

再審査報告書

平成 26 年 11 月 25 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液
有 効 成 分 名	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、塩化マグネシウム、リン酸二水素カリウム
申 請 者 名	株式会社大塚製薬工場
承認の効能・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
承認の用法・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 4000mL 脊髄疾患手術 3000mL
承 認 年 月 日	平成 19 年 10 月 19 日
再 審 査 期 間	6 年
備 考	*本剤の上室液（糖・電解質液）と下室液（電解質液）は次の成分を含有する。 上室液（150mL）； 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（350mL）； 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

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、アートセレブ脳脊髄手術用洗浄灌流液（以下、「本剤」）を穿頭・開頭手術時及び脊髄疾患手術時の洗浄液として使用した際、並びに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の発現状況、安全性又は有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について把握することを目的とし、連続調査方式により、それぞれ穿頭・開頭手術例 1,100 例、脊髄疾患手術例 120 例、神経内視鏡手術例 120 例を調査予定症例数として、平成 20 年 10 月から平成 24 年 3 月までの調査期間で実施された。穿頭・開頭手術例を対象とした使用成績調査では、国内 108 施設から 1,102 例、脊髄疾患手術例を対象とした使用成績調査では、国内 17 施設から 150 例、神経内視鏡手術例を対象とした使用成績調査では、国内 22 施設から 151 例が収集された。

なお、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 穿頭・開頭手術例

収集された 1,102 例から登録の連続性が確認できない症例 20 例を除く 1,082 例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における有害事象発現症例率（以下、「有害事象発現率」）は 97.0%（1,050/1,082 例）、因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）の発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 0.7%（8/1,082 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）138 例における有害事象発現率 100%、副作用発現率 1.4%（2/138 例）と比較して高くなかった。なお、安全性解析除外症例 20 例における有害事象発現率は 100%であったが、副作用は認められなかった。

本調査において発現した副作用とその件数は、体温上昇及び白血球数増加が各 2 件、痙攣、頭痛、嘔吐、悪寒、血中クレアチニン減少、血中ブドウ糖増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 件であり、8 例に計 11 件認められた。安全性に影響を及ぼす背景別要因として、年齢、性別、原疾患（手術対象の疾患）、術前合併症の有無、既往歴の有無、過敏性素因の有無、医薬品副作用歴の有無、手術時間（2 時間未満、2 時間以上 4 時間未満、4 時間以上 6 時間未満、6 時間以上）、術中出血量（100 mL 未満、100 mL 以上 500 mL 未満、500 mL 以上 1,000 mL 未満、1,000 mL 以上）、術中輸血の有無、麻酔方法（局所麻酔、全身麻酔、局所麻酔と全身麻酔の併用）、本剤使用量（1,000 mL 未満、1,000 mL 以上 2,000 mL 未満、2,000 mL 以上 3,000 mL 未満、3,000 mL 以上 4,000 mL 未満、4,000 mL 以上）、本剤の加温の有無、本剤の使用法（閉鎖系、開放系、閉鎖系と開放系の併用）、混注薬剤の有無が検討され、原疾患により副作用発現率に有意差が認められた (χ^2 検定)。なお、承認審査時の指摘により調査を実施した事項（手術時間、本剤使用量、本剤の加温の有無、本剤の使用方法及び混注薬剤の有無）により、副作用発現率に有意差は認められなかった。申請者は、副作用発現率に有意差が認められた要因について、以下のように説明した。原疾患について、「聴神経腫」、「破裂性脳動脈瘤」、「くも膜下出血」及び「硬膜下血腫」を原疾患とする症例に副作用が発現しており、原疾患毎に、その原疾患以外の患者と副作用発現率を比較した結果、「聴神経腫」、「破裂性脳動脈瘤」及び「くも膜下出血」において有意差が認められた。個別症例について、発現した副作用を詳細に検討したが、いずれも手術侵襲の影響や、本剤以外の薬剤（麻酔を含む）による影響、あるいは感染の影響の可能性も考えられ、原疾患との関連性は明らかではなかった。

2-1-2 脊髄疾患手術例

収集された 150 例全例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における有害事象発現率は 95.3% (143/150 例)、副作用発現率は 2.0% (3/150 例) であった。承認時まで、脊髄疾患手術例を対象とした臨床試験は実施していない。

本調査において、3 例に 3 件（嘔吐、悪寒及び創合併症が各 1 件）の副作用が認められた。安全性に影響を及ぼす背景別要因として、穿頭・開頭手術例を対象とした使用成績調査と同じ要因が検討され、医薬品副作用歴の有無及び術中輸血の有無により副作用発現率に有意差が認められた (χ^2 検定)。なお、承認審査時の指摘により調査を実施した事項（手術時間、本剤使用量、本剤の加温の有無、本剤の使用方法及び混注薬剤の有無）により、副作用発現率に有意差は認められなかった。申請者は、副作用発現率に有意差が認められた要因について以下のように説明した。医薬品副作用歴「有」の症例は 6 例で、そのうち 2 例に副作用（嘔吐及び悪寒が各 1 件）が発現したが、どちらも医薬品副作用歴のある薬剤は使用されておらず、嘔吐が発現した症例については脊髄腔内の手術操作による低髄圧に起因したものと考えられることから、医薬品副作用歴が関連した可能性は低いと考える。術中に輸血が行われた症例は 9 例で、そのうち 1 例に悪寒が発現した。高侵襲手術では、麻酔覚醒時の悪寒（シバリング）の発生頻度が高く、そのほとんどが体温調節性のシバリングであるとされていること、当該症例では輸血（自己血）の加温の有無は確認していないこと、手術時間が約 11 時間と長かったこと、及び麻酔薬としてレミフェンタニル塩酸塩が使用されていたこと等から、輸血が悪寒の発現に直接関連したか否かは不明である。

2-1-3 神経内視鏡手術例

収集された 151 例全例が安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例における有害事象発現率は 100%、副作用発現率は 2.6% (4/151 例) であり、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）19 例における有害事象発現率 100%、副作用発現率 10.5% (2/19 例) と比較して高くなかった。

本調査において発現した副作用とその件数は、体温上昇が 4 件、悪寒が 1 件であり、4 例に計 5 件認められた。安全性に影響を及ぼす背景別要因として、穿頭・開頭手術例を対象とした使用成績調査と同じ要因が検討され、原疾患（松果体胚腫及び中脳水道狭窄）及び術中出血量により副作用発現率に有意差が認められた (χ^2 検定)。なお、承認審査時の指摘により調査を実施した事項（手術時間、本剤使用量、本剤の加温の有無、本剤の使用方法及び混注薬剤の有無）により、副作用発現率に有意差は認められなかった。申請者は、副作用発現率に有意差が認められた要因について以下のように説明した。原疾患については、「水頭症」、「松果体胚腫」及び「中脳水道狭窄」

を原疾患とする症例に副作用が発現しており、原疾患毎に、その原疾患以外の患者と副作用発現率を比較した結果、「松果体胚腫」及び「中脳水道狭窄」において有意差が認められた。個別症例について、発現した副作用を詳細に検討したが、いずれも手術の影響や麻酔薬による影響の可能性も考えられ、原疾患との関連性は低いと考える。術中出血量に関して、副作用が発現した4例は、いずれも具体的な出血量が判明しないことから「不明」として集計したが、調査票には「少量」又は「少」と記載があり、術中出血量が影響した可能性は低いと考える。

以上を踏まえ、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たな対応が必要となるような問題点はなかったと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）はこれを了承した。

2-2 有効性

2-2-1 穿頭・開頭手術例

安全性解析対象症例（1,082例）から21例（調査対象外症例6例¹⁾、適応外使用症例3例及び過去に本剤を使用した症例12例）を除く1,061例が有効性解析対象症例とされた。本調査では、有効性を洗浄液としての性能評価3項目（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）及び総合判定（4段階：極めて良好、良好、やや不良及び不良）で評価した。なお、承認時までの臨床試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）で評価された98例（「術野からの空気の排除」はデータ欠損の1例を除く）では、洗浄液としての性能評価（3項目）に問題が認められた症例はなく、総合判定では「極めて良好」が30.6%（30/98例）、「良好」が69.4%（68/98例）であった。

洗浄液としての性能評価について、「術野の洗浄」に関しては、すべての症例で術野が洗浄できたと評価された。「術野からの空気の排除」に関しては、86.1%（914/1,061例）の症例で術野から空気が排除できたと評価され、4.5%（48/1,061例）の症例で術野から空気が排除できなかったと評価された（残りの99例は「該当なし」）。また、「手術凝固装置の性能」に関しては、98.2%（1,042/1,061例）の症例で手術凝固装置の性能に悪影響はなかったと評価され、0.2%（2/1,061例）の症例において手術凝固装置の性能に悪影響があったと評価された（残りの17例は「該当なし」）。

総合判定の結果は、「極めて良好」及び「良好」と評価された症例がそれぞれ33.1%（351/1,061例）及び66.7%（708/1,061例）、「やや不良」と評価された症例が0.2%（2/1,061例）であり、「不良」と評価された症例はなかった。

有効性に影響を及ぼす背景要因として、安全性と同じ要因が検討された。申請者は、以下のように説明した。洗浄液としての性能評価の「術野からの空気の排除」に関して、術野から空気が排除できなかったと評価された48例と術野から空気が排除できたと評価された914例との背景要因別の比較、及び「手術凝固装置の性能」に関して、手術凝固装置の性能に悪影響があったと評価された2例と手術凝固装置の性能に悪影響はなかったと評価された1,042例との背景要因別の比較では、いずれも該当症例が少ない、関連が明らかではない等であり、本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を特定することはできなかった。総合判定に関して、「やや不良」と評価された2例は、同一施設、同一医師により報告された症例で、いずれの症例も「術野からの空気の排除」の項において空気が排除できなかったと評価されている。この2例と「極めて良好」あるいは「良好」と評価された1,059例との比較により背景要因別に検討した結果、原疾患（破裂性脳動脈瘤）により総合判定の評価に有意差が認められた。原疾患が破裂性脳動脈瘤であった症例58例のうち「やや不良」と評価されたのは1例のみであり、関連性は不明であった。

2-2-2 脊髄疾患手術例

安全性解析対象症例（150例）から適応外使用症例12例を除く138例が有効性解析対象症例とされ、穿頭・開頭手術例を対象とした使用成績調査と同じ有効性評価が行われた。なお、承認時までには、脊髄疾患手術例を対象とした臨床試験は実施していない。本調査における洗浄液としての性能評価について、「術野の洗浄」に関しては、すべての症例で術野が洗浄できたと評価された。

「術野からの空気の排除」に関しては、89.9%（124/138例）の症例で術野から空気が排除できたと評価され、2.2%（3/138例）の症例で術野から空気が排除できなかったと評価された（残りの11例は「該当なし」）。また、「手術凝固装置の性能」に関しては、98.6%（136/138例）の症例で

1) 脊髄疾患手術例1例、神経内視鏡手術例5例

手術凝固装置の性能に悪影響はなかったと評価され、0.7% (1/138 例) の症例において手術凝固装置の性能に悪影響があったと評価された (残りの 1 例は「該当なし」)。

総合判定の結果は、「極めて良好」及び「良好」と評価された症例がそれぞれ 37.7% (52/138 例) 及び 62.3% (86/138 例) を占め、「やや不良」あるいは「不良」と評価された症例はなかった。

有効性に影響を及ぼす背景要因として、安全性と同じ要因が検討された。申請者は、以下のよう
に説明した。洗浄液としての性能評価の「術野からの空気の排除」に関して、術野から空気が
排除できなかったと評価された 3 例と術野から空気が排除できたと評価された 124 例との背景要
因別の比較、及び「手術凝固装置の性能」に関して、手術凝固装置の性能に悪影響があったと評
価された 1 例と手術凝固装置の性能に悪影響はなかったと評価された 136 例との背景要因別の比
較では、いずれも該当症例が少ないこともあり、本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる要因
を特定することはできなかった。

2-2-3 神経内視鏡手術例

安全性解析対象症例 (151 例) から調査対象外症例 9 例²⁾ を除く 142 例が有効性解析対象症例と
された。本調査では、有効性を灌流液としての性能評価 3 項目 (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) 及び総合判定 (4 段階: 極めて良好、良好、やや不良及び不良)
で評価した。なお、承認時までの臨床試験 (第Ⅲ相試験) で評価された 15 例 (「手術凝固装置の
性能」はデータ欠損の 1 例を除く) については、灌流液としての性能評価 (3 項目) に問題が認め
られた症例はなく、総合判定では「極めて良好」が 53.3% (8/15 例)、「良好」が 46.7% (7/15 例)
であった。

灌流液としての性能評価について、「清明な視野の確保」に関しては、すべての症例で清明な視
野が確保できたと評価された。「灌流液のベトツキ感」に関しては、99.3% (141/142 例) の症例
で灌流液にベトツキ感は認められなかったと評価され、0.7% (1/142 例) の症例で灌流液にベトツ
キ感があったと評価された。また、「手術凝固装置の性能」に関しては、88.7% (126/142 例) の
症例で手術凝固装置の性能に悪影響はなかったと評価され、手術凝固装置の性能に悪影響があっ
たと評価された症例はなかった (残りの 16 例は「該当なし」)。

総合判定の結果は、「極めて良好」及び「良好」と評価された症例がそれぞれ 59.9% (85/142 例)
及び 40.1% (57/142 例) であり、「やや不良」あるいは「不良」と評価された症例はなかった。

有効性に影響を及ぼす背景要因として、安全性と同じ要因が検討された。申請者は、以下のよ
うに説明した。灌流液としての性能評価の「灌流液のベトツキ感」に関して、灌流液にベトツキ感
があったと評価された 1 例と灌流液にベトツキ感は認められなかったと評価された 141 例とを背
景要因別に比較したが、灌流液にベトツキ感があったと評価されたのは 1 例のみであり、本剤の
有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を特定することはできなかった。

以上を踏まえ、申請者は本剤の有効性について、現時点で特段の対応が必要となるような問題
点はなかったと説明し、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症例 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有す
る患者) について、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、
申請者は、以下のよう
に説明した。

小児 (15 歳未満) : 穿頭・開頭手術例及び脊髄疾患手術例を対象とした調査では、安全性解析対
象症例としてそれぞれ 13 例及び 9 例収集され、副作用は認められなかった。神経内視鏡手術例を
対象とした調査では、安全性解析対象症例として 40 例収集され、2 例に 3 件 (体温上昇 2 件及び
悪寒 1 件) の副作用が認められたが、すべて非重篤であり、転帰は回復あるいは軽快であった。
いずれの事象も本剤との関連性は否定されなかったが、手術の影響及び手術時に使用した麻酔薬
(レミフェンタニル塩酸塩) の影響である可能性が高いと考える。有効性解析対象症例として、
穿頭・開頭手術例、脊髄疾患手術例及び神経内視鏡手術例を対象とした調査でそれぞれ 12 例、9 例
及び 37 例収集され、神経内視鏡手術例を対象とした調査の灌流液としての性能評価において、灌

2) 神経内視鏡を術野の観察のみに使用した症例 9 例

流液にベトツキ感があったと評価された症例が 1 例あったが、総合判定で「やや不良」あるいは「不良」と評価された症例はなかった。

高齢者（65 歳以上）：穿頭・開頭手術例を対象とした調査では、安全性解析対象症例として 568 例収集され、3 例に 3 件（血中クレアチニン減少、血中アルカリホスファターゼ増加及び体温上昇各 1 件）の副作用が認められた。脊髄疾患手術例を対象とした調査では、安全性解析対象症例として 54 例収集され、1 例に 1 件（創合併症）の副作用が認められた。神経内視鏡手術例を対象とした調査では、安全性解析対象症例として 47 例収集され、副作用は認められなかった。発現した副作用は、いずれも非重篤であり、原疾患や手術の影響又は併用薬剤の影響である可能性が高いと考える。有効性解析対象症例として、穿頭・開頭手術例、脊髄疾患手術例及び神経内視鏡手術例を対象とした調査でそれぞれ 561 例、47 例及び 45 例収集された。穿頭・開頭手術例を対象とした調査の洗浄液としての性能評価において、「術野からの空気の排除」ができなかったと評価された症例が 32 例、「手術凝固装置の性能」に悪影響があったと評価された症例が 1 例あり、脊髄疾患手術例を対象とした調査の洗浄液としての性能評価において、「術野からの空気の排除」ができなかったと評価された症例が 2 例、「手術凝固装置の性能」に悪影響があったと評価された症例が 1 例あった。また、穿頭・開頭手術例を対象とした調査の総合判定で、「やや不良」と評価された症例が 2 例あったが、いずれも「術野からの空気の排除」の項において空気が排除できなかったと評価されていた症例であった。

妊産婦：神経内視鏡手術例を対象とした調査において、1 例（妊娠 24 週）収集され、副作用は認められなかった。本剤の灌流液としての性能に関して問題はなく、総合評価は「良好」であった。

腎機能障害を有する患者：穿頭・開頭手術例、脊髄疾患手術例及び神経内視鏡手術例を対象とした調査において、安全性及び有効性解析対象症例としてそれぞれ 29 例、8 例及び 3 例収集され、副作用は認められなかった。有効性に関しては、穿頭・開頭手術例を対象とした調査の洗浄液としての性能評価において「術野からの空気の排除」ができなかったと評価された症例が 1 例あったが、総合判定で「やや不良」あるいは「不良」と評価された症例はなかった。

肝機能障害を有する患者：穿頭・開頭手術例、脊髄疾患手術例及び神経内視鏡手術例を対象とした調査において、安全性解析対象症例としてそれぞれ 27 例、2 例及び 5 例収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例として、穿頭・開頭手術例、脊髄疾患手術例及び神経内視鏡手術例を対象とした調査でそれぞれ 27 例、1 例及び 5 例収集された。洗浄液又は灌流液としての性能評価（3 項目）について問題が認められた症例はなく、総合判定で「やや不良」あるいは「不良」と評価された症例もなかった。

以上を踏まえ、特別な背景を有する症例（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、本剤の安全性及び有効性に関して現時点で新たな対応が必要な問題点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

再審査期間中に副作用が 20 例 24 件（使用成績調査 15 例 19 件、自発報告 5 例 5 件）収集された。再審査期間中に、厚生労働省及び機構に重篤な副作用が 3 例 3 件（すべて未知の副作用）報告され、また、未知の副作用（重篤を含む）が 14 例 16 件報告された。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、不全片麻痺が 2 件及び痙攣が 1 件であった。不全片麻痺については、同一医師から報告された（自発報告）。1 例目は、髄膜腫摘出術時に本剤を術中局所灌流液として 1,500 mL 使用し、その後の止血操作でフィブリノゲン溶解液に浸した止血綿を摘出部に塗布し、摘出腔に本剤を 6 mL 充填した症例である。術後 4 日目に不全片麻痺が出現し、頭部 CT にて摘出腔直下に嚢胞形成が認められたため、再開頭手術にて嚢胞の開放を実施したところ、片麻痺症状が消失した。2 例目は、多発血管炎疑いにて開頭下で脳生検手術が行われ、本剤を術中局所灌流液として 500 mL 使用した症例である。フィブリノゲン溶解液に浸した止血綿を生検部に塗布して止血操作を行った。術後 3 日目に不全片麻痺が出現し、頭部 CT にて脳生検直下に嚢胞形成、生検部周囲に浮腫が認められたため、再開頭ドレーナージ術を施行したところ、次第に症状が軽快した。報告医師は、本剤との因果関係は不明としている。申

請者は、これら2例について以下のように説明した。1例目の不全片麻痺は、摘出腔直下に形成された嚢胞に起因したもので、その嚢胞形成の原因は手術操作・方法に起因したものと考える。2例目の不全片麻痺については、生検部周辺組織が手術による損傷、異物反応（再手術時に残存していた止血綿等に対する反応）によって広範囲に脳浮腫を来したことによるものと考えられる。痙攣が認められた1例は、穿頭・開頭手術例を対象とした使用成績調査において、慢性硬膜下血腫に対して血腫ドレナージ術を行い、本剤を洗浄液として500mL使用した症例である。術後2日目に硬膜下血腫の再発がCTにて確認され、同日、右顔面の痙攣（最長で3分）が2回発生したため、バルプロ酸ナトリウムを投与した。痙攣は術後5日目にも1回発生したのち、軽快した。報告医師は、再発した硬膜下血腫のmass effectにより痙攣が誘発されたと考えるが、本剤との因果関係を完全には否定できないとしている。申請者は、この症例について、本症例では術前及び術後のCT画像の所見からドレナージにより血腫のくも膜側の被膜が穿破された可能性はなかったと考えられるため、ドレナージ術で髄液と本剤が混在し脳表面を潤したとは考えにくく、痙攣と本剤との関連性はないと考えると説明した。

未知・非重篤な副作用は、嘔吐、体温上昇及び白血球数増加が各2件、頭痛、投与部位反応、発熱、血中クレアチニン減少、血中ブドウ糖増加、血中アルカリホスファターゼ増加及び創合併症が各1件であった。申請者は、これらは手術や原疾患の影響、麻酔や併用薬剤による影響等が考えられる症例であり、いずれも2件以下の発現であるため、現時点では特段の安全性確保のための措置は必要ないと判断したが、今後とも情報収集に努めると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

4. 相互作用について

再審査期間中に、本剤との相互作用によると考えられる副作用は報告されていない。

5. 重大な措置、海外からの情報について

平成26年10月現在、本邦以外に本剤が販売されている国はない。再審査期間中、国内において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置は行われていない。

6. 研究報告について

再審査期間中に、厚生労働省又は機構へ報告された研究報告はなかった。

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1（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号イからハまでの何れにも該当しない。）と判断した。

以上