

2

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

1. はじめに

ヒドロキシエチルデンプン70000（販売名：サリンヘス輸液6%）、ヒドロキシエチルデンプン配合剤（販売名：ヘスパンダー輸液）（以下「HES70」という。）及びヒドロキシエチルデンプン130000（販売名：ボルベン輸液6%）（以下「HES130」という。）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り、HES70は「各科領域における出血多量の場合」及び「体外循環における血液希釈液」を効能・効果として、HES130は「循環血液量の維持」を効能・効果として本邦で製造販売承認されています。

今般、令和4年12月27日に開催された令和4年度第22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）における審議等を踏まえ、HES70及びHES130（以下「HES製剤」という。）の禁忌に「重症の敗血症の患者」の追加等を行う「使用上の注意」の改訂を行いましたので、その内容を紹介します。

2. 経緯

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ました。

- HES130については、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
- HES70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

認停止が決定されました。これを踏まえ、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ました。

3. 調査結果

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）における調査結果は、以下のとおりです。

- 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する。
- 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。

以上を踏まえ、HES製剤の「使用上の注意」について以下の改訂を行う必要があるとの報告書がPMDAにより取りまとめられました。

- 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」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。

4. 安全対策調査会での検討内容について

上記の調査結果を踏まえ、PMDAにおける提案のとおりHES製剤について「使用上の注意」の改訂をおこなう必要があると判断されました。

5. おわりに

HES製剤については、今回の禁忌に追加された「重症の敗血症の患者」以外にも、以前より禁忌とされている患者があり、また、HES130については、「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」、HES70については、「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。」との注意喚起が行われています。

医療関係者の皆様におかれましては、ヒドロキシエチルデンプンを使用する際には、電子化された添付文書をよく御確認のうえ慎重にご判断いただくとともに、引き続き本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

【参考】

- ・令和4年度第22回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和4年12月27日開催）資料3-1～3-2
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_29975.html
- ・「使用上の注意」の改訂について（薬生安発0112第1号 令和5年1月12日付）
<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001036270.pdf>
- ・「ヒドロキシエチルデンプン含有製剤（HES製剤）の適正使用について」（フレゼニウスカービジャパン株式会社）
<https://www.pmda.go.jp/files/000249767.pdf>