

ARTCEREB®奥塞博® 复方葡萄糖/电解质颅脑手术冲洗液

国内首个颅脑手术专用冲洗液，填补国内临床空白

申报企业：广东大冢制药有限公司

1

基本信息

颅脑手术专用冲洗液，成分近似人体脑脊液

2

安全性

安全性良好，无明显不良反应

3

有效性

适配神经外科手术冲洗/灌流的需求，获得专家共识推荐

4

创新性

国内首个颅脑手术专用冲洗液，填补临床空白

5

公平性

符合“保基本”原则，填补医保目录空白

商标：

ARTCEREB®奥塞博®



通用名称

复方葡萄糖/电解质颅脑手术冲洗液（国药准字H20244897）

注册规格

500ml（上室葡萄糖电解质溶液150ml与下室电解质溶液350ml）

中国大陆首次上市时间

2024年9月19日

目前大陆地区同通用名药品上市情况

2家

全球首个上市国家/地区及上市时间

日本，2008年5月

是否为OTC药品

否

适应症

用于颅骨钻孔、开颅手术时的洗净、脊髓疾病手术时的洗净及神经内镜手术时的灌流

疾病情况:

冲洗液是神经外科手术必须使用的药物

- 神经外科常规开展脑肿瘤切除术、脑血管病手术、功能神经外科手术、颅脑外伤手术、脊柱脊髓手术等，**患者基数庞大，手术费用高昂。**
- 冲洗液是神经外科手术必须使用的药物，可去除术中出血保持术野清晰；防止脑脊髓组织灼伤；排出硬膜内空气等。
- 本品**成分近似人体脑脊液**，与脑脊髓组织相容性较好^[1]，为神经外科手术患者提供更加充分的保护。

用法用量^[1]:

本品必须开通内袋的弱焊并混合均匀后使用。(见图解):

【用量】通常情况下，**使用量为适量**，根据手术术式及时间等情况适当增减，各类手术的参考使用限量为:

颅骨钻孔、开颅手术及神经内镜手术	4000ml
脊髓疾病手术	3000ml

图解:

[开封]



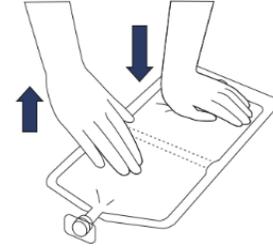
(1) 使用时需打开外袋。

[开通]



(2) 必须用双手按压下室，开通弱焊

[混合]



(3) 开通弱焊后，交互按压上室及下室，充分混合

参照药品建议: 空白

理由: 在本品获批前，国内没有“颅脑手术冲洗适应症”的冲洗剂:

- 目录内神经外科手术临床常用的氯化钠和乳酸钠林格注射液均**没有“颅脑手术冲洗适应症”**，且没有鞘内或脑室内给药的相关说明，属于**超说明书使用**;
- **生理氯化钠溶液**的药品说明书**明确禁用于鞘内冲洗**操作，从理论上讲，用生理盐水取代脑脊液对已有损伤的脑组织将造成新的损伤^[2]。

上述药品均不适合作为参照药品。

临床Ⅱ、Ⅲ期试验：

临床试验没有引起明显不良反应

在日本17个医疗机构中，以颅骨钻孔、开颅手术患者**138例**及神经内镜手术患者**19例**为受试者进行临床Ⅱ期试验及临床Ⅲ期试验，**没有引起明显不良反应**。^{[1][2]}

药品说明书记载的安全性信息^[3]：

【不良反应】 体温升高、血碱性磷酸酶降低的发生率为1%~<5%，其他不良反应的发生频率未知，如果发生说明书记载不良反应，应采取适当的处理措施。

【禁忌】 对本品中任何成分过敏者禁用，本品禁用于注射。

【注意事项】 请按照说明书注意事项要求使用药品。

上市后不良反应情况：

产品上市后至今未见相关不良反应报告

01

本品于2024年9月19日在中国获批，获批后**尚未接收到国家不良反应监测中心反馈的不良反应数据，也未自主监测到药品不良反应**。

02

原研药品于2007年10月19日在日本获批，至今，**日本监管机构无发布该药品相关的安全性警告和无黑框警告信息**。

03

原研药品在日本自2007年10月19日至2024年12月底，估算用药人数**约94.6万人，未发现该药物存在重要风险和潜在风险，无需采取相关风险控制措施**。^[4]

[1] 塩原隆造，等. 新药及临床，2007，56(9)：1404-1456.

[2] 塩原隆造，等. 新药及临床，2007，56(9)：1458-1523.

[3] 复方葡萄糖/电解质颅脑手术冲洗液说明书.

[4] ARTCEREB®脑脊髓手术用洗净灌流液上市后安全性报告

安全性方面的主要优势

① 国内首个获批“颅脑手术冲洗适应症”的冲洗液

- 目前临床一般使用没有颅脑手术冲洗适应症的氯化钠和乳酸钠林格注射液，属于**超说明书使用**；且用生理盐水取代脑脊液对已有损伤的脑组织将造成新的损伤^[1]。
- 本品为国内首个获批“颅脑手术冲洗适应症”的冲洗液，**符合用药安全管理，规避用药风险**，保障患者权益。

② 本品成分近似人体脑脊液，对脑组织损伤小

- 本品成分近似人体脑脊液，与脑脊髓组织相容性较好^[2]，可降低创伤后继发性**脑损伤**的风险^[3]，能在最大程度上起到**保护神经组织**的作用；
- 临床一般使用的氯化钠和乳酸钠林格注射液与人体脑脊液的组成、pH值差异较大。

成分/ mEq·L ⁻¹	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	P	葡萄糖/ g·L ⁻¹	渗透压mOsm·L ⁻¹	pH
人体正常脑脊液 ^[4]	145.5	2.8	2.2	2.5	111.9	23.1	1.1	0.61 ^[5]	289	7.3
 大家人工脑脊液 ^[1] (ARTCEREB®)	145.5	2.8	2.2	2.3	128.5	23.1	1.1	0.61	289	约7.3
生理盐水 ^[6]	154.0	-	-	-	154.0	-	-	-	308	约6.3
乳林格 ^[6]	130.0	4.0	-	2.8	109.0	28.0 ^{乳酸根}	-	-	260	约6.7

[1] 郑茂华, 王晓芸, 张振洲. 武警医学院学报, 2011, 20 (6) :462-465.

[3] Doi K, et al.. Surg Neurol, 2006, 66(6): 565-572.

[5] Milhorat TH: Hydrocephalus and the cerebrospinal fluid. The Williams & Wilkins Company, 1972 : p1-4.

[2] 复方葡萄糖/电解质颅脑手术冲洗液说明书.

[4] Davson H: Physiology of the cerebrospinal fluid. J.&A. Churchill Ltd, 1967: p33-54.

[6] 冯欣倩, 等. 华西药学杂志, 2022, 37(3): 263-266.

临床Ⅲ期试验有效性评价结果^[1]

产品满足作为穿颅、开颅手术的冲洗液以及神经内镜手术的灌流液的性能要求

01 作为洗净液的评价（穿颅、开颅手术患者）

评价性能：针对术野的洗净、排除术野中的空气以及对手术凝固装置的影响。

•评价结果：综合判断中“良好”以上的结果为100%。

02 作为灌流液的评价（神经内镜手术患者）：

•评价性能：针对确保清晰的视野、灌流液的表面粘性感及对手术凝固装置的影响作为性能进行评价

•评价结果：综合判断中“良好”以上的结果为100%。

临床指南/诊疗规范推荐情况：

人工脑脊液获得专家共识推荐，成为临床公认的冲洗方案

文件名称	发表年份	推荐情况
《2020神经内镜下高血压性脑出血手术治疗中国专家共识》 ^[2]	2020年	在神经内镜手术中冲水技术要求中关于冲洗液部分可使用37℃人工脑脊液（II a类推荐，C级证据）。
《神经内镜手术治疗脑室脑池系统疾病中国专家共识》 ^[3]	2016年	脑室和脑池具备神经内镜和手术器械操作所需的空间，脑脊液是内镜观察的良好介质。在对脑室炎的治疗方法可在内镜引导下于脑室内放置外引流管，术后可利用人工脑脊液进行脑室灌洗。
《早产儿脑损伤诊断与防治专家共识》 ^[4]	2012年	在早产儿脑损伤的防治原则中，采用体外脑室引流系统治疗时，于两脑室内各置入一根引流管，其中一根用于引流出脑室内的积血及脑脊液，另一根向侧脑室内注入人工脑脊液而达到治疗目的。

[1] 塩原隆造，等. 新药及临床，2007，56(9)：1458-1523.

[2] 中国急诊急救神经内镜治疗高血压性脑出血协作组，中国医药教育协会神经内镜与微创医学专业委员会，中华医学会神经外科分会. 2020神经内镜下高血压性脑出血手术治疗中国专家共识. 中华医学杂志2020年9月8日第100卷第33期.

[3] 神经内镜技术临床应用专家共识编写组. 神经内镜手术治疗脑室脑池系统疾病中国专家共识. 中华神经外科杂志2016年8月第32卷第8期.

[4] 中国医师协会新生儿专业委员会. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识. 中国当代儿科杂志第14卷第12期.

临床试验或（和）真实世界中与对照药品疗效方面的优势对比

试验内容	阶段	试验对照药品 (目录内无对照药品)	对主要临床结局指标改善情况	结论
慢性硬膜下血肿术中人工脑脊液灌注和灌注液温度：系统综述和荟萃分析 ^[1]	上市后	生理盐水	一项荟萃分析纳入7项研究，来自日本的5项研究均使用ARTCEREB®作为人工脑脊液，涉及 28,963 名患者。综合分析显示使用不同冲洗液对慢性硬膜下血肿（CSDH）术后复发存在一定程度的差异（I2 =67%）；人工脑脊液组的 CSDH 复发率比盐水组降低了 47%。	可降低CSDH的复发率
人工脑脊液作为灌注液及内镜神经外科手术的意 义 ^[2]	上市前	生理盐水	对 12 例症状性中脑导水管狭窄的患者进行了研究。术后，使用生理盐水的患者出现高热、头痛以及腰椎脑脊液细胞计数升高。生理盐水引起了脑脊液中明显的炎症反应。相比之下，人工脑脊液则将这些情况降至最低。在神经内镜手术中使用人工脑脊液作为灌注液，可抑制脑脊液通路内的宿主反应，也可用于常规神经外科手术。	神经内镜手术中应用人工脑脊液可明显改善患者预后
未破裂脑动脉瘤术后脑血流：手术手法和冲洗液的影响 ^[3]	上市后	生理盐水	这项前瞻性双盲随机对照试验比较了使用ARTCEREB®冲洗与生理盐水冲洗对未破裂颅内动脉瘤夹闭术后患者脑血流量（CBF）及临床状况的影响。结果显示：术后临床状况中“总体状况”在ARTCEREB®组明显优于生理盐水组（P = 0.007），日常生活受限”在ARTCEREB®有改善的趋势。	未破裂脑动脉瘤手术选择ARTCEREB®灌洗可改善术后生活质量

[1]Yong-Wei Huang et al., Frontiers in Neurology, 10.3389/fneur.2023.1218334.

[2]Oka K, et al. Neurosurgery, 1996, 38(4): 733-736.

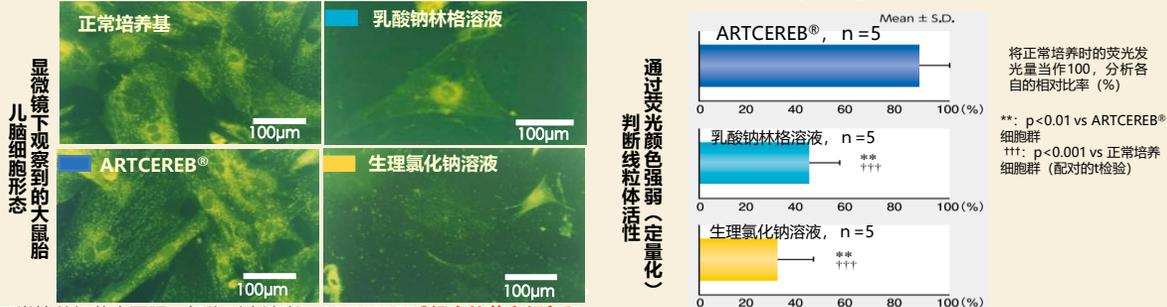
[3] Hiroaki Shimizu, et al. NEUROSURGERY, 2011, 69(3): 677-688.

具有一定生理止血作用、减少脑动脉血管收缩、减轻术后脑水肿

药理药效试验评价，结果显示产品对脑细胞损伤影响小、可减轻术后脑水肿和细胞损伤、具有一定生理止血调节作用、可减少脑动脉血管收缩。

ARTCEREB®对细胞损伤影响小，安全性高

——利用大鼠胎儿的脑细胞培养，研究对细胞损伤性的影响（体外）^[1]

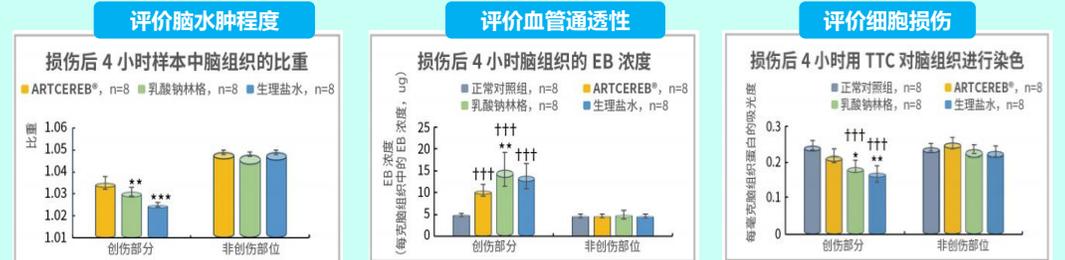


正常培养组荧光更强，细胞形态清晰，ARTCEREB®组中的荧光颜色和细胞形态与正常培养组没有差别，乳酸钠林格溶液及生理氯化钠溶液组中都出现荧光颜色变弱，细胞数量减少及细胞变形。

线粒体的活性方面，与正常培养相比，ARTCEREB®组的线粒体活性降低最小。

综合评价：ARTCEREB®组相较于乳酸钠林格、生理氯化钠溶液，细胞存活率高，对细胞损伤小。

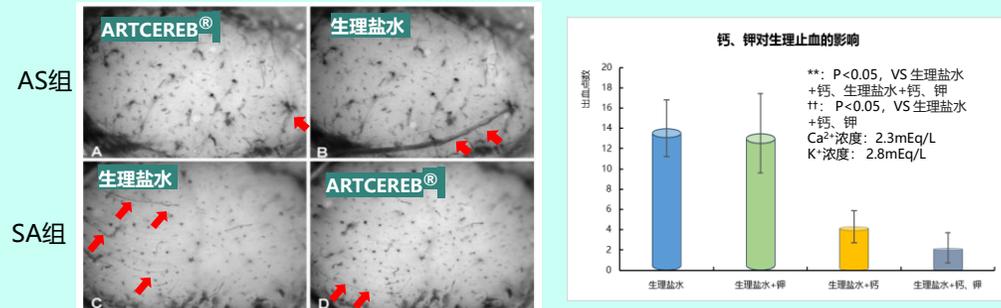
ARTCEREB®可减轻术后脑水肿和细胞损伤——对大鼠脑创伤洗净的研究（体内）^[2]



ARTCEREB®相较于乳酸钠林格、生理氯化钠溶液，脑水肿程度以及对细胞的损伤程度最轻，明显降低血管通透性的亢进。

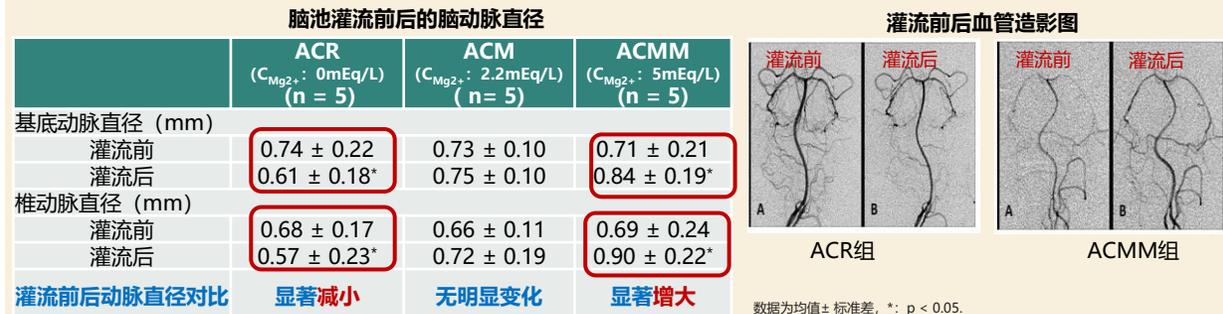
ARTCEREB®对具有一定生理止血调节作用

——洗净液对小鼠脑表面洗净模型出血的影响（体内）^[3]



结论：使用ARTCEREB®作为冲洗液在减少出血范围和确保视野等方面比使用生理盐水更有效。

ARTCEREB®对脑动脉血管影响小——利用犬脑血管痉挛模型研究镁对血管直径的影响（体内）^[4]



用不含Mg²⁺的人工脑脊液灌注，可导致脑动脉血管收缩，可能会加重脑血管痉挛；用适当的Mg²⁺浓度（2.2mEq/L）的人工脑脊液灌注是必要的，可有效减少脑动脉血管收缩，特别是对蛛网膜下腔出血的患者。

[1]西村益浩，他：細胞，2008，40(6)：254-257

[3] Fujita Y, et al. J Neurosurg, 2010, 112(5): 824-828.

[2] Doi K, et al. Surg Neurol, 2006, 66(6): 565-572.

[4]Mori K, et al. Neurol Med Chir (Tokyo), 2013, 53(5): 596-600.

1 原研地产化引进，国内首家获批，填补临床空白

- 由母公司日本大家制药原研**全球首发**，经**技术、专利及商标**授权给广东大家制药进行**地产化引进的原研地产药品**，按**化药3类**申报并获批，视同通过仿制药**一致性评价**；
- 为**国内首个颅脑手术专用冲洗液，填补临床空白**，为**神经外科手术保驾护航**。

3 大家首创“双室袋+高阻隔外袋”设计，实现人工脑脊液的工业化生产，确保产品稳定，安全便利

- 人工脑脊液工业化生产的难点：**①保持配伍成分的稳定性（避免产生沉淀）；②保证产品pH值的稳定**；
- 采用**创新双室袋+高阻隔外袋**的包装设计，**保证产品成分及pH值的稳定**；
- 使用时双室袋**一按即通**，临床操作便利，**减少医疗差错**。

2 处方设计科学，成分接近生理，利于愈后

- 本品**成分近似人体脑脊液**，与脑脊髓组织相容性较好，能够**防止或减低脑水肿的发生，抑制脑细胞的损伤**^[1]，可有效地**防止或抑制脑浅表血管发生出血**^[2]；
- 产品中的**HCO₃⁻**可**防止脑细胞损伤及促进止血**^{[3][4]}；
- 产品中**Ca²⁺、K⁺**在**止血过程中起着重要作用**^[5]；
- 产品中适当的**Mg²⁺**浓度可**减少脑动脉血管收缩**^[6]。

4 原研授权发明专利与技术

编号	发明专利名称	专利号
1	人工髓液	ZL 200680013314.9
2	防止脑皮层静脉出血的药剂	ZL 200880004370.5
3	多层薄膜和容器	ZL 98807300.5
4	二氧化碳检测用油墨组合物、和使用该组合物的二氧化碳指示器、以及配置了该指示器的包装体	ZL 00817252.8

[1] 土局和久.人工髓液[P].中国: ZL 200680013314.9.2012.11.21.

[3] Nishimura M, et al. The Journal of Toxicological Sciences (J. Toxicol. Sci.), 2010, 35(4): 447-457.

[5] Fujita Y, et al. J Neurosurg, 2010, 112(5): 824-828.

[2] 藤田泰毅.防止脑皮层静脉出血的药剂[P].中国: ZL 200880004370.5.2012.02.29

[4] Yukinori Kozuma, et al. Congress of Neurological Surgeons, 2016, 274-284

[6] Mori K, et al. Neurol Med Chir (Tokyo), 2013, 53(5): 596-600.

提高神经外科手术安全性，提升公共健康获益

- 目前临床一般使用没有颅脑手术冲洗适应症的氯化钠和乳酸钠林格注射液，属于**超说明书使用**，本品为**颅脑手术专用冲洗液**，**符合用药安全管理，规避用药风险**，保障患者权益；
- 顺应神经外科手术向减少创伤的发展方向，**促进在组织水平创伤控制方面的发展，提高手术安全性，提高患者生活质量。**

国内首个颅脑手术专用冲洗液，填补目录空白

- 目前**医保目录中没有**“颅脑手术冲洗适应症”的药品，**亟需纳入**具有“颅脑手术冲洗适应症”的冲洗液，本品为**国内首个颅脑手术专用冲洗液，填补医保目录空白。**

符合“保基本”原则

- 神经外科**患者基数庞大**，神经外科手术中**冲洗液是必须使用的药物**。目前**医保目录中没有**“颅脑手术冲洗适应症”的药品，**本品可填补目录空白，保障基层用药需求；**
- 神经外科**手术费用高昂**，本品**对脑细胞侵袭程度低**，**减轻创伤后继发性脑损伤，缩短术后住院时间，可降低慢性硬膜下血肿复发率，节约医疗成本，具有一定经济性优势。**

临床管理难度小

- **本品适应症明确**，说明书中明确规定本品的用法用量、注意事项，**说明书书写规范，避免临床滥用，且易于医保经办审核；**
- **本品获得专家共识推荐，成为临床公认的冲洗方案**，医生对手术人群、手术禁忌症等把控性强，**不易发生临床滥用或超说明书用药的风险。**