

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

適正使用のお願い

ボルベン[®]輸液 6%
ヘスパンダー[®]輸液
サリンヘス[®]輸液 6%

令和5年1月

製造販売元 フレゼニウスカービジャパン株式会社

販売提携 株式会社大塚製薬工場

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

ヒドロキシエチルデンプン製剤（HES 製剤）については、以前より重症敗血症患者（※）への使用において死亡リスクの増加が報告されています。今般、欧州（EU）では、HES 製剤の使用方法の不遵守が継続的に確認されたことにより、EU 域内での製造販売中止が決定されました。

本決定を受け、本邦でも HES 製剤の安全性を精査した結果、本邦での添付文書^{参考1)}において、禁忌の項に「重症の敗血症の患者」、特定の背景を有する患者に関する注意（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）」を追記することとなりましたので、以下の点にご留意願います。

◆ ヒドロキシエチルデンプン含有製剤を使用する前に必ずご確認ください ◆

「**重症の敗血症の患者***」が「**禁忌**」になりました。

- ✓ 重症の敗血症の患者には、患者の状態を悪化させるおそれがあるため、使用しないでください。
- ✓ 「特定の背景を有する患者に関する注意（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）」が追記されました。敗血症の患者（重症の敗血症の患者を除く）への投与には、特に注意してください。

なお、EUで販売中止理由となった適正使用の不遵守について、本邦では大きな問題となっていないことを確認しましたが、今回設定された重症の敗血症の患者への禁忌等のほか、従来の使用上の注意も遵守し、引き続き適正使用にご留意願います。

※海外臨床試験^{参考2)}において、重症敗血症患者に HES 製剤を投与した場合に死亡リスクの増加がみられています。当該臨床試験に組み入れられた対象患者は以下のとおりであり、これらの情報も参考とし、患者の状態を十分に観察して、本剤の禁忌事項に該当しないかご判断ください。なお、以下の重症敗血症の定義は、当該臨床試験実施当時の診断基準によるものであり、現在の敗血症診断基準 (Sepsis-3)^{参考3)}とは異なることにご注意ください。

〈海外臨床試験における重症敗血症の定義〉

少なくとも1つの臓器不全 (=SOFA スコア 3 以上) 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℃超 又は 36℃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℃を加える。36℃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、PaCO₂ 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 PaCO₂ のうち、最も悪化したものを使用する。
- (4) 白血球数 12×10⁹/L 以上、4×10⁹/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。

【ボルベン輸液 6%（ヒドロキシエチルデンプン 130000）】

下線は改訂箇所

改訂後

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]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤及び本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

2.3 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。]

2.4 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。]

2.5 乏尿あるいは無尿を伴う腎不全の患者 [9.2.1 参照]

2.6 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。]

2.7 重症の敗血症の患者 [患者の状態を悪化させるおそれがある。] [9.1.4、15.1.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心不全のある患者

水分過負荷となるおそれがある。

9.1.2 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。

9.1.3 外傷性大出血の患者

本剤の高用量投与により血液成分の過度の希釈が起こり出血を助長するおそれがある。 [8.3 参照]

9.1.4 敗血症の患者（重症の敗血症の患者を除く）

重症化した場合に、患者の状態を悪化させるおそれがある。 [2.7、15.1.1 参照]

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（感染が確認され、かつ全身性炎症反応症候群

（SIRS）基準を有し、少なくとも1つの臓器不全（=SOFAスコア3以上）を呈した患者）

に HES 製剤を使用した場合、酢酸リング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、2.7、9.1.4 参照]

15.1.2 （略）

【ヘスパンダー輸液、サリンヘス 6%輸液（ヒドロキシエチルデンプン 70000 配合剤、ヒドロキシエチルデンプン 70000）】

下線は改訂箇所

改訂後

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。〕
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。〕
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
4. 重症の敗血症の患者〔患者の状態を悪化させるおそれがある。（「1. 慎重投与」、「8. その他の注意」の項参照）〕

<効能・効果に関連する使用上の注意>

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（「8. その他の注意」の項参照）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

敗血症の患者（重症の敗血症の患者を除く）

〔重症化した場合に、患者の状態を悪化させるおそれがある。（「禁忌」、「8. その他の注意」の項参照）〕

2.～7.（略）

8. その他の注意

(1)（略）

(2) 海外臨床試験において、重症敗血症患者（感染が確認され、かつ全身性炎症反応症候群（SIRS）基準を有し、少なくとも1つの臓器不全（=SOFAスコア3以上）を呈した患者）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（「禁忌」、<効能・効果に関連する使用上の注意>、「1. 慎重投与」の項参照）。

(3)（略）

注) 本剤とは分子量及び置換度等の異なるもの。

【参考】

1. HES 製剤の最新の添付文書

以下のサイトに掲載しております。

PMDA 添付文書サイト URL: <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

フレゼニウスカービージャパン株式会社（製造販売元）ホームページ URL:

<https://www.fresenius-kabi.com/jp/products/infusion-therapy>

株式会社大塚製薬工場（販売提携先）ホームページ URL:

http://www.otsukakj.jp/med_nutrition/dikj/dikj.html

2. Perner A. et al., N Engl J Med., 367 (2), 124 (2012) .

3. 「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）

問い合わせ先：

販売提携先 株式会社大塚製薬工場 輸液 DI センター
TEL: 0120-719-814