

ヒドロキシエチルデンプンの「使用上の注意」の改訂について

令和4年12月27日
医薬安全対策課

1. 品目概要

- [一般名] ① ヒドロキシエチルデンプン 70000
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 130000
- [販売名] ① サリンヘス輸液 6%
② ヘスパンダー輸液
③ ボルベン輸液 6%
- [承認取得者] 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
②③ 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

2. 経緯

- ヒドロキシエチルデンプン（以下「HES」という。）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。
- HES 製剤については、臨床試験において、敗血症患者及び重症患者に投与した場合に、死亡率の上昇が認められるといった結果が得られ、2013年にEUにおいて、敗血症患者、集中治療室入院患者等を禁忌とする等の措置が執られ、本邦では以下のとおり添付文書改訂を行っている。

（2013年の本邦における添付文書改訂の概要）

- ヒドロキシエチルデンプン 130000 製剤（以下「HES130」という。）について、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、添付文書の警告の項に「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」等を追記
- ヒドロキシエチルデンプン 70000 製剤及び同配合剤（以下「HES70」という。）については、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を踏まえ、添付文書の効能・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」等を追記

- EU では、禁忌の患者集団に依然として HES 製剤が使用されている実態があることなどを理由に、2022 年 2 月に欧州医薬品庁（EMA）が販売承認停止を勧告し、同年 5 月欧州委員会（EC）にて販売承認停止が決定された。
- 以上を踏まえ、国内における使用実態や 2013 年の措置以降の HES 製剤の安全性に関する科学的知見に基づき、注意喚起の見直しの必要性を検討することとした。

3. 調査結果

1 敗血症患者について（資料 3-2 Ⅲ. 3.1 及びⅥ. 1. 参照）

- 現時点で HES 製剤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な敗血症患者であり、その他の敗血症患者における HES のリスクは不明である。
- 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く、国内において敗血症患者に対して HES 製剤が投与された文献はなかった。
- 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 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られる。
- HES 製剤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及び 2013 年の EU における対応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 文献である（資料 3-2 Ⅲ. 3.1（2）参照）が、後者の 3 文献のうち、2 報はシステマ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。重症な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が最も参考になると考えられる。

2 重症患者について（資料3-2 III. 3.2 参照）

- 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新たな報告はなく、急性腎機能障害発現（以下「AKI」という。）や腎代替療法（以下「RRT」という。）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、結果に一貫性がなかった。

3 その他の患者について（資料3-2 III. 3.3~3.8 参照）

- EU の製品概要（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敗血症及び重症以外の患者集団（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）については、2013 年の措置以降、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、腎不全患者への HES 製剤投与の副作用報告 3 例を除き、国内の副作用報告もなかった。

4 その他

- HES130 の使用成績調査（計 1,390 例）において、適応外使用は認められず、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）6 例、透析患者 9 例）、用法・用量の範囲外の投与は 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。
- 副作用等報告において、適応外使用は 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 2 例、透析患者 1 例）、HES70 で 2 例（腎不全 2 例）認められた。用法・用量の範囲外 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、HES70 で 2 例、用法・用量の範囲外の投与においては 1 例で副作用が発現した。
- なお、日本集中治療医学会及び日本麻酔科学会からは、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が得られている（資料3-2 VIII.、参考資料3-1 及び3-2 参照）。

4. 対応方針

上記の調査結果を踏まえ、HES 製剤の添付文書について、以下の改訂を行ってはどうか（資料 3-2 別添 7）。

- 敗血症については、「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」（資料 3-2 VI. 1.）ことも踏まえ、HES70 及び HES130 の添付文書の禁忌に「重症の敗血症の患者」を追記し、慎重投与の項に「敗血症の患者（重症の敗血症の患者を除く）」を追記する。
- 禁忌とする「重症の敗血症の患者」を医療現場で判断する際の参考情報として、現在添付文書に記載されている HES 製剤のリスクに関する臨床試験の対象となった患者の定義を添付文書で情報提供する。