

貯法：室温保存

有効期間：3年

心臓外科手術用心停止及び心筋保護液

承認番号 22000AMX00184

販売開始 1999年12月

ミオテクター[®]冠血管注MIOTECTER[®] Cardioplegic Solution処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

3. 組成・性状

3.1 組成

A液	成分		495mL
	有効成分	日局 塩化ナトリウム	3,214.2mg
		日局 塩化カリウム	596.4mg
		塩化マグネシウム	1,626.4mg
		日局 塩化カルシウム水和物	88.2mg
添加剤	pH調節剤	適量	

B液	成分		5mL
	有効成分	日局 炭酸水素ナトリウム	420.0mg

混合後 (St.Thomas 第2液と同一組成) の電解質濃度 (mEq/L: 理論値)	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	HCO ₃ ⁻	Cl ⁻
		120.0	16.0	32.0	2.4	10.0

3.2 製剤の性状

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

4. 効能・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

6. 用法・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分毎に、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。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 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。
- 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。

- 本剤の使用に際しては、4℃前後に冷却して使用すること。
- 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。
- 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。
- 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。[9.1.3参照]
- 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 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。
 - 高張性脱水症の患者
本症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。
 - 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。[8.7参照]
 - 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。
 - 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。
- 腎機能障害患者
 - 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。
- 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性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にのみ投与すること。
- 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
- 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
- 高齢者
患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 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 トリウムテレン等 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。	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。	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。	至適電解質濃度の調整がくずれる。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 心筋梗塞、低心拍出量症候群（いずれも1%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。

11.1.2 心室細動、心室頻拍、心室性期外収縮（いずれも頻度不明）、完全房室ブロック（1%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。

11.1.3 高カリウム血症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	1%未満	頻度不明
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	血清マグネシウムの上昇	CK上昇

13. 過量投与

13.1 症状

13.1.1 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。

13.1.2 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。

13.1.3 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

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 A液及びB液は各々単独で使用しないこと。

14.1.2 A液及びB液の凍結は避けること。

14.1.3 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。

14.1.4 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。

14.1.5 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。

14.1.6 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。

14.2 薬剤投与前の注意

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。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 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。

14.3.2 投与時の注意

(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。

(3) 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。

(4) 残液は使用しないこと。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

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）179例を対象としたオープン試験において、患者を体外循環下に置き、本剤を用いて心筋保護を施行した。その結果、新Q波の出現、大動脈内バルーンパンピング施行、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有効率は99.4%（167/168例）であった。副作用は、1.7%（3/179例）に認められ、その内訳は低心拍出量症候群発症後死亡した1例、周術期心筋梗塞1例および完全房室ブロック1例であった^{1,2)}。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 心停止作用

ラット摘出心灌流モデルを用いた試験において、本剤の注入により速やかな心停止作用を示した³⁾。

イス心臓手術モデルを用いた試験において、大動脈遮断後、本剤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⁴⁾。

18.1.2 心筋保護作用

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⁾。

イス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⁴⁾。

本剤と同一組成であるSt.Thomas 第2液のラット摘出心灌流モデル及びイス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⁵⁾。

20. 取扱い上の注意

20.1 液漏れの原因となるので、強い衝撃や鋭利なものとの接触等を避けること。

20.2 以下の場合には使用しないこと。

- ・容器表面に水滴や結晶が認められる場合
- ・容器から薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異状が認められる場合
- ・ゴム栓部のシールがはがれている場合

22. 包装

10組 [(A液 495mL 1本・B液 5mL 1管)×10] A液：プラスチックボトル・B液：ガラスアンプル

23. 主要文献

- 1) 山本文雄 ほか：薬理と治療．1996；24：1859-1873
- 2) 第Ⅲ相試験（1999年9月22日承認、申請資料概要ト、1(3)）
- 3) 川瀬鉄典 ほか：薬理と治療．1996；24：1717-1721
- 4) 社内資料：薬理作用試験（NOK-1の心停止作用及び心筋保護作用に関する検討）
- 5) Jynge, P., et al.: Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1981；30：1-28

24. 文献請求先及び問い合わせ先

扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術室
〒536-8523 大阪市城東区森之宮二丁目3番30号
TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706
(9:00~17:30/土日祝日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



扶桑薬品工業株式会社

大阪市城東区森之宮二丁目3番11号