

## ボルベン輸液 6% に関する資料

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

本資料に記載された情報に関わる権利及び内容についての責任はフレゼニウス  
カービ ジャパン株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に  
本資料を利用することはできません。

### 1.1.1 第1部(モジュール1)を含む申請資料の目次

---

#### 第1部 資料概要 目次

- 1 1.4 特許状況
- 2 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
- 3 1.6 外国における使用状況等に関する資料
- 4 1.7 同種同効品一覧表
- 5 1.8 添付文書案
- 6 1.9 一般的名称に係る文書
- 7 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
- 8 1.12 添付資料一覧

# ヒドロキシエチルデンプン 130000 ボルベン輸液 6%

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び  
添付文書に関する情報

## 1.4 特許状況

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

1.4 特許状況



ヒドロキシエチルデンプン 130000  
ボルベン輸液 6%

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び  
添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

### 目次

1.5.	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	6
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	6
1.5.1.1	はじめに.....	6
1.5.1.2	代用血漿剤としてのHES製剤の臨床使用.....	6
1.5.1.3	HES製剤の一般特性.....	7
1.5.1.3.1	薬理学的特性.....	7
1.5.1.3.2	臨床的特性.....	8
1.5.1.3.3	HES 130/0.4 の特徴.....	8
1.5.2	開発の経緯.....	9
1.5.2.1	品質に関する試験.....	9
1.5.2.2	非臨床に関する試験.....	9
1.5.2.2.1	効力を裏付ける試験.....	9
1.5.2.2.2	安全性薬理試験.....	9
1.5.2.2.3	非臨床薬物動態試験.....	9
1.5.2.2.4	毒性試験.....	10
1.5.2.3	外国における臨床開発.....	10
1.5.2.4	本邦における臨床開発.....	11
1.5.2.4.1	第I相試験（単回投与薬物動態試験：HS-13-01-JP試験、5.3.3.1.1項）.....	11
1.5.2.4.2	医薬品第II相試験終了後相談.....	11
1.5.2.4.3	第III相試験（二重盲検比較試験：HS-13-02-JP試験、5.3.5.1.1項）.....	11
1.5.2.4.4	第III相試験（オープン試験：HE06-008-CP3試験、5.3.5.2.1項）.....	12
1.5.2.4.5	医薬品申請前相談.....	12
1.5.2.5	開発の経緯図.....	12
1.5.3	臨床試験成績からみたHES 130/0.4 の特徴及び臨床的位置づけ.....	15
1.5.4	承認申請に用いた臨床データパッケージ.....	15
1.5.5	参考文献.....	17

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

表一覧

表 1.5- 1 申請効能・効果及び用法・用量案 ..... 16

---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

図一覧

図 1.5-1 HES 130/0.4 の開発の経緯..... 13

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

### 略語一覧及び語句の定義

略語	日本語	英語
HES	ヒドロキシエチルデンプン	Hydroxyethyl Starch
kDa	キロダルトン	Kilodalton

## 1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

#### 1.5.1.1 はじめに

ヒドロキシエチルデンプン (Hydroxyethyl starch、HES) 製剤は、医療分野においては代用血漿剤としてよく知られた輸液製剤であり、約 40 年にわたり循環血液量減少の予防及び治療に対して世界中で使用されてきた。

HES 130/0.4 (本邦における販売名：ボルベン<sup>®</sup>輸液 6%) は、循環血液量補充療法に用いられる人工膠質液であり、トウモロコシデンプン誘導体である。トウモロコシデンプンは主としてグルコースポリマー (アミロペクチン) から構成されており、 $\alpha$ -1,4 結合による主鎖に  $\alpha$ -1,6 結合による側鎖が結合した分枝構造を呈している。ボルベン<sup>®</sup>輸液 6% に含有される HES 130/0.4 は中程度の平均分子量を有し (130,000 ダルトン、Da)、ヒドロキシエチル基によるモル置換度が低く (0.4)、分子量分布の範囲が狭い。これらの特徴は、薬物動態、血漿増量効果及び血液希釈において好ましい効果をもたらす。ボルベン<sup>®</sup>輸液 6% に含有される HES の平均分子量及びモル置換度は HES 130/0.4 として示される。

HES製剤は補液として使用され、一般的な適応としては各種手術、外傷、火傷及び感染症 (敗血症など) が挙げられる。HES 130/0.4 などのHES製剤は循環血液量減少の予防として、すなわち循環血液量減少状態を呈する前や循環血液量減少に対する初期治療に引き続き、適正循環血液量を維持するために投与されることがある。膠質液投与による循環血液量減少の治療と適正循環血液量の維持 (循環血液量減少の予防) を厳密に切り離して考えることはできず、一連の処置である。患者は血行動態の回復のために循環血液量減少に対する治療として膠質液投与を受け、その後血行動態の安定化のための膠質液投与を受ける。適正循環血液量 (正常血液量) の維持は、虚血、臓器障害、ひいては死を回避する上で非常に重要である。さらに、HES製剤は成人及び小児の心臓手術時の体外循環における血液希釈液として、人工心肺装置及び貯血式自己血輸血や急速等容量性血液希釈などの自己血輸血の概念に基づき使用される。(Kasper et al. 2003<sup>1</sup>、Vanhoonacker et al. 2009<sup>2</sup>、Ooi et al. 2009<sup>3</sup>、Hanart et al. 2009<sup>4</sup>、Tiryakioglu et al. 2008<sup>5</sup>、Schramko et al. 2010<sup>6</sup>)。この他にも、臨床現場ではHES製剤は区域麻酔、例えば脊椎麻酔が適用される患者における麻酔に伴う低血圧の予防、すなわち相対的循環血液量減少に対しても使用されている。

等張性の膠質液は、          と同じような                    を有し、血管系の水分保持に寄与する水分結合能を有しており、適正循環血液量を維持する。

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 ヶ国に加えて、世界 75 ヶ国以上 [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。19    年    月から 20    年    月の間に、諸外国でおよそ 3450 万人の患者が本剤による治療を受けた。

#### 1.5.1.2 代用血漿剤としてのHES製剤の臨床使用

代用血漿剤の開発は、第一次世界大戦時に傷病兵に対する輸液治療の必要性から著しく発展した。その結果、今日臨床使用されている合成膠質物質であるゼラチン、デキストラン及び HES が開発、改良されてきた。

HES は工業用として 19    年より製造されていたが、代用血漿剤として実験的に用いられたのは 19    年になってからである。その後、HES はベトナム戦争での傷病兵の治療目的で広く臨床

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

使用された。それ以降、平均分子量、モル置換度及び C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比の異なる様々な HES 製剤が開発された。

HES 製剤の平均分子量は 70~670 kDa と広範囲にわたっている。HES 製剤は多分散系の輸液である。グルコース単位あたりに導入されたヒドロキシエチル基の平均値はモル置換度で規定され、その範囲は 0.4 (テトラスターチ) ~0.7 (ヘタスターチ) である。したがって、モル置換度が 0.4、0.5、0.6 の HES をそれぞれテトラスターチ、ペンタスターチ、ヘキサスターチと総称している。

HES 製剤は 2 つの数字、すなわちキロダルトン (kDa) を用いて表示される平均分子量及びモル置換度により識別される。HES 130/0.4 は、*in vitro* における平均分子量が 130 kDa、モル置換度が 0.4 の HES 製剤であることを表す。

現在、様々な HES 製剤が用いられている。HES 450/0.7\* (Lederer et al. 1985)<sup>7</sup> に代表される分子量及びモル置換度が比較的大きなヘタスターチが第 1 世代として、HES 70/0.5、HES 200/0.5 などに代表されるペンタスターチが第 2 世代として、さらに HES 130/0.4 に代表されるテトラスターチが第 3 世代として臨床使用されている。

本邦においては、1970 年代に人工膠質液が導入され、主に外傷や手術の際に血漿量増加を目的として使用されてきた。諸外国と比べ本邦で使用可能な人工膠質液は限られており、現在、本邦で市販され日常的に使用されている HES 製剤は HES 70/0.5 (販売名：ヘスパンダー<sup>®</sup>輸液及びサリンヘス<sup>®</sup>輸液 6%) のみである。

### 1.5.1.3 HES 製剤の一般特性

#### 1.5.1.3.1 薬理学的特性

上述したように、ほとんどの HES 製剤は、主としてグルコースポリマーであるアミロペクチンからなるトウモロコシデンプン誘導体である。天然のデンプンは不安定で、血清アミラーゼによって速やかに加水分解されるため、補液として用いることはできない。グルコースの水酸基をヒドロキシエチル基で置換することによりヒドロキシエチル化されたデンプン、すなわち HES が生成される。HES は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。ヒドロキシエチル基による置換はグルコースの 2、3 及び 6 位の 3 つの水酸基で可能である。

グルコース単位あたりのヒドロキシエチル基の割合はモル置換度として表される。この他のパラメータとしては置換パターン (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比) がある。モル置換度及び C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比は α-アミラーゼによる分解に影響するため、HES 製剤の薬物動態学的パラメータは主としてこの 2 つのパラメータにより決定される。モル置換度が小さいと α-アミラーゼにより分解されやすく、C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比が大きいと分解されにくい。代謝においては、モル置換度が C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比や平均分子量よりもはるかに重要な意味を持っている。

HES 製剤の血漿増量効果は循環血液中に保持されている浸透圧に対して有効な粒子数によって決まる。HES 製剤の分子量は静注後、アミラーゼにより分解され時間とともに小さくなる (生体内分子量) (Mishler 1982)<sup>8</sup>。腎排泄閾値 (45~60 kDa) を下回る分子量分画は腎排泄されて消失し、これを補填するためにより大きな分子量分画に属するフラグメントが分解され、浸透圧に対して有効な粒子が生成される。

\* HES 450/0.7 の実際の平均分子量は約 670 kDa であり (米国の添付文書参照)、これは過去の分子量の測定方法では一貫して分子量が過小評価されたことによる (Lederer ら、1985)。本申請資料 (1.5 項、2.5 項及び 2.7 項) では、HES 450/0.7 を用いる。

### 1.5.1.3.2 臨床的特性

HES製剤の投与は、優れたかつ持続的な血管内容量増加効果をもたらす有効な治療法であることが示されてきた。HES製剤は循環血液量減少の治療や適正循環血液量の維持における代用血漿剤として、世界中でますます使用されるようになった。これら製剤は、長期間にわたり室温保存が可能で、容易に使用でき、ウイルスや血漿輸血に関連する疾患の伝播のリスクがなく、比較的安価であるという利点がある。また、HES製剤は人工膠質液の中でもアナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応の発現が最も少なく (Laxenaire et al. 1994)<sup>9</sup>、世界中で最も多く使用されている人工膠質液である。

HES製剤投与による安全性上の問題、特に高分子量、高モル置換度のHES製剤投与では、血液凝固系に対する影響、血液学的パラメータの変動、 $\alpha$ -アミラーゼ増加、そう痒症の発現、免疫系及び腎機能に対する影響などが一般的によく知られている。しかし、ペントスターチなどの従来のHES製剤と比較してHES 130/0.4ではいくつかの利点[反復投与後でさえ血漿中の蓄積を認めない (Waitzinger et al. 2003)<sup>10</sup>、組織への蓄積が著しく少ない (Leuschner et al. 2003)<sup>11</sup>、血液凝固系への影響が著しく小さい (Kozek-Langenecker et al. 2008)<sup>12</sup>]がある。

### 1.5.1.3.3 HES 130/0.4 の特徴

新たなHES製剤であるHES 130/0.4 (第3世代)の開発は、主に外国で臨床使用されているHES製剤 (ペントスターチであるHES 200/0.5やヘタスターチであるHES 450/0.7など)の優れた血漿増量効果を損なうことなく、安全性の向上を目指したものである。HES製剤投与後の安全性における最も大きな懸念は、血液凝固系に対する影響である。特にヘタスターチであるHES 450/0.7投与後に、血液凝固第VIII因子やvon Willebrand因子が血液希釈に起因する以上に大きく低下することは、出血性合併症、出血量の増加及び輸血の必要性和関連する。高分子量、高モル置換度のHESが血漿中に蓄積すると、これら血液凝固因子に影響を及ぼすと考えられ、高用量投与や反復投与が制限される (Treib et al. 1999)<sup>13</sup>。血漿中での蓄積や血液凝固因子への影響はモル置換度の小さいHES製剤ではあまり顕著ではない (Strauss et al. 2002)<sup>14</sup>。

新たなHES製剤であるHES 130/0.4は、外国で一般的に使用されているHES製剤と比較して低モル置換度、低分子量、分子量分布範囲が狭い製剤として設計された。既に得られているHES製剤の薬理学的な知見 (Mishler 1982)<sup>8</sup>に基づく、HES 130/0.4のこのような物理的・化学的特性は、外国で多く使用されている従来のHES製剤よりも血漿中半減期が短く、体内からの排泄が速やかという点につながる。HES 130/0.4の特徴として、優れたかつ持続的な血管内容量増加効果に加え以下のような点が挙げられる。

- 反復投与後も血漿中に蓄積しない
- 腎排泄が速やかである
- 組織での蓄積が低減されている

本邦で唯一使用可能なHES製剤であるヘスパンダー<sup>®</sup>輸液及びサリンヘス<sup>®</sup>輸液 6%の承認 1日最大投与量は、小児では体重kgあたり 10 mL、成人では体重kgあたり 20 mL、最大 1000 mLと制限されている。厚生労働省による平成 17 年 9 月付 (平成 21 年 2 月一部改訂)の「血液製剤の使用指針」(改定版)<sup>15</sup>では、1000 mLを超える膠質液投与が必要な場合はアルブミンの投与を考慮することとされている。アルブミンの使用に関しては、本邦への継続的供給についての懸念や高薬価などの問題点が指摘されている。加えて、アルブミンは血液製剤でありウイルス感染への潜在的リスクといった問題点もある。また、当初使用していた膠質液を途中で他の膠質液へ切り替

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

えることは望ましくないと考えられる。HES 130/0.4 はその優れた薬理学的特性により、高用量投与が可能であり、同時に考える望ましくない影響のリスクを低減した製剤である。また、高用量投与が可能であることは、別の膠質液への切り替えの必要性も低減される。

### 1.5.2 開発の経緯

#### 1.5.2.1 品質に関する試験

原薬及び製剤の物理的・化学的性質、規格及び試験方法については 1988 年から海外で検討された。その試験成績に基づき設定された外国における規格及び試験方法を本邦の記載要領に従って整備し、日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に従い、本邦における原薬及び製剤の規格及び試験方法を設定した。

また、原薬及び製剤の安定性試験はすべて外国で実施した。原薬については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施し、これらの試験結果に基づいて、原薬のリテスト期間は 36 箇月と設定した。製剤については長期保存試験、加速試験、光安定性試験及び苛酷試験を実施した。長期保存試験については現在実施中であり、申請時には 18 箇月までのデータを提示する。試験は 36 箇月まで継続する予定である。これまでに得られている安定性試験結果に基づいて、本剤の有効期間は暫定的に室温で 30 箇月とした。

なお、新医薬品の事前評価相談（品質）において、平成 22 年 10 月に品質に係る申請予定資料を提出し、新医薬品の事前評価相談を受けた。

#### 1.5.2.2 非臨床に関する試験

##### 1.5.2.2.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験として、HES 130/0.4 を用いてラットの出血性ショックモデルの生存率に対する影響並びに等容量性血液希釈後のイヌの血行動態及び血液学的パラメータに対する作用を検討した。

ラットの出血性ショックモデルにおける HES 130/0.4 の血行動態の回復効果は顕著であった。また、イヌにおける血液希釈後の血行動態パラメータの検討において血液希釈後 3 時間にわたり平均動脈圧に変化はみられなかった。

##### 1.5.2.2.2 安全性薬理試験

安全性薬理コアバッテリー試験は実施していないが、毒性試験の結果では、中枢神経系、心血管系及び呼吸系において臨床的に意義のある作用は示さなかった。

なお、安全性薬理試験として実施した溶血性試験で HES 130/0.4 は溶血性を示さなかった。

##### 1.5.2.2.3 非臨床薬物動態試験

ラットに 10% HES 130/0.4 を 3 時間単回静脈内投与し、HES 130/0.4 の血漿中からの消失特性を検討した。また、ラット及びイヌにおける薬物動態試験の目的は、反復投与での血漿中及び組織への蓄積性低減の観点から HES 130/0.4 の優れた特徴を示すことであり、ラット及びイヌに HES 130/0.4 を 13 週間反復投与した際の薬物動態について検討した。さらに、反復投与での組織

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

蓄積性は臨床的に重要な問題点であることから、ラットに 10%  $^{14}\text{C}$ -HES 130/0.4 又は 10%  $^{14}\text{C}$ -HES 200/0.5 を 18 日間静脈内投与し、組織蓄積性の比較試験を実施した。

ラット単回投与試験の結果、HES 130/0.4 は投与終了直後（投与開始 3 時間後）に最高血漿中濃度（16.70 mg/mL）を示し、消失半減期は 1.19 時間、 $\text{AUC}_{0-24}$  は 32.61 mg•h/mL であった。ラットでの消失半減期がヒト（消失半減期：12 時間）に比較して短いのは、 $\alpha$ -アミラーゼ活性の種差（ヒト血漿：68.8 U/L、ラット血漿：2459 U/L）によると推察された。

10% HES 130/0.4 をラット又はイヌに 1 日 3 時間静脈内投与を 13 週間反復投与した際、血漿中 HES 濃度は用量に依存して増加し、性差はみられなかった。また、イヌを用いた検討において、血漿中 HES 濃度に反復投与による上昇はみられなかった。

放射標識体を用いた分布試験では、HES 130/0.4 は組織及び血漿から HES 200/0.5 よりも速やかに消失し、また、HES 130/0.4 の組織への蓄積が低いことが確認された。

### 1.5.2.2.4 毒性試験

HES 130/0.4 の毒性試験には 10% HES 130/0.4 を使用した。一般毒性試験として、HES 130/0.4 の 3 時間持続投与によるラット単回投与毒性試験並びにラット及びイヌにおける 13 週間反復投与毒性試験を実施した。また、遺伝毒性試験として、*Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（HGPRT tests）、ヒト末梢リンパ球を用いた染色体異常試験並びにラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験を実施した。さらに、生殖発生毒性試験として、ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験並びにラットの出生前後の発育に及ぼす影響に関する試験を実施した。その他の毒性試験として、ウサギを用いた局所刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作試験及び抗原性試験を実施した。なお、がん原性試験は実施しなかった。

単回投与毒性試験で死亡例は認められなかった。

13 週間反復投与毒性試験でいずれの動物種においても変化が認められたが、これらは生理的に安定で平衡のとれた正常血液量の動物に高負荷となる高用量の多糖類が投与され、蓄積したことを反映していると考えられた。

いずれの遺伝毒性試験でも変異原性はみられなかった。

ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験では、投与と関連するような受胎能の異常は認められなかった。また、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験並びにラットの出生前後の発育に及ぼす影響に関する試験で催奇形性は認められなかった。

また、HES 130/0.4 はその他の毒性試験として実施した試験で、感作性及び免疫毒性に関して陰性の結果を示した。

結論として、毒性試験では臨床的意義のある所見は認められなかった。

なお、新医薬品の事前評価相談（非臨床：毒性、薬理、薬物動態）において、平成 22 年 9 月に毒性、薬理及び薬物動態に係る申請予定資料を提出し、新医薬品の事前評価相談を受けた。

### 1.5.2.3 外国における臨床開発

1994 年から欧州において健康被験者を対象とした第 I 相試験を開始した。また、1996 年以降、各種手術や疾患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、等容量性血液希釈/貯血式自己血輸血における臨床試験を実施した。1999 年にドイツで初めて製造販売承認を取得し、

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

2000年には相互認証手続きによりドイツでの承認をもとに当時のEU加盟国15カ国において製造販売承認を取得した。その後、欧州では2002年に1日最大用量を50 mL/kgとすることが、2004年に小児に対する適応が承認された。その間に、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。米国における製造販売承認は2007年12月に取得した。

欧州では上市以降、代用血漿剤としてのHES 130/0.4の有効性及び安全性が医師による臨床試験によってさらに確認されている。

### 1.5.2.4 本邦における臨床開発

本邦における臨床開発計画は、3試験から構成されており、以下にその概略を述べる。

#### 1.5.2.4.1 第I相試験（単回投与薬物動態試験：HS-13-01-JP試験、5.3.3.1.1項）

HES 130/0.4 500 mLを30分間単回点滴静注した時の薬物動態プロファイル及び安全性の検討が、日本人健康男性被験者12例を対象に20■年に実施された。これに先立ち、20■年■月及び20■年■月に実施された医薬品医療機器総合機構との対面助言において、本邦における臨床開発計画及び第I相試験の実施計画書が検討された。

本試験では、日本人健康男性被験者へのHES 130/0.4 500 mLの単回点滴静注において、安全性に問題はなく、忍容性は良好であることが確認された。本邦で実施された上記の第I相試験及びドイツで実施された第I相試験1試験の記述統計分析に基づき、日本人健康被験者と白人健康被験者の薬物動態学的プロファイルを比較した。その結果、血漿からの薬物消失、尿中排泄及び代謝に関するHES 130/0.4の薬物動態は、日本人及び白人健康被験者において同様であった。このことから、日本人患者におけるHES 130/0.4の体内からの薬物消失は白人患者と類似していると考えられた。

#### 1.5.2.4.2 医薬品第II相試験終了後相談

2009年1月の医薬品第II相試験終了後相談では、日本人成人患者においてHES 130/0.4とHES 70/0.5の有効性及び安全性を検討する第III相比較試験の概要が検討された。さらに、HES 130/0.4の外国での臨床経験及び推奨される1日最大投与量が50 mL/kgであることを考慮し、本邦においても1000 mLを超える膠質液の投与が必要となる日本人患者を対象とした臨床試験の実施を検討するよう助言を受けた。また、承認申請を目的とした異なる年齢層の日本人患者におけるHES 130/0.4の有効性及び安全性を検討するため、医学専門家の助言に基づきオープン試験には小児及び成人患者を組み入れることとした。小児にも成人にも同じ製剤が使用されることから、このアプローチは適切であると考えた。

#### 1.5.2.4.3 第III相試験（二重盲検比較試験：HS-13-02-JP試験、5.3.5.1.1項）

第III相二重盲検比較試験では、待機的整形外科手術患者における術中期の循環血液量減少の治療及び循環血液量減少の予防について、HES 130/0.4又はHES 70/0.5を投与した際の有効性及び安全性を比較検討した。主要評価項目（術中期に投与された総膠質液量の平均値）の治験実施計画書に適合した（PP）解析集団においては、HES 130/0.4とHES 70/0.5の同等性を統計的に示すことはできなかった。PP解析において、膠質液量の最小二乗平均値は、HES 130/0.4群で984 mL、HES 70/0.5群で815 mL、HES 130/0.4群とHES 70/0.5群の差の95%信頼区間は[-96.3 mL；

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

434.6 mL] となり、[-250 mL ; 250 mL] とした同等性の範囲を超えた。

整形外科手術患者における HES 130/0.4 の 1000 mL までの投与の忍容性は良好であった。概して、HES 130/0.4 と HES 70/0.5 は同等に安全であると考えられた。

### 1.5.2.4.4 第III相試験（オープン試験：HE06-008-CP3 試験、5.3.5.2.1 項）

第 III 相オープン試験では、血行動態の回復及び維持、すなわち術中期の循環血液量減少に対する治療及び循環血液量減少の予防のために、成人及び小児患者が体重 kg あたり 50 mL までの HES 130/0.4 の投与を受けた。本試験の目的は、待機的外科大手術患者において、成人では 1000 mL 以上の、小児では 15 mL/kg 以上の出血が予想される患者における血行動態の回復及び維持に対する HES 130/0.4 の血漿増量効果及び安全性を評価することであった。HES 130/0.4 は成人及び小児患者ともに、予想されたとおり確実な血漿増量効果を示した。また HES 130/0.4 は成人及び小児の待機的外科大手術患者に対する体重 kg あたり 50 mL までの投与において安全性に問題はなく、忍容性は良好であることが示された。

### 1.5.2.4.5 医薬品申請前相談

20■年■月の医薬品申請前相談では、効能・効果案、用法・用量案及び臨床データパッケージ案の妥当性について機構の見解を求めた。臨床データパッケージ案に関しては、第 III 相二重盲検比較試験 [HS-13-02-JP 試験 (5.3.5.1.1 項)] における被験者の Per Protocol 解析対象集団の構成に関する議論がなされ、被験者の取扱いについて助言が得られた。

### 1.5.2.5 開発の経緯図

HES 130/0.4 の開発の経緯の概略を図 1.5- 1 に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

	試験		
ロ	物理的 化学的性質 及び規格		
ハ	安定性	原薬	
		製剤	
ニ	毒性	単回及び反復投 与毒性	
		生殖発生毒性 Segment I	
		生殖発生毒性 Segment II	
		生殖発生毒性 Segment III	
		抗原性	
		変異原性	
	その他 刺激性		
ホ	薬理	効力を裏付ける 試験	
ヘ	薬物動態 (吸収、分 布、代謝、 排泄)	動物	

図 1.5- 1 HES 130/0.4 の開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ト	臨床	第1相 外国	
		特別な集団における PK (腎機能障害) 外国	
		第I相 (HS-13-01-JP) 日本	
		第III相 (HS-13-02-JP) 日本	
		第III相 (HE06-008-CP3) 日本	
	循環血液量減少を 対象とした臨床試験 (外国)	第II/III相 EU	
	第III相 US		
	第I/IIIb/IV相 EU*		
			6 4 12

\* 承認取得後に実施した試験

ドイツ連邦医薬品医療機器  
庁による最初の承認取得

相互認証審査(DE/H/223/01)に  
よる EU 加盟国 15 カ国におい  
て承認取得

米国食品医薬品局  
より承認取得

図 1.5- 1

HES 130/0.4 の開発の経緯 (続き)

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

### 1.5.3 臨床試験成績からみたHES 130/0.4の特徴及び臨床的位置づけ

国内第 III 相二重盲検比較試験においては、主要評価項目（術中期に投与された総膠質液量の平均値）の PP 解析において、HES 130/0.4 の HES 70/0.5 との同等性を統計的に示すことはできなかったが、以下に示す評価資料とした外国臨床試験 2 試験では、HES 130/0.4 が旧世代の HES 製剤と比較して同等の有効性を有し、好ましい安全性プロファイルを示された。

- ・ HS-13-19-FR 試験 (5.3.5.1.3 項)
- ・ HS-13-30-US 試験 (5.3.5.1.4 項)

加えて、重要な参考資料とした 2 試験では、HES 130/0.4 が HES 200/0.5 と臨床的に同様な有効性を有し、好ましい安全性プロファイルを示された。

- ・ HS-13-13-DE 試験 (5.3.5.1.2 項)
- ・ HS-13-14-NL 試験 (5.3.5.1.5 項)

本申請において評価資料及び重要な参考資料とした外国で実施されたピボタル臨床試験 4 試験を基に、世界 75 ヶ国以上 [アジア諸国 (中国、韓国及び台湾など)、米国、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。

さらに国内第 III 相オープン試験では、日本人成人及び小児患者に最大 50 mL/kg の HES 130/0.4 を投与した場合でも、忍容性は良好であり、新たなあるいは未知の安全性に関する問題はなかったことが示された。50 mL/kg は、既存の HES 製剤である HES 70/0.5 の投与量上限である 20 mL/kg を超える用量である。

HES 130/0.4 が 1 日あたり 50 mL/kg まで安全かつ効果的に使用できることは、アルブミンの投与を考慮しなければならない状況を回避し、相対的にアルブミンの使用量を削減することにより医療経済学的なメリットにもつながる可能性がある好ましい特徴である。

様々な医療に関する議論の中で、海外で臨床使用が可能な新たな HES 製剤である HES 130/0.4 の本邦への導入が医師の間でも要望されている。HES 130/0.4 はその薬理学的特性が改善されており、ベネフィット-リスク比 (例えば、血漿増量効果が十分に継続する、腎排泄率が高い、血漿及び組織での蓄積が小さい、血液凝固系への影響が小さいなど) が既存の HES 製剤に比較して優れている。

### 1.5.4 承認申請に用いた臨床データパッケージ

臨床データパッケージとして計 28 試験、国内臨床試験 3 試験 [評価資料、HS-13-01-JP (5.3.3.1.1 項)、HS-13-02-JP (5.3.5.1.1 項)、HE06-008-CP3 (5.3.5.2.1 項)] 及び外国臨床試験 25 試験 (評価資料及び参考資料) を提示する。本申請では、外国臨床試験 25 試験のうち 2 試験 [HS-13-19-FR 試験 (5.3.5.1.3 項)、HS-13-30-US 試験 (5.3.5.1.4 項)] から得られた成績を評価資料とし、4 試験 [HS-13-13-DE 試験 (5.3.5.1.2 項)、HS-13-14-NL 試験 (5.3.5.1.5 項)、HE06-001-CP4 試験 (5.3.5.1.6 項)、HS-13-27-DE 試験 (5.3.5.1.7 項)] から得られた成績を重要な参考資料とした。

成人における整形外科手術及び冠動脈バイパス手術、小児における心臓手術及び非心臓手術を対象とした外国臨床試験 6 試験、すなわち評価資料とした 2 試験 [HS-13-19-FR 試験 (5.3.5.1.3 項)、HS-13-30-US 試験 (5.3.5.1.4 項)] 及び重要な参考資料とした 4 試験 [HS-13-13-DE 試験 (5.3.5.1.2

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

項)、HS-13-14-NL 試験 (5.3.5.1.5 項)、HE06-001-CP4 試験 (5.3.5.1.6 項)、HS-13-27-DE 試験 (5.3.5.1.7 項) ] では、HES 130/0.4 の有効性・安全性が評価された。

この他に、第 I 相外国臨床試験 5 試験 [HS-13-10-DE 試験 (5.3.3.1.2 項)、HS-13-11-DE 試験 (5.3.3.1.3 項)、HS-13-28-DE 試験 (5.3.3.3.1 項)、06-HE06-02 試験 (5.3.3.3.2 項)、DA277 試験 (5.3.4.1.1 項) ] 及び申請効能効果である循環血液量補充療法における HES 130/0.4 の有効性・安全性を検討した第 II 相から第 IV 相外国臨床試験 8 試験 [HS-13-12-DE 試験 (5.3.4.2.1 項)、HS-13-18-BE 試験 (5.3.4.2.2 項)、HS-13-21-DE 試験 (5.3.4.2.3 項)、HS-13-24-DE 試験 (5.3.5.1.8 項)、HS-13-25-CH 試験 (5.3.5.1.9 項)、HS-13-35-PL 試験 (5.3.5.1.10 項)、HS-13-36-FR 試験 (5.3.5.1.11 項)、07-HE06-03 試験 (5.3.5.1.12 項) ]、加えて循環血液量補充療法以外の適応症 (脳卒中や突発性難聴) を対象に本剤を長期間使用した場合の安全性を検討した外国臨床試験 4 試験 [脳卒中: HS-13-17-DE 試験 (5.3.5.4.3 項)、HS-13-23-DE 試験 (5.3.5.4.4 項)、突発性難聴: HS-13-26-EU 試験 (5.3.5.4.5 項)、HS-13-16-DE 試験 (5.3.5.4.6 項) ] が利用可能である。これら試験では、HES 130/0.4 は最長 10 日間投与された。さらに、臨床データパッケージには重症の敗血症患者を対象とした外国臨床試験 2 試験 [HS-13-22-DE 試験 (5.3.5.4.1 項)、06-HE06-01 試験 (5.3.5.4.2 項) ] が含まれている。

本臨床データパッケージに基づいた本剤の効能・効果及び用法・用量案を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 申請効能・効果及び用法・用量案

申請品目	HES 130/0.4
一般名及び販売名	ヒドロキシエチルデンプン 130000*、ボルベン®輸液 6%
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。

\*JAN の記載名は、ヒドロキシエチルデンプン (Hydroxyethylated starch) であり、分子量表示はされていない。

1.5.5 参考文献

- 1 Kasper SM, Meinert P, Kampe S, et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003; 99(1):42-7 (5.4.34 項)
- 2 Vanhoonacker J, Ongenaes M, Vanoverschelde H, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for cardiopulmonary bypass priming: the effects on postoperative bleeding and volume expansion needs after elective CABG. *Acta Anaesthesiol Belg* 2009; 60(2):91-7 (5.4.72 項)
- 3 Ooi JS, Ramzisham AR, Zamrin MD. Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17(4):368-72 (5.4.51 項)
- 4 Hanart C, Khalife M, De Villé A, et al. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med* 2009; 37(2):696-701 (5.4.27 項)
- 5 Tiryakioglu O, Yildiz G, Vural H, et al. Hydroxyethyl starch versus ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial). *J Cardiothorac Surg* 2008;3(1):45 (5.4.64 項)
- 6 Schramko AA, Suojäranta-Ylinen RT, Kuitunen AH, et al. Comparison of the effect of 6% hydroxyethyl starch and gelatin on cardiac and stroke volume index: a randomized, controlled trial after cardiac surgery. *Perfusion* 2010; 25(5):283-91. (5.4.57 項)
- 7 Lederer K, Huber C, Dunky M, et al. Studies on hydroxyethyl starch. Part I: Molecular characterization by size exclusion chromatography coupled with low-angle laser light scattering. *Arzneimittelforschung Drug Res.* 1985; 35(3):610-4 (5.4.40 項)
- 8 Mishler JM. *Pharmacology of hydroxyethyl starch*. New York: Oxford University Press, 1982:29-61 (5.4.46 項)
- 9 Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Reactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. Enquête prospective multicentrique française. [Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: frequency, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study] *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13(3):301-10 [French; English translation available] (5.4.39 項)
- 10 Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al. Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification. Pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy Volunteers. *Drugs R D* 2003; 4(3):149-57 (5.4.77 項)
- 11 Leuschner J, Opitz J, Winkler A, et al. Tissue storage of <sup>14</sup>C-labelled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. *Drugs R D* 2003; 4(6):331-8 (5.4.42 項)
- 12 Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, et al. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2008; 107(2):382-90 (5.4.37 項)
- 13 Treib J, Baron JF, Grauer MT, et al. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25(3):258-68 (5.4.66 項)
- 14 Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; 42(1):27-36 (5.4.61 項)
- 15 MHLW. Guideline for usage of blood products. 2005/9 (partially changed as of February 2009) [Japanese] 厚生労働省医薬食品局血液対策課. 血液製剤の使用指針 (改定版). 平成 17 年 9 月 (平成 21 年 2 月一部改正) (5.4.45 項)

ヒドロキシエチルデンプン 130000  
ボルベン輸液 6%

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び  
添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況に関する資料

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

### 目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料 .....	3
1.6.1	外国における承認状況 .....	3
1.6.2	外国の添付文書 .....	5
1.6.2.1	米国の添付文書（和訳） .....	6
1.6.2.2	英国の添付文書（和訳） .....	20
1.6.2.3	独国の添付文書（和訳） .....	26

別添 1：米国の添付文書（原文）

別添 2：英国の添付文書（原文）

別添 3：独国の添付文書（原文）

別添 4：企業中核データシート（CCDS）

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

#### 1.6.1 外国における承認状況

HES130/0.4 (6%) は販売名「Voluven® 6%」として、1999年ドイツで世界最初に承認され、2000年に欧州15カ国で承認された(Procedure No. DE/H/223/01)。その後、カナダ(2006年)、米国(2007年)を含む70カ国以上で承認されている。2011年3月現在の承認状況を表1.6-1に示す。

表 1.6-1 外国における承認状況

国例	登録日	登録番号
ドイツ	1999/06/22	42093.00.00
ドイツ	1999/08/26	45010.00.00
アイスランド	2000/05/24	IS-1/00/002/02
オランダ	2000/05/30	RVG 25169
デンマーク	2000/05/31	31342
スウェーデン	2000/06/16	16106
フィンランド	2000/06/19	MTnr 15390
スイス	2000/06/27	55093
オーストリア	2000/06/29	1-23687
アイルランド	2000/07/07	PA 566/20/1
ノルウェー	2000/07/11	NTr. 00-70
ルクセンブルク	2000/07/14	0452/00/06/0019
ベルギー	2000/07/17	1250 IS 114 F 12; 1250 IS 115 F 12; 1250 IS 116 F 12; 1250 IS 117 F 12; 1250 IS 120 F 12; 1250 IS 121 F 12
英国	2000/07/25	PL 08828/0145
ギリシア	2000/09/25	2587/25-9-2000
ベラルーシ	2000/10/04	4720/2000
イタリア	2000/10/20	034660
ポルトガル	2000/10/27	3369-089, -188, -287, -386, -485, -584, -683, -782, -881, -980
イスラエル	2001/02/15	1216030105
フランス	2001/04/04	355 603-4; 355 609-2
タイ	2001/05/31	2C 35/44
インド	2001/06/14	3137
スペイン	2001/06/21	64.001
チェコ共和国	2001/06/27	75/234/01-C
メキシコ	2001/08/28	390M96 SSA.IV
韓国	2001/09/06	Daejeon-31-5
チリ	2001/10/10	F-9088/01
バングラディシュ	2001/10/17	212-3653-2001
ロシア	2001/11/28	011-3371/01-2001
ニュージーランド	2002/03/12	TT50-6808
ハンガリー	2002/03/14	OGYT-T:8382/01, 8383/01, 8384/01, 8385/01, 8386/01, 8387/01
オマーン	2002/03/26	D03870A, D03870B
南アフリカ	2002/03/26	34/8.4/0417
ポーランド	2002/05/10	Wiad.Rej.Nr:9370
リトアニア	2002/07/10	02/7863/6
セルビア	2002/07/17	3/2-10-3703/3703/1

1.6 外国における使用状況等に関する資料

国例	登録日	登録番号
エストニア	2002/08/16	391102
アラブ首長国連邦	2002/08/27	RR 210/1
サウジアラビア	2002/09/04	02-149-269, 02-149-270, 02-149-271, 02-149-272
エジプト	2002/09/10	22260
スロベニア	2002/09/10	5363-I-478/02; 5363-I-61/06
ブルガリア	2002/10/11	20020810
レバノン	2002/11/21	974119
香港	2002/12/06	HK-50474
ルーマニア	2002/12/16	3032/2002/01-02-03-04-05-06-07-08-09-10-11
ベネズエラ	2002/12/19	EF-32.795
マレーシア	2002/12/26	MAL20031760X, MAL20031761X MAL20031759X
スロバキア	2003/02/05	76/0023/03-S
アルゼンチン	2003/04/01	50711
シンガポール	2003/05/16	SIN 12297P
ラトビア	2003/05/21	03-0177
バーレーン	2003/06/03	DRN-6153/03, DRN-6154/03
トルコ	2003/09/15	114/68
フィリピン	2003/12/01	DR-XY29184
ボスニア	2003/12/17	05-37-7516/03, 05-37-7517/03
ブラジル	2003/12/24	1.0041.0099
パナマ	2004/01/27	58495
コロンビア	2004/03/15	INVIMA 2004M-0003179
ヨルダン	2004/03/22	1M/2004
中国	2004/04/08	H20040262; H20040263; H20040264
ナミビア	2004/08	04/8.4/0317
スリランカ	2004/10/25	FR-022638
インドネシア	2004/12/14	DKI0481201249A1
ベトナム	2004/12/31	VN-9058-04
マケドニア	2005/01/10	15-10538/09, 15-10539/09
シリア	2005/01/10	
グルジア	2005/02/09	002268
クロアチア	2005/03/14	UP/I-530-09/09-02/365; 366
台湾	2005/06/22	024260
クウェート	2005/08/02	5161, 5162, 5163
ウルグアイ	2005/10/03	40074
ペルー	2005/10/27	E 17735
カナダ	2006/03/10	02278057
ウクライナ	2006/04/19	UA/4407/01/01
オーストラリア	2006/11/06	120358; 120359; 120361; 120276
イラン	2007/05/09	1228068942
米国	2007/12/27	BN 070012
ボツワナ	2008/04/02	BOTO801159
パレスチナ	2010/5/18	67/5552/500
キューバ	2010/10/08	M-10-160-B05

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

### 1.6.2 外国の添付文書

本剤の外国における添付文書の代表例として、米国、英国及び独国の添付文書の和訳を示す。また、それぞれの原文を企業中核データシート（CCDS）とともに別添として添付する。

### 1.6.2.1 米国の添付文書（和訳）

#### 製品情報概要（米国）

##### ボルベン®

（6%ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 の 0.9%塩化ナトリウム溶解注射剤）

##### 効能・効果

ボルベン®は、循環血液量減少の治療及び予防を目的とした代用血漿剤である。（1項）

##### 用法・用量

- ・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。（2項）
- ・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。（2.5.1項）
- ・小児における投与については処方情報を参照すること。（2.2項、8.4項）

##### 剤形・含量

500 mL freeflex®フレキシブルプラスチック製静注用袋。100 mL 中に 6g のヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 及び等張性塩化ナトリウムを含む注射剤（3項）

##### 禁忌

- ・ヒドロキシエチルデンプンに対する過敏症の既往のある患者（4項）
- ・肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者（4項）
- ・循環血液量減少と関連のない乏尿あるいは無尿を伴う腎不全の患者（4項）
- ・透析治療を受けている患者（4項）
- ・重度の高ナトリウム症あるいは重度の高クロール血症を有する患者（4項）
- ・頭蓋内出血を有する患者（4項）

##### 警告及び使用上の注意

- ・アナフィラキシー様反応及び過敏症反応（5.1項、6項）
- ・過量投与による水分過負荷を避け、特に心機能障害または腎機能障害のある患者に対しては、投与量を調節すること。（5.1項）
- ・重度の脱水がある場合は、まず晶質液を投与すること。（5.1項）
- ・重度の肝機能障害または出血障害を有する患者には慎重に投与すること。（5.1項）
- ・腎機能、体液バランス、及び血清電解質をモニターすること。（5.2項）
- ・血清アミラーゼ濃度の上昇により膵炎の診断に影響を与えることがある。（5.3項）
- ・高投与量では、血液成分の希釈を起こすことがある。（5.3項）

##### 副作用

アナフィラキシー様反応及び過敏症反応を引き起こすことがある。主な副作用として（発現率 >1%）は、そう痒症、血清アミラーゼ増加、血液希釈（結果として、凝固因子、血漿蛋白などの血液成分の希釈、及びヘマトクリット値の減少が起こることがある）。（6項）

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

副作用が疑われる症例については、Hospira Inc. at 1-800-441-4100 又は [ProductComplaintsPP@hospira.com](mailto:ProductComplaintsPP@hospira.com) (電子情報) 又は FDA (at 1-800-FDA-1088 or electronically at [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)) に報告すること。

### 相互作用

他の薬剤あるいは栄養剤との相互作用についての情報は、これまで得られていない。(7項)  
他の添加剤との安全性及び適合性に関しては、確立していない。

### 特別な患者群への使用

- ・小児への使用：個々の患者の必要量に合わせて投与量を調節すること。(2.2項、 8.4項)
- ・腎機能障害患者及び高齢者：8.6項を参照のこと。

改訂日：2010年2月23日

製品情報：目次

- 1 効能・効果
  - 2 用法・用量
    - 2.1 成人への投与
    - 2.2 小児への投与
    - 2.3 使用の手引き
  - 3 剤形及び含量
  - 4 禁忌
  - 5 警告及び使用上の注意
    - 5.1 重要な基本的注意
    - 5.2 モニタリング：臨床検査
    - 5.3 臨床検査への障害
  - 6 副作用
    - 6.1 副作用概要
    - 6.2 臨床試験における副作用
    - 6.3 市販後の使用経験
  - 7 相互作用
  - 8 特別な患者群への使用
    - 8.1 妊婦
    - 8.2 産婦
    - 8.3 授乳婦
    - 8.4 小児
    - 8.5 高齢者
    - 8.6 腎機能障害患者
  - 9 薬物乱用及び薬物依存
  - 10 過量投与
  - 11 組成・性状
  - 12 臨床薬理
    - 12.1 作用機序
    - 12.2 薬力学
    - 12.3 薬物動態
  - 13 非臨床毒性
    - 13.1 発がん性、変異原性、生殖障害、
    - 13.2 非臨床毒性及び非臨床薬理
      - 13.2.1 毒性
      - 13.2.2 薬理
  - 14 臨床試験
  - 15 参考文献
  - 16 包装、保管及び取扱い方法
  - 17 患者相談情報
- \*製品情報から除いた項目または小項目は記載していない

## 製品情報

### 1 効能・効果

ボルベン®(6%ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 の 0.9%塩化ナトリウム溶液注射剤)は、循環血液量減少の治療及び予防を目的とする。

本剤は、赤血球あるいは血漿中の凝固因子を代用するものではない。

### 2 用法・用量

ボルベン®は、静脈注射によってのみ投与すること。1日の投与量は、患者の出血量、血行動態の回復及び血液希釈の程度に応じて調節すること。ボルベン®は、数日にわたり繰り返し投与することができる。(警告及び使用上の注意を参照すること。)

アナフィラキシー様反応が起こる可能性があるため、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。(重要な基本的注意(5.1 項)を参照のこと)

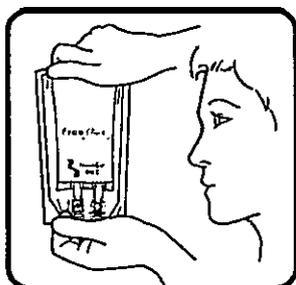
#### 2.1 成人への投与

ボルベン®の 1 日最大投与量は体重 kg あたり 50 mL まで。(体重 kg あたり 3 g のヒドロキシエチルデンプン及び 7.7 mEq のナトリウムに相当する)

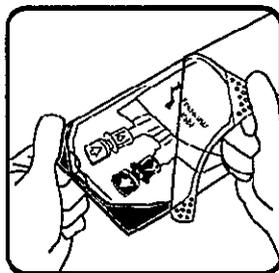
#### 2.2 小児への投与

小児における本剤の使用に関する臨床データが得られている。新生児から幼児(2 歳未満)を含む 41 例の小児において、平均投与量  $16 \pm 9$  mL/kg を投与した。小児における投与量は、基礎疾患、血行動態、及び水分状態を考慮し、個々の患者での必要量を投与すること。2~12 歳群における本剤の安全性及び有効性は確立していない。12 歳以上の小児におけるボルベン®の投与においては、成人におけるボルベン®の妥当かつ適正な比較試験及び 2 歳以下のデータにより立証されている。(小児の使用 8.4 項参照)

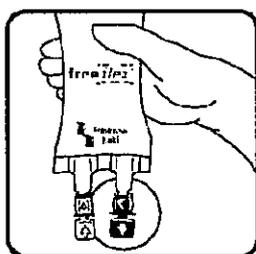
2.3 使用の手引き



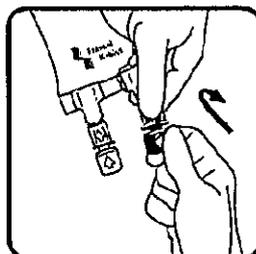
- ・使用期限、ロット番号、容器に損傷や漏れがないか点検する。損傷等がある場合は使用を控えて下さい。



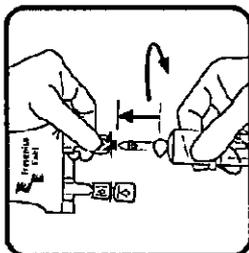
- ・ポート上部の外袋の端から剥がして下さい。



- ・使用するポート（青い方）が折れていないか確認する。



- ・青いポートの先端部分を折り曲げて取り除いて下さい。



- ・ローラークランプを閉め、排出口部とびん針を肩部まで差し込んで下さい。（挿入が浅い位置で止まると液漏れを起こす原因となります）。また輸液ラインは非通気式標準型を使用すること。

- ・輸液バッグを点滴用スタンドに吊るして下さい。点滴筒の流量を合わせ、流量速度を調節して下さい。

1. freeflex 静注バッグの外袋は、使用する直前まで開封しないこと。
2. 注射薬製品は、輸液および容器に微粒子或いは変色がないか投与前に外観検査すること。
3. 澄明で微粒子のない溶液、および損傷のない容器のみを使用すること。
4. 輸液ラインを差し込んだ後直ちに使用すること。
5. 液体を撒き散らさないこと。
6. シリンジポンプを用いて投与する場合、投与前にポートを通してバッグから空気を追い出すこと。
7. 副作用が発現した場合は、使用を中止すること。

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

---

8. 少なくとも 24 時ごとに輸液ラインを交換することを推奨する。
9. 単回使用のみ。未使用の残液は廃棄すること。

### 相互作用

他の添加物との相互作用についての情報は、これまで得られていない。

### 3 剤形・含量

500 mL freeflex®フレキシブルプラスチック製静注用袋に、100 mL 中に 6 g のヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 の等張塩化ナトリウム溶液を含む注射剤

### 4 禁忌

次の患者には投与しないこと

- ・ヒドロキシエチルデンプンに対する過敏症の既往のある患者
- ・肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者
- ・循環血液量減少と関連のない乏尿あるいは無尿を伴う腎不全の患者
- ・透析治療を受けている患者
- ・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
- ・頭蓋内出血を有する患者

### 5 警告及び使用上の注意

#### 5.1 重要な基本的注意

- ・ヒドロキシエチルデンプンを含む医薬品は、アナフィラキシー様反応（軽度のインフルエンザ様症候群、徐脈、頻脈、気管支痙攣、非心原性肺水腫）を引き起こすことがある。過敏症反応が発現した場合は、直ちに投与を中止し、症状が回復するまで、適切な治療及び対症治療を行うこと。（6 項「副作用」参照）
- ・投与中は、輸液の流量及び速度を定期的に観察すること。特に心機能不全または腎機能不全障害のある患者に対しては、投与量を調節すること。
- ・重度の脱水がある場合は、まず晶質液を投与すること。一般に、脱水症を防ぐ為、十分な量の輸液を投与すること。
- ・重度の肝機能障害またはフォンビルブランド病のような重度の出血障害を有する患者には慎重に投与すること。

#### 5.2 モニタリング：臨床検査

本剤治療が長期にわたったり、患者の状態から必要な場合には、水分バランス、電解質濃度、腎機能、酸塩基平衡、及び血液凝固パラメータをモニターするため、定期的な臨床検査を行い、臨床的に評価すること。

#### 5.3 臨床検査への障害

本剤投与後、一時的に血清アミラーゼの濃度が上昇し、膵炎の診断に影響を与えることがある。高用量では血液希釈効果により、凝固因子及びその他の血漿蛋白、及びヘマトクリットの減少が起きることがある。

## 6 副作用

### 6.1 副作用概要

これまでの臨床開発経験から、ボルベン®の投与後 10%以下の患者に発現した副作用は以下のとおりである。

**免疫系障害 (Rare, >0.01% to 0.1%)** : ヒドロキシエチルデンプンを含有する製品は、アナフィラキシー様反応 (過敏症、軽度のインフルエンザ様症候群、徐脈、気管支痙攣、非心性肺水腫) を引き起こすことがある。不耐性反応が起きた場合は、直ちに投与を中止し、適切な緊急治療を開始すること。(5.1 項「重要な基本的注意」参照)

**皮膚及び皮下組織 (Common, >1% to 10%, 用量依存)** : 高用量のヒドロキシエチルデンプンの長期投与は、ヒドロキシエチルデンプン類の副作用として知られるそう痒症 (痒み) を引き起こす。

**臨床検査 (Common, >1% to <10%, 用量依存)** : ヒドロキシエチルデンプンの投与中、血清アミラーゼの濃度が上昇し、膵炎の診断に影響を与えることがある。高用量では、血液希釈効果により、凝固因子及びその他の血漿蛋白、及びヘマトクリットの減少が起こることがある。

### 6.2 臨床試験における副作用

臨床試験は、広範で異なる条件下で行われる為、医薬品の臨床試験において認められる副作用発現率は、診察において認められる発現率を必ずしも反映しないことがある。

臨床開発中、471 例の患者がボルベン®の暴露を受けた。合計 768 例にボルベン®に含有されるヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 剤を異なる濃度 (2%, 4%, 6%, 及び 10%) において、数 mL から 66 L までの累積投与量を投与した。ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 における平均投与時間は、 $3.9 \pm 3.3$  日、平均投与量は、 $3338 \pm 3695$  mL、及び、最長のフォローアップ期間は 90 日であった。

米国において 100 例の待機的整形外科手術患者にボルベン® (N=49) あるいはヘタスターチ (6% ヒドロキシエチルデンプンの 0.9% 等張塩化ナトリウム溶液) (N=51) を周術期における循環血液量補充のために投与した。平均投与量は、ボルベン®群において  $1613 \pm 778$  mL、ヘタスターチ群において  $1584 \pm 958$  mL、であった。

少なくとも 1% の患者において副作用が認められた例: 米国でのボルベン® とヘタスターチにおける比較試験において、ボルベン® との因果関係の可能性が、計 3 例の患者に 5 件報告された (aPTT 上昇、PT 延長、創傷出血、貧血、そう痒症)。ヘタスターチとの因果関係の可能性は、5 例 (凝結異常 3 例、そう痒症 2 例) 報告された。ヘタスターチ群における凝結異常 3 例は重篤で、投与量は規定された上限投与量 (20 mL/kg) を超えていた。一方ボルベン®群においては重篤な凝結障害の発現は報告されていない。

### 6.3 市販後の使用経験

ボルベン® 及びその他のヒドロキシエチルデンプン液の承認後の使用における副作用の発現は、以下の通りである。これらの副作用は、不特定な母数の集団からの自発報告であるため、発現頻度を正確に調査し、薬剤の暴露との因果関係を確立することは必ずしも可能ではない。

ボルベン® の市販後の状況における安全性情報は、本剤を使用して行われた臨床試験から得られた情報と差はない。

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

---

自発報告に基づく、ボルベン®を投与した患者において最も頻繁に報告された重篤な副作用は、過敏症反応、蕁麻疹、気管支痙攣、あるいは低血圧である。

ヒドロキシエチルデンプンの投与により、用量依存的に血液凝固障害が発現しうる。

### 7 相互作用

他の薬剤あるいは栄養剤との相互作用についての情報は、これまで得られていない。

他の添加剤との安全性及び適合性に関しては、確立していない。(2.3 項「使用の手引き」参照)

### 8 特別な患者群への使用

#### 8.1 妊婦への投与

FDA 薬剤胎児危険度分類基準 C: ラット及びウサギを使用し、ボルベン®をヒトに対する投与量の1.7倍投与した場合、胎児死亡あるいはその他の有害事象が認められた。妊婦における妥当かつ適正な比較試験は、行われていない。妊娠中においては、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ボルベン®を使用すること。

ボルベン®に含まれるヒドロキシエチルデンプンでは、ラットおよびウサギにおける催奇形性は、認められなかった。5 g/kg 体重/日をラットおよびウサギを用い、ボーラス投与した場合、いずれにも胎児発育遅延、および胎児致死に対する有害作用は示されなかった。ラットにおいては、妊娠期間および授乳期間中の本剤のボーラス投与において子動物の体重が減少し、発育遅延を誘発した。過量投与による母獣への中毒量投与時に全ての副作用が認められた。(13.2.1 項「毒性」参照)

直接暴露した動物に関する繁殖試験は実施していない。

#### 8.2 産婦

分娩・出産におけるボルベン®の使用に関する情報は得られていない。

#### 8.3 授乳婦

本剤が母乳中に排泄されるかに関しては、わかっていない。母乳中に排泄される薬剤は多いため、授乳婦に対する本剤の投与には注意すること。

#### 8.4 小児

1 治験において、待機的外科手術患者の新生児から乳児(2歳以下)を含む小児をボルベン®群(N=41)または5%アルブミン群(N=41)に割り付けた。投与したボルベン®の平均投与量は、169±9 mL/kgであった。

ボルベン®は慎重なリスク・ベネフィット評価後、未熟児及び乳児にも投与されたと考えられる。2歳～12歳群におけるボルベン®の安全性及び有効性は確立していない。12歳以上の小児におけるボルベン®の使用については、成人におけるボルベン®の妥当かつ適正な比較試験及び2歳以下のデータにより立証されている。小児における投与量は、基礎疾患、血行動態、及び水分状態を考慮し、個々の患者での必要量を投与すること。(2.2 項「小児への投与」参照)

#### 8.5 高齢者

ボルベン®(N=471)の臨床試験における総被験者数の32%は、65歳またはそれ以上で、7%は75歳またはそれ以上であった。当該被験者とより若年の被験者との間に、安全性及び有効性におい

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

て全般的な差は認められなかった。その他の臨床情報からも高齢患者および若年患者間の差についての情報は確認されていないが、感受性の高い高齢者への影響は否定できない。

### 8.6 腎機能障害患者

ボルベン®は、主に腎排泄されるため、腎機能障害患者への本剤の副作用リスクはより高い。水分状態、投与速度及び尿中排泄量を慎重にモニターすること。高齢患者は、腎機能が低下しやすいため、注意して投与量選択を行うこと。(12.3 項「薬物動態」参照)

## 9 薬物乱用及び薬物依存

ボルベン®は、薬物乱用の潜在性のある薬剤として認められていない。

## 10 過量投与

全ての代用血漿剤と同様、過量投与は、循環器系に過負荷を引き起こす可能性がある(例えば、肺水腫)。このような場合には、直ちに投与を中止し、必要に応じて利尿剤を投与すること。(5.1 項「重要な基本的注意」参照)

## 11 組成・性状

ボルベン® (6%ヒドロキシエチルデンプンの 0.9%塩化ナトリウム溶液注射剤) は、澄明ないしわずかに乳白色の溶液、無色からわずかに黄色の溶液。滅菌済の器材を用いて静脈内投与される滅菌、非発熱性、等張塩化ナトリウム溶液。

100 mL 当たりの含有量

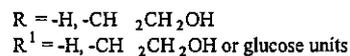
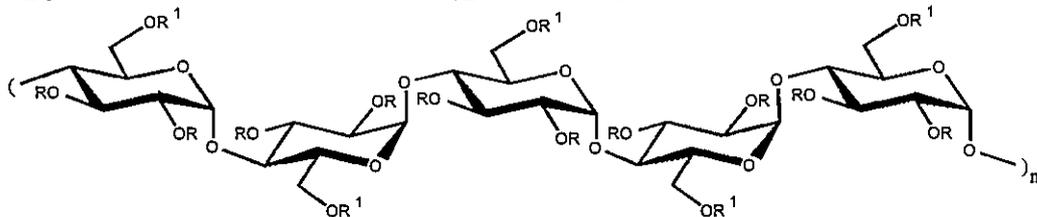
ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4	6 g
塩化ナトリウム USP	900 mg
注射用水 USP	

pH は水酸化ナトリウム USP あるいは塩酸 USP で調整

電解質(mEq/L) : ナトリウム 154、塩化物 154、pH 4~5.5

理論浸透圧 : 308 mOsmol/L

ボルベン®が含有するヒドロキシエチルデンプンは、循環血液補充療法に用いられる人工膠質液である。ヒドロキシエチルデンプンの化学名は、ポリ(O-2-ヒドロキシエチル)デンプン



ボルベン®は、500 mL フレキシブルプラスチックバッグ(freeflex®)に包装されている。Freeflex®は、XXXXXXXXXXを原料としたフレキシブルな容器で、PVC、可塑剤、接着剤、ラテックスを含有していない(非 DEHP、ラテックスフリー)。Freeflex®容器は、密閉方式で、折り曲

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

げ厳禁の IV セットに使用され、外部からの空気汚染を防止する。Freeflex®容器は、折り畳むことができ、緊急時の圧注入使用可能である。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

ボルベン®は、ヒドロキシエチルデンプンを含有した膠質液で、静脈内投与により血漿量を増加させる。血漿増量効果は、重量平均分子量 (130000 Da ; 範囲 110000 Da~150000 Da) 、デンプンのグルコース分子におけるヒドロキシエチル基によるモル置換度(0.4 ; 範囲 0.38~0.45)、約■のヒドロキシエチル基の置換パターン(C2/C6 比)、及び濃度 (6%) 並びに投与量と投与速度に依存する

ヒドロキシエチルデンプンは、トウモロコシデンプン誘導体であり、主としてグルコースポリマー (アミロペクチン) から構成されており、 $\alpha$ -1-4 結合による主鎖に  $\alpha$ -1,6 結合による側鎖が結合した分枝構造を呈している。グルコースポリマー分子におけるヒドロキシエチル基の置換により、体内の  $\alpha$ -アミラーゼによるアミロペクチンの分解を緩徐にする。低モル置換度(0.4)は、ボルベン®における薬物動態、循環血液量及び血液希釈に対し優位な効果をもたらす薬物動態学的主要決定因子である。ボルベン®におけるヒドロキシエチルデンプンの分子量及び置換分子の特性を示すために、化合物をヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 と表示している。

### 12.2 薬力学

健康被験者にボルベン®500 mL の等容量血液置換後、少なくとも 6 時間循環血液量を維持することができる。

### 12.3 薬物動態

ヒドロキシエチルデンプンにおける薬物動態的は、複雑であり、分子量のみならず主にモル置換度に依存する。<sup>4)</sup> 静脈内に投与した場合、腎排泄閾値 (60000~70000 Da) よりも小さい分子は、容易かつ敏速に尿中排泄されるが、より大きな分子は、血漿  $\alpha$ -アミラーゼにより代謝された後、腎経路を介して尿中排泄される。

ボルベン®の血漿中における *in vivo* 平均分子量は、投与直後において 70000~80000 Da で、治療期間を通して腎排泄閾値より上に留まる。

健康被験者へボルベン®500 mL を静脈内投与後、ボルベン®の血漿中濃度は、投与 30 分後にピーク濃度の 75 % に留まり、投与 6 時間後に 14% まで減少した。投与開始後 24 時間でベースラインに戻った。健康被験者へボルベン®を 500 mL 静脈内投与した場合のクリアランス、分布、及び消失半減期は各々 31.4 mL/分、5.9 L、及び 12 時間であった。ボルベン®の約 62% は、72 時間以内にヒドロキシエチルデンプン分子として尿中排泄される。

#### 腎機能障害患者：

軽度から高度の腎機能障害患者にボルベン®500 mL を単回投与したところ、CLcr が 50 mL/min 未満の患者では、50 mL/min 以上の患者に比べて、AUC が 73% 高く、クリアランスが 43% 低い値を示した。しかし、ヒドロキシエチルデンプンにおける終末半減期およびピーク時の濃度は、腎機能障害による影響を受けなかった。ボルベン®の血漿濃度は、投与開始 24 時間後にベースラインに戻った。CLcr が 30 mL/min 以上の患者では約 59%、CLcr が 30 mL/min 未満の患者では約 51% が 72 時間以内にヒドロキシエチルデンプン分子として尿中排泄された。

透析治療を受けている患者へのボルベン®の使用に関するデータは得られていない。

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

肝不全患者、小児患者、及び高齢患者に対する薬物動態のデータは得られていない。ボルベン®の性別または人種に与える影響についての調査は行われていない。

### 13 非臨床毒性

#### 13.1 発がん性、変異原性、生殖障害

ボルベン®における発がん性の可能性を評価するための動物を使用した長期試験は行われていない。以下の試験において、ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 (10%溶液)による変異原性は認められなかった：Salmonella typhimrium を用いた復帰突然変異試験 (in vitro)、哺乳類細胞 in vitro 遺伝子突然変異試験、培養ヒト末梢リンパ球における染色体異常試験 (in vitro)、及び Sprague-Dawley 系ラット骨髓細胞を用いた染色体異常試験。

直接暴露した動物における受精試験は行われていない。

#### 13.2 非臨床毒性及び非臨床薬理

##### 13.2.1 毒性

ラット及びイヌにおける3ヶ月反復投与毒性試験を実施し、3群の動物に1日3時間にわたり静脈内投与した。ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 (10%溶液)を60または90 mL/kg 体重あるいは、0.9%塩化ナトリウム 90 mL/kg を投与し評価した。ヒドロキシエチルデンプンの反復投与後に認められた毒性は、動物における循環血液量過多を引き起こす溶液の膨張性と一致する。ラットあるいはイヌにおけるヒドロキシエチルデンプンの反復投与後、毒性に関する性別による明白な影響は認められなかった。

ラット及びウサギにおける生殖試験において、ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 (10%溶液)に催奇性は認められなかった。胎児致死に対する影響は、ウサギにおいて5 g/kg 体重/日で認められた。ラットを用いた妊娠期間中及び授乳期間中における本剤のボーラス投与において、子動物の体重が減少し、発育遅延を誘発した。水分過負荷の兆候が母獣において認められた。ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 (10%溶液)は、皮膚感作性、抗原性、及び血液適合性への影響は認められなかった。

##### 13.2.2 薬理

ボルベン®における薬力学的作用は、ラットの出血性ショックモデル及び同容量血液希釈後のイヌを使用し検討した。両試験において、対照群には、ペンタスターチ (6%ヒドロキシデンプン 200/0.5) を投与した。

ボルベン®は、ビーグル犬において、等容量血液希釈中、心肺機能維持に対しペンタスターチと同様の効果がみられた。3時間のフォローアップ期間中、膠質液の追加投与は不要であった。

ラットの出血性ショック (67%及び50%脱血) モデルにおいて、ボルベン®およびペンタスターチの単回投与後の長期生存における差は、認められなかった。ボルベン®を投与した67%脱血群(N=6)における生存率は、この種の試験で通常の範囲にあたる83%であった。一方ペンタスターチ群での生存率は100%であった。乳酸リンゲル液群での生存率は、50%脱血モデルで50%、67%脱血モデルで0%であった。

10%ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 または10%ヒドロキシエチルデンプン 200/0.5 を18日間連続して0.7 g/kg 体重/日を静脈注射後の、ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 を投与したラットにおける血漿ヒドロキシエチルデンプン濃度は、ヒドロキシエチルデンプン 200/0.5 を投与したラットに比し、低値であった。ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 は、ヒドロキシエチルデンプン 200/0.5 よりも早く排泄される。両群において、ヒドロキシエチルデンプンの繊維素累積の明確な兆候が

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

リンパ節及び脾臓において確認された。マクロファージ中に多様な空胞化が確認された。ごくわずかな細胞空胞化が腎臓及び肝臓で確認された。群間の組織化学的な差は認められなかった。

放射標識 10 %<sup>14</sup>C-HES130/0.4 及び 10 %<sup>14</sup>C-HES200/0.5 における試験を実施した。ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 を投与した動物において、総投与量 (2.6 gHES130/0.4/動物) に対する体内総放射能の最終投与の3日後には4.3 %であったが、52日目には、0.65 %まで低下した。一方、比較対象としての10% HES200/0.5群 (総投与量: 2.7 g/動物) の3日目及び52日目の残留量は、それぞれ7.7%及び2.45%であった。HES130/0.4の組織内における消失はより早く、残留量は低いことが確認された。

### 14 臨床試験

ボルベン<sup>®</sup>について、成人患者、小児患者、集中治療患者に対して比較対照試験を実施した。臨床試験は、多岐にわたる待機的外科手術患者 (整形外科、泌尿器系、心臓外科)、循環血液量減少の治療 (術前、術中及び術後) または予防 (貯血式自己血輸血、心臓外科手術前急性虚血性血液希釈) の為の集中治療患者を対象とした。安全性及び有効性は、血液補充療法における通常の輸液療法で用いられる他の膠質代用血漿剤 [ペンタスターチ (6%ヒドロキシエチルデンプン 200/0.5)、ヘタスターチ (6%ヒドロキシエチルデンプン 450/0.7)、ゼラチン溶液あるいは、ヒト血清アルブミン] と比較した。周術期におけるボルベン<sup>®</sup>投与量は、500 mL から 4500 mL/日であり、外傷性脳損傷での集中治療の期間を累積すると6Lから66Lである。

米国において、整形外科手術患者 100 例を対象とした多施設共同二重盲検前向き無作為化比較試験を実施し、術中循環血液量補充療法のためのボルベン<sup>®</sup>(N=49)とヘタスターチ(0.9%塩化ナトリウム注射液中6%ヒドロキシエチルデンプン)(N=51)を評価した。主要評価項目である術中に要した総膠質液量は、両投与群間において同等であった。平均投与量は、ボルベン<sup>®</sup>1613±778 mL に比し、ヘタスターチ 1584±958.4 mL であった。ボルベン<sup>®</sup>およびヘタスターチの比率は、95%信頼区間 (0.84~1.25) で 1.024 であった。この値は、治験実施計画書で規定した同等性の範囲 (0.55~1.82) 内であった。整形外科大手術における周術期循環血液量補充療法においてボルベン<sup>®</sup>とヘタスターチは、同程度の有効性を有することが示された。

本試験における第2の目的は、ボルベン<sup>®</sup>とヘタスターチの安全性における優位性を示すことであった。4つの主要評価項目を予め設定し逐次的方法 (第一種過誤比の保存、つまり実質存在しない差を検証するため) で実施した。試験実施計画書に従い、第1の安全性主要評価項目に対し、治療群間において違いが認められなかった場合、残りの主要評価項目は、確認のための追加試験を要する予備解析と考えられる。

概して、ヘタスターチ投与群における3例の重篤な凝固障害を除き、両投与群間において、重篤な有害事象に関する顕著な差は認められなかった。3例の患者はいずれも、高容量 (>3000mL; 規定投与上限は 20mL/kg) を投与されており、出血リスクの増加は既知であった。両群間における安全性主要評価項目は、統計的に差はなく (95%信頼区間を含む)、第Ⅷ因子に対する差 (下記テーブル参照) は、慎重に解釈する必要がある。総輸血赤血球量 (ボルベン<sup>®</sup>8.0 mL/kg; ヘタスターチ 13.8 mL/kg) における予備解析も慎重に行う必要がある。

1.6 外国における使用状況に関する資料

表：HS-13-30-US 試験 安全性変数

変数	平均値		比率：ボルベン/ヘタスターチ	
	ボルベン N=49	ヘタスターチ N=51	推定値	95 % 信頼区間
算定赤血球出血量 [L]*	1.17	1.31	0.910	[0.720; 1.141]
凝固第Ⅷ因子[%]*	100.5	81.4	1.244	[1.000; 1.563]
フォンビルブランド因子 [mL]*	97.7	88.7	1.128	[0.991; 1.285]
新鮮凍結血漿[mL]*	72	144	0.723	[0.000; 2.437]

\*予備解析

両投与群間における、2 番目の主要評価項目である血液動態の安定性、体温、血行動態パラメータ、血圧、中心静脈圧、心拍数、繊維素および血小板数において、統計的に顕著な差は認められなかった。

米国における試験に加え、血行動態パラメータの維持及び回復におけるボルベン®及びヘタスターチとの同等性（米国では平均比を基準としたが、平均差を基準として）を示すことを第一目的として、米国外で 3 試験を実施した。3 試験のうち、最大 (N=100) の試験では、事前に設定した同等性の範囲 (-500~500 mL) 内であったが、他の小規模試験 (N=52 及び N=59) では、逸脱していた。

予備解析において、血液凝固パラメータ（フォンビルブランド因子、第Ⅷ因子、及びリストセチン補因子）に関するボルベン®の作用が、1 またはそれ以上の項目（米国および米国外）において、ペンタスターチに比し、有意に低値を示した。この結果は、ボルベン®がペンタスターチに比し、置換度が低く、平均分子量が小さく、分子量分布幅が狭いことに一致し、より低い *in vivo* 分子量及び血漿から速やかに消失することに寄与することを示している。

ボルベン®の安全性プロファイルが少なくともペンタスターチと同様であるということが、ペンタスターチ (33 mL/kg あるいは 2 kg/kg) の投与量よりもより高用量 (50 mL/kg あるいは 3 g/kg まで) のボルベン®が投与された試験において実証された。(6 項「副作用」参照)

15 参考文献

- 1) Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, et al. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch HES 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003; 96 (5): 1453-9
- 2) Kozek-Langenecker S. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103 (3): 654-60
- 3) Lochbühler H, Galli C, Hagemann H. Hydroxyethyl starch HES 130/0.4 in paediatric surgery: results of an explorative, controlled, multicenter safety study. *Crit Care* 2003; 7 (Suppl 1): P107
- 4) Jungheinrich C, Neff T. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinetic* 2005; 44 (7): 681-699
- 5) Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002; 95 (3): 544 - 51
- 6) Leuschner J, Opitz J, Winkler A, Scharpf R, Bepperling F. Tissue storage of <sup>14</sup>C-labeled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. *Drugs R D* 2003; 4 (6): 331-8
- 7) Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven® (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiology* 2007; 106:1120-1127

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

---

### 16 包装、保管及び取扱い方法

ボルベン® (6%ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 の 0.9g 塩化ナトリウム溶液注射液) 輸液は、以下の一次容器及びカートンサイズで供給される。

二重包装したポリオレフィンバッグ (freeflex®) : 500 mL  
15×500mL  
NDC0409-1029-01

15°C～25°C (59°～77° F) で保管し、凍結してはならない。

### 17 患者相談情報

Because this product is not used directly by patients, patient counseling or instructions for use by patients is not considered necessary.

Manufactured by: Fresenius Kabi Norge AS,  
P.O. Box 430,  
NO-1753 Halden, Norway

Distributed by: Hospira, Inc.  
275 North Field Drive  
Lake Forest, Illinois 60045 USA

 **FRESENIUS  
KABI**

  
**Hospira**

Made in Norway EN-1597

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

### 1.6.2.2 英国の添付文書（和訳）

#### 製品概要（英国）

##### 1 販売名

ボルベン<sup>®</sup>6%輸液

##### 2 医薬品の組成及び含量

成分・含量 (g/1000 mL)	
ポリ(O-2-ヒドロキシエチル)デンブレン (モル置換度) (平均分子量)	60.00 g (0.38~0.45) (130,000)
塩化ナトリウム	9.00 g
Na <sup>+</sup>	154 mmol
Cl <sup>-</sup>	154 mmol
理論浸透圧	308 mosmol/L
pH	4.0~5.5
滴定酸度	< 1.0 mmol NaOH/L
添加物	6.1 項参照

##### 3 剤形

注射液

澄明ないしわずかに乳白色の溶液、無色からわずかに黄色

##### 4 臨床的特徴

###### 4.1 適応症

循環血液量減少の治療及び予防

###### 4.2 用法・用量

持続的に静脈内投与する。

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。

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。

###### 1 日最大投与量：

体重 kg あたりボルベン<sup>®</sup> 50mL まで（体重 kg 当たり、ヒドロキシエチルデンブレン 3.0 g およびナトリウム 7.7 mmol に相当する）。これは体重 70kg の患者に対しボルベン<sup>®</sup> 3500mL に相当する。ボルベン<sup>®</sup> は、患者の症状に応じて数日間反復投与できる。投与期間は、患者の水分喪失の期間や程度、血行動態、血液希釈の程度による。

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

---

小児への投与：

小児におけるボルベン®の使用に関する臨床データが得られている。新生児から幼児（2歳未満）を含む41例において、平均投与量  $16 \pm 9$  mL/kg が安全に投与され血行動態の安定を得るにあたって忍容性が確認された。（4.4項参照）

小児における投与量は、基礎疾患、血行動態、及び水分状態を考慮し、個々の患者での必要量を投与すること。

### 4.3 禁忌

- 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者
- 乏尿あるいは無尿症を伴う腎不全の患者
- 透析治療を受けている患者
- 頭蓋内出血を有する患者
- 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
- ヒドロキシエチルデンプンに対する過敏症の既往のある患者

### 4.4 使用上の注意

一般的に過量投与による水分過負荷を避けること。特に心機能不全または重度腎機能障害のある患者では水分過剰の危険性が高いことを考慮し、投与量を調節すること。

重度の脱水症状の場合は、まず晶質液を投与すること。重度の肝疾患あるいはフォンビルブラント病のような重度の出血性疾患のある患者には十分に注意すること。

十分な水分を補給し、腎機能と液体バランスについて定期的にモニターすること。

血清電解質をモニターすること。

小児におけるボルベン®輸液の投与については、使用経験は少ない。2歳までの幼児へ非心臓および心臓手術において、周術期に投与した場合の本剤における忍容性は、5%アルブミンと同等であった。本剤を未熟児および新生児に投与する場合は、リスク/ベネフィットについて慎重に評価すること。

アナフィラキシー様反応の発現については「4.8項 副作用」を参照のこと。

### 4.5 相互作用

他の薬剤あるいは栄養剤との併用についての情報は、これまで得られていない。「4.8項 副作用」を参照のこと。ヒドロキシエチルデンプンの投与中に血清アミラーゼの濃度が上昇し、膵炎の診断に影響を及ぼす可能性がある。

### 4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現在のところ本剤について、初期の妊娠中の暴露に関する臨床データはない。動物試験では、妊娠、胚・胎児発育、分娩または生後発育に関し、直接または間接的な有害作用は示されていない。（5.3項参照）催奇形性は認められていない。

妊娠中は、本剤の投与によるベネフィットが、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を使用すること。

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いない。

### 4.7 自動車等の運転及び機械操作への影響

該当なし

## 4.8 副作用

ヒドロキシエチルデンプンを含む医薬品は、アナフィラキシー様反応（過敏症、軽度のインフルエンザ様症候群、徐脈、頻脈、気管支痙攣、非心性肺水腫）を引き起こすことがある。不耐性反応が起きた場合は、直ちに投与を中止し、適切な緊急治療を開始すること。

高用量のヒドロキシエチルデンプンの長期投与は、一般に、ヒドロキシエチルデンプン類の副作用として知られるそう痒症（そう痒）を引き起こす。

一般に、ヒドロキシエチルデンプン投与中に血清アミラーゼ濃度が上昇し、脾炎の診断に影響を与えることがある。

高用量では、希釈効果により凝固因子、およびその他の血漿タンパクなどの血液成分の相当する希釈、およびヘマトクリットの減少が起きることがある。

本剤の投与に伴い、投与量に依存して血液凝固障害が起きることがある。

副作用発現状況一覧

器官別大分類	副作用	発現頻度
血管およびリンパ系障害	凝血障害	Rare (in high doses) (>0.01% - <=0.1%)
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	Rare (>0.01% - <=0.1%)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	Common (dose dependent) (>=1% - < 10%)
臨床検査	血清アミラーゼ増加	Common (dose dependent) (>=1% - < 10%)
	ヘマトクリット減少	Common (dose dependent) (>=1% - < 10%)
	血漿蛋白減少	Common (dose dependent) (>=1% - < 10%)

## 4.9 過量投与

すべての代用血漿剤と同様に、過量投与は循環系の過負荷（例えば肺水腫）の原因となる可能性がある。このような場合は、投与を直ちに中止し、必要に応じて利尿剤を投与すること。

## 5 薬理学的特徴

### 5.1 薬理学的特徴

ATC コード: B05A 07

薬物療法グループ: 代用血漿及び血漿タンパク分画

ボルベンは循環血液量補充を目的とした人工膠質液であり、血漿増量効果及び血液希釈効果は、ヒドロキシエチル基によるモル置換度 (0.4)、平均分子量 (130000 Da)、濃度 (6%) 並びに投与量及び投与速度に依存する。

被験者にボルベン 500 mL を 30 分間投与した後、投与量とほぼ同等の安定した容量増加が約 100% 認められ、4~6 時間持続した。ボルベンを用いた等容量血液置換は、少なくとも 6 時間循環血液量を維持することができる。

### 5.2 薬物動態

ヒドロキシエチルデンプンの薬物動態は複雑であり、分子量、また主にモル置換度に依存する。静脈内に投与した場合、腎排泄閾値 (60000~70000 Da) より小さい分子は、容易に尿中に排泄され、より大きな分子は、分解産物が腎排泄される前に血漿  $\alpha$ -アミラーゼにより代謝される。

ボルベンの血漿中における *in vivo* 平均分子量は、投与直後において 70000~80000 Da であり、治療期間を通して腎排泄閾値よりも上に留まる。

ボルベンの分布容積は、約 5.9 L であった。投与開始から 30 分後においても、血漿中濃度は、最高濃度の 75% であった。投与開始から 6 時間後に血漿中濃度は最高濃度の 14% まで低下した。ヒドロキシエチルデンプン 500 mL を単回投与後 24 時間でほぼベースライン値に戻った。

血漿クリアランスは 31.4 mL/min、AUC は 14.3 mg·h/mL であり、非線形な薬物動態を示した。また、血漿半減期は、1.4 時間 ( $\alpha$  相) 及び 12.1 時間 ( $\beta$  相) であった。

軽度から重度の腎機能障害患者に本剤 500 mL を投与した場合、ClCr が 50mL/min 未満の患者における AUC は、ClCr が 50mL/min 以上の患者と比べて、中程度に増加した (AUC 比 1.7; 95% 信頼区間 1.44~2.07)。終末半減期と最高血中濃度は腎障害による影響を受けなかった。ClCr が 30mL/min 以上の患者では 59%、ClCr が 15~30mL/min の患者では 51% が尿中に回収された。健康被験者に HES130/0.4 を含む 10% 輸液 500 mL を 1 日 1 回 10 日間投与した後、血漿中に顕著な蓄積は認められなかった。

ラットにボルベンを 1 日あたり 0.7g/体重を 18 日間反復投与した。最終投与から 52 日目の組織内貯留は、総投与量の 0.6% であった。

透析におけるボルベンのデータは得られていない

### 5.3 前臨床安全性データ

#### 亜慢性毒性:

ラットおよびイヌを用い、ボルベンを 1 日あたり 9g/体重、3 ヶ月間静脈内投与したところ、腎臓および肝臓に対する作業負荷の増加、網内系、肝実質、及びその他試験中の動物の非生理学的状態に関連する組織におけるヒドロキシエチルデンプンの取込みと代謝に基づく毒性を除いて、毒性の徴候は観察されなかった。

最低毒性量は、ボルベンに含まれるヒドロキシエチルデンプン 9g/kg 体重/日を超えており、これはヒトに対する最高投与量の少なくとも 3 倍を超える。

**生殖毒性:**

ボルベンに含まれるタイプのヒドロキシエチルデンプンは、ラットあるいはウサギにおける催奇形性を示さなかった。胚致死効果は、ウサギにおいて 50 mL/kg 体重/日で観察された。ラットにおいて、妊娠期間中及び授乳期間中における本剤のボーラス投与において、産仔の体重減少、発達遅延を誘発した。母獣において水分過負荷の徴候が認められた。直接投与した動物における生殖能試験は実施していない。

**6 製剤学的特徴**

**6.1 添加物一覧**

水酸化ナトリウム

塩酸

注射用水

**6.2 配合禁忌**

他の薬剤との混合を避けること。例外的に他の薬剤との混合が必要な場合は、親和性（くもりまたは沈殿）、衛生的な注射及び良好な混合に注意すること。

**6.3 使用期限**

**a) 最終包装製品の使用期限**

ガラス製ボトル：5年

フリーフレックスバッグ：3年

PVC バッグ：2年

**b) 開封後の使用期限**

製品の開封後は速やかに使用すること。

**6.4 保管に関する特別な注意**

本剤を凍結させないこと。

**6.5 容器の性質及び容量**

ハロブチルゴム栓及びアルミニウムキャップ付無色型 II ガラス瓶：

1, 5, 10 x 250 mL ; 1, 5, 10 x 500 mL

ポリオレフィンバッグ（フリーフレックス）外袋付：

1, 5, 10, 20, 30, 35, 40 x 250 mL ; 1, 5, 10, 20 x 500 mL

PVC バッグ：1, 5, 25 x 250 mL ; 1, 5, 15 x 500 mL

包装サイズすべてが販売されるとはかぎらない。

**6.6 使用上の注意**

単回投与のみ。

ボトルあるいは袋を開封後、直ちに使用すること。

使用期限を過ぎた本剤は使用しないこと。使用しなかった溶液は廃棄すること。

澄明で、微粒子のない溶液、および損傷のない容器のみを使用すること。

使用前にポリオレフィンバッグ（フリーフレックス）及び PVC バッグの外袋を外すこと。

小児の手の届かない所に保管すること。

1.6 外国における使用状況に関する資料

---

7 医薬品製造販売承認取得業者名

Fresenius Kabi Limited, Cestrian Court, Eastgate Way, Manor Park, Runcorn, Cheshire, WA7 1NT, UK

8 医薬品製造販売承認番号

PL 08828/0145

9 初回承認日、承認更新日

初回承認日：2000年7月25日

承認更新日：2004年12月20日

10 改訂日

2006年7月

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

### 1.6.2.3 独国の添付文書（和訳）

#### 1 販売名

ボルベン®フレゼニウス 6%輸液

#### 2 医薬品の組成及び含量

成分・含量 (g/1000 mL)	
ポリ(O-2-ヒドロキシエチル)デンプン (モル置換度) (平均分子量)	60.00 g (0.38~0.45) (130,000)
塩化ナトリウム	9.00 g
Na <sup>+</sup>	154 mmol
Cl <sup>-</sup>	154 mmol
理論浸透圧	308 mosmol/L
pH	4.0~5.5
滴定酸度	< 1.0 mmol NaOH/L
添加物	6.1 項参照

#### 3 剤形

注射剤

澄明ないしわずかに乳白色の溶液、無色からわずかに黄色

#### 4 臨床的特徴

##### 4.1 適応症

循環血液量減少の治療及び予防

##### 4.2 用法・用量

持続的に静脈内投与する。

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。

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。

1日最大投与量:

体重 kg あたりボルベン® 50mL まで（体重 kg 当たり、ヒドロキシエチルデンプン 3.0 g およびナトリウム 7.7 mmol に相当する）。これは体重 70 kg の患者に対しボルベン® 3500 mL に相当する。ボルベン® は、患者の症状に応じて数日間反復投与できる。投与期間は、患者の水分喪失の期間や程度、血行動態、血液希釈の程度による。

小児への投与:

小児におけるボルベン®の使用に関する臨床データが得られている。新生児から幼児（2歳未満）を含む 41 例において、平均投与量 16±9 mL/kg が安全に投与され血行動態の安定を得るにあたって忍容性が確認された。（4.4 項参照）

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

---

小児における投与量は、基礎疾患、血行動態、及び水分状態を考慮し、個々の患者での必要量を投与すること。

### 4.3 禁忌

- 肺水腫うっ血性心不全など水分過負荷のある患者
- 乏尿あるいは無尿症を伴う腎不全の患者
- 透析治療を受けている患者
- 頭蓋内出血を有する患者
- 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
- ヒドロキシエチルデンプンに対する過敏症の既往のある患者

### 4.4 使用上の注意

一般的に過量投与による水分過負荷を避けること。特に心機能不全または重度腎機能障害のある患者では水分過剰の危険性が高いことを考慮し、投与量を調節すること。

重度の脱水症状の場合は、まず晶質液を投与すること。重度の肝疾患あるいはフォンビルブランド病のような重度の出血性疾患のある患者には十分に注意すること。

十分な水分を補給し、腎機能と液体バランスについて定期的にモニターすること。

血清電解質をモニターすること。

小児におけるボルベンフレゼニウスの投与については、使用経験は少ない。2歳までの幼児における非心臓および心臓手術において、周術期に投与した場合の本剤における忍容性は、5%アルブミンと同等であった。本剤を未熟児および新生児に投与する場合は、リスク/ベネフィットについて慎重に評価すること。

アナフィラキシー様反応の発現については「4.8 項 副作用」を参照のこと。

### 4.5 相互作用

他の薬剤あるいは栄養剤との併用についての情報は、これまで得られていない。「4.8 項 副作用」を参照のこと。ヒドロキシエチルデンプンの投与中に血清アミラーゼの濃度が上昇し、膵炎の診断に影響を及ぼす可能性がある。

### 4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

現在のところ本剤について、初期の妊娠中の暴露に関する臨床データはない。動物試験では、妊娠、胚・胎児発育、分娩または生後発育に関し、直接または間接的な有害作用は示されていない。(5.3 項参照) 催奇形性は認められていない。

妊娠中は、本剤の投与によるベネフィットが、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を使用すること。

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いない。

### 4.7 自動車等の運転及び機械操作への影響

該当なし

### 4.8 副作用

ヒドロキシエチルデンプンを含む医薬品は、アナフィラキシー様反応（過敏症、軽度のインフルエンザ様症候群、徐脈、頻脈、気管支痙攣、非心性肺水腫）を引き起こすことがある。不耐性反応が起きた場合は、直ちに投与を中止し、適切な緊急治療を開始すること。

高用量のヒドロキシエチルデンプンの長期投与は、一般に、ヒドロキシエチルデンプン類の副作用として知られるそう痒症（そう痒）を引き起こす。

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

一般に、ヒドロキシエチルデンプン投与中に血清アミラーゼ濃度が上昇し、肺炎の診断に影響を与えることがある。

高用量では、希釈効果により凝固因子、およびその他の血漿タンパクなどの血液成分の相当する希釈、およびヘマトクリットの減少が起きることがある。

ヒドロキシエチルデンプン 130/0.4 の投与に伴い、投与量に依存して血液凝固障害が起こることがある。

### 副作用発現状況一覧

器官別大分類	副作用	発現頻度
血管およびリンパ系障害	凝血障害	Rare (in high doses) (>0.01% -<=0.1%)
免疫系障害	アナフィラキシー様反応	Rare (>0.01% -<=0.1%)
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症	Common (dose dependent) (>=1% - < 10%)
臨床検査	血清アミラーゼ増加	Common (dose dependent) (>=1% - < 10%)
	ヘマトクリット減少	Common (dose dependent) (>=1% - < 10%)
	血漿蛋白減少	Common (dose dependent) (>=1% - < 10%)

### 4.9 過量投与

すべての代用血漿剤と同様に、過量投与は循環系の過負荷（例えば肺水腫）の原因となることがある。このような場合は、投与を直ちに中止し、必要に応じて利尿剤を投与すること。

## 5 薬理学的特徴

### 5.1 薬理学的特徴

ATC コード: B05A 07

薬物療法グループ: 代用血漿及び血漿タンパク分画

ボルベンフレゼニウスは循環血液量補充を目的とした人工膠質液であり、血漿増量効果及び血液希釈効果は、ヒドロキシエチル基によるモル置換度 (0.4)、平均分子量 (130000 Da)、濃度 (6%) 並びに投与量及び投与速度に依存する。

被験者にボルベンフレゼニウス 500 mL を 30 分間投与した後、投与量とほぼ同等の安定した容量増加が約 100%認められ、4~6 時間持続した。ボルベンフレゼニウスを用いた等容量血液置換は、少なくとも 6 時間循環血液量を維持することができる。

## 5.2 薬物動態

ヒドロキシエチルデンプンの薬物動態は複雑であり、分子量、また主にモル置換度に依存する。静脈内に投与した場合、腎排泄閾値（60000～70000 Da）より小さい分子は、容易に尿中に排泄され、より大きな分子は、分解産物が腎排泄される前に血漿  $\alpha$ -アミラーゼにより代謝される。

ボルベンフレゼニウスの血漿中における *in vivo* 平均分子量は、投与直後において 70000～80000 Da であり、治療期間を通して腎排泄閾値よりも上に留まる。

ボルベンフレゼニウスの分布容積は、約 5.9 L であった。投与開始から 30 分後においても、血漿中濃度は、最高濃度の 75% であった。投与開始から 6 時間後に血漿中濃度は最高濃度の 14% まで低下した。ヒドロキシエチルデンプン 500 mL を単回投与後 24 時間でほぼベースライン値に戻った。

血漿クリアランスは 31.4 mL/min、AUC は 14.3 mg·h/mL であり、非線形な薬物動態を示した。また、血漿半減期は、1.4 時間（ $\alpha$  相）及び 12.1 時間（ $\beta$  相）であった。

軽度から重度の腎機能障害患者に本剤 500 mL を投与した場合、ClCr が 50 mL/min 未満の患者における AUC は、ClCr が 50 mL/min 以上の患者と比べて、中程度に増加した（AUC 比 1.7；95% 信頼区間 1.44～2.07）。終末半減期と最高血中濃度は腎障害による影響を受けなかった。ClCr が 30 mL/min 以上の患者では 59%、ClCr が 15～30 mL/min の患者では 51% が尿中に回収された。健康被験者に HES130/0.4 を含む 10% 輸液 500 mL を 1 日 1 回 10 日間投与した後、血漿中に顕著な蓄積は認められなかった。

ラットにボルベンフレゼニウスを 1 日あたり 0.7g/体重を 18 日間反復投与した。最終投与から 52 日目の組織内貯留は、総投与量の 0.6% であった。透析におけるボルベンフレゼニウスのデータは得られていない

## 5.3 前臨床安全性データ

### 亜慢性毒性：

ラットおよびイヌを用い、ボルベンフレゼニウスを 1 日あたり 9g/体重、3 ヶ月間静脈内投与したところ、腎臓および肝臓に対する作業負荷の増加、網内系、肝実質、及びその他試験中の動物の非生理学的状態に関連する組織におけるヒドロキシエチルデンプンの取込みと代謝に基づく毒性を除いて、毒性の徴候は観察されなかった。

最低毒性量は、ボルベンフレゼニウスに含まれるヒドロキシエチルデンプン 9g/kg 体重/日を超えており、これはヒトに対する最高投与量の少なくとも 3 倍を超える。

### 生殖毒性：

ボルベンフレゼニウスに含まれるタイプのヒドロキシエチルデンプンは、ラットあるいはウサギにおける催奇形性を示さなかった。胚致死効果は、ウサギにおいて 50 mL/kg 体重/日で観察された。ラットにおいて、妊娠期間中及び授乳期間中における本剤のボーラス投与において、産子の体重減少、発達遅延を誘発した。母獣において水分過負荷の徴候が認められた。直接投与した動物における生殖能試験は実施していない。

## 6 製剤学的特徴

### 6.1 添加物一覧

水酸化ナトリウム

塩酸

注射用水

#### 6.2 配合禁忌

他の薬剤との混合を避けること。例外的に他の薬剤との混合が必要な場合は、親和性（くもりまたは沈殿）、衛生的な注射及び良好な混合に注意すること。

#### 6.3 使用期限

##### a) 最終包装製品の使用期限

ガラス製ボトル：5年

フリーフレックスバッグ：3年

PVC バッグ：2年

##### b) 開封後の使用期限

製品の開封後は速やかに使用すること。

#### 6.4 保管に関する特別な注意

本剤を凍結させないこと。

#### 6.5 容器の性質及び容量

ハロブチルゴム栓及びアルミニウムキャップ付無色型 II ガラス瓶：

1, 10 x 250 mL ; 1, 10 x 500 mL

ポリオレフィンバッグ（フリーフレックス）外袋付：

1, 5, 10, 20, 30, 35, 40 x 250 mL ; 1, 5, 10, 15, 20 x 500 mL

PVC バッグ：1, 5, 25 x 250 mL ; 1, 5, 15 x 500 mL

包装サイズすべてが販売されるとはかぎらない。

#### 6.6 使用上の注意

単回投与のみ。

ボトルあるいは袋を開封後、直ちに使用すること。

使用期限を過ぎた本剤は使用しないこと。使用しなかった溶液は廃棄すること。

澄明で、微粒子のない溶液、および損傷のない容器のみを使用すること。

使用前にポリオレフィンバッグ（フリーフレックス）及び PVC バッグの外袋を外すこと。

小児の手の届かない所に保管すること。

#### 7 医薬品製造販売承認取得業者名

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D - 61346 Bad Homburg v.d.H.

Telephone: 06172 / 686 - 0

Fax: 06172 / 686 - 8119

#### 8 医薬品製造販売承認番号

45010.00.00

#### 9 初回承認日、承認更新日

初回承認日：1999年8月26日

承認更新日：2004年12月20日

1.6 外国における使用状況に関する資料

---

10 改訂日  
2006年5月

## 1.6 外国における使用状況に関する資料

---

別添 1： 米国の添付文書（原文）

別添 2： 英国の添付文書（原文）

別添 3： 独国の添付文書（原文）

別添 4： 企業中核データシート（CCDS）

## 膠質輸液 / ヒドロキシエチルデンプン配合剤 hydroxyethylated starch combined

### 1) 薬理作用

- (1) 作用機序 ◆ヒドロキシエチルデンプンの膠質浸透圧作用に基づく水分保持機能により血漿量が増加し、また、コロイドの血液滞留時間の持続により血漿増量効果が持続する。
- (2) 薬効 ◆血漿増量作用
- (3) 薬物動態 ◆投与されたヒドロキシエチルデンプン成分は、低分子量成分から速やかに腎臓から排除される。高分子量成分は、アミラーゼにより低分子化され、低分子量成分と同様に尿中に排泄される。

### 2) 適応

- (1) 急性出血の治療
- (2) 外傷、熱傷、出血に基づく外科的ショックの予防および治療
- (3) 心臓手術時の体外循環還流液
- (4) 区域麻酔に伴う血圧低下防止目的での投与 ◆区域麻酔に伴う血圧低下防止目的での投与については、現在保険適応外とされるが、区域麻酔による交感神経遮断による相対的な血液量低下状態に対し、本薬を含む膠質液投与は、血液量増量効果が晶質液より優れていることが内外の文献<sup>1),2)</sup>により明らかである。
- (5) その他、重症患者管理における相対的な循環血液量低下

### 3) 使用法

#### (1) 成人

- ① 1回 2,000~3,000 mLを上限の目安に静注する。症状に応じて適宜増減する。ただし大量投与時は、止血機能に注意し、凍結血漿等を適宜投与し、出血傾向の発現に注意すること。
  - ② 一般にヒドロキシエチルデンプン製剤は、分子量分布により、高分子量製剤(平均分子量 300,000 Da 以上)、中分子量製剤(平均分子量 130,000~300,000 Da)、低分子量製剤(平均分子量 70,000 Da)の3種類に分類される。
  - ③ 一般的に分子量が大きい製剤ほど、凝固機能、腎機能障害、アナフィラキシー反応が強いとされている<sup>3)</sup>。現在、本邦で市販されるヒドロキシエチルデンプン製剤は、平均分子量 70,000 Da の低分子量製剤に分類される製剤であり、その性質上、欧米諸国で市販されている中・高分子量製剤に比較しても、副作用の発現は非常に軽微であることに特徴がある<sup>3)</sup>。
  - ④ 現在、投与量が 1L と制限されているため、膠質輸液製剤の第一の適応である出血に対し、ヒドロキシエチルデンプン製剤の投与量が 1L を超えると、高価な血漿製剤(アルブミン製剤)や凍結血漿の投与を行わなければならない、本邦での血漿製剤や凍結血漿の乱用の原因の1つとなっている<sup>6)</sup>。この投与量制限には明確なエビデンスがないが、常に懸念されるのは腎機能、止血凝固系への影響である。低濃度、低分子量、低置換度のヒドロキシエチルデンプン製剤では影響は少ないとされているが、最近、腎機能障害については 10%ヒドロキシエチルデンプン製剤などの高膠質浸透圧製剤を敗血症患者に使用した場合に指摘されている<sup>4)</sup>。
  - ⑤ 抗凝固作用に関しては、ヒドロキシエチルデンプン製剤の抗凝固作用はデキストラン製剤と比較しても微弱であり、第Ⅳ因子の抑制がその機序であることが判明している<sup>5)</sup>ので、大量投与時には、凍結血漿を併用することにより、凝固障害を防止することが可能である<sup>5)</sup>。
  - ⑥ 臨床的にヒドロキシエチルデンプン製剤を大量投与する状況は、
    - a) 成人において 2~3L を超える急性出血がある場合、
    - b) 血液製剤(輸血血液)の入手が困難な場合、
    - c) 持続する大量出血への対処、
 である。大量出血時の循環動態を保つための基本は輸血であるが、現在、輸血製剤の主流となっている濃厚赤血球液は、大量出血時に単独で用いると、血液濃縮(Hb 値、Ht 値の上昇)をきたすため、膠質液あるいは凍結血漿を併用する必要がある。ヒドロキシエチルデンプン製剤を濃厚赤血球液と併用する場合、凝固障害をきたすには、ヒドロキシエチルデンプンの血中濃度が十分に上昇しなければならないが、出血時には、当然、投与したヒドロキシエチルデンプン製剤も血液とともに排泄されるので、大量投与しても急激な血中濃度の上昇をきたしがたいことは容易に推測できる。
  - ⑦ 米国で使用されている高分子量ヒドロキシエチルデンプン製剤の 1日投与量の上限は 1.5L であるが<sup>7)</sup>、本邦で使用される低分子量製剤は、副作用はさらに軽微であるので、1日投与量の上限を 3L に引き上げても、大量投与時は、止血機能検査を行い、凍結血漿の補充を行えば、支障なく投与可能と考える。
- (2) 小児 ◆症状に応じて適宜増減する。
  - (3) 体外循環における血液希釈液 ◆通常体重 kg あたり、10~20 mL を用いる。  
小児・体外循環における血液希釈液での投与量に関しては、現時点では適切な資料がない。

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Voluven® safely and effectively. See full prescribing information for Voluven®.

---

---

# **VOLUVEN®**

## **(6% HYDROXYETHYL STARCH 130/0.4 IN 0.9% SODIUM CHLORIDE INJECTION)**

---

---

For administration by intravenous infusion.  
Initial U.S. Approval: 2007

### INDICATIONS AND USAGE

Voluven® is a plasma volume substitute indicated for the treatment and prophylaxis of hypovolemia. (1)

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administer by intravenous infusion only.

- Daily dose and rate of infusion depend on the patient's blood loss, hemodynamics and on the hemodilution effects. (2)
- Initiate infusion slowly due to possible anaphylactoid reactions (2, 5.1)
- See full prescribing information for pediatric administration (2.2, 8.4)

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

500 mL freeflex® flexible plastic intravenous solution container. Each 100 mL contains 6 g hydroxyethyl starch 130/0.4 in isotonic sodium chloride injection. (3)

### CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to hydroxyethyl starch (4)
- Fluid overload e.g., pulmonary edema and congestive heart failure (4)
- Renal failure with oliguria or anuria not related to hypovolemia (4)
- Patients receiving dialysis (4)
- Severe hypernatremia or severe hyperchloremia (4)
- Intracranial bleeding (4)

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Anaphylactoid and hypersensitivity reactions (5.1, 6)
- Avoid fluid overload; adjust dosage in patients with cardiac or renal dysfunction (5.1)
- In severe dehydration, a crystalloid solution should be given first (5.1)
- Observe caution in patients with severe liver disease or bleeding disorders (5.1)
- Monitor kidney function, fluid balance and serum electrolytes (5.2)
- Elevated serum amylase values may occur and interfere with the diagnosis of pancreatitis (5.3)
- High dosages may cause dilution of blood components (5.3)

### ADVERSE REACTIONS

- Anaphylactoid/hypersensitivity reactions can occur. Most common adverse reactions (incidence >1%) are pruritus, elevated serum amylase, hemodilution (resulting in dilution of blood components, e.g., coagulation factors and other plasma proteins, and in a decrease in hematocrit). (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Hospira Inc. at 1-800-441-4100 or electronically at [ProductComplaintsPP@hospira.com](mailto:ProductComplaintsPP@hospira.com) or FDA at 1-800-FDA-1088 or electronically at [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

No interactions with other drugs or nutritional products are known. (7)  
The safety and compatibility of additives have not been established.

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pediatric patients: Dosage should be adjusted to individual patient needs. (2.2, 8.4)
- Renal impaired or geriatric patients: Use care in dosage selection. (8.6)

After reviewing the Highlights section, please read the following full prescribing information for this drug.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Labeling Revision Date: February 23, 2010

01-59-22-001C

1

Artwork No : FUH 0503 01-59-22-001C - Voluven, Hospira  
Dimensions : 148 x 210 mm (w x h) / A5 - 12 pages  
Date : 2010-04-22  
Made by : Runa Toft  
Draft No : 1 - Rev. L 2010-051

500 mL

MS No : 08.17.A

STANDARD  
packaging insert

Freeflex  
Pharmaflex Process Black



---

---

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*****1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Adult Dose
- 2.2 Pediatric Dose
- 2.3 Directions for Use of Voluven®

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS****4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 General Warnings and Precautions
- 5.2 Monitoring: Laboratory Tests
- 5.3 Interference with Laboratory Tests

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Overall Adverse Reaction Profile
- 6.2 Adverse Reactions in Clinical Trials
- 6.3 Postmarketing Experience

**7 DRUG INTERACTIONS****8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment

**9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE****10 OVERDOSAGE****11 DESCRIPTION****12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and Pharmacology
  - 13.2.1 Toxicology
  - 13.2.2 Pharmacology

**14 CLINICAL STUDIES****15 REFERENCES****16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING****17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed



## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

Voluven® (6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection) is indicated for the treatment and prophylaxis of hypovolemia. It is not a substitute for red blood cells or coagulation factors in plasma.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

**Voluven® is administered by intravenous infusion only.** The daily dose and rate of infusion depend on the patient's blood loss, on the maintenance or restoration of hemodynamics and on the hemodilution (dilution effect). Voluven® can be administered repetitively over several days. [see *Warnings and Precautions* (5)]

The initial 10 to 20 mL should be infused slowly, keeping the patient under close observation due to possible anaphylactoid reactions. [see *General Warnings and Precautions* (5.1)]

#### 2.1 Adult Dose

Up to 50 mL of Voluven® per kg of body weight per day (equivalent to 3 g hydroxyethyl starch and 7.7 mEq sodium per kg of body weight). This dose is equivalent to 3500 mL of Voluven® for a 70 kg patient.

#### 2.2 Pediatric Dose

Limited clinical data on the use of Voluven® in children are available. In 41 children including newborns to infants (< 2 years), a mean dose of  $16 \pm 9$  mL/kg was administered. The dosage in children should be adapted to the individual patient colloid needs, taking into account the disease state, as well as the hemodynamic and hydration status. The safety and efficacy of Voluven® have not been established in the age group of 2 to 12 years. Use of Voluven® in children > 12 years is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of Voluven® in adults and by data from children < 2 years old. [see *Pediatric Use* (8.4)]

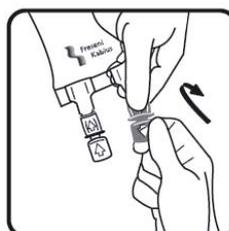
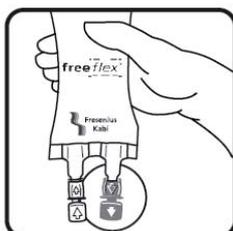
#### 2.3 Directions for Use of Voluven®

- Check the solution composition, lot number and expiry date, inspect the container for damage or leakage, if damaged do not use.



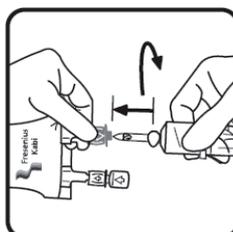
- Use opening aid to remove over-wrap.

- Identify the blue infusion (administration) port.



- Break off the blue tamper-evident cover from the freeflex® infusion port.

- Hang the bag on the infusion stand. Press drip chamber to get fluid level. Prime infusion set. Connect and adjust the flow rate.



- Close roller clamp. Insert the spike until the clear plastic collar of the port meets the shoulder of the spike.
- Use a non-vented standard infusion set.
- Close air inlet.

- 
- 
1. Do not remove the **freeflex**<sup>®</sup> IV container from its overwrap until immediately before use.
  2. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.
  3. Do not administer unless the solution is clear, free from particles and the **freeflex**<sup>®</sup> IV container is undamaged.
  4. Voluven<sup>®</sup> should be used immediately after insertion of the administration set.
  5. Do not vent.
  6. If administered by pressure infusion, air should be withdrawn or expelled from the bag through the medication/administration port prior to infusion.
  7. Discontinue the infusion if an adverse reaction occurs.
  8. It is recommended that administration sets be changed at least once every 24 hours.
  9. For single use only. Discard unused portion.

#### **INCOMPATIBILITIES**

The safety and compatibility of additives have not been established.

### **3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

500 mL **freeflex**<sup>®</sup> flexible plastic intravenous solution container are available. Each 100 mL contains 6 g hydroxyethyl starch 130/0.4 in isotonic sodium chloride injection.

### **4 CONTRAINDICATIONS**

The use of Voluven<sup>®</sup> is contraindicated in the following conditions:

- known hypersensitivity to hydroxyethyl starch [see *General Warnings and Precautions (5.1)*]
- fluid overload (hyperhydration) and especially in cases of pulmonary edema and congestive heart failure
- renal failure with oliguria or anuria not related to hypovolemia
- patients receiving dialysis treatment
- severe hypernatremia or severe hyperchloremia
- intracranial bleeding.

### **5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

#### **5.1 General Warnings and Precautions**

Anaphylactoid reactions (mild influenza-like symptoms, bradycardia, tachycardia, bronchospasm, non-cardiac pulmonary edema) have been reported with solutions containing hydroxyethyl starch. If a hypersensitivity reaction occurs, administration of the drug should be discontinued immediately and the appropriate treatment and supportive measures should be undertaken until symptoms have resolved. [see *Adverse Reactions (6)*]

Fluid status and rate of infusion should be assessed regularly during treatment, especially in patients with cardiac insufficiency or severe kidney dysfunction.

In cases of severe dehydration, a crystalloid solution should be given first. Generally, sufficient fluid should be administered in order to avoid dehydration.

Caution should be observed before administering Voluven<sup>®</sup> to patients with severe liver disease or severe bleeding disorders (e.g., severe cases of von Willebrand's disease).

#### **5.2 Monitoring: Laboratory Tests**

Clinical evaluation and periodic laboratory determinations are necessary to monitor fluid balance, electrolyte concentrations, kidney function, acid-base balance, and coagulation parameters during prolonged parenteral therapy or whenever the patient's condition warrants such evaluation.

#### **5.3 Interference with Laboratory Tests**

Elevated serum amylase levels may be observed temporarily following administration of the product and can interfere with the diagnosis of pancreatitis.

At high dosages the dilutional effects may result in decreased levels of coagulation factors and other plasma proteins and a decrease in hematocrit.

---

---

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Overall Adverse Reaction Profile

From the accumulated clinical development experience, expected adverse reactions after administration of Voluven® occurring in less than 10% of patients are as follows:

*Immune system disorders (Rare, >0.01% to <0.1%):* Products containing hydroxyethyl starch may lead to anaphylactoid reactions (hypersensitivity, mild influenza-like symptoms, bradycardia, tachycardia, bronchospasm, non-cardiac pulmonary edema). In the event of an intolerance reaction, the infusion should be discontinued immediately and the appropriate emergency medical treatment initiated. [see *General Warnings and Precautions (5.1)*]

*Skin and subcutaneous tissue disorders (Common, >1 to <10%, dose dependent):* Prolonged administration of high dosages of hydroxyethyl starch may cause pruritus (itching) which is an undesirable effect observed with all hydroxyethyl starches.

*Investigations (Common, >1% to <10%, dose dependent):* The concentration of serum amylase can rise during administration of hydroxyethyl starch and can confound the diagnosis of pancreatitis. At high doses the dilutional effects may result in decreased levels of coagulation factors and other plasma proteins and in a decrease of hematocrit. [see *Interference with Laboratory Tests (5.3)*]

### 6.2 Adverse Reactions in Clinical Trials

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug may not reflect the rates observed in practice.

During clinical development, 471 patients were exposed to Voluven®, and a total of 768 patients received the hydroxyethyl starch 130/0.4 drug substance contained in Voluven® at different concentrations (2%, 4%, 6%, or 10%) and at cumulative doses of several mL up to 66 L<sup>1</sup>. The mean duration of treatment with hydroxyethyl starch 130/0.4 was 3.9 ± 3.3 days, mean cumulative doses were 3338 ± 3695 mL, and the longest follow-up period was 90 days.

In the US trial, 100 patients undergoing elective orthopedic surgery were treated either with Voluven® (N=49) or hetastarch (6% hydroxyethyl starch in 0.9% sodium chloride injection) (N=51) for intraoperative volume replacement. Mean infusion volumes were 1613 ± 778 mL for Voluven® and 1584 ± 958 mL for hetastarch.

*Adverse reactions observed in at least 1% of patients:* In the US trial comparing Voluven® with hetastarch, a possible relationship to Voluven® was reported in five cases in a total of three patients (aPTT elevated, PT prolonged, wound hemorrhage, anemia, pruritus). A possible relationship to hetastarch was reported in five patients (three cases of coagulopathy; two cases of pruritus). The three coagulopathy cases in the hetastarch group were serious and occurred in patients receiving more than the labeled ceiling dose (20 mL/kg), whereas no serious coagulopathy occurred in the Voluven® group.

### 6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during the post-approval use of Voluven® and other types of hydroxyethyl starch solutions. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

The safety profile from postmarketing experience of Voluven® is not different from the profile obtained from clinical trials performed using the product.

Based on spontaneous reporting of hypersensitivity reactions, urticaria, bronchospasm, or hypotension were the most frequently reported serious adverse drug reactions for patients treated with Voluven®.

With the administration of hydroxyethyl starch solutions, disturbances of blood coagulation can occur depending on the dosage<sup>2</sup>.

## 7 DRUG INTERACTIONS

No interactions with other drugs or nutritional products are known. The safety and compatibility of other additives have not been established [see *Directions for Use of Voluven® (2.3)*].

---

---

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. Voluven® has been shown to cause embryocidal or other adverse effects in rats and rabbits when given in doses 1.7 times the human dose. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Voluven® should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

The type of hydroxyethyl starch present in Voluven® had no teratogenic properties in rats or rabbits. At 5 g/kg of body weight per day, administered as a bolus injection, fetal retardations and embryolethal effects were observed in rats and rabbits, respectively. In rats, a bolus injection of this dose during pregnancy and lactation reduced body weight of offspring and induced developmental delays. All adverse effects were seen exclusively at maternal toxic doses due to fluid overload. [see *Toxicology (13.2.1)*]

Fertility studies on directly exposed animals have not been conducted.

### 8.2 Labor and Delivery

Information on the use of Voluven® during labor or delivery is unknown.

### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Voluven® is administered to a nursing woman.

### 8.4 Pediatric Use

In one trial, children including newborns to infants (< 2 years) undergoing elective surgery were randomized to receive Voluven® (N=41) or 5% albumin (N=41). The mean dose of Voluven® administered was 16 ± 9 mL/kg<sup>3</sup>.

Voluven® may be given to newborns only after a careful risk/benefit evaluation. The safety and efficacy of Voluven® have not been established in the age group of 2 to 12 years. Use of Voluven® in children > 12 years is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of Voluven® in adults and by data from children < 2 years old. Dosage in children should be adapted to individual patient colloid needs, taking into account underlying disease, hemodynamics and hydration status. [see *Pediatric Dose (2.2)*]

### 8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in clinical studies of Voluven® (N= 471), 32% were 65 years old and older while 7% were 75 and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

### 8.6 Renal Impairment

Voluven® is mainly excreted by the kidneys, and the risk of adverse reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Volume status, infusion rate, and urine output should be closely monitored. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection. [see *Pharmacokinetics (12.3)*]

## 9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

Voluven® is not considered to be a drug of abuse potential.

## 10 OVERDOSAGE

As with all plasma volume substitutes, overdosage can lead to overloading of the circulatory system (e.g. pulmonary edema). In this case, the infusion should be stopped immediately and if necessary, a diuretic should be administered. [see *General Warnings and Precautions (5.1)*]

## 11 DESCRIPTION

Voluven® (6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection) is a clear to slightly opalescent, colorless to slightly yellow, sterile, non-pyrogenic, isotonic solution for intravenous administration using sterile equipment.

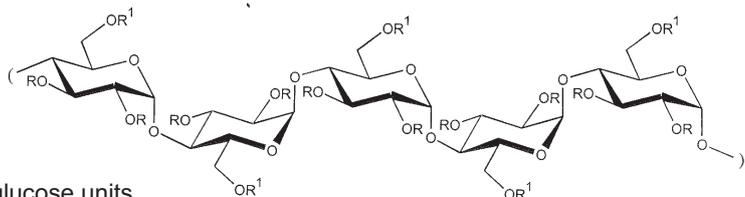
Each 100 mL of the solution contains:

Hydroxyethyl Starch 130/0.4	6 g
Sodium Chloride USP in Water for Injection USP	900 mg

pH adjusted with Sodium Hydroxide USP or Hydrochloric Acid USP

Electrolytes (mEq/L): Sodium 154, Chloride 154. pH 4 to 5.5. Calculated osmolarity 308 mOsmol/L.

The hydroxyethyl starch contained in Voluven® is a synthetic colloid for use in plasma volume replacement. The chemical name of hydroxyethyl starch is poly(O-2-hydroxyethyl) starch. The structural formula of hydroxyethyl starch is



Voluven® is packaged in 500 mL flexible plastic containers (**freeflex**®). **Freeflex**® is a flexible container made from coextruded polyolefin and is free of PVC, plasticizers, adhesives or latex (Non-DEHP, Latex-free). The **freeflex**® container offers an air-closed system and can be used with non-vented IV sets which prevent external air contamination. **Freeflex**® is collapsible and can be used in emergency cases for pressure infusion.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Voluven® contains hydroxyethyl starch in a colloidal solution which expands plasma volume when administered intravenously. This effect depends on the mean molecular weight (130,000 daltons; range 110,000 – 150,000 daltons), the molar substitution by hydroxyethyl groups (0.4; range 0.38 – 0.45) on glucose units of the starch, the pattern of hydroxyethyl substitution (C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> ratio) of approximately 9:1, and the concentration (6%), as well as the dosage and infusion rate.

Hydroxyethyl starch is a derivative of thin boiling waxy corn starch, which mainly consists of a glucose polymer (amylopectin) predominately composed of  $\alpha$ -1-4-connected glucose units with several  $\alpha$ -1-6-branches. Substitution of hydroxyethyl groups on the glucose units of the polymer reduces the normal degradation of amylopectin by  $\alpha$ -amylase in the body. The low molar substitution (0.4) is the main pharmacological determinant for the beneficial effects of Voluven® on pharmacokinetics, intravascular volume and hemodilution<sup>4</sup>. To describe the molecular weight and molar substitution characteristics of the hydroxyethyl starch in Voluven®, the compound is designated as hydroxyethyl starch 130/0.4.

### 12.2 Pharmacodynamics

After isovolemic exchange of blood with 500 mL of Voluven® in healthy volunteers, blood volume is maintained for at least 6 hours.

### 12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic profile of hydroxyethyl starch is complex and largely dependent on its molar substitution as well as its molecular weight<sup>4</sup>. When administered intravenously, molecules smaller than the renal threshold (60,000-70,000 daltons) are readily and rapidly excreted in the urine, while molecules with higher molecular weights are metabolized by plasma  $\alpha$ -amylase prior to excretion via the renal route.

The mean *in vivo* molecular weight of Voluven® in plasma is 70,000 – 80,000 daltons immediately following infusion and remains above the renal threshold throughout the treatment period.

Following intravenous administration of 500 mL Voluven® to healthy volunteers, plasma levels of Voluven® remain at 75% of peak concentration at 30 minutes post-infusion and decrease to 14% at 6 hours post-infusion. Plasma levels of Voluven® return to baseline levels 24 hours following infusion. Plasma clearance, volume of distribution, and elimination half-life of Voluven® in healthy volunteers

---

---

following IV administration of 500 mL were 31.4 mL/min, 5.9 liters, and 12 hours, respectively. Approximately 62 % of Voluven® was excreted as hydroxyethyl starch molecules in urine within 72 hours.

The pharmacokinetics of Voluven® are similar following single and multiple dose administration. No significant plasma accumulation occurred after daily administration of 500 mL of a 10% solution containing hydroxyethyl starch 130/0.4 over a period of 10 days. Approximately 70% of Voluven® was excreted as hydroxyethyl starch molecules in urine within 72 hours.

#### **Renal Impairment:**

Following a single intravenous administration of Voluven® (500 mL) in subjects with varying degrees of renal dysfunction, the AUC and clearance of Voluven® increased by 73% and decreased by 42% in patients, respectively, with creatinine clearance <50 mL/min as compared to patients with creatinine clearance >50 mL/min. However, terminal half-life and peak hydroxyethyl starch concentration were not affected by renal impairment. Plasma levels of Voluven® returned to baseline levels 24 hours following infusion. Approximately 59 % and 51 % of Voluven® were excreted as hydroxyethyl starch molecules in urine within 72 hours in patients with creatinine clearance ≥30 mL/min and <30 mL/min, respectively.

There are no data available on the use of Voluven® in patients undergoing hemodialysis.

Pharmacokinetic data in patients with hepatic insufficiency or in pediatric or geriatric patients are not available. Effects of gender or race on the pharmacokinetics of Voluven® have not been studied.

### **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

#### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of Voluven® have not been performed. No mutagenic effects were observed with hydroxyethyl starch 130/0.4 10% solution in the following tests on mutagenic activity: *Salmonella typhimurium* reverse mutation assay (*in vitro*), mammalian cells in the *in vitro* gene mutation assay, assessment of the clastogenic activity in cultured human peripheral lymphocytes (*in vitro*), bone marrow cytogenetic test in Sprague-Dawley rats.

Fertility studies on directly exposed animals have not been performed.

#### **13.2 Animal Toxicology and Pharmacology**

##### **13.2.1 Toxicology**

Three-month repeat infusion toxicology studies were conducted in rats and dogs in which three groups of animals were administered daily intravenous infusion over three hours. Dosing volumes of either 60 or 90 mL/kg body weight of hydroxyethyl starch 130/0.4 (10% solution) or 90 mL/kg 0.9% sodium chloride injection were studied. Observed toxicity following repeat infusion of hydroxyethyl starch is consistent with the oncotic properties of the solution resulting in hypervolemia in the animals. There were no apparent gender-related effects on toxicity following repeat administration of hydroxyethyl starch 130/0.4 in rats or dogs.

In reproduction studies in rats and rabbits, hydroxyethyl starch 130/0.4 (10% solution) had no teratogenic properties. Embryolethal effects were observed in rabbits at 5 g/kg body weight/day. In rats, bolus injection of this dose during pregnancy and lactation reduced body weight of offspring and induced developmental delays. Signs of fluid overload were seen in the dams. Hydroxyethyl starch 130/0.4 (10% solution) was observed to have no effect in studies assessing skin sensitization, antigenicity, and blood compatibility.

##### **13.2.2 Pharmacology**

The pharmacodynamic effect of Voluven® was examined in a hemorrhagic shock model in conscious rats and a hemodilution model in dogs. In both studies the control group received pentastarch (6% hydroxyethyl starch 200/0.5).

Voluven® was as effective as pentastarch in maintaining cardiopulmonary function during isovolemic hemodilution in beagle dogs. In the three-hour follow-up period no additional administration of colloid was necessary.

There were no differences in long-term survival of rats after a single administration of Voluven® and pentastarch solutions following induced hemorrhagic shock (67% and 50% blood loss). In the 67% induced bleeding group receiving Voluven® (N=6), the survival rate was 83% which is within the normal range for this type of experiment. In the corresponding pentastarch group, survival was 100%. Infusion of Ringer's lactate resulted in a 50% survival rate after a 50% blood loss and a 0% survival after a 67% blood loss.

After multiple intravenous infusions of 0.7 g per kg body weight per day of 10% hydroxyethyl starch 130/0.4 or 10% hydroxyethyl starch 200/0.5 solution during 18 consecutive days, the plasma hydroxyethyl starch concentration in rats treated with hydroxyethyl starch 130/0.4 was lower compared to rats treated with hydroxyethyl starch 200/0.5. Hydroxyethyl starch 130/0.4 was eliminated faster

than hydroxyethyl starch 200/0.5. In both groups, clear signs of hydroxyethyl starch tissue storage were detected in lymph nodes and spleen. Numerous empty vacuoles in macrophages were observed. Only minimal cellular vacuolization was found in the liver and kidney. Histochemical differences between the groups were not observed.

A study with 10% radiolabeled <sup>14</sup>C-hydroxyethyl starch 130/0.4 and 10% <sup>14</sup>C- hydroxyethyl starch 200/0.5 solutions was carried out<sup>6</sup>. In animals treated with hydroxyethyl starch 130/0.4, radioactivity decreased from 4.3% of the total administered dose (2.6 g hydroxyethyl starch 130/0.4 per animal) on day 3 to 0.65% on day 52. In animals treated with hydroxyethyl starch 200/0.5, the <sup>14</sup>C-activity decreased from 7.7% of the total administered dose (2.7 g hydroxyethyl starch 200/0.5 per animal) on day 3 to 2.45% on day 52. These results confirm the faster elimination and lower persistence of hydroxyethyl starch 130/0.4 in tissue.

#### 14 CLINICAL STUDIES

Voluven<sup>®</sup> was studied in controlled clinical trials in adult and pediatric surgical patients and in patients in intensive care units. Clinical studies included patients undergoing various types of surgery (orthopedic, urologic, cardiac) and trauma intensive care for situations in which hypovolemia is treated (pre-, intra-, and postoperative) or prevented (autologous blood donation, acute normovolemic hemodilution, hypervolemic hemodilution before cardiac surgery). The safety and efficacy of Voluven<sup>®</sup> were compared to other colloidal plasma substitutes [pentastarch (6% hydroxyethyl starch 200/0.5), hetastarch (6% hydroxyethyl starch 450/0.7), gelatin solution or human serum albumin] in studies carried out in common clinical settings of volume replacement therapy. Perioperative fluid administration of Voluven<sup>®</sup> ranged from 500 to 4500 mL/day in surgical patients, and cumulatively, 6 to 66 L during stays in intensive care units following traumatic brain injury.

A prospective, controlled, randomized, double-blind, multi-center trial of 100 patients undergoing elective orthopedic surgery was conducted in the US evaluating Voluven<sup>®</sup> (N=49) compared to hetastarch (6% hydroxyethyl starch in 0.9% sodium chloride injection) (N =51) for intraoperative volume replacement therapy<sup>7</sup>. The primary efficacy variable, total volume of colloid solution required for intraoperative volume replacement therapy, was equivalent for the two treatment groups. Mean volume infused was 1613 ± 778 mL for Voluven<sup>®</sup> and 1584 ± 958.4 mL for hetastarch. The ratio Voluven<sup>®</sup>/hetastarch was estimated as 1.024 with a 95% confidence interval (0.84, 1.25), which was included within the equivalence range of (0.55, 1.82) prespecified in the study protocol. This indicated that Voluven<sup>®</sup> and hetastarch have similar efficacy as intraoperative volume replacement therapy in major orthopedic surgery.

A second objective of the trial was to show superiority for safety between Voluven<sup>®</sup> and hetastarch. Four safety endpoints were prospectively defined and compared in a sequential manner (in order to preserve the type-1 error rate, i.e., observing a difference where none actually exists). Per protocol, if there was no difference found between treatment arms for the first safety endpoint (EBL), the remaining endpoints were to be considered exploratory analyses requiring additional studies for confirmation.

Overall, no significant differences in serious adverse events were noted between the two treatment arms, but three cases of serious coagulopathy occurred in the hetastarch treatment arm. All three subjects received high doses (>3000 mL; labeled ceiling dose = 20 mL/kg) of the product, which are known to increase the risk of bleeding. Since EBL for the two treatment arms was not statistically different (95% confidence interval includes unity), the difference observed for Factor VIII (see table, below) must be interpreted with caution. An exploratory analysis of total erythrocyte volume transfused (8.0 mL/kg vs. 13.8 mL/kg, Voluven<sup>®</sup> vs hetastarch, respectively) must also be viewed with caution.

**Table: Safety Variables for Study HS-13-30-US**

Variable	Mean		Ratio VOLUVEN/Hetastarch	
	VOLUVEN N=49	Hetastarch N=51	Estimate	95% CI
Calculated red blood loss [L]*	1.17	1.31	0.910	[0.720; 1.141]
Factor VIII [%]*	100.5	81.4	1.244	[1.000; 1.563]
von Willebrand factor [%]*	97.7	88.7	1.128	[0.991; 1.285]
Fresh frozen plasma [mL]*	72	144	0.723	[0.000; 2.437]

\*Exploratory analyses

There was no statistically significant difference between the two treatment groups with respect to the secondary efficacy endpoints of hemodynamic stability, body temperature, hemodynamic parameters, blood pressure, central venous pressure, heart rate, fibrinogen and platelet count.

In addition to the US trial, three non-US trials were conducted with the primary objective of showing equivalency (based on mean difference rather than mean ratio as in the US study) between Voluven® and pentastarch in maintaining or restoring hemodynamic parameters. The largest of the three trials (N=100) met the prespecified boundary (-500 mL, 500 mL), but the two smaller studies (N=52 and N=59) did not.

In exploratory analyses, the effect of Voluven® on coagulation parameters (von Willebrand factor, Factor VIII, and Ristocetin cofactor) was shown to be significantly lower than pentastarch at one or more time points (US and non-US trials). These findings are consistent with the lower molar substitution, lower average molecular weight and narrower molecular weight distribution of Voluven® as compared to pentastarch resulting in a lower *in vivo* molecular weight and increased elimination from the circulation.

A safety profile of Voluven® at least as favorable as for pentastarch was also demonstrated in studies where Voluven® was administered at doses higher (up to 50 mL/kg or 3 g/kg) than for pentastarch (up to 33 mL/kg or 2 g/kg) in clinical settings where large or repetitive doses are administered. [see *Adverse Reactions* (6)]

## 15 REFERENCES

- 1) Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, et al. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch HES 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003; 96 (5): 1453-9
- 2) Kozek-Langenecker S. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103 (3): 654-60
- 3) Lochbühler H, Galli C, Hagemann H. Hydroxyethyl starch HES 130/0.4 in paediatric surgery: results of an explorative, controlled, multicenter safety study. *Crit Care* 2003; 7 (Suppl 1): P107
- 4) Jungheinrich C, Neff T. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinetics* 2005; 44 (7): 681-699
- 5) Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 mL) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002; 95 (3): 544 - 51
- 6) Leuschner J, Opitz J, Winkler A, Scharpf R, Bepperling F. Tissue storage of <sup>14</sup>C-labeled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. *Drugs R D* 2003; 4 (6): 331-8
- 7) Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven® (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiology* 2007; 106:1120-1127

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Voluven® (6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection) for intravenous infusion is supplied in the following primary container and carton sizes:

Polyolefin bag (**freeflex®**) with overwrap: 500 mL  
Carton of 15 x 500 mL  
NDC 0409-1029-01

Store at 15° to 25°C (59° to 77°F). Do not freeze.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Because this product is not used directly by patients, patient counseling or instructions for use by patients is not considered necessary.

Manufactured by: **Fresenius Kabi Norge AS**,  
P.O. Box 430,  
NO-1753 Halden, Norway

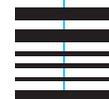
Distributed by: **Hospira, Inc.**  
275 North Field Drive  
Lake Forest, Illinois 60045 USA

Made in Norway EN-2475

01-59-22-001C

 **FRESENIUS  
KABI**

  
**Hospira**



12

## SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Voluven<sup>®</sup> 6% Solution for Infusion

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1000 ml contain:

Poly(O-2-hydroxyethyl)starch (Molar substitution 0.38 - 0.45) (Mean molecular weight: 130,000)	60.00 g
--	---------

Sodium chloride	9.00 g
-----------------	--------

Na<sup>+</sup> 154 mmol

Cl<sup>-</sup> 154 mmol

Theoretical osmolarity 308 mosmol/l

pH 4.0 - 5.5

Titrateable acidity < 1.0 mmol NaOH/l

For excipients, see section 6.1

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for infusion

A clear to slightly opalescent solution, colourless to slightly yellow.

### 4. CLINICAL PARTICULARS

#### 4.1 Therapeutic indications

Therapy and prophylaxis of hypovolaemia

## 4.2 Posology and method of administration

For continuous intravenous infusion

The initial 10-20 ml are to be infused slowly, keeping the patient under close observation (due to possible anaphylactoid reactions).

The daily dose and rate of infusion depend on the patient's blood loss, on the maintenance or restoration of haemodynamics and on the haemodilution (dilution effect).

Maximum daily dose:

Up to 50 ml of Voluven<sup>®</sup> per kg of body weight (equivalent to 3.0 g hydroxyethyl starch and 7.7 mmol sodium per kg of body weight). This is equivalent to 3,500 mL Voluven for a 70 kg patient. Voluven<sup>®</sup> can be administered repetitively over several days according to the patient's needs. The duration of treatment depends on the duration and extent of hypovolaemia, the haemodynamics and on the haemodilution.

Treatment of children

Limited clinical data on the use of Voluven<sup>®</sup> in children is available. In 41 children including newborns to infants (< 2 years), a mean dose of 16 ± 9 ml/kg was administered safely and well tolerated for stabilisation of haemodynamics (see section 4.4).

The dosage in children should be adapted to the individual patient colloid needs, taking into account basic disease, haemodynamics, and hydration status.

## 4.3 Contraindications

- Fluid overload (hyperhydration), especially in cases of pulmonary oedema and congestive cardiac failure
- Renal failure with oliguria or anuria
- Patients receiving dialysis treatment
- Intracranial bleeding
- Severe hypernatraemia or severe hyperchloraemia
- Known hypersensitivity to hydroxyethyl starches

## 4.4 Special warnings and special precautions for use

Fluid overload caused by overdose should be avoided in general. Particularly for patients with cardiac insufficiency or severe kidney dysfunctions the increased risk of hyperhydration must be taken into consideration; posology must be adapted. In cases of severe dehydration a crystalloid solution should first be given. Particular care must be taken in patients with severe liver disease or severe bleeding disorders, e.g. severe cases of von Willebrand's disease. It is important to supply sufficient fluid and to regularly monitor kidney function and fluid balance. Serum electrolytes should be monitored.

There is limited experience on the use of Voluven in children. In non-cardiac surgery of children below 2 years of age, the tolerability of Voluven administered perioperatively was comparable to 5% albumin. Voluven may be given to premature infants and newborns only after careful risk/benefit evaluation.” Regarding the occurrence of anaphylactoid reactions please refer to section 4.8 “Undesirable effects”.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

No interactions with other drugs or nutritional products are known to date. Please refer to section 4.8 “Undesirable effects” concerning the concentration of serum amylase which can rise during administration of hydroxyethyl starch and can interfere with the diagnosis of pancreatitis.

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

For Voluven no clinical data on exposed pregnancies are currently available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). No evidence of teratogenicity was seen. Voluven should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus. There are currently no clinical data available on the use of Voluven in lactating women.

#### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Not applicable.

#### **4.8 Undesirable effects**

Medicinal products containing hydroxyethyl starch may rarely lead to anaphylactoid reactions (hypersensitivity, mild influenza-like symptoms, bradycardia, tachycardia, bronchospasm, non-cardiac pulmonary oedema). In the event of an intolerance reaction occurring the infusion should be discontinued immediately and the appropriate emergency medical treatment initiated.

Prolonged administration of high dosages of hydroxyethyl starch commonly causes pruritus (itching) which is a known undesirable effect of hydroxyethyl starches.

Commonly, the concentration of serum amylase can rise during administration of hydroxyethyl starch and can interfere with the diagnosis of pancreatitis.

At high dosages the dilution effects may result commonly in a corresponding dilution of blood components such as coagulation factors and other plasma proteins and in a decrease of haematocrit. With the administration of hydroxyethyl starch 130/0.4 disturbances of blood coagulation can occur rarely depending on the dosage.

**Table: Frequency of Occurrence of Adverse Drug Reactions**

<b>System Organ Class</b>	<b>Adverse Drug Reaction</b>	<b>Frequency of Occurrence</b>
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	<b>Coagulation disorders</b>	<b>Rare (in high doses) (&gt;0.01% -&lt;=0.1%)</b>
<b>Immune system disorders</b>	<b>Anaphylactoid reactions</b>	<b>Rare (&gt;0.01% -&lt;=0.1%)</b>
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	<b>Pruritus</b>	<b>Common (dose dependent) (&gt;=1% - &lt; 10%)</b>
<b>Investigations</b>	<b>Increase of serum amylase</b>	<b>Common (dose dependent) (&gt;=1% - &lt; 10%)</b>
	<b>Decrease of haematocrit</b>	<b>Common (dose dependent) (&gt;=1% - &lt; 10%)</b>
	<b>Decrease of plasma proteins</b>	<b>Common (dose dependent) (&gt;=1% - &lt; 10%)</b>

#### **4.9 Overdose**

As with all volume substitutes, overdose can lead to overloading of the circulatory system (e.g. pulmonary oedema). In this case the infusion should be stopped immediately and if necessary, a diuretic should be administered.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

ATC code: B05A A07

Pharmacotherapeutic group: Plasma substitutes and plasma protein fractions.

Voluven is an artificial colloid for volume replacement whose effect on intravascular volume expansion and haemodilution depends on the molar substitution by hydroxyethyl groups (0.4), the mean molecular weight (130.000 Da), the concentration (6%) as well as the dosage and infusion rate.

Infusion of 500 ml Voluven in 30 minutes in volunteers results in a Plateau-like non-expansive volume increase of approximately 100 % of the infused volume which lasts for approximately 4 to 6 hours.

Isovolaemic exchange of blood with Voluven maintains blood volume for at least 6 hours.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of hydroxyethyl starch is complex and depends on the molecular weight and mainly on the molar substitution degree. When applied intravenously, molecules smaller than the renal threshold (60,000-70,000 Da) are readily excreted in the urine while larger ones are metabolised by plasma  $\alpha$ -amylase before the degradation products are renally excreted.

The mean in vivo molecular weight of Voluven in the plasma is 70,000 – 80,000 Da immediately after infusion and remains above the renal threshold throughout the therapeutic period.

The volume of distribution is about 5.9 litres. Within 30 minutes of infusion the plasma level of Voluven is still 75% of the maximum concentration. After 6 hours the plasma level has decreased to 14%. Following a single dose of 500 ml hydroxyethyl starch plasma levels almost return to baseline after 24 hours.

Plasma clearance was 31.4 ml/min when 500 ml of Voluven was administered, with an AUC of 14.3 mg/ml h, which shows a non-linear pharmacokinetic. Plasma half-lives were  $t_{1/2\alpha} = 1.4$  h and  $t_{1/2\beta} = 12.1$  h when 500 ml were administered on a single occasion.

Using the same dose [500ml] in subjects with stable mild to severe renal impairment, the AUC moderately increased by a factor of 1.7 (95% confidence limits 1.44 and 2.07) in subjects with  $Cl_{Cr} < 50$  ml/min compared to  $> 50$  ml/min. Terminal half life and peak HES concentration were

not affected by renal impairment. At  $\text{ClCr} \geq 30$  ml/min, 59% of the drug could be retrieved in the urine, vs 51 % at  $\text{ClCr}$  15 to 30 ml/min.

No significant plasma accumulation occurred even after a daily administration of 500 ml of a 10% solution to volunteers containing HES 130/0.4 over a period of 10 days. In an experimental model in rats using repetitive doses of 0.7g/kg BW per day of Voluven over 18 days, 52 days after the last administration tissue storage was 0.6% of the total administered dose.

There are no data available for the use of Voluven in dialysis.

### **5.3 Preclinical safety data**

#### **Subchronic toxicity:**

The intravenous infusion of 9 g of the hydroxyethyl starch contained in Voluven /kg b.w./day in rats and dogs for 3 months resulted in no signs of toxicity, except for a toxicity from the increased workload on the kidney and the liver, uptake and metabolism of hydroxyethyl starch in the reticulo-endothelial system, hepatic parenchyma, and other tissues associated with the animals' unphysiological state during the test period. The lowest toxic dose is above 9 g /kg b.w./day of the hydroxyethyl starch contained in Voluven , which is at least 3 times greater than maximum human therapeutic dose levels.

#### **Reproductive toxicity:**

The type of hydroxyethyl starch present in Voluven had no teratogenic properties in rats or rabbits. Embryolethal effects were observed in rabbits at 50 ml/kg BW/day. In rats, bolus injection of this dose during pregnancy and lactation reduced body weight of offspring and induced developmental delays. Signs of fluid overloading were seen in the dams. Fertility studies on directly exposed animals have not been conducted.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Sodium hydroxide  
Hydrochloric acid  
Water for injections

## **6.2 Incompatibilities**

The mixing with other drugs should be avoided. If, in exceptional cases, a mixture with other drugs is required, care should be taken with the compatibility (clouding or precipitation), hygienic injection and a good admixture.

## **6.3 Shelf life**

a) Shelf life of the product as packaged for sale:

Glass bottle: 5 years  
Freeflex bag: 3 years  
PVC bag: 2 years

b) Shelf life after first opening of the container:

The product should be used immediately after opening.

## **6.4 Special precautions for storage**

Do not freeze

## **6.5 Nature and contents of container**

Colourless type II glass bottle with halobutyl rubber closure and aluminium cap:  
1, 5, 10 x 250 ml; 1, 5, 10 x 500 ml  
Polyolefine bag (Freeflex)  
with overwrap 1, 5, 10, 20, 30, 35, 40 x 250 ml  
1, 5, 10, 15, 20 x 500 ml;  
PVC bag 1, 5, 25 x 250 ml, 1, 5, 15 x 500 ml

Not all pack sizes may be marketed

## **6.6 Instructions for use/handling**

For single use only

To be used immediately after the bottle or bag is opened.

Do not use Voluven after expiry date. Any unused solution should be discarded.

Use only clear, particle-free solutions and undamaged containers.

Remove the overwrap from the Polyolefine (freeflex) and PVC bag prior to use.

Keep out of reach of children

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Fresenius Kabi Limited  
Cestrian Court  
Eastgate Way  
Manor Park  
Runcorn  
Cheshire  
WA7 1NT  
UK

**8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER**

PL 08828/0145

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 25-07-2000  
Date of last renewal: 20-12-2004

**10. DATE OF (PARTIAL) REVISION OF THE TEXT**

07/2006

Title Summary of Product Characteristics		Date 2006-05-22	Page 1 (14)
Product Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion		SmPC number: spcde-voluvenfresenius-2006-05-22	
Compiled by: Astrid Schäfer	Approved by:	Replaces SmPC number: spcde-voluvenfresenius-2005-06-14	

## FACHINFORMATION

### (Zusammenfassung der Produktmerkmale)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Voluven® Fresenius  
6% Infusionslösung

#### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1000 ml Infusionslösung enthalten:

Poly(O-2-hydroxyethyl)stärke                      60,00 g  
(Molare Substitution 0,38 - 0,45;  
mittleres Molekulargewicht = 130.000)

Natriumchlorid    9,00 g

Na<sup>+</sup> 154 mmol

Cl<sup>-</sup> 154 mmol

Theoretische Osmolarität:                              308 mosmol/l

pH-Wert:    4,0 - 5,5

Titrationssazidität:                                      < 1,0 mmol NaOH/l

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	2 (14)

### 3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare bis leicht opaleszente Lösung, farblos bis leicht gelblich.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe von Hypovolämie

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Die ersten 10 - 20 ml sind langsam und unter sorgfältiger Beobachtung des Patienten zu infundieren (wegen möglicher anaphylaktoider Reaktionen). Tagesdosis und Infusionsgeschwindigkeit richten sich nach dem Blutverlust, der Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung der hämodynamischen Parameter und nach der Hämodilution (Verdünnung).

Maximale Tagesdosis:

Bis zu 50 ml Voluven/kg Körpergewicht (entsprechend 3,0 g Hydroxyethylstärke und 7,7 mmol Natriumchlorid/kg Körpergewicht). Dies entspricht 3500 ml Voluven für einen 70 kg schweren Patienten.

Voluven Fresenius kann über mehrere Tage gemäß dem Bedarf des Patienten verabreicht werden. Die Behandlungsdauer richtet sich nach

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	3 (14)

Dauer und Ausmaß der Hypovolämie, den hämodynamischen Effekten und der Hämodilution.

#### Anwendung bei Kindern

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen über die Anwendung von Voluven® Fresenius bei Kindern vor. In einer klinischen Studie erhielten 41 Kinder unter zwei Jahren (einschließlich Neugeborenen) eine mittlere Dosis von  $16 \pm 9$  ml/kg. Die verabreichten Dosen waren sicher und gut verträglich zur Stabilisierung der hämodynamischen Parameter (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung bei Kindern sollte dem individuellen Kolloidbedarf angepasst werden, unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsbildes, der Hämodynamik sowie des Flüssigkeitsstatus.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Hyperhydratationszustände, insbesondere bei Lungenödem und stauungsbedingter Herzinsuffizienz
- Nierenversagen mit Oligo- oder Anurie
- Patienten unter Dialysebehandlung
- Intrakranielle Blutung
- Schwere Hybernatriämie oder schwere Hyperchlorämie
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Hydroxyethylstärke.

#### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine Volumenüberlastung durch zu hohe Dosierung (Überdosierung) ist generell zu vermeiden. Insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz und

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	4 (14)

schweren Nierenfunktionsstörungen muß das erhöhte Risiko einer Hyperhydratation bei der Dosierung berücksichtigt werden.

Bei schweren Dehydratationszuständen sollte zunächst eine Therapie mit Kristalloiden erfolgen.

Bei schweren Lebererkrankungen sowie bei Patienten mit schweren Blutgerinnungsstörungen, z.B. bei schwerem von-Willebrand-Syndrom, ist besondere Vorsicht geboten.

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist sicherzustellen, und die Nierenfunktion und Wasserbilanz sind zu kontrollieren.

Eine regelmäßige Kontrolle des Serumionogramms ist erforderlich.

Über die Anwendung von Voluven® Fresenius bei Kindern liegen begrenzte klinische Erfahrungen vor. Bei nicht-herzchirurgischen Eingriffen an Kindern unter 2 Jahren war die Verträglichkeit von Voluven Fresenius, perioperativ verabreicht, vergleichbar mit Albumin 5%. Die Anwendung bei Früh- und Neugeborenen sollte nur nach einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Hinsichtlich des Auftretens von anaphylaktoiden Reaktionen bitte Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ beachten.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Infusionslösungen zur parenteralen Ernährung sind derzeit bekannt.

Hinsichtlich einer Erhöhung der Konzentration der Serumamylase durch die Gabe von Hydroxyethylstärke (Interferenz mit der Diagnostik von Pankreatitis) bitte Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ beachten.

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	5 (14)

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen noch keine Erfahrungen mit der Anwendung von Voluven Fresenius in der Schwangerschaft vor. Tierversuche zeigten keine relevanten Störungen von Trächtigkeit, embryofetaler Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Teratogene Wirkungen wurden nicht festgestellt.

Voluven Fresenius sollte in der Schwangerschaft nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung verabreicht werden.

Klinische Erfahrungen bei einer Anwendung von Voluven Fresenius während der Stillzeit liegen derzeit nicht vor.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Arzneimittel, die Hydroxyethylstärke enthalten, können in seltenen Fällen zu anaphylaktoiden Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen wie mäßige grippeartige Symptome, Bradykardie, Tachykardie, Bronchospasmus, nicht-kardiales Lungenödem) führen. Bei Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen ist die Infusion sofort zu stoppen und es sind die geeigneten Sofortmaßnahmen einzuleiten.

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	6 (14)

Die Konzentration der Serumamylase kann unter der Gabe von Hydroxyethylstärke häufig erhöht sein (Interferenz mit der Diagnostik von Pankreatitis).

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	7 (14)

Längerfristige Gabe von Hydroxyethylstärke in hohen Dosen verursacht häufig Pruritus (Juckreiz), welcher eine für HES bekannte Nebenwirkung ist.

Bei hoher Dosierung kann es aufgrund des Verdünnungseffektes häufig zu einer entsprechenden Verdünnung von Blutkomponenten wie z.B Gerinnungsfaktoren, anderen Plasmaproteinen und zu einem Abfall des Hämatokrits kommen.

Bei der Gabe von Hydroxyethylstärke 130/0.4 kann es selten zu einer Gerinnungsstörung kommen (dosisabhängig).

Product	SmPC number:	
Voluen® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	8 (14)

Tabelle: Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Organsystemklasse	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeit des Auftretens
Störungen des Blut- und Lymphsystems	Gerinnungsstörungen	selten (in hohen Dosen) (> 0,01 - < = 0,1 %)
Störungen des Immunsystems	Anaphylaktoide Reaktionen	Selten (> 0,01 - < = 0,1 %)
Haut- und subkutane Gewebestörungen	Pruritus	häufig (dosisabhängig) (> = 1 % - < 10 %)
Laboruntersuchungen	Erhöhung der Serumamylase	häufig (dosisabhängig) (> = 1 % - < 10 %)
	Abfall des Hämatokrit	häufig (dosisabhängig) (> = 1 % - < 10 %)
	Abfall von Plasmaproteinen	häufig (dosisabhängig) (> = 1 % - < 10 %)

#### 4.9 Überdosierung

Wie bei allen Volumenersatzmitteln kann es bei Überdosierung zu einer Kreislaufüberlastung (z.B. Lungenödem) kommen. In diesem Fall muß die Infusion sofort gestoppt werden und, wenn notwendig, ein Diuretikum verabreicht werden.

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	9 (14)

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### **ATC-Code: B05A A07**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Plasmaersatzmittel und Plasmaproteinfraktionen.

Voluven® Fresenius ist ein kolloidales Volumenersatzmittel, dessen intravasale Volumen- und Hämodilutionswirkung vom Substitutionsgrad mit Hydroxyethylgruppen (0,4), dem mittleren Molekulargewicht (130.000 Dalton), der Konzentration (6%) sowie von Dosis und Infusionsgeschwindigkeit abhängen.

Die Infusion von 500 ml Voluven® Fresenius über 30 Minuten bewirkt bei Probanden einen plateauartigen nichtexpansiven Volumenanstieg von ca. 100 % des infundierten Volumens, der für ungefähr 4 bis 6 Stunden anhält.

Bei isovolämischem Austausch von Blut mit Voluven® Fresenius wird das Blutvolumen mindestens 6 Stunden aufrechterhalten.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Hydroxyethylstärke ist komplex und abhängig vom Molekulargewicht sowie hauptsächlich vom molaren Substitutionsgrad. Nach intravenöser Verabreichung werden kleinere Moleküle, unterhalb der Nierenschwelle von 60.000 – 70.000 Dalton mit dem Urin ausgeschieden, während größere Moleküle durch die  $\alpha$ -Amylase im Plasma gespalten werden, bevor die Abbauprodukte über die Nieren ausgeschieden werden.

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	10 (14)

Das mittlere *in vivo* Molekulargewicht von Voluven® Fresenius im Plasma beträgt nach der Infusion 70.000 – 80.000 Dalton und verbleibt während der gesamten Wirkdauer oberhalb der Nierenschwelle.

Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 5,9 Liter. 30 Minuten nach Infusionsende beträgt der Plasmaspiegel von Voluven® Fresenius noch 75% der Maximalkonzentration. Dieser fällt nach 6 Stunden auf 14 % der Maximalkonzentration ab. Nach einer Einzeldosis von 500 ml Hydroxyethylstärke in Voluven® Fresenius ist im Plasma nach 24 Stunden annähernd der Nullwert erreicht.

Nach der Verabreichung von 500 ml Voluven® Fresenius beträgt die Plasma-Clearance 31,4 ml/Minute, mit einer Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von 14,3 mg/ml x Stunde, die eine nicht-lineare Pharmakokinetik zeigt. Die Halbwertszeiten im Plasma betragen  $t_{1/2 \alpha} = 1,4$  Stunden und  $t_{1/2 \beta} = 12,1$  Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 500 ml.

Bei Gabe derselben Dosierung (500ml) an Probanden mit stabiler, milder bis schwerer Niereninsuffizienz stieg die AUC im Vergleich von Probanden mit einer Kreatininclearance < 50 ml/min zu Probanden mit einer Kreatininclearance  $\geq 50$  ml/min moderat um den Faktor 1,7 an (95 % Konfidenzintervallgrenzen 1,44 bis 2,07). Die terminale Halbwertszeit und die Maximalkonzentration von Hydroxyethylstärke wurden durch den Grad der Niereninsuffizienz nicht beeinflusst. Die Wiederfindungsrate im Urin betrug 59% bei einer  $CL_{Cr} \geq 30$  ml/min gegenüber 51% bei einer  $CL_{Cr}$  von 15 bis < 30 ml/min.

Auch nach einer 10tägigen Verabreichung von 500 ml/Tag einer 10%igen Lösung der in Voluven® Fresenius enthaltenen Hydroxyethylstärke an gesunde Probanden trat keine signifikante Plasmaakkumulation auf.

Product	SmPC number:	
Voluven <sup>®</sup> Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	11 (14)

Nach wiederholter Verabreichung von 0,7 g/kg Körpergewicht/Tag von Voluven<sup>®</sup> Fresenius über 18 Tage wurden im Tierversuch an Ratten 52 Tage nach der letzten Gabe eine Gewebespeicherung von 0,6% der insgesamt verabreichten Substanzmenge beobachtet.

Zum Verhalten bei Dialyse liegen bislang keine Erfahrungen vor.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Subchronische Toxizität:

Die intravenöse Infusion von 9 g der in Voluven<sup>®</sup> Fresenius enthaltenen Hydroxyethylstärke/kg KG/Tag bei Ratten und Hunden über einen Zeitraum von 3 Monaten zeigte keine toxischen Effekte.

Die unphysiologischen Bedingungen während der Behandlungsperiode führten zu einer erhöhten Belastung der Niere und Leber, Aufnahme und Metabolismus von Hydroxyethylstärke im retikuloendothelialen System, Leberparenchym und anderen Geweben.

Die niedrigste toxische Dosis liegt über 9 g der in Voluven<sup>®</sup> Fresenius enthaltenen Hydroxyethylstärke/kg KG/Tag und liegt somit mindestens um den Faktor 3 über der maximalen therapeutischen Dosis.

#### Reproduktionstoxizität:

Die in Voluven<sup>®</sup> Fresenius enthaltene Hydroxyethylstärke hatte bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen. Embryoletale Wirkungen wurden bei Kaninchen bei 50 ml/kg KG/Tag beobachtet. Die Behandlung während Trächtigkeit und Laktation führte bei den Nachkommen von Ratten, denen dieses Volumen als Bolusinjektion verabreicht wurde, zu einer Verminderung des Gewichts und zu Entwicklungsverzögerungen. Die Muttertiere zeigten Anzeichen von Volumenüberlastung. Studien zur Fertilität von direkt exponierten Tieren wurden nicht durchgeführt.

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	12 (14)

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Sonstige Bestandteile

Natriumhydroxid

Salzsäure

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Zumischen von anderen Arzneimitteln ist möglichst zu vermeiden. Sollte in Ausnahmefällen ein Mischen mit anderen Arzneimitteln unvermeidbar sein, ist auf Kompatibilität (keine Trübungen oder Ausfällungen), hygienisches Zuspritzen und gute Durchmischung zu achten.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### a) Haltbarkeit des Arzneimittels in verschlossenem Originalbehältnis

Glasflaschen                      5 Jahre

Freeflex-Beutel                    3 Jahre

PVC-Beutel                         2 Jahre

#### b) Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen des Behältnisses

Voluven® Fresenius ist nach erstmaligem Öffnen zum sofortigen Verbrauch bestimmt.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

Product	SmPC number:	
Voluven® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	13 (14)

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Type II Glasflaschen aus farblosem Glas mit Verschluss aus Halobutylgummi und Bördelkappe aus Aluminium:

1, 10 x 250 ml, 1, 10 x 500 ml

Kunststoffbeutel aus coextrudiertem Polyolefin (Freeflex):

1, 5, 10, 20, 30, 35, 40 x 250 ml, 1, 5, 10, 15, 20 x 500 ml (jeweils mit Umfolie)

Kunststoffbeutel aus PVC:

1, 5, 25 x 250 ml, 1, 5, 15 x 500 ml.

## 6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nach dem Öffnen des Behältnisses sofort zu verbrauchen.

Voluven® Fresenius nach Ablauf der Haltbarkeit nicht mehr verwenden! Nicht verbrauchter Inhalt ist zu verwerfen und entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Nur verwenden, wenn Lösung klar und partikelfrei und Behältnis unbeschädigt.

Vor Anwendung den Umbeutel vom Polyolefinbehältnis (**freeflex**) sowie vom PVC-Beutel entfernen.

Nicht einfrieren.

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Product	SmPC number:	
Volugen® Fresenius 6% Solution for Infusion	spcde- voluvenfresenius- 2006-05-22	14 (14)

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

D-61346 Bad Homburg v.d.H.

Telefon: (06172) 686 0

Telefax: (06172) 686 8119

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

45010.00.00

## 9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 26. August 1999

Datum der letzten Zulassungsverlängerung: 20. Dezember 2004

## 10. STAND DER INFORMATION

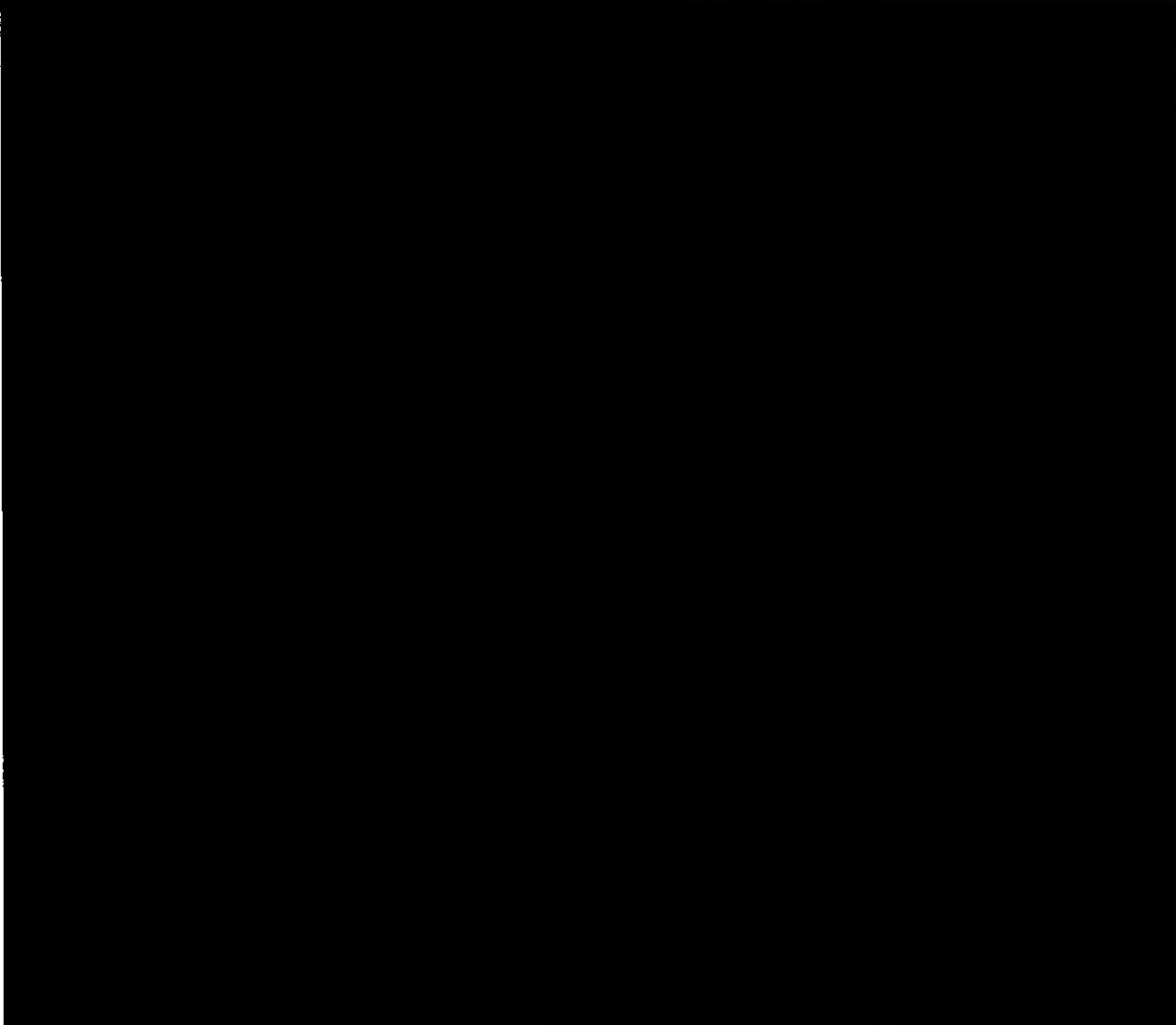
Mai 2006

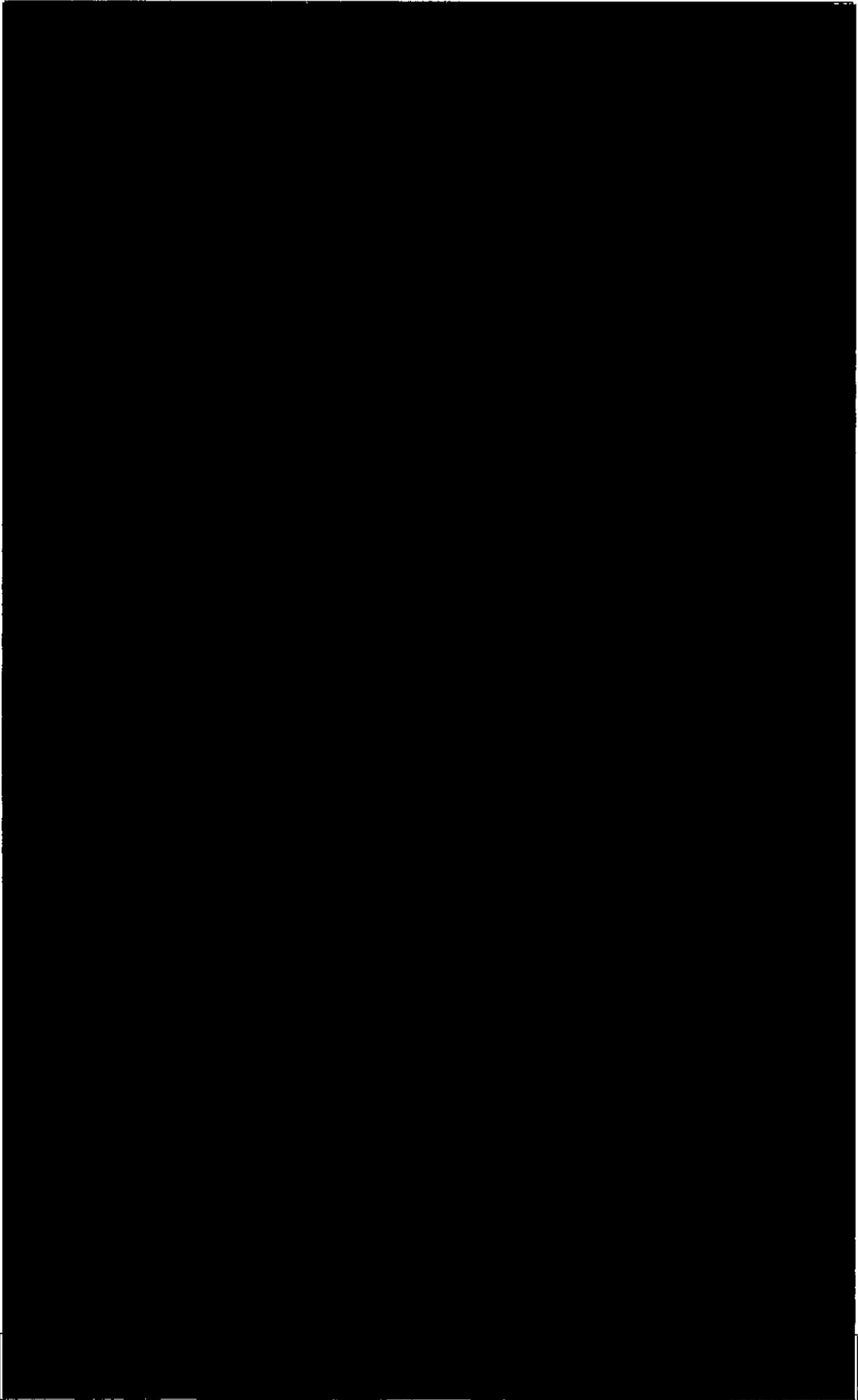
## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS / APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig



**Medicinal product:** Voluven 6% solution for infusion  
**Document ID:** Voluven 6%-CCDS-[REDACTED]  
**Revision no.:** [REDACTED]  
**Validity date:** [REDACTED], 2010  
**Concerned BU:** VT





ヒドロキシエチルデンプン 130000  
ボルベン輸液 6%

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び  
添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

目次

1.7 同種同効品一覽表 ..... 4

表

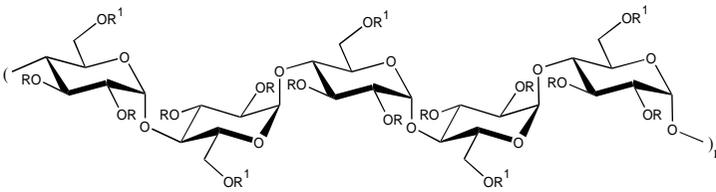
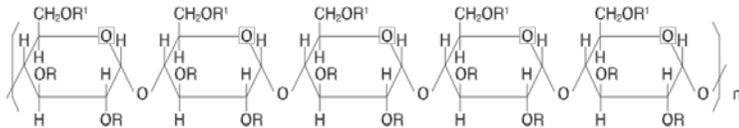
表 1.7- 1	同種同効品一覧表（ヘspanダー）	.....5
表 1.7- 2	同種同効品一覧表（サリンヘス）	.....13
表 1.7- 3	同種同効品一覧表（人血清アルブミン）	.....21
表 1.7- 4	同種同効品一覧表（デキストラン）	.....30

## 1.7 同種同効品一覧表

本剤（ボルベン輸液<sup>®</sup>6%）の同種同効品として、現在、日本で市販されているヒドロキシエチルデンプン製剤（ヘspanダー、サリンヘス）、ヒト血清アルブミン製剤及びデキストラン製剤について、本剤とともに表 1.7-1～表 1.7-4 に示した。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ヘスパンダー）

一般名称	ヒドロキシエチルデンプン 130000	ヒドロキシエチルデンプン 70000
販売名	ボルベン <sup>®</sup> 輸液 6%	ヘスパンダー <sup>®</sup> 輸液
会社名	フレゼニウスカービジャパン株式会社	フレゼニウスカービジャパン株式会社
承認年月日		1973年12月10日
再評価年月		
再審査年月		
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式	 <p>R = -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH R<sup>1</sup> = -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH or glucose units</p>	 <p>R : -H又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH R<sup>1</sup> : -H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH又はグルコピラノース鎖</p>
剤形	注射剤	注射剤
含量	ヒドロキシエチルデンプン 130000      60.0 (g/1000mL)	ヒドロキシエチルデンプン 70000      6.0 (g/100mL) 日局 塩化ナトリウム                      0.5 (g/100mL) 日局 塩化カリウム                          0.03 (g/100mL)

CONFIDENTIAL

1.7 同種同効品一覧表

		日局 塩化カルシウム水和物 0.02 (g/100mL) 乳酸ナトリウム 0.224 (g/100mL)
効能・効果	循環血液量の維持	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
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。	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としては、通常体重 kg 当り 10～20mL を用いる。
使用上の注意	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> 1. 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者〔輸液は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	<p><b>【警告】</b></p> 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。 <p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> 1. うっ血性心不全のある患者 〔循環血液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。〕

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>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。〕</p> <p>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</p> <p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) 心不全のある患者〔水分過負荷となるおそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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〕</p> <p>(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（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>	<p><b>【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)】</b></p> <p>1. 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。〕</p> <p>2. 発疹等過敏症の既往歴のある患者</p> <p><b>1. 重要な基本的注意</b></p> <p>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。</p>
------------------------	--	---

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p>(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。</p> <p>(4) 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（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 血清電解質をモニターすること。</p>												
	<p><b>3. 相互作用</b> [併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="365 917 1193 1225"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミノ糖系抗生物質 カナマイシン ゲンタマイシン 等</td> <td>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。</td> <td>機序不明。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p><b>2. 相互作用</b> [併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="1223 909 2040 1225"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミノ糖系抗生物質 カナマイシン ゲンタマイシン 等</td> <td>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。</td> <td>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報告がある。</td> </tr> </tbody> </table>	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。
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。											
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報告がある。											

使用上の注意 (続き)	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>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 35 件の副作用が認められた。主な副作用として、血中アミラーゼ増加 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。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>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。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="380 981 1198 1236"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血、赤血球数減少</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>血清アミラーゼ増加</td> <td>血中クロール増加、血中ナトリウム増加</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	血液			貧血、赤血球数減少	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	<p><b>3. 副作用</b></p> <p>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。</p> <p>（承認時～昭和 51 年 10 月 31 日迄の集計）</p> <p>以下の副作用は、ヒドロキシエチルデンプン製剤（サリンヘス輸液 6%）及び頻度が算出できない副作用報告を含む。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、喘鳴等）</p> <p>ショック、アナフィラキシー様症状（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。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="1220 965 2049 1220"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注)</sup></td> <td></td> <td>発疹、痒痒感等</td> </tr> <tr> <td>血液<sup>注)</sup></td> <td></td> <td>出血時間の延長、出血傾向</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>悪寒</td> <td>発熱、頭痛</td> </tr> </tbody> </table>		0.1～5%未満	頻度不明	過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、痒痒感等	血液 <sup>注)</sup>		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
		10%以上	1%以上～10%未満	1%未満																									
血液			貧血、赤血球数減少																										
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																										
	0.1～5%未満	頻度不明																											
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、痒痒感等																											
血液 <sup>注)</sup>		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																											
CONFIDENTIAL <span style="float: right;">Page 9</span>																													

1.7 同種同効品一覧表

使用上の 注意 (続き)				アチニン増加	注) 投与を中止するか、又は適切な処置を行うこと。  <b>4. 高齢者への投与</b> 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。
	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	
	<b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下していることを考慮して用量調節を行うこと。				
<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (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) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合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。]					
<b>7. 小児等への投与</b> 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±9mL/kgであった <sup>1)</sup> 。					

1.7 同種同効品一覧表

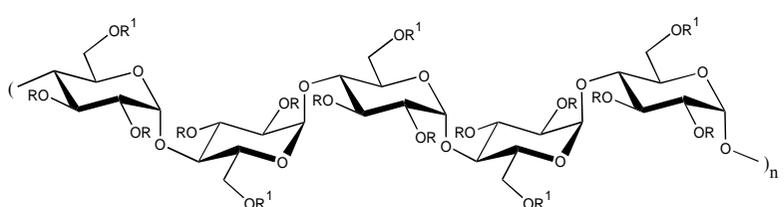
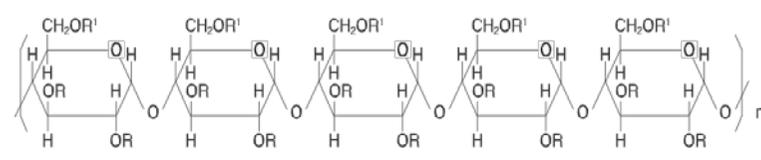
<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b> 本剤投与により血中にマクロアミラーゼが形成され、血清アミラーゼ値が高値となることがあるので、膵機能障害を疑わせる臨床症状が認められ、膵機能検査を行う場合には、血清アミラーゼ以外（血清リパーゼ等）の検査も行うこと。</p> <p><b>9. 過量投与</b> 循環器系の過負荷の原因となるため、肺水腫等が認められた場合は投与を中止し、必要に応じ利尿剤を投与すること。</p> <p><b>10. 適用上の注意</b> 投与期間：投与期間は、循環血液量減少、血行動態及び血液希釈の程度に応じて調節すること。</p>	<p><b>5. 臨床検査結果に及ぼす影響</b> 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。</p> <p><b>6. 適用上の注意</b></p> <p><b>(1) 投与速度：</b> 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。</p> <p><b>(2) 投与時期：</b> 本剤はカリウムを配合しているため、利尿がついてから用いること。</p> <p><b>(3) 投与时：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 本剤は塩化カルシウム水和物を配合しているため、クエン酸加血液、クエン酸加凍結血漿等との混注及び同一輸液セットによる連続使用はしないこと。</li> <li>2) 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</li> </ol>
------------------------	---	--

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 (続き)</p>	<p><b>11. その他の注意</b></p> <p>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、生理食塩水を使用した場合と比較して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>。</p>	<p>液は使用しないこと。</p> <p>3) 連結管による混合投与の場合、Y 字管連結にして使用する (U 字管連結はしないこと)。</p> <p><b>7. その他の注意</b></p> <p><b>(1) 組織残留性</b></p> <p>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。</p> <p>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) 約 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。</p>
<p>添付文書の作成年月日</p>		<p>2011 年 4 月改定</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (サリンヘス)

一般名称	ヒドロキシエチルデンプン 130000	ヒドロキシエチルデンプン 70000
販売名	ボルベン <sup>®</sup> 輸液 6%	サリンヘス <sup>®</sup> 輸液 6%
会社名	フレゼニウスカービジャパン株式会社	フレゼニウスカービジャパン株式会社
承認年月日		1986年6月3日
再評価年月		
再審査年月		
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式	 <p>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</p>	 <p>R : -H又は-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH R' : -H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH又はグルコピラノース鎖</p>
剤形	注射剤	注射剤
含量	ヒドロキシエチルデンプン 130000 60.0 (g/1000mL)	ヒドロキシエチルデンプン 70000 6.0 (g/100mL)

1.7 同種同効品一覧表

<p>効能・効果</p>	<p>循環血液量の維持</p>	<p>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</p>
<p>用法・用量</p>	<p>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。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>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。</p>	<p>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としては、通常体重 kg 当り 10～20mL を用いる。</p>
<p>使用上の注意</p>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者〔輸液は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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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</li> </ol>	<p><b>【警告】</b></p> <p>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。</p> <p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. うっ血性心不全のある患者 〔循環血液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。〕</li> <li>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。〕</li> </ol>

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p>おそれがある。]</p> <p>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</p> <p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) 心不全のある患者 [水分過負荷となるおそれがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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]</p> <p>(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 (「重要な基本的注意」の項参照) ]</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p>	<p><b>【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)】</b></p> <p>1. 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。]</p> <p>2. 発疹等過敏症の既往歴のある患者</p> <p><b>1. 重要な基本的注意</b></p> <p>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。</p>
---------------------------	---	--

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p>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。</p> <p>(4) 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（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 血清電解質をモニターすること。</p> <p><b>3. 相互作用</b> [併用注意]（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="353 879 1193 1185"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミノ糖系抗生物質 カナマイシン ゲンタマイシン 等</td> <td>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。</td> <td>機序不明。</td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p><b>2. 相互作用</b> [併用注意]（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="1216 866 2051 1185"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミノ糖系抗生物質 カナマイシン ゲンタマイシン 等</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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。
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。												
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。												

1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意 (続き)	<p><b>4. 副作用</b></p> <p>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 35 件の副作用が認められた。主な副作用として、血中アミラーゼ増加 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。</p>	<p><b>3. 副作用</b></p> <p>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。</p> <p>〔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〕</p> <p>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。</p>																										
	<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>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。</p>	<p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、喘鳴等)</p> <p>ショック、アナフィラキシー様症状(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。</p>																										
<p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="371 941 1193 1228"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血、赤血球数減少</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>血清アミラーゼ増加</td> <td>血中クロール増加、血中ナトリウム増加</td> <td>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</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	血液			貧血、赤血球数減少	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	<p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1" data-bbox="1223 933 2036 1197"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注)</sup></td> <td></td> <td>発疹、痒痒感等</td> </tr> <tr> <td>血液<sup>注)</sup></td> <td></td> <td>出血時間の延長、出血傾向</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>悪心、嘔吐</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>悪寒</td> <td>発熱、頭痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 投与を中止するか、又は適切な処置を行うこと。</p>		0.1～5%未満	頻度不明	過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、痒痒感等	血液 <sup>注)</sup>		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
	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満																									
血液			貧血、赤血球数減少																									
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																									
	0.1～5%未満	頻度不明																										
過敏症 <sup>注)</sup>		発疹、痒痒感等																										
血液 <sup>注)</sup>		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																										

1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意 ( 続 き )	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	
	<p><b>5. 高齢者への投与</b>          一般に高齢者では生理機能が低下していることを考慮して用量調節を行うこと。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>          (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) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合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。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b>          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±9mL/kgであった<sup>1)</sup>。</p> <p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b>          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</p>			<p><b>4. 高齢者への投与</b>          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。</p> <p><b>5. 臨床検査結果に及ぼす影響</b>          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</p>	

1.7 同種同効品一覧表

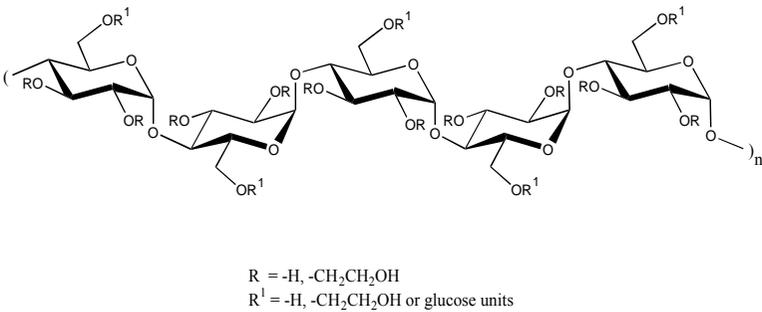
<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p>ーゼ値が高値となることがあるので、臍機能障害を疑わせる臨床症状が認められ、臍機能検査を行う場合には、血清アミラーゼ以外（血清リパーゼ等）の検査も行うこと。</p> <p><b>9. 過量投与</b> 循環器系の過負荷の原因となるため、肺水腫等が認められた場合は投与を中止し、必要に応じ利尿剤を投与すること。</p> <p><b>10. 適用上の注意</b> 投与期間：投与期間は、循環血液量減少、血行動態及び血液希釈の程度に応じて調節すること。</p> <p><b>11. その他の注意</b> 海外臨床試験において、重症敗血症患者に HES 製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して死亡のリスクが</p>	<p>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。</p> <p><b>6. 適用上の注意</b></p> <p><b>(1) 投与速度：</b> 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。</p> <p><b>(2) 投与时：</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2) 連結管による混合投与の場合、Y 字管連結にして使用する（U 字管連結はしないこと）。</li> </ol> <p><b>7. その他の注意</b></p> <p><b>(1) 組織残留性</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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～</li> </ol>
---------------------------	---	--

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p>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、生理食塩水を使用した場合と比較して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>。</p>	<p>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。</p> <p>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) 約 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。</p>
<p>添付文書の 作成年月日</p>		<p>2011 年 4 月改定</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (人血清アルブミン)

一般名称	ヒドロキシエチルデンプン 130000	人血清アルブミン
販売名	ボルベン <sup>®</sup> 輸液 6%	献血アルブミン 5%静注 5g/ 100mL 「ベネシス」 献血アルブミン 5%静注 12.5g/ 250mL 「ベネシス」
会社名	フレゼニウスカービジャパン株式会社	株式会社ベネシス
承認年月日		1991年7月
再評価年月		—
再審査年月		—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式	 <p>R = -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH R<sup>1</sup> = -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH or glucose units</p>	約600個のアミノ酸からなるたん白質
剤形	注射剤	注射剤
含量	ヒドロキシエチルデンプン 130000 60.0 (g/1000mL)	

1.7 同種同効品一覧表

		100mL 製剤	250mL 製剤
		有効成分 〔1 瓶中〕	人血清アルブミン 5g 12.5g
効能・効果	循環血液量の維持	アルブミンの喪失（熱傷、ネフローゼ症候群など）及びアルブミン合成低下（肝硬変症など）による低アルブミン血症、出血性ショック	
用法・用量	<p>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。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>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。</p>	<p>通常成人 1 回 100～250mL（人血清アルブミンとして 5～12.5g）を緩徐に静脈内注射又は点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。</p> <p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 本剤の大量使用はナトリウムの過大な負担を招くことがあるので注意すること。</p> <p>(2) 投与後の目標血清アルブミン濃度としては、急性の場合は、3.0g/dL 以上、慢性の場合は 2.5g/dL 以上とする。</p> <p>本剤の投与前には、その必要性を明確に把握し、投与前後の血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して、投与効果の評価を 3 日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。</p>	
使用上の注意	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>1. 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者〔輸液は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。〕</p> <p>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</p>	<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>本剤の成分に対しショックの既往歴のある患者</p>	

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p>排泄が遅れるおそれがある。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>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</p> <p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) 心不全のある患者 [水分過負荷となるおそれがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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]</p> <p>(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 (「重要な基本的注意」の項参照) ]</p>	<p><b>【原則禁忌】</b> (次の患者には投与しないことを原則とするが、得に必要とする場合には慎重に投与すること)</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) ハプトグロビン欠損症の患者 [過敏反応を起こすおそれがある]</p> <p>(2) 心臓障害のある患者 [循環血漿量の増加により心負荷増大の可能性はある]</p> <p>(3) 循環血液量が正常ないし過多の患者 [急速に注射すると、心過負荷等の循環障害及び肺浮腫を起こすことがある。]</p> <p>(4) 溶血性・失血性貧血の患者 [ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。]</p> <p>(5) 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者 [ヒトパルボウイルス B19</p>
---------------------------	--	---

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(4) 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（「その他の注意」の項参照）</p> <p>(5) 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。</p> <p>(6) 血清電解質をモニターすること。</p>	<p>の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。]</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p><b>患者への説明：</b>本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを、患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。</p> <p>(1) 本剤の原材料となる献血者の血液については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体、抗 HTLV-1 抗体陰性で、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。更に、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV 及び HCV について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。本剤は、以上の検査に適合した血漿を原料として、Cohn の低温エタノール分画で得た画分から人アルブミンを精製し、アルブミン濃度 5w/v% に調整した製剤であり、ウイルス不活化を目的として、製造工程において 60℃、10 時間の液状加熱処理を施しているが、投与に際しては、次の点に十分注意すること。</p> <p>1) 血漿分画製剤の現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難であるため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。</p> <p>2) 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコ</p>
---------------------------	--	---

## 1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意 ( 続 き )		<p>ブ病 (vCJD) 等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上、投与すること。</p> <p>(2) 血清アルブミン濃度が 2.5~3g/dL では、末梢の浮腫等の臨床症状を呈さない場合も多く、単なる血清アルブミン濃度の維持を目的として使用しないこと。</p> <p>(3) 慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が 4g/dL 以上では合成能が抑制されることがあるので注意すること。</p> <p>(4) 肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症では、たとえアルブミンを投与しても、血管内に留まらず、血管外に漏出するために血清アルブミン濃度は期待したほどには上昇せず、かえってアルブミンの分解が促進されるので注意すること。</p> <p>(5) 「血液製剤の使用指針」を参考に、たん白質資源としての栄養補給等を目的とした本剤の不適切な使用を避けること。</p>
-------------------	--	--

1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意 ( 続 き )	<p><b>3. 相互作用</b>                  [併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="371 344 651 395">薬剤名等</th> <th data-bbox="660 344 931 395">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="940 344 1202 395">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="371 402 651 641">                             アミノ糖系抗生物質                              カナマイシン                              ゲンタマイシン                              等                         </td> <td data-bbox="660 402 931 641">                             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。                         </td> <td data-bbox="940 402 1202 641">                             機序不明。                         </td> </tr> </tbody> </table>	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。	<p><b>3. 副作用</b></p> <p>本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p><b>ショック、アナフィラキシー様症状</b> (いずれも頻度不明) : ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、喘鳴、胸内苦悶、血圧低下、脈拍微弱、チアノーゼ等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。</p>
	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。						
<p><b>4. 副作用</b></p> <p>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 35 件の副作用が認められた。主な副作用として、血中アミラーゼ増加 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。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>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。</p>								

1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意 ( 続き )	<b>(2) その他の副作用</b>			<b>(2) その他の副作用</b>	
		10%以上	1%以上～10%未 満	1%未満	
	血液			貧血、赤血球数減少	
	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	
	<b>5. 高齢者への投与</b>			<b>4. 高齢者への投与</b>	
	一般に高齢者では生理機能が低下していることを考慮して用量調節を行うこと。			一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	
	<b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>			<b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b>	
	(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。〕			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。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。〕	
	(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合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。〕				

下記のような症状があらわれることがあるので、発現した場合は適切な処置を行うこと。

	頻度	頻度不明
種類		
過敏症 <sup>注)</sup>		発熱、顔面潮紅、蕁麻疹等
その他		悪寒、腰痛

注) このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

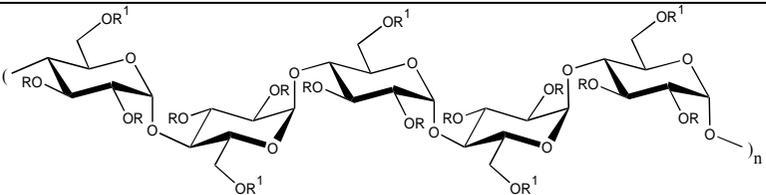
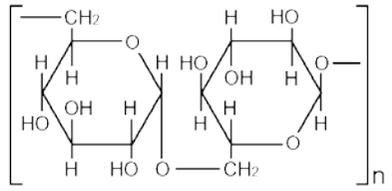
<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p><b>7. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。なお、海外臨床試験において、41 例の非心臓外科手術を受けた新生児を含む 2 歳未満の小児での本剤の平均投与量は 16±9mL/kg であった<sup>1)</sup>。</p> <p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b> 本剤投与により血中にマクロアミラーゼが形成され、血清アミラーゼ値が高値となることがあるので、膵機能障害を疑わせる臨床症状が認められ、膵機能検査を行う場合には、血清アミラーゼ以外（血清リパーゼ等）の検査も行うこと。</p> <p><b>9. 過量投与</b> 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。</p> <p><b>10. 適用上の注意</b> 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。</p>	<p><b>6. 小児等への投与</b> 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。</p> <p><b>7. 適用上の注意</b> (1) 調製時： 1) 5%ブドウ糖液、生理食塩液等の中性に近い輸液・補液以外の他剤との混合注射を避けること。 2) 使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと（本剤は細菌の増殖に好適なたん白質であり、しかも保存剤が含有されていないため）。</p>
---------------------------	---	---

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p><b>11. その他の注意</b></p> <p>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、生理食塩水を使用した場合と比較して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>。</p>	<p>(2) 投与時： 混濁しているものは投与しないこと。</p>
<p>添付文書の作 成年月日</p>		<p>2009 年 10 月改定 (第 16 版) D13</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-4 同種同効品一覧表（デキストラン）

一般名称	ヒドロキシエチルデンプン 130000	デキストラン 40									
販売名	ボルベン <sup>®</sup> 輸液 6%	低分子デキストラン L 注									
会社名	フレゼニウスカービージャパン株式会社	大塚製薬株式会社									
承認年月日		1970年3月10日									
再評価年月		—									
再審査年月		—									
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品									
化学構造式	 <p>R = -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH R<sup>1</sup> = -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH or glucose units</p>										
剤形	注射剤	注射剤									
含量	ヒドロキシエチルデンプン 130000 60.0 (g/1000mL)	<table border="1"> <thead> <tr> <th>成分</th> <th>250mL 中</th> <th>500mL 中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>デキストラン 40</td> <td>2.5 g</td> <td>5.0 g</td> </tr> <tr> <td>塩化カルシウム水和物</td> <td>0.05 g</td> <td>0.1 g</td> </tr> </tbody> </table>	成分	250mL 中	500mL 中	デキストラン 40	2.5 g	5.0 g	塩化カルシウム水和物	0.05 g	0.1 g
成分	250mL 中	500mL 中									
デキストラン 40	2.5 g	5.0 g									
塩化カルシウム水和物	0.05 g	0.1 g									

CONFIDENTIAL

1.7 同種同効品一覧表

		塩化カリウム	0.075 g	0.15 g
		塩化ナトリウム	1.5 g	3.0 g
		乳酸ナトリウム	0.775 g	1.55 g
効能・効果	循環血液量の維持	代用血漿として急性出血の治療、特に急性大量出血の際の初期治療として有効 外傷、熱傷、出血などに基づく外科的ショックの予防及び治療 手術時における輸血量の節減 体外循環灌流液として用い、灌流を容易にして手術中の併発症の危険を軽減する。		
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。	通常、1回 500mL を緩徐に静脈内に注射する。なお、年齢、体重、症状に応じて適宜増減する。体外循環灌流液として用いる場合には、体重 kg あたりデキストラン 40 として 2~3g (20~30mL) を注入する。 《用法・用量に関連する使用上の注意》 長期連用を避けること（できるだけ短期投与にとどめ、5 日以内とする。）		
使用上の注意	<b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> 1. 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者〔輸液は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。〕	<b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b> (1) うっ血性心不全のある患者〔循環血液量を増すことから、心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。〕 (2) 高乳酸血症の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕		

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p>る。]</p> <p>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。]</p> <p>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</p> <p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) 心不全のある患者 [水分過負荷となるおそれがある。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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]</p> <p>(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 (「重要な基本的注意」の項参照) ]</p>	<p><b>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</b></p> <p>(1) 腎障害のある患者 [腎障害が悪化するおそれがある。]</p> <p>(2) 脱水状態の患者 [腎機能障害発現の誘因となるおそれがある。]</p> <p>(3) 肺水腫の患者 [水分、電解質が肺細胞間質に滞留し、肺水腫が悪化するおそれがある。]</p> <p>(4) 低フィブリノーゲン血症、血小板減少症等の出血傾向のある患者 [凝固系を抑制して出血傾向を促進するおそれがある。]</p> <p>(5) 重篤な肝障害のある患者 [水分、電解質代謝異常を悪化させるおそれがある。]</p> <p>(6) 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者 [水分、電解質の過負荷となり、症状が悪化するおそれがある。]</p>
---------------------------	---	---

## 1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意 ( 続 き )	<b>2. 重要な基本的注意</b> (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) 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（「その他の注意」の項参照） (5) 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。 (6) 血清電解質をモニターすること。	
-------------------	---	--

1.7 同種同効品一覧表

使用上の注意 ( 続 き )	<b>3. 相互作用</b> <b>[併用注意] (併用に注意すること)</b>	<b>2. 相互作用</b> <b>併用注意 (併用に注意すること)</b>											
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                             アミノ糖系抗生物質                              カナマイシン                              ゲンタマイシン                              等                         </td> <td>                             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。                         </td> <td>                             機序不明。                         </td> </tr> </tbody> </table>	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。	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>                             腎障害を起こすおそれのあるアミノ糖系抗生物質(カナマイシン、ゲンタマイシン等)                         </td> <td>                             乏尿など腎に異常が認められた場合には、投与を中止し、持続的血液濾過透析法、血漿交換、血液透析等の適切な処置を行うこと。                         </td> <td>                             これら抗生物質の腎毒性を増強することがある。                         </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	腎障害を起こすおそれのあるアミノ糖系抗生物質(カナマイシン、ゲンタマイシン等)	乏尿など腎に異常が認められた場合には、投与を中止し、持続的血液濾過透析法、血漿交換、血液透析等の適切な処置を行うこと。
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。											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子											
腎障害を起こすおそれのあるアミノ糖系抗生物質(カナマイシン、ゲンタマイシン等)	乏尿など腎に異常が認められた場合には、投与を中止し、持続的血液濾過透析法、血漿交換、血液透析等の適切な処置を行うこと。	これら抗生物質の腎毒性を増強することがある。											
	<b>4. 副作用</b> 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 35 件の副作用が認められた。主な副作用として、血中アミラーゼ増加 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。  <b>(1) 重大な副作用</b> 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。	<b>3. 副作用</b> 総症例 267 例中、臨床検査値異常を含む副作用の報告はなかった(承認時、1970 年)。  <b>(1) 重大な副作用</b> 1) ショック (頻度不明)：ショック症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧降下、脈拍の異常、呼吸抑制等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、対症療法を行う											

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p><b>(2) その他の副作用</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上～10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血、赤血球数減少</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>血清アミラーゼ増加</td> <td>血中クロール増加、血中ナトリウム増加</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>そう痒症</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>呼吸不全</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>処置後出血、創傷出血</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	1%以上～10%未満	1%未満	血液			貧血、赤血球数減少	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	<p>こと（デキストラン 40 注射液でみられる副作用：第一次再評価結果その 16、1979 年）。</p> <p>2) <b>急性腎不全（頻度不明）</b>：急性腎不全があらわれることがあるので、乏尿などの異常が認められた場合には投与を中止し、持続的血液濾過透析法、血漿交換、血液透析等の適切な処置を行うこと（デキストラン 40 注射液でみられる副作用：第一次再評価結果その 13、1977 年）</p> <p>3) <b>過敏症（頻度不明）</b>：アナフィラキシー等の過敏症状があらわれた場合には投与を中止し、対症療法を行うこと（自主改訂、1993 年）。</p> <p><b>(2) その他の副作用</b> 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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類 / 頻度</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液（大量投与又は連用）</td> <td>〔出血時間延長又は出血傾向〕</td> </tr> <tr> <td>胃腸</td> <td>〔悪心・嘔吐等〕</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>〔じん麻疹〕</td> </tr> <tr> <td>大量・急速投与</td> <td>&lt;脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫&gt;</td> </tr> </tbody> </table> <p>〔 〕：デキストラン 40 注射液でみられる副作用（第一次再評価結果その 13、1977 年）</p>	種類 / 頻度	頻度不明	血液（大量投与又は連用）	〔出血時間延長又は出血傾向〕	胃腸	〔悪心・嘔吐等〕	皮膚	〔じん麻疹〕	大量・急速投与	<脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫>
	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満																																	
血液			貧血、赤血球数減少																																	
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																																	
種類 / 頻度	頻度不明																																			
血液（大量投与又は連用）	〔出血時間延長又は出血傾向〕																																			
胃腸	〔悪心・嘔吐等〕																																			
皮膚	〔じん麻疹〕																																			
大量・急速投与	<脳浮腫、肺水腫、末梢の浮腫>																																			

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下していることを考慮して用量調節を行うこと。</p> <p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b> (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) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合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。]</p> <p><b>7. 小児等への投与</b> 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±9mL/kgであった<sup>1)</sup>。</p> <p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b> 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</p>	<p>&lt; &gt; : 乳酸リンゲル液でみられる副作用 (第一次再評価結果その14、1978年)</p> <p><b>4. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、投与速度を緩和にし、減量するなど注意すること。</p> <p><b>5. 臨床検査結果に及ぼす影響</b> 血液型判定又は交叉試験を妨害することがあるので、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</p>
---------------------------	--	---

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p>症状が認められ、腎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。</p> <p><b>9. 過量投与</b> 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。</p> <p><b>10. 適用上の注意</b> 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。</p>	<p>い。</p> <p><b>6. 適用上の注意</b></p> <p>(1) 投与経路：皮下投与はしないこと。</p> <p>(2) 投与時：① 本剤はカルシウム塩を含有するため、クエン酸加血液と混合すると凝血をおこすおそれがあるので、注意すること。 ② リン酸イオン及び炭酸イオンと沈殿を生じるので、リン酸塩又は炭酸塩を含む製剤と配合しないこと。</p> <p>(3) 投与前：① 保存中の温度変化による局部的濃縮のため、まれに不溶性デキストランを析出することがある（鱗片状又は凝縮物）。このような場合には使用しないこと。 ② 投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。 ③ 寒冷期には体温程度に温めて使用すること。 ④ 開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。</p>
---------------------------	--	---

1.7 同種同効品一覧表

<p>使用上の注意 ( 続 き )</p>	<p><b>11. その他の注意</b></p> <p>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、生理食塩水を使用した場合と比較して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>。</p>	
<p>添付文書の作 成年月日</p>		<p>2011 年 4 月改定</p>

# ヒドロキシエチルデンプン 130000 ボルベン輸液 6%

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び  
添付文書に関する情報

## 1.8 添付文書（案）

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

なお本添付文章は審査段階の案でありますので、最新の添付文書を参照頂きたい。

## 1.8 添付文書（案）

---

### 目次

1.8	添付文書（案） .....	4
1.8.1	添付文書（案） .....	4
1.8.2	「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定 根拠.....	9
1.8.2.1	「効能・効果」の案とその設定根拠 .....	9
1.8.2.1.1	「効能・効果」の案.....	9
1.8.2.1.2	「効能・効果」の案の設定根拠.....	9
1.8.2.2	「用法・用量」の案とその設定根拠 .....	13
1.8.2.2.1	「用法・用量」の案.....	13
1.8.2.2.2	「用法・用量」の案の設定根拠.....	13
1.8.2.3	「使用上の注意」の案とその設定根拠 .....	16
1.8.2.4	参考文献.....	19

## 1.8 添付文書（案）

---

### 略語一覧

略語	日本語	英語
AUC	薬物血中濃度-時間曲線下面積	Area under the curve
CLCr	クレアチンクリアランス	Creatinine Clearance
Cmax	最大血漿中濃度	Maximum plasma drug concentration
HES	ヒドロキシエチルデンプン	Hydroxyethyl Starch
ITT	Intention to Treat	Intention to Treat
$t_{1/2,z}$	終末半減期	Terminal half-life calculated as $-\ln(2)/kz$

## 1.8 添付文書（案）

---

### 1.8 添付文書（案）

#### 1.8.1 添付文書（案）

本剤の添付文書（案）を以下に示した。

貯 法：室温保存  
 使用期限：外箱、容器に表示  
 注 意：取扱い上の注意の項参照

処方せん医薬品<sup>注)</sup>

代用血漿剤

**ボルベン<sup>®</sup> 輸液6%****VOLUVEN<sup>®</sup> 6% solution for infusion**

ヒドロキシエチルデンプン130000

承認番号	22500AMX00876000
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

**【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〔輸液は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】**

成分・含量 (g/1000mL)	ヒドロキシエチルデンプン130000	60.0g
添加物 (g/1000mL)	塩化ナトリウム pH調整剤 注射用水	9.0g 適量
電解質組成 (mmol/L)	Na <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	154.0 154.0
理論浸透圧	308mOsmol/L	
剤形	注射剤	
色調	無色ないし微褐色澄明の液	
pH	4.0~5.5	

**【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(「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) 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のみ投与すること(「その他の注意」の項参照)。
- (5) 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。
- (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 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。

**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35件の副作用が認められた。主な副作用として、血中アミラーゼ増加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**

**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。

(2) その他の副作用

	10%以上	1%以上～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ことを考慮して用量調節を行うこと。

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) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合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±9mL/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

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

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、生理食塩水を使用した場合と比較して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>。

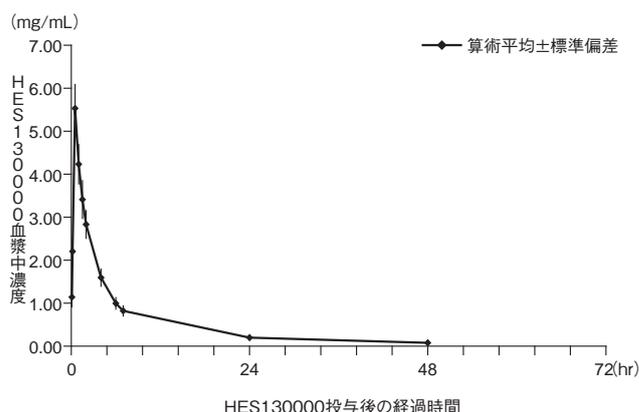
【薬物動態】

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α-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

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26.72hr・mg/mL、C<sub>max</sub>は5.5mg/mL、消失半減期(t<sub>1/2, z</sub>)は10.9hr、総血漿クリアランス(CL)は1.14L/hr、定常状態時の分布容積(V<sub>ss</sub>)は12.9L、消失速度定数(k<sub>z</sub>)は0.066/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>4)</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 (mg・h/mL)	C <sub>max</sub> (mg/mL)	総血漿クリアランス (L/h)	分布容積 (L)	終末期半減期 (h)
高度障害患者 15≤CL <sub>Cr</sub> <30	6	41.1 ±1.22	4.68 ±1.19	0.733 ±1.22	14.2 ±1.20	15.9 ±1.09
中等度障害患者 30≤CL <sub>Cr</sub> <50	4	35.1 ±1.15	4.37 ±1.15	0.853 ±1.14	15.4 ±1.13	15.5 ±1.10
軽度障害患者 50≤CL <sub>Cr</sub> <80	5	20.0 ±1.07	3.48 ±1.13	1.52 ±1.07	27.1 ±1.07	15.9 ±1.06
正常者 80≤CL <sub>Cr</sub> <120	4	25.5 ±1.23	5.11 ±1.28	1.19 ±1.23	19.9 ±1.26	17.2 ±1.07

(数値は幾何平均値±幾何標準偏差)

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

## 【臨床成績】

### 1. 二重盲検試験

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[-96.3mL; 434.6mL]であり、[-250mL; 250mL]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

1000mL以上(成人)の出血又は15mL/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50mL/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10mL/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1794mL(32.0mL/kg、範囲7.5~50mL/kg)、小児で816mL(49.9mL/kg、範囲49.7~50.0mL/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1034mL、小児患者で平均40mL/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50mL/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>5)</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>6)</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

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

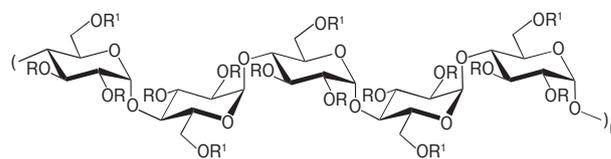
イヌに対し、脱血と同時に同量の本剤を投与する等容量血液希釈を行ったところ、試験中に平均血圧動脈圧の変化は認められず、血圧は安定していた。

## 【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

## 【包装】

500mL 20袋

## 【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。
- ・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。

## 【主要文献】

- 1) Standl T. et al. : Eur J Anaesthesiol. 2008; 25(6) : 437.
- 2) Anders P. et al. : N Engl J Med. 2012; 367 : 124.
- 3) John A M. et al. : N Engl J Med. 2012; 367 : 1901.
- 4) Jungheinrich C. et al. : Anesth Analg. 2002; 95(3) : 544.
- 5) Gandhi SD. et al. : Anesthesiology 2007; 106 : 1120.
- 6) Langeron O. et al. : Anesth Analg. 2001; 92 : 855.

**【文献請求先】**

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社 マーケティング部

〒140-0001 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

電話 03-3280-3211

FAX 03-3280-3212



**FRESENIUS  
KABI**

caring for life

製造販売：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

製 造：Fresenius Kabi AG, ドイツ

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.2 「効能・効果」、「用法・用量」及び「使用上の注意」の案とその設定根拠

#### 1.8.2.1 「効能・効果」の案とその設定根拠

##### 1.8.2.1.1 「効能・効果」の案

循環血液量の維持
----------

##### 1.8.2.1.2 「効能・効果」の案の設定根拠

ヒドロキシエチルデンプン（HES）を含有する輸液は、循環血液量減少の治療及び予防のための代用血漿剤として使用されている。

循環血液量減少は、出血や下痢などの様々な原因によって引き起こされる。血管内容量の著しい減少は、血行動態の不安定化、組織灌流の低下、細胞低酸素症、臓器障害を引き起こし、最終的には死をもたらす。患者の血液循環を回復及び維持するために、晶質液（生理食塩液やグルコースなど）、人工膠質液（HES 製剤、デキストラン、ゼラチンなど）、アルブミンなどの輸液が、救急治療、外傷、集中治療又は手術において世界中で日常的に用いられている。正常な循環血液量を維持することは虚血、臓器障害、ひいては死を回避する上で非常に重要である。循環血液量減少の治療には、血液及び血管外液量を回復するための輸液蘇生のほか、組織への酸素運搬の増加、さらなる失血の防止が含まれる。膠質液投与による循環血液量減少の予防と治療は切り離すことのできない組み合わせられた方法である。すなわち、血行動態の回復を目的に急激な循環血液量減少に対する治療を受け、引き続いて安定した血行動態を維持するために膠質液が投与される。

外科的大手術の周術期など、循環血液量の管理が必要な患者に対する治療の選択肢はいくつかある。膠質液は総輸液量の顕著な減少、循環血液量減少の速やかな治療あるいは予防の目的で晶質液に加えて投与されることがある（Dubin et al. 2010<sup>1</sup>, Trof et al. 2010<sup>2</sup>）。膠質液は血管内での半減期が長く血管内容量増加効果が優れていることから、急激な大量出血を伴う場合には膠質液投与は好ましい治療法である（Schwarz 1999<sup>3</sup>, Nadel et al. 1998<sup>4</sup>）。等張性の膠質液の血漿量増加効果は、晶質液に比較し 3～5 倍ほど優れている。肺機能が正常で循環血液量が減少している患者では、膠質浸透圧の維持のために膠質液を使用することにより、末梢性浮腫及び肺浮腫の発現を抑えることができる（Vincent 2000<sup>5</sup>）。人工膠質液は多くの場合、アルブミンの代替薬となりうる（Vogt et al. 1996<sup>6</sup>）。

HES製剤の代表的な適用は手術全般、外傷、火傷及び感染症（敗血症など）である。加えて、HES製剤は成人及び小児の心臓手術時の体外循環における血液希釈液、人工心肺装置（CPB）及び貯血式自己血輸血、急速等容量性血液希釈などの自己血輸血の概念に基づく使用がなされる（Kasper et al. 2003<sup>7</sup>, Vanhoonacker et al. 2009<sup>8</sup>, Ooi et al. 2009<sup>9</sup>, Hanart et al. 2009<sup>10</sup>, Tiryakioglu et al. 2008<sup>11</sup>, Schramko et al. 2010<sup>12</sup>）。この他にも、臨床現場ではHES製剤は区域麻酔、例えば脊椎麻酔が適用される患者における麻酔に伴う低血圧の予防、すなわち相対的循環血液量減少に対しても使用されている。

#### 評価資料

効能・効果案として提案している効能・効果に対して国内臨床試験 2 試験を実施した。

##### a) HS-13-02-JP 試験（5.3.5.1.1 項）

## 1.8 添付文書（案）

---

本試験のデザインは、二重盲検、無作為化、並行群間、多施設共同試験であった。本試験では待機的整形外科手術患者に対し、血行動態の回復及び維持、すなわち術中期における循環血液量減少の治療（大量出血を含む）及び防止（予防）において、HES 130/0.4 の安全性及び有効性を市販されている HES 製剤（HES70/0.5）と比較、検討した。

本試験は外国でのピボタル臨床試験デザイン、特に血行動態パラメータに基づいた投与手順を採用した米国での試験デザイン（HS-13-30-US 試験）を参考に、有効性において HES 130/0.4 と既存の HES 製剤との同等性を評価することを目的に計画した。

有効性主要評価項目は、手術開始（皮膚切開時）から終了（皮膚縫合時）までの術中期に投与された総膠質液量（HES 130/0.4 又は HES 70/0.5 投与量及び必要に応じ投与されたアルブミンの量）と規定した。すなわち、本試験での有効性主要評価では循環血液量減少の治療及び予防のために手術開始（皮膚切開時）から終了までの術中期に投与された総膠質液量を投与群間で比較した。当該試験では対照薬である HES 70/0.5 の推奨最大投与量に合わせ、HES 130/0.4 又は HES 70/0.5 を最大 1000 mL まで投与することとした。HES 130/0.4 又は HES 70/0.5 が投与量上限に達し、被験者に膠質液の追加投与が必要になった場合はアルブミンを投与することとした。このため、総膠質液量には、HES 130/0.4 又は HES 70/0.5 の投与量のほか、必要に応じて投与されたアルブミン量を含めた。

HES 130/0.4 と HES 70/0.5 の治療における同等性は、投与した総膠質液量の HES 130/0.4 投与群と HES 70/0.5 投与群との差の平均値の 95%信頼区間が [-250 mL; 250 mL] の範囲内にある場合とした。本試験の帰無仮説は両投与群で用いられる総膠質液量が同等であることとした。

本試験の対象患者集団には 300 mL 以上の出血が予想される待機的整形外科手術患者を含めた。当該患者集団は、循環血液量補充療法として HES 製剤が投与されると考えられる代表的な患者集団であった。

計 64 例がスクリーニングを受け本試験に組み入れられた。HES 130/0.4 投与群に 32 例、HES 70/0.5 投与群に 32 例が割り付けられた。HES 130/0.4 投与群の 31 例、HES70/0.5 投与群の 30 例が治験薬の投与を受けた。ITT 解析集団には 61 例、PP 解析集団 58 例（HES 130/0.4 投与群 29 例、HES 70/0.5 投与群 29 例）を含めた。

有効性評価の主要解析集団は PP 解析集団であり、各群に 29 例を含めた。膠質液の平均投与量の群間差が 250 mL を超えないこととした HES 130/0.4 と HES 70/0.5 の同等性は、統計学的に有意 ( $p=0.008$ ) に示された。総膠質液量の平均値は HES 130/0.4 投与群で 864 mL（最小二乗平均値 873.72 mL）、HES 70/0.5 投与群で 812 mL（最小二乗平均値 814.58 mL）であり、差の 95%信頼区間は [-93.9 mL ; 212.1 mL] であった。

総じて、投与された輸液総量及び流出液量は HES 130/0.4 投与群が HES 70/0.5 投与群に比べて統計学的に有意に多いものではなかった。

また、失血量の平均値も HES 130/0.4 投与群が HES 70/0.5 投与群に比べてやや多かったが統計学的に有意ではなかった。

血行動態パラメータにおいて、投与群間で意味のある差はみられなかった。血圧の差（HES 130/0.4 投与群で血圧が低い傾向が見られた）は統計学的に有意ではなく、臨床的に重要なものではないと判断された。

有害事象発現率は、HES 130/0.4 投与群 48.4%（15/31 例）、HES 70/0.5 投与群 66.7%（20/30 例）であり、HES 70/0.5 投与群に比べ HES 130/0.4 投与群が低かった。重篤な有害事象は各投与群に 2 例ずつで認められた。死亡例は認められなかった。治験薬との因果関係があると判定された有害事象発現率は HES 130/0.4 投与群 32.3%（10/31 例）、HES 70/0.5 投与群 33.3%（10/30 例）であり、同様であった。

## 1.8 添付文書（案）

---

最も発現頻度が高い有害事象は「血中アミラーゼ増加」（HES 130/0.4 投与群：22.6%（7/31 例）、HES 70/0.5 投与群：30.0%（9/30 例））であり、次に発現頻度の高い有害事象は「悪心」（HES 130/0.4 投与群：12.9%（4/31 例）、HES 70/0.5 投与群：13.3%（4/30 例））であった。

「血中アミラーゼ増加」は HES 130/0.4 投与群と比べて HES 70/0.5 投与群でより顕著で持続時間も長く、特に 70 歳以上で顕著であった。

両投与群ともに、手術終了時に血液凝固第 VIII 因子活性の中央値が大きく低下した。HES 130/0.4 投与群の中央値は手術後 2 時間で、一方 HES 70/0.5 投与群の中央値は手術後 24 時間でベースラインに戻った。フォンビルブランド因子についても同様であった。

結論として、第三世代の HES 130/0.4 は 1000 mL までの投与において、第二世代の HES 70/0.5 と同等の血漿増量効果を示した。また、HES 130/0.4 の忍容性は良好であった。両投与群の安全性は同程度であった。

### b) HE06-008-CP3 試験（5.3.5.2.1 項）

国内における循環血液量補充療法での HES 70/0.5 の推奨最大投与量は小児では 10 mL/kg、成人では 1000 mL である。膠質液の追加投与が必要な場合は、アルブミンが投与される。対照的に HES 130/0.4 は、外国における使用経験及び安全性プロファイルから 50 mL/kg までの投与は安全であると評価されている。手術中の失血量が多い場合、すなわち成人で 1000 mL 以上又は小児で 15 mL/kg 以上と失血量が予測される場合、循環血液量減少又は大量出血に対する治療が必要となる。このため、成人及び小児の待機的外科大手術患者を対象に循環血液量減少の治療及び予防のために HES 130/0.4 を投与したときの血漿量増加効果及び安全性を評価する第 III 相オープン試験（HE06-008-CP3 試験）を実施した。本試験の目的は日本人患者において 50 mL/kg まで投与量を増やしても HES 130/0.4 が確かな血漿量増加効果を示すこと及び安全であることを確認することであった。

本試験の対象患者集団には小児では 15 mL/kg 以上の出血が、成人では 1000 mL 以上の出血が予想される待機的外科大手術患者を含めた。外科手術手技に対する制限はなく、各実施医療機関にて通常行う手技に対して適用することとした。

HES 130/0.4 を最大 50 mL/kg の投与量まで静脈内投与した。治験薬は、手術開始（皮膚切開）から手術終了後 2 時間（±15 分）の試験期間中に投与することとした。静脈内持続投与の最初の 10~20 mL については、アナフィラキシー様反応の可能性を考慮し、十分な観察下で慎重に緩徐に投与した。最大投与量 50 mL/kg に達した後、さらに膠質液の投与が必要な場合にはアルブミンを用いた。

本試験の有効性評価では、HES 130/0.4 の血漿量増加効果を評価するため、アルブミン削減量 [手術中に投与された治験薬の 1000 mL（成人患者）又は 10 mL/kg（小児患者）を超えた分の治験薬の量] 及び血行動態パラメータが記録された。

本試験には成人患者及び小児患者が組み入れられた。成人患者での投与された総膠質液量の平均値は 2134 mL であった。HES 130/0.4 の投与量の平均値は、成人患者で 1794 mL（32.0 mL/kg：範囲 7.5~50.0 mL/kg）、小児患者で 816 mL（49.9 mL/kg：範囲 49.7~50.0 mL/kg）であった。成人患者で 1034 mL、小児患者で 40 mL/kg のアルブミンを削減することができた。大部分の成人患者及び全ての小児患者で、いずれの測定時点においても血行動態は安定であった。このことから、大量出血（1000 mL 以上）が予想される待機的外科大手術患者における HES 130/0.4 50 mL/kg までの用量による循環血液量補充療法は有効であり、アルブミン使用量を削減し得ることが示された。

### 参考資料

さらに、海外の試験（参考資料）において、HES 130/0.4 が他の膠質液と同等の有効性及び安全性が示された[HS-13-13-DE 試験（5.3.5.1.2 項）、HS-13-19-FR 試験（5.3.5.1.3 項）、HS-13-30-US 試験（5.3.5.1.4 項）、HS-13-14-NL 試験（5.3.5.1.5 項）]。これらの試験で対照として用いられた膠質液は、国内で実施した HS-13-02-JP 試験（5.3.5.1.1 項）で用いられた HES 70/0.5 とは異なっていた。しかしながら、これら重要な参考資料のほとんどの試験では対照薬としてペンタスターチの HES 200/0.5 が使われており、HES 70/0.5 もこのペンタスターチに属している。他の膠質液と比較された海外の重要な参考資料における結果、特に血行動態を維持するために静注された総膠質量などのパラメータを考慮に入れると、国内第 III 相試験臨床試験（5.3.5.1.1 項）で得られた結果と類似していた。実際、HES 130/0.4 の血漿増量効果は他の従来の HES 製剤と類似していた。

HES 130/0.4 や HES 70/0.5 のような HES 製剤の使用は、循環血液量減少の予防の目的でも使われている。すなわち、HES 130/0.4 は患者が循環血液量減少に陥る前に投与され、最初の循環血液量減少の治療の後には、適正な循環血液量を維持するために投与される。適正な循環血液量を維持の中には、心臓外科手術における体外循環（ECC）における血液希釈液、あるいは術前貯血式自己血輸血（PABD）、急速等容量性血液希釈（ANH）などが含まれている。

人工心肺装置（CPB）におけるプライミング溶液としての用途がある。晶質液を投与した場合その 3 分の 2 が間質へと滲出してしまうため、大量投与を必要とし、それがときとして組織における浮腫を引き起こす結果となる。等張膠質液を用いて膠質浸透圧を維持することはその代替となると考えられる。臨床データパッケージ中の臨床試験 [HE06-001-CP4（5.3.5.1.6 項）、HS-13-14-NL（5.3.5.1.5 項）、HS-13-24-DE（5.3.5.1.8 項）、HS-13-35-PL（5.3.5.1.10 項）] 及び公表文献において、心臓外科手術患者（成人及び小児）における HES 130/0.4 などの膠質液の使用が支持されている。

Vanhoonacker ら（2009<sup>8</sup>）は、心肺装置におけるプライミングに対する HES 130/0.4 の有効性及び安全性をゼラチンと比較した。手術後の出血量及び輸血必要量に両群間で差は認められなかったが、HES 130/0.4 はゼラチンと比較して血漿増量効果が長く、手術後における膠質液の追加投与による血漿増量効果の必要性は小さかった。

上記と同様の結果が Ooi ら（2009<sup>9</sup>）の報告でも得られている。すなわち、心肺装置におけるプライミングに対して、HES 130/0.4 が、血液凝固因子あるいは腎機能などに関して少なくとも 4%ゼラチンと同様に安全であることが報告されている。腎機能代替療法を必要とした患者はならず、人工呼吸器を装着した平均期間、ICU 在室期間及び入院期間は両薬剤群で同様であった。

Van der Linden ら（2005<sup>13</sup>）は、心臓外科手術患者（CPB を使用）を HES 130/0.4 群又はゼラチン群に無作為に割り付けた。高用量投与（HES 130/0.4 群  $48.9 \pm 17.2$  mL/kg、ゼラチン群  $48.9 \pm 14.6$  mL/kg）にもかかわらず、出血量及び血液製剤の使用量は両群で同等であった。

HES 130/0.4 と 5%アルブミンを比較した試験において（Choi ら、2010<sup>14</sup>）、血液凝固因子、手術後の出血量、輸血必要量及び炎症反応などに対して、両群間で明らかな差は認められなかった。

Hanart ら（2009<sup>10</sup>）は、CBP におけるプライミング液を含む術中期の循環血液量補充において、HES 130/0.4 を 50 mL/kg を上限として使用した結果、小児における心臓手術での周術期の出血量について、HES 130/0.4 とアルブミンは同様であったことを報告した。出血量は両群間で異なっていたが、同種血輸血が必要であった小児患者数はアルブミンのほうが多かった（78% 対 57%、 $p=0.0188$ ）。

この他にも、臨床データパッケージに示した海外臨床試験において、血行動態の回復及び維持に対する HES 130/0.4 の使用の有用性が支持されている。

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.2.2 「用法・用量」の案とその設定根拠

#### 1.8.2.2.1 「用法・用量」の案

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。

#### 1.8.2.2.2 「用法・用量」の案の設定根拠

##### a) HS-13-02-JP 試験（5.3.5.1.1 項）

本試験では HES130/0.4 又は HES70/0.5 が 1000 mL までの投与量で投与された。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、ゆっくりと投与された。

HES 130/0.4 の 1000 mL までの投与は、第二世代の HES 製剤である HES 70/0.5 と比較して同等の血漿増量効果を示し、忍容性が認められた。

##### b) HE06-008-CP3 試験（5.3.5.2.1 項）

本試験では HES 130/0.4 が 50 mL/kg まで静脈内投与された。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、ゆっくりと投与された。成人及び小児が組み入れられた。この試験結果から、HES 130/0.4 の 50 mL/kg までの投与での血漿増量効果が示され、忍容性が認められた。またこの結果から、HES 130/0.4 の高用量投与により、アルブミン製剤の使用量を削減することが示された。

##### c) 日本人における薬物動態

日本での臨床開発のため、日本人健康被験者を対象に、単回投与後の血漿中半減期、生体内分子量、腎排泄閾値及び腎排泄を検討する目的で第 I 相試験 1 試験（HS-13-01-JP 試験、5.3.3.1.1 項）を実施した。海外では、白人健康被験者を対象とした単回投与試験（HS-13-10-DE 試験、5.3.3.1.2 項）及び反復投与試験（HS-13-11-DE 試験、5.3.3.1.3 項）の 2 試験において血漿中半減期、生体内分子量、腎排泄閾値及び腎排泄を検討した。

##### HS-13-01-JP 試験（5.3.3.1.1 項）

6% HES 130/0.4 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 時間後にベースライン値に回復した。主要評価項目（ $AUC_{(0-inf)}$ 、 $C_{max}$ ）はモデルによらない解析にて行ない、12 例の  $AUC_{(0-inf)}$  及び  $C_{max}$  の算術平均値はそれぞれ 26.72 mg•h/mL 及び 5.533 mg/mL であった。副次的評価項目はモデルによらない解析及び 2 コンパートメントモデル解析法を用いて予測した。モデルによらない解析法による 12 例の  $AUC_{(0-t)}$ 、 $t_{1/2,z}$ （終末半減期）、CL（総血漿クリアランス）、 $V_{ss}$ （定常状態時分布容積）及び  $kz$ （消失速度定数）の算術平均値はそれぞれ 24.83 mg•h/mL、10.916 h、1.1433 L/h、12.947 L 及び 0.0657/h であった。一方、2 コンパートメントモデル解析法による 12 例の  $t_{1/2,\alpha}$ （ $\alpha$  相の消失半減期）、 $t_{1/2,\beta}$ （ $\beta$  相の消失半減期）、

## 1.8 添付文書（案）

$t_{1/2,c}$ （中央コンパートメントからの薬物の消失半減期）、 $V_c$ （1次コンパートメントの分布容積）及び  $A_e$ （累積尿中排泄率）の算術平均値はそれぞれ 1.118 h、9.977 h、2.798 h、4.763 L 及び 17.65 g であった。解析したすべての薬物動態パラメータにおいて、算術平均値と幾何平均値の間に明らかな差はなかった。

投与開始から 72 時間後に HES 130/0.4 の累積尿中排泄量は 17.65 g（算術平均値）及び 17.58 g（幾何平均値）であった。HES 130/0.4 500 mL は HES 29.7 g に相当することから、72 時間での尿中排泄率は 59.4%（算術平均値）及び 59.2%（幾何平均値）と算出された。また、投与開始後 24 時間での尿中排泄量は 16.97 g（算術平均値）及び 16.91 g（幾何平均値）であり、これは 72 時間での排泄量に対しそれぞれ 96.1% 及び 96.2% にあたる。HES 130/0.4 は投与後 24 時間で全腎排泄量の 95% 以上が速やかに腎排泄されることが認められた。

投与した HES 130/0.4 のもともとの平均分子量は 130 kDa であったが、血漿中 HES 分子量はその後減少し（5 分後で  $71.8 \pm 6.3$  kDa、48 時間後で  $79.0 \pm 6.6$  kDa）、尿中で緩やかな増加傾向が認められた。HES 130/0.4 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（算術平均値）及び約 65.1~80.1 kDa（幾何平均値）であった。

また、投与開始 2 時間後での尿中 HES 130/0.4 平均分子量は 20.86 kDa（算術平均値）及び 20.85 kDa（幾何平均値）であった。投与 72 時間後の分子量は緩やかに増加し、39.14 kDa（算術平均値）及び 39.10 kDa（幾何平均値）であった。

以上に記したとおり、日本人男性健康被験者を対象とした HES130/0.4 500 mL 単回投与後の HES 130/0.4 の薬物動態を検討した結果、安全性に問題はなく忍容性に優れていることが判明した。

### 日本人と白人の薬物動態の比較

日本で実施された第 I 相試験 [HS-13-01-JP 試験 (5.3.3.1.1 項)] とドイツで実施された第 I 相試験 (HS-13-10-DE 試験、5.3.3.1.2 項) の記述統計に基づき、血漿からの消失、尿中排泄及び代謝についての薬物動態学的プロファイルは、日本人及び白人健康被験者で類似していることが示された。

白人被験者における分布容積が、日本人被験者と比較して約 30% 大きい点を考慮にいれても、投与終了時における  $C_{max}$  及び血漿中 HES 130/0.4 の利用率 (AUC) について、日本人と白人被験者間に人種差があるという事実は認められなかった。そのため 6% HES 130/0.4 の臨床使用において、循環血液量補充に必要な絶対量は白人よりも日本人で少なくなると推測される。白人患者では推奨 1 日最大投与量である 50 mL/kg（体重 70 kg の患者で最高 3500 mL）で十分な効果がみられていることから、日本人患者においてもこの用量で十分な効果があると考えられる（体重 60 kg の患者で最高 3000 mL）。さらに、日本人患者を対象とした第 III 相試験 [HE06-008-CP3 試験 (5.3.5.2.1 項)] において、推奨 1 日最大投与量である 50 mL/kg が妥当であったことが示されている。

### d) 参考資料

高用量の HES 130/0.4、すなわち 50 mL/kg までの HES 130/0.4 が心臓手術および泌尿器手術患者において投与された例 (Kasper et al. 2003<sup>7</sup>, Ellger et al. 2006<sup>15</sup>, Van der Linden et al. 2005<sup>13</sup>)、70 mL/kg までの HES 130/0.4 が重度の頭蓋脳損傷患者に投与された例 (HS-13-25-CH (5.3.5.1.9 項), Neff et al. 2003)<sup>16</sup> が報告されている。ペンタスターチである HES 200/0.5 と比較して、HES 130/0.4 は安全性に優れており、50 mL/kg までの投与量が 2002 年に欧州の薬事当局により認められている。その後多くの国で 50 mL/kg までの投与量が認められるようになった。

HES 200/0.5 の標準投与量 (33 mL/kg) と比較した高用量の HES 130/0.4 の出血量に関する比較試験 [HS-13-24-DE 試験 (5.3.5.1.8 項)] で HES 130/0.4 の非劣性が証明された。

## 1.8 添付文書（案）

---

ICU 滞在期間、及び人工呼吸器装着日数を指標とした HS-13-25-CH 試験（5.3.5.1.9 項）において、70 mL/kg までの量の HES 130/0.4 が頭蓋脳損傷の患者に安全に、HES 200/0.5（33 mL/kg）と 5%アルブミンの組み合わせと比較して、人工呼吸器装着日数と頭蓋内圧の低下に関して顕著に優れていた。

出血に関して、全ての個々の試験結果を考慮すると、HES 130/0.4 はより古い世代のHESと比較して、凝固系への影響が少ないことが明確に示されている [HS-13-13-DE試験（5.3.5.1.2 項）、HS-13-19-FR試験（5.3.5.1.3 項）、HS-13-14-NL試験（5.3.5.1.5 項）、HS-13-30-US試験（5.3.5.1.4 項）]。凝固系に対する同様の結果が、HES200/0.5 の最高推奨投与量よりも 50%増しの投与量 [HS-13-24-DE試験（5.3.5.1.8 項）]あるいは 115%増しの投与量[HS-13-25-CH試験（5.3.5.1.9 項）]におけるHES 130/0.4 で示されている。入手できているデータから、HES 130/0.4 の凝固系に対する影響は小さく、HES 450/0.7 及びHES 200/0.5 よりも小さいことが示されている。HES 130/0.4 は高用量の晶質液と比較しても有利であると思われる（Ruttman et al. 1998）<sup>17</sup>。HES 450/0.7 と比べて凝固系への影響が減少したのは、HES 130/0.4 の全身クリアランスが約 20～30%改善されたことによると説明されている（Jungheinrich and Neff (2005)）<sup>18</sup>。

### e) 結論

以上のように、国内及び海外の臨床試験データから、HES 130/0.4 の高用量でのデータが得られている。これらの結果及び独立した臨床研究の結果から、HES 130/0.4 の 50 mL/kg までの安全性に関する根拠が示されている。しかしながら、外傷による大量出血あるいは手術における大量出血の場合、HES 130/0.4 の高用量が投与される場合は常に、血液及び血漿成分が希釈されることを考慮しなければならない。

以下の項目を考慮して、本剤の最大推奨用量 50 mL/kg が日本人患者においても妥当であると考えられると結論した。

- (1) 国内第 III 相臨床試験 2 試験（評価資料）の結果
- (2) 日本人と白人とで薬物動態が十分に類似している
- (3) より古い世代の HES 製剤と比較して HES 130/0.4 の安全性プロファイルが優れている
- (4) 海外での患者集団において HES 130/0.4 が安全かつ効率的に使用されている

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.2.3 「使用上の注意」の案とその設定根拠

本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績を基に、外国の添付文書及び類薬の使用上の注意を参考とし、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第606号）、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬安第59号）に準拠して使用上の注意（案）を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>禁忌（次の患者には投与しないこと）</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者〔輸液は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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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。〕</li> <li>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</li> </ol>	<p>企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>（1.6項、別添4参照）</p>
<p><b>使用上の注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 心不全のある患者〔水分過負荷となるおそれがある。〕</li> <li>(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。〕</li> <li>(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。〕</li> <li>(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。（「重要な基本的注」の項参照）〕</li> </ol> </li> <li>2. 重要な基本的注意 <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(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</li> <li>(3) 本剤の高用量投与により、凝固因子およ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。</li> <li>(4) 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。（「その他の注意」の項参照）</li> <li>(5) 腎機能およ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。</li> <li>(6) 血清電解質をモニターすること</li> </ol> </li> </ol>	<p>企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>（1.6項、別添4参照）</p>

1.8 添付文書（案）

<p><b>3. 相互作用</b> (1) [併用注意]（併用に注意すること）</p>				<p>類薬の添付文書を参考に設定した。</p>																								
<p>薬剤名等</p>	<p>臨床症状・措置方法</p>	<p>機序・危険因子</p>																										
<p>アミノ糖系抗生物質 カナマイシン ゲンタマイシン 等</p>	<p>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。</p>	<p>機序不明。</p>																										
<p><b>4. 副作用</b> 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 35 件の副作用が認められた。主な副作用として、血中アミラーゼ増加 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。</p>				<p>国内臨床試験成績に基づいて設定した。 [HS-13-02-JP 試験（5.3.5.1.1 項）] [HE06-008-CP3 試験（5.3.5.2.1 項）]</p>																								
<p>(1) 重大な副作用 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。</p>				<p>企業中核データシートを参考に設定した。 （1.6 項、別添 4 参照）</p>																								
<p>(2) その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1%以上 - 10%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血、赤血球数減少</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>血清アミラーゼ増加</td> <td>血中クロール増加、血中ナトリウム増加</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td></td> <td>そう痒症</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td></td> <td></td> <td>呼吸不全</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td></td> <td>処置後出血、創傷出血</td> </tr> </tbody> </table>					10%以上	1%以上 - 10%未満	1%未満	血液			貧血、赤血球数減少	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	<p>企業中核データシートを参考に設定した。 （1.6 項、別添 4 参照）</p>
	10%以上	1%以上 - 10%未満	1%未満																									
血液			貧血、赤血球数減少																									
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																									
<p><b>5. 高齢者への投与</b> 一般に高齢者では生理機能が低下していることを考慮して用量調節を行うこと。</p>				<p>企業中核データシートを参考に設定した。 （1.6 項、別添 4 参</p>																								

## 1.8 添付文書（案）

	照)
<p><b>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>(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。〕</p> <p>(2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合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。〕</p>	<p>企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>(1.6 項、別添 4 参照)</p>
<p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>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±9mL/kg であった。</p>	<p>企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>(1.6 項、別添 4 参照)</p>
<p><b>8. 臨床検査結果に及ぼす影響</b></p> <p>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。</p>	<p>企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>(1.6 項、別添 4 参照)</p>
<p><b>9. 過量投与</b></p> <p>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。</p>	<p>企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>(1.6 項、別添 4 参照)</p>
<p><b>10. 適用上の注意</b></p> <p>投与期間：投与期間は、循環血液量減少、血行動態および血液希釈の程度に応じて調節すること。</p>	<p>企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>(1.6 項、別添 4 参照)</p>
<p><b>11. その他の注意</b></p> <p>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、乳酸リンゲル液を使用した場合と比較して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、生理食塩水を使用した場合と比較して死亡のリスクは増加しなかったが、腎置換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>。</p>	<p>企業中核データシートを参考に設定した。</p> <p>(1.6 項、別添 4 参照)</p>

## 1.8 添付文書（案）

---

### 1.8.2.4 参考文献

- 1 Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care* 2010;25(4): 659.e1-8 (5.4.14 項参照)
- 2 Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, et al. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med* 2010;36(4):697-701 (5.4.67 項参照) .
- 3 Schwarz U. Intraoperative Flüssigkeitstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern. [Intraoperative fluid therapy in infants and young children] *Anaesthesist* 1999;48(1):41-50 [German; English translation available] (5.4.58 項参照)
- 4 Nadel S, De Munter C, Britto J, et al. Albumin: saint or sinner? *Arch Dis Child* 1998;79(5):384-5 (5.4.48 項参照)
- 5 Vincent JL. Issues in contemporary fluid management. *Crit Care* 2000;4 (Suppl 2):S1-2. (5.4.73 項参照)
- 6 Vogt NH, Bothner U, Lerch G, et al. Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 in total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996; 83(2):262-8 (5.4.74 項参照)
- 7 Kasper SM, Meinert P, Kampe S, et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003; 99(1):42-7 (5.4.34 項参照)
- 8 Vanhoonacker J, Ongenaes M, Vanoverschelde H, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for cardiopulmonary bypass priming: the effects on postoperative bleeding and volume expansion needs after elective CABG. *Acta Anaesth Belg* 2009; 60(2):91-7 (5.4.72 項参照)
- 9 Ooi JS, Ramzisham AR, Zamrin MD. Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17(4):368-72 (5.4.51 項参照)
- 10 Hanart C, Khalife M, De Villé A, et al. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: Albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med* 2009; 37(2):696-701 (5.4.27 項参照)
- 11 Tiryakioglu O, Yildiz G, Vural H. Hydroxyethyl starch versus ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions. *J Cardiothorac Surg* 2008; 3(1):45 (5.4.64 項参照)
- 12 Schramko AA, Suojäranta-Ylinen R, Kuitunen AH, et al. Comparison of the effect of 6% hydroxyethyl starch and gelatin on cardiac and stroke volume index: a randomized, controlled trial after cardiac surgery. *Perfusion* 2010; 25(5):283-91 (5.4.57 項参照)
- 13 Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg* 2005; 101(3):629-34 (5.4.71 項参照)
- 14 Choi YS, Shim JK, Hong SW, et al. Comparing the effects of 5% albumin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on coagulation and inflammatory response when used as priming solutions for cardiopulmonary bypass. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76(8):584-91 (5.4.9 項参照)

## 1.8 添付文書（案）

---

- 15 Ellger B, Freyhoff J, van Aken H, et al. High-dose volume replacement using HES 130/0.4 during major surgery; impact on coagulation and incidence of postoperative itching. *Ned Tijdschr Anesth* 2006; 19(3):63–8 (5.4.16 項参照)
- 16 Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, et al. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003; 96: 1453–9 (5.4.49 項参照)
- 17 Ruttman TG, James MF, Aronson I. In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anaesth* 1998; 80: 612-6 (5.4.53 項参照)
- 18 Jungheinrich C, Neff TA. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44(7):681-99 (5.4.32 項参照)

# ヒドロキシエチルデンプン 130000 ボルベン輸液 6%

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び  
添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

---

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1 JAN.....	3
1.9.2 USAN.....	3

別添 1 : 医薬品一般名称辞典 1996 年版 p.161

別添 2 : USAN Adoption March 26 2008

## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 JAN

一般的名称については、医薬品一般名称辞典 1996 年版 p.161 に次のように示されている。

JAN :

日本名 : ヒドロキシエチルデンプン

英 名 : Hydroxyethylated starch

Hydroxyethylstarch, Hetastarch

It is obtained by hydroxyethylating waxy sorghum starch with ethylene oxide, followed by partial hydrolysis. (average molecular weight: ca. 40,000, 200,000 or 400,000)

モチウモロコシデンプンをエチレンオキシドでヒドロキシエチル化した後、酸加水分解したもの（平均分子量約 40,000, 200,000 又は 400,000）

Apr. 20, 1973

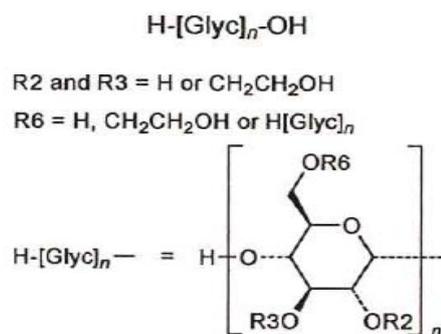
### 1.9.2 USAN

USAN は 2008 年 3 月 26 日に次のように収載されている。

USAN: HYDROXYETHYL STARCH 130/0.4

化学名 : Starch 2-hydroxyethyl ether

構造式 :



別添 1 : 医薬品一般名称辞典 1996 年版 p.161

別添 2 : USAN Adoption March 26 2008

**Hydroxycarbamide** (INN 16-07)

ヒドロキシカルバミド

Hydroxyurea BP, USP

CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 76.06

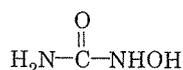
CAS-127-07-1

Hydrea (Bristol) ハイドレア(ブリistol)

Jul. 3, 1992

Antineoplastic agent (antimetabolic agent)

腫瘍用剤(代謝拮抗剤) 422-9

**Hydroxyethylated Starch**

ヒドロキシエチルデンプン

Hydroxyethylstarch, Hetastarch

It is obtained by hydroxyethylating waxy sorghum starch with ethylene oxide, followed by partial hydrolysis. (average molecular weight: ca. 40,000, 200,000 or 400,000) モチトウモロコシデンプンをエチレンオキシドでヒドロキシエチル化した後、部分加水分解したもの(平均分子量約40,000, 200,000又は400,000)

CAS-9005-27-0

Apr. 20, 1973

Blood substitute 血液代用剤 331-9

**Hydroxyprogesterone Caproate** USP

カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン

Hydroxyprogesterone Hexanoate BP;

Hydroxyprogesterone (INN 08-04)

17-Hydroxy-4-pregnene-3,20-dione hexanoate

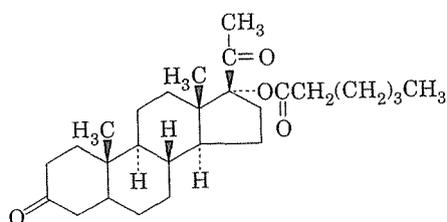
C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>: 428.61

CAS-630-56-8;

CAS-68-96-2 [Hydroxyprogesterone]

Feb. 11, 1955

Estrogen and gestagen 卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤 247-7

**p-Hydroxypropiofenone**

パラヒドロキシプロピオフェノン

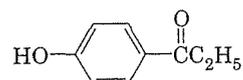
Paroxypropione (INN 01-01)

4'-Hydroxypropiofenone

C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>: 150.18

CAS-70-70-2

Pituitary hormone 脳下垂体ホルモン剤 241

**Hydroxypropylcellulose** BP, EP, IP, JP

ヒドロキシプロピルセルロース (局)

Hydroxypropyl Cellulose NF

Cellulose 2-hydroxypropyl ether

CAS-9004-64-2

JP VIII

Agent for dispensing use 調剤用剤 710

**Hydroxypropylcellulose, Low Substituted** JP

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (局)

A low substituted 2-hydroxypropyl ether of cellulose

JP XII

Agent for dispensing use 調剤用剤 710

**Hydroxypropylmethylcellulose 2208** JP

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2208

(局)

Hypromellose (INN 18-08) BP, IP, Hydroxypropyl Methylcellulose USP, Methylhydroxypropylcellulose EP

A mixed ether of methyl and hydroxypropyl cellulose

CAS-9004-65-3 [Hydroxypropylmethylcellulose]

JP X

Agent for dispensing use 調剤用剤 710

**Hydroxypropylmethylcellulose 2906** JP

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2906

(局)

Hypromellose (INN 18-08) BP, IP, Hydroxypropyl Methylcellulose USP, Methylhydroxypropylcellulose EP

A mixed ether of methyl and hydroxypropyl cellulose

CAS-9004-65-3 [Hydroxypropylmethylcellu-

March 26, 2008

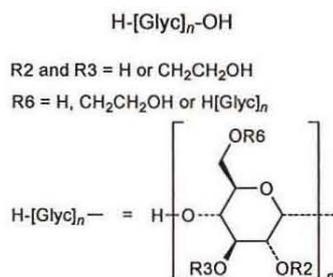
## STATEMENT ON A NONPROPRIETARY NAME ADOPTED BY THE USAN COUNCIL:

USAN (UU-06)	HYDROXYETHYL STARCH 130/0.4
PRONUNCIATION	hye drox' ee eth' il stahrch
THERAPEUTIC CLAIM	Prophylaxis of hypervolemia

## CHEMICAL NAME AND DESCRIPTION

1. Starch 2-hydroxyethyl ether
2. A starch composed of more than 90% amylopectin that has been etherified to the extent that an average of 3.8 to 4.5 of the OH groups present in every 10 D-glucopyranose units of the starch polymer have been converted into OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH groups.

## STRUCTURAL FORMULA



MOLECULAR WEIGHT	130 kDa
TRADEMARK	Voluven®
MANUFACTURER	Fresenius Kabi Deutschland GmbH
CODE DESIGNATION	HES 130/0.4
<u>CAS</u> REGISTRY NUMBER	9005-27-0

# ヒドロキシエチルデンプン 130000 ボルベン輸液 6%

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び  
添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

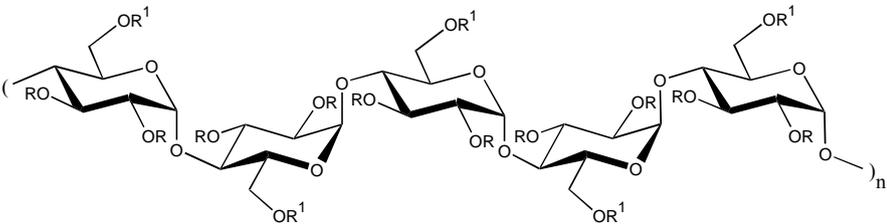
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

---

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ..... 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	Poly(O-2-hydroxyethyl)starch																																			
構造式	 <p style="text-align: center;">R = -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH R<sup>1</sup> = -H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH or glucose units</p>																																			
効能・効果	循環血液量減少の予防及び治療																																			
用法・用量	持続的に静脈内投与する。1日投与量は体重 kg あたり 50mL まで（小児も含む）。投与量及び投与速度は、症状に応じ、適宜増減する。																																			
劇薬等の指定																																				
市販名及び有効成分・分量	原体：ヒドロキシエチルデンプン 130000 製剤：市販名 ボルベン <sup>®</sup> 輸液 6% （1 バッグ 500 mL 中 30g のヒドロキシエチルデンプン 130000 含有）																																			
毒性	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">単回投与</th> </tr> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路</th> <th>性</th> <th>LD<sub>50</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>静脈内</td> <td>雄</td> <td>&gt; 9g/kg</td> </tr> <tr> <th colspan="4">反復投与</th> </tr> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (g/kg/day)</th> <th>無毒性量</th> <th>主な所見</th> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>13 週間</td> <td>静脈内</td> <td>6 及び 9</td> <td>&gt; 9g/kg/day</td> <td>投与部位の硬結、 摂餌量の低下、 諸臓器の空胞変性</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>13 週間</td> <td>静脈内</td> <td>6 及び 9</td> <td>&gt; 9g/kg/day</td> <td>投与部位の硬結、 摂餌量の低下、 諸臓器の空胞変性</td> </tr> </tbody> </table>		単回投与				動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub>	ラット	静脈内	雄	> 9g/kg	反復投与				動物種	投与期間	投与経路	投与量 (g/kg/day)	無毒性量	主な所見	ラット	13 週間	静脈内	6 及び 9	> 9g/kg/day	投与部位の硬結、 摂餌量の低下、 諸臓器の空胞変性	イヌ	13 週間	静脈内	6 及び 9	> 9g/kg/day	投与部位の硬結、 摂餌量の低下、 諸臓器の空胞変性
単回投与																																				
動物種	投与経路	性	LD <sub>50</sub>																																	
ラット	静脈内	雄	> 9g/kg																																	
反復投与																																				
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (g/kg/day)	無毒性量	主な所見																															
ラット	13 週間	静脈内	6 及び 9	> 9g/kg/day	投与部位の硬結、 摂餌量の低下、 諸臓器の空胞変性																															
イヌ	13 週間	静脈内	6 及び 9	> 9g/kg/day	投与部位の硬結、 摂餌量の低下、 諸臓器の空胞変性																															
副作用	国内第 III 相試験における副作用発現率：43.1%（22/51 例）	国内第 III 相試験における臨床検査異常発現率：47.1%（24/51 例）																																		

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

	副作用の種類	件数 (発現率)	臨床検査異常の種類	件数 (発現率)
	血中アミラーゼ増加	16 (31.4%)	血中アミラーゼ増加	16 (31.4%)
	血中クロール増加	5 (9.8%)	血中クロール増加	5 (9.8%)
	血中ナトリウム異常	3 (5.9%)	C-反応性蛋白増加	5 (9.8%)
			血中ナトリウム異常	3 (5.9%)
			活性化部分トロンボ	
			プラスチン時間延長	2 (3.9%)
			血中フィブリノゲン減少	2 (3.9%)
			INR 増加	2 (3.9%)
			肝機能検査異常	2 (3.9%)
会社	フレゼニウスカービジャパン株式会社		製剤：輸入	

ヒドロキシエチルデンプン 130000  
ボルベン輸液 6%

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び  
添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

フレゼニウス カービ ジャパン株式会社

目次

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 .....	3
第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 .....	22
第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 .....	29

## 1.12 添付資料一覧

### 第3部（モジュール3）：品質に関する文書

#### 3.1 第3部（モジュール3）目次

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.1	-	該当せず

#### 3.2 データ又は報告書

##### 3.2.S 原薬（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

##### 3.2.S.1 一般情報（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

##### 3.2.S.1.1 名称（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.1.1 (評価資料)	-	Nomenclature

##### 3.2.S.1.2 構造（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.1.2 (評価資料)	-	Structure

##### 3.2.S.1.3 一般特性（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.1.3 (評価資料)	-	General Properties

##### 3.2.S.2 製造（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

##### 3.2.S.2.1 製造業者（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.2.1 (評価資料)	-	Manufacturer(s)

##### 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.2.2 (評価資料)	-	Description of Manufacturing Process and Process Controls

##### 3.2.S.2.3 原材料の管理（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.2.3 (評価資料)	-	Controls of Materials

##### 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.2.4 (評価資料)	-	Control of Critical Steps and Intermediates



1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.4.2 (評価資料)	GM 03	Determination of [redacted] on [redacted] of Hydroxyethyl Starches with a Halogen Moisture Analyzer
3.2.S.4.2 (評価資料)	GM 03	Determination of [redacted], [redacted] by [redacted] in [redacted]
3.2.S.4.2 (評価資料)	Ph.Eur. 2.2.1	Determination of [redacted] according to Ph.Eur. 2.2.1 in [redacted]
3.2.S.4.2 (評価資料)	Ph.Eur. 2.2.3	Determination of pH by [redacted] according to Ph.Eur. 2.2.3 in [redacted]
3.2.S.4.2 (評価資料)	Ph.Eur. 2.2.24	Determination of [redacted] by [redacted] according to Ph.Eur. 2.2.24 in [redacted]
3.2.S.4.2 (評価資料)	Ph.Eur. 2.2.25	Determination of [redacted] according to Ph.Eur. 2.2.25 in [redacted]
3.2.S.4.2 (評価資料)	Ph.Eur. 2.6.12	Quantitative Determination of [redacted] by [redacted] according to Ph.Eur. 2.6.12 in [redacted]
3.2.S.4.2 (評価資料)	Ph.Eur. 2.6.14	Quantitative Determination of [redacted] by [redacted] according to Ph.Eur. 2.6.14 in [redacted]
3.2.S.4.2 (評価資料)	USP <231>	Quantitative Determination of [redacted] by [redacted] according to USP <231> in [redacted]

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.4.3-1 (評価資料)	-	Validation List
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 01	Validation Report for the [redacted] of the [redacted] of [redacted] by [redacted] of the [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 01	Validation report for the [redacted] of [redacted] by [redacted] in [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 01	Validation Report for the [redacted] of [redacted] in [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 03	Validation Report for the [redacted] of [redacted] of [redacted] as [redacted] by [redacted] in [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 03	Validation Report for the [redacted] of [redacted] by [redacted] in [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 03	Validation Report for the [redacted] of the [redacted] of [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 03	Validation Report for the [redacted] of [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 03	Validation Report for the [redacted] of the [redacted] of [redacted] by [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 03	Validation Report for the [redacted] of [redacted] on [redacted] in [redacted] by [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	GM 03	Validation Report for the [redacted] of [redacted] by [redacted] in [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	Ph.Eur. 2.2.24	Validation Report for [redacted] of [redacted] by [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	Ph.Eur. 2.2.25	[redacted] Determination at [redacted] nm in [redacted]
3.2.S.4.3 (評価資料)	Ph.Eur. 2.6.12	Validation Report for the [redacted] of the [redacted] by [redacted] in [redacted]
3.2.S.4.3	Ph.Eur.	Validation Report according Ph.Eur./JP/USP for the Determination of the [redacted]

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
(評価資料)	2.6.14	██████████ using the ██████████
3.2.S.4.3 (評価資料)	USP <231>	██████████ Report of USP and JP- Determination of ██████████ in ██████████

3.2.S.4.4 ロット分析 (HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.4.4 (評価資料)	-	Batch Analyses

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性 (HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.4.5 (評価資料)	-	Justification of Specifications
3.2.S.4.5 (評価資料)	-	Toxicological Qualification of DEG

## 1.12 添付資料一覧

### 3.2.S.5 標準品又は標準物質 (HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.5 (評価資料)	-	Reference Standards or Materials

### 3.2.S.6 容器及び施栓系 (HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.6 (評価資料)	-	Container Closure System

### 3.2.S.7 安定性 (HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア)

#### 3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論 (HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.7.1 (評価資料)	-	Stability Summary and Conclusions

#### 3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.7.2 (評価資料)	-	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment

#### 3.2.S.7.3 安定性データ (HES 130/0.4、フレゼニウスカービオーストリア)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.S.7.3 (評価資料)	-	Stability Data

1.12 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ボルベン輸液 6%、輸液）

3.2.P.1 製剤及び処方（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.1 (評価資料)	-	Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2 製剤開発の経緯（ボルベン輸液 6%、輸液）

3.2.P.2.1 製剤成分（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.2.1 (評価資料)	-	Components of the Drug Product

3.2.P.2.2 製剤（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.2.2 (評価資料)	-	Drug Product

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.2.3 (評価資料)	-	Manufacturing Process Development

3.2.P.2.4 容器及び施栓系（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.2.4 (評価資料)	-	Container Closure System

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.2.5 (評価資料)	-	Microbiological Attributes

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.2.6 (評価資料)	-	Compatibility

3.2.P.3 製造（ボルベン輸液 6%、輸液）

3.2.P.3.1 製造者（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.3.1 (評価資料)	-	Manufacturer(s)

3.2.P.3.2 製造処方（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.3.2 (評価資料)	-	Batch Formula

1.12 添付資料一覧

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.3.3 (評価資料)	-	Description of Manufacturing Process and Process Controls

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.3.4 (評価資料)	-	Controls of Critical Steps and Intermediates
3.2.P.3.4 (評価資料)	AP-3	Integrity Test of
3.2.P.3.4 (評価資料)	INP-JP	Control of
3.2.P.3.4 (評価資料)	INP-JP	Inspection of

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Process Validation and/or Evaluation
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Process Validation
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Validation of
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Validation of (20/20)
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Validation GP-0,
3.2.P.3.5 (評価資料)	GP-0	General Procedure: Fresenius Kabi according to EU Requirements
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Report,
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	-/ Report
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Validation Guide for
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Validation Guide
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Validation Guide
3.2.P.3.5 (評価資料)	-	Study

3.2.P.4 添加剤の管理（ボルベン輸液 6%、輸液）

3.2.P.4.1 規格及び試験方法（ボルベン輸液 6%、）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.1 (評価資料)	-	Specifications

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.2		Analytical Procedures ( )

1.12 添付資料一覧

(評価資料)		
3.2.P.4.2 (評価資料)	AP-8■■■■	■■■■ Determination of ■■■■ by ■■■■
3.2.P.4.2 (評価資料)	AP-8■■■■ product-specific	■■■■ in ■■■■

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ボルベン輸液 6%、輸液）■■■■

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.3 (評価資料)		Validation of ■■■■
3.2.P.4.3 (評価資料)	AP-8■■■■	Validation Report for ■■■■ of ■■■■ by ■■■■
3.2.P.4.3 (評価資料)	Add 02 to AP-8■■■■	Validation Report for ■■■■ of ■■■■ in ■■■■ by ■■■■

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（ボルベン輸液 6%、輸液）■■■■

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.4 (評価資料)	-	Justification of Specifications ( ■■■■ )

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（ボルベン輸液 6%、輸液）■■■■

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.5 (評価資料)	-	Excipients of Human or Animal Origin ( ■■■■ )

3.2.P.4.6 新規添加剤（ボルベン輸液 6%、輸液）■■■■

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.6 (評価資料)	-	Novel Excipients ( ■■■■ )

3.2.P.4 添加剤の管理（ボルベン輸液 6%、輸液）

3.2.P.4.1 規格及び試験方法（ボルベン輸液 6%、輸液）■■■■

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.1 (評価資料)	-	Specifications ( ■■■■ )

3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（ボルベン輸液 6%、輸液）■■■■

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.2 (評価資料)	-	Analytical Procedures ( ■■■■ )

3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ボルベン輸液 6%、輸液）■■■■

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.3 (評価資料)	-	Validation of Analytical Procedures ( ■■■■ )

1.12 添付資料一覧

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.4 (評価資料)	-	Justification of Specifications ( [REDACTED] )

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.5 (評価資料)	-	Excipients of Human or Animal Origin ( [REDACTED] )

3.2.P.4.6 新規添加剤 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.6 (評価資料)	-	Novel Excipients ( [REDACTED] )

3.2.P.4 添加剤の管理 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.1 (評価資料)	-	Specifications ( [REDACTED] )

3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.2 (評価資料)	-	Analytical Procedures ( [REDACTED] )

3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.3 (評価資料)	-	Validation of Analytical Procedures ( [REDACTED] )

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.4 (評価資料)	-	Justification of Specifications ( [REDACTED] )

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.5 (評価資料)	-	Excipients of Human or Animal Origin ( [REDACTED] )

3.2.P.4.6 新規添加剤 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.6 (評価資料)	-	Novel Excipients ( [REDACTED] )

1.12 添付資料一覧

3.2.P.4 添加剤の管理 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

3.2.P.4.1 規格及び試験方法 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.1 (評価資料)	-	Specifications ( [REDACTED] )

3.2.P.4.2 試験方法 (分析方法) (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.2 (評価資料)	-	Analytical Procedures ( [REDACTED] )

3.2.P.4.3 試験方法 (分析方法) のバリデーション (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.3 (評価資料)	-	Validation of Analytical Procedures ( [REDACTED] )

3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.4 (評価資料)	-	Justification of Specifications ( [REDACTED] )

3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.5 (評価資料)	-	Excipients of Human or Animal Origin ( [REDACTED] )

3.2.P.4.6 新規添加剤 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.4.6 (評価資料)	-	Novel Excipients ( [REDACTED] )

3.2.P.5 製剤の管理 (ボルベン輸液 6%、輸液) [REDACTED]

3.2.P.5.1 規格及び試験方法 (ボルベン輸液 6%、輸液)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.5.1 (評価資料)	-	Specification(s)

3.2.P.5.2 試験方法 (分析方法) (ボルベン輸液 6%、輸液)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.5.2-1 (評価資料)	-	Analytical Procedures (Overview)
3.2.P.5.2 (評価資料)	Pharmacop. methods	Standard Pharmacopeia Tests (Ph. Eur. 2.2.1, Ph. Eur. 2.2.2, Ph. Eur. 2.2.3, Ph. Eur. 2.9.17, Ph. Eur. 2.2.7, JP 1.09, Ph. Eur. 2.9.19, Ph. Eur. 2.9.20, Ph. Eur. 2.6.1, Ph. Eur. 2.6.14)
3.2.P.5.2 (評価資料)	AP- 5 [REDACTED]	Identification of [REDACTED] by [REDACTED]
3.2.P.5.2 (評価資料)	Add [REDACTED] to JP 2. [REDACTED]	Determination of [REDACTED] in [REDACTED] according to JP 2.53
3.2.P.5.2	AP-5 [REDACTED]	[REDACTED] Determination of [REDACTED] and [REDACTED] by [REDACTED]

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
(評価資料)		
3.2.P.5.2 (評価資料)	Add. 24/0 to AP-59	Assay of in by
3.2.P.5.2 (評価資料)	AP-	Determination of by
3.2.P.5.2 (評価資料)	Add 09 -2	Determination of in
3.2.P.5.2 (評価資料)	AP-79	Determination of Chloride by Potentiometric Titration
3.2.P.5.2 (評価資料)	Add to AP-7	Determination of in by
3.2.P.5.2 (評価資料)	Reagents	Reagents for

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.5.3 (評価資料)	-	Validation of Analytical Procedures (Overview)
3.2.P.5.3 (評価資料)	AP-5 /2- Val-	Validation Report for Determination of of by Test in
3.2.P.5.3 (評価資料)	AP-5 -Val- Voluven %	Validation Report for of by in
3.2.P.5.3 (評価資料)	AP Val- Voluven %	Validation Report for Determination of by in
3.2.P.5.3 (評価資料)	AP-7 -Val- Voluven %	Validation Report for Determination of by on the in
3.2.P.5.3 (評価資料)	Attachment to AP-2 and AP-7	Validation Report for Determination of by AP- 2 resp. AP-7
3.2.P.5.3 (評価資料)	Ph.Eur. 2.2.7-Val	Validation Report for Determination of of in and by
3.2.P.5.3 (評価資料)	Ph.Eur. 2.6.14-Val- Voluven 6%	for according to Ph. Eur. 2.6.14
3.2.P.5.3 (評価資料)	Ph. Eur. 2.6.1-Val- FB-Voluven %	Validation Report for the for according to Ph.Eur. 2.6.1 for Containing in Concentrations up to

3.2.P.5.4 ロット分析（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.5.4 (評価資料)	-	Batch Analyses Introduction
3.2.P.5.4 (評価資料)	-	Production Batches
3.2.P.5.4 (評価資料)	-	Nonclinical Batches
3.2.P.5.4 (評価資料)	-	Clinical Trial Batches
3.2.P.5.4 (評価資料)	-	Stability Batches

1.12 添付資料一覧

3.2.P.5.5 不純物の特性（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.5.5 (評価資料)	-	Characterisation of Impurities

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.5.6 (評価資料)	-	Justification of Specification(s)

3.2.P.6 標準品又は標準物質（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.6 (評価資料)	-	Reference Standards or Materials

3.2.P.7 容器及び施栓系（ボルベン輸液 6%、輸液）

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.7 (評価資料)	-	Container Closure System (ToC)
3.2.P.7.1 (評価資料)	-	Introduction and Packaging Concept
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	██████████ Monograph ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	Batch Analysis ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	██████████ Monograph ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	Batch Analysis ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	██████████ Monograph ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	Batch Analysis ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	██████████ Monograph ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	Batch Analysis ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	██████████ Monograph ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	Batch Analysis ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	██████████ Monograph ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	Batch Analysis ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	██████████ Monograph ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	Batch Analysis ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	██████████ Monograph ██████████
3.2.P.7.2 (評価資料)	-	Batch Analysis ██████████

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.7.3 (評価資料)	-	Summary ██████████ Studies
3.2.P.7.3 (評価資料)	-	Test Report ██████████
3.2.P.7.3 (評価資料)	-	Test Report ██████████
3.2.P.7.3 (評価資料)	-	Report ██████████
3.2.P.7.4 (評価資料)	-	Summary ██████████
3.2.P.7.4 (評価資料)	-	Test Report ██████████
3.2.P.7.5 (評価資料)	-	Summary ██████████
3.2.P.7.5 (評価資料)	-	Test Report ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Summary ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Quantitative ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Determination of ██████████ of ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Quantitative Determination of ██████████ by ██████████ with ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Quantitative Determination of ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Quantitative Determination of ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Quantitative Determination of ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	General Validation Report for ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	General Validation Report for ██████████ of ██████████ ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	General Validation Report for ██████████ of ██████████ ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	General Validation Report for Determination of ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Product Specific Validation Report for Determination of ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Product Specific Validation Report for Determination of ██████████ of ██████████ ██████████ by ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Product Specific Validation Report for Determination of ██████████ ██████████ by HPLC with ██████████
3.2.P.7.6 (評価資料)	-	Product Specific Validation Report for Determination of ██████████ ██████████ by ██████████
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Summary Toxicological Evaluation Studies
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of ██████████
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of ██████████
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of ██████████
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of ██████████

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
(評価資料)		
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of Styrene
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation of [REDACTED]
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Toxicological Evaluation, Summary and Conclusion
3.2.P.7.7 (評価資料)	-	Reports of the [REDACTED] according to USP

3.2.P.8 安定性 (ボルベン輸液 6%、輸液)

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論 (ボルベン輸液 6%、輸液)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.8.1 (評価資料)	-	Stability Summary and Conclusion

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (ボルベン輸液 6%、輸液)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.8.2 (評価資料)	-	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.P.8.3 安定性データ (ボルベン輸液 6%、輸液)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.P.8.3 (評価資料)	-	Stability Data [REDACTED]
3.2.P.8.3.1	-	Stability Data [REDACTED]

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
(評価資料)		
3.2.P.8.3.1 (評価資料)	-	Stability Data [REDACTED]
3.2.P.8.3.1 (評価資料)	-	Stability Data [REDACTED]
3.2.P.8.3.1 (評価資料)	-	Data of Supportive Stability Batch [REDACTED]
3.2.P.8.3.1 (評価資料)	-	Data of Supportive Stability Batch [REDACTED]
3.2.P.8.3.1 (評価資料)	-	Data of Supportive Stability Batch [REDACTED]
3.2.P.8.3.2 (評価資料)	-	[REDACTED] Study
3.2.P.8.3.3 (評価資料)	-	[REDACTED] Study
3.2.P.8.3.4 (評価資料)	-	Analytical Procedure - Weight Loss
3.2.P.8.3.5.1 (評価資料)	GM 04 [REDACTED]	Analytical Procedure [REDACTED]
3.2.P.8.3.5.2 (評価資料)	Val GM 04 [REDACTED]	Validation Analytical Procedure [REDACTED]
3.2.P.8.3.6.1.1 (評価資料)	AP-6 [REDACTED]	Analytical Procedure [REDACTED]
3.2.P.8.3.6.1.2 (評価資料)	Add. to AP-6 [REDACTED]	Addendum to Analytical Procedure [REDACTED]
3.2.P.8.3.6.2 (評価資料)	Val AP-6 [REDACTED]	Validation of Analytical Procedure [REDACTED]

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備 (ボルベン輸液 6%、フレゼニウスカービドイッチェランド)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.A.1	-	Facilities and Equipment

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価 (ボルベン輸液 6%、輸液、フレゼニウスカービドイッチェランド)

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.A.2 (評価資料)	-	Adventitious Agents and Safety Evaluation
3.2.A.2 (評価資料)	-	[REDACTED] Starch Agrana
3.2.A.2 (評価資料)	-	[REDACTED] Starch Cargill
3.2.A.2 (評価資料)	-	[REDACTED] Starch Roquette
3.2.A.2 (評価資料)	-	HES [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	Ethylene [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	HCl [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	HCl [REDACTED]

## 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.A.2 (評価資料)	-	HCl [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	HCl [REDACTED] and NaOH [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	NaCl [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	NaCl [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	NaCl [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	NaOH [REDACTED]
3.2.A.2 (評価資料)	-	NaOH [REDACTED]

### 3.2.A.3 添加剤

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.A.3 (評価資料)	-	Excipients

### 3.2.R 各極の要求資料

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
3.2.R (評価資料)	-	Regional Information

### 3.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
3.3.1		Acetophenone Material Safety Data Sheet No. A0566, J.T. Baker 2006.
3.3.2		Adams TB, Cohen SM, Doull J, Feron VJ, Goodman JI, Marnett LJ, Munro IC, Portoghese PS, Smith RL, Wadell WJ, Wagner BM: The FEMA GRAS assessment of benzyl derivatives used as flavor ingredients. Food Chem Toxicol. 2005, 43, 1207-40. Abstract.
3.3.3		American Academy of Pediatrics: Benzyl alcohol: Toxic agent in neonatal units. Pediatrics 72, 356 – 358, 1983.
3.3.4		Anonymous. 2-EHA. Toxicological Evaluation. BG-Chemie 2000, 275, 88p.
3.3.5		Anonymous. Phenol. Beratergremium fuer umweltrelevante Altstoffe (BUA) 209, 462p. 1998. Abstract.
3.3.6		Anonymous. Final report on the safety assessment of Benzyl alcohol, benzoic acid, and sodium benzoate. Int. J. Toxicol 20, 23-50, 2001. Abstract.
3.3.7		Anonymous. Isoprene. Toxikologische Bewertung 105, 76p. 2000. Abstract.
3.3.8		Baumgart, Dissertation. Technical University Berlin, 2000. part 1
3.3.8		Baumgart, Dissertation. Technical University Berlin, 2000. part 2
3.3.9		BG Chemie. Toxicological Evaluations No. 15, 1995.
3.3.10		BG Chemie. Toxicological Evaluation No. 68 – Dimethylbenzylamine. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie. Heidelberg. 1997.
3.3.11		BIBRA. Toxicity Profile. 2-Ethylhexanoic Acid. The British Industrial Biological Research Association, 1990: 1-4.
3.3.12		Bowen HJM and Peggs A. Determination of the silicon content of food. Journal of science food and agriculture 35, 1225-1229, 1984.
3.3.13		Buschmann J, Dasenbrock C, Fuhst R, Pohlmann G, Bartsch W, Creutzenberg O, Ernst H, Ketkar M, Schneider B, Ott H. Effects of di-n-butylamine on the respiratory system of Wistar (WU) rats after subchronic inhalation. Inhal. Toxicol. 15, 701-713, 2003.

## 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
		Abstract.
3.3.14		ChemIDplus Lite. 2,6-Di-tert-butylphenol.
3.3.15		Ciba-Geigy. Irganox 1010/TK 10042, Toxicology statement – Additives Division, Edition 01/AD 1/21/Stab Toxikologie/Dr. E. G. Semadeni/jz. Unpublished proprietary information, June 12, 1992.
3.3.16		CIR. Amended final report. Safety assessment of t-butyl alcohol. Washington: Cosmetic Ingredient Review, 2001: 1-26.
3.3.17		Danish Environmental Protection Agency. Survey of chemical substances in consumer products No. 632005. Version 1.0 September 2005.
3.3.18		DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational standards of the Health Council of the Netherlands). Diethylene glycol, health-based recommended occupational exposure limit. Minister of Health, Welfare and Sport, No. 2007/03OSH, The Hague, 17 Oct 2007.
3.3.19		EPA IRIS. Benzaldehyde, 1988.
3.3.20		EPA. Toxicological review of cyclohexane, August 2003. US EPA.
3.3.21		European Commission. Notice to applicants. Volume 3B guidelines. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use. July 2003.
3.3.22		Evaluation of the amounts of residual ethylene glycol in Voluven 6% (HES130/0.4). Statement Prof. Dr. Joachim Lindena. September 2010.
3.3.23		Expert Group on Vitamins and Minerals. Risk assessment silicon, 2003.
3.3.24		Fagerson IS. J. Agr. Food Chem. 1969; 17: 747.
3.3.25		Fairhurst S. Cyclohexane. HSE Toxicity Review 1990, 25, 6p. Abstract.
3.3.26		FAO Nutrition Meetings. Resort Series No. 44A. WHO/Food Add./68.33, 1967.
3.3.27		Faust RA. Toxicity summary for toluene. Oak Ridge National Laboratory. 1994.
3.3.28		Foulon O, Mungapen L, Gaoua W, Forster R. Benzyl alcohol: Safety assessment in juvenile rats. Toxicol. Sci. 84(1-S), 55, 2005. Meeting abstract.
3.3.29		Gaunt IF, Lloyd AG, Carpanini FMB, Grasso P, Gangolli SD, Butterworth KR. Studies on the toxicity of diethylene glycol in rats. Bibra Research report No. 5/1976.
3.3.30		Hazardous Substances Data Base (HSDB) Benzyl alcohol. <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a> .
3.3.31		Hazardous Substances Data Base (HSDB) Ethylbenzene. <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a> .
3.3.32		Hazardous Substances Data Base (HSDB) N,N-Dibutylamine. <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a> .
3.3.33		Hazardous Substances Data Base (HSDB) O-, m-, p-Xylene. <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a> .
3.3.34		Hazardous Substances Data Base (HSDB) Isoprene. <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a> .
3.3.35		Hazardous Substances Data Base (HSDB) Phenol. <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a> .
3.3.36		Hazardous Substances Data Base (HSDB) Styrene. <a href="http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB">http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB</a> .
3.3.37		Hendrickx AG, Peterson PE, Tyl RW, Fisher LC, Fosnight LJ, Kubena MF, Vrbanc MA, Katz GV: Assessment of the developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in rats and rabbits. Fund Appl Toxicol 1993; 20: 199-209.
3.3.38		Hildebrand U, Cech F, Rupp D & Sommermeyer K. Systematische GC/MS-Analyse von 1,2-O-Ethylenglucoose-Derivaten in Hydrolysaten von Hydroxyethylstaerke. starch/staerke. 1992, 44, Nr 11: 426-33.
3.3.39		Hirata-Koizumi M, Hamamura M, Furukawa H, Fukuda N, Ito Y, Wako Y, Yamashita K, Takahashi M, Kamata E, Ema M, Hasegawa R et al. Elevated susceptibility of newborn as compared with young rats to 2-tert-butylphenol and 2,4-di-tert-butylphenol toxicity. Congenit Anom (Kyoto) 2005. 45, 146-53. Abstract.
3.3.40		Holden PR, Tugwood JD. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha: role in rodent liver cancer and species differences. J Mol Endocrinol 1999; 22: 1-8.
3.3.41		ICH 2009. Impurities: Residual solvents. Q3C (R4), ICH Harmonised Tripartite Guideline.

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
3.3.42		ICH Q3B (R2). Impurities in new drug products. CPMP/ICH/2738/99. 2006.
3.3.43		JECFA Evaluations Benzaldehyde. No. 22, 2001.
3.3.44		Juberg DR, David RM, Katz GV, Bernhard LG, Gordon DR, Vlaovic MS, Topping DC. 2-Ethylhexanoic acid: Subchronic oral toxicity studies in the rat and mouse. <i>Fd Chem Toxicol</i> 1998; 36: 429-436.
3.3.45		Kapp RW, Thorsrud BA, Moffatt WJ, Lawton L. A combined repeated dose toxicity study and reproduction /developmental screening study in sprague-dawley rats with acetophenone. <i>Toxicologist</i> 72 (S-1), 76-7, 2003. Abstract.
3.3.46		Kreckmann KH, Roberts LG, Baldwin JK. Inhalation developmental toxicity studies of cyclohexane in rats and rabbits. <i>Toxicologist</i> 1998, 42(1-S): 256. Abstract.
3.3.47		Lanao JM, Vicente MT, Dominguez-Gil A. Pharmacokinetics of cefazolin administered as a new drug delivery system in healthy volunteers. <i>Biopharm Drug Dispos.</i> 9, 377-88, 1988. Abstract.
3.3.48		Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L: Reactions anaphylactoides aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mecanismes. Enquête prospective multicentrique française. [Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: frequency, risk factors, mechanisms. A French multicentre prospective study]. <i>Ann Fr Anesth Reanim</i> 1994; 13(3):301-10 [French; English translation available].
3.3.49		Lee YC, Baaske DM & Carter JE. Determination of the molar substitution ratio of hydroxyethylstarch by Gas Chromatography. <i>Analytical Chemistry.</i> 1983, Vol. 55, No 2: 334-8.
3.3.50		Lin B-L, Zhao Z-X, Chong Y-T, Li J-G, Zuo X, Tao Y, Lou T-Q, Gao Z-L. Venous diethylene glycol poisoning in patients with preexisting severe liver disease in China. <i>World J Gastroenterol</i> 14 (20):3236-3241, 2008.
3.3.51		Lindamood C, Farnell DR, Giles HD, Prejean JD, Collins JJ, Takahashi K, Maronpot RR. Subchronic toxicity studies of t-butyl alcohol in rats and mice. <i>Fund Appl Toxicol</i> 1992; 19: 91-100.
3.3.52		LSR Report No. 153003-M-08886. Reverse mutation in Salmonella typhimurium: CHM-Dimethoxy-Silane, 1986.
3.3.53		LSR Report No. 89/HNT001/0359. Dominant lethal study in the mouse after subacute treatment with CHMMS, 1989a.
3.3.54		LSR Report No. 153018-ST-02687. Micronucleus test: CHM-Dimethoxy-Silane, 1989b.
3.3.55		McGregor DB, Brown A, Cattanach P, Edwards I, McBride D, Caspary WJ. Responses of the L5178Y tk+/tk- mouse lymphoma cell forward mutation assay. II: 18 coded chemicals. <i>Environ Mol Mutagen</i> 1988; 11: 91-118.
3.3.56		Minogue SC, Sun DA. Bacteriostatic saline containing benzyl alcohol decreases the pain associated with the injection of propofol. <i>Anest. Analg.</i> 100, 683-686, 2005.
3.3.57		MMWR. Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol – United States: <i>MMWR Weekly</i> June 11, 31 (22) 290-1. 1982.
3.3.58		Morgan PW. Determination of ethers and esters of ethylene glycol. Analytical edition. 1946, 18: 500-4.
3.3.59		Morrison VL, Koh HJ, Cheng L, Bessho K, Davidson MC, Freeman WR. Intravitreal toxicity of the kenalog vehicle (benzyl alcohol) in rabbits. <i>Retina</i> 26 (3) 339-44, 2006. Abstract.
3.3.60		Mourits JW, Merkus HG & Galan de L. Gas chromatographic determination of hydroxyethyl derivatives of glucose. <i>Analytical Chemistry.</i> 1976, Vol. 48, No 11: 1557-62.
3.3.61		Nair B. Final report on the safety assessment of benzyl alcohol, benzoic acid and sodium benzoate. <i>Int. J. Toxicol.</i> 2001, 20 Suppl 3:23-50. Abstract.
3.3.62		National Toxicology Program (NTP, 1995). Toxicology and carcinogenesis studies of t-butyl alcohol (CAS No. 75-65-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). Technical Report Series No. 436. NIH Publication No. 95-3167. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health.
3.3.63		Nelson BK, Brightwell WS, Khan A, Burg JR, Goad PT: Lack of selective developmental toxicity of three butanol isomers administered by inhalation to rats. <i>Fund Appl Toxicol</i> 1989; 12: 469-479.
3.3.64		NTP working group. Toxicity studies of Isoprene. Administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1 mice. National Toxicology Program Toxicity Report Series Vol: Tox

## 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
		31 100p. 1995. Abstract.
3.3.65		NTP-CERHR. National Toxicology Program. U.S. Department of Health and Human Services. Center for the evaluation of risks to human reproduction. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of ethylene glycol. May 2003, NTP-CERHR-EG-03.
3.3.66		O'Malley MA, Mathias CG, Priddy M, Molina D, Grote AA, Halperin WE. Occupational vitiligo due to unsuspected presence of phenolic antioxidant byproducts in commercial bulk rubber. J Occup Med. 30, 512-6. 1988. Abstract.
3.3.67		OECD SIDS. Ethylbenzene. 2002.
3.3.68		OECD SIDS, 2002. SIDS initial assessment profile: 2,6-di-tert-butyl-p-cresol (BHT).
3.3.69		Pennanen S, Tuovinen K, Huuskonen H, Komulainen H. The developmental toxicity of 2-ethylhexanoic acid in Wistar rats. Fund Appl Toxicol 1992; 19: 505-511.
3.3.70		Pennington JAT. Silicon in foods and diets. Food additives and contaminants 8, 97-118, 1991.
3.3.71		Perkadox Material Data Safety Sheet, Akzo Nobel, 1999.
3.3.72		Poet TS, Valentine JL, Borghoff SJ. Pharmacokinetics of tertiary butyl alcohol in male and female Fischer 344 rats. Toxicol Lett 1997; 92: 179-186.
3.3.73		Safety Data Sheet (91/155/EEC) for Wacker® Silane CHM-Dimethoxy, 2005.
3.3.74		SIDS (Screening information data set for high production volume chemicals) Benzoates 320p., 2001. Abstract.
3.3.75		SIDS (Sids initial assessment profile) 16, May 2003.
3.3.76		Takizawa Y, Hirasawa F, Noritomo E, Aida M, Tsunoda H, Uesugi S: Oral ingestion of syloid to mice and rats and its chronic toxicity and carcinogenicity. Acta medica et biologica 36, 27-56, 1988.
3.3.77		Tomasik P, Palasinski M, Wiejak S. The thermal decomposition of carbohydrates. Part I. The decomposition of mono-, di-, and oligo-saccharides. Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry 1989, 47: 203-78.
3.3.78		WHO Working Group. Toluene. Environmental Health Criteria 52, 146p, 1985. Abstract.
3.3.79		WHO working group: Phenol. Environmental Health Criteria. 161, 1994. 151p. Abstract.
3.3.80		Wikipedia Xylene, 2011.
3.3.81		www.Chemicalland21.com
3.3.82		Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K, Speck W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. Environ Mutagen 1987; 9: 1-110. Abstract.
3.3.83		Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K. Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from testing of 300 chemicals. Environ Mol Mutagen. 1988; 11 (Suppl 12): 1-158.

1.12 添付資料一覧

第 4 部（モジュール 4）：非臨床試験報告書

4.1 第 4 部（モジュール 4）目次

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
4.1		該当せず

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
4.2.1.1.1 (評価資料)	LPT-89-3- ■	Examination of HES 6% ■ infusion solution ■  J. Leuschner (Study Director) 19 ■年 ■月 ■日 (試験開始日) ~19 ■年 ■月 ■日 (最終報告書作成日) ■ of Pharmacology and Toxicology
4.2.1.1.2 (評価資料)	LPT-90-2- ■	Examination of the influence of HES 6% ■ infusion solution ■  J. Leuschner (Study Director) 19 ■年 ■月 ■日 (試験開始日) ~19 ■年 ■月 ■日 (最終報告書作成日) ■ of Pharmacology and Toxicology

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
		該当なし

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
4.2.1.3.1 (評価資料)	LPT-90- ■	Examination of HES ■ infusion solution ■  J. Leuschner (Study Director) 19 ■年 ■月 ■日 (試験開始日) ~19 ■年 ■月 ■日 (最終報告書作成日) ■ of Pharmacology and Toxicology

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
		該当なし







## 1.12 添付資料一覧

### 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
		該当なし

### 4.2.3.6 局所刺激性試験

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
4.2.3.6.1 (評価資料)	LPT-99- -	Local tolerance test of HES <p>J. Leuschner (Study Director)                      19 年 月 日 (試験開始日) ~ 19 年 月 日 (最終報告書作成日)                      of Pharmacology and Toxicology</p>

### 4.2.3.7 その他の毒性試験

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
4.2.3.7.1 (評価資料)	LPT-90- -	Examination of HES <p>J. Leuschner (Study Director)                      19 年 月 日 (試験開始日) ~ 19 年 月 日 (最終報告書作成日)                      of Pharmacology and Toxicology</p>
4.2.3.7.2 (評価資料)	LPT-94- -	Examination of HES <p>J. Leuschner (Study Director)                      19 年 月 日 (試験開始日) ~ 19 年 月 日 (最終報告書作成日)                      of Pharmacology and Toxicology</p>

## 4.3 参考文献

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
4.3.1		Aly Hassan A, Lochbuchler H, Frey L, Messmer K. Global tissue oxygenation during normovolemic haemodilution in young children. Paediatr Anaesth. 1997; 7: 197-204.
4.3.2		Bogan RK, Gale GR, Walton RP. Fate of <sup>14</sup> C-labeled hydroxyethyl starch in animals. Toxicol Appl Pharmacol. 1969; 15: 206-211.
4.3.3		Bork K. Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. Br J Dermatol. 2005; 152; 3-12.
4.3.4		Brueckner UB, Kefalianakis F, Krieter H, Messmer K. Organ blood supply and tissue oxygenation after limited normovolemic hemodilution with 3% versus 6% Dextran-60. Infusionsther Transfusionsmed. 1993;20:130-139.
4.3.5		Brutocao D, Bratton SL, Thomas JR, Schrader PF, Coles PG, Lynn AM. Comparison of hetastarch with albumin for postoperative volume expansion in children after cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1996; 10: 348-351.
4.3.6		Chang TMS, Varma R. Assessment of blood substitutes: I. Efficacy studies in anesthetized and conscious rats with loss of 1/3, 1/2 and 2/3 blood volume. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 1994; 22: 159-169.
4.3.7		Chang TMS, Varma R. Effect of a single replacement of one of Ringer lactate, hypertonic saline/dextran, 7g% albumin, stroma-free hemoglobin, o-raffinose polyhemoglobin or whole blood on the long term survival of unanesthetized rats with lethal hemorrhagic shock after 67% acute blood loss. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol. 1992; 20: 503-510.
4.3.8		Cox NH, Popple AW. Persistent erythema and pruritus, with a confluent histiocytic skin infiltrate, following the use of a hydroxyethyl starch plasma expander. Br J Dermatol. 1996; 134: 353-357.

## 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
4.3.9		Dienes HP, Gerharz CD, Wagner R, Weber M, John H-D. Accumulation of hydroxyethyl starch (HES) in the liver of patients with renal failure and portal hypertension. <i>J Hepatol.</i> 1986; 3: 223-227.
4.3.10		Dieterich HJ, Nohé B, Deschner N. Modulation von Phagozytose und Endothelfunktion. <i>Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.</i> 1998; 33:270-4.
4.3.11		European Summary of Product Characteristics Voluven Fresenius 6% Solution for Infusion. May 2006.
4.3.12		Ferber HP, Nitsch E, Foerster H. Studies on hydroxyethyl starch. Part II. Changes of the molecular weight distribution for hydroxyethyl starch types 450/0.7, 450/0.5, 300/0.4, 200/0.7, 200/0.5, 200/0.3 and 200/0.1 after infusion in serum and urine of volunteers. <i>Arzneimittelforschung.</i> 1985; 35: 615-622
4.3.13		Foerster H. Physical and chemical properties of hydroxyethyl starches. In: Baron JF, editor. <i>Plasma volume expansion.</i> Paris: Arnette, 1992:105-12.
4.3.14		Hickling K, Smith D. The contribution of vehicles, rates of administration and volumes to infusion studies. In: Healing G, Smith D, eds. <i>Handbook of pre-clinical continuous intravenous infusion.</i> London: Taylor and Francis 2000: 285-298.
4.3.15		Irikura T, Okada K, Ishida R, Arashima H and Tamada T. Studies on hydroxyethyl starch solution (Hespander <sup>®</sup> ) as a plasma substitute (VIII) Chronic toxicity tests by three months in rabbits. <i>Oyo Yakuri.</i> 1972; 6 (6): 1103-1117.
4.3.16		Irikura T, Shoji S, Takita S and Shinkawa H. Studies on hydroxyethyl starch solution (Hespander <sup>®</sup> ) as a plasma substitute (VII) Subacute toxicity tests in rabbit. <i>Oyo Yakuri.</i> 1972; 6 (6): 1089-1102.
4.3.17		Jung F, Koscielny J, Mrowietz C, Pindur G, Förster H, Schimetta W, Kieseewetter H, Wenze E. Elimination kinetics of different hydroxyethyl starches and effects on blood fluidity. <i>Clinical Hemorheology.</i> 1994; Vol. 14, No. 2, pp 189.
4.3.18		Jungheinrich C, Neff TA. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2005; 44: 681-699.
4.3.19		Kono K, Nagai N, Niimura K, Simizu M, Oda A, Aoki A. Experimental and clinical investigations on the determination method of hydroxyethyl starch concentration in blood. <i>Masui.</i> 1972; 21(9): 860-868.
4.3.20		Liet JM, Bellouin AS, Boscher C, Lejus C, Roze JC. Plasma volume expansion by medium molecular weight hydroxyethyl starch in neonates: a pilot study. <i>Pediatr Crit Care Med</i> 2003; 4: 305-307.
4.3.21		Lindena J, Trautschold I. Catalytic enzyme activity concentration in plasma of man, sheep, dog, cat, rabbit, guinea pig, rat and mouse. Approach to a quantitative diagnostic enzymology, I. Communication. <i>J Clin Chem Clin Biochem.</i> 1986; 24: 11-18.
4.3.22		LPT Background Data, Food consumption data of Sprague-Dawley rats -Control data obtained during the recovery period following a 13 week treatment in 13-week toxicity studies – (Data of the years 1994 – 1998).
4.3.23		Madjdpour C, Dettori N, Frascarolo P, Burki M, Boll M, Fisch A, Bombeli T, Spahn DR. Molecular weight of hydroxyethyl starch: is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? <i>Br J Anaesth</i> 2005; 94: 569-576.
4.3.24		Marcus MAE, Vertommen JD, van Aken H. Hydroxyethyl starch versus lactated Ringer's solution in the chronic maternal-fetal sheep preparation: a pharmacodynamic and pharmacokinetic study. <i>Anesth Analg.</i> 1995; 80: 949-954.
4.3.25		Metze D, Reimann S, Szepfalusi Z, Bohle B, Kraft D, Luger TA. Persistent pruritus after hydroxyethyl starch infusion therapy: a result of long-term storage in cutaneous nerves. <i>Br J Dermatol.</i> 1997; 136: 553-559.
4.3.26		Mishler JM. <i>Pharmacology of hydroxyethyl starch. Use in therapy and blood banking.</i> New York: Oxford University Press, 1982: 42-53.
4.3.27		Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. <i>Anesth Analg.</i> 2003; 96: 1453-1459.
4.3.28		Parth E, Jurecka W, Szépfalusi Z, Schimetta W, Gebhart W, Scheiner O, Kraft D. Histological and immunohistochemical investigations of hydroxyethyl-starch deposits in rat tissues. <i>Eur Surg Res.</i> 1992; 24: 13-21.
4.3.29		Roberts M, Pagons JN. Preliminary tests of hydroxyethyl starch solutions in animals. Third conference on artificial colloidal agents. Washington DC: National Academy of Sciences-National Research Council, 1965; 120-130.

CONFIDENTIAL

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
4.3.30		Sirtl C, Laubenthal H, Zumbobel V, Kraft D, Jurecka W, Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. <i>British Journal of Anaesthesia</i> . 1999; 82(4): 510-515.
4.3.31		Staender S, Bone HG, Machens HG, Aberle T, Burchard W, Prien T, Luger TA, Metz D. Hydroxyethyl starch does not cross the blood-brain or the placental barrier but the perineurium of peripheral nerves in infused animals. <i>Cell Tissue Res</i> . 2002; 310: 279-287.
4.3.32		Staender S, Szépfalusi Z, Bohle B, Staender H, Kraft D, Luger TA, Metz D. Differential strage of hydroxyethyl starch (HES) in the skin: an immunoelectron-microscopical long-term study. <i>Cell Tissue Res</i> . 2001; 304: 261-269.
4.3.33		Takaori M. Plasma Substitute; HES. Introduction. <i>Koku-Sei-Do</i> . Tokyo 2004; iii-iv.
4.3.34		Thompson WL, Fukushima T, Rutherford RB, Walton RP. Intravascular persistence, tissue storage, and excretion of hydroxyethyl starch. <i>Surg Gynecol Obstet</i> . 1970; 131: 965-972.
4.3.35		Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. <i>Intensive Care Med</i> . 1999; 25: 258-268.
4.3.36		Van der Linden P, Gilbert E, Paques P, Simon C, Vincent JL. Influence of hematocrit on tissue O2 extraction capabilities during acute hemorrhage. <i>Am J Physiol</i> . 1993; 264: H1942-H1947.
4.3.37		Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J, Mueller M, Baron JF. Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [HES (130/0.4)] after single-dose infusion of 6% and 10% solutions in healthy volunteers. <i>Clin Drug Invest</i> . 1998; 16: 151-160.
4.3.38		Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, Opitz J. Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification. Pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy volunteers. <i>Drugs R D</i> . 2003; 4: 149-157.
4.3.39		Yoneko M, Suzuki Y, Kojima J. Comparative effects of low and medium molecular hydroxyethyl starch (HES) solutions on hemorrhage shock in rats. <i>The Japanese Journal of Anaesthesiology (Masui)</i> 2012;61:57-63.



## 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
(評価資料)	(HES 130/0.4 solution) to AP-4 and AP-4	starch concentration by means of
5.3.1.4.8 (評価資料)	Validation Report (urine) to AP-4 and AP-4	Validation of the Assay of
5.3.1.4.9 (評価資料)	Section 16.1.10 of the CSR for HS-13-01 JP	Analytical report to study number

### 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

#### 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
		該当なし

#### 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
		該当なし

#### 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
		該当なし

### 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

#### 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び 報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
5.3.3.1.1 (評価資料)	HS-13-01-JP	治験総括報告書 HS-13-01-JP 試験:
5.3.3.1.2 (参考資料)	HS-13--DE	治験総括報告書 HS-13--DE 試験:
5.3.3.1.3 (参考資料)	HS-13--DE	治験総括報告書 HS-13--DE 試験:

#### 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
		該当なし

#### 5.3.3.3 PK 試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
5.3.3.3.1 (参考資料)	HS-13--DE	治験総括報告書 HS-13-28-DE 試験: Investigation of pharmacokinetics and



1.12 添付資料一覧

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
5.3.4.2.1 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]
5.3.4.2.2 (参考資料)	HS-13-■-BE	治験総括報告書 HS-13-■-BE 試験: [REDACTED]
5.3.4.2.3 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
5.3.5.1.1 (評価資料)	HS-13-02-JP	治験総括報告書 HS-13-02-JP 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.2 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.3 (評価資料)	HS-13-19-FR	治験総括報告書 HS-13-19-FR 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.4 (評価資料)	HS-13-30-US	治験総括報告書 HS-13-30-US 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.5 (参考資料)	HS-13-■-NL	治験総括報告書 HS-13-■-NL 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.6 (参考資料)	HE06-0■-CP4	治験総括報告書 HE06-0■-CP4 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.7 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.8 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.9 (参考資料)	HS-13-■-CH	治験総括報告書 HS-13-■-CH 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.10 (参考資料)	HS-13-■-PL	治験総括報告書 HS-13-■-PL 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.11 (参考資料)	HS-13-■-FR	治験総括報告書 HS-13-■-FR 試験: [REDACTED]
5.3.5.1.12 (参考資料)	07-HE ■-03	治験総括報告書 07-HE ■-03 試験: [REDACTED]

## 1.12 添付資料一覧

### 5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
5.3.5.2.1 (評価資料)	HE06-008-CP3	治験総括報告書 HE06-008-CP3 試験: [REDACTED]

### 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
		該当なし

### 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
5.3.5.4.1 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]
5.3.5.4.2 (参考資料)	06-HE■-01	治験総括報告書 06-HE■-01 試験: [REDACTED]
5.3.5.4.3 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]
5.3.5.4.4 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]
5.3.5.4.5 (参考資料)	HS-13-■-EU	治験総括報告書 HS-13-■-EU 試験: [REDACTED]
5.3.5.4.6 (参考資料)	HS-13-■-DE	治験総括報告書 HS-13-■-DE 試験: [REDACTED]

### 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
5.3.6.1		市販後の使用経験に関する報告書

### 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	報告書番号	表題、実施者、実施期間、実施場所など
5.3.7.1		5.3.7.1 List 1 : 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
5.3.7.2		5.3.7.2 List 2 : 副作用が観察された症例の一覧表
5.3.7.3		5.3.7.3 List 3 : 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
5.3.7.4		5.3.7.4 List 4 : 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
5.3.7.5		5.3.7.5 Lab Figs : 臨床検査値の変動

1.12 添付資料一覧

5.4 参考文献

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
5.4.1		Asskali F, Foerster H. Zur Kumulation unterschiedlich substituierter Hydroxyethylstaerke (HES) nach repetetiver Infusion bei gesunden Versuchspersonen. [Accumulation of hydroxyethyl starch (HES) after repeated administration of starches with different molar substitution in healthy volunteers]. <i>Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther</i> 1999; 34(9):537-41 [German; English translation available]
5.4.2		Bernal W, Wendon JA. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. <i>Lancet</i> 2001; 358(9281):583
5.4.3		Blasco V, Leone M, Antonini F, et al. Comparison of the novel hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6 in brain-dead donor resuscitation on renal function after transplantation. <i>Br J Anaesth</i> 2008; 100(4):504-8
5.4.4		Blood Products Research Organization. Blood Program in Japan. 2010. [Japanese]
5.4.5		Boldt J, Lehmann A, Roempert R, et al. Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. <i>J Cardiothor Vasc Anesth</i> 2000; 14(3):264-8
5.4.6		Chen YQ, Chen Y, Ji CS, et al. Clinical observation of acute hypervolemic hemodilution in scoliosis surgery on children. <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Nat Med J China)</i> 2008; 88(41):2901-3 [Chinese; English Abstract available]
5.4.7		Cheng D, Béllisle S, Giffin M, et al. Colloids for perioperative plasma volume expansion: systematic review with meta-analysis of controlled trials. <i>Transfus Altern Transfus Med</i> 2007; 9:S3
5.4.8		Choi SJ, Ahn HJ, Chung SS, et al. Hemostatic and electrolyte effects of hydroxyethyl starches in patients undergoing posterior lumbar interbody fusion using pedicle screws and cages. <i>Spine (Phila Pa 1976)</i> 2010; 35(7):829-34
5.4.9		Choi YS, Shim JK, Hong SW, et al. Comparing the effects of 5% albumin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on coagulation and inflammatory response when used as priming solutions for cardiopulmonary bypass. <i>Minerva Anesthesiol</i> 2010; 76(8):584-91
5.4.10		Chong Sung K, Kum Suk P, Mi Ja Y, et al. Effects of intravascular volume therapy using hydroxyethyl starch (130/0.4) on post-operative bleeding and transfusion requirements in children undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2006; 50(1):108-11
5.4.11		Christidis C, Mal F, Ramos J, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethylstarch infusions. <i>J Hepatol</i> 2001; 35(6):726-32
5.4.12		Dienes HP, Gerharz CD, Wagner R, et al. Accumulation of hydroxyethyl starch (HES) in the liver of patients with renal failure and portal hypertension. <i>J Hepatol</i> 1986; 3(2):223-7
5.4.13		Dieterich HJ, Kraft D, Sirtl C, et al. Hydroxyethyl starch antibodies in humans: incidence and clinical relevance. <i>Anesth Analg</i> 1998; 86(5):1123-6
5.4.14		Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. <i>J Crit Care</i> 2010; 25(4):659.e1-8
5.4.15		Eliason BC, Lewan RB. Gastroenteritis in children: principles of diagnosis and treatment. <i>Am Fam Physician</i> 1998; 58(8):1769-76
5.4.16		Ellger B, Freyhoff J, van Aken H, et al. High-dose volume replacement using HES 130/0.4 during major surgery: Impact on coagulation and incidence of postoperative itching. <i>Ned Tijdschr Anesth</i> 2006; 19(3):63-8
5.4.17		Entholzner EK, Mielke LL, Calatzis AN, et al. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2000; 44(9):1116-21
5.4.18		Fenger-Eriksen C, Hartig Rasmussen C, Kappel Jensen T, et al. Renal effects of hypotensive anaesthesia in combination with acute normovolaemic haemodilution with hydroxyethyl starch 130/0.4 or isotonic saline. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 2005; 49(7):969-74
5.4.19		Franz A, Braeunlich P, Gamsjaeger T, et al. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. <i>Anesth Analg</i> 2001; 92(6):1402-7
5.4.20		Gallandat Huet RC, Siemons AW, Baus D, et al. A novel hydroxyethyl starch (Voluven®) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. <i>Can J Anaesth</i> 2000; 47(12):1207-15

## 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
5.4.21		Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, et al. Hextend <sup>®</sup> , a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. <i>Anesth Analg</i> 1999; 88(5):992-8
5.4.22		Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C, et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven <sup>®</sup> (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. <i>Anesthesiology</i> 2007; 106(6):1120-7
5.4.23		Gapay A, Siao S, Merin F, et al. HES 130/0.4 in children with severe sepsis: an observational case series. <i>Tranfus Altern Tranfus Med</i> 2007; 9(Suppl 1):P58.
5.4.24		Godet G. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. <i>Lancet</i> 2001; 358(9281):581
5.4.25		Godet G, Lehot JJ, Janvier G, et al. Safety of HES 130/0.4 (Voluven <sup>®</sup> ) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. <i>Eur J Anaesthesiol</i> . 2008;25(12):986-94
5.4.26		Gosling P, Rittoo D, Manji M, et al. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. <i>Lancet</i> 2001; 358(9281):581
5.4.27		Hanart C, Khalife M, De Villé A, et al. Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. <i>Crit Care Med</i> 2009; 37(2):696-701
5.4.28		Hausdoerfer J, Hagemann H, Heine J. Vergleich der Volumenersatzmittel Humanalbumin 5% und Hydroxyaethylstaerke 6 % (40.000/0.5) in der Kinderanaesthesie. [Comparison of plasma substitutes human albumin 5% and hydroxyethyl starch 6% (40,000/0.5) in paediatric anesthesia] <i>Anaesth Intensivther Notfallmed</i> 1986; 21(3):137-42 [German; English translation available]
5.4.29		Ickx BE, Bepperling F, Melot C, et al. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolaemic haemodilution. <i>Br J Anaesth</i> 2003; 91(2):196-202
5.4.30		Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500mL) in mild-to-severe renal impairment. <i>Anesth Analg</i> 2002; 95(3):544-51
5.4.31		Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, et al. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery. A randomised, double-blind study. <i>Drugs R D</i> 2004; 5(1):1-9
5.4.32		Jungheinrich C, Neff TA. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. <i>Clin Pharmacokinet</i> 2005; 44(7):681-99
5.4.33		Kasper SM, Stroemich A, Kampe S, et al. Evaluation of a new hydroxyethyl starch solution (HES 130/0.4) in patients undergoing preoperative autologous blood donation. <i>J Clin Anesth</i> 2001; 13(7):486-90
5.4.34		Kasper SM, Meinert P, Kampe S, et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. <i>Anesthesiology</i> 2003; 99(1):42-7
5.4.35		Klemm E, Bepperling F, Burschka MA, et al. Hemodilution therapy with hydroxyethyl starch solution (130/0.4) in unilateral idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a dose-finding, double-blind, placebo-controlled, international multicenter trial with 210 patients. <i>Otol Neurotol</i> 2007; 28(2):157-70
5.4.36		Konrad CJ, Markl TJ, Schuepfer GK, et al. In vitro effects of different medium molecular hydroxyethyl starch solutions and lactated Ringer's solution on coagulation using SONOCLOT. <i>Anesth Analg</i> 2000; 90(2):274-9
5.4.37		Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, et al. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. <i>Anesth Analg</i> 2008; 107(2):382-90
5.4.38		Langeron O, Doelberg M, Ang ET, et al. Voluven <sup>®</sup> , a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. <i>Anesth Analg</i> 2001; 92(4):855-62

## 1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
5.4.39		Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Réactions anaphylactoïdes aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. Enquête prospective multicentrique française. [Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: frequency, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study]. <i>Ann Fr. Anesth Reanim</i> 1994; 13(3):301-10 [French; English translation available]
5.4.40		Lederer K, Huber C, Dunky M, et al. Studies on hydroxyethyl starch. Part I: Molecular characterization by size exclusion chromatography coupled with low-angle laser light scattering. <i>Arzneimittelforschung Drug Res.</i> 1985; 35:610-4
5.4.41		Lehmann G, Asskali F, Foerster H. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch (70/0.5) following repeated infusions. <i>Transfus Med Hemother</i> 2003; 30(2):72-7
5.4.42		Leuschner J, Opitz J, Winkler A, et al. Tissue storage of <sup>14</sup> C-labelled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats. <i>Drugs R D</i> 2003; 4(6):331-8
5.4.43		Magder S, Potter BJ, De Varennes B, et al. Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. <i>Crit Care Med</i> 2010; 38(11):2117-24
5.4.44		Mahmood A, Gosling P, Vohra RK. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatine during aortic aneurysm surgery. <i>Br J Surg</i> 2007; 94(4):427-33
5.4.45		厚生労働省医薬食品局血液対策課. 血液製剤の使用指針 (改定版) 平成 17 年 9 月 (平成 21 年 2 月一部改正)
5.4.46		Mishler JM. Pharmacology of hydroxyethyl starch. Use in therapy and blood banking. New York: Oxford University Press, 1982:29-61
5.4.47		Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, et al. Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. <i>Anesth Analg</i> 1995; 81(6):1235-42
5.4.48		Nadel S, De Munter C, Britto J, et al. Albumin: saint or sinner? <i>Arch Dis Child</i> 1998; 79(5):384-5
5.4.49		Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, et al. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. <i>Anesth Analg</i> 2003; 96(5):1453-9
5.4.50		Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, et al. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. <i>Anesth Analg</i> 2006; 102(4):998-1006
5.4.51		Ooi JS, Ramzisham AR, Zamrin MD. Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft surgery? <i>Asian Cardiovasc Thorac Ann</i> 2009; 17(4):368-72
5.4.52		Rudolf J. HES in Acute Stroke Study Group. Hydroxyethyl starch for hypervolemic hemodilution in patients with acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled phase II safety study. <i>Cerebrovasc Dis</i> 2002; 14(1):33-41
5.4.53		Ruttman TG, James MF, Aronson I. In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. <i>Br J Anaesth</i> 1998; 80(5):612-6
5.4.54		Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. <i>Br J Anaesth</i> 2007; 98(2):216-24
5.4.55		Schortgen F, Brochard L. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure in severe sepsis. <i>Lancet</i> 2001; 358(9281):582
5.4.56		Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. <i>Lancet</i> 2001; 357(9260): 911-6
5.4.57		Schramko AA, Suojaranta-Ylinen RT, Kuitunen AH, et al. Comparison of the effect of 6% hydroxyethyl starch and gelatin on cardiac and stroke volume index: a randomized, controlled trial after cardiac surgery. <i>Perfusion</i> 2010; 25(5):283-91
5.4.58		Schwarz U. Intraoperative Flüssigkeitstherapie bei Säuglingen und Kleinkindern. [Intraoperative fluid therapy in infants and young children] <i>Anaesthesist</i> 1999; 48(1):41-50 [German; English translation available]
5.4.59		Shen NP, Yegorov VM, Brezgin FN. Infusion therapy for burn shock in children. <i>Anesteziol Reanimatol</i> 2006; (1):43-5 [Russian; English translation available]
5.4.60		Standl T, Lochbuehler H, Galli C, et al. HES 130/0.4 (Voluven <sup>®</sup> ) or human albumin in children younger than 2 yr undergoing non-cardiac surgery. A prospective, randomized, open label, multicentre trial. <i>Eur J Anaesthesiol</i> 2008; 25(6):437-45.

CONFIDENTIAL

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	報告書番号	表題、著者、掲載誌など
5.4.61		Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. <i>Transfusion</i> 2002; 42(1):27-36
5.4.62		麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版「補遺（2010年）—VII 輸液・電解質液 社団法人日本麻酔科学会 2010年7月30日（第3版第1補遺） <a href="http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-0.pdf">http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-0.pdf</a>
5.4.63		Thomas NJ, Carcillo JA. Hypovolemic shock in pediatric patients. <i>New Horiz</i> 1998; 6(2):120-9
5.4.64		Tiryakioğlu O, Yildiz G, Vural H, et al. Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial). <i>J Cardiothorac Surg</i> 2008; 3:45
5.4.65		Treib J, Haass A, Pindur G, et al. Highly substituted hydroxyethyl starch (HES 200/0.62) leads to Type-I von Willebrand Syndrome after repeated administration. <i>Haemostasis</i> 1996; 26(4):210-3
5.4.66		Treib J, Baron JF, Grauer MT, et al. An international view of hydroxyethyl starches. <i>Intensive Care Med</i> 1999; 25(3):258-68
5.4.67		Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, et al. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. <i>Intensive Care Med</i> 2010; 36(4):697-701
5.4.68		Trumble ER, Muizelaar JP, Myseros JS, et al. Coagulopathy with the use of hetastarch in the treatment of vasospasm. <i>J Neurosurg</i> 1995, 82(1):44-7
5.4.69		Van der Linden P, Wathieu M, Gilbert E, et al. Cardiovascular effects of moderate normovolaemic haemodilution during enflurane-nitrous oxide anaesthesia in man. <i>Acta Anaesthesiol Scand</i> 1994;38(5):490-8
5.4.70		Van der Linden PJ, De Hert SG, Daper A, et al. 3.5% urea-linked gelatin is as effective as 6% HES 200/0.5 for volume management in cardiac surgery patients. <i>Can J Anesth</i> 2004; 51(3):236-41
5.4.71		Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. <i>Anesth Analg</i> 2005; 101(3):629-34
5.4.72		Vanhoonacker J, Ongenaes M, Vanoverschelde H, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for cardiopulmonary bypass priming: the effects on postoperative bleeding and volume expansion needs after elective CABG. <i>Acta Anaesthesiol Belg</i> 2009; 60(2):91-7
5.4.73		Vincent JL. Issues in contemporary fluid management. <i>Crit Care</i> 2000;4 (Suppl 2):S1-2
5.4.74		Vogt NH, Bothner U, Lerch G, et al. Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 for total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. <i>Anesth Analg</i> 1996; 83(2):262-8
5.4.75		Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al. Pharmacokinetics and tolerability of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [HES (130/0.4)] after single-dose infusion of 6% or 10% solutions in healthy volunteers. <i>Clin Drug Invest</i> 1998; 16(2):151-60
5.4.76		Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al. Effect of a new hydroxyethyl starch (HES) specification [6% HES (130/0.4)] on blood and plasma volumes after bleeding in 12 healthy male volunteers. <i>Clin Drug Invest</i> 1999; 17(2):119-25
5.4.77		Waitzinger J, Bepperling F, Pabst G, et al. Hydroxyethyl starch (HES) [130/0.4], a new HES specification. Pharmacokinetics and safety after multiple infusions of 10% solution in healthy Volunteers. <i>Drugs R D</i> 2003; 4(3):149-57
5.4.78		Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, et al. Hydroxyethyl starches: different products-different effects. <i>Anesthesiology</i> 2009; 111(1):187-202
5.4.79		Woessner R, Grauer MT, Dieterich HJ, et al. Influence of a long-term, high-dose volume therapy with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 or crystalloid solution on hemodynamics, rheology and hemostasis in patients with acute ischemic stroke. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. <i>Pathophysiol Haemost Thromb</i> 2003; 33(3):121-6