審議結果報告書

平成 19 年 9 月 18 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液

[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない

[申 請 者] 株式会社大塚製薬工場

[申請年月日] 平成 18 年 6 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当にしないとされた。

審査報告書

平成 19 年 8 月 14 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] アートセレブ脳手術用洗浄灌流液（アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液に変更予定）
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申 請 者] 株式会社大塚製薬工場
- [申請年月日] 平成 18 年 6 月 28 日（医薬品製造販売承認申請）
- [剤型・含量] 別紙
- [化学構造] 医療用配合剤のため該当しない
- [申請区分] 医療用医薬品（1-2）新医療用配合剤
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第二部

別紙

	配合目的	規 格	成 分	分 量	容 量
上室液	有効成分	日 局	ブドウ糖	0.305 g	150 mL
	有効成分	日 局	塩化ナトリウム	1.200 g	
	有効成分	局外規	塩化マグネシウム	0.110 g	
	有効成分	日 局	塩化カルシウム水和物	0.085 g	
	溶 剤	日 局	注射用水	適 量	
下室液	有効成分	日 局	炭酸水素ナトリウム	0.970 g	350 mL
	有効成分	日 局	塩化ナトリウム	2.375 g	
	有効成分	日 局	塩化カリウム	0.065 g	
	有効成分	局外規	リン酸二水素カリウム	0.075 g	
	溶 剤	日 局	注射用水	適 量	
計					500 mL

審査結果

平成 19 年 8 月 14 日

- [販 売 名] アートセレブ脳手術用洗浄灌流液（アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液に変更予定）
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申 請 者] 株式会社大塚製薬工場
- [申請年月日] 平成 18 年 6 月 28 日（医薬品製造販売承認申請）

[審査結果]

第 相試験では、アートセレブ脳手術用洗浄灌流液（以下、「本剤」）の使用時に、穿頭・開頭手術患者及び神経内視鏡手術患者において、手術が問題なく終了することが確認され、術野の洗浄、清明な視野の確保等の性能評価を基にした総合判定により、本剤の有効性は示されたと判断した。安全性について、臨床試験で認められた悪寒等の有害事象は重篤なものではなく、添付文書において適切に情報提供がなされたことから、製造販売後の十分な情報収集は必要であるが、臨床使用における問題はないと判断した。また、提出された資料に基づき、脊髄疾患の手術時の洗浄も適応とすることは可能であると判断した。

なお、使用時の隔壁未開通での投与防止、既承認の二槽バッグ製剤との取り違い防止を目的とした一次包装等による対応に加え、臨床現場への適切な情報提供活動が必要であると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・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

[用法・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	4000 mL
脊髄疾患手術	3000 mL

審査報告(1)

平成 19 年 7 月 13 日

・申請品目

[販売名]	アートセレブ脳手術用洗浄灌流液
[一般名]	医療用配合剤のため該当しない
[申請者]	株式会社大塚製薬工場
[申請年月日]	平成 18 年 6 月 28 日(医薬品製造販売承認申請)
[申請時効能・効果]	頭蓋・脊髄腔内の洗浄及び灌流
[申請時用法・用量]	頭蓋・脊髄腔内の洗浄及び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、下記の量を目安として適量を使用する。なお、術式及び手術時間等により適宜増減する。 穿頭・開頭手術 50～8750mL 神経内視鏡手術 350～4000mL

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アートセレブ脳手術用洗浄灌流液(以下、「本剤」)は、株式会社大塚製薬工場が開発した頭蓋及び脊髄腔内の洗浄灌流液である。現在、頭蓋・脊髄腔内の洗浄・灌流としての効能・効果を有する製剤はないため、生理食塩液、乳酸リンゲル液又は院内で調製された人工髄液が洗浄灌流液として使用されているが、人体の髄液にできるだけ近い人工髄液を用いることが望ましいとされている。院内で調製された人工髄液には、製剤の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調製する等の問題があり、簡便な操作で無菌的な混合調製が行える製剤の市販化が望まれている。本剤はヒト正常脳脊髄液の成分である Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 P 等の電解質並びにブドウ糖を含有し、pH をヒト正常脳脊髄液に近い約 7.3 とした製剤であり、本剤の容器には簡便な操作で無菌的に混合調製できる二槽バッグを採用した。

本剤の処方、1995 年に考案され、非臨床試験実施の後、臨床試験として第 Ⅰ 相試験、第 Ⅱ 相試験が実施された。今般、これらの試験成績に基づき承認申請がなされた。

2007 年 7 月現在、本剤は、海外での承認申請、承認取得及び販売は行われていない。同種同効薬はなく、頭蓋及び脊髄腔内の洗浄灌流液は、国内外ともに市販されていない。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

< 提出された資料の概略 >

(1) 原薬

原薬は、日本薬局方(以下「日局」)「ブドウ糖」、日局「塩化ナトリウム」、日本薬局方外医薬品規格(以下「局外規」)「塩化マグネシウム」、日局「塩化カルシウム」、日局「炭酸水素ナトリウム」、日局「塩化カリウム」及び局外規「リン酸二水素カリウム」であり、溶剤として日局「注射用水」を用いる。

原薬の製造方法及び安定性については、原薬等登録原簿により審査を行った結果、いずれも妥当であると判断した。

(2) 製剤

本剤は、水性の脳手術用洗浄灌流液であり、上室液（ブドウ糖、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム及び塩化カルシウム）並びに下室液（炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム及びリン酸二水素カリウム）からなる二槽バッグ製剤である。塩化カルシウム及び塩化マグネシウムと炭酸水素ナトリウム及びリン酸二水素カリウムを同じ溶液に配合した場合には難溶性の塩を生じるため、各々を二槽バッグの上室と下室に分離して配合した。ブドウ糖は、弱酸性で比較的安定であることから、pH が約 4.4 である上室に配合した。塩化ナトリウム及び塩化カリウムは、他の原薬との配合変化がないため、開発初期には下室に配合した。非臨床試験には開発初期の製剤を用いた。しかしながら、開発初期の製剤では上室液の浸透圧比が極めて低く（約 0.1）、上室液が単独で投与された場合、重篤な副作用が発現する可能性が危惧されたので、臨床試験用製剤（申請製剤）では下室液に配合した塩化ナトリウムの一部を上室液に配合し、上室液及び下室液の浸透圧比がともに約 1.0 となるように製剤処方を変更した。混合液の成分及び分量に変更はない。なお、一次容器（二槽バッグ）は既承認の末梢静脈栄養剤であるアミノフリード®と同一の容器であり、日局一般試験法「プラスチック製医薬品容器試験法」のポリエチレン製又はポリプロピレン製水性注射剤容器の規格に適合する [redacted] フィルム [redacted] を用いる。また、ゴム栓は、日局一般試験法「輸液用ゴム栓試験法」に適合するゴム栓を用いる。二次容器には、二酸化炭素の放出による下室液の pH 上昇を防止するため、気体非透過性フィルムを用いる。

製造工程の概略は、以下のとおりである。上室液は、調製タンクに注射用水を入れ、攪拌しながら、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化ナトリウム及びブドウ糖を加えた後、注射用水を加えて所定調製液量に合わせ、 [redacted] フィルター（孔径：0.2 μ m）でろ過して調製する。下室液は、調製タンクに注射用水を入れ、攪拌しながら、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び炭酸水素ナトリウムを加えた後、注射用水を加えて所定調製液量に合わせ、 [redacted] フィルター（孔径：0.2 μ m）でろ過して調製する（第一工程、調製ろ過工程）。 [redacted] フィルム製容器の下室に下室液を充てんし、栓体で密封する。上室に上室液を充てんし、密封する（第二工程、充てん工程）。充てんした容器をオートクレーブにて [redacted] 、 [redacted] 分間の設定で最終滅菌を行う（第三工程、滅菌工程）。気体非透過性フィルムで包装 [redacted] する（第四工程、包装工程）。全ての工程が重要工程であり、各工程における工程管理項目及び管理値を設定した。

製剤の規格及び試験方法は、上室液について、性状（色調及び澄明性並びに浸透圧比）、確認試験（ブドウ糖、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩及び塩化物）、pH、純度試験（重金属及び 5-ヒドロキシメチルフルフラール類）、不溶性異物、採取容量並びに含量（ブドウ糖、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム及び塩素）が設定されている。下室液

について、性状（色調及び澄明性並びに浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、カリウム塩、塩化物、リン酸塩及び炭酸水素塩）、pH、純度試験（重金属及びヒ素）、不溶性異物、採取容量並びに含量（ナトリウム、カリウム、塩素、リン酸及び炭酸）が設定されている。混合液について、エンドトキシン、無菌性及び不溶性微粒子が設定されている。

安定性試験は、パイロットスケールで製造した3ロット(苛酷試験は1ロット)を用いて、長期保存試験（25℃、60%RH、36ヵ月、外装包装/ダンボール箱入り、上室液、下室液及び混合液）、加速試験（40℃、25%RH以下、6ヵ月、外装包装/ダンボール箱入り、上室液、下室液及び混合液）並びに苛酷試験（2000lux（D65 昼光色蛍光灯曝光）29日、外装包装、上室液及び下室液）が実施された。また、長期保存試験における保存開始時、12ヵ月及び36ヵ月保存した検体を用いて混合液の安定性試験及び外袋開封後の安定性試験（下室液）が実施された（保存条件は長期保存試験と同じ）。試験項目は、性状（色調及び澄明性並びに浸透圧比）、確認試験（ブドウ糖、ナトリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩及び塩化物）、pH、純度試験（重金属、ヒ素及び5-ヒドロキシメチルフルフラール類）、エンドトキシン、無菌性、不溶性異物、不溶性微粒子並びに含量（ブドウ糖、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム及び塩素）（以上、上室液）、性状（色調及び澄明性並びに浸透圧比）、確認試験（ナトリウム塩、カリウム塩、塩化物、リン酸塩及び炭酸水素塩）、pH、純度試験（重金属及びヒ素）、エンドトキシン、無菌性、不溶性異物、不溶性微粒子並びに含量（ナトリウム、カリウム、塩素、リン酸及び炭酸）（以上、下室液）、エンドトキシン、無菌性、不溶性異物及び不溶性微粒子（以上、混合液）並びに水分損失である。長期保存試験及び加速試験ではすべての試験項目が測定され、苛酷試験ではこれらの試験項目から、純度試験（重金属及びヒ素）、エンドトキシン並びに無菌性（以上、上室液及び下室液）を除いた試験項目が測定された。また、長期保存試験の検体（保存開始時、12ヵ月及び36ヵ月保存時）を用いた混合液の安定性試験では、性状（色調及び澄明性並びに浸透圧比）、pH、純度試験（5-ヒドロキシメチルフルフラール類）、不溶性異物、不溶性微粒子並びに含量（ブドウ糖、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素、リン酸及び炭酸）が測定され、外袋開封後の安定性試験では、pH及び炭酸含量が測定された。

長期保存試験では、5-ヒドロキシメチルフルフラール類及び水分損失が経時的に増加したが、その他の試験項目については明確な変化は認められなかった。加速試験においても同様の変化が認められ、5-ヒドロキシメチルフルフラール類の増加量は長期保存試験よりも大きかったが、その他の試験項目については明確な変化は認められなかった。苛酷試験（曝光）では光による影響は認められなかった。長期保存試験の検体を用いた混合液の安定性試験では、いずれの検体においても同程度のpHの上昇（■時間後：■）及び炭酸含量の低下（■時間後：■%）が認められた。外袋開封後の安定性試験でも、いずれの検体（下室液）においても同程度のpHの上昇（■時間後：■）及び炭酸含量の低下（■時間後：■%）が認められた。

本剤との配合が予想される市販製剤について、本剤を対照として配合変化試験が実施され、外観及びpHを試験項目とした。塩酸パペリン注射液では配合後24時間で白色の沈殿を認めた。ピスコリン注25%、ノボヘパリン注1000、ウロナーゼ24万、硫酸アミカシン注射液「萬有」200mg、トブラシン注90mg、ゲンタシン注及びパニマイシン注射液では外観に変化

は認められなかった。すべての配合試験における pH の変化については対照との間に明確な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤は室温で 36 ヶ月間は安定であると判断した。

< 審査の概略 >

機構は、混合液のエンドトキシン濃度の規格値 (■ EU/mL 未満) は、実測値を大きく上回っていることから、エンドトキシンが脳組織に及ぼす影響も踏まえた上で、実測値に基づいて再検討するよう求めた。

申請者は、エンドトキシンを脊髄腔内に投与すると静脈内投与に比べ強い発熱活性を示すとの報告 (J. Pharmacobio-Dyn;9:722-8. 1986) を考慮し、混合液のエンドトキシン濃度の実測値を踏まえた規格値 (■ EU/mL 未満) に変更すると回答した。

機構は、本剤の規格としての浸透圧比、pH 及び炭酸含量について実測値に基づき設定することを求めたところ、申請者は適切に対応した。

機構は、本剤は二槽バッグ製剤であることから、隔壁未開通で下室液のみ投与した場合の患者への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。下室液の pH (約 7.3)、浸透圧比 (約 1.0) は混合液とほぼ同じであるが、カリウムは下室液のみに配合されており、マグネシウム、カルシウム及びブドウ糖は含まれていない。下室液のカリウム濃度は混合液に比べて高くなるが、乳酸リンゲル液や Elliotts B solution (抗癌剤の髄腔内投与時の希釈液、国内未承認) と同程度であり、これに起因して何らかの障害が発現する可能性は低いと考える。現在、穿頭・開頭手術時の洗浄液として使用されている生理食塩液には、本剤の下室液と同様にマグネシウム、カルシウム及びブドウ糖が含まれていないが、それに起因すると考えられる障害が起こったという報告はない。ただし、カルシウムを含まない灌流液でイヌの脳室を灌流すると、血圧上昇や血管運動反射の亢進が認められたとの報告 (J Physiol 110:319-29, 1950) がある。したがって、本剤の下室液のみを投与した場合、神経内視鏡手術時に、血圧上昇、血管運動反射の亢進などの可能性はあるものの、下室液の pH 及び浸透圧は混合液と同じであること、及びヒトの髄液成分以外の成分は投与されないことから、その影響は小さいと考える。

機構は、本剤は容器の構造上、隔壁未開通の状態でもバッグからの洗浄灌流液の排出が物理的に可能なこと、及び使用方法として懸架することなくシリンジ等に洗浄灌流液を採取する可能性も考えられることから、申請者の隔壁未開通防止対策 (懸架孔のプラスチック製カバー) の効果について考察し、更なる対策の必要性について見解を示すことを求めた。

申請者は、以下のように回答した。手術室において本剤を使用する場合には、本剤を手術用医療機器の専用ラインに接続した上で (閉鎖系) 懸架して使用すると考えられるので、懸架孔にカバーを設ける隔壁未開通防止対策は効果的な方法であると考え。隔壁の開通を確認せずに隔壁未開通のまま懸架孔のカバーを取り除いて懸架する可能性を完全には否定できないが、臨床現場に対して本剤の適正な使用方法に関する情報提供を行うことで、その可能性は低下すると考える。また、現状では、洗浄灌流液を懸架せずにピーカー等に移し、スポイド等で採取して使用 (開放系) している医療機関もあるが、本剤は安定性の問題から原則的に閉鎖系で使用する必要があるため、脳神経外科医及び手術室の看護師に対し、閉鎖系で

の使用に関する情報提供及び啓蒙活動を行う予定である。

機構は、本剤の使用方法を原則的に閉鎖系とすることで懸架が促され、隔壁未開通での使用を防ぐ旨の説明については、開放系で使用される可能性は否定できないと考えるので、やむを得ず開放系で使用されうる状況を説明した上で、その必要性及び開放系での使用を防ぐための注意喚起について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤をやむを得ず開放系で使用する状況として、短時間に大量の洗浄液を必要とする緊急の穿頭・開頭手術や術中の大量出血などが想定される。このような緊急の場合に限定して、本剤を開放系で使用することを認めることはやむを得ないとし、開放系で使用する場合については、「重要な基本的注意」で注意喚起する。

機構は、外袋開封後及び上下室の混合後において、シバリングを予防するために加温することが本剤の液性に及ぼす影響についてデータを基に説明した上で、医療従事者にどのように情報を提供するのか尋ねた。

申請者は、加速試験成績から未開封状態での加温で二酸化炭素の放出による pH の上昇が認められなかったこと、及び開封後の加温により経時的に pH の上昇が認められたことを踏まえて、医療従事者に対しては、シバリング予防のために外袋を開封しない状態で体温程度に加温してから開封して閉鎖系にて使用する旨を、添付文書の「重要な基本的注意」及び「適用上の注意」において注意喚起すると回答した。

機構は、以上の回答を了承し、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間の設定は妥当であると判断した。また、製造販売後、誤投与防止のため適切な情報提供等が必要であると考え。(4.臨床に関する資料(7)他の二槽バッグ製剤との取り違いによる医療事故の防止について参照)

3. 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 効力を裏付ける試験

1) 培養脳細胞の細胞障害性 (4.2.1.1-1~7)

ラット胎児脳細胞又はヒト胎児アストロサイトをを用いた評価

ラット初代培養系胎児脳細胞又は継代培養したヒト胎児アストロサイトを本剤、生理食塩液又は乳酸リンゲル液に曝露後、正常培地中で培養し、形態学的変化、ローダミン123取込み活性(ミトコンドリア活性)、³H-デオキシ-D-グルコース(³H-DG)取込み活性(細胞膜の機能)及び³H-チミジン取込み活性(細胞核への影響)を検討した。また、本剤処方中のHCO₃⁻及びブドウ糖の配合意義を検討した。

本剤曝露後の細胞形態は、いずれの細胞でも正常培養との差は認められなかったが、生理食塩液及び乳酸リンゲル液を曝露したラット胎児脳細胞、生理食塩液を曝露したヒト胎児アストロサイトでは、細胞数の減少及び細胞の変形が認められた。本剤曝露後のローダミン123、³H-DG及び³H-チミジン取込み活性は、ラット胎児脳細胞において、いずれも生理食塩液及び乳酸リンゲル液曝露後より高く、ヒト胎児アストロサイトでは生理食塩液曝露後より高かった。

ラット胎児脳細胞を用いた試験において、重炭酸無添加では、添加時と比較してローダミン123、³H-DG及び³H-チミジン取込み活性が低下し、ヒト胎児アストロサイトを用いた試験において、³H-チミジン取込み活性が低下した。ブドウ糖については、無添加あるいは0.80g/Lへの増量によるこれらの取り込み活性への影響は少なかった。

ヒト胎児アストロサイトにおける細胞核の形態に対する影響の評価

ヒト胎児アストロサイトにおいて、本剤の曝露により一部の細胞で核に変形が認められたが、クロマチンの網目構造は維持されていた。一方、生理食塩液や乳酸リンゲル液の曝露により核の変形及びクロマチンの凝縮が認められた。

本剤、生理食塩液及び乳酸リンゲル液によりヒストンのリン酸化の亢進が認められたが、本剤曝露後の変化は、生理食塩液及び乳酸リンゲル液曝露後より小さかった。このヒストンのリン酸化に対する影響の違いが、各被験液の細胞核の形態に及ぼす影響の相違の原因と考えられた。

2) 脳切片標本の電氣的活動に及ぼす影響 (4.2.1.1-8)

クレブス重炭酸液で灌流したHartley系雄性モルモット(5~12週齢)の脳(海馬)切片標本を用いて、本剤に含まれるブドウ糖、 HCO_3^- 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 及びPが集合電位に及ぼす影響、並びに本剤、生理食塩液及び乳酸リンゲル液が集合電位に及ぼす影響を検討した。灌流液を被験液に変更し、本剤の組成のうち、ブドウ糖、 HCO_3^- 、 K^+ 、 Ca^{2+} 及びPのいずれかを無添加とした場合には、灌流中に集合電位の振幅に著しい低下が認められ、 Mg^{2+} を無添加とした場合には、振幅の増大と異常波形が認められた。これに対し、各成分を本剤と同一濃度とした場合には、異常波形は見られず、振幅は40%以上に維持された。また、灌流液を本剤に変更した場合には安定した集合電位が得られたのに対し、生理食塩液では振幅が著しく低下し、乳酸リンゲル液では振幅の増大と異常波形が認められた。

3) ラット側脳室-大槽灌流における検討 (4.2.1.1-9~10)

塩化ツボクラリンの持続投与により非動化したSD系雄性ラット(7~10週齢、各群8~10例)を用いて、本剤の側脳室-大槽灌流(注入測:側脳室、排出測:大槽)が自発脳波に与える影響を乳酸リンゲル液及び生理食塩液と比較検討した。側脳室-大槽灌流を4時間行ったところ、本剤及び乳酸リンゲル液では灌流開始1時間後から速波成分が増加したが、棘波等の突発性異常脳波はみられなかった。一方、生理食塩液では灌流開始1時間後から9例中7例では低振幅速波化した後速波成分が消失し、他の2例ではてんかん様の異常脳波が出現した後速波成分がほぼ消失した。なお、各周波数帯域別のpowerには、灌流初期における低振幅化と経時的な速波成分の消失を反映すると考えられる変化が認められた。

無麻酔無拘束下のSD系雄性ラット(7~10週齢、各群5例)を用いて、本剤、乳酸リンゲル液及び生理食塩液による長時間(68時間)の連続側脳室-大槽灌流(注入測:側脳室、排出測:大槽)が睡眠・覚醒リズム等に及ぼす影響について比較検討した。本剤及び乳酸リンゲル液では行動及び皮質脳波に特異的な異常はみられなかったが、生理食塩液では全例に持続性のある痙攣発作と突発性異常脳波が認められ、睡眠・覚醒リズムの判定ができなかった。その他の群の睡眠・覚醒リズム(明期:48~58時間、暗期:58~68時間+2時間)については、本剤及び乳酸リンゲル液の明期の覚醒期出現率がシャム群(側脳室-大槽灌流なし)に比し高い傾向が示された。また、乳酸リンゲル液の明期の逆説睡眠期出現率がシャム群に比し有意に

低かった。

4) ラット脳創傷洗浄における検討 (4.2.1.1-11 ~ 13)

脳神経外科手術における創傷を想定して、SD系雄性ラット(7~9週齢、各群8例)に作製した脳創傷を本剤、乳酸リンゲル液又は生理食塩液で洗浄し、各洗浄液が創傷部の浮腫に及ぼす影響を比較検討した。浮腫は脳切片の比重、脳血管透過性は静脈内投与したエバンスブルーの血管内から脳組織への漏出、脳組織の細胞障害の程度はTTC染色性(生細胞中のミトコンドリア酵素により赤色を呈する)を指標に検討した。いずれの試験物質を洗浄液として用いた場合においても、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が示された。しかし、本剤による洗浄時の創傷部の比重は、乳酸リンゲル液及び生理食塩液による洗浄時に比し有意に大きい値を示した。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が示された。しかし、本剤による洗浄時の創傷部の脳血管透過性は、乳酸リンゲル液による洗浄時に比して有意に低く、生理食塩液による洗浄時に比して低い傾向を示した。創傷部のTTC染色性は、生理食塩液及び乳酸リンゲル液による洗浄時に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。本剤による洗浄時の創傷部のTTC染色性は、乳酸リンゲル液及び生理食塩液による洗浄時に比して有意に高かった。

5) pH変化が生体に及ぼす影響 (4.2.1.1-14 ~ 20)

ラット胎児脳細胞を用いた評価

ラット初代培養系胎児脳細胞を用いて、本剤の重炭酸濃度の変更によるpH変更品で曝露した後のローダミン123取込み活性及び³H-チミジン取込み活性について検討したところ、pH6.8~8.2では、pH変化による影響はほとんどみられなかった。しかし、HCO₃⁻を除いた製剤(pH4.8)及び生理食塩液(pH4.5)では活性の大幅な低下が認められ、培養脳細胞に障害を与えたものと推察された。一方、培養環境のCO₂濃度の変更(0.1~17.6%)により本剤のpHを変更した場合は、pH7.4(5%CO₂)と比較して、pH9.0までのアルカリ側曝露では³H-チミジン取込み活性にほとんど影響は認められなかったが、pH6.9(17.6%CO₂)では、一過性の活性低下が認められた。

モルモット脳切片標本を用いた評価

Hartley系雄性モルモット(5~8週齢)の脳(海馬)切片標本(各群10例)において、灌流環境のCO₂濃度の変更(0.6~17.6%)によりpHを変更した本剤の灌流により、集合電位の振幅が40%未満に低下した例は、pH7.4(灌流環境:5%CO₂)ではみられなかったのに対し、pH6.9、7.8及び8.2(同:17.6、1.6及び0.6%)では10例中3例、5例及び3例にみられ、pH変化が集合電位に影響を及ぼすと考えられた。

ラット及びウサギ自発脳波に及ぼす影響

塩化ツボクラリンの持続投与により非動化したSD系雄性ラット(7~11週齢、各群5例)を用い、側脳室-大槽灌流を行った結果、自発脳波に及ぼす影響について、本剤(pH7.2)による灌流時と外気との平衡化によりpHを調整した本剤(6.8、7.8、8.2及び8.9)による灌流時との間に差はなく、pH変化による影響は認められなかった。

ガラミンの持続投与により非動化した日本白色種雄性ウサギ(12~24週齢、各群4例)を用い、側脳室-大槽灌流を行った結果、自発脳波に及ぼす影響について、シャム群(灌流なし)

と本剤 (pH7.2) による灌流時、外気との平衡化によりpHを調整した本剤 (pH6.8、8.2及び8.9) による灌流時の間に差はなく、pH変化による影響は認められなかった。また、同様に非動化した日本白色種雄性ウサギ (12~22週齢、各群4例) を用いて、本剤 (pH7.2)、上記と同様にpHを調整した本剤 (pH6.8)、高温下で保存した本剤 (pH8.9)、又はNaHCO₃ を139mEq/Lとして高温下で保存した本剤 (陽性対照：pH8.2) により側脳室-大槽灌流を行い、脳脊髄液 (CSF) 及び脳細胞外液 (ISF) のpHを測定した。CSF-pHはいずれも灌流液のpHに近い値に変化したが、ISF-pHについては、pH7.2、6.8又は8.9の本剤による灌流では、差が認められなかった。自発脳波にもpH変化による影響は認められなかった。一方、陽性対照では、ISF-pHは他の灌流液に比べて大きく上昇し、他の被験薬による灌流時とは異なり、血圧の上昇、心拍数の減少傾向、心電図異常 (陰性T波、期外収縮及び心室性頻拍) もみられた。その後、異常脳波も発現した。本剤については、pH変化が6.8~8.9の範囲では、CSF-pHは変化するがISF-pHには影響せず、自発脳波や循環器系に影響を及ぼさないと考えられた。

(2) 副次的薬理試験

該当する試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 一般症状及び行動に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

Wistar系雄性ラット (9週齢、各群3~4例) に本剤又は生理食塩液0.2mL/bodyを20分間で脳室内に投与した。本剤投与群で3例中1例に接触刺激反応の軽度な亢進が投与10分より終了直後まで認められた。一方、生理食塩液投与群では、4例全例に落ち着きのなさ、接触刺激反応と疼痛反応の軽度又は中等度亢進が投与10分より終了直後まで認められた。このうち1例では、投与終了直後に間代性痙攣が発現した。

2) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1、4.2.1.1-19)

Wistar系雄性ラット (8~10週齢、各群6例) に本剤又は生理食塩液0.2mL/bodyを20分間で脳室内投与した。本剤はペントバルビタール麻酔、電撃痙攣及びベンチレンテトラゾール痙攣に影響を及ぼさなかった。自発運動量については、本剤及び生理食塩液投与群において投与終了30分後まで一過性の増加がみられたが、その後減少した。体温については、本剤投与群では投与30分後と60分後において生理食塩液投与群に比べ高値を示したが、前値からの変化は0.3以内であり、体温上昇作用はないと考えられた。また、非動化日本白色種雄性ウサギ (12~24週齢、各群4例) に、本剤又は生理食塩液10mL/kgを1時間で側脳室-大槽灌流し、自発脳波に及ぼす影響を検討したところ、本剤投与群では影響はみられなかったが、生理食塩液投与群では灌流開始30分に4例中1例で皮質脳波に発作波 (棘徐波結合) が発現し、その他の1例では灌流中に、2例では灌流終了後に脳波の平坦化がみられた。

3) 自律神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

本剤又は生理食塩液の終濃度が1、3又は10%となるように栄養液に添加し、ウサギ回腸 (日本白色種雄ウサギ、12週齢、各群6例) の自動運動及びモルモット摘出回腸 (Hartley系雄モルモット、8~10週齢、各群6例) のアセチルコリン、ヒスタミン収縮に対する作用を検討したが、本剤はこれらに影響を及ぼさなかった。消化管平滑筋に直接作用するバリウム収縮に対

して、本剤は1及び3%で影響を及ぼさなかったが、10%では生理食塩液に比べ8.7%収縮を増大した。しかしながら、この変化は軽度であったことから、消化管平滑筋に対する直接作用はないと考えられた。

4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-2)

麻酔下の雄性ビーグル犬 (10~18月齢、各群4例) に、本剤又は生理食塩液20mL/kgを1時間で脳脊髄クモ膜下灌流法により灌流した。呼吸数、1回換気量、分時換気量、平均血圧、心電図、心拍数及び大腿動脈平均血流量のいずれに対しても本剤の影響は認められなかった。

5) 消化器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

Wistar系雄性ラット (8~9週齢、各群6例) において、本剤又は生理食塩液0.2mL/bodyを20分間で脳室内投与したが、炭末輸送能に本剤の影響は認められなかった。

6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

Wistar系雄性ラット (9週齢、各群6例) において、本剤又は生理食塩液0.2mL/bodyを20分間で脳室内投与したが、尿量及び尿中 Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 排泄に本剤の影響は認められなかった。

(4) 薬力学的薬物相互作用

該当する試験成績は提出されていない。

< 審査の概略 >

機構は、本剤の組成の設定根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の組成は、多くの論文にヒト脳脊髄液組成として引用されている公表論文 (J.&A.Churchill Ltd. p.33-54, 1967) を基に、その他の公表論文 (The Williams & Wilkins Company p.1-41, 1972) も参考にして、電解質組成 (Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 及び P) とブドウ糖濃度を設定した。なお、尿素などの体内産生物は配合していない。また、乳酸は、代謝された後に HCO_3^- として緩衝能を発揮すること、化膿性髄膜炎では髄液中の乳酸濃度が増加しているため人工脳脊髄液として不適當であると報告 (脳神経外科; 6(1) 67-75, 1978) されていることから配合していない。また、 Br^- は、脳脊髄液における役割が明らかではなく、体内に蓄積してしばしば慢性中毒を起こすことから配合していない。pH 及び浸透圧比については、それぞれ約 7.3 と約 1 に設定した。

なお、各成分の配合意義は *in vitro* 試験において、本剤と HCO_3^- 、ブドウ糖、 K^+ 、 Ca^{2+} 、P 又は Mg^{2+} を無添加とした場合や、 HCO_3^- 濃度を増減した場合の脳細胞又は組織の機能に及ぼす影響を検討した。さらに、各試験系において、本剤と生理食塩液及び乳酸リンゲル液を比較し、対照薬に対する本剤の有用性が確認された。

機構は、各成分の配合量の意義については、多くの成分で添加と無添加の比較しかされていないことから、十分に示されたとは言い難いが、薬理試験成績から、本剤が対照薬と比較して、臨床において安全性に関わる問題を引き起こす可能性が低い製剤であることは推定できると判断した。

() 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

SD系雄性ラットにプローブを留置して作成した側脳室-大槽灌流（注入測：側脳室、排出測：大槽）モデルを用いた薬物動態試験が実施された。被験物質として、本剤、 ^{14}C -イヌリン又は ^{14}C -グルコースで標識した本剤が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

非標識の本剤でラット側脳室-大槽灌流を24時間行ったとき、灌流排出液中の K^+ 、 Na^+ 及び Cl^- 濃度は、灌流開始から終了まで、本剤及びラット脳脊髄液中の電解質濃度付近の値を示し、電解質出納は、それぞれ102、105及び100%であった。血液中 K^+ 、 Na^+ 及び Cl^- 濃度についても灌流開始前から終了までほぼ一定であった。

^{14}C -グルコースで標識した本剤を用いて1時間、引続き非標識の本剤を用いて側脳室-大槽灌流を23時間行ったとき、灌流排出液中のグルコース濃度は灌流開始時より徐々に低下し、灌流5時間以降は本剤とラット脳脊髄液中のグルコース濃度の中間値となった。これは、本剤のグルコース濃度がラットの脳脊髄液中グルコース濃度より少し低いためであり、グルコース出納は125.2%であった。また、 ^{14}C -グルコースの96.4%が灌流液より消失し、非標識グルコースが灌流排出液に回収された。

(2) 分布 (4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

^{14}C -イヌリンで標識した本剤による6時間の側脳室-大槽灌流終了時の全身オートラジオグラフィにおいて、脳脊髄液腔内全域及び脳内、鼻腔の篩状板、及び膀胱に放射能が認められたことから、灌流液の一部は血液を介して膀胱に移行すると考えられたものの、本剤による灌流は確認された。 ^{14}C -グルコースで標識した本剤による6時間の側脳室-大槽灌流終了時の全身オートラジオグラムでは、 ^{14}C -グルコース由来の放射能が脳脊髄液腔全域、鼻腔内の篩状板、脳脊髄の実質及びハーダー腺への分布が認められた。

(3) 代謝

該当する試験成績は提出されていない。

(4) 排泄 (4.2.2.5-1)

^{14}C -グルコースで標識した本剤を用いて1時間、引続き非標識の本剤を用いて側脳室-大槽灌流を23時間行ったとき、灌流開始から24時間後までに、注入放射能の71.9%が呼気中、4.2%が尿中へ排泄され、灌流排出液中へは6.7%が回収された。

< 審査の概略 >

機構は、ラット脳槽灌流モデルを用いた検討において、本剤中の電解質組成のうち、 K^+ 、 Na^+ 及び Cl^- のみを検討した理由について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。ラット脳槽灌流モデルにおける本剤の注入及び回収速度は同一であり、脳脊髄液の血中への移行は生理的な範囲であると推察された。したがって、灌流排出液及び血液中の電解質の検討は、血中濃度より低濃度に処方されている K^+ 、本剤に最も多く配合されている Na^+ 及び Cl^- について行った。

機構は、以上の回答を了承し、提出された非臨床薬物動態試験成績については特段の問題はないと判断した。

() 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤はヒト脳脊髄液と類似した pH、ブドウ糖濃度及び電解質組成を有する配合剤であり、新規成分を含有しないことから、本剤の毒性試験としては髄腔内及び静脈内投与による単回投与毒性試験並びに反復投与毒性試験が実施されている。なお、局所刺激性については単回髄腔内投与試験における脳及び脊髄の病理組織学的検査によって評価されている。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験として、ラットを用いた髄腔内及び静脈内投与試験が実施された。

1) ラットを用いた単回髄腔内投与試験 (4.2.3.1-1)

雄性ラットの左脳背側部にカテーテルを挿入し、注入した被験液を右脳背側部硬膜の小切開部から排出するモデルを用い、カテーテル留置術のみを施したシャム群を対照として、本剤(50及び170mL/kg)及び生理食塩液(170mL/kg)を24時間髄腔内灌流(50mL/kg:2.1mL/kg/hr相当、170mL/kg:7.1mL/kg/hr相当)した。本剤投与群において死亡はみられず、概略の致死量は170mL/kgを上回るものと判断された。本剤の170mL/kg群では自発運動の減少、立毛及び眼瞼下垂に加え、1/5例で痙攣、呼吸促迫、自咬及び後肢運動失調が観察された。これらの症状は、痙攣がみられた1例を除いて投与終了1時間後までに回復し、また痙攣の発症例においても投与終了2日後にはすべて回復した。一方、生理食塩液投与群では本剤の170mL/kgとほぼ同様の症状が観察されたが、1/5例が痙攣の後に呼吸困難を呈し死亡した。また、痙攣を生じた他の1例では投与終了7日後においても呼吸促迫が認められた。剖検では、シャム群を含めたすべての群で術部の肉芽形成が認められ、生理食塩液投与群では、死亡例で肺の点状出血、及び痙攣後に呼吸促迫が観察された例で肺に灰白色巣が認められた。病理組織学的検査においては、生理食塩液投与群の死亡例で大脳実質に軽微な出血がみられたが、シャム群を含む各群の生存例では術部に限局性の髄膜炎が観察されたほかには、大脳、小脳、延髄及び脊髄に明らかな変化は認められなかった。

2) ラットを用いた単回静脈内投与試験 (4.2.3.1-2)

雌雄ラットに本剤(200mL/kg)又は生理食塩液(200mL/kg)を10mL/kg/minの速度で静脈内投与した。本剤投与に起因する異常は認められず、本剤の概略の致死量は200mL/kgを上回るものと判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、イヌを用いた1週間持続髄腔内投与試験及びラットを用いた4週間静脈内投与試験が実施された。

1) イヌを用いた1週間持続髄腔内投与試験 (4.2.3.2-1)

雄性イヌの大槽より脊髄クモ膜下腔内にカテーテルを挿入し、カテーテル留置術のみを施したシャム群を対照として、本剤(1日量として10及び20mL/kg)又は生理食塩液(同20mL/kg)を1週間に亘ってクモ膜下腔内に持続投与(10mL/kg:0.42mL/kg/hr相当、20mL/kg:0.83mL/kg/hr相当)した。本剤及び生理食塩液投与群ともに、尿量の増加、尿比重の低下、尿中へのNa及びClの排泄の増加がみられたが、これらの変動は髄腔から吸収された投与液の尿中排泄によるものと考えられた。血清電解質に対する影響は認められなかった。病理組織学的検査においては、シャム群を含めてすべての群でカテーテル留置によると考え

られる脳脊髄クモ膜下腔の炎症性細胞浸潤がみられ、本剤の 20mL/kg 投与群の 1/3 例で側脳室の軽度な拡張が認められたが、拡張に関連した病理所見を認めなかったことから、髄腔内への大量投与による影響と考えられ、無毒性量は 20mL/kg と判断された。

2) ラットを用いた 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-2)

雄性ラットに本剤 (50、100 及び 200mL/kg/day) 又は生理食塩液 (200mL/kg/day) を 10mL/kg/min の速度で 4 週間静脈内投与した。本剤投与に起因する異常は認められず、無毒性量は 200mL/kg/日と判断された。

(3) 局所刺激性試験 (4.2.3.1-1)

ラットを用いた単回髄腔内投与試験における脳及び脊髄の病理組織学的検査において、術部を除いて大脳、小脳及び延髄に異常は認められず、本剤の脳、脊髄等の神経組織への刺激性はないと判断された。

< 審査の概略 >

機構は、ラットを用いた単回髄腔内投与試験において、本剤投与群のみで認められた自咬及び後肢運動失調と本剤投与との関連について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。自咬及び後肢運動失調は、いずれも本剤の高用量 (170mL/kg) 投与群の同一の 1 例のみにみられた症状である。後肢運動失調の多くは小脳への影響によってみられるが、当該動物の病理組織学的検査では小脳の異常は認められておらず、痙攣と同時期に発症し、投与翌日には消失したことから、痙攣と同様に過度の容量負荷による一過性の変化と考えられた。また、自咬は興奮あるいはストレスなどにより生じるが、当該試験では痙攣や後肢失調と同時期にのみ認められたことから、これらに関連したものと考えられた。

機構は、ヒトと動物の髄液の量的・質的な差異が髄膜内投与試験成績の評価に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒト、ラット及びイヌでの体重当たりの髄液量は各々、2.17、1.93 及び 1.05mL/kg であり、ヒトではわずかに多いものの、髄液組成については概ね類似していることから、ヒトと毒性試験に供した動物種との髄液の量的・質的な差異に関連した本剤の毒性学的な差異はないと考えられた。

機構は、髄腔内投与試験における投与量の設定根拠について説明し、臨床試験での使用量と比較した上で、当該試験成績の評価の妥当性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。毒性試験においては、脳の広範囲が灌流液に曝露され、最も曝露条件が厳しいと考えられる脳槽灌流を想定して投与条件を設定した。ラット単回髄腔内投与試験では、脳槽灌流で想定される臨床用量 500mL/60kg (8.3mL/kg) の約 20 及び 6 倍に相当する 170 及び 50mL/kg に設定しており、これらはラット脳脊髄液量(約 580µL/300g) の約 88 及び 26 倍に相当する。また、イヌ 1 週間持続髄腔内投与試験においては、手技上、灌流が不可能であり限られた髄腔内スペースへの投与としたことから、容量負荷による物理的な影響をできるだけ少なくし、かつ想定される臨床用量を上回ることを考慮して、その約 2 倍量である 20mL/kg、及びやや上回る量に相当する 10mL/kg を設定しており、これらはイ

又の髄液量(約 1mL/kg)の約 20 及び 10 倍に相当する。臨床試験での使用量は、穿頭又は開頭手術時の洗浄では 50～8750mL (平均 1287mL) 神経内視鏡手術では 350～4000mL (平均 1618mL) 脳槽灌流では 423～1021mL (平均 797mL) であり、体重を 60kg とした場合の総投与量の換算値はラット単回髄腔内投与試験で 10200mL (170mL/kg) 及び 3000mL (50mL/kg) イヌ 1 週間持続髄腔内投与では 8400mL (20mL/kg/日×7 日) 及び 4200mL (10mL/kg/日×7 日) に相当することから、髄腔内投与毒性試験での投与量はいずれも臨床の使用状況を上回っており、評価は妥当と考えられた。

機構は、以上の回答を了承し、毒性の観点から本剤の安全性に関わる大きな問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

該当する試験成績は提出されていない。

() 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 第 相試験 (020-201 試験 : 5.3.5.2-1 : 2002 年 12 月～2004 年 3 月)

脳神経外科手術患者 (計画時被験者数 試験 1 : 18 例、試験 2 : 30 例) を対象に、本剤の安全性と臨床結果 (clinical outcome) を確認することを目的に、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、試験 1 及び試験 2 を通じて穿頭・開頭手術患者では洗浄液量として最大 6000mL までを目安、神経内視鏡手術患者では灌流液量として最大 1500mL までを目安、脳槽灌流療法患者では洗浄液量として最大 6000mL までを目安とされ、灌流液量は自然滴下時の目安として 750mL/日まで、脳槽灌流療法時には灌流液の注入圧が 250mm H₂O を超えないこととされた。なお、手術時間の短縮・延長及び患者の病態、治療上やむを得ない場合は、本剤の使用量が適宜増減することは可とした。

試験 1 は、穿頭・開頭手術患者を対象として、手術侵襲度が低い患者から高い患者へと段階的に検討していく試験で、ステップ 1 は脳腫瘍 (非開頭術 : 腫瘍生検術、経蝶形骨洞的腫瘍摘出術) 水頭症 (脳室 - 腹腔短絡術) 慢性硬膜下血腫、ステップ 2 は脳腫瘍 (開頭手術の予定時間 8 時間未満) 未破裂脳動脈瘤、顔面痙攣、三叉神経痛、ステップ 3 は脳腫瘍 (開頭手術の予定時間 8 時間以上) くも膜下出血 (Hunt & Kosnik 分類が Grade 3 以下で脳槽灌流なし) を対象とし、各ステップにおいて安全性を確認し次ステップが実施された。試験 2 は、手術侵襲度を不問とし、穿頭・開頭手術患者以外に神経内視鏡手術患者及び脳槽灌流療法患者も試験対象とした。

投与は原則閉鎖系とし、穿頭・開頭手術患者及び神経内視鏡手術患者では手術中、脳槽灌流療法患者では手術中及び灌流期間中 (灌流期間は最長術後 7 日間) に髄腔内投与とされた。各被験者の治験期間は、同意取得日から術後 7 病日 (7POD) 脳槽灌流療法患者では灌流終了後 7 日目までとした。

総投与症例数は、試験 1 で 18 例 (各ステップ 2 例×3 施設×3 ステップ) 試験 2 で 30 例

の計 48 例であり、全例が有効性及び安全性解析対象例とされた。手術の内訳は穿頭・開頭手術患者 40 例（試験 1 で 18 例、試験 2 で 22 例）、神経内視鏡手術患者 4 例、脳槽灌流療法患者 4 例であった。穿頭・開頭手術患者の内訳はくも膜下出血（脳槽灌流療法なし）が 1 例、未破裂脳動脈瘤が 10 例、脳腫瘍（非開頭術は除く）が 15 例、及びその他が 14 例（洗浄液が髄液中に混入しない手術群 9 例、洗浄液が髄液中に混入する手術群 5 例）であった。

本剤の使用量の範囲及び平均値 ± 標準偏差は、穿頭・開頭手術患者 100~4130mL（1237.1 ± 922.5mL）、神経内視鏡手術患者 1850~4000mL（2527.5 ± 1014.7mL）、脳槽灌流療法患者では手術時 800~1385mL（1070.0 ± 243.3mL）、灌流時の総灌流量（総注入量）423~1021mL（796.8 ± 259.1mL）、灌流期間は平均 2.8 日であった。

有効性について、本試験では有効性評価の代わりに臨床結果という代替項目を設定し、試験期間終了時まで生じた術後合併症（有害事象）が頭蓋内合併症と全身性合併症に分類され評価された。また、洗浄液及び灌流液使用に対する評価としては、本剤を洗浄液及び灌流液として使用した際に問題があるか否かが評価された。

臨床結果として認められたものは以下のとおりである。穿頭・開頭手術患者 40 例では、頭蓋内合併症が 10 例 14 件、全身性合併症が 4 例 6 件、神経内視鏡手術患者 4 例では、頭蓋内合併症が 2 例 4 件、全身性合併症が 1 例 1 件、脳槽灌流療法患者 4 例では、頭蓋内合併症が 3 例 4 件、全身性合併症は認められなかった。また、洗浄液、灌流液使用に対する評価として、脳神経外科手術患者では「洗浄液による手術し易い術野の獲得」、「脳保護」、「術野からの空気の排除」、神経内視鏡手術患者では「灌流液による手術し易い術野の獲得」、脳槽灌流療法患者では「血腫の排除」を評価したが、いずれの項目においても問題は認められなかった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常含む）は、穿頭・開頭手術患者では 100%（40/40 例）、神経内視鏡手術患者では 100%（4/4 例）、脳槽灌流療法患者では 100%（4/4 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、穿頭・開頭手術患者 2 例（脳幹梗塞及び片麻痺 1 例、硬膜下血腫 1 例）、神経内視鏡手術患者 1 例（片麻痺及び脳梗塞）に認められた。主な有害事象（穿頭・開頭手術患者での発現率 10%以上、ただし臨床検査に分類されるものは 50%以上、又は、神経内視鏡手術患者及び脳槽灌流療法患者では 3 例以上発現）は、穿頭・開頭手術患者では、C-反応性蛋白増加 97.5%（39/40 例）、血中ブドウ糖増加 95%（38/40 例）、リンパ球百分率減少、血清総蛋白減少及び好中球百分率増加 85%（34/40 例）、白血球増加 80.0%（32/40 例）、ヘマトクリット減少 77.5%（31/40 例）、頭痛 75%（30/40 例）、血圧上昇及び体温上昇 72.5%（29/40 例）、ヘモグロビン減少及び赤血球数減少 70%（28/40 例）、意識レベルの低下 65%（26/40 例）、血中カルシウム減少 62.5%（25/40 例）、悪心 60%（24/40 例）、嘔吐 NOS 40%（16/40 例）、運動機能障害 NOS 22.5%（9/40 例）、排便障害 12.5%（5/40 例）であった。神経内視鏡手術患者では、悪心、C-反応性蛋白増加、ヘマトクリット減少、血中ナトリウム減少、体温上昇及び白血球数増加が 100%（4/4 例）、意識レベル低下、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、リンパ球百分率減少、血圧上昇、血小板増加、血清総蛋白減少、血中ブドウ糖増加、血中塩化物減少、好中球百分率増加、赤血球数減少及び血中リン増加が 75%（3/4 例）であった。脳槽灌流療法患者では、意識レベルの低下、頭痛、C-反応性蛋白増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、リンパ球

百分率減少、血圧上昇、血清総蛋白減少、血中カルシウム減少、血中ブドウ糖増加、好中球百分率増加、赤血球数減少及び白血球数増加が 100% (4/4 例) 悪心、頂部硬直、運動機能障害 NOS、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン減少及び体温上昇が 75% (3/4 例) であった。

(2) 第 相試験 (020-301 試験 : 5.3.5.2-2 : 2005 年 3 月 ~ 2005 年 11 月)

脳神経外科手術患者 (計画時被験者数 穿頭・開頭手術患者 100 例、神経内視鏡手術患者 15 例) を対象に、本剤の安全性と有効性を確認することを目的に、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、穿頭・開頭手術患者における洗浄液量として最大 4000mL、神経内視鏡手術患者における灌流液量では最大 4000mL とされた。ただし、治療上やむを得ない場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断で増量は可能とした。

投与は原則閉鎖系とし、手術中に髄腔内投与とされた。各被験者の治験期間は同意取得から 7POD までとした。

総投与症例数は、穿頭・開頭手術患者 100 例、神経内視鏡手術患者 15 例であり、全例が有効性及び安全性解析対象例とされた。手術の内訳は穿頭・開頭手術患者はくも膜下出血 (脳槽灌流療法なし) が 1 例、未破裂脳動脈瘤が 37 例、脳腫瘍 (非開頭術は除く) が 34 例、及びその他が 28 例 (洗浄液が髄液中に混入しない手術群 2 例、洗浄液が髄液中に混入する手術群 26 例) であった。

本剤の使用量の範囲及び平均値 ± 標準偏差は、穿頭・開頭手術患者では 50~8750mL (1306.9 ± 1168.6mL)、神経内視鏡手術患者では 350~2980mL (1376.0 ± 813.2mL) であった。穿頭・開頭手術患者において、使用量が 4000mL を超えた症例数は 2 例であり、各々の使用量は 8750mL 及び 4400mL であった。前者 (被験者番号 J-02) は、腫瘍サイズが大きく、かつ形状がいびつで、摘出に長時間 (11 時間 19 分) を要し、キューサーを長時間使用したため、後者 (被験者番号 J-04) は、特殊な腫瘍 (plasma cell granuloma) であり、摘出に注意を要したためであった。

有効性について、穿頭・開頭手術患者では、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評価をした上で、4 段階 (極めて良好、良好、やや不良、不良) の総合判定がなされた。神経内視鏡手術患者では、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評価をした上で、4 段階 (極めて良好、良好、やや不良、不良) の総合判定がなされた。それぞれの結果を表 1 及び表 2 に示す。

表1 洗浄液の性能評価と総合判定（穿頭・開頭手術患者）

項目	水準	対象被験者(100例)	
		例数	%
術野の洗浄	はい	100	100
	いいえ	0	0
術野からの空気の排除	はい	99	99
	いいえ	0	0
手術凝固装置の性能	いいえ	100	100
	はい	0	0
性能に対する判定 (総合判定)	極めて良好	30	30
	良好	70	70
	やや不良	0	0
	不良	0	0

術野からの空気の排除に1例データ欠損あり（割合算出の分母は対象被験者）

表2 灌流液の性能評価と総合判定（神経内視鏡手術患者）

項目	水準	対象被験者(15例)	
		例数	%
清明な視野の確保	はい	15	100
	いいえ	0	0
灌流液のベトツキ感	いいえ	15	100
	はい	0	0
手術凝固装置の性能	いいえ	14	93
	はい	0	0
性能に対する判定 (総合判定)	極めて良好	8	53
	良好	7	47
	やや不良	0	0
	不良	0	0

手術凝固装置の性能に1例データ欠損あり（割合算出の分母は対象被験者）

安全性について、有害事象は、穿頭・開頭手術患者では100%（100/100例）、神経内視鏡手術患者では100%（15/15例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、穿頭・開頭手術患者に3例（一過性脳虚血発作及び失語症1例、同名性半盲1例、脳脊髄液漏及び縫合断裂1例）認められたが、いずれも因果関係は否定された。主な有害事象（発現率10%以上、ただし臨床検査に分類されるものは50%以上）は、穿頭・開頭手術患者では、C-反応性蛋白増加97%（97/100例）、総蛋白減少95%（95/100例）、血中ブドウ糖増加94%（94/100例）、体温上昇89%（89/100例）、頭痛82%（82/100例）、ヘマトクリット減少及びヘモグロビン減少81%（81/100例）、赤血球数減少79%（79/100例）、白血球数増加76%（76/100

例) 悪心 65%(65/100 例) 血圧上昇 64%(64/100 例) 意識レベルの低下 58%(58/100 例) 嘔吐 51%(51/100 例) 血中カルシウム減少 50%(50/100 例) 運動機能障害 22%(22/100 例) 創合併症 17%(17/100 例) 不眠症 11%(11/100 例) 便秘 10%(10/100 例) であった。神経内視鏡手術患者では、C-反応性蛋白増加 100%(15/15 例) 体温上昇及び総蛋白減少 80%(12/15 例) 血中ブドウ糖増加 73%(11/15 例) 意識レベルの低下、頭痛及び白血球数増加 67%(10/15 例) 血中尿素減少 60%(9/15 例) 血圧上昇 53%(8/15 例) 悪心 33%(5/15 例) 運動機能障害 27%(4/15 例) 嘔吐 20%(3/15 例) 頂部硬直及び尿崩症 13%(2/15 例) であった。

< 審査の概略 >

(1) 本剤開発の意義について

申請者は、本剤の開発意義について以下のように説明している。脳神経外科領域では、穿頭・開頭手術において、出血時の血液除去、手術凝固装置使用時の脳組織焼灼防止及び閉頭時の術野からの空気排除に洗浄液の使用が不可欠であり、神経内視鏡手術においても、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。これら洗浄灌流液は、中枢神経組織や血液に接し、手術により喪失した脳脊髄液の代替・補充液となる等から、その組成は脳脊髄液に近似していることが望ましいと考えられる。国内では、頭蓋・脊髄腔内の洗浄・灌流としての効能・効果を有する製剤がなく、院内で調製された人工髄液が使用されている (Neurosurgery 38(4):733-6. 1996、脳神経外科 6(1):67-75. 1978、日本脳神経外科学会第 45 回抄録集. p.363. 1986、日本病院薬剤師会 (編) . 人工髄液 . In : 病院薬局製剤 第 4 版 . 東京 : 薬事日報社;p.69-70. 1997)。しかし、院内で調製された人工髄液は、 HCO_3^- を含む製剤であり、物理的・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する必要がある。また、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市販化が望まれており、本剤が承認されれば、Good Manufacturing Practice (GMP) に従って製造され、品質管理された製品が医療現場に供給され、院内製剤として調製している施設以外でも使用が可能になる。以上から、簡便な操作で無菌的な混合調製が行える本剤の開発を行った。

機構は、現在、国内では脳神経外科領域の手術時における洗浄灌流液として承認された医薬品は存在せず、個々の医療機関において様々な対応がなされていることは理解している。機構は、ヒト正常脳脊髄液及び院内製剤による人工髄液の成分・組成を踏まえ、本剤に含まれる各成分の配合意義は認められると判断し、本剤の有効性及び安全性が示された上で、医薬品として国内で使用されることは、臨床的に意義のあることと考える。

(2) 臨床試験デザインの妥当性について

機構は、本申請の効能・効果を取得している製剤はないものの、本剤の有効性及び安全性を評価するためには、洗浄灌流液として臨床現場で広く使用されている生理食塩液、乳酸リンゲル液又は院内で調製された人工髄液を対照に臨床試験を行うことがより適切であったと考える。しかしながら、各施設で使用している製剤が異なること、洗浄灌流液を使用しない脳神経外科領域の手術は極めて困難であること等から、結果として申請において提出された臨

床試験（第 相試験及び第 相試験）が比較対照薬群を設定しない非盲検非対照試験として実施されたことは理解できる。

その上で機構は、申請者が現在までに脳神経外科領域において使用された洗浄灌流液（生理食塩液、乳酸リンゲル液及び院内で調製された人工髄液）の臨床情報の調査（以下、臨床調査）（Jpn J Neurosurg 14(5):323-30. 2005、新薬と臨床 55(7):1040-133. 2006）の結果をヒストリカルコントロールとして、臨床試験成績と比較して説明を行っている部分があることから、臨床調査の実施時期や選択した調査対象施設等と現在一般的な脳神経外科手術が行われている臨床現場の実態との関係、及びヒストリカルコントロールとして本剤の臨床試験成績と比較することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床調査実施期間は、穿頭・開頭手術患者では 1999 年 2 月 2 日～1999 年 10 月 4 日、神経内視鏡手術患者では 1990 年 1 月 21 日～1999 年 4 月 12 日であることから、臨床試験（実施時期：2002 年 12 月～2005 年 11 月）との実施時期には大きな開きがある。実施時期の開きが最も大きい臨床調査と第 相試験（実施時期：2005 年 3 月～2005 年 11 月）の間で、実施時期の差が手術手技並びに有効性及び安全性評価に及ぼす影響を検討した。なお、臨床調査から、臨床試験の選択基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を抽出した臨床調査抽出群を比較対象として用いた。手術手技に関しては、臨床調査と臨床試験の実施時期で、大きな違いがないことを医学専門家に確認している。穿頭・開頭手術において臨床調査抽出群と臨床試験の対象患者を比較した結果、年齢、性別、体重、患者種別（診断名及び術式）、手術時間、麻酔方法、術中出血量及び洗浄液使用量に大きな差異はなく、神経内視鏡手術においても、年齢、性別、体重、麻酔方法及び術中出血量に大きな差異はなかった。手術時間は、臨床試験が臨床調査に比べて短時間だったが、灌流液使用量は臨床試験の方が多かった。有効性の評価（性能評価）は、臨床調査では調査しておらず、臨床試験のみで評価している。安全性の評価は、臨床調査と臨床試験で、ほぼ同様の検査・観察を実施しており、頭蓋内合併症及び全身性合併症などの注目すべき有害事象についての比較も行っている。以上より、臨床調査と臨床試験の実施時期には大きな開きがあるものの、患者背景、手術内容及び洗浄液・灌流液使用量の観点から大きな差異はなく、臨床調査と臨床試験の比較は可能と考える。なお、臨床調査は 8 施設で実施され、8 施設はいずれも、社団法人日本脳神経外科学会認定の専門医が長である脳神経外科施設について指定した A 項^{*}施設であるが、臨床現場への一般化は可能と考えている。

機構は、第 相試験が実施された 17 施設は、臨床調査が実施された 8 施設のうち 5 施設を含み、すべて A 項病院であったことも踏まえ、申請者の説明から、今回実施された臨床調査の対象が、臨床試験での対象患者と大きく異なる集団ではないと考えられることから、臨床調査の成績を参考にした上で、提出された臨床試験について評価することは可能と考える。また、臨床試験及び臨床調査の対象は臨床現場の状況とも大きくは異ならないと考えるが、今後は A 項施設以外でも使用されると考えられることから、使用実態下における本剤の有効性及び安全性については製造販売後調査により確認されるべきと考える。

^{*}専門医が 2 人以上おり、脳神経外科手術年間 100 例以上、うち脳腫瘍や動脈瘤手術など 30 例以上を施行

(3) 有効性について

機構は、洗浄灌流液である本剤は薬理作用を示さないことから、本剤を用いた手術が問題なく終了することの確認が重要であると考え。第 相試験における有効性の評価として、穿頭・開頭手術患者では、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評価をし、神経内視鏡手術患者では、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評価をした上で、4 段階（極めて良好、良好、やや不良、不良）の総合判定がなされていたことから、これら総合判定の結果に対して、施設、手術の術式及び難易度等が影響を及ぼした可能性について申請者による考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。施設別及び手術の難易度別の総合判定を検討したところ、施設については「極めて良好」の評価が一部の施設に著しく偏ることはなかった。また、手術の難易度については、手術内容を、手術内容 1（術中の出血は術前の予測に比べてどうか、A:少なかった、B:予測通り、C:多かった）、手術内容 2（手術は予定通り行われたか、A:はい、B:いいえ）及び手術内容 3（手術時間は予定通りであったか、A:短かった、B:予定通り、C:長かった）の観点から評価したところ、最も多かった症例（手術内容 1、2、3 に対して（B、A、B）と評価）における総合判定は、穿頭・開頭手術患者では「極めて良好」が 14 例（14%）に対して「良好」が 55 例（55%）、神経内視鏡手術患者では、「極めて良好」が 5 例（33%）に対して「良好」が 6 例（40%）であり、同じ難易度の評価であったにも関わらず、総合判定の結果に違いが認められている。しかしながら、個々の性能評価に問題がなく手術に支障をきたさないこと（総合判定の「良好」以上）を確認することが最も重要であると考えており、性能評価の総合判定における「極めて良好」と「良好」の違いが、本剤の性能評価全体に及ぼす影響は小さいものと考えている。

機構は、性能評価の総合判定における「極めて良好」と「良好」との判断に、各治験責任医師間による評価のばらつきが生じていた可能性は否定できないと考えるが、少なくとも、穿頭・開頭手術及び神経内視鏡手術のいずれにおいても治験担当医師は、手術において支障をきたすことはなかった（総合判定の「良好」以上）と判断していることから、本剤の使用によっても手術が問題なく終了することは確認されていると考える。

(4) 安全性について

機構は、第 相試験及び第 相試験ともに、安全性の主要評価項目である頭痛、悪心及び嘔吐は、ある時点においては発現率が高い傾向にあるため、臨床調査での状況も踏まえ、その原因について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 相試験では、試験計画書に観察項目及び観察時期を規定し、医師の診察結果に看護記録などの情報も加味した上で積極的に有害事象の収集を行った。一方、臨床調査は恣意的な調査になることを避けるために、期間を定めた悉皆調査としたが、調査内容は、通常の診療行為として行われている範囲内のデータ収集に留め、症例報告書への記載は調査担当医師に一任していた。このようなデータの収集方法（観察方法）の違いにより、安全性の主要評価項目である頭痛、悪心及び嘔吐の発現率が臨床調査と比較して臨床試験で高い傾向を示したものと考えられる。脳神経外科手術患者では、原疾患に起

因した頭痛、悪心及び嘔吐、並びに麻酔など手術の影響による頭痛、悪心及び嘔吐が術後によく認められるため、頭痛、悪心及び嘔吐の発現率が元来高いことも考慮して、安全性の主要評価項目に設定した頭痛、悪心及び嘔吐の発現率については、臨床調査と臨床試験でほぼ同様の推移であると判断した。なお、すべての有害事象と本剤との因果関係及びその判断根拠については、治験責任医師の評価を2名の医学専門家（臨床第 相試験では治験調整医師と医学専門家）が症例報告書及び画像（写）をもとに症例ごとに再評価しており、頭痛、悪心及び嘔吐については髄膜刺激症状の鑑別がなされたが、いずれの事象も本剤投与による髄膜刺激症状に起因して発現したものではないと評価されており、臨床試験で安全性の主要評価項目である頭痛、悪心及び嘔吐の発現率が高い傾向を示しているものの、臨床的に問題はないと判断した。

機構は、臨床試験において、臨床調査抽出群では認められなかった有害事象が多く認められているため、本剤の使用において注意すべき有害事象について説明を求めた。

申請者は、臨床調査抽出群では認められず本剤使用群のみで認められた有害事象の一覧（CTD2.7.6 個々の試験参照）を示した上で、以下のように回答した。本剤使用群のみで認められた有害事象が存在するのは、データの収集方法が違うことに起因していると考えている。前述した有害事象に関する2名の医学専門家による再評価でも、第 相試験における穿頭・開頭手術患者における2例の血中アルカリホスファターゼ減少、及び神経内視鏡手術患者における2例の体温上昇以外のすべての事象は、治験責任医師の判定どおり、脳神経外科領域の手術において一般的に認められる事象であるとの見解が医学専門家より示されている。また、神経内視鏡手術患者に局所麻酔下で悪寒（症例報告書記載名はシバリング）が認められており、治験責任医師、医学専門家ともに関連なしと判断しているものの、治験担当医師が灌流液を体温程度に加温していなかったことを要因の一つとしてあげていることも踏まえて、申請者としては「重要な基本的注意」に、本剤を体温程度に加温してから使用する旨の注意喚起を行っている。以上より、体温上昇及び血中アルカリホスファターゼ減少、悪寒（症例報告書記載名はシバリング）以外には、本剤使用において注意すべき有害事象はないと判断した。

機構は、ヒストリカルコントロールとして収集された臨床調査による安全性データは、通常診療行為内での情報収集に限られており、第 相試験及び第 相臨床試験での厳格な規定により収集された安全性データと比較することには限界があり、単純にその発現率や事象の内容について議論することは困難であると考え。したがって、臨床試験でのみ認められた有害事象のうち、体温上昇、血中アルカリホスファターゼ減少及び悪寒（症例報告書記載名はシバリング）以外には、本剤使用において注意すべき有害事象はないとの申請者の説明を受け入れることは困難である。しかしながら、重点的に収集された頭痛、悪心及び嘔吐の発現率は臨床試験で若干高いものの、その発現状況の推移を見る限り特に本剤のみで問題となるものではないと推察されること、臨床試験で認められた個々の事象については、少なくとも、これまでに手術時に起こりうると認識されている事象以外には、本剤で特異的な有害事象が多く発現している状況にはないと考えられること、及び申請者が注意すべきとした悪寒等の有害事象は重篤なものではないことから、手術での安全性については、本剤と臨床現場でこれまでに使用されてきた生理食塩液、乳酸リンゲル液又は院内で調製された人工髄液と

の間には大きな差異はないと考える。なお、製造販売後調査においては、重点的に調査すべき項目、調査時に留意する点等を十分に検討した上で、安全性については引き続き詳細な調査を実施するべきであるとする。この点については専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(5) 効能・効果について

機構は、申請時に提出されていた効能・効果（案）の「頭蓋・脊髄腔内の洗浄及び灌流」については、提出された臨床試験においては脊椎・脊髄疾患患者を対象にした試験成績は提出されておらず、申請効能・効果においては臨床試験の対象集団と異なる患者も対象となりうることから、申請者に適切な対応を求めた。申請者は、第 Ⅲ 相試験での対象患者を踏まえて、効能・効果を「穿頭・開頭手術時の洗浄及び神経内視鏡手術時の灌流」に変更した。機構は、その対応は妥当なものと判断した。

機構は、生理食塩液、乳酸リンゲル液又は人工髄液が脊髄・脊椎疾患の手術時に使用されている実態があり、脳脊髄液に類似した本剤がこれらの手術に使用される可能性は否定できないと考える。本来であれば、臨床現場の実態も考慮し、穿頭・開頭手術及び神経内視鏡手術と同様に、何らかの形で脊髄・脊椎疾患の手術における本剤の有効性及び安全性についても検討すべきであったと考える。しかしながら、今回提出された臨床試験においては検討されておらず、また、脊椎・脊髄疾患の手術は脳神経外科領域のみで行われているものではないことも踏まえ、現時点では効能・効果として脊椎・脊髄疾患の手術時の使用についても設定することは妥当ではないと判断した。本剤の効能・効果については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(6) 用法・用量について

申請者は申請当初、第 Ⅲ 相試験及び第 Ⅳ 相試験に穿頭・開頭手術患者において予想していた最高用量である 4000mL を超える 8750mL を投与された症例が存在したことを根拠として、その投与量を本剤の最高用量と設定していた。機構は、設定以上の投与量を投与された症例の存在のみを根拠に最高用量を設定することは妥当ではないと考えており、また、ラットを用いた単回髄腔内投与毒性試験（資料番号 4.2.3.1-1）では、髄腔内を 24 時間持続灌流した結果、概略の致死量は 170mL/kg を上回ると推察され、これは第 Ⅲ 相試験での最高用量 8750mL に比較的近いと考えることから、本剤の最高用量を 8750mL とすることの妥当性を再度説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。市販後に最高用量（4000mL）を超えて使用される手術の割合を推定するために、臨床調査における穿頭・開頭手術患者における洗浄液使用量の内訳をみると、使用量が 4000mL 以下の症例は 94.3%（232 例/246 例）、4000mL を超えた症例は 5.7%（14 例/246 例）で、最大使用量は 6000mL であり、市販後の本剤の使用量も、ほとんどの場合 6000mL 以下と考えている。なお、臨床調査において使用量が 4000mL を超えた症例の主な要因は、特定の術式又は手術ではなく、執刀医の洗浄液使用に対する方針や手術時間が比較的長い症例（臨床調査における穿頭・開頭手術患者の平均手術時間は 362+226 分）であることが推定される。

表3 臨床調査において洗浄液の使用量が4000mLを超えた症例の一覧

調査薬剤	診断名	術式	手術時間(分)	使用量 (mL)
人工髄液	斜台部脊索腫再発	開頭腫瘍摘出術	601	5000
人工髄液	脳腫瘍(右聴神経腫瘍)	開頭腫瘍摘出術(拡大中頭蓋窩法 型)	723	5000
人工髄液	聴神経腫瘍	拡大中頭蓋窩法による腫瘍摘出術	849	5500
人工髄液	左頸静脈孔部神経鞘腫	左後頭下開頭腫瘍摘出術	814	5000
生理食塩液	脳膿瘍	開頭ドレナージ術	243	5500
生理食塩液	未破裂左内頸動脈瘤	脳動脈瘤クリッピング術	473	6000
生理食塩液	クモ膜下出血	破裂脳動脈瘤頸部クリッピング術	376	4500
生理食塩液	左前頭葉髄膜腫	開頭腫瘍摘出術、硬膜形成術	695	5000
生理食塩液	転移性脳腫瘍(頭蓋骨腫瘍)	開頭腫瘍摘出術	477	6000
生理食塩液	脳出血	後頭開頭血腫除去術	148	4500
生理食塩液	転移性脳腫瘍	開頭腫瘍摘出術	514	5000
生理食塩液	脳腫瘍(髄膜腫)	開頭腫瘍摘出術	723	6000
生理食塩液	脳腫瘍(頸静脈孔腫瘍)	開頭腫瘍摘出術	1395	5500
生理食塩液	髄膜腫	両側前頭開頭腫瘍摘出術	468	5150

ラットを用いた単回髄腔内投与毒性試験(2.6.6.2)において、170mL/kg(体重60kgとして10200mL)で大量投与による容量負荷に伴う頭蓋内圧亢進によると考えられる痙攣がみられたが、穿頭・開頭手術時における術野開放時は、頭蓋内圧亢進による影響が発現する可能性は低く、洗浄液は随時吸引されるために、大量使用した場合でも、体内への吸収は少ない。第 相試験における開頭腫瘍摘出術(手術時間11時間19分)を施行した際に、本剤を8750mL使用したが、本剤使用により患者の術後経過に問題は認められていない。したがって、穿頭・開頭手術患者における用法・用量(案)は50~4000mLとした上で、「なお、術式及び手術時間等により適宜増減する。」の一文を記載することが適切であると判断する。

機構は、臨床現場においては一律4000mLまでの使用にとどめることは困難とは考えるものの、提出されている臨床試験成績を踏まえ、目安としての上限量の設定は必要と考えており、申請者の対応は妥当なものとする。しかしながら、製造販売後調査においても使用量と安全性については引き続き調査すべきとする。なお、神経内視鏡手術患者においては4000mLを超えて使用された症例はいなかったものの、臨床現場においては4000mLを超えて使用される可能性も否定できないことから、穿頭・開頭手術患者と同様な観点の調査を行うべきとする。この点については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

機構は、術野開放時の洗浄以外では投与速度により脳圧が上昇する場合が想定される点について、神経内視鏡手術においてそれらを防ぐために臨床現場で実際行われている方法及び注意点も説明した上で、ガイドラインや教科書等も参考にして、具体的な投与速度の制限を

設定する必要性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。神経内視鏡手術手技として、通常操作時における灌流は点滴ラインを用いて頭部から 70cm 程度の高さで自然落下させること、灌流液の流出路が狭いと頭蓋内圧亢進をきたすので、神経内視鏡とシースの間には十分な間隔(2Fr、0.6mm 程度以上)を確保すること(Neuroendoscopic Surgery 神経内視鏡の基礎知識と手術手技 .東京:三輪書店;1996.)になっているが、具体的な投与速度の設定については記載したものはない。投与速度について数値を設定することで臨床現場での使用に支障をきたす可能性も踏まえて、投与速度に関連した情報として、重要な基本的注意に「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又は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、投与速度等に十分注意して使用すること。」の内容を追記することとする。

機構は、申請者の説明について了承するが、注意喚起の内容については専門協議での検討を踏まえて判断したい。

(7) 他の二槽バッグ製剤との取り違いによる医療事故の防止について

機構は、本剤と糖・電解質・アミノ酸輸液であるアミノフリード®の容器が同じであることから、誤ってアミノフリード®を脳外科手術時の洗浄灌流液として使用した場合の患者への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。洗浄灌流液としてアミノフリード®を使用した場合の患者への影響についての文献・学会報告、又はこれを推定するための非臨床試験成績は見つからなかった。そこで、発現する可能性が考えられる事象について、医学専門家の見解を踏まえて考察すると、アミノフリード®は、本剤やヒト脳脊髄液の組成と比較して浸透圧比が約 3 倍、ブドウ糖濃度が約 120 倍、総アミノ酸濃度が約 300 倍、K⁺濃度が 6~7 倍であり、本剤には含有されない硫酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、グルコン酸塩及び亜鉛が含まれるため、洗浄灌流液として誤投与された場合、術後の覚醒遅延や意識障害が発現する可能性が考えられ、ヒト脳脊髄液に含有されていない成分が異物として生体に認識された場合、化学性髄膜炎を起こす可能性もあると考えられる。

機構は、上記の回答を踏まえ、本剤とアミノフリード®を容易に識別することにより医療事故を未然に防ぐためにはどのような対策が有効であるのか申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤とアミノフリード®との取違いによる医療事故を未然に防ぐための対策として、一次容器、二次容器及び外箱を特徴的な表示デザインとすることを検討している。容器の形状変更については、全自動化されている既存の生産ラインを改造することにより対応できる形状変更には限度があるので容易に識別できるほどの変更はできないが、一次容器の表示を特徴的なデザインとすることに加えて、二次容器及び外箱の表示を工夫することにより識別性を向上させる。特に、二次容器については、本剤の製剤学的な特性上、使用直前まで二次容器で包装されたまま管理されるため、特徴的な表示、色とすることは識別性向上に非常に有効であると考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。(2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料参照)

(8) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について、以下のように説明している。本剤を「穿頭・開頭手術時の洗浄液」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と考えられる要因を検討するため、穿頭・開頭手術症例、神経内視鏡手術症例を対象に、2年6ヵ月の使用成績調査を行う。なお、安全性に関する調査項目として、頭痛、嘔吐、Japan coma scale(JCS)、シバリング、バイタルサイン(腋窩体温、収縮期血圧 / 拡張期血圧) 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) について調査、加えて新たに認められた症状、疾病及び術前合併症の悪化について、有害事象を収集する。また、有効性評価については、臨床試験における有効性の評価方法に準じて評価する。

機構は、申請者が提出している計画案は一般的な製造販売後調査としては妥当なものと考えているが、本剤は手術時に使用されることから、発現する多くの有害事象が手術又は本剤のどちらによるものかの判断を行うことが非常に困難になると考えており、重点的に調査すべき項目、調査時に留意する点等については、専門協議での検討を踏まえて判断したい。

・総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、本剤の開発意義、穿頭・開頭手術時の洗浄及び神経内視鏡手術時の灌流における本剤の有効性及び安全性は示されたと判断する。効能・効果及び用法・用量並びに製造販売後の調査内容については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

審査報告（２）

平成 19 年 8 月 14 日

1. 申請品目

- [販 売 名] アートセレブ脳手術用洗浄灌流液（アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液に変更予定）
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申 請 者] 株式会社大塚製薬工場
- [申請年月日] 平成 18 年 6 月 28 日（医薬品製造販売承認申請）

2. 審査内容

機構は、審査報告（１）をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構の専門委員の利益相反問題への当面の対応について」¹及び 2（１）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（１）臨床的意義、有効性について

現在、国内には脳神経外科領域の手術時における洗浄灌流液として承認された医薬品は存在せず、個々の医療機関において様々な対応がなされている。提出された臨床試験において、穿頭・開頭手術及び神経内視鏡手術のいずれにおいても本剤使用時に手術が問題なく終了することが確認されており、機構は、本剤の臨床的意義及び有効性は示されたと判断した。以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

（２）効能・効果について

専門協議において、臨床試験では脊髄・脊椎疾患の手術を対象としていないことから、本剤の効能・効果は「穿頭・開頭手術時の洗浄及び神経内視鏡手術時の灌流」が妥当であるとの機構の判断について、支持する意見が出された。しかしながら、頭蓋内手術においては、本剤が脊髄腔内に移行していたと考えられること、臨床現場では、生理食塩液、乳酸リンゲル液又は院内で調製された人工髄液が脊髄疾患手術時に使用されている実態があり、本剤の使用により現状と比較して安全性上、特段の問題が発生する可能性は低いと考えられることから、本剤の効能・効果に脊髄疾患の手術を含めることは可能であるとの意見が出された。また、手術後等における脳槽又は脳室-腰椎間の持続洗浄・灌流においても本剤の使用が予想されるとの意見、その際には一部の抗生物質、線溶剤、ビタミン剤等を本剤に添加して使用される可能性が高いとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、申請者に対し、第 Ⅲ 相試験の対象患者において、穿頭・開頭手術又は神経内視鏡手術時に本剤が脊髄腔にも移行していた可能性について考察し、脊髄腔内の洗浄・灌流に対する本剤の有効性及び安全性並びにその際に併用が予想される薬剤について説明した上で、効能・効果を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。脳脊髄液は、頭蓋内では脳室内と頭蓋内くも膜下腔に、脊柱管内では脊髄くも膜下腔に存在しお互いに交通しており、第 相試験の対象患者である穿頭・開頭手術又は神経内視鏡手術時に本剤が脊髄腔にも移行していた可能性はあると考える。なお、ラットに ^{14}C -イヌリンで標識した本剤を側脳室-大槽灌流で灌流した全身オートラジオグラムでは、 ^{14}C -イヌリン由来の放射能が脳脊髄液腔全域及び鼻腔内の篩状板に認められ、本剤による脊髄腔の灌流を確認している。

臨床現場では、脊髄疾患の手術においても、穿頭・開頭手術時と同じ洗浄液が使用されている可能性が高く、臨床調査において脊髄疾患の手術（3 例）に使用されていた洗浄液は、穿頭・開頭手術時と同じ生理食塩液と人工髄液であった。穿頭・開頭手術時において、本剤は洗浄液に必要な性能を有していると判断したことから、脊髄疾患の手術に本剤が使用された場合にも、洗浄液に必要な性能を十分有すると考える。安全性については、脳と脊髄はいずれも神経管由来であり組織学的に極めて類似していること、ラット単回髄腔内投与毒性試験では左脳背側部の髄腔内に、イヌ 1 週間髄腔内投与毒性試験では脊髄髄腔内に持続投与したが、いずれの試験の病理組織学的検査においても、本剤に起因した脳、脊髄等の神経組織への影響はみられていないこと、臨床調査時の脊髄疾患の手術（3 例）において、安全性に問題は認められていないことから、脊髄疾患の手術に本剤が使用された際の安全性について、臨床的に危惧すべき問題はないと考える。したがって、本剤の効能・効果の対象に脊髄疾患の手術を含めることは可能であり、効能・効果は「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」が妥当であると考え。なお、本剤の効能・効果に脊髄疾患の手術を含めた場合においても、提出した配合変化試験での検討以外に、配合される可能性のある薬剤はないと考えるが、今後、これら以外に配合される可能性のある薬剤が判明した場合は、速やかに配合変化試験を実施して、情報提供を行う。

機構は、臨床試験においては脊髄疾患手術時の洗浄については検討されておらず、本来であれば開発の段階で検討されるべきであったと考えているものの、臨床現場においては本剤が脊髄疾患手術時の洗浄にも必要とされていることは理解しており、専門協議での検討及び申請者による説明からは、脊髄疾患手術時の洗浄においても特段のリスクが想定される可能性は低いことから、今後の製造販売後調査においても十分検討することを踏まえて、申請者の提示した効能・効果を妥当と判断した。

機構は、持続洗浄・灌流においても本剤が使用される可能性があるが、提出された臨床試験では十分な検討がなされていないことから、治験を実施した上で、効能・効果に係る承認事項一部変更承認申請を行う必要があると考え、脳・脊髄の術後等の持続洗浄・灌流を対象とした開発について、申請者の対応方針を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。脳・脊髄の術後等における脳槽又は脳室-腰椎間の持続洗浄・灌流が必要な例として、くも膜下出血術後の脳槽灌流療法等が考えられ、これらの治療法に対して、医師の判断により、本剤を使用する可能性は否定できない。しかし、これらの治療法を必要とする患者は重症例が多く、救命目的で多くの薬剤が併用されているため、臨床試験を実施して本剤の安全性を評価することは難しいと考える。また、脳槽灌流療法は、手技が煩雑であり感染が危惧されることから、医療機関及び対象患者が限定される。以上のことから、脳槽灌流療法患者を臨床試験の対象とすることは困難であると考え。

機構は、専門協議における議論も踏まえると、脳・脊髄の術後等の持続洗浄・灌流時に本剤が使用される可能性は高く、国内臨床現場の実態を十分調査した上で、本適応に関する臨床開発を行う必要があると判断する。

(3) 用法・用量について

専門協議において、本剤が無制限に使用されることは好ましくなく、使用量は最小量に留めるよう、目安としての上限量を 4000mL とし、術式及び手術時間等により適宜増減するとこの機構の判断は妥当と考えるとの意見、重要な基本的注意として、脳圧上昇を防ぐために投与速度に注意する旨記載されているが、人工髄液の出入量バランスについても注意喚起を行う必要があるとの意見が出された。

機構は、脊髄疾患の手術での洗浄・灌流を効能・効果の対象とする場合も含め、用法・用量における投与量については、患者毎に適量を使用し、術式、手術時間等により適宜増減する旨記載した上で、臨床試験等における情報を踏まえ、目安としての上限の使用量を記載する等の検討を求めた。

申請者は、脊髄疾患の手術については、臨床調査の結果から設定した使用量を目安とし、用法・用量を以下に変更すると回答した。

用法・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	4000 mL
脊髄疾患手術	3000 mL

また、投与速度に関する注意喚起として、重要な基本的注意(4)における「投与速度等」を「投与速度、出入量のバランス等」に変更すると回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した(「(2) 効能・効果について」を参照)。なお、脊髄疾患における上限量については、今後の製造販売後調査においても十分検討されるべきであると考えている。

(4) 安全性について

専門協議において、重要な基本的注意(2)における加温に関する注意喚起については、局所麻酔下の手術時に限定する必要はないとの意見等が出された。

機構は、以上を踏まえ重要な基本的注意(2)の記載について、再検討を求めるとともに、体温まで加温し、外袋開放、混合後の使用可能時間について、データを基に情報提供することを求めた。

申請者は、重要な基本的注意(2)を以下のように変更すると回答した。

(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。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(5) 隔壁未開通及び他の二槽バッグとの取り違えによる医療事故の防止について

専門協議において、医療事故の防止には、製剤の工夫以外に、臨床現場への情報提供が重要であるとの意見等が出された。

以上を踏まえ、機構は、隔壁未開通及び他の二槽バッグ製剤との取り違えを防止するための臨床現場への啓蒙活動及び情報提供活動の方針について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の特徴的な表示、色及び隔壁開通方法について、手術室の看護師をはじめとした医療現場スタッフに対して製剤見本を提示、パンフレットを用いた説明を実施する。また、医薬情報担当者の活動の一環として、勉強・説明会等を繰り返し行うことで注意喚起を促す等の活動を継続して行う。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

(6) 製造販売後調査について

専門協議において、本剤の使用法、使用量、連続使用時間、配合薬剤の有無及び種類等の項目について調査することが重要であるとの意見、本剤の使用量（特に穿頭・開頭手術及び神経内視鏡手術における4000mL以上及び脊髄疾患手術における3000mL以上）と安全性の関係について調査すべきとの意見、手術時における麻酔からの覚醒の遅延について調査すべきとの意見、術中並びに術後の痙攣発作出現状況（頻度及び継続時間等を含む）について調査すべきとの意見、使用前の加温の有無を調査すべきとの意見、術中並びに術後の水頭症及び髄膜炎の発現について調査すべきとの意見等が出された。また、脊髄疾患手術時を効能・効果に含める場合には、製造販売後調査の中で十分なデータを収集する必要があるとの意見が出された。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、専門協議で指摘された項目を含めた調査項目の詳細について、また、脊髄疾患手術における本剤使用時の情報収集が可能となるよう調査実施施設・診療科や症例数について示した製造販売後の調査計画の骨子の提出を求めた。

申請者は、以下のように回答した。調査項目については指摘された項目を含めて十分な情報を収集できるように設定し、使用量と安全性の関係について検討する予定である。また、脊髄疾患手術時の洗浄の効能・効果への設定に伴い、調査実施施設として新たに整形外科を追加し、脊髄疾患手術症例数については、代表的な疾患である脊髄腫瘍の患者数を踏まえて設定する。以上を含めた、製造販売後の調査計画の骨子が提出された。

機構は、脊髄疾患手術を対象とした目標症例数の設定等、調査計画の詳細については更に検討する必要があるが、申請者が提示した製造販売後の調査計画の骨子は概ね妥当であると考えられる。

(7) 販売名について

申請者は、効能・効果に脊髄疾患手術時の洗浄を加えたことに伴い、販売名を「アートセ
レブ脳脊髄手術用洗浄灌流液」に変更すると回答した。

(8) GCP 調査結果による脱落例について

GCP 調査により、第 相試験の穿頭・開頭手術患者 100 症例のうち、2 症例が GCP 不適合
となり評価対象症例から除外され、第 相試験の穿頭・開頭手術患者の評価症例数は 98 症例
に変更となったものの、本剤の有効性及び安全性を評価する上で特段の問題はないと判断し
た。

(9) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じ
ない(下線部は訂正箇所)。

6 頁 6 行目、7 行目、8 行目 外装包装 外袋包装

14 頁 26 行目 200ml/kg 200mL/kg

14 頁 36 行目 20mL/kg : .083mL/kg/hr 相当) 20mL/kg : 0.83mL/kg/hr 相当)

16 頁 1 行目 臓脊髄液量 脳脊髄液量

16 頁 26 行 本剤の使用量が適宜増減 → 本剤の使用量を適宜増減

21 頁 13-14 行目 実施時期の開きが最も大きい臨床調査と第 相試験(実施時期: 2005 年 3
月~2005 年 11 月) 臨床調査と第 相及び第 相試験

24 頁 24 行目 第 試験 第 相試験

24 頁 38 行目 362+226 分 362±226 分

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、
その結果、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うこと
について支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.5.2-1、5.3.5.2-2)に対して GCP
実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施施設において、本治験と他の臨床研究に同
時に組み入れられた 2 症例を GCP 不適合とすることとした。また、この被験者の選定に関し、
治験責任医師は治験分担医師等に対する指導及び監督を十分に行う必要があったと考える。
以上の結果から、GCP 不適合とした 2 症例について承認申請資料から削除する等した上で、
審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支
えないと判断した。

なお、本剤の再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。原体及び製剤は、毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・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

[用法・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 4000 mL

脊髄疾患手術 3000 mL