

## 調査結果報告書

令和4年12月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

### I. 品目の概要

- [一般名] ①ヒドロキシエチルデンプン 130000、②ヒドロキシエチルデンプン 70000 配合剤、③ヒドロキシエチルデンプン 70000
- [販売名] ①ボルベン輸液 6%、②ヘスパンダー輸液、③サリンヘス輸液 6%
- [承認取得者] ①②③フレゼニウス カービ ジャパン株式会社
- [効能・効果] ①循環血液量の維持  
②、③各科領域における出血多量の場合 体外循環における血液希釈液
- [用法・用量] ①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。  
②、③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 あたり、10mL 以内を用いる。症状に応じ、適宜増減する。体外循環における血液希釈液としては、通常体重 kg あたり 10～20mL を用いる。
- [調査担当部] 医薬品安全対策第一部

### II. 今回の調査の経緯

ヒドロキシエチルデンプン（以下、「HES」）含有製剤は、膠質浸透圧作用に基づく血漿増量作用をもつ血液代用剤である。国内では、ヒドロキシエチルデンプン 70000（以下、「HES70」）及び同配合剤が販売名「ヘスパンダー輸液」及び「サリンヘス輸液 6%」としてそれぞれ 1974 年及び 1987 年に販売開始された。また、ヒドロキシエチルデンプン 130000（以下、「HES130」）が販売名「ボルベン輸液 6%」として 2013 年 3 月に承認され販売開始された。

EU において、HES 製剤の安全性<sup>1)</sup> が 2013 年及び 2018 年に検討されている。

2013 年 6 月には、欧州医薬品庁（以下、「EMA」）の医薬品安全監視リスク評価委員会（以下、「PRAC」）により、海外臨床試験<sup>2) 3) 4)</sup> の結果等を根拠として、以下の点から全ての適応患者におけるベネフィット・リスクバランスが保たれないと評価され、HES 製剤の販売承認停止が勧告された。

- 敗血症患者及び重症患者に対し HES 製剤投与を行った場合に、死亡率の上昇が認められてい

<sup>1)</sup> 2013 年に PRAC が HES 製剤の安全性を検討した主な根拠とされた海外臨床試験（以下の 2）～4）の文献）には、HES130 に加えて、分子量が異なる HES200 を投与した臨床試験が含まれている。

<sup>2)</sup> Perner, A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012; 367: 124-34.

<sup>3)</sup> Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med, 2008; 358: 125-39.

<sup>4)</sup> Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012; 367: 1901-11.

ること

- 腎代替療法（Renal Replacement Therapy。以下、「RRT」）導入又は腎機能障害発現リスクの上昇が認められていること
- 熱傷患者への HES 製剤の使用を支持するデータが不十分であること

しかしながら、製造販売承認取得者による要請を受けて PRAC による再評価が実施され、最終的に、敗血症患者、熱傷患者、集中治療室（以下、「ICU」）入院患者等の重症患者を禁忌としたうえで、急性失血による循環血液量減少に対して晶質液だけでは不十分と考えられる場合に使用を限定されるべきとの使用制限や追加の試験を実施すること、医療従事者や患者に対して情報提供を実施すること等を条件に販売が継続された。

なお、HES 製剤の EU 製品概要（以下、「SmPC」）の禁忌のうち、敗血症、熱傷患者、重症患者のほか、重度の肝機能障害、重度の凝固障害、脱水患者、臓器移植患者、腎不全又は腎代替療法を受けている患者が 2013 年の PRAC の評価により設定され、それぞれの禁忌の設定根拠は以下のとおりである。

- 重度の肝機能障害患者：根拠の詳細は不明である。なお、HES130 以外の複数の HES 製剤の製品情報には、改訂以前より重度の肝機能障害を有する患者への禁忌が含まれていた。
- 重度の凝固障害患者：臨床試験において HES が凝固系と相互作用し、高分子量及び低分子量の HES で出血傾向が増加することが示されたことによるものである。
- 脱水患者：根拠の詳細は不明である。
- 臓器移植患者：根拠の詳細は不明である。
- 腎不全又は腎代替療法を受けている患者：根拠の詳細は、不明である。なお、改訂以前は「乏尿あるいは無尿を伴う腎不全の患者」が禁忌に含まれていた。

国内では、EU における PRAC の HES130 販売停止勧告がなされた 2013 年 6 月時点では、既承認の HES70 が広く使用され、HES130 は製造販売承認されてはいたものの未発売という状況であった。HES130 の製造販売承認審査時においては、HES130 がすでに海外で広く使用されており、「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン」第 3 版<sup>5)</sup>においても敗血症患者に対する HES 製剤の使用が可能と読み取れることを踏まえ、審査時点では敗血症患者に対する HES130 の使用を禁忌とするまでの根拠はないものの、当該患者に対する積極的な使用を促さないよう、「重要な基本的注意」の項において、重症敗血症等の重症患者管理に HES130 を投与した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあることから、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ本剤を投与するよう注意喚起されることとなった。また、腎機能に対する HES の影響については引き続き製造販売後において調査することとなった。2013 年 6 月時点で EU における PRAC の販売承認停止の勧告が発出された経緯を受け、国内では 2013 年 9 月に、海外臨床試験成績、国内製造販売承認後に報告されたメタ解析を含む関連文献、国内外での副作用症例報告の状況を精査し、代用血漿としての臨床的意義等を踏まえて HES 製剤に対する安全対策の必要性について検討を行った。

---

<sup>5)</sup> 「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドラインⅦ輸液・電解質液 第 3 版」日本麻酔科学会（2009-2010 年）記載内容については 3.1 項参照（ガイドラインの改訂により該当部分の修正なし）

その結果、HES130 について、上記の審査時における海外臨床試験<sup>2)、4)</sup>に関する検討状況を確認した上で、やむを得ない状況における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への使用の可能性を残すことが適切と考え、以下の内容を含む添付文書改訂が行われた。

- 「警告」の項に、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の HES 製剤投与に関して、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旨を追記する。
- 「重大な副作用」の項に腎機能障害を追記する。
- 「重要な基本的注意」の項に、急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるため、腎機能を定期的に観察する旨を追記する。
- 「その他の注意」の項に、海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理に HES 製剤を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある旨を追記する。

HES70 については、製造販売承認時の効能・効果が「各科領域における出血多量の場合 体外循環における血液希釈液」であり、出血を伴わない相対的な循環血液量低下への投与は想定されないことから、添付文書の「警告」の項に HES130 と同様の注意喚起は記載しないものの、以下の内容を含む添付文書改訂が行われた。

- 「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下には使用しないことを追記する。
- 「重大な副作用」の項に、類薬（分子量及び置換度等の異なる HES 製剤）において、急性腎不全等の腎機能障害があらわれるとの報告がある旨を追記する。
- 「その他の注意」の項に以下の内容を追記する。
  - 海外臨床試験において、重症敗血症患者に HES 製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後 90 日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。また、敗血症患者を含む ICU の入院患者に HES 製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後 90 日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。
  - 海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理に HES 製剤を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある。

2018 年には、EU において、HES 製剤の使用実態調査（Drug Utilisation Study、以下、「DUS」）において、禁忌とされている重症患者、敗血症患者、腎障害患者等へも依然として臨床使用実態が認められたことにより、PRAC により再度販売承認停止勧告がなされたが、医療上のニーズがあることを踏まえ、医療従事者へのトレーニングの実施やトレーニングを受けた医療従事者が所属する施設に限定した製剤供給等の新たな安全対策を行うことを条件に、欧州委員会（以下、「EC」）により販売継続が決定された。

国内では、これらの EU での措置が使用方法の不遵守に対応するためのものであること、新た

に HES 製剤の安全性に関する懸念に関する情報が得られたことによるものではないことを踏まえ、国内における使用方法の不遵守に関する問題は確認できなかったものの、2018 年に、EU の販売継続決定に関する内容と適正使用のお願いに関する資材を作成し、医療現場に情報提供を行った。

EU では、今般、HES 製剤の DUS において、使用方法の不遵守が継続的に確認されたことにより、2022 年 2 月 PRAC は再々度販売承認停止を勧告し、2022 年 5 月 EC にて販売承認停止が決定された。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、EU において HES 製剤が販売中止に至ったことを踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成 14 年法律第 192 号）第 15 条第 1 項第 5 号ハの規定に基づき、国内における HES 製剤の安全性に係る調査を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

### III. 機構における調査の概要

#### 1. HES 製剤の国内外の添付文書記載状況

HES130 及び HES70 の国内添付文書、HES130 の EU、カナダ及びオーストラリアの添付文書の効能・効果、用法・用量、禁忌に関する記載は別添 1 のとおりである。HES130 のフランス、ドイツの添付文書の効能・効果、用法・用量、禁忌に関する記載は SmPC と同様である。なお、HES130 は、米国及び英国においては商業的理由によりそれぞれ 2022 年及び 2018 年に販売を終了している。

HES70 は米国、英国、EU、カナダ、オーストラリアでは承認されていない。一方、国内では、商業的理由により 2020 年 9 月に製造を中止しているが、2022 年 10 月現在、市場に流通している。

#### 2. EU で実施された使用実態調査の概要と EC の判断について

EU では、添付文書に記載された効能・効果、禁忌、用法・用量に対する不遵守について、DUS が実施された。2021 年に得られた DUS<sup>6)</sup> の結果は以下のとおりであった。

- 効能・効果の不遵守は、全体では 18.85%（342 例/1814 例）であり、国別で不遵守の頻度が最も高かったのはベルギー（93.3%）、オランダ（85.0%）であった。ベルギーから参加した 2 施設のうち、1 施設での不遵守の理由は麻酔合併症（100%）であり、もう 1 施設で多かった不遵守の理由は帝王切開（71.2%）であった。オランダで多かった不遵守の理由は、心臓手術及び体外循環（それぞれ 73.3%）であった。
- 禁忌の不遵守は、全体では 6.55%（122 処方/1863 処方）（うち重症患者は 3.54%、腎機能障害は 2.20%、敗血症は 0.97%）であり、国別で不遵守の頻度が最も高かったのはイタリアの 2 施設

<sup>6)</sup> 9 カ国・地域（ベルギー、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、スペイン、オランダ）の HES130 の使用の認定を受けた 32 施設が参加した、後ろ向き調査。2019 年 5 月から 2020 年 9 月までに HES130 を投与された患者 1851 例を対象とし、主要評価項目は、適応、禁忌、用量を遵守していない患者や処方の数や割合と設定された。

設（100%、57.1%）であった。また、敗血症（0.97%）に使用されたのは18例（6カ国・地域、10施設）であり、うち7例は、他の禁忌対象患者でもあった（うち腎障害3例、重度の凝固異常3例、重度の肝障害2例、腎代替療法2例、脱水1例）。

- 用法・用量の不遵守は全体の0.16%（3例/1820例）であった。

DUSの結果を踏まえ、PRACは主に以下の理由から、HES製剤のベネフィット・リスクバランスが保たれないとして2022年2月に販売承認停止を勧告し、2022年5月にECが販売中止を決定した。

- 死亡のリスク上昇が示されている禁忌の患者集団に、HES製剤が使用されていることは、公衆衛生上の重大な懸念であること。
- EUの製品情報に記載された効能・効果、禁忌、用法・用量に対する不遵守は、2013年及び2018年に作成した医療従事者向けの資材のさらなる改訂や医療従事者への年毎のトレーニングといった企業が提案した追加の安全対策措置を行ったとしても十分な効果を発揮する可能性は低いこと。
- 添付文書改訂、さらなる使用制限等のHES製剤を安全に使用するためのさらなるリスク最小化策は特定できないこと。
- リスク最小化策の遵守状況に関する追加の調査を行った場合でも、DUSへの参加に関心を示す施設が限られること等から、意味のある結果をもたらさない懸念があること。そのため、適正使用を確認できないこと。

### 3. 国内におけるHES製剤投与に対する追加の安全対策の必要性について

前述のように、国内では、使用方法の不遵守に関する問題は確認しておらず、2018年には、EUの措置を契機に適正使用のお願いに関する資材を作成のうえ、医療現場に情報提供を行っている。今般、HES130のSmPCでは禁忌に設定されているが国内添付文書では禁忌に設定されていない患者集団が複数認められること（別添1参照）から、当該患者集団（敗血症患者、重症患者、重度の肝機能障害患者、重度の凝固障害患者、熱傷患者、脱水患者、臓器移植患者及び腎不全患者<sup>7)</sup>（以下、「検討対象患者」））に対するHES製剤投与の安全性について改めて確認し、追加の安全対策の必要性について検討することとした。なお、2018年のPRACによるHES製剤の販売中止勧告以降、HES130の国内における適応外使用（禁忌患者への投与も含む）は4例のみであり、製造販売承認取得者は国内において適正使用は遵守されている状況であると説明している。

検討対象患者へのHES製剤の投与に関し、EUの禁忌設定根拠（「Ⅱ. 今回の調査の経緯」参照）、並びに2022年5月31日時点の国内外の標準的な教科書及びガイドライン<sup>8)</sup>における記載状況、

<sup>7)</sup> SmPC及び国内添付文書における腎不全患者に関する禁忌は、以下のとおり。

SmPC：Renal impairment or renal replacement therapy

国内添付文書（HES130）：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

国内添付文書（HES70）：乏尿等を伴う腎障害又は脱水状態のある患者

<sup>8)</sup> 確認した標準的な教科書及びガイドラインは以下のとおり。

・「血液製剤の使用指針」厚生労働省医薬・生活衛生局（2019年）

・「日本版敗血症診療ガイドライン2020」日本集中治療医学会・日本救急医学会（2020年）

・「MGH 麻酔の手引 第7版」稲田 英一監訳（2017年）メディカル・サイエンス・インターナショナル

2013年6月のPRACによる販売停止勧告発出以降の公表文献、国内における使用実態及び副作用報告状況は、製造販売承認取得者より以下のとおり説明された。

また検討対象患者に関連する国内及びSmPCの記載状況は別添2のとおりである。

### 3.1 敗血症患者について

(1) 国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況

以下の記載がある。

#### ① 日本版敗血症診療ガイドライン 2020<sup>9)</sup>

Question：成人敗血症患者の初期輸液に人工膠質液を投与するか？

Answer：敗血症 / 敗血症性ショック患者に対して、人工膠質液の投与を行わないことを弱く<sup>10)</sup> 推奨する。(Grade 2D)：エビデンスの確実性＝「非常に低」<sup>11)</sup>

#### ・ 背景および本CQの重要度

敗血症性ショックにおいて、初期蘇生輸液に何を用いるかは非常に重要な問題である。標準的な輸液として人工膠質液を用いるかどうかについては一定の見解がない。したがって、初期輸液の標準的な輸液として人工膠質液を用いるかを明らかにするのは重要であり、重要臨床課題として取り上げた。

#### ・ PICO

P（患者）：成人、初期輸液の必要な敗血症性ショック患者

I（介入）：初期輸液に晶質液と人工膠質液を用いる

C（対照）：初期輸液に人工膠質液を用いず晶質液のみを用いる

O（アウトカム）：短期死亡（28日もしくは30日死亡）、長期死亡（90日死亡、90日がない場合は最長を用いることを考慮する）、ICU滞在日数、重篤な副作用（透

- 
- ・「新臨床麻酔スタンダード I総論」森本康裕、萩平哲、木山秀哉、坪川恒久編集（2020年）克誠堂出版
  - ・「周術期の輸液」飯島 毅彦編集（2008年）克誠堂出版
  - ・「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドラインVII輸液・電解質液 第3版第4訂」日本麻酔科学会（2018年）
  - ・「Miller's Anesthesia 9<sup>th</sup> Edition」Gropper, Michael A./Miller, Ronald D./Eriksson, Lars I./Fleisher, Lee A./Wiener-Kronish, Jeanine P./Cohen, Neal H（2019年）Elsevier
  - ・「Intravascular volume therapy in adults. Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany」Marx et al.（2016年）

・「Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anesthesiology」Eur J Anaesthesiol 2017; 34: 332-95.

<sup>9)</sup> 「日本版敗血症診療ガイドライン 2020」日本集中治療医学会・日本救急医学会（2020年）

<sup>10)</sup> 日本版敗血症診療ガイドライン内に定められる、推奨の強さは以下のとおりである。推奨の程度は、エビデンスの確実性、効果のバランス、価値観、コスト、資源の利用の4要因を加味し、委員会での合議により推奨が策定された。GRADEシステムで示される推奨の強さは、4つのカテゴリに分類された。

- ・推奨：介入を支持する強い推奨、「～することを推奨する。」
- ・弱い推奨：介入を支持する条件付き（弱い）推奨、「～することを弱く推奨する」
- ・弱い非推奨：介入を反対する条件付き（弱い）推奨、「～しないことを弱く推奨する」
- ・非推奨：介入反対の強い推奨、「～しないことを推奨する」

<sup>11)</sup> システマティックレビューを行い、得られたエビデンスをもとに、エビデンスの確実性、利益と不利益のバランス、価値観や好み、コストや資源の利用の4要因を加味した、GRADEシステムの原則に則って提示された推奨を、委員会での合議により策定したもの。エビデンスの確実性の定義は以下のとおりである。

- ・高：効果の推定値に強く確信がある
- ・中：効果の推定値に中程度の確信がある
- ・低：効果の推定値に対する確信は限定的である
- ・非常に低：効果の推定値がほとんど確信できない

## 析使用)、重篤な副作用 (重篤な出血)

### • エビデンスの要約

システマティックレビューの結果、PICO に合致したランダム化比較試験 (RCT) が 4 件施行されており、これらを用いたメタ解析を実施した。

### • 益と害のバランス

- 望ましい効果：短期死亡のアウトカム (4 RCT: n = 2,586) の効果推定値とその信頼区間は、1,000 人あたり 9 人多い (25 人少ない~46 人多い) であり、長期死亡のアウトカム (3 RCT: n=2,545) の効果推定値とその信頼区間は、1,000 人あたり 19 人多い (62 人少ない~123 人多い) である。ICU 滞在日数のアウトカム (2 RCT: n=214) の効果推定値とその信頼区間は、平均 (MD) 1,000 人あたり 1.13 日短い (8.28 日短い~6.03 日長い) である。以上より、人工膠質液投与による望ましい効果はわずかであると判断した。
- 望ましくない効果：急性腎障害に伴う透析使用のアウトカム (4 RCT: n=3,891) の効果推定値とその信頼区間は、1,000 人あたり 16 人多い (24 人少ない~71 人多い) であり、重篤な出血のアウトカム (2 RCT: n=994) の効果推定値とその信頼区間は、1,000 人あたり 42 人多い (3 人多い~97 人多い) である。以上より、人工膠質液投与による望ましくない効果は「中」と判断した。
- 益と害のバランス：益と害の正味のバランスは 1,000 人あたり 86 人、害が上回る。短期死亡に関する不確実性を考慮し、信頼区間の最小値 (1,000 人あたり 25 人少ない) を用いて、死亡に関連するアウトカムの相対価値を他のアウトカムの 3 倍としても、1,000 人あたり 2 人、害が上回る。以上より、効果のバランスは「比較がおそらく優位」と判断した。

### • アウトカム全般に関するエビデンスの確実性

今回採用したアウトカムの効果推定値の方向性は一致していないため、エビデンスの確実性は最も低いアウトカムの結果を採用し、「非常に低」とした。

### ② 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドラインⅦ輸液・電解質液 第3版第4訂<sup>12)</sup>

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。

### ③ MGH 麻酔の手引 第7版<sup>13)</sup>

重症敗血症の患者へのヒドロキシエチルデンプン使用で死亡率の上昇がみられ、現在ではほとんど使用されていない。

<sup>12)</sup> 「麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドラインⅦ輸液・電解質液 第3版第4訂」日本麻酔科学会 (2018年)  
[https://anesth.or.jp/users/person/guide\\_line/medicine](https://anesth.or.jp/users/person/guide_line/medicine)  
[https://anesth.or.jp/files/pdf/infusion\\_electrolyte\\_solution\\_20190905.pdf](https://anesth.or.jp/files/pdf/infusion_electrolyte_solution_20190905.pdf)

<sup>13)</sup> 「MGH 麻酔の手引 第7版」稲田 英一監訳 (2017年) メディカル・サイエンス・インターナショナル

#### ④ 新臨床麻酔スタンダード I 総論<sup>14)</sup>

重症敗血症患者では、HES 製剤は相対的な循環血液量低下には使用しないこととなっている。

血管の透過性が亢進した病態ではより長い血管内貯留が期待される輸液製剤を使用すると血圧の維持には有利であると考えられる。膠質液が容量負荷には有利であるが、大きな分子までも血管外に漏出するために間質の水の貯留も伴うことになり、これがかえって予後を悪くする原因にもなっている。HES130 は重症敗血症患者にはむしろ使用しないこととなっている。

#### ⑤ 周術期の輸液<sup>15)</sup>

敗血症に適切な輸液製剤は何か？

フランスの研究グループは、重度敗血症ならびに敗血症性ショック 129 名を対象に、分子量 200 kDa のヒドロキシエチルデンプン製剤（最大 80 mL/Kg、最長 4 日間）とゼラチン製剤の臓器機能への効果を比較した。その結果、ヒドロキシエチルデンプン製剤の輸液を受けた患者群で急性腎不全と乏尿発症率が有意に高いという結果を報告している。多変量解析の結果、人工呼吸とヒドロキシエチルデンプンの使用が AKI の危険因子であり、急性腎不全の危険性のある重度敗血症あるいは敗血症性ショック患者への使用は避けるべきとしている。この報告の結果には十分な合意が得られていないが、長期間の連続投与を含め膠質液の中でも選択肢があり、個々の臓器機能への効果が異なることを示唆している。

#### ⑥ Intravascular volume therapy in adults. Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany<sup>16)</sup>

複数の多施設研究の結果が得られたことを契機として、血液量減少の治療のベネフィット・リスクについて2012年11月からEMAによる議論がなされ、PRACが敗血症患者にHES 製剤を使用しないように勧告した。

#### ⑦ Miller's Anesthesia 9th Edition<sup>17)</sup>

敗血症の患者では、低分子量のHESであっても出血や輸血のリスクが高まるが、これが周術期にも起こるかどうかは不明である。

#### (2) 公表文献

MEDLINE 及び医中誌（検索条件は別添 4-1）を用いて、HES 製剤を敗血症患者へ投与した場合の安全性に関する公表文献について調査した結果は別添 3-1 のとおりであり、9 報が確認された。

死亡に関する検討が行われた文献は 5 報あった。有意に死亡のリスクが高かった文献は 3 報であり、2 報は乳酸/酢酸リングルと比較して有意差はなかった。死亡以外では、酢酸リングルと比較して HES 製剤は投与開始 5 日間における重症 AKI・RRT の使用率を増加させる文献が 1 報、出

<sup>14)</sup> 「新臨床麻酔スタンダード I総論」森本康裕、萩平哲、木山秀哉、坪川恒久編集（2020 年）克誠堂出版

<sup>15)</sup> 「周術期の輸液」飯島 毅彦編集（2008 年）克誠堂出版

<sup>16)</sup> 「Intravascular volume therapy in adults. Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany」Marx et al.（2016）

<sup>17)</sup> 「Miller's Anesthesia 9th Edition」Gropper, Michael A./Miller, Ronald D./Eriksson, Lars I./Fleisher, Lee A./Wiener-Kronish, Jeanine P./Cohen, Neal H（2019 年）Elsevier

血発現リスクが上昇した文献が 1 報、QOL・搔痒症に関する文献 1 報、米国での使用実態の文献 1 報であった。

### (3) 国内における使用実態及び副作用報告状況

HES130 の使用成績調査並びに HES70 及び HES130 の自発報告のいずれにおいても、敗血症患者に対し HES 製剤が投与された報告はなかった。

医中誌（検索条件は別添 5-1）を用いて、HES 製剤を敗血症患者へ投与した国内使用実態を調査した結果、国内において敗血症患者に対して HES 製剤を投与された文献はなかった。

## 3.2 重症患者について

### (1) 国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況

以下の記載がある。

#### ① 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン VII 輸液・電解質液 第 3 版 4 訂<sup>11)</sup>

膠質輸液/ヒドロキシエチルデンプン配合剤の適応：重症患者管理における相対的な循環血液量低下

#### ② MGH 麻酔の手引 第 7 版<sup>9)</sup>

ヒドロキシエチルデンプンはアルブミンの代わりとして使用されるが、重症患者では合併症発生率や死亡率を上昇させる可能性がある。

#### ③ Intravascular volume therapy in adults. Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany<sup>15)</sup>

- これまでに得られている複数の臨床試験成績で一貫性が認められておらず、ガイドライングループは重症患者を対象とした膠質液（HES130/ゼラチン/アルブミン）投与と晶質液投与とを比較する無作為化試験の実施を推奨する。
- 原則として、重症患者の血液容量負荷には HES 製剤を使用すべきでない。必要に応じて行われる検査によって、出血性ショックであると確認されるまでは、HES を使用してはいけない。出血性ショックに対する HES 製剤の使用について極めて慎重に考慮しなければならない。
- 重症の ICU 入院患者に対する HES 製剤の投与については、複数の臨床試験（VISEP 試験、6S 試験、CHEST 試験）で検討されている。HES 製剤投与と RRT 導入リスクには相関が認められた。6S 試験では、晶質液と比較して HES 製剤投与により生存率の上昇及び RRT 導入リスクの上昇が認められた。以上より、重症の ICU 入院患者に対する HES 製剤投与は推奨されない。一方で、他施設無作為化比較試験（CRYSTAL 試験）において HES 製剤を含めたコロイド溶液投与により、90 日生存率の上昇が認められている。主要評価項目は 28 日生存であり、有意差が認められなかった。

#### ④ Miller's Anesthesia 9th Edition<sup>16)</sup>

中～高分子量の HES 製品は、腎障害の既往のある重症患者において、乏尿、クレアチニン増加、急性腎障害と関連している。この点については、当初、低分子量（130kDa/MS 0.4）の新しい溶液

がより安全であると考えられていたが、最近の大規模試験では、特にバランス型溶媒と比較して、重症敗血症における腎代替療法の必要性に同様の効果があることが示されている。HES と等張食塩水を比較した重症患者を対象とした最近の大規模試験でも、デンプン溶液の使用により腎代替療法が増加することが報告されている。この研究は、生理食塩水の腎臓への影響の可能性と、以前の研究と同様に、患者がすでに部分的な蘇生が達成された後に試験液を投与された可能性を考えると、解釈がより困難であると思われる。

## (2) 公表文献

MEDLINE 及び医中誌（検索条件は別添 4-2）を用いて得られた結果から、重症患者に HES 製剤を投与後、転帰として死亡、AKI 又は RRT について検討している文献を調査した結果は別添 3-2 のとおりであり、26 報が確認された。死亡リスクが有意に高かった文献は 1 報（文献 No.1）で重症敗血症患者に関する文献であった。AKI 又は RRT 導入リスクが有意に高かった文献は 3 報（文献 No.1、2、3）であり、待機的な股関節・膝関節全置換術を受けた患者、同所性肝移植患者、重症敗血症患者に関する文献であった。また、ICU に入院した外傷患者における AKI 発現リスク因子に HES があった文献が 1 報（文献 No.4）あった。死亡、AKI 又は RRT について検討していたが HES 投与による影響が認められなかった又は HES 投与がリスク因子ではなかった文献は 22 報（文献 No.5-26）あった。

## (3) 国内における使用実態及び副作用報告状況

HES130 の使用成績調査において、1 例の重症患者<sup>\*1</sup> に対し HES が投与されていたが、当該症例に副作用の発現はなかった。自発報告においては、重症患者に対し HES70 が投与された報告が 1 例認められたが、当該症例に副作用の発現はなく<sup>\*2</sup>、HES130 が投与された報告はなかった。

医中誌（検索条件は別添 5-2）を用いて、HES 製剤を重症患者へ投与した国内使用実態を調査した結果、国内において重症患者に対して HES 製剤を投与された文献は 1 報<sup>18)</sup> 確認された。

当該文献では、重症の好酸球性副鼻腔炎患者 1 例に対して HES130 が投与され、副作用（アナフィラキシー）が発現した。

<sup>\*1</sup>: 報告医師が、原疾患・基礎疾患、合併症、既往歴等の疾患名から「重症」と判断した症例

<sup>\*2</sup>: 有害事象として報告されたが、最終的に副作用と判断されなかった

### 3.3 重度の肝機能障害患者について

#### (1) 国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況

重度の肝機能障害患者に対する HES 製剤の投与についての記載はなかった。

#### (2) 公表文献

MEDLINE 及び医中誌（検索条件は別添 4-3）を用いて、重度の肝機能障害に対する HES 製剤投与に関する公表文献について調査した結果は別添 3-3 のとおりであり、2 報が確認されたが、いずれの文献でも腎障害、死亡等の安全性リスクの上昇は認められなかった。

<sup>18)</sup> 許 芳行. 日本鼻科学会誌 2018; 57: 121-5.

### (3) 国内における使用実態及び副作用報告状況

HES130 の使用成績調査において、15 例の肝機能障害患者<sup>\*</sup>に対し HES が投与されたが、副作用の発現はなかった。自発報告においては、肝障害患者に対し HES70 又は HES130 が投与された報告はなかった。

医中誌（検索条件は別添 5-3）を用いて、HES 製剤を肝機能障害患者へ投与した国内使用実態を調査した結果、国内において肝機能障害患者に対して HES 製剤を投与された文献はなかった。

<sup>\*</sup>報告医師が、「肝機能障害患者」と判断した症例

## 3.4 重度の凝固障害患者について

### (1) 国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況

以下の記載がある。

麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン VII 輸液・電解質液 第3版4訂<sup>11)</sup>

膠質輸液 / ヒドロキシエチルデンプン配合剤の慎重投与：①出血傾向のある患者 ②発疹等過敏症の既往歴のある患者

### (2) 公表文献

MEDLINE 及び医中誌（検索条件は別添 4-4）を用いて、重度の凝固障害患者に対する HES 製剤投与に関する公表文献について調査した結果、検討対象文献は確認されなかった。

### (3) 国内における使用実態及び副作用報告状況

HES130 の使用成績調査において、1 例の血液凝固障害患者に対し HES が投与されたが、副作用の発現はなかった。自発報告においては、血液凝固障害患者に対し HES70 又は HES130 が投与された報告はなかった。

医中誌（検索条件は別添 5-4）を用いて、HES 製剤を凝固障害患者へ投与した国内使用実態を調査した結果、国内において凝固障害患者に対して HES 製剤を投与された文献はなかった。

## 3.5 熱傷患者について

### (1) 国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況

以下の記載がある。

Intravascular volume therapy in adults. Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany<sup>15)</sup>

複数の多施設研究の結果が得られたことを契機として、血液量減少の治療のベネフィット・リスクについて 2012 年 11 月から EMA による議論がなされ、PRAC が熱傷患者に HES 製剤を使用しないように勧告した。

### (2) 公表文献

MEDLINE 及び医中誌（検索条件は別添 4-5）を用いて、熱傷患者に対する HES 製剤投与に関する公表文献について調査した結果は別添 3-4 のとおりであり、2 報が確認された。

いずれの文献においても、熱傷患者に対する HES 製剤投与による腎障害又は死亡への影響について検討していたが有意なリスク上昇が認められなかった。

### (3) 国内における使用実態及び副作用報告状況

HES130 の使用成績調査において、1 例の熱傷患者に対し HES が投与されていたが、当該症例に副作用の発現はなかった。自発報告においては、熱傷患者に対し HES70 又は HES130 が投与された報告はなかった。

医中誌（検索条件は別添 5-5）を用いて、HES 製剤を熱傷患者へ投与した国内使用実態を調査した結果、国内において熱傷患者に対して HES 製剤を投与された文献はなかった。

## 3.6 脱水患者について

### (1) 国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況

脱水患者に対する HES 製剤の投与についての記載はなかった。

### (2) 公表文献

MEDLINE 及び医中誌（検索条件は別添 4-6）を用いて、脱水患者に対する HES 製剤投与に関する公表文献について調査した結果、検討対象文献は確認されなかった。

### (3) 国内における使用実態及び副作用報告状況

HES130 の使用成績調査において、4 例の脱水患者に対し HES が投与されていたが、副作用の発現はなかった。自発報告においては、脱水患者に対し HES70 又は HES130 が投与された報告はなかった。

医中誌（検索条件は別添 5-6）を用いて、HES 製剤を脱水患者へ投与した国内使用実態を調査した結果、国内において脱水患者に対して HES 製剤を投与された文献はなかった。

## 3.7 臓器移植患者について

### (1) 国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況

臓器移植患者に対する HES 製剤の投与についての記載はなかった。

### (2) 公表文献

MEDLINE 及び医中誌（検索条件は別添 4-7）を用いて、臓器移植患者に対する HES 投与に関する公表文献について調査した結果は別添 3-5 のとおりであり、5 報が確認された。

5 報のうち、同所性肝移植を受けた患者で HES 投与により有意に AKI 発現が増加した文献が 1 報、肺移植を受けた患者において死亡例と生存例では死亡例のほうが HES の使用量が多かった文献が 1 報、心臓移植又は肺移植を受けた患者で AKI 発現のリスク因子に HES があつた文献が 2 報であり、残りの 1 報は対照であるゼラチン投与群と比較して HES 投与による腎障害や死亡等の安全性リスクの上昇は認められなかった。

### (3) 国内における使用実態及び副作用報告状況

HES130 の使用成績調査において、臓器移植患者に対し HES が投与され副作用を発現した症例はなかった。自発報告においても、臓器移植患者に対し HES130 又は HES70 が投与された報告はなかった。

医中誌（検索条件は別添 5-7）を用いて、HES 製剤を臓器移植患者へ投与した国内使用実態を調査した結果、国内において臓器移植患者に対して HES 製剤を投与された文献はなかった。

## 3.8 腎不全患者について

### (1) 国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況

以下の記載がある。

#### ① 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン VII 輸液・電解質液 第3版第4訂<sup>11)</sup>

膠質輸液/ヒドロキシエチルデンプン配合剤の禁忌：①鬱血性心不全のある患者 ②乏尿等を伴う腎障害または脱水状態のある患者

#### ② MGH 麻酔の手引 第7版<sup>12)</sup>

腎不全の患者へのヒドロキシエチルデンプン使用で死亡率の上昇がみられ、現在ではほとんど使用されていない。

### (2) 公表文献

MEDLINE 及び医中誌（検索条件は別添 4-8）を用いて、腎不全患者に対する HES 投与に関する公表文献について調査した結果、検討対象文献は確認されなかった。

### (3) 国内における使用実態及び副作用報告状況

HES130 の使用成績調査において、16 例の腎機能障害患者に対し HES が投与されていたが、いずれも副作用の発現はなかった。自発報告においては、HES70 では、腎機能障害患者 2 例（うち、ネフローゼ症候群 1 例、腎不全 1 例）への投与が報告されており、副作用の発現は 2 例（脳性ナトリウム利尿ペプチド増加及びヘモグロビン減少 1 例、急性腎障害 1 例）認められ、HES130 では、腎機能障害患者 3 例（腎不全 2 例、透析患者 1 例）への投与が報告されており、副作用の発現は 1 例（腎不全）であった。

医中誌（検索条件は別添 5-8）を用いて、HES 製剤を腎機能障害患者へ投与した国内使用実態を調査した結果、国内において腎不全患者に対して HES 製剤を投与された文献は 1 報<sup>19)</sup> 確認された。

当該文献では、腎不全患者に対して HES130 が投与され、副作用の発現は認められなかった。

## IV. 調査結果を踏まえた機構の判断について

### 検討対象患者に対する追加の安全対策の必要性について

以下の理由から、添付文書を別添 6 のとおり、敗血症の患者に対する HES130 及び HES70 の投

<sup>19)</sup> 立花 俊祐. 函館医学誌 2014; 38: 33-34.

与を禁忌とすることが適切と判断した。

### 1. 敗血症患者について

HES130 の国内添付文書では、現在「警告」の項に「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。」と記載されている。

しかし、その後 2013 年検討時以降に報告された文献においても死亡のリスクが認められていること、国内外の標準的な教科書、ガイドラインにおける記載状況を踏まえ、今般、国内添付文書においても敗血症患者を禁忌に設定する。なお、国内の HES130 の使用成績調査及び自発報告においては敗血症患者への投与は確認されていない。

HES70 については、製造販売承認された効能・効果から敗血症患者への投与は通常想定されないが、大量出血があり絶対的循環血液量低下が考えられる場合には、効能・効果の範囲内である。しかしながら、出血多量を伴う敗血症患者への HES 製剤を投与したとしても、末梢血管透過性の異常な亢進により循環血液量の回復は望めず、HES 製剤による腎機能の悪化のおそれもあると考える。HES130 を禁忌と設定する理由に加えて、上記も踏まえ、HES70 についても HES130 と同様に敗血症患者への投与を禁忌とすることが適切と考えた。なお、国内の HES70 の自発報告においては敗血症患者への投与は確認されていない。

### 2. 重症患者について

HES130 の国内添付文書では「警告」の項に「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。」と記載されている。また、HES70 の国内添付文書では「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下には使用しないこと」と記載されている。2013 年の検討以降に重症患者に関する死亡、AKI 又は RRT について検討された文献を調査した。重症患者のうち、敗血症患者以外の重症患者については、死亡のリスク上昇が確認された報告はなく、AKI 発現や RRT 導入のリスクが上昇した報告はあるものの、その重症患者集団は様々であり、また、AKI 発現や RRT 導入のリスク上昇を示さなかった報告もあり、結果に一貫性がない。

そのため、重症患者を一律に禁忌とする又は重症患者のうち特定の患者集団を新たに禁忌に設定する根拠は乏しいと考える。なお、HES130 の使用成績調査及び国内文献において、それぞれ 1 例の重症患者に対して HES が投与されていたが、副作用の発現が認められなかったことを確認している。

以上より、HES130 及び HES70 いずれに関しても、現時点では、重症患者に対して追加の安全対策を講じる必要性は低いと考える。

### 3. その他の検討対象患者について

敗血症患者及び重症患者以外の検討対象患者に対する、HES 製剤投与による死亡等のリスクが上昇する旨の報告は確認できないか、又は複数の報告において結果に一貫性がなかった。また、敗血症患者及び重症患者以外の検討対象患者においては、腎不全患者への HES 投与の副作用報告

3 例を除き、国内の副作用報告もなかったことから、これらの検討対象患者への投与において国内で特段の懸念が生じている状況ではなく、HES130 及び HES70 いずれに関しても、現時点では、追加の安全対策を講じる必要性は高くないと考える。

## V. 専門協議①

### 検討対象患者に対する追加の安全対策の必要性について

#### 1. 敗血症患者について

HES130 及び HES70 の添付文書において、敗血症患者を禁忌に設定することが適切と考える機構の判断は、専門委員に概ね支持されたものの、専門委員より、以下の意見が出された。

- 敗血症患者への HES 投与のリスクについて、禁忌と設定することが適切か、については専門医の間でも意見が異なることが考えられる。
- 疫学的に、禁忌と設定するほどの強い根拠はないのではないか、と考える。
- 出血多量で絶対的な循環血液量の低下を来していると考えられる敗血症患者に対しては、基本的には緊急輸血の対象となるが、緊急状態からの離脱又は蘇生のために十分な輸血準備が間に合わない状況や施設によっては、HES 製剤の投与が循環維持のために必要とされる場合が考えられる。
- HES 製剤投与の有益性と害のバランスに関しては未だエビデンスが不足しており、引き続き今後の研究が必要と考える。

#### 2. 敗血症患者以外の検討対象患者について

現時点では、重症患者を含め、敗血症患者以外の検討対象患者に対して追加の安全対策を講じる必要性は低いと考える機構の判断は、専門委員に支持された。

## VI. 関連学会の見解及びそれを踏まえた機構の判断

機構は、専門委員からの意見を踏まえ（「V. 1. 敗血症患者について」参照）、HES130 及び HES70 の添付文書において、「敗血症の患者」を禁忌に設定することについて、日本版敗血症診療ガイドライン 2020<sup>9)</sup> を作成している日本集中治療医学会に見解を確認した。

#### 1. 敗血症患者について

日本集中治療医学会からは以下の理由から、禁忌を「重症の敗血症」、「重症臓器障害を伴う敗血症」等とすることで、注意喚起の対象を限定すべきとの意見が出された（別添 8）。

- HES のリスクに関する海外臨床試験の対象患者は重症敗血症患者及び敗血症を含む ICU 入院患者であること
- 臓器障害が軽症にとどまる敗血症では、上記臨床試験の対象患者に対するリスクは確認されていないこと

上記の日本集中治療医学会からの見解を踏まえ、以下の理由から、機構は禁忌を「重症の敗血症の患者」、慎重投与に「敗血症の患者（重症の敗血症の患者を除く）」と設定し、その参考情報として、すでに情報提供しているその他の注意の項における海外臨床試験について、臨床試験の対象患者を情報提供することが適切と考えた。

- 現行添付文書にも引用されている HES のリスクに関する海外臨床試験<sup>2)</sup>、<sup>4)</sup> の対象患者は重症敗血症患者<sup>20)</sup> 及び敗血症を含む ICU 入院患者であること
- 現時点で HES のリスクが示されている主な臨床試験の対象患者は、重症敗血症患者であり、その他の敗血症患者における HES のリスクは現時点で不明であること
- 現行の添付文書でも使用されている「重症敗血症」については、日本版敗血症診療ガイドラインの変遷に伴い、2016 年版<sup>21)</sup> から敗血症の定義が「感染によって発症した全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome ; SIRS)」から「感染症によって重篤な臓器障害を引き起こされる状態」に変更され、「重症敗血症」の定義は削除されていることから、「重症敗血症」と設定することは適切ではないと考えること
- 日本版敗血症診療ガイドライン 2020<sup>9)</sup> に「敗血症は、原因、重症度、病期、併存症や合併症などによって大きな多様性を生じる病態である。臨床においては、患者の病状はもちろんのこと、医療者のマンパワーやリソース、患者・家族の意向など、個々の患者において、臨床家による適切な判断が必要である。」と記載されており、敗血症の重症度については、現行のガイドラインで推奨されている (sequential 【sepsis-related】 organ failure assessment (SOFA) スコア及び quick SOFA (qSOFA) スコアのみならず、医療現場で適切に判断されるもの) と考えること
- HES の敗血症患者に対するリスクにかかる主な文献は、現行の添付文書に引用されている海外臨床試験<sup>2)</sup> 及び 2013 年の PRAC 勧告後に、敗血症患者への死亡リスクに対する HES の影響が報告された 3 文献 (「Ⅲ. 3.1 (2) 公表文献」参照) である。2013 年の PRAC 勧告後に、敗血症患者への死亡リスクに対する HES の影響が報告された 3 文献のうち、2 報はシステムチックレビューであり、1 報はショック患者対象の試験で敗血症の定義が明示されていないことから、禁忌と設定する「重症の敗血症の患者」を医療現場で判断する際には、現行の添付文書に引用されている海外臨床試験<sup>2)</sup> が最も参考になると考えられるため、当該臨床試験の対象患者を添付文書にて情報提供することが適切と考えたこと

<sup>20)</sup> 重症敗血症は以下のように定義されている。

少なくとも 1 つの臓器不全 (=SOFA スコア 2 超) を呈する敗血症\* (敗血症発症の 48 時間前にすでに臓器不全があった場合を除く)

\*敗血症：以下の①かつ②

①血液若しくは無菌部位で増殖した微生物により確認された感染、又は膿瘍若しくは感染組織 (例：肺炎、腹膜炎、尿路、血管線感染、軟部組織など) により確認された感染

②全身性炎症反応症候群 (SIRS) 基準\*\*を有する

\*\*SIRS：以下の基準のうち、少なくとも 2 つ該当

(1)体温 38°C 超 又は 36°C 未満 (体温は直腸、膀胱、中心ライン、鼓膜のいずれかで測定)。口腔温、鼠径温、腋窩温を使用する場合は、測定値に 0.5°C を加える。36°C 未満の低体温症は、直腸、膀胱、中心ライン、鼓膜のいずれかのみで確認する必要がある。無作為化前の 24 時間に記録された最も危険な値を使用する。

(2)心拍数 90 拍/分以上。心房性不整脈がある場合は、心室性心拍数を記録する。患者が既知の症状を有するか、頻脈を防ぐ治療 (例えば、心臓ブロックやβブロッカー) を受けている場合、残りの 3 つの SIRS 基準のうち 2 つを満たす必要がある。無作為化前の 24 時間に記録された最も危険な値を使用する。

(3)呼吸数 20 回/分超、PaCO<sub>2</sub>4.3kPa (32mmHg) 未満、又は急性期の機械的換気。無作為化前の 24 時間に記録された呼吸数又は PaCO<sub>2</sub> のうち、最も悪化したものを使用する。

(4)白血球数 12×10<sup>9</sup>/L 以上、4×10<sup>9</sup>/L 未満、又は未熟な好中球 (バンドフォーム) 10% 以上。無作為化前の 24 時間に記録された最も悪化した値を使用する

<sup>21)</sup> 「日本版敗血症診療ガイドライン 2016」日本集中治療医学会・日本救急医学会 (2016 年)

## 2. 敗血症患者以外の患者について

HES130 及び HES70 の添付文書において、敗血症以外の患者に関する追加の安全対策の必要性について日本集中治療医学会に見解を求めた結果、敗血症以外の患者に関しては、現時点では、追加の安全対策を講じる必要性は高くないと考える旨の回答を得た（別添 8）。

## VII. 専門協議②

HES130 及び HES70 の添付文書について、禁忌を「重症の敗血症の患者」、慎重投与に「敗血症の患者（重症の敗血症の患者を除く）」と設定し、その参考情報として、すでに情報提供しているその他の注意の項における海外臨床試験について、臨床試験の対象患者を情報提供することが適切との機構の判断（「VI.1. 敗血症患者について」参照）は、専門委員に支持された。

## VIII. 機構における追加調査の概要

機構は、製造販売承認取得者により「適正使用は遵守されている状況」と説明されている（「III. 3. 国内における HES 製剤投与に対する追加の安全対策の必要性について」参照）、国内の HES の使用状況について、以下のとおりであることを確認し、EU での使用状況（「III.2. EU で実施された使用実態調査の概要と EC の判断について」と異なり、国内における HES 製剤の使用状況については、医療現場でのニーズ及び使用状況を勘案すると、さらなる適正使用の推進は必要ではあるものの、現状の使用状況をさらに制限するほどではないと判断した。また、関連学会である日本集中治療医学会からは、国内においては安全対策が必要となるほどの問題となる使用状況は確認できていない旨の見解を得た（別添 8）。

- HES130 の使用成績調査（計 1,390 例）において、適応外使用<sup>22)</sup> は認められず、禁忌患者への投与は 16 例（水分負荷患者（うっ血性心不全） 1 例、腎不全患者<sup>23)</sup> 6 例、透析患者 9 例）、用法・用量の範囲外<sup>24)</sup> の投与は 9 例（うち 1 例は腎不全患者に対する投与症例と同一症例）で認められた。なお、当該 16 例は、いずれの症例においても副作用の発現はなかった。
- 自発報告において、適応外使用<sup>25)</sup> は HES130 で 3 例（投与理由不明 1 例、突発性難聴患者への投与 1 例、血管内脱水患者に対する投与 1 例）、HES70 で 1 例（尿量確保目的の投与）で認められた。禁忌患者への投与は HES130 で 3 例（腎不全<sup>21)</sup> 2 例、透析患者 1 例）、HES70 で 2 例（腎不全<sup>21)</sup> 2 例）認められた。用法・用量の範囲外<sup>26)</sup> の投与は HES130 で 2 例認められた一方、HES70 で認められなかった。なお、適応外使用における副作用の発現はなく、禁忌患者への投与においては HES130 で 1 例<sup>27)</sup>、HES70 で 2 例<sup>28)</sup>、用法・用量の範囲外の投与

<sup>22)</sup> 使用成績調査登録票の「本剤投与理由」に「その他」がチェックされている症例

<sup>23)</sup> 乏尿又は無尿を伴うか情報が得られておらず、国内添付文書に記載の禁忌に該当するかは明確でない

<sup>24)</sup> 解析結果にて「1 日 50mL/kg を超えて投与された患者」として抽出された症例

<sup>25)</sup> MedDRA の PT として「適応外使用」または「企図的製品誤投与」と報告された症例

<sup>26)</sup> MedDRA の PT に「過量投与」又は「企図的製品誤投与」として報告された症例、及び症例経過から HES130 では 50mL/kg、HES70 では用法・用量に「症状に応じ、適宜増減する」と記載があるものの、1000mL（各課領域における出血多量の場合）又は 20mg/kg（体外循環における血液希釈液）を超えて投与された症例を抽出した。

<sup>27)</sup> 腎不全

<sup>28)</sup> 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加及びヘモグロビン血症 1 例、急性腎不全 1 例

においては1例<sup>29)</sup>で副作用が発現した。

## IX. 総合評価

機構は、V. 専門協議①の議論、VI. 関連学会の見解及びそれを踏まえた機構の判断、VII. 専門協議②の議論、及びVIII. 機構における追加の調査の検討も踏まえ、別紙6の添付文書の使用上の注意の改訂案については、禁忌を「重症の敗血症の患者」と設定し、慎重投与に「敗血症の患者（重症の敗血症の患者を除く）」と記載する別紙7のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが適切と判断した。加えて、国内におけるHES製剤の適正使用や敗血症患者以外の検討対象患者における安全性に関して、追加の安全対策を講じる必要性は低いと判断した。

以上

---

<sup>29)</sup> 腎機能障害

別添 1 国内外の添付文書における効能・効果、用法・用量、禁忌の記載状況について

	日本 HES70 (ヘスパンダー輸液、サリン ヘス輸液 6%)	日本 HES130 (ボルベン輸液 6%)	EU 製品概要 (SmPC) HES130 (Voluven Fresenius 6% solution for infusion)
効能・効果	各科領域における出血多量の場合 体外循環における血液希釈液	循環血液量の維持	Treatment of hypovolaemia due to acute blood loss when crystalloids alone are not considered sufficient
用法・用量	成人は 1 回 100~1,000mL を静脈 内に注射する。小児は通常体重 kg あたり、10mL 以内を用いる。症状 に応じ、適宜増減する。体外循環 における血液希釈液としては、通 常体重 kg あたり 10~20mL を用い る。	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。	For intravenous use as infusion. Use of HES should be restricted to the initial phase of volume resuscitation with a maximum time interval of 24 h. The first 10-20 mL should be infused slowly and under careful monitoring of the patient so that any anaphylactic/anaphylactoid reaction can be detected as early as possible. 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). The maximum daily dose is 30 mL/kg for Voluven Fresenius 6%. The lowest possible effective dose should be applied. Treatment should be guided by continuous haemodynamic monitoring so that the infusion is stopped as soon as appropriate haemodynamic goals have been achieved. The maximum recommended daily dose must not be exceeded. Paediatric population: Data are limited in children, therefore it is recommended not to use HES products in this population.

	日本 HES70 (ヘスパンダー輸液、サリン ヘス輸液 6%)	日本 HES130 (ボルベン輸液 6%)	EU 製品概要 (SmPC) HES130 (Voluven Fresenius 6% solution for infusion)
禁忌	<p>1. うっ血性心不全のある患者 [循環血流量の増加によりうっ血性心不全を悪化させるおそれがある。]</p> <p>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。]</p> <p>3. 本剤及び本剤の成分に対し発疹等過敏症の既往歴のある患者</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 [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. 頭蓋内出血中の患者 [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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensitivity to the active substances or to any of the other excipients listed in section 6.1</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Burns</li> <li>- Renal impairment or renal replacement therapy</li> <li>- Intracranial or cerebral haemorrhage</li> <li>- Critically ill patients (typically admitted to the intensive care unit)</li> <li>- Hyperhydration</li> <li>- Pulmonary oedema</li> <li>- Dehydration</li> <li>- Severe hyponatraemia or severe hyperchloraemia</li> <li>- Severely impaired hepatic function</li> <li>- Congestive heart failure</li> <li>- Severe coagulopathy</li> <li>- Organ transplant patients</li> </ul>

	カナダ HES130 (VOLUVEN)	オーストラリア HES130 (VOLUVEN)
効能・効果	VOLUVEN is indicated for the treatment of hypovolemia due to acute blood loss when crystalloids alone are not considered sufficient. VOLUVEN is not a substitute for red blood cells or coagulation factors in plasma.	Treatment of hypovolaemia due to acute blood loss when crystalloids alone are not considered sufficient. The use of Voluven is not a substitute for the appropriate use of packed red blood cells or fresh frozen plasma.
用法・用量	VOLUVEN (6% HES 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection) is administered by intravenous infusion only. Total volume and rate of infusion are dependent on the clinical situation and the individual patient. As with any intravenous fluid, VOLUVEN should be administered in accordance with accepted clinical practices for fluid and electrolyte management. In clinical trials, infusions up to 33 mL/kg/day were most commonly used. There is limited experience with infusions between 33 mL/kg/day and 50 mL/kg/day. The initial 10-20 mL is to be infused slowly, keeping the patient under close observation for possible anaphylactic/anaphylactoid reactions. VOLUVEN can be administered repetitively over several days according to the patient's needs. The dosage and duration of treatment depends on the duration and extent of hypovolemia, the hemodynamics and on the hemodilution. Children: Data are limited in children, therefore it is not recommended to use HES products in this population	For intravenous infusion. Use of Voluven should be restricted to the initial phase of volume resuscitation with a maximum duration of use of 24 hours. Administration of Voluven may cause anaphylactic reactions that may manifest as acute hypotension. In all patients, the initial 10-20 mL of Voluven should be infused slowly, keeping the patient under close observation for anaphylactic/anaphylactoid reactions manifesting as unexpected hypotension, or the development of wheeze or rash. 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).

	カナダ HES130 (VOLUVEN)	オーストラリア HES130 (VOLUVEN)
禁忌	<p>VOLUVEN is contraindicated in patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ with fluid overload (hyperhydration), especially in cases of pulmonary edema and congestive cardiac failure.</li> <li>➤ with sepsis.</li> <li>➤ with renal impairment with oliguria or anuria not related to hypovolemia.</li> <li>➤ with critical illness (typically admitted to the intensive care unit).</li> <li>➤ with severe liver disease.</li> <li>➤ receiving dialysis treatment.</li> <li>➤ with severe hyponatremia or severe hyperchloremia.</li> <li>➤ with known hypersensitivity to hydroxyethyl starch.</li> <li>➤ with intracranial bleeding.</li> <li>➤ with pre-existing coagulation or bleeding disorders.</li> </ul>	<p>Voluven should not be used, if any one or more of the following clinical conditions apply:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Critically ill patients (typically admitted to intensive care unit), including those with sepsis</li> <li>· Fluid overload (hyperhydration), especially in cases of pulmonary oedema and congestive cardiac failure</li> <li>· Patients with pre-existing coagulation or bleeding disorders</li> <li>· Renal failure with oliguria or anuria not related to hypovolaemia</li> <li>· Patients receiving dialysis treatment</li> <li>· Intracranial bleeding</li> <li>· Severe hyponatraemia or severe hyperchloraemia</li> <li>· Known hypersensitivity to hydroxyethyl starches</li> <li>· Patients with severe liver disease</li> </ul>

別添 2 国内外の添付文書における検討対象患者に関する記載状況について

	日本 HES70 (ヘスパンダー輸液、サリン ヘス輸液 6%)	日本 HES130 (ボルベン輸液 6%)	EU (SmPC) HES130
敗血症	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下には使用しないこと</p> <p>その他の注意</p> <p>海外臨床試験において、重症敗血症患者に HES 製剤<sup>注)</sup>を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後 90 日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。また、敗血症患者を含む ICU の入院患者に HES 製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後 90 日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。</p> <p>注) 本剤とは分子量及び置換度等の異なるもの。</p>	<p>警告</p> <p>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。</p> <p>その他の注意</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投与後 90 日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。</p> <p>また、敗血症患者を含む ICU の入院患者に HES 製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後 90 日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。</p>	<p>Contraindications</p> <p>- Sepsis</p>
重症患者			<p>Contraindications</p> <p>- Critically ill patients (typically admitted to the intensive care unit)</p>

	日本 HES70 (ヘスパンダー輸液、サリン ヘス輸液 6%)	日本 HES130 (ボルベン輸液 6%)	EU (SmPC) HES130
重度の肝機能障害	(記載なし)	(記載なし)	Contraindications - Severely impaired hepatic function  Undesirable effects <i>Hepatobiliary disorders</i> Frequency not known (cannot be estimated from the available data): Hepatic injury.
重度の凝固障害	原則禁忌 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。]  その他の副作用 出血時間の延長、出血傾向  その他の注意 海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理に HES 製剤 <sup>(注)</sup> を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある。 注) 本剤とは分子量及び置換度等の異なるもの。	慎重投与 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。]  重要な基本的注意 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。  その他の副作用 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、処置後出血、創傷出血  その他の注意 海外臨床試験において、成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理に HES 製剤を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったとの報告がある。	Contraindications - Severe coagulopathy  Undesirable effects <i>Blood and lymphatic system disorders</i> Rare (in high doses): With the administration of hydroxyethyl starch disturbances of blood coagulation can occur depending on the dosage. <i>Investigations</i> Common (dose dependent): At high dosages the dilution effects may result in a corresponding dilution of blood components such as coagulation factors and other plasma proteins and in a decrease of hematocrit.

	日本 HES70 (ヘスパンダー輸液、サリン ヘス輸液 6%)	日本 HES130 (ボルベン輸液 6%)	EU (SmPC) HES130
熱傷	(記載なし)	(記載なし)	Contraindications - Burns
脱水	禁忌 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。]	(記載なし)	Contraindications - Dehydration
臓器移植	(記載なし)	(記載なし)	Contraindications - Organ transplant patients
腎不全患者	禁忌 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。]	禁忌 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。] 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。]	Contraindications - Renal impairment or renal replacement therapy

別添 3 公表文献について

別添 3-1 敗血症患者

No.	タイトル	著者	雑誌名等
1	Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses.	Tseng Chien-Hua, Chen Tzu-Tao, Wu Mei-Yi, Chan Ming-Cheng, Shih Ming-Chieh, Tu Yu-Kang	Critical care 2020; 24: 693.
2	Clinical characteristics and current interventions in shock patients in chinese emergency departments: a multicenter prospective cohort study.	Guo SB, Chen YX, Yu XZ	Chinese Medical Journal 2017; 130: 1146-54.
3	Fluid resuscitation practice patterns in intensive care units of the USA: a cross-sectional survey of critical care physicians.	Miller TE, Bunke M, Nisbet P, Brudney CS	Perioperative Medicine 2016; 5: 15.
4	The influence of hydroxyethyl starch on exogenous coagulation and active protein C in patients with septic shock.	Lyu Jie; Li Tong; Liu Fang; An Youzhong	Chinese Critical Care Medicine. 2015; 27: 28-32.
5	Acute kidney injury with hydroxyethyl starch 130/0.42 in severe sepsis.	Muller RB; Haase N; Lange T; Wetterslev J; Perner A	Acta Anaesthesiol Scandinavica 2015; 59: 329-36.
6	Long-term outcomes in patients with severe sepsis randomised to resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.42 or Ringer's acetate.	Perner Anders; Haase Nicolai; Winkel Per; Guttormsen Anne B; Tenhunen Jyrki; Klemenzson Gudmundur; Muller Rasmus G; Aneman Anders; Wetterslev Jorn	Intensive care medicine 2014; 40: 927-34.
7	Hydroxyethyl starch in sepsis.	Haase Nicolai, Rosenkrantz Segelcke	Danish Medical Journal 2014; 61: B4764
8	Bleeding and risk of death with hydroxyethyl starch in severe sepsis : post hoc analyses of a randomized clinical trial.	Haase Nicolai; Wetterslev Jorn; Winkel Per; Perner Anders	Intensive care medicine 2013; 39: 2126-34.
9	Quality of life and pruritus in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch long-term follow-up of a randomised trial.	Wittbrodt Piotr; Haase Nicolai; Butowska Dominika; Winding Robert; Poulsen Jesper B; Perner Anders	Critical care 2013; 17: R58.

別添 3-2 重症患者

No.	タイトル	著者	雑誌名等
1	Hydroxyethyl starch in sepsis.	Haase Nicolai Rosenkrantz Segelcke	Danish medical journal, 2014; 61: B4764.
2	Use of perioperative hydroxyethyl starch 6% and albumin 5% in elective joint arthroplasty and association with adverse outcomes: a retrospective population based analysis.	Opperer Mathias; Poeran Jashvant; Rasul Rehana; Mazumdar Madhu; Memtsoudis Stavros G	BMJ 2015; 350: h1567.
3	Hydroxyethyl starch and acute kidney injury in orthotopic liver transplantation: a single-center retrospective review.	Hand William R; Whiteley Joseph R; Epperson Tom I; Tam Lauren; Crego Heather; Wolf Bethany; Chavin Kenneth D; Taber David J	Anesthesia and analgesia 2015; 120: 619-626.
4	Acute kidney injury following severe trauma: risk factors and long-term outcome.	Eriksson Mikael; Brattstrom Olof; Martensson Johan; Larsson Emma; Oldner Anders	The journal of trauma and acute care surgery 2015; 79: 407-12.
5	Hydroxyethyl starch for fluid management in patients undergoing major abdominal surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.	Pensier Joris; Deffontis Lucas; Rolle Amelie; Aarab Yassir; Capdevila Mathieu; Monet Clement; Carr Julie; Futier Emmanuel; Molinari Nicolas; Jaber Samir; Jong Audrey De	Anesthesia and analgesia 2022; 134: 686-95.
6	Safety and efficacy of tetrastarches in surgery and trauma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.	Chappell Daniel; van der Linden Philippe; Ripolles-Melchor Javier; James Michael F M	British journal of anaesthesia 2021; 127: 556-68.
7	Hydroxyethyl starch and acute kidney injury in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective multicenter study.	Nagore David; Candela Angel; Burge Martina; Monedero Pablo; Tamayo Eduardo; Alvarez J; Murie Manuel; Wijesundera DN Duminda N; Vives Marc; On behalf of the Spanish perioperative cardiac surgery research group	Journal of clinical anesthesia 2021; 73; 110367.
8	Renal morbidity of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 9000 propensity score matched pairs of surgical patients.	Miyao H, Kotake Y	Anesthesia and analgesia 2020; 130: 1618-27.
9	Fluid resuscitation after severe trauma injury: u-shaped associations between tetrastarch dose and survival time or frequency of acute kidney failure.	Fleischhacker E; Trentzsch H; Kuppinger D; Piltz S; Beyer F; Meigel F; Kammerer T; Rehm M; Hartl W H	Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2020; 115: 591-9.
10	The effects of perioperative intravenous fluid administration strategy on renal outcomes in patients undergoing cardiovascular surgery: an observational study.	Lee Eun-Ho; Yun Sung-Cheol; Lim Ye-Ji; Jo Jun-Young; Choi Dae-Kee; Choi In-Cheol	Medicine 2019; 98: e14383.

No.	タイトル	著者	雑誌名等
11	Balanced 10% hydroxyethyl starch compared with balanced 6% hydroxyethyl starch and balanced crystalloid using a goal-directed hemodynamic algorithm in pancreatic surgery: a randomized clinical trial.	Werner Julia; Hunsicker Oliver; Schneider Anja; Stein Henryk; Heymann Christian von; Freitag Adrian; Feldheiser Aarne; Wernecke Klaus-Dieter; Spies Claudia	Medicine 2018; 97: e0579.
12	Hydroxyethyl starch for volume expansion after subarachnoid haemorrhage and renal function: results of a retrospective analysis.	Bercker Sven; Winkelmann Tanja; Busch Thilo; Laudi Sven	PloS one 2018; 13: e0192832.
13	Influence of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 versus crystalloid solution on structural renal damage markers after coronary artery bypass grafting: a post hoc subgroup analysis of a prospective trial.	Datzmann Thomas; Hoenicka Markus; Reinelt Helmut; Liebold Andreas; Gorki Hagen	Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2018; 32: 205-211.
14	Acute kidney injury in critically burned patients resuscitated with a protocol that includes low doses of hydroxyethyl starch.	Sanchez-Sanchez M; Garcia-de-Lorenzo A; Cachafeiro L; Herrero E; Asensio M J; Agrifoglio A; Flores E; Estebanez B; Extremera P; Iglesias C; Martinez J.R	Annals of burns and fire disasters 2016; 29: 183-8.
15	Modern hydroxyethyl starch and acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective multicentre cohort.	Vives M; Callejas R; Duque P; Echarrri G; Wijeyesundera D N; Hernandez A; Sabate A; Bes-Rastrollo M; Monedero P	British journal of anaesthesia 2016; 117: 4458-63.
16	Use of hydroxyethyl starch in leukocytapheresis procedures does not increase renal toxicity.	Pagano Monica B; Harmon Charles; Cooling Laura; Connelly-Smith Laura; Mann Steven A; Pham Huy P; Marques Marisa B; Schlueter Annette J; Case Rosemary; King Karen E; Cataife Guido; Wu Yanyun; Wong Edward C C; Winters Jeffrey L	Transfusion 2016; 56: 2848-56.
17	Impact of perioperative administration of 6 % hydroxyethyl starch 130/0.4 on serum cystatin C-derived renal function after radical prostatectomy: a single-centre retrospective study.	Sudfeld Stefan; Leyh-Bannurah Sami R; Budaus Lars; Graefen Markus; Reese Philip C; von Breunig Franziska; Reuter Daniel A; Saugel Bernd	BMC anesthesiology 2016; 16: 69.
18	Effect of hydroxyethyl starch solution on incidence of acute kidney injury in patients suffering from cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.	Kieninger Martin; Unbekannt Daniel; Schneiker Andre; Sinner Barbara; Bele Sylvia; Prasser Christopher	Neurocritical care 2017; 26: 34-40.
19	Effect of hydroxyethyl starch on acute kidney injury after living donor hepatectomy.	Kim S-K; Choi S-S; Sim J-H; Baik J; Hwang S; Lee S-G; Kim Y-K	Transplantation proceedings 2016; 48: 102-6.
20	Investigation regarding the correlation between hydroxyethyl starch administration and acute kidney injury in critically ill patients.	Wang Zhengguang; Zhang Mucheng; Wang Jianlei; Fang Xiangqun; Zheng Shaopeng; Zhang Quchu	Chin Crit Care Med. 2015; 27: 338-42.

No.	タイトル	著者	雑誌名等
21	The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arterial blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial.	Kancir Anne Sophie Pinholt; Johansen Joergen Kuhlwein; Ekeloef Niels Peter; Pedersen Erling Bjerregaard	Anesthesia and analgesia 2015; 120: 608-18.
22	Long-term outcomes in patients with severe sepsis randomised to resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.42 or Ringer's acetate.	Perner Anders; Haase Nicolai; Winkel Per; Guttormsen Anne B; Tenhunen Jyrki; Klemenzson Gudmundur; Muller Rasmus G; Aneman Anders; Wetterslev Jorn	Intensive care medicine 2014; 40: 927-34.
23	Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial.	Bechir Markus; Puhan Milo A; Fasshauer Mario; Schuepbach Reto A; Stocker Reto; Neff Thomas A	Critical care 2013; 17: R299.
24	Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial.	Annane Djillali; Siami Shidasp; Jaber Samir; Martin Claude; Elatrous Souheil; Declere Adrien Descorps; Preiser Jean Charles; Outin Herve; Troche Gilles; Charpentier Claire; Trouillet Jean Louis; Kimmoun Antoine; Forceville Xavier; Darmon Michael; Lesur Olivier; Reignier Jean; Regnier Jean; Abroug Fekri; Berger Philippe; Clec'h Christophe; Cle'h Christophe; Cousson Joel; Thibault Laure; Chevret Sylvie	JAMA 2013; 310: 1809-17.
25	Bleeding and risk of death with hydroxyethyl starch in severe sepsis: post hoc analyses of a randomized clinical trial.	Haase Nicolai; Wetterslev Jorn; Winkel Per; Perner Anders	Intensive care medicine 2013; 39: 2126-34.
26	Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis.	Zhao Gang; Zhang Jun-Gang; Wu He-Shui; Tao Jin; Qin Qi; Deng Shi-Chang; Liu Yang; Liu Lin; Wang Bo; Tian Kui; Li Xiang; Zhu Shuai; Wang Chun-You	World journal of gastroenterology 2013; 19: 2044-52.

### 別添 3-3 重度の肝機能障害患者

No.	タイトル	著者	雑誌名等
1	Plasma expanders for people with cirrhosis and large ascites treated with abdominal paracentesis.	Simonetti Rosa G; Perricone Giovanni; Nikolova Dimitrinka; Bjelakovic Goran; Gluud Christian	Cochrane database of systematic reviews 2019; 6: CD004039.
2	Comparing the effects of hydroxyethyl starch and albumin in cirrhotic patients with tense ascites; a randomized clinical trial.	Abootalebi Alireza; Khazaei Sepideh; Minakari Mohammad; Nasr-Isfahani Mohammad; Esmailian Mehrdad; Heydari Farhad	Advanced journal of emergency medicine 2017; 1: e7.

### 別添 3-4 熱傷患者

No.	タイトル	著者	雑誌名等
1	Acute kidney injury in critically burned patients resuscitated with a protocol that includes low doses of Hydroxyethyl Starch.	Sanchez-Sanchez M; Garcia-de-Lorenzo A; Cachafeiro L; Herrero E; Asensio M J; Agrifoglio A; Flores E; Estebanez B; Extremera P; Iglesias C; Martinez J R	Annals of burns and fire disasters 2016; 29: 183-188.
2	Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial.	Bechir Markus; Puhani Milo A; Fasshauer Mario; Schuepbach Reto A; Stocker Reto; Neff Thomas A	Critical care 2013; 17: R299.

### 別添 3-5 臓器移植患者

No.	タイトル	著者	雑誌名等
1	Effects of hydroxyethyl starch and gelatin on the risk of acute kidney injury following orthotopic liver transplantation : a multicenter retrospective comparative clinical study.	Chen Yingqi; Ning Xinyu; Lu Haiyang; Zhu Sainan; Wu Anshi; Jiang Jia; Mu Shanshan; Wang Jing; Niu Xu; Li Shengnan; Hou Lingdi; Zhao Yanxing; Lv Wenfei; Shang Meixia; Yao Chen; Han Shujun; Chi Ping; Xue Fushan; Yue Yun	Open medicine 2021; 16: 322-331
2	Early post-operative acute kidney injury after cardiac transplantation: incidence and predictive factors.	Jahangirifard Alireza; Ahmadi Zargham Hossein; Khalili Nastaran; Naghashzadeh Farah; Afshar Ali; Amiri Arvin; Dalili Nooshin	Clinical transplantation 2021; 35: e14420.
3	Effects of perioperative fluid replacement therapy in lung transplant patients.	Bjorkbom Emil; Hammainen Pekka; Schramko Alexey	Experimental and clinical transplantation 2017; 1: 78-81.
4	Hydroxyethyl starch and acute kidney injury in orthotopic liver transplantation : a single-center retrospective review.	Hand William R; Whiteley Joseph R; Epperson Tom I; Tam Lauren; Crego Heather; Wolf Bethany; Chavin Kenneth D; Taber David J	Anesthesia and analgesia, 2015; 120: 619-626.
5	Acute kidney injury within 72 hours after lung transplantation : incidence and perioperative risk factors.	Ishikawa Seiji; Griesdale Donald E G; Lohser Jens	Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2014; 28: 931-5.

別添 4 公表文献の検索条件

別添 4-1 敗血症患者

<p>医中誌</p>	<p>#1 "Hydroxyethyl Starch Derivatives"/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hesperan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al [939 件]</p> <p>#2 RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際の研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際的臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or RCT/al [100,693 件]</p> <p>#3 RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較臨床試験/AL or 比較薬理試験/AL or 比較研究/AL or 比較臨床研究/AL or 比較薬理研究/AL or クロスオーバー研究/TH or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/AL or 交差試験/AL or 交差研究/AL or 交叉試験/AL or マッチドペア/al or 交叉研究/AL or COMPARAT/al or COMPARE/al or COMPARIS/al or "CROSS OVER"/AL or CROSSOVER/AL or CROSS-OVER/AL or "Matched Pair"/al or Matched-Pair/al [284,133 件]</p> <p>#4 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 2 相/AL or 第 II 相/AL or 第二相/AL or フェーズ 2/AL or Phase2/AL or "Phase 2"/AL or フェーズ II/AL or "フェーズ II"/AL or PhaseII/AL or "Phase II"/AL or 第 3 相/AL or 第 III 相/AL or 第三相/AL or フェーズ 3/AL or Phase3/AL or "Phase 3"/AL or フェーズ III/AL or "フェーズ III"/AL or PhaseIII/AL or "Phase III"/AL or 用量設定試験/al or 用量反応試験/al or 薬量設定試験/al or 薬量反応試験/al or 投与量設定試験/al or 投与量反応試験/al [20,447 件]</p> <p>#5 介入試験/al or 介入研究/al or 介入調査/al or 介入的試験/al or 介入的研究/al or 介入的調査/al or "intervention stud"/al or "interventional stud"/al or "intervention trial"/al or "interventional trial"/al or intervention-stud/al or interventional-stud/al or intervention-trial/al or interventional-trial/al [5,992 件]</p> <p>#6 コホート研究/TH or 症例対照研究/TH or コホート/al or コーホート/al or コウホート/al or Cohort/al or 症例対照/al or 症例-対照/al or 症例・対照/al or 症例コントロール/al or 患者対照/al or 患者-対照/al or 患者・対照/al or 患者コントロール/al or ケースコントロール/al or ケース-コントロール/al or ケース・コントロール/al or ケースベース/al or ケース-ベース/al or ケース・ベース/al or ケースリファレン/al or ケース-リファレン/al or ケース・リファレン/al or ケースレファレン/al or ケース-レファレン/al or ケース・レファレン/al or "Case Control"/al or Case-Control/al or "Case Base"/al or Case-Base/al or "Case Compar"/al or Case-Compar/al or "Case Referen"/al or Case-Referen/al [31,382 件]</p> <p>#7 観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察的試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査</p>
------------	---

/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的評価/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的評価/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al or retrospectiv/al [215,395 件]

#8 臨床試験/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or バリデーション/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 臨床薬理試験/al or 評価試験/AL or 確認試験/al or 検証試験/al or 妥当性試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 臨床薬理研究/al or 評価研究/AL or 確認研究/al or 検証研究/al or 妥当性研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or "clinical stud"/al or "Evaluation stud"/al or "Validation stud"/al or "mega stud"/al or "clinical trial"/al or "Evaluation trial"/al or "Validation trial"/al or "mega trial"/al [288,517 件]

#9 製造販売後調査/TH or 市販後/AL or 市販直後/AL or 販売後/AL or 販売直後/AL or 製造販売後/AL or (製造販売後調査/TH or 特別調査/AL) or 使用成績/AL or 利用成績/AL or 医薬品再評価/al or "Post Market"/AL or Post-Market/AL or PostMarket/AL or EPPV/AL or フェーズ 4/AL or フェーズ-4/AL or フェーズ IV/AL or PHASE4/AL or PHASE-4/AL or "PHASE 4"/AL or PHASE-IV/AL or fourth-PHASE/AL or "PHASE IV"/AL or "fourth PHASE"/AL or 第 IV 相/AL or 第 4 相/AL or 第四相/AL or 臨床第 4/AL or 臨床第 IV/AL or 臨床第四/AL [13,652 件]

#10 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9) [128 件]

#11 (#10) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022) [75 件]

#12 ((#11 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#11 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会) [51 件]

#13 敗血症/TH or 敗血症/AL or 敗血病/AL or 敗血性疾患/AL or 菌血症/AL or セプシス/AL or Sepsis/AL or Septic/AL or Sappremia/AL or septicemia/AL or ゼプシス/AL or bacteremia/al [57,975 件]

#14 #12 and #13 [1 件]

MEDLINE

- L1 3497 SEA HYDROXYETHYL STARCH DERIVATIVES+NT/CT
- L2 4797 SEA VOLUVEN? OR HES130? OR HES70? OR (HYDROXYETHYL OR HYDROXY(W)ETHYL)(W)STARCH? OR HES(2A)(130? OR 70?) OR SALINHES? OR HESPAN#
- L3 1671969 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR RCT
- L4 3260039 SEA COMPARATIVE STUDY/DT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL?/DT OR (CROSS-OVER STUDIES+NT OR MATCHED-PAIR ANALYSIS+NT)/CT OR (COMPARATIVE? OR COMPARE? OR COMPARIS? OR CONTROLLED OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR MATCH?(W)PAIR)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR DRUG? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
- L5 242122 SEA (CLINICAL TRIAL, PHASE II OR CLINICAL TRIAL, PHASE III OR CLINICAL TRIAL, PHASE IV)/DT OR PHASE(1A)(1 OR I OR 1ST OR FIRST OR 2 OR II OR 2ND OR SECOND OR 3 OR III OR 3RD OR THIRD OR 4 OR IV OR FOURTH OR 4TH)
- L6 13341 SEA PHASE1 OR PHASEI OR PHASE2 OR PHASEII OR PHASE3 OR PHASEIII OR PHASE4 OR PHASEIV OR POSTMARKET? OR POST(1W)MARKET?
- L7 107504 SEA INTERVENTION?(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?)
- L8 2962998 SEA (COHORT STUDIES+NT OR CASE-CONTROL STUDIES+NT)/CT OR COHORT? OR CASE(1W)(CONTROL? OR BASE? OR COMPAR? OR REFER?)
- L9 2841736 SEA OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
- L10 1486916 SEA (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT
- L11 2417283 SEA (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL?
- L12 696 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10) AND (20130601-20220617/ED OR 20130601-20220617/UP) AND 2013-2022/PY
- L13 437 SEA (L12/HUMAN OR (L12 NOT ANIMALS/CT)) NOT REVIEW/DT AND ARTICLE/DT
- L14 136137 SEA SEPSIS+NT/CT
- L15 230358 SEA SEPSIS? OR SEPTIC? OR SAPREMIA? OR SEPTICEMIA? OR BACTEREMIA? OR BACTEREAEMIA? OR BACILLAEMIA? OR BACILLEMIA?
- L16 2339 SEA SEPSIS+NT/CT(L)CI/CT
- L17 249194 SEA (L14 OR L15) NOT L16
- L18 60 SEA L13 AND L17
- D L18 ALL 1-60

別添 4-2 重症患者

医中誌	<p>#1 "Hydroxyethyl Starch Derivatives"/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al [939 件]</p> <p>#2 RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際の研究/al or 実践の試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or RCT/al [100,693 件]</p> <p>#3 RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較臨床試験/AL or 比較薬理試験/AL or 比較研究/AL or 比較臨床研究/AL or 比較薬理研究/AL or クロスオーバー研究/TH or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/AL or 交差試験/AL or 交差研究/AL or 交叉試験/AL or マッチドペア/al or 交叉研究/AL or COMPARAT/al or COMPARE/al or COMPARIS/al or "CROSS OVER"/AL or CROSSOVER/AL or CROSS-OVER/AL or "Matched Pair"/al or Matched-Pair/al [284,133 件]</p> <p>#4 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 2 相/AL or 第 II 相/AL or 第二相/AL or フェーズ 2/AL or Phase2/AL or "Phase 2"/AL or フェーズ II/AL or "フェーズ II"/AL or PhaseII/AL or "Phase II"/AL or 第 3 相/AL or 第 III 相/AL or 第三相/AL or フェーズ 3/AL or Phase3/AL or "Phase 3"/AL or フェーズ III/AL or "フェーズ III"/AL or PhaseIII/AL or "Phase III"/AL or 用量設定試験/al or 用量反応試験/al or 薬量設定試験/al or 薬量反応試験/al or 投与量設定試験/al or 投与量反応試験/al [20,447 件]</p> <p>#5 介入試験/al or 介入研究/al or 介入調査/al or 介入的試験/al or 介入的研究/al or 介入的調査/al or "intervention stud"/al or "interventional stud"/al or "intervention trial"/al or "interventional trial"/al or intervention-stud/al or interventional-stud/al or intervention-trial/al or interventional-trial/al [5,992 件]</p> <p>#6 コホート研究/TH or 症例対照研究/TH or コホート/al or コーホート/al or コウホート/al or Cohort/al or 症例対照/al or 症例-対照/al or 症例・対照/al or 症例コントロール/al or 患者対照/al or 患者-対照/al or 患者・対照/al or 患者コントロール/al or ケースコントロール/al or ケース-コントロール/al or ケース・コントロール/al or ケースベース/al or ケース-ベース/al or ケース・ベース/al or ケースリファレン/al or ケース-リファレン/al or ケース・リファレン/al or ケースレファレン/al or ケース-レファレン/al or ケース・レファレン/al or "Case Control"/al or Case-Control/al or "Case Base"/al or Case-Base/al or "Case Compar"/al or Case-Compar/al or "Case Referen"/al or Case-Referen/al [31,382 件]</p> <p>#7 観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察的試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al</p>
-----	--

	<p>or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的评价/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的評価/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al or retrospectiv/al [215,395 件]</p> <p>#8 臨床試験/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or バリデーション/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 臨床薬理試験/al or 評価試験/AL or 確認試験/al or 検証試験/al or 妥当性試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 臨床薬理研究/al or 評価研究/AL or 確認研究/al or 検証研究/al or 妥当性研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or "clinical stud"/al or "Evaluation stud"/al or "Validation stud"/al or "mega stud"/al or "clinical trial"/al or "Evaluation trial"/al or "Validation trial"/al or "mega trial"/al [288,517 件]</p> <p>#9 製造販売後調査/TH or 市販後/AL or 市販直後/AL or 販売後/AL or 販売直後/AL or 製造販売後/AL or (製造販売後調査/TH or 特別調査/AL) or 使用成績/AL or 利用成績/AL or 医薬品再評価/al or "Post Market"/AL or Post-Market/AL or PostMarket/AL or EPPV/AL or フェーズ 4/AL or フェーズ-4/AL or フェーズ IV/AL or PHASE4/AL or PHASE-4/AL or "PHASE 4"/AL or PHASE-IV/AL or fourth-PHASE/AL or "PHASE IV"/AL or "fourth PHASE"/AL or 第 IV 相/AL or 第 4 相/AL or 第四相/AL or 臨床第 4/AL or 臨床第 IV/AL or 臨床第四/AL [13,652 件]</p> <p>#10 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9) [128 件]</p> <p>#11 (#10) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022) [75 件]</p> <p>#12 ((#11 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#11 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会) [51 件]</p> <p>#13 (重症/al not 重症度/al) or 重度/al or 重篤/al or severe/al or life-threaten/al or "life threaten"/al or "critically ill"/al or critically-ill/al [221,973 件]</p> <p>#14 #12 and #13 [1 件]</p>
--	---

MEDLINE

- L1 3497 SEA HYDROXYETHYL STARCH DERIVATIVES+NT/CT
- L2 4797 SEA VOLUVEN? OR HES130? OR HES70? OR (HYDROXYETHYL OR HYDROXY(W)ETHYL)(W)STARCH? OR HES(2A)(130? OR 70?) OR SALINHES? OR HESPAN#
- L3 1671969 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR RCT
- L4 3260039 SEA COMPARATIVE STUDY/DT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL?/DT OR (CROSS-OVER STUDIES+NT OR MATCHED-PAIR ANALYSIS+NT)/CT OR (COMPARATIVE? OR COMPARE? OR COMPARIS? OR CONTROLLED OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR MATCH?(W)PAIR)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR DRUG? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
- L5 242122 SEA (CLINICAL TRIAL, PHASE II OR CLINICAL TRIAL, PHASE III OR CLINICAL TRIAL, PHASE IV)/DT OR PHASE(1A)(1 OR I OR 1ST OR FIRST OR 2 OR II OR 2ND OR SECOND OR 3 OR III OR 3RD OR THIRD OR 4 OR IV OR FOURTH OR 4TH)
- L6 13341 SEA PHASE1 OR PHASEI OR PHASE2 OR PHASEII OR PHASE3 OR PHASEIII OR PHASE4 OR PHASEIV OR POSTMARKET? OR POST(1W)MARKET?
- L7 107504 SEA INTERVENTION?(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?)
- L8 2962998 SEA (COHORT STUDIES+NT OR CASE-CONTROL STUDIES+NT)/CT OR COHORT? OR CASE(1W)(CONTROL? OR BASE? OR COMPAR? OR REFER?)
- L9 2841736 SEA OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
- L10 1486916 SEA (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT
- L11 2417283 SEA (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL?
- L12 696 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10) AND (20130601-20220617/ED OR 20130601-20220617/UP) AND 2013-2022/PY
- L13 437 SEA (L12/HUMAN OR (L12 NOT ANIMALS/CT)) NOT REVIEW/DT AND ARTICLE/DT
- L14 1342128 SEA SEVERE? OR LIFE(W)THREATEN? OR CRITICAL?(W)ILL
- L15 107 SEA L13 AND L14
- L16 79 SEA L15 AND (L1/MAJ OR L2/TI OR L14/TI)
- D L16 ALL 1-79

別添 4-3 重度の肝機能障害患者

医中誌	<p>#1 "Hydroxyethyl Starch Derivatives"/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al [939 件]</p> <p>#2 RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際的研究/al or 実践の試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or RCT/al [100,693 件]</p> <p>#3 RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較臨床試験/AL or 比較薬理試験/AL or 比較研究/AL or 比較臨床研究/AL or 比較薬理研究/AL or クロスオーバー研究/TH or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/AL or 交差試験/AL or 交差研究/AL or 交叉試験/AL or マッチドペア/al or 交叉研究/AL or COMPARAT/al or COMPARE/al or COMPARIS/al or "CROSS OVER"/AL or CROSSOVER/AL or CROSS-OVER/AL or "Matched Pair"/al or Matched-Pair/al [284,133 件]</p> <p>#4 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 2 相/AL or 第 II 相/AL or 第二相/AL or フェーズ 2/AL or Phase2/AL or "Phase 2"/AL or フェーズ II/AL or "フェーズ II"/AL or PhaseII/AL or "Phase II"/AL or 第 3 相/AL or 第 III 相/AL or 第三相/AL or フェーズ 3/AL or Phase3/AL or "Phase 3"/AL or フェーズ III/AL or "フェーズ III"/AL or PhaseIII/AL or "Phase III"/AL or 用量設定試験/al or 用量反応試験/al or 薬量設定試験/al or 薬量反応試験/al or 投与量設定試験/al or 投与量反応試験/al [20,447 件]</p> <p>#5 介入試験/al or 介入研究/al or 介入調査/al or 介入の試験/al or 介入の研究/al or 介入の調査/al or "intervention stud"/al or "interventional stud"/al or "intervention trial"/al or "interventional trial"/al or intervention-stud/al or interventional-stud/al or intervention-trial/al or interventional-trial/al [5,992 件]</p> <p>#6 コホート研究/TH or 症例対照研究/TH or コホート/al or コーホート/al or コウホート/al or Cohort/al or 症例対照/al or 症例-対照/al or 症例・対照/al or 症例コントロール/al or 患者対照/al or 患者-対照/al or 患者・対照/al or 患者コントロール/al or ケースコントロール/al or ケース-コントロール/al or ケース・コントロール/al or ケースベース/al or ケース-ベース/al or ケース・ベース/al or ケースリファレン/al or ケース-リファレン/al or ケース・リファレン/al or ケースレファレン/al or ケース-レファレン/al or ケース・レファレン/al or "Case Control"/al or Case-Control/al or "Case Base"/al or Case-Base/al or "Case Compar"/al or Case-Compar/al or "Case Referen"/al or Case-Referen/al [31,382 件]</p> <p>#7 観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察の試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al</p>
-----	--

	<p>or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的评价/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的评价/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al or retrospectiv/al [215,395 件]</p> <p>#8 臨床試験/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or バリデーション/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 臨床薬理試験/al or 評価試験/AL or 確認試験/al or 検証試験/al or 妥当性試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 臨床薬理研究/al or 評価研究/AL or 確認研究/al or 検証研究/al or 妥当性研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or "clinical stud"/al or "Evaluation stud"/al or "Validation stud"/al or "mega stud"/al or "clinical trial"/al or "Evaluation trial"/al or "Validation trial"/al or "mega trial"/al [288,517 件]</p> <p>#9 製造販売後調査/TH or 市販後/AL or 市販直後/AL or 販売後/AL or 販売直後/AL or 製造販売後/AL or (製造販売後調査/TH or 特別調査/AL) or 使用成績/AL or 利用成績/AL or 医薬品再評価/al or "Post Market"/AL or Post-Market/AL or PostMarket/AL or EPPV/AL or フェーズ 4/AL or フェーズ-4/AL or フェーズ IV/AL or PHASE4/AL or PHASE-4/AL or "PHASE 4"/AL or PHASE-IV/AL or fourth-PHASE/AL or "PHASE IV"/AL or "fourth PHASE"/AL or 第 IV 相/AL or 第 4 相/AL or 第四相/AL or 臨床第 4/AL or 臨床第 IV/AL or 臨床第四/AL [13,652 件]</p> <p>#10 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9) [128 件]</p> <p>#11 (#10) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022) [75 件]</p> <p>#12 ((#11 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#11 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会) [51 件]</p> <p>#13 肝臓疾患/TH or 肝疾患/AL or 肝障害/AL or 肝機能障害/AL or 肝腫瘍性疾患/AL or 肝臓疾患/AL or 肝臓病/AL or 肝病変/AL or 肝分葉異常/AL or 肝葉萎縮/AL or 障害肝/AL or 肝右葉低形成/AL or 肝機能低下/AL or 肝臓機能低下/AL or 肝臓機能障害/AL or 肝臓障害/AL or 肝機能異常/AL or 肝傷害/AL or 肝臓傷害/AL or 肝機能傷害/AL or 肝臓機能傷害/AL or "liver DISEASE"/al or "liver Disorder"/al or "liver failure"/al or "liver dysfunction"/al or "liver insufficien"/al [432,682 件]</p> <p>#14 #12 and #13 [2 件]</p>
MEDLINE	<p>L1 3497 SEA HYDROXYETHYL STARCH DERIVATIVES+NT/CT</p> <p>L2 4797 SEA VOLUVEN? OR HES130? OR HES70? OR (HYDROXYETHYL OR HYDROXY(W)ETHYL)(W)STARCH? OR HES(2A)(130? OR 70?) OR SALINHES? OR HESPAN#</p>

L3 1671969 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR RCT

L4 3260039 SEA COMPARATIVE STUDY/DT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL?/DT OR (CROSS-OVER STUDIES+NT OR MATCHED-PAIR ANALYSIS+NT)/CT OR (COMPARATIVE? OR COMPARE? OR COMPARIS? OR CONTROLLED OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR MATCH?(W)PAIR)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR DRUG? OR EVALUAT? OR ANALYS?)

L5 242122 SEA (CLINICAL TRIAL, PHASE II OR CLINICAL TRIAL, PHASE III OR CLINICAL TRIAL, PHASE IV)/DT OR PHASE(1A)(1 OR I OR 1ST OR FIRST OR 2 OR II OR 2ND OR SECOND OR 3 OR III OR 3RD OR THIRD OR 4 OR IV OR FOURTH OR 4TH)

L6 13341 SEA PHASE1 OR PHASEI OR PHASE2 OR PHASEII OR PHASE3 OR PHASEIII OR PHASE4 OR PHASEIV OR POSTMARKET? OR POST(1W)MARKET?

L7 107504 SEA INTERVENTION?(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?)

L8 2962998 SEA (COHORT STUDIES+NT OR CASE-CONTROL STUDIES+NT)/CT OR COHORT? OR CASE(1W)(CONTROL? OR BASE? OR COMPAR? OR REFER?)

L9 2841736 SEA OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)

L10 1486916 SEA (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT

L11 2417283 SEA (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL?

L12 696 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10) AND (20130601-20220617/ED OR 20130601-20220617/UP) AND 2013-2022/PY

L13 437 SEA (L12/HUMAN OR (L12 NOT ANIMALS/CT)) NOT REVIEW/DT AND ARTICLE/DT

L14 604426 SEA LIVER DISEASES+NT/CT

L15 344931 SEA (LIVER OR HEPAT?)(2A)(FAILUR? OR INSUFFICIEN? OR DISEASE? OR DYSFUNCT? OR FUNCT? OR ABNORMAL? OR DISORDER OR INJ?)

L16 23 SEA L13 AND (L14 OR L15)

L17 20475 SEA LIVER DISEASES+NT/CT(L)CI/CT

L18 23 SEA L16 NOT L17

D L18 ALL 1-23

別添 4-4 重度の凝固障害患者

医中誌	<p>#1 "Hydroxyethyl Starch Derivatives"/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al [939 件]</p> <p>#2 RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際的研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or RCT/al [100,693 件]</p> <p>#3 RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較臨床試験/AL or 比較薬理試験/AL or 比較研究/AL or 比較臨床研究/AL or 比較薬理研究/AL or クロスオーバー研究/TH or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/AL or 交差試験/AL or 交差研究/AL or 交叉試験/AL or マッチドペア/al or 交叉研究/AL or COMPARAT/al or COMPARE/al or COMPARIS/al or "CROSS OVER"/AL or CROSSOVER/AL or CROSS-OVER/AL or "Matched Pair"/al or Matched-Pair/al [284,133 件]</p> <p>#4 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 2 相/AL or 第 II 相/AL or 第二相/AL or フェーズ 2/AL or Phase2/AL or "Phase 2"/AL or フェーズ II/AL or "フェーズ II"/AL or PhaseII/AL or "Phase II"/AL or 第 3 相/AL or 第 III 相/AL or 第三相/AL or フェーズ 3/AL or Phase3/AL or "Phase 3"/AL or フェーズ III/AL or "フェーズ III"/AL or PhaseIII/AL or "Phase III"/AL or 用量設定試験/al or 用量反応試験/al or 薬量設定試験/al or 薬量反応試験/al or 投与量設定試験/al or 投与量反応試験/al [20,447 件]</p> <p>#5 介入試験/al or 介入研究/al or 介入調査/al or 介入的試験/al or 介入的研究/al or 介入的調査/al or "intervention stud"/al or "interventional stud"/al or "intervention trial"/al or "interventional trial"/al or intervention-stud/al or interventional-stud/al or intervention-trial/al or interventional-trial/al [5,992 件]</p> <p>#6 コホート研究/TH or 症例対照研究/TH or コホート/al or コーホート/al or コウホート/al or Cohort/al or 症例対照/al or 症例-対照/al or 症例・対照/al or 症例コントロール/al or 患者対照/al or 患者-対照/al or 患者・対照/al or 患者コントロール/al or ケースコントロール/al or ケース-コントロール/al or ケース・コントロール/al or ケースベース/al or ケース-ベース/al or ケース・ベース/al or ケースリファレン/al or ケース-リファレン/al or ケース・リファレン/al or ケースレファレン/al or ケース-レファレン/al or ケース・レファレン/al or "Case Control"/al or Case-Control/al or "Case Base"/al or Case-Base/al or "Case Compar"/al or Case-Compar/al or "Case Referen"/al or Case-Referen/al [31,382 件]</p> <p>#7 観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察的試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究</p>
-----	---

/al or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的評価/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的評価/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al or retrospectiv/al [215,395 件]

#8 臨床試験/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or バリデーション/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 臨床薬理試験/al or 評価試験/AL or 確認試験/al or 検証試験/al or 妥当性試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 臨床薬理研究/al or 評価研究/AL or 確認研究/al or 検証研究/al or 妥当性研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or "clinical stud"/al or "Evaluation stud"/al or "Validation stud"/al or "mega stud"/al or "clinical trial"/al or "Evaluation trial"/al or "Validation trial"/al or "mega trial"/al [288,517 件]

#9 製造販売後調査/TH or 市販後/AL or 市販直後/AL or 販売後/AL or 販売直後/AL or 製造販売後/AL or (製造販売後調査/TH or 特別調査/AL) or 使用成績/AL or 利用成績/AL or 医薬品再評価/al or "Post Market"/AL or Post-Market/AL or PostMarket/AL or EPPV/AL or フェーズ 4/AL or フェーズ-4/AL or フェーズ IV/AL or PHASE4/AL or PHASE-4/AL or "PHASE 4"/AL or PHASE-IV/AL or fourth-PHASE/AL or "PHASE IV"/AL or "fourth PHASE"/AL or 第 IV 相/AL or 第 4 相/AL or 第四相/AL or 臨床第 4/AL or 臨床第 IV/AL or 臨床第四/AL [13,652 件]

#10 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9) [128 件]

#11 (#10) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022) [75 件]

#12 ((#11 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#11 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会) [51 件]

#13 血液凝固異常/TH or 凝固障害/al or 凝固因子障害/al or 凝固異常/al or 凝固因子異常/al or "Blood Coagulation Disorder"/al or "Blood Coagulation Factor Disorder"/AL or Coagulopathy/al [62,259 件]

#14 #12 and #13 [3 件]

	L1 3497 SEA HYDROXYETHYL STARCH DERIVATIVES+NT/CT
	L2 4797 SEA VOLUVEN? OR HES130? OR HES70? OR (HYDROXYETHYL OR HYDROXY(W)ETHYL)(W)STARCH? OR HES(2A)(130? OR 70?) OR SALINHES? OR HESPAN#
	L3 1671969 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR RCT
	L4 3260039 SEA COMPARATIVE STUDY/DT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL?/DT OR (CROSS-OVER STUDIES+NT OR MATCHED-PAIR ANALYSIS+NT)/CT OR (COMPARATIVE? OR COMPARE? OR COMPARIS? OR CONTROLLED OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR MATCH?(W)PAIR)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR DRUG? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
	L5 242122 SEA (CLINICAL TRIAL, PHASE II OR CLINICAL TRIAL, PHASE III OR CLINICAL TRIAL, PHASE IV)/DT OR PHASE(1A)(1 OR I OR 1ST OR FIRST OR 2 OR II OR 2ND OR SECOND OR 3 OR III OR 3RD OR THIRD OR 4 OR IV OR FOURTH OR 4TH)
	L6 13341 SEA PHASE1 OR PHASEI OR PHASE2 OR PHASEII OR PHASE3 OR PHASEIII OR PHASE4 OR PHASEIV OR POSTMARKET? OR POST(1W)MARKET?
	L7 107504 SEA INTERVENTION?(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?)
MEDLINE	L8 2962998 SEA (COHORT STUDIES+NT OR CASE-CONTROL STUDIES+NT)/CT OR COHORT? OR CASE(1W)(CONTROL? OR BASE? OR COMPAR? OR REFER?)
	L9 2841736 SEA OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
	L10 1486916 SEA (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT
	L11 2417283 SEA (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL?
	L12 696 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10) AND (20130601-20220617/ED OR 20130601-20220617/UP) AND 2013-2022/PY
	L13 437 SEA (L12/HUMAN OR (L12 NOT ANIMALS/CT)) NOT REVIEW/DT AND ARTICLE/DT
	L14 102949 SEA BLOOD COAGULATION DISORDERS+NT/CT
	L15 36018 SEA COAGULAT?(2A)(DISORDER? OR DEFICIEN?) OR COAGULOPATH?
	L16 19 SEA L13 AND (L14 OR L15)
	D L16 ALL 1-19

別添 4-5 熱傷患者

医中誌	<p>#1 "Hydroxyethyl Starch Derivatives"/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al [939 件]</p> <p>#2 RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際の研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or RCT/al [100,693 件]</p> <p>#3 RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較臨床試験/AL or 比較薬理試験/AL or 比較研究/AL or 比較臨床研究/AL or 比較薬理研究/AL or クロスオーバー研究/TH or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/AL or 交差試験/AL or 交差研究/AL or 交叉試験/AL or マッチドペア/al or 交叉研究/AL or COMPARAT/al or COMPARE/al or COMPARIS/al or "CROSS OVER"/AL or CROSSOVER/AL or CROSS-OVER/AL or "Matched Pair"/al or Matched-Pair/al [284,133 件]</p> <p>#4 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 2 相/AL or 第 II 相/AL or 第二相/AL or フェーズ 2/AL or Phase2/AL or "Phase 2"/AL or フェーズ II/AL or "フェーズ II"/AL or PhaseII/AL or "Phase II"/AL or 第 3 相/AL or 第 III 相/AL or 第三相/AL or フェーズ 3/AL or Phase3/AL or "Phase 3"/AL or フェーズ III/AL or "フェーズ III"/AL or PhaseIII/AL or "Phase III"/AL or 用量設定試験/al or 用量反応試験/al or 薬量設定試験/al or 薬量反応試験/al or 投与量設定試験/al or 投与量反応試験/al [20,447 件]</p> <p>#5 介入試験/al or 介入研究/al or 介入調査/al or 介入的試験/al or 介入的研究/al or 介入的調査/al or "intervention stud"/al or "interventional stud"/al or "intervention trial"/al or "interventional trial"/al or intervention-stud/al or interventional-stud/al or intervention-trial/al or interventional-trial/al [5,992 件]</p> <p>#6 コホート研究/TH or 症例対照研究/TH or コホート/al or コーホート/al or コウホート/al or Cohort/al or 症例対照/al or 症例-対照/al or 症例・対照/al or 症例コントロール/al or 患者対照/al or 患者-対照/al or 患者・対照/al or 患者コントロール/al or ケースコントロール/al or ケース-コントロール/al or ケースベース/al or ケース-ベース/al or ケース・ベース/al or ケースリファレン/al or ケース-リファレン/al or ケース・リファレン/al or ケースレファレン/al or ケース-レファレン/al or ケース・レファレン/al or "Case Control"/al or Case-Control/al or "Case Base"/al or Case-Base/al or "Case Compar"/al or Case-Compar/al or "Case Referen"/al or Case-Referen/al [31,382 件]</p> <p>#7 観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察的試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究</p>
-----	---

/al or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的評価/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的評価/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al or retrospectiv/al [215,395 件]

#8 臨床試験/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or バリデーション/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 臨床薬理試験/al or 評価試験/AL or 確認試験/al or 検証試験/al or 妥当性試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 臨床薬理研究/al or 評価研究/AL or 確認研究/al or 検証研究/al or 妥当性研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or "clinical stud"/al or "Evaluation stud"/al or "Validation stud"/al or "mega stud"/al or "clinical trial"/al or "Evaluation trial"/al or "Validation trial"/al or "mega trial"/al [288,517 件]

#9 製造販売後調査/TH or 市販後/AL or 市販直後/AL or 販売後/AL or 販売直後/AL or 製造販売後/AL or (製造販売後調査/TH or 特別調査/AL) or 使用成績/AL or 利用成績/AL or 医薬品再評価/al or "Post Market"/AL or Post-Market/AL or PostMarket/AL or EPPV/AL or フェーズ 4/AL or フェーズ-4/AL or フェーズ IV/AL or PHASE4/AL or PHASE-4/AL or "PHASE 4"/AL or PHASE-IV/AL or fourth-PHASE/AL or "PHASE IV"/AL or "fourth PHASE"/AL or 第 IV 相/AL or 第 4 相/AL or 第四相/AL or 臨床第 4/AL or 臨床第 IV/AL or 臨床第四/AL [13,652 件]

#10 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9) [128 件]

#11 (#10) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022) [75 件]

#12 ((#11 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#11 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会) [51 件]

#13 熱傷/TH or 熱傷/AL or やけど/AL or 温熱性外傷/AL or 温熱性損傷/AL or 熱損傷/AL or 熱焼創/AL or BURN/ta [29,783 件]

#14 #12 and #13 [0 件]

	L1 3497 SEA HYDROXYETHYL STARCH DERIVATIVES+NT/CT
	L2 4797 SEA VOLUVEN? OR HES130? OR HES70? OR (HYDROXYETHYL OR HYDROXY(W)ETHYL)(W)STARCH? OR HES(2A)(130? OR 70?) OR SALINHES? OR HESPAN#
	L3 1671969 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR RCT
	L4 3260039 SEA COMPARATIVE STUDY/DT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL?/DT OR (CROSS-OVER STUDIES+NT OR MATCHED-PAIR ANALYSIS+NT)/CT OR (COMPARATIVE? OR COMPARE? OR COMPARIS? OR CONTROLLED OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR MATCH?(W)PAIR)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR DRUG? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
	L5 242122 SEA (CLINICAL TRIAL, PHASE II OR CLINICAL TRIAL, PHASE III OR CLINICAL TRIAL, PHASE IV)/DT OR PHASE(1A)(1 OR I OR 1ST OR FIRST OR 2 OR II OR 2ND OR SECOND OR 3 OR III OR 3RD OR THIRD OR 4 OR IV OR FOURTH OR 4TH)
	L6 13341 SEA PHASE1 OR PHASEI OR PHASE2 OR PHASEII OR PHASE3 OR PHASEIII OR PHASE4 OR PHASEIV OR POSTMARKET? OR POST(1W)MARKET?
	L7 107504 SEA INTERVENTION?(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?)
MEDLINE	L8 2962998 SEA (COHORT STUDIES+NT OR CASE-CONTROL STUDIES+NT)/CT OR COHORT? OR CASE(1W)(CONTROL? OR BASE? OR COMPAR? OR REFER?)
	L9 2841736 SEA OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
	L10 1486916 SEA (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT
	L11 2417283 SEA (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL?
	L12 696 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10) AND (20130601-20220617/ED OR 20130601-20220617/UP) AND 2013-2022/PY
	L13 437 SEA (L12/HUMAN OR (L12 NOT ANIMALS/CT)) NOT REVIEW/DT AND ARTICLE/DT
	L14 60940 SEA BURNS+NT/CT
	L15 139471 SEA BURN? OR (HEAT OR THERM?)(1A)(INJUR? OR TRAUMA) OR SCALD?
	L16 7 SEA L13 AND (L14 OR L15)
	D L16 ALL 1-7

別添 4-6 脱水患者

医中誌	<p>#1 "Hydroxyethyl Starch Derivatives"/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al [939 件]</p> <p>#2 RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際的研究/al or 実践の試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or RCT/al [100,693 件]</p> <p>#3 RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較臨床試験/AL or 比較薬理試験/AL or 比較研究/AL or 比較臨床研究/AL or 比較薬理研究/AL or クロスオーバー研究/TH or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/AL or 交差試験/AL or 交差研究/AL or 交叉試験/AL or マッチドペア/al or 交叉研究/AL or COMPARAT/al or COMPARE/al or COMPARIS/al or "CROSS OVER"/AL or CROSSOVER/AL or CROSS-OVER/AL or "Matched Pair"/al or Matched-Pair/al [284,133 件]</p> <p>#4 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 2 相/AL or 第 II 相/AL or 第二相/AL or フェーズ 2/AL or Phase2/AL or "Phase 2"/AL or フェーズ II/AL or "フェーズ II"/AL or PhaseII/AL or "Phase II"/AL or 第 3 相/AL or 第 III 相/AL or 第三相/AL or フェーズ 3/AL or Phase3/AL or "Phase 3"/AL or フェーズ III/AL or "フェーズ III"/AL or PhaseIII/AL or "Phase III"/AL or 用量設定試験/al or 用量反応試験/al or 薬量設定試験/al or 薬量反応試験/al or 投与量設定試験/al or 投与量反応試験/al [20,447 件]</p> <p>#5 介入試験/al or 介入研究/al or 介入調査/al or 介入の試験/al or 介入の研究/al or 介入の調査/al or "intervention stud"/al or "interventional stud"/al or "intervention trial"/al or "interventional trial"/al or intervention-stud/al or interventional-stud/al or intervention-trial/al or interventional-trial/al [5,992 件]</p> <p>#6 コホート研究/TH or 症例対照研究/TH or コホート/al or コーホート/al or コウホート/al or Cohort/al or 症例対照/al or 症例-対照/al or 症例・対照/al or 症例コントロール/al or 患者対照/al or 患者-対照/al or 患者・対照/al or 患者コントロール/al or ケースコントロール/al or ケース-コントロール/al or ケース・コントロール/al or ケースベース/al or ケース-ベース/al or ケース・ベース/al or ケースリファレン/al or ケース-リファレン/al or ケース・リファレン/al or ケースレファレン/al or ケース-レファレン/al or ケース・レファレン/al or "Case Control"/al or Case-Control/al or "Case Base"/al or Case-Base/al or "Case Compar"/al or Case-Compar/al or "Case Referen"/al or Case-Referen/al [31,382 件]</p> <p>#7 観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察の試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al</p>
-----	--

or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的评价/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的评价/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al or retrospectiv/al [215,395 件]

#8 臨床試験/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or バリデーション/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 臨床薬理試験/al or 評価試験/AL or 確認試験/al or 検証試験/al or 妥当性試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 臨床薬理研究/al or 評価研究/AL or 確認研究/al or 検証研究/al or 妥当性研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or "clinical stud"/al or "Evaluation stud"/al or "Validation stud"/al or "mega stud"/al or "clinical trial"/al or "Evaluation trial"/al or "Validation trial"/al or "mega trial"/al [288,517 件]

#9 製造販売後調査/TH or 市販後/AL or 市販直後/AL or 販売後/AL or 販売直後/AL or 製造販売後/AL or (製造販売後調査/TH or 特別調査/AL) or 使用成績/AL or 利用成績/AL or 医薬品再評価/al or "Post Market"/AL or Post-Market/AL or PostMarket/AL or EPPV/AL or フェーズ 4/AL or フェーズ-4/AL or フェーズ IV/AL or PHASE4/AL or PHASE-4/AL or "PHASE 4"/AL or PHASE-IV/AL or fourth-PHASE/AL or "PHASE IV"/AL or "fourth PHASE"/AL or 第 IV 相/AL or 第 4 相/AL or 第四相/AL or 臨床第 4/AL or 臨床第 IV/AL or 臨床第四/AL [13,652 件]

#10 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9) [128 件]

#11 (#10) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022) [75 件]

#12 ((#11 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#11 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会) [51 件]

#13 脱水症/TH or 脱水/AL or 水欠症/AL or DEHYDRAT/al or Anhydrat/al [20,724 件]

#14 #12 and #13 [0 件]

	L1 3497 SEA HYDROXYETHYL STARCH DERIVATIVES+NT/CT
	L2 4797 SEA VOLUVEN? OR HES130? OR HES70? OR (HYDROXYETHYL OR HYDROXY(W)ETHYL)(W)STARCH? OR HES(2A)(130? OR 70?) OR SALINHES? OR HESPAN#
	L3 1671969 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NTOR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR RCT
	L4 3260039 SEA COMPARATIVE STUDY/DT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL?/DT OR (CROSS-OVER STUDIES+NT OR MATCHED-PAIR ANALYSIS+NT)/CT OR (COMPARATIVE? OR COMPARE? OR COMPARIS? OR CONTROLLED OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR MATCH?(W)PAIR)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR DRUG? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
	L5 242122 SEA (CLINICAL TRIAL, PHASE II OR CLINICAL TRIAL, PHASE III OR CLINICAL TRIAL, PHASE IV)/DT OR PHASE(1A)(1 OR I OR 1ST OR FIRST OR 2 OR II OR 2ND OR SECOND OR 3 OR III OR 3RD OR THIRD OR 4 OR IV OR FOURTH OR 4TH)
	L6 13341 SEA PHASE1 OR PHASEI OR PHASE2 OR PHASEII OR PHASE3 OR PHASEIII OR PHASE4 OR PHASEIV OR POSTMARKET? OR POST(1W)MARKET?
	L7 107504 SEA INTERVENTION?(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?)
MEDLINE	L8 2962998 SEA (COHORT STUDIES+NT OR CASE-CONTROL STUDIES+NT)/CT OR COHORT? OR CASE(1W)(CONTROL? OR BASE? OR COMPAR? OR REFER?)
	L9 2841736 SEA OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
	L10 1486916 SEA (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT
	L11 2417283 SEA (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL?
	L12 696 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10) AND (20130601-20220617/ED OR 20130601-20220617/UP) AND 2013-2022/PY
	L13 437 SEA (L12/HUMAN OR (L12 NOT ANIMALS/CT)) NOT REVIEW/DT AND ARTICLE/DT
	L14 14243 SEA DEHYDRATION+NT/CT
	L15 55931 SEA DEHYDRAT? OR ANHYDRAT?
	L16 6 SEA L13 AND (L14 OR L15)
	D L16 ALL 1-6

別添 4-7 臓器移植患者

医中誌	<p>#1 "Hydroxyethyl Starch Derivatives"/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al [939 件]</p> <p>#2 RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際の研究/al or 実践の試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践の臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or RCT/al [100,693 件]</p> <p>#3 RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較臨床試験/AL or 比較薬理試験/AL or 比較研究/AL or 比較臨床研究/AL or 比較薬理研究/AL or クロスオーバー研究/TH or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/AL or 交差試験/AL or 交差研究/AL or 交叉試験/AL or マッチドペア/al or 交叉研究/AL or COMPARAT/al or COMPARE/al or COMPARIS/al or "CROSS OVER"/AL or CROSSOVER/AL or CROSS-OVER/AL or "Matched Pair"/al or Matched-Pair/al [284,133 件]</p> <p>#4 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 2 相/AL or 第 II 相/AL or 第二相/AL or フェーズ 2/AL or Phase2/AL or "Phase 2"/AL or フェーズ II/AL or "フェーズ II"/AL or PhaseII/AL or "Phase II"/AL or 第 3 相/AL or 第 III 相/AL or 第三相/AL or フェーズ 3/AL or Phase3/AL or "Phase 3"/AL or フェーズ III/AL or "フェーズ III"/AL or PhaseIII/AL or "Phase III"/AL or 用量設定試験/al or 用量反応試験/al or 薬量設定試験/al or 薬量反応試験/al or 投与量設定試験/al or 投与量反応試験/al [20,447 件]</p> <p>#5 介入試験/al or 介入研究/al or 介入調査/al or 介入の試験/al or 介入の研究/al or 介入の調査/al or "intervention stud"/al or "interventional stud"/al or "intervention trial"/al or "interventional trial"/al or intervention-stud/al or interventional-stud/al or intervention-trial/al or interventional-trial/al [5,992 件]</p> <p>#6 コホート研究/TH or 症例対照研究/TH or コホート/al or コーホート/al or コウホート/al or Cohort/al or 症例対照/al or 症例-対照/al or 症例・対照/al or 症例コントロール/al or 患者対照/al or 患者-対照/al or 患者・対照/al or 患者コントロール/al or ケースコントロール/al or ケース-コントロール/al or ケースベース/al or ケース-ベース/al or ケース・ベース/al or ケースリファレン/al or ケース-リファレン/al or ケース・リファレン/al or ケースレファレン/al or ケース-レファレン/al or ケース・レファレン/al or "Case Control"/al or Case-Control/al or "Case Base"/al or Case-Base/al or "Case Compar"/al or Case-Compar/al or "Case Referen"/al or Case-Referen/al [31,382 件]</p> <p>#7 観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察の試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断的評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al</p>
-----	--

or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断的评价/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡的评价/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or "Observational Study"/al or "cross-sectional Study"/al or "longitudinal study"/al or prospectiv/al or retrospectiv/al [215,395 件]

#8 臨床試験/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or バリデーション/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 臨床薬理試験/al or 評価試験/AL or 確認試験/al or 検証試験/al or 妥当性試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 臨床薬理研究/al or 評価研究/AL or 確認研究/al or 検証研究/al or 妥当性研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or "clinical stud"/al or "Evaluation stud"/al or "Validation stud"/al or "mega stud"/al or "clinical trial"/al or "Evaluation trial"/al or "Validation trial"/al or "mega trial"/al [288,517 件]

#9 製造販売後調査/TH or 市販後/AL or 市販直後/AL or 販売後/AL or 販売直後/AL or 製造販売後/AL or (製造販売後調査/TH or 特別調査/AL) or 使用成績/AL or 利用成績/AL or 医薬品再評価/al or "Post Market"/AL or Post-Market/AL or PostMarket/AL or EPPV/AL or フェーズ 4/AL or フェーズ-4/AL or フェーズ IV/AL or PHASE4/AL or PHASE-4/AL or "PHASE 4"/AL or PHASE-IV/AL or fourth-PHASE/AL or "PHASE IV"/AL or "fourth PHASE"/AL or 第 IV 相/AL or 第 4 相/AL or 第四相/AL or 臨床第 4/AL or 臨床第 IV/AL or 臨床第四/AL [13,652 件]

#10 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9) [128 件]

#11 (#10) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022) [75 件]

#12 ((#11 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#11 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会) [51 件]

#13 臓器移植/TH or 臓器保存/TH or 臓器移植/al or 臓器グラフト/al or 腎移植/al or 肺移植/al or (心臓移植/TH or 心移植/AL) or (肝臓移植/TH or 肝移植/AL) or 腸移植/al or 膵移植/al or 腎臓移植/al or 心臓移植/al or 肝臓移植/al or 膵臓移植/al or 移植腎/al or 移植肺/al or 移植心/al or 移植肝/al or 移植腸/al or 移植膵/al or 腎グラフト/al or 肺グラフト/al or 心グラフト/al or 肝グラフト/al or 腸グラフト/al or 膵グラフト/al or ("移植片"/TH or "organ transplant"/AL) or "organ graft"/al or "renal transplant"/al or "kidney transplant"/al or "renal graft"/al or "kidney graft"/al or "lung transplant"/al or "pulmonary transplant"/al or "lung graft"/al or "pulmonary graft"/al or "cardiac transplant"/al or "heart transplant"/al or "cardiac graft"/al or "heart graft"/al or "liver transplant"/al or "liver graft"/al or "hepatic transplant"/al or "hepatic graft"/al or "bowel transplant"/al or "pancreas transplant"/al or "pancreas graft"/al [108,628 件]

#14 #12 and #13 [1 件]

MEDLINE

- L1 3497 SEA HYDROXYETHYL STARCH DERIVATIVES+NT/CT
- L2 4797 SEA VOLUVEN? OR HES130? OR HES70? OR (HYDROXYETHYL OR HYDROXY(W)ETHYL)(W)STARCH? OR HES(2A)(130? OR 70?) OR SALINHES? OR HESPAN#
- L3 1672479 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR RCT
- L4 3260595 SEA COMPARATIVE STUDY/DT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL?/DT OR (CROSS-OVER STUDIES+NT OR MATCHED-PAIR ANALYSIS+NT)/CT OR (COMPARATIVE? OR COMPARE? OR COMPARIS? OR CONTROLLED OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR MATCH?(W)PAIR)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR DRUG? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
- L5 242170 SEA (CLINICAL TRIAL, PHASE II OR CLINICAL TRIAL, PHASE III OR CLINICAL TRIAL, PHASE IV)/DT OR PHASE(1A)(1 OR I OR 1ST OR FIRST OR 2 OR II OR 2ND OR SECOND OR 3 OR III OR 3RD OR THIRD OR 4 OR IV OR FOURTH OR 4TH)
- L6 13343 SEA PHASE1 OR PHASEI OR PHASE2 OR PHASEII OR PHASE3 OR PHASEIII OR PHASE4 OR PHASEIV OR POSTMARKET? OR POST(1W)MARKET?
- L7 107563 SEA INTERVENTION?(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?)
- L8 2964308 SEA (COHORT STUDIES+NT OR CASE-CONTROL STUDIES+NT)/CT OR COHORT? OR CASE(1W)(CONTROL? OR BASE? OR COMPAR? OR REFER?)
- L9 2843022 SEA OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)
- L10 1487333 SEA (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT
- L11 2418103 SEA (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL?
- L12 696 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10) AND (20130601-20220617/ED OR 20130601-20220617/UP) AND 2013-2022/PY
- L13 437 SEA (L12/HUMAN OR (L12 NOT ANIMALS/CT)) NOT REVIEW/DT AND ARTICLE/DT
- L14 318080 SEA ORGAN TRANSPLANTATION+NT/CT OR INTESTINES+NT/CT(L)TR/CT OR (ORGAN? OR RENAL? OR KIDNEY? OR HEART? OR CARDIAC? OR LIVER? OR HEPATIC? OR PANCRE? OR INTESTIN? OR BOWEL? OR LUNG OR PULMONARY)(3A)(TRANSPLANT? OR GRAFT?)
- L15 20 SEA L13 AND L14
- D L15 ALL 1-20

別添 4-8 腎不全患者

<p>医中誌</p>	<p>"#1 ""Hydroxyethyl Starch Derivatives""/TH or ""HES 130-0.4""/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘスパンダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or ""Hydroxyethyl starch""/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or ""HES 130""/al or HES-130/al or HES130/al or ""HES 70""/al or HES-70/al or HES70/al [939 件]</p> <p>#2 RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or プラセボ/TH or ランダム/al or ランダマイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際の研究/al or 実践の試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or RANDOM/al or BLIND/al or ""SINGLE MASK""/al or SINGLE-MASK/al or ""DOUBLE MASK""/al or DOUBLE-MASK/al or ""TRIPLE MASK""/al or TRIPLE-MASK/al or ""TREBLE MASK""/al or TREBLE-MASK/al or ""pragmatic trial""/al or ""pragmatic clinical trial""/al or ""pragmatic stud""/al or ""pragmatic clinical stud""/al or PLACEBO/al or RCT/al [100,693 件]</p> <p>#3 RD=比較研究 or 比較試験/AL or 比較臨床試験/AL or 比較薬理試験/AL or 比較研究/AL or 比較臨床研究/AL or 比較薬理研究/AL or クロスオーバー研究/TH or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/AL or 交差試験/AL or 交差研究/AL or 交叉試験/AL or マッチドペア/al or 交叉研究/AL or COMPARAT/al or COMPARE/al or COMPARIS/al or ""CROSS OVER""/AL or CROSSOVER/AL or CROSS-OVER/AL or ""Matched Pair""/al or Matched-Pair/al [284,133 件]</p> <p>#4 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 2 相/AL or 第 II 相/AL or 第二相/AL or フェーズ 2/AL or Phase2/AL or ""Phase 2""/AL or フェーズ II/AL or ""フェーズ II""/AL or PhaseII/AL or ""Phase II""/AL or 第 3 相/AL or 第 III 相/AL or 第三相/AL or フェーズ 3/AL or Phase3/AL or ""Phase 3""/AL or フェーズ III/AL or ""フェーズ III""/AL or PhaseIII/AL or ""Phase III""/AL or 用量設定試験/al or 用量反応試験/al or 薬量設定試験/al or 薬量反応試験/al or 投与量設定試験/al or 投与量反応試験/al [20,447 件]</p> <p>#5 介入試験/al or 介入研究/al or 介入調査/al or 介入の試験/al or 介入の研究/al or 介入の調査/al or ""intervention stud""/al or ""interventional stud""/al or ""intervention trial""/al or ""interventional trial""/al or intervention-stud/al or interventional-stud/al or intervention-trial/al or interventional-trial/al [5,992 件]</p> <p>#6 コホート研究/TH or 症例対照研究/TH or コホート/al or コーホート/al or コウホート/al or Cohort/al or 症例対照/al or 症例-対照/al or 症例・対照/al or 症例コントロール/al or 患者対照/al or 患者-対照/al or 患者・対照/al or 患者コントロール/al or ケースコントロール/al or ケース-コントロール/al or ケース・コントロール/al or ケースベース/al or ケース-ベース/al or ケース・ベース/al or ケースリファレン/al or ケース-リファレン/al or ケース・リファレン/al or ケースレファレン/al or ケース-レファレン/al or ケース・レファレン/al or ""Case Control""/al or Case-Control/al or ""Case Base""/al or Case-Base/al or ""Case Compar""/al or Case-Compar/al or ""Case Referen""/al or Case-Referen/al [31,382 件]</p> <p>#7 観察研究/TH or 観察研究/al or 観察試験/al or 観察調査/al or 観察的研究/al or 観察の試験/al or 観察的調査/al or 断面研究/al or 断面調査/al or 断面評価/al or 断面解析/al or 断面的研究/al or 断面的調査/al or 断面的評価/al or 断面的解析/al or 横断研究/al or 横断調</p>
------------	--

	<p>査/al or 横断評価/al or 横断解析/al or 横断的研究/al or 横断的調査/al or 横断の評価/al or 横断的解析/al or クロスセクショナル研究/al or クロスセクショナル調査/al or クロスセクショナル評価/al or クロスセクショナル解析/al or クロス・セクショナル研究/al or クロス・セクショナル調査/al or クロス・セクショナル評価/al or クロス・セクショナル解析/al or 縦断研究/al or 縦断調査/al or 縦断評価/al or 縦断解析/al or 縦断的研究/al or 縦断的調査/al or 縦断の評価/al or 縦断的解析/al or 追跡研究/al or 追跡調査/al or 追跡評価/al or 追跡解析/al or 追跡的研究/al or 追跡的調査/al or 追跡の評価/al or 追跡的解析/al or 前向き/al or プロスペクティブ/al or 前方視/al or 後ろ向き/al or 後向き/al or レトロスペクティブ/al or 後方視/al or ""Observational Study""/al or ""cross-sectional Study""/al or ""longitudinal study""/al or prospectiv/al or retrospectiv/al [215,395 件]</p> <p>#8 臨床試験/TH or 多施設共同研究/TH or 多施設/al or マルチセンタ/al or マルチ・センタ/al or 大規模臨床/al or バリデーション/al or メガトライアル/al or メガスタディ/al or 治験/al or 臨床試験/al or 臨床薬理試験/al or 評価試験/AL or 確認試験/al or 検証試験/al or 妥当性試験/al or 大規模試験/al or 臨床研究/al or 臨床薬理研究/al or 評価研究/AL or 確認研究/al or 検証研究/al or 妥当性研究/al or 大規模研究/al or Multicenter/al or Multi-center/al or Multicentre/al or Multi-centre/al or ""clinical stud""/al or ""Evaluation stud""/al or ""Validation stud""/al or ""mega stud""/al or ""clinical trial""/al or ""Evaluation trial""/al or ""Validation trial""/al or ""mega trial""/al [288,517 件]</p> <p>#9 製造販売後調査/TH or 市販後/AL or 市販直後/AL or 販売後/AL or 販売直後/AL or 製造販売後/AL or (製造販売後調査/TH or 特別調査/AL) or 使用成績/AL or 利用成績/AL or 医薬品再評価/al or ""Post Market""/AL or Post-Market/AL or PostMarket/AL or EPPV/AL or フェーズ 4/AL or フェーズ-4/AL or フェーズ IV/AL or PHASE4/AL or PHASE-4/AL or ""PHASE 4""/AL or PHASE-IV/AL or fourth-PHASE/AL or ""PHASE IV""/AL or ""fourth PHASE""/AL or 第 IV 相/AL or 第 4 相/AL or 第四相/AL or 臨床第 4/AL or 臨床第 IV/AL or 臨床第四/AL [13,652 件]</p> <p>#10 #1 and (#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9) [128 件]</p> <p>#11 (#10) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022) [75 件]</p> <p>#12 ((#11 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#11 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会) [51 件]</p> <p>#13 脱水症/TH or 脱水/AL or 水欠症/AL or DEHYDRAT/al or Anhydrat/al [20,724 件]</p> <p>#14 #12 and #13 [0 件]"</p>
MEDLINE	<p>L1 3497 SEA HYDROXYETHYL STARCH DERIVATIVES+NT/CT</p> <p>L2 4797 SEA VOLUVEN? OR HES130? OR HES70? OR (HYDROXYETHYL OR HYDROXY(W)ETHYL)(W)STARCH? OR HES(2A)(130? OR 70?) OR SALINHES? OR HESPAN#</p> <p>L3 1671969 SEA RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR RCT</p> <p>L4 3260039 SEA COMPARATIVE STUDY/DT OR CONTROLLED CLINICAL TRIAL?/DT OR (CROSS-OVER STUDIES+NT OR MATCHED-PAIR ANALYSIS+NT)/CT OR (COMPARATIVE? OR COMPARE? OR COMPARIS? OR CONTROLLED OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR MATCH?(W)PAIR)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR DRUG? OR EVALUAT? OR ANALYS?)</p>

L5 242122 SEA (CLINICAL TRIAL, PHASE II OR CLINICAL TRIAL, PHASE III OR CLINICAL TRIAL, PHASE IV)/DT OR PHASE(1A)(1 OR I OR 1ST OR FIRST OR 2 OR II OR 2ND OR SECOND OR 3 OR III OR 3RD OR THIRD OR 4 OR IV OR FOURTH OR 4TH)

L6 13341 SEA PHASE1 OR PHASEI OR PHASE2 OR PHASEII OR PHASE3 OR PHASEIII OR PHASE4 OR PHASEIV OR POSTMARKET? OR POST(1W)MARKET?

L7 107504 SEA INTERVENTION?(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?)

L8 2962998 SEA (COHORT STUDIES+NT OR CASE-CONTROL STUDIES+NT)/CT OR COHORT? OR CASE(1W)(CONTROL? OR BASE? OR COMPAR? OR REFER?)

L9 2841736 SEA OBSERVATIONAL STUDY?/DT OR CROSS-SECTIONAL STUDIES+NT/CT OR (OBSERV? OR NON(1W)EXPERIMENT? OR NONEXPERIMENT? OR CROSS(1W)SECTION? OR CROSSECTION? OR LONGITUDINAL? OR PROSPECTIVE? OR RETROSPECTIVE?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?)

L10 1486916 SEA (CLINICAL STUDY OR CLINICAL TRIAL? OR EVALUATION STUDY OR MULTICENTER STUDY OR VALIDATION STUDY)/DT

L11 2417283 SEA (CLINICAL? OR EVALUAT? OR MULTICENT? OR MULTI(W)CENT? OR LARGE(W)SCALE OR VALIDATION?)(3A)(STUD? OR TRIAL? OR TEST? OR SURVEY? OR DESIGN? OR RESEARCH? OR EVALUAT? OR ANALYS?) OR MEGA(W)(STUD? OR TRIAL?) OR MEGASTUD? OR MEGATRIAL?

L12 696 SEA (L1 OR L2) AND (L3 OR L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10) AND (20130601-20220617/ED OR 20130601-20220617/UP) AND 2013-2022/PY

L13 437 SEA (L12/HUMAN OR (L12 NOT ANIMALS/CT)) NOT REVIEW/DT AND ARTICLE/DT

L14 555615 SEA KIDNEY DISEASES+NT/CT

L15 584483 SEA (NEPH? OR KIDNEY OR RENAL OR URE? OR URI? OR URO? OR GLOMERULAR?)(2A)(DISORDER? OR DISEASE? OR FAILURE? OR DYSFUNCTION? OR INSUFFICIEN? OR SYMPTOM? OR SYNDROM? OR DAMAGE? OR DISTURBAN? OR IMPAIR?) OR NEPHROPATH?

L16 96 SEA L13 AND (L14 OR L15)

L17 34402 SEA KIDNEY DISEASES+NT/CT(L)CI/CT

L18 75 SEA L16 NOT L17

SET NOTICE DISPLAY LOGIN

SET NOTICE SEARCH LOGIN

D L18 ALL 1-75"

別添 5 公表文献の検索条件

別添 5-1 敗血症患者

医中誌	<p>#1 Hydroxyethyl/AL and (デンプン/TH or Starch/AL) and Derivatives/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al</p> <p>#2 #1 and (pt=症例報告 or pt=症例検討会 or 症例報告/ta or "case report"/ta)</p> <p>#3 (#2) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022)</p> <p>#4 ((#3 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#3 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会)</p> <p>#5 敗血症/TH or 敗血症/AL or 敗血病/AL or 敗血性疾患/AL or 菌血症/AL or セプシス/AL or Sepsis/AL or Septic/AL or Sapremia/AL or septicemia/AL or ゼプシス/AL or bacteremia/al</p> <p>#6 #4 and #5</p>
-----	---

別添 5-2 重症患者

医中誌	<p>#1 Hydroxyethyl/AL and (デンプン/TH or Starch/AL) and Derivatives/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al</p> <p>#2 #1 and (pt=症例報告 or pt=症例検討会 or 症例報告/ta or "case report"/ta)</p> <p>#3 (#2) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022)</p> <p>#4 ((#3 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#3 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会)</p> <p>#5 (重症/al not 重症度/al) or 重度/al or 重篤/al or severe/al or life-threaten/al or "life threaten"/al or "critically ill"/al or critically-ill/al</p> <p>#6 #4 and #5</p>
-----	---

別添 5-3 重度の肝機能障害患者

医中誌	<p>#1 Hydroxyethyl/AL and (デンプン/TH or Starch/AL) and Derivatives/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al</p> <p>#2 #1 and (pt=症例報告 or pt=症例検討会 or 症例報告/ta or "case report"/ta)</p> <p>#3 (#2) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022)</p> <p>#4 ((#3 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#3 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会)</p> <p>#5 肝臓疾患/TH or 肝疾患/AL or 肝障害/AL or 肝機能障害/AL or 肝腫瘍性疾患/AL or 肝臓疾患/AL or 肝臓病/AL or 肝病変/AL or 肝分葉異常/AL or 肝葉萎縮/AL or 障害肝/AL or 肝右葉低形成/AL or 肝機能低下/AL or 肝臓機能低下/AL or 肝臓機能障害/AL or 肝臓障害/AL or 肝機能異常/AL or 肝傷害/AL or 肝臓傷害/AL or 肝機能傷害/AL or 肝臓機能傷害/AL or "liver DISEASE"/al or "liver Disorder"/al or "liver failure"/al or "liver dysfunction"/al or "liver insufficien"/al</p> <p>#6 #4 and #5</p>
-----	---

別添 5-4 重度の凝固障害患者

医中誌	<p>#1 Hydroxyethyl/AL and (デンプン/TH or Starch/AL) and Derivatives/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al</p> <p>#2 #1 and (pt=症例報告 or pt=症例検討会 or 症例報告/ta or "case report"/ta)</p> <p>#3 (#2) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022)</p> <p>#4 ((#3 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#3 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会)</p> <p>#5 血液凝固異常/TH or 凝固障害/al or 凝固因子障害/al or 凝固異常/al or 凝固因子異常/al or "Blood Coagulation Disorder"/al or "Blood Coagulation Factor Disorder"/AL or Coagulopathy/al</p> <p>#6 #4 and #5</p>
-----	---

別添 5-5 熱傷患者

医中誌	<p>#1 Hydroxyethyl/AL and (デンプン/TH or Starch/AL) and Derivatives/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al</p> <p>#2 #1 and (pt=症例報告 or pt=症例検討会 or 症例報告/ta or "case report"/ta)</p> <p>#3 (#2) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022)</p> <p>#4 ((#3 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#3 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会)</p> <p>#5 熱傷/TH or 熱傷/AL or やけど/AL or 温熱性外傷/AL or 温熱性損傷/AL or 熱損傷/AL or 熱焼創/AL or BURN/ta</p> <p>#6 #4 and #5</p>
-----	---

別添 5-6 脱水患者

<p>医中誌</p>	<p>#1 Hydroxyethyl/AL and (デンプン/TH or Starch/AL) and Derivatives/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘスパンダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al</p> <p>#2 #1 and (pt=症例報告 or pt=症例検討会 or 症例報告/ta or "case report"/ta)</p> <p>#3 (#2) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022)</p> <p>#4 ((#3 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#3 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会)</p> <p>#5 脱水症/TH or 脱水/AL or 水欠症/AL or DEHYDRAT/al or Anhydrat/al</p> <p>#6 #4 and #5</p>
------------	--

別添 5-7 臓器移植患者

<p>医中誌</p>	<p>#1 Hydroxyethyl/AL and (デンプン/TH or Starch/AL) and Derivatives/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘスパンダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al</p> <p>#2 #1 and (pt=症例報告 or pt=症例検討会 or 症例報告/ta or "case report"/ta)</p> <p>#3 (#2) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022)</p> <p>#4 ((#3 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#3 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会)</p> <p>#5 臓器移植/TH or 臓器保存/TH or 臓器移植/al or 臓器グラフト/al or 腎移植/al or 肺移植/al or (心臓移植/TH or 心移植/AL) or (肝臓移植/TH or 肝移植/AL) or 腸移植/al or 膵移植/al or 腎臓移植/al or 心臓移植/al or 肝臓移植/al or 膵臓移植/al or 移植腎/al or 移植肺/al or 移植心/al or 移植肝/al or 移植腸/al or 移植膵/al or 腎グラフト/al or 肺グラフト/al or 心グラフト/al or 肝グラフト/al or 腸グラフト/al or 膵グラフト/al or ("移植片"/TH or "organ transplant"/AL) or "organ graft"/al or "renal transplant"/al or "kidney transplant"/al or "renal graft"/al or "kidney graft"/al or "lung transplant"/al or "pulmonary transplant"/al or "lung graft"/al or "pulmonary graft"/al or "cardiac transplant"/al or "heart transplant"/al or "cardiac graft"/al or "heart graft"/al or "liver transplant"/al or "liver graft"/al or "hepatic transplant"/al or "hepatic graft"/al or "bowel transplant"/al or "pancreas transplant"/al or "pancreas graft"/al</p> <p>#6 #4 and #5</p>
------------	--

別添 5-8 腎不全患者

<p>医中誌</p>	<p>#1 Hydroxyethyl/AL and (デンプン/TH or Starch/AL) and Derivatives/TH or "HES 130-0.4"/TH or ボルベン/al or VOLUVEN/al or サリンヘス/al or ヘspanダー/al or Salinhes/al or Hespan/al or Hydroxyethylstarch/al or Hydroxyethyl-starch/al or "Hydroxyethyl starch"/al or ヒドロキシエチルスターチ/al or ヒドロキシエチル澱粉/al or "HES 130"/al or HES-130/al or HES130/al or "HES 70"/al or HES-70/al or HES70/al</p> <p>#2 #1 and (pt=症例報告 or pt=症例検討会 or 症例報告/ta or "case report"/ta)</p> <p>#3 (#2) and (PDAT=2013/6/1:2022/6/17 or IDAT=2013/6/1:2022/6/17) and (DT=2013:2022)</p> <p>#4 ((#3 and (CK=ヒト or ヒト/TH or 人間/TH)) or (#3 not (CK=動物 or 動物/TH))) and (PT=原著論文,会議録,症例検討会)</p> <p>#5 腎臓疾患/TH or 腎臓疾患/al or 腎機能異常/al or ネフロパシー/AL or 腎機能障害/AL or 腎機能疾患/AL or 腎機能低下/AL or 腎疾患/AL or 腎症/AL or 腎障害/AL or 腎臓病/AL or 腎病変/AL or 腎瘦/AL or 腎ろう/AL or 腎不全/AL or 腎機能高度低下/AL or "KIDNEY DISEASE"/al or "KIDNEY Disorder"/al or "KIDNEY failure"/al or "KIDNEY dysfunction"/al or "KIDNEY insufficien"/al or "renal DISEASE"/al or "renal Disorder"/al or "renal failure"/al or "renal dysfunction"/al or "renal insufficien"/al</p> <p>#6 #4 and #5</p> <p>#7 #6 not 腎臓疾患;化学的誘発/Th</p>
------------	---

別添 6

【改訂案：旧記載要領】 ヒドロキシエチルデンプン 130000

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【警告】 重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること（「11. その他の注意」の項参照）。</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 （1）～（6）（略） （新設）</p> <p>【使用上の注意】 11. その他の注意 （1） 海外臨床試験において、重症敗血症患者に HES 製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後 90 日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。また、敗血症患者を含む ICU の入院患者に HES 製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後 90 日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある（「警告」の項参照）。</p> <p>（2）（略）</p>	<p>【警告】 重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること（「11. その他の注意」の項参照）。</p> <p>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 （1）～（6）（略） <u>（7）敗血症の患者〔患者の状態を悪化させるおそれがある。〕（「11. その他の注意」の項参照）</u></p> <p>【使用上の注意】 11. その他の注意 （1） 海外臨床試験において、重症敗血症患者に HES 製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後 90 日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。また、敗血症患者を含む ICU の入院患者に HES 製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後 90 日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある（「警告」、<u>「禁忌」</u>の項参照）。</p> <p>（2）（略）</p>

現行	改訂案
<p>1.警告 重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[15.1.1 参照]</p> <p>2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 ～2.6（略） （新設）</p> <p>15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 海外臨床試験において、重症敗血症患者に HES 製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後 90 日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。 また、敗血症患者を含む ICU の入院患者に HES 製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後 90 日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。[1.参照]</p> <p>15.1.2（略）</p>	<p>1.警告 重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。[15.1.1 参照]</p> <p>2.禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1～2.6（略） <u>2.7 敗血症の患者 [患者の状態を悪化させるおそれがある。]</u> [15.1.1 参照]</p> <p>15.その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 海外臨床試験において、重症敗血症患者に HES 製剤を使用した場合、酢酸リンゲル液を使用した場合と比較して投与後 90 日時点での死亡のリスクが増加し腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。 また、敗血症患者を含む ICU の入院患者に HES 製剤を使用した場合、生理食塩液を使用した場合と比較して投与後 90 日までの死亡のリスクは増加しなかったが、腎代替療法を要した患者の割合が高かったとの報告がある。[1、<u>2.7</u>参照]</p> <p>15.1.2（略）</p>



2022年12月9日

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課  
課長 中井 清人 様  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
安全管理監 池田 三恵 様

一般社団法人日本集中治療医学会  
理事長 西田 修



### ヒドロキシエチルデンプンの添付文書改訂に関する日本集中治療医学会の見解

先般、本邦におけるヒドロキシエチルデンプンの添付文書において改訂が検討されていると伺いました。本件について日本集中治療医学会の見解を以下に申し述べます。

1) 欧州での販売中止措置がありましたが、これは欧州における使用方法の不遵守によるものであり、国内では不適正な使用実態による問題が生じているとは考えられず、国内における販売継続は適切であると考えます。

2) 禁忌患者をこれまでの警告にある「重症敗血症」から「敗血症」としてしまった場合には、この「敗血症」と診断される患者において、ヒドロキシエチルデンプンの有害性を報告しているエビデンスの対象となった患者集団よりも軽症な患者が含まれる可能性があることを指摘致します。

「重症敗血症」という呼称に対する認識の経時的な変化がありました。2016年以前は Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) 基準の4項目中2つ以上を満たすものが「敗血症」と診断され、さらに臓器障害を伴うものが「重症敗血症」と規定されておりました<sup>1</sup>。ヒドロキシエチルデンプンがリンゲル液と比較して有意に90日死亡と腎代替療法依存を増加させたことを報告した6S study<sup>2</sup>では、2016年以前の「重症敗血症」が対象であり、その臓器障害はSOFAスコア3点以上とされています。しかも、集中治療室において輸液蘇生が必要であると判断された患者に限定されておりました。

2016年に変更された新たな「敗血症」の定義(Sepsis-3)は、「臓器障害を伴う重症感染症」とされており、多臓器不全スコアであるSOFAスコア2点以上であれば「敗血症」と診断されます<sup>3</sup>。この基準を用いると、6S studyの対象となったSIRS基準陽性、SOFAスコア3点以上、かつ集中治療室での輸液蘇生が必要な重症患者以外に、さらに軽症な患者も

「敗血症」(Sepsis-3)と診断され得る可能性があります。この有害性の懸念のない比較的軽症な敗血症患者に対するヒドロキシエチルデンプンの投与を妨げることは避けるべきであると考えます。また、本学会と日本救急医学会が合同で作成した日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG 2020)<sup>4</sup>において記述した通り、現状の敗血症診断基準 Sepsis-3 にもいくつかの問題点があり、一定のルールに基づいて半ば強制的にカテゴリー化せざるを得ないガイドラインの記載を用いて、敗血症に対する一律の禁忌設定を行うことにより、患者の利益を奪ってしまう可能性について危惧しております。

以上を踏まえ、禁忌患者を「敗血症」とはせずに、「重症の敗血症」あるいは「重症臓器障害を伴う敗血症」等とすることが適切と考えます。

3) 敗血症以外に注意喚起内容の追加、変更が必要な事項はないと考えます。

#### 参考文献

---

1 Bone RC, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55.

2 Perner A, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med. 2012;367(2):124-34.

3 Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.

4 江木 盛時ら.日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌 28 巻 Suppl. Page S1-S411(2021)