

審査報告書

平成 20 年 2 月 14 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	ブレビブロック注 100mg
〔一 般 名〕	塩酸エスモロール
〔申 請 者 名〕	丸石製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 18 年 7 月 19 日
〔剤型・含量〕	1 バイアル（10mL）中に塩酸エスモロール 100mg を含有する注射剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（6）新用量医薬品
〔特 記 事 項〕	なし
〔審査担当部〕	新薬審査第二部

審査結果

平成 20 年 2 月 14 日

[販 売 名] ブレビブロック注 100mg
[一 般 名] 塩酸エスモロール
[申 請 者 名] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 7 月 19 日（医薬品製造承認事項一部変更承認申請）

[審査結果]

ブレビブロック注100mg（以下、本剤）について、手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置を目的として、既承認の急速静脈内投与に引き続いて、持続静脈内投与したときの有効性は、手術中に100拍/min以上の上室性頻脈性不整脈を発現した患者を対象とした国内臨床試験において示されたものと判断した。また、同試験の被験者の多くを洞性頻脈の症例が占めたものの、心房細動、心房粗動、発作性上室性頻拍等も含め、上室性頻脈性不整脈の種類によらず、本剤の有効性及び安全性は大きく異なるものとする。本剤投与速度については、当該試験成績より、0.9mL/kg/hr（150 μ g/kg/min）を基本として、患者の年齢、症状や投与中の心拍数、血圧等の変化により適宜調節することが適切であると判断した。なお、本剤投与時には、上室性頻脈性不整脈の種類によらず徐脈、低血圧、心不全等の発現に注意する必要があると考えるが、添付文書において注意喚起されており、対象患者の選択も含め、本薬が適正に使用された場合には、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会に報告することが妥当と判断した。

また、提出された国内持続用量検討試験から、本剤の急速静脈内投与に係る承認時に付与された承認条件「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。」の内容について確認できたものとする。

[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] （下線部今回追加）

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。引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時（150 μ g/kg/分）の投与速度で持続静脈内投与を開始し、適宜投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する。なお、持続投与は、年齢、症状により適宜低用量から開始する。

審査報告 (1)

平成 20 年 1 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名] ブレビブロック注 100mg

[一 般 名] 塩酸エスモロール

[申 請 者 名] 丸石製薬株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 7 月 19 日

[剤型・含量] 1 バイアル (10mL) 中に塩酸エスモロール 100mg を含有する注射剤

[申請時効能・効果] 手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置

[申請時用法・用量] (下線部今回追加)

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。引き続き持続投与を行う場合は、必要に応じて0.9mL/kg/hr (150µg/kg/min) の投与速度で持続静脈内投与を開始し、1.8mL/kg/hr (300µg/kg/min) を上限として投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する。なお、投与にあたっては、年齢、症状により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 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

塩酸エスモロール (以下、本薬) は、米国 Du Pont Critical Care, Inc. (現、Bristol-Myers Squibb Company) で開発された静脈内投与で用いられる短時間作用型 β_1 受容体遮断剤であり、本薬注射剤 (以下、本剤) は、1986 年に米国で心房細動及び心房粗動の救急処置を目的として承認されて以来、2007 年 12 月現在、欧米諸国を含む 51 の国又は地域で承認され、主として上室性頻脈並びに周術期における頻拍及び高血圧に対して使用されている。

本邦においては、丸石製薬株式会社により開発され、2002 年 10 月に「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」の効能・効果、「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。」の用法・用量で承認され、市販されている。なお、既承認の審査において、本薬は、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及び国内臨床試験において、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈については症例数が少なかったこと等が勘案され、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。」が付された。

今般、手術時に 100 拍/min 以上の上室性頻脈性不整脈が発現した患者を対象に、本薬を計 60 分間持続投与する国内持続用量検討試験の成績等を基に、用法・用量を追加する製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

今回の申請に当たって、新たな検討はされていないが、既承認時資料から、今回の申請用法である持続静脈内投与を用いた試験成績が参考資料として提出された。

1) β 受容体遮断作用

① イヌにおける作用持続性 (参考資料4.3-1)

ペントバルビタール麻酔下、塩酸イソプロテレノール0.5 μ g/kgの静脈内投与により心拍数を増加させた雄性ビーグルにおいて、本薬10、30及び100 μ g/kg/min又は塩酸プロプラノロール2.4 μ g/kg/min（それぞれ180分間持続静脈内投与）の持続投与中、心拍数増加抑制作用がみられた。本薬の効果は、用量依存的であり、投与中止によりその作用は速やかに消失した。また、塩酸イソプロテレノール投与による心拍数の最大変化量を100%としたとき、本薬及び塩酸プロプラノロール投与終了後、50%回復に要する時間は、それぞれ約11分及び60分以上であった（n=5~6）。

2) 実験的不整脈モデルに対する作用

① イソプロテレノール誘発頻脈モデル (参考資料4.3-1)

ペントバルビタール麻酔下、塩酸イソプロテレノール0.5 μ g/kgの静脈内投与により心拍数を増加させた雄性ビーグルにおいて、本薬12.5、25、50、100及び200 μ g/kg/min（20分間隔で増量）又は塩酸プロプラノロール0.25、0.5、1、2及び4 μ g/kg/min（60分間隔で増量）の持続静脈内投与により、用量に応じた心拍数増加抑制作用がみられた（50%抑制用量はそれぞれ35.6 $\pm$ 4.5（平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様）及び2.7 $\pm$ 0.4 μ g/kg/min）（n=3~5）。

② ハロタン-アドレナリン誘発頻脈モデル (参考資料4.3-2)

ハロタン（1%）麻酔下、アドレナリン1.5~5.5 μ g/kg/minの持続静脈内投与により頻脈及び不整脈を誘発した雄性ビーグルにおいて、本薬10 μ g/kg/min、20分間の持続静脈内投与中、心拍数増加及び不整脈比の有意な低下が、それぞれ投与開始3及び5分後から投与終了時まで（投与終了後のデータは無し）認められた（n=5）。

(2) 副次的薬理試験

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、イヌにおける作用持続性（参考資料4.3-1）の検討において、本薬持続投与終了後に心拍数が再度上昇し、プラトーに達したときの心拍数抑制率は用量依存的に高く、高用量群では心拍数抑制率が投与終了後60分を経過しても20%程度以下に低下しなかったことを踏まえ、臨床における本薬持続投与終了後の安全性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。同様な現象は本薬の単回急速静脈内投与においても観察されており（「CTD1.13本薬初回承認時資料概要ホ項p.219-223」参照）、麻酔イヌに本薬単回投与後、塩酸イソプロテレノール0.1 μ g/kg/minを60分間持続静脈内投与し持続的に頻脈を誘発し、心拍上昇抑制作用を検討したところ、投与終了後60分に相当する時点の心拍上昇抑制率で、作用が持続しているように見えた。しかしながら、本薬による心拍上昇抑制率は生理食塩液によるものと同程度であったことから、塩酸イソプロテレノール持続投与による塩酸イソプロテレノールに対する反応性の低下を示す成績と考えられた。この塩酸イソプロテレノールに対する反応性の低下は塩酸イソプロテレノールの繰り返し投与によっても頻拍作用が減弱する傾向として認められ（参考資料4.3-1）、作用持続性の検討における「高用量群では心拍数抑制率が20%程度以下に低下しなかった」という結果は、塩酸イソプロテレノールに対する反応性、すなわち、イソプロテレノールに対する感受性の低下が反映されたものであり、本薬を持続投与することにより、単回投与に比べその作用が残存することはないものと考えられた。なお、本薬持続投与したときも、作用に残存性がないことは、イヌにおける持続静脈内投与時と急速静脈内投与時の血中濃度推移の比較からも支持された（「3. (ii) <提出された資料の概略> (1) 吸収（血漿中濃度）」参照）。以上より、イヌにおける作用持続性の検討において、持続投与終了後に心拍数が、本薬投与前値に戻らなかったことが、臨床における安全性に影響する可能性はないものと考えられる。

機構は、以下のように判断した。提出された資料から、薬理学的には、本薬を持続静脈内投与したときにも、既承認の急速静脈内投与時と大きく変わらない有効性が得られることは期待できる。一方、イヌにおける作用持続性の検討では、溶媒投与群が設けられていなかったため、塩酸イソプロテレノールの単回投与により、申請者が主張するようなイソプロテレノールに対する感受性の低下が起きていたか否かは不明であり、本薬の用量が高いほど残存心拍数抑制率の平均値が大きかったこと等も踏まえ、ヒトにおいて薬物動態から予想できる範囲外の心拍数低下の遷延が起きないか等、安全性については臨床試験成績を注意深く評価する必要がある。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収（血漿中濃度）（参考資料 4.3-19）

イヌに本薬の 14 C-標識体を 200 μ g/kg/min で 2 時間持続静脈内投与したとき、全血中本薬濃度は投与開始 20 分後までにほぼ一定濃度（0.63 $\pm$ 0.20 μ g/mL（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様））に達した。投与終了後、全血中本薬濃度は 2 相性に減少し、 α 相及び β 相の半減期はそれぞれ 1.3 $\pm$ 0.5 分及び 41.2 $\pm$ 4.1 分であった。なお、10mg/kg 単回急速静脈内投与時の α 相及び β 相の半減期は 3.6 $\pm$ 0.4 分及び 51.4 $\pm$ 18.0 分であった。また、持続静脈内投与時の主代謝物 ASL-8123（本薬のエ

ステルが加水分解された化合物)の全血中濃度は投与終了時に最高濃度(以下、 $C_{\max}$) $16.1 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ となり、 106 ± 12.9 分の半減期で1相性に減少した。なお、単回急速静脈内投与におけるASL-8123の消失半減期は 112 ± 9.4 分であった。

(2) 分布

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(3) 代謝

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(4) 排泄

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

<審査の概要>

機構は、イヌに本薬を持続静脈内投与した際、主代謝物ASL-8123の全血中濃度が、未変化体の約25倍に達したことを踏まえ、本薬持続静脈内投与時の β 遮断作用、平滑筋収縮抑制作用及び心拍数減少作用等の薬理効果に、ASL-8123の薬理作用が寄与する可能性について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。塩酸イソプロテレノールによる拍動数の増加を50%抑制する濃度を、モルモット右心房を用いた試験(*in vitro*)及びイヌを用いた試験(*in vivo*)において求めた結果、ASL-8123の β 遮断作用は本薬の1/1,000程度であることが確認されており、本薬投与時のASL-8123の全血中濃度が本薬の25倍に達したとしても、本薬による β 遮断作用へのASL-8123の影響は無視できるものとする。平滑筋収縮に及ぼす影響では、本薬及びASL-8123いずれも $1 \times 10^{-5} \text{g/mL}$ 以上の濃度でラット摘出子宮のオキシトシンによる収縮の抑制作用を示し、その他の平滑筋収縮抑制作用は、 $1 \times 10^{-4} \text{g/mL} \sim 1 \times 10^{-3} \text{g/mL}$ が最小作用濃度となっているが、両化合物の効力比と全血中濃度の違いを考慮した寄与率を比較すると、いずれの平滑筋収縮抑制作用も、ASL-8123の影響の方が大きいという計算結果が得られた。実際の全血中濃度は、イヌに本薬を $200 \mu\text{g/kg/min}$ で2時間持続静脈内投与したときの本薬の C_{ss} は約 $0.6 \mu\text{g/mL}$ 、ASL-8123の $C_{\max}$ は約 $16 \mu\text{g/mL}$ であり、ヒトに本薬を $100 \mu\text{g/kg/min}$ で60分持続静脈内投与したときの本薬の C_{ss} は約 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、ASL-8123の $C_{\max}$ は約 $5.6 \mu\text{g/mL}$ であることから、ラット摘出子宮のオキシトシンによる収縮抑制作用以外は、実際の全血中濃度よりも高濃度における影響であり、臨床上市に問題とはならないと考える。しかしながら、高用量(例えば $200 \mu\text{g/kg/min}$ 以上)の場合は、ASL-8123によるオキシトシン子宮収縮抑制作用が生じる可能性は示唆されている。呼吸・循環器系に及ぼす影響では、ラットにおいてASL-8123 100mg/kg は心拍数及び頸動脈血流量には影響しないが、呼吸数及び血圧は低下させ、血圧低下に対する寄与率から、ASL-8123の寄与が示唆された。ASL-8123 100mg/kg は、本薬 4mg/kg に相当し、イヌの薬理試験において、本薬 10mg/kg は呼吸数に影響を及ぼさなかったが、 3mg/kg 以上の投与直後には一過性の血流量低下が見られた。ASL-8123の $T_{\max}$ が約33分であることを考慮すると、実臨床においては、ASL-8123の呼吸・循環器系への作用は無視できるものと考えられる。以上より、ASL-8123の β 遮断作用、平滑筋収縮抑制作用、心拍数減少作用等の薬理効果への寄与は、臨床上市無視できる程度と考えられるが、子宮のオキシトシン収縮に対する抑制作用は本薬よりも約10倍高いものであり、本薬を高用量

持続投与する場合は、注意する必要が示唆されることから、添付文書上で注意喚起することとした。

機構は、ASL-8123 の循環器系への作用が臨床上問題となる可能性は低いと判断し、申請者の回答を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に当たって、日本人患者を対象とした国内持続用量検討試験において、全血中本薬濃度及び代謝物濃度が測定され、評価資料として提出された。また、日本人及び外国人健康成人男性を対象として、本薬が持続静脈内投与された第 I 相試験 2 試験の試験成績が参考資料として提出された。

ヒト全血中の本薬及び代謝物は、高速液体クロマトグラフィにて定量された。

(1) 健康成人における薬物動態

1) 国内第 I 相試験 (参考資料 5.4-2)

日本人健康成人男性 24 例に、本薬を 25、50、100 及び 200 μ g/kg/min で 60 分間静脈内持続投与したとき、投与開始 60 分後の全血中本薬濃度は投与速度に応じて増加し、それぞれ 0.14 $\pm$ 0.06、0.17 $\pm$ 0.14、0.56 $\pm$ 0.23 及び 1.07 $\pm$ 0.47 μ g/mL であった。投与終了後は速やかに消失し、投与終了後 30 分以降にはいずれの投与速度においても概ね定量限界 (0.05 μ g/mL) 以下となった。100 及び 200 μ g/kg/min 投与時の全血中本薬濃度を 2-コンパートメントモデルに当てはめて薬物動態パラメータを算出したところ、クリアランス (CL) は 198.7 $\pm$ 66.7 及び 126.4 $\pm$ 13.3 mL/min/kg、定常状態における分布容積 (V_{dss}) は 1,368.8 $\pm$ 786.9 及び 465.7 $\pm$ 125.9 mL/kg、 α 相の半減期は 3.8 $\pm$ 2.0 及び 2.1 $\pm$ 0.7 分、 β 相の半減期は 8.8 $\pm$ 2.1 及び 7.7 $\pm$ 2.1 分であった。また、100 及び 200 μ g/kg/min 投与時の定常状態血中濃度 (C_{ss}) 並びに血中濃度曲線下面積 ($AUC_{0\sim\infty}$) は投与速度に応じて増加し、それぞれ 0.49 $\pm$ 0.17 及び 1.42 $\pm$ 0.15 μ g/mL、並びに 29.54 $\pm$ 10.15 及び 85.23 $\pm$ 8.96 μ g $\cdot$ min/mL であった。

本薬 25、50、100 及び 200 μ g/kg/min 投与時の全血中 ASL-8123 濃度の C_{max} は投与速度に応じて増加し、それぞれ 1.43 $\pm$ 0.32、2.68 $\pm$ 0.54、5.56 $\pm$ 2.11 及び 10.3 $\pm$ 1.68 μ g/mL であった。各投与速度における C_{max} 到達時間 (t_{max}) は 77.3 $\pm$ 14.0、67.3 $\pm$ 5.4、97.5 $\pm$ 18.4 及び 90.3 $\pm$ 24.6 分であった。消失は緩やかで、いずれの投与速度においても投与終了 12 時間後以降に概ね定量限界 (0.5 μ g/mL) 以下となった。100 及び 200 μ g/kg/min 投与時の全血中 ASL-8123 濃度を 1-コンパートメントモデルに当てはめて薬物動態パラメータを算出したところ、CL は 5.2 $\pm$ 2.9 及び 3.9 $\pm$ 0.8 mL/min/kg、分布容積 (V_d) は、1458.1 $\pm$ 434.2 及び 1571.3 $\pm$ 176.6 mL/kg であった。

尿中への排泄は、投与 24 時間後までに投与量の 90%以上が代謝物として排泄され、未変化体としての排泄は投与量の 1%以下であった。

2) 海外第 I 相試験 (参考資料 5.4-3)

外国人健康成人男性 8 例に、本薬を 50→150→400 μ g/kg/min と漸次増加させ、それぞれの用量を 120 分間静脈内持続投与した (1 日 1 用量)。本薬 50、150 及び 400 μ g/kg/min 投与開始 119 分後の全血中本薬濃度は投与速度に応じて増加し、それぞれ 0.14 $\pm$ 0.09、0.59 $\pm$ 0.26 及び 1.72 $\pm$ 0.44 μ g/mL であった。投与終了後の消失は速やかで、投与終了 30 分後では、いずれの投与速度においても 0.05 μ g/mL 以下となった。50 及び 150 μ g/kg/min 投与時の全血中本薬濃度の薬物動態パラメータをモデルに依存しない解析法により算出したところ、CL は、それぞれ 363 $\pm$ 184 及び 298 $\pm$ 112 mL/min/kg、分布容積 (Vd) は 2140 $\pm$ 1930 及び 1980 $\pm$ 1310 mL/kg であった。400 μ g/kg/min 投与時の全血中本薬濃度の薬物動態パラメータは 2-コンパートメントモデルに当てはめて算出され、CL は 285 $\pm$ 104 mL/min/kg、Vd は 867 $\pm$ 259 及び 3430 $\pm$ 1420 mL/kg、 α 相の半減期は 2.0 $\pm$ 0.5 分、 β 相の半減期は 9.2 $\pm$ 3.5 分であった。本薬 50、150 及び 400 μ g/kg/min 投与時の C_{ss} は投与速度に応じて増加し、それぞれ 0.164 $\pm$ 0.068、0.569 $\pm$ 0.204 及び 1.59 $\pm$ 0.605 μ g/mL であった。

本薬 50、150 及び 400 μ g/kg/min 投与時の全血中 ASL-8123 濃度は、投与 138 分後～164.5 分後ではほぼ一定で頂値を示し、当該投与後時間における全血中 ASL-8123 濃度の平均値は、それぞれ 8.66～8.78、27.4～27.9 及び 75.5～76.1 μ g/mL であった。消失は緩やかで、本薬 50、150 及び 400 μ g/kg/min 投与開始 18.5 時間後の全血中 ASL-8123 濃度は、それぞれ検出限界 (1.0 μ g/mL) 以下、2.02 及び 3.82 μ g/mL であった。

尿中への排泄 (各投与量における平均値) は、投与 24 時間後までに投与量の 66.1～74.0% が代謝物として排泄され、未変化体としての排泄は投与量の 0.2～1.9% であった。

(2) 患者における薬物動態

1) 国内持続用量検討試験 (添付資料 5.3.5.1-1)

手術時に上室性頻脈性不整脈が発現した患者 40 例を対象として持続用量を検討した試験において、本薬の投与量は 1mg/kg+150 μ g/kg/min (初期用量+維持用量、以下同様) 又は 1mg/kg+300 μ g/kg/min とされ、投与開始 5 分後及び投与開始 60 分後 (投与終了時) の全血中本薬濃度及び全血中 ASL-8123 濃度が測定された。なお、計 60 分間の持続投与中、初期用量は 30 秒間で急速静脈内投与され、維持用量の投与速度は、5 分経過後 300 μ g/kg/min を上限として調節可とされ、300 μ g/kg/min でも目標徐拍率に達しない場合は本薬の投与を中止し既存療法を実施することとされた。

1mg/kg+150 μ g/kg/min 群における持続投与開始 5 分後及び投与終了時の全血中本薬濃度は、1.41 $\pm$ 0.82 及び 1.81 $\pm$ 0.93 μ g/mL であり、全血中 ASL-8123 濃度は 0.89 $\pm$ 0.46 及び 8.12 $\pm$ 2.89 μ g/mL であった。1mg/kg+300 μ g/kg/min 群における持続投与開始 5 分後及び投与終了時の血中本薬濃度は 3.21 $\pm$ 1.96 及び 2.29 $\pm$ 1.68 μ g/mL、全血中 ASL-8123 濃度は 1.55 $\pm$ 0.91 及び 13.31 $\pm$ 6.62 μ g/mL であった。

投与終了時における全血中本薬濃度と心拍数及び徐拍率の間に明らかな関連性はみられず、測定された全血中本薬濃度の範囲内 (1mg/kg+150 μ g/kg/min 群 : 0.408～3.58 μ g/mL、1mg/kg+300 μ g/kg/min : 0.151～4.86 μ g/mL) における投与前値からの心拍数変化率は -10～-60% の範囲内に概ね含まれていた。

<審査の概要>

(1) 健康成人の薬物動態及び国内外の比較について

日本人健康成人に本薬を 100 及び 200 μ g/kg/min で投与したときの CL は 198.7 $\pm$ 66.7 及び 126.4 $\pm$ 13.3mL/min/kg、外国人健康成人に本薬 400 μ g/kg/min を投与したときの CL は 285 $\pm$ 104mL/min/kg であったことを踏まえ、機構は、健康成人における薬物動態に国内外で大きな差はないとの申請者の判断の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 I 相試験における症例毎の CL 範囲は 109.1～269.9mL/min/kg、海外持続投与試験における症例毎の CL 範囲は 163～426mL/min/kg であり、特に海外持続投与試験では 420mL/min/kg 以上を示した被験者が 2/8 例と、個体差が大きかった。また、CL は投与速度/ C_{ss} であることから、 C_{ss} も比較したところ、海外持続投与試験の C_{ss} は、試験内でみると投与速度に比して増加していたが、国内第 I 相試験の C_{ss} に比べると全体的に低い値であった。本薬は血液中のエステラーゼにより速やかに酸代謝物とメタノールに加水分解される（日本人健康成人の消失半減期：3.58 分）ため、採血後速やかにエステラーゼを不活化する処理が必要であり、この処理時間が長くなると、血中濃度が低くなる可能性もある。これらのことから、海外試験成績では CL の個体間変動が本邦での試験より大きく、エステラーゼの不活化処理過程の影響も無視できないと思われ、国内外での CL に積極的に違いがあるとは言い難く、また CL の値が非常に大きいことも踏まえると、両者に臨床的な差はないものと考ええる。

機構は、国内外の健康成人における本薬の代謝物の尿中排泄率の平均値が、日本人では 90% 以上であるのに対し、外国人では 65%以上と乖離が認められた原因を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験共に代謝物の累積尿中排泄率の測定値の標準偏差が比較的大きく、被験者毎でバラツキがみられる。代謝物の尿中排泄率の範囲は、日本人 66.0～128.0%、外国人 34.0～105.0%であり、日本人と外国人で代謝物の尿中排泄率に乖離があるとは一様には言い難いと考ええる。

機構は、以下のように考える。異なる対象の薬物動態の異同を検討する上で、測定誤差の影響を最小限にできなかったために、健康成人における薬物動態が国内外で同様であるか否かの判断は困難となったことは問題であるが、算出された薬物動態パラメータ等から、本薬の代謝及び消失過程の特徴を確認することはできたものと考ええる。新たな用法・用量追加に伴い検討された持続投与時の薬物動態情報も有用と考えられ、添付文書に記載することが妥当と判断した。

(2) 健康成人と患者の薬物動態の相違について

申請者は、健康成人と患者の本薬持続投与時の薬物動態の相違について、以下のように説明した。国内持続用量検討試験において、投与速度を変更しなかった患者における 60 分間持続投与後の全血中本薬濃度は、1mg/kg+150 μ g/kg/min 群（13 例）で 2.09 $\pm$ 0.87 μ g/mL、1mg/kg+300 μ g/kg/min 群（9 例）で 3.03 $\pm$ 1.56 μ g/mL であり、投与速度が異なる比較ではあるものの、全血中本薬濃度は、手術患者で、健康成人（「4.（i）<提出された資料の概略>（1）1）国内第 I 相試験（参考資料 5.4-2）」参照）と比較して高い傾向がみられた。手術患者は、麻酔下にあることから、健康成人と比較して心拍出量が減少し、肝臓及び腎臓をはじめとする

臓器への血流が減少するため、分布容積が減少することから、血中濃度は上昇すると考えられる。また、CL は分布容積に比例することから、CL も低下すると考えられる。添付文書（案）には、手術患者に本剤を 1,000 μ g/kg の用量で 30 秒間かけて単回静脈内投与した時の全血中本薬濃度及び手術患者に本薬を 150 μ g/kg/min 及び 300 μ g/kg/min で 1 時間持続投与した時の全血中本薬濃度（平均 $\pm$ 標準偏差）を記載する。

機構は、手術患者における全血中本薬濃度について情報提供することは適切と考え、回答を了承した。さらに、申請者が説明した患者における薬物動態が健康成人と異なる機序と同じ理由により、患者毎でも術中の管理状態等により薬物動態が異なる可能性も考慮した注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえ、最終的に判断したい。

(3) 血中濃度と安全性の関係について

機構は、国内持続用量検討試験における個々の患者の血中濃度と有害事象発現との関係について説明した上で、本薬の血中濃度と安全性との関係について、データに基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。持続投与開始 5 分後に測定した全血中本薬濃度が「1,000ng/mL 未満」「1,000 以上 2,000ng/mL 未満」「2,000 以上 3,000ng/mL 未満」「3,000ng/mL 以上」であった各層の低血圧の発現例数より、全血中本薬濃度の上昇に応じて低血圧の発現が増加する傾向が認められ、全血中本薬濃度が「2,000 以上 3,000ng/mL 未満」及び「3,000ng/mL 以上」であった層では、低血圧が発現した 14 例中 11 例の初期投与速度が 300 μ g/kg/min であった。持続投与開始 60 分後（又は投与中止時）においては、低血圧と全血中本薬濃度との関係は明らかではなかった。また、その他の有害事象については、全血中本薬濃度と発現例数に一定の傾向は認められなかった。主要な副作用である低血圧に関しては全血中本薬濃度依存的な発現が認められたが、用法・用量（案）を「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。引き続き持続投与を行う場合は、必要に応じて 0.9mL/kg/時（150 μ g/kg/分）の投与速度で持続静脈内投与を行い、目標とする心拍数を維持する。なお、投与にあたっては、年齢、症状により適宜減量する。」とすることで安全性は確保できると考える。

機構は、以下のように考える。国内第 I 相試験（持続静脈内投与試験）において、100 μ g/kg/min 投与時と 200 μ g/kg/min 投与時の未変化体の分布容積が異なることが示されており、投与速度を上げた際に、投与速度の比以上に全血中本薬濃度が上昇する可能性も示唆されている。持続投与の開始用量を 150 μ g/kg/min とすることは可能と考える（「4. (ii) <審査の概要> (4) 1) ①持続投与開始速度及び投与速度の調節について」参照）が、血中濃度の上昇に伴い低血圧発現のリスクが増すと考えられることから、厳重な監視下において持続投与されることが必要である。投与中は患者の状態により投与速度が変更されること、150 μ g/kg/min 以上の速度で投与される可能性もあること、血中濃度の上昇により低血圧発現のリスクが増すこと等を踏まえ、投与速度の上昇により速度比以上に血中濃度が上昇する可能性について、添付文書上で注意喚起する必要はないか、専門協議での議論等も踏まえ、検討したい。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

今回の申請に当たって、有効性及び安全性の評価資料として、日本人患者を対象とした国内持続

用量検討試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外持続投与試験 2 試験（プラセボ対照試験及び用量比較試験が各 1 試験）が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 国内持続用量検討試験（添付資料 5.3.5.1-1、20 年 月～20 年 月）

手術中に 100 拍/min 以上の上室性頻脈性不整脈を発現した患者（手術前からの発現例も含む）を対象に、手術時の上室性頻脈性不整脈に対する本薬の急速静脈内投与後の持続用量を検討するとともに、当該用法・用量における有効性及び安全性について検討する目的で、無作為化非盲検試験が実施された。

本薬の用法・用量は下記のとおりとされた。

①急速静脈内投与～持続投与開始後 5 分

本薬 1mg/kg (0.1mL/kg/hr) を 30 秒間で急速静脈内投与した後、引き続いて 150 又は 300 μ g/kg/min (0.9 又は 1.8mL/kg/hr) の速度で本薬の持続投与を開始することとされた。持続投与開始後 5 分までは投与速度の変更は行わないこととされた。

②持続投与開始後 5 分時

持続投与開始後 5 分の時点において、投与直前心拍数に比べ 10%以上の徐拍化が得られない場合は、150 μ g/kg/min 群（以下、I 群）においては投与速度を調節し、300 μ g/kg/min 群（以下、II 群）においては本薬の投与を中止し既存療法を実施することとされた。10%以上の徐拍化が得られた場合は、その後も引き続き持続投与することとされた。

③持続投与開始後 5 分～60 分

持続投与開始後 5 分以降においては、投与直前心拍数の 15%以上の徐拍化が治療目標とされた。なお、投与速度は適宜増減することとされたが、投与速度調節範囲は 300 μ g/kg/min (1.8mL/kg/hr) が上限とされた。また、持続投与開始後 5 分以降においても、10%以上の徐拍化が得られなかった場合は本薬の投与を中止し既存療法を実施することとされた。

本試験に組み入れられた 40 例（I 群 21 例、II 群 19 例）全例に治験薬が投与され、全症例が有効性解析における最大の解析対象集団（Full Analysis Set：以下、FAS）及び安全性解析対象集団として採用された。このうち、I 群 4 例（吸入麻酔薬濃度の変更 3 例（心房細動 2 例、心房粗動 1 例）、交感神経作動性薬剤使用 1 例（洞性頻脈））、II 群 6 例（吸入麻酔薬濃度の変更 6 例（洞性頻脈 3 例、心房細動 2 例、発作性上室性頻拍 1 例）、交感神経作動性薬剤使用 3 例（洞性頻脈 2 例、心房細動 1 例）、重複有り）の計 10 例を除外した 30 例（I 群 17 例、II 群 13 例）が治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：以下、PPS）として採用され、有効性に関する主要な解析対象集団とされた。PPS における頻脈性不整脈の種類の内訳は、I 群では洞性頻脈 11 例、心房細動 5 例、心房粗動 1 例、II 群では洞性頻脈 10 例、心房細動 3 例であった。

急速静脈内投与量と持続投与量を合計した本薬の被験者 1 例当たりの総投与量は、I 群で 505.7 $\pm$ 203.70mg、II 群で 874.7 $\pm$ 328.49mg であった。また、被験者 1 例あたりの持続投与時間は I 群で 52.8 $\pm$ 18.14 分、II 群で 56.5 $\pm$ 11.76 分であった。

有効性について、主要評価項目は頻脈性不整脈改善度とされ、「有効：15%以上の徐拍化」、「やや有効：10%以上の徐拍化」、「無効： $\pm$ 10%未満の心拍数の変動」、「悪化：10%以上の心拍

数の増加」、「判定不能：何らかの原因により頻脈性不整脈改善度評価が困難な場合」の5つのカテゴリーで評価された。有効性評価時期は、心拍数安定時期とされ、投与開始後5～60分における5分毎の心拍数推移より、治験責任又は分担医師が任意の1ポイントを判定することとされた。PPS 集団で「有効」と判定された症例の割合はⅠ群 82.4% (14/17 例)、Ⅱ群 84.6% (11/13 例)であった。副次評価項目としては、以下の3項目が検討された。i) PPS のうち洞性頻脈以外の頻脈性不整脈が発現した集団 (Ⅰ群 6 例、Ⅱ群 3 例)における、洞性頻脈以外の不整脈発作の停止状況 (4 段階で評価：「発作が停止し洞調律に回復」、「発作が間歇的に停止し、洞調律の一部混入」、「発作状態が不変」、「発作状態が悪化」)は、Ⅰ群 (心房細動 5 例、心房粗動 1 例)では「発作が停止し洞調律に回復」16.7% (1/6 例、心房粗動)、「発作状態が不変」83.3% (5/6 例、いずれも心房細動)、Ⅱ群 (心房細動 3 例)では、「発作状態が不変」66.7% (2/3 例)、「発作状態が悪化」33.3% (1/3 例)であった。ii) PPS のうち心拍数安定時期が判定された集団 (Ⅰ群 14 例、Ⅱ群 12 例)における、安定時における心拍数変動率 (徐拍率)は、{(投与直前心拍数－心拍数安定時期又は投与中止時心拍数) / 投与直前心拍数} × 100 (%) として算出され、Ⅰ群 35.89±9.06%、Ⅱ群 31.53±13.93%であった。iii) PPS のうち15%以上の徐拍化がみられた集団 (Ⅰ群 14 例、Ⅱ群 11 例)における、臨床効果 (15%以上の徐拍化)を維持するための主たる維持投与速度は、Ⅰ群 140.7±36.9µg/kg/min、Ⅱ群 258.9±94.8µg/kg/min であった。

安全性について、有害事象が発現した症例の割合はⅠ群 76.2% (16/21 例)、Ⅱ群 78.9% (15/19 例)であった。主な内訳は、それぞれⅠ群、Ⅱ群の順で、低血圧が 9/21 例、12/19 例、徐脈が 3/21 例、3/19 例、高血圧が 4/21 例、3/19 例、頻脈が 0/21 例、2/19 例、白血球数増加が 3/21 例、0/19 例、心電図 QT 補正間隔延長が 1/21 例、0/19 例、心電図 ST 部分下降が 0/21 例、1/19 例であった。臨床検査値異常変動と判定されたのは、Ⅰ群の白血球数増加 3 例であった。いずれも本薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象はⅠ群 3 例 (3 件)及びⅡ群 2 例 (3 件)の計 5 例 (6 件)に発現しており、内訳は低血圧 (3 件)、徐脈 (2 件)、頻脈 (1 件)であった。中止時期は持続投与開始 5～17 分であった。重篤な有害事象は認められず、死亡例もみられなかった。

<審査の概要>

(1) 臨床的位置付けについて

本薬の「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」における臨床的意義については、既承認の用法・用量に関して、承認審査の中で論じられている (審査報告書 (平成 14 年 6 月 20 日 衛研発第 2936 号))。今回、用法・用量に持続投与を追加するにあたり、臨床的位置付けについて更なる検討がなされた。

申請者は、本薬による麻酔中の頻脈の徐拍化の臨床的意義について、以下のように説明した。一般的に、心拍数の増加により、心仕事量の増加に伴い心筋酸素需給バランスが悪化することが知られている。術前に心筋虚血 (心電図上での ST 低下) が認められた血管手術患者を対象として、周術期の 48 時間に心拍数を虚血閾値 (術前評価により、個々患者に対して ST が下降する心拍数を設定) より 20% 減少させることを目標に、本薬又はプラセボを静脈内投与した試験 (Anesth Analg 88: 477-482, 1999) では、周術期の心筋虚血の発現率は、プラセボ群の 73% (8/11 例) に対して本薬群では 33% (5/15 例) と有意に少なく、低心拍維持が心筋虚血防止を意味す

ることを表したものと考えられた。以上のように、麻酔中頻脈の徐拍化の臨床的意義は、洞性頻脈及び上室性頻脈性不整脈の種類を問わず、心筋虚血による周術期心臓合併症を未然に防ぐことと考えられる。また、急速静脈内投与に続いて持続投与を付加する症例の選択については、継続して手術侵襲が加わる状況で、洞性頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動・粗動による頻拍発作等、持続性のある頻拍に対して継続処置する場合が相応しい。

機構は、以下のように考える。脈拍数は術中の循環動態を反映する指標の一つであり、周術期リスクの低減の為に、脈拍数のみならず患者の全身状態を常に観察すべきであること、及び上室性頻脈性不整脈の治療では頻脈の原因の検索と除去が最も重要であることから、安易に緊急処置として本薬を投与することは適当でない。しかしながら、手術中の頻脈が心筋虚血の誘発等の悪影響をもたらす可能性はあり、頻脈による心筋虚血のリスクが高い場合には脈拍数コントロールの必要性が高く、原因除去に時間を要する場合や、原因に対する対処に限界がある場合等では、本薬単回投与後も本薬持続静脈内投与による脈拍数コントロールを一定期間継続することが有益と判断される症例もあり、安全性に配慮した上であれば、本薬を持続投与する選択肢を臨床現場に提供することに意義はある。本薬単回投与後の持続投与の臨床的意義については、専門委員の意見も踏まえ最終的に判断したい。

(2) 有効性について

国内持続用量検討試験における主要評価項目について、「15%以上の徐拍化」を「有効」とした理由について、申請者は、海外における「上室性頻脈」適応取得時の添付資料とされた上室性頻脈性不整脈患者に対する本薬の徐拍効果をみた非対照試験（Am Heart J 112: 498-505, 1986）において、本薬持続投与により 15%以上心拍数が減少した状態を維持できた際に、治療効果が得られたと判定されていたことを参考に設定したと説明した。

海外プラセボ対照持続静脈内投与試験（参考資料 5.4-4）及び海外持続静脈内投与用量比較試験（参考資料 5.4-5）では心拍数について「ベースラインからの低下率」で評価されていること、海外における「上室性頻脈」適応取得時の添付資料とされた上室性頻脈性不整脈患者を対象としたプロプラノロールとの比較試験（Am J Cardiol 56: 33-39, 1985）及びプラセボとの比較試験（Am Heart J 111: 42-48, 1986）では「20%以上の減少」との設定も見られること等を踏まえ、機構は、以下のように考える。手術時頻脈に対する徐拍化の評価基準値は確立しているとは言い難く、また本試験において 15%以上減少を「有効」とした理由について、具体的データに基づいた説明はなされていないものの、患者の基礎疾患、合併症、手術前の状態等、手術を受ける患者の背景は多岐にわたり、手術中の患者の全身管理は多くの要素を加味して行われることから、臨床現場における目標心拍数を一律に設定することは困難であり、本薬の有効性は、一定以上の徐拍化を認めた症例の割合から評価せざるを得ない。海外プラセボ対照持続静脈内投与試験（参考資料 5.4-4）では「最低 15%の低下を目標」とされていること、海外における「上室性頻脈」適応取得時の添付資料とされた上室性頻脈性不整脈患者を対象とした非対照試験では「15%以上の徐拍化」が効果を得られた指標とされていることから、国内持続用量検討試験における「有効」の指標に「15%以上の徐拍化」を用いることは可能であると判断した。

国内持続用量検討試験において、主要評価項目である 15%以上の徐拍化が得られた症例の割合は、1mg/kg+150µg/kg/min 群 82.4% (14/17)、1mg/kg+300µg/kg/min 群 84.6% (11/13) であり、心拍数の推移は、1mg/kg+150µg/kg/min 群で、投与直前 113.6±12.6 拍/min（平均値±標準偏差、

以下同様)、持続投与開始5分後 82.1 ± 12.8 、10分後 79.1 ± 11.6 、30分後 74.0 ± 11.7 、60分後 69.7 ± 12.8 、 $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群で、投与直前 106.7 ± 7.8 、持続投与開始5分後 76.7 ± 8.9 、10分後 78.0 ± 11.3 、30分後 72.2 ± 18.2 、60分後 72.4 ± 13.9 であったことを踏まえると、本薬の手術時の上室性頻脈性不整脈に対する徐拍効果は示されているものと判断できる。なお、有効性と不整脈の種類について、さらに検討する必要があると考えられる（「4. (ii) <審査の概要> (3) 効能・効果について」参照）。

(3) 効能・効果について

機構は、本薬の効能・効果「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」に、既承認時国内臨床試験において、症例数が少なかったことが問題となった洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈を含むことについて、今回提出された試験成績等を基に考察した。

有効性に関して、国内持続用量検討試験において、頻脈性不整脈の種類別の組み入れ症例は、 $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群：洞性頻脈 12 例、心房細動 7 例、心房粗動 2 例、 $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群：洞性頻脈 13 例、心房細動 5 例、発作性上室性頻拍 1 例であった。PPS では、 $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群：洞性頻脈 11 例、心房細動 5 例、心房粗動 1 例、 $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群：洞性頻脈 10 例、心房細動 3 例であった。有効性の主要評価項目とされた頻脈性不整脈改善度について、 $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群は、洞性頻脈では、有効 100% (11/11 例)、洞性頻脈以外では有効、判定不能いずれも 50% (3/6 例)、 $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群は、洞性頻脈では、有効 100% (10/10 例)、洞性頻脈以外では、有効、無効、判定不能いずれも 33.3% (1/3 例) であった。安全性について、有害事象の発現率は、洞性頻脈で、76.0% (19/25 例)、洞性頻脈以外で 80.0% (12/15 例) であり、低血圧・血圧低下はそれぞれ 56.0% (14/25 例)、46.7% (7/15 例)、徐脈は 12.0% (3/25 例)、20.0% (3/15 例) にみられた。

本薬の既承認の使用成績調査 (2006 年 〇月時点、1,531 例) では、洞性頻脈 1,341 例、心房細動 108 例、上室性頻脈 37 例、心房粗動 3 例等が収集された。不整脈の種類別の低血圧、血圧低下及び徐脈の副作用発現件数は、心房細動で 5、3 及び 3 件、洞性頻脈で、21、2 及び 3 件であった。一方、上室性頻脈や心房粗動では副作用は認められなかった。

以上より、国内持続用量検討試験では、頻脈性の心房細動や心房粗動に対する本薬持続投与の経験は、洞性頻脈に比較して少なく、当該試験のみから洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈に対する本薬の有効性及び安全性を十分に評価することは難しい。しかしながら、国内持続用量検討試験において本薬が有効と思われた心房細動や心房粗動の症例が存在すること、海外臨床試験成績からも本薬持続投与の有効性が期待できると考えられること等から、また、既承認の使用成績調査においても症例の 9.7% (148/1,531 例) は洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈 (主に心房細動) であり、これらの不整脈に対する本薬投与の必要性が示唆されていることも踏まえ、効能・効果は既承認のまま「手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置」とし、持続投与の対象にも洞性頻脈と共に洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈を含むことが妥当と考える。以上の判断の妥当性については、専門委員の意見等も踏まえて最終的に判断したい。

(4) 用法・用量について

1) 持続投与開始速度及び投与速度の調節について

機構は、今回追加申請された持続投与の開始速度として設定された $150\mu\text{g/kg/min}$ の妥当性に

について検討を行った。国内持続用量検討試験において、有効性に関して、 $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群（単回投与量+持続投与開始速度、以下同様）では 82.4%の症例が「有効」と判定された。安全性に関して、持続投与を $150\mu\text{g/kg/min}$ で開始した 21 例中、持続投与を中止したのは、持続投与開始 5 分で低血圧が発現した 2 例と同 6 分で徐脈が発現した 1 例であった。減量が必要であった症例は 3 例であった。重篤な有害事象は発現しておらず、本薬が、患者の循環動態の適切なモニタリング下で使用されることが徹底されることを前提とすれば、 $150\mu\text{g/kg/min}$ を持続投与の開始速度とすることは可能と考えられた。

一方、国内持続用量検討試験における $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群において、増量が行われた症例 2 例では、いずれも $200\mu\text{g/kg/min}$ まではしか増量されておらず、そのうち 1 例では増量 14 分後に $100\mu\text{g/kg/min}$ まで減量されたこと、主要評価項目の有効率が $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群及び $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群でそれぞれ 82.4%（14/17 例）及び 84.6%（11/13 例）と、同程度であったこと、経時的な心拍数の絶対値は、 $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群及び $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群で、それぞれ投与直前 113.6 ± 12.6 拍/min（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び 106.7 ± 7.8 、持続投与開始 5 分後 82.1 ± 12.8 及び 76.7 ± 8.9 、10 分後 79.1 ± 11.6 及び 78.0 ± 11.3 、30 分後 74.0 ± 11.7 及び 72.2 ± 18.2 、60 分後 69.7 ± 12.8 及び 72.4 ± 13.9 であり、いずれの時間帯でも有効性に明らかな差が認められなかったこと、 $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群の 19 例中、 $300\mu\text{g/kg/min}$ が 60 分間投与された症例は 9 例であり、減量された症例は 9 例であったこと、有害事象として低血圧が報告された症例の割合は、 $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群の 42.9%（9/21 例）に対し、 $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群では 63.2%（12/19 例）であったこと、海外持続静脈内投与用量比較試験（参考資料 5.4-5）において、 $1\text{mg/kg}+150\mu\text{g/kg/min}$ 群及び $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群の心拍数変動率に差がみられなかったこと等を踏まえ、機構は、本薬を $150\mu\text{g/kg/min}$ を超える速度で投与したときに、本薬持続投与によるリスクがベネフィットを上回る可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、国内持続用量検討試験では、海外持続静脈内投与用量比較試験（参考資料 5.4-5）を参考にして $300\mu\text{g/kg/min}$ 群を設定したが、海外の術中使用の適応は「頻脈及び高血圧」であり、海外試験成績から、 $150\mu\text{g/kg/min}$ を超える速度は主に血圧維持を目的としたものであると推察され、持続投与速度の上限は、 $150\mu\text{g/kg/min}$ とすることが適切と考えた。これも踏まえ、申請用法・用量を「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。引き続き持続投与を行う場合は、必要に応じて 0.9mL/kg/hr （ $150\mu\text{g/kg/min}$ ）の投与速度で持続静脈内投与を開始し、目標とする心拍数を維持する。なお、投与にあたっては、年齢、症状により適宜減量する。」に変更すると主張した。

機構は、以下のように考える。脈拍数減少に関して、 $150\mu\text{g/kg/min}$ からの増量効果は明らかにされておらず、 $150\mu\text{g/kg/min}$ を超える投与速度の本薬によるリスクを上回るメリットについては不明である。一方、海外内科系臨床試験（海外における「上室性頻脈」適応取得時の添付資料とされた上室性頻脈性不整脈患者に対する本薬の徐拍効果をみた非対照試験、プロプラノロールとの比較試験及びプラセボとの比較試験）において、 $50\sim 200\mu\text{g/kg/min}$ までは概ね累積有効率（%）が増加していたこと及び国内持続用量検討試験において、 $1\text{mg/kg}+300\mu\text{g/kg/min}$ 群の 19 例中 9 例では、 $300\mu\text{g/kg/min}$ が 60 分間投与されたこと等から、 $150\mu\text{g/kg/min}$ を超える速度での本薬持続投与が必要な患者も存在する可能性がある。したがって、本薬持続投与時の最大速度を 150 及び $300\mu\text{g/kg/min}$ も含め、一律の上限値を規定することは適切ではない。

以上より、本薬の用法・用量を「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。引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/hr (150 μ g/kg/min) の投与速度で持続静脈内投与を開始し、適宜投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する。なお、開始速度は年齢、症状により適宜減量する。」とした上で、添付文書上で「国内臨床試験において、本薬150 μ g/kg/minを超える速度に増量することによる有効性の増強は証明されておらず、国内臨床試験において、本薬300 μ g/kg/minを超える速度での投与経験はないことを踏まえ、用量調節に当たっては、心拍数、血圧等の変化に十分注意すること。」等の情報提供を行うことが望ましいと考えるが、専門委員の意見等も踏まえて最終的に判断したい。

2) 持続投与の終了について

機構は、本薬中止のタイミングについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内持続用量検討試験では持続投与時間はプロトコールで規定されており、40 例中 35 例が規定された 60 分間の持続投与を終了した。当該試験における心拍数安定時期は持続投与開始後 25 及び 30 分で約 50%を占めたものの、持続投与開始後 10 分～50 分に広く分布しており、患者間のバラツキが大きかったことから、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に「本剤は緊急処置を要する場合に必要な期間のみの投与にとどめること。患者の状態を十分観察し、緊急治療の必要性がなくなった場合は、漫然と継続投与しないこと」と追記することとした。

機構は、注意喚起の具体的文言に検討の余地はあるものの、以上の回答は基本的に妥当なものと判断した。

3) 不整脈の種類による投与速度調節の必要性について

申請者は、申請効能・効果に洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈も含めるに当たり、国内持続用量検討試験における洞性頻脈と洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈それぞれにおいて、持続投与開始後 5 分の心拍数変動率（徐拍率）が、1mg/kg+150 μ g/kg/min 群では 22.6 $\pm$ 9.0（平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）及び 35.4 $\pm$ 14.1%、1mg/kg+300 μ g/kg/min 群では 28.7 $\pm$ 7.3 及び 31.1 $\pm$ 15.6%であったこと、心房細動では、拡張終期の能動的な心房収縮が消失する結果、心室充満は心室筋のコンプライアンスに依存することとなり、心拍出量が減少して（心房細動・粗動・頻拍. 医学書院; 1999. p. 48-51）、その結果血圧の低下は来しやすい状況と考えられること、海外内科系臨床試験（海外における「上室性頻脈」適応取得時の添付資料とされた上室性頻脈性不整脈患者に対する本薬の徐拍効果をみた非対照試験、プロプラノロールとの比較試験及びプラセボとの比較試験）では、心房細動 39/76（51%）、心房粗動 11/32 例（34%）及び洞性頻脈 20/52 例（38%）で低血圧を認めたことから、添付文書（案）の「用法・用量に関する使用上の注意」に「洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈の患者では、本剤投与による心機能抑制により心拍出量が減少し、徐脈・低血圧を助長する可能性があるため、投与量を適宜減量すること」と追記すると主張した。

機構は、追加された注意喚起については、上記の海外臨床試験において投与前血圧等の背景因子の考察がなされていないこと等より、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈において徐脈及び低血圧が特に発現しやすいと判断する十分な根拠とならないものとする。また、国内持続用量検討試験において、低血圧及び血圧低下の有害事象の発現率は、心房細動 50%（6/12 例）、

心房粗動 0% (0/2 例)、発作性上室性頻拍 100% (1/1 例)、洞性頻脈 56% (14/25 例) であり、徐脈の発現率は、心房細動 17% (2/12 例)、心房粗動 50% (1/2 例)、発作性上室性頻拍 0% (0/1 例)、洞性頻脈 12% (3/25 例) であり、必ずしも洞性頻脈以外で発現率が高いとは断定できない。したがって、洞性頻脈についても徐脈・低血圧の発生がある程度認められており、十分な注意のもとで使用されるべきであることから、現時点では、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈に限定するよりも、不整脈の種類に関わらずに、本薬使用中の徐脈及び低血圧の発現についての注意喚起を行うことが適切であり、今後、医療実態下での投与経験の中で、情報が蓄積された場合に、再度不整脈の種類に応じた注意喚起の要否を検討することが望ましいと考える。これらの判断の妥当性については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

(5) 安全性について

1) 低血圧

国内持続用量検討試験において、低血圧が 21/40 例 (52.5%) 24 件で発現し、持続投与開始速度毎では、1mg/kg+150µg/kg/min 群及び 1mg/kg+300µg/kg/min 群で 9 例 10 件及び 12 例 14 件であった。本薬中止、昇圧薬投与、吸入麻酔薬濃度変更 等の処置を行った症例はそれぞれ 6 例 7 件及び 8 例 9 件であり、そのうち 5 例 6 件及び 8 例 8 件で低血圧と本薬との因果関係が否定されなかった。

申請者は、国内持続用量検討試験成績に基づき、投与前血圧、投与前心拍数、基礎疾患名、高血圧症合併の有無、手術状況（手術時間、麻酔時間、手術部位、アメリカ麻酔学会による術前病態分類 (ASA)、ニューヨーク心臓協会による心機能分類 (NYHA)、術前心電図異常所見、頻脈性不整脈の種類、頻脈発生時期、治験薬投与時の維持麻酔方法）が血圧低下に及ぼす影響について検討したところ、血圧低下の有害事象発現を上昇させるリスク因子として、「投与前血圧が低いこと」及び「気管内挿管時における投与」が考えられたとの解析結果を示した上で、気管内挿管時における投与で血圧低下の発現頻度が高かった理由について、以下のように説明した。気管内挿管時に頻脈を来した症例 13 例のうち 9 例 (1mg/kg+150µg/kg/min 群 : 4 例、1mg/kg+300µg/kg/min 群 : 5 例) に血圧低下がみられた。投与直前の平均血圧は、低血圧発現「あり」では $92.6 \pm 23.6 \text{ mmHg}$ 、「なし」では $135.3 \pm 15.9 \text{ mmHg}$ であり、投与直前の血圧が低い場合に低血圧が発現しやすいという傾向は、気管内挿管時投与例でも同様であった。皮膚切開及びそれに引き続く手術操作時の生体への侵襲は、気管内挿管に比較すると長時間にわたるものであり、頻脈及び血圧上昇が持続しやすい環境下であるため、結果的に気管内挿管時に低血圧発現リスクが高くなる。これらを踏まえ、添付文書（案）の「用法用量に関連する使用上の注意」に、「気管内挿管時頻脈に対して本剤を使用する場合、血圧の低下をきたしやすいため、患者の麻酔状態や循環動態を十分に観察した上で、投与量は適宜調節すること」と追記することとした。

機構は、以下のように考える。気管内挿管時に血圧低下を来した患者については、投与前血圧の影響があった可能性があり、注意喚起を気管内挿管という手技に限定することが適切か否かは断定し難い。また、気管内挿管という一過性の侵襲に対して本薬を持続投与して長時間介入することの必要性には疑問がある。以上より、気管内挿管時の血圧低下に関しては、添付文書上に国内持続用量検討試験での血圧低下のリスク因子に係る考察結果を情報提供すること

に留めることが望ましいと考えるが、気管内挿管時の注意喚起の具体的内容については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

申請者は、投与前血圧が低い患者に本薬を投与する際の注意喚起の十分性に関して、以下のように説明した。血圧低下発現「なし」群で投与前収縮期血圧及び投与前拡張期血圧は 142.9 ± 34.6 及び $82.8 \pm 19.5 \text{ mmHg}$ 、血圧低下発現「あり」群ではそれぞれ、 121.0 ± 28.6 及び $73.6 \pm 14.5 \text{ mmHg}$ であったが、低血圧発現リスクが高い投与前の血圧の具体的数値を規定することについては、患者の多様性から困難である。

機構は、本薬投与前血圧値の基準を一律に規定することは困難との申請者の説明を了承した上で、さらに、低血圧症の患者は既に慎重投与とされているものの、低血圧（有害事象）発現割合は、単回投与時（既承認時）21.8%（53/243 例）、持続投与時 50.0%（20/40 例）であったことから、今回の申請にあたり、さらなる注意喚起の必要がないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に「持続投与を行う場合、単回投与に比べて低血圧及び徐脈の発現頻度が増加することから、患者状態を慎重に観察し、適切に投与速度を調節すること」との記載を追記することとしたと回答した。

機構は、注意喚起の具体的表現に検討の余地はあるものの、当該追記は基本的に妥当なものと判断した。

低血圧関連の注意喚起の詳細については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したい。

2) 心不全

機構は、本薬が陰性変力作用を有することを踏まえ、本薬投与により心不全が発現又は悪化する可能性について、単回投与時と比較して、さらなる注意喚起を行う必要性がないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内持続用量検討試験の 40 例並びに既承認時の臨床試験の 243 例及び使用成績調査の 1,531 例の集計において、副作用として心不全は認められなかった。本薬が投与後速やかに代謝されることから、持続投与時でも、総投与量に影響されることがなく、心不全が発現又は悪化する可能性は低いと考えられるが、過量投与等により心不全が発現する可能性も否定できないため、添付文書（案）の「用法・用量に関連する使用上の注意」に「持続投与を行う場合、目標とする心拍数に調節した後は、心機能及び循環動態に注意し、本剤を心拍数の維持に必要な最低の速度で投与すること」、「使用上の注意」に「心不全の徴候又は症状が見られた場合は本剤を直ちに中止し、適切な処置を行うこと」と追記することとした。

機構は、今回提出されたデータからは、本薬による心不全発現等のリスクがどの程度のものであるかは示されていないものの、本薬の陰性変力作用等を考慮し、当該追記は妥当なものと判断した。

3) 特殊集団に対する投与について

①腎機能障害者

本薬は、既承認時に、海外臨床薬理試験のデータから「腎機能障害者に塩酸エスモロールを $150 \mu\text{g/kg/min}$ の投与量で 4 時間静脈内持続投与した時、全血中の ASL-8123 の半減期が約 10 倍に延長し、尿中への排泄が遅延した」と添付文書で注意喚起されたことを踏まえ、今回

の申請にあたり、注意喚起を追加する必要があるか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内持続用量検討試験において、血清クレアチニン値の基準値上限以内の症例（投与前血清クレアチニン値 0.35～1.02mg/dL）及び基準値上限を超えた症例（同 1.08～14.52mg/dL）に層別して検討したところ、有効性に関しては、心拍数変動率（徐拍率）はそれぞれ、 33.4 ± 12.3 及び $36.7\pm 5.4\%$ であり、安全性に関しては、副作用発現率はそれぞれ、51.6%（16/31 例）及び 77.8%（7/9 例）、低血圧発現率は 45.2%（14/31 例）及び 66.7%（6/9 例）であった。投与前のクレアチニン値が高い症例（腎機能低下が疑われる症例）では、副作用発現率（特に低血圧）が増加する傾向がみられた。各症例について検討したところ、クレアチニン値 2.0mg/dL 以上であった症例は 3 例であり、3 例全例で副作用（低血圧 2 例、徐脈 1 例）の発現がみられたが、低血圧を発現した 2 例はいずれも洞性頻脈以外の頻脈であり、さらに高血圧合併症に対する降圧薬の服用もあり、血圧低下に影響したものと考えられた。また、徐脈を発現した症例は心房細動患者で、持続投与開始後 6 分に徐脈が認められたが、発現時期は投与後早期であり中止時の血中 ASL-8123 濃度は 1,416ng/mL と、クレアチニン値が基準値以内であった症例の平均（1mg/kg+150 μ g/kg/min 群：7,669.6 $\pm$ 2,702.4ng/mL、1mg/kg+300 μ g/kg/min 群：15,086.6 $\pm$ 6,190.6ng/mL）と比較しても低い値であり、腎機能低下に伴う代謝物の蓄積による影響ではないと考えられた。クレアチニン値 1.2～2.0mg/dL は 2 例であり、低血圧発現が認められたが、頻脈発生時期は気管内挿管時であり低血圧が起こり易い状況であったと考えられた。クレアチニン値の基準値からの逸脱が軽微であった症例は 4 例であり、うち 2 例に低血圧の発現が認められたが、頻脈発生時期が気管内挿管時、降圧薬を服用中、心房細動患者と低血圧が発現しやすい背景を有した患者であった。以上より、これらの症例の有害事象の原因は代謝物の蓄積より、基礎疾患、合併症、頻脈の種類や頻脈発生時期等のその他の要因も影響しているものと思われる。なお、腎障害患者において、排泄遅延が認められた主代謝物 ASL-8123 の β 遮断作用はエスモロールと比較して著しく弱く、代謝物の蓄積による安全性上の懸念は低いと考えられ既に、「重篤な腎機能障害のある患者」を慎重投与としており、「血液透析を行っている患者」は血圧低下をきたすおそれがある旨、慎重投与として注意喚起を行っている。したがって、新たな注意喚起の必要はない。

機構は、以下のように考える。主代謝物 ASL-8123 の全血中濃度が未変化体に比べ著しく高いこと及び腎機能障害を有することで AUC が約 10 倍に上昇することから、それらの患者において、主代謝物の β 遮断作用が本薬の作用に影響していないと断言することに懸念はあるものの、海外臨床薬理試験において、対象となった腎機能障害患者は透析患者であったこと、持続投与の投与時間は申請用法・用量に比べ長い 4 時間で検討されていたこと及び未変化体の全血中濃度は腎機能障害の有無によらず同程度であったことから、当該試験成績の記載以外の注意喚起を具体的に追加しないことが、現時点で臨床的に問題となる可能性は低いものと考えられる。また、国内持続用量検討試験の結果についても、背景因子の関与も否定できないこともあり、血清クレアチニン値が基準値上限を超えた症例 9 例の結果から腎機能障害者について安全性に特定の傾向があるか否かを判断することは困難である。既に重篤な腎機能障害者については慎重投与とされていることから、持続投与の追加に当たって、添付文書上に更なる注意喚起の追記を行う根拠は乏しいと判断し、申請者の回答を了承した。なお、腎機能障害者に対する投与については、情報が限られており、使用成績調査での情報収

集により、安全性の確認を引き続き行うことが必要であると考える。

②高齢者

国内持続用量検討試験において、65 歳未満及び 65 歳以上の症例が、それぞれ 1mg/kg+150µg/kg/min 群では 15 及び 6 例、1mg/kg+300µg/kg/min 群では 11 及び 8 例組み入れられ、低血圧・血圧低下の有害事象は、1mg/kg+150µg/kg/min 群では 65 歳未満の 46.7% (7/15 例)、65 歳以上の 33.3% (2/6 例)、1mg/kg+300µg/kg/min 群ではそれぞれ 63.6% (7/11 例)、62.5% (5/8 例) に認められた。

機構は、既承認の市販後データも含めて、高齢者の安全性に関する注意喚起が十分であるか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認の使用成績調査では、有効性解析対象 1,510 例において、65 歳未満 866 例の徐拍率は $24.0 \pm 11.8\%$ 、65 歳以上 644 例の徐拍率は $25.0 \pm 13.5\%$ であり、安全性解析対象 1,515 例において、有害事象発現件数は、65 歳未満 (870 例) で 27 件 (うち、低血圧 15 件)、65 歳以上 (645 例) で 20 件 (うち、低血圧 9 件) であった。有害事象の発現状況には年齢による大きな差は認められていないが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、本薬の作用が強く発現する懸念があるため、既承認の添付文書の「高齢者への投与」にある「高齢者には、次の点に注意し、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(1) 高齢者では一般に過度の血圧降下、高度の徐脈が起きた場合には脳梗塞等が起こるおそれがある。(2) 高齢者では、塩酸エスモロールの消失半減期の延長がみられることがある」に加えて、「(3) 高齢者では生理機能が低下していることが多く、本剤の作用が強く発現するおそれがある」と追記することとした。

機構は、高齢者は既に慎重投与とされており、その理由をより分かり易くするための追記については特に異論はなく、回答を了承した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-1) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、重篤な副作用の件数増加に係る同意説明文書改訂の審査が迅速審査で行われており、この件に関し治験依頼者はモニタリングにおいて確認していたにも関わらず、治験実施医療機関の長に対し是正措置を求めていなかった事例等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上のような検討を行った結果、提出された資料から、手術中の頻脈性上室性不整脈に対

する本薬の持続静注による頻脈改善効果は示されていると考える。本薬単回投与後の持続静注における適正使用のための注意喚起又は情報提供の詳細については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

審査報告（2）

平成 20 年 2 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名] ブレビブロック注 100mg
[一 般 名] 塩酸エスモロール
[申 請 者 名] 丸石製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 7 月 19 日（医薬品製造承認事項一部変更承認申請）
[特 記 事 項] なし

II. 審査内容

機構は審査報告（1）をもとに専門委員に求めた意見を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 臨床的位置付けについて

機構は、手術中の頻脈が心筋虚血の誘発等の悪影響をもたらす可能性はあり、頻脈による心筋虚血のリスクが高い場合には脈拍数コントロールの必要性が高く、原因除去に時間を要する場合や、原因に対する対処に限界がある場合等では、本薬急速投与後も本薬持続静脈内投与による脈拍数コントロールを一定期間継続することが有益と判断される症例もあるため、本薬を持続投与する選択肢を臨床現場に提供することに意義はあると判断した。一方、脈拍数は術中の循環動態を反映する指標の一つであること、上室性頻脈性不整脈の治療には原因の除去が最も重要であること等から、安易に本薬の持続投与を開始すること及び漫然と投与を継続することは不適切であると考ええる。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

2. 効能・効果について

既承認時に、国内臨床試験における洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈の組み入れ症例数が少なかったことが問題となったが、今回の申請に当たり実施された国内持続用量検討試験においても、頻脈性の心房細動及び心房粗動並びに発作性上室性頻拍等の症例は、洞性頻脈に比較して少なく、当該試験のみから洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈に対する本薬の有効性及び安全性を十分に評価することは難しいと機構は考えた。しかしながら、国内持続用量検討試験において本薬が有効と思われた心房細動や心房粗動の症例が存在し、海外臨床試験成績からも上室性頻脈性不整脈の種類によらず本薬持続投与の有効性が期待できると考えられること、現在実施中の既承認効能に関する使用成績調査の途中経過において（2006 年 月現在、 回目の定期報告）集積された症例の約 10%は洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈患者であったこと、国内外の臨床試験及び市販後調査において、洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈に本薬を投与した場合の安全性に係る特段の懸念は認められていないこと等から、効能・効果は既承認のまま「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した。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

3. 用法・用量について

(i) 持続投与速度の用量調節について

機構は、本薬を 150 μ g/kg/min で持続投与開始した後の速度調節について、国内持続用量検討試験における 1mg/kg+150 μ g/kg/min 群 21 例のうち、増量が行われた症例 2 例では、いずれも 200 μ g/kg/min までしか増量されておらず、さらに、そのうち 1 例では増量 14 分後に 100 μ g/kg/min まで減量されたこと、1mg/kg+150 μ g/kg/min 群と 1mg/kg+300 μ g/kg/min 群の有効性に明らかな差が認められなかったこと、低血圧が有害事象として報告された症例の割合が 1mg/kg+150 μ g/kg/min 群より、1mg/kg+300 μ g/kg/min 群で高かったこと等から、投与速度を上げることの妥当性に懸念が残るものとする。一方、海外臨床試験において、50～200 μ g/kg/min までは概ね累積有効率が増加していたこと及び国内持続用量検討試験における 1mg/kg+300 μ g/kg/min 群では、300 μ g/kg/min が規定された投与終了まで 60 分間投与された症例があったことは、150 μ g/kg/min を超える速度での本薬持続投与が必要な患者も存在する可能性を示唆するものとする。

以上を踏まえ、機構は、投与速度に具体的な上限を設定することは適切でないと考え、持続投与は、0.9mL/kg/hr (150 μ g/kg/min) の投与速度で開始し、心拍数を目安に適宜投与速度を調節するよう規定した上で、添付文書上において、用量調節する場合は、国内臨床試験では、本薬 150 μ g/kg/min を超える速度に増量することにより有効性が増強する証拠は得られていないこと及び本薬 300 μ g/kg/min を超える速度での投与経験はないことを十分考慮する必要がある旨注意喚起することが望ましいと判断した。

専門委員から、300 μ g/kg/min で投与終了した患者もみられたものの、試験のプロトコルによる影響も考えられることから、それをもって直ぐに 300 μ g/kg/min が必要とは言えないとの意見、150 及び 300 μ g/kg/min がそれぞれ開始量及び最大量として適切であるか否かを今回の試験成績から厳密に判断することは困難であり、300 μ g/kg/min に増量することのメリットよりもデメリットが現れる可能性が高いという結果から、300 μ g/kg/min を上限として調節するという規定は不適切であり、開始量についても 150 μ g/kg/min より少ない方が適切である可能性が残るとの意見等が出され、最終的に機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、申請者に用法・用量を「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。引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時 (150 μ g/kg/分) の投与速度で持続静脈内投与を開始し、適宜投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する。なお、持続投与は、年齢、症状により適宜低用量から開始する。」とし、用法・用量に関連する使用上の注意に「国内臨床試験において、本薬 150 μ g/kg/分を超える速度に増量することによる有効性の増強は証明されておらず、国内臨床試験において、本薬 300 μ g/kg/分を超える速度での投与経験はないことを踏まえ、用量調節に当たっては、心拍数、血圧等の変化に十分注意すること。」を追記するよう求めた。

申請者は、了承した。

なお、今回の申請に当たり申請者が追記した添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意について、機構は、専門委員と協議の上、記載場所の変更、重複記載の削除等の整理を申請者に求め、申請者は了承した。

(ii) 不整脈の種類による調節について

申請者は、今回の申請に当たり、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意に「洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈の患者では、本剤投与による心機能抑制により心拍出量が減少し、徐脈・低血圧を助長する可能性があるため、投与量を適宜減量すること」と追記すると主張したが、機構は、国内持続用量検討試験において、徐脈、低血圧及び血圧低下の有害事象の発現率は、必ずしも洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈で高いとは断定できないこと等も踏まえ、本剤は不整脈の種類によらず、いずれの患者においても十分な注意のもとで使用されるべきであると考え、現時点では当該記載は削除し、医療実態下での投与経験の中で、情報が蓄積された場合に不整脈の種類別の注意喚起の可否を再度検討するべきと判断した。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書（案）から洞性頻脈以外の上室性頻脈性不整脈における用量調節（低速からの開始）に関する記載を削除するよう求めた。

申請者は、了承した。

4. 安全性について

(i) 投与速度上昇比以上の血中濃度上昇について

国内第Ⅰ相試験（持続静脈内投与試験）において、投与速度を上げた際に、投与速度の比以上に全血中本薬濃度が上昇する可能性が示唆されていること、また、血中未変化体濃度依存的な低血圧の発現が認められること等を考慮し、機構は、本薬増量の際に投与速度比以上に血中濃度が上昇する可能性について、添付文書上で注意喚起する必要があると判断した。以上の機構の判断は専門委員から支持された。

また、審査の過程において、申請者が添付文書（案）の薬物動態の項に記載するとした国内第Ⅰ相試験（持続静脈内投与試験）における持続投与時の全血中未変化体濃度推移について、機構は、増量による血中濃度上昇に関する情報提供はなされたものと判断したが、この追記に伴い、同項において、手術患者の全血中未変化体濃度に関しては増量により用量比以上の血中濃度の上昇は生じないとの誤解が起きないように、記載を整備することを申請者に求めた。

申請者は、了承した。

(ii) 低血圧について

申請者は、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意に、「気管内挿管時頻脈に対して本剤を使用する場合、血圧の低下をきたしやすいため、患者の麻酔状態や循環動態を十分に観察した上で、投与量は適宜調節すること」と追記すると主張したが、機構は、気管挿管時の血圧低下には投与前血圧の影響があった可能性があること、気管挿管という一過性の侵襲に対して本薬を持続投与することが必ずしも適切ではない可能性があること、気管挿管時の用量調節に関する情報がないこと等から、気管挿管時の血圧低下に関しては、添付文書上に国内持続用量検討試験で、血圧低下のリスク因子である可能性が考えられたとの情報を提供することに留めることが望ましいと考えた。

専門委員から、特に虚血性心疾患のハイリスク症例では、気管挿管時の血圧上昇により虚血性の心事故が惹起される可能性があるため、術前からβ遮断薬等が継続されることもあるが、そのような状況においても頻脈が生じる病態には本薬は有用であると考えられるものの、この場合も麻酔

導入されれば患者の状態も安定すると思われるので、麻酔導入を経て漫然と本薬を投与すること
は不適切であるとの意見、気管挿管直後は咽頭喉頭刺激のため血圧上昇と頻脈をきたす可能性が
高いが、麻酔深度を急速に深めていく時期でもあり、その結果として血圧低下が見られることか
ら、本剤の使用によりその傾向が助長される可能性があることを、注意喚起することには意義が
あるとの意見、そもそも麻酔が深度を増す時期である気管挿管時に、本剤を単回投与ではなく、
持続投与することは過度な降圧を助長する可能性があるとの意見等が専門委員から出された。最
終的に機構の判断は専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、相談者の気管挿管時頻脈に関する添付文書（案）の用法・用量に関連
する使用上の注意を削除し、重要な基本的な注意に「気管挿管時頻脈に対して本剤を使用する場
合、血圧の低下をきたしやすいため、患者の麻酔状態や循環動態を十分に観察すること。」と追
記するよう求めた。

申請者は、了承した。

一方、低血圧（有害事象）発現割合が、単回投与時より持続投与時の方が高かったことから、
申請者が、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意に追記するとして注意喚起につ
いて、「持続投与を行う場合、単回投与に比べて低血圧及び徐脈の発現頻度が増加することから、
患者状態を慎重に観察すること」と修正して重要な基本的注意に追記することが妥当とした機構
の判断は、専門委員から支持された。

以上を踏まえ、機構は、添付文書（案）の修正を求め、申請者は了承した。

（iii）腎機能障害者について

本剤は主に尿中に排泄されるが、国内持続用量検討試験における血清クレアチニン値が基準値
上限を超えた症例 9 例の結果から腎機能障害者についての有効性及び安全性の傾向を判断する
ことは困難であること、既に重篤な腎機能障害者については慎重投与とされていることから、機
構は、現時点で腎機能障害者に対する投与速度調節等を規定することは適切でないと判断し、使
用成績調査での情報収集により、安全性の確認を引き続き行うことが必要であると考えた。以上
の機構の判断は専門委員から支持された。

5. 製造販売後の調査等について

専門協議において、本剤の用法・用量に持続投与を追加することにより、製造販売後調査で新た
に収集することが必要となる情報について議論され、「持続投与開始の理由」、「投与速度及び投与
時間」、「投与速度変更の理由」、「投与終了理由」を調査項目に追加する必要があるとのことで意見
が一致した。

以上を踏まえ、機構は、これらの項目を使用成績調査の調査項目に加えると共に、持続投与の用
法・用量追加後の使用成績調査の計画骨子（案）及び調査票（案）を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の持続投与を必要とする患者（目標症例数 300 例）を対象とした使用成績調査計
画の骨子（案）及び「持続投与開始の理由」、「投与速度及び投与時間」、「投与速度変更の理由」、「投
与終了理由」が調査可能な調査票（案）を提出した。

機構は、申請者が提示した使用成績調査計画書の骨子（案）について、細部に関する検討は今後
必要であるが、基本的に妥当なものと判断した。

6. 承認条件の履行状況の確認について

本剤の急速静脈内投与に係る承認時（平成 14 年 10 月 8 日）に「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。」との承認条件が付与された。

機構は、今回の承認申請における以上の検討結果より、当該承認条件の内容について確認されたものとする。

7. 審査報告（1）の訂正

審査報告書（1）を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

14 頁 25 行目 5、3 及び 3 件 → 5、3 及び 0 件

17 頁 35、36、37、38 行目、18 頁 1 行目 気管内挿管 → 気管挿管

18 頁 10 行目 50.0%（20/40 例） → 52.5%（21/40 例）

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請品目は、新用量医薬品に該当することから、再審査期間は既承認効能の再審査期間（平成 14 年 10 月 8 日から 8 年間）終了までの残余期間とすることが適当であると判断する。

〔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〕 （下線部今回追加）

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。引き続き持続投与を行う場合は、0.9mL/kg/時（150μg/kg/分）の投与速度で持続静脈内投与を開始し、適宜投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する。なお、持続投与は、年齢、症状により適宜低用量から開始する。