

適正使用情報

2019年4月

ヘパリン拮抗剤
日本薬局方 プロタミン硫酸塩注射液

プロタミン硫酸塩静注100mg「モチダ」**プロタミンによるショックの発現について
— 更なる注意のお願い —**

持田製薬株式会社

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、弊社製品「プロタミン硫酸塩静注100mg「モチダ」」(以下、本剤)につきましては、ショックの副作用が報告されており、これは本剤の使用において最も注意すべき点と考えておりますことから、あらためて本剤の適正使用をお願い申し上げます。

添付文書の【禁忌】、【使用上の注意】の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項に記載しておりますとおり、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様におかれましては、プロタミンに感作されている可能性がございます。そのため、このような患者様に本剤を投与すると、ショック等のリスクが上昇するとの報告がございます。

本剤を使用される際には、下記の点にご留意頂きたく、重ねてお願い申し上げます。

敬具

患者様が以下に該当する場合は、ショック等の発現にご留意ください。

- ・本剤投与歴あり
- ・プロタミン含有インスリン製剤投与歴あり
- ・アレルギー素因あり

また、投与の際には**ゆっくり静脈内投与**を行ってください。

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. ショックを発現するリスクのある患者様への投与について

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【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）

- (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
- (2) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。

2. 本剤の投与方法について

【用法・用量】（抜粋）

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3版,p666-668,2012』

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、一番重要である。『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、プロタミン硫酸塩を投与された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例のみプロタミン硫酸塩100mg投与）。

	NPHインスリンが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、プロタミン硫酸塩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、中間型及び混合型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, No.10, 2707-2712, 2004