2019 年 3 月（第 8 版）

日本標準商品分類番号
８７　３３１９

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のＩＦ記載要領 2013 に準拠して作成

代用血漿・体外循環希釈剤

処方箋医薬品　**サリンヘス® 輸液6%**

SALINHES® fluid solution 6%

剤　形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	規格：500mL　1 袋 含量：100mL 中にヒドロキシエチルデンプン 70000　6.0g 含有
一　般　名	和名：ヒドロキシエチルデンプン 70000 洋名：Hydroxyethylated Starch
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：　2009 年　6 月 29 日 薬価基準収載年月日：　2009 年　9 月 25 日 発　売　年　月　日：　1987 年 12 月　1 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：フレゼニウス カービ ジャパン 販 売 提 携：株式会社大塚製薬工場 販 売 提 携：大 塚 製 薬 株 式 会 社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社大塚製薬工場　　輸液 DI センター フリーダイヤル：0120－719－814　　FAX：03－5296－8400 受付時間：9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.otsukakj.jp/med_nutrition/

本 IF は 2019 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.info.pmda.go.jp/にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、 日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、 IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

２．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

［IF の様式］

①規格はＡ４版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

［IF の作成］

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

３．IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ········ 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ········ 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 ········ 2
2. 一般名 ········ 2
3. 構造式又は示性式 ········ 2
4. 分子式及び分子量 ········ 2
5. 化学名（命名法） ········ 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ········ 2
7. CAS 登録番号 ········ 2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ········ 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ········ 3
3. 有効成分の確認試験法 ········ 3
4. 有効成分の定量法 ········ 3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ········ 4
2. 製剤の組成 ········ 4
3. 注射剤の調製法 ········ 4
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ········ 4
5. 製剤の各種条件下における安定性 ········ 5
6. 溶解後の安定性 ········ 5
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ········ 5
8. 生物学的試験法 ········ 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ········ 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 ········ 6
11. 力価 ········ 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 ········ 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 ········ 6
14. その他 ········ 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ········ 7
2. 用法及び用量 ········ 7
3. 臨床成績 ········ 7

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ········ 8
2. 薬理作用 ········ 8

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 9
2. 薬物速度論的パラメータ …… 9
3. 吸収 …… 9
4. 分布 …… 10
5. 代謝 …… 10
6. 排泄 …… 11
7. トランスポーターに関する情報 …… 11
8. 透析等による除去率 …… 11

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 …… 12
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） …… 12
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 …… 12
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 …… 12
5. 慎重投与内容とその理由 …… 12
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 12
7. 相互作用 …… 12
8. 副作用 …… 13
9. 高齢者への投与 …… 14
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 …… 14
11. 小児等への投与 …… 14
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 14
13. 過量投与 …… 14
14. 適用上の注意 …… 14
15. その他の注意 …… 14
16. その他 …… 14

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 …… 15
2. 毒性試験 …… 15

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …… 17
2. 有効期間又は使用期限 …… 17
3. 貯法・保存条件 …… 17
4. 薬剤取扱い上の注意点 …… 17
5. 承認条件等 …… 17
6. 包装 …… 17
7. 容器の材質 …… 18
8. 同一成分・同効薬 …… 18
9. 国際誕生年月日 …… 18
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 …… 18

11. 薬価基準収載年月日 ……… 18
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 ……… 18
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 ……… 18
14. 再審査期間 ……… 18
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 ……… 18
16. 各種コード ……… 18
17. 保険給付上の注意 ……… 18

XI. 文献

1. 引用文献 ……… 19
2. その他の参考文献 ……… 19

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 ……… 20
2. 海外における臨床支援情報 ……… 20

XIII. 備考

その他の関連資料 ……… 21

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

低分子のヒドロキシエチルデンプン（重量平均分子量約 70000、置換度 0.50～0.55）を 6w/v%含有する代用血漿・体外循環希釈剤ヘスパンダー輸液は 1974 年から発売されている。
その後、市場から電解質組成の異なる製剤の要望があり、生理食塩液を溶媒とするサリンヘス輸液 6%を発売した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

① コロイド浸透圧を有するため、良好な循環血漿量の維持効果が得られる。

② 良好な循環血液量の維持効果が得られる。

③ 16.44～18.12%（置換度 0.50～0.55）の HES を用いているため、一定時間血管内へ滞留後、尿中から排泄される。 （9、11 頁参照）

④ 血液の粘度を低下させ、微小循環に好影響を及ぼす。

⑤ 赤血球膜の負荷電を増大させ、また赤血球の懸濁安定性を良好に保つため、赤血球のスラッジングやアグリゲーションを起こしにくい。

⑥ 総症例 2,581 例中、6 例(0.23%)に副作用がみられた〔鼻充血 1 例(0.04%)、蕁麻疹 1 例(0.04%)、悪寒 4 例(0.16%)〕。また、臨床検査値には一定の変動は認められなかった。〔ヒドロキシエチルデンプン製剤(ヘスパンダー輸液)の承認時から昭和 51 年 10 月 31 日迄の集計を準用〕。
重大な副作用として**ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴等）**及び**腎機能障害**があらわれることがあるので、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。 （13 頁参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
サリンヘス輸液®6%

(2) 洋名
SALINHES® fluid solution 6%

(3) 名称の由来
成分の一般名ヒドロキシエチルデンプンの略号 HES と溶媒である生理食塩水の英文 saline を組み合わせた。

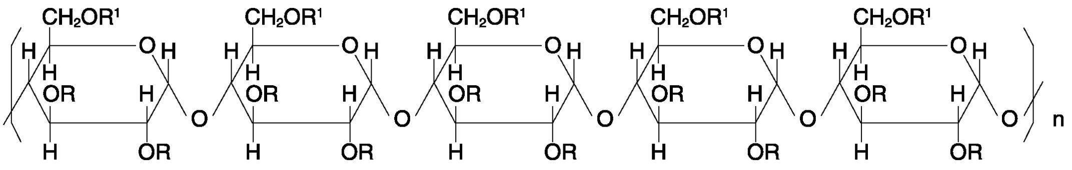
2. 一般名

(1) 和名（命名法）
ヒドロキシエチルデンプン 70000※（JAN）
※JAN では分子量表示はされていない

(2) 洋名（命名法）
Hydroxyethylated Starch (JAN)

(3) ステム
該当しない

3. 構造式又は示性式



R ：-H又は-CH_2CH_2OH
R^1：-H、-CH_2CH_2OH又はグルコピラノース鎖

4. 分子式及び分子量
重量平均分子量（Mw）: 約 70000（GPC-LALLS 法）

5. 化学名（命名法）
Starch 2-Hydroxyethyl ether

6. 慣用名、別名、略号、記号番号
該当しない

7. CAS登録番号
ヒドロキシエチルデンプン：CAS-9005-27-0

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度（20±0.5℃）

溶　　媒	1g を溶かすのに要する溶媒量(mL)	日局による用語
水	2	溶けやすい
メタノール	10000 以上	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	10000 以上	ほとんど溶けない
アセトン	10000 以上	ほとんど溶けない
2-プロパノール	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性が有る。（臨界湿度については不明）

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度［α］$^{20}_{D}$：＋180.0～＋190.0°

極限粘度［η］$^{25}_{H_2O}$：0.09～0.14（dL/g）

ヒドロキシエトキシル基：16.44～18.12％

2. 有効成分の各種条件下における安定性

有効成分の安定性

保存形態	保存条件	保存期間	結果
ポリエチレン袋入 ペーパードラム内保存	室温	36 ヵ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

(1)アントロン反応を示す（ヒドロキシエチルデンプン 70000）

(2)ヨウ素デンプン反応を示す（ヒドロキシエチルデンプン 70000）

(3)沈殿生成反応による確認（ヒドロキシエチルデンプン 70000）

4. 有効成分の定量法

該当資料なし

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

注射剤の種類：水性注射剤
包　　　　装：500mL ポリプロピレン製バッグ入り
性　　　　状：無色澄明の注射液である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH、浸透圧比等

pH	浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	コロイド浸透圧	溶血性	その他
5.0～7.0	約 1	18.6 mmHg	（－）	わずかに粘性がある

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は 1 容器中に次の成分を含有する注射液である。

製剤の組成

成　　分		500mL 中
ヒドロキシエチルデンプン 70000		30.0g
添加物	塩化ナトリウム（等張化剤）	4.5g
	水酸化ナトリウム（pH 調整剤）	適量
	塩酸（pH 調整剤）	適量

(2) 添加物

「Ⅳ. 製剤に関する項目　2. 製剤の組成」の項の「(1) 有効成分（活性成分）の含量」を参照

(3) 電解質の濃度

電解質濃度

電解質濃度 mEq/L	
Na^+	Cl^-
154	154

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性[1, 2)]

製　品	保存条件	保存期間	結果
500mL ソフトバッグ	40℃・75%RH	3 カ月*	変化なし
		6 カ月	変化なし

＊：相対比較試験より

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) 変化のある製剤

他剤との配合変化（変化のある製剤）

配合薬品	変化の内容
注射用ルシドリール	配合後徐々に pH が低下 (配合直後 pH 5.56 → 24 時間後 pH 3.56)
フィブリノゲン HT	配合直後に白濁

（試験を実施した時の製品名で記載）

(2) 外観及び pH に変化のない製剤

他剤との配合変化（外観及び pH に変化のない製剤）

配合薬品	配合薬品
アギフトールS100mg アタラックス-P注射液 インデラル注射液2mg 強力ネオミノファーゲンシー キョーフィリン2.5% ソルコセリル ソル・コーテフ チトゾール0.3g 注射用フトラフール 400	トランサミン注10% ニコリン注 ビタメジン静注用 ベストコール静注用 1g ペントシリン注射用 ホリゾン注射液10mg メイロン ラシックス注 レラキシン 200mg

（試験を実施した時の製品名で記載）

多剤との配合変化（外観及び pH に変化のない製剤）

配合薬品	配合薬品
多剤配合	多剤配合
アトニン-O 注 5 単位 静注用ホスミシン S **サリンヘス輸液®6%**	アトニン-O 注 5 単位 静注用ホスミシン S プロスタルモン･F 注射液 1000 **サリンヘス輸液®6%**
アトニン-O 注 5 単位 注射用メイセリン **サリンヘス輸液®6%**	アトニン-O 注 5 単位 注射用メイセリン プロスタルモン･F 注射液 1000 **サリンヘス輸液®6%**

（試験を実施した時の製品名で記載）

注）原則として外観、pH 及びその他で配合 6 時間後までに変化が認められたものを「変化のある製剤」、外観及び pH に変化が認められないものを「外観及び pH に変化のない製剤」に分類した。
なお、pH は 1.0 を超える変動が認められたものを「変化のある製剤」に分類した。

(3) pH 変動試験値

pH 変動試験

試料 pH	0.1mol/L HCl（A） 0.1mol/L NaOH（B）	最終 pH 又は変化点 pH	移動指数
6.1	(A) 10.0mL	1.3	(A) 4.8
	(B) 10.0mL	12.7	(B) 6.6

※試料 pH は実験に供した注射薬の pH を示す。

※pH 変動： 0.1 mol/L HCl を(A)、0.1 mol/L NaOH を(B)とし、滴加 mL 数を記入してある。10mL をもって限度とし、次に最終又は変化点 pH を記入、移動指数は試料 pH とこれらの差で示される。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1)アントロン反応を示す（ヒドロキシエチルデンプン 70000）

(2)ヨウ素デンプン反応を示す（ヒドロキシエチルデンプン 70000）

(3)沈殿生成反応による確認（ヒドロキシエチルデンプン 70000）

(4)ナトリウム塩の確認

(5)塩化物の確認

10. 製剤中の有効成分の定量法

吸光度測定法にて測定する（波長 625nm）。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

① 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、輸液セットの針はゴム栓部の OUT に、薬剤添加時（混注）には IN と表示した〇印の位置に刺すこと。

② 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。

14. その他

本剤の全満量は次のとおりである。

本剤の容量及び平均全満量

容　器	容　量 (mL)	常用全満量[注 1)] (mL)	容器全満量[注 2)] (mL)
ポリプロピレン製バッグ	500	555	750*

注 1：「常用全満量」＝「表示量」＋「容器内の空気を残したまま混注できる薬液の量」

注 2：「容器全満量」＝「表示量」＋「容器内の空気を抜いて混注できる薬液の量」

＊：空気を抜いて混注した場合、投与の際に空気針が必要である。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

各科領域における出血多量の場合
体外循環における血液希釈液

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

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には使用しないこと（「**14. その他の注意**」の項参照）。

2. 用法及び用量

成人は1回100～1,000mLを静脈内に注射する。小児は通常体重kg当り、10mL以内を用いる。
症状に応じ、適宜増減する。
体外循環における血液希釈液としては、通常体重kg当り10～20mLを用いる。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

ASA（American Society of Anesthesiologists）Ⅰ～Ⅱの予定手術患者を対象とし、術中に乳酸加リンゲル液500mL投与後、サリンヘス輸液6%500mLを投与した結果、血漿膠質浸透圧は麻酔前値に回復した。また、サリンヘス輸液6%投与後の血漿膠質浸透圧も、同量の生理食塩液を投与した群に比べ、有意に高値を維持していた[3)]。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン 70000　等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の成分であるヒドロキシエチルデンプン(HES)は、膠質浸透圧を有する高分子であり、静脈内投与によって血圧保持効果を発揮する[4)]。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血漿増量作用

41.5mL/kg を脱血後のイヌに、ヒドロキシエチルデンプン[重量平均分子量(Mw) 70000]を脱血量と等量投与した場合、ヒドロキシエチルデンプン投与後 3～4 時間にわたって良好な血漿増量効果が得られた[5)]。

2) 血圧保持作用及び血液粘度低下作用

30mL/kg を脱血後のイヌに、脱血液を用いて作製した赤血球濃厚液（以下 CRC と略）を本剤又は生理食塩液で希釈し（1：1)、点滴注入した結果、本剤で希釈した CRC は生理食塩液で希釈した CRC に比較して脱血後の血圧の低下や血流の減少を速やかに回復するとともに血液粘度に対しても有意な低下を示した[4)]。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度
該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間
該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし

(4) 中毒域
〈参考〉ヘスパンダー輸液を用いた試験成績

ヘスパンダー輸液を術後患者に投与した結果、HES の低分子部分から尿中へ排泄され、高分子部分は血漿中に留まった。しかし、高分子部分もα-アミラーゼにより徐々に低分子化され、尿中へ排泄された[6)]。

(5) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法
該当資料なし

(2) 吸収速度定数
該当しない

(3) バイオアベイラビリティ
該当しない

(4) 消失速度定数
該当資料なし

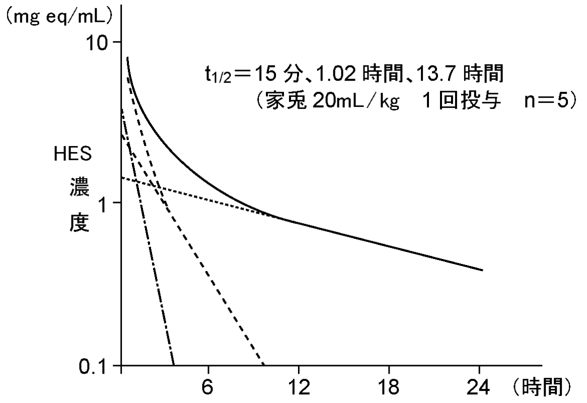
(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

3. 吸収
〈参考〉

ウサギに 6%HES を 20mL/kg 投与した時の血中濃度は以下のとおりである。投与初期の血中からの消失は速やかで、次第に緩徐であった。血中半減期は 15 分、1.02 時間と 13.7 時間の 3 相性を示した[7)]。



4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

ウサギに 20mL/kg を 1 日 1 回連続 10 日間投与後、3 日で濃度の最も高かった臓器は脾臓(2.25mg eq/g)で、以下肝＞腎＞皮膚の順であった[7]。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

〈参考〉

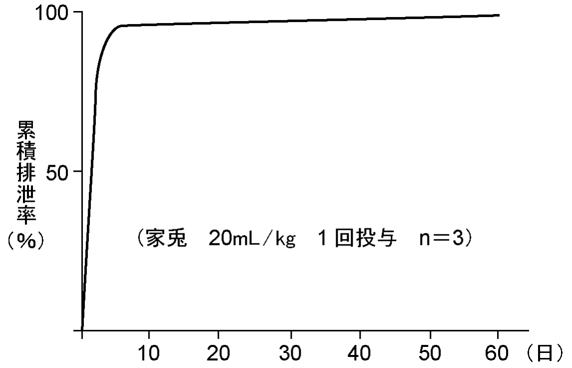
ウサギに 6%HES を 30mL/kg 投与し、薄層クロマトグラフにより血清の代謝産物を経時的に検討した。その結果、マルトースに相当する位置にスポットは認められなかった。これは、HES が血中のα-アミラーゼで加水分解される際に、マルトース単位まで、低分子化される前に排泄可能な分子量になった時点で体外に排泄されてしまうためであると考えられた[8]。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路
該当しない

(2) 排泄率
該当資料なし

(3) 排泄速度
〈参考〉
ウサギに6%HESを20mL/kg投与したところ、大部分は尿中へ速やかに排泄され、1日後には投与量の82.9%が排泄された[7)]。



7. トランスポーターに関する情報
該当しない

8. 透析等による除去率
該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】
組織残留性が認められるので、投与は緊急時に短期間にとどめること[9]。

（設定理由）
長期連続投与により、組織残留性が認められ、死亡した症例も報告されているため。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1. うっ血性心不全のある患者
［循環血流量の増加によりうっ血性心不全を悪化させるおそれがある。］
2. 乏尿等を伴う腎障害又は脱水状態のある患者
［腎不全を起こすおそれがある。］
3. 本剤及び本剤の成分に対し発疹等過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】
線維素原減少症又は血小板減少症等の出血傾向のある患者
［大量投与により出血傾向が助長されるおそれがある。］

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V．治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

患者の血液粘度、酸塩基平衡及び電解質バランスに注意すること。

（設定理由）
代用血漿による循環血流量の増加で体液・電解質バランスを崩させないようにするため。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

［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 カナマイシン 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投与を中止し、透析療法等適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中への蓄積、近位尿細管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 2,581 例中、6 例(0.23%)に副作用がみられた〔鼻充血 1 例(0.04%)、蕁麻疹 1 例(0.04%)、悪寒 4 例(0.16%)〕。

また、臨床検査値には一定の変動は認められなかった。

［ヒドロキシエチルデンプン製剤（ヘスパンダー輸液）の承認時から昭和 51 年 10 月 31 日迄の集計を準用］

以下の副作用は、ヘスパンダー輸液及び頻度が算出できない副作用報告を含む

(2) 重大な副作用と初期症状

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴等）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴等）があらわれることがあるので、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。

(3) 重大な副作用（類薬）

腎機能障害：類薬(分子量及び置換度等の異なる HES 製剤)において、急性腎不全等の腎機能障害があらわれるとの報告があるので、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。

(4) その他の副作用

その他副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症注)		発疹、そう痒感 等
血液注)		出血時間の延長、出血傾向
消化器		悪心、嘔吐
その他	悪寒	発熱、頭痛

注）投与を中止するか、又は適切な処置を行うこと。

(5) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度

時期 対象	承認時迄の調査 （48 年 12 月 10 日迄）	承認時以降の調査 （51 年 10 月 31 日迄）	計
調査施設数 （病院数 94、科別数 106）	18	93	（延べ 111）
調査症例数　A	533	2,048	2,581
副作用発現症例数　B	4	2	6
副作用発現件数	4	2	6
副作用発現症例率 （B／A×100）　（%）	0.75	0.10	0.23
副作用の種類	副作用発現件数（%）		
皮膚・皮膚付属器障害 蕁麻疹	－	1(0.05)	1(0.04)
呼吸器系障害 鼻充血	1(0.19)	－	1(0.04)
一般的全身障害 悪寒	3(0.56)	1(0.05)	4(0.16)

(6) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(7) **薬物アレルギーに対する注意及び試験法**
皮疹等の過敏症があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
該当資料なし

11. 小児等への投与
該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響
血液型の判定又は交叉試験を妨害することは現在のところ経験されていないが、その可能性が考えられるので、これらの試験を行う必要がある場合には、本剤の投与前に実施することが望ましい。

13. 過量投与
該当資料なし

14. 適用上の注意
(1)投与速度：急速注入により循環不全及びそれによる組織障害の可能性も考えられるので、通常成人で本品 500mL を、小児で 10mL/kg を 30 分以上かけて点滴静注することが望ましい。

(2)投 与 時：

1) ゴム栓部のシールフィルムを開封後直ちに使用し、一部使用して放置した残液や、万一浮遊物の認められるもの、不透明な液は使用しないこと。
2) 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。

15. その他の注意
(1) 組織残留性

1) 本剤に使用しているヒドロキシエチルデンプン〔置換度 0.50～0.55、重量平均分子量(Mw)約 70000〕を家兎に 20mL/kg/回を 1 回投与した結果、体内残留率は、10 日後 4.6%、60 日後 1.6%、また、10 日間連続投与では、10 日後 3.2%、30 日後 2.5%、60 日後 1.5%、120 日後 0.8%であった [7]。
2) 高分子ヒドロキシエチルデンプン〔置換度 0.6～0.66、重量平均分子量(Mw)200000〕を家兎に 5 日間静注した結果、120 日後でも約 14%が体内に残留していたとの動物実験が報告されている [10]。

(2) 海外臨床試験において、重症敗血症患者に HES 製剤[注] 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 [11]。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 [12]（**<効能・効果に関連する使用上の注意>**の項参照）。

(3) 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[注] 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 [13]。

注）本剤とは分子量及び置換度等の異なるもの。

16. その他
該当資料なし

IX．非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

該当資料なし

〈参考〉ヘスパンダー輸液を用いた試験成績

ヘスパンダー輸液は、主作用である循環器系に対する作用以外には、中枢及び末梢神経支配臓器に対して不活性な輸液であることが確認された(マウス、ラット、モルモット、家兎)[14)]。

(1) 薬効薬理試験（「VI．薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

〈参考〉ヘスパンダー輸液を用いた試験成績[15)]

単回投与毒性 LD50(mL/kg)

種	投与方法	性	LD_{50}
マウス	1mL/min で尾静脈内へ注入	♂	360
		♀	338
ラット	3mL/min で尾静脈内へ注入	♂	262
		♀	193
ウサギ	150mL/hr で耳静脈から点滴注入	♂	416
		♀	419

1 週間観察（マウス及びラット；Litchfield・Wilcoxon 法、ウサギ；up and down 法）

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

〈参考〉ヘスパンダー輸液を用いた試験成績

1) 30、60mL/kg を 1 ヵ月間毎日ウサギに静脈内点滴投与をした結果、死亡率は約 16%であった。血液諸検査（赤血球数、ヘマトクリット値、血色素量、血沈）には異常を認めなかった。組織学的所見では、副腎皮質、髄質の空胞化が見られ、高投与群に強く出現した。また網内系臓器である肝臓、脾臓、腎臓で重量増加、細胞の空胞化、膨化がみられ、多糖類が蓄積されると思われる。しかし、これは非脱血動物への大量投与によるためと考えられる[16)]。

2) 雄ウサギに 30、60mL/kg 連続 3 ヵ月間投与し、次のような結果を得た[17)]。

① ほとんど影響がみられなかった検査項目

体重への影響、3 ヵ月間の死亡率、白血球数、白血球百分率、血清蛋白含量、血糖値、血清 pH、Na^{+}、K^{+}、Ca^{++}、Cl^{-}、A/G 比、AST(GOT)、ALT(GPT)、尿検査値など。

② 有意な変化を示した検査項目

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量の低下、腎の尿細管上皮の膨化、肝細胞の水腫、脾臓の赤色髄の空胞化、リンパ節の網内系細胞の膨化、精巣上体管上皮の膨化などがみられた。しかし、これらの変化は失血のない状態で連日多量に投与したため、血液の希釈に伴う循環血液量の過多による機械的および物理的な刺激により生じた機能的障害と考えられる。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

〈参考〉ヘスパンダー輸液を用いた試験成績

1）催奇形試験

マウス、家兎の器官形成期にヘスパンダー輸液を静脈内投与した結果、いずれの実験においても母体への影響はなく、また、胎児及び新生児の外表、内臓、骨格への影響も認められなかった[18)]。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

〈参考〉ヘスパンダー輸液を用いた試験成績

1）抗原性

ヘスパンダー輸液を家兎及びモルモットに投与した結果、Arthus 反応、PCA 反応に陽性を示した例はみられず、また、*in vitro* における沈降反応、ゲル内沈降反応、感作血球凝集反応でも抗体価は認められなかった。したがって、本剤の抗原性は否定し得るものと推定される[19～22)]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ヒドロキシエチルデンプン 70000

2. 有効期間又は使用期限

販売名	容　器	使用期限	備　考
サリンヘス輸液 6%	500mL ソフトバッグ	3 年	加速試験結果に基づく

3. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

(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。

・ゴム栓部のシールフィルムが万一はがれているときは使用しない。

(調製時の注意)

・通気針（エアー針）は不要である（軟らかいバッグなので、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、輸液セットの針はゴム栓部の OUT に、薬剤添加時(混注)には IN と表示した○印の位置に刺すこと。

・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。

・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)

・軟らかいポリプロピレ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)。

〈安定性試験〉[21)]

最終包装製品を用いた相対比較試験(40℃、相対湿度 75%、3 カ月)の結果、本剤は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「**Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　14. 適応上の注意**」の「(2)投与時」を参照

(3) 調剤時の留意点について

・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。

・ゴム栓部のシールフィルムが万一はがれているときは使用しない。

5. 承認条件等

該当資料なし

6. 包装

サリンヘス輸液 6%　500mL　20 袋　ソフトバッグ入り

7. 容器の材質

販売名	容量（形態）	容器	包装
サリンヘス輸液 6%	500mL（ソフトバッグ）	バッグ：PP、ゴム	PP

PP：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ヘスパンダー輸液（フレゼニウス カービ ジャパン＝大塚製薬工場＝大塚製薬）
同　効　薬：なし

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
サリンヘス輸液 6%	2009 年 6 月 29 日（新販売名）	22100AMX01468000

11. 薬価基準収載年月日

1987 年 10 月 1 日（旧販売名）
1998 年 7 月 10 日（ポリエチレン製バッグ）
2009 年 9 月 25 日（新販売名）

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	包　装	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
サリンヘス輸液 6%	500mL ソフト バッグ入り	107694302	3319400A2046	620769401

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1) フレゼニウス カービ ジャパン(株)，安定性試験結果(社内資料)
2) フレゼニウス カービ ジャパン(株)，安定性試験結果(社内資料)
3) 石井　仁，他：診療と新薬　1989；**26**(12)：2196
4) 百々研次郎，他：診療と新薬　1987；**24**：2324
5) Hartung HJ,et al.：Infusionstherapie 1979；**6**：231
6) 小田　彰，他：麻酔　1972；**21**：747
7) 高木皓一，他：フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料
8) 入倉　勉，他：応用薬理　1972；**6**(7)：1429
9) 佐々木なおみ，他：医学のあゆみ　1982；**123**：1013
10) 岸川虎比古，他：未発表
11) Perner A. et al.：N Engl J Med. 2012；**367**(2)：124-134
12) Myburgh JA. et al.：N Engl J Med. 2012；**367**(20)：1901-1911
13) Navickis RJ. et al.：J Thorac Cardiovasc Surg. 2012；**144**：223
14) 入倉　勉，他：応用薬理　1972；**6**(7)：1391
15) 入倉　勉，他：応用薬理　1972；**6**(5)：1023
16) 入倉　勉，他：応用薬理　1972；**6**(6)：1089
17) 入倉　勉，他：応用薬理　1972；**6**(6)：1103
18) 入倉　勉，他：応用薬理　1972；**6**(6)：1119
19) 入倉　勉，他：応用薬理　1972；**6**(6)：1141
20) 入倉　勉，他：応用薬理　1972；**6**(6)：1149
21) 木村義民，他：医学のあゆみ　1971；**78**：415
22) 金箱房枝，他：新薬と臨床　1972；**21**：871

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ヒドロキシエチルデンプン 70000 を含有する製剤としては、次のものが発売されている

Expafusin（Pharmacia：ドイツ、スペイン、スイス、オーストリア）
Rheohes（B.Braun：ドイツ）
Expafusin（P.T.Pfrimmer：インドネシア）
Hespander（Universal Medical Industry：タイ）
Hespander（台湾永豊行：台湾）

2. 海外における臨床支援情報

なし

XIII. 備考

その他の関連資料