

■ 改訂内容（変更部抜粋） ____部（事務連絡）・ ____部（自主改訂）変更・追記

改 訂 後	改 訂 前
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤又はプロタミン含有インスリン製剤の投与歴のある患者はプロタミンに感作されている可能性があり、本剤の投与によりショック、アナフィラキシー様症状を起こしやすいとの報告がある。本剤の投与に際しては、あらかじめ、過去にプロタミン投与の可能性のある心臓カテーテル検査歴や心臓手術歴、インスリン使用歴等について十分な問診を行い、このような患者に投与する場合には慎重に投与すること。</p> <p>(2) 急速投与により呼吸困難、血圧低下、徐脈等の症状があらわれることがあるので、ゆっくり静脈内投与すること。</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック、アナフィラキシー様症状、(頻度不明)。</p> <p>本剤投与直後にショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、患者の状態を十分に観察し、血圧低下、脈拍異常、冷汗、呼吸困難、発赤、意識レベルの低下等、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。</p> <p><略></p> <p>【有効成分に関する理化学的知見】</p> <p>一般名：プロタミン硫酸塩 (protamine sulfate)</p> <p>本質：プロタミンはサケ科などの魚類の成熟した精巢から得た塩基性ポリペプチドであり、本品はその硫酸塩である。</p> <p>性状：プロタミン硫酸塩は白色の粉末である。本品は水にやや溶けにくい。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤又はプロタミン含有インスリン製剤の投与歴のある患者はプロタミンに感作されている可能性があり、本剤の投与によりショックを起こしやすいとの報告があるので、このような患者に投与する場合には慎重に投与すること。</p> <p>(2) 急速投与により呼吸困難、血圧低下、徐脈等の症状があらわれることがあるので、ゆっくり静脈内投与すること。</p> <p>3. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) ショック：本剤投与直後にショックを起こすことがあるので、患者の状態を十分に観察し、血圧低下、意識レベルの低下等、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。</p> <p><略></p> <p>【有効成分に関する理化学的知見】</p> <p>一般名：プロタミン硫酸塩 (protamine sulfate)</p> <p>性状：プロタミン硫酸塩は白色～淡灰黄色の粉末である。本品は水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品1.0gを水100mLに溶かした液のpHは4.0～7.0である。</p>

■ 改訂理由

この度、本剤によるショック等の副作用発現症例について見直しを行い、これらの症例の中には『アナフィラキシー様症状』を発現している症例も見られることから、「重大な副作用」へ『アナフィラキシー様症状』について追加記載を行うことにいたしました。

また、本剤による「ショック」の副作用につきましては、平成14年11月及び平成18年4月に「使用上の注意の改訂」を、平成16年12月及び平成21年8月に「安全性情報」の配布を行っておりますが、更なる注意喚起として、予防あるいは重篤化を防ぐために、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「有効成分に関する理化学的知見」を改訂いたしました。

1. 重要な基本的注意

本剤を投与する際、事前に本剤又はプロタミン含有インスリン製剤の投与歴について把握し、慎重に投与を行うことが重要であると考えられることから、問診の実施について追加記載いたしました。また、「本剤及びプロタミン含有インスリン製剤の投与歴のある患者」の具体例として『過去にプロタミン投与の可能性のある心臓カテーテル検査歴や心臓手術歴、インスリン使用歴等』を記載いたしました。

2. 重大な副作用

ショック等を発現した症例の中には、アナフィラキシー様症状を発現している症例も見られることから、「アナフィラキシー様症状」の追加記載を行いました。あわせて、これまで報告されたショック、アナフィラキシー様症状を発現した症例における具体的な症状「脈拍異常」、「冷汗」、「呼吸困難」、「発赤」を追加記載いたしました。

3. 有効成分に関する理化学的知見

一般的に、異種蛋白質等は免疫原性を示すと考えられております。プロタミンが魚類由来の塩基性ポリペプチドであることについて追加記載を行うことにより、ショックの注意喚起につながると考え、「本質」の項を新設いたしました。

また、第15改正日本薬局方第一追補に基づき、「性状」の項を変更いたしました。

■ 症例紹介

本剤の投与歴等があり、ショックの前駆症状として冷汗、呼吸苦等の症状が発現した症例をご紹介します。

患者	女性・40歳代
使用理由 (併存症)	ヘパリン中和療法 (糖尿病、高血圧、高脂血症、狭心症、透析)
本剤の投与	30mg
併用薬	メプロロール酒石酸塩、ニコランジル
本剤投与歴	あり(副作用発現なし)
プロタミン含有インスリン投与歴	あり
アレルギー素因	あり(非イオン性造影剤による血圧低下)
経過及び処置	
本剤投与日	9:52 心臓バイパス手術後の確認造影検査終了後、本剤30mgの静注を開始。 9:55 静注終了直後より血圧低下(収縮期/拡張期:78mmHg/測定不能)。気分不快、冷汗、呼吸苦あり。血液ガス上、 PO_2 :40.6、 PCO_2 :38.2と低下(低酸素血症)。 9:57 ノルアドレナリン1mg静注、酸素投与開始。塩酸メクロプラミド10mg静注。 10:00 ヒドロコルチゾン500mg静注。嘔吐あり。 10:14、10:23 アドレナリン0.1mg皮下注射。 11:15 最終的に血圧(178/62)、酸素4Lで PO_2 :72.2、 PCO_2 :40.1まで改善した。 その後は状態安定。

- プロタミンによるショックの発現について -

これまでに収集されたショック発現症例の概要等について下記のとおりご報告致します。今後の参考として頂くとともに、本剤の使用にあたっては「用法・用量」及び「使用上の注意」を遵守して頂きますようお願い申し上げます。

1. 国内のショック発現症例の患者背景

「使用上の注意」改訂(平成14年11月)後に報告されたショック症例:46例

プロタミン含有インスリン投与歴あり	23
アレルギー素因あり*	9
本剤投与歴あり	7
上記いずれもなし(不明も含む)	17

} 重複症例有

*アレルギー素因のある患者(薬剤アレルギー:6例、食物アレルギー:3例)

収集された46例のうち、29例はプロタミン含有インスリン製剤の投与歴、アレルギー素因、本剤投与歴のいずれかを有する症例でした。特に、プロタミン含有インスリン製剤の投与歴がある患者は、23例と報告症例の半数となっております。

2. 本剤の投与方法について

用法・用量に従って投与をお願い致します。

投与に際しては、通常1回につき本剤5mL(プロタミン硫酸塩として50mg)を超えない量を、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液100~200mLに希釈し、10分間以上をかけて徐々に静脈内に注入する。

<参考資料>『麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン 第2版,p300-303,2004』

プロタミンに対する有害反応を抑えるためには、希釈と緩徐投与(プロタミン-ヘパリンの大きな複合体の形成を減らす)が重要である。『プロタミンに対するアレルギー反応が懸念される患者』には、『1mgのプロタミンを100mLに希釈して10分以上をかけて投与して反応を観察し、もし副作用がなければ中和に必要な量を投与する』。

3. 「重要な基本的注意」設定の根拠となった文献

対象症例:心カテーテル術を施行(7,750例)し、硫酸プロタミンを投与された3,341例(43%)。

[3,341例中糖尿病患者388例(11.6%)、そのうち171例がNPHインスリン投与患者]

投与量:30~50mg(1例のみ硫酸プロタミン100mg投与)。

	NPHインスリン投与されていない患者	NPHインスリン投与患者
有害反応	低血圧	アナフィラキシー様反応 (重篤な低血圧反応)
発現症例数 (発現率)	2/3170例(0.06%)	1/171例(0.6%)

※NPH(Neutral-Protamine-Hagedorn)インスリン:プロタミン含有中間型インスリン製剤

- ◆本試験の解析結果は、NPHインスリンに感作された患者は非感作患者群と比べ、プロタミンアナフィラキシー反応のオッズ比は7.96でした($p = 0.01$)。
- ◆本試験とReedらの試験(カテーテル術を受けた98例のNPHインスリン投与糖尿病患者において、硫酸プロタミンの投与で有害反応を認めなかった)を合わせたメタアナリシスの結果は、NPHインスリン投与患者269例中1例にプロタミンアナフィラキシー反応が認められ、オッズ比は4.19でした($p = 0.04$)。 G. Michael Vincent 他: Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 23, 164-168, (1991)

4. なぜインスリン製剤にプロタミンが入っているのか?

プロタミンや亜鉛を添加することで、インスリンを結晶化させ、皮下投与後の溶解時間を延長させることができるため、中間型及び混合製剤に分類されているインスリン製剤のほとんどにプロタミンが入っています。

医薬ジャーナル, Vol.40, No10, 2707-2712, 2004