

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

心臓外科手術用心停止及び心筋保護液

処方箋医薬品

ミオテクター[®]冠血管注 Miotecter[®]

(組合せ製剤)

剤形	水性注射剤(溶液。A液とB液よりなる組合せ製剤)
製剤の規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1組 [A液: 1プラスチック容器(495mL) B液: 1アンプル(5mL)]
一般名	該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日: 2008年 2月28日 薬価基準収載年月日: 2008年 6月20日 発売年月日: 1999年12月6日(旧販売名)
## 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販 売: 持田製薬株式会社 製造販売元: 共和クリティケア株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-189-522 TEL (03)5229-3906 FAX (03)5229-3955 受付時間 9:00~17:40(土・日、祝日、会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ http://www.mochida.co.jp/dis/index.html

本IFは2015年4月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp> にてご確認ください

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ① IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ② 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ③ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ④ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1) 和名(命名法) 3
 - (2) 洋名(命名法) 3
 - (3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名(命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 4
 - (1) 外観・性状 4
 - (2) 溶解性 4
 - 1) 各種溶媒における溶解性 4
 - 2) 各種pH溶媒に対する溶解度 4
 - (3) 吸湿性 4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点 4
 - (5) 酸塩基解離定数 4
 - (6) 分配係数 4
 - (7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 6
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 6
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 6
2. 製剤の組成 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量 6
 - (2) 添加物 6
 - (3) 電解質の濃度 6
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 6
 - (5) その他 6
3. 注射剤の調製法 7

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 7
6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化) 7
8. 生物学的試験法 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 8
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
14. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 9
 - (1) 臨床データパッケージ 9
 - (2) 臨床効果 9
 - (3) 臨床薬理試験 13
 - (4) 探索的試験 13
 - (5) 検証的試験 13
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 13
 - 2) 比較試験 13
 - 3) 安全性試験 13
 - 4) 患者・病態別試験 13
 - (6) 治療的使用 14
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験) 14
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 14

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 15
2. 薬理作用 15
 - (1) 作用部位・作用機序 15
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 15
 - (3) 作用発現時間・持続時間 18

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 19
 - (1) 治療上有効な血中濃度 19
 - (2) 最高血中濃度到達時間 19
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 19
 - (4) 中毒域 19
 - (5) 食事・併用薬の影響 19
 - (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因 19

2. 薬物速度論的パラメータ	20
(1) 解析方法	20
(2) 吸収速度定数	20
(3) バイオアベイラビリティ	20
(4) 消失速度定数	20
(5) クリアランス	20
(6) 分布容積	20
(7) 血漿蛋白結合率	20
3. 吸 収	20
4. 分 布	20
(1) 血液－脳関門通過性	20
(2) 血液－胎盤関門通過性	20
(3) 乳汁への移行性	20
(4) 髄液への移行性	20
(5) その他の組織への移行性	20
5. 代 謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20
6. 排 泄	21
(1) 排泄部位及び経路	21
(2) 排泄率	21
(3) 排泄速度	21
7. トランスポーターに関する情報	21
8. 透析等による除去率	21

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	22
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22
5. 慎重投与内容とその理由	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22
7. 相互作用	23
(1) 併用禁忌とその理由	23
(2) 併用注意とその理由	23
8. 副作用	23
(1) 副作用の概要	23
(2) 重大な副作用と初期症状	23
(3) その他の副作用	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	24
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	25
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	25
9. 高齢者への投与	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	25
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26

14. 適用上の注意	26
15. その他の注意	27
16. その他	27

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	28
(1) 薬効薬理試験	28
(2) 副次的薬理試験	29
(3) 安全性薬理試験	29
(4) その他の特殊毒性	29
2. 毒性試験	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 生殖発生毒性試験	30
(4) その他の特殊毒性	30

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	31
2. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	
(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	31
(3) 調剤時の留意点について	31
5. 承認条件等	31
6. 包 装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	32
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32
14. 再審査期間	32
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32

XI. 文 献

1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	33

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

XIII. 備 考

その他の関連資料	35
----------	----

I 概要に関する項目

1. 開発の経緯

心停止が必要な手術において、心停止作用と心筋保護作用を有する心筋保護液は重要な役割を担うが、これまで医薬品として市販されているものではなく、各医療施設で独自に調製し対応していた。

しかし、厳密に維持すべき組成が変化する可能性、細菌や異物が混入する危険性、緊急時の対応における不便さ、調製作業にかかる労力など、さまざまな問題が提示され、品質が保証されかつ簡便に使用できる心筋保護液の製品化が望まれていた。

そこで日清製油株式会社（現、日清オイリオグループ株式会社）では現在臨床使用されている種々の処方を検討した結果、1982年より欧米で医薬品として許可・発売され、特にその有効性と安全性が確認され臨床での使用経験が豊富なSt. Thom as 第2液の処方を妥当と判断し、開発に着手した。開発にあたっては、St. Thomas 第2液の開発者である英国St. Thomas病院のHearseより指導を仰いだ。

1994年から各種非臨床及び臨床試験を行った結果、『ミオテクター』の心停止及び心筋保護効果が認められ、1994年から各種非臨床及び臨床試験を行った結果、『ミオテクター』の心停止及び心筋保護効果が認められ、日清製油株式会社の子会社であった小林製薬工業株式会社が、1999年9月製造承認を取得した。なお、小林製薬工業株式会社は2005年7月に株式会社アイロム（現、アイロムホールディング）の傘下となり、2006年4月にアイロム製薬株式会社に改称した。その後、2011年11月共和薬品工業株式会社の傘下となり、2015年4月1日 共和クリティケア株式会社に社名変更した。

2008年「ミオテクター[®]」は、医療事故防止を目的として、現販売名「ミオテクター[®]冠血管注」と名称変更を行った。

2009年12月再審査結果が通知され、「薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれも該当しない」との結果を得た。「効能・効果」及び「用法・用量」に変更はなかった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 心停止及び心筋保護液として、世界で広く臨床使用されているSt. Thomas第2液の組成を有する国内初の製剤である。
2. 用時にA液とB液を全量混合して使用する組合せ製剤である。
 - A液及びB液は各々単独で使用しないこと
 - 混合した溶液は点滴静注として使用してはならない
3. 院内における煩雑な調製作業が不要な、利便性の高い製剤である。
4. 承認時及び市販後の使用成績調査での調査症例1759例中、119例(6.8%)に副作用(臨床検査値の異常変動を含む)が認められた(再審査終了時)。重大な副作用として、心筋梗塞、低心拍出量症候群、心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮、完全房室ブロック、高カリウム血症(何れも0.1~5%未満の発現頻度)が報告されているので、使用に際しては「使用上の注意」に十分ご留意下さい。

「使用上の注意」については22~27頁をご覧ください。

Ⅱ 名称に関する項目

#1. 販売名

(1) 和 名

ミオテクター冠血管注

(2) 洋 名

Miotecter

(3) 名称の由来

心筋の (myocardial) と保護 (protector) の造語

2. 一般名

(1) 和 名 (命名法)

該当しない

(2) 洋 名 (命名法)

(3) ステム

3. 構造式又は示性式

A液 : NaCl, KCl, MgCl₂ · 6H₂O, CaCl₂ · 2H₂O

B液 : NaHCO₃

4. 分子式及び分子量

NaCl : 58.44

KCl : 74.55

MgCl₂ · 6H₂O : 203.30

CaCl₂ · 2H₂O : 147.01

NaHCO₃ : 84.01

5. 化学名 (命名法)

NaCl : 塩化ナトリウム

sodium chloride

KCl : 塩化カリウム

potassium chloride

MgCl₂ · 6H₂O : 塩化マグネシウム6水和物

magnesium chloride hexahydrate

CaCl₂ · 2H₂O : 塩化カルシウム2水和物

calcium chloride dihydrate

NaHCO₃ : 炭酸水素ナトリウム

sodium bicarbonate

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

慣用名、別名 : St. Thomas 第2液

治 験 番 号 : NOK-1

7. CAS登録番号

塩化ナトリウム	塩化カルシウム2水和物	塩化カリウム	塩化マグネシウム6水和物	炭酸水素ナトリウム
7647-14-5	10035-04-8	7447-40-7	7791-18-6	144-55-8

Ⅲ 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

塩化ナトリウム	塩化カルシウム2水和物	塩化カリウム	塩化マグネシウム6水和物	炭酸水素ナトリウム
無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。	白色の粒又は塊で、においはない。	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。	無色の結晶又は塊で、においはない。	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な塩味がある。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解性

塩化ナトリウム	塩化カルシウム2水和物	塩化カリウム	塩化マグネシウム6水和物	炭酸水素ナトリウム
水に溶けやすく、エタノールに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。	水に極めて溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、エーテルにほとんど溶けない。	水に溶けやすく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。	水に極めて溶けやすく、エタノールに溶けやすい。	水にやや溶けやすく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。

2) 各種pH溶媒に対する溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

塩化ナトリウム	塩化カルシウム2水和物	塩化カリウム	塩化マグネシウム6水和物	炭酸水素ナトリウム
なし	潮解性で吸湿性が強い	なし	潮解性で吸湿性が強い	湿った空气中で徐々に分解する

(4) 融点(分解点)、沸点、

塩化ナトリウム	塩化カルシウム2水和物	塩化カリウム	塩化マグネシウム6水和物	炭酸水素ナトリウム
融点：801℃ 沸点：1413℃	融点：175.5℃ 沸点：1600℃以上	融点：768℃ 沸点：1411℃	融点：117℃ 沸点：1410℃	100℃から炭酸ナトリウムへ変化する。

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

	塩化ナトリウム	塩化カルシウム2水和物	塩化カリウム	塩化マグネシウム6水和物	炭酸水素ナトリウム
pH (1g/水20mL)	4.5~7.0*	4.5~9.2	中性*	5.0~7.0	7.9~8.4

*：1g/水10mL

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

- 1) 塩化ナトリウム : 日局「塩化ナトリウム」の確認試験法による。
- 2) 塩化カリウム : 日局「塩化カリウム」の確認試験法による。
- 3) 塩化マグネシウム (6水和物) : 局外規「塩化マグネシウム」の確認試験法による。
- 4) 塩化カルシウム (2水和物) : 日局「塩化カルシウム」の確認試験法による。
- 5) 炭酸水素ナトリウム : 日局「炭酸水素ナトリウム」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

- 1) 塩化ナトリウム : 日局「塩化ナトリウム」の定量法による。
- 2) 塩化カリウム : 日局「塩化カリウム」の定量法による。
- 3) 塩化マグネシウム (6水和物) : 局外規「塩化マグネシウム」の定量法による。
- 4) 塩化カルシウム (2水和物) : 日局「塩化カルシウム」の定量法による。
- 5) 炭酸水素ナトリウム : 日局「炭酸水素ナトリウム」の定量法による。

IV 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：水性注射剤（溶液。A液とB液よりなる組合せ製剤）

外観 A液/1プラスチック容器(495mL) B液/1アンプル(5mL)

A液：1プラスチック容器（495mL）中 塩化ナトリウム3214.2mg、
塩化カリウム596.4mg、塩化マグネシウム1626.4mg、塩化カルシウム水和物88.2mg含有

B液：1アンプル（5mL）中 炭酸水素ナトリウム420.0mg含有

性状：A液、B液及びそれらの混合液は、無色透明の液である。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

	pH	浸透圧比（生理食塩液に対する比）
A液	3.6～4.0	0.9～1.1
B液	7.6～8.2	5.4～6.0
AB混合液	7.6～8.0	約1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、A液及びB液よりなる組合せ製剤であり、用時A液にB液を全量添加し、混合して使用する。A液及びB液は、それぞれ下記の成分・分量を含有する。

A液/1プラスチック容器（495mL）			
塩化ナトリウム (NaCl)	塩化カリウム (KCl)	塩化マグネシウム (MgCl ₂ · 6H ₂ O)	塩化カルシウム水和物 (CaCl ₂ · 2H ₂ O)
3214.2mg	596.4mg	1626.4mg	88.2mg

B液/1アンプル（5mL）
炭酸水素ナトリウム (NaHCO ₃)
420.0mg

(2) 添加物

添加物としてpH調整剤を適量含有する。

(3) 電解質の濃度

A液及びB液の混合液の電解質濃度（理論値）は次のとおりである。

AB混合液*					
Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻
120.0mEq/L	16.0mEq/L	32.0mEq/L	2.4mEq/L	10.0mEq/L	160.4mEq/L

*St. Thomas 第2液と同一組成

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

本剤は、用時A液にB液を全量添加し、十分に混合して使用する。
調製時に以下のことに注意すること。

- 1) A液及びB液は各々単独で使用しないこと。
- 2) A液及びB液の凍結は避けること。
- 3) B液は、寒冷期に結晶が析出することがあるが、この場合には温めて結晶を溶解して使用すること。
- 4) 使用直前にA液にB液を全量添加し、十分に混合すること。
- 5) 混合液は、開放状態において、細菌による汚染のほか、炭酸水素ナトリウムの分解によりpHが上昇するため、混合後は、気密性を保ち、24時間以内に使用すること。
- 6) 電解質、pH、浸透圧の変動は心停止及び心筋保護能力を低下させるおそれがあるため、他の薬剤や血液等との混合は避けること。
- 7) 内容液の漏出、混濁等が認められた場合は使用しないこと。
- 8) 残液は廃棄し、使用しないこと。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件 (湿度：成り行き)	保存期間	試験項目	試験結果	
				A液	B液
長期保存試験	25±2℃	3年	性状、確認、浸透圧比、pH、純度（重金属・ヒ素）、実容量*、発熱性物質*、不溶性異物、不溶性微粒子*、無菌、エンドトキシン**、含量	規格に適合	規格に適合
加速試験	40±1℃	6ヵ月		規格に適合	規格に適合
苛酷試験（熱）	60±1℃	30日		規格に適合	規格に適合
苛酷試験（光）	白色蛍光ランプ照射 120万Lux・hr	—	性状、確認、浸透圧比、pH、純度（重金属・ヒ素）、発熱性物質*、不溶性異物、不溶性微粒子*、無菌、含量	規格に適合	規格に適合
	近紫外蛍光ランプ照射 200W・hr/m ²	—		規格に適合	規格に適合

*A液のみ実施 **長期保存試験36ヵ月時のみ実施

6. 溶解後の安定性

AB混合液は、室温・室内散乱光下27時間安定。

使用可能期間：混合液は気密性を保ち24時間以内に使用する。

（理由）開放状態において、細菌による汚染のほか、炭酸水素ナトリウムの分解によりpHが上昇するため。

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

（注意）

電解質、pH、浸透圧の変動は心停止及び心筋保護能力を低下させるおそれがあるため、他の薬剤や血液等との混合は避けること。

8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	<p>●A液</p> <p>1) ナトリウム塩 : 日局 一般試験法定性反応 ナトリウム塩(1)による。 2) カリウム塩 : 日局 一般試験法定性反応 カリウム塩(2)、(3)及び(4)による。 3) マグネシウム塩 : 日局 一般試験法定性反応 マグネシウム塩(2)による。 4) カルシウム塩 : 日局 一般試験法定性反応 カルシウム塩(2)、(3)及び(4)による。 5) 塩化物 : 日局 一般試験法定性反応 塩化物による。</p> <p>●B液</p> <p>ナトリウム塩及び炭酸水素塩 : 日局 一般試験法定性反応 ナトリウム塩及び炭酸水素塩による。</p>
10. 製剤中の有効成分の定量法	<p>●A液</p> <p>1) 塩素 : 沈殿滴定法。 2) 塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム(6水和物)、塩化カルシウム(2水和物) : イオンクロマトグラフィー。</p> <p>●B液</p> <p>炭酸水素ナトリウム : 中和滴定法。</p>
11. 力 価	本剤は力価表示に該当しない。
12. 混入する可能性のある夾雑物	なし
13. 治療上注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	<p>●A液 : ポリプロピレン製プラスチック容器 ●B液 : ガラスアンプル (無色)</p>
14. その他	なし

1. 効能又は効果

低体温体外循環下、大動脈を遮断し実施される心臓外科手術における、心停止及び心筋保護

2. 用法及び用量

本剤は、用時A液にB液を全量添加し、十分に混合して使用する。

A液にB液を混合後、本剤を4℃前後に冷却し、人工心肺装置を用い、患者を体外循環下に置き、体外循環灌流温を予定の低温にした後、上行大動脈を遮断し、直ちに、通常成人体重1kg当たり10～20mLを、順行性冠灌流にて注入する場合は2～4分かけて冠状動脈（大動脈基部）に、また、逆行性冠灌流にて注入する場合は4～7分かけて冠状静脈（冠状静脈洞）に注入する。ただし、心停止が得られない場合は、心停止が得られるまで適宜増量する。また、同時に、心嚢内に4℃前後に冷却した局所冷却液（生理食塩液、リンゲル液、乳酸リンゲル液等）を持続的若しくは定期的に注入し、あるいはアイススラッシュを用いて、心臓の局所冷却を維持する。以後、20～30分ごとに、本剤（A、B混合液）を初回注入量の半量を目安に心停止が維持できるよう追加注入する。また、途中で心機能が回復した場合、若しくは心筋温が15～20℃以上に上昇した場合は、速やかに心停止が得られるまで追加注入を行う。本剤（A、B混合液）の注入に当たっては、順行性冠灌流を基本とし、順行性冠灌流のみでは本剤が心筋に十分行き渡らない可能性がある場合、逆行性冠灌流の併用あるいは逆行性冠灌流を行う。なお、1手術当たりの注入量は、手術の種類や手術時間により異なる。注入に際しては、注入圧をモニターし、過度の注入圧を回避すべく注意する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

国内12施設で実施された成人心臓手術患者（主として、後天性弁膜疾患、冠動脈疾患及び先天性心疾患）を対象に新Q波の出現、大動脈内バルーンポンピング施行、クレアチンキナーゼMB分画並びにドパミン及びドブタミンの投与量等を判定基準とした臨床試験の有効率は99.4%（167/168例）であった¹⁾。

1. 第Ⅲ相試験

ミオテクター冠血管注の体外循環下心臓手術施行患者に対する有効性及び安全性を確認する目的で、多施設共同一般臨床試験を行った¹⁾。

①症例の内訳

総症例数は179例で、うち、有効度解析対象症例168例、安全度解析対象症例179例、有用度解析対象症例168例であった。

②患者背景

対象患者179例の背景因子、観察項目及び有効度判定基準を順に表に示した。

対象患者の背景因子

項 目	症 例 数		
総症例数	179 (100)		
年 齢(歳)	平均±SD 57.5±12.3		
性 別	男 108 (60.3) 女 71 (39.7)		
体 重(kg)	平均±SD 56.2±10.0		
術前合併症	なし あり	96 (53.6) 83 (46.4)	
	心臓血管系 高血圧27例、陳旧性心筋梗塞5例、腹部大動脈瘤3例、閉塞性動脈硬化症3例、発作性心房細動2例、感染性心内膜炎1例、拡張型心筋症1例、左房内血栓1例、Buerger病1例、ペースメーカー移植1例	45 (25.1)	
	呼吸器系 慢性閉塞性肺障害4例、肺癌3例、肺梗塞1例	8 (4.5)	
	肝臓 脂肪肝4例、C型肝炎3例、その他の肝臓機能障害(異常)5例	12 (6.7)	
	腎・尿路系* 慢性腎不全5例、軽度腎機能障害(低下)4例、その他2例	11 (6.1)	
	膵臓 慢性膵炎1例	1 (0.6)	
	代謝系 糖尿病24例、高脂血症21例	45 (25.1)	
	その他 慢性関節リウマチ2例、甲状腺機能亢進(低下)症2例、血小板減少症1例、骨髄異形成症1例、脳梗塞2例、その他7例	15 (8.4)	
	実施手術	後天性弁膜疾患に対する弁置換(形成)術 AVR(P)30例、MVR(P)26例、TVR 2例、AVR(P)+MVR(P)8例、MVR(P)+TVP 8例、AVR+MVR+TVP 4例、Bentall氏手術1例	79 (44.1)
		冠動脈疾患に対する冠動脈バイパス術(CABG) 1枝7例、2枝23例、3枝21例、4枝10例、5枝1例	62 (34.6)
弁置換(形成)術+冠動脈バイパス術 AVR+1枝3例、MVR+4枝1例		4 (2.2)	
先天性心疾患に対する根治手術 ASD閉鎖術18例、ASD閉鎖術+TVP 5例、ASD閉鎖術+動静脈瘻切除術1例、ASD閉鎖術+心房内血流転換術1例、三心房心根治術1例、右室二腔症に対する右室心筋切開術+TVP 1例、VSD閉鎖術+バルサルバ洞動脈瘤切除術1例		28 (15.7)	
その他の手術 左房粘液腫摘出術3例、上行大動脈置換術1例、右房腫瘍摘出術1例、右房粘液腫摘出術+TVP 1例		6 (3.4)	

(): % AVR(P): 大動脈弁置換(形成)術、MVR(P): 僧帽弁置換(形成)術、TVR(P): 三尖弁置換(形成)術、ASD: 心房中隔欠損、VSD: 心室中隔欠損

ミオテクター冠血管注使用上の注意(抜粋)

1. 慎重投与(次の患者は慎重に投与すること)

※(1)重篤な腎障害のある患者[水・電解質異常を来すおそれがある]

手術前、手術中、手術後の観察及び処置項目

観察項目と実施項目

項 目	手術前	手術中	手術後
①体温	○	○	○
②脈拍数	○		○
③呼吸数	○		○
④血圧	○		○
⑤心電図	○		○
⑥大動脈遮断中の心筋の電氣的機械的活動の発生		○	
⑦大動脈遮断解除時の心拍再開状況		○	
⑧総CK、CK-MB		○	○
⑨一般臨床検査	○		○
⑩副作用及び合併症・偶発症		○	○

処置項目と実施時期

項 目	手術中	手術終了時から術後第1病日まで
①IABP施行の有無	○	
②ペースメーカー使用の有無	○	
③除細動の有無	○	
④変力性薬剤の投与		○

有効度判定基準

評価項目	点数	総合点数	判定
新Q波の出現	2点	0~1点	極めて有効
IABP施行	2点	2~4点	有 効
CK-MB値 (大動脈遮断解除後のCK-MB値が100IU/L以上)	1点	5 点	やや有効
DOA、DOBの投与量 (どちらかの投与量が10μg/kg/min以上)	1点	6 点	無 効

IABP : 大動脈内バルーンパンピング
 CK-MB : クレアチンキナーゼ-MB分画
 DOA : ドパミン
 DOB : ドブタミン

③有効性

有効度判定基準により判定された有効度を下表に示す。168例中、「きわめて有効」158例、「有効」9例、「無効」1例で、「きわめて有効」と「有効」を合計した症例は167例となり、全対象例に対し99.4%であった。

有効度

評価基準	きわめて有効	有 効	やや有効	無 効	有効率 (有効以上)
例数 (%)	158 (94.0)	9 (5.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	99.4%

④層別解析

各種背景因子 (性別、年齢、体重、手術法、注入部位、回収方法、総注入量、初回注入量、局所冷却法併用の有無、大動脈遮断時間、液温及び治験実施施設) に対して、有効度の層別解析を行った結果を示した。

χ²検定において、全ての背景因子で層別の有意差は認められなかった。

背景因子に対する層別解析

項目		有効度判定					解析結果 χ ² 検定
		きわめて有効	有効	やや有効	無効	合計	
全体		158	9	0	1	168	
性別	男	94	5	0	1	100	N. S. (p=0.691)
	女	64	4	0	0	68	
年齢 ^{a)}	19 ≤ <30	7	0	0	0	7	N. S. (p=0.414)
	30 ≤ <40	4	1	0	0	5	
	40 ≤ <50	33	0	0	0	33	
	50 ≤ <60	42	2	0	0	44	
	60 ≤ <70	47	4	0	0	51	
	70 ≤ ≤80	25	2	0	1	28	
体重	37 ≤ <50	47	2	0	0	49	N. S. (p=0.443)
	50 ≤ <60	51	4	0	1	56	
	60 ≤ <70	48	1	0	0	49	
	70 ≤ ≤83.8	12	2	0	0	14	
手術法	後天性弁膜疾患に対する弁置換(形成)術	73	3	0	0	76	N. S. (p=0.245)
	冠動脈疾患に対する冠動脈バイパス術(CABG)	50	5	0	1	56	
	弁置換(形成)+冠動脈バイパス術	2	1	0	0	3	
	先天性心疾患に対する根治手術	27	0	0	0	27	
	その他の手術	6	0	0	0	6	
注入部位	順行性冠灌流	117	5	0	1	123	N. S. (p=0.733)
	逆行性冠灌流	1	0	0	0	1	
	順行性冠灌流+逆行性冠灌流	40	4	0	0	44	
回収方法	人工心肺へ回収	139	9	0	1	149	N. S. (p=0.852)
	体外へ廃棄	8	0	0	0	8	
	人工心肺回収+体外廃棄	11	0	0	0	11	
総注入量 ^{b)} (mL/kg)	9.1 ≤ <20	43	0	0	0	43	N. S. (p=0.091)
	20 ≤ <40	77	5	0	0	82	
	40 ≤ <60	30	2	0	1	33	
	60 ≤ ≤80	8	2	0	0	10	
初回注入量 ^{*b)} (mL/kg)	5.8 ≤ <10	21	0	0	0	21	N. S. (p=0.646)
	10 ≤ <15	60	5	0	1	66	
	15 ≤ <20	60	4	0	0	64	
	20 ≤ ≤29.1	14	0	0	0	14	
局所冷却法 ^{b)}	有	129	8	0	1	138	N. S. (p=0.770)
	無	29	1	0	0	30	
大動脈遮断時間 ^{c)} (min)	11 ≤ <60	41	0	0	0	41	N. S. (p=0.120)
	60 ≤ <120	80	6	0	1	87	
	120 ≤ <180	31	1	0	0	32	
	180 ≤ ≤248	6	2	0	0	8	
液温 ^{b)} (°C)	<3	3	0	0	0	3	N. S. (p=0.879)
	3 ≤ <6	141	9	0	1	151	
	6 ≤	14	0	0	0	14	

*: 初回より持続注入した症例及び大動脈遮断・解除を繰り返した症例を除外した165例で集計

ミオテクター冠血管注の添付文書より抜粋、b)を除く

- a): 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。
 b): ミオテクター冠血管注の用法・用量を超えている症例が含まれている。
 c): (1)本剤は、心臓外科手術に豊富な経験と知識を有する医師が使用し、患者の全身状態を注意深く監視すること。
 (2)大動脈遮断解除時に、除細動装置を使用できるよう準備しておくこと。
 (3)本剤は、長時間の心停止を必要とする手術(大動脈遮断時間3時間以上)に対する使用経験が少なく、その有効性及び安全性は確立していない。
 (4)一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

⑤安全性

1) 副作用(他覚症状)

安全性評価対象例179例中、他覚症状がみられた症例は3例4件で、その内訳は低心拍出量症候群(心不全)と腎不全の併発が0.6%(1/179例 因果関係不明)、周術期心筋梗塞が0.6%(1/179例 因果関係不明)、完全房室ブロックが0.6%(1/179例 因果関係疑わしい)認められた。

	<p>2) 臨床検査値異常 臨床検査値の異常として血清マグネシウムの上昇が0.6% (1/179例) 認められた。</p> <p>(3) 臨床薬理試験 該当資料なし</p> <p>(4) 探索的試験 該当資料なし</p> <p>第 I、II 相試験 本剤の使用目的から、健常人を対象とした第 I 相試験の実施は不可能であるため実施しなかった。また、すでに欧米で許可されている St. Thomas 第2液 (本剤と同一処方) の使用方法及び心筋保護液の一般的な使用方法より、用法・用量の推定が可能であったこと、さらに患者に対する倫理的問題を考慮した結果、第 II 相試験も実施しなかった。</p> <p>(5) 検証的試験 該当資料なし</p> <p>1) 無作為化並行用量反応試験 該当資料なし</p> <p>2) 比較試験 該当資料なし</p> <p>3) 安全性試験 該当資料なし</p> <p>4) 患者・病態別試験 該当資料なし</p>
--	--

#(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験
（市販後臨床試験）

<使用成績調査>

使用成績調査での安全性集計対象症例1580例における副作用発現症は115例で、副作用発現症例率は7.28%であり、承認時までの臨床試験における副作用発現症例率2.23%（4/179例）に比べ高かったが、使用成績調査時には手術の影響によるものか本剤によるものか因果関係の判断が難しかったことや緊急手術等を含め心臓障害の高い患者も多く含まれたために有害事象の発生率も高かったことが要因として考えられた。特別な背景を有する患者に対する調査では、小児（86例）、65歳以上の高齢者（807例）、肝機能障害を有する患者（16例）において安全性で特に問題点は認められなかった。腎機能障害を有する患者（78例）で副作用発現症例率に差が認められたが、腎機能障害を有する患者は水分や電解質の調節機能が低下しているため、電解質製剤である本剤の投与により電解質異常が起り、副作用発現の要因になった可能性も考えられた。妊産婦は該当症例がなかった。有効性集計対象症例1562例において有効率99.62%で、承認時までの臨床試験成績（有効率99.40%）と同様に高い有効率を示した。特別な背景を有する患者に対する調査では、小児（84例）、65歳以上の高齢者（799例）、腎機能障害を有する患者（77例）、肝機能障害を有する患者（16例）において有効性で特に問題点は認められなかった。妊産婦は該当症例がなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

なし

VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある
化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ナトリウム (Na ⁺)	カリウム (K ⁺)	マグネシウム (Mg ²⁺)
血液(細胞外液)とのバランスを保つ。	急激な心停止を誘導し、虚血下での心筋の保護効果を高める。	虚血下でのカルシウムの心筋細胞内への流入、あるいは心筋細胞内のマグネシウム、カリウムの流出を防ぎ、心筋の保護効果を高める。
カルシウム (Ca ²⁺)	炭酸水素ナトリウム (NaHCO ₃)	塩素 (Cl ⁻)
虚血下での細胞膜透過性を正常に維持し、再灌流時のカルシウムパラドックスを予防する。	pHを低体温下の血液に近い弱アルカリ性にし、かつ液を緩衝化することによって心筋の保護効果を高める。	血液とのバランスを考慮し、カリウム、マグネシウム、カルシウム、ナトリウムを電解質として配合するための対イオンとして配合した。

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

●心停止作用

(1) ラット摘出心灌流モデルを用いた試験において、ミオテクター冠血管注の注入により速やかな心停止作用を示した²⁾。

(実験方法)

ラット摘出心灌流モデルを作製し、灌流液の供給停止及び心臓の冷却(20℃)を行い、続いて20℃に冷却したミオテクター冠血管注を1回注入し、対照群では薬液の注入は行わず、心臓を20℃に保持して停止させた。灌流液の供給停止(ミオテクター冠血管注群では供給停止と同時に薬液を注入)から心停止までの時間を測定し、心停止作用を評価した。

(実験結果)

心停止導入までの時間を下表に示した。対照群では、6匹中1匹で心停止が得られなかったのに比べ、ミオテクター冠血管注群では全例で心停止が得られた。また、心停止までの時間は、対照群に比較してミオテクター冠血管注群が有意に速かった。

ラット摘出心灌流モデルにおける心停止までの時間

	例数	心停止までの時間(秒)
ミオテクター冠血管注群	6	99.3 ± 33.4***
対照群	5*	4548 ± 418

値は、平均値±SEMで表示した。

***: p<0.001(対照群との比較は、unpaired t検定による。)

※: 6匹中心停止しなかった1匹を除く。

(2) イヌ心臓手術モデルを用いた試験において、大動脈遮断後、ミオテクター冠血管注を直ちに大動脈基部より冠状血管に注入することで速やかな心停止作用を示した。また、20分毎に本剤を追加注入することにより大動脈遮断中の心停止を維持した³⁾。

(実験方法)

雑種成犬を用いて体外循環下に開胸し、大動脈遮断後、4℃に冷却したミオテクター冠血管注又はリングル液を20mL/kgで大動脈基部より1回注入し、ミオテクター冠血管注又はリングル液注入から心停止までの時間を測定することにより心停止作用を評価した。

(実験結果)

心停止導入までの時間を下表に示したが、ミオテクター冠血管注群では、リングル液を注入した対照群に比べ、有意に速やかな心停止が得られた。

イヌ心臓手術モデルによる心停止までの時間

	例数	心停止までの時間(秒)
ミオテクター冠血管注群	7	95.4±19.0*
対照群	7	128.6±32.8

値は、平均値±標準偏差で表示した。

* : p<0.05 (対照群との比較は、unpaired t検定による。)

●心筋保護作用

(1)ラット摘出心灌流モデルを用いた試験において、120分間虚血後の心機能(大動脈流量、冠灌流量、心拍出量、大動脈圧、心拍数)の回復率は高く、クレアチンキナーゼ漏出量は低かった。また、高エネルギーリン酸化合物は良好に保持され、総合的に良好な心筋保護作用を示した²⁾。

(実験方法)

ラット摘出心灌流モデルを作製し、灌流液の供給停止及び心臓の冷却(20℃)を行い、続いてミオテクター冠血管注群では20℃に冷却したミオテクター冠血管注を30分毎に大動脈から60cm水柱圧で3分間注入して120分間の虚血状態とした。対照群では薬液の注入は行わず、心臓を20℃に保持し、120分間の虚血状態とした。虚血前後の心機能指数(大動脈流量、冠灌流量、心拍出量、大動脈圧及び心拍数)を測定し、虚血前の値と虚血後の値を比較して回復率を求めた。

(実験結果)

4項目のパラメータの回復率で、ミオテクター冠血管注群の方が対照群より有意に優れていた。

虚血後の心機能回復率

	ミオテクター冠血管注群		対照群	
	虚血前値	回復率(%)	虚血前値	回復率(%)
大動脈流量(mL/分)	75.5±1.8	90.2±4.0****	76.3±0.9	16.8± 7.3
冠灌流量(mL/分)	25.5±0.7	103.3±3.0**	23.9±0.7	42.4±14.2
心拍出量(mL/分)	101±1.4	93.4±3.4****	100±0.9	22.7± 8.7
大動脈圧(cmH ₂ O)	174±3.0	96.7±4.1*	172±3.4	50.6±16.2
心拍数(拍/分)	320±4.8	91.2±1.4	295±3.3	62.6±20.2

値は、平均値±SEMで表示した。(n=6)

対照群で心機能が回復しなかった例(n=2)は、回復率0%として解析した。

* : p<0.05 ** : p<0.002 **** : p<0.0001

(対照群との比較は、unpaired t検定による。)

また、虚血後のクレアチンキナーゼ(CK)遊出量、心筋内高エネルギーリン酸化合物の含量を下表に示したが、ミオテクター冠血管注群

では対照群と比較して、心筋傷害の指標になるCK遊出量は有意に低かった。

心筋のエネルギー保存状態の指標となる虚血後の高エネルギーリン酸化合物については、ATP及びADPにおいて対照群に比較してミオテクター冠血管注群で有意に高い値を示しており、心筋内ATP含量と心機能には相関関係がある^{4,5)}ことから、対照群に比較してミオテクター冠血管注群では、虚血後の心機能レベルが高いものと考えられた。

虚血後のCK遊出量及び心筋内高エネルギー酸化合物含量²⁾

	CK遊出量 (IU/gBW/15min)	ATP (μ mol/gdw)	ADP (μ mol/gdw)	AMP (μ mol/gdw)	クレアチンリン酸 (μ mol/gdw)
ミオテクター冠血管注群	0.0086 \pm 0.0016****	18.3 \pm 0.7**	4.41 \pm 0.16**	0.44 \pm 0.04	23.9 \pm 2.4
対照群	0.089 \pm 0.010	10.2 \pm 1.7	3.41 \pm 0.17	1.27 \pm 0.76	18.5 \pm 3.8

平均値 \pm SEMで表示した。(n=6)

** : p<0.002 **** : p<0.0001 (対照群との比較は、unpaired t検定による。)

gdw : グラム心筋乾燥重量

(2)イヌ心臓手術モデルを用いた試験において、180分間虚血後の心機能(心拍数、最大左室圧、左室圧一次微分)の回復率は高く、クレアチンキナーゼ及びクレアチンキナーゼMB分画漏出量は低く保持され、総合的に良好な心筋保護作用を示した³⁾。

(実験方法)

雑種成犬を用いて体外循環下に開胸し、大動脈遮断後、4℃に冷却したミオテクター冠血管注又はリンゲル液を初回20mL/kg、以降20分毎に10mL/kg大動脈基部より注入し、180分間の虚血状態とした。大動脈遮断前(虚血前)、及び大動脈遮断解除(虚血終了)60分後の心機能指数(心拍数、最大左室圧、左室圧一次微分)を測定し、回復率を求めた。

(実験結果)

ミオテクター冠血管注群の方が対照群より心機能の回復率が高かった。

虚血後の心機能回復率

	ミオテクター冠血管注群		対照群	
	虚血前値	回復率(%)	虚血前値	回復率(%)
心拍数(拍/分)	144 \pm 19	76 \pm 9 ^{a)}	131 \pm 28	42 \pm 51
最大左室圧(mmHg)	127 \pm 31	97 \pm 35*	124 \pm 28	31 \pm 35
左室圧一次微分 (mmHg/秒)	2803 \pm 940	85 \pm 40*	2949 \pm 1417	21 \pm 21

値は、平均値 \pm 標準偏差で表示した。(n=7)

対照群で心機能が回復しなかった例(n=3)は、回復率0%として解析した。

* : p<0.05 a) : p= 0.11 (対照群との比較は、unpaired t検定による。)

また、虚血前後の総CK及びCK-MBの値を下表に示したが、虚血後の総CK値は、ミオテクター冠血管注群が対照群より有意に低い値であった。

虚血前後の総CK及びCK-MB

	総CK (IU/L)		CK-MB (ng/mL)	
	虚血前	虚血後	虚血前	虚血後
ミオテクター冠血管注群	552±448	597±709*	9.2±6.0	44.4±65.5 ^{a)}
対照群	449±166	1881±1001*	16.9±14.1	72.8±47.9*

値は、平均値±標準偏差で表示した。(n=7) ※: n=4
*: p<0.05 a): p=0.47 (対照群との比較は、unpaired t検定による。)

<参考>

ミオテクター冠血管注と同一組成であるSt. Thomas 第2液のラット摘出心灌流モデル及びイヌ心臓手術モデルを用いた試験において、虚血後の心機能の回復率は高く、生化学的及び電子顕微鏡による組織学的評価についても、良好な心筋保護作用が認められている⁶⁾。

1) St. Thomas 第2液の摘出心臓における心筋保護作用

Jynge、Hearseらは、ラット摘出心灌流モデルを作製し、20℃にしたSt. Thomas 第2液を3分間注入し、以後40分毎に同様に追加注入を行って、120分間の虚血状態とし、心筋保護作用を検討している⁶⁾。その結果、虚血前に対する虚血後の心機能学的指標(大動脈流量、冠動脈流量、最大大動脈圧及び心拍数)の回復率から、St. Thomas 第2液によって120分間までの心筋保護が可能であることが示された。また、虚血後の心筋内ATP量を測定した結果、120分間、細胞の不可逆的な傷害を生じないレベルのATP量が保たれていた。

2) St. Thomas 第2液の*in vivo*心臓における心筋保護作用

Jynge、Hearseらは、イヌ心臓手術モデルを用いてSt. Thomas 第2液の心筋保護作用を検討している⁶⁾。イヌを用いて体外循環を行い、大動脈遮断後、6~10℃に冷却したSt. Thomas 第2液を初回30mL/kg、以降40分毎に15mL/kgを大動脈基部に注入し、120分及び180分の虚血とした。その結果、心機能学的指標(拍血量、心拍量、左室圧一次微分、左室最大圧及び心拍数)の回復率から、180分間の心筋保護効果が可能であることが示された。また、同時に、心筋の組織学的変化を電子顕微鏡により評価した結果、低体温のみで180分の虚血後60分の再灌流では、非可逆性の重篤な組織傷害が観察されたのに対し、低体温下にてSt. Thomas 第2液を用いた場合、240分の虚血後においても中等度の組織傷害を示したに過ぎず、120分及び180分の虚血後60分の再灌流では、ほとんど正常の状態に回復していたことが示された。

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

ミオテクター冠血管注に含有される電解質は生体内常在物質であるとともに、これらは臨床において血液代用剤として既に使用されている。また、実際の心臓手術時には、術中術後に随時電解質濃度の測定が行われ、総合的に患者の電解質管理が行われている。以上のことから、ミオテクター冠血管注の吸収・分布・代謝・排泄に関する動物及びヒトでの試験は実施していない。

<参考>

文献報告から、ミオテクター冠血管注をヒトに適用したとき、各電解質は組織へ速やかに移行するとともに、主に尿中へと排泄されていくことで、増加した各電解質の血液中濃度は速やかに減少していくと考えられた。また、ナトリウムとカリウムは、投与量に相当する量が尿中へと排泄され、カルシウムとマグネシウムは、それぞれ投与量の数%～30%程度及び10%～70%程度が尿中へ、数%程度が糞中へ排泄されると考えられた。さらに投与された電解質自体は、組織へ分布後、組織内の各電解質との間で平衡状態を保ちながら、徐々に尿中へと排泄されて、体内から消失していくと考えられた。

肝薬物代謝酵素系に関しては、マグネシウムが肝薬物代謝酵素活性に必要であるという報告がされているが、酵素誘導作用は報告されていないことから、マグネシウムの投与によって肝薬物代謝酵素量が変動することはないと考えられた。また、ナトリウム、カリウム及びカルシウムの肝薬物代謝酵素系への明確な関与は報告されていない。以上より、ミオテクター冠血管注投与による肝薬物代謝酵素系への影響はないと考えられた。

1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
- (4) 中毒域
- (5) 食事・併用薬の影響
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

ミオテクター冠血管注の報告ではないが、海外データを参考として以下に記載する。

<参考>ヒトにおける成績（海外データ）

①カリウム

心臓手術患者12名に、St. Thomas液（1L中の組成：Mg 32mEq, Ca 4mEq, K 20mEq, Na 147.5mEq, Cl 204mEq）1～2Lを冠動脈内に投与したとき、投与後に増加した血漿中カリウム濃度は、手術終了時には、すべて正常域にまで減少した⁷⁾。

②マグネシウム

心臓手術患者12名に、St. Thomas液1～2L(Mg 32～64mEq)を冠動脈内に投与したときの平均血漿中マグネシウム濃度の推移は、投与によって増加したのち速やかに減少し、約22時間後には正常値となった⁷⁾。

患者にSt. Thomas液を冠動脈内投与時の
平均血漿中マグネシウム濃度の推移 (mEq/L)

時間	血漿中マグネシウム濃度
手術前	1.4~1.9 (正常値)
1L投与後5min	3.72 (+130%)
手術中	手術前値より高く推移
手術終了直後	3.14 (+94%)
手術後1hr	2.48
手術後約22hr	正常値に低下

(n=12)

③カルシウム

参考資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
- (2) 吸収速度定数
- (3) バイオアベイラビリティ
- (4) 消失速度定数
- (5) クリアランス
- (6) 分布容積
- (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

- (1) 血液-脳関門通過性
- (2) 血液-胎盤関門通過性
- (3) 乳汁への移行性
- (4) 髄液への移行性
- (5) その他の組織への
移行性

該当資料なし

5. 代 謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
- (2) 代謝に関与する酵素
(CYP450等)の分子種
- (3) 初回通過効果の有無
及びその割合
- (4) 代謝物の活性の有無
及び比率
- (5) 活性代謝物の速度論的
パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

該当資料なし

ミオテクター冠血管注の報告ではないが、海外データを参考として以下に記載する。

<参考>ヒトにおける成績(海外データ)

尿・糞への排泄

①カリウム

心臓手術患者12名に、St. Thomas液1~2L (K 20~40mEq) を冠動脈内に投与したとき、投与後46時間までに投与量を超える量である268±27.3mEq (平均値±S.E.) のカリウムが尿中に排泄された。この原因としてストレス反応と、同時に投与されていたフロセミドの影響が考えられた⁷⁾。

②マグネシウム

心臓手術患者12名に、St. Thomas液1~2L (Mg 32~64mEq) を冠動脈内に投与したときの尿中マグネシウム排泄率は、投与後2日目までの累積排泄率は77%であった⁷⁾。

患者にSt. Thomas液を冠動脈内投与時の
尿中マグネシウム排泄率(% of dose)

時間	排泄率
手術中	14.5±2.3
手術後~22hr	40.6±4.5
22hr~46hr	21.9±1.9
計	77±4.8

(n=12、平均値±S.E.)

③カルシウム

参考資料なし

④ナトリウム

心臓手術患者12名にSt. Thomas液1~2L (Na 147.5~295mEq) を冠動脈内に投与したとき、ナトリウムは投与後46時間までに投与量にほぼ相当する量が尿中に排泄された⁷⁾。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII

安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	該当しない
3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1)重篤な腎障害のある患者[水・電解質異常を来すおそれがある]</p> <p>(2)閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者[体液の水分・電解質が過剰となることがある]</p> <p>(3)高張性脱水症の患者[本剤では水分補給が必要であり、電解質を含む本剤の投与により症状が悪化するおそれがある]</p> <p>(4)高度のアシドーシスのある患者[アシドーシスを悪化させるおそれがある]([6. 重要な基本的注意]の項参照)</p> <p>(5)高マグネシウム血症の患者[本剤はマグネシウムを含有するので血清マグネシウムを上昇させることがある]</p> <p>(6)高カリウム血症の患者[本剤はカリウムを含有するので血清カリウムを上昇させることがある]</p>
#6. 重要な基本的注意と その理由及び処置方法	<p>重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤は、点滴静注として使用してはならない。人工心肺装置を用いた体外循環を施行し、心停止下に心臓手術を行う場合の心停止及び心筋保護液として冠状血管への注入に限り使用すること。</p> <p>(2)本剤は、心臓外科手術に豊富な経験と知識を有する医師が使用し、患者の全身状態を注意深く監視すること。</p> <p>(3)本剤の使用に際しては、使用直前に必ずA液にB液を全量添加し、十分に混合後、当該手術に限り使用すること。</p> <p>(4)本剤の使用に際しては、4℃前後に冷却して使用すること。</p> <p>(5)本剤の投与に際しては、持続的に心電図、及び適宜血液を採取し、電解質、血液ガス、pH等の監視を十分に行い、臨床症状の変化に対して対応を怠らないこと。</p> <p>(6)大動脈遮断解除時に、除細動装置を使用できるよう準備しておくこと。</p> <p>(7)術中、代謝性アシドーシスがあらわれることがあるので、患者の血液</p>

pHに十分注意し、アシドーシスがあらわれた場合には炭酸水素ナトリウムを投与するなど、適切な処置を行うこと。

(8)本剤は、長時間の心停止を必要とする手術（大動脈遮断時間3時間以上）に対する使用経験が少なく、その有効性及び安全性は確立していない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン、 カンレノ酸カリウム、 トリアムテレン等 カリウム製剤	高カリウム血症を誘発することがあるので、血清カリウム値を観察するなど十分注意する。	機序：これらの薬剤と本剤の相加・相乗作用による血清カリウム値の上昇。 危険因子：腎障害患者、高齢者
非脱分極性筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物 塩酸塩水和物、 パンクロニウム臭化物、 ベクロニウム臭化物、 塩化アルクロニウム等	非脱分極性筋弛緩剤の筋弛緩作用が減弱されることがある。	機序：Ca ²⁺ 及びK ⁺ は骨格筋の収縮に関与している。
電解質を含む製剤	本剤と配合した場合、心停止及び心筋保護能力を低下させるおそれがある。	機序：至適電解質濃度の調整がくずれる。

#8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び市販後の使用成績調査での調査症例1759例中、119例（6.8%）に副作用（臨床検査値の異常変動を含む）が認められた（再審査終了時）。

(2) 重大な副作用と
初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 心筋梗塞、低心拍出量症候群（0.1～5%未満） 大動脈遮断中、又は大動脈遮断解除後に心筋梗塞、大動脈遮断解除後に低心拍出量症候群があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には陽性変力性薬剤、補助循環を使用するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮、完全房室ブロック（0.1～5%未満） 大動脈遮断解除後に心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮、完全房室ブロックがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には除細動装置、ペースメーカーを使用するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 高カリウム血症（0.1～5%未満） 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器	心電図異常（ST-T変化、異常Q波の出現等）、洞停止、右脚ブロック、結節性調律、心房細動、洞性徐脈	
その他	CK (CPK) 上昇	血清マグネシウムの上昇

(4) 項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常一
覧

承認時及び市販後の使用成績調査での調査症例1759例中、119例 (6.8%)
に副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) が認められた (再審査終了時)。

●副作用の発現状況

時 期	承認時迄の 治 験 成 績	使用成績調査 (H11.12.6~H17.9.21)	計
症 例 数	179	1,580	1,759
副 作 用 発 現 症 例 数	4	115	119
副 作 用 発 現 件 数	5	175	180
副 作 用 発 現 症 例 率	2.23%	7.28%	6.77%

●副作用の種類別発現症例 (件数) 率

() 内 : %

副作用の種類	承認時迄の 治 験 成 績	使用成績調査 (H11.12.6~H17.9.21)	計
代謝および栄養障害	—	3例 (0.19)	3例 (0.17)
高カリウム血症	—	2 (0.13)	2 (0.11)
低蛋白血症	—	1 (0.06)	1 (0.06)
心臓障害	3例 (1.68)	94例 (5.95)	97例 (5.51)
心房細動	—	10 (0.63)	10 (0.57)
心房粗動	—	1 (0.06)	1 (0.06)
房室ブロック	—	2 (0.13)	2 (0.11)
完全房室ブロック	1 (0.56)	6 (0.38)	7 (0.40)
第二度房室ブロック	—	1 (0.06)	1 (0.06)
房室解離	—	1 (0.06)	1 (0.06)
徐脈	—	3 (0.19)	3 (0.17)
右脚ブロック	—	10 (0.63)	10 (0.57)
心停止	—	1 (0.06)	1 (0.06)
心不全	—	4 (0.25)	4 (0.23)
急性心不全	—	2 (0.13)	2 (0.11)
伝導障害	—	1 (0.06)	1 (0.06)
心筋症	—	1 (0.06)	1 (0.06)
低心拍出量症候群	1 (0.56)	5 (0.32)	6 (0.34)
心筋梗塞	1 (0.56)	11 (0.70)	12 (0.68)
心筋虚血	—	3 (0.19)	3 (0.17)
結節性不整脈	—	1 (0.06)	1 (0.06)
結節性調律	—	5 (0.32)	5 (0.28)
洞停止	—	2 (0.13)	2 (0.11)
洞性徐脈	—	10 (0.63)	10 (0.57)
洞性頻脈	—	2 (0.13)	2 (0.11)
上室性頻脈	—	2 (0.13)	2 (0.11)
上室性期外収縮	—	2 (0.13)	2 (0.11)
頻脈	—	1 (0.06)	1 (0.06)
心室性期外収縮	—	16 (1.01)	16 (0.91)
心室細動	—	8 (0.51)	8 (0.45)
心室性頻脈	—	5 (0.32)	5 (0.28)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1例 (0.06)	1例 (0.06)
呼吸不全	—	1 (0.06)	1 (0.06)
肝胆道系障害	—	3例 (0.19)	3例 (0.17)
肝機能異常	—	1 (0.06)	1 (0.06)
肝障害	—	2 (0.13)	2 (0.11)
皮膚および皮下組織障害	—	2例 (0.13)	2例 (0.11)
発疹	—	1 (0.06)	1 (0.06)
蕁麻疹	—	1 (0.06)	1 (0.06)

●副作用の種類別発現症例(件数)率

()内: %

副作用の種類	承認時迄の 治験成績	使用成績調査 (H11.12.6~H17.9.21)	計
腎および尿路障害	1例(0.56)	4例(0.25)	5例(0.28)
腎不全	1 (0.56)	—	1 (0.06)
急性腎不全	—	1 (0.06)	1 (0.06)
腎障害	—	1 (0.06)	1 (0.06)
腎機能障害	—	2 (0.13)	2 (0.11)
臨床検査	1例(0.56)	31例(1.96)	32例(1.82)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	5 (0.32)	5 (0.28)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	7 (0.44)	7 (0.40)
血中ビリルビン増加	—	4 (0.25)	4 (0.23)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	2 (0.13)	2 (0.11)
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	—	1 (0.06)	1 (0.06)
血中クレアチニン増加	—	1 (0.06)	1 (0.06)
血中乳酸脱水素酵素増加	—	5 (0.32)	5 (0.28)
血中尿素増加	—	1 (0.06)	1 (0.06)
血中マグネシウム増加	1例(0.56)	—	1 (0.06)
白血球数増加	—	1 (0.06)	1 (0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	1 (0.06)	1 (0.06)
心電図Q波	—	2 (0.13)	2 (0.11)
心電図ST部分異常	—	1 (0.06)	1 (0.06)
心電図ST部分下降	—	3 (0.19)	3 (0.17)
心電図ST部分上昇	—	6 (0.38)	6 (0.34)
心電図T波逆転	—	2 (0.13)	2 (0.11)
心電図異常Q波	—	1 (0.06)	1 (0.06)
心電図ST-T変化	—	2 (0.13)	2 (0.11)
心電図ST-T部分異常	—	1 (0.06)	1 (0.06)

(5)基礎疾患、合併症、重症
度及び手術の有無等背
景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに
対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等
への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

#11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす
影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1)定められた用法・用量を超えて過度に本剤を大量に注入することにより、冠状血管の不必要な拡張や血管周囲の心筋内への漏出、及び浮腫が生じるおそれがある。
- (2)本剤が全身循環に入る場合に重篤な低血圧、代謝性アシドーシスがあらわれるとの報告がある。
- (3)大量の本剤を注入し、右心から排泄せずに人工心肺装置を通して体外循環に入れる場合には、血漿中マグネシウムとカリウムの濃度が上昇するとの報告がある。

14. 適用上の注意

- (1)調製時
 - 1) A液及びB液は各々単独で使用しないこと。
 - 2) A液及びB液の凍結は避けること。
 - 3) B液は、寒冷期に結晶が析出することがあるが、この場合には温めて結晶を溶解して使用すること。
 - 4) 使用直前にA液にB液を全量添加し、十分に混合すること。
 - 5) 混合液は、開放状態において、細菌による汚染のほか、炭酸水素ナトリウムの分解によりpHが上昇するため、混合後は、気密性を保ち、24時間以内に使用すること。
 - 6) 電解質、pH、浸透圧の変動は心停止及び心筋保護能力を低下させるおそれがあるため、他の薬剤や血液等との混合は避けること。
 - 7) 内容液の漏出、混濁等が認められた場合は使用しないこと。
 - 8) 残液は廃棄し、使用しないこと。
- (2)投与前
混合した溶液は、使用前に凍結を避け4℃前後に冷却すること。
- (3)投与経路
混合した溶液は、点滴静注として使用してはならない。
- (4)投与时
 - 1) 注入時、微粒子の混入を防止するため、心筋保護液用フィルターを使用することが望ましい。
 - 2) 冠状血管への注入時、著明な心筋肥大、冠状動脈の狭窄等により心筋全体に本剤が行き渡らない場合、十分な心筋保護効果が得られないおそれがあるので注意すること。
- (5)アンプルカット時
B液のアンプルは、ワンポイントアンプルを使用しているのので、アンプルをカットする際には、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭し、頭部の丸マークが上にくるように持って、反対方向(下方)へ折るようにすること。
- (6)その他
本剤を大量投与する場合は、注入後の液を人工心肺装置を通して体外循環に入れることは避け、体外に廃棄することが望ましい。

15. その他の注意

なし

16. その他

<参考> 製品に下記案内文書 (A4判) が入っております。

ミオテクター[®]冠血管注 混合確認のお願い

ミオテクター冠血管注は、A液及びB液よりなる組合せ製剤です。

ご注意


- ・混合した溶液は、点滴静注しないで下さい。
- ・A液にB液を全量添加し、十分に混合したことを確認後、ご使用下さい。
- ・混合に際し、A液とB液の製造番号が異なるものは組み合わせないで下さい。

《混合済であることを確認するために、次のいずれかの方法をご利用下さい。》

方法 1

1. 混合後、B液ラベルの上部を切り取る。
2. A液ボトルラベルの指定箇所に貼付する。


《B液ラベル》



この部分を切り取る

B液ラベルは点線部分を切り離し、A液ボトルラベルに貼付出来るように加工してあります。

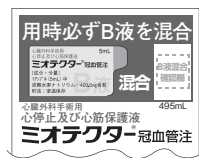
《A液ボトルラベル》



混合後B液ラベルを貼付する

心臓外科手術用
心停止及び心筋保護液
495mL
ミオテクター[®]冠血管注

《混合後ラベル表示》



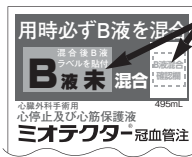
B液ラベル切り取り部分を貼付する

心臓外科手術用
心停止及び心筋保護液
495mL
ミオテクター[®]冠血管注

方法 2

混合後、A液ボトルラベルの「B液混合 確認欄」にチェックを入れる。


《A液ボトルラベル》



ここにチェックを入れる


心臓外科手術用
心停止及び心筋保護液
495mL
ミオテクター[®]冠血管注

《混合後ラベル表示》



心臓外科手術用
心停止及び心筋保護液
495mL
ミオテクター[®]冠血管注

*なお、使用に際しては、添付文書をご覧下さい。

販売  **持田製薬株式会社**
東京都新宿区四谷1丁目7番地

製造 **共和クリテイケア株式会社**
販売元 神奈川県厚木市旭町四丁目18番29号

F1501

IX 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸循環器系、消化器系、水及び電解質代謝に対する試験をリンゲル液を対照として比較検討した⁸⁾。その結果、一般症状及び行動の抑制、生体位腸管運動の抑制、呼吸数の増加、血圧の低下、心電図Q-T間隔の短縮が認められた他は、リンゲル液とほぼ同様の一般薬理作用を示した。

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

ミオテクター冠血管注の薬効薬理作用一覧表(1)

試験項目	動物種 (n)	試験方法	投与量 (mL/kg)	投与速度 (mL/kg /min)	投与経路	試験成績	
						ミオテクター冠血管注	対照物質 (リンゲル液)
1. 一般症状及び行動に対する作用	マウス (6)	Irwin法	20, 60	50	i. v.	20mL/kg投与以上で排尿頻度の増加、60mL/kg投与で腹臥位、呼吸粗大、洗顔の減少、反応性の低下、自発運動の減少、呼吸数の減少、体温低下	60mL/kg投与で排尿頻度の増加、腹臥位、反応性の低下、自発運動の減少、呼吸数の減少、体温低下
2. 中枢神経系に対する作用 1) 自発運動量に及ぼす影響 2) Hexobarbital 睡眠に及ぼす影響 3) 抗痙攣作用 4) 痙攣誘発作用 5) 鎮痛作用 6) 正常体温に及ぼす影響	マウス (10)	振動筆法	20, 60	50	i. v.	作用なし	作用なし
	マウス (10)	hexobarbital法	20, 60	50	i. v.	作用なし	作用なし
	マウス (10)	pentetrazol法 最大電撃痙攣法	20, 60	50	i. v.	作用なし	作用なし
			20, 60	50	i. v.	作用なし	作用なし
	マウス (10)	pentetrazol法 電撃痙攣法	20, 60	50	i. v.	作用なし	作用なし
			20, 60	50	i. v.	作用なし	作用なし
マウス (10)	酢酸writhing法	20, 60	50	i. v.	20及び60mL/kg投与でwrithing数の減少	20及び60mL/kg投与でwrithing数の減少	
		20, 60	5	i. v.	60mL/kg投与でwrithing数の減少	60mL/kg投与でwrithing数の減少	
ラット (6)	直腸温	20, 60	50	i. v.	60mL/kg投与で低下	60mL/kg投与で低下	
		20, 60	5	i. v.	60mL/kg投与で低下	60mL/kg投与で低下	
3. 自律神経系及び平滑筋に対する作用 1) 腸管の自動運動に及ぼす影響 2) 腸管運動の各種agonist (methylcholine及びserotonin) による収縮に及ぼす影響	モルモット (3)	生体位	3, 10, 30	50	i. v.	10及び30mL/kg投与で抑制又は消失	作用なし
			10, 30	5	i. v.	作用なし	作用なし
	モルモット (3)	生体位 (methylcholine収縮) (serotonin収縮)	3, 10, 30	50	i. v.	作用なし	作用なし
			3, 10, 30	50	i. v.	30mL/kg投与で収縮の消失	作用なし
			30	5	i. v.	作用なし	

ミオテクター冠血管注の薬効薬理作用一覧表(2)

試験項目	動物種 (n)	試験方法	投与量 (mL/kg)	投与速度 (mL/kg /min)	投与経路	試験成績	
						ミオテクター冠血管注	対照物質 (リンゲル液)
4. 呼吸循環器系に対する作用 1) 呼吸数、血圧、心拍数、大腿動脈血流量、心電図に及ぼす影響	イヌ (3)	麻酔下	3, 10, 30	5	i. v.	呼吸数30mL/kg投与で増加 収縮期、平均血圧3mL/kg投与以上、拡張期血圧10mL/kg投与以上で低下 心拍数3mL/kg投与で一過性の減少、30mL/kgで増加 大腿動脈血流量10mL/kg投与以上で増加 心電図P-R間隔3mL/kg投与で延長、Q-T間隔30mL/kg投与で一過性の短縮	作用なし 収縮期血圧10mL/kg投与で一過性の上昇 心拍数3mL/kg投与で減少、30mL/kg投与で一過性の増加 大腿動脈血流量10mL/kg投与以上で増加 P-R間隔10mL/kg投与以上で延長
5. 消化器系に対する作用 1) 小腸輸送能に及ぼす影響	マウス (10)	炭末法	20, 60	50	i. v.	作用なし	作用なし
6. 水及び電解質代謝に対する作用 1) 尿排泄に及ぼす影響	ラット (6)	自然排泄尿 (尿量、尿中Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 排泄量の測定)	20, 60	50	i. v.	20mL/kg投与以上で尿量及び尿中Cl ⁻ 排泄量の増加、60mL/kg投与で尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺) 排泄量の増加	20mL/kg投与以上で尿量の増加、60mL/kg投与で尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻) 排泄量の増加

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物	性	投与経路	投与 (mL/kg/日)	LD ₅₀ (mL/kg/日)
ラット	♂ ♀	静脈内	125、150、175、200	175~200

ミオテクター冠血管注をラットに投与速度50mL/kg/minにて単回静脈内投与した結果、リンゲル液と比較して概略のLD₅₀値は若干低い値であったが、認められた所見はリンゲル液とほぼ同様であり、電解質液の急速大量投与に起因したものと考えられた⁹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

動物	性	投与経路	投与 (mL/kg/日)	無毒性 (mL/kg/日)
ラット	♂ ♀	静脈内	50、100、200	50

ミオテクター冠血管注をラットに投与速度10mL/kg/minにて4週間静脈内投与した結果、雌雄とも一般状態で腹部膨満、自発運動低下、呼吸緩徐、腹臥が、また尿検査では尿量増加、尿中電解質の変動等が認められたが、これらの所見は比較対照液であるリンゲル液にもほぼ同様に認められたことから本剤に特異的な毒性学的所見ではなく、電解質液を大量投与した際に生じる変化と同様のものであると推定された。なお、無毒性量は50mL/kg/日であった¹⁰⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品
 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

なし

6. 包装

(A液 495mL、B液 5mL) ×10

7. 容器の材質

	A液	B液
容器	ポリプロピレン(PP)	ガラス(無色透明)
ゴム栓	イソプレングム	－

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし <参考>Plegisol[®] (NaHCO₃を含まない製剤) が海外で発売されている。

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

1999年9月22日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：2008年2月28日
 製造承認番号：22000AMX00184000

11. 薬価基準収載年月日

2008年6月20日
 [1999年11月19日(旧販売名：ミオテクター[®])]

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

#13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再 審 査 結 果：2009年12月
再審査結果の内容：薬事法第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

#14. 再審査期間

1999年9月22日～2005年9月21日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
112019601	799500A1036	620007509

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI 文 献

1. 引用文献

- 1) 山本文雄 他：薬理と治療 24(8), 1859-1873, 1996
- 2) 川瀬鉄典 他：薬理と治療 24(8) 1717-1721, 1996
- 3) 共和クリティケア社内資料：NOK-1の心停止作用及び心筋保護作用に関する検討－イヌ心臓手術モデルを用いた検討－(1999)
- 4) Reibel D. K, et al. : Am. J. Physiol. 234 : 620-624, 1978
- 5) Hearse D. J, et al. : Biochem. J. 128 : 1125-1133, 1972
- 6) P. Jynge, J. Hearse, et al. : The St. Thomas hospital cardioplegic solution ; a characterization in two species. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 30 : 1-28, 1981
- 7) J. M. Manners, et al. : Anaesthesia. 36 : 157-166, 1981
- 8) 山口和政 他：薬理と治療 24, 1693-1716, 1996
- 9) 清水雅良 他：薬理と治療 24, 1661-1668, 1996
- 10) 清水雅良 他：薬理と治療 24, 1669-1692, 1996

2. その他の参考文献

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ミオテクター冠血管注の海外での発売ならびに開発は実施されていない。

2. 海外における臨床支援 情報

該当資料なし

XIII 備考

その他の関連資料