

## 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

<p>代用血漿剤</p> <p>処方箋医薬品</p> <p><b>ボルベン® 輸液6%</b></p> <p><b>VOLUVEN® 6% solution for infusion</b></p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------

剤形	水性注射剤
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：1袋（500mL）中ヒドロキシエチルデンプン 130000 30.0g
一般名	和名：ヒドロキシエチルデンプン 130000 洋名：Hydroxyethylated starch（JAN）
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：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月24日 発売年月日：2013年10月25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 ジャパン株式会社 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 <a href="http://www.otsukakj.jp/medical_login">http://www.otsukakj.jp/medical_login</a>

本IFは2017年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.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 A 4 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もあり、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 ..... 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 5
4. 有効成分の定量法 ..... 5

## IV. 製剤に関する項目

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

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 9
2. 用法及び用量 ..... 9
3. 臨床成績 ..... 9

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 18
2. 薬理作用 ..... 18

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 吸収	21
4. 分布	21
5. 代謝	22
6. 排泄	22
7. トランスポーターに関する情報	22
8. 透析等による除去率	22

## 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	23
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	23
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
5. 慎重投与内容とその理由	24
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	25
7. 相互作用	26
8. 副作用	26
9. 高齢者への投与	28
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
11. 小児等への投与	28
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
13. 過量投与	29
14. 適用上の注意	29
15. その他の注意	29
16. その他	30

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	33
2. 有効期間又は使用期限	33
3. 貯法・保存条件	33
4. 薬剤取扱い上の注意点	33
5. 承認条件等	33
6. 包装	33
7. 容器の材質	34
8. 同一成分・同効薬	34
9. 国際誕生年月日	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34

11. 薬価基準収載年月日	34
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	34
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
14. 再審査期間	34
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34

## **XI. 文献**

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	36
2. 海外における臨床支援情報	37

## **XIII. 備考**

その他の関連資料	38
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ボルベン輸液 6%（以下、「本剤」）は、トウモロコシデンプンを主原料とする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 とは、デンプンのグルコース単位のうち、一部のヒドロキシ基の水素をヒドロキシエチル基で置換した物質であり、血管内では水分保持に寄与する水分結合能を有する膠質浸透圧物質として働くことから、循環血液量を保持する能力に優れている。このような特性のもと、HES 製剤は、救急治療、外傷、集中治療また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 年にわたり国内外で使用されてきた。

HES 製剤の主な問題点として、血漿への蓄積による血液凝固因子への影響と組織残留性による腎機能への影響等が知られている。これらの問題点は HES の代謝に依存するため、代謝に関与する要因（分子量、ヒドロキシエチル基のモル置換度、C2/C6 比）の最適化が検討されてきた。本剤に採用した HES は、平均分子量が 130,000 ダルトンでモル置換度が 0.4 であり、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設計された。1994 年から欧州において Fresenius AG 社（現 Fresenius Kabi Deutschland GmbH 社）が本剤を開発し、1999 年 6 月にドイツで、2007 年 12 月に米国で承認された。現在では世界 75 ヶ国以上で承認・臨床使用されている。

現在、国内で臨床使用可能な人工膠質液は低分子量デキストラン及び低分子量 HES 製剤（HES 70/0.5<sup>\*</sup>）の 2 種類のみに限られている。従来の HES 製剤の 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」と規定されており、これを超える場合にはアルブミン製剤の使用が考慮される。しかし、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。このような状況を踏まえ、より安全に高用量投与が期待できる新たな人工膠質液の提供を目的として、2007 年よりフレゼニウス カービ ジャパン株式会社が本剤の開発を開始し、国内外の臨床試験成績等を基に製造販売承認申請を行い、2013 年 3 月に製造販売承認を取得した。

※HES の重量平均分子量/モル置換度

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 本剤は本邦初の HES 130/0.4 を 6%配合した代用血漿剤である。 (11～17 頁)
- ② 循環血液量の維持に適した代用血漿剤であり、従来薬よりも高用量投与が可能である。 (11～17 頁)
- ③ 本剤が HES70/0.5 製剤の投与量上限を超えて投与された量を評価した臨床第Ⅲ相非盲検試験において、循環血液量の維持を目的としたアルブミン製剤の使用量削減が期待された。 (13～14 頁)
- ④ 臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験における血液凝固因子への影響について、凝固第Ⅷ因子及び vonWillebrand 因子は本剤投与 24 時間後には術前の値と同程度であった。 (11～12 頁)
- ⑤ 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（承認時：2013 年）。なお、重大な副作用として、**ショック**、**アナフィラキシー**（頻度不明）及び**腎機能障害**（頻度不明）があらわれることがある。 (26～27 頁)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ボルベン®輸液 6 %

#### (2) 洋名

VOLUVEN® 6 % solution for infusion

#### (3) 名称の由来

Volume therapy と Vena (「静脈」の意味のラテン語) に由来する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ヒドロキシエチルデンプン 130000\* (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)

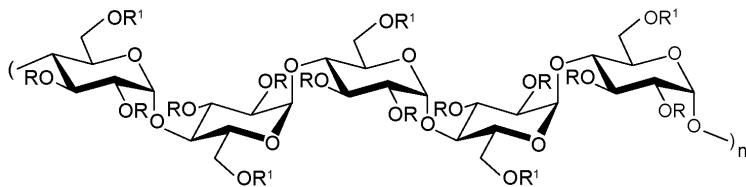
HYDROXYETHYL STARCH 130/0.4 (USAN)

#### (3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式

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

### 4. 分子式及び分子量

分子式 : [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub> (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>MS</sub>]<sub>n</sub>

重量平均分子量 : 130,000 ± 20,000 ダルトン (Da)

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

C2/C6 比 : 8.5 ~ 10.3

MS はモル置換度であり、グルコース単位に対するヒドロキシエチル基のモル比を表す。

また、n はグルコース単位の重合度を表す。

### 5. 化学名 (命名法)

Poly(O-2-hydroxyethyl)starch (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

Hydroxyethyl starch 130/0.4



7. CAS登録番号

ヒドロキシエチルデンプン：CAS-9005-27-0

ただし、当該 CAS 登録番号は分子量及びモル置換度にかかわりのない化合物についての番号である。

### 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

###### 1) 各種溶媒における溶解性

溶媒	溶解性
水	溶けやすい※
ジメチルスルホキシド	溶けやすい
エタノール (99.5)	ほとんど溶けない

※室温における HES 130/0.4 の水に対する溶解度は 400 g/L である。

###### 2) 各種 pH 溶媒に対する溶解性

該当資料なし

##### (3) 吸湿性

脱水したとき、12～15%の水分を吸収する。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：200℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

本品は1-オクタノールにほとんど溶けない。

##### (7) その他の主な示性値

比旋光度（5%水溶液） $[\alpha]_D^{25}$ ：+190.5°

極限粘度：0.13～0.17

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25±2℃ 60±5%RH (暗所)	低密度ポリエチレン袋	36 ヶ月	変化なし
40±2℃ 75±5%RH (暗所)	低密度ポリエチレン袋	6 ヶ月	変化なし
60℃	低密度ポリエチレン袋	3 ヶ月	変化なし
	ガラスシャーレ (開放)		変化なし <sup>※1</sup>
25±2℃ 90±5%RH	低密度ポリエチレン袋	3 ヶ月	変化なし
40±2℃ 75±5%RH	ガラスシャーレ (開放)	4 週間	
21.5℃、白色蛍光ランプにて 総照度 120 万 lx・hr 以上 及び近紫外蛍光ランプにて 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m <sup>2</sup> 以上照射	ガラスシャーレ (透明カバー で蓋をする)	161 時間 <sup>※2</sup>	変化なし
	透明カバーで蓋をしたガラス シャーレをアルミ箔で覆う (遮光対照)		

※1：3 ヶ月後の pH4.9 は規格 pH5.0～7.0 の下限値をわずかに下回った。

※2：160 時間後には総照度は 120 万 lx・hr に達し、総近紫外放射エネルギーは 200W・hr/m<sup>2</sup>を超えるが、確実に規定された光を照射するため、161 時間後に測定を行った。

## 3. 有効成分の確認試験法

ヒドロキシエチルデンプン 130000：

ヨウ素デンプン反応

日本薬局方 赤外吸収スペクトル測定法

## 4. 有効成分の定量法

ヒドロキシエチルデンプン 130000：

日本薬局方 旋光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別：水性注射剤

外 観：500 mL ソフトバッグ入り

性 状：無色～微褐黄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：4.0～5.5

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

成分		500 mL 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

#### (2) 添加物

「2. 製剤の組成（1）有効成分（活性成分）の含量」の項を参照

#### (3) 電解質の濃度

電解質 mEq/L	
Na <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>
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

製品	保存条件	保存期間	試験結果
500 mL ソフトバッグ	40±2℃ 25%RH 以下	6 ヶ月	変化なし

## 6. 溶解後の安定性

該当しない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

## ① 配合変化

临床上配合が予想される主な注射剤との配合変化試験を実施した。本剤(500 mL)に配合薬剤 1 瓶（バイアル）、1 袋又は 1 管を配合し、配合直後、1、3、6 及び 24 時間後に外観観察及び pH の測定を行った。その結果、配合変化試験で外観変化が見られたものを以下に示した。

〔ボルベン輸液 6%の配合変化（沈澱・混濁・色調変化が見られたもの）〕

薬効分類	配合薬 (会社名)	含量/ 容量	配合薬の pH・色調*	経時変化（上段：pH、下段：外観）				
				直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
消化性 潰瘍用剤	ソルコセリル®注 2mL (東菱=大鵬薬品)	2mL	約 7.1 淡褐色澄明	6.32 無色 澄明	6.29 微褐色	6.31 微褐色	6.28 微褐色	6.30 微褐色
抗腫瘍性抗 生物質製剤	マイトマイシン注用 2mg (協和発酵キリン)	2mg/ 注射用水 5mL	5.5~8.5	4.94 無色 澄明	4.93 無色 澄明	4.97 無色 澄明	5.00 無色 澄明	5.06 淡紫色 澄明
主としてグ ラム陽性・ 陰性菌に作 用するもの	ベストコール®静注用 1g (武田)	1g/ 溶解液 5mL	6.4~7.9 (1g/水 20mL)	6.99 微黄色 澄明	7.00 黄色 澄明	7.05 黄色 澄明	7.08 黄色 澄明	7.16 黄色 澄明

\*添付文書を参照

## ② pH 変動試験

試料量	試料 pH	試液 (A) : 0.1mol/L HCl、試液 (B) : 0.1mol/L NaOH				
		試液	滴加量	最終 pH 又は変化点 pH	移動指数	変化所見
10mL	4.9	(A)	10.0 mL	2.8	2.1	変化なし
		(B)	10.0 mL	10.6	5.7	変化なし

## 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

ヒドロキシエチルデンプン 130000 :

ヨウ素デンプン反応

日本薬局方 粘度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

ヒドロキシエチルデンプン 130000 :

日本薬局方 旋光度測定法

## 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

注射針はゴム栓の○印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。

14. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

循環血液量の維持

### 2. 用法及び用量

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 500 mL あたり、小児では 10 mL/kg あたり 30 分以上かけて点滴静注することが望ましい。

(解説)

本剤の第Ⅲ相二重盲検比較試験<sup>1)</sup>、第Ⅲ相非盲検試験<sup>2)</sup>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、第Ⅲ相二重盲検比較試験では「治験薬 250 mL を約 15 分間で点滴静注すること」、第Ⅲ相非盲検試験では、「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」を規定していたことから、設定した。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

評価資料と重要な参考資料を以下に示す。

#### [評価資料及び重要な参考資料]

Phase	試験番号	試験デザイン	対象	地域	評価資料	重要な参考資料
第Ⅰ相試験	1 HS-13-01-JP	第Ⅰ相試験 (単回投与試験) <sup>3)</sup>	日本人健康成人男子：12例 本剤群：12例	日本	○	—
	2 HS-13-11-DE	反復投与試験 <sup>4)</sup>	外国人健康成人男子：12例 10% HES 130/0.4群：12例	海外	—	○
薬力学試験	3 DA277	血液及び血漿増量作用 <sup>5)</sup>	外国人健康成人男子：12例 10% HES 130/0.4群及び本剤：12例	海外	—	○
第Ⅲ相試験	4 HS-13-02-JP	第Ⅲ相二重盲検比較試験 <sup>1)</sup>	待機的整形外科手術患者：61例 本剤群：31例 6% HES 70/0.5群：30例	日本	○	—
	5 HE06-008-CP3	第Ⅲ相非盲検試験 <sup>2)</sup>	待機的整形外科大手術患者：20例(成人15例及び小児5例) 本剤群：20例	日本	○	—
	6 HS-13-30-US	海外臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験(米国) <sup>6)</sup>	待機的整形外科大手術患者：100例 本剤群：49例 6% HES 450/0.7群：51例	海外	○	—
	7 HS-13-19-FR	海外臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験(フランス) <sup>7)</sup>	待機的整形外科大手術患者：100例 本剤群：52例 6% HES 200/0.5群：48例	海外	○	—
特殊な集団	8 HS-13-28-DE	腎障害患者における薬物動態及び忍容性 <sup>8)</sup>	腎機能障害患者：19例 本剤群：19例	海外	—	○
	9 HE-13-27-DE	小児患者における有効性及び安全性 <sup>9)</sup>	外国人乳幼児の待機的腹部、頭部、胸部、泌尿器科手術患者：41例 本剤群：41例 アルブミン投与群：41例	海外	—	○

本剤群：6% HES 130/0.4

## (2) 臨床効果

1) 二重盲検比較試験 (試験番号 4)<sup>1)</sup>

300 mL 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実施した。その結果、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。

1) フレゼニウス カービ ジャパン(株) : 社内資料 (臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験)

2) 非盲検試験 (試験番号 5)<sup>2)</sup>

1,000 mL 以上 (成人) の出血又は 15 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、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を 50 mL/kg まで投与した。その結果、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、成人及び小児のいずれにもおいても 50 mL/kg まで安全に投与することができ、アルブミンを削減できることが認められた。

2) Morioka N. et al. : O J Anes. 2013 ; 3 : 326-337

3) 外国臨床試験成績 (試験番号 6<sup>6)</sup>, 7<sup>7)</sup>)

米国において、500 mL 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実施した<sup>6)</sup>。その結果、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、2,000 mL 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実施した<sup>7)</sup>。その結果、本剤群と対照薬群の膠質液量の差の 95% 信頼区間は  $[-330 \text{ mL}; 284 \text{ mL}]$  と同等性の範囲  $[-500 \text{ mL}; 500 \text{ mL}]$  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。

6) Gandhi SD. et al. : Anesthesiology 2007 ; 106(6) : 1120-1127

7) Langeron O. et al. : Anesth Analg. 2001 ; 92(4) : 855-862

## (3) 臨床薬理試験

1) 第 I 相試験 (試験番号 1)<sup>3)</sup>

日本人健康成人男子 12 例を対象に本剤 500 mL 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。有害事象として血液希釈が 12 例 (100%) に認められた。本剤との因果関係があると判断された全例において、重症度では軽度 (Grade 1) であり、薬物治療や何らかの処置は不要であった。血液希釈は本剤 500 mL を静脈内持続投与したことに起因した有害事象であると推察された。自覚症状、臨床検査値、バイタルサイン、医師の診察及び他の観察項目 (安全性に関連する忍容性など) について、異常所見は認められなかった。

3) Yamakage M. et al. : J Anesth. 2012 ; 26(6) : 851-857

2) 反復投与試験 (試験番号 2 ; 参考資料)<sup>4)</sup>

外国人健康成人男子 12 例を対象に 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup> 500 mL を 10 日間反復投与したところ、10 日目の  $\beta$  相の消失半減期は 11.1 時間、10 日間投与後の  $C_{\max}$  の平均値は 7.4 mg/mL、平均蓄積比は 0.95 未満と算出された。AUC<sub>ss</sub> は 35.7 mg·hr/mL であり、尿中回収率は、10 日目で 70% であった。全体として約 68% の HES が尿中に回収された。12 例中 8 例 (66.7%) に副作用が認められ、主な副作用は、そう痒症 3 例 (25.0%)、頭痛 4 例 (33.3%) であった。以上の結果から、10% HES 130/0.4 500 mL を 10 日間反復投与した場合でも血漿中での蓄積はないことが示された。

※国内未承認 (本剤は 6% の製剤である)

4) Waitzinger J. et al. : Drugs R&D 2003 ; 4(3) : 149-157



## (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

①第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験番号 4）<sup>1)</sup>

## 〔HES 70000 対照二重盲検比較試験〕

試験の目的	周術期の循環血液量減少の治療及び適正循環血液量の維持における、本剤と6% HES 70/0.5の有効性及び安全性を比較すること。
試験デザイン	多施設共同並行群間二重盲検比較試験
試験薬剤	本剤及び6% HES 70/0.5
対象	300 mL以上の出血が予想される待機的整形外科手術を受ける20歳以上の患者61例
試験方法・投与期間	手術中の血液量減少の治療と適正な循環血液量の維持のため、静脈内投与した。投与量の上限は1,000 mLとし、膠質液の追加投与が必要となった場合はヒトアルブミン製剤のみ投与可とした。 投与期間：手術の開始（皮膚切開時）～手術の終了（皮膚縫合時）
有効性主要評価	手術開始から手術終了までに投与された膠質液量
有効性副次評価項目	全期間（麻酔導入前～術後48時間）における総輸液量、流出液量、水分バランス（「総輸液量」－「流出液量」）、血行動態、併用投与した血管作動薬
安全性	血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査、体温、心電図など

## 【結果】

〔1〕手術開始から手術終了までに投与された膠質液量（HES製剤投与量＋アルブミン製剤投与量）  
膠質液量の最小二乗平均値は、本剤群が983.7 mL、6% HES 70/0.5群が814.5 mLであった。膠質液量の群間差は169.2 mLで95%信頼区間が〔-96.3 mL；434.6 mL〕となり同等性の範囲内〔-250 mL；250 mL〕ではなかった（ $p=0.272$ ）。本剤群の1例の膠質液量が4,250 mL（本剤1,000 mL、アルブミン製剤3,250 mL）で同群次点症例の1,800 mLに比べかなり多かったことによると考えられ、この1例を除き再解析したところ群間差の95%信頼区間は〔-93.9 mL；212.1 mL〕であり、同等性の範囲内であった（ $p=0.008$ ）。

## 〔手術開始から手術終了までに投与された膠質液量（mL）〕

投与群	例数	最小二乗平均値	群間差 〔95%信頼区間〕	p値*
本剤群	30	983.7	169.2	0.272
6% HES 70/0.5群	29	814.5	〔-96.3；434.6〕	
再解析（膠質液量4,250 mLの1例を除いた解析）				
本剤群	29	873.7	59.1	0.008
6% HES 70/0.5群	29	814.5	〔-93.9；212.1〕	

投与群と実施施設を因子とした分散分析に基づく

※群間差が250mLを超えないとする同等性に関するp値

## [2] 全期間（麻酔導入前～術後48時間）における総輸液量、流出液量及び水分バランス

全期間（麻酔導入前～術後48時間）における平均総輸液量並びに平均流出液量は、本剤群が6% HES 70/0.5群に比べてやや多かったが、水分バランスについては両群同様の結果であった。

## 〔全期間（麻酔導入前～術後 48 時間）における総輸液量、流出液量及び水分バランス（mL）〕

投与群	総輸液量	流出液量	水分バランス
本剤群	7,065±3,934 [3,700 ; 19,621] n=30	6,225±2,756 [3,120 ; 15,250] n=30	840±2,440 [-3,956 ; 7,131] n=30
6% HES 70/0.5 群	5,714±1,395 [3,125 ; 9,320] n=29	4,980±1,002 [3,405 ; 7,655] n=28	756±1,388 [-2,301 ; 3,282] n=28

平均値±標準偏差 [範囲]、n：例数

## [3] 血行動態

血圧パラメータ（収縮期圧、拡張期圧、平均動脈圧）はベースライン値（麻酔導入前）に比較して全測定時点（手術開始後 1 時間、手術終了時、術後 2 時間）で大きく減少したが、両群間に明らかな差はみられなかった。心拍数は術中に低下し、術後には増加した。術後の心拍数は本剤群がやや多かった。いずれの血行動態パラメータも臨床的に意義のある変動はみられなかった。

## [4] 安全性

臨床検査値異常を含む副作用は、本剤群に 31 例中 10 例（32.3%）、6% HES 70/0.5 群に 30 例中 10 例（33.3%）認められた。主な副作用は、両群ともに血清アミラーゼ増加であり、本剤群では 7 例（22.6%）、6% HES 70/0.5 群では 9 例（30.0%）に認められた。

## 〔副作用一覧〕

	本剤群	6% HES 70/0.5群
安全性評価例数	31	30
副作用発現例数	10 (32.3%)	10 (33.3%)
臨床検査	9 (29.0%)	10 (33.3%)
血清アミラーゼ増加	7 (22.6%)	9 (30.0%)
血中カリウム減少	1 (3.2%)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (3.3%)
赤血球数減少	1 (3.2%)	0
傷害、中毒及び処置合併症	1 (3.2%)	0
処置後出血	1 (3.2%)	0

## [5] 血液凝固系検査

血液凝固系検査において両群間に大きな差はみられなかった。なお、凝固第Ⅷ因子及び von Willebrand 因子は両群同様に投与 24 時間後には術前の値と同程度であった。

- 1) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料（臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験）

②第Ⅲ相非盲検試験（試験番号 5）<sup>2)</sup>

## 〔血漿増量効果試験（小児患者を含む）〕

試験の目的	待機的外科大手術患者に対して本剤の血漿増量効果と 50 mL/kg までを安全に投与できることを評価すること。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
試験薬剤	本剤
対象	待機的外科大手術（成人は 1,000 mL 以上、小児*は 15 mL/kg 以上の出血が予想される）を受ける患者 [成人 15 例、小児 5 例] ※小児は 20 歳未満とした
試験方法・投与期間	手術中の循環血液量減少の治療のため、静脈内投与した。投与量の上限は 50 mL/kg とし、膠質液の追加投与が必要となった場合はヒトアルブミン製剤のみ投与可とした。 投与期間：手術開始（皮膚切開時）～手術終了（皮膚縫合完了後 2 時間）
有効性主要評価項目	血漿増量効果の評価として、①ヒトアルブミンの削減量及び②血行動態の安定性 ①ヒトアルブミンの削減量の定義 成人：1,000 mL を超えて投与された本剤の量 小児：10 mL/kg を超えて投与された本剤の量 ②血行動態の安定性の定義 収縮期血圧がベースライン値（麻酔導入直前）の±30%以内を安定とする
安全性	水分バランス（「総輸液量」－「流出液量」）、血行動態、中心静脈圧、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、尿検査、体温、心電図など

## 【結果】

## 〔1〕アルブミン製剤の削減量

アルブミン製剤の削減量は、手術中に投与された本剤の 1,000 mL (成人) 又は 10 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 1,794 mL (32.0 mL/kg、範囲 7.5～50 mL/kg)、小児で 816 mL (49.9 mL/kg、範囲 49.7～50.0 mL/kg) であった。アルブミン削減量の平均値は成人患者\*では 1,033.8 mL、小児患者では 39.9 mL/kg であった。

※本剤の投与量が 1,000 mL 以下の 3 例を除く

## 〔アルブミン製剤の削減量〕

	例数	平均値±標準偏差	中央値 [範囲]
成人患者	12	1,033.8±499.7 mL	1,000.0 mL [500 mL～2,000 mL]
小児患者	5	39.9±0.2 mL/kg	40.0 mL/kg [39.7 mL～40.0 mL]

## 〔2〕血行動態の安定性

手術終了時、手術終了後 2 時間、手術終了後 24 時間において血行動態を評価したところ、成人患者では 15 例中 2 例が 1 測定ポイント、3 例が 2 測定ポイント、10 例が全 3 測定ポイントで安定していた。また、小児患者では 5 例全例が全 3 測定ポイントで安定していた。

## 〔血行動態の安定性〕

測定ポイント	成人患者（15 例）	小児患者（5 例）
	例数（%）	例数（%）
手術終了時	10（66.7）	5（100.0）
手術終了後 2 時間	15（100.0）	5（100.0）
手術終了後 24 時間	13（86.7）	5（100.0）
1 測定ポイントで血行動態が安定	2（13.3）	0
2 測定ポイントで血行動態が安定	3（20.0）	0
全 3 測定ポイントで血行動態が安定	10（66.7）	5（100.0）

## [3] 安全性

## ・水分バランス（「総輸液量」－「流出液量」）

全期間（麻酔導入直前～手術終了後 24 時間）における総輸液量、流出液量及び水分バランスを以下に示す。最も多い輸液成分は晶質液、次が本剤であった。一方、流出液量で最も多かったものは尿量であった。成人患者と小児患者ともに同じ傾向であった。

## 〔全期間における総輸液量、流出液量及び水分バランス（mL）〕

	例数	総輸液量	流出液量	水分バランス
成人患者	15	12,091±4,691 [5,350～22,754]	7,860±2,905 [3,351～14,286]	4,231±2,528 [672～10,174]
小児患者	5	7,584±2,308 [5,336～10,933]	5,600±1,902 [3,144～7,092]	1,984±1,190 [591～3,842]

平均値±標準偏差 [範囲]

## ・副作用

臨床検査値異常を含む副作用は、成人患者 15 例中 7 例（46.7%）、小児患者 5 例中 5 例全例に認められた。主な副作用は、成人患者で血清アミラーゼ増加が 7 例（46.7%）、小児患者で血中クロール増加が 5 例（100.0%）であった。

## 〔副作用一覧〕

	成人患者	小児患者※
安全性評価例数	15	5
副作用発現例数	7 (46.7%)	5 (100.0%)
臨床検査	7 (46.7%)	5 (100.0%)
血清アミラーゼ増加	7 (46.7%)	2 (40.0%)
血中クロール増加	0	5 (100.0%)
血中ナトリウム減少	0	1 (20.0%)
血中クレアチニン増加	1 (6.7%)	0
血中ナトリウム増加	0	4 (80.0%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (6.7%)	0
呼吸不全	1 (6.7%)	0

※全例生体肝移植

2) Morioka N.et al. : O J Anes.2013 ; 3 : 326-337

③海外臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験番号 6）<sup>6)</sup>

## 〔米国二重盲検比較試験〕

試験の目的	整形外科大手術中の循環血液量補充療法における本剤と6% HES 450/0.7の有効性と安全性を比較すること。
試験デザイン	多施設共同並行群間二重盲検比較試験
試験薬剤	本剤及び6% HES 450/0.7* ※国内未承認
対象	500 mL以上の出血が予想される待機的整形外科大手術を受ける18歳以上の患者100例 (本剤群：49例、6% HES 450/0.7群：51例)
試験方法・投与期間	手術中の循環血液量の維持のため、静脈内投与した。 投与期間：手術中（麻酔導入時～手術終了時）
有効性主要評価項目	手術中の循環血液量輸液として投与された総膠質液量
有効性副次評価項目	総輸液量、流出液量及び血管作動薬の服用
安全性	周術期の総赤血球喪失量、血液凝固第Ⅷ因子活性、von Willebrand 因子活性、新鮮凍結血漿（FFP）消費量、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固系検査、血行動態など

## 【結果】

## [1] 手術中に投与された総膠質液量

膠質液量の平均値±標準偏差は、本剤群で1,613±778 mL及び6% HES 450/0.7群で1,584±958 mLであった。本剤群/6% HES 450/0.7群の値は1.024で、片側95%信頼区間は[0.835 ; 1.254]と同等性の範囲[0.55 ; 1.82]であり、同等性が確認された。

平均投与量を体重kgあたりに換算すると、本剤群は18.0 mL/kg及び6% HES 450/0.7群は19.6 mL/kgであった。

## [2] 術中から術後48時間までの総輸液量及び流出液量

手術中から術後48時間までの総輸液量は本剤群（10,245 mL）と6% HES 450/0.7群（9,943 mL）で差はわずかであった。同流出液量については、推定出血量、尿量ともに両群間で大きな差はみられなかった。

## [3] 血管作動薬

最も汎用される薬剤の種類は、副交感神経作用薬、交感神経興奮作用薬及びβ遮断薬であったが、これらの薬剤について、両群間で大きな差はなかった。

## [4] 安全性

## ・手術中の総赤血球喪失量

本剤群（1.17 L）の総赤血球喪失量の平均値は、6% HES 450/0.7群（1.31 L）に対し少なかったが、本剤群/6% HES 450/0.7群の値は0.910で有意な差ではなかった（95%信頼区間[0.720 ; 1.141]、p=0.2047）。

## ・副作用

臨床検査値異常を含む副作用は、本剤群で49例中3例（6.1%）5件、6% HES 450/0.7群で51例中5例（9.8%）5件に認められた。その副作用の内訳は、本剤群では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、創傷出血、貧血及びそう痒症が各1例（2.0%）であった。6% HES 450/0.7群では、凝血異常が3例（5.9%）、そう痒症が2例（3.9%）であり、このうち凝血異常の3例は重度で2例が投与中止となった。

6) Gandhi SD. et al. : Anesthesiology 2007 ; 106(6) : 1120-1127

④海外臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験番号 7）<sup>7)</sup>

## 〔フランス二重盲検比較試験〕

試験の目的	整形外科大手術中における本剤及び6% HES 200/0.5の臨床的有効性及び安全性を比較すること。
試験デザイン	多施設共同並行群間二重盲検比較試験
試験薬剤	本剤及び6% HES 200/0.5* ※国内未承認
対象	2,000 mL以上の出血が予想される待機的整形外科大手術を受ける18歳以上の患者100例 [本剤群52例、6% HES 200/0.5群48例]
試験方法・投与期間	循環血液量の維持のため、最大33 mL/kgを静脈内投与した。それ以上の循環血液量補充には、HES以外の膠質液を用いた。 ヘマトクリット値が25%未満もしくはヘモグロビン（血小板）8 g/dL未満の場合は濃縮赤血球を用いた。術中の異常出血又は5,000 mLを超える循環血液量補充が必要な場合は血小板を用いた。 投与期間：麻酔導入から術後4～6時間後まで
有効性主要評価項目	麻酔導入から術後4～6時間までに投与された総膠質量
有効性副次評価項目	血行動態、血液ガス分析、水分バランス（「総輸液量」－「流出液量」）
安全性	血液凝固系パラメータ、血液学的検査、血液生化学検査など

## 【結果】

## [1] 総膠質量

総膠質量の平均投与量±標準偏差は、本剤群で1,960±971 mL及び6% HES 200/0.5群で1,928±901 mLであった。両群間の差の95%信頼区間は[－330 mL；284 mL]と同等性の範囲[－500 mL；500 mL]であり、同等性が確認された。平均投与量を体重kgあたりに換算すると、本剤群は24.2 mL/kg及び6% HES 200/0.5群は24.5 mL/kgであった。

## [2] 水分バランス

総輸液量の平均値は6% HES 200/0.5群（6,281 mL）がわずかに本剤群（5,962 mL）より多かった。一方、流出液量の平均値は6% HES 200/0.5群（4,039 mL）が本剤群（3,597 mL）よりやや多かった。これは、自己血回収システムを介した出血、他の出血及びドレナージによる出血が多かったことによる。

水分バランス（総輸液量－流出液量）の平均値は、本剤群（2,628 mL）がわずかに6% HES 200/0.5群（2,419 mL）より多い結果となった。

## [3] 血行動態及び血液ガス分析

血行動態の変化及び血液ガスのパラメータについて、両群間に差はみられなかった。

## [4] 安全性

## ・血液凝固パラメータ

術後5時間の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）が本剤群においてわずかに低下し、6% HES 200/0.5群では上昇し、統計学的に有意な差がみられた（ $p < 0.05$ ）。また、血液凝固第Ⅷ因子濃度も、手術終了5時間後において6% HES 200/0.5群の平均値の上昇（11.0%）より本剤群で大きく上昇（54.5%）がみられ、有意な差となった（ $p < 0.05$ ）。その他の血液凝固パラメータに関しては、両群間に有意な差はみられなかった。

## ・ 副作用

臨床検査値異常を含む副作用は、6% HES 200/0.5 群で 48 例中 3 例（6.3%）に認められ、本剤群では認められなかった。6% HES 200/0.5 群の副作用の内訳は、出血 2 例（4.2%）、血液量減少症、肺水腫が各 1 例（2.1%）であった。このうち、出血 1 例と肺水腫 1 例（同一症例）は重度であったが、投与中止せずに回復した。

7) Langeron O. et al. : Anesth Analg. 2001 ; **92**(4) : 855-862

## 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）

該当資料なし

## 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. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ヒドロキシエチルデンプン製剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

HES はデンプンのグルコース単位のうち、一部のヒドロキシ基の水素をヒドロキシエチル基で置換することにより生成される。HES を含有する輸液は膠質液に分類され、血管内では水分保持に寄与する水分結合能を有する膠質浸透圧物質として働くことから、循環血液量減少に対する治療及び予防を目的として使用される。HESは $\alpha$ -アミラーゼによる分解が緩徐であり、血管内により長く滞留し、持続的な血漿増量効果をもたらす。

HESは平均分子量、モル置換度及びC2/C6比によって特徴付けられ、血漿増量効果の程度と持続時間に影響を及ぼす。一般に、平均分子量が大きい方が体内に長く留まる。また、モル置換度が大きいあるいはC2/C6比が高いほど、血管内に投与後分解されにくい。そのため、循環血液量を長時間維持できる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ① 脱血時の生存率及び心血管パラメータに及ぼす作用（ラット）<sup>10)</sup>

全血量の67%（47 mL/kg）又は50%（35 mL/kg）を脱血したラット出血性ショックモデルに脱血量と等量の本剤又は乳酸リンゲル液3倍量を静脈内投与し、生存率及び心血管パラメータ等について検討した。

50%脱血群は6例全例が試験終了時まで生存し、67%脱血群では6例中1例が死亡し、生存率は83%であった。平均動脈圧は脱血開始前の約120 mmHgから、50%脱血群では約60 mmHg、67%脱血群では約40 mmHgまで低下したが、投与終了時には回復傾向がみられた。心拍数についても脱血後低下がみられたが徐々に回復した。本剤群の生存率は乳酸リンゲル液群よりも高かった。

##### ② 血行動態及び血液学的パラメータに及ぼす作用（イヌ）<sup>11)</sup>

麻酔下イヌ血液交換モデルに対し、大腿動脈からの脱血と同時に同量の本剤を投与して等容量血液希釈を行い、血行動態及び血液学的パラメータ等について検討した。

血液希釈中及びその後の3時間の観察期間中、5例全例に死亡例は認められなかった。血液希釈により心拍出量は $3.11 \pm 0.70$  L/分から $5.19 \pm 0.55$  L/分に増加し、全末梢血管抵抗は $3872 \pm 671$  dyn・秒/cm<sup>5</sup>から $2253 \pm 219$  dyn・秒/cm<sup>5</sup>の低下がみられた。平均動脈圧に変化はみられず、血圧安定化作用は認められ追加投与は不要であった。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

##### 健康成人男子での薬力学的試験（試験番号3）<sup>5)</sup>

健康成人男子12例を対象として本剤の血液量及び血漿量に対する作用を検討した。500 mLの脱血後、本剤500 mLを点滴静注した。

投与30分後の血漿量の平均最大増加量（700 mL）は、投与量（500 mL）よりも多く、血液量及び血漿量は脱血前と比較して相対的にそれぞれ7%及び21%増加した（最大値の平均値）。それ以降の血漿量の増量は投与量と100%一致していた。ヘマトクリットは投与15分後まで減少した。その後の90分間でゆっくり回復した後、投与12時間後までに安定したが、投与24時間後まで脱血前の値に回復しなかった。血漿増量効果は約6時間持続した後、ベースライン値に復した。



## 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（持続静脈内投与のため）

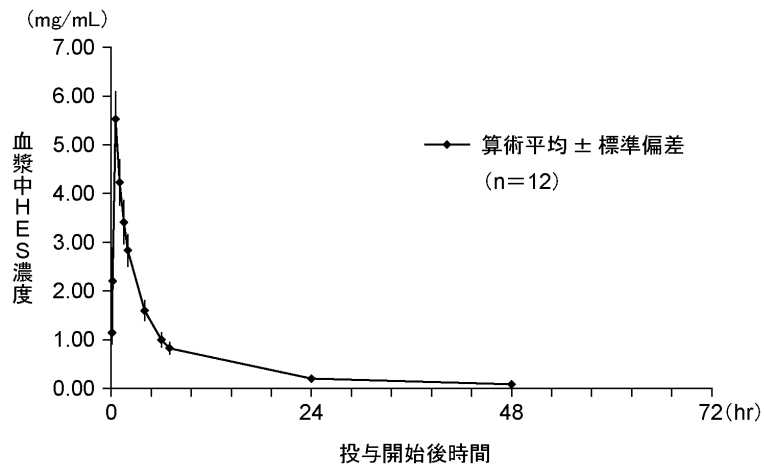
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人における薬物動態

##### ①単回投与試験（試験番号 1）<sup>3)</sup>

日本人健康成人男子 12 例に、本剤 500 mL を 30 分間かけて単回静脈内投与した。本剤の血漿中 HES 濃度は点滴静注開始 30 分後にピークとなり、終了時に最高値 5.5 mg/mL に達したのち速やかに低下し、4 例は投与開始 48 時間後に、8 例は投与開始 72 時間後に投与前値となった。なお、終末期の消失半減期は 10.9hr、 $AUC_{0-inf}^*$  は 26.72 hr・mg/mL であった。

※ $AUC_{0-inf}$ ：時間 0 から無限時間までの薬物血中濃度－時間曲線下面積



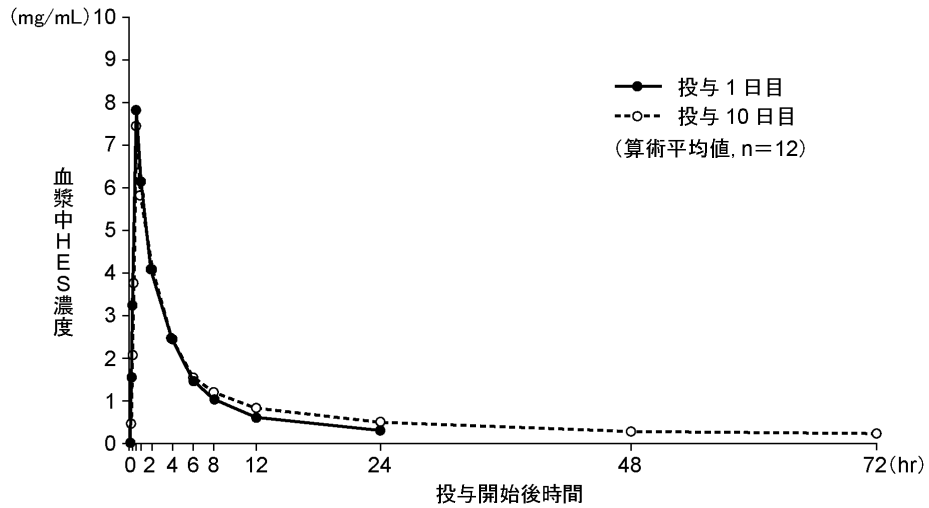
6% HES 130/0.4 の単回静脈内投与における血漿中 HES 濃度の推移

##### ②反復投与試験（外国人データ）（試験番号 2；参考資料）<sup>4)</sup>

外国人健康成人男子 12 例に、10% HES 130/0.4<sup>※</sup> 500 mL を 10 日間反復静脈内投与した。第 1 日の半減期は 1.21 時間（ $\alpha$ 相）及び 7.1 時間（ $\beta$ 相）、また第 10 日の半減期は投与開始後 24 時間までを評価した場合 1.06 時間（ $\alpha$ 相）及び 11.1 時間（ $\beta$ 相）であった。第 1 日と第 10 日の  $AUC^{\dagger}$  はそれぞれ 33.0 mg・hr/mL 及び 36.0 mg・hr/mL、総血漿クリアランスはそれぞれ 23.9 mL/min 及び 22.0 mL/min であり、同様であった。

※国内未承認（本剤は 6% の製剤である）

$\dagger AUC$ ：投与 1 日目は  $AUC_{0-inf}$ 、10 日目は  $AUC_{ss}$ （定常状態における  $AUC$ ）の値を示した。

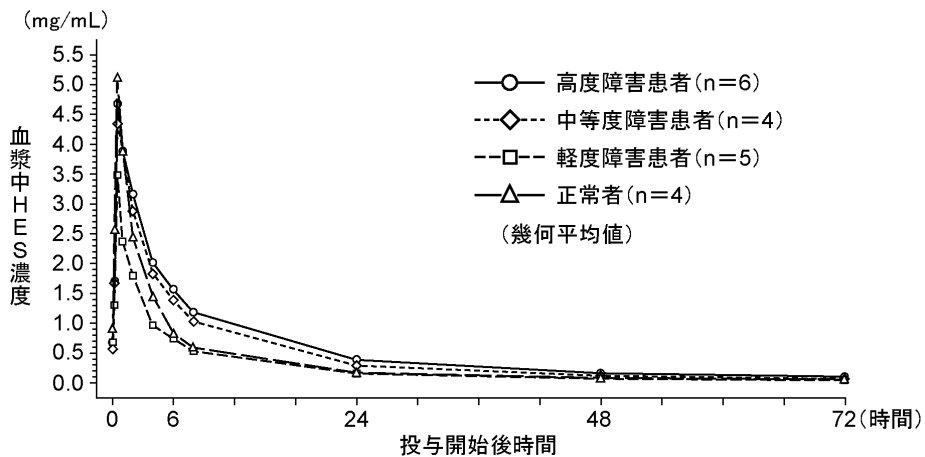


10% HES 130/0.4 の反復静脈内投与における血漿中 HES 濃度の推移

## 2) 腎機能障害を有する患者における薬物動態

腎機能障害患者における薬物動態及び忍容性（外国人データ）（試験番号 8；参考資料）<sup>8)</sup>

軽度から高度の外国人腎機能障害患者\*を含む 19 例を対象に、本剤 500 mL を 30 分間かけて静脈内投与した。腎機能障害の程度に伴って  $AUC_{0-inf}$  は緩やかに増加したが、 $C_{max}$  及び終末期における消失半減期は影響されなかった。



腎機能障害患者に 6% HES 130/0.4 を投与した後の血漿中 HES 濃度の推移

\* 投与前のクレアチニンクリアランスにより、被験者を高度障害（15 以上 30 mL/min 未満）、中等度障害（30 以上 50 mL/min 未満）、軽度障害（50 以上 80 mL/min 未満）及び正常（80 以上 120 mL/min 未満）の 4 つの階層に分けた。

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

## 1) 食事の影響

該当しない

## 2) 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

0.0657/hr (日本人健康成人男性、本剤 500 mL 30 分間点静脈内投与)<sup>3)</sup>

## (5) クリアランス

1.1433L/hr (日本人健康成人男性、本剤 500 mL 30 分間静脈内投与)<sup>3)</sup>

## (6) 分布容積

12.947L (日本人健康成人男性、本剤 500mL 30 分間静脈内投与)<sup>3)</sup>

## (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

該当しない (静注のため)

## 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

該当資料なし

<参考>

SD 系雌性ラットに <sup>14</sup>C 標識した 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>を 0.7 g/kg/day の投与量で 18 日間反復静脈内投与した。最終投与後 3 日目の肝臓には投与放射能の 1.086%、腎臓には 0.111%、カーカスには 3.032%が存在し、体内残存率は 4.323%であった。最終投与後 52 日目の体内残存率は 0.645%に低下した<sup>12)</sup>。

※：国内未承認 (本剤は 6%の製剤である)

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ヒトにおいて HES 130/0.4 は速やかに血漿  $\alpha$ -アミラーゼで分解されて、より低分子となる。

日本人健康成人男子 12 例に本剤 500 mL を 30 分間静脈内投与した。本剤に含まれる HES 130/0.4 の平均分子量は 130 kDa であったが、血漿中 HES の平均分子量は減少した（投与開始後 5 分で  $71.8 \pm 6.3$  kDa、48 時間で  $79.0 \pm 6.6$  kDa）。本剤の投与開始後 5 分から 48 時間までの血漿中 HES の平均分子量はほぼ一定で、約 65.2~80.2 kDa であった<sup>3)</sup>。

## (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

該当しない

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

HES の排泄は主に腎を介する。

## (2) 排泄率

日本人健康成人男子 12 例に本剤 500 mL を 30 分間かけて静脈内投与した場合、投与開始後 72 時間の HES の累積尿中排泄量は 17.65 g であり、投与量の 59.4% が尿中に排泄された。尿中排泄量の 95% 以上が投与開始後 24 時間以内に排泄された<sup>3)</sup>。

(参考：外国人データ)

軽度から高度の腎機能障害患者において本剤 500 mL を 30 分間かけて静脈内投与した場合、尿中排泄率は正常者から中等度障害患者では 59% であったが、高度障害患者では 51% であった。正常者及び軽度障害患者では投与開始後 24 時間でほぼ全ての HES が腎排泄された<sup>8)</sup>。

## (3) 排泄速度

該当資料なし

## 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

該当しない

## 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】

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（「15. その他の注意」の項参照）。

#### （解説）

重症敗血症患者を対象として海外で実施された無作為化試験において、HES 130/0.42（国内未承認、ポテトスターチを原料としており、トウモロコシデンプンを原料とした本剤とは異なる製剤）が用いられた群では、酢酸リンゲル液が用いられた群と比較して、投与後90日時点での死亡リスクが増加し、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>13)</sup>。また、敗血症患者を含むICUの入院患者を対象とした無作為化試験において、本剤が用いられた群では、生理食塩液が用いられた群と比較して、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>14)</sup>。以上のことから、重症敗血症患者等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下に本剤を用いる際の注意喚起として設定した。

### 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) 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。]

#### （解説）

本剤投与による循環血液量の増加により、水分の過負荷となり、肺水腫、うっ血性心不全の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。]

#### （解説）

本剤はそのほとんどが腎より排泄されるが、腎機能障害を来している患者は、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。]

#### （解説）

本剤はそのほとんどが腎より排泄されるが、本患者では水分、電解質の調節機能が低下していることから、本剤の排泄が遅れるおそれがある。

(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。]

#### （解説）

HES は止血凝固系に影響を及ぼすことが知られており、止血が完成していない患者への本剤の投与は、出血を助長するおそれがある。

(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。]

#### （解説）

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のある患者

#### （解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症状を発現するおそれがある。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

## 4. 用法及び用量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

## 5. 慎重投与内容とその理由

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。]

(解説)

本剤投与により水分過負荷となり、心不全の症状を悪化させるおそれがあることから、患者の状態を観察しながら、慎重に投与する必要がある。

(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。]

(解説)

本患者では水分、電解質の調節機能が低下していることから、本剤を投与すると、水分、電解質の過負荷に陥りやすく、腎機能が更に悪化するおそれがある<sup>15)</sup>。また、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験では、HESの蓄積等に起因すると考えられる腎尿細管上皮細胞の空胞化が用量依存的に認められている。以上のことから、腎障害のある患者に本剤を投与する際は、患者の状態を観察しながら、慎重に投与する必要がある。

(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。]

(解説)

HES製剤は血管内皮細胞からの von Willebrand 因子 (vWF) 遊離を阻害し、血小板凝固第Ⅷ因子を低下させ、さらに、Ⅷ/vWF 複合体低下は血小板表面の受容体を介して血小板粘着能、凝集能を抑制するため、血小板機能にも影響を及ぼすと考えられている<sup>16)</sup>。

HES製剤の血液凝固への影響は、既承認 HES製剤においても注意喚起されている。本剤の第Ⅲ相二重盲検比較試験（試験番号 4）<sup>1)</sup>では、血液凝固第Ⅷ因子活性や vWF 抗原の回復が既存の HES製剤と同等であることが示されている。本剤投与により凝固能の低下が認められており、この影響は本剤と HES 70/0.5 で同等と考えられている。

したがって、出血傾向のある患者への本剤の投与は、出血傾向を更に促進するおそれがあるため、慎重に投与する必要がある。過剰投与による出血傾向が生じた場合は、新鮮凍結血漿が有効である<sup>16)</sup>。

(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。（「6. 重要な基本的注意」の項参照）。]

(解説)

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の(3)」の項参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) アナフィラキシー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。

(解説)

本剤の成分によりアナフィラキシーが起こることがあるため、投与開始時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。

(解説)

本剤を用いた臨床試験において、HES の組織残留性は確認していないが、SD 系雌性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識した 10% HES 130/0.4（国内未承認）を 0.7 g/kg/日 で 18 日間反復投与したところ、最終投与後 3 日目の肝臓には投与放射能の 1.086%、腎臓には 0.111%、カーカスには 3.032% が存在し、体内残存率は 4.323% であった。最終投与後 52 日目の体内残存率は 0.645% に低下した<sup>12)</sup>（「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (5) その他の組織への移行性」の項参照）。6% HES 130/0.4 製剤である本剤でも、大量投与により同様の組織残留性が考えられることから、投与量は必要最小限にとどめる必要がある。

(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。

(解説)

本剤の高用量投与では、希釈効果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相応する希釈及びヘマトクリット値の減少が見られることがある。また、本剤の高用量投与により、血液希釈による影響を上回る血液凝固障害が起こることがある。そのため、本剤投与時には、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必要がある。

(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。

(解説)

HES 製剤に関連する一般的な注意事項として記載した。（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (5)」の項参照）

(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ので、腎機能を定期的に観察すること。

(解説)

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ことは HES 製剤に共通に懸念される事項なので、投与後腎機能を定期的に観察することとした（「1. 警告内容とその理由」の項参照）。

(6) 血清電解質をモニターすること。

(解説)

成人及び小児を対象とした本剤の臨床試験において、血中ナトリウム量の減少及び増加、血中クロールの増加がみられた。本剤はナトリウムイオン及びクロールイオン 154mEq/L を配合していることから、投与にあたっては血清電解質のモニターを行うなど、血清電解質の異常変動に注意が必要である。

## 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、適切な処置を行うこと。	機序不明

（解説）

本剤とアミノ糖系抗生物質との相互作用について、機序はわかっていないが、類似薬の添付文書には「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」と記載されている。

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

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。

（解説）

2 件の国内第Ⅲ相試験及び 2 件の外国臨床試験における副作用発現状況（「8. 副作用（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」）に基づき記載した。

## (2) 重大な副作用と初期症状

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。

（解説）

本剤の国内の臨床試験においてショック、アナフィラキシーは報告されていないが、海外において本剤の成分によりアナフィラキシーショックの発現が報告されていることから記載した。

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。

（解説）

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（5）」の項参照



## (3) その他の副作用

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
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

(解説)

2 件の国内第Ⅲ相試験及び 2 件の外国臨床試験における副作用発現状況を頻度別に記載した。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

[2 件の国内第Ⅲ相試験及び 2 件の外国臨床試験における副作用発現状況（臨床検査値異常を含む）]

器官別大分類 症例数		成人患者 (147 例)	小児患者 (5 例)	合計 (152 例)
副作用発現例数 (%)		20 (13.6)	5 (100.0)	25 (16.4)
血液及びリンパ系障害	貧血 NOS	1 (<1)	0	1 (<1)
血管障害	創傷障害	1 (<1)	0	1 (<1)
臨床検査	血清アミラーゼ増加	14 (9.5)	2 (40.0)	16 (10.5)
	血中カリウム減少	1 (<1)	0	1 (<1)
	血中クロール増加	0	5 (100.0)	5 (3.3)
	血中ナトリウム減少	0	1 (20.0)	1 (<1)
	血中クレアチニン増加	1 (<1)	0	1 (<1)
	血中ナトリウム増加	0	4 (80.0)	4 (2.6)
	赤血球減少	1 (<1)	0	1 (<1)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (<1)	0	1 (<1)
	プロトロンビン時間延長	1 (<1)	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	呼吸不全	1 (<1)	0	1 (<1)
傷害、中毒及び処置合併症	処置後出血	1 (<1)	0	1 (<1)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)

(承認時までの臨床成績の集計)

NOS : Not other specified (他に特定されない)

根拠となった各試験の例数：第Ⅲ相二重盲検比較試験 (31 例)、第Ⅲ相非盲検試験 (20 例)、海外臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験 (フランス) (52 例)、海外臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験 (米国) (49 例)

## (5) 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

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

(6) 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者

(解説)

医薬品全般に対する一般的な注意事項として記載した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤及び本剤の成分については「IV. 製剤に関する項 2. 製剤の組成」参照。

## 【使用上の注意】8. 副作用（2）重大な副作用と初期症状

1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー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。

(解説)

本剤の国内の臨床試験においてショック、アナフィラキシーは報告されていないが、海外において本剤の成分によりアナフィラキシーショックの発現が報告されている。

## 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。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、副作用が発現しやすくなると考えられているため、患者の状態を十分に観察しながら減量するなど、慎重に投与すること。

## 10. 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。〕

(解説)

妊娠初期における本剤の曝露に関する臨床データは得られていない。そのため、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、本剤投与による利益が胎児に対するリスクを上回ると考えられる場合にのみ本剤の投与を検討すること。

(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。〕

(解説)

現在のところ、授乳婦における本剤の使用に関する臨床データは得られておらず、本剤のヒト乳汁中への移行については不明である。そのため、授乳中の婦人には投与しないことが望ましく、本剤を投与する場合は、授乳を中止させる必要がある。

## 11. 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 $16 \pm 9$  mL/kgであった<sup>9)</sup>。

(解説)

国内において、低出生体重児、新生児を対象とした本剤の臨床試験を実施していないため、安全性は確立していない。海外において、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、無作為化比較試験（試験番号9<sup>9)</sup>）が行われた。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を対象とした。本剤群（41例）の総投与量の平均値は、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であった。安全性については、本剤群及びアルブミン群のいずれも術中に認めら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、本剤群及びアルブミン群のいずれも術中に低下が認められたものの手術終了時、術後4～6時間又は術後翌日にはベースラインに回復し、投与中に臨床的に問題とな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）であった<sup>9)</sup>。

## 12. 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。

（解説）

第Ⅲ非盲検試験（試験番号 5）<sup>2)</sup>において、成人患者で最も発現割合が高い有害事象として血清アミラーゼ増加 46.7%（7/15 例）が認められている。

HES 製剤の投与後には、 $\alpha$ -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は緩徐であるため、血清アミラーゼ値が増加することが一般的に知られているが、この一過性の血清アミラーゼ値の増加は、膵臓の機能障害とは関係しないため、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）の検査を併せて行う必要がある。

## 13. 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。

（解説）

肺水腫等が認められる患者に本剤を投与すると、細胞外液量が過剰となり、肺水腫等を更に悪化させるおそれがあるため、患者の症状を十分に観察しながら、必要に応じて利尿剤を投与するなど、慎重に投与する必要がある。

## 14. 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。

（解説）

残液は無菌性が担保されておらず、使用することで感染のリスクが増大するおそれがある。

(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。

（解説）

投与期間については、既承認の HES 製剤と同様に、本剤の組織残留性を考慮して、投与期間は循環血液量減少、血行動態及び血液希釈の状況に応じて適切に投与すること。

## 15. 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>13)</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>14)</sup>（「警告」の項参照）。

（解説）

海外における大規模試験の結果より設定した。（「1. 警告内容とその理由」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>17)</sup>。

（解説）

海外のメタアナリシスを用いた論文において、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>17)</sup>。このメタアナリシスでは、HES 450/0.7 とアルブミンを比較した試験 9 報、HES 200/0.5 とアルブミンを比較した試験 6 報、HES 200/0.5 と HES 130/0.4 を比較した試験 4 報が評価された（ただし、HES 130/0.4 とアルブミンを比較した試験は見つからなかった）。主要評価項目は心肺バイパス後 24 時間の総出血量、副次評価項目は心肺バイパス後 24 時間の出血による再手術及び血液製剤使用であった。

HES 450/0.7 とアルブミンを比較した試験と、HES 200/0.5 とアルブミンを比較した試験に重みづけして

集計した解析では、HES 製剤（HES 450/0.7 と HES 200/0.5）はアルブミンと比較して、輸血が必要となる術後出血を 33.3%増加させた（95%信頼区間 18.2 ; 48.3、 $P<0.001$ ）。

HES 製剤（HES 450/0.7 と HES 200/0.5）のアルブミンと比べた、出血による再手術の相対リスクは 2.24（95%信頼区間 1.14 ; 4.40、 $P=0.020$ ）との結果が得られた。

HES 製剤の分子量により出血傾向に差があるとの結論にはいたらず、HES 製剤はアルブミンを使用した場合と比較して、術後出血及び出血による再手術のリスクが高くなる恐れがあることから記載した。

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

#### (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

<参考>

ヒト血液を用いて 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>の溶血性について検討した結果、溶血性は認められなかった<sup>18)</sup>。  
(*in vitro*)

※国内未承認（本剤は 6%の製剤である）

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

SD 系雄ラットに生理食塩液で調製した 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup> 9 g/kg(90mL/kg に相当) を 3 時間かけて単回静脈内持続投与した結果、投与手技に関連した四肢の浮腫が観察された以外に立毛と  $\alpha$ -アミラーゼの一時的な高値が認められた。死亡は認められず概略の致死量は 9 g/kg 以上であった<sup>19)</sup>。

※本剤は 6%の製剤である

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

ラット 13 週間反復投与毒性試験、イヌ 13 週間反復投与毒性試験<sup>19)</sup>

SD 系ラット（雌雄）又はイヌ（雌雄）に、生理食塩液で調製した 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>を 1 日 1 回 3 時間かけて 13 週間反復静脈内投与した。投与量は 6 及び 9 g/kg/日（60 及び 90 mL/kg/日に相当）とした。観察項目、血液及び尿検査における各種パラメータの変動並びに病理組織学的検査などにおいて所見が認められた。いずれの所見も、正常血液量の動物にコロイド特性を持つ HES 130/0.4 を大量投与したことによる血液希釈及び増量並びに HES の蓄積などに関連したものであり、回復性を示した。無毒性量は 9 g/kg/日以上であり、少なくとも最大臨床用量の 3 倍以上であった。

※本剤は 6%の製剤である

#### (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）<sup>19)</sup>

Cr1 : CD(SD)雄ラットに生理食塩液で調製した 10%HES 130/0.4<sup>\*</sup>を交配前 4 週間から交配後 3 週間、雌ラットに交配前 2 週間から妊娠 7 日まで反復静脈内投与し検討した結果、生殖能及び初期胚発生への影響は示唆されなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験<sup>19)</sup>① ラット胚・胎児発生に関する試験（ラット）<sup>19)</sup>

Mol：SPRD 系妊娠ラットに生理食塩液で調製した 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>を妊娠 6 日から 17 日まで 1 日 1 回、12 日間反復静脈内投与検討した結果、催奇形性は認められなかった。

② ウサギ胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）<sup>19)</sup>

Himalayan 妊娠ウサギに生理食塩液で調製した 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>を妊娠 6 日から 20 日まで 1 日 1 回、15 日間反復静脈内投与し検討した結果、催奇形性は認められなかった。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（ラット）<sup>19)</sup>

SD 系妊娠ラットに生理食塩液で調製した 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>を妊娠 6 日から授乳期終了（哺育 21 日）まで 1 日 1 回反復静脈内投与し検討した結果、催奇形性は認められなかった。

※本剤は 6%の製剤である

## (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

<参考>

## 1) 遺伝毒性試験

① *in vitro* 試験<sup>19)</sup>

10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>において *Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験、V79 細胞を用いた *HGPRT* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験において結果は陰性であった。

② *in vivo* 試験（ラット）<sup>19)</sup>

ラット骨髄細胞を用いた 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>の *in vivo* 染色体異常試験において結果は陰性であった。

## 2) 抗原性試験

モルモットを 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>の反復腹腔内投与により感作し、その後、静脈内投与により惹起し抗原性を検討した結果、10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>に抗原性は認められなかった。

## 3) 皮膚感作性試験

モルモットを用いた maximization 試験を Magnusson and Kligman の方法に従い実施した結果、10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>に皮膚感作性は認められなかった。

## 4) 局所刺激性試験

ウサギに生理食塩液で調製した 10% HES 130/0.4<sup>\*</sup>を静脈内、動脈内、筋肉内、皮下及び静脈周囲内投与したときの局所刺激性を検討した結果、病理組織学的検査において投薬に関連した局所所見は観察されず、全ての投与経路で良好な局所忍容性を示した。

※国内未承認（本剤は 6%の製剤である）

## 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<sup>注)</sup>

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 130000

### 2. 有効期間又は使用期限

販売名	容 器	使用期限	備 考
ボルベン輸液 6%	ソフトバッグ入り	3 年	安定性試験結果に基づく

### 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

- ① 包装内に水滴が認められるものや内容液が着色又は混濁しているものは使用しないこと。
- ② 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。
- ③ 開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。

#### (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）

- ① 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。
- ② 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。

#### (3) 調剤時の留意点について

注射針はゴム栓の○印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。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

ボルベン輸液 6% 500mL 20 袋 ソフトバッグ入り

## 7. 容器の材質

販売名	容 量	容 器	外 袋
ボルベン輸液 6%	500mL	口部シール：PP、PET バッグ：PE、ゴム	PE

PE：ポリエチレン、PP：ポリプロピレン、PET：ポリエチレンテレフタレート

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：サリンヘス輸液 6%（フレゼニウス カービ ジャパン＝大塚製薬工場＝大塚製薬）  
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）

## 9. 国際誕生年月日

1999年6月（ドイツ）

## 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
ボルベン輸液 6%	2013年3月25日	22500AMX00876

## 11. 薬価基準収載年月日

2013年5月24日

## 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

2013年3月25日～2021年3月24日（8年）

## 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
ボルベン輸液 6%	500mL ソフト バッグ入り	122504401	3319408A1020	622250401

## 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)：社内資料 (臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験)
- 2) Morioka N. et al. : O J Anes. 2013 ; **3** : 326-337
- 3) Yamakage M. et al. : J Anesth. 2012 ; **26** (6) : 851-857
- 4) Waitzinger J. et al. : Drugs R&D 2003 ; **4** (3) : 149-157
- 5) Waitzinger J. et al. : Clin Drug invest 1999 ; **17** (2) : 119-125
- 6) Gandhi SD. et al. : Anesthesiology 2007 ; **106** (6) : 1120-1127
- 7) Langeron O. et al. : Anesth Analg. 2001 ; **92** (4) : 855-862
- 8) Junghheinrich C. et al. : Anesth Analg. 2002 ; **95** (3) : 544-551
- 9) Standl T. et al. : Eur J Anaesthesiol. 2008 ; **25** (6) : 437-445
- 10) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料 (薬効薬理)
- 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 (薬物動態)
- 13) Perner A. et al. : N Engl J Med. 2012 ; **367** (2) : 124-134
- 14) Myburgh JA. et al. : N Engl J Med. 2012 ; **367** (20) : 1901-1911
- 15) 鈴木民子, 他 : Medical Practice 1990 ; **7** (臨時増刊) : 232-237
- 16) 小堀正雄 : 日本輸血学会雑誌 2003 ; **49** (6) : 741-748
- 17) Navickis RJ. et al. : J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 ; **144** : 223
- 18) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料 (非臨床試験)
- 19) フレゼニウス カービ ジャパン(株)：社内資料 (毒性試験)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

HES 130/0.4 は 1999 年 6 月にドイツで初めて承認を取得し、その後、当時の EU 加盟国 15 カ国に加えて、世界 75 カ国以上 [アジア諸国 (中国、韓国及び台湾など)、オーストラリア及びカナダを含む] において製造販売承認を取得した。

米国での販売承認は 2007 年 12 月に取得した。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

**【効能又は効果】** 循環血液量の維持

**【用法及び用量】** 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。

承認国	承認取得年月日	効能又は効果	用法及び用量
米国	2007 年 12 月 27 日	循環血液量減少の治療及び <u>予防</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 日の投与量及び投与速度は、患者の出血量、血行動態及び血液希釈の程度に応じて調節すること。</li> <li>1 日最大投与量は 50mL/kg とする。</li> <li>アナフィラキシー様反応が起こる可能性があるため、ゆっくりと投与すること。</li> <li>小児における投与については処方情報を参照すること。</li> </ul>
英国	2000 年 7 月 25 日	循環血液量減少の治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>静脈内投与する。</li> <li><u>HES の使用は蘇生の初期に限定し、24 時間以内とする。</u></li> <li>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。</li> <li>1 日最大投与量は 1 日 30 mL/kg とする。</li> <li>投与期間は、血液量の減少、血圧、血液希釈の程度による。</li> </ul>
ドイツ	1999 年 6 月 22 日	循環血液量減少の治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>静脈内投与する。</li> <li><u>HES の使用は蘇生の初期に限定し、24 時間以内とする。</u></li> <li>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。</li> <li>1 日の投与量及び投与速度は、患者の出血量、血行動態の回復あるいは維持及び血液希釈の程度に応じて調節すること。</li> <li>1 日最大投与量は 1 日 30 mL/kg とする。</li> </ul>

ただし、\_\_部については、日本の承認事項と異なる。

2. 海外における臨床支援情報

米国 FDA Pregnancy category : C

参考：分類の概要

Category C

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and wellcontrolled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

