

1

ヒドロキシエチルデンプン含有製剤 による腎機能障害等について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	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130000	①ヘスパンダー輸液，サリンヘス輸液6%（フレゼニウス カービ ジャパン） ②ボルベン輸液6%（フレゼニウス カービ ジャパン）
薬効分類等	血液代用剤	
効能・効果	①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循環血液量の維持	

1. はじめに

ヒドロキシエチルデンプン含有製剤（以下「HES製剤」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す。本邦においてはヒドロキシエチルデンプン70000（平均分子量70000Da，以下「HES 70/0.5」という。）が昭和49年（1974年）より発売されており，平成25年3月には新たにヒドロキシエチルデンプン130000（平均分子量130000Da，以下「HES 130/0.4」という。）が承認されました（平成25年9月現在，未発売）。

平成25年6月に，欧州医薬品庁（EMA）の医薬品安全監視リスク評価委員会（PRAC）より，HES製剤の安全性に関する問題が示された海外臨床試験¹⁻³⁾の結果を根拠としてHES製剤の販売承認停止勧告が発表されました⁴⁾。この勧告を契機として，各国でHES製剤の安全対策措置の見直しが行われています。本邦においても，HES製剤に関する国内外の副作用の発現状況，海外における対応状況や関連文献等を評価し，厚生労働省は平成25年9月に，製造販売業者に対して使用上の注意の改訂を指示しましたので，その内容等についてご紹介します。

2. 海外における状況

PRACによる販売停止勧告の根拠となった臨床試験¹⁻³⁾では，重症敗血症患者及びICU入室患者に対しHES 130/0.4を含むHES製剤を投与した場合，リンゲル液や生理食塩液を投与した場合に比べて腎代替療法や死亡に至るリスクが有意に高かったとの結果が示されました。また，この臨床試験結果を裏付けるメタ解析の論文が，本邦におけるHES 130/0.4の承認後に複数報告されています⁵⁻⁶⁾。米国食品医

薬品局（FDA）は、これら臨床試験結果の状況を踏まえ、平成25年6月に添付文書のBoxed Warning（警告）の項に敗血症及び腎機能障害のある患者ではHES製剤を使用しない旨を追記しました⁷⁾。なお、HES 70/0.5は日本国内のみの発売であることから、PRACによる販売停止勧告の根拠となった臨床試験において使用されていません。

また、海外では、HES 130/0.4において因果関係の否定できない重篤な腎機能障害の症例が複数報告されています。

3. 国内における状況

(1) HES 70/0.5

本年9月現在、国内において販売されているのはHES 70/0.5のみであり、承認された効能・効果は「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」とされていることから、重症敗血症等の重症患者管理における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ません。また、国内において、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投与され、腎機能障害又は死亡に至った症例は報告されていません。しかしながら、海外臨床試験の結果等を踏まえ、平成25年7月に製造販売業者より添付文書の効能・効果等を十分に確認し、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はしないよう、適正使用のお願いが発出されました⁸⁾。

(2) HES 130/0.4

HES 130/0.4については、HES 70/0.5とは異なり、国内では発売前であるものの、承認された効能・効果は、「循環血液量の維持」であることから、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投与が想定されます。本剤の承認審査は、欧州での販売停止勧告が出される前に行われておりますが、国内での待機的手術患者を対象とした臨床試験において腎機能に関連した安全性に関する問題点は示唆されておらず、欧州の販売停止勧告の根拠となった海外臨床試験も含めて検討され、承認されています。なお、承認時の添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に当該海外臨床試験の結果が記載されています。

4. 検討結果と安全対策について

PRACによるHES製剤の販売停止勧告を受けて、海外臨床試験、承認後に報告されたメタ解析を含む関連文献、国内外での腎機能障害の症例報告の状況、及び代用血漿としての臨床的意義等を踏まえて国内での安全対策の必要性について医薬品医療機器総合機構は検討を行いました。

その結果、HES130/0.4においては、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られることから、「警告」欄を新設し、重症敗血症等の重症患者管理における本剤投与に関して、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よう注意を追記し、「重大な副作用」の項に、腎機能障害を追記するなどの改訂を行うことが適切と判断しました。

一方、HES70/0.5においては、承認された効能・効果からは重症敗血症等の重症患者管理における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、「効能・効果に関連する使用上の注意」欄を新設するなど、更なる注意喚起を行うことが適切と判断しました。

以上の検討に基づき、厚生労働省は平成25年9月17日に、製造販売業者に対し使用上の注意の改訂を指示しました。現在の添付文書には下表のとおり重症敗血症等関連の注意が記載されています。医療関係者においても、適正使用の推進を通じた安全確保にご協力をお願いします。

■ヒドロキシエチルデンプン70000の添付文書における重症敗血症等関連の注意（平成25年9月）

[効能・効果に関連する使用上の注意]	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（「その他の注意」の項参照）。
[重大な副作用（類薬）]	腎機能障害 ：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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
[その他の注意]	<p>海外臨床試験において、重症敗血症患者にHES製剤^{注)}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（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照）。</p> <p>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^{注)}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。</p> <p>注) 本剤とは分子量及び置換度等の異なるもの。</p>

■ヒドロキシエチルデンプン130000の添付文書における重症敗血症等関連の注意（平成25年9月）

<p>[警告]</p>	<p style="text-align: center;">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（「その他の注意」の項参照）。</p>
<p>[重要な基本的注意]</p>	<p>急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるので、腎機能を定期的に観察すること。</p>
<p>[重大な副作用]</p>	<p>腎機能障害：急性腎不全等の腎機能障害があらわれ腎代替療法が必要となるおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</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。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>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。</p>

〈参考文献〉

- 1) Perner, A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in sever sepsis. N Engl J Med 2012 ; 367(2): 124-134.
- 2) Brunkhorst, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in sever sepsis. N Engl J Med, 2008 ; 358(2): 125-139.
- 3) Myburgh, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012 ; 367(20): 1901-1911.
- 4) European Medical Agency:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001814.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 5) Zarychanski, R. et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation. JAMA 2013 ; 309(7): 678-724.
- 6) Perel, P. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; Issue 2.
- 7) U.S. Food and Drug Administration:
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ucm358271.htm>
- 8) http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201307_2.pdf