

承認内容の要旨

一般名： 塩化ナトリウム他

販売名： ミオテクター

承認取得者名： 日清製油株式会社

承認日： 平成11年9月22日

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

調査報告書

平成 11 年 5 月 11 日
新医薬品第五調査会

調 査 品 目	一般名	
	販売名	ミオテクター
製造承認を申請した 会社名	日清製油株式会社 小林製薬工業株式会社	
<p>調査の概要</p> <p>本剤は、St. Thomas 第 2 液と同一組成を有する心臓外科手術用の細胞外液型晶質性心筋保護液である。St. Thomas 第 2 液は、同一組成の「Plegisol」(Abbott Laboratories 社) が欧米を中心に承認されているが、本邦では各医療機関で院内製剤として調製されている。本剤は、日清製油株式会社及び小林製薬工業株式会社において、品質の均一化、感染防止及び使用上の便宜等の見地から開発され、重炭酸イオンとカルシウム、マグネシウムとの沈殿を防ぐため、用時 A 液と B 液を混合して使用する組み合わせ製剤となっている。</p> <p>なお、本剤は「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」を効能・効果とした新医療用配合剤として製造承認申請がなされたものである。</p> <p>本剤の規格及び試験方法、安定性に関しては、適切に設定並びに評価がなされていると判断された。</p> <p>本剤の毒性に関しては、静脈内投与による単回投与試験及び反復投与試験が行われた。SD 系雌雄ラットを用いた静脈内単回投与試験（投与速度：50mL/kg/分）では、概略の LD₅₀ は、雌雄ともに本剤で 175～200mL/kg、リンゲル液で 200mL/kg 以上であった。両薬剤とも一般状態は腹部膨満、呼吸緩徐、多尿、固定器内前後運動、表皮温下降、チアノーゼがみられ、死亡例の剖検所見では、胸腺、肝臓、腎臓の腫大、腎臓の褪色、胸水、腹水がみられたが、電解質液の急速大量投与に起因したものと考えられ、その種類、所見及び程度に大差ないと判断された。28 日間反復投与試験（投与速度：10mL/kg/分）では SD 系雌雄ラットに 50、100、200mL/kg/日及び対照としてリンゲル液 200mL/kg/日を毎日静脈内投与したが、いずれの群でも死亡例は認められなかった。尿検査において尿量増加、尿中電解質の変動等が認められたが、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察された。50mL/kg/日投与では、一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液及び血液生化学的検査、剖検所見、臓器重量及び病理組織学的検査には本剤投与による影響はないと考えられたことから、無毒性量は雌雄とも 50mL/kg/日と考えられた。</p> <p>本剤の効力を裏付ける試験として、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て、心停止作用及び心筋保護作用を検討している。ラット摘出心(Krebs-Henseleit 炭酸水素ナトリウム緩衝液) 灌流モデルにおいて、灌流中止後、冷却本剤を注入すると速やかな心停止作用を示した。イヌ心臓手術モデルにおける本剤の大動脈基部注入による心停止は対照剤(リンゲル液) に比し、有意に速やかであった。ラット摘出心灌流モデル 120</p>		

分間虚血条件下では、本剤注入による心機能指数における心機能回復率は高く、また、心筋傷害指標である漏出クレアチンキナーゼは低く、虚血後の ATP レベルは正常範囲であった。イヌ心臓手術モデル 180 分間虚血条件下では、本剤の大動脈基部注入による心機能指数における心機能回復率はリンゲル液よりも有意に高く、虚血前後の総クレアチンキナーゼレベルの増加は対照剤では著明であったが、本剤ではわずかであった。

調査会では、虚血後のイヌ心筋の組織変化に関し、組織学的検討データを示すことを要求したところ、同一組成である St. Thomas 第 2 液に関する文献中の電顕写真が提出され、120 分及び 180 分の虚血条件下ではほとんど心筋傷害が認められていないとの回答が得られ、了承した。

一般薬理試験については、本剤の効力に連なる電解質組成（高 K、高 Mg）による降圧作用及び心電図への影響が認められた以外はリンゲル液と同様の影響が認められており、リンゲル液と比較し、特に他に問題となる影響はなかった。

吸収、分布、代謝、排泄については、本剤成分が電解質であることから試験は行われず文献的考察がなされている。

本剤は A 液と B 液から成り、これらの液の組成は、以前から心臓外科領域において本邦並びに諸外国で広く用いられているものであり、その内容並びに使用法については既に広く確立されたものである。しかし、その使用法は実際の手術症例ごとに臨床所見に基づいて決定されるために極めて多様であり、用法や用量は、通常の医薬品とは異なり各主治医の診療現場における裁量に委ねられている。このため、本剤第Ⅲ相試験の調査に当たっては、きわめて多岐多様にわたる用法・用量の妥当性について、現場の医師の裁量が大いことを容認し、主として品質管理や重大な副作用の有無について審査を行った。

本剤はその特殊性から、対照とすべき薬剤が各医療機関の院内製剤であり、しかも心臓外科手術の特殊性を考慮して、院内製剤と本剤の比較対照試験は行われていない。しかし、各施設からの報告を総合すると、従来と比較して臨床的な差異は見いだされなかったこと、並びに現場によっては、従来、品質管理、特に汚染や無菌性保持に問題があった可能性が本剤によって解消されたと考えられる。

第Ⅲ相試験の結果では、上記のごとく用法・用量にかなりのばらつきが認められたが、全 179 症例において臨床的に大きな問題がなかったとする報告を了承した。なお、第Ⅲ相試験の途中で実施した 30 症例の集計において、有効性判定不能とされたものが 6 症例あったが、これらはいずれも当該医療施設では、以前より通常の医療行為として確立していたため、特に問題はないものと解釈した。検査成績では、BUN/クレアチニン比の上昇や血清クレアチニン値の一過性上昇を認めた症例があったが、これらはいずれも心臓外科手術の術後異化作用や循環動態異常によるものであって、本剤に起因するものではないと判断された。使用上の注意については、「他の薬剤や血液等との混合は避けること」を追加し、また、本剤の使用期限について、「当該手術に限る」とすることとなった。

調査会では、以上のような審議の結果、本剤を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。