

## 陣痛促進剤の安全対策について

## 1. 平成22年のPMDAの評価

陣痛促進剤（オキシトシン注射剤、ジノプロスト（PGF<sub>2</sub>α）注射剤、ジノプロストン（PGE<sub>2</sub>）経口剤）の安全性については、平成22年3月29日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）にて開催された専門協議において、症例の詳細や論文、海外の添付文書の記載情報などを基に、陣痛促進剤の添付文書に未記載の重篤な副作用（出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離、子癇）の追記の必要性が検討されたところ、

- ・いずれの症例も薬剤との因果関係は否定的あるいは情報不足のため判定不能との意見が多数であること
- ・国内外の文献等を含め、得られている情報からは、陣痛促進剤と出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離、子癇との因果関係は明確ではないことから、添付文書に追記する必要性は低いとの結論に達した。

一方、分娩時には重篤な緊急状態が起こることがあるため、妊婦の状態を十分に観察すべきとされ、添付文書を以下のとおり改訂することとなった。

添付文書の項目	追記した文言
警告	患者に本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。
重要な基本的注意	薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 2. 平成 25 年の PMDA の評価

その後得られた知見や患者会より提供されたカルテなどを基に、陣痛促進剤について前回の評価の妥当性と更なる安全対策の必要性を検討することを目的に、平成 25 年 7 月 8 日に再度 PMDA で専門協議を開催した。専門協議の意見を踏まえ別添のとおり PMDA の調査結果報告書がまとめられた。

本報告書では、前回の使用上の注意の改訂及びそれに基づく安全対策は妥当と判断している。また、報告された症例の中には、点滴の開始速度や、陣痛促進剤投与時の分娩監視が適切でない事例や母体や胎児の状態悪化への対応の遅れ等が要因で発現した症例も見受けられることから、今後も引き続き、添付文書に記載されている注意事項を遵守し、適正使用が確保されるよう情報提供を続けることが重要としている。

## 3. 安全対策調査会における審議結果

平成 25 年 7 月 25 日に開催された安全対策調査会において、産科、脳神経外科、薬理学の専門家に参考人としてご出席いただき、陣痛促進剤の安全対策について審議した。

薬理学の専門家の一部から、主に  $\text{PGF2}\alpha$  による血圧上昇の可能性について説明があった。一方、他の薬理学の専門家より、動物実験の用量は臨床用量と比べかなり高用量であることなどについて発言があり、産科の専門家からは、新たに提出された文献や症例報告からは、臨床的には因果関係は明確ではないとの意見があった。

審議の結果については、現行の陣痛促進剤の添付文書では、上記 1. のとおり平成 22 年の PMDA の評価による改訂がなされていること、 $\text{PGF2}\alpha$  では、慎重投与に「高血圧症のある患者（血圧上昇作用がある）」と記載されていることなどから、提出された文献や報告からは、添付文書の改訂は必要なく、現在の使用上の注意を踏まえ適正に使用されることが重要であるとの結果であった。

## 調査結果報告書

平成 25 年 7 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

陣痛促進剤による出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離及び子癇のリスクに関する調査

### I. 品目の概要

〔一般名〕	別添1のとおり
〔販売名〕	別添1のとおり
〔承認取得者〕	別添1のとおり
〔効能・効果〕	別添1のとおり
〔用法・用量〕	別添1のとおり
〔備考〕	特になし
〔調査担当部〕	安全第二部

### II. 国内におけるこれまでの経緯

陣痛促進剤は、産科領域において陣痛誘発及び陣痛促進等を目的に使用される薬剤であり、国内では、オキシトシンの注射剤、ジノプロスト（以下、「PGF2 $\alpha$ 」という）の注射剤及びジノプロストン（以下、「PGE2」という）の経口剤が承認されている。

陣痛促進剤の安全性に関しては、平成 22 年 3 月 29 日に医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下、「機構」という）において開催された専門協議（以下、「前回専門協議」という）を踏まえ、調査結果報告書（同年 5 月 21 日付）が作成され、同報告書は、同年 8 月 4 日、平成 22 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会にて報告された。陣痛促進剤の添付文書については、その調査結果報告書の内容に基づき、「「使用上の注意」の改訂について」（平成 22 年 6 月 1 日付薬食安発 0601 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）により、「重要な基本的注意」の項に、「薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。」等が追記された。

この度、「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（平成 25 年 6 月 24 日付薬食安発 0624 第 1 号）にて、陣痛促進剤に係る安全性に関する調査の依頼を受けたため、機構は、前回専門協議にて、重篤な副作用として追記の必要性が検討された、出血性脳血管障害（脳内出血及びくも膜下出血）、常位胎盤早期剥離及び子癇について、現行の安全対策の妥当性及び更なる安全対策の必要性を改めて検討した。

なお、機構は、今回の調査において新たに専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議

等の実施に関する達」(平成20年12月25日付20達第8号)の規定により指名した。

### Ⅲ. 機構における調査の概略

#### 1. 出血性脳血管障害について

分娩時の出血性脳血管障害の発症に関して、産婦人科診療ガイドライン産科編2011(日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会)では、分娩時に起こる母体生命を脅かす母体緊急状態のうち2番目に頻度の高いものとして、脳内出血を含む高血圧緊急症が挙げられている。また、国際的に標準的な産科の教科書である「Williams OBSTETRICS」(23rd Edition, 2009. McGraw-Hill)に引用されている論文<sup>1</sup>によれば、スウェーデンで1,003,489分娩を対象に行われたコホート研究において、非妊娠又は妊娠28週未満の女性と比較し、分娩前後(分娩2日前から分娩1日後)の女性で、脳卒中のリスクは約100倍になるとされている。また、「High Risk Pregnancy: Management Options」(4th edition, 2005. SAUNDERS)では、くも膜下出血は妊婦10,000例あたり1~5例の頻度で見られるとされている。

#### <機構における調査内容>

##### (1) 海外の添付文書の状況

海外の添付文書における出血性脳血管障害に関する注意喚起について、米国では、オキシトシン製剤の添付文書のPRECAUTIONS又はADVERSE REACTIONSの項に、くも膜下出血等による母体死亡の報告がある旨が記載されている。該当部分についての引用文献等はなく、また、その根拠について、米国食品医薬品局(FDA)及び米国でオキシトシン製剤を取り扱っている企業に確認したが、明らかとならなかった。また、英国では、オキシトシン製剤の添付文書において出血性脳血管障害に関する注意喚起はなされていない。

PGE2製剤については、米国及び英国の添付文書において、出血性脳血管障害に関連する注意喚起はなされていない。

また、PGF2 $\alpha$ 製剤については、米国及び英国において、販売されている製剤が確認できない(PGF2 $\alpha$ 製剤の取り扱いは、「2. 常位胎盤早期剥離について」及び「3. 子癇について」の項も同じ)。

##### (2) 国内外のガイドラインの調査

国内の産婦人科診療ガイドライン産科編2011(前出)で、出血性脳血管障害を引き起こす要因として陣痛促進剤は記載されていない。また、米国のACOG(The American College of Obstetricians and Gynecologists)のガイドライン及び英国のRCOG(The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists)のガイドラインにおいても、分娩時の脳内出血を引き起こす要因として陣痛促進剤は記載されていない。

##### (3) 文献等の調査

「Williams OBSTETRICS」(前出)によれば、脳内出血の最も一般的な原因は、慢性的な高血圧

<sup>1</sup> Am J Obstet Gynecol. 2002; 186(2): 198-203.

による微小血管の損傷とされている。くも膜下出血については、原因の80%が脳動脈瘤破裂であり、その他の原因としては脳動静脈奇形破裂や凝固障害、血管障害、静脈血栓症、感染、麻薬乱用、腫瘍、外傷が挙げられている。また、「High Risk Pregnancy: Management Options」(前出)においても、妊娠中のくも膜下出血の主な原因として動脈瘤破裂や脳動静脈奇形が挙げられており、その他の原因として、もやもや病や硬膜静脈洞血栓、真菌性動脈瘤、絨毛癌、血管炎、脳腫瘍、血液凝固異常が挙げられているが、いずれの教科書においても、陣痛促進剤の使用が妊娠中のくも膜下出血の危険因子であるとの記載はない。

さらに、陣痛促進剤による出血性脳血管障害のリスク増大について、国内外の論文等を調査した。医学中央雑誌の検索で国内の論文を調査したところ、オキシトシンについては2件、PGE2については4件の合計6件が検出されたが、そのうち陣痛促進剤と出血性脳血管障害との関連について述べた論文は、前回専門協議にて検討した論文以外は検出されなかった。

また、PubMedの検索で国内外の論文を調査したところ、オキシトシンについては11件、PGF2 $\alpha$ については1件、PGE2については3件の合計15件が検出され、そのうち陣痛促進剤と出血性脳血管障害との関連について述べた論文としては、前回専門協議にて検討されたものを除くと、オキシトシン、PGF2 $\alpha$ 、PGE2で同一の1件<sup>2</sup>が検出された。当該論文は、1991-1992年における国内の分娩時死亡例で脳出血によるとされる35例(疑われるものも含む)のうち、陣痛促進剤使用は5例であり、また、国内の同時期の全分娩数2,420,000から、選択的帝王切開の割合を7%と見積もり、経膈分娩数を2,250,000と算出して、陣痛促進剤使用と分娩時脳出血との関連を検討した論文であった。国内での陣痛促進剤の使用頻度は統計が無いため5-40%と仮定し、この範囲で陣痛促進剤による出血性脳卒中の相対リスクを求めたところ、陣痛促進剤の使用頻度が7.0%以上の場合は、非使用群での頻度と比較し有意にリスクが高いとは言えず、欧米でのオキシトシンの使用頻度から、国内でのオキシトシンの使用頻度が10%より高いと推測し、陣痛促進剤が出血性脳卒中のリスク増大と関連する可能性は低いと結論付けたものであった。

さらに、調査対象医薬品の製造販売業者に、出血性脳血管障害に関連する国内外の文献を調査し提出するよう求めたところ、機構にて調査した文献を除くと、オキシトシンについては2件、PGF2 $\alpha$ については6件、PGE2については2件の合計10件が提出された。オキシトシンの2件はいずれも症例報告であり、妊娠高血圧症を有していた症例や、オキシトシンの投与前日に血圧が上昇していた症例等、他の要因も考えられることから、機構は、オキシトシンとの因果関係を不明と評価した。PGF2 $\alpha$ の6件はいずれも症例報告であり、重複した症例を除くと5症例で、動静脈奇形を有していた症例、脳内出血の発現時期等の情報が不足している症例、薬剤の投与と血圧上昇との時間的關係が不明な症例、くも膜下出血の家族歴等から患者素因が疑われる症例、脳出血が疑われたが実際に発現したか不明な症例であったため、機構は、PGF2 $\alpha$ との因果関係を不明と評価した。PGE2の2件はいずれも症例報告であり、1件はPGF2 $\alpha$ について提出された、脳出血が疑われたが実際に発現したか不明な症例と同一の論文であった。もう1件は、PGE2の投与と脳出血発現時期の時間的關係が不明な症例及び脳出血が生じたか不明な症例であることから、機構は、PGE2との因果関係を不明と評価した。

Martindale 及び DRUGDEX<sup>®</sup> (MICROMEDEX<sup>®</sup>) のデータベースを用いて出血性脳血管障害に関

<sup>2</sup> J Perinat Med. 2011 Jan;39(1):23-6.

連する情報の検索を行ったところ、オキシトシンについては、両データベースでも膜下出血に関する記載がされていた。Martindale は米国のオキシトシン製剤の添付文書をもとに記載されているが、その具体的な根拠については不明であった。DRUGDEX<sup>®</sup>は症例報告の論文を根拠に記載されている。当該症例は、陣痛誘発のためにオキシトシンを使用後、くも膜下出血を来した症例であり、剖検により大きな動脈瘤からの出血であることが明らかになったと記載されていることから、機構は、患者素因が否定できず、オキシトシンと出血性脳血管障害との因果関係を不明と評価した。なお、PGF2 $\alpha$ 、PGE2 については、両データベースに該当する記載はなかった。

#### (4) 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、前回専門協議の評価対象以降の平成 21 年 12 月 1 日から平成 25 年 6 月 12 日までに報告された、出血性脳血管障害に該当する副作用報告とした。オキシトシン、PGF2 $\alpha$ 、PGE2 の調査対象となる国内症例は、それぞれ 4 例、5 例、2 例（重複除き、合計 10 例）であった。それらについて評価したところ、表 1 に示すとおりであった。なお、文献等の調査と重複する症例は No.10 の 1 例であった。

表 1：出血性脳血管障害に該当する副作用報告

No.	一般名	報告副作用名	転帰	発現年月	機構評価
1	オキシトシン	脳出血	後遺症あり	2001 年 5 月	尿蛋白があり、血圧が高いことから、妊娠高血圧症の可能性も考えられる。
2	オキシトシン	脳出血	死亡	不明 <sup>*1</sup>	薬剤投与から意識消失の発現までに明確な症状や血圧の変動等が無いことから、医薬品の使用と脳出血との因果関係評価が困難。
3	オキシトシン	大脳基底核 出血	死亡	不明 <sup>*1</sup>	薬剤投与後 7 時間以上経過してから、発汗や悪寒等の症状が発現しており、時間的な関連性は低いと考えられる。
4	オキシトシン PGE2	くも膜下出血	死亡	不明 <sup>*1</sup>	出血性脳血管障害の発現が確認できない。
5	PGF2 $\alpha$	くも膜下出血	死亡	不明 <sup>*1</sup>	薬剤投与から痙攣発作発現までの情報が少なく、評価困難。
6	PGF2 $\alpha$	くも膜下出血	死亡	1991-1992 年	評価に必要な陣痛促進剤投与中の患者の状態に関する情報が不足しており、評価困難。
7	PGF2 $\alpha$	脳出血	死亡	1991-1992 年	評価に必要な陣痛促進剤投与中の患者の状態に関する情報が不足してお

					り、評価困難。
8	PGF2 $\alpha$	脳出血	死亡	1991-1992 年	評価に必要な陣痛促進剤投与中の患者の状態に関する情報が不足しており、評価困難。
9	PGF2 $\alpha$	脳出血	回復	1997年	くも膜下出血の家族歴等から患者素因が疑われる。
10	PGE2	くも膜下出血 脳室内出血	死亡	2001年 6月	意識消失時の血圧が測定されておらず、医薬品の使用と脳出血との因果関係評価が困難。

\*1 「日本の母体死亡 妊産婦死亡症例集」 ((株) 三宝社、1998年)

以上より、機構は、いずれの副作用報告についても、陣痛促進剤と出血性脳血管障害との因果関係を不明と評価した。海外症例については、調査対象副作用報告はなかった。

なお、調査対象副作用報告には、PGE2であるジノプロストンベータデクスの症例が含まれているが、当該製品は平成21年4月16日に承認整理されている(「2. 常位胎盤早期剥離について」の項の症例も同じ)。

#### (5) 陣痛促進剤による血圧上昇に起因する脳内出血の発現の可能性について

「Williams OBSTETRICS」(前出)でも述べられているとおり、一般的に知られている脳内出血の危険因子の一つとして高血圧が挙げられることから、陣痛促進剤による血圧上昇に起因する脳内出血の発現の可能性について改めて調査した。

調査対象は、薬理学の教科書、PubMedによる論文検索、承認申請時に提出された血圧に関する資料とした。なお、PubMedで検索された論文のうち、症例報告や、動物を用いた検討において妊娠時や分娩時を想定した動物モデルを使用していない論文、陣痛促進剤の投与が確認できない論文、陣痛促進剤投与後の血圧に関する情報が記載されていない論文は今回の検討対象である「陣痛促進剤投与が妊娠時又は分娩時の血圧に与える影響」に関するものとは異なる論文と判断し、検討対象から除いた。また、調査対象医薬品について、承認申請時に提出された血圧に関する資料を製造販売業者に求めたところ、PGF2 $\alpha$ 及びPGE2について提出された。オキシトシンについては、日本薬局方収載品であるため、該当資料が存在しないとのことであった。

#### 1) オキシトシンについて

「Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS」(12nd Edition, 2010 McGraw-Hill Professional)には、オキシトシンの生理機能として「末梢作用は脱水症、出血、または血液量不足に対する応答において重要な役割を果たさないように思われるが、中枢性の血圧調節に関与しているかもしれない。」との記載はあるが、具体的な血圧への影響に関する記載が無く、出典も無いため、詳細は不明である。また、オキシトシンの血管拡張作用について、「特に高用量において認められ、これは低血圧と反射性頻脈を引き起こす。」と記載されているが、血管収縮作用に関する記載はない。

PubMedの検索で国内外の論文を調査したところ、オキシトシンにより血圧が上昇することを示唆する論文が1件<sup>3</sup>検出された。当該論文では、肺及び全身循環の血行動態への影響について、妊娠雌ヒツジ6頭（妊娠140日以上）を用いて検討したところ、「オキシトシン投与（0.8units/kg）により、平均動脈圧が1分後に107mmHgに上昇し、対照群と比較し有意な上昇であった」と述べられていたが、投与前の血圧や、対照群に関する記載が不十分であり、機構は当該論文について評価困難であると判断した。

一方、オキシトシンと血圧上昇との関連について否定的な論文は2件検出された。1件は、オキシトシン静注と心臓血管系への影響に関する検討において、「帝王切開後の妊婦では、オキシトシン10IU静注後1分以内に血圧が30mmHg低下し、健康非妊娠女性では、オキシトシン10IU静注後1分以内に33mmHg低下した」という論文<sup>4</sup>、もう1件は、オキシトシン受容体のアゴニストの一つであるcarbetocinの安全性を調べるためにオキシトシンを対照として行われた検討において、「オキシトシンの投与前後で動脈血圧に変化は認められない」としている論文<sup>5</sup>であった。

その他、オキシトシンと他剤の血圧への影響について比較検討している論文が8件検出されたが、オキシトシン投与前後の血圧の比較検討や薬剤非投与群との比較検討がなく、有害事象として血圧が変動した症例が見られたというものであり、いずれもオキシトシンと血圧変化との因果関係については不明であった。

## 2) PGF2 $\alpha$ について

「Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS」（前出）によれば、「ヒトでは、肺血管及び静脈では強力な収縮物質である。血圧は、実験動物では血管収縮のためにPGF2 $\alpha$ により上昇する。しかし、ヒトではPGF2 $\alpha$ は血圧に影響しない。」と記載されている。

PubMedで国内外の論文を調査したところ、検討対象となる論文は1件検出されたが、PGF2 $\alpha$ と他剤の血圧への影響について比較検討しており、PGF2 $\alpha$ 投与前後の血圧の比較検討や薬剤非投与群との比較検討がなく、PGF2 $\alpha$ の血圧への影響は不明であった。

また、プロスタルモン<sup>®</sup>・F注射液1000、同2000の「妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進」の効能・効果に関する承認申請時に提出された血圧に関する資料について確認を行った。イヌを用いた一般薬理試験（静脈内投与）において、2 $\mu$ g/kgでは血圧にほとんど影響はなかった。5~20 $\mu$ g/kgを投与した場合は、一過性の血圧下降の後、5~30mmHgの上昇が認められ、約20分間持続した。10例中2例ではこの血圧上昇作用は認められず、一過性の下降しか認められなかった。100 $\mu$ g/kgを投与した場合は、一過性の血圧下降の後、10~20mmHgの上昇が認められたが、その後緩徐に20~50mmHg下降し、投与前の状態に戻った。200 $\mu$ g/kg、1,000 $\mu$ g/kgを投与した場合は、それぞれ5例中1例、3例中2例に急激かつ著明な血圧下降が認められた。その他の動物（ネコ、ウサギ）を用いた試験（静脈内投与）では、血圧は変化なし又は下降する、との結果であった。

ヒトでの検討においては、21~33歳の妊婦10例での試験（持続点滴投与：投与速度0.04~0.06 $\mu$ g/kg/分、投与時間2時間20分~6時間、総投与量520~1,000 $\mu$ g）において、投与開始前と投

<sup>3</sup> Anaesth Intensive Care. 1992 May;20(2):199-202.

<sup>4</sup> Br J Anaesth. 2008 May;100(5):683-9.

<sup>5</sup> J Obstet Gynaecol Can. 2011 Nov;33(11):1099-104.



与開始後（120～180分）の血圧変化が検討された。1例の収縮期/拡張期血圧はともに変化なし、6例の収縮期/拡張期血圧はともに10mmHg以下の上昇、1例の収縮期/拡張期血圧は8/11mmHgの上昇、1例の収縮期/拡張期血圧は16/14mmHgの上昇、1例の収縮期/拡張期血圧は24/30mmHgの上昇であった。なお、血圧変化が最も大きい1例の投与開始後（120～180分）の収縮期/拡張期血圧は114/80mmHgであり、総投与量は720 $\mu$ g、投与時間は3時間20分であった。また、18～31歳の健康成人6例での試験（持続点滴投与：投与速度0.01～2.0 $\mu$ g/kg/分、投与時間60分、投与前、投与中及び投与後連続的に血圧を測定）及び21～30歳の妊婦13例での試験（持続点滴投与：投与速度0.05～0.1 $\mu$ g/kg/分（平均0.075 $\mu$ g/kg/分）、総投与量899 $\mu$ g（初産婦6例平均）及び769 $\mu$ g（経産婦7例平均）、投与前、400 $\mu$ g及び1,000 $\mu$ g注入後に血圧を測定）においては、血圧の異常変動は認められなかった。

### 3) PGE2 について

「Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS」（前出）によれば、「大部分の血管床において、PGE2受容体が活性化することによる血管収縮作用が報告されているが、PGE2は血管拡張を起し、血圧を低下させる。」と記載されている。

PubMedで国内外の論文を調査したところ、検討対象となる論文は3件検出された。そのうち2件は、PGE2の胎児循環への影響についてヒツジ6頭を用いて検討した論文<sup>6,7</sup>であり、「PGE2の投与は母体の血圧に影響しなかった」と述べられたものであった。その他の1件は、PGE2のゲル剤の子宮頸管熟化に関する臨床試験のレビュー<sup>8</sup>であり、「PGE2は母体の収縮期/拡張期血圧、動脈圧、心拍を変化させずに頸管変化と子宮収縮を促進する」と述べられたものであった。なお、PGE2のゲル剤は国内では販売されていない。

また、プロスタグランジン E2 錠 0.5mg「科研」の承認申請時に提出された血圧に関する資料について確認を行った。一般薬理試験において、ラットにPGE2として3～300 $\mu$ g/kgで静脈内投与したところ、用量依存的な血圧下降がみられ、100 $\mu$ gで最大反応の40mmHgの降圧が認められた。

臨床試験については10件の論文が提出された。1件では、副作用として血圧上昇2例がみられ、そのうち1例は、投与前に高血圧、尿蛋白、下肢浮腫のあった妊娠中毒症の症例であった。当該症例については、3錠投与後、収縮期/拡張期血圧が200/100mmHgまで上昇し、胸部不快感、呼吸異常を訴え、投与を中止したが、「一連の異常と薬剤との因果関係は疑問視される」と記載されている。もう1例については、血圧上昇の程度が軽度であり、一過性であった。もう1件では、「6例で投与3～5時間後若干の上昇（10mmHg程度）をみたが、本剤によるものか否かは明らかでない」と記載されている。他の臨床試験の論文については、血圧に異常は見られなかったと記載されているか、血圧に関する記載が確認できなかった。

### 4) その他

後述する「2. 常位胎盤早期剥離について」及び「3. 子癇について」の項(3)の文献等の調査

<sup>6</sup> Am J Physiol. 1976 Sep;231(3):760-5.

<sup>7</sup> Pediatr Nephrol. 1993 Dec;7(6):841-4. Review.

<sup>8</sup> Am J Obstet Gynecol. 1989 Mar;160(3):529-34. Review.

において、陣痛促進剤と血圧上昇について述べた論文が1件<sup>9</sup>検出された。当該論文は、陣痛促進剤（オキシトシン単独投与、PGF2α単独投与又はそれらの併用投与等）による周産期の有害事象について、妊娠37週以降の単生児分娩例9,169例を対象として検討したところ、「高血圧性障害のリスクは陣痛促進剤投与群で非投与群と比較し有意に高かった」というものであった。機構は、この論文において、35歳以上の症例や未経産の比率が陣痛促進剤投与群において有意に高く、解析時に両群の患者背景因子が調整されていないことから、投与群と非投与群との差は、患者背景の差に起因する可能性を否定できず、陣痛促進剤の使用が高血圧性障害のリスクになると結論付けることは困難であると判断した。

#### <調査結果>

以上のような国内外での安全性の情報について調査を実施した結果、陣痛促進剤による出血性脳血管障害に関し更なる安全対策の必要性について、機構は以下の理由から重大な副作用として添付文書に注意喚起を追記する根拠には乏しいと判断した。

- 国際的に標準的な産科の教科書において、分娩時のリスクとして脳卒中が挙げられていること。
- 国内外のガイドラインにおいて、分娩時の脳内出血を引き起こす原因として陣痛促進剤が記載されていないこと。
- 文献等の調査において、陣痛促進剤と出血性脳血管障害との関連性について明確に述べているものが確認できないこと。
- いずれの副作用報告においても陣痛促進剤使用と出血性脳血管障害との因果関係は不明であること。
- 「陣痛促進剤投与が妊娠時又は分娩時の血圧に与える影響」の調査対象となった論文や承認申請時に提出された血圧に関する資料において、陣痛促進剤により血圧が上昇することを示唆する報告も、下降する又は変化なしを示唆する報告もあり、妊娠時又は分娩時の血圧変化について一定の傾向が示されなかったこと。
- 陣痛促進剤により血圧が上昇することを示唆する論文の中において、脳内出血の発現まで言及したものはなかったこと。

専門協議において、調査対象とした症例について、診療録等が提出された症例はその内容も含め評価したが、いずれの症例についても表1のとおり、薬剤との因果関係は否定的あるいは情報不足のため判定不能との評価であった。また、文献等を調査した結果からも、陣痛促進剤について出血性脳血管障害を重大な副作用として添付文書に注意喚起を追記する根拠は乏しい、との機構判断を妥当とする意見で一致した。

血管平滑筋では、弛緩性のプロスタサイクリン受容体（動脈のみ）、弛緩性のプロスタグランジンE2受容体のサブタイプ2及び4（動脈・静脈）が発現するが、他の受容体がどの血管で発現しているかは現時点で不明であり、また、陣痛促進剤としてのプロスタグランジン投与用量は、他のプロスタグランジン受容体に交叉反応する域よりもはるかに低いと思われるとの意見が出され

<sup>9</sup> Journal of Nippon Medical School(1345-4676)78 巻2号 Page126-127(2011.04)

た。

脚注 2 の論文について、国内における陣痛誘発や陣痛促進を目的とした薬剤の使用頻度に関する統計が無いと、陣痛促進剤の使用と分娩時の出血性脳血管障害との関連について述べるには限界があるとの意見が出され、この点に関しては、関連学会と協力し、引き続き検討される必要があるとの意見が出された。なお、平成 8 年度の厚生省心身障害研究「妊産婦死亡の防止に関する研究」（主任研究者；武田佳彦東京女子医科大学産婦人科教授）の「陣痛促進剤の使用の有無と妊産婦死亡実例についての検討」において、脳出血（脳内出血、くも膜下出血）による妊産婦死亡と陣痛促進剤の関連が検討されており、陣痛促進剤使用群と非使用群と比較したところ有意差はなく、致死的な脳出血と陣痛促進剤の使用との関連については否定的な結論が出されていることも意見として出された。

産婦人科診療ガイドライン産科編 2011（前出）において、国内で分娩時脳内出血の頻度は約 10 万分の 1 とされていること、分娩時に起こる母体生命を脅かす母体緊急状態のうち 2 番目に頻度の高いものとして脳内出血を含む高血圧緊急症が挙げられていることから、前回の専門協議を踏まえて「重要な基本的注意」の項に記載されたとおり、薬剤の使用の有無によらず、分娩時には、出血性脳血管障害を含む母体の生命を脅かす緊急状態が起こることがあるということが医師の説明等を通じて、妊婦やその家族にも広く理解される必要があるとの意見が出された。

## 2. 常位胎盤早期剥離について

産婦人科診療ガイドライン産科編 2011（前出）によると、常位胎盤早期剥離は、単胎で 1,000 分娩あたり 5.9 件、双胎で 12.2 件に発生するとされており、その危険因子として、妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離の既往、子宮内感染、切迫早産（前期破水、絨毛膜羊膜炎）、外傷等が挙げられている。

### <機構における調査内容>

#### (1) 海外の添付文書の状況

海外の添付文書における常位胎盤早期剥離に関する注意喚起について、英国では、オキシトシン製剤の添付文書の overdose の項に、子宮過剰収縮の結果、胎盤早期剥離や羊水塞栓症に至った症例が報告されていると記載されている。該当部分についての引用文献等はなく、その根拠について、英国医薬品医療製品規制庁（以下、「MHRA」という）及び英国においてオキシトシン製剤を取り扱っている企業に確認したが、明らかとならなかった。また、PGE2 製剤の添付文書の undesirable effect の項に、常位胎盤早期剥離が記載されている。該当部分についての引用文献等はなく、その根拠について、MHRA に確認したところ、不明であるとの回答であった。また、英国において PGE2 を取り扱っている企業に確認したが、明らかとならなかった。米国では、オキシトシン製剤及び PGE2 製剤の添付文書において、常位胎盤早期剥離に関する注意喚起はなされていない。

#### (2) 国内外のガイドラインの調査

国内の産婦人科診療ガイドライン産科編 2011（前出）に、常位胎盤早期剥離を引き起こす要因

として陣痛促進剤は記載されていない。米国の ACOG のガイドライン（前出）において、「オキシトシンの副作用は原則として投与量に関連している。子宮の急速収縮やカテゴリーⅡ又はⅢの胎児心拍は、最も一般的な副作用である。子宮の急速収縮は常位胎盤早期剥離や子宮破裂に至る可能性がある。」と記載されているが、その根拠については明らかではなかった。また、英国の RCOG のガイドライン（前出）においては、常位胎盤早期剥離を引き起こす要因として陣痛促進剤は記載されていない。

### (3) 文献等の調査

「Williams OBSTETRICS」（前出）では、常位胎盤早期剥離の主な原因は不明とされており、常位胎盤早期剥離の発現と関連する因子として、年齢や経産回数、子癇前症、慢性高血圧、前期破水、多胎妊娠、低体重児、羊水過多、喫煙、血栓症、コカインの使用、常位胎盤早期剥離の既往、子宮平滑筋腫が挙げられている。また、「High Risk Pregnancy: Management Options」（前出）では、常位胎盤早期剥離について、少数例では子宮への直接的な外傷のように原因が明らかな場合もあるものの、多くの場合その原因は不明であるとされており、危険因子としては、常位胎盤早期剥離の既往、年齢、経産回数、喫煙歴、羊水過多や多胎妊娠の患者における破水後の急激な子宮内圧の低下、児頭外回転術、胎盤の異常（周郭胎盤等）、腹部外傷、 $\alpha$ -フェトプロテインの増加等が挙げられている。

さらに、陣痛促進剤による常位胎盤早期剥離のリスク増大について、国内外の論文等を調査した。

医学中央雑誌の検索で国内の論文を調査したところ、オキシトシンについては 10 件、PGF2 $\alpha$  については 3 件、PGE2 については 2 件の合計 15 件が検出され、そのうち陣痛促進剤と常位胎盤早期剥離との関連について述べた論文は、前回専門協議にて検討した論文を除くと、オキシトシン、PGF2 $\alpha$  で同一の 1 件<sup>9</sup>が検出された。当該論文は、陣痛促進剤（オキシトシン単独投与、PGF2 $\alpha$  単独投与又はそれらの併用投与等）による周産期の有害事象について、妊娠 37 週以降の単生児分娩例 9,169 例を対象として検討したところ、「胎盤早期剥離又は子癇のリスクは陣痛促進剤投与群と非投与群で差が認められなかった」というものであった。

また、PubMed の検索で国内外の論文を調査したところ、オキシトシンについては 14 件、PGE2 については 2 件の合計 16 件が検出され、そのうち陣痛促進剤と常位胎盤早期剥離との関連について述べた論文は、前回専門協議で検討されたものを除くと、オキシトシンについては 4 件、PGE2 については 1 件が検出されたが、PGF2 $\alpha$  については検出された報告はなかった。オキシトシンに関する 1 件は、胎児死亡の危険性がある妊婦 767 例を対象にオキシトシンによるストレステストを行った研究報告<sup>10</sup>であり、「4 例に常位胎盤早期剥離が見られたが、ストレステストの 2~10 日後に発現しており、オキシトシンが常位胎盤早期剥離を起こした可能性は低い」という論文であった。その他の 3 件は、「妊婦 100 例を対象に、オキシトシン単剤投与と他剤との併用投与の分娩誘発効果を比較した試験において、オキシトシン単剤投与群で常位胎盤早期剥離が 2 例認められた」という論文、「子宮破裂が生じた妊婦 61 例をレトロスペクティブに調査した結果、11 例が常位胎盤早期剥離を合併し、そのうち 2/3 以上がオキシトシン使用例であった」という論文、「オキシトシン投与を受けた妊婦の 0.5% に常位胎盤早期剥離が見られ、全例軽症例であった」という論

<sup>10</sup> S Afr Med J. 1977 May 7;51(19):660-3.

文であった。また、PGE2の1件は、「子宮頸管熟化目的のミソプロストール又はジノプロストン投与と胎盤早期剥離のリスクについて、子癩前症の妊婦403例を対象として後向きに解析した結果、胎盤早期剥離はミソプロストール群よりもジノプロストン群の方が多かった」というものであった。いずれも陣痛促進剤の投与と常位胎盤早期剥離の因果関係について検討された論文ではなかった。

さらに、調査対象医薬品の製造販売業者に、常位胎盤早期剥離に関連する国内外の文献を調査し提出するよう求めたところ、機構にて調査した文献を除くと、オキシトシンについては3件、PGF2αについては1件、PGE2については4件の合計8件が提出された。オキシトシンの1件は、経産妊婦への陣痛促進目的でのオキシトシン投与と周産期合併症のリスクについて行われた後ろ向きコホート研究であり、「オキシトシン投与群と非投与群で常位胎盤早期剥離の発現割合に有意差を認めなかった」という研究報告<sup>11</sup>であった。その他は、他剤や他の頸管熟化法との安全性を比較した3件の研究報告、胎盤早期剥離の既往のあった症例、常位胎盤早期剥離が疑われ帝王切開にて子宮破裂と判明した症例、高齢出産であった症例に関する2件の文献であり、いずれも陣痛促進剤の使用と常位胎盤早期剥離との因果関係は不明であった。

Martindale 及び DRUGDEX<sup>®</sup> (MICROMEDEX<sup>®</sup>) のデータベースを用いて常位胎盤早期剥離に関連する情報の検索を行ったところ、オキシトシン、PGF2α、PGE2 について該当する記載はなかった。

#### (4) 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、前回専門協議以降の平成21年12月1日から平成25年6月12日までに報告された、常位胎盤早期剥離に該当する副作用報告とした。オキシトシン、PGF2α、PGE2の調査対象となる国内症例は、それぞれ2例、1例、1例（重複を除き、合計3例）であった。それらについて評価したところ、表2に示すとおりであった。

表2：常位胎盤早期剥離に該当する副作用報告

No.	一般名	報告副作用名	転帰	発現年月	機構評価
1	オキシトシン	胎盤早期剥離	不明	不明 <sup>2</sup>	胎盤早期剥離が疑われ、帝王切開が施行されたが、実際に胎盤早期剥離が発現したか不明。
2	オキシトシン PGE2	胎盤早期剥離	回復 <sup>註</sup> 不明	1990年12月	胎盤早期剥離の発現時期や程度が不明であること、陣痛促進剤の点滴開始速度が不適切であること、陣痛促進剤投与時の分娩監視が適切に行われていないこと、母体や胎児の状態悪化への対応の遅れ等があることから、医薬品の使用と胎盤早期

<sup>11</sup> J Matern Fetal Med. 2001 Oct;10(5):328-31.

					剥離との因果関係は不明。陣痛促進剤による過強陣痛と胎盤早期剥離の因果関係も不明。
3	PGF2α	胎盤早期剥離	回復	2005年2月	遅発性胎児徐脈が認められたにもかかわらず薬剤を増量していること、また、胎児や母体の状態悪化への対応の遅れ等があり、医薬品の使用と胎盤早期剥離との因果関係は不明。

\*2 「分娩事故判例分析」(医療問題弁護団・分娩事故判例研究会、2008年)

※複数企業から報告があり、異なっているものは併記した。

以上より、機構は、いずれの副作用報告についても、陣痛促進剤の使用と常位胎盤早期剥離との因果関係を不明と評価した。国内の常位胎盤早期剥離の副作用報告においては、3例中1例が過強陣痛後に常位胎盤早期剥離が起こった症例であったが、機構は、当該症例については、常位胎盤早期剥離の発現時期や程度が不明であること、点滴の開始速度や陣痛促進剤投与時の分娩監視が適切ではなかったこと、母体や胎児の状態悪化への対応の遅れ等の要因があり、医薬品と常位胎盤早期剥離との因果関係評価と同様に、陣痛促進剤による過強陣痛と常位胎盤早期剥離の因果関係についても不明と評価した。なお、「Williams Obstetrics」(前出)では、過強陣痛や頻回の子宮収縮が常位胎盤早期剥離の兆候と症状であるという記載がなされているのみである。海外症例については、調査対象副作用報告はなかった。

#### <調査結果>

以上のような国内外での安全性の情報について調査を実施した結果、陣痛促進剤による常位胎盤早期剥離に関し更なる安全対策の必要性について、機構は以下の理由から重大な副作用として添付文書に注意喚起を追記する根拠には乏しいと判断した。

- 常位胎盤早期剥離は、妊娠中に稀に生じること。
- 国内外のガイドラインにおいて、常位胎盤早期剥離を引き起こす要因として陣痛促進剤が記載されていないこと。
- 文献等の調査において、陣痛促進剤と常位胎盤早期剥離との関連性について明確に述べられているものが確認できないこと。
- いずれの副作用報告においても陣痛促進剤使用と常位胎盤早期剥離との因果関係は不明であること。

専門協議において、調査対象とした症例について、診療録等が提出された症例はその内容も含め評価したが、いずれの症例についても表2のとおり、薬剤との因果関係は否定的あるいは情報不足のため判定不能との評価であった。また、文献等を調査した結果からも、陣痛促進剤について常位胎盤早期剥離を重大な副作用として添付文書に注意喚起を追記する根拠は乏しい、との機

構判断を妥当とする意見で一致した。

常位胎盤早期剥離は、妊娠期間中の陣痛の無い時期でも生じる事象であり、陣痛促進剤の使用が関与する可能性は低いと考えられるとの意見が出された。また、陣痛促進剤の使用による過強陣痛が常位胎盤早期剥離の原因となる可能性についても、理論上は、そのような考えも理解できるが、実際の臨床現場ではそういった症例はほとんど無い、との意見であった。

また、陣痛促進剤使用中の常位胎盤早期剥離は、分娩監視装置を装着することにより、早期に異常を確認し、適切に対処できることから、添付文書に記載のとおり、分娩監視やバイタルサインのモニター等を行うことが重要であるとの意見が出された。

### 3. 子癇について

産婦人科診療ガイドライン産科編 2011（前出）では、子癇の頻度は先進諸国では 2,000 例～3,700 例に 1 例と推定されると記載されており、その危険因子として、10 代妊娠、初産婦、双胎、子癇の既往、妊娠蛋白尿、妊娠高血圧症候群、HELLP (hemolysis, elevated liverenzymes, low platelet count) 症候群が挙げられている。また、「High Risk Pregnancy: Management Options」(前出) では、子癇の発症頻度は米国及び英国においておよそ 0.05%と記載されている。

#### <機構における調査内容>

##### (1) 海外の添付文書の状況

米国及び英国では、オキシトシン製剤及び PGE2 製剤の添付文書において、子癇に関する注意喚起はなされていない。

##### (2) 国内外のガイドラインの調査

国内の産婦人科診療ガイドライン産科編 2011（前出）、米国の ACOG のガイドライン（前出）及び英国の RCOG のガイドライン（前出）において、分娩時の子癇を引き起こす要因として陣痛促進剤は記載されていない。

##### (3) 文献等の調査

陣痛促進剤による子癇のリスク増大について、国内外の論文等を調査した。

医学中央雑誌の検索で国内の論文を調査したところ、オキシトシンについては 6 件、PGF2 $\alpha$  については 1 件の合計 7 件が検出され、そのうち陣痛促進剤と子癇との関連について述べた論文は、前回専門協議にて検討した論文を除くと、オキシトシンについては 2 件、PGF2 $\alpha$  については 1 件検出されたが、PGE2 については検出されなかった。そのうち 1 件は、「2. 常位胎盤早期剥離について」の項で述べた論文<sup>9</sup>と同一であり、オキシトシンと PGF2 $\alpha$  の両方で検出された。もう 1 件は、症例報告であり、オキシトシン投与中止 30 分後に子癇発作が発現し、可逆的後頭葉白質脳症と診断された症例で、オキシトシンとの関連については述べられていなかった。

また、PubMed の検索で国内外の論文を調査したところ、オキシトシンについては 14 件、PGF2 $\alpha$  については 2 件、PGE2 については 4 件の合計 20 件が検出されたが、陣痛促進剤と子癇との関連について述べた論文ではなかった。

さらに、調査対象医薬品の製造販売業者に、子癇と関連する国内外の文献を調査し提出するよう

求めたところ、機構にて調査した文献を除くと、オキシトシンについては1件、PGF2αについては2件、PGE2については2件の合計5件が提出された。PGF2αの1件は症例報告であり、PGF2α投与の数日後に子痲状態となった症例で、その著者らは、考察において、「PGF2αは脳血管収縮を有し、*in vitro*の検討ではvasospasmに伴う脳血流低下も報告されている。しかし、これらの検討での濃度は臨床上的の使用量より高濃度で且つ急速投与である。本例のような常用量内でvasospasmを生じた報告はみられないが、誘因の一つとなった可能性もあり今後留意する必要があると考えられた」としている。本症例について機構は、PGF2α筋注後から発作発現までが長いことから、PGF2αとの因果関係を不明と評価した。他の文献も全て症例報告であり、痙攣発作の前にマレイン酸エルゴメトリンを投与している症例、患者素因として褐色細胞腫を有していた症例、PGE2の投与終了時期が不明で全身痙攣との時間的關係が不明な症例、PGE2の投与時期が不明な症例であり、いずれも陣痛促進剤の使用と子痲との因果関係は不明であった。

Martindale 及び DRUGDEX® (MICROMEDEX®) のデータベースを用いて子痲に関連する情報の検索を行ったところ、オキシトシン、PGF2α、PGE2について該当する記載はなかった。

#### (4) 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、前回専門協議以降の平成21年12月1日から平成25年6月12日までに報告された、子痲に該当する副作用報告とした。オキシトシン、PGF2α、PGE2の調査対象となる国内症例は、それぞれ2例、1例、0例(合計3例)であった。それらについて評価したところ、表3に示すとおりであった。

表3：子痲に該当する副作用報告

No.	一般名	報告副作用名	転帰	発現年月	機構評価
1	オキシトシン	子痲	怪快	不明	過去に左内頸動脈狭窄を指摘され脳血管バイパス術を受けており、患者素因が否定できない。
2	オキシトシン	子痲	死亡	不明 <sup>*1</sup>	投与前にてんかん様発作があり、患者素因が否定できない。
3	PGF2α	子痲	死亡	不明 <sup>*1</sup>	PGF2αの投与終了時期が不明で、痙攣発作等との時間的關係が不明。

\*1 「日本の母体死亡 妊産婦死亡症例集」(株)三宝社、1998年)

以上より、機構は、いずれの副作用報告についても、陣痛促進剤と子痲との因果関係を不明と評価した。なお、海外症例については、調査対象副作用報告はなかった。

#### <調査結果>

以上のような国内外での安全性の情報について調査を実施した結果、陣痛促進剤による子痲に関し更なる安全対策の必要性について、機構は以下の理由から重大な副作用として添付文書に注



意喚起を追記する根拠には乏しいと判断した。

- 海外の添付文書において、子癇に関する注意喚起はなされていないこと。
- 国内外のガイドラインにおいて、分娩時の子癇を引き起こす原因として陣痛促進剤が記載されていないこと。
- 文献等の調査において、陣痛促進剤と子癇との関連性について明確に述べられているものが確認できないこと。
- いずれの副作用報告においても陣痛促進剤使用と子癇との因果関係は不明であること。

専門協議において、調査対象としたいずれの症例についても、表3のとおり薬剤との因果関係は否定的あるいは情報不足のため判定不能との評価であった。また、文献等を調査した結果からも、陣痛促進剤について子癇を重大な副作用として添付文書に注意喚起を追記する根拠は乏しい、との機構判断を妥当とする意見で一致した。

子癇は、妊娠期間中の陣痛の無い時期や産褥期でも生じる事象であり、陣痛促進剤の使用が関与する可能性は低いと考えられるとの意見が出された。

#### IV. 総合評価

陣痛促進剤のリスクに関して、機構は、以下のとおり判断した。

分娩進行中には、陣痛促進剤使用の有無にかかわらず、出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離、子癇や子宮破裂、羊水塞栓等の重篤な転帰をたどるおそれがある事象が発現する可能性がある。このような緊急状態においては、早期診断と迅速な処置が母体及び胎児の周産期予後を左右することを考慮し、分娩進行中に十分な患者観察が行われることは重要と考え、前回専門協議では「重要な基本的注意」の項に「薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。」を追記することとした。

機構は、今回の調査結果から、前回専門協議を踏まえた使用上の注意の改訂及びそれに基づく安全対策は妥当であったと判断した。当該措置以降に、出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離、子癇の副作用として報告された症例は発現時期が不明な1例を除き、いずれも当該措置以前の発現例である。報告された症例の中には、点滴の開始速度や、陣痛促進剤投与時の分娩監視が適切ではなく、母体や胎児の状態悪化への対応の遅れ等が要因で発現した症例も見受けられることから、今後も引き続き、添付文書に記載されている注意喚起を遵守し、適正使用が確保されるよう情報提供を続けることが重要であると考えられる。

一般名	販売名	承認取得者	効能・効果	用法・用量
オキシトシン	①アトニン-O 注 1 単位/5 単位 ②オキシトシン 注射液 5 単位「F」	①あすか製 薬株式会社 ②富士製薬 工業株式会 社	子宮収縮の誘発、促進並びに子宮出血の治療の目的で、次の場合に使用する。 分娩誘発、微弱陣痛、弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、帝王切開術（胎児の娩出後）、流産、人工妊娠中絶	オキシトシンとして、通常 5～10 単位を 5%ブドウ糖注射液（500mL）等に混和し、点滴速度を 1～2 ミリ単位/分から開始し、陣痛発来状況及び胎児心拍等を観察しながら適宜増減する。なお、点滴速度は 20 ミリ単位/分を超えないようにすること。
ジノプロスト	①プロスタルモン・F 注射液 1000/2000 ②プロスモン注 1000µg/2000µg	①小野薬品 工業株式会 社 ②富士製薬 工業株式会 社	I. 静脈内注射投与 1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進 2. 下記における腸管蠕動亢進 ●胃腸管の手術における術後腸管麻痺の回復遷延の場合 ●麻痺性イレウスにおいて他の保存的治療で効果が認められない場合 II. 卵膜外投与 治療的流産	通常 1～2mL を静脈内に点滴又は持続注入する。 (1) 点滴静注本剤 1mL に 5%ブドウ糖注射液または糖液を加えて 500mL に希釈し、通常ジノプロストとして 0.1µg/kg/分の割合で点滴静注する。なお、希釈する輸液の量及び種類は患者の状態に応じて適切に選択する。 (2) シリンジポンプによる静注（持続注入）本剤 1mL に生理食塩液を加えて 50mL に希釈し、通常ジノプロストとして 0.1µg/kg/分（0.05µg～0.15µg/kg/分）の割合で静注する。 (3) 症状により適宜増減する。
ジノプロスト	プロスタグランジン E2 錠 0.5mg 「科研」	科研製薬株式会社	妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進	1. 通常 1 回 1 錠を 1 時間毎に 6 回、1 日総量 6 錠（ジノプロストンとして 3mg）を 1 クールとし、経口投与する。 2. 体重、症状及び経過に応じ適宜増減する。 3. 本剤の投与開始後、陣痛誘発、分娩進行効果を認めたととき、本剤の投与を中止する。 4. 1 日総量ジノプロストンとして 1 クール 3mg（6 錠）を投与し、効果の認められない場合は本剤の投与を中止し、翌日あるいは以降に投与を再開する。

\*\*2010年6月改訂(第7版)  
\*2010年3月改訂

日本標準商品分類番号 872414

日本薬局方  
オキシトシン注射液

処方せん医薬品<sup>3)</sup>

アトニン<sup>®</sup>-0注1単位  
アトニン<sup>®</sup>-0注5単位

	1単位	5単位
承認番号	21700AMZ00472	21700AMZ00473
薬価収載	1957年5月	
販売開始	1954年6月	
再評価結果	1993年3月	

ATONIN<sup>®</sup>-0 INJECTION 1u, 5u

貯法：凍結を避け冷所保存  
有効期限：製造後36カ月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

本剤を分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用することにあたって過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。

- 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。
- 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。
- 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。〔用法・用量〕及び〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照
- プロスタグランジン製剤(PGF<sub>2α</sub>、PGE<sub>2</sub>)との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。〔相互作用〕の項参照
- 患者に本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 既往にオキシトシン又は類似化合物に対して過敏症を起こした患者
- 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用することにあたって
  - プロスタグランジン製剤(PGF<sub>2α</sub>、PGE<sub>2</sub>)を投与中の患者〔相互作用〕の項参照)
  - 児頭骨盤不均衡  
〔経膈分娩が成立せず、胎児に障害を及ぼすおそれがある。〕
  - 全前置胎盤  
〔胎盤が胎児より先に娩出され、胎児への危険性がある。〕

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用することにあたって
- 前置胎盤  
〔出血及び胎盤の圧迫により、胎児に障害が起こることがある。〕
  - 常位胎盤早期剥離  
〔緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。〕
  - 過強陣痛、子宮切迫破裂又は胎児仮死の場合  
〔子宮破裂、胎児仮死、胎児死亡のおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	アトニン-0注1単位	アトニン-0注5単位
成分	日局オキシトシン	
含量	1管1mL中1オキシトシン単位	1管1mL中5オキシトシン単位
添加物	1管1mL中クロロブタノール5mg、pH調節剤	
剤形・性状	アンプル(無色澄明の水溶性注射液)	
pH	2.5~4.5	
浸透圧比	約0.1(生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

子宮収縮の誘発、促進並びに子宮出血の治療の目的で、次の場合に使用する。

分娩誘発、微弱陣痛、弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、帝王切開術(胎児の娩出後)、流産、人工妊娠中絶

【用法・用量】

原則として点滴静注法によること。

- 分娩誘発、微弱陣痛  
点滴静注法  
オキシトシンとして、通常5~10単位を5%ブドウ糖注射液(500mL)等に混和し、点滴速度を1~2ミリ単位/分から開始し、陣痛発来状況及び胎児心拍等を観察しながら適宜増減する。なお、点滴速度は20ミリ単位/分を超えないようにすること。
- 弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、流産、人工妊娠中絶
  - 点滴静注法  
オキシトシンとして、通常5~10単位を5%ブドウ糖注射液(500mL)等に混和し、子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する。
  - 静注法(弛緩出血及び胎盤娩出前後の場合)  
5~10単位を静脈内に緩徐に注射する。
  - 筋注法  
5~10単位を筋肉内に緩徐に注射する。
- 帝王切開術(胎児の娩出後)
  - 点滴静注法  
オキシトシンとして、通常5~10単位を5%ブドウ糖注射液(500mL)等に混和し、子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する。
  - 筋注法  
5~10単位を筋肉内に緩徐に注射する。
  - 子宮筋注法  
5~10単位を子宮筋層内へ直接投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 筋注法、静注法は調節性に欠けるので、弛緩出血に用いる場合か、又はやむを得ない場合にのみ使用を考慮すること。
- 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用する場合は、以下の点に留意すること。
  - 本剤に対する子宮筋の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例があることなどを考慮し、できる限り少量(2ミリ単位/分以下)から投与を開始し、陣痛発来状況及び胎児心音を観察しながら適宜増減すること。過強陣痛等は、点滴開始初期に起こることが多いので、特に注意が必要である。
  - 点滴速度を上げる場合は、一度に1~2ミリ単位/分の範囲で、30分以上経過を観察しつつ徐々に行うこと。点滴速度を20ミリ単位/分にあげても有効陣痛に至らないときは、それ以上あげても効果は期待できないので増量しないこと。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には、母体、胎児の全身状態及び子宮収縮の観察を十分に行い、慎重に投与すること)
  - 胎児仮死の疑いがある患者  
〔胎児仮死、胎児死亡のおそれがある。〕

- (2) 妊娠中毒症、心・腎・血管障害のある患者  
 [大量投与で血圧下降による臓器虚血を来すおそれがある。また、本剤は弱いパンプレン様作用(血管収縮作用及び抗利尿作用)を有し、血圧上昇及び水貯留があらわれることがある。]
- (3) 児頭骨盤不均衡の疑いのある患者、胎位胎勢異常による難産、軟産道強靱症の患者  
 [経膈分娩が困難で過強陣痛が起りやすい。]
- (4) 帝王切開術及び広範囲子宮手術の既往のある患者、経産婦  
 [このような患者では一般に子宮破裂が起りやすい。]
- (5) 高年初産婦  
 [このような患者では一般に軟産道の伸展不良により分娩障害が起りやすい。]
- (6) 多胎妊娠  
 [胎位胎勢異常のことがある。]

## 2. 重要な基本的注意

- (1) オキシトシンに対する子宮筋の感受性が高い場合、過強陣痛、胎児仮死があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するか、又は減量すること。
- (2) 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。
- \*\* (3) 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

## 3. 相互作用

[併用禁忌] (併用しないこと)

分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** プロスタグランジン製剤 (PGF <sub>2α</sub> , PGE <sub>2</sub> ) プロスタルモンF注射液 プロスタグランジンE <sub>2</sub> 錠等	同時併用により、過強陣痛を起こしやすい。	本剤及びこれらの薬剤の有する子宮収縮作用が併用により増強される。

[併用注意] (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤 (PGF <sub>2α</sub> , PGE <sub>2</sub> )	両剤を前後して使用する場合は、過強陣痛を起こすおそれがあるので十分な分娩監視を行い投与する。	本剤及びこれらの薬剤の有する子宮収縮作用が併用により増強される。
シクロホスファミド	本剤の作用が増強されることがある。	機序不明

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない(再審査対象外)。

### (1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、虚脱等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症、微弱陣痛、弛緩出血：過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症、微弱陣痛、弛緩出血等があらわれることがある。
- 3) 胎児仮死：胎児仮死を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。

### (2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	過敏症状
新生児	新生児黄疸
循環器	不整脈、静脈内注射後一過性の血圧下降、血圧上昇等
消化器	悪心、嘔吐等
投与部位	疼痛、硬結
その他	水中毒症状

## 5. 過量投与

症状：オキシトシンの過量投与の症状は子宮筋の感受性が高い場合にあらわれやすい。  
 子宮の過強収縮により過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、胎児仮死があらわれることがある。大量を点滴静注した場合には水中毒により昏睡、痙攣を来すことがある。

処置：子宮の過強収縮があらわれた場合は直ちに投与を中止する。過強陣痛が持続し、子宮破裂、胎児仮死の危険がある場合には、緊急帝王切開の適用も考慮する。

水中毒の場合：投与を中止し、水分摂取の制限、利尿、高張液の投与、電解質バランスの補正を行う。

痙攣の場合：抗痙攣剤を投与する。

## 6. 適用上の注意

### (1) 投与速度

静脈内注射は血圧等に注意しながら徐々に行うこと(特に麻酔剤、昇圧剤等を併用する場合)。

### (2) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。  
 なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

### (3) その他

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

## 【薬効薬理】<sup>1,2)</sup>

子宮筋に作用して子宮の律動的な収縮を起こさせる。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オキシトシン

Oxytocin [JAN]

分子式：C<sub>43</sub>H<sub>86</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>

化学構造式：Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>

分子量：1007.19

性状：白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。塩酸試液に溶ける。本品0.10gを新たに煮沸し冷却した水10mLに溶かした液のpHは4.0~6.0である。吸湿性である。

## 【包装】

アトニン-O注 1単位：10管

アトニン-O注 5単位：10管、50管

## 【主要文献】

- 1) 勝田 信夫：現代の薬理学，P.257 (金原出版 1968)
- 2) 平井 修他：産婦人科の世界，7：868, 1955

## \*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社 くすり相談室  
 〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号  
 TEL 0120-848-339 03-5484-8339  
 FAX 03-5484-8358

製造販売元

**あすか製薬株式会社**

東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

**武田薬品工業株式会社**

大阪市中央区道修町四丁目1番1号

脳下垂体後葉ホルモン

※処方せん医薬品<sup>㊞</sup>

日本薬局方 オキシトシン注射液  
**オキシトシン注射液5単位[F]**

OXYTOCIN injection

日本標準商品分類番号

872414

承認番号	21900AMX01370000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1996年8月

貯法
冷所保存・凍結禁

使用期限
3年 (外箱に表示)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

※※ 【警告】

本剤を分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頭管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。

1. 母体および胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性および危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頭管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。
2. 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。
3. 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。〔用法・用量〕および《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)
4. プロスタグランジン製剤 (PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>) との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。〔3. 相互作用〕の項参照)
5. 患者に本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療の必要性および危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 既往にオキシトシンまたは類似化合物に対して過敏症を起こした患者
2. 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって
  - (1) プロスタグランジン製剤 (PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>) を投与中の患者 (〔3. 相互作用〕の項参照)
  - (2) 児頭骨盤不均衡 [経産分娩が成立せず、胎児に障害を及ぼすおそれがある。]
  - (3) 全前置胎盤 [胎盤が胎児より先に娩出され、胎児への危険性がある。]

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】  
分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって

1. 前置胎盤 [出血および胎盤の圧迫により、胎児に障害が起こることがある。]
2. 常位胎盤早期剥離 [緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。]
3. 過強陣痛、子宮切迫破裂または胎児仮死の場合 [子宮破裂、胎児仮死、胎児死亡のおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	オキシトシン注射液5単位[F]	
有効成分	日局 オキシトシン	
含量	5単位	
容量	1 mL	
添加物	クロロブタノール	5 mg
	pH調整剤	適量
pH	2.5~4.5	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約0.1	
色調・性状	無色透明の水性注射液	
剤形	注射液 (アンプル)	

【効能・効果】

子宮収縮の誘発、促進ならびに子宮出血の治療の目的で、次の場合に使用する。

分娩誘発、微弱陣痛、弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、帝王切開術 (胎児の娩出後)、流産、人工妊娠中絶

【用法・用量】

原則として点滴静注法によること。

1. 分娩誘発、微弱陣痛  
点滴静注法  
オキシトシンとして、通常5~10単位を5%ブドウ糖注射液 (500mL) 等に混和し、点滴速度を1~2ミリ単位/分から開始し、陣痛発来状況および胎児心拍等を観察しながら適宜増減する。なお、点滴速度は20ミリ単位/分を超えないようにすること。
2. 弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、流産、人工妊娠中絶
  - (1) 点滴静注法  
オキシトシンとして、通常5~10単位を5%ブドウ糖注射液 (500mL) 等に混和し、子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する。
  - (2) 静注法 (弛緩出血および胎盤娩出前後の場合)  
5~10単位を静脈内に緩徐に注射する。
  - (3) 筋注法  
5~10単位を筋肉内に緩徐に注射する。
3. 帝王切開術 (胎児の娩出後)
  - (1) 点滴静注法  
オキシトシンとして、通常5~10単位を5%ブドウ糖注射液 (500mL) 等に混和し、子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する。
  - (2) 筋注法  
5~10単位を筋肉内に緩徐に注射する。
  - (3) 子宮筋注法  
5~10単位を子宮筋層内へ直接投与する。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1. 筋注法、静注法は調節性に欠けるので、弛緩出血に用いる場合か、またはやむを得ない場合のみ使用を考慮すること。
2. 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用する場合は、以下の点に留意すること。
  - (1) 本剤に対する子宮筋の感受性は個人差が大きく、少

量でも過強陣痛になる症例があることなどを考慮し、できる限り少量（2ミリ単位/分以下）から投与を開始し、陣痛発来状況および胎児心音を観察しながら適宜増減すること。過強陣痛等は、点滴開始初期に起こることが多いので、特に注意が必要である。

(2) 点滴速度をあげる場合は、一度に1～2ミリ単位/分の範囲で、30分以上経過を観察しつつ徐々に行うこと。

点滴速度を20ミリ単位/分にあげても有効陣痛に至らないときは、それ以上あげても効果は期待できないので増量しないこと。

※※ (3) 本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

### 【使用上の注意】

#### 1. 慎重投与（次の患者には、母体、胎児の全身状態および子宮収縮の観察を十分に行い、慎重に投与すること）

- (1) 胎児仮死の疑いがある患者〔胎児仮死、胎児死亡のおそれがある。〕
- (2) 妊娠中毒症、心・腎・血管障害のある患者〔大量投与で血圧下降による臓器虚血をきたすおそれがある。また、本剤は弱いバソプレシン様作用（血管収縮作用および抗利尿作用）を有し、血圧上昇および水貯留があらわれることがある。〕
- (3) 児頭骨盤不均衡の疑いのある患者、胎位胎勢異常による難産、軟産道強靭症の患者〔経産分娩が困難で過強陣痛が起こりやすい。〕
- (4) 帝王切開術および広範囲子宮手術の既往のある患者、経産婦〔このような患者では一般に子宮破裂が起こりやすい。〕
- (5) 高年初産婦〔このような患者では一般に軟産道の伸展不良により分娩障害が起こりやすい。〕
- (6) 多胎妊娠〔胎位胎勢異常のことがある。〕

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) オキシトシンに対する子宮筋の感受性が高い場合、過強陣痛、胎児仮死があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するか、または減量すること。
- (2) 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。
- ※※ (3) 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

#### 3. 相互作用

##### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用する場合

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤 (PGF <sub>2α</sub> , PGE <sub>2</sub> ) プロスタルモン・F注射液1000 プロスタルモン・F注射液2000 プロスタグランジンE <sub>2</sub> 錠0.5mg等	同時併用により、過強陣痛を起こしやすい。	本剤およびこれらの薬剤の有する子宮収縮作用が併用により増強される。

##### (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤 (PGF <sub>2α</sub> , PGE <sub>2</sub> )	両剤を前後して使用する場合は、過強陣痛を起こすおそれがあるため十分な分娩監視を行い投与する。	本剤およびこれらの薬剤の有する子宮収縮作用が併用により増強される。
シクロホスファミド	本剤の作用が増強されることがある。	機序不明

#### 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### (1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、虚脱等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症、微弱陣痛、弛緩出血：過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症、微弱陣痛、弛緩出血等があらわれることがある。
- 3) 胎児仮死：胎児仮死を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。

##### (2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	過敏症状
新生児	新生児黄疸
循環器	不整脈、静脈内注射後一過性の血圧下降、血圧上昇等
消化器	悪心、嘔吐等
投与部位	疼痛、硬結
その他	水中毒症状

#### 5. 過量投与

症状：オキシトシンの過量投与の症状は子宮筋の感受性が高い場合にあらわれやすい。子宮の過強収縮により過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、胎児仮死があらわれることがある。大量を点滴静注した場合には水中毒により昏睡、けいれんをきたすことがある。

処置：子宮の過強収縮があらわれた場合は直ちに投与を中止する。過強陣痛が持続し、子宮破裂、胎児仮死の危険がある場合には、緊急帝王切開の適用も考慮する。

水中毒の場合：投与を中止し、水分摂取の制限、利尿、高張液の投与、電解質バランスの補正を行う。  
けいれんの場合：抗けいれん剤を投与する。

#### 6. 適用上の注意

##### (1) 投与速度

静脈内注射は血圧等に注意しながら徐々に行うこと（特に麻酔剤、昇圧剤等を併用する場合）。

##### (2) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

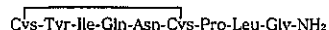
- 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ、必要最小限に行うこと。  
同一部位への反復注射は行わないこと。
- 2) 神経走行部位を避けること。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

##### (3) アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名：オキシトシン (Oxytocin)

構造式：



分子式：C<sub>43</sub>H<sub>66</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>

分子量：1007.19

性状：白色の粉末である。

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。塩酸試液に溶ける。本品0.10gを新たに煮沸し冷却した水10mLに溶かした液のpHは4.0~6.0である。吸湿性である。

**【取扱い上の注意】**

**安定性試験**

最終包装製品を用いた長期保存試験(冷所、なりゆき湿度、3年)の結果、外観および含量等は規格の範囲内であり、オキシトシン注射液5単位「F」は規定条件の市場流通下において3年間安定であることが確認された。''

**【包装】**

5単位/1 mL 10アンプル

**【主要文献】**

1) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。


富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課

〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

(TEL) 076-478-0032

(FAX) 076-478-0336

5CF1006X

製造販売元  
 **富士製薬工業株式会社**  
富山県富山市水橋辻ケ堂1515番地



\*\*2011年12月改訂(第12版)

\*2010年6月改訂

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤劇薬、処方せん医薬品<sup>注</sup> **プロスタルモン・F注射液1000**劇薬、処方せん医薬品<sup>注</sup> **プロスタルモン・F注射液2000**《PROSTARMON<sup>®</sup>・F》貯法：遮光、室温保存  
使用期限：外箱に表示(3年)

ジノプロスト注射液

	プロスタルモン・F 注射液 1000	プロスタルモン・F 注射液 2000
承認番号	14800AMZ00036	21300AMZ00520
薬価収載	1974年2月	2001年9月
販売開始	1974年3月	2001年11月
再審査結果	1988年3月 (プロスタルモン・F注射液1000)	
効能追加	1981年12月 (プロスタルモン・F注射液1000)	

## 〔警告〕

本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって

過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。

- \* 1. 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。
- 2. 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。
- \* 3. 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。〔「用法・用量」〕、〔「用法・用量に関連する使用上の注意」〕の項参照)
- 4. オキシトシン、ジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。〔「相互作用」〕の項参照)
- \* 5. 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

## 〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって

- 1. 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位等の胎位異常のある患者〔正常な経陰分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。〕
- 2. 全前置胎盤〔胎盤が胎児より先に娩出され、胎児への危険性が予想される。〕
- 3. 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕
- 4. オキシトシン、ジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)を投与中の患者〔「相互作用」〕の項参照)
- 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤を腸管蠕動亢進の目的で使用するにあたって

- 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2. 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕
- 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」〕の項参照)

## 〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

本剤を治療的流産の目的で使用するにあたって

- 1. 前置胎盤、子宮外妊娠等で、操作により出血の危険性のある患者〔経陰分娩ができず、大量出血のおそれがある。〕
- 2. 骨盤内感染による発熱のある患者〔炎症、感染を増悪させるおそれがある。〕
- 3. 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕
- 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)〕

本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって

- 1. 前置胎盤〔出血及び胎盤の圧迫により、胎児に障害を起こすおそれがある。〕
- 2. 常位胎盤早期剝離〔緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。〕
- 3. 胎児仮死のある患者〔子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。〕

## 〔組成・性状〕

販売名	プロスタルモン・F注射液 1000	プロスタルモン・F注射液 2000
成分	ジノプロスト	
含量	1,000 µg	2,000 µg
容量	1mL	2mL
添加物 (1アンプル中)	クエン酸ナトリウム水和物 0.3mg、酢酸ナトリウム水 和物 3.4mg、等張化剤、 pH調節剤	クエン酸ナトリウム水和物 0.6mg、酢酸ナトリウム水 和物 6.8mg、等張化剤、 pH調節剤
剤形	注射剤(アンプル)	
pH	7.0～9.5	
浸透圧比	0.9～1.1	
性状	無色澄明の液	

## 〔効能・効果〕

## I. 静脈内注射投与

- 1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進
- 2. 下記における腸管蠕動亢進
  - 胃腸管の手術における術後腸管麻痺の回復遅延の場合
  - 麻痺性イレウスにおいて他の保存的治療で効果が認められない場合

II. 卵膜外投与  
治療的流産

注) 処方せん医薬品；注意一医師等の処方せんにより使用すること

## 【用法・用量】

### I. 注射投与

1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進には通常1～2mLを静脈内に点滴または持続注入する。
  - \* (1) 点滴静注  
本剤1mLに5%ブドウ糖注射液または糖液を加えて500mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1 $\mu$ g/kg/分の割合で点滴静注する。なお、希釈する輸液の量及び種類は患者の状態に応じて適切に選択する。
  - \* (2) シリンジポンプによる静注(持続注入)  
本剤1mLに生理食塩液を加えて50mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1 $\mu$ g/kg/分(0.05～0.15 $\mu$ g/kg/分)の割合で静注する。
  - (3) 症状により適宜増減する。
2. 腸管蠕動亢進には
  - (1) 通常1回ジノプロストとして1,000～2,000 $\mu$ g(本剤1～2mL)を輸液500mLに希釈し、1～2時間(10～20 $\mu$ g/分の投与速度)で1日2回静脈内に点滴注射する。
  - (2) 本剤の投与は、手術侵襲の程度ならびに他の処置などを考慮して慎重に行うこと。
  - (3) 3日間投与しても効果が認められないときは直ちに投与を中止し他の療法にきりかえる。
  - (4) 症状、体重により適宜増減する。

### II. 卵膜外投与

#### 治療的流産には

##### 1. 妊娠12週以降

本剤1mLに生理食塩液を加え4mLに希釈し、この液を子宮壁と卵膜の間に数回に分け注入投与する。

##### (1) 薬液注入カテーテルの固定

通常フォーリーカテーテルを用いる。カテーテルを子宮頸管を通じ挿入、カテーテルのバルーン部が子宮口を通過して、子宮下部まで到達した後、バルーン部に生理食塩液を充満、内子宮口を閉鎖し、カテーテルの脱出と膈への薬液漏出を防止する。次にカテーテルを大腿部内側へテープで固定する。

##### (2) 薬液の注入

###### 1) 初回量

希釈液(ジノプロスト250 $\mu$ g/mL)1mLを注入し、薬液がカテーテル内に残らないように引き続きカテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する(通例、16号カテーテルでは約3.5mL)。

###### 2) 2回目以降

本剤の2回目以降の注入投与は、原則として2時間ごとに希釈液3～4mL(750～1,000 $\mu$ g)を反復投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次の投与量を2mL(500 $\mu$ g)に減量または4時間後に投与する。

3) 本剤の投与は原則として2時間々隔で行うが、本剤による効果及びその他の反応を観察しながら適宜投与量及び投与間隔を1～4時間の間で調節する。

4) 本投与方法においては薬剤注入の度に、カテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意すること。

##### 2. 妊娠12週未満

胞状奇胎、合併症で全身麻酔が困難な症例、頸管拡張の困難な症例又はその場合の除去術の前処置に使用する。その際本剤の注入は、硫酸アトロピン、鎮痛剤の投与後、前麻酔効果があらわれてから行うことが望ましい。

##### (1) チューブの挿入

通常F4～5号の合成樹脂製の細いチューブを用い、使用前にチューブ内腔に生理食塩液を満たしておく。チューブを鉗子ではさみ、外子宮口より子宮腔内にゆっくりと約7cm位まで挿入する。

直視下で薬液の注入を行う以外は、チューブの排出をふせぐためチューブをとりかこむようにガーゼを腔内につめる。注射器をチューブに接続し、また、チューブを大腿部内側にテープで固定する。

### (2) 薬液の注入

#### 1) 分割注入法

妊娠12週以降の場合に準じ、本剤1mLに生理食塩液を加え4mLに希釈した液を用い分割注入する。

●初回量は希釈液1mL(ジノプロスト250 $\mu$ g/mL)を注入し、また薬液がチューブ内に残らないように引き続きチューブ内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する。

●2回目以降の注入は、原則として1時間ごとに希釈液3～4mL(750～1,000 $\mu$ g)を反復投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次の投与量を2mL(500 $\mu$ g)に減量または投与時間々隔をおくらせる。

●本剤の投与は原則として総投与量3,000 $\mu$ gとし、また1時間々隔で行うが、本剤による効果及びその他の反応を観察しながら適宜に投与量及び投与時間々隔を調節する。

●本投与方法においては薬剤注入の度にチューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意する。

#### 2) 一回注入法

●通常ジノプロスト1,000 $\mu$ g/1mL含有注射剤を希釈しないで、一回に2,000～3,000 $\mu$ g(2～3mL)をゆっくりに注入する。本剤による効果及びその反応を観察しながら適宜に投与量を増減する。

●注入後チューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入する。チューブは薬液注入が終了すれば抜きとる。

### \*〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

## 【使用上の注意】

### I. 静脈内注射投与

#### 1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進の場合

##### (1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。〕<sup>1)</sup>

2) 心疾患のある患者〔血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。〕

3) 高血圧症のある患者〔血圧上昇作用がある。〕

4) 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。〕

5) 多胎妊娠、経産婦の患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。〕

##### (2) 重要な基本的注意

1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。

\* 3) 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(3) 相互作用

1) 併用禁忌 (同時併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニン-O ジノプロストン (PGE <sub>2</sub> ) プロスタグランジ ンE <sub>2</sub> 錠 0.5mg	これらの薬剤と同 時併用すること により過強陣痛を起 こしやすい。	本剤は子宮収縮 作用を有するため、 類似の作用を持 つ薬剤を併用す ることにより作 用を増強する。

2) 併用注意 (前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン  ジノプロストン (PGE <sub>2</sub> )	これらの薬剤と前後 して使用する場合も、 過強陣痛を起こしや すいので、十分な分 娩監視を行い慎重に 投与すること。	本剤は子宮収縮作 用を有するため、 類似の作用を持つ 薬剤を前後して使 用することにより 作用を増強する。

(4) 副作用

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった3,149例中370例(11.7%)に499件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。

主なものは、母体側においては過強陣痛14件(0.4%)、顔面潮紅99件(3.1%)、嘔気・嘔吐145件(4.6%)、下痢11件(0.3%)、頭痛・頭重22件(0.7%)等であり、胎児側においては羊水混濁48件(1.5%)、切迫仮死徴候35件(1.1%)、徐脈42件(1.3%)、頻脈25件(0.8%)等であった。(承認時及び1980年8月までの副作用頻度報告結果)

1) 重大な副作用

① 心室細動、心停止、ショック

心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明\*)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

② 呼吸困難

喘鳴、呼吸困難等(頻度不明\*)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

③ 過強陣痛

過強陣痛(0.4%)があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたした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、投与を中止し適切な処置を行うこと。

④ 胎児仮死徴候

胎児に仮死徴候〔児切迫仮死徴候(1.1%)、徐脈(1.3%)、頻脈(0.8%)、羊水の混濁(1.5%)〕をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状が認められる場合には、急速速娩等の適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
循環器	顔面潮紅	頻脈、血圧上昇	血圧下降、動悸
消化器	嘔気・嘔吐	下痢	
注射部 <sup>注)</sup>		血管痛、静脈炎、発赤	
その他		頭痛・頭重、発汗、悪寒、発熱、手指のしびれ	

※：頻度不明は自発報告による。

注)：発現した場合には、投与部位をかえるなど処置を行うこと。

(5) 適用上の注意

1) 投与経路：本剤は、用法・用量にしたがって、静脈内に点滴又は持続注入にのみ使用すること。

2) アンブルカット時：本剤はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

(6) その他の注意

1) 適応外であるが、分娩後の弛緩出血の治療あるいは帝王切開時の出血防止の目的で本剤を子宮筋注した症例において、心停止、心室性頻拍、心室性期外収縮、肺水腫があらわれたとの報告がある。

2) 動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。<sup>2)</sup>

3) 動物実験(ラット)により催奇形作用が認められている。<sup>2)</sup>

2. 腸管蠕動亢進の場合

(1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

1) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。<sup>1)</sup>〕

2) 心疾患のある患者〔血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。〕

3) 高血圧症のある患者〔血圧上昇作用がある。〕

4) 幼児〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕

(2) 重要な基本的注意

心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 副作用

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった10,481例中638例(6.1%)に951件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。

主なものは心悸亢進24件(0.2%)、顔面潮紅36件(0.3%)、血圧上昇10件(0.1%)、血圧下降4件(0.04%)、悪心105件(1.0%)、嘔気・嘔吐156件(1.5%)、腹痛219件(2.1%)、腹部膨満感51件(0.5%)、下痢107件(1.0%)、頭痛7件(0.07%)、発汗22件(0.2%)、血管痛99件(0.9%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

① 心室細動、心停止、ショック

心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明\*)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

② 呼吸困難

喘鳴、呼吸困難等(頻度不明\*)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器	心悸亢進、顔面潮紅	血圧上昇、血圧下降、胸内苦悶、不整脈、頻脈
過敏症		発疹等
消化器	嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、腹部膨満感、腹部不快感	鼓腸
注射部 <sup>注)</sup>	血管痛、静脈炎、発赤	
その他	発汗	しびれ感、冷汗、口渇、頭痛、発熱

※：頻度不明は自発報告による。

注)：発現した場合には、投与部位をかえるなど処置を行うこと。

(4) 高齢者への投与

一般に高齢者では、心機能等生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔子宮収縮を起こす可能性がある。また、動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。<sup>2)</sup>〕

(6) 適用上の注意

- 1) 投与速度：本剤投与により副作用があらわれた場合には、速やかに投与速度を遅くするか、あるいは投与を中止すること。
- 2) アンブルカット時：本剤はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

(7) その他の注意

動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。<sup>2)</sup>

II. 卵膜外投与

治療的流産の場合

(1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。<sup>1)</sup>〕
- 2) 心疾患のある患者〔血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 高血圧症のある患者〔血圧上昇作用がある。〕
- 4) 頸管炎又は膣炎のある患者〔炎症、感染を増悪させるおそれがある。〕
- 5) 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。〕
- 6) 多胎妊娠、経産婦の患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。〕

(2) 重要な基本的注意

- 1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 本投与法においてカテーテルの挿入後、カテーテルを通じて持続的な出血を見る場合は、胎盤付着部への穿刺による場合があるのでカテーテルを抜き去り投与を中止すること。
- 3) 妊娠12週未満での投与において、子宮内容物の完全な排出に至らない場合又は総投与量3,000 $\mu$ gを投与しても十分な効果が認められない場合は、直ちに器械的子宫内容物除去術に切り替えること。

(3) 相互作用

併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ゲメプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合は、異常収縮に注意し、観察を十分に行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

(4) 副作用

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった509例中171例(33.6%)に295件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。

主なものは顔面潮紅44件(8.6%)、血圧上昇23件(4.5%)、動悸17件(3.3%)、嘔気・嘔吐115件(22.6%)、悪心9件(1.8%)、下痢15件(2.9%)、発熱17件(3.3%)、頭痛・頭重26件(5.1%)等であった。(承認時及び1981年3月までの副作用頻度報告結果)

1) 重大な副作用

①心室細動、心停止、ショック

心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明\*)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②呼吸困難

喘鳴、呼吸困難等(頻度不明\*)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満
循環器		顔面潮紅	血圧上昇、血圧下降、動悸、胸内苦悶、四肢冷感
消化器	嘔気・嘔吐		下痢
皮膚			発疹
その他		頭痛・頭重	発熱、全身倦怠感、耳鳴

※：頻度不明は自発報告による。

(5) 適用上の注意

アンブルカット時：本剤はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

(6) その他の注意

- 1) 動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。<sup>2)</sup>
- 2) 動物実験(ラット)により催奇形作用が認められている。<sup>2)</sup>

【薬物動態】

(参考)動物における吸収・分布・代謝・排泄〔ラット〕

<sup>3</sup>H-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> をラットに静脈内投与すると、<sup>3</sup>Hは血中から速やかに肝・腎等、各臓器に移行し、その後速やかに各組織から消失する。そして投与60分後に尿中へ投与量の47.0%、糞中へ1.5%、24時間後で尿中へ55.7%、糞中へ35.4%排泄される。<sup>3)</sup>

【臨床成績】

1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進

- (1) 分娩誘発を目的とする妊娠週数38週以上42週以内の妊婦を対象として比較臨床試験を行い、本剤の陣痛誘発効果、分娩促進効果が報告されている。<sup>4)</sup>
- (2) 比較臨床試験を含む臨床試験において陣痛誘発、陣痛促進の有効率は87.2%(265/304例)、分娩促進の有効率は69.4%(211/304例)である。<sup>5)</sup>

2. 腸管蠕動亢進

- (1) 開腹術を行った患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤の術後腸管麻痺改善効果が報告されている。<sup>6)</sup>
- (2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、腸管蠕動促進の有効率は77.2%(179/232例)である。<sup>7)</sup>

3. 治療的流産

母体保護法にもとづき人工妊娠中絶を行う妊娠12週以降177例、12週未満107例の妊婦を対象とした臨床試験において、本剤の流産効果の有効率はそれぞれ80.2%(142/177例)、99.1%(106/107例)である。<sup>8)</sup>

【薬効薬理】

1. 作用機序

PGF<sub>2 $\alpha$</sub> は生理的な子宮収縮作用を有し、妊娠各期において効果的な子宮収縮を起こすため、妊娠末期には点滴静注により陣痛誘発・分娩促進に、妊娠初期・中期には卵膜外注入により治療的流産に有用であることが認められている。また、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> は消化管の縦走筋・輪状筋に作用し、蠕動運動亢進作用をもたらすことが認められ、臨床的にも排ガス時間の短縮、術後腸管麻痺の改善に効果が認められている。

2. 薬理作用

(1) 子宮に対する作用

ラット摘出子宮平滑筋に対し0.6ng/mL以上の濃度で収縮作用を示す(in vitro)。<sup>1)</sup>

1) 分娩誘発作用

- 妊娠21日目のラットに静脈内持続注入(5~10 $\mu$ g/kg/分)すると子宮の自動収縮を増強する。<sup>9)</sup>
- 妊娠21日目のラットに静脈内持続注入(0.5~5.0 $\mu$ g/kg/分)すると第1児分娩までの時間は非投与群と比較して有意

に短縮する。<sup>9)</sup>

●妊娠末期の妊婦に静脈内持続注入(0.05~0.15 $\mu$ g/kg/分)すると内圧の低い不規則陣痛から次第に規則的陣痛に移行し、自然陣痛発来時の子宮収縮に類似している。<sup>10)</sup>

2) 流産誘発作用

妊娠中期のラットに羊膜外投与(0.25~1.0mg/kg)すると、子宮収縮作用を示し、流産が認められる。また血中プロゲステロン濃度は減少する。<sup>11)</sup>

(2) 消化管に対する作用

モルモット摘出胃・回腸・結腸平滑筋に対し1ng/mLの濃度で収縮作用を示す(*in vitro*)。<sup>12)</sup>

1) 腸管輸送能亢進作用

腸管運動麻痺ラットに静脈内持続注入(10~20 $\mu$ g/kg/分)したとき、腸管運動麻痺を緩解し、腸管輸送能の有意の亢進が認められる。<sup>12)</sup>

2) 胃腸管運動亢進作用

麻酔下の絶食犬の空腸、回腸、結腸のバルーンによる内圧測定及び筋電図所見では静脈内持続注入(5~10 $\mu$ g/kg/分)で内圧の上昇、蠕動運動の誘発が認められる。<sup>12)</sup>

3) 術後消化管運動亢進作用

筋電図所見によれば、消化管術後患者の胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸に運動抑制がみられるが、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> の静脈内持続注入(0.3~0.5 $\mu$ g/kg/分)により、消化管各部位に用量依存性の著明な運動亢進を認め、この作用は投与中止後5~10分で消失する。<sup>13)</sup>

〔文献請求先〕

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

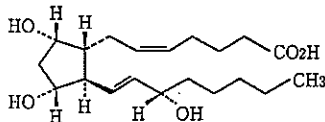
\*\*小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号  
電話 0120-626-190

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：ジノプロスト(Dinoprost)

化学名：(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-cyclopentyl]hept-5-enoic acid

構造式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>

分子量：354.48

性状：本品は白色のろう状の塊又は粉末、若しくは無色～淡黄色澄明の粘稠性のある液で、においはない。

本品はN,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

〔包装〕

プロスタルモン・F注射液 1000 1mL：10管、50管

プロスタルモン・F注射液 2000 2mL：10管

〔主要文献〕

- 1) 川崎晃義ほか：応用薬理，5：955,1971
- 2) 松岡康夫ほか：医薬品研究，2：403,1971
- 3) 西堀 勉ほか：医薬品研究，2：397,1971
- 4) 澤崎千秋ほか：産科と婦人科，39：595,1972
- 5) 小野薬品工業：〈妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進〉臨床成績集計(社内資料)
- 6) 草間 悟ほか：臨床評価，8：215,1980
- 7) 小野薬品工業：〈腸管蠕動亢進〉臨床成績集計(社内資料)
- 8) 小野薬品工業：〈治療的流産〉臨床成績集計(社内資料)
- 9) 松本公一郎ほか：応用薬理，5：941,1971
- 10) 坂元正一ほか：産科と婦人科，38：120,1971
- 11) 松本公一郎ほか：応用薬理，10：753,1975
- 12) 無量林堯ほか：現代医療，11：1651,1979
- 13) 福西茂二ほか：日本平滑筋学会雑誌，13：141,1977

〔製造販売〕



小野薬品工業株式会社

大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤

※劇薬・処方せん医薬品<sup>注)</sup>

**プロスモン注1000μg**  
**プロスモン注2000μg**

シノプロスト注射液

PROSMON injection

日本標準商品分類番号

872499

貯法
避光・室温保存
使用期限
外箱に表示 (3年)

	プロスモン注1000μg	プロスモン注2000μg
承認番号	21900AMX01714000	21900AMX01698000
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	1984年6月	1992年7月

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

※※ **【警告】**  
本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって  
過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頭管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。

1. 母体および胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性および危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頭管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。
2. 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。
3. 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛になる症例も報告されているので、ごく少量からの点滴より開始し、陣痛の状況により徐々に増減すること。また、精密持続点滴装置を用いて投与すること。(「用法・用量」、《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)
4. オキシトシン、ジノプロストン (PGE<sub>2</sub>) との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。(「相互作用」の項参照)
5. 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の必要性および危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**  
本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって

1. 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位等の胎位異常のある患者、[正常な経産分娩が進行せず、母体および胎児への障害を起こすおそれがある。]
2. 全前置胎盤 [胎盤が胎児より先に娩出され、胎児への危険性が予想される。]
3. 気管支喘息またはその既往歴のある患者 [気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化または誘発するおそれがある。]
4. オキシトシン、ジノプロストン (PGE<sub>2</sub>) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**  
本剤を腸管蠕動亢進の目的で使用するにあたって

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 気管支喘息またはその既往歴のある患者 [気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化または誘発するおそれがある。]
3. 妊婦または妊娠している可能性のある女性 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

**【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】**  
本剤を治療的流産の目的で使用するにあたって

1. 前置胎盤、子宮外妊娠等で、操作により出血の危険性のある患者 [経産分娩ができず、大量出血のおそれがある。]
2. 骨盤内感染による発熱のある患者 [炎症、感染を増悪させるおそれがある。]
3. 気管支喘息またはその既往歴のある患者 [気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化または誘発するおそれがある。]
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】**  
本剤を妊娠末期における陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で使用するにあたって

1. 前置胎盤 [出血および胎盤の圧迫により、胎児に障害を起こすおそれがある。]
2. 常位胎盤早期剥離 [緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。]
3. 胎児仮死のある患者 [子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。]

**【組成・性状】**

販売名	プロスモン注1000μg	プロスモン注2000μg	
有効成分	日局 シノプロスト		
含量	1,000 μg	2,000 μg	
容量	1 mL	2 mL	
添加物	クエン酸ナトリウム水和物	33.3mg	66.6mg
	酢酸ナトリウム水和物	1.4mg	2.8mg
pH	6.5~8.5		
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1		
色調・性状	無色澄明の水溶性注射液		
剤形	注射剤 (アンプル)		

**【効能・効果】**

- I. 静脈内注射投与
  1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進
  2. 下記における腸管蠕動亢進
    - 胃腸管の手術における術後腸管麻痺の回復遅延の場合
    - 麻痺性イレウスにおいて他の保存的治療で効果が認められない場合
- II. 卵膜外投与  
治療的流産

**【用法・用量】**

- I. 注射投与
    1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進には通常1~2mLを静脈内に点滴または持続注入する。
- ※※(1) 点滴静注  
本剤1mLに5%ブドウ糖注射液または糖液を加えて500mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1μg/kg/分の割合で点滴静注する。なお、希釈する輸液の量及び種類は患者の状態に応じて適切に選択する。

※※(2) シリンジポンプによる静注（持続注入）  
本剤1 mLに生理食塩液を加えて50 mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1 µg/kg/分（0.05 µg ~ 0.15 µg/kg/分）の割合で静注する。

(3) 症状により適宜増減する。

## 2. 膣管蠕動亢進には

(1) 通常1回ジノプロストとして1,000~2,000 µg（本剤1~2 mL）を輸液500 mLに希釈し、1~2時間（10~20 µg/分の投与速度）で1日2回静脈内に点滴注射する。

(2) 本剤の投与は、手術侵襲の程度ならびに他の処置などを考慮して慎重に行うこと。

(3) 3日間投与しても効果が認められないときは直ちに投与を中止し他の療法に切りかえる。

(4) 症状、体重により適宜増減する。

## II. 卵膜外投与

### 治療的流産には

#### 1. 妊娠12週以降

本剤1 mLに生理食塩液を加え4 mLに希釈し、この液を子宮壁と卵膜の間に数回に分けて注入投与する。

##### (1) 薬液注入カテーテルの固定

通常フォーリーカテーテルを用いる。カテーテルを子宮頸管を通じ挿入、カテーテルのバルーン部が子宮口を通過して、子宮下部まで到達した後、バルーン部に生理食塩液を充填、内子宮口を閉鎖し、カテーテルの脱出と膣への薬液漏出を防止する。次にカテーテルを大腿部内側へテープで固定する。

##### (2) 薬液の注入

###### 1) 初回量

希釈液（ジノプロスト250 µg/mL）1 mLを注入し、薬液がカテーテル内に残らないように引き続きカテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する（通例、16号カテーテルでは約3.5 mL）。

###### 2) 2回目以降

本剤の2回目以降の注入投与は、原則として2時間ごとに希釈液3~4 mL（750~1,000 µg）を反復投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次の投与量を2 mL（500 µg）に減量または4時間後に投与する。

3) 本剤の投与は原則として2時間間隔で行うが、本剤による効果およびその他の反応を観察しながら適宜投与量および投与間隔を1~4時間の間で調節する。

4) 本投与法においては薬剤注入の度に、カテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意すること。

#### 2. 妊娠12週未満

胎状奇胎、合併症で全身麻酔が困難な症例、頸管拡張の困難な症例またはその場合の除去術の前処置に使用する。その際本剤の注入は、アトロピン硫酸塩水和物、鎮痛剤の投与後、前麻酔効果があらわれてから行うことが望ましい。

##### (1) チューブの挿入

通常F4~5号の合成樹脂製の細いチューブを用い、使用前にチューブ内腔に生理食塩液を満たしておく。チューブを鉗子ではさみ、外子宮口より子宮腔内にゆっくりと約7 cm位まで挿入する。

直視下で薬液の注入を行う以外は、チューブの排出をふせぐためチューブをとりかこむようにガーゼを腔内につめる。注射器をチューブに接続し、また、チューブを大腿部内側にテープで固定する。

#### (2) 薬液の注入

##### 1) 分割注入法

妊娠12週以降の場合に準じ、本剤1 mLに生理食塩液を加え4 mLに希釈した液を用い分割注入する。

●初回量は希釈液1 mL（ジノプロスト250 µg/mL）を注入し、また薬液がチューブ内に残らないように引き続きチューブ内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する。

●2回目以降の注入は、原則として1時間ごとに希釈液3~4 mL（750~1,000 µg）を反復投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次の投与量を2 mL（500 µg）に減量または投与時間間隔をおくらせる。

●本剤の投与は原則として総投与量3,000 µgとし、また1時間間隔で行うが、本剤による効果およびその他の反応を観察しながら適宜に投与量および投与時間間隔を調節する。

●本投与法においては薬剤注入の度にチューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意する。

##### 2) 一回注入法

●通常ジノプロスト1,000 µg/1 mL含有注射剤を希釈しないで、一回に2,000~3,000 µg（2~3 mL）をゆっくりに注入する。

本剤による効果およびその他の反応を観察しながら適宜に投与量を増減する。

●注入後チューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入する。チューブは薬液注入が終了すれば抜きとる。

※※

### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の目的で本剤を投与する際は、精密持続点滴装置を用いて投与すること。

### 【使用上の注意】

#### I. 静脈内注射投与

##### 1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進の場合

###### (1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験（ウサギ）で眼圧上昇が報告されている。〕
- 2) 心疾患のある患者〔血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 高血圧症のある患者〔血圧上昇作用がある。〕
- 4) 帝王切開または子宮切開等の既往歴のある患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。〕
- 5) 多胎妊娠、経産婦の患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。〕

###### (2) 重要な基本的注意

- 1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。

※※3) 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態（子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等）が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニ

ターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### (3) 相互作用

#### 1) 併用禁忌 (同時併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニンO ジノプロストン (PGE <sub>2</sub> ) プロスタグランジンE <sub>2</sub> 錠 0.5mg	これらの薬剤と同時併用することにより過強陣痛を起しやすいため、十分な分娩監視を行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

#### 2) 併用注意 (前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロストン (PGE <sub>2</sub> )	これらの薬剤と前後して使用する場合は、過強陣痛を起しやすいため、十分な分娩監視を行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

### (4) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### 1) 重大な副作用 (頻度不明)

- ①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
- ③過強陣痛：過強陣痛があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたした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、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- ④胎児仮死徴候：胎児に仮死徴候 (児切迫仮死徴候、徐脈、頻脈、羊水の混濁) をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状が認められる場合には、急速遂娩等の適切な処置を行うこと。

#### 2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	顔面潮紅、頻脈、血圧上昇、血圧下降、動悸
消化器	嘔気・嘔吐、下痢
注射部 <sup>注)</sup>	血管痛、静脈炎、発赤
その他	頭痛・頭重、発汗、悪寒、発熱、手指のしびれ

注)発現した場合には、投与部位を變えるなど処置を行うこと。

### (5) 適用上の注意

- 1) 投与経路：本剤は、用法・用量にしたがって、静脈内に点滴または持続注入にのみ使用すること。
- 2) アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

### (6) その他の注意

- 1) 適応外であるが、分娩後の弛緩出血の治療あるいは帝王切開時の出血防止の目的で本剤を子宮筋注した症例において、心停止、心室性頻拍、心室性期外収縮、肺水腫があらわれたとの報告がある。
- 2) 動物実験 (ラット) において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。
- 3) 動物実験 (ラット) により催奇形作用が認められている。

## 2. 腸管蠕動亢進の場合

### (1) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 緑内障、眼圧亢進のある患者 [動物実験 (ウサギ) で眼圧上昇が報告されている。]
- 2) 心疾患のある患者 [血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。]
- 3) 高血圧症のある患者 [血圧上昇作用がある。]
- 4) 幼児 [使用経験が少なく安全性が確立していない。]

### (2) 重要な基本的注意

心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### (3) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

#### 1) 重大な副作用 (頻度不明)

- ①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

#### 2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	心悸亢進、顔面潮紅、血圧上昇、血圧下降、胸内苦悶、不整脈、頻脈
過敏症	発疹等
消化器	嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、腹部膨満感、腹部不快感、鼓腸
注射部 <sup>注)</sup>	血管痛、静脈炎、発赤
その他	発汗、しびれ感、冷汗、口渇、頭痛、発熱

注)発現した場合には、投与部位を變えるなど処置を行うこと。

### (4) 高齢者への投与

一般に高齢者では、心機能等生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

### (5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[子宮収縮を起こす可能性がある。また、動物実験 (ラット) で催奇形作用が報告されている。]

### (6) 適用上の注意

- 1) 投与速度：本剤投与により副作用があらわれた場合には、速やかに投与速度を遅くするか、あるいは投与を中止すること。
- 2) アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

### (7) その他の注意

動物実験 (ラット) において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。

## II. 卵膜外投与

### 治療的流産の場合

#### (1) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 緑内障、眼圧亢進のある患者 [動物実験 (ウサギ) で眼圧上昇が報告されている。]
- 2) 心疾患のある患者 [血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。]
- 3) 高血圧症のある患者 [血圧上昇作用がある。]
- 4) 頸管炎または膣炎のある患者 [炎症、感染を増悪させるおそれがある。]
- 5) 帝王切開または子宮切開等の既往歴のある患者 [子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]



- 6) 多胎妊娠、経産婦の患者〔子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。〕

(2) 重要な基本的注意

- 1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 本投与法においてカテーテル挿入後、カテーテルを通じて持続的な出血をみる場合は、胎盤付着部への穿刺による場合があるのでカテーテルを抜き去り投与を中止すること。
- 3) 妊娠12週未満での投与において、子宮内容物の完全な排出に至らない場合または総投与量3,000 µgを投与しても十分な効果が認められない場合は、直ちに器械的子宮内容物除去術に切り替えること。

(3) 相互作用

併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ゲメプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合は、異常収縮に注意し、観察を十分に行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

(4) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

1) 重大な副作用 (頻度不明)

- ①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	顔面潮紅、血圧上昇、血圧下降、動悸、胸内苦悶、四肢冷感
消化器	嘔気・嘔吐、下痢
皮膚	発疹
その他	頭痛・頭重、発熱、全身けん怠感、耳鳴

(5) 適用上の注意

アンプルカット時：本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(6) その他の注意

- 1) 動物実験 (ラット) において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。
- 2) 動物実験 (ラット) により催奇形作用が認められている。

【薬物動態】

女性に9β-<sup>3</sup>H-PGF<sub>2α</sub>を静脈内投与し、5hr後に85~95%の<sup>3</sup>Hを尿中に回収した。尿中にはβ酸化、ω酸化15位アルコールの脱水素、二重結合の還元された炭素数16の代謝物、5α、7α-Dihydroxy-11-keto-16-carboxy-tetraprostanic acidを確認した。<sup>1)</sup>

【薬効薬理】

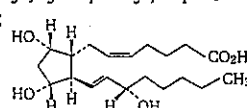
1. 消化管に広く存在し消化管運動を調節する。
2. 消化管縦走筋・輪状筋に作用し蠕動運動亢進作用をもたらす。<sup>2)</sup>
3. 排ガス時間の短縮、術後腸管麻痺を改善する。<sup>3)</sup>
4. 自然分娩発来機序と密接な関連を有し、分娩の進行に重要な役割をもっている。<sup>4), 5)</sup>
5. 生理的な子宮収縮作用と収縮動態を示す。<sup>6), 7)</sup>
6. 分娩時後の弛緩性出血が少なく、分娩第Ⅲ期時間の短縮、出血量の減少効果がある。<sup>8)</sup>

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジノプロスト (Dinoprost)

化学名：(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]cyclopentyl]hept-5-enoic acid

構造式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>

分子量：354.48

性状：白色のろう状の塊または粉末、若しくは無色～淡黄色澄明の粘稠性のある液で、においはない。  
N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)またはジエチルエーテルに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【取扱い上の注意】

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、相対湿度50~65%、遮光、3年)の結果、外観および含量等は規格の範囲内であり、プロスモン注1000 µgおよびプロスモン注2000 µgは通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。<sup>9)</sup>

【包装】

プロスモン注1000 µg 1,000 µg/1 mL 10アンプル  
プロスモン注2000 µg 2,000 µg/2 mL 10アンプル

【主要文献】

- 1) E. Graström, B. Samuelsson : J. Am. Chem. Soc., 91, 3398, 1969
- 2) 福西茂二ほか：日本平滑筋学会雑誌, 13 : 141, 1977
- 3) 川口富司ほか：日本平滑筋学会雑誌, 21 : 419, 1985
- 4) 産婦人科PG研究会：産と婦, 39 : 588, 1972
- 5) 野嶽幸正ほか：産と婦, 42 : 896, 1975
- 6) Karim, S.M.M., et al : J. Obst. Gyn. Brit. Cwlt., 76 : 769, 1969
- 7) 坂元正一ほか：Acta. obst. et Gyn. Jap., 18, 87, 1971
- 8) 坂田寿衛ほか：産婦人科の世界, 33 : 437, 1981
- 9) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課  
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地  
(TEL) 076-478-0032  
(FAX) 076-478-0336

※※2010年6月改訂(第9版)  
2009年6月改訂(指定医薬品廃止に伴う改訂)

TPGE-F0

日本標準商品分類番号

872499

規制区分
劇薬 処方せん医薬品(注意—医師等の 処方せんにより 使用すること)

# 陣痛誘発・促進剤

## プロスタグランジンE<sub>2</sub>錠0.5mg「科研」

PROSTAGLANDIN E<sub>2</sub>  
ジノプロストン錠

	プロスタグランジンE <sub>2</sub> 錠0.5mg「科研」
承認番号	21900AMX01175000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1984年3月
再審査結果	1991年12月

貯法
室温保存、気密容器
使用期限
外箱に表示

### ※※【警告】




過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。

- 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。
- 本剤は点滴注射剤に比べ調節性に欠けるので、分娩監視装置を用いて胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視出来る状態で使用すること。
- オキシトシン、ジノプロスト(PGF<sub>2α</sub>)との同時併用は行わないこと。また、前後して使用する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照]
- 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。  
本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位等の胎位異常のある患者  
[正常な経膈分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 前置胎盤  
[出血及び胎盤の圧迫により、胎児に障害を起こすおそれがある。]
- 常位胎盤早期剥離  
[緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。]
- 胎児仮死のある患者  
[子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。]
- オキシトシン、ジノプロスト(PGF<sub>2α</sub>)を投与中の患者  
[「相互作用」の項参照]

### 【組成・性状】

有効成分	1錠中にジノプロストン0.5mgを含有する。			
添加物	アメ粉、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、メチルヘスベリジン、黄色5号			
性状	淡黄白色のフィルムコーティング錠である。			
外形		サイズ	識別コード	
表面	裏面	側面	重量	
			直径 8.2mm 厚さ 4.7mm 重量 0.215g	KC29

### 【効能・効果】

妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進

### 【用法・用量】

- 通常1回1錠を1時間毎に6回、1日総量6錠(ジノプロストンとして3mg)を1クールとし、経口投与する。
- 体重、症状及び経過に応じ適宜増減する。
- 本剤の投与開始後、陣痛誘発、分娩進行効果を認めたととき、本剤の投与を中止する。
- 1日総量ジノプロストンとして1クール3mg(6錠)を投与し、効果の認められない場合は本剤の投与を中止し、翌日あるいは以降に投与を再開する。

### 【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 緑内障、眼圧亢進のある患者  
[動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。]
  - 喘息又はその既往歴のある患者  
[気管支を収縮させるとの報告がある。]
  - 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者  
[子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]
  - 多胎妊娠、経産婦の患者  
[子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]

### 2. 重要な基本的注意

- 本剤は点滴注射剤に比べ、調節性に欠けるので、分娩監視装置を用いて子宮収縮の状態及び胎児心音の観察を行い、投与間隔を保つよう十分注意し、陣痛誘発効果、分娩進行効果を認めたとときは中止し、過量投与にならないよう慎重に投与すること。
- 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。

※※(3)薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### 3. 相互作用

- 併用禁忌(同時併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニンO ジノプロスト プロスタルモンF 注射液1000、2000	これらの薬剤と同時併用することにより過強陣痛を起こしやすいため。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

(2)併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合は、過強陣痛を起こしやすいので投与間隔を保ち十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

4.副作用

総症例5,721例中、副作用が認められたのは144例(2.52%)190件で、母体副作用は117件(2.05%)、胎児副作用は73件(1.28%)であった。その主なものは、母体副作用では嘔気・嘔吐51件(0.89%)、顔面潮紅19件(0.33%)、過強陣痛12件(0.21%)、下痢11件(0.19%)等が、胎児副作用では羊水混濁29件(0.51%)、胎児徐脈22件(0.38%)、胎児頻脈11件(0.19%)、胎児仮死10件(0.17%)等が認められている。

(再審査結果時)

(1)重大な副作用

1)過強陣痛

過強陣痛(0.1~5%未満)があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

2)胎児仮死徴候

胎児仮死徴候(0.1~5%未満)(仮死、徐脈、頻脈、羊水の混濁等)をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状があらわれた場合には、急速遂娩等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器		嘔気・嘔吐、下痢	
循環器		顔面潮紅	頻脈、血圧上昇
精神神経系			頭痛、眩暈
その他		胸部不快感	熱感、呼吸異常、発汗

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠末期以外の妊婦には投与しないこと。

[動物実験(マウス)により催奇形作用が認められている。]

6.適用上の注意

(1)投与方法

本剤は経口剤のため調節性に欠けるので、医師の常時監視できる条件下で投与すること。

(2)投与経路

本剤は経口投与にのみ使用し、腔内に投与しないこと。

(3)薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】<sup>1,2)</sup>

<参考>動物における吸収・分布・代謝・排泄

<sup>3</sup>H-プロスタグランジンE<sub>2</sub>をマウス及びラットに経口投与すると、主要臓器への分布はマウスでは投与後15~30分、ラットでは投与後30分で最高値を示し、投与後60分では最高値の1/10程度に減少した。投与24時間までの尿中及び糞中への排泄率は、マウスでは83%及び11%、ラットでは67%及び24%であった。妊娠ラットにおいても生殖器官への特異的な集積はなく、投与後30分でも胎児への分布は投与量の1%以下であった。また、イヌに本剤を経口投与すると、投与1時間後に最高血中濃度を示し、6時間後にはほぼ投与前の値に戻った。

【臨床成績】<sup>3-12)</sup>

一般臨床試験(526例)及び二重盲検比較試験(100例)の概要は次のとおりである。

1.陣痛誘発

陣痛のまったくみられない症例で、本剤により陣痛が発来すると認められたものは、初産婦で51.7%(90/174)、経産婦で62.9%(124/197)であった。

二重盲検比較試験での有効率は初産婦で41.7%(20/48)、経産婦で46.2%(24/52)であった。やや有効以上は初産婦で75.0%(36/48)、経産婦で82.7%(43/52)であった。

2.陣痛促進

陣痛促進を目的とする症例において、本剤により内診所見が改善したと認められたものは、初産婦で84.6%(115/136)、経産婦で89.7%(104/116)であった。

【薬効薬理】

1.妊娠末期の子宮に対し収縮作用を有し、陣痛発来、分娩進行に重要な役割を果たす(ラット *in vitro*、マウス、ラット、ウサギ)<sup>13,14)</sup>(ヒト)<sup>12)</sup>。

2.分娩誘発に際し頸管軟化作用などの内診所見改善作用を有する(ヒト)<sup>12)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

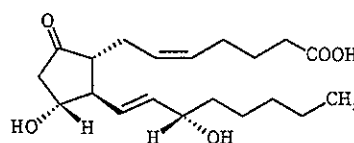
一般名: Dinoprostone(ジノプロストン)

化学名: (Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(1E)-(3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoic acid

分子式: C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>

分子量: 352.47

※※構造式:



性状: ジノプロストンは白色~淡黄色の結晶で、においはなく、強い苦味がある。メタノール、無水エタノール、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

(PTP)60錠

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1)丹治昭治 他:薬理と治療, 9, 1431~1451(1981)
- 2)本郷久弘 他:KPEの吸収、分布、代謝および排泄に関する試験(Ⅲ)(科研製薬(株)社内資料)
- 3)田中俊誠 他:臨床婦人科産科, 34, 315~320(1980)
- 4)経塚光夫 他:産婦人科の世界, 32, 103~111(1980)
- 5)中山陽比古 他:産婦人科の世界, 31, 1379~1383(1979)
- 6)浜田哲郎 他:産婦人科の世界, 32, 615~618(1980)
- 7)永井生司:産婦人科の世界, 32, 609~614(1980)
- 8)麻生武志 他:産科と婦人科, 47, 1024~1029(1980)
- 9)倉智敬一 他:産婦人科治療, 41, 115~121(1980)
- 10)林谷誠治 他:産婦中四会誌, 28, 37~43(1980)
- 11)坂元 力 他:産婦人科の世界, 32, 1333~1338(1980)
- 12)鈴木雅洲 他:産婦人科の世界, 33, 177~190(1981)
- 13)讃井和子 他:薬理と治療, 9, 1351~1356(1981)
- 14)石崎 倫 他:基礎と臨床, 15, 1272~1276(1981)

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室  
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8  
電話 0120-519874



製造販売元  
**科研製薬株式会社**  
東京都文京区本駒込2丁目28-8

※※2010年6月改訂(第9版)  
2009年6月改訂(指定医薬品廃止に伴う改訂)

日本標準商品分類番号
872499

陣痛誘発・促進剤

規制区分
劇薬 処方せん医薬品(注意-医師等の 処方せんにより 使用すること)

# プロスタグランジンE<sub>2</sub>錠0.5mg「科研」

PROSTAGLANDIN E<sub>2</sub> tablets  
ジノプロストン錠

	プロスタグランジンE <sub>2</sub> 錠0.5mg「科研」
承認番号	21900AMX01175000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1984年3月
再審査結果	1991年12月

貯法
室温保存、気密容器
使用期限
外箱に表示

※※【警告】




過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは児が重篤な転帰に至った症例が報告されているので、本剤の投与にあたっては以下の事項を遵守し慎重に行うこと。

- 母体及び胎児の状態を十分観察して、本剤の有益性及び危険性を考慮した上で、慎重に適応を判断すること。特に子宮破裂、頸管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起こりやすいので、注意すること。
- 本剤は点滴注射剤に比べ調節性に欠けるので、分娩監視装置を用いて胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視出来る状態で使用すること。
- オキシトシン、ジノプロスト(PGF<sub>2α</sub>)との同時併用は行わないこと。また、前後して使用する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照]
- 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進の必要性及び危険性を十分説明し、同意を得てから本剤を使用すること。  
本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位等の胎位異常のある患者  
[正常な経膈分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 前置胎盤  
[出血及び胎盤の圧迫により、胎児に障害を起こすおそれがある。]
- 常位胎盤早期剥離  
[緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。]
- 胎児仮死のある患者  
[子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。]
- オキシトシン、ジノプロスト(PGF<sub>2α</sub>)を投与中の患者  
[「相互作用」の項参照]

【組成・性状】

有効成分	1錠中にジノプロストン0.5mgを含有する。		
添加物	ア米粉、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、メチルヘスベリジン、黄色5号		
性状	淡黄白色のフィルムコーティング錠である。		
外形		サイズ	識別コード
表面	裏面	重量	
			直径 8.2mm 厚さ 4.7mm 重量 0.215g
			KC29

【効能・効果】

妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進

【用法・用量】

- 通常1回1錠を1時間毎に6回、1日総量6錠(ジノプロストンとして3mg)を1クールとし、経口投与する。
- 体重、症状及び経過に応じ適宜増減する。
- 本剤の投与開始後、陣痛誘発、分娩進行効果を認めたととき、本剤の投与を中止する。
- 1日総量ジノプロストンとして1クール3mg(6錠)を投与し、効果の認められない場合は本剤の投与を中止し、翌日あるいは以降に投与を再開する。

【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)

- 緑内障、眼圧亢進のある患者  
[動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。]
- 喘息又はその既往歴のある患者  
[気管支を収縮させるとの報告がある。]
- 帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者  
[子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]
- 多胎妊娠、経産婦の患者  
[子宮が脆弱になっていることがあり、過強陣痛が生じると子宮破裂の危険がある。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は点滴注射剤に比べ、調節性に欠けるので、分娩監視装置を用いて子宮収縮の状態及び胎児心音の観察を行い、投与間隔を保つよう十分注意し、陣痛誘発効果、分娩進行効果を認めたとときは中止し、過量投与にならないよう慎重に投与すること。
- 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。

※※(3) 薬剤の使用の有無によらず、分娩時には母体の生命を脅かす緊急状態(子宮破裂、羊水塞栓、脳内出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離、子癇、分娩時大量出血等)が起こることがあるため、本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進にあたっては、分娩監視装置を用いた分娩監視に加えて、定期的にバイタルサインのモニターを行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(同時併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニン-O ジノプロスト プロスタルモン-F 注射液1000、2000	これらの薬剤と同時併用することにより過強陣痛を起こしやすしい。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

(2) 併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合は、過強陣痛を起こしやすいので投与間隔を保ち十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

4. 副作用

総症例5,721例中、副作用が認められたのは144例(2.52%) 190件で、母体副作用は117件(2.05%)、胎児副作用は73件(1.28%)であった。その主なものは、母体副作用では嘔気・嘔吐51件(0.89%)、顔面潮紅19件(0.33%)、過強陣痛12件(0.21%)、下痢11件(0.19%)等が、胎児副作用では羊水混濁29件(0.51%)、胎児徐脈22件(0.38%)、胎児頻脈11件(0.19%)、胎児仮死10件(0.17%)等が認められている。

(再審査結果時)

(1) 重大な副作用

1) 過強陣痛

過強陣痛(0.1~5%未満)があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

2) 胎児仮死徴候

胎児仮死徴候(0.1~5%未満)(仮死、徐脈、頻脈、羊水の混濁等)をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状があらわれた場合には、急速娩出等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器		嘔気・嘔吐、下痢	
循環器		顔面潮紅	頻脈、血圧上昇
精神神経系			頭痛、眩暈
その他		胸部不快感	熱感、呼吸異常、発汗

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠末期以外の妊婦には投与しないこと。

[動物実験(マウス)により催奇形作用が認められている。]

6. 適用上の注意

(1) 投与方法

本剤は経口剤のため調節性に欠けるので、医師の常時監視できる条件下で投与すること。

(2) 投与経路

本剤は経口投与にのみ使用し、腔内に投与しないこと。

(3) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】<sup>1),2)</sup>

<参考>動物における吸収・分布・代謝・排泄

<sup>3</sup>H-プロスタグランジンE<sub>2</sub>をマウス及びラットに経口投与すると、主要臓器への分布はマウスでは投与後15~30分、ラットでは投与後30分で最高値を示し、投与後60分では最高値の1/10程度に減少した。投与24時間までの尿中及び糞中への排泄率は、マウスでは83%及び11%、ラットでは67%及び24%であった。妊娠ラットにおいても生殖器官への特異的な集積はなく、投与後30分でも胎児への分布は投与量の1%以下であった。また、イヌに本剤を経口投与すると、投与1時間後に最高血中濃度を示し、6時間後にはほぼ投与前の値に戻った。

【臨床成績】<sup>3)-12)</sup>

一般臨床試験(526例)及び二重盲検比較試験(100例)の概要は次のとおりである。

1. 陣痛誘発

陣痛のまったくみられない症例で、本剤により陣痛が発来したと認められたものは、初産婦で51.7%(90/174)、経産婦で62.9%(124/197)であった。

二重盲検比較試験での有効率は初産婦で41.7%(20/48)、経産婦で46.2%(24/52)であった。やや有効以上は初産婦で75.0%(36/48)、経産婦で82.7%(43/52)であった。

2. 陣痛促進

陣痛促進を目的とする症例において、本剤により内診所見が改善したと認められたものは、初産婦で84.6%(115/136)、経産婦で89.7%(104/116)であった。

【薬効薬理】

1. 妊娠末期の子宮に対し収縮作用を有し、陣痛発来、分娩進行に重要な役割を果たす(ラット *in vitro*、マウス、ラット、ウサギ)<sup>13,14)</sup>(ヒト)<sup>12)</sup>。

2. 分娩誘発に際し頸管軟化作用などの内診所見改善作用を有する(ヒト)<sup>12)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: Dinoprostone(ジノプロストン)

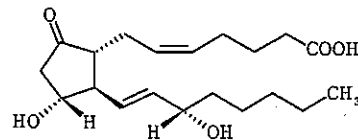
化学名: (Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(1E)-(3S)-3-

hydroxy-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoic acid

分子式: C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>

分子量: 352.47

※※構造式:



性状: ジノプロストンは白色~淡黄色の結晶で、においはなく、強い苦味がある。メタノール、無水エタノール、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

(PTP)60錠

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1)丹治昭治 他:薬理と治療, 9, 1431~1451(1981)
- 2)本郷久弘 他:KPEの吸収、分布、代謝および排泄に関する試験(Ⅲ)(科研製薬(株)社内資料)
- 3)田中俊誠 他:臨床婦人科産科, 34, 315~320(1980)
- 4)経塚光夫 他:産婦人科の世界, 32, 103~111(1980)
- 5)中山陽比古 他:産婦人科の世界, 31, 1379~1383(1979)
- 6)浜田哲郎 他:産婦人科の世界, 32, 615~618(1980)
- 7)永井生司:産婦人科の世界, 32, 609~614(1980)
- 8)麻生武志 他:産科と婦人科, 47, 1024~1029(1980)
- 9)倉賀敬一 他:産婦人科治療, 41, 115~121(1980)
- 10)林谷誠治 他:産婦中四会誌, 28, 37~43(1980)
- 11)坂元 力 他:産婦人科の世界, 32, 1333~1338(1980)
- 12)鈴木雅洲 他:産婦人科の世界, 33, 177~190(1981)
- 13)讃井和子 他:薬理と治療, 9, 1351~1356(1981)
- 14)石崎 繪 他:基礎と臨床, 15, 1272~1276(1981)

<文献請求先>

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課  
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地  
TEL 076-478-0032  
FAX 076-478-0336

発売元

**富士製薬工業株式会社**  
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地



製造販売元

**科研製薬株式会社**  
東京都文京区本駒込2丁目28-8