

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 872123 |

貯 法：室温保存
使用期限：2年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること。）

| | |
|--------|---------------|
| 承認番号 | 21400AMZ00630 |
| 薬価収載 | 2002年12月 |
| 販売開始 | 2002年12月 |
| 国際誕生 | 1986年12月 |
| *再審査結果 | 2012年3月 |

短時間作用型 β_1 遮断剤（エスモロール塩酸塩製剤）

劇薬・処方箋医薬品^注

ブレビブロッグ[®]注 100mg

BREVIBLOC[®] inj. 100mg

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 本剤及び他の β 遮断剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者〔アシドーシスによる心筋収縮力の抑制を増強するおそれがある。〕
- (3) 洞性徐脈、房室ブロック（Ⅱ、Ⅲ度）、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 心原性ショックの患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 肺高血圧による右心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (6) うっ血性心不全のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (7) 未治療の褐色細胞腫の患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意(2)」の項参照〕

【組成・性状】

| | |
|-------------------------|---------------------------------|
| 販 売 名 | ブレビブロッグ注 100mg |
| 成分・含量 (1バイアル(10mL)中) | エスモロール塩酸塩 100mg |
| 添 加 物 | 酢酸ナトリウム水和物28mg、水酢酸5.46mg、pH調整剤 |
| 剤 形 | 無色～微黄色澄明の静脈内水性注射剤で、無色バイアル入りである。 |
| pH | 4.5～5.5 |
| 浸透圧比 | 約0.4(生理食塩液に対する比) |

【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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

洞性頻脈においては、その原因検索及びその除去が重要であることに十分留意するとともに、本剤の効果が心拍数の減少であることを踏まえて、本剤は緊急処置として必要に応じて使用すること（「2. 重要な基本的注意 (1)」の項参照）。

【用法・用量】

通常、成人には1回0.1mL/kg（エスモロール塩酸塩として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。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の単回投与により効果を認めたものの、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（「臨床成績」及び「薬物動態」の項参照）。
- (2) 褐色細胞腫の患者では、他の β 遮断剤投与により急激に血圧が上昇したとの報告があるため、褐色細胞腫の患者に投与する場合には、 α 遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常に α 遮断剤を投与すること。
- (3) 国内臨床試験において、本剤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、本剤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。

*【使用上の注意】（改訂箇所：~~~~）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 低血圧症の患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 左室収縮機能障害のある患者〔心機能を抑制し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (3) 気管支喘息、気管支痙攣のおそれのある患者〔症状を引き起こすおそれがあるため、観察を十分に行い、慎重に投与する。〕
- (4) 異型狭心症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (5) 低血糖症、コントロール不十分な糖尿病、長期間絶食状態の患者〔低血糖からの回復が遅延するおそれがある。〕
- (6) 重篤な腎機能障害のある患者、重篤な血液疾患の患者〔薬物の代謝・排泄が影響を受けるおそれがある。〕
- (7) 末梢循環障害のある患者（レイノー症候群、間欠性跛行症等）〔末梢循環障害が増悪するおそれがある。〕
- (8) 房室ブロック（Ⅰ度）のある患者〔房室伝導時間が延長し、症状が悪化するおそれがある。〕
- (9) 出血量の多い患者、脱水症状のある患者、血液透析を行っている患者〔本剤投与により血圧低下を来すおそれがある。〕
- (10) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 洞性頻脈に対して本剤を投与する場合は、心筋虚血の発生及びその悪化のリスクを有する患者における心筋酸素需給バランスの維持等、頻脈処置の必要性を十分考慮し、患者の基礎疾患や合併症の内容、手術内容及びRate Pressure Product (RPP) 等より、心拍数の上昇を抑える必要がある場合にのみ適用を考慮すること(「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照)。また、頻脈による心筋虚血の発生及びその悪化のリスクが通常の手術患者より高い冠動脈バイパス術施行患者等では、RPPが高くない場合(12000以下)でも本剤を必要とすることがある。なお、本剤による心拍数の上昇の抑制は、心筋虚血の発生及びその悪化のリスクを軽減することが期待できると考えられるが、海外では本剤使用にもかかわらず心筋虚血の重篤例が報告されている。また国内でもCK-MB(CPK-MB)の上昇例が認められており、心電図や経食道心エコーなどにより患者状態を慎重に観察すること。
- 本剤の投与は心電図による監視、血圧の測定などの心機能検査を行いながら慎重に行うこと。
- 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〔8. 過量投与〕3) 心不全の項参照〕。
- 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。
- 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。
- 気管挿管時頻脈に対して本剤を使用する場合、血圧の低下を来しやすいため、患者の麻酔状態や循環動態を十分に観察すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|------------------------------------|--|-------------------------------------|
| 麻酔剤 (セボフルラン、プロポフォール、フェンタニル等) | 過剰の交感神経抑制を来すおそれがあるので、注意すること。 | 相互に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。 |
| 筋弛緩剤 (スキサメトニウム等) | 脱分極性筋弛緩剤の筋弛緩作用時間を延長することがあるので、注意すること。 | 本剤はスキサメトニウムの筋弛緩作用時間を延長したとの報告がある。 |
| 交感神経系抑制剤 (レセルピン等) | 交感神経系の過剰の抑制(徐脈、心不全等)を来すことがあるので、減量するなど注意すること。 | 相互に作用(交感神経抑制作用)を増強させる。 |
| カルシウム拮抗剤 (ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等) | 低血圧、徐脈、房室ブロック等の伝導障害、心不全が発現するおそれがあるので、減量するなど注意すること。 | 相互に作用(心収縮力や刺激伝導系の抑制作用、降圧作用等)を増強させる。 |
| 降圧作用を有する他の薬剤 (ニトロプルシドナトリウム等) | 降圧作用を増強することがあるので、減量するなど適切な処置を行うこと。 | 相互に降圧作用を増強させる。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------------------|---|--|
| モルヒネ | 本剤の作用が増強する可能性があるため、注意すること。 | モルヒネは本剤の全血中濃度を上昇させたとの報告がある。 |
| 血糖降下剤 (インスリン、トルブタミド、アセトヘキサミド等) | 血糖降下作用が増強されることがあるので、減量するなど注意すること。 | 血糖値が低下するとカテコールアミンが副腎から分泌され、肝でのグリコーゲンの分解を促し、血糖値を上昇させる。この時、肝臓のβ受容体が遮断されていると、カテコールアミンによる血糖上昇作用が抑えられ、血糖降下作用を増強させる可能性がある。 |
| クラスI抗不整脈剤 (ジソピラミド、プロカイニアミド等) | 過度の心機能抑制(徐脈、心停止等)があらわれることがあるので、減量するなど注意すること。 | 相互に作用(心機能抑制作用)を増強させる。 |
| ジギタリス製剤 | 房室伝導時間が延長し、徐脈、房室ブロック等が発現することがあるので注意すること。 | 相互に作用(心刺激伝導抑制作用)を増強させる。 |
| 交感神経作動薬 (アドレナリン等) | 相互の薬剤の効果が減弱する。また血管収縮、血圧上昇、徐脈を来すことがあるので注意すること。 | β遮断剤により末梢血管のβ受容体が遮断された状態でアドレナリン等の交感神経作動薬が投与されるとα受容体を介する血管収縮作用だけがあらわれる。副交感神経の反射による徐脈を来す可能性がある。 |

4. 副作用

国内の急速静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例243例中46例(18.9%)に副作用が報告された。その主なものは、低血圧45例(18.5%)であった。この他、ST低下(0.4%)、徐脈(0.4%)及び心室性期外収縮(0.4%)がみられた(急速静脈内投与承認時)。

国内の持続静脈内投与臨床試験成績において安全性評価対象例40例中23例(57.5%)に副作用が報告された。その主なものは、低血圧20例(50.0%)であった。この他、徐脈(10.0%)、ST低下(2.5%)及びQTc延長(2.5%)がみられた(持続静脈内投与承認時)。

製造販売後の急速静脈内投与での使用成績調査において、1531例中39例(2.5%)に副作用が報告された。その主なものは、低血圧・血圧低下29例(1.9%)、徐脈3例(0.2%)、発熱2例(0.1%)及び肝機能検査異常2例(0.1%)等であった。また、持続静脈内投与での使用成績調査において、331例中13例(3.9%)に副作用が報告された。その内訳は、低血圧・血圧低下11例(3.3%)、徐脈2例(0.6%)及び高血圧1例(0.3%)であった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用

- 心不全(頻度不明*注)、末梢性虚血(1%未満):
このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。
- 心停止、高度徐脈、房室ブロック(1%未満):
このような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 3) 気管支痙攣、呼吸困難、喘鳴（1%未満）：
このような症状があらわれた場合には、減量又は中止し、必要に応じて β_2 作動薬を用いるなど適切な処置を行うこと。
- 4) 痙攣発作、血栓性静脈炎（頻度不明*注）、肺水腫（1%未満）：
このような症状があらわれた場合には中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) 低血圧（23.0%）：
このような症状があらわれた場合には、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。

*注：海外において認められている副作用のため頻度不明

(2) その他の副作用

| | 頻度不明*注 | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|-------|--------------|---------------|-----------------|-----------------------------|
| 循環器 | | | 徐脈 | ST低下、心室性期外収縮、蒼白、潮紅、胸痛、失神 |
| 精神神経系 | 味覚障害 | | めまい、傾眠、錯乱、頭痛、激越 | 感覚障害、抑うつ、思考異常、不安、ふらつき感、言語障害 |
| 呼吸器 | | | | 鼻閉、ラ音 |
| 消化器 | | 悪心 | 嘔吐 | 消化不良、食欲不振、便秘、口渇、腹痛 |
| 適用部位 | 血管外漏出による皮膚壊死 | 炎症・硬結等の注射部位反応 | | 浮腫、紅斑、皮膚変色、灼熱感 |
| その他 | | | 疲労 | 尿閉、視覚異常、骨痛、悪寒、発熱、無力症 |

*注：海外において認められている副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

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。

- 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。
- 高齢者では、エスモロール塩酸塩の消失半減期の延長がみられることがある。
- 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、胎児及び母体に影響が及ぶ可能性を十分に考慮し、治療上の有益性が危険性を上回る場合にだけ投与すること。
[妊娠末期又は陣痛ないし分娩時に本剤を使用すると、胎児の徐脈を引き起こしたとの報告がある。また、動物実験(ヒツジ)において胎児移行率は低かったが、胎児の心拍数を低下させたとの報告がある。高用量持続投与時の血中代謝物濃度において子宮平滑筋のオキシトシン収縮を抑制する可能性も示唆されている(ラット)。]
- 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。
[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

8. 過量投与

症状：本剤の過剰投与により予想される症状は、過度の徐脈、気管支痙攣、心不全、低血圧等がある。

なお、国内未承認の高濃度製剤（エスモロール塩酸塩2500mg含有10mLアンプル）において、希釈の誤りによる過剰投与により心停止を起こしたり、心蘇生後に心筋梗塞を生じたとの報告がある。

処置：直ちに本剤の投与を中止し、必要に応じて次のような処置を行う。

- 過度の徐脈：**アトロピン（1~2mg）を静注し、更に必要に応じて β_1 作動薬であるドブタミン（毎分2.5~10 μ g/kgを静注）を投与する。他の β 遮断剤では、グルカゴン（10mgを静注）が有効であったとの報告がある。
- 気管支痙攣：**高用量の β_2 作動薬（静注及び吸入）患者の反応に応じて投与量を増減により消失させることができる。アミノフィリン（静注）、イプラトロピウム（吸入）も考慮すること。他の β 遮断剤では、グルカゴン（1~2mgを静注）が気管支拡張を促すとの報告がある。重度である場合には、酸素又は人工換気が必要である（全身麻酔の場合は、必要に応じ、吸入酸素濃度の増加、揮発性吸入麻酔薬の吸入濃度の増加を行う）。
- 心不全：**利尿剤、血管拡張剤及び補液による処置を行い、必要に応じ強心剤の静脈内投与を行う。不十分な心収縮に起因するショックには、ドパミン、ドブタミン、コルホルシンダロパート、ミリリノン又はアムリノンの静脈内投与を考慮する。
- 低血圧：**輸液と昇圧剤（アドレナリン、ドパミン塩酸塩等のカテコールアミン）の両剤又は一方の静脈内投与を行う。

9. 適用上の注意

投与時：

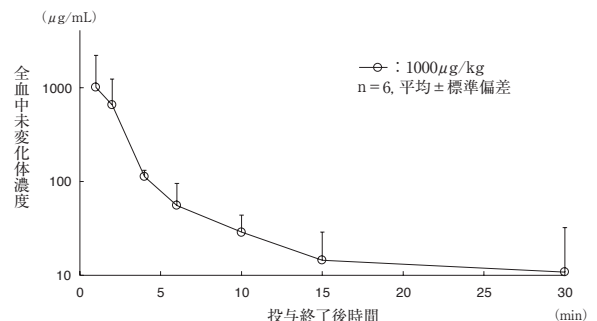
- 静注点滴において皮膚の湿潤や血管外漏出による皮膚の落屑や壊死が起きることが報告されているので、点滴の側管を利用するなど、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。
- 本剤を持続投与するにあたっては、投与速度の調節可能な注入器具（シリンジポンプ等）を使用すること。

10. その他の注意

- β 遮断剤服用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシーがより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療に抵抗性を示したとの報告がある。
- 他の β 遮断剤の投与により血清クレアチンホスホキナーゼ値の上昇がみられたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 全血中濃度^{1)~3)}



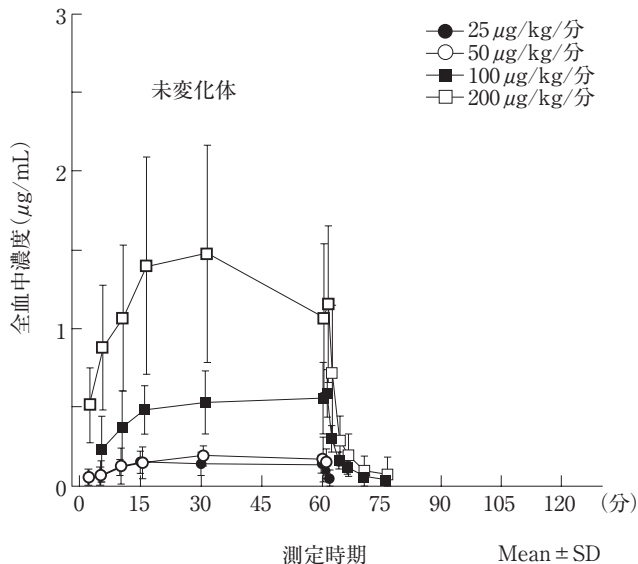
健康成人にエスモロール塩酸塩を1000 μ g/kgの用量で30分間かけて単回静脈内投与した時、全血中未変化体は3.6分の半減期で消失し、AUCは3.8 μ g \cdot min/mL、クリアランスは243mL/min/kg、分布容積は1320mL/kgであった（表1）。代謝物であるASL-8123は投与後100分で最高全血中濃度を示し、約3.5時間の半減期で消失した。

表 1

| Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$) | $t_{1/2}$ (min) | CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$) | Vd (mL/kg) |
|-------------------------------------|---|--------------------|--|---------------------------------|
| 1.83 ± 0.87 | 3.8 ± 0.8 | 3.58 ± 1.03 | 243.4 ± 61.1 | 1320.3 ± 696.3 |

(平均 ± 標準偏差)

健康成人にエスモロール塩酸塩を25, 50, 100, 及び200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で1時間持続静脈内投与した時、全血中未変化体濃度(平均 ± 標準偏差)は、それぞれ 0.14 ± 0.06 , 0.17 ± 0.14 , 0.56 ± 0.23 及び $1.07 \pm 0.47 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。



高齢者(70~76歳)にエスモロール塩酸塩を1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時、健康成人と比較して未変化体のクリアランスが低下した(表2)。

表 2

| Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{min}/\text{mL}$) | $t_{1/2}$ (min) | CL ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$) | Vd (mL/kg) |
|-------------------------------------|---|--------------------|--|---------------------------------|
| 5.11 ± 2.50 | 7.6 ± 2.6 | 10.8 ± 10.7 | 135.1 ± 69.6 | 2010.5 ± 2009.4 |

(平均 ± 標準偏差)

手術患者にエスモロール塩酸塩を1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時、投与後初期の全血中未変化体濃度は健康成人と比較して高かった(表3)。

表 3

| 対象 | 投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | 測定時期(投与終了時) | | |
|------|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 1分 | 2分 | 15分 |
| 健康成人 | 1000 | 1.01 ± 1.21 | 0.65 ± 0.58 | 0.01 ± 0.01 |
| 手術患者 | 1000 | 3.49 ± 1.90 | 0.59 ± 0.32 | 0.05 ± 0.04 |

(平均 ± 標準偏差)(単位: $\mu\text{g}/\text{mL}$)

手術患者にエスモロール塩酸塩を150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 及び300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で1時間持続投与したときの投与終了時における全血中未変化体濃度(平均 ± 標準偏差)はそれぞれ $2.09 \pm 0.87 \mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $3.03 \pm 1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

(参考)繰り返し投与による影響⁴⁾

健康成人にエスモロール塩酸塩を1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で30秒間かけて単回静脈内投与した時の2コンパートメントモデル解析による全血中未変化体薬物動態パラメータを用いた5分間隔の繰り返し投与のシミュレーションでは、繰り返し投与による未変化体濃度の上昇は認められなかった。

2. 代謝・排泄¹⁾

エスモロール塩酸塩は血球中エステラーゼにより代謝(加水分解)される。健康成人にエスモロール塩酸塩を1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で30秒間かけて単回静脈内投与した場合、投与後24時間までに未変化体としては1%以下、代謝物であるASL-8123は約80%が尿中に排泄された。

3. 肝・腎障害時の薬物動態(外国試験成績 参考)^{5), 6)}

肝障害患者にエスモロール塩酸塩を200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与量で4時間静脈内持続投与した時、未変化体及び代謝物の全血中薬物動態には影響はなかった。腎障害患者にエスモロール塩酸塩を150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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。

4. 相互作用(外国試験成績 参考)⁷⁾

健康成人にエスモロール塩酸塩(300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)とモルヒネ(3mg)を併用した時、未変化体の定常状態での全血中濃度は単独投与時と比較して46%上昇した。ジゴキシンの併用では、ジゴキシンの血清中濃度は単独投与時と比較して9.6~19.2%上昇したが、未変化体の定常状態での全血中濃度の有意な上昇は認められず、また、ワルファリンとの併用では、ワルファリンの血漿中及び未変化体の定常状態での全血中濃度の有意な上昇は認められなかった。

【臨床成績】^{2), 3), 8)~16)}

急速静脈内投与における有効性評価として、国内延べ40施設、総計247例を対象に、手術時での頻脈処置を目的とした二重盲検比較試験を含む臨床試験を実施し、有効性評価が行われた235例(洞性頻脈234例、心房細動1例)の有効率(15%以上の徐拍化)は88.1%であり、うち、心房細動1例の徐拍率は22.0%であった。また、国内臨床試験中9例においては20分~34分の投与間隔で再発した頻脈に対して再投与され、有効率は2回目投与で88.9%(8/9)、3回目投与で100%(3/3)、4回目投与で100%(1/1)であった。

国内5施設、40例を対象に、急速静脈内投与後に引き続き持続投与を行う臨床試験を実施し、有効性評価が行われた30例(洞性頻脈21例、心房細動8例、心房粗動1例)の有効率は83.3%であった(表4)。

表 4

| 投与方法 | 有効率(%) (15%以上の徐拍化) |
|---------|--------------------|
| 急速静脈内投与 | 88.1 (207/235) |
| 持続静脈内投与 | 83.3 (25/30) |

(参考)外国の臨床試験においても、延べ6施設、総計152例(洞性頻脈151例、その他1例)を対象に手術時での頻脈処置を目的とした臨床試験が実施され、75及び100mg投与時の有効率(15%以上の徐拍化を認めた症例の割合)は84.9%であった。

【薬効薬理】

1. 作用機序

主に心臓に存在する β_1 受容体に作用し、交感神経終末及び副腎髄質より遊離されるノルアドレナリン及びアドレナリンによる心拍数増加作用に拮抗することで抗不整脈作用を発現する。

2. β 受容体遮断作用¹⁷⁾

モルモット摘出右心房(β_1 受容体標本)及び摘出気管(β_2 受容体標本)並びにラット心臓粗膜標本(β_1 受容体標本)及び肺粗膜標本(β_2 受容体標本)を用いて、エスモロール塩酸塩の β 遮断作用の選択性を検討した結果、モルモット標本及びラット標本のそれぞれの β_1/β_2 比は44.67(pA_2 値として β_1, β_2 それぞれ6.82, 5.18)及び2.23(Ki値として β_1, β_2 それぞれ5.17, 11.50 μM)であり、 β_1 受容体選択性を示した。また、プロプラノロール塩酸塩ではそれぞれの β_1/β_2 比は0.29(pA_2 値として β_1, β_2 それぞれ8.85, 9.38)及び0.37(Ki値として β_1, β_2 それぞれ4.03, 1.47nM)、メトプロロール酒石酸塩では12.64(pA_2 値として β_1, β_2 それぞれ8.04, 6.93)及び1.07(Ki値として β_1, β_2 それぞれ1.04, 1.11 μM)であった。

ペントバルビタール麻酔下のイヌを用いたイソプロテレノールによる心拍数増加作用及び右心室収縮力増加に対して、エスマロール塩酸塩は抑制作用を示し（ β 受容体遮断作用）、30～300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を持続静脈内投与した時のそれぞれの pA_2 値は 7.19 ± 0.03 及び 7.46 ± 0.10 であった。また、10～100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続静脈内投与中止後にイソプロテレノールによる心拍数増加作用の抑制から50%回復するのに要した時間は、エスマロール塩酸塩では11.3～11.8分であり、プロプラノロール塩酸塩では60分以上であった。

3. 抗不整脈作用^{17), 18)}

エスマロール塩酸塩はイヌにおけるイソプロテレノール投与又は右星状交感神経節後神経の電気刺激による心拍数増加を抑制し、50%抑制用量はそれぞれ $35.6 \pm 4.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 及び $249 \mu\text{g}/\text{kg}$ であった。またハロタン-アドレナリン投与による心拍数増加及び不整脈に対し、10及び100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の急速静脈内投与、1及び10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続静脈内投与により有意な抑制作用を示した。

4. 内因性交感神経刺激作用 (ISA)¹⁷⁾

エスマロール塩酸塩は $3 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5} \text{M}$ でモルモット摘出右心房の拍動数を増加 ($3 \times 10^{-6} \text{M}$ で最大102.4%) させたことから、ISAを有すると考えられた。

5. 膜安定化作用 (MSA)¹⁷⁾

エスマロール塩酸塩はモルモット角膜反射を5%以上の濃度で消失させたことから、MSAを有すると考えられた。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エスマロール塩酸塩 (esmolol hydrochloride)

化学名：(±)-methyl 3- [4-[2-hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy]phenyl] propanoate monohydrochloride

分子式： $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$

分子量：331.83

性状：白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。
水又はメタノールに極めて溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(99.5)に溶けやすい。
本品の水溶液(1→200)は旋光性が^gない。

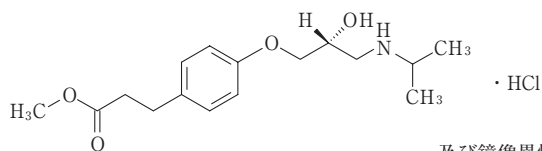
融点：約92℃

分配係数：0.063 (pH5.9, n-オクタノール/緩衝液)

0.32 (pH6.8, n-オクタノール/緩衝液)

4.2 (pH7.8, n-オクタノール/緩衝液)

構造式：



【包装】

10mL × 10バイアル

【主要文献】

- 1) 立野 政雄 他：麻酔と蘇生, 38(3)：79-86(2002)
- 2) 稲田 豊 他：麻酔と蘇生, 38(3)：87-99(2002)
- 3), 4) 丸石製薬株式会社 資料
- 5) Kenneth N. Buchi et al. : J. Clin. Pharmacol., 27, 880-884 (1987)
- 6) John F. Flaherty et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 45, 321-327(1989)
- 7) David T. Lowenthal et al. : Am. J. Cardiol., 56, 14F-18F (1985)
- 8) 稲田 豊 他：麻酔と蘇生, 38(3)：101-115(2002)
- 9) 稲田 豊 他：麻酔と蘇生, 38(3)：117-129(2002)
- 10) 稲田 豊 他：麻酔と蘇生, 38(3)：131-144(2002)
- 11) 畔 政和 他：麻酔と蘇生, 38(3)：145-155(2002)
- 12)～16) 丸石製薬株式会社 資料
- 17) 西川 淳 他：薬理と治療, 31(1)：21-30(2003)
- 18) 吉村 昌和 他：薬理と治療, 31(1)：31-39(2003)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

丸石製薬株式会社 学術情報グループ
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL. 0120-014-561

製造販売元

丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2

A-1
7Y