

再審査報告書

平成 21 年 11 月 1 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ミオテクター冠血管注
有効成分名	別紙の通り
申請者名	アイロム製薬株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	別紙の通り
承認年月日	平成 11 年 9 月 22 日（旧販売名「ミオテクター」の承認）
再審査期間	6 年
備考	「ミオテクター」は、平成 20 年 2 月 28 日付で、医療事故防止対策としての販売名変更に係る医薬品製造販売承認取得により、「ミオテクター冠血管注」に変更された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、ミオテクター冠血管注（以下、「本剤」という。）の使用実態下における未知の副作用、副作用の発生状況、並びに安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的として、調査予定症例数 3,000 例とし、平成 11 年 12 月から平成 15 年 11 月まで連続調査方式により実施され、国内 57 施設より 1,587 例が収集された。申請者は、収集症例数が調査予定症例数を大きく下回った理由について、以下のように説明した。承認後、年間 1,000 例、3 年間で 3,000 例を目標として調査を開始したが、調査依頼する心臓外科医は多忙であり、多くの医療機関で調査を引き受けてもらえず、調査を引き受けた医療機関での調査も進まなかった。調査依頼や回収に努めたものの 3 年間で約 1,200 例の収集となり、さらに調査期間を 1 年間延長して症例の確保に努めたが、再審査申請時期までのデータ解析を必要とする期間を考慮し、登録症例数 1,639 例、収集症例数 1,587 例にて調査を完了することとなった。

なお、特別調査及び市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 1,587 例のうち、契約期間外に投与された症例 4 例、未投与の症例 2 例及びカルテ不明の症例 1 例の計 7 例が除外され、1,580 例が安全性集計対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 7.3%（115/1,580 例、175 件）であり、承認時までの臨床試験（非盲検非対照第Ⅲ相試験）における副作用発現率 2.2%（4/179 例）に比べて高かった。主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、心臓障害 5.9%（94/1,580 例、内訳：心室性期外収縮 16 件、心筋梗塞 11 件、心房細動、右脚ブロック及び洞性徐脈各 10 件、心室細動 8 件、完全房室ブロック 6 件、低心拍出量症候群、結節性調律及び心室性頻脈各 5 件等）、臨床検査 2.0%（31/1,580 例、内訳：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7 件、心電図 ST 部分上昇 6 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ上昇及び血中乳酸脱水素酵素増加各 5 件等）であった。申請者は、使用成績調査における副作用発現率が高かったことについて以下のように説明した。副作用の発現傾向を見ると、副作用発現症例 115 例中 94 例（81.7%）で心臓障害の副作用が認められ、高い発現率であった。承認時、有害事象として心臓障害が認められた症例 9 例のうち、3 例は因果関係「疑わしい」又は「不明」と判断され副作用として判断されたが、6 例は「因果関係なし」とされた。本調査では、「確実」又は「疑われる」と評価されたものが 94 例中 13 例（13.8%）、残り 81 例（86.2%）は「否定できない」と判断された。本調査で副作用

発現率が高かった理由の一つとしては、手術の影響によるものか本剤によるものか判断が難しく、医師が因果関係を「否定できない」と評価した症例が多かったためと推察される。また、実際の臨床使用では、緊急手術時も含め承認時までの臨床試験より原疾患の重症度が高い患者も多く含まれるため、有害事象の発現率も高く、結果として本調査の心臓障害副作用発現率が高かったものと考えられる。次いで臨床検査の副作用発現率が高く、特に心電図異常に関する副作用（18件）が多く認められた。その他、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加等の臨床検査異常が認められた。これらの副作用はいずれも本剤との因果関係は「否定できない」との評価で、「确实」又は「疑われる」と評価されたものはなかった。これら臨床検査異常は術後に起こる一般的な事象でもあり、因果関係なしと判断された症例でも認められている。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、入院状況（緊急及び通常）、既往歴の有無、投与時併存症の有無、アレルギー歴の有無、医薬品副作用歴の有無、手術前心電図異常の有無、手術法の種類、注入部位、液温、使用方法（単独使用及びその他）、体重あたりの総投与量及び大動脈遮断時間が検討され、注入部位、液温及び使用方法により副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。注入部位別での副作用発現率は、順行性冠灌流で 6.5%（70/1,077 例）、逆行性冠灌流で 15.3%（9/59 例）、順行性冠灌流及び逆行性冠灌流で 8.1%（36/444 例）と、逆行性冠灌流において高かった。注入部位は、適切に心筋保護液を冠血管に行き渡らせるため、順行性、逆行性、又は順行性と逆行性の併用が選択されるが、逆行性冠灌流において副作用発現率が高かった理由は不明である。使用方法について、本剤は単独を使用することを原則として用法・用量を設定したが、本調査では他の薬剤や血液等を混合して使用する医療機関が多くみられた。使用方法別での副作用発現率は、「単独使用」の患者 4.1%（24/582 例）、「その他」の患者 9.1%（91/998 例）であり、「その他」の患者での副作用発現率が高かった。液温別での副作用発現率は、3℃未満 19.2%（5/26 例）、3℃以上 6℃未満 5.3%（51/970 例）、6℃以上 10.4%（59/568 例）であり、本剤の用法・用量の液温「4℃前後」にあたる 3℃以上 6℃未満以外の液温では副作用発現率が高かった。液温 6℃以上では、「単独使用」の患者でも副作用発現率が 21.4%（6/28 例）と高く、重篤な副作用は 2 例 3 件認められた。既に使用上の注意で、「2. 重要な基本的注意」に「（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、4℃前後に冷却して当該手術に限り使用すること。」と記載し、4℃前後に冷却して使用することの注意喚起を行っているが、「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。」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。」の 2 つに項を分けることにより、液温の設定についてさらに注意を喚起する。また、本剤の単独使用よりも薬剤、血液と混合する等のその他の使用方法において副作用発現率が高かったことについて、薬剤、血液の混合状況について比較したところ、医療機関によって混合内容は多種多様であり、症例によって本剤を単独使用するなど使用方法を使い分けていた。また、各医療機関では心臓外科手術に豊富な経験と知識を有する医師が、その混合内容、割合、最適な液温等を各患者の状況に合わせて設定しており、特定の混合方法により副作用発現率が高くなることは断定できなかった。しかし、本剤は電解質バランスを考慮し、心停止及び心筋保護の有効性を期待し開発された配合剤であり、他の薬剤や血液等との混合は、心停止及び心筋保護作用を低下させるおそれがある。混合使用については、使用上の注意において「9. 適用上の注意（1）調整時」に「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。」と注意喚起している現在の対応は妥当と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2. 有効性

安全性集計対象症例 1,580 例のうち、有効性の判定不能症例 16 例、判定未記載症例 2 例が除外され、1,562 例が有効性集計対象症例とされた。有効度の判定は、新 Q 波の出現、

IABP（大動脈内バルーンパンピング）施行、CK-MB（クレアチンキナーゼ MB 分画）又は総 CK 値、変力性薬剤（ドパミン、ドブタミン）の投与量等を考慮した上で、担当医師により「きわめて有効、有効、やや有効、無効、判定不能」の 4 段階 5 区分で行われ、承認時までの臨床試験（非盲検非対照第Ⅲ相試験）とはほぼ同様の判定基準及び同じ判定区分であった。「有効」以上と判定された症例（以下、「有効率」という。）は 99.6%（1,556/1,562 例）であり、承認時までの臨床試験（非盲検非対照第Ⅲ相試験）における有効率 99.4%（167/168 例）と同様であった。有効例以外の 6 例の内訳は、やや有効 4 例及び無効 2 例であった。無効 2 例はいずれも死亡例であり、本剤の心筋保護効果が不十分であった可能性も否定できないが、原疾患、心筋保護の内容、方法、手術操作等の影響も大きいと調査担当医師により考察された症例であったと申請者は説明した。

安全性に影響を及ぼす要因として、検討された要因と同じ患者背景別の集計結果において有効率に差は認められず、使用方法において「単独使用」の患者 576 例について患者背景別に集計を行ったところ、有効性集計対象症例全体の結果と同様に有効率に差が認められた項目はなかった。

以上より、今回の使用成績調査においても、承認前の臨床試験成績と同様に高い有効率を示したと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）が、使用成績調査として収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、本剤が投与された妊産婦の症例はなかった。

小児（15 歳未満）：

安全性集計対象症例 1,580 例中、15 歳未満の小児患者は 86 例であった。年齢層は、4 週未満 6 例、4 週以上 1 歳未満 32 例、1 歳以上 7 歳未満 35 例、7 歳以上 15 歳未満 13 例であり、1 歳未満の症例のうち、2 例（生後 1 ヶ月及び生後 11 日の症例各 1 例）は出生時体重が 2.5kg 未満であった。副作用は 6 例（7.0%）に 9 件認められた。発現した副作用の内訳は、急性心不全（生後 7 日）、低心拍出量症候群（2 歳）、心電図 ST 部分異常（2 歳）、心電図 Q 波（生後 4 ヶ月）、徐脈、洞停止及び伝導障害（4 歳、同一症例）、右脚ブロック及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5 歳、同一症例）であり、転帰は死亡 1 件（急性心不全）、未回復 1 件（右脚ブロック）以外はいずれも回復であった。

小児患者の有効性集計対象 84 例において、83 例が「有効」以上と判定され、残り 1 例は「やや有効」と判定された。

なお、申請者は、添付文書の小児の項の記載について、以下のように説明した。承認時までの臨床試験では、対象年齢を 20 歳以上と設定したため使用経験がなかったが、使用成績調査により小児等の患者が 86 例収集された。収集された年齢層を見ると、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児が含まれており、現在の「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（使用経験がない）。」を「（前略）（使用経験が少ない）。」に記載を変更する。

高齢者（65 歳以上）：

安全性集計対象症例 1,580 例中、高齢患者は 807 例であった。副作用発現率は、7.6%（61/807 例）であり、65 歳未満での 7.0%（54/772 例）と比較して有意差は認められなかった。高齢患者での主な副作用は、心室性期外収縮 12 件、心筋梗塞 8 件、右脚ブロック 7 件、洞性徐脈 6 件、心房細動 5 件等であり、全年齢層と比較して特に副作用発現傾向の違いは認められなかった。高齢者に認められた 90 件の副作用のうち、重篤な副作用は 35 件であり、転帰は、回復 66 件、後遺症あり 1 件、軽快 11 件、未回復 9 件、死亡 3 件であり、申請者は、65 歳以上と 65 歳未満での副作用の重篤度及び転帰の傾向にほとんど違いは認められなかったと説明した。

高齢患者の有効性集計対象 799 例における有効率は 99.5%（795/799 例）であり、65 歳未満の 99.7%（760/762 例）と比較して差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：

安全性集計対象症例 1,580 例中、腎機能障害を有する患者は 78 例であった。副作用発現率は 14.1% (11/78 例) であり、腎機能障害「無」の患者の 6.9% (104/1,502 例) より有意に高かった。腎機能障害「有」の患者に発現した副作用 11 例 (16 件) の内訳は、右脚ブロック 3 件、結節性調律 2 件、完全房室ブロック、徐脈、上室性期外収縮、上室性頻脈、心筋虚血、心筋梗塞、心室性期外収縮、心房細動、心電図 ST 部分下降、高カリウム血症及び腎機能障害が各 1 件であった。これらのうち、高カリウム血症、心筋梗塞、完全房室ブロック及び腎機能障害は重篤であり、他は非重篤であった。転帰は、心筋梗塞が発現した症例は死亡に至ったが、それ以外は回復又は軽快 11 件、未回復 3 件、不明 1 件であった。

申請者は以下のように説明した。腎機能障害を有する患者では、尿中へのカリウム排出が阻害されるため、高カリウム及び高マグネシウム製剤である本剤の投与により血液中カリウムの排出が阻害され電解質異常が起こり、これら副作用の発現の要因となったことも否定できない。現在「使用上の注意」において、「慎重投与」の項に「重篤な腎障害のある患者」を記載して注意を喚起しており、現在の腎機能障害を有する患者の副作用発現症例の集積状況から使用上の注意等の変更が必要とは考えていないが、今後もこれらの副作用には十分留意する。

有効性集計対象 77 例における有効率は 98.7% (76/77 例) であり、「有効」以外の 1 例は「やや有効」とされた。

肝機能障害を有する患者：

安全性集計対象症例 1,580 例のうち肝機能障害を有する患者は 16 例であり、副作用は 1 例 (6.3%) に完全房室ブロックが認められ、程度は重篤、転帰は回復であった。

有効性集計対象 16 例は、すべての症例で「有効」以上とされた。

以上より、本剤を使用した小児、高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者において、特に留意すべき結果は認められなかったと申請者は説明し、機構は、これを了承した。

3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に重篤な副作用は、使用成績調査より 50 例 60 件、自発報告より 2 例 2 件収集され、主な副作用は、心筋梗塞 11 件、心室細動 8 件、心室性期外収縮 7 件、完全房室ブロック 6 件、低心拍出量症候群及び心室性頻脈各 5 件、心不全 4 件、洞性徐脈 3 件であった。未知・重篤な副作用は 14 件であり、内訳は、心不全 4 件、急性心不全 2 件、心停止、上室性頻脈、心筋症、呼吸不全、肝機能異常、肝障害、急性腎不全及び腎機能障害各 1 件であった。転帰は、回復又は軽快 10 件、未回復 1 件、死亡 3 件であった。転帰死亡症例 3 例 3 件について、申請者は以下のように説明した。心不全 2 例のうち、1 例は、心不全が発現し死亡に至った症例で、緊急入院にて本剤使用下、急性大動脈瘤解離、大動脈弁閉鎖不全症に対し上行大動脈人工血管置換術及び大動脈弁置換術が施行されたが、翌日死亡した。術後の低心機能と本剤との関係は否定できないが術前の状態が悪かったため、その影響が大きいと考えられると担当医により判断された。他の 1 例は大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄、三尖弁閉鎖不全に対し、本剤使用下、大動脈弁及び僧帽弁置換、並びに三尖弁形成術が施行されたが、腎不全、肝不全及び脳梗塞が併発し、本剤使用 16 日後に死亡した。担当医により本剤の心筋保護効果が不十分なためか心筋症のような病因があったかは不明であると判断された。急性心不全の 1 例は、完全大血管転位症、心室中隔欠損症、大動脈縮窄症と、先天的に重症な原疾患を持つ生後 6 日の新生児であり、本剤使用下の心臓手術が施行されたが翌日に死亡した。担当医により死因と本剤との因果関係は明らかには認められないと判断された。

再審査期間中に未知の副作用が 36 例 55 件収集された。3 件以上発現した副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各 5 件、心不全及び血中ビリルビン増加各 4 件、心筋虚

血 3 件であった。これらの副作用はいずれも因果関係が「否定できない」と判断され、手術、原疾患又は併存症による影響も考えられるとされた症例であった。申請者は、現在の集積状況からは使用上の注意等の変更が必要とは考えていないが、今後もこれらの副作用には十分留意すると説明した。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

また、申請者は、再審査申請時より平成 21 年 9 月までに重篤な副作用は収集されていないと説明した。

4. 相互作用について

再審査期間中、本剤と塩化カリウムを併用された症例において、高カリウム血症が 2 例収集され、いずれも重篤と判断された。1 例は本剤を単独で使用后、2 回目以降の血液心筋保護として塩化カリウムが使用されており、1 例は本剤と混合して使用された症例であった。これらの副作用症例が集積されたため、平成 15 年 6 月に使用上の注意の「3. 相互作用、併用注意（併用に注意すること）」の項に、「カリウム製剤」が追加され、注意が喚起されている。

5. 研究報告について

再審査期間中、本剤の安全性に関する研究報告及び有効性に影響を及ぼす研究報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、平成 21 年 9 月現在、海外では承認、販売されていない。再審査期間中及び再審査申請後現在に至るまで、国内において緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は行われていない。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

別紙

有効成分名：

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 88.2mg

B 液 1 アンプル（5mL）中

炭酸水素ナトリウム 420.0mg

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。