

再審査報告書

令和 5 年 3 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ボルベン輸液 6%
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	循環血液量の維持
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ボルベン輸液 6%（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用実態下における以下の事項を把握することを目的とする。 ・未知の副作用（特に重要な副作用について） ・医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 ・安全性又は有効性等に影響を与えと考えられる要因
重点調査事項	そう痒症、発赤、腎機能への影響、肝機能への影響、血液凝固能への影響
調査方法	中央登録方式
対象患者	循環血液量の維持を目的に本剤を投与された患者
実施期間	平成 26 年 8 月～平成 29 年 12 月
目標症例数	1,200 例
観察期間	・麻酔導入開始後（手術症例ではない場合は本剤投与開始後）90 日間とする。また、副作用発現症例については、観察期間終了後も症状等が回復又は軽快するまで追跡する。 ・本剤投与開始時に妊娠していた症例のうち、追跡可能な症例については、観察期間終了後も分娩に至るまで追跡する。
実施施設数	111 施設
収集症例数	1,391 例
安全性解析対象症例数	1,390 例
有効性解析対象症例数	1,386 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,390 例のうち 21 例に 30 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 2 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 1.5%（21/1,390 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験 2 試験の併合）における副作用発現割合 43.1%（22/51 例）より高くなかった。

表 2 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 (%))
代謝および栄養障害	5 (0.4)
高クロール血症	5 (0.4)

皮膚および皮下組織障害	3	(0.2)
そう痒症	2	(0.1)
腎および尿路障害	2	(0.1)
腎機能障害	2	(0.1)
臨床検査	10	(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.1)
プロトロンビン時間延長	2	(0.1)
凝固検査異常	3	(0.2)

MedDRA/J version 24.0

4.1.2 重点調査事項

安全性解析対象 1,390 例において、重点調査事項に関連する副作用は、そう痒症が 2 例 2 件、発赤関連の副作用が紅斑 1 例 1 件、腎機能への影響として腎機能関連の副作用が腎機能障害 2 例 2 件、肝機能への影響として肝機能関連の副作用が 7 例 8 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例 2 件等）、血液凝固能への影響として血液凝固能関連の副作用が 7 例 7 件（凝固検査異常 3 例 3 件等）認められたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。また、腎機能関連の臨床検査値（血中尿素窒素、尿量等）、肝機能関連の臨床検査値（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン等）及び血液凝固能関連の臨床検査値（プロトロンビン時間国際標準比、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノゲン）については、いずれも臨床的に問題となる変化は認められず、重点調査事項について新たな対応は必要ないと考えた。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 18 例 18 件、予測できない重篤な副作用は 10 例 16 件、予測できない非重篤な副作用は 15 例 18 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上又は重篤 1 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	25	34	10	16	15	18
感染症および寄生虫症	1	1	1	1	0	0
処置後感染	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	2	2	1	1	1	1
播種性血管内凝固	1	1	1	1	0	0
免疫系障害	1	1	1	1	0	0
過敏症	1	1	1	1	0	0
精神障害	1	1	1	1	0	0
コミュニケーション障害	1	1	1	1	0	0
神経系障害	3	4	3	4	0	0
意識変容状態	1	1	1	1	0	0

脳出血	2	2	2	2	0	0
振戦	1	1	1	1	0	0
血管障害	1	1	1	1	0	0
血液量減少性ショック	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	4	2	2	2	2
肺水腫	2	2	2	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	1	1	1	1
状態悪化	1	1	1	1	0	0
臨床検査	8	10	2	2	6	8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0	0	2	2
血圧低下	1	1	1	1	0	0
血圧測定不能	1	1	1	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1	2	1	2	0	0
硬膜下血腫	1	1	1	1	0	0
処置後合併症	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 24.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症例のうち、「循環血液量の維持」¹⁾及び「血行動態の安定性」²⁾が「はい」と判定された症例の割合は、それぞれ 98.3% (1,363/1,386 例) 及び 98.6% (1,367/1,386 例) であり、本剤の有効性に特段の問題は認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した再審査期間中における外国の措置報告は 6 件、研究報告は 4 件であった（表 4）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、対応中の事案はない。

表 4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 重症敗血症患者における臨床試験結果等に基づく、欧州医薬品庁（EMA）によるヒドロキシエチルデンプン（以下、「HES」）製剤のリスク評価の結果、使用制限、販売停止等の推奨がされたことに関連した各国の措置についての報告（4 件） ② フランス医薬品・保健製品安全庁（ANSM）及びドイツ連邦医薬品医療機器庁（BfArM）の Web サイトに、HES 製剤の使用に関連したリスク低減のための新たな対策であるアクセス制御プログラムについて医療専門家向け情報等が掲載されたとの報告（2 件）
------	--

¹⁾ 本剤の投与により循環血液量は維持できたかを、出血量、尿量、輸液の投与量等から調査担当医師が「はい」又は「いいえ」で判定した。

²⁾ 本剤の投与により血行動態の安定性は保てたかを、血圧、心拍数等の推移から調査担当医師が「はい」又は「いいえ」で判定した。

研究報告	① 国内の病院で、手術中に本剤を 2,000 mL 以上大量投与された患者での急性腎障害の発生頻度を調査した研究報告（令和 2 年 3 月） ② HES 製剤又は酢酸リンゲル液により蘇生を受けた重症敗血症患者の安全性等について評価した臨床試験に関する研究報告（2 件） ③ 大きな非心臓手術を受けた患者における、水分補給として投与された HES 製剤又は酢酸リンゲル液による腎機能の改善を検討した臨床試験に関する研究報告（令和 4 年 1 月）
------	--

HES 製剤については、以前より重症敗血症患者への使用において死亡リスクの増加が報告されており、海外では HES 製剤の使用方法の不遵守が継続的に確認されたこと等から、欧州委員会が HES 製剤の販売停止措置を決定した旨、再審査申請後の令和 4 年 5 月に公表された。一方、本邦においては本剤の適正使用が遵守されている状況にあるため、大きな問題はないと考えたが、欧州での措置を踏まえて HES 製剤の安全性を精査し、令和 5 年 1 月に本剤の添付文書の「禁忌」に「重症の敗血症の患者」を、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「敗血症の患者（重症の敗血症の患者を除く）」を追加する改訂を行った。今後も本剤に関する国内外の安全性情報を収集し、引き続き適正使用の推進に努める。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上