

平成 27 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会

医薬品等安全対策部会 安全対策調査会

## ヒドロキシエチルデンプン 130000 製剤について

### < 目 次 >

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| ボルベン輸液 6%の「禁忌」の項の改訂について                                               | 1  |
| 別添 1. 「ボルベン輸液 6%」の禁忌事項に関する要望書<br>(一般社団法人日本脳神経外科学会)<br>(公益社団法人日本麻酔科学会) | 4  |
| 別添 2. 海外添付文書等における関連記載の記載状況                                            | 6  |
| 別添 3. 公表文献                                                            | 7  |
| 別添 4. ボルベン輸液 6%の頭蓋内出血に関する<br>禁忌見直に関する企業見解                             | 9  |
| 別添 5. 改訂案                                                             | 10 |
| 参考 1. ヒドロキシエチルデンプン 130000 製剤添付文書                                      | 11 |

## ボルベン輸液 6 %の「禁忌」の項の改訂について

厚生労働省医薬・生活衛生局 安全対策課

## 1. 品目の概要

- [一般名] ヒドロキシエチルデンプン 130000
- [販売名] ボルベン輸液 6 %
- [製造販売元] フレゼニウス カービ ジャパン株式会社
- [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 50mL/kg を上限とする。
- [承認年月日] 2013 年 3 月 25 日
- [薬価基準収載] 2013 年 5 月 24 日
- [発売年月日] 2013 年 10 月 25 日

## 2. 要望書提出の経緯

ボルベン輸液 6 %（以下「本剤」という。）は、本邦では「循環血液量の維持」を効能・効果として 2013 年 3 月に承認され、2013 年 10 月に販売が開始された血液代用剤である。

本剤の禁忌の項に記載のある「頭蓋内出血を有する患者〔頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。〕」に関して、2014 年 9 月に一般社団法人日本脳神経外科学会及び公益社団法人日本麻酔科学会より、「既に止血された頭蓋内血腫患者も含まれる解釈がなされる可能性がある」との懸念から、「ボルベン輸液 6%の禁忌事項に関する要望」（別添 1）が厚生労働省医薬食品局に提出され、本記載について「頭蓋内出血中の患者」に変更する案が提案された。

## 3. 「頭蓋内出血を有する患者」に係る添付文書への記載の経緯

本剤の Company Core Data Sheet（以下「CCDS」という。）及び海外添付文書（別添 2 参照）に「Patients with intracranial bleeding」又は「Intracranial or cerebral haemorrhage」が禁忌事項として記載されている。その記載根拠は、海外で既に承認されていた他のヒドロキシエチルデンプン（以下「HES」という。）製剤（HES200/0.62：分子量 200000、本邦未承認）をくも膜下出血に起因する脳血管攣縮治療に使用した 9 例で止血障害が認められ、そのうち 5 例で出血事象が発現し（大脳出血 4 例、硬膜外血腫 1 例）、うち 3 例は死亡したとの報告（別添 3 中の文献 1）を受けたものである。

本邦の添付文書の当該項目については、本剤の CCDS 及び海外添付文書に準じて承認時に記載されたものである。

## 4. 関連する公表文献及び関連ガイドライン等

企業から、独立行政法人医薬品医療機器等総合機構（以下「PMDA」という。）へ関連する公表文献及びガイドライン等が提出され、以下のとおり説明がなされた。

## (1) 公表文献

HES の使用と頭蓋内出血に関する文献について、PubMed database を用いて「HES」「出血」等で検索したところ、12 報が確認された。その主な内容を別添 3 に示す。

開頭手術時に HES が使用されている報告が 3 報（文献 5～7）、くも膜下出血又は頭部外傷に対する治療を受けた後に HES が使用されていると考えられる報告が 9 報（文献 1～4、8～12）あり、HES の使用による頭蓋内出血発現に関する報告として 2 報（文献 1 及び 2）確認された。頭蓋内出血中の患者に対して HES が使用された報告は認められなかった。

## (2) 関連ガイドライン等

### ア 国内ガイドライン

脳神経外科等の専門学会における情報収集及び専門雑誌の精査等、並びに PubMed database を用いて「HES」「出血」等で国内ガイドラインの検索を行ったところ、明確な記述がなされたガイドラインは認められなかった。

### イ 海外ガイドライン

PubMed database を用いて「HES」「出血」等で海外ガイドラインの検索を行ったところ、明確な記述がなされたガイドラインは認められなかった。

### ウ 教科書における関連記載

脳神経外科等の専門学会における情報収集及び専門雑誌の精査等を行ったところ、麻酔科の教科書「ミラー麻酔科学」(6th Edition, 2007. Ronald D. Miller 著、株式会社メディカル・サイエンス・インターナショナル) において以下の記載がある。

- ・ 大部分の予定開頭術では膠質液投与を必要としない。しかし、大量輸血を必要とする状況（多発外傷、動脈瘤破裂、脳静脈洞裂傷、バルビツレート昏睡時の充満圧維持の為の輸液負荷）においては、等張性晶質液と膠質液の併用が適切である。さまざまなデンプン含有輸液は、凝固因子の希釈性低下に加えて、血小板と第Ⅷ因子複合体の両者を直接阻害するため、脳神経外科手術では慎重に使用すべきである。

- ・ ICUにおける血管攣縮の治療手段には、一般に、循環血液量増加、血液希釈、高血圧の組み合わせが含まれる。血圧上昇手段の一部として循環血液量増加（通常、膠質液による）を試みる結果、二次的にヘマトクリットの低下が生じる。

- ・ 頭部外傷患者の輸液管理について、大量輸血（例えば、循環血液量の半分以上）を行う状況では、膠質液と晶質液の混合輸液がおそらく適切である。

また、頭蓋内出血中の患者への HES の使用に関する記載は認められなかった。

## 5. 頭蓋内出血に関連した本剤の副作用報告の集積状況

### (1) 国内

承認申請に際して実施された臨床試験において、頭蓋内出血中に投与された症例はなく、頭蓋内出血に関連した副作用報告は認められなかった。

また、2013 年 10 月の販売開始以降の自発報告においても、頭蓋内出血に関連した副作用報告はない。

現在、本邦で実施中の使用成績調査において、本剤を投与した 911 例のうち脳神経外科領域の手術に使用された症例が 9 例存在した（2016 年 1 月 1 日時点）。それらの症例について、HES を投与する際に出血中であった症例はなく、本剤が原因と考えられる頭蓋内出血の合併症発現は認められなかったと企業から PMDA へ説明がなされた。

## (2) 海外

承認申請に際して実施された臨床試験において、スイスで、本剤投与後に「頭蓋内出血」が 1 例認められた。市販後の臨床試験において、ドイツで、本剤投与後に「処置後出血」が 1 例認められた。これらの症例について、原疾患が主な原因要素（1 例は頭部外傷を患った患者、もう 1 例は頭蓋骨融合症手術経験者）であったが、血液希釈による本剤の寄与を排除できなかったため報告がなされたと企業から PMDA へ説明があった。

また、販売開始以降の自発報告において、頭蓋内出血に関連した副作用報告はない。

## 6. 類薬の状況

### (1) 添付文書への記載状況

本剤が販売される以前から国内で臨床使用可能な HES 製剤〔ヘスパンダー輸液（1973 年承認）及びサリンヘス輸液 6%（1986 年承認）の HES70/0.5 製剤〕については、日本のみで承認されている製剤であり、「使用上の注意」の「禁忌」の項に「頭蓋内出血を有する患者〔頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。〕」の記載はない。

### (2) 副作用報告の集積状況

国内で臨床使用可能な HES 製剤で、販売開始以降の自発報告において、頭蓋内出血に関連する副作用報告はない。

## 7. 企業見解

平成 28 年 2 月 15 日に企業より厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長へ「邦訳が誤解を生じる表現となっており適切でないと考える」旨の企業見解が提出された。（別添 4）

## 8. 総合評価

添付文書への記載経緯、公表文献、使用実態等を踏まえると、本剤の使用上の注意における禁忌のうち、「頭蓋内出血を有する患者」という記載については、出血中の患者のことであり、「既に止血している頭蓋内血腫患者」は含まないと解釈できるため、誤解を生じない表現とするために別添 5 のとおり、改訂することで差し支えないと考える。

平成 26 年 9 月 1 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

一般社団法人日本脳神経外科学会  
理事長 嘉 山 孝 正**「ボルベン輸液 6%」の禁忌事項に関する要望書**

厚生労働省におかれましては、日本脳神経外科学会の活動に多大なご配慮をいただき感謝申し上げます。

平成 25 年 10 月に、膠質液である新規ヒドロキシエチルスターチ(HES)製剤ボルベン輸液 6% (6%HES130/0.4/9) が発売され、臨床で使われておりますが、それまで使われていた HES 製剤サリンヘス、ヘスパンダーにはない禁忌事項、「頭蓋内出血を有する患者[頭蓋内出血を悪化させるおそれがある]」が追加されました。そのため、脳神経外科の手術時にボルベンが使用できないという懸念から、サリンヘス、ヘスパンダーを使用せざるを得ない状況です。

頭蓋内出血患者において、サリンヘスやヘスパンダーが安全で、ボルベンが危険であるという科学的根拠はありません。ボルベンへのこの禁忌事項の追加は、類薬である Elohes (6%HES200/0.62) の副作用情報を一般化し、「Patients with intracranial bleeding」と記したものと考えられます。

一方、同じ膠質液であるアルブミンは頭部外傷患者での使用は死亡率を上げるという科学的根拠が示されておりますが、頭蓋内出血患者の使用は禁忌ではありません。本来、ボルベンの承認により高価で未知のウイルスの危険を孕んだ生物由来製剤のアルブミンの使用が減少するところが、この禁忌により脳神経外科ではアルブミンの使用が助長する危険も考えられます。

「Patients with intracranial bleeding」の正確な邦訳は「頭蓋内出血を有する患者」ではなく「頭蓋内出血中の患者」とすべきと考えます。前者では既に止血している頭蓋内血腫患者も含まれる解釈がなされる可能性があります。当学会としましては、この邦訳の文言の整理、あるいは邦訳の詳細な説明を添付文書に挿入する等の適切な処置を要望するものであります。何卒、医療現場の混乱を治め、より良い医療を患者に提供できるようにご配慮いただきますように切にお願い申し上げます。

平成 26 年 9 月 25 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

公益社団法人 日本麻酔科学会

理事長 外 須美夫

## 「ボルベン輸液 6%」の禁忌事項に関する要望

厚生労働省におかれましては、日本麻酔科学会の活動に多大なご配慮をいただき感謝申し上げます。先般、新規ヒドロキシエチルスターチ(HES)製剤ボルベン輸液 6% (6%HES130/0.4/9) の早期承認の当学会からの要望書に対しまして、親切にかつ適切なご配慮をいただき、昨年の 10 月には発売され、臨床での使用が叶いましたこと、深く感謝申し上げます。

しかしながら、それまで使われていた HES 製剤サリンヘス、ヘスパンダーにはない禁忌事項、「頭蓋内出血を有する患者[頭蓋内出血を悪化させるおそれがある]」がボルベンに追加されました。そのため、脳神経外科の手術時にボルベンが使用できないという懸念から、サリンヘス、ヘスパンダーを使用せざるを得ない状況です。

頭蓋内出血患者において、サリンヘスやヘスパンダーが安全で、ボルベンが危険であるという科学的根拠はありません。ボルベンへのこの禁忌事項の追加は、類薬である Elohes (6%HES200/0.62) の副作用情報を一般化し、「Patients with intracranial bleeding」と記したものと考えられます。

一方、同じ膠質液であるアルブミンは頭部外傷患者での使用は死亡率を上げるといふ科学的根拠が示されておりますが、頭蓋内出血患者の使用は禁忌ではありません。本来、ボルベンの承認により高価で未知のウイルスの危険を孕んだ生物由来製剤のアルブミンの使用が減少するところが、この禁忌により脳神経外科ではアルブミンの使用が助長する危険も考えられます。

「Patients with intracranial bleeding」の正確な邦訳は「頭蓋内出血を有する患者」ではなく「頭蓋内出血中の患者」とすべきと考えます。前者では既に止血している頭蓋内血腫患者も含まれる解釈がなされる可能性があります。当学会としましては、この邦訳の文言の整理、あるいは邦訳の詳細な説明を添付文書に挿入する等の適切な処置を要望するものであります。何卒、医療現場の混乱を治め、より良い医療を患者に提供できるようにご配慮いただきますように切にお願い申し上げます。



## 海外添付文書等における関連記載の記載状況

| CCDS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 米国添付文書（USPI）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 欧州添付文書（SPC）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>4. CONTRAINDICATIONS</b></p> <p>Voluven 6% and Voluven 10%:</p> <p>Do not use HES products in:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- patients with pre-existing coagulation or bleeding disorders</li> <li>- patients with intracranial bleeding</li> </ul> <p><b>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p>Monitor the coagulation status in patients undergoing open heart surgery in association with cardiopulmonary bypass as excess bleeding has been reported with other HES solutions in this population. Discontinue the use of Voluven at the first sign of clinically relevant coagulopathy.</p> | <p><b>4 CONTRAINDICATIONS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do not use HES products in patients with pre-existing coagulation or bleeding disorders.</li> <li>• Do not use HES products in patients with intracranial bleeding.</li> </ul> <p><b>5. WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.3 Coagulopathy</b></p> <p>Monitor the coagulation status of patients undergoing open heart surgery in association with cardiopulmonary bypass as excess bleeding has been reported with HES solutions in this population. Discontinue use of Voluven® at the first sign of coagulopathy.</p> <p><b>6 ADVERSE REACTIONS</b></p> <p><b>6.2 Adverse Reactions in Clinical Trials</b></p> <p>A possible relationship to Voluven® was reported in five cases among three subjects (aPTT elevated, PT prolonged, wound hemorrhage, anemia, pruritus). A possible relationship to hetastarch was reported in five subjects (three cases of coagulopathy; two cases of pruritus). The three coagulopathy cases in the hetastarch group were serious and occurred in subjects receiving more than the labeled ceiling dose (20 mL/kg), which is known to increase the risk of bleeding, whereas no serious coagulopathy occurred in the Voluven® group.</p> | <p><b>4.3 Contraindications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intracranial or cerebral haemorrhage</li> </ul> <p><b>4.4 Special warnings and precautions for use</b></p> <p>In patients undergoing open heart surgery in association with cardiopulmonary bypass the use of HES products is not recommended due to the risk of excess bleeding.</p> |

|    |                                                                                                                                                                    |                      |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 別添 3 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| No | タイトル                                                                                                                                                               | 著者                   | 雑誌名等                           | 概要                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |
| 1  | Acquired Type I von Willebrand's Disease Associated with Highly Substituted Hydroxyethyl Starch                                                                    | Jonville-Béra et al. | N Engl J Med. 345(2001)622-623 | フランスで、1990年から1997年までに、ヒドロキシエチルデンプン(HES200/0.62)をくも膜下出血に起因する脳血管攣縮治療に使用した9例で止血障害が認められた。そのうちの5例で合併症として出血事象が発現し(大脳出血4例、硬膜外血腫1例)、3例が死亡した。平均累積用量は、非出血患者(87.5 mL/kg)より出血患者(144 mL/kg)で高かった。                                                                                                                                                                                                                   |      |
| 2  | INTRACRANIAL BLEEDING DURING TREATMENT WITH HYDROXYETHYL STARCH                                                                                                    | L Damon et al.       | N Engl J Med. 317(1987)964-965 | ヒドロキシエチルデンプン(HES670/0.75)を使用し、頭蓋内出血を伴う凝固障害が発現した症例報告。(米国)<br>36歳女性。失神を伴う頭痛が発現し、検査の結果、くも膜下出血を認め、脳動脈瘤が見つかった。治療としてHES670/0.75(500mL/日)等を投与したが、6病日後昏睡状態となり1750mLのHES670/0.75を24時間以上投与した。翌日急激な頭蓋内圧の上昇があり、くも膜下出血の拡大が疑われた。血液検査の結果、プロトンビン時間及び部分トロンプラスチン時間の延長が認められたため、HES670/0.75は中止し、マンニトールが投与されたが、翌日脳ヘルニアで死亡した。<br>HESを使用する場合は致命的な凝固異常の可能性を認識し、重篤な脳出血を防ぐために脳神経外科患者への使用は避けるべきである。                               |      |
| 3  | Effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride (Voluven®) on complications after subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis               | Shariq A Khan et al. | SpringerPlus. 314(2013)1-8     | くも膜下出血に関連した主な合併症に対するヒドロキシエチルデンプン(HES130/0.4)の影響を検討するため、米国で、脳動脈瘤性くも膜下出血患者で使用57例及び非使用72例について解析した結果、合併症(遅発性脳虚血・脳脊髄液シャント手術を要する水頭症・再出血)のリスクは非HES使用患者に比べHES使用患者は有意に高く(OR:3.1、CI:1.30-7.36、p=0.01)、特に脳脊髄液シャント手術を要する水頭症の発現が高かった(OR:6.1、CI:1.63-22.95、p=0.004)。また、HES使用患者は非HES使用患者に比べ、入院期間が長く(19vs14日、p=0.001)、集中治療室への滞在期間も長かった(14vs10日、p=0.001)。さらに、HES使用患者は非HES使用患者に比べ、赤血球輸血を多く投与された(388.12VS184.65、p=0.006)。 |      |
| 4  | Randomized, Double-Blind Trial of the Effect of Fluid Composition on Electrolyte, Acid–Base, and Fluid Homeostasis in Patients Early After Subarachnoid Hemorrhage | Laura Lehmann et al. | Neurocrit Care. 18(2013)5-12   | くも膜下出血後の輸液の処方が血漿中の電解質、酸塩基バランス、体液バランスの変化に与える影響を調べるために、ドイツの単一施設において、36人のくも膜下出血患者を対象に無作為化盲検比較試験を行ったところ、生理食塩液群(生理食塩液やヒドロキシエチルデンプン(HES)130/0.4を投与した群)は晶質液群(リンゲル液やHESをリンゲル液に溶解した製剤を投与した群)と比較して、血漿中ナトリウム濃度、塩素濃度、浸透圧が上昇した。また、投与開始24時間後の血漿中塩化物イオン濃度108mmol/L以上、血漿浸透圧300mOsmol/L以上、-2mEqを超える塩基過剰、1,500mL以上の体液平衡過剰になった患者が多かった。                                                                                    |      |
| 5  | Flurbiprofen and hypertension but not hydroxyethyl starch are associated with post-craniotomy intracranial haematoma requiring surgery                             | Jian M et al.        | Br J Anaesth. 113(2014)832-839 | 開頭手術後の手術を必要とする頭蓋内出血と、非ステロイド性抗炎症薬であるフルルビプロフェン、高血圧、ヒドロキシエチルデンプン(HES)の関連を調べるために、2006年から2011年に中国の単一施設において開頭術を受けた42,359例のうち、開頭手術後の手術を必要とする頭蓋内出血があった症例184例をケース、年齢、診断名、腫瘍の部位、外科医でマッチングした184例をコントロールして検討したところ、手術中のHES(130/0.4)の使用は開頭手術後の血腫の発現に影響しなかった。                                                                                                                                                         |      |
| 6  | Intra-operative hyrdoxyethyl strach in not associated with post-craniotomy hemorrhage                                                                              | James A Feix et al.  | SpringerPlus. 350(2015)1-5     | ヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤の投与の有無と術後出血による再開頭のリスクとの関係を調べるため、米国において、神経外科で開頭手術を受けた患者4109例を対象に後ろ向きコホート研究を行った結果、HES製剤の使用の有無によらず、全体で61例(1.5%)の患者で術後出血に対して再開頭手術が実施されていた。<br>HES製剤の投与の有無別に、再開頭手術が実施された患者の割合を算出すると、2005年から2010年において、HES製剤(200/0.5)の使用者で2.6%、HES製剤非使用者で1.3%であった。また、2010年から2012年においては、HES製剤(130/0.4)の使用者で1.4%、HES製剤非使用者で1.6%であった。本研究において、開頭手術中のHES製剤の使用は、手術後の再開頭手術(出血)のリスクの増加には無関係であった。                   |      |

|    |                                                                                                                                                                      |                          |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7  | Stroke volume-directed administration of hydroxyethyl starch or Ringer's acetate in sitting position during craniotomy                                               | A.-C. B. Lindroos et al. | Acta Anaesthesiol Scand. 57(2013)729-736 | <p>安定な血流の確保に必要な輸液の量と血液凝固に与える影響を調査するため、フィンランドにおいて、座位において脳外科手術を行った患者のうち、15例にヒドロキシエチルデンプン (HES130/0.4)、15例に酢酸リンゲル液を投与した。</p> <p>全ての患者において、無事手術は終了し、合併症もなかった。手術が終了するまでに投与された輸液の量は、HES投与群で464±284mL、酢酸リンゲル液投与群707±425mLと、HES投与群で少なかった。また、HES投与群では、心係数及び心拍出係数を増加させたが、酢酸リンゲル液投与群では変化はなかった。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 8  | Inferior Vena Cava Distensibility as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients with Subarachnoid Hemorrhage                                                    | Riccardo Moretti et al.  | Neurocrit Care. 13(2010)3-9              | <p>ICU管理下のくも膜下出血患者における輸液反応性の予測因子として下大静脈伸展性(dIVC)の信頼性を評価し、他の血行動態パラメータ(平均動脈圧、頭蓋内圧、脳灌流圧、心係数、中心静脈圧、1回拍出量変動(SVV))と比較するため、イタリアにおいて、対象患者29例に6% ヒドロキシエチルデンプンを投与した結果、SVV及びdIVCは反応群において非反応群と比べ有意に高い値を示し、dIVCは信頼性の高い予測因子であることが認められた。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 9  | HYDROXYETHYLSTARCH 130/0.4/9:1 EFFECTS ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM IN PATIENTS WITH VASOSPASM DUE TO ANEURISMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE                    | Titova et al.            | ESICM. 25(2012)                          | <p>動脈瘤性くも膜下出血患者の血管攣縮の治療のためヒドロキシエチルデンプン (HES130/0.4)を投与した場合の脳血流量 (CBF) 及び脳代謝への影響を検討するため、対象となる患者7例について HES130/0.4投与前後の頭蓋内圧・脳灌流圧・脳組織酸素分圧・CBF・動脈酸素分圧・動脈血炭酸ガス分圧・乳酸/ピルビン酸(L/P)比を測定したところ、HES130/0.4投与前に比べ投与後でCBFが増加し(前: 42 (40–80) ml/ 100 g/分、後: 72 (62–98) ml/100 g/分、p=0.05)、L/P比が低下した(前: 29.7 (27.4–40.5)、後: 26.7 (26.4–27.3)]。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 10 | Haemodynamic effects of a fluid challenge with hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) in patients suffering from symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage | L Van Tulder et al.      | Crit Care. 12(2008)S89-S90               | <p>くも膜下出血後に脳動脈血管攣縮が認められる患者において、輸液による体液管理が全身血行動態及び体液バランスに与える影響を評価するため、スイスにおいて、対象患者20例にヒドロキシエチルデンプン (HES 130/0.4)を30分以上投与後、平均動脈圧、中心静脈圧、体液バランス、心係数 (CI)、胸腔内血液量、血管外排水分量を測定して前向きに調査した結果、全ての患者で投与前と比べ投与60分後のCIが増加した。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 11 | Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury                                                          | Neff TA et al.           | Anesth Analg. 96(2003)1453-1455          | <p>重度の頭部外傷患者に対する、ヒドロキシエチルデンプン (HES 130/0.4) の反復高用量注入(1日あたり最大70 mL/kg)の安全性を検討するため、スイスの単一施設試験において、18–65歳の、止血が安定し、挿管と人工呼吸管理下におかれた急性(24時間以内の)頭部外傷患者31例 (HES 130/0.4群16例、[HES 200/0.5 (6%) + 5%ヒトアルブミン群] 15例)を対象に、前向き無作為化比較対照研究を行った結果、頭蓋内出血性合併症の発現率、死亡率、腎機能について両群で差が認められなかった。</p> <p>頭蓋内出血性合併症(各群5例)は、根底に有る脳外傷に関連しており、血液凝固異常に伴うものではなかった。</p> <p>凝固パラメータについては、第VIII因子活性が4日目において、フォン・ヴィルブランド因子抗原は4日目および6日目において、リストセチンコファクター活性は、2日目および6日目においてHES 130/0.4群が、[HES 200/0.5 (6%) + 5%ヒトアルブミン群]に比べ有意に高かった。</p>                                                                                                                                                   |
| 12 | Effects of Fluid Treatment With Hydroxyethyl Starch on Renal Function in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage                                            | Kunze E et al.           | J Neurosurg Anesthesiol. (2015)          | <p>動脈瘤性くも膜下出血 (SAH) に対するヒドロキシエチルデンプン (HES 130/0.4) の安全性を検討するため、ドイツにおいて、HES 130/0.4を使用した腎機能に損傷がない動脈瘤性SAH患者 (96時間以内の入院) 107例を対象に、腎機能へ与える影響、観察期間6ヶ月後の遅発性虚血性梗塞の発生率及び神経学的なアウトカムについて後ろ向きに調査した結果、平均血清クレアチニン値は入院3日後にピークとなり(0.88 ± 0.25 mg/100 mL)、その後持続的に減少した。</p> <p>6例においてAKINステージ1の急性腎損傷が認められたが、観察期間の終了時点では、血清クレアチニン値はベースライン値に復帰した。</p> <p>急性腎損傷が認められた6例のうち、1例が6日目に広範囲限局性脳梗塞により死亡したが、死亡時の血清クレアチニン濃度はベースライン値に復帰していた。</p> <p>いずれの時点においても、血清クレアチニン濃度とHES 130/0.4の累積量との統計学的に有意な正の相関関係は認められなかった。</p> <p>また、39例で遅発性虚血性梗塞が認められ、16例がくも膜下出血後6カ月以内に死亡した。3例は植物状態にあり、27例で重度の神経障害、16例で中等度の神経障害が発現し、45例では軽度のための神経障害が発現したかあるいは神経障害の発現は認められなかった。本試験で重度の副作用は観察されなかった。</p> |

平成 28 年 2 月 15 日

厚生労働省 医薬・生活衛生局  
安全対策課長 宇津 忍 殿

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社  
代表取締役社長 吉田 孝信

### ボルベン輸液 6%の頭蓋内出血に関する禁忌見直に関する企業見解

ヒドロキシエチルデンプン130000（販売名「ボルベン輸液6%」、以下「本剤」という。）の添付文書中の記載について、一般社団法人日本脳神経外科学会及び公益社団法人日本麻酔科学会より、本剤の「禁忌：頭蓋内出血を有する患者[頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。]」という記載が既に止血している頭蓋内血腫患者も含まれる解釈がなされ脳神経外科の手術時にボルベンが使用できないという懸念が生じていることから、「頭蓋内出血中の患者」と文言を整理するよう要望書に対し、今般厚生労働省による検討が進められていることを受け、本件に関する企業見解をまとめましたので、提出致します。

#### 1. 現在の添付文書記載にある「頭蓋内出血を有する患者」とした経緯等

ボルベンの添付文書においては、ボルベン輸液6%自体の臨床データに基づくものでなく、旧HES製剤のデータやCCDSの記載を考慮して「patients with intracranial bleeding」がボルベン輸液6%のCCDSにおいて禁忌とされたことから、ボルベン輸液6%の国内添付文書においても同様に「頭蓋内出血を有する患者」が禁忌として設定されるに至りました。

本邦においても、CCDSで禁忌とされている「Patients with intracranial bleeding」（頭蓋内出血中患者）には投与すべきではないと考えておりますが、頭蓋内出血の既往歴を有する患者など、既に脳出血が止血した状態の患者（patients with controlled intracranial bleeding）に対しては、海外と同様に投与可能と考えております。

現添付文書での「頭蓋内出血を有する患者」の記載では、既に止血している頭蓋内血腫患者を含むという、誤解を生じていると思われます。

#### 2. 文献根拠及び医療現場における使用実態

上記のとおり、頭蓋内出血の既往歴を有する患者に対しても投与禁忌が必要であることを示唆する文献は特になく、文献根拠は乏しいと考えております

使用実態としては、従来使用されてきた HES 製剤（HES70/0.5）からボルベン輸液 6%（HES130/0.4）に切り替える医療機関が増えてきております。一方、それまで使用されていた HES 製剤サリンヘス、ヘスパンダーにはない禁忌事項「頭蓋内出血を有する患者[頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。]」が追加されたことに伴い、HES70/0.5 と比較してボルベンの方が安全性のリスクが高いのではないかと懸念、及びボルベンが臨床現場で使用できないという支障が生じております。

以上のことから、企業としては学会からの要望書に記載の通り、当該部分の邦訳が誤解を生じる表現となっており適切でないと考えており、添付文書の当該文言を「頭蓋内出血を有する患者」から「頭蓋内出血中の患者」に変更することが妥当であると考えます。

以上

【改訂案】ヒドロキシエチルデンプン 130000

(下線：改訂箇所)

| 現行                                                                                            | 改訂案                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b><br>(1) ～ (3) 略<br>(4) 頭蓋内出血を有する患者〔頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。〕<br>(5)、(6) 略 | <b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b><br>(1) ～ (3) 略<br>(4) 頭蓋内出血中の患者〔頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。〕<br>(5)、(6) 略 |

代用血漿剤  
**ボルベン® 輸液6%**  
(ヒドロキシエチルデンプン130000)

貯法：室温保存

使用期限：容器に表示の使用期限内に使用すること。

注意：取扱以上の注意の項参照

\*\*注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

|            |               |
|------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 | 87 3319       |
| 承認番号       | 22500AMX00876 |
| 薬価収載       | 2013年5月       |
| 販売開始       | 2013年10月      |
| 国際誕生日      | 1999年6月       |

**VOLUVEN® 6% solution for infusion**

**【警告】**

重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下で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ため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること（「11. その他の注意」の項参照）。

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**

- (1) 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者〔循環血液量を増加させるため症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 乏尿あるいは無尿を伴う腎不全の患者〔腎不全の患者では本剤の排泄が遅れるおそれがある。〕
- (3) 透析治療を受けている患者〔本剤の排泄が遅れるおそれがある。〕
- (4) 頭蓋内出血を有する患者〔頭蓋内出血を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 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〔本剤は塩化ナトリウムを含有するため症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

**1. 組成**

本剤は1容器中に次の成分を含有する注射液である。

| 成分                 | 500mL 中 |
|--------------------|---------|
| ヒドロキシエチルデンプン130000 | 30.0 g  |
| 添加物                |         |
| 塩化ナトリウム(等張化剤)      | 4.5 g   |
| 塩酸(pH調整剤)          | 適量      |
| 水酸化ナトリウム(pH調整剤)    | 適量      |

| 電解質濃度 mEq/L     |                 |
|-----------------|-----------------|
| Na <sup>+</sup> | Cl <sup>-</sup> |
| 154             | 154             |

**2. 製剤の性状**

本剤は、無色～微褐色澄明の注射液である。

pH 4.0～5.5

浸透圧比 約1（生理食塩液に対する比）

**【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50mL/kgを上限とする。

**《用法・用量に関連する使用上の注意》**

投与に際しては、通常成人では本剤500mLあたり、小児では10mL/kgあたり30分以上かけて点滴静注することが望ましい。

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**

- (1) 心不全のある患者〔水分過負荷となるおそれがある。〕
- (2) 重度の腎機能障害のある患者〔水分過負荷となるおそれ及び腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (3) 出血性素因のある患者〔出血傾向が助長されるおそれがある。〕
- (4) 外傷性大出血の患者〔本剤の高用量投与により血液成分の過度の希釈が起こり出血を助長するおそれがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）〕

**2. 重要な基本的注意**

- (1) アナフィラキシーが起こることがあるため、最初の10～20mLは患者をよく観察しながらゆっくりと投与すること。
- (2) 組織残留性を考慮して投与は必要最小限にとどめること。
- (3) 本剤の高用量投与により、凝固因子及びその他の血漿蛋白などの血液成分の希釈が起きることがある。さらに、血液成分の希釈のみによらない凝固異常が生じることがあることから、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など適切な処置を行うこと。
- (4) 腎機能及び体液バランスについてモニタリングするなど、患者の状態を十分に観察しながら適切な量を投与すること。
- (5) 急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるため、腎機能を定期的に観察すること。
- (6) 血清電解質をモニターすること。

**3. 相互作用**

併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等                            | 臨床症状・措置方法                                    | 機序・危険因子 |
|---------------------------------|----------------------------------------------|---------|
| アミノ糖系抗生物質<br>カナマイシン<br>ゲンタマイシン等 | 併用薬の腎毒性を増強させるおそれがある。腎障害が発生した場合には、適切な処置を行うこと。 | 機序不明    |

**\*\*4. 副作用**

国内の臨床試験と外国の臨床試験（米国及びフランスの比較対照試験）を合わせて、整形外科手術あるいは外科大手術を受ける152例の患者に本剤が投与された。152例中25例（16.4%）に36件の副作用が認められた。主な副作用として、血清アミラーゼ増加16例（10.5%）、血中クロール増加5例（3.3%）、血中ナトリウム増加4例（2.6%）などが認められた。

**(1) 重大な副作用**

**\*1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）**

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**\*2) 腎機能障害（頻度不明）**

急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

**(2) その他の副作用**

| 種類/頻度 | 10%以上     | 1～10%未満            | 1%未満                                                         |
|-------|-----------|--------------------|--------------------------------------------------------------|
| 血液    |           |                    | 貧血、赤血球減少                                                     |
| 臨床検査  | 血清アミラーゼ増加 | 血中クロール増加、血中ナトリウム増加 | 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、プロトロンビン時間延長、血中ナトリウム減少、血中カリウム減少、血中クレアチニン増加 |
| 皮膚    |           |                    | そう痒症                                                         |
| 呼吸器   |           |                    | 呼吸不全                                                         |
| その他   |           |                    | 処置後出血、創傷出血                                                   |

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔本剤の母乳中への移行は不明である。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。なお、海外臨床試験において、41例の非心臓外科手術を受けた新生児を含む2歳未満の小児での本剤の平均投与量は $16 \pm 9 \text{ mL/kg}$ であった<sup>1)</sup>。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

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、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）の検査も行うこと。

9. 過量投与

循環器系の過負荷の原因となるため、肺水腫等が認められた場合は投与を中止し、必要に応じ利尿剤を投与すること。

10. 適用上の注意

- (1) 投 与 前：開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。
- (2) 投与期間：投与期間は、循環血液量減少、血行動態及び血液希釈の程度に応じて調節すること。

11. その他の注意

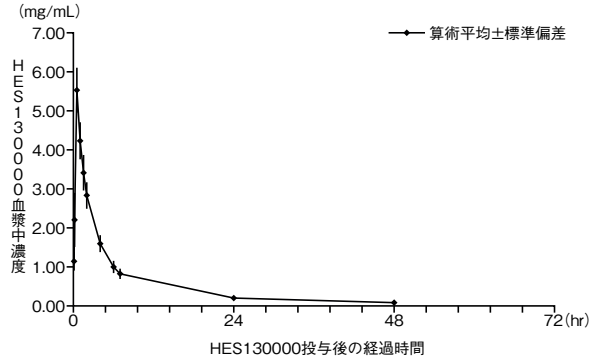
- (1) 海外臨床試験において、重症敗血症患者にHES製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後90日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある<sup>2)</sup>。また、敗血症患者を含むICUの入院患者にHES製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後90日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある<sup>3)</sup>（「警告」の項参照）。
- (2) 海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理にHES製剤を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある<sup>4)</sup>。

【薬物動態】

ヒドロキシエチルデンプン（HES）の薬物動態は、分子量、また主にモル置換度に依存する。本剤（6% HES 130000）の血漿中における *in vivo* の平均分子量は、投与直後において70,000～80,000ダルトンであり、血漿  $\alpha$ -アミラーゼによって代謝されてから、腎より排泄される。

1. 単回投与<sup>5)</sup>

日本人健康成人男子12例に、本剤500mLを30分かけて単回静脈内投与した。本剤の血漿中濃度は点滴静注開始30分後にピークとなり、4例は48時間後に、8例は72時間後に投与前値となった。AUC<sub>(0-inf)</sub> は $26.72 \text{ hr} \cdot \text{mg/mL}$ 、Cmaxは $5.5 \text{ mg/mL}$ 、消失半減期（ $t_{1/2,z}$ ）は10.9hr、総血漿クリアランス（CL）は $1.14 \text{ L/hr}$ 、定常状態時の分布容積（Vss）は12.9L、消失速度定数（kz）は $0.066/\text{hr}$ であった。本剤投与後の血漿中HES濃度の推移を図に示す。



HES130000投与後の血漿中HES濃度の推移  
（12例、算術平均値±標準偏差）

投与開始72時間後までの尿中排泄率は59.4%であった。本剤は全腎排泄の95%以上が投与後24時間に行われ、速やかに腎排泄されることが認められた。

2. 腎機能障害患者（外国人のデータ）<sup>6)</sup>

軽度から高度の腎機能障害患者を含む19例を対象とし、本剤500mLを30分間で点滴静注した。血液サンプルを投与前から投与開始72時間後まで採取したときの本剤の薬物動態パラメータ幾何平均値を表に示す。

単回投与時の腎機能障害患者及び腎機能正常者での薬物動態パラメータ

| 腎機能障害の程度                                        | n | AUC<br>( $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ) | Cmax<br>( $\text{mg/mL}$ ) | 総血漿<br>クリア<br>ランス<br>( $\text{L/h}$ ) | 分布<br>容積<br>(L) | 終末期<br>半減期<br>(h) |
|-------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|-----------------|-------------------|
| 高度障害患者<br>$15 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 30$  | 6 | $41.1 \pm 1.22$                                 | $4.68 \pm 1.19$            | $0.733 \pm 1.22$                      | $14.2 \pm 1.20$ | $15.9 \pm 1.09$   |
| 中等度障害患者<br>$30 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 50$ | 4 | $35.1 \pm 1.15$                                 | $4.37 \pm 1.15$            | $0.853 \pm 1.14$                      | $15.4 \pm 1.13$ | $15.5 \pm 1.10$   |
| 軽度障害患者<br>$50 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 80$  | 5 | $20.0 \pm 1.07$                                 | $3.48 \pm 1.13$            | $1.52 \pm 1.07$                       | $27.1 \pm 1.07$ | $15.9 \pm 1.06$   |
| 正常者<br>$80 \leq \text{CL}_{\text{Cr}} < 120$    | 4 | $25.5 \pm 1.23$                                 | $5.11 \pm 1.28$            | $1.19 \pm 1.23$                       | $19.9 \pm 1.26$ | $17.2 \pm 1.07$   |

（数値は幾何平均値±幾何標準偏差）

尿中排泄率は、CLCrが $30 \text{ mL/min}$ 以上の患者では59%であったのに対し、CLCrが $15 \text{ mL/min}$ 以上 $30 \text{ mL/min}$ 未満の患者では51%であった。

【臨床成績】

1. 二重盲検試験<sup>7)</sup>

300mL以上の出血が予想される整形外科手術患者（成人）を対象に、本剤と対照薬（HES 70000）の同等性の検証を目的として、本剤又は対照薬を最大1000mL投与する多施設共同二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目とした手術開始から終了までに投与された膠質液量の最小二乗平均値は、本剤群（30例）で984mL、対照薬群（29例）で815mL、本剤群と対照薬群の膠質液量の差の95%信頼区間は $[-96.3 \text{ mL}; 434.6 \text{ mL}]$ であり、 $[-250 \text{ mL}; 250 \text{ mL}]$ とした同等性の範囲内を超え、本剤の対照薬に対する統計的な同等性は示されなかった。

2. 非盲検試験<sup>8)</sup>

1000mL以上（成人）の出血又は $15 \text{ mL/kg}$ 以上の出血（小児）が予想される外科大手術患者20例（成人15例及び小児5例）を対象に、多施設共同非盲検試験を実施した。手術中の血行動態の維持あるいは回復を目的として本剤が $50 \text{ mL/kg}$ までの投与量で投与された。主要評価項目は本剤の血漿増量効果であり、アルブミン製剤の削減量及び血行動態の安定性が評価された。アルブミン製剤の削減量は、手術中に投与された本剤の1000mL（成人）又は $10 \text{ mL/kg}$ （小児）を超えた分の本剤の投与量とした。本剤の投与量の平均値は、成人で $1794 \text{ mL}$ （ $32.0 \text{ mL/kg}$ 、範囲 $7.5 \sim 50 \text{ mL/kg}$ ）、小児で $816 \text{ mL}$ （ $49.9 \text{ mL/kg}$ 、範囲 $49.7 \sim 50.0 \text{ mL/kg}$ ）であった。アルブミン製剤の削減量は、成人患者（12例）で平均 $1034 \text{ mL}$ 、小児患者で平均 $40 \text{ mL/kg}$ であった。大部分の成人患者と全ての小児患者で、いずれの測定時点においても血行動態は安定であった。成人及び小児のいずれにおいても本剤の血漿増量効果が認められた。また本剤の $50 \text{ mL/kg}$ までの投与は有効であり忍容性が認められた。

### 3. 外国臨床試験成績

米国において、500mL以上の出血が予想される整形外科大手術患者を対象に、本剤と対照薬（HES 450000）の同等性の検証を目的として、多施設共同二重盲検比較試験を実施した<sup>9)</sup>。主要評価項目とした手術中に投与された膠質液量の平均値は、本剤群（49例）で1613mL、対照薬群（51例）で1584mL、本剤群と対照薬群の膠質液量の比は1.024（95%信頼区間は[0.84;1.25]）と同等性の範囲 [0.55;1.82] 内であり、本剤の対照薬に対する統計的な同等性が示された。

フランスにおいて、2000mL以上の出血が予想される整形外科大手術患者を対象に、本剤と対照薬（HES 200000）の同等性の検証を目的として、多施設共同二重盲検比較試験を実施した<sup>10)</sup>。主要評価項目とした手術中に投与された膠質液量の平均値は、本剤群（52例）で1960mL、対照薬群（48例）で1928mL、本剤群と対照薬群の膠質液量の差の95%信頼区間は[-330mL;284mL]と同等性の範囲 [-500mL;500mL] 内であり、本剤の対照薬に対する統計的な同等性が示された。

### 【薬効薬理】

#### 1. 脱血時の生存率に及ぼす作用<sup>11)</sup>

ラットの全血量を67%又は50%脱血し、本剤同量又は乳酸リンゲル液3倍量を投与したところ、本剤群の生存率は乳酸リンゲル液群よりも高かった。

#### 2. 血圧安定化作用<sup>12)</sup>

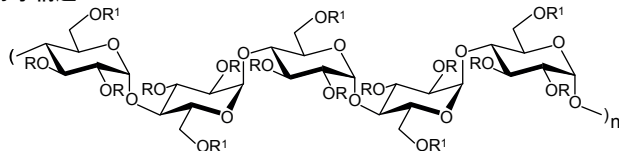
イヌに対し、脱血と同時に同量の本剤を投与する等容量血液希釈を行ったところ、試験中に平均血圧動脈圧の変化は認められず、血圧は安定していた。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒドロキシエチルデンプン130000

化学名：poly (O-2-hydroxyethyl) starch

分子構造：



R = H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

R' = H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH or glucose units

重量平均分子量：130,000 ± 20,000ダルトン

置換度（グルコース単位あたりのヒドロキシエチル基の割合）：0.38～0.45

### 【取扱い上の注意】

#### （使用前の注意）

- ・薬液が漏出したり、混濁・浮遊物などの異物が認められるもの、あるいは包装内に水滴が認められるものは使用しないこと。

#### （調製時の注意）

- ・通気針（エア針）は不要である（軟らかい freeflex® IVバッグなので、大気圧で自然に輸液剤が排出される）。
- ・注射針は無菌的操作により、ゴム栓部にまっすぐ刺すこと。斜めに刺すと注射針が容器頸部を貫通し、液漏れの原因となることがある。
- ・なお、輸液セットのびん針は青いポート（排出口）の「↓」に、薬剤添加時（混注時）には針は白いポート（薬液注入口）の「↑」に刺すこと。
- ・薬剤添加後はよく転倒混和して速やかに使用し、貯蔵は避けること。
- ・ソフトバッグ製品は、原則として連結管を用いたタンデム方式による投与はできない。
- ・容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

#### （個包装袋及びバッグの取扱い上の注意）

- ・軟らかいポリオレフィン製のバッグなので、鋭利なもの等で傷をつけないこと（液漏れの原因となる）。
- ・個包装袋を開封したまま保管すると、内容液が蒸散することがあるので、速やかに使用すること。

### 【包装】

ボルベン輸液6% 500mL 20袋 ソフトバッグ入り

### 【主要文献及び文献請求先】

#### 主要文献

- 1) Standl T. et al., Eur J Anaesthesiol., **25**(6), 437(2008).
- 2) Perner A. et al., N Engl J Med., **367**(2), 124(2012).
- 3) Myburgh JA. et al., N Engl J Med., **367**(20), 1901(2012).
- 4) Navickis RJ. et al., J Thorac Cardiovasc Surg. **144**, 223(2012).
- 5) Yamakage M. et al., J Anesth. **26**(6), 851(2012).
- 6) Jungheinrich C. et al., Anesth Analg., **95**(3), 544(2002).
- 7) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料（臨床成績）
- \* 8) Morioka N. et al., OJ Anes., **3**(7), 326(2013).
- 9) Gandhi SD. et al., Anesthesiology, **106**(6), 1120(2007).
- 10) Langeron O. et al., Anesth Analg., **92**(4), 855(2001).
- 11) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料（薬効薬理）
- 12) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料（薬効薬理）

#### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター  
〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2  
TEL：0120-719-814  
FAX：03-5296-8400



販売提携  
大塚製薬株式会社  
東京都千代田区神田司町2-9

販売提携  
株式会社大塚製薬工場  
徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115



製造販売元：フレゼニウス カービ ジャパン株式会社  
東京都品川区北品川四丁目7番35号 御殿山トラストタワー