

審議結果報告書

平成 25 年 2 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ボルベン輸液6%
[一 般 名] ヒドロキシエチルデンプン130000
[申 請 者] フレゼニウスカービジャパン株式会社
[申請年月日] 平成24年3月30日

[審 議 結 果]

平成 25 年 2 月 7 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 8 年とし、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

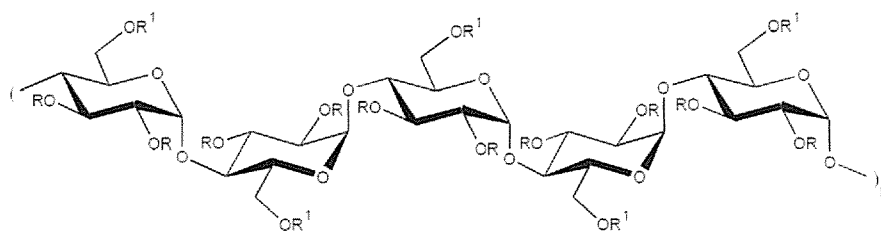
平成 25 年 1 月 22 日

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] ボルベン輸液 6%
[一 般 名] ヒドロキシエチルデンプン 130000
[申 請 者 名] フレゼニウスカービジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日
[剤形・含量] 1 バッグ（500 mL）中、ヒドロキシエチルデンプン 130000 60.0 g/L を含有する
 注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



R = -H, -CH₂CH₂OH
R¹ = -H, -CH₂CH₂OH or glucose units

分子式：[C₆H₁₀O₅ (C₂H₄O)_{MS}]_n

分子量：130,000±20,000

化学名：（日本名）ポリ（O-2-ヒドロキシエチル）スターチ

（英 名）Poly (O-2-hydroxyethyl) starch

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 1 月 22 日

[販 売 名] ボルベン輸液 6%
[一 般 名] ヒドロキシエチルデンプン 130000
[申 請 者 名] フレゼニウスカービジャパン株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、ボルベン輸液 6%（以下、「本剤」）の循環血液量の維持に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、本剤の投与対象のうち国内臨床試験では情報が得られなかった背景を有する患者における安全性及び有効性、既承認 HES 製剤の上限用量を超える高用量投与時の安全性及び有効性、血液凝固及び腎機能への影響等の情報を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 循環血液量の維持
[用法・用量] 持続的に静脈内投与する。投与量及び投与速度は、症状に応じ適宜調節するが、1 日 50 mL/kg を上限とする。

審査報告 (1)

平成 24 年 11 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ボルベン輸液 6%
[一 般 名]	ヒドロキシエチルデンプン 130000
[申 請 者 名]	フレゼニウスカービジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 バッグ (500 mL) 中、ヒドロキシエチルデンプン 130000 60.0 g/L、塩化ナトリウム 9.0 g/L を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	循環血液量減少の予防及び治療
[申請時用法・用量]	持続的に静脈内投与する。1 日投与量は体重 kg あたり 50 mL まで (小児も含む)。投与量及び投与速度は、症状に応じ、適宜増減する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

ボルベン輸液 6%（以下、「本剤」）は、グルコース残基の一部のヒドロキシ基がヒドロキシエチル基で置換されたヒドロキシエチルデンプン（以下、「HES」）を有効成分とした等張性の人工膠質液である。HES は、血管系の水分保持に寄与する水分結合能を有しており、救急治療、外傷、集中治療又は手術等の各種領域における循環血液量減少の治療や適正循環血液量の維持を目的として、約 40 年にわたり国内外の臨床現場で使用されてきた。

海外で本剤が承認される前に承認されていた主な HES 製剤は、重量平均分子量が 240,000± ダルトンでグルコース単位あたりのヒドロキシエチル基の割合（以下、「モル置換度」）が ～ 以下、「HES 200/0.5」）の製剤及び重量平均分子量が 650,000± ダルトンでモル置換度が ～ （以下、「HES 450/0.7」）の製剤であり、血漿への蓄積による血液凝固因子への影響や組織残留性による腎機能への影響等が安全性上の問題点とされていた。そこで血漿増量効果を損なうことなく安全性を向上させることを目指して、それまでの HES 製剤と比較して低分子量（重量平均分子量 130,000±20,000 ダルトン）で低モル置換度（0.38～0.45）である HES を用いた本剤が設計された。海外では、1994 年から欧州において Fresenius AG 社（現 Fresenius Kabi Deutschland GmbH 社）により本剤の臨床開発が開始され、1999 年 6 月にドイツで、2007 年 12 月に米国で承認され、2012 年 3 月末現在、世界 75 カ国以上で承認されている。

本邦においては 1970 年代に人工膠質液が臨床現場に導入されたが、現在、国内で使用可能な人工膠質液は低分子量デキストラン及び重量平均分子量が 70,000± ダルトンでモル置換度が 0.55～0.61 の低分子量 HES 製剤（以下、「HES 70/0.5」）のみに限られている。また、既存の HES 製剤には、上記の安全性の懸念により最大投与量が規定されており、規定された最大投与量を投与後にさらに膠質液の投与が必要な場合には、アルブミン製剤の使用を考慮する必要があるが、本邦では 1 回最大投与量は、成人では 1,000 mL、小児では体重 1 kg あたり 10 mL と規定されている。アルブミン製剤には原料であるヒ

ト血液の供給不足やウイルス感染の潜在的リスク等の問題点があることも踏まえ、本邦の既承認 HES 製剤と比較して安全で高用量投与が期待できる人工膠質液を臨床現場に提供することを目的として、20 年よりフレゼニウスカービジャパン株式会社により本剤の開発が開始され、今般、国内外の臨床試験成績等を基に製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、一般特性として、性状、溶解性、吸湿性、pH、比旋光度、融点、分配係数及び結晶多形について検討されている。原薬の化学構造は、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）及び核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ）により確認されている。

2) 製造方法

原薬はモチトウモロコシデンプンを出発物質として合成される。

重要工程として、原薬の収量及び分子量に影響を及ぼす酸加水分解工程が設定されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、溶解性）、確認試験（呈色反応、IR）、pH、純度試験（溶状（比濁、紫外可視吸光度測定法）、塩化ナトリウム（原子吸光光度法）、重金属（比色）、エチレングリコール（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、2-クロロエタノール（ガスクロマトグラフィー（以下、「GC」））、水不溶物（質量測定））、乾燥減量（ハロゲン水分計）、エンドトキシン、微生物限度、グルコースの 6 位置換体に対する 2 位置換体の比（GC）、質量分子量（HPLC）、モル置換度（GC）及び定量法（ ）が設定されている。

4) 原薬の安定性

実施された原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋	36 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 ヶ月

原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、低密度ポリエチレン袋に入れて保存するとき、36 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は原薬を 6%含有する人工膠質液である。製剤には、塩化ナトリウム、注射用水、塩酸及び水酸

化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は溶解、ろ過、pH 調整、充てん、滅菌からなる工程により製造される。なお、滅菌工程が重要工程とされ、ろ過工程、充てん工程及び滅菌工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（呈色反応、粘度、ナトリウム（炎光光度測定法）、塩化物（定性反応））、pH、純度試験（色（比色）、澄明性（比濁））、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、塩化物（滴定終点検出法）、ナトリウム（炎光光度測定法）及び定量法（XXXXXXXXXX）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30℃	35%RH	ポリプロピレン製バッグ ^a	24 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	25%RH 以下		6 ヶ月

a：ポリプロピレンを主成分としたXXXXXXXXXXの一次バッグ（薬液充てんバッグ）を、ポリプロピレンを主成分としたXXXXXXXXXX（二次バッグ）で覆ったもの

製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、一次バッグを二次バッグで被覆して室温保存するとき 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。主な審査上の論点は以下のとおりである。

Fresenius Kabi Austria GmbH 社は、海外市販製剤の複数の製造所設備に対応するため、サイズ及び構造の異なる 3 種類の容器（シングルバッグ、ダブルバッグ、ビッグバッグ）で原薬を保存している。機構は、それぞれの容器に保存した原薬の安定性の異同と国内市販予定製剤に使用される原薬の容器の種類について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。いずれの容器も、内側の包装材料は低密度ポリエチレン（以下、「LDPE」）である。また、安定性試験では、LDPE 製（厚さXXXXμm）の小袋に入れて保存しており、3 種類の容器の中でXXXXXXXXXXある。以上より、いずれの容器に保存した場合も原薬の安定性は同じであると考ええる。なお、本剤の製造に用いる原薬の容器はビッグバッグとダブルバッグの 2 種類であるため、シングルバッグに関する記載は削除する。

機構は、以下のように考える。ビッグバッグに保存した原薬とダブルバッグに保存した原薬の安定性

を検討した結果は示されていないことから、両容器に保存した原薬の安定性を厳密に評価することはできない。しかしながら、安定性試験での保存形態は、ビッグバッグ及びダブルバッグより■の影響を受けやすい容器であったと考えられることから、実施された安定性試験に基づき原薬のリテスト期間を設定することは受入れ可能と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 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) ラット出血性ショックモデル (50%又は67%脱血) における HES 130/0.4 の作用 (添付資料 4.2.1.1.1)

雌Sprague-Dawley (以下、「SD」) ラット (平均体重340 g、n=6) において、覚醒下で全血量の67% (46.66 mL/kg) 又は50% (35 mL/kg) を0.5 mL/分の速度で動脈カニューレから脱血し、致死性出血性ショックを惹起させ、67%脱血モデル及び50%脱血モデルを作成した。脱血終了5分後に、6%HES 130/0.4 (投与速度0.5 mL/分)、6%HES 200/0.5 (投与速度0.5 mL/分) 又は乳酸リンゲル液 (投与速度1.5 mL/分) を脱血量と等量静脈内投与した。

脱血14日目における生存率は、6%HES 130/0.4群では、67%及び50%脱血モデルで83% (5/6例) 及び100% (6/6例)、6%HES 200/0.5群では、両脱血モデルでいずれも100% (6/6例) であった。乳酸リンゲル液群では、50%脱血モデルの生存率は50% (3/6例) であり、67%脱血モデルでは6例すべてが死亡した。

平均動脈圧は、全ての群で脱血前に約120 mmHgであり、脱血終了時に50%脱血モデルでは約60 mmHg、67%脱血モデルでは約40 mmHgまで低下した。6%HES 130/0.4及び6%HES 200/0.5群では両脱血モデルでいずれも平均動脈圧は脱血14日目までに脱血前の値を上回った。乳酸リンゲル液群の50%脱血モデルの生存例における平均動脈圧は脱血14日目までに脱血前の値を上回ることにはなかったが、脱血14日目の平均動脈圧は脱血前の値と同程度であった。

心拍数は、投与終了時に脱血前に比べ50%脱血モデルでは各群で4～16%、67%脱血モデルでは各群で7～23%低値を示したが、生存例では、いずれの群においても、投与終了後から脱血14日目まで脱血前の値に回復する傾向が認められた。

ヘマトクリット値は、脱血前の全ての群での平均値は38.3%であったが、脱血3日目には、50%脱血モデルの両群での平均値は25.1%、67%脱血モデルの両群での平均値は23.2%まで低下した。生存例では、いずれの群においても、脱血14日目のヘマトクリット値は脱血前と同程度であった。

2) ラット出血性ショックモデル (20%又は55%脱血) における HES 130/0.4 の作用 (添付資料 4.3.39 (参考資料))

雄SDラットにおいて、総循環血液量 (70 mL/kg) の55%又は20%を脱血し、重度又は中等度出血性ショックモデルを作成した。脱血は、脱血量が総循環血液量の55%又は20%になるまで、1 mL/分の速度で5 mL脱血した後5分間休止することを繰り返した。脱血終了後、脱血量と等量の6%HES 130/0.4、6%HES 70/0.5又は生理食塩液を1 mL/分の速度で静脈内投与した。

55%脱血モデル (325～328 g、n=7) における脱血終了48時間後までの生存率は、生理食塩液群、HES 70/0.5群及びHES 130/0.4群で、それぞれ0% (0/7例)、42.9% (4/7例) 及び85.7% (6/7例) であり、HES 130/0.4群の生存率は、生理食塩液群より有意に高かった。

20%脱血モデル (412～442 g、n=6) において、脱血時及び薬剤投与開始3時間後に膠質浸透圧 (以下、

「COP」)及び尿量を測定した。生理食塩液及びHES 70/0.5群における投与開始3時間後のCOPは、脱血前の値と比較して有意に低かった。一方、HES 130/0.4群における投与開始3時間後のCOPは、脱血前の値に比べ低下したものの、脱血前の値との間に有意差は認められなかった。また、HES 130/0.4及びHES 70/0.5群の投与開始後3時間のCOP及び尿量は、生理食塩液群より有意に高かった。

20%脱血モデル (335~375 g, n=6) では、いずれの群においても、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量は脱血前の値に比し、薬剤投与開始3時間後の値は有意に低かったが、von Willebrand因子及び血液凝固第Ⅷ因子の活性に脱血前後で有意差は認められなかった。また、薬剤投与開始3時間後のヘマトクリット値、ヘモグロビン量、及びvon Willebrand因子並びに血液凝固第Ⅷ因子の活性に、各群間で有意差は認められなかった。

3) 麻酔下イヌ血液交換モデルにおけるHES 130/0.4の作用 (添付資料4.2.1.1.2)

脾臓摘出雄ビーグルイヌ (9.1~11.2 kg, n=5) において、イソフルラン麻酔下で大腿動脈から脱血すると同時に10 mL/kg/5分の速度で等量の6%HES 130/0.4又は6%HES 200/0.5を静脈内投与 (ヘマトクリット値が20%となるよう等容量血液希釈) した。血液希釈処置終了時点より180分後までの血行動態パラメータ、血液ガス分析及び血液学的パラメータの経時的な変化について検討した。

血液希釈中及び血液希釈180分後までの観察期間中、死亡例は認められず、いずれの群でも平均動脈圧に変化は認められなかった。

心拍数は、両群ともに血液希釈中に軽度増加したが、血液希釈180分後までの両群間の心拍数の推移に大きな差は認められなかった。また、心拍出量は、両群ともに血液希釈直後に血液希釈前に比べ約65%増加した。6%HES 130/0.4群の心拍出量は、血液希釈180分後までに血液希釈前の値を下回った。一方、6%HES 200/0.5群の心拍出量は、血液希釈180分後までに血液希釈前の値を下回ることにはなかったものの、血液希釈180分後の心拍出量は、血液希釈前の値と同程度であった。心係数は、両群ともに血液希釈直後に血液希釈前に比べ上昇した。6%HES 130/0.4群の心係数は、血液希釈180分後には血液希釈前の値と比較して27%低下していた。一方、6%HES 200/0.5群の心係数は、血液希釈180分後までに血液希釈前の値を下回ることにはなかったものの、血液希釈180分後の心係数は、血液希釈前の値と同程度であった。全末梢血管抵抗は、血液希釈直後に、血液希釈前に比べ6%HES 130/0.4群で42%、6%HES 200/0.5群で41%の低下が認められた。6%HES 130/0.4群の全末梢血管抵抗は、血液希釈180分後までに血液希釈前の値を上回った。一方、6%HES 200/0.5群の全末梢血管抵抗は、血液希釈180分後までに血液希釈前の値を上回ることにはなかったものの、血液希釈180分後の全末梢血管抵抗は、血液希釈前の値と同程度であった。肺血管抵抗でも血液希釈直後に、血液希釈前に比べ6%HES 130/0.4群で25%、6%HES 200/0.5群で36%の低下が認められたが、いずれの群でも血液希釈180分後の肺血管抵抗は血液希釈前の値を上回った。肺動脈閉塞圧、左心室圧、及び血液ガス分析 (動脈血pH、pO₂、pCO₂、SO₂及びHCO₃) については、両群ともに試験期間を通じて変化は認められなかった。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数及びフィブリノゲン量は、両群ともに血液希釈直後に血液希釈前に比べ低下したが、いずれの群でも血液希釈終了後から血液希釈180分後まで血液希釈前の値に回復する傾向が認められた。トロンボプラスチン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間は、両群ともに血液希釈直後に血液希釈前に比べ上昇したが、いずれの群でも血液希釈終了後から血液希釈180分後まで血液希釈前の値に回復する傾向が認められた。

(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) HES 130/0.4 の溶血惹起作用 (添付資料 4.2.1.1.3)

10% HES 130/0.4 溶液の1倍、10倍及び100倍希釈溶液又は生理食塩液5 mLに、ヒト赤血球懸濁液1 mLを添加し、37℃で20分間静置した後、遠心分離 (1,500～2,000 g、5分間) し、得られた上清の540 nmにおける吸光度を測定した。なお、540 nmにおける吸光度が0.03以下の場合、溶血性がないと判断した。酸素化ヘモグロビンの極大吸収540 nmにおける吸光度は、いずれの溶液でも生理食塩水と比較し増加せず、0.03未満であった。

(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 >

(1) HES 130/0.4 の薬理作用について

機構は、以下のように考える。ラット出血性ショックモデル (50%又は 67%脱血) 及びイヌ血液希釈モデルを用いた試験 (添付資料 4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.2) において、6% HES 130/0.4 投与時での出血性ショック時の生存率、血行動態パラメータ及び血液学的パラメータに対する安定化作用が 6% HES 200/0.5 投与時と概ね同様であったこと、並びにラット出血性ショックモデル (20%又は 55%脱血) を用いた試験 (添付資料 4.3.39) においても、生存率、膠質浸透圧及び血液学的パラメータに対する 6% HES 130/0.4 の作用は 6% HES 70/0.5 と同程度であったことから、ヒトにおいて HES 130/0.4 の循環血液量の増量作用及び血行動態の安定化作用は期待できるものと考え。一方、提出された効力を裏付ける試験からは、HES 130/0.4 と本邦既承認の HES 70/0.5 の血液凝固系パラメータに及ぼす影響に明らかな差異は示されていないことから、HES 130/0.4 と本邦既承認の HES 70/0.5 の血液凝固系パラメータに及ぼす影響の異同については、引き続き臨床試験の成績も踏まえて検討する必要がある (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 審査の概要 > (3) 安全性について 1) 血液凝固への影響について」の項参照)。

(2) HES 130/0.4 の安全性薬理コアバッテリー試験を実施していないことについて

申請者は、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する安全性薬理コアバッテリー試験を実施しなかった理由について、以下のように説明している。

中枢神経系に対する作用について、ラット及びイヌ 13 週間反復投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.2) において、一般症状及び病理組織学的検査で中枢神経系に対する毒性所見は認められなかった。その他の中枢神経系に対する作用である運動量や行動変化等については、長期間大量のコロイド物質を注入されることにより、動物に対して相当の負荷がかかる環境下で実施された反復投与毒性試験において、投薬に起因した一般症状の変化が認められなかったことを踏まえると、HES 130/0.4 の投与により予想できない有害な中枢神経系の作用が発現する可能性は極めて低いものと考え。

心血管系に対する作用について、HES 130/0.4 は血漿増量剤であり心血管系に対する薬力学的作用を有するものの、効力を裏付ける試験として実施したラット出血性ショックモデル (50%又は 67%脱血) 及

びイヌ血液希釈モデルを用いた試験（添付資料 4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.2）において、血行動態パラメータに対して好ましくない作用を示さなかった。また、イヌ 13 週間反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.2）において、心電図や収縮期血圧に対する毒性所見は認められなかった。以上より、HES 130/0.4 は心血管系に対し臨床的に意義のある有害な作用は示さないものと考ええる。

呼吸器系に対する作用について、効力を裏付ける試験として実施したイヌ血液希釈モデルを用いた試験（添付資料 4.2.1.1.2）では、血液ガス分析において動脈血 pH、 pO_2 、 pCO_2 、 SO_2 及び HCO_3 に臨床的に意義のある変化は認められなかった。また、ラット及びイヌ反復投与毒性試験（添付資料 4.2.3.2.1 及び 4.2.3.2.2）では、ラットにおいて、大量のコロイド物質の長期間曝露に関連した肺実質細胞の空胞形成が認められた以外に、一般症状及び病理組織学的検査で呼吸器系に対する毒性所見は認められなかった。安全性薬理コアバッテリー試験を実施しなかったことにより、呼吸数や各種呼吸器パラメータ（1 回換気量等）に対する本剤の作用を明確に示すことはできていないものの、本剤は 1999 年にドイツで承認されて以来、現在では 75 カ国以上の臨床の現場で安全に使用されていること等を踏まえると、本剤は呼吸器系に対して臨床的に意義のある有害な作用を示さないと考ええる。

機構は、提出された効力を裏付ける試験及び反復投与毒性試験からは、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対する有害な作用は示唆されていないと考えられることに加え、HES 製剤については国内外において長年の投与経験があり、本剤については海外で既に承認され、臨床現場で使用されていることを勘案すると、安全性薬理コアバッテリー試験の実施を不要とした申請者の判断は受入れ可能であり、安全性薬理コアバッテリー試験を実施しなかったことが临床上大きな問題になる可能性は低いと考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

血漿及び尿中ヒドロキシエチルデンプン（以下、「HES」）濃度は、グルコース酸化酵素を用いた酵素法により測定されたグルコース濃度に基づき算出された。グルコース濃度は、血漿及び尿試料にアセトンを追加して HES を沈殿させ、トリフルオロ酢酸による加水分解を行った後、酵素法により測定された。本測定法においてバリデートされた血漿及び尿中 HES 濃度の定量下限は 0.08 mg/mL であった。なお、以降に記載した血漿 HES 濃度は、特に記載のない限り平均値 \pm 標準偏差で示す。

（1）吸収

①単回投与（添付資料 4.2.2.2.1）

雄ラット（ $n=3$ /時点）に 10% HES 130/0.4 を 90 mL/kg の投与量で 3 時間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中 HES 濃度は投与開始 3 時間後に最高濃度（以下、「 C_{max} 」）に達した。HES の C_{max} は 16.70 ± 2.16 mg/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）の平均値は 1.19 時間、投与開始から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-24} 」）の平均値は、 32.61 mg \cdot h/mL であった。

②反復投与（添付資料 4.2.3.2.1、4.2.3.2.2）

雌雄ラット（雌雄計 $n=4$ /時点）に 10% HES 130/0.4 60 及び 90 mL/kg/日を 1 日 1 回 3 時間かけて 13 週間静脈内投与したとき、投与 92 日目の血漿中 HES 濃度は投与開始 4 時間後（投与終了 1 時間後）に 5.303 ± 2.764 及び 9.325 ± 2.645 mg/mL、投与開始 8 時間後に 1.227 ± 0.366 及び 1.747 ± 0.417 mg/mL であった。

雌雄イヌ（雌雄各 $n=3 \sim 4$ /時点）に 10% HES 130/0.4 60 及び 90 mL/kg/日を 1 日 1 回 3 時間かけて 13 週

間静脈内投与したとき、雄における投与 1 日目の血漿中 HES 濃度は、投与開始 4 時間後に 4.140 ± 0.273 及び 6.207 ± 0.264 mg/mL、投与開始 24 時間後に定量下限未満及び 0.119 ± 0.009 mg/mL であった。投与 92 日目の血漿中 HES 濃度は、投与開始 4 時間後に 2.768 ± 0.169 及び 5.237 ± 0.795 mg/mL、投与開始 24 時間後に 0.104 ± 0.014 及び 0.133 ± 0.035 mg/mL であった。雌における投与 1 日目の血漿中 HES 濃度は、投与開始 4 時間後に 4.196 ± 1.467 及び 5.628 ± 2.410 mg/mL、投与開始 24 時間後は $0.058^1 \pm 0.051$ 及び $0.103^1 \pm 0.075$ mg/mL であった。投与 92 日目の血漿中 HES 濃度は、投与開始 4 時間後に 3.253 ± 0.578 及び 5.252 ± 1.069 mg/mL、投与開始 24 時間後に 0.113 ± 0.022 及び 0.173 ± 0.020 mg/mL であった。

(2) 分布 (添付資料 4.2.2.3.1)

雌ラット (n=4~8/時点) に 10%HES 130/0.4 又は 10%HES 200/0.5 の ^{14}C -標識体 7 mL/kg/日を 1 日 1 回 18 日間静脈内にボラスで反復投与したとき、総体内放射能残存率 (総投与放射能に対する割合) の平均値は、最終投与 3 日後に 4.323 及び 7.717% (HES 130/0.4 及び HES 200/0.5 投与群、以下同順)、10 日後に 2.036 及び 3.967%、24 日後に 1.383 及び 2.855%、並びに 52 日後に 0.645 及び 2.447% であった。組織中放射能が測定された肝臓、腎臓、脾臓、リンパ節及びこれら 4 つの組織を除いた屠体のいずれにおいても最終投与 3 日後に放射能残存率が最高値を示し、放射能残存率が高い順に、屠体で 3.032 及び 6.021%、肝臓で 1.086 及び 1.439%、腎臓で 0.111 及び 0.125%、脾臓で 0.074 及び 0.119%、リンパ節で 0.019 及び 0.013% であった。血漿では、最終投与 3 日後の血漿 1 mL あたりの放射能残存率は 0.0007 及び 0.0081% であった。血漿以外の組織では最終投与 52 日後においても放射能が検出され、放射能残存率が高い順に屠体で 0.487 及び 2.034%、肝臓で 0.049 及び 0.259%、リンパ節で 0.062 及び 0.078%、脾臓で 0.029 及び 0.058%、腎臓で 0.019 及び 0.019% であった。

(3) 代謝

該当する試験成績は提出されていない。

(4) 排泄 (添付資料 4.2.2.3.1、4.2.3.2.2)

雌ラットに (n=3/時点) 10%HES 130/0.4 又は 10%HES 200/0.5 の ^{14}C -標識体 7 mL/kg/日を 1 日 1 回 18 日間静脈内にボラスで反復投与したとき、最終投与後 3、10、24 及び 52 日の屠殺前 24 時間に回収された尿糞中の放射能排泄率 (総投与放射能に対する割合) の平均値は、最終投与 3 日後で 0.171 及び 0.219% (HES 130/0.4 及び HES 200/0.5 投与群、以下同順)、10 日後で 0.055 及び 0.052%、24 日後で 0.030 及び 0.039%、52 日後で 0.017 及び 0.020% であった。

雌雄イヌ (n=4~8/時点) に 10%HES 130/0.4 を 6 及び 9 g/kg/日の投与量で 1 日 1 回 3 時間かけて 13 週間静脈内投与したとき、雄において、投与 1 日目の 24 時間蓄積尿の平均値は 3,330.2 及び 5,173.8 mg/kg (6 g/kg/日群及び 9 g/kg/日群、以下同順)、投与 92 日目では 3,313.7 及び 6,043.9 mg/kg であった。雌において、投与 1 日目の 24 時間蓄積尿は 3,413.2 及び 5,009.8 mg/kg、投与 92 日目では 4,016.8 及び 5,075.0 mg/kg であった。

¹ 定量下限未満 (1 例) の測定値を 0 として平均値が算出された。

<審査の概略>

(1) HES 130/0.4 の組織分布及び既存薬との比較について

機構は、雌ラットでの組織分布を検討する反復静脈内投与試験（添付資料 4.2.2.3.1）で、HES 130/0.4 の最終投与後の最初の組織分布の検討時点を、投与後最も血漿中濃度が上昇すると考えられる投与終了直後ではなく 3 日後とした理由及びその妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。HES 製剤は組織残留性を示すことが既に知られていることから、本試験は、HES 130/0.4 の長期的な組織残留性を HES 200/0.5 と比較検討することを目的に実施した。したがって、投与終了後初期のデータより後期のデータが重要であると判断し、18 日間の投与期間終了 3 日後を最初の測定時点として設定した。

機構は、申請者が HES 130/0.4 の開発目的が他の HES 製剤と比較した血漿及び腎からの消失の増大を目指した旨説明していることを踏まえ、本邦における既存の HES 製剤である HES 70/0.5 と比較した HES 130/0.4 の組織残留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。HES 130/0.4 と HES 70/0.5 を比較した非臨床薬物動態試験は実施していない。しかし、公表論文による臨床試験（*Clin Pharmacokinet.* 44: 681-99, 2005）での評価において、HES 200/0.5 50 g/日と HES 70/0.5 50 g/日を 5 日間反復投与後の投与終了 24 時間後の血漿中濃度はそれぞれ 3.4 及び 3.0 mg/mL であり、両薬剤で類似している。このことは両薬剤の代謝及び消失が類似していることを示唆していると考ええる。一方、HES 130/0.4 50 g/日を 10 日間反復投与後の投与終了 24 時間後の血漿中濃度は 0.5 mg/mL 未満と低く、消失が速いことが示唆される。これらの結果から、代謝及び消失速度は、平均分子量よりもモル置換度による影響を受けやすいことが示された。以上のことから、HES 200/0.5 及び HES 70/0.5 に比し消失速度の速い HES 130/0.4 は、血漿及び腎臓からの消失亢進や組織残留性の低下等の利点が期待される。

機構は、以下のように考える。本邦での既承認 HES 製剤である HES 70/0.5 の添付文書では、投与 10、30、60 及び 120 日後の組織残留性が情報提供されていることから、HES 製剤の組織残留性は長期間に及ぶと考えられ、上記の組織分布試験において、HES 130/0.4 の投与終了 52 日後までの組織残留性が示されていること及び経時的な放射能残存率の減少が確認できたことから、当該分布試験において、最終投与後 3 日後を最初の組織分布の検討時点としたことは了承可能と考える。

また、申請者が提示した上記の論文（*Clin Pharmacokinet.* 44: 681-99, 2005）では、モル置換度が同じ HES 200/0.5 と HES 70/0.5 では最終投与 24 時間後の血漿中 HES 濃度が同様であったことに加えて、モル置換度がより低い製剤では体内からの消失がより速くなることが示唆されていたこと、及びラットを用いた組織分布試験において HES 130/0.4 投与群では HES 200/0.5 投与群に比べ組織中の放射能残存率が低い傾向が認められたことを踏まえると、HES 130/0.4 の組織残留性が既存の HES 70/0.5 より低い可能性はあると考える。既存の HES 製剤と比較した HES 130/0.4 の有用性については、臨床試験成績を踏まえて検討する。

(2) HES 130/0.4 の代謝について

本申請において、HES 130/0.4 の代謝に関する非臨床試験が実施されていないが、申請者は、HES 130/0.4 の代謝について、公表論文等に基づき以下のように説明した。

HES 製剤の代謝プロファイルはよく知られており、分子量（又は分子径）が腎排泄閾値（約 70,000）以下である HES ポリマーは速やかに除去され、血漿中 HES 濃度は低下する。一方、糸球体からろ過され

ない分子サイズの大きなHESポリマーは、 α -アミラーゼによって小分子の物質、小分子のHESとオリゴ糖に加水分解される。したがって、血中からのHESの消失は、腎排泄閾値以下の分子サイズに分解するのに要する時間に依存する。 α -アミラーゼによるHESの代謝速度は、ヒドロキシエチル基の置換した割合とパターンによる影響を受け (*Arzneimittelforschung* 35: 615-622, 1985, *New York:Oxford University Press* 43-53, 1982)、グルコース環1単位当たりのヒドロキシエチル基数の増加は、血清アミラーゼによる酵素分解に対するデンプンの抵抗性を増大させる (*Arzneimittelforschung* 35: 615-622, 1985)。一般に、HESの分子量、モル置換度及びグルコースの6位置換体に対する2位置換体の比 (C_2/C_6 比) が大きいほどHESの代謝速度は低下する (*Anesth Analg* 108: 1574-1582, 2009, *Clin Pharmacokinet* 44: 681-699, 2005, *Br J Anaesth* 94: 569-576, 2005)。なお、以上のように、HES製剤の代謝プロファイルはよく知られているため、HES 130/0.4を用いた代謝に関する検討は実施しなかった。

機構は、以下のように考える。HESの代謝プロファイルは公表論文等より説明可能であり、国内外において人工膠質液として既に広く使用されている他のHES製剤と比べ、代謝プロファイルが大きく異なるとは考えにくい。分子量、モル置換度、 C_2/C_6 比等が異なる各HES製剤の血中からの消失が異なることがHESの代謝速度の違いも影響している可能性はあるものの、HESの代謝を検討する目的で新たな非臨床試験を実施する必要はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

HES 130/0.4の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、皮膚感作性試験及び抗原性試験が実施された。

なお、単回投与毒性については、トキシコキネティクス試験で評価されている。

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.2.2.1)

雄SDラットに10%HES 130/0.4を90 mL/kg (HES 130/0.4として9 g/kg)の投与量で3時間かけて単回静脈内投与したとき、死亡は認められず、HES 130/0.4の概略の致死量は9 g/kg超と判断された。所見として、立毛、四肢の浮腫が認められたが、浮腫については長時間拘束したことが原因と考察された。 AUC_{0-24} は32.6 mg·hr/mL、 C_{max} は16.7 mg/mLであった。

なお、日本人健康男性に、HES 130/0.4 500 mLを30分かけて単回静脈内投与した時の投与開始から無限大時間までのAUC ($AUC_{0-\infty}$)及び C_{max} は26.72 mg·h/mL及び5.533 mg/mLである。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット及びイヌ13週間反復投与毒性試験が実施された。認められた主な所見は、摂餌量低下、血液学的検査、血液化学的検査及び尿検査における各種パラメータの変動、剖検及び病理組織学的検査における細網内皮系細胞、肝実質細胞、腎尿管上皮細胞及び膀胱の移行上皮細胞の空胞化であり、多くの所見に用量依存性が認められた。これらの変化は、正常動物にコロイド特性を持つHES 130/0.4を大量に投与したことによる肝臓及び腎臓への負荷の増加、血液希釈及び増量並びにHESの蓄積等に起因した所見であると考察された。

1) ラット13週間反復投与毒性試験 (添付資料4.2.3.2.1)

雌雄SDラット (各n=10)に1日1回3時間かけて、生理食塩水を90 mL/kg/日 (対照群)、10%HES

130/0.4 を 60 mL/kg/日 (HES 130/0.4 として 6 g/kg/日) 及び 90 mL/kg/日 (HES 130/0.4 として 9 g/kg/日) を 13 週間反復静脈内投与したとき、対照群の雌 1 例並びに 9 g/kg/日投与群の雄 2 例及び雌 1 例が、投与 88~91 日目に死亡したが、9 g/kg/日群の雌 1 例に、注入液大量投与による肺浮腫と考えられる肺の赤色化、うっ血、肺胞上皮細胞の空胞化、細気管支のマクロファージと空胞化が認められた以外に異常は認められず、死因は 1 日 3 時間投与によるストレスと考察された。

全投与群の雌雄において、摂餌量の低下、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数及びリンパ球の低値並びに網状赤血球数及び分節核好中球数の高値が認められ、心臓、肝臓、腎臓及び副腎の相対及び絶対重量の増加が認められた。血液生化学的検査では、全投与群の雌雄において、血糖値、血中尿素窒素(BUN)、総コレステロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)、アルカリホスファターゼ(以下、「ALP」)及び α -アミラーゼ活性の高値並びに総ビリルビン及び塩素濃度の低値が認められ、尿検査では、全投与群の雌雄において、比重の高値、pH 低下、尿沈渣中の糖検出、カリウム排泄上昇、ナトリウム排泄低下が認められた。病理組織学的検査では、全投与群の雌雄において、細網内皮系細胞、肝実質細胞、腎尿細管上皮細胞、膀胱の移行上皮細胞及び乳管上皮細胞に空胞変性が認められた。投与部位では、投薬群で中等度、対照群においても軽度の硬結が認められ、病理組織学的検査では、炎症及び変性が観察され、その頻度と程度は対照群より投薬群で高かった。

9 g/kg/日投与群の雌雄において、10%HES 130/0.4 が、肝細胞、腎臓及び細網内皮系に取り込まれた結果であると考えられる限局的なリンパ節(骨盤、鼠径部及び腎傍)の腫大が認められた。

4 週間の回復期間後、多くの所見は、回復又は回復傾向を示したが、心臓、肝臓、腎臓及び副腎の相対及び絶対重量は回復期間後も対照群に比べ高値であった。投与後認められた病理組織学的所見については回復又は回復傾向を示したことから可逆的変化であると考察された。なお、摂餌量については、雌では回復期間中も対照群に比し 10%低かった。

認められた変化は、毒性所見ではなく、正常動物にコロイド特性を持つ 10%HES 130/0.4 を大量に投与したことによる物理的な影響と判断され、無毒性量は 9 g/kg/日と判断された。

2) イヌ13週間反復投与毒性試験(添付資料4.2.3.2.2)

雌雄イヌ(各 n=3)に 1 日 1 回 3 時間かけて、生理食塩水を 90 mL/kg/日(対照群)、10%HES 130/0.4 を 60 mL/kg/日(HES 130/0.4 として 6 g/kg/日)及び 90 mL/kg/日(HES 130/0.4 として 9 g/kg/日)を 13 週間静脈内投与したとき、6 g/kg/日以上群の雌雄において摂餌量の低下、対照群に比した軽度の体重の低値、ヘモグロビン量の低値、赤血球沈降速度、網状赤血球数、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)及び α -アミラーゼ活性の高値、血清アルブミンの低値、尿中ナトリウム及びカリウム排泄の増加が認められ、肝臓、腎臓及び副腎の相対及び絶対重量の増加が認められた。腎臓においては灰色化変化、蒼白化及び腫大が認められ、また脾臓の表面粗造、細網内皮系細胞、肝実質細胞、腎尿細管上皮細胞及び膀胱の移行上皮細胞での空胞化が認められ、脾臓の髄外造血亢進及び副腎の球状帯の肥大が認められた。投与部位に肉眼的に軽度から重度の硬結が観察されたが対照群においても軽度の硬結が認められ、病理組織学的検査では、投与部位に皮膚炎、血管炎及び血管周囲の線維化が観察されたが、対照群及び投薬群の頻度及び重症度は同程度であった。

6 g/kg/日投与群の雌及び 9 g/kg/日投与群の雌雄で対照群に比し体重の低値傾向が認められた。

9 g/kg/日投与群の雌雄では、対照群に比し肺の相対重量の増加及び大腿骨骨髓の軽微な細胞充実性の増加が認められた。

脾臓の髄外造血及び大腿骨骨髓の細胞充実性増加は、血液希釈による貧血症状に対する代償性反応と考えられた。また、副腎球状帯の肥大はHES 70/0.5のウサギにおける反復投与試験においても観察されており（応用薬理 6: 1089-1102, 1972）、HES 130/0.4の蓄積によると考えられた。

4週間の回復期間後、血液学的検査及び血液化学的検査パラメータの変動は回復又は回復傾向を示した。肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量は回復期間後も対照群に比べ高値であった。病理組織学的所見において空胞化を認めた組織及び細胞では、その頻度及び程度が部分的に回復性を示したことから空胞化は可逆的变化であると考えられた。

認められた変化は、毒性所見ではなく、正常動物にコロイド特性を持つ10%HES 130/0.4を大量に投与したことによる物理的な影響と判断され、無毒性量は9 g/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験（添付資料 4.2.3.3.1.1～4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.2.1）

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いる遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、ラット骨髓細胞を用いる *in vivo* 染色体異常試験が実施され、いずれの試験結果も陰性と判断された。

(4) がん原性試験

該当する試験成績は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、各試験において、無影響量が算出された。各試験において認められた変化は、被験物質特有の毒性所見ではなく、正常動物に 10%HES 130/0.4 を投与したことによる循環血液量過多に起因する二次的な所見であると判断され、無毒性量は最高用量である 5 g/kg/日以上と判断された。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.1.1）

雌雄 SD ラット（各 n=20）に、1 日 1 回 2 分かけて、生理食塩水 50 mL/kg/日（対照群）、10%HES 130/0.4 を 12.5 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 1.25 g/kg/日）、25 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 2.5 g/kg/日）及び 50 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 5 g/kg/日）を雄は交配前 4 週から交配後 3 週間まで、雌は交配前 2 週から妊娠 7 日まで静脈内投与したとき、5 g/kg/日群の雌雄で投与開始後約 5～60 分後まで継続して呼吸数の増加、腹式呼吸、立毛が認められた。2.5 g/kg/日以上群の雌雄で摂餌量減少が、5 g/kg/日群の雌雄で対照群に比し体重の低値が、5 g/kg/日群の雄で肝臓の腫大が認められた。5 g/kg/日群では、黄体数、着床数及び胎児数の減少が認められた。以上より無影響量は、雌雄親動物の一般毒性及び雄親動物の生殖能に対して 1.25 g/kg/日、雌親動物の生殖能及び初期胚発生に対して 2.5 g/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.1）

妊娠 SD ラット（n=24）に、1 日 1 回 2 分かけて、生理食塩水 50 mL/kg/日（対照群）、10%HES 130/0.4 を 12.5 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 1.25 g/kg/日）、25 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 2.5 g/kg/日）及び 50 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 5 g/kg/日）を妊娠 6 日から 17 日まで静脈内投与したとき、2.5 g/kg/日

以上の群で、投与開始 5～20 分後までの呼吸困難、摂餌量低下が認められた。5 g/kg/日以上以上の群で対照群に比し体重の低値が認められ、また平均胎児体重の低値、胎児の発育遅延が認められた。以上より、無影響量は母動物の一般毒性に対して、1.25 g/kg/日、生殖能及び次世代の発生に対しては 2.5 g/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（添付資料 4.2.3.5.2.2）

妊娠 Himalayan（以下、「HM」）ウサギ（n=12）に、1 日 1 回 2～8 分かけて、生理食塩水 50 mL/kg/日（対照群）、10%HES 130/0.4 を 12.5 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 1.25 g/kg/日）、25 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 2.5 g/kg/日）及び 50 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 5 g/kg/日）を妊娠 6 日から 20 日まで静脈内投与したとき、5 g/kg/日群の 2 例が妊娠 10 日及び 20 日に死亡し、剖検において肺の浮腫、肝葉の軽度肥厚が認められた。死亡した 1 例では死亡前に呼吸困難が認められており、血液量過多状態による肺浮腫が死因と考えられた。2.5 g/kg/日群の 1 例に流産が認められたが、当該動物にはその他の異常は認められなかったことから偶発的な所見であると判断された。5 g/kg/日群では投与開始 5～20 分後まで呼吸困難が認められ、また眼の蒼白化、投与期間中の摂餌量減少が認められた。5 g/kg/日群では全着床胚が早期に吸収されたため、胎児検査は実施できなかった。

以上より、無影響量は、母動物の一般毒性及び生殖、並びに次世代の発生に対して、いずれも 2.5 g/kg/日と判断された。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3.1）

妊娠 SD ラット（n=20）に、1 日 1 回 2 分かけて、生理食塩水 50 mL/kg/日（対照群）、10%HES 130/0.4 を 12.5 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 1.25 g/kg/日）、25 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 2.5 g/kg/日）及び 50 mL/kg/日（HES 130/0.4 として 5 g/kg/日）を、妊娠 6 日から出産 21 日まで静脈内投与したとき、5 g/kg/日群の 5 例が妊娠後期に死亡した。死亡例では死亡前の腹臥位、膣出血、眼の蒼白化、子宮角の赤色液体貯留、実質臓器の蒼白化が認められ、死因は、大量の 10%HES 130/0.4 を短時間で投与したことに関係すると考えられた。2.5 g/kg/日以上以上の群で摂餌量の減少、5 g/kg/日群では呼吸数の増加、体重低値、死亡児数の増加が認められ、F₁ 出生児においては体重低値並びに耳介開展、眼瞼開裂及び膣開口の遅延、聴覚驚愕反応の低下、雄包皮分離検査の低値が認められた。F₂ 出生児に異常は認められなかった。

以上より、無影響量は、母動物の一般毒性に関して 1.25 g/kg/日、生殖及び F₁ 出生児に対して 2.5 g/kg/日、F₂ 出生児に対して 5 g/kg/日と判断された。

（6）その他の毒性試験

1) 局所刺激性試験（添付資料 4.2.3.6.1）

雌雄 HM ウサギ（各 n=3）に、10%HES 130/0.4 を 300 mL/匹（HES 130/0.4 として 30 g/匹）の用量で 3 時間かけて単回静脈内投与し、10%HES 130/0.4 を 0.5 mL/匹（HES 130/0.4 として 0.05 g/匹）の用量で静脈内周囲及び皮下にそれぞれ単回投与し、10%HES 130/0.4 を 1 mL/匹（HES 130/0.4 として 0.1 g/匹）の用量で筋肉内に単回投与した。また、雌雄 HM ウサギ（各 n=3）に、10%HES 130/0.4 を 300 mL/匹（HES 130/0.4 として 30 g/匹）の用量で 3 時間かけて単回動脈内投与した。いずれの投与で認められた所見も対照群（生理食塩水）と同程度であり、HES 130/0.4 投与に関連した局所所見は認められないと判断された。

2) 皮膚感作性試験 (Maximization 試験) (添付資料 4.2.3.7.1)

雄性 Hartley モルモット (n=20) に、10%HES 130/0.4 を 0.1 mL/部位 (HES 130/0.4 として 10 mg/部位) の用量で試験 1 日目に皮内投与し、皮内投与の 7 日後に 10%HES 130/0.4 を 2 mL/部位 (HES 130/0.4 として 200 mg/部位) の用量で 48 時間貼付し、さらに 2 週間後に 10%HES 130/0.4 を 2 mL/部位 (HES 130/0.4 として 200 mg/部位) の用量で 24 時間貼付した試験において、HES 130/0.4 は皮膚感作性を示さなかった。

3) 抗原性試験 (添付資料 4.2.3.7.2)

雄性 Hartley モルモット (n=5) に、10%HES 130/0.4 を 2 週間、各週 2、4 及び 6 日に反復腹腔内投与し、31 日後に 10%HES 130/0.4 を静脈内投与した試験において、HES 130/0.4 に抗原性は認められなかった。

<審査の概略>

申請者は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた所見について、以下のように説明した。

肝細胞の空胞化及び尿細管上皮の水腫様膨化は HES 70/0.5 を用いたウサギにおける 30 日間 (添付資料 4.3.16) 及び 3 ヶ月間反復投与毒性試験 (添付資料 4.3.15) においても同様に用量依存的に観察された。これらの組織学的変化は HES の直接作用ではなく、動物が長期間非生理的状态となる大量のコロイド物質を注入したことによると考えられる (応用薬理 6: 1089-1102, 1103-1117, 1972)。HES 200/0.5 を用いたラット組織における免疫組織学的検査では、HES の貯留が細網内皮系にみられることが報告されている (Eur Surg Res 24: 13-21, 1992)。HES の貯留は、臨床においても肝臓、筋肉、脾臓、腸管及び皮膚生検で検出されているが、すべての臓器で時間とともに減少する (British Journal of Anaesthesia 82: 510-515, 1999)。また、皮膚及び皮神経において次第に空胞の大きさ及び数の減少が確認されており、HES の代謝が示唆されている (Cell Tissue Res 304: 261-269, 2001, Br J Dermatol 136: 553-559, 1997)。ラットにおける組織分布試験では、組織における HES の ^{14}C -標識体の放射能は投与終了後 3 日から 52 日まで低下し、10%HES 130/0.4 投与群では、10%HES 200/0.5 投与群と比較して高い排泄能及び低い組織残留性が認められた (添付資料 4.2.2.3.1)。

以上、認められた毒性所見は血漿増量及び正常な動物に大量のコロイド物質を投与したことによる HES の貯留に関連したものであり、ラット及びイヌにおける無毒性量は 9 g/kg/日で、ヒトにおける最大推奨用量の 3 g/kg/日以上であった。また、HES 130/0.4 及び他のデンプン化合物の豊富な臨床経験により、HES 130/0.4 は毒性が低いものと考ええる。

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。本剤の成分及び用法・用量は既承認 HES 製剤と大きく異ならず、各種毒性試験においても既承認 HES 製剤と同様の所見が認められたが、長時間の拘束や大量投与による非特異的な反応であり、本剤に特異的な毒性所見は認められなかった。また、本剤は欧州等において 10 年以上臨床で使用されていることなどから、本剤が既承認 HES 製剤で認められていない新たな有害事象を発現する可能性は低いと考える。

なお、今回実施した毒性試験において申請者は、死亡等重篤な所見が認められた用量を無毒性量としており、無毒性量の設定が適切ではないと考えるが、認められた主な所見は正常な動物に大量の輸液を投与したことによるものであること、所見と用量の関連や死亡以外の所見の回復性については検討されていることから、今回の審査において、無毒性量について申請者にさらなる考察を求める意義はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

血漿及び尿中 HES 濃度は、グルコース酸化酵素を用いた酵素法により測定されたグルコース濃度に基づき算出された。本測定法においてバリデートされた血漿及び尿中 HES 濃度の定量下限は 0.08 mg/mL であった。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 健康成人における薬物動態

1) 単回投与による薬物動態

①国内第 I 相試験 (HS-13-01-JP 試験、添付資料 5.3.3.1.1、評価資料)

日本人健康成人 12 例に、本剤 500 mL を 30 分かけて単回静脈内投与したとき、血漿中 HES 濃度は投与開始 30 分後に C_{max} に達し、4 例では 6% HES 130/0.4 の投与開始 48 時間後に、8 例では投与開始 72 時間後に定量下限未満となった。 C_{max} は 5.533 ± 0.554 mg/mL、投与開始から無限大時間までの AUC (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) は 26.72 ± 3.75 mg·h/mL、全身クリアランス (以下、「CL」) は 1.1433 ± 0.1603 L/h、定常状態の分布容積 (以下、「 V_{ss} 」) は 12.947 ± 1.796 L、 α 相の半減期 (以下、「 $t_{1/2\alpha}$ 」) 及び β 相の半減期 (以下、「 $t_{1/2\beta}$ 」) は、 1.12 ± 0.260 及び 9.98 ± 2.383 時間であった。

本剤の投与開始から 72 時間後までの HES 130/0.4 の累積尿中排泄率 (投与量に対する割合、以下同様) の平均値は 59.4% であり、このうち 96.1% が投与開始 24 時間後までに排泄された。

②海外第 I 相試験 (HS-13-10-DE 試験、添付資料 5.3.3.1.2、参考資料)

外国人健康成人 24 例 (各群 12 例) に、本剤 500 mL 及び 10% HES 130/0.4 500 mL を 30 分間かけて単回静脈内投与したとき、概ね投与終了時に C_{max} に達した。 C_{max} は 3.700 ± 0.611 (11 例) 及び 6.482 ± 0.810 mg/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 14.3 ± 2.8 (11 例) 及び 28.7 ± 5.5 mg·h/mL、 $t_{1/2\alpha}$ は 1.3947 ± 0.1365 及び 1.5354 ± 0.1246 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 12.08 ± 2.46 及び 12.78 ± 0.91 時間、CL は 31.44 ± 6.92 (11 例) 及び 26.00 ± 4.76 mL/min、 β 相の外挿による分布容積 (以下、「 V_z 」) は 31.49 ± 9.03 及び 28.90 ± 6.67 L であった。

本剤及び 10% HES 130/0.4 の投与開始から 72 時間後までの累積尿中排泄率は 62 及び 68% であり、投与 24 時間後以降の排泄量はわずかであった。

2) 反復投与による薬物動態

①海外第 I 相試験 (HS-13-11-DE 試験、添付資料 5.3.3.1.3、参考資料)

外国人健康成人 12 例に、10% HES 130/0.4 500 mL を 30 分間かけて 1 日 1 回 10 日間反復静脈内投与したとき、投与 1 日目及び 10 日目の血漿中濃度はいずれも投与終了時に C_{max} に達し、 C_{max} は 7.778 ± 0.860 及び 7.384 ± 0.664 mg/mL、 $AUC_{0-\infty}$ は 32.96 ± 3.54 及び 35.95 ± 4.68 mg·h/mL、 $t_{1/2\alpha}$ は 1.22 ± 0.16 及び 1.420 ± 0.082 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 7.07 ± 0.43 及び 21.93 ± 1.26 時間、CL は 23.87 ± 2.68 及び 22.01 ± 2.99 mL/min、 V_z は 14.64 ± 2.10 及び 41.77 ± 6.17 L であった。10% HES 130/0.4 の投与開始から 24 時間後までの累積尿中排泄率は投与 1 日目及び 10 日目で 69 及び 70% であった。

(2) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害患者における薬物動態 (HS-13-28-DE 試験、添付資料 5.3.3.3.1、参考資料)

腎機能が正常 (クレアチニンクリアランス (以下、「CL_{Cr}」)) : 80 以上 120 mL/min 未満、4 例)、並びに腎機能障害が軽度 (CL_{Cr} : 50 以上 80 mL/min 未満、5 例)、中等度 (CL_{Cr} : 30 以上 50 mL/min 未満、4 例) 及び重度 (CL_{Cr} : 15 以上 30 mL/min 未満、6 例) の外国人被験者に、本剤 500 mL を 30 分間かけて単回静脈内投与したとき、C_{max} は 5.11±1.28 (幾何平均値±幾何標準偏差、以下同様)、3.48±1.13、4.37±1.15 及び 4.68±1.19 mg/mL、AUC_{0-∞} は 25.5±1.23、20.0±1.07、35.1±1.15 及び 41.1±1.22 mg·h/mL、CL は 1.19±1.23、1.52±1.07、0.853±1.14 及び 0.733±1.22 L/h、V_{ss} は 19.9±1.26、27.1±1.07、15.4±1.13 及び 14.2±1.20 L、t_{1/2β} は 17.2±1.07、15.9±1.06、15.5±1.10 及び 15.9±1.09 時間であった。本剤の投与開始から 96 時間後までの累積尿中排泄率は 58.89、58.86、58.24 及び 50.78%であった。

2) 末期腎不全患者での試験 (06-HE06-02 試験、添付資料 5.3.3.3.2、参考資料)

CL_{Cr} が 10 mL/min 未満で 3 ヶ月以上血液透析を受けている末期腎不全患者 8 例に、4 時間の血液透析を実施し、透析開始 1 時間後から本剤 250 mL を 30 分間かけて単回静脈内投与した。ダイアライザーに流入する側の血漿中 HES 濃度は投与開始 30 分後に 2.82±0.53 mg/mL、1 時間後に 2.41±0.45 mg/mL、2 時間後に 1.95±0.35 mg/mL、24 時間後に 0.65±0.12 mg/mL、96 時間後に 0.25±0.08 mg/mL (7 例)、AUC_{0-∞} は 74.69±18.75 mg·h/mL であった。ダイアライザーから流出する側の血漿中 HES 濃度は投与開始 2 時間後まで測定され、投与開始 30 分後に 2.58±0.29 mg/mL、1 時間後に 2.34±0.42 mg/mL、2 時間後に 1.88±0.24 mg/mL であった。

2 時間の透析によるクリアランスは 13.55 mL/min であり、2 時間で除去された平均 HES 量は 3,556±2,330 mg であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の組織残留性について

申請時の添付文書 (案) では、「適用上の注意」の項に「患者の必要性に応じて、本剤を数日間繰り返し投与することができる」と記載されており、本邦で既承認の HES 製剤にある、投与を短期間に留める旨の注意喚起がなかったことから、機構は、既承認の HES 製剤と同様の注意喚起を行う必要はないと判断した根拠及び注意喚起を行わないことの妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。既承認の HES 製剤よりも分解の促進、循環血流及び組織への蓄積の最小化を目的として開発されたテトラスターチ (10% HES 130/0.4) の排泄は、ヘキサスターチ (6% HES 200/0.62) 及びヘタスターチ (6% HES 450/0.7) より少なくとも 23 倍以上速く、ペンタスターチ (10% HES 200/0.5) よりも約 5 倍速いことが報告されている (*Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 9: 152-3, 2007)。また、雌ラットに 10% HES 130/0.4 又は 10% HES 200/0.5 の ¹⁴C-標識体を 0.7 g/kg/日の投与量で 1 日 1 回 18 日間静脈内にボラスで反復投与した組織分布試験において、最終投与 52 日後の全身の残留放射活性は、10% HES 200/0.5 群では 10% HES 130/0.4 群の約 4 倍高く、統計学的にも有意な結果であった (*Drugs R&D* 4: 331-8, 2003)。さらに、健康成人に本剤及び 10% HES 130/0.4 を単回投与した試験、及び 10% HES 130/0.4 を 10 日間反復投与した試験において、血漿中に臨床的に問題となる貯留は認められなかったとの報告もある (*Clin Drug Invest* 16: 151-160, 1998、*Drug R&D* 4: 149-157, 2003)。以上を踏まえると、HES 130/0.4 を数日間の繰り返し投与を行うことが医学的に必要な場合には、本剤を繰り返し投与することを許容すべきと考える。なお、血管内容量補充療法において、HES 製剤又はアルブミン製剤

の長期の使用は意図してはいない。

機構は、以下のように考える。本剤が既存の HES 製剤に比べモル置換度が低く、組織残留性が低いことが期待されるものの、非臨床薬物動態試験の組織分布において他の HES 製剤と同様に本剤も長期間に及ぶ組織残留性が示されていること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照）から、添付文書において本剤を繰り返し投与することを推奨する旨記載することは不適切であり、既承認の HES 製剤と同様に、組織残留性を考慮して投与を必要最小限にとどめる旨の注意喚起が必要と考える。注意喚起の詳細については、専門協議の議論を踏まえ最終的に判断したい。

(2) 薬物動態の国内外差について

申請者は、国内外の第 I 相単回投与試験 (HS-13-01-JP 及び HS-13-10-DE 試験) の結果から、HES 130/0.4 の薬物動態の国内外差について以下のように説明した。

HS-13-01-JP 及び HS-13-10-DE 試験で認められた日本人と外国人における HES 130/0.4 の血漿中濃度推移は類似しており、HES 130/0.4 の単回投与 24 時間後に血漿中濃度はほぼ定量下限未満となった。投与された HES 量を厳密に算出して比較したところ、日本人及び外国人で 29.7 及び 26.3 g であり、日本人の方が外国人よりも若干多かった。 C_{max} の平均値は日本人及び外国人で 5.53 及び 3.70 mg/mL であり、日本人の方が外国人よりも高かったものの、体重あたりの投与量で補正した C_{max} の平均値は、日本人及び外国人で 11.4 (mg/mL)/(g/kg) 及び 9.54 (mg/mL)/(g/kg) であった。また、 AUC_{0-24} は日本人及び外国人で 22.4 及び 12.1 mg·h/mL であり、日本人の方が外国人よりも高く、体重あたりの投与量で補正した値でも、日本人及び外国人で 46.6 (mg·h/mL)/(g/kg) 及び 31.7 (mg·h/mL)/(g/kg) であり、日本人の方が外国人よりも高かった。このように日本人と外国人との間で AUC_{0-24} に差が認められた原因として、外国人の分布容積が日本人に比べ大きいと考えられること、日本人及び外国人に実際に投与された HES 量に差があったこと、及び異なる試験間での比較であったことが考えられる。尿中排泄率に関して、HES 130/0.4 の投与開始 0 から 72 時間後までの尿中排泄率は日本人及び外国人で 59.4 及び 62% と同様であった。また血漿中及び尿中 HES の分子量の推移に関しても日本人と外国人で差はなかった。以上より、HES 130/0.4 の薬物動態は日本人と外国人で同様であると判断した。

機構は、以下のように考える。本剤の有効性を補完するデータとして、海外の臨床試験成績が提出されていたことから、薬物動態の国内外差について検討した。国内外の第 I 相試験の結果から、日本人の血漿中 HES 濃度は外国人よりも高いことが示されているものの、HES 製剤は個々の患者の出血量や血行動態に応じて必要量が投与され、海外臨床試験では HES 製剤を上限量まで投与したのちにさらに必要に応じて膠質液が補充され、その総膠質液量を主要評価項目として有効性が評価されていることから、海外臨床試験を利用する上で、薬物動態の国内外差が問題となることはない判断した。ただし、海外と同様の最高用量を設定するのであれば、安全性については、国内試験成績を十分に踏まえた上で評価すべきと考える。

(iii) 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>

本申請にあたり、評価資料として、国内で実施された第 I 相試験 1 試験、第 III 相試験 2 試験、並びに海外で実施された第 III 相試験 2 試験の計 5 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第 I 相試験 5 試験、第 II 相試験 6 試験、第 III 相試験 9 試験、第 IV 相試験 3 成績が提出された。これらのうち、主な試験成績を以下に示す。

(1) 第Ⅰ相試験

1) 国内第Ⅰ相試験 (HS-13-01-JP 試験、添付資料 5.3.3.1.1、実施期間 20 年 月～20 年 月、評価資料)

本剤の薬物動態及び安全性を検討する目的で、日本人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 500 mL を 30 分間で単回静脈内投与する非盲検試験が国内の 1 施設で実施された。

全 12 例に計 31 件の有害事象が認められた。認められた有害事象は血液希釈 12 例 (100%)、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 6 例 (50.0%)、血中ブドウ糖増加 5 例 (41.7%)、血中アミラーゼ減少及び白血球数減少各 2 例 (16.7%)、血中カリウム減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及びプロトロンビン時間延長及び白血球数増加各 1 例 (8.3%) であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至る有害事象は認められなかった。バイタルサイン及び心電図に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国内第Ⅲ相試験 (HS-13-02-JP 試験、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 2009 年 11 月～2010 年 7 月、評価資料)

待機的整形外科手術患者における術中期の本剤及び HES 70/0.5 (サリンヘス輸液 6%) の有効性及び安全性を比較することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標被験者数：各群 30 例、計 60 例) が国内 7 施設で実施された。

主な選択基準は、300 mL 以上の出血が予想される待機的整形外科手術が予定される 20 歳以上で体重 50 kg 以上の患者とされた。

手術の開始前は膠質液は投与せず、治験薬は術中期 (皮膚切開時から皮膚縫合時) に静脈内投与され、投与量は 1,000 mL 以下とされた。膠質液の投与量及び点滴速度は、被験者毎に事前に規定したアルゴリズムに従い調整された。事前に規定したアルゴリズムにおいては、手術開始 (皮膚切開時) 後に収縮期血圧が 90 mmHg 未満、収縮期血圧がベースラインの 80% 未満かつ収縮期血圧 120 mmHg 未満、尿量 1 mL/kg/h 未満 (30 分観察) のいずれかの状態となり、循環血液量減少の所見や徴候 (血圧低下、脈拍上昇、尿量低下、外頸静脈の張りの低下、末梢温の低下、皮膚粘膜の乾燥等) が認められた場合に治験薬を 250 mL/約 15 分間点滴静注することとされた。さらに治験薬総投与量が 1,000 mL 以上となった場合は治験薬の投与を終了し、通常の治療 (必要に応じた昇圧剤、カテコラミン類、アルブミン他の投与) を実施することとされた。なお、治験薬投与可能期間中、治験薬が投与量上限 (1,000 mL) に達するまで、治験薬以外の膠質液を使用しないことされ、治験薬の投与量が上限に達した後、被験者に膠質液の追加投与が必要となった場合、4.4%又は 5%ヒトアルブミン製剤のみ投与可能とされた。

無作為化された 64 例 (本剤群 32 例、HES 70/0.5 群 32 例、以下同順) のうち、治験薬が投与された 61 例 (31 例、30 例) が安全性解析対象集団及び ITT (Intent-to-treat) 解析対象集団とされた。そのうち治験実施計画書からの逸脱例 2 例を除いた 59 例 (30 例、29 例) が PP (Per-protocol) 解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である術中期に投与した膠質液 (治験薬及び必要に応じて使用したヒトアルブミン製剤) の量は表 3 のとおりであった。本剤群と HES 70/0.5 群の膠質液量の最小二乗平均値の差の 95%信頼区間は [-96.3 mL, 434.6 mL] であり、事前に規定された同等性の許容域である [-250 mL, 250 mL] の範囲内になかった。

表3 術中期に投与した膠質液量 (PP 解析対象集団)

	HES 130/0.4 群 (N=30)	HES 70/0.5 群 (N=29)
平均値 (標準偏差)	977 (719)	812 (256)
最小二乗平均値 ^a	983.70	814.54
HES 130/0.4 群と HES 70/0.5 群の最小二乗平均値の差 [95%信頼区間] ^a	169.16 [-96.3, 434.6]	

単位: mL

a: 投与群と施設を因子とした分散分析モデルに基づく

安全性について、有害事象の発現割合は本剤群で48.4% (15/31例)、HES 70/0.5群で66.7% (20/30例)であり、いずれかの投与群で2例以上の被験者に認められた有害事象は表4のとおりであった。

表4 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=31)	HES 70/0.5群 (N=30)
血中アミラーゼ増加	22.6 (7)	30.0 (9)
悪心	12.9 (4)	13.3 (4)
嘔吐	3.2 (1)	10.0 (3)
術後発熱	1 (3.2)	6.7 (2)
坐骨神経麻痺	6.5 (2)	0 (0)
皮膚剥脱	3.2 (1)	6.7 (2)
術後創感染	0 (0)	6.7 (2)

値は% (例数) を示す。

重篤な有害事象は、本剤群で2例 (腎細胞癌、反復手術手技、各1例)、HES 70/0.5群で2例 (術後創感染) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験の中止に至った有害事象は認められず、死亡例はなかった。

2) 国内第Ⅲ相試験 (HE06-008-CP3 試験、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 2010 年 5 月～2010 年 12 月、評価資料)

成人では 1,000 mL 以上、小児では 15 mL/kg 以上の出血が予想される待機的外科大手術患者における本剤の有効性及び本剤を 50 mL/kg まで投与した際の安全性を確認することを目的として、非盲検試験 (目標症例数: 成人患者 15 例、小児患者 5 例) が国内 4 施設で実施された。

主な選択基準は、成人 (20 歳以上) は 1,000 mL 以上、小児 (20 歳未満) は 15 mL/kg 以上の出血が予想される待機的外科大手術患者とされた。

治験薬の投与は皮膚切開時から皮膚縫合完了 2 時間後までとされた。被験者毎に膠質液の投与量及び点滴速度は事前に規定したアルゴリズムに従って調整された。事前に規定したアルゴリズムにおいては、手術開始 (皮膚切開時) 後に、成人で収縮期血圧が 90 mmHg 未満 (15 歳以下の小児では 70+ [年齢] mmHg 未満)、収縮期血圧がベースラインの 80% 未満かつ収縮期血圧 120 mmHg 未満、尿量 1 mL/kg/h 未満 (30 分観察) のいずれかの状態となり、中心静脈圧² 12 mmHg 未満、又は循環血液量減少の所見や徴候 (血圧低下、脈拍上昇、尿量低下、外頸静脈の張りの低下、末梢温の低下、皮膚粘膜の乾燥等) が認められた場合に治験薬を 250 mL (小児 5 mL/kg) / 約 15 分間又は 500 mL (小児 10 mL/kg) / 約 30 分間点滴静注することとされた。さらに治験薬総投与量が 50 mg/kg を超えた場合は治験薬の投与を終了し、

² 成人では測定を必須、小児では測定することが望ましいとされた。

通常の治療（必要に応じたヒトアルブミンの投与）を実施することとされた。なお、治験薬投与可能期間中、治験薬が投与量上限（50 mL/kg）に達するまで、治験薬以外の膠質液を使用しないこととされ、治験薬の投与量が上限に達した後、被験者に膠質液の追加投与が必要となった場合、4.4%又は 5%ヒトアルブミン製剤のみ投与可能とされた。

治験薬を投与された 20 例（成人患者 15 例、小児患者 5 例）全例が、安全性解析対象集団とされた。小児患者はすべて生体肝移植、成人患者 15 例中 7 例は肝移植でない肝臓手術、残り 8 例は骨盤内臓全摘術等の肝臓以外の手術を受けた。試験 12 日目に死亡した成人患者 1 例を除き、試験の中止例はなかった。本剤の総投与量は、成人患者で 500～2,680 mL（7.5～50 mL/kg）、小児患者で 540～1,440 mL（49.66～50.0 mL/kg）であった。

有効性について、主要評価項目とされたヒトアルブミンの削減量及び血行動態の安定性は表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 ヒトアルブミンの削減量^a（安全性解析対象集団）

単位	要約統計量	成人患者（N=12 ^b ）	小児患者（N=5）
mL	平均値（標準偏差）	1,033.8（499.7）	652.7（331.3）
	中央値	1,000.0	652.0
	範囲	500～2,000	287.5～1,152.0
mL/kg	平均値（標準偏差）	18.6（9.7）	39.9（0.2）
	中央値	17.1	40.0
	範囲	6.8～31.7	39.7～40.0

a：手術開始時から手術終了 2 時間後までの試験期間中に投与された本剤の投与量中、1,000 mL（成人患者）又は 10 mL/kg（小児患者）を超えた量

b：安全性解析対象集団のうち、治験薬投与量が 1,000 mL 以下の被験者 3 例（いずれも成人）を除く。
なお、治験薬投与量が 1,000 mL を超えなかった被験者のヒトアルブミン削減量を「0」として集計に含めた場合の成人患者におけるヒトアルブミン削減量の平均値±標準偏差は 827.0±616.0 mL であった。

表 6 血行動態の安定性（安全性解析対象集団）

測定ポイント	成人患者（N=15）		小児患者（N=5）	
	n	%	n	%
手術終了時	10	66.7	5	100
手術終了後 2 時間	15	100	5	100
手術終了後 24 時間	13	86.7	5	100
1 測定ポイントで血行動態が安定	2	13.3	0	0
2 測定ポイントで血行動態が安定	3	20.0	0	0
全 3 測定ポイントで血行動態が安定	10	66.7	5	100

収縮期血圧がベースライン値（麻酔導入直前）の±30%以内を安定とした

n：血行動態が安定していた症例数

安全性について、有害事象は全被験者に認められ、成人及び小児のいずれかで 2 例以上の被験者に認められた有害事象は表 7 のとおりであった。

表7 いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	成人患者 (N=15)	小児患者 (N=5)
血中クロール増加	0 (0)	100.0 (5)
処置による高血圧	0 (0)	100.0 (5)
C-反応性蛋白増加	6.7 (1)	80.0 (4)
腹水	6.7 (1)	80.0 (4)
胸水	6.7 (1)	80.0 (4)
乳酸アシドーシス	0 (0)	80.0 (4)
血中アミラーゼ増加	46.7 (7)	40.0 (2)
血中ナトリウム異常	0 (0)	60.0 (3)
低蛋白血症	0 (0)	60.0 (3)
凝血異常	0 (0)	60.0 (3)
肝機能異常	0 (0)	60.0 (3)
頻脈	6.7 (1)	40.0 (2)
活性化トロンボプラスチン時間延長	0 (0)	40.0 (2)
血中フィブリノゲン減少	0 (0)	40.0 (2)
INR増加	0 (0)	40.0 (2)
低アルブミン血症	0 (0)	40.0 (2)
浮腫	13.3 (2)	20.0 (1)
術後発熱	33.3 (5)	0 (0)
嘔吐	20.0 (3)	0 (0)
疼痛	13.3 (2)	0 (0)
発熱	13.3 (2)	0 (0)

値は%（例数）を示す。

治験薬投与 12 日目に成人患者 1 例がショックにより死亡したが、死亡と治験薬投与との因果関係は否定された。重篤な有害事象は成人患者で 4 例（ショック、肝腫瘍、胃腸出血・呼吸不全、腹膜炎・胆嚢炎、各 1 例）、小児患者で 1 例（横隔膜下腫瘍）に認められ、成人患者での呼吸不全は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。治験薬投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験、添付資料 5.3.5.1.3、実施期間 19■■年■■月～19■■年月、評価資料）

整形外科大手術中における本剤及び HES200/0.5 の有効性及び安全性を比較することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数：各群 50 例、計 100 例）がフランスの 4 施設で実施された。

主な選択基準は、予想出血量が 2 L 以上の整形外科大手術を予定している 18 歳以上の患者とされた。

治験薬の投与は麻酔導入から術後 4～6 時間までとされた。治験薬の最大投与量は 33 mL/kg とされ、治験薬及び追加膠質液の投与量は被験者毎に事前に規定された規則に従って決定された。

無作為化され、治験薬が投与された 100 例（本剤群 52 例、HES 200/0.5 群 48 例）が、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団とされた。有害事象により 1 例が試験を中止した。

有効性について、主要評価項目とされた麻酔導入から術後 4～6 時間までの膠質液（HES 及び HES 以外の膠質液）の総投与量は表 8 のとおりであった。総膠質液投与量について、本剤群と HES 200/0.5 群の差の推定値 [95%信頼区間] は -23 mL [-330 mL, 284 mL] であり、95%信頼区間は事前に規定された同等性の許容域である [-500 mL, 500 mL] の範囲内にあった。

表 8 総膠質液投与量 (ITT 解析対象集団)

	本剤群 (N=52)	HES 200/0.5 群 (N=48)
平均値 (標準偏差) ^a	1,960 (971)	1,928 (901)
HES 130/0.4 群と HES 200/0.5 群の平均値の差の推定値 [95%信頼区間] ^b	-23 [-330 mL, 284 mL]	

単位: mL

a: 該当する膠質液の投与を受けなかった被験者は「0 mL」とした。

b: 投与群と施設を因子とした分散分析モデルに基づく

安全性について、有害事象の発現割合は本剤群で26.9% (14/52例)、HES 200/0.5群で22.9% (11/48例) であり、いずれかの投与群で3例以上の被験者に認められた有害事象は表9のとおりであった。

表9 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=52)	HES 200/0.5群 (N=48)
低血圧	11.5 (6)	12.5 (6)
嘔吐	9.6 (5)	2.1 (1)
出血	1.9 (1)	6.3 (3)

値は% (例数) を示す。

重篤な有害事象は、本剤群で1例 (心筋梗塞)、HES 200/0.5 群で3例 (出血・血液量減少症、肺水腫、低血圧、各1例) 認められ、いずれも治験薬との因果関係について、出血・血液量減少症、肺水腫は「関連あるかもしれない」、心筋梗塞、低血圧は「おそらく関連なし」とされた。転帰はすべて回復であった。このうち HES 200/0.5 群の低血圧1例が治験の中止に至った。死亡例はなかった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (HS-13-30-US 試験、添付資料 5.3.5.1.4、実施期間 20 年 月 ～ 20 年 月、評価資料)

整形外科大手術中における本剤と HES 450/0.7 の有効性及び安全性の検討を目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標被験者数: 各群 50 例、計 100 例) が米国 6 施設で実施された。

主な選択基準は、予想出血量が 500 mL 以上の待機的整形外科大手術を予定している 18 歳以上の男女とされた。

治験薬は麻酔導入後から手術終了時まで静脈内投与された。持続投与量は事前に規定された算出法に基づいて決定され、治験薬投与量の上限は規定されていなかった。

110 例が登録されたが、手術前に手術のキャンセル等の理由で 10 例が脱落した。治験薬を投与された 100 例 (本剤群 49 例、HES 450/0.7 群 51 例) が、安全性解析対象集団及び ITT 解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目とされた手術中の循環血液量輸液として必要とされる膠質液の総投与量は表 10 のとおりであった。総膠質液量について本剤群と HES 450/0.7 群の最小二乗平均値の比 [95% 信頼区間] は 1.024 [0.835, 1.254] であり、95% 信頼区間は事前に規定された同等性の許容域である [0.55, 1.82] の範囲内にあった。

表10 周術期の総膠質液投与量 (ITT解析対象集団)

	本剤群 (N=49)	HES 450/0.7群 (N=51)
平均値 (標準偏差) ^a (mL)	1,613 (778)	1,584 (958)
最小二乗平均値 ^b (mL)	1,695.9	1,655.6
本剤/群とHES 450/0.7群の最小二乗平均値の比 ^c 及び [95%信頼区間] ^a	1.024 [0.835, 1.254]	

a: 本剤群の1例が、手術後に治験薬100 mLを投与されていたことが輸液投与記録によって判明したが、手術後の投与であったため、当該投与量は有効性の主要評価項目から除いた。

b: 投与群と施設を要因とした分散分析モデルに基づく

c: (本剤群) / (HES 450/0.7群)

安全性について、有害事象は全被験者に認められ、いずれかの投与群で3例以上の被験者に認められた有害事象は表11のとおりであった。

表11 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=49)	HES 450/0.7 (N=51)
便秘	69.4 (34)	43.1 (22)
処置後痛	42.9 (21)	60.8 (31)
貧血NOS	57.1 (28)	56.9 (29)
悪心	57.1 (28)	43.1 (22)
疼痛NOS	51.0 (25)	29.4 (15)
発熱	26.5 (13)	27.5 (14)
嘔吐NOS	24.5 (12)	17.6 (9)
末梢性浮腫	24.5 (12)	15.7 (8)
低血圧NOS	20.4 (10)	19.6 (10)
ヘマトクリット減少	6.1 (3)	11.8 (6)
浮動性めまい	12.2 (6)	3.9 (2)
不安	2.0 (1)	11.8 (6)
そう痒症	10.2 (5)	9.8 (5)
錯乱状態	10.2 (5)	9.8 (5)
尿量減少	10.2 (5)	9.8 (5)
高血圧NOS	8.2 (4)	9.8 (5)
低カリウム血症	10.2 (5)	7.8 (4)
頻脈NOS	8.2 (4)	9.8 (5)
頭痛	10.2 (5)	5.9 (3)
尿閉	10.2 (5)	5.9 (3)
浮腫NOS	4.1 (2)	9.8 (5)
消化不良	8.2 (4)	5.9 (3)
喘鳴音	6.1 (3)	7.8 (4)
四肢痛	8.2 (4)	3.9 (2)
感覚減退	4.1 (2)	7.8 (4)
傾眠	2.0 (1)	7.8 (4)
徐脈NOS	6.1 (3)	5.9 (3)
高血糖NOS	6.1 (3)	3.9 (2)
咽喉頭疼痛	6.1 (3)	3.9 (2)
創部ドレナージ	6.1 (3)	3.9 (2)
尿路感染NOS	4.1 (2)	5.9 (3)
イレウス	6.1 (3)	2.0 (1)
凝血異常	2.0 (1)	5.9 (3)
肺ラ音	2.0 (1)	5.9 (3)
激越	2.0 (1)	5.9 (3)
不眠症	2.0 (1)	5.9 (3)
失禁NOS	2.0 (1)	5.9 (3)
呼吸抑制	6.1 (3)	0 (0)

値は% (例数) を示す。

重篤な有害事象は、本剤群で 5 例（心房細動・酸素飽和度低下、反復手術手技、呼吸困難、発熱・副鼻腔炎 NOS、術後感染、各 1 例）、HES 450/0.7 群で 9 例（凝血異常 3 例、発熱、精神分裂病 NOS、呼吸困難、痙攣 NOS、肺炎 NOS、創傷感染・閉塞性気道疾患 NOS、各 1 例）認められた。治験薬との因果関係について、凝血異常 3 例は「関連あるかもしれない」、その他の重篤な有害事象はいずれも「おそらく関連なし」とされた。凝血異常 3 例のうち HES 450/0.7 群の 2 例が治験の中止に至ったが、転帰は 3 例とも回復であった。死亡例はなかった。

(3) 小児患者を対象とした海外製造販売後臨床試験

1) HE06-001-CP4 試験（添付資料 5.3.5.1.6、実施期間 20 年 月 ～ 20 年 月、参考資料）

待機的直視下心臓手術が予定されている小児患者を対象に術中循環血液量補充療法における本剤及び 5% ヒト血清アルブミンの有効性及び安全性を比較することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数：各群 30 例、計 60 例）がベルギー、オーストリアの 2 施設で実施された。

主な選択基準は体外循環を必要とする待機的直視下心臓手術が予定されている 2～12 歳の先天性心疾患小児患者とされた。

治験薬は術中に投与され、プライミングは体外循環の一部として換算し、用量は被験者の体重に従って投与された（体重が 12 kg 以下の場合総体外循環量として 400 mL、体重が 12 kg 超～50 kg 以下の場合総体外循環量として最大 800 mL）。体外循環開始前又は開始後の血液量補充療法において、プライミング以外は被験薬の用量は各被験者の必要に応じて決定し、最大用量まで投与できるとされた。治験薬の一日最大用量は本剤の一日最大用量に基づき 50 mL/kg とされた。一日最大用量に達した場合は、必要に応じて一日用量の制限がない他の膠質液（ヒト血清アルブミン 50 g/L）が用いられた。投与速度は、平均動脈圧が 50～80 mmHg の範囲を維持するように被験者ごとに調整された。

無作為化された 61 例（6% HES 130/0.4 群 31 例、アルブミン群 30 例、以下同順）が ITT 解析対象集団とされ、重大な治験実施計画書違反例 6 例を除いた 55 例（29 例、26 例）が PP 解析対象集団とされた。また、ITT 解析対象集団のうち治験薬を投与されなかった 1 例を除く 60 例（31 例、29 例）が安全性解析対象集団とされた。治験実施計画書違反のために 8 例が試験から脱落した。

有効性について、主要評価項目とされた体外循環のプライミングを含め術中循環血液量補充療法において必要となった総膠質液量は以下の表 12 のとおりであった。総膠質液量について本剤群とアルブミン群の最小二乗平均値の比 [95%信頼区間] は PP 解析対象集団において 0.98 [0.84, 1.16]、ITT 解析対象集団において 0.94 [0.78, 1.13] であり、いずれも 95%信頼区間は事前に規定された同等性の許容域である [0.55, 1.82] の範囲内にあった。

表 12 術中の総膠質液量（ITT 及び PP 解析対象集団）

解析対象集団		本剤群		アルブミン群	
		例数	最小二乗平均値 (標準誤差) ^b	例数	最小二乗平均値 (標準誤差) ^b
PP	総膠質液量 (mL/kg)	29	37.70 (2.18)	26	38.33 (2.33)
	本剤/アルブミン比 [95%信頼区間] ^b	0.98 [0.84, 1.16]			
ITT ^a	総膠質液量 (mL/kg)	31	38.11 (2.62)	30	40.48 (2.68)
	本剤/アルブミン比 [95%信頼区間] ^b	0.94 [0.78, 1.13]			

a：アルブミン群の治験薬を投与されなかった 1 例の総膠質液量は 0 mL とした。

b：投与群と施設を要因とした分散分析モデルに基づく

安全性について、有害事象の発現割合は本剤群で 96.8% (30/31 例)、アルブミン群で 100.0% (29/29

例)であり、いずれかの投与群で3例以上の被験者に認められた有害事象は表13のとおりであった。

表13 いずれかの投与群で3例以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤群 (N=31)	アルブミン群 (N=29)
高血糖	54.8 (17)	44.8 (13)
嘔吐	41.9 (13)	31.0 (9)
低血圧	32.3 (10)	13.8 (4)
低蛋白血症	32.3 (10)	0 (0)
代謝性アシドーシス	25.8 (8)	27.6 (8)
処置による嘔吐	22.6 (7)	20.7 (6)
便秘	22.6 (7)	13.8 (4)
胸水	22.6 (7)	10.3 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19.4 (6)	13.8 (4)
低カリウム血症	12.9 (4)	20.7 (6)
心嚢液貯留	19.4 (6)	10.3 (3)
激越	19.4 (6)	10.3 (3)
血行動態不安定	12.9 (4)	17.2 (5)
低血糖症	12.9 (4)	6.9 (2)
血液量減少症	6.5 (2)	13.8 (4)
腹水	12.9 (4)	3.4 (1)
喉頭炎	3.2 (1)	13.8 (4)
低ナトリウム血症	9.7 (3)	10.3 (3)
薬剤離脱症候群	0 (0)	10.3 (3)

値は% (例数) を示す。

重篤な有害事象は、本剤群で11例（心嚢液貯留、血行動態不安定、完全房室ブロック・左室不全、心不全・多臓器不全・肺炎、内ヘルニア、医療機器破損、医療機器合併症、心肺不全・気管内挿管合併症、シュードモナス菌性肺感染・心臓処置合併症、無呼吸、処置後肺炎、各1例）、アルブミン群で7例（多臓器不全・血行動態不安定・ショック、肺感染・術後創感染・乳び胸症・胸水、ヘモグロビン減少・胸水・低血圧、心不全、凝血異常・完全房室ブロック・多臓器不全・全身性炎症反応症候群・真菌性尿路感染・胸水・循環虚脱、右室不全、低酸素症、各1例）認められ、治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」とされた。死亡例及び治験薬の投与を中止した症例はなかった。

2) HE-13-27-DE 試験（添付資料 5.3.5.1.7、実施期間 2000 年 5 月～2001 年 8 月、参考資料）

小児麻酔患者での周術期の循環血液量補充療法における本剤及び5%ヒト血清アルブミンの安全性を比較することを目的として、無作為化非盲検並行群間比較試験（目標被験者数：各群40例、計80例）がドイツの9施設で実施された。

主な選択基準は、予想される出血又は体液量が患者の推定血液量の10%以上となる腹部、頭蓋、胸部及び泌尿器の大手術を施行される在胎30週から生後23ヵ月までの小児患者とされた。

治験薬の持続投与量及び投与速度は麻酔科医の判断に従いそれぞれの患者で調節された。治験薬の投与量上限は規定されなかった。

無作為化され、治験薬が投与された82例（本剤群41例、アルブミン群41例、以下同順）がITT解析対象集団とされた。有害事象によりアルブミン投与群の1例が試験を中止した。ITT解析対象集団における年齢の平均値は、本剤群で7.5ヵ月、アルブミン群で6.9ヵ月であった。年齢で層別した例数は0～27日が8例（4例、4例）、28～365日が55例（26例、29例）、366日以上が19例（11例、8例）であり、在胎30～36週の早産児はみられなかった。治験薬総投与量の平均値は、本剤群で術後4～6時

間までは 16.0 mL/kg、術後 4～6 時間から術後 1 日までは 0.9 mL/kg、アルブミン群ではそれぞれ 16.9 mL/kg 及び 2.4 mL/kg であった。

安全性について、主要評価項目とされた血行動態パラメータ（心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧）はいずれも両投与群ともに術中に認められた低下が手術終了時、術後 4～6 時間又は術後翌日にはベースラインに回復し、投与中に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

有害事象の発現割合は本剤群で 80.5%（33/41 例）、アルブミン群で 78.0%（32/41 例）であり、いずれかの投与群で 3 例以上の被験者に認められた有害事象は表 14 のとおりであった。

表 14 いずれかの投与群で 3 例以上に発現した有害事象（ITT 解析対象集団）

	本剤群 (N=41)	アルブミン群 (N=41)
発熱	22.0 (9)	22.0 (9)
顔面浮腫	29.3 (12)	19.5 (8)
貧血NOS	17.1 (7)	22.0 (9)
代謝性アシドーシス	12.2 (5)	17.1 (7)
浮腫NOS	12.2 (5)	14.6 (6)
尿流量減少	9.8 (4)	9.8 (4)
嘔吐NOS	2.4 (1)	9.8 (4)
出血NOS	7.3 (3)	7.3 (3)
高血糖NOS	7.3 (3)	4.9 (2)
頻脈NOS	2.4 (1)	7.3 (3)

値は%（例数）を示す。

アルブミン群の 1 例が原因不明の心停止により手術後 1 日に死亡した。治験薬との因果関係は「判定保留」であった。重篤な有害事象は、本剤群で 3 例（尿流量減少、高血糖 NOS・高カリウム血症・低血糖症 NOS・痙攣 NOS、処置後出血、各 1 例）、アルブミン群で 2 例（出血 NOS、心停止、各 1 例）認められ、治験薬との因果関係は尿流量減少、処置後出血について「関連あるかもしれない」、高血糖 NOS、高カリウム血症、低血糖症 NOS、痙攣 NOS、出血 NOS について「おそらく関連なし」とされた。死亡例以外で治験薬の投与を中止した症例はなかった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

国内外の臨床現場では、救急治療、外傷、集中治療又は手術等の各種領域における循環血液量減少の治療、及びその後安定した血行動態の維持を目的として、HES 製剤、デキストラン製剤、アルブミン等の膠質液が使用されている。現在世界の臨床現場で用いられている HES 製剤としては、HES 450/0.7 に代表される第 1 世代のヘタスターチ、HES 200/0.5 に代表される第 2 世代のペントスターチ、さらに本剤に代表される第 3 世代のテトラスターチが存在する。第 1 世代の HES 製剤である HES 450/0.7 は、分子量及びモル置換度が高いことにより血漿への蓄積性及び組織残留性が高く、血液凝固能や腎機能等に好ましくない影響を及ぼした。その後開発された、HES 450/0.7 よりも分子量及びモル置換度が小さい第 2 世代の HES 製剤（HES 200/0.5）は、第 1 世代の HES 製剤よりも速やかに代謝され、安全性が改善された。さらに後に開発された、本剤を含む第 3 世代の HES 製剤は、第 1 世代及び第 2 世代の HES 製剤に比べさらに分子量及びモル置換度が低く、既存の HES 製剤と比較して同様の血漿増量効果を有し、腎排泄が速やかである、組織残留性が低い、血液凝固系への影響が小さい、高用量の投与が可能であるとい

った利点を有する、従来の HES 製剤に比べ安全且つ有効な薬剤と位置付けられて、欧米を始め多くの国や地域で使用されている。

本邦で承認されている HES 製剤は第 2 世代のペンタスターチである HES 70/0.5 のみであり、HES 70/0.5 は 1 回最大投与量として、成人では 1,000 mL、小児では体重 1 kg あたり 10 mL との制限があり、HES 70/0.5 の投与後この最大投与量を超えて膠質液の投与が必要な場合には、アルブミンの使用を考慮する旨が「血液製剤の使用指針」（改定版）（平成 17 年 9 月（平成 21 年 2 月一部改正）、厚生労働省医薬食品局血液対策課）に記載されている。したがって、既存の HES 製剤では投与量の上限のために必要量投与できない患者にはアルブミンを投与せざるを得ないが、アルブミンの原料であるヒト血液の供給不足やウイルス感染の潜在的リスク等の問題点が指摘されている。

国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）及び海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）において、本剤が既存の HES 製剤と比較して同等の有効性を有することが示され、安全性プロファイルも良好であることが示されていると考える。さらに国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）では、日本人成人及び小児患者に対して、本邦での HES 70/0.5 の上限用量を超える最大 50 mL/kg まで本剤を投与した場合でも、忍容性は良好であり、安全性に関する問題はなかったことから、本剤の投与により既存の HES 製剤に比べ相対的にアルブミンの使用量の削減につながる可能性がある。以上より、国内外の臨床試験結果から、本剤は、膠質液による循環血液量補充療法における新たな選択肢として提供でき、本邦で既承認の HES 製剤（HES70/0.5）に代わり得る薬剤であると考ええる。

機構は、以下のように考える。既承認の HES 製剤である HES 70/0.5 と本剤の組織残留性による影響を比較検討した試験成績はないものの、海外において本剤は、第 2 世代に替わる第 3 世代の HES 製剤として、救急治療、外傷、集中治療又は手術等の各種領域における循環血液量減少の治療や適正循環血液量の維持を目的として有効かつ安全に広く使用されている。したがって、国内外の臨床試験成績から、日本人においても既承認の第 2 世代の HES 製剤に劣らない有効性が既承認 HES 製剤の用量制限の範囲内の投与下で示され、かつ安全により高用量の投与が可能な製剤であると判断できれば、国内臨床現場でも既承認 HES 製剤よりも有用な人工膠質液と位置付けることができるものと考ええる。また、本剤の有効性が示され、国内臨床現場で使用する事が可能になれば、結果的に現在よりアルブミン使用の回避あるいは減量が期待できる点でも意義が高いと考える。

(2) 有効性について

1) 国内臨床試験における本剤の有効性について

①有効性評価項目及び評価基準について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）における有効性評価項目及び同等性の許容域について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では、循環血液量の減少の治療及び適正循環血液量の維持に対する本剤の有効性を検討するために、本邦の既承認 HES 製剤である HES 70/0.5（サリンヘス輸液 6%）を対照薬とし、主要評価項目を手術開始（皮膚切開時）から終了（皮膚縫合時）までの術中期に投与された総膠質液量とした上で、二重盲検下にて本剤の対照薬との同等性を評価することとした。当該試験における本剤又は HES 70/0.5 の最大投与量は、HES 70/0.5 の既承認の最大投与量に合わせ 1,000 mL までとし、この上限を超えて膠質液の追加投与が必要となった場合はアルブミンを投与することとしたため、主要評価項目である総膠質液量には、本剤又は HES 70/0.5 の投与量のほか、必要に応じて投与されたア

ルブミン量も含まれていた。また、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では治験薬の 1 回投与量を 250 mL と規定していたことを踏まえ、本剤群と HES 70/0.5 群の膠質液量の差が 1 回投与量（250 mL）を超えない範囲（本剤群と HES 70/0.5 群の最小二乗平均値の差の 95%信頼区間が [-250 mL, 250 mL]）を同等性の許容域として規定した。当該基準は、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験）の同等性の許容域 [-500 mL, 500 mL] より狭い範囲であるものの、治験薬の投与量の上限を海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験：33 mL/kg/日、HS-13-30-US 試験：規定なし）よりも少ない 1,000 mL と規定していたこと、予想出血量に関する選択基準として海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験：2,000 mL 以上、HS-13-30-US 試験：500 mL 以上）と比べて少ない 300 mL 以上と規定したことを踏まえると妥当な設定であると考えられる。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）における本剤の投与目的は、術中期の出血に伴う循環血液量不足を補うことであり、臨床現場においても各患者の血行動態に応じて HES 製剤を上限まで投与した上でアルブミンの追加投与の要否が検討されていることを踏まえると、主要評価項目として、HES 製剤及びアルブミンの投与量を合算した総膠質液量と設定し、両 HES 製剤の膠質液としての同等性を評価したことは受入れ可能と考える。また、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）における 1 回投与量の規定を踏まえると、同等性の許容域を [-250 mL, 250 mL] と設定し、当該基準が満たされれば臨床的に同等であると判断できるとした申請者の方針は受入れ可能であると判断した。

②国内第Ⅲ相試験における有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 及び HE06-008-CP3 試験）における本剤の有効性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）で術中期に投与された総膠質液量について、PP 解析集団では本剤群と対照薬群の差（本剤－HES 70/0.5）の 95%信頼区間は [-96.3 mL; 434.6 mL] であり、同等性の許容域とされた [-250 mL; 250 mL] の範囲内になく、本剤と HES 70/0.5 の同等性は示されなかった。PP 解析集団のうち 1 例では、後彎矯正固定術が実施され、出血量が約 10,000 mL と極めて多く、「血液製剤の使用指針」（改定版）（平成 17 年 9 月（平成 19 年 7 月一部改正）、厚生労働省医薬食品局血液対策課）に従えば手術中に新鮮凍結血漿の投与が推奨されているにもかかわらず、この指針から逸脱して多量のアルブミン製剤が投与された。当該症例のように大量出血に及ぶ症例が組み入れられることを試験計画時に想定しておらず、膠質液として追加投与するアルブミン量の上限について、PP 解析対象からの除外基準を予め治験実施計画書に規定していなかったこと、また、「血液製剤の使用指針」（改定版）（平成 17 年 9 月（平成 19 年 7 月一部改正）、厚生労働省医薬食品局血液対策課）を遵守することが PP 解析の対象の要件であることを明確に治験実施計画書に規定していなかったことから、当該症例が治験実施計画書に適合していると判断され PP 解析集団に採用されたために、本剤と HES 70/0.5 の同等性が示されなかったものと考えられる。しかしながら、PP 解析集団から当該症例を除いた場合には手術中に投与された平均膠質液量での 95%信頼区間は [-93.9mL; 212.1 mL] となり、両群間の差の 95%信頼区間は同等性の許容域の範囲内であった。以上の考察も踏まえると、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）成績は本剤の有効性を否定するものではないと考えられ、HES 70/0.5 の投与制限用量 1,000 mL の範囲内において、本剤では HES 70/0.5 と同等の血漿増量効果が期待できると判断した。

さらに、既承認 HES 製剤である HES 70/0.5 では成人で 1,000 mL、小児で 10 mL/kg を超える投与ができないことから、本剤について既承認 HES 製剤の上限用量 1,000 mL を超える 50 mL/kg まで投与した際の安全性及び有効性を確認することを目的として実施した国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）の結果、手術中に成人患者で 1,000 mL、小児患者で 10 mL/kg を超えて投与された治験薬の量の平均値（標準偏差）は成人患者で 1,033.8 (499.7) mL、小児患者で 39.9 (0.2) mL/kg であった。また、血行動態が安定

（収縮期血圧（麻酔導入直前）がベースライン値の $\pm 30\%$ 以内）と評価された被験者の割合は、成人で手術終了時に 10/15 例（66.7%）、術後 2 時間で 15/15 例（100%）、術後 24 時間で 13/15 例（86.7%）、小児で手術終了時、術後 2 時間及び術後 24 時間いずれも 5/5 例（100%）であり、大量出血が予想される待機的外科手術患者において、本剤 50 mL/kg までの投与による循環血液量補充療法は有効であり、アルブミン使用量を既承認 HES 製剤が使用されている状況より削減し得ることが示された。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）の結果について、申請者の説明のように、PP 解析集団のうち 1 例で他の被験者と比べて明らかに大量の出血が想定される術式の手術を受け、「血液製剤の使用指針」（改定版）（平成 17 年 9 月（平成 19 年 7 月一部改正）、厚生労働省医薬食品局血液対策課）に基づく適切な輸液管理もなされなかったことが、本剤と HES 70/0.5 の同等性評価の結果に影響を及ぼした可能性は考えられるが、臨床現場には当該症例のような患者がいることは事前に把握可能なはずであり、そのような症例が臨床的に明らかに国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）における同等性の評価に適さない症例と判断できるのであれば、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）の同等性の判断基準や症例数を定めるのと同時に、そのような症例を適切に除外できるような臨床試験を計画すべきであった。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では、事前に定めたとおり、有効性の主要な解析対象集団とされた PP 解析集団での結果に基づき、本剤と HES 70/0.5 の同等性は示されていないと評価せざるを得ない。したがって、本来であれば、除外基準を整備した国内第Ⅲ相試験を再度実施することも検討すべきと考えるが、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）では、非対照試験であること等から本剤の有効性を厳密に評価することは困難と考えるものの、既承認 HES 製剤の投与量上限を超える 50 mL/kg までの有効性は示唆され、安全性には大きな問題は示されなかったことから、既存の HES 製剤より高用量投与できるという本来本剤に期待される臨床的な意義は示されており、本剤によりアルブミン製剤の使用量の削減につながることが期待できることも示唆されていると考えた。以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）における各症例の経過の詳細も確認したところ、術式や出血量により投与された総膠質液量に違いはあるものの、個々の症例では治験薬投与により手術中の血行動態が維持できていたことから、出血量を踏まえた総膠質投与量は本剤群と対照群の被験者で同様の結果を呈していることが示唆され、本剤と対照薬を対照薬で規定された用量制限の範囲内で使用したときの両剤による循環血液量の維持効果は国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）で示されているものとする。これらの検討結果に加え、本剤は、海外で第 2 世代の HES 製剤より有用な第 3 世代の HES 製剤として循環血液量を維持するために用いる薬剤として承認され、すでに広く使用されていることも勘案し、有効性について検証された海外臨床試験の成績も利用して日本人患者における本剤の有用性を説明することができないか検討することとした。

2) 海外臨床試験成績の利用と本剤の有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では PP 解析集団において本剤の HES 70/0.5 に対する同等性は示されなかったものの、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）では、本剤と既承認 HES 製剤の同等性が示されており、海外の臨床現場では本剤が既に使用されていることを踏まえ、日本人患者に対しても本剤の有効性が期待できると説明している。

機構は、海外臨床試験成績を日本人の有効性及び安全性の評価に利用することの妥当性について、HES 製剤に関する国内外の医療環境の差異、及び国内外の臨床試験デザインの差異を踏まえ説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外で使用される膠質液の種類や使用頻度に違いが認められて

いる一方で、周術期の循環血液量減少の予防及び治療に対する考え方は、国内外で類似している。海外では、細胞外液の喪失には晶質液の輸液を用い、血管内の循環血液量の減少には膠質液を用いること、及び HES 製剤の最大投与量に達した場合はアルブミンに切り替えることとされている（*Anaesthesiol Intensivmed* 50: 338-45, 2009、*Anesthesiology* 109: 723-40, 2008）。本邦では「血液製剤の使用指針」（改定版）（平成 17 年 9 月（平成 24 年 3 月一部改正）、厚生労働省医薬食品局血液対策課）において、出血に対する輸液、輸血のアルゴリズムが示されており、細胞外液量の補充のために細胞外液補充液（乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液等）の投与を行うこと、膠質浸透圧を維持するために人工膠質液（HES、デキストラン等）の投与を行うこと、さらに人工膠質液を 1,000 mL 以上必要とする場合等には等張アルブミン製剤の使用を考慮することとされている。このように輸血に対する輸液及び輸血の考え方に国内外差はない。なお、出血の程度や、循環血液量減少及び血行動態の維持・回復に必要とされる膠質液の量は個々の患者で異なることから、本剤の投与量は固定用量ではなく、患者毎に調節されている。このため、海外で本剤は幅広い用量で用いられているが、本剤の適応及び用法・用量もアジア、米国及び欧州で差異はない。さらに、国内外で承認されている HES 70/0.5 の適応及び用法・用量に差異はない。以上より、国内外の医療環境に違いはないと考えられる。

国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）及び海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）は、いずれも整形外科手術施行患者における循環血液量の補充を目的として実施された無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、主要評価項目はいずれの試験も総膠質液投与量とされた。出血量に関する選択基準について、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では 300 mL 以上の出血が予想される患者を対象としていたのに対し、米国第Ⅲ相試験（HS-13-30-US 試験）では 500 mL 以上の出血が予想される患者、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験）では 2,000 mL 以上の出血が予想される患者が対象とされた。対照薬として、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では HES 70/0.5 が、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験）では HES 70/0.5 と同じペンタスターチに属する HES 200/0.5 が用いられた。米国ではペンタスターチが承認されていなかったため、米国第Ⅲ相試験（HS-13-30-US 試験）ではヘタスターチに属する HES 450/0.7 が用いられた。これらの対照薬は、いずれも臨床試験が実施された国で最も汎用されていた HES 製剤であり、各臨床試験で使用された対照薬の分子量や置換度の違いが本剤の有効性及び安全性の説明に及ぼす影響は小さいと考える。治験薬投与量の上限は、各試験の対照薬の承認用量に基づいて設定され、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では 1,000 mL、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験）では 33 mL/kg/日とされ、米国第Ⅲ相試験（HS-13-30-US 試験）では特に規定されなかった。同等性の許容域について、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験）では治験薬の 1 包装単位が 500 mLであることを踏まえ、膠質液平均投与量の差の 95%信頼区間が [-500 mL ; 500 mL] の範囲と設定された。米国第Ⅲ相試験（HS-13-30-US 試験）では、同等性の範囲として本剤投与群の HES 450/0.7 投与群に対する膠質液投与量の比が 0.55～1.82 と規定された。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では、治験薬の 1 回投与量を 250 mL と規定していたことを踏まえ、膠質液平均投与量の差の 95%信頼区間が [-250 mL ; 250 mL] の範囲と設定された（「(1) 国内臨床試験における本剤の有効性について ①有効性評価項目及び評価基準について」の項参照）。以上のように、臨床試験デザインにおいて、国内試験と海外試験とで本剤に関係する民族的要因の違いは認められず、日本人患者における本剤の有効性及び安全性評価にあたり海外臨床試験成績を利用することは妥当であると考えられる。海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）では、本剤と既承認 HES 製剤の同等性が示されており、海外の臨床現場では本剤が既に使用されていることを踏まえ、日本人患者に対しても本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。出血時に用いられる輸液製剤の種類やその使用頻度は国内外で異なっ

ているものの、循環管理の指針は国内外で同様であり、既承認の HES 製剤が当該指針に従って同様に使用されていること、及び HES 製剤は個々の患者の出血量や血行動態に応じて必要量が投与されることを踏まえると、HES 製剤の使用方法に関して国内外の医療環境に違いはないとの申請者の説明は受入れ可能と考える。また、国内外の第Ⅲ相試験のデザインにおいて対照薬の選定や治験薬投与量の上限の規定に差異はあるものの、各国の HES 製剤の承認状況を考慮して設定されており、いずれの試験においても、既承認 HES 製剤と同様の使用制限下で膠質液投与量を評価し、循環血液量の維持効果を比較するという観点では同様のデザインであったと考える。また、同等性の許容域について、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験）では国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）に比べ許容域が広く、また米国第Ⅲ相試験（HS-13-30-US 試験）では投与群の比により評価が行われ、具体的な総膠質液量が許容域として定められていなかった。しかしながら、それぞれ出血量の規定や治験薬投与量の上限に関する規定は各試験での対照薬の承認用量に基づいて設定されており、本剤と既承認薬の循環血液量の維持効果を既承認薬の用法・用量の範囲内で比較する試験の基準として試験毎に妥当であり、評価された結果の臨床的意味は異なるものではないと考える。以上より、日本人患者における本剤の有効性及び安全性評価にあたり、国内第Ⅲ試験に加えて海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）も参考とすることは可能と判断した。

以上 1) 及び 2) の検討結果、並びに海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）において、本剤と既承認 HES 製剤の同等性が検証されていること、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）における個々の症例での検討で、本剤と対照薬を対照薬で規定された用量制限の範囲内で使用したときの両剤による循環血液量の維持効果について、本剤群と対照群の被験者で同様であることが示唆されている有効性の成績と、海外第Ⅲ相試験成績にも齟齬がないことを踏まえると、本剤は日本人患者においても既承認 HES 製剤と同等の循環血液量の維持効果が期待できると判断して差し支えないものと考えた。本剤の日本人における有効性については専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

1) 血液凝固への影響について

申請者は、血液凝固に対する本剤の影響について以下のように説明している。凝固系検査のうち血液凝固第Ⅷ因子と Von Willebrand 因子については、HES 製剤の投与により影響を受けることが知られている（*Haemostatis* 26: 210-3, 1996）。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）において、手術終了時の血液凝固第Ⅷ因子活性のベースラインからの変化量は、本剤群で-45.45%、HES 70/0.5 群で-43.85%と大きく減少したものの、本剤群では術後 2 時間でベースラインまで回復し、HES 70/0.5 群では術後 24 時間後にベースラインまで回復した。また、Von Willebrand 因子抗原の推移も同様に、本剤群で回復が早く、ベースラインからの変化量は、手術終了後に本剤群で-31.0%、HES 70/0.5 群で-47.0%と大きく減少したものの、本剤群では術後 2 時間でベースラインまで回復し、HES 70/0.5 群では術後 24 時間後にベースラインまで回復した。

機構は、以下のように考える。HES 製剤は血液凝固への影響が懸念されており、既承認の製剤でも注意喚起されている。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）において血液凝固第Ⅷ因子活性や Von Willebrand 因子抗原の回復が既存の HES 製剤より早いことが示されており、本剤では HES 70/0.5 と比べて凝固能を低下させる影響が少ない可能性は示唆されているものの、本剤の投与下でも凝固能の低下が認められることを重視すべきであり、本剤についても凝固能低下に対する注意喚起が必要と考える。申請者は、

本剤の添付文書の「副作用」の項で本剤の投与量によって血液希釈を超える凝固異常が生じることがある旨を記載し、「慎重投与」の欄に「重度の肝疾患あるいはフォンビルブランド病のような重度の出血性疾患のある患者」と記載する案を提出しており、適切な注意喚起がなされていると考えるが、記載内容の詳細については専門協議を踏まえて判断したい。

2) 腎機能への影響について

機構は、本剤の腎機能への影響について、国内外の臨床試験における腎機能関連の有害事象の発現状況及び腎機能検査値の推移を踏まえ、HES 70/0.5 との比較も含めて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）において腎機能関連の有害事象は発現せず、また臨床検査値についてクレアチニン及び BUN の中央値の推移は両群間で臨床的に意義のあると考えられる差は認められなかった。以上の結果から、腎機能に関する本剤の安全性は HES 70/0.5 と同様であることが示された。また、本剤 50 mL/kg までの投与が行われた国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）では、成人患者で血中クレアチニン増加及び乏尿が各 1 例認められ、このうち血中クレアチニン増加の 1 例は副作用と判断されたものの、いずれの有害事象も重症度は軽度であり回復した。また、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 試験）では本剤群で乏尿が 2 例認められ、海外第Ⅲ相試験（HS-13-30-US 試験）では表 11 に示した腎機能関連の有害事象のほか、本剤群で排尿困難が 2 例、緊張性膀胱及び腎不全 NOS が各 1 例、HES 450/0.7 群で膀胱不快感、急性腎不全及び尿失禁が各 1 例認められたものの、いずれも治験薬との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。クレアチニン及び BUN の中央値の推移については、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）では成人及び小児ともにベースライン時から手術後 24 時間まで安定しており、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）においても、ベースライン時から手術後 24 時間又は 48 時間まで本剤群と対照薬群で類似していた。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）において腎機能に関連した安全性に関する問題点は示唆されておらず、また、その他の国内外の臨床試験（HE06-008-CP3、HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）における腎機能に関連した有害事象の発現割合、重症度、転帰、並びにクレアチニン及び BUN の中央値の推移から、本剤は腎機能に大きな悪影響を及ぼさないものと推察でき、現時点で特段の注意喚起は必要ないとする。なお、「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版 2009-2010（日本麻酔科学会）」では HES 製剤の投与対象とされている病態のうち、重症敗血症については、当該患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（06-HE06-01 試験）において、急性腎不全を発現した患者は本剤群で 10/100 例（10.0%）、0.9%塩化ナトリウム液群で 2/96 例（2.1%）であったこと、重症敗血症患者を対象とした海外一般臨床試験において、ランダム化 90 日後に腎置換療法を要した患者の割合が、6% HES 130/0.42 投与群で 87/398 例（22%）、リンゲル液群で 65/400 例（16%）であったこと（*N Engl J Med* 367: 124-33, 2012）等を踏まえ、本剤投与後の腎機能への影響が患者背景によって異なる懸念も完全には否定できないことから、国内臨床試験で対象としなかった背景の患者における腎機能に対する本剤の影響については引き続き製造販売後において調査する必要があると考える。本剤の腎機能への影響を考慮すべき患者背景の有無については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

3) 血中アミラーゼ値の増加について

申請者は、国内臨床試験で認められた血中アミラーゼ値増加について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）において、最も発現割合が高い有害事象として血中アミラーゼ増加が本剤群で 22.6%（7/31 例）、HES 70/0.5 群で 30.0%（9/30 例）に認められたが、重症度はいずれも軽度で

あり処置を必要としなかった。さらに本剤群では HES 70/0.5 群に比べて血中アミラーゼ増加の持続時間も短かった。国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）においても、成人患者で最も発現割合が高い有害事象として血中アミラーゼ増加 46.7%（7/15 例）が認められた。HES 製剤の投与後には、 α -アミラーゼと HES の酵素 - 基質複合体（以下、「マクロアミラーゼ」）が形成され、マクロアミラーゼの排泄が緩徐であることにより血中 α -アミラーゼ値が増加することが一般的に知られている。しかしながら、この一過性の血中アミラーゼ値増加は、膵臓の機能障害とは関係しない。なお、添付文書（案）においては、本剤投与中の血清アミラーゼの濃度上昇により、膵炎の診断に影響を与える影響がある旨を注意喚起している。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 及び HE06-008-CP3 試験）で本剤群及び HES 70/0.5 群で比較的高頻度にみられたアミラーゼ値増加は、いずれも軽度の増加で処置を必要としないこと、及び評価資料とされた国内外の臨床試験において膵臓の機能障害を示唆するような腹痛や、膵臓に関連する有害事象が報告されていないことを踏まえると、本剤投与後のアミラーゼ値増加は、本剤により膵臓が障害される懸念を示唆するものではないと考える。一方で、膵臓障害が見落とされることも避けなくてはならないため、本剤投与により血中にマクロアミラーゼが形成され、血清アミラーゼ値が高値となることがある旨を注意喚起し、申請者も説明しているように臨床検査の評価に影響を及ぼす可能性があることを適切に情報提供すべきと考える。

4) その他の安全性について

機構は、国内臨床試験で認められた HES 製剤の既知の有害事象である血液凝固、腎機能及び血中アミラーゼ増加以外の有害事象の発現状況を検討したところ、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）における本剤群の有害事象の発現状況は HES 70/0.5 と同様であり、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験等）で認められた有害事象の種類や対照薬と比較した頻度等の発現状況と同様であると判断した。以上の結果も踏まえ、既承認の HES 製剤と比較して本剤で新たな懸念となるような安全性上の問題点は認められず、申請者が提出した添付文書（案）で適切に注意喚起等なされていると判断した。

（4）効能・効果について

申請者は、申請時効能・効果を「循環血液量減少の予防及び治療」とした理由について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）は、循環血液量減少の治療及び適正循環血液量の維持を目的として、300 mL 以上の出血が予想される待機的外科手術患者を対象に実施した。「循環血液量の減少」には絶対的な減少と相対的な減少がある。絶対的な循環血液量の減少は出血、相対的な循環血液量の減少は麻酔による血管拡張であり、共に心臓の前負荷である静脈還流が減少し、心拍出量が減少する結果、血圧が低下して、尿量も減少する。このような病態で血圧の低下を防ぐ一方法として輸液がある。麻酔開始時には血管拡張による相対的循環血液量低下がおり、その上に手術による出血で絶対的循環血液量低下が加われば、患者の循環動態はさらに悪化するため、「循環血液量減少の予防」には相対的な循環血液量の減少を本剤で補い、その後続く出血による絶対的な循環血液量減少を予防するという意味がある。また、「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版 2009-2010（日本麻酔科学会）」において、膠質輸液の適応として「外傷、熱傷、出血に基づく外科的ショックの予防および治療」及び「区域麻酔に伴う血圧低下防止目的での投与」との記載がなされていることも踏まえ、本剤の効能・効果を「循環血液量減少の予防及び治療」とすることは妥当である。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）及び海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）は、いずれも整形外科手術中の出血に伴う循環血液量減少について評価しているが、出血量等が予想しやすい分野の手術において本剤の有効性を評価する方針は理解でき、本剤の作用機序や国内外における既存の HES 製剤が手術領域を限定せずに承認されている実態を考慮すると、本剤の適応患者を様々な手術領域一般に広げて考えることに大きな問題はないと考える。また、麻酔による血管拡張に伴う相対的循環血液量低下患者に対する効果については個別に評価されていないものの、海外臨床試験においては手術前の麻酔導入後から治験薬を投与できるデザインの実験において本剤の有効性が確認されており、また上述のガイドラインにおいて膠質輸液の適応として出血前からの投与が記載され、実臨床において既に麻酔開始時の血管拡張による血圧低下に対する事前の措置として投与されていることを踏まえると、本剤の投与時期は、周術期において出血により循環血液量が減少した状態に限定する必要はないものとする。以上を踏まえ、本剤の効能・効果を「循環血液量減少の予防及び治療」ではなく、「循環血液量の維持」とすることが妥当と判断する。

以上の機構の判断、効能・効果及び本剤の適応患者の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

1) 通常用法・用量について

国内臨床試験（HS-13-02-JP 及び HE06-008-CP3 試験）において本剤は事前に規定された治療アルゴリズムでの投与量に従って投与されたことから、機構は、通常本剤を用いる際の基本的な使用量の範囲及び投与速度を具体的に規定する必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 及び HE06-008-CP3 試験）では、治験薬の投与方法として「最初の 10～20 mL は被験者をよく観察しながら、ゆっくりと投与する。」と規定していた。また、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）では治験薬 250 mL を約 15 分間で点滴静注すること、及び国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）では、治験薬 250 mL（小児では 5 mL/kg まで）を約 15 分間で、又は 500 mL（小児では 10 mL/kg まで）を約 30 分間で点滴静注することを規定していた。一方、本剤の投与速度は、個々の患者の状態及び反応性に応じて調節することが臨床的に重要であり、例えば、手術中や外科的ショックに基づく大量出血の場合等では、速い点滴速度で投与する必要がある。したがって、本剤の使用量及び投与速度を用法・用量として厳密に規定することは臨床現場の治療方法として適切でないと考える。また、既承認 HES 製剤においても、投与速度に関する情報は用法・用量に規定されておらず、「適用上の注意」の項に記載されている。以上を踏まえ、本剤の添付文書（案）「適用上の注意」の項に「投与速度：アナフィラキシー様反応が起こることがあるため、最初の 10～20 mL は患者をよく観察しながらゆっくりと投与すること。通常成人で、本剤 500 mL を、小児で 10 mL/kg を 30 分以上かけて点滴静注することが望ましい。大量出血等の特殊な場合には、循環血液量の要求に応じてより速い投与速度を考慮すること。」を記載することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の投与量及び投与速度は個々の患者の出血量や血行動態に応じて調節されるものであり、海外における本剤の承認用法・用量においても投与量及び投与速度に関する具体的な規定がなされていないことを踏まえると、本剤の投与量及び投与速度を厳密に用法・用量に規定することは困難であると考え。しかしながら、本剤の有効性及び安全性を確認した投与方法の情報を最低限提供する必要があると考えており、国内臨床試験における治験薬の投与方法の規定を踏まえ、添付文書（案）「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、投与に際しては、通常成人で本剤 500

mL、小児で 10 mL/kg あたり 30 分以上かけて点滴静注するよう記載する必要があると考える。

2) 最大投与量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）において、既承認 HES 製剤の投与量上限を超える本剤 50 mL/kg までの投与が安全性上問題なく行われたことを踏まえ、申請時用法・用量において、1 日最大投与量を 50 mL/kg と設定した。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）は、非対照試験であり本剤の有効性を厳密に評価することは困難と考えるものの、既存の HES 製剤を高用量投与する場合に懸念される出血性有害事象及び腎機能障害を始め、特段問題となる安全性上の問題も認められていない。したがって、当該試験成績から、既承認 HES 製剤の投与量上限を超える本剤 50 mL/kg までの投与は忍容性の面から許容できるものと考え、本剤の 1 日最大投与量を 50 mL/kg とすることは妥当と判断した。これにより、既承認の HES 製剤の上限用量を超えて本剤を投与することが可能となり結果的にアルブミン製剤の使用量を削減できることが期待できるものとする。

ただし、国内臨床試験における 50 mL/kg までの投与経験は限られていることから、引き続き製造販売後調査において高用量投与時の安全性及び有効性について情報収集する必要があると考える。

以上を踏まえ、機構は、用法・用量として「1 日 50 mL/kg を上限とし、持続的に静脈内投与する。投与量及び投与速度は、症状に応じ、適宜調節する。」等とすることが妥当と判断した。

本剤の用法・用量及び用法・用量に関する注意喚起の具体的な内容並びに最大投与量については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

(6) 小児に対する投与について

機構は、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）における、小児患者と成人患者の有害事象のプロファイルの異同を踏まえ、小児に対して特に注意喚起すべき事項がないか検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）において、小児患者はすべて生体肝移植、成人患者 15 例中 7 例は肝移植でない肝臓手術、残り 8 例は骨盤内臓全摘術等の肝臓以外の手術を施行されており、成人患者では 500～2,680 mL（7.5～50 mL/kg）、小児患者では 540～1,440 mL（49.66～50.0 mL/kg）の本剤が投与された。発現割合が高かった有害事象は成人患者では血中アミラーゼ増加 46.7%（7/15 例）、及び術後発熱 33.3%（5/15 例）であり、小児患者では血中クロール増加 100%（5/5 例）及び処置による高血圧 100%（5/5 例）であった。小児患者全例でみられた血中クロール増加は、全例が Day 1 で発現し回復した。処置による高血圧についても術後の処置に伴う一過性の事象であり、完全に回復した。血中ナトリウム異常は成人患者 3 例で発現し、小児患者 1 例で血中ナトリウム増加が発現したが、これらの発現日は Day 1 であり完全に回復した。小児患者では血清電解質異常に関する有害事象が多く発現していたが、添付文書（案）において血清電解質をモニターするよう注意喚起しており、また重度の高ナトリウム血症あるいは重度の高クロール血症を有する患者を禁忌としていることで対応可能と考える。さらに、海外でアルブミンを対照薬として実施された、腹部・頭蓋・胸部及び泌尿器の大手術を施行される小児患者を対象とした HS-13-27-DE 試験並びに待機的直視下心臓手術を施行される小児患者を対象とした HE06-001-CP4 試験においては成人患者を対象とした試験と比較して新たな副作用を認めず、また本剤は対照薬であるアルブミンと比較して安全性プロファイルは同様であると考えられた。この海外 2 試験を考慮すると、小児において新たな安全性に関わる懸念はないと考え

た。

なお、海外の製造販売後の情報において、1999年6月22日から2012年8月1日までの副作用自発報告では、0歳から18歳までの患者で、副作用の点で特別な安全性の徴候や傾向は認められていない。

以上の臨床試験成績及び海外の製造販売後の情報から、添付文書の使用上の注意の項に、小児に対する追加の情報を加える必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3試験）に組み入れられた小児患者は全例生体肝移植患者であり一般的な術式とは言い難いこと、且つ少数例での検討であることから当該試験成績を基に本剤を投与されると想定される小児患者一般における安全性を推定することは困難である。しかしながら、1例に発現した重篤な有害事象（横隔膜下膿瘍）は回復し、本剤との因果関係は担当医により否定されていること、小児患者でみられた有害事象の多くが血清電解質異常でモニタリング可能な上にすぐに回復していること、さらに小児を対象とした海外2試験（HS-13-27-DE及びHE06-001-CP4試験）において本剤でアルブミンと比較して安全上の懸念がみられず、海外の製造販売後情報にも小児に対して特段の安全性に関わる問題はみられていないこと等から、本邦の小児に成人と同様に、症例毎に状態等を確認しながら本剤50 mL/kgまで投与しても、小児に特有の安全性の問題が生じる懸念は現時点では示されていないものと判断する。なお、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3試験）では情報が得られなかった生体肝移植以外の術式における小児患者の安全性及び有効性については、製造販売後調査で情報収集する必要があると考える。

（7）製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として、本剤が適正に使用され、かつ3ヵ月以内に他のHES製剤を投与していない患者を対象に、使用実態下での本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査を実施する計画を提出している。目標症例数3,000例、調査期間は約2年、観察期間は本剤投与開始時から投与終了24時間後までとし、当該調査では、患者背景、投与目的、1日投与量、投与速度、臨床効果、他の代用血漿剤（アルブミン、晶質液等）の種類と投与量、血液製剤等の併用薬の有無、本剤に対する全身及び局所の忍容性、有害事象、患者の転帰、有害事象を収集することが計画されている。

機構は、以下のように考える。実臨床においては3ヵ月以内に他のHES製剤を使用した症例に対しても本剤が使用される可能性があることから、このような症例も調査から除外するべきではなく、他のHES製剤使用の有無の両対象における比較ができる調査とすることが望ましい。また、手術時の輸液管理は麻酔導入又は手術開始時からの管理であることから、当該調査においても観察開始は麻酔導入又は手術開始時とするべきである。さらに、出血量、総体液喪失量等の水分喪失量、血管作動性薬剤の併用状況、国内臨床試験では情報が得られなかった本剤の適応患者や循環血液量低下を予測して事前投与された患者における安全性及び有効性、本剤の腎機能への影響を考慮すべき患者背景の有無についても検討できるような情報を収集できる計画とする必要があると考える。製造販売後調査の実施及びその計画の妥当性については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 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

審査報告（2）において報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

審査報告（2）において報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の循環血液量の維持及び循環血液量減少の治療に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、腎機能への影響を考慮すべき患者背景の有無、国内臨床試験では情報が得られなかった手術領域の患者や循環血液量低下を予測して事前投与された患者における安全性及び有効性等については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 1 月 22 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ボルベン輸液 6%
〔一 般 名〕	ヒドロキシエチルデンプン 130000
〔申 請 者 名〕	フレゼニウスカービジャパン株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 3 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 臨床的位置付けについて

国内外の臨床試験成績から、本剤を既承認 HES 製剤の上限用量を超える高用量の投与が可能な人工膠質液と位置付けることができるとした機構の判断、及び本剤の使用により現在に比べてアルブミン製剤の使用の減少が期待できるとした機構の判断について議論された。専門委員より、提出された臨床試験成績により、本剤が既承認 HES 製剤の上限用量を超える高用量まで有効かつ安全に投与できることが確認されているとの意見、患者の状態によっては本剤よりアルブミン製剤を使用すべき場合もあり、本剤の使用により全てのアルブミン製剤の使用を減量できることはないものの、本剤が臨床現場に出て HES 製剤の上限用量が増えると、膠質液全体の使用から見ればアルブミン製剤の使用が減少する可能性はあるとの意見等が出され、海外では第 3 世代の HES 製剤として広く使用されている本剤を国内臨床現場で既承認 HES 製剤よりも有用な人工膠質液として位置付けることは妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

なお、本邦における本剤の投与対象については「3. 安全性について」の項、「4. 効能・効果について」の項で引き続き検討する。

2. 有効性について

国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）において、既承認 HES 製剤の用量制限の範囲内での本剤の使用量について、HES 70/0.5 との同等性は示されなかったものの、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）成績から、既承認 HES 製剤より高用量の投与が可能という臨床的な意義は示唆されていること、海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）において本剤と既承認 HES 製剤の同等性が検証され、海外では第 3 世代の製剤として広く使用されていること、及び国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）の個々の症例における血行維持効果等に関しても海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）成績とも齟齬がないことを踏まえ、提出された国内外の臨床試験成績から、日本人患者においても本剤の有効性が期待できるとした機構の判断について議論された。

専門委員より、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）の計画時に、想定外の大量出血に対する除外基準を設けていなかったことは不適切であったとの意見、海外臨床試験（HS-13-19-FR 試験）と比較してやや厳しい設定であった同等性の許容域が海外の設定より妥当とはいえないとの意見が出され、当該臨床試験の問題点が指摘された一方で、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）の成績の内容を見ると本剤が既承認 HES 製剤と同等の循環血液量の維持効果が期待できると判断でき、さらに本剤の海外臨床試験成績及び海外承認状況を踏まえると、日本人患者においても既承認 HES 製剤の用量制限の範囲内で本剤は既承認 HES 製剤と同様の有効性は得られることが推察できるとの意見で専門委員の意見は一致した。

また、専門委員より、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）において本剤が 50 mL/kg まで問題なく投与されていることから、既承認 HES 製剤より高用量の投与が可能であることが示されているとの意見が出されたが、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）の成人で 1,000 mL を超えて投与した投与量の平均が 1,033.8 mL（標準偏差 499.7）であったとの申請者の説明を以て、上限用量 50 mL/kg までの有効性が確認できたとは判断できないとの意見も出された。機構は、国内第Ⅲ相試験（HE06-008-CP3 試験）の詳細な成績として、既承認 HES 製剤の上限用量を超える投与が行われた成人 15 例中 12 例、小児 5 例全例のうち、本剤 50 mL/kg の投与が行われた症例が成人で 3 例及び小児で 4 例認められ、当該症例で有効性に問題は認められておらず、安全性も許容可能であった旨説明し、最終的に、日本人患者においても本剤を既承認 HES 製剤より高用量の本剤 50 mL/kg まで投与したときの有効性が示唆されているとのことで専門委員の意見は一致した。

以上より、本剤が日本人患者においても既承認 HES 製剤と同様の循環血液量の維持効果が期待でき、さらに 50 mL/kg までの高用量投与が可能な HES 製剤という位置付けで臨床現場に提供することは可能とした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 安全性について

（1）血液凝固への影響について

国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）において、HES 70/0.5 のみならず本剤の投与下においても凝固能の低下が認められることから、添付文書（案）において凝固能低下に対する注意喚起が必要とした機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より、本剤の特徴は既承認 HES 製剤の上限用量を超える投与が可能なことであるため、高用量投与時の凝固異常のリスクに注意する必要がある、特に外傷性大出血の患者では HES 製剤の大量投与により出血が助長されるおそれがあるため、本剤の高用量投与時に対する凝固異常のリスクについて適切に注意喚起を行う必要があるとの意見が出された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、本剤の高用量投与により凝固異常が生じることがあること、患者の状態に応じて本剤の用量を適宜調節した上で、必要に応じて血液製剤を投与する等適切な処置を行うことを添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項で注意喚起すると共に、外傷性大出血の患者を「慎重投与」の項に追記するよう求め、申請者より適切な対応がなされた。

（2）患者背景と腎機能等への影響について

国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 及び HE06-008-CP3 試験）及び海外第Ⅲ相試験（HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験）の成績からは、本剤は腎機能に大きな悪影響を及ぼさないものと推察できるものの、重症敗血症等の重症患者管理では HES 製剤が腎機能に悪影響を及ぼした可能性が否定できない海外一般臨床試験成績（6S Trial (*N Engl J Med* 367: 124-34, 2012)、CHEST Trial (*N Engl J Med* 367: 1901-11, 2012))

もあること（審査報告（1）p39「（3）安全性について 2）腎機能への影響について」）を踏まえ、本剤の腎機能への影響を考慮すべき患者背景の有無について議論された。

専門委員より、重症敗血症患者を対象とした 6S Trial 及び敗血症患者を含む ICU の入院患者を対象とした CHEST Trial において死亡リスクの増加又は腎機能への悪影響が認められたとの報告もあることから、当該患者に対する本剤の投与の可否を慎重に判断すべきとの意見、6S Trial の成績を踏まえると重症敗血症患者に対する本剤の積極的な投与は不適切との意見、重症敗血症患者等の重症患者に対する投与を否定しない場合でも 6S Trial や CHEST Trial の成績を添付文書（案）に記載して注意喚起する必要があるとの意見が出され、本剤に関する長年の使用経験が蓄積されている海外においても現時点で迅速に重症敗血症患者等を禁忌とする措置まではとられていないことも踏まえて、当該患者に対する本剤の使用の可否も含め、本剤の安全性を検討した。その結果、本剤が海外で第 3 世代の HES 製剤として既に広く使用されていること、本邦の「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版 2009-2010（日本麻酔科学会）」においても HES 製剤の使用が可能と読み取れることを踏まえると、現時点では当該患者に対する本剤の使用を禁忌とするまでの根拠はないものの、6S Trial 及び CHEST Trial の対象患者のような重症敗血症等の重症患者管理に本剤を使用した際には、患者の腎機能や全身状態を悪化させる場合があることを否定できないため、当該患者に対する積極的な使用を促さないよう適切に注意喚起する必要があるとの意見で専門委員の意見は一致した。また、本剤投与により腎機能が悪化した症例における患者背景については引き続き製造販売後において調査する必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において、重症敗血症等の重症患者管理に本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあることから、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ本剤を投与するよう注意喚起するとともに、6S Trial 及び CHEST Trial の成績を情報提供するよう申請者に求め、申請者より適切な対応がなされた。なお、重症敗血症等の重症患者への本剤使用に関する情報を今後も継続的に監視し、得られた情報に応じて迅速に適切な対応をとる必要があるものとする。

（3）血中アミラーゼ値の増加について

国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 及び HE06-008-CP3 試験）で本剤群及び HES 70/0.5 群で比較的高頻度に見られたアミラーゼ値増加は、いずれも一過性で処置を必要としていないことを踏まえ、本剤により膵臓が障害される懸念を示唆するものではないとした機構の判断は、専門委員より支持された。また、膵臓障害が見落とされることを避ける必要があることから、他に膵機能障害を疑わせる臨床症状が認められ膵機能検査を行う場合には、血清アミラーゼ以外（血清リパーゼ等）の検査も行うよう情報提供すべきとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、本剤投与により血中にマクロアミラーゼが形成され、血清アミラーゼ値が高値となることがあるので、他に膵機能障害を疑わせる臨床症状が認められ膵機能検査を行う場合には、血清アミラーゼ以外（血清リパーゼ等）の検査も行う旨を添付文書上で情報提供するよう申請者に求め、申請者より適切な対応がなされた。

（4）その他の安全性について

上述の血液凝固、腎機能等及び血中アミラーゼ増加以外に関する注意喚起等について、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）での有害事象の発現状況は本剤と HES 70/0.5 で同様であり、海外第Ⅲ相試験

(HS-13-19-FR 及び HS-13-30-US 試験等) での有害事象の発現状況とも同様であったことから、その他の安全性関連情報については既承認の HES 製剤の添付文書とほぼ同じ内容である申請者の添付文書(案)で適切に注意喚起等なされているとした機構の判断は、専門委員より支持された。

4. 効能・効果について

現時点で得られている情報から、本剤投与により安全性に懸念がある患者背景について上記「3. 安全性について (2) 患者背景と腎機能等への影響について」の項で検討した上で、本剤の効能・効果を以下のとおりとすることが適切であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[効能・効果]

循環血液量の維持

5. 用法・用量について

(1) 用法・用量について

本剤の投与量及び投与速度は個々の患者の出血量や血行動態に応じて調節されるものであり、海外における本剤の承認用法・用量においても投与量及び投与速度に関する具体的な記載がなされていないこと、並びに国内第Ⅲ相試験(HE06-008-CP3 試験)成績から既承認 HES 製剤の上限用量を超える本剤 50 mL/kg までの投与は忍容性の面から許容できることを踏まえ、本剤の用法・用量を「1 日 50 mL/kg を上限とし、持続的に静脈内投与する。投与量及び投与速度は、症状に応じ、適宜調節する。」とすることが妥当とした機構の判断について議論された。

専門委員より、本剤の上限用量を 50 mL/kg と規定することは妥当であるとの意見が出されたが、膠質液の選択には様々な理由があるため、本剤の使用目的、患者の背景や病態によっては 50 mL/kg 投与まで投与することが不要又は不適切な場合もあり、さらに高用量投与時には凝固異常のリスクがあるにも関わらず、上記の用法・用量の記載では、まずは本剤を上限の 50 mL/kg まで投与すべきと解釈されかねないとの意見が出され、最終的に用法・用量を以下のように修正することが妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

[用法・用量]

持続的に静脈内投与する。投与量及び投与速度は、症状に応じ適宜調節するが、1 日 50 mL/kg を上限とする。

(2) 投与速度及び繰り返し投与に関する注意喚起について

短時間での出血、大量出血による血圧低下時には本剤を急速投与することが必要な場合もあり、本剤の投与量及び投与速度を厳密に用法・用量で規定することは困難であるものの、国内臨床試験における治験薬の投与方法の規定を踏まえ添付文書(案)「用法・用量に関連する使用上の注意」の項にて投与に際しては、通常成人で本剤 500 mL、小児で 10 mL/kg あたり 30 分以上かけて点滴静注する旨情報提供することは妥当とした機構の判断は専門委員より支持された。また、ラットにおける組織分布試験において他の HES 製剤と同様に本剤でも投与終了 52 日後までの長期間に及ぶ組織残留性が示されていることから、添付文書において本剤を繰り返し投与することを推奨する旨記載することは不適切であるとし

た機構の判断、及び本剤の添付文書（案）の「重要な基本的注意」の項において組織残留性を考慮して投与は必要最小限にとどめる旨の注意喚起が必要とした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、上記の注意喚起を追記するよう申請者に求め、申請者により適切な対応がなされた。

6. 製造販売後調査について

申請者より提出された使用成績調査計画（案）に加えて、出血量、総体液喪失量等の水分喪失量、血管作動性薬剤の併用状況、国内臨床試験では情報が得られなかった本剤の適応患者における安全性及び有効性（生体肝移植以外の術式における小児患者の情報等も含む）、循環血液量低下を予測して事前投与された患者における安全性及び有効性、本剤の腎機能への影響を考慮すべき患者背景の有無についても情報収集する必要があるとした機構の判断について議論された。

専門委員より、上記の調査項目に加えて、既承認 HES 製剤の上限用量を超える高用量が投与された患者における安全性及び有効性（血液凝固に関連する有害事象の発現状況の情報も含む）について情報収集すべきとの意見、CHEST Trial において HES 製剤投与後に搔痒症及び発赤の発現がみられたことを踏まえ、本調査においても当該事象の発現状況を情報収集すべきとの意見、麻酔時間、手術時間等の時間因子及び麻酔方法（麻酔薬の種類を含む）について情報収集すべきとの意見が出された。さらに、観察期間を本剤投与開始から投与終了 24 時間後までとした場合には、腎機能への影響等を情報収集することは困難であるとの意見、予定症例数は、本剤の問題点について適切に調査が行えるよう症例数設定を検討する必要があるとの意見が出された。

また、実臨床において本剤の使用が想定される「3 ヶ月以内に他の HES 製剤を使用した症例」を当該調査から除外せず、他の HES 製剤の使用経験の有無を情報収集できる調査計画とする必要があるとした機構の判断、及び手術時の輸液管理は麻酔導入又は手術開始時からの管理であることから、観察開始は本剤投与開始時ではなく、麻酔導入又は手術開始時とする必要があるとの意見は専門委員より支持された。

機構は、以上の専門協議の議論を踏まえ、申請者に使用成績調査の計画を再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。手術室、救急室、集中治療室及び外科系病棟等の患者を対象に、目標症例数 1,200 例とした使用成績調査を実施する。このうち、重要調査対象として、腎機能の観察症例 200 例、小児 400 例、国内臨床試験では情報が得られなかった本剤の適応患者 200 例、循環血液量低下を予測して事前投与された患者 200 例、既承認 HES 製剤の上限用量を超える高用量が投与された患者 200 例を収集することとする。また、本調査では、腎機能の観察症例における血清クレアチニン値の推移及び腎代替療法の実施の有無を検討する予定であり、さらに高用量投与時の安全性及び有効性、並びに搔痒症等の発現状況等を検討することから、観察期間を本剤投与 1 ヶ月後までとする。なお、麻酔時間、手術時間等の時間因子及び麻酔方法（麻酔薬の種類を含む）等、指摘された調査項目は調査計画及び調査票に追加する。

機構は、申請者の回答を了承した。

7. 国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）に用いた対照薬の品質について

適合性書面調査の結果によると、国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）において投与された治験薬のうち、7 例で投与された対照薬では、投与時点での pH が規格値の範囲内であることを保証する安定性試験の成績が得られていなかった。対照薬の有効性及び安全性が、対照薬の品質低下により過小評価された

可能性が排除できないことを踏まえ、機構は、当該対照薬が投与された症例を除外した有効性の主要評価項目及び副次評価項目並びに安全性に関する解析結果を示し、PP 解析対象集団での結果と齟齬がないのか説明するよう申請者に求めた。申請者は、当該対照薬が投与された症例を除外して実施した解析結果について、有効性及び安全性ともに申請時に提出された PP 解析対象集団での結果との間には臨床的に意味のある差は認められない旨説明した。

機構は、申請者の治験実施体制には不備があり、不適切ではあるものの、投与時点での pH が規格値の範囲内であることを保証する安定性試験の成績が得られていない対照薬が投与された症例の被験者背景及び成績について、PP 解析対象集団の他の症例と大きな差異はないこと及び当該対照薬が投与された被験者において安全性上特段問題となる点は認められなかったことを確認し、上記の申請者の説明を踏まえた結果、申請時に提出された試験成績に基づき本剤の有効性及び安全性を検討することは可能であると判断した。

Ⅲ. 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を実施した。その結果、第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP）において、治験依頼者は治験薬（一部）の使用期間中の品質を保証するための試験を十分に実施していないことが認められたものの、上記「Ⅱ. 審査内容 7. 国内第Ⅲ相試験（HS-13-02-JP 試験）に用いた対照薬の品質について」の項で記載したとおり、提出された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（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）が認められた。また、治験依頼者において、対照薬の有効期限の記載が不適切な治験薬の管理に関する手順書の交付、実施医療機関に対する重篤な副作用等に係る定期報告の遅延が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
3	8~9	ヒドロキシエチルデンプン 130000 60.0 g/L、 <u>塩化ナトリウム 9.0 g/L</u> を含有する注射剤	ヒドロキシエチルデンプン 130000 60.0 g/L を含有する注射剤
3	31	HES を用いた	HES（以下、「HES 130/0.4」）を用いた
6	14~15	6% HES 200/0.5（投与速度 0.5 mL/分）又は乳酸リンゲル液（投与速度 1.5 mL/分）を脱血量と等量静脈内投与した。	6% HES 200/0.5（投与速度 0.5 mL/分）を脱血量と等量又は乳酸リンゲル液（投与速度 1.5 mL/分）を脱血量の 3 倍量静脈内投与した。

15	27	聴覚驚愕反応の低下、雄包皮分離検査の低値が認められた。	聴覚驚愕反応の低下が認められた。
17	14	6% <u>HES 130/0.4</u>	<u>本剤</u>
21	表 3	<u>HES 130/0.4 群</u>	<u>本剤群</u>
21	表 4	<u>1 (3.2)</u>	<u>3.2 (1)</u> ※術後発熱の本剤群の値
22	6	肝移植でない肝臓手術	肝移植でない肝臓手術 <u>を含めた手術</u>
24	表 8	<u>HES 130/0.4 群</u>	<u>本剤群</u>
34	32	124-33,	124-34
37	26	肝移植でない肝臓手術	肝移植でない肝臓手術 <u>を含めた手術</u>

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 8 年と設定することが妥当であり、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 循環血液量の維持

[用法・用量] 持続的に静脈内投与する。投与量及び投与速度は、症状に応じ適宜調節するが、1 日 50 mL/kg を上限とする。