

衛研発第 2936 号
平成 14 年 6 月 20 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

[販売名] 塩酸エスモロール、プレビブロック注 100mg

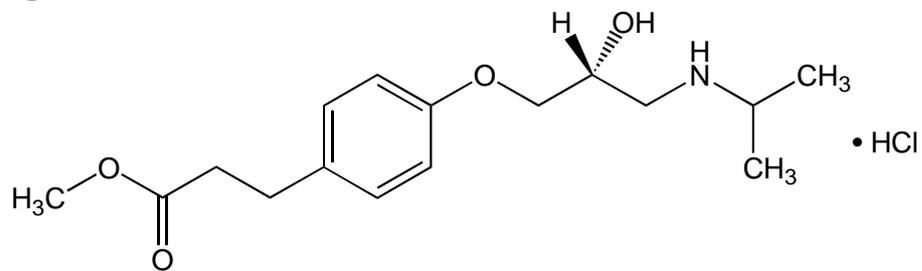
[一般名] 塩酸エスモロール

[申請者] 丸石製薬株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 11 月 21 日 (原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請)

[申請区分] 1 - (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



及び鏡像異性体

分子式：C₁₆H₂₅NO₄•HCl

分子量：331.83

[化学名]

英名：(±)-methyl 3-{4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]phenyl}propanoate monohydrochloride

日本名：(±)-3-{4-[2-ヒドロキシ-3-(イソプロピルアミノ)プロポキシ]フェニル}プロパン酸メチルエステル 一塩酸塩

[審査担当部] 審査第二部

審査結果

平成 14 年 6 月 20 日作成

[販売名] 塩酸エスモロール、プレビブロック注 100mg
[一般名] 塩酸エスモロール
[申請者] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 平成 12 年 11 月 21 日（原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）

[審査結果]

洞性頻脈に関しては、後期第 相試験（資料ト - 3）及び第 相比較試験（資料ト - 4）においてプラセボ群より有意に高い平均徐拍率がみられたことから、本薬の有効性が示されていると判断した。洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈については、臨床試験における有効性評価症例は 1 例のみであったものの、薬理的性質からみて洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈に対する徐拍効果を本薬が有していると期待されること、外国では手術中の上室性頻脈性不整脈一般に対する効能・効果が既に承認されて実際に臨床現場で使用されており、麻酔科領域の代表的な教科書においても手術中の上室性頻脈に対する標準的治療薬の 1 つとして記載されていることを踏まえて、本薬の効能・効果は「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」とするのが妥当と判断した。

安全性に関しては、国内臨床試験において死亡及び重篤な有害事象は認められておらず、また、外国で死亡及び重篤な有害事象の原因となった過量投与を引き起こすおそれのある高濃度製剤（本剤の 25 倍高濃度）は本申請には含まれていないことから、特段の問題はないと判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の条件を付した上で下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

< 効能・効果 > 手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

< 用法・用量 >

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg（塩酸エスモロールとして 1mg/kg）を 30 秒間で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

< 承認条件 >

本剤は海外において術中の上室性頻脈に対して急速静脈内投与後の持続投与が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに持続投与の用法・用量に係る検討を行うこと。

審査報告(1)

平成 14 年 2 月 1 日

1. 申請品目

[販 売 名] 塩酸エスモロール、プレビブロック注 100mg

[一 般 名] 塩酸エスモロール

[申 請 者] 丸石製薬株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 11 月 21 日 (原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請)

[剤型・含量] 1 パイアル (10mL) 中、塩酸エスモロール 100mg を含む

[申請時効能・効果]

手術及び麻酔時における頻拍

[申請時用法・用量]

通常、成人には 1 回 0.1mL/kg (塩酸エスモロールとして 1mg/kg) を 30 秒間で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は米国デュポン社で開発されたβ受容体遮断薬であり、作用時間が短いことを特徴とし、β₁ 受容体選択性が高いとされている (ホ、ヘ項参照)。手術時及び麻酔時においては、麻酔操作や手術侵襲等の刺激により交感神経からのカテコールアミンの一過性の放出が起こり頻脈が起こる可能性がある。β遮断薬は生体内の交感神経のβ受容体に拮抗することで、交感神経の興奮状態を抑え、心拍数及び心収縮力を低下させ、心筋酸素消費量の増加を抑える作用をもつ。本薬は 1986 年に米国において上室性頻脈を効能効果として承認され、その後、術中及び術後の頻拍及び高血圧の効能が追加された。現在では 30 カ国以上で販売されている。

本邦では手術及び麻酔時の頻脈対処における有効性の検討を目的とした治験が実施され、申請に至った。

現在国内において、麻酔時に使用可能な注射用β遮断薬は塩酸プロプラノロールのみであるが、その半減期は平均 2.34 時間 [健康成人男子 5 名に 10mg 静注 (1mg/min) 時、インデラル注射液 2mg 添付文書] であり、短時間作用型の注射用β遮断薬は承認されていない。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本薬は 出発原料に、多段階反応により合成される。その化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR 及び ¹³C-NMR) 及び質量分析により確認された。物理的・化学的性質としては、性状 (外観及びにおい)、溶解性、吸湿性、水溶液の pH、融点、熱分析、解離定数、分配係数、粉末 X 線回折、結晶多形、旋光度、異性体、混在物及び強制分解生成物が調べられ

ている。なお、個々の光学異性体（d-エスモロール及びl-エスモロール）の物理化学的性質は調べられていない。

原薬の規格及び試験方法としては含量、性状（外観、におい、溶解性及び旋光性）確認試験（紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び ） pH、融点、純度試験（重金属、類縁物質）乾燥減量、強熱残分及び定量法が設定されていた。

製剤の規格及び試験方法としては含量、性状（色及び澄明性、におい並びに浸透圧比）確認試験（及び紫外吸収スペクトル） pH、純度試験（類縁物質）実容量試験、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び定量法が設定されていた。

審査センターは、クロマトグラフ法を適用した試験方法での分析法バリデーションにおける室内再現精度の検討にあたり、変動要因の内容とその組み合わせについて説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。クロマトグラフ法を適用した試験は、原薬及び製剤における純度試験（類縁物質）及び定量法並びに標準品の純度試験（類縁物質）である。これらの試験においては室内再現精度におけるランダムな変動要因として試験日のみを検討していた。当初これらの試験を特定の試験者及び分析機器の組み合わせによってのみ行う予定であったことから、試験者及び分析機器はランダムな変動要因ではないと考えていたためである。しかし、ICHの分析法バリデーションガイドライン〔分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目：平成7年7月20日 薬審755号、実施方法：平成9年10月28日 医薬審338号）〕によると変動要因の検討が不十分であることから、試験日以外に試験者、装置及びカラムを加えて再度検討した。提出された資料を検討した結果、これらの評価法が妥当であると審査センターは判断し、了承した。

審査センターは原薬の に対する溶解性の試験の実施及び純度試験における試験の設定について尋ねた。申請者は に関しては他の試験に用いていないこと及び に関しては製造工程において の混入が考えられないことからこれらの規定を削除すると回答した。審査センターはこれらの回答を妥当と考え、了承した。

審査センターは、このほか原薬の pH、類縁物質 残留溶媒 及び製剤の含量の各規格値に関して実測値をもとに再考するように求めたところ、申請者より新たに適切な規格値が設定されたため、これを了承した。

八. 安定性に関する資料

原薬の安定性は、性状（外観、におい、旋光性）確認試験（紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、 ） pH、融点、純度試験（溶状、重金属、類縁物質、 ）乾燥減量、強熱残分及び含量を試験項目として長期保存試験〔25、60%RH、暗所、ポリエチレン袋（密閉）/ミニチュアファイバードラム、36カ月（1ロット、海外で実施）24カ月（2ロット、海外で実施）12カ月（3ロット、国内で実施）〕加速試験〔40、75%RH、暗所、ポリエチレン袋（密閉）/ミニチュアファイバードラム、6カ月〕及び苛酷試験〔温度及び湿度；50又は60、75%RH、暗所、無色ガラス瓶（密栓又は開栓）6週間：光；25、1200lux（D₆₅ランプ）無色ガラスシャーレ（開放）6週間（総照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上）〕が実施されている。苛酷試験の温度及び湿度に対する安定性については、50、75%RHの条件下、

密栓して保存した原薬では全ての測定項目において経時的变化がほとんど認められず安定であったが、50 又は 60 、75%RH 下、開栓して保存した原薬では吸湿による潮解、pH の低下、類縁物質の増加及び含量の低下が認められた。以上のことから、原薬は吸湿しなければ においても安定であることが明らかとなった。苛酷試験の光に対する安定性、加速試験及び長期保存試験については、いずれの測定項目においても経時的变化はほとんど認められず安定であった。なお、原薬の有効期間は長期保存試験が継続中であることから、暫定的に 2 年とされた。

製剤の安定性は、性状（外観、におい、浸透圧比）確認試験（ 紫外吸収スペクトル、 ） pH、純度試験（類縁物質、 ） 実容量試験、エンドトキシン試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び含量を試験項目として長期保存試験 [25 、60%RH、暗所、倒立、無色バイアル（密栓）紙箱入り、24 カ月] 加速試験 [30 、60%RH 又は 40 、75%RH、暗所、倒立、無色バイアル（密栓）紙箱入り、6 カ月] 苛酷試験 [温度及び湿度 ; 50 又は 60 、75%RH 又は 8%RH、暗所、倒立、無色バイアル（密栓）紙箱入り、3 カ月 : 光 ; 25 、1200lux (D₆₅ ランプ) 横倒し、無色バイアル(密栓) 6 週間(総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上)] が実施されている。各試験において、類縁物質の増加、 の増加及び含量の低下が認められた。また、加速試験及び光により苛酷試験では規格設定を行っていない類縁物質のわずかな増加 が認められた。以上の結果より、製剤の有効期限は 2 年とされた。

審査センターは原薬及び製剤の貯法に関して、適切に設定されていると判断している。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はマウス、ラット及びイヌを用いて実施された。

単回静脈内投与による概略の致死量はマウスでは雄で 60mg/kg、雌で 80mg/kg、ラットでは雌雄共に 80mg/kg、イヌでは雌雄共に 30mg/kg であった。

反復投与毒性試験はラット及びイヌを用いて、4 週間反復静脈内投与にて実施された。主な毒性所見として、ラットでは 40mg/kg/日で一過性の一般状態の変化（よろめき歩行及び腹臥等）が、20mg/kg/日以上で自発運動の減少が認められた。イヌでは 20mg/kg/日で一過性の一般状態の変化（よろめき歩行、腹臥、四肢の伸展・硬直を伴う横臥、呼吸数の減少、尿あるいは糞の失禁及び昏睡等）がみられ、死亡例（雌 1 例）も認められた。4 週間反復投与における無毒性量はラット、イヌ共に 10mg/kg/日であった。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて、静脈内投与にて実施された。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雌雄親動物において 40mg/kg/日で自発運動の減少、腹臥、四肢脱力及び呼吸数の減少等が認められ、雄では死亡例（2 例）もみられたが、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は雌雄親動物の一般毒性に対して 20mg/kg/日、雌雄親動物の生殖能及び次世代に対して 40mg/kg/日と推定された。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、母動物において 40mg/kg/日ではよろめき歩行、腹臥及び呼吸数の減少が、20mg/kg/日以上で自発運動の減少が認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 10mg/kg/日、母動

物の生殖能及び次世代に対して 40mg/kg/日と推定された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験では、母動物において 40mg/kg/日によるめき歩行、尿失禁、横臥、後弓反射及び呼吸数の減少等がみられ、死亡例（2 例）も認められたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 20mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代に対して 40mg/kg/日と推定された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、母動物において 40mg/kg/日の 1 例で呼吸数の減少及び四肢脱力がみられ、死亡したが、生殖能及び次世代の発生に対する影響はないと推察された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 20mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代に対して 40mg/kg/日と推定された。

審査センターはラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験の出生児 F₁ のオープンフィールド試験において、40mg/kg/日で排尿回数増加がみられているが、本薬投与の影響と判断しなかった理由について説明を求めた。これに対し、申請者からは、40mg/kg/日の雌では対照群と比較して有意な高値を示したが、異常排尿を示す個体は認められなかったこと、背景データ ± 2SD の範囲内の変化であること及び同群の雄では変化がみられていないことから偶発的所見と判断したとの回答がなされ、これらの回答を審査センターは了承した。

遺伝毒性試験に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。その結果、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の代謝活性化系存在下において陽性結果が得られた。しかし、陽性と判断された濃度（3,300µg/mL 以上）は細胞毒性が予想される処理濃度であり、細胞毒性と関係した非特異的な作用であることが推察されること、及び十分高用量（45mg/kg）まで検討されたマウスを用いた小核試験が陰性であることを考慮に入れると、本薬が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

がん原性試験及び依存性試験は実施されていない。

局所刺激性に関しては、ウサギ血管及び血管周囲刺激性試験が実施され、いずれも刺激性は軽度であった。

抗原性に関しては、能動的全身性アナフィラキシー試験及び同種受身皮膚アナフィラキシー試験が実施され、いずれも陰性であった。

光学異性体、代謝物、類縁物質及び分解生成物の一般毒性に関しては、光学異性体のラット及びイヌ単回静脈内投与毒性試験、代謝物のマウス及びラット単回静脈内投与毒性試験並びにラット反復静脈内投与毒性試験、類縁物質のマウス単回静脈内投与毒性試験、分解生成物のマウス単回静脈内投与毒性試験が実施された。その結果、いずれの試験においても毒性は原薬と同程度あるいは弱いと考えられ、規格値内における安全性は問題ないものと推察された。また、遺伝毒性に関しては、代謝物、類縁物質及び分解生成物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、類縁物質 D の代謝活性化系非存在下において、一部陽性の結果が得られた。しかし、代謝活性化系存在下で陰性であること及び当該類縁物質の規格値を考慮すると、本薬が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低いと推察された。

ホ. 薬理作用に関する資料

(1) 提出された資料の概略

効力を裏付ける試験

1) β 受容体遮断作用

本薬の β 受容体遮断作用及び β 受容体選択性については、既存の β 遮断薬との比較検討が行われた。

モルモット摘出右心房 (β_1 受容体) 標本において、本薬を競合的拮抗薬と仮定したときの pA_2 値は 6.82 (Schild plot の傾きは 0.83 で 1 と有意差あり) であり、モルモット気管 (β_2 受容体) 標本における pA_2 値 5.18 (Schild plot の傾きは 0.99) と比べて約 40 倍高い親和性を示すとされた。さらに、ラットの心臓 (β_1 受容体)、肺 (β_2 受容体) 及び大脳 (α_1 及び α_2 受容体) の粗膜標本を用いた受容体結合実験において本薬の各受容体に対する選択性を検討した結果、本薬の β_1 受容体に対する K_i 値は $5.17\mu\text{M}$ であるのに対して、 β_2 、 α_1 及び α_2 受容体に対する K_i 値はそれぞれ 11.5、218.6 及び $127.2\mu\text{M}$ であり、 α_1 及び α_2 受容体に比べて β_1 受容体に選択的であることが示唆されたとしている。また、 β_2 受容体に対する K_i 値/ β_1 受容体に対する K_i 値は本薬は 2.23 であり、酒石酸メトプロロールの 1.07 とほぼ同程度であった。なお、本薬の β_3 受容体に対する親和性については検討されていない。

In vivo における本薬 (30、100、 $300\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、静脈内持続投与) の β 受容体遮断作用については臭化ヘキサメトニウムを投与して自律神経を遮断したイヌ (ペントバルビタール麻醉下) を用いて検討された。イソプロテレノールで誘発した心拍数増加作用及び張力から求めた右心室収縮力増加作用の用量作用曲線を、本薬は右方に平行移動した。また、塩酸プロプラノロール (10、30、 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 、急速静脈内投与) も用量作用曲線を右方に平行移動した。

2) 作用持続性 (へ項参照)

本薬の作用の持続性については、イソプロテレノールの静脈内投与により誘発されたイヌ (ペントバルビタール麻醉下) の心拍数増加作用に対する作用を指標に検討され、本薬 10、30 及び $100\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の 180 分間持続静脈内投与により心拍数増加が抑制された (抑制率: 34.1、53.9 及び 79.5%)。投与終了後に作用は消失し、薬物投与終了直後の心拍数増加抑制作用を 100%とした場合、50%回復に要する時間はそれぞれ 11.3、11.8 及び 11.6 分であった。一方、本薬 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ を急速静脈内投与した場合は、投与 1 及び 3 分後の抑制率はそれぞれ 69.3 及び 69.5%、 $300\mu\text{g}/\text{kg}$ では 63.4 及び 69.0%、 $1,000\mu\text{g}/\text{kg}$ では 101.0 及び 107.2%であった。本薬投与終了後、抑制作用は減弱し、薬物投与終了後の最大心拍数増加抑制作用を 100%とした場合の 50%回復に要する時間は本薬 100、300 及び $1,000\mu\text{g}/\text{kg}$ の急速投与ではそれぞれ 9.5、10.5 及び 15.5 分であった。両投与方法を単純に比較はできないが、いずれの濃度においても 180 分間持続投与及び急速静脈内投与した場合に、本薬投与終了後の作用持続性に顕著な差はなく、速やかに作用は消失するとされた。

3) 心筋刺激伝達系に対する作用

本薬の心筋刺激伝達系に対する作用は、ウサギ洞房結節・房室結節標本及びイヌのプルキンエ線維によりデュポン社において検討された [FDA 申請資料 (資料番号 100-81-00632) NDA19-386]

ウサギ標本において、本薬 $1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-4}\text{M}$ の単独投与により、洞房結節の拍動間隔が 6~15%短縮されたが、 $1 \times 10^{-3}\text{M}$ では拍動間隔を約 35%延長させた。本薬の単独投与により認められた拍動間隔短縮作用は本薬の内因性交感神経刺激作用 (ISA) によると説明さ

れた。ノルエピネフリン (0.2 μ g/mL) による拍動間隔の短縮作用に対し、本薬 1×10^{-6} M では 78% 拍動間隔を延長させた。

ウサギ標本を 300 及び 350 ミリ秒の刺激間隔で刺激したとき及び有効不応期の房室結節伝導時間に対して、本薬の単独投与では 1×10^{-5} M まで影響が認められなかったが、 1×10^{-4} M 以上の濃度では延長が認められた。ノルエピネフリン (0.1 ~ 0.2 μ g/mL) により短縮された房室結節伝導時間は、標本を刺激間隔 300、250 ミリ秒間隔で刺激したとき及び有効不応期において、本薬 1×10^{-7} M 投与により短縮が認められたが、本薬 1×10^{-6} M 投与により延長した。この短縮の理由は早い刺激間隔による心筋の興奮と本薬の ISA が相加的に作用した結果と説明された。また、本薬が洞房結節及び房室結節の刺激伝導に直接作用を及ぼす濃度 (1×10^{-4} M 以上) と β 遮断作用 ($1 \times 10^{-7} \sim 1 \times 10^{-6}$ M) を示す濃度との間に約 100 倍の乖離があったことから、本薬の抗不整脈作用 (頻脈抑制) は β 遮断作用によると説明された。

イヌの右心室から摘出したプルキンエ線維について、本薬は 1×10^{-7} 及び 1×10^{-6} M で静止膜電位 (RMP) を上昇させたが、 1×10^{-3} M では抑制した。なお、本薬による RMP の上昇は ISA による可能性があると考えられた。また、本薬 1×10^{-4} M で活動電位振幅 (APA)、最大立ち上がり速度 (V_{max})、50% 及び 100% の再分極時の活動電位持続時間 (AP₅₀、AP₁₀₀) を抑制した。ノルエピネフリン (0.2 ~ 0.5 μ g/mL) で誘発されたプルキンエ線維自発拍動は、本薬 1×10^{-7} M で 13% 減少し、 β 遮断作用を示した。臨床用量である本薬 1mg/kg を急速静脈内投与した場合の最大血中濃度は約 1 μ g/mL (3×10^{-6} M) であり、これは心筋刺激伝導に影響を及ぼす濃度の 1/30 以下であることから、臨床において本薬が心筋刺激伝導系に影響を及ぼす可能性は低いと説明された。

4) 内因性交感神経刺激作用

本薬の内因性交感神経刺激作用 (ISA) については、レセルピン処理でカテコールアミンを枯渇させたモルモットの摘出右心房標本を用いて検討され、薬物作用前の摘出右心房の自発拍動数を 100% としたときの拍動数の変化率を指標として、検討したところ、本薬は $3 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5}$ M で投与前に比べ心房の拍動数を増加 (1×10^{-6} M で最大 102.4%) させた。ISA を有するとされている塩酸アセプトロール及びピンドロールは、それぞれ 1×10^{-5} M で最大 106.5%、 3×10^{-5} M で最大 112.3% に増加させたことから、本薬が ISA を有する可能性が示唆されたとしている。ISA をもたないとされる塩酸プロプラノロール及び酒石酸メトプロロールでは拍動数増加作用は認められなかった。

5) 膜安定化作用

本薬の膜安定化作用 (局所麻酔作用、MSA) については、モルモットに薬物を点眼し、角膜をブタ毛で刺激した際に生じる角膜反射の消失を指標に検討され、本薬の 5 及び 10% 液で MSA が認められた。塩酸プロプラノロール及び塩酸プロカインは、それぞれ 0.2 及び 1% で MSA を示した。

6) 心行動態に対する作用

本薬の心行動態に対する作用は、無麻酔犬、セボフルラン麻酔犬、プロポフォール麻酔犬及びニューロレプト麻酔犬を用いて検討された。

無麻酔犬において、本薬 (0.3、1、3mg/kg) を急速静脈内投与したとき、呼吸数、血圧及び心拍数に対して影響を及ぼさなかったが、3mg/kg で PR 時間を投与 5 ~ 30 分に最大

22%延長させた。本薬は、血漿中ノルエピネフリン及びエピネフリン濃度を変化させなかったが、ドパミン濃度をいずれの用量でも減少させた。なお、本薬の全血中濃度は、投与後1分において、0.3mg/kgで0.131及び0.114 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1mg/kgで0.206~0.558 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、3mg/kgで1.34~2.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与後15分で定量限界(0.101 $\mu\text{g}/\text{mL}$)以下となった。

セボフルラン麻酔犬において、麻酔による血圧及び心拍数に影響はなかったが、本薬(0.3、1、3mg/kg)の急速静脈内投与により、心拍数は投与15分後まで最大14%減少し、血圧は投与直後に収縮期血圧が9~31%、拡張期血圧が15~37%減少し、大腿動脈血流量も20~52%減少した。本薬の1及び3mg/kg投与で、腎動脈(30及び23%)、胸部大動脈血流量(37及び38%)が減少し、3mg/kgでPR時間が12%延長し、QT_cが最大10%短縮した。

プロポフォール麻酔犬では、麻酔による血圧及び心拍数に影響はなかったが、本薬1mg/kg投与は、心拍数を最大16%、大動脈血流量を最大40%、胸部大動脈血流量を最大18%減少させ、全身末梢血管抵抗を最大24%上昇させ、PR時間を最大13%延長した。

ニューロレプト麻酔犬において、麻酔による血圧及び心拍数には影響はなかったが、本薬1mg/kg投与は心拍数を最大17%、大腿動脈血流量を最大17%、冠動脈血流量を最大26%それぞれ減少させ、PR時間を最大16%、QT時間を最大16%延長させた。

なお、いずれの麻酔犬においても、血漿中カテコラミン濃度は一定した値を示さなかったため、評価し得るデータはなく、また、麻酔下での本薬の全血中濃度は無麻酔下より高い傾向を示した。

本薬の心行動態に対する作用は麻酔下で生じやすかったが、麻酔薬は交感神経や中枢神経に作用し、心行動態の恒常性を抑制していると考えられ、本薬の β 受容体遮断作用が心行動態に対する作用として反映されたものと考察された。

7) 不整脈モデルに対する作用

本薬の抗不整脈作用は、実験的不整脈モデル(イヌにおけるイソプロテレノール誘発頻脈モデル、電気刺激誘発頻脈モデル及びハロタン-エピネフリン誘発頻脈モデル)を用い検討された。

ペントバルビタール麻酔犬において、イソプロテレノールにより誘発された心拍数増加に対して、本薬(12.5、25、50、100、200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)を20分間隔で増量しながら持続静脈内投与すると、用量に依存して抑制作用を示し、本薬の50%抑制用量は35.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ であった。塩酸プロプラノロール(0.25、0.5、1、2、4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)を60分間隔で持続静脈内投与したときの50%抑制用量は2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ であった。

ペントバルビタール麻酔犬の右星状交感神経節後神経を電気刺激することにより誘発される心拍数の増加に対して、本薬(30、100、300、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$)の静脈内投与は、用量に応じて抑制作用を示し、50%抑制用量は249 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。塩酸プロプラノロールの心拍数50%抑制用量は48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

ハロタン麻酔犬にエピネフリンを持続静脈内投与することにより誘発される頻脈及び不整脈に対して、本薬(10、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)の急速静脈内投与、又は持続静脈内投与(1、10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)では抑制作用を示し、不整脈比(20秒間あたりの心拍数に占める不整拍数)も低下した。なお、塩酸プロプラノロール及び塩酸ベラパミルにおいても、それぞれ30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び30、300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で頻脈及び不整脈に対して抑制作用が認められた。

8) 心筋梗塞モデルに対する作用

本薬の実験的心筋梗塞モデルにおける薬理作用は、ペントバルビタール麻酔犬の左冠動脈を3時間閉塞後、3時間再灌流することにより引き起こされた急性心筋梗塞モデルを用い検討された。本薬(0.3、1、3mg/kg)を閉塞直前及びその後の閉塞期間及び再灌流期間を通じて20分間隔で(18回)急速静脈内投与することにより心拍数は減少し、6時間の反復投与においてほぼ一定の作用が維持された。平均血圧は経時的に減少し、Rate Pressure Product(RPP:心拍数と平均血圧の積、心筋酸素消費量の指標)は減少した。本薬1及び3mg/kg投与群並びに塩酸プロプラノロール3mg/kg投与群の梗塞率(虚血域に対する梗塞域の割合)は生理食塩液(42.1%)のときと比べてそれぞれ18.8及び12.4%並びに16.3%と有意に減少し、心筋梗塞の進展が抑制される可能性が示唆されたとしている。本薬により心筋組織血流量は有意な変化を示さなかったことから、梗塞率の低下は本薬の β 遮断作用による心拍数の減少及びRPPの減少に基づく作用であると考察された。

9) 糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響

本薬(0.3及び1mg/kg)の糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響については、イソプロテレノール非負荷及びイソプロテレノール負荷ペントバルビタール麻酔犬(麻酔前一日夜絶食)を用い検討された。いずれの条件下においても本薬は、血糖値、インスリン濃度、レニン活性、乳酸/ピルビン酸比及び遊離脂肪酸濃度に有意な影響を及ぼさなかったことから、本薬は糖・脂質代謝及びレニン活性に及ぼす影響が少ないとされた。

10) 他薬との併用作用

麻酔薬及び筋弛緩薬が本薬の β 受容体遮断作用に及ぼす影響については、モルモット摘出心房標本において、右心房の拍動数を50%増加させるのに必要な塩酸イソプロテレノールの濃度 EC_{50} 値(Pre)と本薬単独あるいは吸入麻酔薬通気下又は筋弛緩薬存在下に本薬を作用させた状態での塩酸イソプロテレノールの EC_{50} 値(Post)を求め、Post/Pre値で比較して検討した。吸入麻酔薬であるセボフルラン及びイソフルラン、筋弛緩薬である塩化サクシニルコリン、臭化ベクロニウム及び塩化d-ツボクラリンは、本薬との併用投与により、本薬単独投与の場合とPost/Pre値に差が認められなかったことから、本薬の β_1 受容体遮断作用に影響を及ぼさないことが示唆されたとしている。さらに、本薬の筋弛緩薬の筋弛緩作用に及ぼす影響が検討され、モルモット横隔膜標本の電気刺激による収縮反応に対して、脱分極性筋弛緩薬である塩化サクシニルコリン及び非脱分極性筋弛緩薬である塩化d-ツボクラリンは筋弛緩作用を示し、本薬($3 \times 10^{-5}M$)は塩化サクシニルコリンの筋弛緩作用を減弱した。

降圧薬との併用作用による本薬の β 遮断作用に及ぼす影響は、モルモット摘出右心房標本を用い検討され、カプトプリル($1 \times 10^{-4}M$)存在下に本薬($3 \times 10^{-6}M$)を作用させたときのPost/Pre値は、本薬単独によるPost/Pre値と有意な差が認められなかった。ニカルジピン($1 \times 10^{-8}M$)存在下に本薬($3 \times 10^{-6}M$)を作用させたときのPost/Pre値は17.41であり、本薬単独による11.76と比較して有意な差が認められ、ニカルジピンは本薬の β 遮断作用を増強することが示唆されたとしている。

11) 主代謝物の β 受容体遮断作用

本薬の主代謝物(ASL-8123)の β 受容体遮断作用については、デュポン社において*in vitro*及び*in vivo*で本薬と比較検討された(J Cardiovasc Pharm 11: 187-192, 1988)。モルモット摘出右心房標本において、ASL-8123は塩酸イソプロテレノールによる拍動数増加濃度に関する

る濃度作用曲線を濃度依存的に抑制し (pA_2 値: 3.73) β_1 遮断作用が認められたが、本薬の β_1 遮断作用に関する pA_2 値は 6.82 であり、ASL-8123 の作用は本薬の 1/1,000 以下であった。また、迷走神経を切断したペントバルビタール・バルビタール併用麻醉犬に ASL-8123 を累積的に静脈内投与したとき、508 及び 1,020mg/kg では心拍数が約 15 及び約 22 拍/分減少し、拡張期血圧は有意に減少した。同モデル動物においてイソプロテレノール誘発の心拍数増加及び拡張期血圧低下作用を検討したところ、ASL-8123 の 12.8 ~ 1020mg/kg (累積投与量) 静脈内投与により用量依存的に心拍数増加を抑制し、252mg/kg 以上で拡張期血圧低下作用を抑制したが、いずれの作用も本薬の作用の 1/1,000 以下であった。

12) 光学異性体 (d-エスモロール及び l-エスモロール) の β 受容体遮断作用

d-及び l-エスモロールの β 受容体遮断作用について、モルモット摘出心房標本を用い検討したところ、 pA_2 値は、d 体では 6.07、l 体では 7.36、本薬では 7.12 であり、 β_1 遮断作用は同程度であった。また、摘出気管標本における pA_2 値は、l 体で 5.53、本薬で 5.41 であったが、d 体は $1 \times 10^{-4}M$ においても気管弛緩作用を抑制しなかった。さらに、*in vitro* のラット粗膜分画を用いた受容体選択性について、 β_1 、 β_2 、 α_1 、 α_2 各受容体に対する d 体の K_i 値は 57.9、100.6、202.7、149.6 μM 、l 体の K_i 値は 3.1、5.8、95.8、157.3 μM であった。しかし、*in vivo* 試験において、ラットに d 体及び l 体を静脈内投与した試験では、10mg/kg 投与時における心拍数の低下は d 体が最大 72 拍/分、l 体が最大 87 拍/分であり、大きな差は認められなかった。また、受容体選択性について、本薬と同様に *in vitro* で検討され、 β_1 及び β_2 受容体に対する親和性は l 体 > 本薬 > d 体の順に高く、 β_1/β_2 比より算出した心臓選択性は、本薬 > l 体 > d 体の順に高かった。 α_1 及び α_2 受容体に対する親和性はいずれも弱かった。

一般薬理試験

本薬の一般薬理試験として、一般症状・中枢神経系及び体性神経系に及ぼす影響、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響、呼吸・循環器系に及ぼす影響、消化器系に及ぼす影響、水電解質排泄に及ぼす影響及び血液系に及ぼす影響について検討された。

主代謝物 (ASL-8123) の一般薬理試験として、一般症状・中枢神経系及び体性神経系に及ぼす影響、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響、呼吸・循環器系に及ぼす影響、消化器・水電解質・溶血作用について検討された。

光学異性体である d 体、l 体の一般薬理試験について、一般症状及び体性神経系に及ぼす影響、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響、呼吸・循環器系に及ぼす影響、溶血作用について検討された。

高濃度の投与により、モルモット摘出回腸のアセチルコリン及びヒスタミンに対する収縮作用の抑制作用 (本薬: 3×10^{-5} 及び $3 \times 10^{-4}M$ 、d 及び l 体: $3 \times 10^{-4}M$)、ラット摘出輸精管のノルエピネフリンによる収縮の抑制作用 (本薬: $3 \times 10^{-3}M$)、ラット摘出子宮の自動収縮高及び収縮頻度の抑制作用 (本薬: $3 \times 10^{-4}M$ 以上)、オキシトシンによる摘出子宮の収縮の抑制作用 (本薬: $3 \times 10^{-4}M$ 、主代謝物: $3 \times 10^{-5}M$ 以上)、ラット摘出大動脈のノルエピネフリン収縮に対する弛緩作用 (本薬: $3 \times 10^{-4}M$ 以上、主代謝物: $3 \times 10^{-3}M$) が観察されている。また、呼吸・循環器系に及ぼす影響については、1、3 及び 10mg/kg が本薬 (麻醉イヌ)、2.5 から 20mg/kg が d 及び l 体 (麻醉ラット) で検討されたが、いずれも β 受容体

遮断作用に由来すると考えられる作用（心拍数の減少、一過性の血圧低下及び血流量の減少等）以外に特記すべき作用は認められていない（ただし、拡張期血圧についてはd体は作用を示さなかった）。主代謝物は100mg/kgで麻酔ラットの呼吸数と血圧を低下させたが心拍数には影響しなかった。また、本薬は $3 \times 10^{-2}M$ 、主代謝物は $1 \times 10^{-2}M$ で溶血作用が認められている。

(2) 審査センターでの審査の概略

審査センターは、主に以下の内容について検討した。

審査センターは、 α 受容体及び β 受容体以外の受容体やイオンチャネル等に対する本薬及び主代謝物の作用について説明を求めた。申請者は、本薬及び主代謝物の両受容体以外に対する作用は検討しておらず、また、文献検索を行ったが該当する論文はなかったため、一般薬理試験の結果等から類推される事例について、以下のように説明した。本薬は、5%（0.15M）以上の濃度で膜安定化作用を有する（Naチャネルに対する作用を反映していると考えられる） $10^{-4}g/mL$ （ $3 \times 10^{-4}M$ ）以上の濃度で血管弛緩作用を示す（Caチャネルに対する作用を反映すると考えられる） $1 \times 10^{-4}M$ 以上で観察されるウサギ洞房結節・房室結節標本に対する直接作用（Naチャネル及びCaチャネルに対する作用を反映していると考えられる）ヒスタミン及びアセチルコリンによる回腸の収縮反応をそれぞれ $10^{-4}g/mL$ （ $3 \times 10^{-4}M$ ）及び $10^{-5}g/mL$ （ $3 \times 10^{-5}M$ ）で抑制する。以上の作用は高濃度においてのみ観察されることから、これらの受容体やイオンチャネルに関する本薬の作用は弱く結合親和性は α 又は β 受容体に比べて低いと考えられる。また、主代謝物は本薬に比べ β_1 受容体に対する作用は約1/400であり（Arzneim-Forch Drug Res 45: 536-541, 1995）一般薬理試験等の結果においても β 遮断作用以外の作用は認められないことから、その他の受容体やイオンチャネルに対する結合親和性は低いことが推察される。

本薬の β_1 受容体の選択性に関しては、 K_i 値を指標として β_2 受容体と比較した β_1 受容体選択性は2倍程度であり、 pA_2 値で比較した場合は約44倍であり、 pA_2 値の比較と K_i 値の比較に相関性が認められていないことについて、審査センターは説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。 pA_2 値と K_i 値それぞれから心臓選択性（ β_1 受容体選択性）を比較した結果が異なることについては、試験方法が異なること（モルモット摘出標本ではイソプロテレノール誘発作用に対する阻害作用、ラット粗膜標本を用いた検討では放射活性リガンドの受容体に対する阻害作用を検討） β 受容体として用いた組織が異なること（モルモット摘出右心房及び気管標本、ラット心筋及び肺粗膜標本） β_1 及び β_2 の混在した標本があったこと等によると考えられる。用いた動物の種差については差が少ないと考えられることから（Biochem Pharmacol 37: 203-208, 1998）用いた組織標本の違いを含む試験方法の違いについて調査した結果、組織レベルに比して受容体結合試験における心臓選択性は低値を示すことが報告されており（J Pharmacol Exper Therap 254: 204-211, 1990、Jap J Pharm 50: 93-100, 1990）、提出した結果と類似している。 β 遮断作用における心臓選択性（右心房/気管比）及び受容体結合試験における心臓選択性について塩酸プロプラノロール（非選択的 β 受容体遮断薬）塩酸アテノロール（ β_1 受容体選択的遮断薬）等の β 遮断薬と比較すると、本薬が最も選択性が高かった。

さらに、審査センターはヒト受容体に対する本薬及び代謝物の β 受容体遮断活性及び親

和性について説明を求めたところ、申請者は、本薬及び代謝物のヒト受容体に対する当該作用は検討しておらず、報告もなかったが、既存のβ遮断薬（塩酸アテノロール、塩酸メトプロロール）では報告があり、β₁及びβ₂受容体に対する遮断活性及び親和性には種差が認められていない（Biochem Pharmacol 37: 203-208, 1998）と回答した。

審査センターは、MSA について臨床使用における血中濃度と比較して説明するよう求めたところ、申請者はMSA が認められた濃度である5%（0.15M）は、臨床用量を投与したときの最高血中濃度（約1μg/mL）の約50,000倍以上に相当することから、臨床用量で本作用が発現する可能性は低いと考えると回答した。

審査センターは、本薬の心行動態に対する作用のイヌを用いた検討における、麻酔の違いによる薬理作用及び作用消失時間の差について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。いずれの麻酔薬投与下においても投与直後より投与15分後まで心拍数は低下し、投与後30分までに回復した。麻酔深度等によっても消失時間が影響されることから、差を厳密に比較はできないが、少なくとも心拍数の抑制作用等は麻酔薬により大きな影響は認められないと考える。セボフルラン麻酔では他の2種類の麻酔薬より心拍数の低下作用が若干弱い傾向を示したが、投与前の心拍数の値はセボフルラン群が最も低かったことから、心拍数の投与前値の違いが原因の1つと考える。また、心行動態に対して、いずれの麻酔薬を投与した場合も血圧や血流量の低下、全身血管抵抗の上昇が認められ、麻酔薬の違いによる顕著な差は認められなかった。さらに、審査センターは、作用消失時間については持続静脈内投与により検討されていることから、30秒の急速静脈内投与を行った場合との相違について説明を求めた。申請者は、イソプロテレノール誘発頻脈に対して本薬100、300及び1,000μg/kgを急速静脈内投与した場合、その頻脈抑制作用は用量により異なったが（投与3分後において、69.5、69及び107.2%）、いずれの場合も時間と共に作用が減弱し、薬物投与終了後の最大心拍数増加抑制作用を100%として50%回復に要する時間は9.5、10.5及び15.5分であり、持続静脈内投与の場合とも大きな差はなかったと説明した。

審査センターは提出された資料及び上記の回答から、本薬の薬効薬理試験及び一般薬理試験に関して特段の問題はないと判断した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体、標識体（¹⁴C）が用いられた。ヒト及び動物の生体試料中の未変化体（ラセミ体、光学異性体）及び主代謝物（ASL-8123）の測定は高速液体クロマトグラフ法により行った。

(1) 動物における成績

吸収

ラットに¹⁴C-標識体10、20及び40mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体は投与2分後で検出限界（0.5μg equiv./mL）以下となり、ASL-8123が血漿中総放射能の約80%を占めた。イヌに¹⁴C-標識体1又は10mg/kgを単回静脈内投与したとき、血漿中放射能は2相性の消失を示した。10mg/kg投与時の血漿中未変化体は約3分の半減期で速やかに消失し、血漿中ASL-8123は投与28分後にC_{max}に達し、半減期は約0.8時間〔分布相、

$T_{1/2}(\alpha)$] 及び 4.2 時間 [消失相、 $T_{1/2}(\beta)$] であった。ラットに ^{14}C -標識体 20mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与したとき、最終投与 5 分後の血漿中放射能濃度は初回投与時の値の 1.1 倍であり、AUC は単回投与時の値と差はなかった。

分布

ラットに ^{14}C -標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したとき、腎臓及び肺に特に高い放射能を認め、副腎、甲状腺、膵臓、ハーダー腺、下垂体、肝臓及び小腸では比較的高い放射能分布を示し、心臓中の放射能は、全血中の約 2 倍の濃度で推移した。投与 24 時間後には、大腸以外の臓器・組織中放射能濃度は検出限界付近まで低下した。全身オートラジオグラフィでも摘出臓器での組織分布と同様な成績が得られた。また、投与 5 分後に膀胱尿に放射能が観察され、尿中への放射能の排泄は速やかであると考えられた。妊娠ラットに ^{14}C -標識体 20mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 20 分の胎児への放射能の分布は、投与量の 0.07% 以下 (胎児 1 匹あたり) であった。

ラット及びイヌの *in vitro* における血清蛋白結合率は、本薬で 27.3 ~ 35.9% (0.2 ~ 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、ASL-8123 で 2.9 ~ 5.0% (0.5 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) であった。 ^{14}C -標識体をラットに 20mg/kg 又はイヌに 10mg/kg 静脈内投与したとき、放射能の全血/血漿比は 0.74 ~ 1.14 又は 0.73 ~ 1.48 であり、イヌにおいて投与 2 ~ 10 分の未変化体の全血/血漿比は 1.32 ~ 1.39 であった。

代謝

本薬は、血液中エステラーゼにより速やかに ASL-8123 に代謝され、ASL-8123 はほとんど代謝を受けずに尿中に排泄されることが考えられた。ラットへの 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与による肝薬物代謝酵素活性への影響について、本薬群と対照群 (生理食塩水) との間で差は認められなかった。

排泄

^{14}C -標識体をラットに 20mg/kg 又はイヌに 1mg/kg で静脈内投与したとき、ラットでは投与後 1 日までに尿中に約 95%、糞中に 5 ~ 10% が、イヌでは投与後 3 日までに尿中に 94.3%、糞中に 3.5% が回収された。投与後 1 日までに尿中に回収された放射能に占める ASL-8123 量は、ラット及びイヌで約 88 及び 75% であった。ラットでは放射能の排泄に雌雄差及び反復投与の影響は認められないとされた。胆管カニューレ処置を施したラットに ^{14}C -標識体 20mg/kg を単回静脈内投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中への放射能の回収は、投与量の 1.8、89.0 及び 1.4% であった。授乳中ラットに ^{14}C -標識体 20mg/kg を静脈内投与後 24 時間までの乳汁中放射能濃度は血漿中濃度の 2.8 ~ 7.9 倍であった。

光学異性体の動態

イヌに ^{14}C -標識体 10mg/kg を静脈内投与したとき、全血中未変化体 AUC は d 体が l 体の 1.6 倍、消失半減期は l 体で 1.5 分、d 体で 2.5 分であった。イヌ及びヒト全血に光学異性体添加時 (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の未変化体の消失半減期は、イヌでは l 体で 13.7 分、d 体で 18.7 分であり、ヒトでは光学異性体間で差はみられず 33 ~ 35 分であった。イヌ及びヒト全血中において光学異性体間の相互変換は認められないと考えられた。ラットに ^{14}C -標識体 20mg/kg を静脈内投与したとき、心臓中の光学異性体の濃度推移に差は認められなかった。

薬物相互作用

セボフルラン及びプロポフォル麻酔下のイヌにおいて、全血中未変化体濃度は無麻酔時に比べ 2 ~ 3.5 倍増加したが消失半減期に差は認められなかった。イヌ及びヒト全血中 (*in*

in vitro)において、サクシニルコリン、プロカイン、クロロプロカイン及びアセチルコリンは本薬の消失半減期に影響しなかった。

(2) ヒトにおける成績

本邦で実施された健康成人及び高齢者を対象とした試験成績(資料ト-7、8)、外国で実施された健康成人、肝及び腎障害患者を対象とした試験成績(参考資料)が提出された。

健康成人における検討

日本人健康成人男性(6例延べ18例)を対象に本薬250、500及び1,000 μ g/kgを30秒で単回静脈内投与したとき、全血中未変化体は、約3分の半減期で消失し、投与後約15分で定量限界(10ng/mL)以下となった。全身クリアランス(CL)は232~377mL/min/kgであり、用量間で差はないと考えられた。ASL-8123は投与後約80分に C_{max} を示し、約3.6時間の半減期で消失した。投与後24時間までの未変化体の尿中への排泄は投与量の1.0%以下であり、75.0%以上がASL-8123として排泄された。

健康高齢者(70~76歳、6例)に本薬1,000 μ g/kgを単回静脈内投与したとき、未変化体の全血中消失半減期及びCLは約11分及び135mL/min/kgであり、非高齢者と比較して消失は遅延する傾向がみられた。ASL-8123は投与後50分に C_{max} を示し、約4.7時間の半減期で消失した。投与後24時間までの未変化体及びASL-8123の尿中への排泄は0.4及び78.6%であった。

ヒトの*in vitro*における血清蛋白結合率は、本薬で43.5~44.5%(0.2~5 μ g/mL)、ASL-8123で3.1~5.2%(0.5~50 μ g/mL)であった。

特別な集団における検討

肝障害患者(Laennec肝硬変)に本薬を200 μ g/kg/分で4時間持続静脈内投与したとき、健康成人と比較して、全血中の未変化体及びASL-8123の薬物動態に有意差は認められなかったが、未変化体の分布容積は肝障害患者で増大する傾向がみられた。

腎障害患者(血液透析及び携帯型腹膜透析患者)に本薬を150 μ g/kg/分で4時間持続静脈内投与したとき、健康成人と比較して、全血中の未変化体の薬物動態に有意差は認められなかったが、分布容積は増大する傾向を示した。ASL-8123の半減期及びAUCは、腎障害患者で約10倍の値を示した。

薬物相互作用の検討

本薬は*in vitro*でのヒト肝チトクロムP450(CYP)2D6による代謝に対して濃度依存的な阻害作用を示したが、血液中エステラーゼで速やかに代謝され肝への移行率は低いと推察されること、及びASL-8123はCYPによる代謝を阻害しなかったことから、臨床においてCYPを介する薬物相互作用の可能性は低いものと考えられた。

健康成人を対象に、本薬300 μ g/kg/分の持続静脈内投与とモルヒネ(3mg、静脈内)、ジゴキシン(0.4~1.0mg)、ワルファリン(2~10mg/日)との併用が検討された(海外試験成績、プロトコール番号:8052-83-38~40)。本薬はモルヒネ及びワルファリンの薬物動態に影響せず、ジゴキシンは本薬の薬物動態に影響しなかった。しかし、定常状態における本薬の未変化体濃度は、モルヒネ及びワルファリンの併用により1.5及び1.2倍に増加した。本薬併用時の投与4時間後のジゴキシン血清中濃度(2.11 \pm 0.44ng/mL)は、単独投与時(1.77 \pm 0.43ng/mL)より統計学的に有意に高かった。

審査センターは、主に以下の点について検討を行った。

審査センターは、本薬の再投与の投与間隔を設定する必要性に関連して、短時間のうちに投与を繰り返した場合の安全性について、薬物動態の観点からの説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。本薬の臨床用量（1mg/kg）を5分間隔で1時間投与を繰り返した場合の未変化体及びASL-8123の全血中濃度推移について、単回静脈内投与による薬物動態試験成績を用いたシミュレーションを行った。繰返し投与による未変化体の全血中濃度は単回投与時と比較して変化は認められないが、ASL-8123の全血中濃度は繰返し投与により上昇し、投与終了後もしばらく上昇した後緩やかに減少すると予測している。この結果は、国内第 相試験において本薬を200 μ g/kg/分で1時間持続投与したときの全血中濃度推移と類似し、また、日本人を対象とした薬物動態試験で最も高い全血中濃度を示した症例の薬物動態パラメータに基づいて予測される代謝物の全血中最高濃度は、海外での高用量（400 μ g/kg/分）持続投与時の代謝物濃度の1/4以下である。これら国内外の持続投与時の安全性情報及び反復投与毒性試験におけるASL-8123の無毒性量は未変化体の15倍であること（二項参照）などを踏まえると、本薬を繰り返して投与した場合の安全性について特に問題はないと考える。しかし、極端に短い投与間隔で再投与される可能性も考慮して投与間隔を設定することとし、再投与を行う場合の投与間隔は5分以上と設定することとした（再投与についてはト項参照）。

審査センターは前期第 相試験において、投与量又は全血中未変化体濃度と徐拍率との間に正の相関が認められているが、血圧低下率との間には一定の傾向が認められていない理由を説明すると共に、投与量から推測し難い血圧低下に対する注意喚起について説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。麻酔イヌを用いた本薬の心機能への影響について検討した試験成績（基礎と臨床 31: 2949-2965, 1997）も踏まえ、国内前期第 相試験の結果では、降圧作用は徐拍作用に比較して弱く250～1,000 μ g/kgでは用量に応じた血圧低下は現れないが、さらに高用量の投与では用量に応じた降圧作用が現れる可能性があると考えられる。国内前期第 相試験においては、麻酔導入後の安定時に対する投与直前値の心拍数増加率は $43.0 \pm 17.5\%$ であったが、収縮期血圧の増加率は $19.8 \pm 35.6\%$ と低く、交感神経の状態が心拍数優位に働き、本薬の作用が心拍数に対して顕著に現れたものと推察している。本薬の降圧作用は申請用量以下では投与量の影響よりむしろ投与前血圧の影響を受け、投与前血圧が高い程低下率が大きくなる傾向が認められていることを踏まえ、本薬投与時には特に投与前の血圧に注意を払うこと、また、低血圧に関しては慎重投与及び過量投与欄に記載し、注意喚起している（ト項参照）。

審査センターは薬物相互作用に関して、麻酔薬併用の有無及びその種類がヒトにおける本薬の全血中濃度に及ぼす影響について、イヌでの試験成績も踏まえ種差も考慮の上考察すること、臨床現場で併用される可能性のある薬物について、薬物動態及び薬力学的相互作用に分けて文献等も参考に説明することを求めた。申請者は以下のように説明した。

本薬は、イヌにおいてヒトと同様に赤血球中のアシルエステラーゼにより代謝され、イヌにおける代謝速度は、主に血清中アシルエステラーゼにより代謝を受けるラットやモルモットでの値と比較するとヒトに近い（Drug Metab Dispos 13: 420-424, 1985）。イヌにおいてセボフルランによる吸入麻酔及びプロポフォルによる静脈内麻酔の比較では本薬の薬

物動態に差はみられなかったが、無麻酔下と比較すると、これら麻酔下では CL と分布容積 (V_d) が約 1/2 に低下した。これは麻酔による心拍出量の低下によると考えられ、併用した麻酔の種類により本薬の血中濃度への影響が異なる可能性は低いと考える。また、ヒトにおいてもエンフルラン麻酔下で同様に CL 及び V_d が低下する結果が得られている (Anesthesiology 66: 323-326, 1987)。麻酔及び手術中に併用が予想される薬剤について、本薬の海外添付文書及び他の β 遮断薬の国内添付文書なども参考に、本薬との間で薬物動態及び薬力学的相互作用について検討した。その結果、中枢神経系用剤、末梢神経系用剤及びアルカロイド麻薬と併用した場合、本薬の陰性変力作用及び交感神経遮断作用により循環抑制作用が増強する可能性があり、また、循環器用剤との併用では、心臓刺激伝導系の抑制作用により徐拍作用あるいは血圧低下作用が増強する可能性がある。これら考察を踏まえ、使用上の注意の相互作用欄の記載を整備する。

審査センターは、高齢者における本薬の薬物動態の変動についての説明及び本薬の代謝に関与する酵素活性の加齢に伴う変化について考察を求めた。

申請者は以下のように説明した。高齢者での未変化体の V_d の増大傾向は体脂肪率の増大、CL の低下は加齢に伴う薬物代謝酵素量の減少や生理機能の低下などに起因すると考える。また、血液中エステラーゼに及ぼす加齢の影響については、血清中アリルエステラーゼではフェニールアセテートを基質として検討されており、加齢と共に酵素活性が減少する傾向がみられている (Mech Aging Dev 99: 95-107, 1997)。しかし、ヒトにおける本薬の代謝酵素と考えられる赤血球アリルエステラーゼは、他にアスピリンなども基質とし、血清中アリルエステラーゼとは基質特異性が異なること (Br J Clin Pharmacol 12: 436-438, 1981、Biochem Pharmacol 49: 1361-1365, 1995)、高齢者では赤血球数あるいはヘマトクリット値が低下すること (臨床病理 48: 207-216, 2000) などから、高齢者ではアリルエステラーゼの酵素量が減少すると考えている。

審査センターは、提出された資料等を踏まえ、本薬の薬物動態に関して特段の問題はないと判断するが、これら薬物動態情報の添付文書(案)等への反映については整理が必要であると考える。

ト. 臨床試験に関する資料

(1) 提出された資料の概略

評価資料・参考資料

国内臨床試験は、健康成人 60 例 (延べ 72 例) 及び手術・麻酔時の頻脈症例 292 例を対象に 10 試験が実施された。その内訳は、第 相試験 3 試験、前期第 相試験 1 試験、後期第 相試験 1 試験、第 相比較臨床試験 1 試験、第 相一般臨床試験 2 試験、薬物動態試験 2 試験である。海外臨床試験は、8 試験が参考資料として提出された。

第 相 (資料ト - 1)

1) 単回持続静脈内投与試験

本薬を単回持続静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するために、健康成人男子 24 例を対象として、本薬を 25、50、100、200 μ g/kg/分の速度で 1 時間持続静脈内投与する非盲検試験が実施された。本薬との因果関係が否定できない自他覚症状が 25 μ g/kg/分

群 6 例中 1 例 1 件、50 μ g/kg/分群 6 例中 1 例 1 件、200 μ g/kg/分群 6 例中 2 例 4 件にみられた。このうち、本薬の血管外への漏れによると思われる「前腕上部の腫脹（中等度）及びそれに伴った無感覚（軽度）痛み（中等度）」は処置を要し、投与 16 日後に消失した。これ以外の自覚症状はいずれも軽度であり、投与終了後に消失した。心拍数及び血圧はいずれの投与群においても変動はわずかで、心電図、心エコー図及び臨床検査では投与前後で臨床上問題となる所見はなかったとされた。

2) 単回急速静脈内投与試験

本薬を単回急速静脈内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するために、健康成人男子 18 例を対象として、本薬 250、500、1,000 μ g/kg を 30 秒間かけて急速静脈内投与する非盲検試験が実施された。本薬との因果関係が否定できない自覚症状はみられなかった。心拍数及び血圧はいずれの投与群においても変動はわずかで、心電図及び臨床検査では投与前後で臨床上問題となる所見はなかったとしている。なお、薬物動態については、当該試験で用いた分析法では定量限界値未満となったポイントが多く、詳細な情報を得ることができなかったとされた。単回急速静脈内投与時の薬物動態成績については、後に実施された薬物動態試験から得られており、これらについてはへ項参照のこと。

3) 運動負荷試験

本薬の β 遮断作用を確認するために、健康成人男子 6 例を対象に、生理食塩液を対照薬として、1 日目は対照薬投与で、2 日目は本薬 200 μ g/kg/分の持続静脈内投与で 75W までの運動負荷試験（非盲検）が実施された。心拍数及び RPP の増加は本薬群で有意に抑制され、血圧及び心電図パラメータの推移は両群間で有意差はみられなかった。

前期第 相試験（資料ト - 2）

麻酔中頻脈の処置における本薬の用量反応性及び安全性を予備的に検討するため、麻酔中に 3 分間以上持続する洞性頻脈（100 拍/分以上でかつ麻酔導入後の安定時より心拍数が 15% 以上増加しているもの）を発現した患者 28 例を対象として、250、500 あるいは 1,000 μ g/kg を 30 秒間で単回急速静脈内投与する非盲検固定用量並行群間比較試験が実施された。主要評価項目は徐拍率（投与直前値に対する投与終了後 30 分以内の最大心拍数変動量の%）と有害事象の発現（特に副作用）とされた。中止例（本薬投与開始時から投与終了後 30 分までに循環動態に影響を与える可能性のある操作や投薬を行った症例）が 10 例みられ、このうち 6 例は有害事象（低血圧：4 例、高血圧：2 例）に対する処置によるものであった。有効性解析対象例は 21 例 [250 μ g/kg 群 8 例（うち 1 例は徐拍率解析から除外）、500 μ g/kg 群 6 例、1,000 μ g/kg 群 7 例]、安全性解析対象例は 27 例（250 μ g/kg 群 10 例、500 μ g/kg 群 9 例、1,000 μ g/kg 群 8 例）とされ、発作性心房細動に対して投与された 1 例は対象外疾患であるとの理由で完全解析除外例とされた。

平均徐拍率は 250 μ g/kg 群、500 μ g/kg 群、1,000 μ g/kg 群で、各々 22.0 ± 11.0 、 26.4 ± 5.0 、 $30.0 \pm 5.8\%$ であり、高用量ほど徐拍率は大きくなる傾向がみられた。徐拍率と全血中未変化体濃度の関係は、徐拍率解析対象 20 例のうち、正確な未変化体濃度が得られた 17 例を対象に検討され、全血中未変化体濃度の増加と共に徐拍率が高くなる傾向がみられたが、

1µg/mL以上の濃度では徐拍率が30%付近で飽和する傾向がみられた。なお、心拍数の最大変動は、徐拍率の算出が可能であった20例中19例で本薬投与終了後4分以内に、全血中未変化体濃度のピーク時から1~2分遅れてみられた。

安全性の検討では、死亡例や重篤な有害事象の発現はみられなかった。有害事象は17例(63%)にみられ、いずれも軽度又は中等度であり、徐脈がみられた症例はなかった。副作用と判断されたものは5例(19%、250µg/kg群3例、1,000µg/kg群2例)で、全例が低血圧であり、発現時期は投与終了時~投与後7分、持続時間は5~54分であった。このうち3例には昇圧処置がなされた。なお、完全解析除外の1例に軽度の低血圧がみられ副作用と判断された。一方、副作用発現率と投与量との関連性はないとされた。

後期第 相試験(資料ト-3)

麻酔中頻脈の処置における本薬の用量反応性及び安全性をさらに検討するため、麻酔中に3分間以上持続する上室性頻脈性不整脈(100拍/分以上でかつ麻酔導入後の安定時より心拍数が15%以上増加しているもの)を発現した患者122例を対象として、プラセボ、本薬250、500、1,000µg/kgを30秒間で単回急速静脈内投与する二重盲検固定用量並行群間無作為化割付比較試験が実施された。主要評価項目は徐拍率(投与直前値に対する投与終了後5分以内の最大心拍数変動量の%)と副作用発現率とされた。有効性解析対象例及び安全性解析対象例は121例(プラセボ群:P群30例、250µg/kg群:L群32例、500µg/kg群:M群30例、1,000µg/kg群:H群29例)とされ、心電図記録を紛失した1例が完全解析除外例とされた。既存療法実施例(何らかの理由で本薬投与終了後30分間に何らかの医療処置が行われた症例)が29例(P群12例、L群7例、M群2例、H群8例)にみられた。治験薬投与の対象となった頻脈性不整脈は全例、洞性頻脈であり、投与直前心拍数はP群、L群、M群、H群において各々 113.3 ± 11.1 、 113.2 ± 9.4 、 113.6 ± 12.2 、 112.8 ± 10.1 拍/分であった。

平均徐拍率はP群、L群、M群、H群で各々 4.3 ± 11.1 、 20 ± 8 、 23.4 ± 6.1 、 $26.7 \pm 6.4\%$ であった。各実薬投与群において、プラセボ群より有意に高い平均徐拍率がみられた(Dunnettの多重比較)。

安全性の検討では、死亡例や重篤な有害事象の発現はみられなかった。臨床検査異常値を含む有害事象は69例(57%)にみられ、いずれも軽度又は中等度のものであった。このうち23例(19%)が副作用と判断され、「低血圧」22件、「徐脈」2件、「ST低下」、「VPC」各1件であった。P群、L群、M群、H群における副作用発現率は各々10%(3/30例)、21.9%(7/32例)、20%(6/30例)、24.1%(7/29例)であり、副作用発現率と投与量との関連性はないとされた。また、最も高頻度で発現した副作用である「低血圧」に関連して、血圧低下率と投与量との関係が検討されたが、血圧と投与量との関連性はみられないとされた。なお、本薬群において「頻脈の再発」(治験薬投与後10%以上減少した心拍数が再度投与直前値以上に増加)が19例にみられており、15例に対して何らかの処置が行われた。再発頻脈の発現時期は治験薬投与終了後4~34分であった。

本試験の結果から、周術期における救急処置ではその効果の確実性が要求されることを考慮し、本薬の至適臨床用量は1,000µg/kgであることが示唆されたとしている。

第 相試験（資料ト - 4、5、6）

1) 比較臨床試験（資料ト - 4）

麻酔中の頻脈処置に対する本薬 1,000 μ g/kg の徐拍効果及び安全性を検討するため、麻酔中に 3 分間以上持続する洞性頻脈又は上室性頻拍（いずれも 100 拍/分以上でかつ麻酔導入後の安定時より心拍数が 15%以上増加しているもの）を発現し、治療を要すると医師が判断した患者 28 例を対象として、プラセボ又は本薬 1,000 μ g/kg を 30 秒間で単回急速静脈内投与する二重盲検群間無作為化割付比較試験が実施された。主要評価項目は徐拍率（投与直前値に対する投与終了後 5 分以内の最大心拍数変動量の%）とされた。有効性解析対象例及び安全性解析対象例は 27 例（プラセボ群 14 例、本薬群 13 例）とされ、投与前に 3 分間以上持続しなかった頻脈に対してプラセボを投与された 1 例は、対象選択基準違反との理由で完全解析除外例とされた。既存療法実施例（本薬投与終了後 5 分において頻脈状態が不変又は悪化したために徐拍化処置の行われた症例）が 10 例にみられ、全例プラセボ群であった。治験薬投与の対象となった頻脈性不整脈は全例、洞性頻脈であり、投与直前心拍数はプラセボ群、本薬群で各々 110.9 \pm 8.1、110.2 \pm 8.0 拍/分であった。

平均徐拍率はプラセボ群、本薬群で各々 8.2 \pm 13.0、26.4 \pm 7.7%であり、本薬群においてプラセボ群より有意に高い平均徐拍率がみられた（ $p=0.0002$ 、 t 検定）。また、頻脈改善度について 15%以上の徐拍率（中等度改善以上）を示した症例の割合は、プラセボ群、本薬群で各々 28.6、100%であり、2 群間で有意差がみられた（ $p=0.001$ 、Wilcoxon 2 標本検定）。さらに、投与直前値に対する投与終了後 5 分時の RPP の減少率は、プラセボ群、本薬群で各々 16.7 \pm 14.8、34.1 \pm 12.3%であり、投与終了時～投与終了後 5 分の RPP 変動率には 2 群間で有意差がみられた（反復測定分散分析：投与群 $p=0.0124$ 、測定時期 $p=0.0001$ 、投与群と測定時期の交互作用 $p=0.0001$ ）。

安全性の検討では、死亡例や重篤な有害事象の発現はみられなかった。臨床検査値異常変動を含む有害事象は、プラセボ群、本薬群で各々 35.7%（5/14 例）、61.5%（8/13 例）にみられ、いずれも軽度又は中等度とされた。副作用と判断されたものは 3 例で、全例が「低血圧」であり、このうちプラセボ群の 1 例に昇圧処置がなされた。副作用発現率は、プラセボ群、本薬群で各々 7.1%（1/14 例）、15.4%（2/13 例）であり、2 群間に有意差はないとされた。なお、完全解析除外の 1 例（プラセボ群）に高血圧が 2 件みられ、いずれも治験薬との因果関係はなしとされた。また、本薬群において「頻脈の再発」が 4 例にみられ、全例に何らかの処置が行われた。再発頻脈の発現時期は、本薬投与後 10～19 分であった。

本試験の結果から、麻酔中の上室性頻脈性不整脈に対する本薬 1,000 μ g/kg の単回急速静脈内投与は有効であることが確認されたとしている。

2) 一般臨床試験（資料ト - 5）

麻酔中の頻脈処置に対する本薬 1,000 μ g/kg 投与時における副作用発現率について情報収集を行い、徐拍効果についてもさらに検討するため、麻酔中に 3 分間以上持続する洞性頻脈あるいは上室性頻拍（いずれも 100 拍/分以上でかつ麻酔導入後の安定時より心拍数が 15%以上増加しているもの）を発現し、治療を要すると医師が判断した患者 94 例を対象として、本薬 1,000 μ g/kg を 30 秒間で急速静脈内投与する非盲検試験が実施された。本試験においては、投与間隔を最低 15 分として再投与が可能とされた。主要評価項目は、副作用

(本薬との因果関係を否定できない有害事象) 発現率とされた。有効性解析対象例は 91 例(徐拍率算出不能例 1 例を除外)、安全性解析対象例は 92 例とされ、対象選択基準違反による不適格例 2 例(投与前に頻脈が 3 分以上持続しなかった 1 例及び頻脈の治療理由が不明確であった 1 例)は完全解析除外例とされた。本薬投与の対象となった頻脈性不整脈は、洞性頻脈が 91 例、発作性心房細動が 1 例であり、投与直前心拍数は 113.3 ± 11.2 拍/分であった。投与回数については、単回投与が 83 例、複数回投与が 9 例(2 回 6 例、3 回 2 例、4 回 1 例)であり、複数回投与時の投与間隔は 20~34 分であった。

安全性の検討では、死亡例や重篤な有害事象の発現はみられなかった。臨床検査異常値を含む有害事象は 56.5% (52 例 70 件) にみられ、このうち重度と判定されたのは「血糖上昇」の 1 例であったが、本薬との因果関係は否定されたとしている。副作用と判断されたのは 16 例 16 件で、全例が初回投与時に発現した「低血圧」であり、このうち 7 例は昇圧処置により、残り 9 例は無処置で低血圧は消失した。副作用と判断された低血圧の発現時期は、本薬投与後 10 分以内が 14 例、低血圧持続時間は 1~32 分(平均 13.4 分)であった。副作用発現率は 17.4% (16/92 例)であった。なお、完全解析除外例の 2 例のいずれにも有害事象(投与後 30 分に中等度の「頻脈」が 1 例、投与終了時に中等度の「低血圧」が 1 例)がみられ、このうち 1 例に発現した「低血圧」は副作用と判断され、本件に対して昇圧処置(麻酔濃度の変更)がなされ、本薬投与後 5 分に低血圧は消失した。

有効性の検討では、初回投与における本薬投与終了後 5 分以内の平均徐拍率は $26.9 \pm 9.3\%$ 、15%以上の徐拍率(頻脈改善度が中等度改善以上)を示した症例は 95.6%であった。2 回目投与以降は対象被験者数が少ないものの(2 回目 9 例、3 回目 3 例、4 回目 1 例)の平均徐拍率は 20.3~26.1% (2 回目 $20.3 \pm 4.4\%$ 、3 回目 $24.4 \pm 3.1\%$ 、4 回目 26.1%)、頻脈改善度が中等度改善以上であった症例の割合は 88.9~100.0%であった。

以上より、麻酔中頻脈処置に対して、本薬 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の急速静脈内投与による安全性に特に問題を認めなかったとされた。

3) 一般臨床試験(資料ト-6)

冠動脈バイパス術時の頻脈処置に対する本薬 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与時における副作用発現率について情報収集を行い、徐拍効果についても検討するため、冠動脈バイパス術施行患者で、麻酔中に 3 分間以上持続する上室性頻脈性不整脈(80 拍/分以上でかつ麻酔導入後の安定時より心拍数が 15%以上増加しているもの)を発現した 20 例を対象として、本薬 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 30 秒間で急速静脈内投与する非盲検試験が実施された。本試験においては、投与間隔を最低 15 分として再投与が可能とされた。主要評価項目は、副作用(本薬との因果関係を否定できない有害事象)発現率とされた。組み入れられた 20 例全例が、有効性及び安全性解析対象とされた。治験薬投与の対象となった頻脈性不整脈は全例、洞性頻脈であり、投与直前心拍数は 91 ± 8.1 拍/分であった。投与回数は全例で 1 回であり、複数投与が行われた症例はなかった。

安全性の検討では、死亡例や重篤な有害事象の発現はみられなかった。臨床検査異常値を含む有害事象は 75.0% (15 例 24 件) にみられ、いずれも軽度又は中等度のものであった。副作用と判断されたのは 3 例 3 件で、全例が「低血圧」であり、このうち 2 例には昇圧処置がなされた。副作用と判断された低血圧の発現時期は、本薬投与後 4~15 分で、低

血圧持続時間は4～6分であった。副作用発現率は15%であった。

有効性の検討では、本薬投与終了後5分以内の平均徐拍率は $17.9 \pm 7.2\%$ 、頻脈改善度が中等度改善以上（15%以上の徐拍率）を示した症例は60%（12/20例）であった。

以上より、冠動脈バイパス術患者に対して、本薬1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の急速静脈内投与による安全性に特に問題を認めなかったとされた。

薬物動態試験（資料ト-7、8）

1) 単回急速静脈内投与試験（資料ト-7）

第相試験における急速静脈内投与試験では、分析感度の問題で、体内薬物動態の詳細な情報を得ることができなかった。そのため、本薬の単回急速静脈内投与时における薬物動態の再検討を目的に、本試験が実施された。健康成人男子6例延べ18例を対象として、本薬250、500、1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回急速静脈内投与する非盲検クロスオーバー試験が実施された。本薬との因果関係が否定できない有害事象はなかったとされた。なお、薬物動態については、へ項参照のこと。

2) 高齢者における検討（資料ト-8）

高齢者に対して、本薬1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回急速静脈内投与したときの体内薬物動態を検討するために、健康高齢者男子6例を対象として非盲検試験が実施された。本薬との因果関係が否定できない有害事象はなく、臨床的に問題となる血圧変動や脈拍変動もみられなかったとしている。なお、薬物動態については、へ項参照のこと。

(2) 審査センターでの審査の概要

本薬の臨床的意義について

手術及び麻酔時における頻脈治療の必要性について、申請者は以下のように説明し、審査センターはこれを了承した。

手術及び麻酔時における頻脈は、必ずしも治療を必要としない場合もある。そのため、第相比較臨床試験（資料ト-4）及び第相一般臨床試験（資料ト-5）においては、対象患者選択基準として、心拍数の基準のみでなく、「治療が必要と判断された患者」という基準を設定し、頻脈治療を必要とした判断理由についても調査すると共に、その判断理由の妥当性について試験終了後の症例検討会において検討した。結果として、心筋虚血の防止が使用目的に含まれていた症例が79.5%（97/122例）にみられ、これが代表的な治療目的と考えられた。心筋虚血の防止以外にも、頻脈治療の目的として、出血量の軽減（20/122例）、循環動態の安定化（11/122例）、他の不整脈発現の防止（8/122例）、周術期合併症の軽減（6/122例）、心臓自律神経の変調防止（2/122例）、心拍出量維持（1/122例）がみられた。このほかにも、例えば僧帽弁狭窄症の患者では、頻脈によって心拍出量の減少と血圧低下及び肺うっ血を起こす可能性があり、血行動態の安定化のために頻拍に対する処置が行われることなども考えられ、手術及び麻酔時における頻脈治療の目的は多岐にわたる。麻酔管理の役割としては緊急時に速やかな対処を行うことは勿論であるが、まずは緊急事態に陥らないような予測的管理を行う必要がある。頻脈自体には問題がない場合にも頻脈がその後何らかの悪影響を及ぼす疑いがある場合には、予測的管理の観点から頻脈に対す

る処置が必要となる。

有効性の評価について

1) 効能・効果について

申請時の効能・効果は「手術及び麻酔時における頻拍」とされていたが、対象となる「頻拍」の種類が不明であることから、審査センターは、設定された効能・効果の妥当性について説明を求めた。

これに対して申請者は、国内臨床試験において実際に本薬投与の対象となった頻脈は、一般臨床試験(資料ト-5)における心房細動の1例を除いて全例洞性頻脈であったことに基づき、本薬の効能・効果を「手術及び麻酔時における洞性頻脈」に変更すると回答した。

審査センターは、海外臨床試験において対象となった頻脈の種類や医療現場で本薬が使用される状況などを検討し、本薬の効能・効果について再考を求めた。

申請者は、海外臨床試験において、本薬の手術及び麻酔時の徐拍効果を検討した152例のうち、1例を除いて全例洞性頻脈であったと説明した。しかしながら、以下に示す～

の理由から、臨床試験における対象患者群に基づいて効能・効果を再検討することが妥当であり、効能・効果を「手術及び麻酔時における頻脈性不整脈(洞性及び上室性)」に変更すると回答した。医療現場では、本薬が他の頻脈に対して投与される可能性も想定され、本薬を必要とする少数例の患者に投与できない効能・効果の設定は必ずしも適切ではない。米国の手術及び麻酔時における臨床試験では大半の頻脈は洞性頻脈であったが、効能・効果では頻脈の種類は限定されていない。これは既に内科領域において上室性頻拍の適応が得られていたこと及びβ遮断薬としての既知の抗不整脈作用も考慮されたものと推察される。海外において洞性頻脈以外の頻脈に対して効果が得られないことを示唆する報告はない。なお、申請者は、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈は発作性上室性頻拍、心房細動及び心房粗動と定義している。

効能・効果に対する審査センターの見解を以下に示す。

本薬の手術及び麻酔時の徐拍効果を検討した臨床試験においては、国内及び海外を合わせても洞性頻脈以外の上室性頻脈に対する検討は2例(1例は心房細動、1例は詳細不明)について行われたのみである。つまり、洞結節への作用を介した本薬の徐拍効果については検討されているが、房室結節など洞結節以外への作用を介した本薬の申請用法(急速静脈内投与)における有効性及び安全性については、臨床試験において十分に検討されておらず、本薬1mg/kgを発作性上室性頻拍、心房細動又は心房粗動に対して急速静脈内投与した場合の有効性及び安全性を担保できる評価資料があるとは言い難い。従って、本薬の効能・効果は、申請者が1回目の回答で示したように、「手術及び麻酔時における洞性頻脈」とするのが妥当であると考え。効能・効果の記載に関しては、臨床現場での混乱が生じないかを含め、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

2) 用法・用量について

(1) 持続静脈内投与について

本薬の用法として持続静脈内投与を採用せず、急速静脈内投与のみを採用することについて、申請者は、米国での開発経緯を説明した上で以下のように述べた。

本薬の急速静脈内投与に引き続いて持続静脈内投与を行うことにより、頻脈の再発を予防できる可能性はある。しかしながら、頻脈の再発を事前に予測することが困難であること、前期第 相、後期第 相、第 相比較試験及び第 相一般臨床試験 2 試験において本薬 1mg/kg の単回急速静脈内投与により徐拍が得られた後に再度頻脈が観察された症例は 23.1% (36/156 例) であり、76.9% (120/156 例) の症例で頻脈の再発はみられておらず、本薬の再投与を必要とする状況が頻繁に生じるとは考え難いこと、及び第 相一般臨床試験で頻脈の再発に対し本薬の急速静脈内再投与が行われた 9 例についての検討でも安定した徐拍効果が得られていることから、必要時に本薬の急速静脈内再投与を行うことで十分対処が可能である。

審査センターは、手術及び麻酔時における洞性頻脈に対しては、急速静脈内投与のみの用法で医療現場のニーズを満たすことができると判断している。しかし、これに関しては、上述の効能・効果の問題が解決した時点で、最終的な結論を出したいと考える。

(2) 予防的投与について

本薬の予防的投与について申請者は以下のように説明し、審査センターはこれを了承した。

常に頻脈が起こり得る状況下であれば、予防的に本薬の投与を行う意義もあるが、基本的には、手術中は麻酔深度の調節で循環動態は良好に保たれており、常に頻脈の危険に直面しているわけではない。従って、心拍数が安定している状態で本薬を予防的に投与し続けることは必要のない薬剤投与が行われることになり、患者にとって好ましいことではないと考えられる。必要時のみに本薬を急速静脈内投与することで対処することが妥当である。今回の申請では、予防的投与につながる可能性のある持続静脈内投与を用法として採用しなかった。従って、添付文書(案)に予防的投与に関する記載は行っていない。

(3) 再投与について

本薬の再投与時の投与間隔について、申請者は以下のように説明している。

申請時の用法・用量に関する使用上の注意(案)では「本剤の投与により十分な効果が得られなかった場合の追加投与は行わないこと」としているが、一度徐拍効果がみられた後に頻脈が観察されて再投与する場合の投与間隔については規定していなかった。しかしながら、実際の医療現場においては、「十分な効果が得られなかった場合の追加投与」と「一旦徐拍効果がみられた後の頻脈に対する再投与」との区別が曖昧になる可能性がある。効果が不十分な場合の再投与は、極度に短い投与間隔で行われる可能性があることから、これを防止するために投与間隔を設定する必要があると考える。最短の投与間隔は以下の及び に示す理由から、5 分と設定するのが妥当である。臨床試験において、本薬 1mg/kg 投与後の頻脈の再発は全例本薬投与後 5 分以降にみられたものであった。本薬 1mg/kg を 5 分間隔で繰返し投与した場合の全血中未変化体濃度の変化をシミュレーションにより検討した場合、最高全血中濃度の上昇はほとんどないことが推測された(へ項参照)。従って、上述の用法・用量に関する使用上の注意(案)の記載を「本剤の投与により効果を認めただものの、その後頻脈が再発し、再投与が必要な場合には、少なくとも 5 分間の投与間隔を置くこと」に変更する。なお、前期第 相試験において、徐拍率のピーク(本薬投与後

2～4分)とPQ時間延長のピーク(本薬投与後2～8分)とのずれが認められているが、PQ時間の変動率は低く、ピークとして捕えられたポイントは明確なピークを示していたというわけではなかったことから、ピークのずれは大きなものと考え難く、投与間隔の設定に影響を及ぼすものではないと考える。

本薬の再投与時の最大投与量について、申請者は以下のように説明している。

投与間隔を5分以上と設定することにより、1時間の総投与量が12mg/kgを越えることはない。1時間で12mg/kgを投与したときの安全性は、第Ⅲ相試験における持続静脈内投与(200μg/kg/分×60分)で確認されている。さらに、海外では300μg/kg/分の用量が認められており、最大投与量に関する規定はなく、安全性の面で特に問題となっていない。従って最大投与量についての規定は特に定める必要はないものとする。

本薬の再投与時の投与間隔及び最大投与量について、以上の申請者の主張を踏まえた上での審査センターの見解を以下に示す。

再投与は、第Ⅲ相一般臨床試験(資料ト-5)における9例に行われたのみであり、しかも、最大投与回数は4回(1例)、投与間隔は20～34分である。この9例については、安全性に特に問題は認められなかったが、臨床試験において、本薬の繰返し投与における安全性の検討が十分に行われたとは言い難い。投与間隔を5分とすることに関しては、示された根拠は推測に基づいた考察が主体であり、実証されたものではないという問題がある。特に、腎障害・肝障害患者及び高齢者における本薬の薬物動態は健康成人と異なることが示唆されており(へ項参照)投与間隔についてはこれらの患者に対する影響も十分に考慮した上で判断する必要がある。以上より、投与間隔を5分とすることの妥当性、及び投与間隔の問題が関係してくる最大投与量の設定については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

さらに、本薬の急速静脈内投与を頻回に必要とする際には、以下の2つの事項を踏まえた何らかの注意喚起が必要と考えるが、専門協議での議論を踏まえて判断したい。手術及び麻酔時に洞性頻脈が発生した場合には、その原因に対する治療が重要である(Anesthesia 5th ed.: 1241, 2000)。本薬の頻脈対処における有用性の1つは作用持続時間が短いことである。

安全性の評価について

1) 死亡及び重篤な有害事象について

国内臨床試験において、死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

海外安全性情報とそれに対する企業及び海外規制当局の対応について、1986年12月から2000年10月までに収集された情報に基づき、申請者は以下のように説明した。海外規制当局の行った安全性に関する措置は見当たらない。発売当初の米国添付文書には、死亡に至る程の重篤な有害事象に関する情報はなかったが、市販後の報告等をもとに、適宜、企業が自主的に添付文書改訂などの対応を行っている。有害事象報告は387件で、そのうち死亡例は45件29例(急速静脈内投与5例、持続静脈内投与10例、投与方法不明14例)、重篤な有害事象例は251件であった。

<死亡例について>

過量投与例の死亡が最も多く13例にみられ、全ての報告が、海外で市販されている高濃

度製剤（2,500mg 塩酸エスモロール含有 10mL アンプル）における希釈の誤りによるものであった。過剰投与例の死亡に関しては、死亡と本薬との因果関係は明確であった。過剰投与以外の有害事象のうち、転帰が死亡となっているものの多くは、本薬との因果関係が否定できると思われるものであり、米国添付文書に反映されていない。ただし、痙攣による死亡、過量投与による心停止については、本薬との因果関係が疑われたことから、米国の添付文書に追加記載された。

<重篤な有害事象例について>

心停止が 25 件（うち過量投与例 10 件）と最も多く、心筋虚血 24 件、過量投与 21 件、徐脈 18 件（うち過量投与例 5 件）、低血圧 17 件（うち過量投与例 1 件）、投与部位反応 12 件、心室性頻脈 10 件などが報告されている。過量投与については本剤との因果関係が明確であるが、それ以外の有害事象については、過量投与と併せて報告された有害事象の一部（心停止 6 件、徐脈 3 件、痙攣 1 件、心ブロック 1 件でいずれも発売当初より添付文書中に副作用として記載されていたもの）を除いて本薬と有害事象との因果関係が不明確であり、添付文書への追加記載は行われていない。ただし、投与部位反応及び胎児にみられた徐脈については米国添付文書に追加記載された。

<過量投与例について>

市販後有害事象報告から、高濃度製剤の未希釈での投与が問題視され、添付文書の整備が重点的に行われた。なお、本邦では安全性の問題から、高濃度製剤の申請は行わないこととした。

審査センターは、本邦における本薬の添付文書にも、上記安全性情報は反映されるべきで、これらの情報に基づく添付文書(案)の記載整備が必要であると考えます。

2) 本薬投与により発現する低血圧について

低血圧は国内臨床試験でみられた最も多い副作用であり、安全性解析対象とされた本薬投与群全体における発現率は 18.5%(45/243 例)であった[有害事象集計では 21.8%(53/243 例)]。本薬 250~1,000 μ g/kg の範囲では、低血圧の発現率と用量との間に一定の傾向がみられなかったことから、投与量から推測し難い血圧低下に対する注意喚起は十分に行われなければならない。これに関して、申請者は以下のように説明し、審査センターはこれを了承した。

本薬の降圧作用は申請用量（1,000 μ g/kg）以下の範囲では、投与量の影響よりはむしろ本薬投与前血圧の影響を強く受け、投与前血圧が高い程血圧低下率は大きくなる傾向が認められている。しかし、後期第 Ⅲ 相試験（資料ト - 3）及び第 Ⅳ 相の 3 試験（資料ト - 4~6）について、投与直前収縮期血圧が 100mmHg を越える症例と 100mmHg 以下の症例に分けて低血圧の発現率を比較したところ、100mmHg 以下の症例で低血圧の発現率が高かった。本薬投与前血圧が高い場合には、血圧低下率は高いものの血圧値として低血圧となるリスクは低く、一方で、本薬投与前血圧が低い場合には、低血圧発現のリスクは高いと考えられる。従って、本薬を投与する際は、投与前（特に投与直前）の血圧に注意を払い慎重に投与する旨の注意喚起が必要である。さらに、申請用量よりも高用量の投与においては、用量に応じた降圧作用をみせる可能性も推察される。以上より、低血圧に関しては、使用

上の注意(案)中の「慎重投与」欄及び「過量投与」欄に記載して注意喚起している。

3) 臨床検査値異常変動について

臨床試験における臨床検査値に関する有害事象（臨床的異常変動）の判断の基本方針について、申請者は以下のように説明した。

基本方針は、前期第 相試験の症例検討会において検討し、既存の判定基準「日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会 - 報告 - 」(Chemotherapy 39: 687-689, 1991) や「厚生省医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号) は内科的治療でかつ覚醒状態をベースとしたものであることから、本薬の臨床試験のように手術時の判定には適さないと判断した。さらに、術後の臨床検査異常値の解釈は、手術侵襲の程度により患者ごとで大きく異なるため、統一した数値基準で判断することは困難と考えた。従って、臨床検査異常値が臨床的に意味のある異常値であるか否かの判断は、治験担当医師の判定を第一とし、試験終了後の症例検討会においてその判定の妥当性を検討する方針とした。

臨床試験において本薬投与後に CK-MB (CPK-MB) が異常値を呈した症例が 8/125 例みられた。このうち 4 例が有害事象と判断され、かつ本薬との因果関係はないと判断された。前述の海外安全性情報において、本薬との因果関係が不明確とされてはいるものの、心筋虚血は重篤な有害事象として 2 番目に多い事象であり、過量投与例を除くと最も多い重篤な有害事象である。これを踏まえると、臨床試験において本薬投与後に CK-MB が異常値を呈した症例があることについては、本薬投与と心筋虚血との因果関係を十分に検討する必要があると考える。

審査センターは、臨床試験でみられた CK-MB 値の異常を評価するにあたって、2 つの問題があると考えている。1 つは、異常値を有害事象と判断する方法に治験担当医師間で相違がみられたことであり、もう 1 つは、CK-MB の上昇理由の検討が情報不足のため困難であるということである。前者については申請者も認識しており、今後の臨床試験に反映されるべき課題と考えている。後者について、審査センターの見解を以下に示す。

臨床試験において、CK (CPK) 及び CK-MB が同時に測定されていないという問題がある(第 相、前期 相、後期 相は CK 測定のみ、第 相の 3 試験は CK-MB 測定のみ)。微小心筋梗塞の場合には心電図変化を伴わないこともあり(臨床検査ガイド 1999~2000: 112, 1999)ため、CK-MB が上昇した場合にそれが心筋傷害を反映しているか否かを判断する際には、総 CK 値及び総 CK 値に占める CK-MB の割合が判断の指標になる(Heart Disease 6th ed.: 1132-1133, 2001)。しかし、本臨床試験においてはこの判断因子を欠くため、CK-MB の上昇が心筋傷害によるものなのか、それとも手術による筋組織破壊による総 CK 上昇に伴うものなのか判断が困難である。申請者は、臨床試験における CK-MB の上昇は頻脈による心筋虚血が引き金となった心筋ダメージが最も考えやすいと主張しているが、審査センターはこの妥当性を評価できる情報がないと考える。さらに、前期第 相試験以降の治験実施計画書において、CK 又は CK-MB の測定は本薬投与後 3 日以内、心電図記録は本薬投与後 30 分までとされており、心筋傷害の有無について検討する上で、測定時期が適切であったとは言い難い。海外安全性情報 [PSUR (1 January 1995 to 29 February 2000), NDA 19-836-Brevibloc (esmolol HCl)] において、心筋虚血が重篤な有害事象として多く報告さ

れていることを踏まえると、臨床試験においては心筋虚血の可能性についても十分検討し得るデータを収集する必要があったと考える。得られた情報は不十分であることから、心筋虚血が生じた可能性は否定できない。臨床試験で CK-MB の上昇がみられた 8 症例各々における検討では、CK-MB 上昇の程度はいずれも軽度であり、術中心電図に異常は認められず臨床的な問題は生じていなかった。CK-MB 上昇に関する何らかの注意喚起の必要性については専門協議の議論を踏まえて判断したい。

4) 薬物相互作用について

臨床現場で併用される可能性の高い薬物との相互作用について、薬物動態及び薬力学的観点からの検討が行われ、使用上の注意(案)における相互作用に関する記載に反映された。審査センターは記載の内容についてさらに整備が必要であると考えている。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績での試験計画書からの逸脱等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、手術及び麻酔時における洞性頻脈に対する本薬の徐拍効果は認められると考える。上室性頻脈性不整脈における有効性及び安全性、再投与時の投与間隔、最大投与量などの検討を踏まえ、効能・効果及び用法・用量の記載について専門協議において十分に論議された上であれば、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 14 年 6 月 20 日

1. 申請品目

- [販売名] 塩酸エスモロール、プレビブロック注 100mg
[一般名] 塩酸エスモロール
[申請者] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 平成 12 年 11 月 21 日 (原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請)

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。専門協議 における議論から、本邦における術中の上室性頻脈性不整脈に対する急速静脈内投与後の持続投与との用法の臨床的必要性が主要問題点として提起された。この主要問題点に関して、申請者、専門委員及び審査センターの 3 者で面接審査会を実施した後、専門協議 が開催された。これらを踏まえた審査結果を報告する。

(1) 効能・効果について

本薬の効能・効果を臨床試験成績から「手術時及び麻酔時における洞性頻脈」とするのが妥当であるとの審査センターの見解に対して、専門委員より以下の意見が出された。

本薬は、米国を初めとする諸外国において手術中の上室性頻脈を効能に承認されており、麻酔科領域の代表的な教科書 (Miller: Anesthesia 5th ed. Vol. 1, 561, 2000、Kaplan: Cardiac Anesthesia 4th ed., 719-720, 1999 等) においても手術中の上室性頻脈に対する標準的治療薬の 1 つとして記載されている。以上の状況下で本薬を洞性頻脈に限って承認すると、臨床現場における混乱が予想される。また、洞性頻脈に対する処置は、原因を除去することが原則であり、麻酔深度の調節などで対応することが多く、本来、術中の脈拍コントロールが必要となるのは、心房細動、心房粗動等の洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈であると考えられる。

専門協議 での議論を踏まえて、審査センターは本薬の効能・効果について再度検討し、以下の結論に至った。本薬は、海外では、今回の申請用法・用量とは異なり、急速静脈内投与後の持続投与が用法・用量として認められているとの違いはあるものの、手術中の上室性頻脈性不整脈一般に対する効能・効果が承認されており、臨床現場で使われている実績がある。薬理的性質から考えても、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈に対する徐拍効果を本薬が有していると期待される。現在、本薬と同様の効能・効果を有する国内承認医薬品はないことを踏まえると、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈の症例に関する情報が乏しいことを理由としてそれらの症例の臨床データを追加取得するために本薬の承認を遅らせることは臨床上有益ではないと考える。以上から、本薬の効能・効果を「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」とすることが妥当と判断する。しかし、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈については国内臨床試験における症例数が少なかったことから、これらに対する本薬の有効性・安全性については、市販後調査において十分な確認が必要

であると考える。

以上の検討を踏まえて、審査センターは申請者に対して本薬の効能・効果を「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」に改めた上で、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈症例について詳細な情報が得られるような市販後調査計画の骨子(案)の提出を求めた。申請者は、効能・効果は審査センターからの提案通りに改めるとした上で、本薬の市販後調査においては、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈の症例について、安全性・有効性の確認に必要な症例数を収集できる市販後調査を実施すると回答した。審査センターは、この回答を了承した。

(2) 用法・用量について

本薬は用法・用量に関して、専門委員から、米国を初めとした外国において急速静脈内投与後の持続投与が用法として承認されており、また、麻酔科領域の代表的な教科書（Miller: Anesthesia 5th ed. Vol. 1, 561, 2000、Kaplan: Cardiac Anesthesia 4th ed., 719-720, 1999等）においても急速静脈内投与後の持続投与が一般的な用法として記載されている状況下で、本邦においても急速静脈内投与後の持続投与を用法・用量として認める必要があるのではないかとの意見が出された。

専門協議 での上記意見を考慮して、審査センターは、本薬の用法・用量について再度検討し、主要問題点を「外国において術中の上室性頻脈性不整脈に対する急速静脈内投与後の持続投与の用法が承認されていることを踏まえた上での、本邦における持続静脈内投与の用法に関する医療上の必要性について」とした面接審査会及び専門協議 を実施し、それらの議論を踏まえて以下の結論に至った。

審査センターは、洞性頻脈に対しては、今回申請された用法のみでも医療現場のニーズを満たすことができると考えているが〔審査報告(1)参照〕本薬の効能・効果を上室性頻脈性不整脈とした場合には、急速静脈内投与後の持続投与との用法についても医療上の必要性があるものとする。しかしながら、国内臨床試験において持続投与に関する検討は全く実施されておらず、また、 β_1 受容体を介した薬物反応に人種間差が認められることが報告されていること（N Engl J Med 344: 1392-1393, 1393-1396, 2001、Annu Rev Pharmacol Toxicol 41: 815-850, 2001）などから、現在提出されている臨床データのみでは、日本人における持続静脈内投与の至適用量、すなわち日本人での安全性及び有効性を担保できる持続静脈内投与の用量を設定することは困難であると考えられる。一方、現状では、手術中の頻脈に対する効能・効果を有する静注用 β 遮断薬は承認されており、急速静脈内投与のみの用法でも本薬は臨床現場で一定の有用性をもつと考えられることから、持続投与の用法・用量追加のための追加臨床データを取得させることにより本薬の承認を遅らせることは臨床上有益ではない。今後、持続投与の用法・用量に係る開発を速やかに行うことを承認条件とした上で、急速静脈内投与の用法・用量のみで承認することが適切である。

以上の検討を踏まえて、審査センターは、申請者に対して、本申請の承認後、「急速静脈内投与後の持続静脈内投与」の用法・用量を追加するための検討をどのように行う計画であるか概略を示すことを求めた。これに対して申請者から、国内での新たな臨床試験の実施可能性等について専門医の意見を調査した上で、外国臨床試験成績の活用の可能性に関する考察も含めて、日本人における持続投与の至適用量の検討のための具体的な開発計画

の概略が示された。審査センターは、提出された計画の概略が妥当であると判断した。

(3) 投与間隔に関して

専門協議での議論も踏まえて、審査センターは、本薬を再投与する際の投与間隔に関する「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載は、健康成人で得られた薬物動態パラメータに基づくシミュレーションから設定されたものであることから、実際の臨床試験で行われた投与間隔を中心に情報提供することが適切であると申請者に指摘した。これに対して申請者は、添付文書(案)中の「臨床成績」の項に、実際に複数回投与を行った9例(資料ト-5)での投与間隔を記載し情報提供すると共に、参考となる「薬物動態」の項の記載内容も整備すると回答した。また、「急速静脈内投与による繰返し使用症例」について情報収集可能な市販後調査を実施し、繰返し投与における安全性、有効性の確認を行うと回答した。審査センターはこれらの回答を了承した。

(4) 安全性に関して

臨床試験において認められたCK-MB(CPK-MB)の上昇に関して、海外安全性情報(1986年12月~2000年10月)において心筋虚血が重篤な有害事象として24例報告されていたことから、審査センターはCK-MBの上昇について注意喚起を行う必要がないか尋ねた。これに対して申請者は、国内臨床試験で認められたCK-MB上昇例8例は心筋虚血の軽症例であった可能性もあることから、今後、本薬の臨床使用において重篤例が発現する可能性は否定できないと考え、使用上の注意(案)中「重要な基本的注意」において、その旨注意喚起すると回答した。

また、審査センターは、使用上の注意(案)中「副作用」の項の記載が、国内臨床試験成績及び米国添付文書の記載にのみ基づいたものであるように思われたことから、これまでの海外安全性情報が十分に反映されたものであるか申請者に確認するよう求めた。申請者は、海外安全性情報から得られた過量投与時の心停止及び心筋梗塞について、使用上の注意(案)中の「過量投与」の項に追記すると回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

(5) その他

本薬の市販後調査基本計画書の骨子(案)が提示された。本薬については使用成績調査を実施することとされ、当該調査において、患者背景、麻酔方法、併用薬剤、本薬の使用状況、有効性、有害事象等に関する情報を収集し、本薬の安全性、有効性について解析する計画であることを審査センターは確認した。なお、当該調査において、「急速静脈内投与による繰返し使用症例」及び「小児症例」については、該当する症例を抽出して、それらの症例における本薬の安全性、有効性を詳細に検討することとされている。また、国内臨床試験での症例数が少なかった「洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈の症例」に関して、使用成績調査において調査予定症例数の7割程度の症例が収集できた段階で当該症例が一定数収集されない場合には、当該症例における本薬の安全性、有効性についての情報収集を目的とした特別調査を実施することとされている。

また、添付文書(案)中、「薬物動態」の項に、外国試験で得られた肝・腎障害患者の薬物

動態成績及び相互作用に関するデータが参考として追記された。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本品目は下記の承認条件を付した上で下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが妥当であると判断する。

なお、本薬は原体及び製剤共に劇薬に該当すると判断した。

< 効能・効果（変更後） >

手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

< 用法・用量 >

通常、成人には1回0.1mL/kg（塩酸エスモロールとして1mg/kg）を30秒間で心電図の連続監視下に静脈内に投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

< 承認条件 >

本剤は海外において術中の上室性頻脈に対して急速静脈内投与後の持続投与が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに持続投与の用法・用量に係る検討を行うこと。