

## 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<sup>®</sup>冠血管注Miotecter<sup>®</sup>

(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	IV-2.(1)の項参照
一般名	和名:該当しない 洋名:該当しない
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2008年2月28日
薬価基準収載・ 発売年月日	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	製造販売元:扶桑薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術室 TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706 (9:00~17:30/土日祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/">https://www.fuso-pharm.co.jp/cnt/seihin/</a>

本IFは2023年1月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の電子添文情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください

## I F 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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F 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-I F）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の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F 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-I F 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-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・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、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

#### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 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 I F 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「I F 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。

#### [ I F の作成]

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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。

#### [ I F の発行]

- ① 「I F 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、「I F 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 I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F 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 I F 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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F 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。I F 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、I F 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	IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
I-1 開発の経緯	1	IV-14 その他	8
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	1	V. 治療に関する項目	9
II. 名称に関する項目	2	V-1 効能又は効果	9
II-1 販売名	2	V-2 用法及び用量	9
(1) 和名	2	V-3 臨床成績	9
(2) 洋名	2	(1) 臨床データパッケージ	9
(3) 名称の由来	2	(2) 臨床効果	9
II-2 一般名	2	(3) 臨床薬理試験	13
(1) 和名(命名法)	2	(4) 探索的試験	13
(2) 洋名(命名法)	2	(5) 検証的試験	13
(3) ステム	2	1) 無作為化並行用量反応試験	13
II-3 構造式又は示性式	2	2) 比較試験	13
II-4 分子式及び分子量	2	3) 安全性試験	13
II-5 化学名(命名法)	2	4) 患者・病態別試験	13
II-6 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2	(6) 治療的使用	13
II-7 CAS登録番号	3	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)	13
III. 有効成分に関する項目	4	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	13
III-1 物理化学的性質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(1) 外観・性状	4	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	14
(2) 溶解性	4	VI-2 薬理作用	14
(3) 吸湿性	4	(1) 作用部位・作用機序	14
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
(5) 酸塩基解離定数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
(7) その他の主な示性値	4	VII-1 血中濃度の推移・測定法	18
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	5	(1) 治療上有効な血中濃度	18
III-3 有効成分の確認試験法	5	(2) 最高血中濃度到達時間	19
III-4 有効成分の定量法	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	19
IV. 製剤に関する項目(注射剤)	6	(4) 中毒域	19
IV-1 剤形	6	(5) 食事・併用薬の影響	19
(1) 剤形の区別, 外観及び性状	6	(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) 溶液及び溶解時のpH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等	6	VII-2 薬物速度論的パラメータ	19
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	(1) 解析方法	19
IV-2 製剤の組成	6	(2) 吸収速度定数	19
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(3) バイオアベイラビリティ	19
(2) 添加物	6	(4) 消失速度定数	19
(3) 電解質の濃度	6	(5) クリアランス	19
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	(6) 分布容積	19
(5) その他	6	(7) 血漿蛋白結合率	19
IV-3 注射剤の調製法	7	VII-3 吸収	19
IV-4 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7	VII-4 分布	19
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	7	(1) 血液-脳関門通過性	19
IV-6 溶解後の安定性	7	(2) 血液-胎盤関門通過性	20
IV-7 他剤との配合変化(物理化学的变化)	7	(3) 乳汁への移行性	20
IV-8 生物学的試験法	7	(4) 髄液への移行性	20
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	7	(5) その他の組織への移行性	20
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	8		
IV-11 力価	8		
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	8		

VII-5 代謝	20	X-3 貯法・保存条件	31
(1)代謝部位及び代謝経路	20	X-4 薬剤取扱い上の注意点	31
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	20	(1)薬局での取り扱い上の留意点について	31
(3)初回通過効果の有無及びその割合	20	(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
(4)代謝物の活性の有無及び比率	20	(3)調剤時の留意点について	31
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	20	X-5 承認条件等	31
VII-6 排泄	20	X-6 包装	31
(1)排泄部位及び経路	20	X-7 容器の材質	31
(2)排泄率	20	X-8 同一成分・同効薬	31
(3)排泄速度	20	X-9 国際誕生日	31
VII-7 トランスポーターに関する情報	21	X-10 製造販売承認年月日及び承認番号	32
VII-8 透析等による除去率	21	X-11 薬価基準収載年月日	32
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	22	X-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
VIII-1 警告内容とその理由	22	X-13 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	32
VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	22	X-14 再審査期間	32
VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	22	X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	22	X-16 各種コード	32
VIII-5 慎重投与内容とその理由	22	X-17 保険給付上の注意	32
VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	22	<b>XI. 文献</b>	33
VIII-7 相互作用	23	XI-1 引用文献	33
(1)併用禁忌とその理由	23	XI-2 その他の参考文献	33
(2)併用注意とその理由	23	<b>XII. 参考資料</b>	34
VIII-8 副作用	23	XII-1 主な外国での発売状況	34
(1)副作用の概要	23	XII-2 海外における臨床支援情報	34
(2)重大な副作用と初期症状	23	<b>XIII. 備考</b>	35
(3)その他の副作用	23	その他の関連資料	35
(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		
VIII-9 高齢者への投与	25		
VIII-10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	25		
VIII-11 小児等への投与	25		
VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響	26		
VIII-13 過量投与	26		
VIII-14 適用上の注意	26		
VIII-15 その他の注意	26		
VIII-16 その他	27		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	28		
IX-1 薬理試験	28		
(1)薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	28		
(2)副次的薬理試験	29		
(3)安全性薬理試験	29		
(4)その他の薬理試験	29		
IX-2 毒性試験	29		
(1)単回投与毒性試験	29		
(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		
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	31		
X-1 規制区分	31		
X-2 有効期間又は使用期限	31		

# 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. Thomas 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、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。

2021年10月に共和クリティケア株式会社（現在のネオクリティケア製薬株式会社）から扶桑薬品工業株式会社が製造販売承認を承継した。

## 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)

該当しない

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

A 液 : NaCl、KCl、MgCl<sub>2</sub>・6H<sub>2</sub>O、CaCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O

B 液 : NaHCO<sub>3</sub>

### 4. 分子式及び分子量

NaCl : 58.44

KCl : 74.55

MgCl<sub>2</sub>・6H<sub>2</sub>O : 203.30

CaCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O : 147.01

NaHCO<sub>3</sub> : 84.01

### 5. 化学名 (命名法)

NaCl : 塩化ナトリウム Sodium Chloride (JAN)

KCl : 塩化カリウム Potassium Chloride (JAN)

MgCl<sub>2</sub>・6H<sub>2</sub>O : 塩化マグネシウム Magnesium Chloride (JAN)

CaCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O : 塩化カルシウム水和物 Calcium Chloride Hydrate (JAN)

NaHCO<sub>3</sub> : 炭酸水素ナトリウム Sodium Bicarbonate (JAN)

### 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

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 7. CAS登録番号

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

##### (2) 溶解性

##### (3) 吸湿性

成分名	外観・性状、溶解性、吸湿性
塩化ナトリウム	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。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。
塩化カルシウム 水和物	白色の粒又は塊で、においはない。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。潮解性で吸湿性が強い。
塩化カリウム	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。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。
塩化マグネシウム	無色の結晶又は塊で、においはない。水に極めて溶けやすく、エタノールに溶けやすい。潮解性で吸湿性が強い。
炭酸水素 ナトリウム	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。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。湿った空气中で徐々に分解する。

##### (4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

成分名	融点、沸点
塩化ナトリウム	融点：801℃ 沸点：1413℃
塩化カルシウム 水和物	融点：175.5℃ 沸点：1600℃以上
塩化カリウム	融点：768℃ 沸点：1411℃
塩化マグネシウム	融点：117℃ 沸点：1410℃
炭酸水素 ナトリウム	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	4.5～7.0 pH(1g/水 10mL)
塩化カルシウム 水和物	4.5～9.2 pH(1g/水 20mL)
塩化カリウム	中性 pH(1g/水 10mL)
塩化マグネシウム	5.0～7.0 pH(1g/水 20mL)
炭酸水素 ナトリウム	7.9～8.4 pH(1g/水 20mL)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 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

- 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。
- 塩化カルシウム水和物 : 日局「塩化カルシウム」の確認試験法による。
- 塩化カリウム : 日局「塩化カリウム」の確認試験法による。
- 塩化マグネシウム : 局外規「塩化マグネシウム」の確認試験法による。
- 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

- 塩化ナトリウム : 日局「塩化ナトリウム」の定量法による。
- 塩化カルシウム水和物 : 日局「塩化カルシウム」の定量法による。
- 塩化カリウム : 日局「塩化カリウム」の定量法による。
- 塩化マグネシウム : 局外規「塩化マグネシウム」の定量法による。
- 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（注射剤）

### 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）

性状：A液、B液及びそれらの混合液は、無色澄明の液である。

#### (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

該当しない

### 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 <sub>2</sub> ・6H <sub>2</sub> O)	塩化カルシウム水和物 (CaCl <sub>2</sub> ・2H <sub>2</sub> 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 <sub>3</sub> )
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 <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>
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

#### IV. 製剤に関する項目（注射剤）

##### 3. 注射剤の調製法

VIII-14. (1)の項 参照

##### 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

加速試験<sup>1)</sup>

保存条件	保存期間	保存形態	結果
A 液：40℃±2℃ 75%RH±5%RH B 液：40℃±1℃ 成り行き湿度	6 ヶ月	最終包装	変化なし

##### 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）

他の薬剤や血液等と混合すると電解質、pH、浸透圧が変動し、心停止及び心筋保護能力を低下させるおそれがあるので注意すること。

##### 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

###### ●A 液

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。

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。

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。

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。

塩化物：日局一般試験法定性反応 塩化物による。

###### ●B 液

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。

IV. 製剤に関する項目（注射剤）

10. 製剤中の有効成分の定量法

●A 液

塩素：沈殿滴定法

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム水和物：イオンクロマトグラフィー

●B 液

炭酸水素ナトリウム：中和滴定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

VIII-14. の項 参照

14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 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、あるいはアイスフラッシュを用いて、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、大動脈内バルーンパンピング施行、クリアチンキナーゼ 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<sup>2)</sup>。

#### 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<sup>2)</sup>。

##### 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

V. 治療に関する項目

術前合併症	なし	96 (53.6)
	あり	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)
	脾臓 慢性脾炎 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]

V. 治療に関する項目

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
新 Q 波の出現	2 点
IABP 施行	2 点
CK-MB 値(大動脈遮断解除後の CK-MB 値が 100IU/L 以上)	1 点
DOA、DOB の投与量(どちらかの投与量が 10 μg/kg/min 以上)	1 点

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

総合点数	判定
0~1 点	極めて有効
2~4 点	有 効
5 点	やや有効
6 点	無 効

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。

$\chi^2$ 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。

V. 治療に関する項目

背景因子に対する層別解析

項目		有効度判定					解析結果 $\chi^2$ 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 <sup>a)</sup>	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 <sup>b)</sup> (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 <sup>b)</sup> (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 <sup>b)</sup>	有	129	8	0	1	138	N. S. (p=0.770)
	無	29	1	0	0	30	
大動脈遮断時間 <sup>c)</sup> (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 <sup>b)</sup> (°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に準備しておくこと。
- (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、その内訳は低心拍血量症候群（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。

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。

## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験

該当資料なし

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な問題を考慮した結果、第Ⅱ相試験も実施しなかった。

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

該当資料なし

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (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例は 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こり、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

特になし

## 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

特になし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ナトリウム (Na <sup>+</sup> )	カリウム (K <sup>+</sup> )	マグネシウム (Mg <sup>2+</sup> )
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 <sup>2+</sup> )	炭酸水素ナトリウム (NaHCO <sub>3</sub> )	塩素 (Cl <sup>-</sup> )
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<sup>3)</sup>。

(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***
対象群	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。

## VI. 薬効薬理に関する項目

- 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<sup>4)</sup>。

(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ゲ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、リンゲ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*
対象群	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<sup>3)</sup>。

(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。

	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 <sub>2</sub> 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、心筋傷害の指標となる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<sup>5,6)</sup>ことから、対照群に比較してミオテクター冠

## VI. 薬効薬理に関する項目

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<sup>3)</sup>

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

平均値±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<sup>4)</sup>。

(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。

虚血後の新機能回復率

	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±19	76±9 <sup>a)</sup>	131±28	42±51
最大左室圧(mmHg)	127±31	97±35*	124±28	31±35
左室圧一次微分 (mmHg/秒)	2803±940	85±40*	2949±1417	21±21

値は、平均値±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 <sup>a)</sup>
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。)

## VI. 薬効薬理に関する項目

### <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<sup>7)</sup>。

#### ①St. 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<sup>7)</sup>。その結果、虚血前に対する虚血後の心機能指標（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。

#### ②St. 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<sup>7)</sup>。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、心機能指標（拍出量、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示された。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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の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

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<sup>8)</sup>。

#### 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<sup>8)</sup>。

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)

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

### (4) 中毒域

該当資料なし

### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### (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

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (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

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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  $268 \pm 27.3$ mEq (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<sup>8)</sup>。

### 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<sup>8)</sup>。

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	$14.5 \pm 2.3$
手術後～22hr	$40.6 \pm 4.5$
22hr～46hr	$21.9 \pm 1.9$
計	$77 \pm 4.8$

(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<sup>8)</sup>。

## 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

添付文書に記載なし

### 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

添付文書に記載なし

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に記載なし

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

添付文書に記載なし

### 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与** (次の患者に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]
- (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]
- (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]
- (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] (「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- (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]
- (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]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**重要な基本的注意**

- (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って使用すること。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (6) 大動脈遮断解除時に、除細動装置を使用できるように準備しておくこと。
- (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 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

添付文書に記載なし

(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 ベクロニウム臭化物等	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 <sup>2+</sup> 及びK <sup>+</sup> は骨格筋の収 縮に参与している。
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

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

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

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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
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)
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 (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)。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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)他の薬剤や血液等と混合すると電解質、pH、浸透圧が変動し、心停止及び心筋保護能力を低下させるおそれがあるので注意すること。
  - 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ため、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

添付文書に記載なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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<sup>®</sup>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。

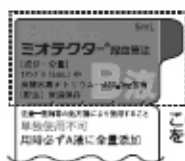
- ご注意**
- ・混合した溶液は、点滴静注しないで下さい。
  - ・A液にB液を全量添加し、十分に混合したことを確認後、ご使用下さい。

《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

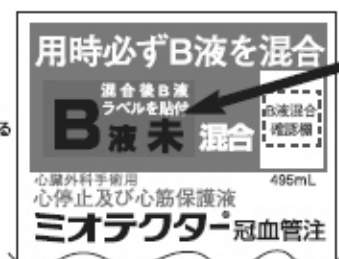
1. 混合後、B液ラベルの上部を切り取る。
2. A液ボトルラベルの指定箇所に貼付する。

〈B液ラベル〉



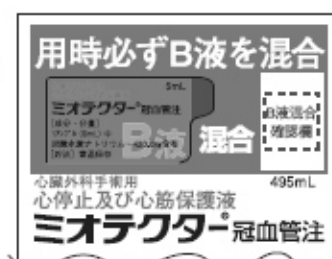
B液ラベルは点線部分を切り離し、A液ボトルラベルに貼付出来るように加工してあります。

〈A液ボトルラベル〉



B液ラベル切り取り部分を貼付する

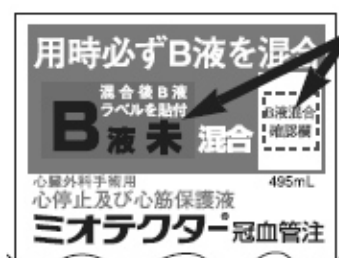
〈混合後ラベル表示〉



### 方法2

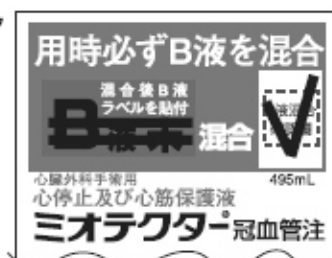
混合後、A液ボトルラベルの「B液混合 確認欄」にチェックを入れる。

〈A液ボトルラベル〉



ここにチェックを入れる

〈混合後ラベル表示〉



\*なお、使用に際しては、電子添文をご覧ください。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

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<sup>9)</sup>。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。

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)	振動電法	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	
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		

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

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 <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> 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 <sup>-</sup> 排泄量の増加、60mL/kg 投与で尿中電解質(Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> ) 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 <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> ) 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 <sub>50</sub> (mL/kg/日)
ラット	オス メス	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 LD<sub>50</sub> 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<sup>10)</sup>。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (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	オス メス	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と推定された。なお、無毒性量は 50mL/kg/日であった<sup>11)</sup>。

### (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（安定性試験結果による）

### 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. 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）

特になし

#### (3) 調剤時の留意点について

特になし

### 5. 承認条件等

特になし

### 6. 包装

ミオテクター冠血管注：（A液 495mL、B液 5mL）×10

### 7. 容器の材質

	A液	B液
容 器	プラスチック製ボトル	ガラス（無色透明）
ゴム栓	イソプレンゴム	

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

<参考>Plegisol<sup>®</sup>（NaHCO<sub>3</sub>を含まない製剤）が海外で発売されている。

### 9. 国際誕生年月日

1999年9月22日

X. 管理的事項に関する項目

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年2月28日

承認番号：22000AMX00184

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、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 番号	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
112019603	7990500A1036	620007509

17. 保険給付上の注意

特になし

# X I . 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 扶桑薬品工業株式会社（加速試験）社内資料
- 2) 山本文雄ほか：薬理と治療, 24 (8) 1859-1873, 1996
- 3) 川瀬鉄典ほか：薬理と治療, 24 (8) 1717-1721, 1996
- 4) 扶桑薬品工業株式会社（NOK-1 の心停止作用及び心筋保護作用に関する検討）社内資料
- 5) Reibel D. K, et al. : Am. J. Physiol., 234 620-624, 1978
- 6) Hearse D. J, et al. : Biochem. J., 128 1125-1133, 1972
- 7) Jynge, P. et al. : Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 30 1-28, 1981
- 8) Manners J. M, et al. : Anaesthesia., 36 157-166, 1981
- 9) 山口和政ほか：薬理と治療, 24 (8) 1693-1716, 1996
- 10) 清水雅良ほか：薬理と治療, 24 (8) 1661-1668, 1996
- 11) 清水雅良ほか：薬理と治療, 24 (8) 1669-1692, 1996

## 2. その他の参考文献

特になし

## **X II . 参 考 資 料**

### **1. 主 な 外 国 で の 発 売 状 況**

海外では発売されていない(2023年1月時点)

### **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

該当資料なし