

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

脳脊髄手術用洗浄・灌流液

処方箋医薬品

アートセレブ® 脳脊髄手術用洗浄灌流液

ARTCEREB® Irrigation and Perfusion Solution for Cerebrospinal Surgery

剤 形	注射剤その他
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. 製剤に関する項目の「製剤の組成」を参照
一 般 名	和名： 洋名：
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：2007 年 10 月 19 日 薬価基準収載年月日：2008 年 4 月 18 日 発売年月日：2008 年 5 月 12 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社大塚製薬工場 販売提携：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	株式会社大塚製薬工場 輸液 DI センター フリーダイヤル：0120 - 719 - 814 FAX：03 - 5296 - 8400 受付時間：9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.otsukakj.jp/popup.html

本 IF は 2021 年 4 月改訂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ー日本病院薬剤師会ー

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、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 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。
- ②IF 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】

- ①IF 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。
- ②IF 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 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名（命名法） 2
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
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
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
2. 製剤の組成 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 7
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. 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

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 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 15
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 15
4. 分布 16
5. 代謝 16
6. 排泄 16
7. トランスポーターに関する情報 17
8. 透析等による除去率 17

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	18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	18
5. 慎重投与内容とその理由	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	18
7. 相互作用	19
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	21
16. その他	21

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	22
2. 毒性試験	22

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	24
2. 有効期間又は使用期限	24
3. 貯法・保存条件	24
4. 薬剤取扱い上の注意点	24
5. 承認条件等	24
6. 包装	24
7. 容器の材質	24
8. 同一成分・同効薬	24
9. 国際誕生年月日	25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	25
11. 薬価基準収載年月日	25
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	25
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
14. 再審査期間	25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	25
16. 各種コード	25
17. 保険給付上の注意	25

XI. 文献

1. 引用文献	26
2. その他の参考文献	26

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	27
2. 海外における臨床支援情報	27

XIII. 備考

その他の関連資料	28
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

穿頭・開頭手術及び脊髄疾患手術において、出血時の血液除去、手術凝固装置使用時の脳・脊髄組織焼灼防止及び硬膜閉鎖時の空気排除に洗浄液の使用が不可欠である。また、神経内視鏡手術において、脳室内操作時に清明な視野を確保するために灌流液の使用が不可欠である。

これら脳神経外科手術及び脊髄疾患手術で使用される洗浄・灌流液は、手術で失われた脳脊髄液（cerebrospinal fluid：CSF）の代替・補給液となり、脳、脊髄の中樞神経組織に接し、やがては血液中に回収されることから、その組成はCSFの組成に近似していることが望ましいと考えられる。

穿頭・開頭手術時の洗浄液、脊髄疾患手術時の洗浄液及び神経内視鏡手術時の灌流液には病院薬局製剤（院内製剤）として電解質組成やpHをCSFに近似させた人工髄液が臨床応用されているが、多くの場合、効能・効果を有していない生理食塩液、乳酸リンゲル液などの市販製剤が使用されている。

神経内視鏡手術において、院内製剤の人工髄液を使用した患者では、生理食塩液を使用した患者と比較して、頭痛・発熱及び項部硬直などの髄膜刺激症状の発現頻度が少なく、脳神経の炎症を示すCSF中の遊離細胞数の増加が有意に抑制されることが報告されている¹⁾。しかし、本邦では、人工髄液は市販されておらず、院内製剤として調製されたものが使用されている^{1~4)}現状であるが、人工髄液は、 HCO_3^- を含む製剤であり、物理化学的な安定性の問題から用時に2剤又はそれ以上の個別製剤を混合して使用せざるを得ない。そのため、調製に際して設備が必要なこと、調製が難しいこと、無菌操作が必要なことなどから医療現場から市販化の要望は多い^{5,6)}。

アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液（本剤）は、ヒト正常CSFの成分に近似し、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 及びP並びにブドウ糖を配合し、pHを約7.3とした製剤である。成分及び分量は、ヒト正常CSFに関するDavsonの報告⁷⁾を基本として、Milhorat⁸⁾の報告も参考にして決定した。

また、本剤の容器は、ダブルバッグ方式を用いており、物理化学的な安定性を保つことが可能である。また、用時隔壁を開通し、無菌的に混合して用いるため、衛生操作の観点においても優れており、医療従事者が抱える種々の問題解決にもつながることが期待されるため、医療用医薬品として本剤を開発した。2007年10月に製造販売承認を取得し、2008年5月に上市した。2015年3月、再審査結果が通知され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 及びP並びにブドウ糖を配合し、pHを約7.3とした、ヒトの正常脳脊髄液の組成・性状に近似させた製剤である。（6項参照）
- ② 穿頭・開頭手術時の洗浄液、脊髄疾患手術時の洗浄液及び神経内視鏡手術時の灌流液として効能・効果を有した医療用医薬品である。（9項参照）
- ③ 配合成分の安定性を保たせるためダブルバッグ方式を採用し、簡便な操作で無菌的な混合調製が可能である。（7、21項参照）
- ④ 臨床第Ⅱ相試験及び臨床第Ⅲ相試験（総症例157例）において、神経内視鏡手術患者19例中2例（10.5％）に、術後早期における軽度の体温上昇が副作用として認められた。また、臨床検査値に関しては、試験実施施設の基準値（健常人の基準値）を逸脱したものを有害事象と定義し、因果関係が否定できないものを副作用として取り扱ったところ、穿頭・開頭手術患者の138例中2例（1.4％）において、軽度のAl-P低下が副作用として認められた（承認時、2007年）。また、承認後の使用成績調査において、安全性解析対象症例1,383例中15例（1.1％）に副作用が認められた（穿頭・開頭手術症例：1,082例中8例（0.7％）、脊髄疾患手術症例：150例中3例（2.0％）、神経内視鏡手術症例：151例中4例（2.6％））（再審査終了時、2015年）。（19項参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液

(2) 洋名

ARTCEREB Irrigation and Perfusion Solution for Cerebrospinal Surgery

(3) 名称の由来

人工髄液 (Artificial Cerebrospinal Fluid) に由来。

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

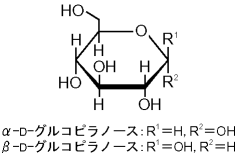
「5. 化学名 (命名法)」の項参照

4. 分子式及び分子量

「5. 化学名 (命名法)」の項参照

5. 化学名 (命名法)

上室液 (糖・電解質液)

一 般 名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化 学 名
ブドウ糖 Glucose	 α -D-グルコピラノース: R ¹ =H, R ² =OH β -D-グルコピラノース: R ¹ =OH, R ² =H	C ₆ H ₁₂ O ₆ 180.16	D-Glucopyranose
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44	Sodium chloride
塩化カルシウム水和物 Calcium Chloride Hydrate	CaCl ₂ · 2H ₂ O	CaCl ₂ · 2H ₂ O 147.01	Calcium chloride dihydrate
塩化マグネシウム Magnesium Chloride	MgCl ₂ · 6H ₂ O	MgCl ₂ · 6H ₂ O 203.30	Magnesium chloride hexahydrate

下室液（電解質液）

一 般 名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化 学 名
炭酸水素ナトリウム Sodium Bicarbonate	NaHCO_3	NaHCO_3 84.01	Sodium bicarbonate
塩化ナトリウム Sodium Chloride	NaCl	NaCl 58.44	Sodium chloride
塩化カリウム Potassium Chloride	KCl	KCl 74.55	Potassium chloride
リン酸二水素カリウム Monobasic Potassium Phosphate	KH_2PO_4	KH_2PO_4 136.09	Monobasic potassium phosphate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

ブドウ糖 : CAS-50-99-7
 塩化ナトリウム : CAS-7647-14-5
 塩化カルシウム水和物 : CAS-10035-04-8
 塩化マグネシウム : CAS-7791-18-6
 炭酸水素ナトリウム : CAS-144-55-8
 塩化カリウム : CAS-7447-40-7
 リン酸二水素カリウム : CAS-7778-77-0

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(2) 溶解性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(3) 吸湿性

「(7) その他の主な示性値」の項参照

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(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

上室液（糖・電解質液）

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH	旋光度 〔α〕 _D ²⁰
ブドウ糖 (日局)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は甘い。水に溶けやすく、エタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。	—	+52.6～ +53.2°
塩化ナトリウム (日局)	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(95.5)にほとんど溶けない。	—	—
塩化カルシウム水和物 (日局)	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(95)にやや溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。潮解性である。	4.5～9.2 (1→20)	—
塩化マグネシウム (局外規)	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。潮解性である。	5.0～7.0 (1→20)	—

下室液（電解質液）

薬品名	外観・性状、溶解性、吸湿性	水溶液のpH	旋光度 〔α〕 _D ²⁰
炭酸水素ナトリウム (日局)	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(95)又はジエチル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。	7.9～8.4 (1→20)	—
塩化ナトリウム (日局)	無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。水に溶けやすく、エタノール(95.5)にほとんど溶けない。	—	—
塩化カリウム (日局)	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(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。	中性 (1→10)	—
リン酸二水素カリウム (局外規)	白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は辛い。水に溶けやすく、氷酢酸に極めて溶けにくく、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。	4.2～4.6 (1→50)	—

日局：日本薬局方 局外規：日本薬局方外医薬品規格

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 ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム :
日本薬局方の医薬品各条の確認試験法による。
- ② 塩化マグネシウム、リン酸二水素カリウム :
日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

- ① ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化カルシウム水和物、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム :
日本薬局方の医薬品各条の定量法による。
- ② 塩化マグネシウム、リン酸二水素カリウム :
日本薬局方外医薬品規格の医薬品各条の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：注射剤その他

外観：500mL ソフトバッグ入り

性状：上室液（糖・電解質液）、下室液（電解質液）及び混合液は無色澄明である。

(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

	上室液	下室液	混合時
pH	4.0～4.8	7.0～7.8	約 7.3
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1	約 1	約 1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

外袋の内側を空気・二酸化炭素混合ガスで置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤の上室液及び下室液は次の成分を含有する。

上室液（糖・電解質液）

成 分	150mL 中
ブドウ糖	0.305g
塩化ナトリウム	1.200g
塩化カルシウム水和物	0.085g
塩化マグネシウム	0.110g

下室液（電解質液）

成 分	350mL 中
炭酸水素ナトリウム	0.970g
塩化ナトリウム	2.375g
塩化カリウム	0.065g
リン酸二水素カリウム	0.075g

混合時

	成 分	濃 度
電 解 質	Na ⁺	145 mEq/L
	K ⁺	2.8mEq/L
	Mg ²⁺	2.2mEq/L
	Ca ²⁺	2.3mEq/L
	Cl ⁻	129 mEq/L
	HCO ₃ ⁻	23.1mEq/L
	P	1.1mmol/L
糖 質	ブドウ糖	0.61g/L

(2) 添加物

該当しない

(3) 電解質の濃度

「IV. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成」の項の「(1)有効成分(活性成分)の含量」を参照

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

- ① 用時に外袋を開封し、必ず隔壁を開通して上室液と下室液を十分に混合すること（上室液又は下室液は単独で使用しないこと）。
- ② 外袋開封後は pH が上昇するため、速やかに調製し、使用すること。

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

製剤の安定性（外袋開封前）

保存条件	保存期間	試験結果
25℃60%RH	3 年	規格内
光源:D65 昼光色蛍光ランプ 照度設定:2000lx 外袋包装あり	総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m ² 以上の曝光下	いずれの試験項目にも曝光による影響は認められなかった。

製剤の安定性（隔壁開通後）

保存条件	試験結果
室内散乱光下 (約 500lx)	経時的な pH の上昇及び炭酸含量の低下が見られたが、混合 3 日後は pH が 7.68、炭酸含量が 99.5%と安定と考えられた。しかし、混合 5 日後には、pH が 7.88 まで上昇した。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH 変動試験

試料	試料 pH	0.1mol/L HCl (A)	最終 pH 又は変化点 pH	移動指数	変化所見
		0.1mol/L NaOH (B)			
10mL	7.29	(A) 1.7mL	5.76	1.53	発泡
		(B) 0.8mL	9.39	2.10	白色混濁*

* pH 上昇に伴い、カルシウム及びマグネシウムと炭酸塩及びリン酸塩により難溶性塩（リン酸カルシウム、炭酸カルシウム等）が生じるため。

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

有効成分の確認試験法

	有効成分	確認試験法
上 室 液	ブドウ糖	日局「ブドウ糖注射液」、確認試験
	ナトリウム塩	日局一般試験法、ナトリウム塩の定性反応 (1)
	カルシウム塩	日局一般試験法、カルシウム塩の定性反応 (3)
	マグネシウム塩	チタンエローによる呈色反応
	塩化物	日局一般試験法、塩化物の定性反応 (2)
下 室 液	ナトリウム塩	日局一般試験法、ナトリウム塩の定性反応 (1)
	カリウム塩	日局一般試験法、カリウム塩の定性反応 (3)
	塩化物	日局一般試験法、塩化物の定性反応 (2)
	リン酸塩	日局一般試験法、リン酸塩の定性反応 (2) の変法
	炭酸水素塩	日局一般試験法、炭酸水素塩の定性反応 (2)

10. 製剤中の有効成分の定量法

有効成分の定量法

	有効成分	定量法
上 室 液	ブドウ糖	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
	ナトリウム	
	カルシウム	
	マグネシウム	
	塩素	
下 室 液	ナトリウム	日局一般試験法、液体クロマトグラフィー
	カリウム	
	塩素	
	リン酸	
	炭酸	

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

導入針はゴム栓の大きな○の穴にまっすぐ刺すこと

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

穿頭・開頭手術時の洗浄、脊髄疾患手術時の洗浄及び神経内視鏡手術時の灌流

2. 用法及び用量

穿頭・開頭手術時の洗浄、脊髄疾患手術時の洗浄及び神経内視鏡手術時の灌流を目的として使用する。
用時に隔壁を開通して上室液と下室液をよく混合する。

使用量は通常、適量を使用し、術式及び手術時間等により適宜増減する。

なお、上限量は下記を目安とする。

穿頭・開頭手術及び神経内視鏡手術 4000mL

脊髄疾患手術 3000mL

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

臨床第Ⅱ相試験⁹⁾

目的	本剤を穿頭・開頭手術時の洗浄液または神経内視鏡手術時の灌流液使用した場合の安全性と有効性を検討する。
対象	穿頭・開頭手術患者 40 例（試験 1：18 例 [各ステップ 6 例×3 ステップ]、試験 2：22 例）及び神経内視鏡手術症例 4 例（試験 2 のみ） ＜除外基準＞ (1) 重篤な肝障害を有する患者 (2) 重篤な腎障害を有する患者 (3) 重篤な心不全を有する患者 (4) 妊婦または妊娠している可能性のある患者 (5) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒いずれかの感染症に罹患している患者 (6) 手術予定日から起算して 1 ヶ月以内に 200mL、または 3 ヶ月以内に 400mL を超える採血（献血）を実施した患者 (7) 手術予定日から起算して 6 ヶ月以内に他の臨床試験に参加した患者 (8) 手術予定日から起算して 1 ヶ月以内に脳神経外科手術（開頭手術）を実施した患者 (9) その他、治験実施計画書の遵守が困難等、治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者
試験方法	手術侵襲度が小さい患者から大きい患者へステップアップ（3 段階）する試験 1 と手術侵襲度を不問とした試験 2 を行った。穿頭・開頭手術患者では、洗浄液量として最大 6000mL を目安として使用、神経内視鏡手術患者では、灌流液量として最大 1500mL を目安として使用した。本剤 500～1000mL を 2～6 時間かけて末梢静脈または中心静脈内に投与した。
評価方法	安全性の評価は、一次評価項目として腋窩体温、頭痛、嘔気、嘔吐、意識レベル（JCS；Japan coma scale）、体液電解質異常（血中 Na 濃度、血中 Cl 濃度の変動）、CT 画像所見を設定し、臨床調査抽出群と探索的に比較検討した。二次評価は、一次評価項目以外の臨床症状、神経学的所見、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学検査とし、臨床調査抽出群と探索的に比較検討した。有害事象は本剤を使用した際に認められたあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値異常を含む）、症状または疾病とし、本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。有効性の評価は、代替指標として臨床結果（Clinical outcome）を本剤使用による手術の結果と術後の経過から評価した。また、洗浄液または灌流液使用に対する評価（性能評価）を実施した。

結果	1) 有効性 臨床結果 (clinical outcome) として評価した術後合併症の程度及び発現頻度は、頭蓋内合併症が 2 例に 4 件 (重症度は軽度 2 件、中等度 2 件)、全身性合併症が 1 例に 1 件 (中等度) であった。いずれの頭蓋内合併症及び全身性合併症にも本剤との因果関係は認められなかった。灌流液による手術しやすい術野の獲得については問題は認められなかった。 2) 安全性 すべての被験者に有害事象が発現し、有害事象 20 件、臨床検査値異常 78 件が認められたが、すべて本剤との因果関係は否定されており、いずれも軽度または中等度であった。
----	--

9) 塩原隆造, 他: 新薬と臨牀 2007; **56**(9): 1404-1456 (承認時評価資料)

臨床第Ⅲ相試験¹⁰⁾

目的	本剤を穿頭・開頭手術時の洗浄液または神経内視鏡手術時の灌流液として使用した際の有効性と安全性を多施設共同で検討する。
対象	穿頭・開頭手術患者98例及び神経内視鏡手術患者15例 ＜除外基準＞ (1) 重篤な肝障害を有する患者 (2) 重篤な腎障害を有する患者 (3) 重篤な心不全を有する患者 (4) Hunt&Kosnik 分類でグレード 4、5 に該当するくも膜下出血患者 (5) 妊婦または妊娠している可能性のある患者 (6) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒いずれかの感染症に罹患している患者 (7) 手術予定日から起算して 1 ヶ月以内に 200mL、または 3 ヶ月以内に 400mL を超える採血 (献血) を実施した患者 (8) 手術予定日から起算して 6 ヶ月以内に他の臨床試験に参加した患者 (9) 手術予定日から起算して 1 ヶ月以内に開頭手術を実施した患者 (10) その他、治験実施計画書の遵守が困難等、治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者
試験方法	穿頭・開頭手術患者では、洗浄液量として最大4000mLを目安として、原則として閉鎖系で使用し、神経内視鏡手術患者では、灌流液量として最大4000mLを目安として使用した。
評価方法	有効性は、穿頭・開頭手術時の洗浄液に求められる性能 (洗浄効果) および神経内視鏡手術時の灌流液に求められる性能 (灌流効果) を評価する。 安全性は、主要評価項目を頭痛、悪心、嘔吐、意識レベル (JCS : Japan coma scale)、腋窩体温、血中 Na 濃度および血中 Cl 濃度とし、副次評価項目を臨床結果 (clinical outcome) とした。有害事象は本剤を使用した際に認められるあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (臨床検査値異常を含む)、症状または病気とし、本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。
結果	1) 有効性 洗浄液の評価は、術野の洗浄、術野からの空気の排除及び手術凝固装置の性能を性能として評価した結果、問題は認められず、総合判定では「良好」以上が 100% であった。また、灌流液の評価は、清明な視野の確保、灌流液のベトツキ感及び手術凝固装置の性能を性能として評価した結果、問題は認められず、総合判定では「良好」以上が 100% であった。また、穿頭・開頭手術患者及び神経内視鏡手術患者において、本剤使用量と総合判定には特に関連はなかった。さらに、穿頭・開頭手術患者では患者種別と総合判定にも関連はなかった。 2) 安全性 穿頭・開頭手術患者 (98 例) では軽度 1477 件、中等度 203 件、高度 3 件、神経内視鏡手術患者 (15 例) では軽度 176 件、中等度 15 件の有害事象が発現した。 そのうち、副作用と判断されたのは、穿頭・開頭手術患者の血中アルカリホスファターゼ減少 2 件、神経内視鏡手術患者の体温上昇 2 件であった。 高度の有害事象は穿頭・開頭手術患者の 1 例に認められた失語症、意識レベルの低下および一過性脳虚血発作の 3 件であったが、いずれの有害事象も本剤との因果関係は否定されている。

10) 塩原隆造, 他: 新薬と臨牀 2007; **56**(9): 1458-1523 (承認時評価資料)

(3) 臨床薬理試験 該当しない

(4) 探索的試験

該当しない

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当しない

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) 治療の使用

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）¹¹⁾

使用成績調査

目的	本剤を穿頭・開頭手術時の洗浄液、脊髄疾患手術時の洗浄液又は神経内視鏡手術時の灌流液として使用した際の使用実態下における下記事項の把握（本剤使用開始後～術後7病日を観察期間とする）。 ・有害事象（副作用を含む）の発現状況 ・安全性又は有効性に影響を与えられ得る要因
対象及び 予定症例数	穿頭・開頭手術時の洗浄液として本剤を使用した症例：1,100 例 脊髄疾患手術時の洗浄液として本剤を使用した症例：120 例 神経内視鏡手術時の灌流液として本剤を使用した症例：120 例
調査方式	連続調査方式
安全性調査項目	・頭痛、嘔吐、Japan coma scale (JCS)、シバリング、痙攣、水頭症、髄膜炎 ・バイタルサイン（腋窩体温、収縮期血圧／拡張期血圧、脈拍数、術中の予期せぬバイタルサインの変化） ・臨床検査値（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血糖、Na、K、Cl、AST、ALT、ALP、BUN、Cr） ・その他の有害事象（調査担当医師が異常と認めた所見）
有効性調査項目	穿頭・開頭手術時及び脊髄疾患手術時の洗浄液として本剤を使用した症例 ・本剤の洗浄液としての性能評価（「術野の洗浄」、「術野からの空気の排除」、「手術凝固装置の性能」についてそれぞれ評価する） ・総合判定（「極めて良好」、「良好」、「やや不良」、「不良」の4段階評価） 神経内視鏡手術時の灌流液として本剤を使用した症例 ・本剤の灌流液としての性能評価（「清明な視野の確保」、「灌流液のベトツキ感」、「手術凝固装置の性能」についてそれぞれ評価する） ・総合判定（「極めて良好」、「良好」、「やや不良」、「不良」の4段階評価）
結果	＜安全性＞ 安全性解析対象症例 1,383 例（穿頭・開頭手術症例：1,082 例、脊髄疾患手術症例：150 例、神経内視鏡手術症例：151 例）において、副作用は 15 例 19 件発現した。重篤な副作用は、穿頭・開頭手術症例において発現した「痙攣」1 例 1 件であった。発現した副作用は、いずれも本剤以外の要因の関与が疑われるもので、本剤との関連性は不明であるが、時間的関連があることにより報告医師に因果関係を否定されなかったものがほとんどであり、本剤に特異的な副作用は認められなかった。 ＜有効性＞ 有効性解析対象症例 1,341 例（穿頭・開頭手術症例：1,061 例、脊髄疾患手術症例：138 例、神経内視鏡手術症例：142 例）のうち、穿頭・開頭手術症例において 2 例が総合判定で「やや不良」と評価されたものの、その他の 1,339 例についてはいずれも「極めて良好」又は「良好」と評価された。 患者背景要因別に有効性に影響を与えられ得る要因を検討したが、特異的な要因は見当たらなかった。

11) 大塚製薬工場：社内資料（使用成績調査）

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

該当しない

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

該当しない

2. 薬理作用

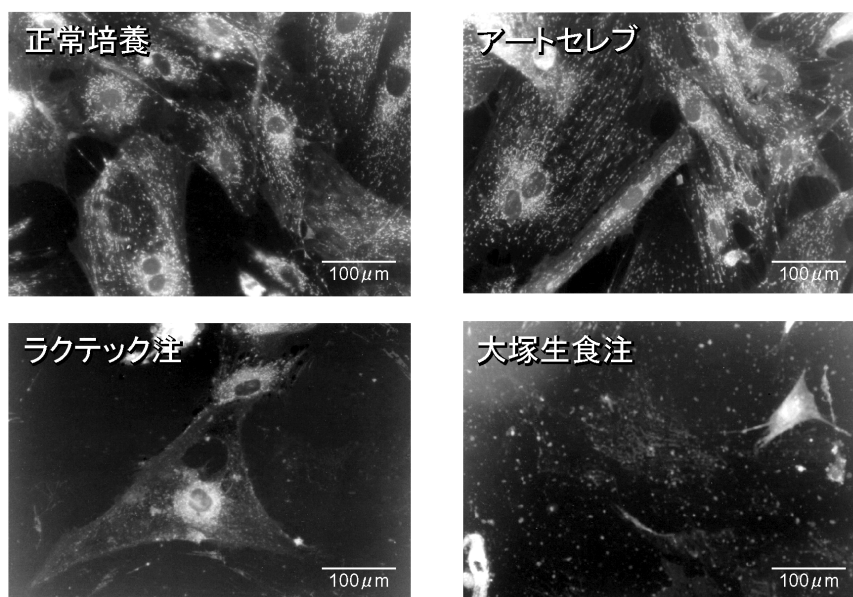
(1) 作用部位・作用機序

頭蓋・脊髄腔内

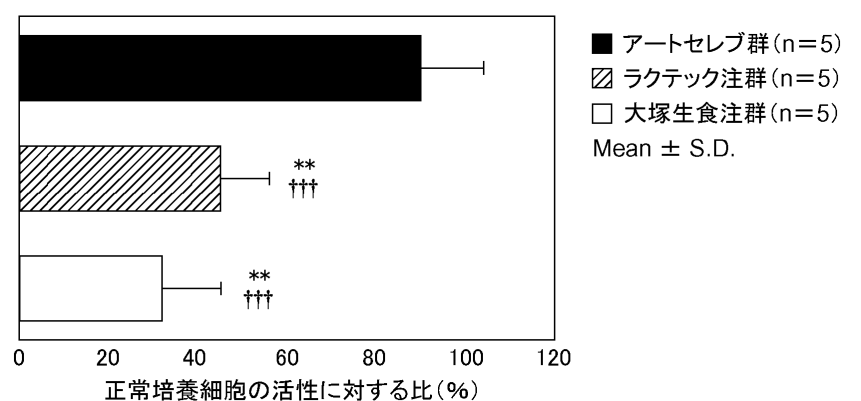
(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 培養脳細胞の細胞障害性に及ぼす影響 (*in vitro*)¹²⁾

ラット胎児脳細胞に被験液を 3 時間曝露後正常培地に戻し、ローダミン 123 を用いてミトコンドリアを蛍光染色した。曝露終了 24 時間後の細胞形態は、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液では正常培養と差がなかったが、乳酸リンゲル液（ラクテック注）及び生理食塩液（大塚生食注）では細胞数の減少及び細胞の変形が認められた。また、ミトコンドリア活性もアートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液に対し乳酸リンゲル液及び生理食塩液は低値を示した。



ラット胎児脳細胞培養系における形態学的変化
— 3 時間曝露し、更に培地に戻して 24 時間後 —



** $p < 0.01$ vs アートセレブ ††† $p < 0.001$ vs 正常培養細胞 (対応のある t 検定)

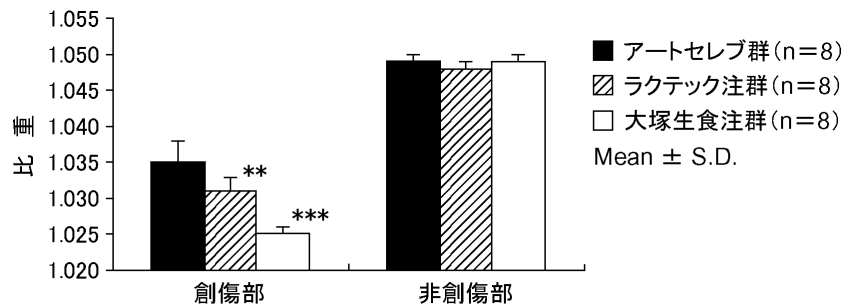
ラット胎児脳細胞培養系におけるミトコンドリア活性

② ラット脳創傷洗浄における検討¹³⁾

ラット大脳皮質に外科用メスで作製した十字の創傷（ラット脳創傷）を被験液で4時間洗浄し、脳切片の比重を測定した。各群の創傷部の比重は非創傷部より小さく、創傷部に脳浮腫が起きていることを示していた。非創傷部の比重は群間に差はなかったが、創傷部の比重は、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液に比し乳酸リンゲル液（ラクテック注）及び生理食塩液（大塚生食注）で有意に小さい値を示した。したがって、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液を用いた場合は、創傷部の脳浮腫の程度が軽くなることが示された。

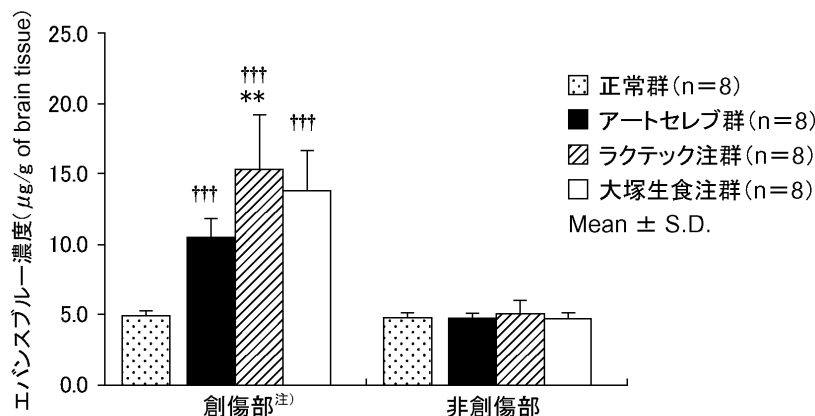
ラット脳創傷を洗浄し、静脈内投与したエバンスブルーの脳組織中への漏出を指標に脳血管透過性を評価した。創傷部のエバンスブルー濃度は正常群の対応する部位より有意に高く、創傷部における脳血管透過性の亢進を示していた。非創傷部では差はみられなかったが、創傷部では、脳血管透過性は、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液で乳酸リンゲル液に対して有意に低く、生理食塩液に対しても低くなる傾向が見られた。したがって、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液を用いた場合は、脳血管透過性に及ぼす影響が小さいことが示された。

ラット脳創傷を洗浄し、2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) 染色性を指標に脳組織の細胞障害の程度を評価した¹⁴⁾。生理食塩液群及び乳酸リンゲル液群の創傷部のTTC染色性は正常群の対応する部位より有意に低く、創傷部における細胞障害が認められた。また、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液群のTTC染色性は、創傷部では、乳酸リンゲル液群及び生理食塩液群に対して有意に高かった。したがって、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液を用いた場合は、細胞障害の程度が小さいことが示された。



p<0.01、*p<0.001 vs アートセレブ群 (Dunnett 法による多重比較検定)

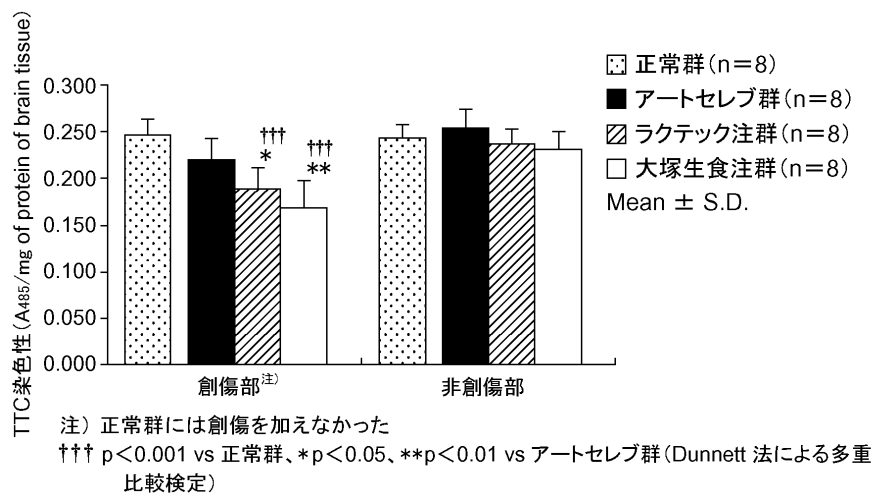
ラット脳創傷洗浄における創傷部及び非創傷部の脳比重



注) 正常群には創傷を加えなかった

†††p<0.001 vs 正常群、**p<0.01 vs アートセレブ群 (Dunnett 法による多重比較検定)

ラット脳創傷洗浄における創傷部及び非創傷部の脳組織中エバンスブルー濃度



ラット脳創傷洗浄における創傷部及び非創傷部の TTC 染色性

③ ラット側脳室－大槽灌流における検討¹⁵⁾

無麻酔無拘束ラットを用いて 68 時間側脳室－大槽灌流を行ったところ、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液及び乳酸リンゲル液（ラクテック注）では皮質脳波に特異的な異常はみられなかった。生理食塩液（大塚生食注）では全例に突発性異常脳波を認め、5 例中 1 例が死亡した。

ラット側脳室－大槽灌流における脳波及び行動への影響

試験系	投与方法	結果
無麻酔無拘束ラット	694 μ L/kg/hr 68 時間	大塚生食注（5 例）では全例に突発性異常脳波を認め、1 例が死亡した。アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液（5 例）及びラクテック注（5 例）ではこのような異常はみられなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当しない

(4) 中毒域

該当しない

(5) 食事・併用薬の影響

該当しない

(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

該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当しない

(5) クリアランス

該当しない

(6) 分布容積

該当しない

(7) 血漿蛋白結合率

該当しない

3. 吸収

該当資料なし

[参考：ラット]¹⁶⁾

側脳室一大槽灌流モデルラットの脳脊髄腔内を非標識のアートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液で 24 時間灌流を行うと、灌流排出液中の K^+ 、 Na^+ 及び Cl^- 濃度は、灌流開始後から終了までほぼ一定であり、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液及びラット脳脊髄液中の濃度とほぼ同じ値であった。灌流による K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- の出納は、それぞれ 102、105 及び 100% となった。血液中の K^+ 、 Na^+ 及び Cl^- 濃度は灌流開始前から終了まで、ほぼ一定のレベルで推移した。

4. 分布

該当資料なし

[参考：ラット]^{16, 17)}

側脳室－大槽灌流モデルラットの脳脊髄腔内を ¹⁴C-イヌリン標識アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液で6時間灌流し、引き続き非標識のアートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液で灌流したときの全身オートラジオグラムでは、放射能が脳脊髄腔内全域及び脳内、鼻腔の篩状板に認められ、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液による灌流が確認された。

また、膀胱に放射能が認められ、灌流液の一部が血液に移行し、¹⁴C-イヌリンが腎臓より尿中へ排泄されたものと思われた。

側脳室－大槽灌流モデルラットの脳脊髄腔内を ¹⁴C-ブドウ糖標識アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液で6時間灌流し、引き続き非標識のアートセレブ脳手術用洗浄灌流液で灌流したときの全身オートラジオグラムでは、¹⁴C-ブドウ糖由来の放射能が脳脊髄腔全域、鼻腔内の篩状板、脳脊髄の実質及びハーダー腺に分布し、脳脊髄腔より組織への移行が認められた。

(1) 血液－脳関門通過性

該当しない

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当しない

(3) 乳汁への移行性

該当しない

(4) 髄液への移行性

該当しない

(5) その他の組織への移行性

該当しない

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿中、呼気中など

(2) 排泄率

該当資料なし

[参考：ラット]¹⁸⁾

側脳室－大槽灌流モデルラットの脳脊髄腔内を ¹⁴C-ブドウ糖標識アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液で1時間灌流し、引き続き非標識のアートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液で灌流を行うと、灌流

開始から 24 時間までに、 ^{14}C -ブドウ糖由来の放射能の 71.9%が呼気中へ、4.2%が尿中へ排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 本剤は、点滴静注として使用してはならない。穿頭・開頭手術時の洗浄、脊髄疾患手術時の洗浄及び神経内視鏡手術時の灌流に限って原則閉鎖系*にて使用すること。

*本剤をステンレス製ビーカー等の別容器に移し替えないで直接手術部位に使用すること。シリンジ又はシリンジに類似した洗浄器具を用いて洗浄する場合は、本剤を輸液ライン等から採取して手術部位に使用すること。

(解説)

本剤は、穿頭・開頭手術時の洗浄、脊髄疾患手術時の洗浄及び神経内視鏡手術時の灌流のみに限定して使用することを目的としており、静脈内への使用はできない。

また、本剤は炭酸水素ナトリウム (NaHCO_3) を配合しており、本剤を別容器に移し替えるなどの開放状態で用いると、空气中に二酸化炭素を放出し、pH が上昇することから、原則として薬液を閉鎖系で使用するものとした。

薬液を使用する場合は、シリンジ等を用いて輸液ライン等から採取するなど、できる限り閉鎖系で操作すること。

(2) シバリング等が発現する可能性があるため、外袋を開封せずに体温程度に加温し、24 時間以内に閉鎖系にて使用することを原則とする。

(解説)

本剤を加温せずに洗浄液又は灌流液として使用する場合、シバリング等が発現する可能性があるため、使用時には本剤を体温程度に加温しておくことが重要である。ただし、外袋を開封した状態では、加温により本剤の pH 上昇速度が大きくなるため、本剤を加温する場合は、必ず外袋開封前に加温し、外袋開封後は 24 時間以内に閉鎖系にて使用すること。

(3) 混合液は、開放状態では pH が上昇するため、原則ステンレス製ビーカー等の別容器に移し替えないで使用する。ただし、短時間に大量の洗浄液が必要と判断し、やむを得ず、移し替えて使用する場合は以下の点に注意すること。

- 1) 常温（15～25℃）で使用し、加温は避けること。
- 2) ステンレス製ビーカー等の液量が容器容量の半量以上になるように随時本剤を追加すること。
- 3) 移し替えて 6 時間が経過した場合は残液を廃棄して、新しい液を使用すること。
- 4) シャーレのような底の浅い容器への移し替えは避けること。

（解説）

本剤を短時間に大量に使用する必要がある場合で、やむを得ずステンレス製ビーカー等の別容器に移し替えて使用する場合には、本剤の適正使用の観点から、上記 1)～4)の注意事項を厳守すること。本剤を開放状態で用いると、空気中に二酸化炭素を放出し、pH が上昇しやすいことから、注意喚起した。

(4) 本剤を穿頭・開頭手術時における術野からの空気の排除の際に洗浄液として使用する場合、脊髄疾患の手術時の洗浄液として使用する場合及び神経内視鏡手術時の灌流液として使用する場合、脳圧が上昇する可能性があるため、投与速度、出入量のバランス等に十分注意して使用すること。

（解説）

本剤を穿頭・開頭手術時における術野からの空気の排除の際に洗浄液として使用する場合、脊髄疾患の手術時の洗浄液として使用する場合及び神経内視鏡手術時の灌流液として使用する場合、脳圧が上昇する可能性があるため注意喚起した。

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

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験で、国内 17 施設で穿頭・開頭手術患者 138 例及び神経内視鏡手術患者 19 例を対象として実施した臨床第Ⅱ相試験及び臨床第Ⅲ相試験において、神経内視鏡手術患者 19 例中 2 例（10.5%）に、術後早期における軽度の体温上昇が副作用として認められた。

また、臨床検査値に関しては、試験実施施設の基準値（健常人の基準値）を逸脱したものを有害事象と定義し、因果関係が否定できないものを副作用として取り扱ったところ、穿頭・開頭手術患者の 138 例中 2 例（1.4%）において、軽度の Al-P 低下が副作用として認められた（承認時、2007 年）。承認後の使用成績調査において、安全性解析対象症例 1,383 例中 15 例（1.1%）に副作用が認められた（穿頭・開頭手術症例：1,082 例中 8 例（0.7%）、脊髄疾患手術症例：150 例中 3 例（2.0%）、神経内視鏡手術症例：151 例中 4 例（2.6%））。

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

副作用が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

種類/頻度	1～5% 未満	0.1～1% 未満	0.1% 未満
消化器		嘔吐 ^{*1}	
臨床検査	血中アルカリホスファターゼ減少	白血球数増加 ^{*1}	血中アルカリホスファターゼ増加 ^{*1} 、血中クレアチニン減少 ^{*1} 、血中ブドウ糖増加 ^{*1}
その他	体温上昇	悪寒 ^{*1}	創合併症 ^{*1}

^{*1}：発生頻度は、承認後の使用成績調査の結果に基づく。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

臨床試験における副作用発現率（承認時：2007年）

	穿頭・開頭手術症例	神経内視鏡手術症例
安全性評価対象例数	138 例	19 例
副作用発現例数（%）	2 例（1.4%）	2 例（10.5%）

臨床試験における副作用の種類（承認時：2007年）

副作用の種類	穿頭・開頭手術症例	神経内視鏡手術症例
体温上昇	—	2 例（10.5%）
Al-P 低下	2 例（1.4%）	—

使用成績調査における副作用発現状況一覧（再審査終了時：2015年）

	穿頭・開頭手術症例	脊髄疾患手術症例	神経内視鏡手術症例	合計
安全性解析対象症例数	1082	150	151	1383
副作用等の発現症例数	8	3	4	15
副作用等の発現件数	11	3	5	19
副作用等の発現症例率	0.74%	2.00%	2.65%	1.08%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）			
神経系障害	2 例(0.18)	—	—	2 例(0.14)
＊痙攣	1 件(0.09)	—	—	1 件(0.07)
＊頭痛	1 件(0.09)	—	—	1 件(0.07)
胃腸障害	1 例(0.09)	1 例(0.67)	—	2 例(0.14)
嘔吐	1 件(0.09)	1 件(0.67)	—	2 件(0.14)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 例(0.09)	1 例(0.67)	1 例(0.66)	3 例(0.22)
悪寒	1 件(0.09)	1 件(0.67)	1 件(0.66)	3 件(0.22)
臨床検査	6 例(0.55)	—	4 例(2.65)	10 例(0.72)
血中クレアチニン減少	1 件(0.09)	—	—	1 件(0.07)
血中ブドウ糖増加	1 件(0.09)	—	—	1 件(0.07)
体温上昇	2 件(0.18)	—	4 件(2.65)	6 件(0.43)
白血球数増加	2 件(0.18)	—	—	2 件(0.14)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 件(0.09)	—	—	1 件(0.07)
傷害、中毒及び処置合併症	—	1 例(0.67)	—	1 例(0.07)
創合併症	—	1 件(0.67)	—	1 件(0.07)

＊：使用上の注意から予測できない副作用

(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

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の使用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にのみ使用すること。

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）。

（解説）

使用成績調査にて、15歳未満の小児62例において使用経験が認められ、このうち2例（3.2％）に副作用が認められた（穿頭・開頭手術症例：13例中0例、脊髄疾患手術症例：9例中0例、神経内視鏡手術症例：40例中2例（5.0％））。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) 調製前：

- 1) 外袋を開封する前にインジケーターの色を確認し、紫色の場合は使用しないこと。
- 2) 外袋は使用直前に開封すること。

(2) 調製時：

1) 調製方法：

- ① 用時に外袋を開封すること。
- ② 必ず下室を両手で押して隔壁を開通させること（上室液又は下室液は単独で使用しないこと）。
- ③ 隔壁開通後は上室と下室を交互に押して両液を十分に混合すること。

- 2) 外袋開封後はpHが上昇するため、速やかに調製し、使用すること。

(3) 使用前：

- 1) 隔壁が開通していることを必ず確認すること。
- 2) 使用に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）。

(4) 使用時：

原則閉鎖系にて使用し、ステンレス製ビーカー等の別容器に移し替えないで直接手術部位に使用すること。シリンジ又はシリンジに類似した洗浄器具を用いて洗浄する場合は、本剤を輸液ライン等から採取して手術部位に使用すること。

(5) 使用后：

使用後の残液は廃棄すること（保存剤を含有していないので、二次汚染のおそれがある）。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{19~21)}

アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液の一般症状及び行動、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及ぼす影響について検討した。ラットの一般症状及び行動試験において、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液の脳室内への急速投与により接触刺激反応の軽度亢進がみられたが、生理食塩液ではやや強く認められた。ラットの中枢神経系試験において、自発運動量の一過性の増加が認められたが、生理食塩液でも同程度に認められた。ウサギの自発脳波試験ではアートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液の急速灌流（側脳室一大槽灌流）による影響はみられなかったが、生理食塩液では発作波の発現及び脳波の平坦化が観察された。その他の試験項目においてアートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液による影響は認められなかった。

(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

概略の致死量^{22, 23)}

	動物種	性	概略の致死量 (mL/kg)	特記すべき所見
髄腔内投与 (24 時間髄腔 内灌流)	ラット	雄	アートセレブ： >170 生理食塩液： <170	アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液 170mL/kg を投与した 5 例のうち 1 例に大 量投与による物理的な影響と考えられる痙 攣、後肢運動失調を認めたが、投与終了 2 日 後には回復した。 生理食塩液では 170mL/kg を投与した 5 例の うち 2 例に痙攣がみられ、1 例は死亡した。 いずれの投与液も脳、脊髄などの神経組織 に影響はなかった。
静脈内投与	ラット	雄	アートセレブ： >200	なし
		雌	アートセレブ： >200	なし

(2) 反復投与毒性試験

① イヌ 1 週間持続髄腔内投与毒性試験²⁴⁾

アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液 10 及び 20mL/kg、生理食塩液 20mL/kg を 1 日量として雄イヌに 1 日 24 時間 1 週間持続髄腔内投与し、カテーテル留置術のみを実施したシャム群を対照に、その毒性について検討した。投与は術後 18~22 日から大槽より脊髄クモ膜下腔内に留置したカテーテルより行った。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液投与に起因する毒性変化は認められなかった。

以上の結果から、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液のイヌ 1 週間持続髄腔内投与による無毒性量は 20mL/kg と推察された。

② ラット 4 週間静脈内投与毒性試験²⁵⁾

アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液 50、100 及び 200mL/kg を雄ラットに投与速度 10mL/kg/min で 4 週間反復尾静脈内投与し、生理食塩液 200mL/kg を対照にその毒性を検討した。

一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査においてアートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液投与に起因する毒性変化は認められなかった。

以上の結果から、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液のラット 4 週間反復静脈内投与による無毒性量は 200mL/kg と推察された。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

局所刺激性²³⁾

ラット単回髄腔内投与毒性試験における脳、脊髄の病理組織学的検査の結果、脳、脊髄の神経組織に影響はみられず、局所刺激性はないと考えられた。

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）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間又は使用期限

販売名	容 器	使用期限	備 考
アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液	500mL ソフトバッグ入り	3 年	安定性試験結果に基づく

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

- ① 外袋は使用直前まで開封しないこと（薬液の pH 上昇を抑制するため、ガスバリア性のフィルムで包装している）。
- ② 包装内に水滴が認められるものや内容液が着色又は混濁しているものは使用しないこと。
- ③ 容器の目盛りはおよその目安として使用すること。
- ④ 使用に際しては感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具の消毒）
- ⑤ 使用後の残液は廃棄すること。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

(3) 調剤時の留意点について

- ① 外袋を開封する前にインジケーターの色を確認し、紫色の場合は使用しないこと。
- ② 万一、上室液と下室液の混合が起こっている場合や隔壁が白色化し（隔壁の溶着が剥離すると白色化する）、白色化部分が両室に通じている場合には使用しないこと。
- ③ 導入針はゴム栓の大きな○の穴にまっすぐ刺すこと。
- ④ 必ず下室を押して隔壁を開通すること。上室を押すと開通確認カバーが開かない。
- ⑤ 隔壁が開通していることを確認すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

500mL 20 袋 ソフトバッグ入り

7. 容器の材質

販売名	容量（形態）	容器	外袋	大袋
アートセレブ脳脊髄手術用 洗浄灌流液	500mL（ソフトバッグ）	バッグ：PE、ゴム 口部シール：PP、PET 吊り部カバー：PP	PE、 PP	PE

PE：ポリエチレン、PP：ポリプロピレン、PET：ポリエチレンテレフタレート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

9. 国際誕生年月日

2007 年 10 月 19 日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液	2007 年 10 月 19 日	21900AMX01763

11. 薬価基準収載年月日

2008 年 4 月 18 日

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

2015 年 3 月 30 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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。

14. 再審査期間

2007 年 10 月 19 日～2013 年 10 月 18 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、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

販売名	包 装	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
アートセレブ 脳脊髄手術用洗浄灌流液	500mL ソフトバッグ入り	118189001	3399500G1025	620006785

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Oka K, et al : Neurosurgery 1996 ; **38**(4) : 733-736
- 2) 伴 貞彦, 他 : 脳神経外科 1978 ; **6**(1) : 67-75
- 3) 塩原隆造, 他 : 日本脳神経外科学会第 45 回抄録集 1986 : p363
- 4) 編集／日本病院薬剤師会 : 病院薬局製剤 第 5 版, 薬事日報社 2003 : p225-226
- 5) 杉本 功, 他 : 日病薬誌 2001 ; **37**(1) : 154-157
- 6) 山口雅也, 他 : 薬剤学 2008 ; **68**(5) : 371-377
- 7) Davson H : Physiology of the cerebrospinal fluid, J & A Churchill Ltd 1967 : p33-54
- 8) Milhorat T H : Hydrocephalus and the cerebrospinal fluid, The Williams & Wilkins Company 1972 : p1-41
- 9) 塩原隆造, 他 : 新薬と臨牀 2007 ; **56**(9) : 1404-1456
- 10) 塩原隆造, 他 : 新薬と臨牀 2007 ; **56**(9) : 1458-1523
- 11) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (使用成績調査)
- 12) 西村益浩, 他 : 細胞 2008 ; **40**(6) : 254-257
- 13) Doi K, et al : Surgical Neurology 2006 ; **66**(6) : 565-572
- 14) Preston E, et al : J Neurosci Methods 2000 ; **94**(2) : 187-192
- 15) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (無麻酔無拘束ラットを用いた薬効薬理試験)
- 16) Morioka Y, et al : Biol Pharm Bull 2011 ; **34**(5) : 688-698
- 17) Doi K, et al : J Toxicol Sci 2009 ; **34**(5) : 511-518
- 18) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (ラット側脳室-大槽灌流における排泄試験)
- 19) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (脳室投与における一般薬理試験)
- 20) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (髄腔内灌流投与によるウサギの自発脳波およびイヌの呼吸・循環に及ぼす影響に関する試験)
- 21) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (一般薬理試験)
- 22) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (ラットにおける単回髄腔内投与毒性試験)
- 23) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (ラットを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験)
- 24) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (ビーグル犬を用いた脳脊髄クモ膜下腔投与による 1 週間持続投与毒性試験)
- 25) ㈱大塚製薬工場 : 社内資料 (ラットを用いた反復静脈投与度毒性試験)

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

アートセレブ操作方法

混合方法（必ず混合すること）

必ず下室を押して隔壁を開通すること。上室を押すと開通確認カバーが開かない。

