

調査結果報告書

平成 30 年 8 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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. 今回の調査の経緯

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医薬品であり、国内では、オキシトシン注射剤（以下、「オキシトシン」という）、ジノプロスト注射剤（以下、「PGF2 α 」という）及びジノプロスト経口剤（以下、「PGE2」という）が製造販売承認されている。

今般、無痛分娩に関連した事故報道が相次ぐ中で、わが国で実施されている無痛分娩の安全性に関する検討を行うことを目的として、平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）による「無痛分娩の実態把握及び安全管理体制の構築についての研究」（研究代表者 海野信也）が行われた。研究班の検討の中では、無痛分娩を行っていた妊産婦死亡 14 例のうち 13 例が陣痛促進剤を使用していたことが報告されている。

このような背景の下、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（平成 30 年 6 月 26 日付薬生安発 0626 第 1 号）にて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という）に対して、オキシトシン、PGF2 α 及び PGE2 を被疑薬として副作用報告された直近 3 年分の国内症例のうち、無痛分娩症例における被疑薬と副作用の因果関係評価及びそれを踏まえた追加の安全対策措置の必要性に関する調査を依頼し、機構にて検討した。

なお、機構は、本調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、調査対象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）の規程により、指名した。

III. 機構における調査

1. 副作用報告症例の因果関係評価

調査対象副作用報告症例は、平成 27 年 4 月 1 日から平成 30 年 3 月 31 日までに陣痛促進剤（オ

キシトシン、PGF2 α 、PGE2)を被疑薬として副作用報告(第一報)された国内症例のうち、無痛分娩と考えられる症例¹とした。対象症例はオキシトシンが29例、PGF2 α が4例、PGE2が8例であり、重複を除き、合計29例(32報告)であった。機構は、いずれの副作用報告症例についても陣痛促進剤と副作用の因果関係評価は困難又は不明と評価した(別添2参照)。

なお、今回症例評価を行った29例のうち17例において医薬品の使用状況等、情報が不足しており、因果関係評価が困難であった。情報が不足していた症例のうち12例は文献情報を元に報告されており、うち8例は医療機関から詳細な情報が得られなかった症例であった。

2. 追加の安全対策措置の必要性

機構は、1.における副作用報告症例の評価から、現時点で陣痛促進剤に対する新たな注意喚起を行うべき合理的な理由はないものと判断した。

専門協議において、調査対象とした症例について評価を行ったところ、いずれの症例についても、陣痛促進剤と副作用の因果関係評価は困難又は不明との評価であり、上記の機構見解は支持されたものの、無痛分娩実施中は母体の痛みが緩和されることから、無痛分娩時における陣痛の状況に十分注意するよう注意喚起を行う必要があるとの意見が出された。

機構は、無痛分娩時には過強陣痛を疑う要素である母体の痛みが緩和される、との専門委員からの意見を踏まえ、無痛分娩に陣痛促進剤を使用する場合においても、現行添付文書の「警告」に記載しているとおり、過強陣痛の発現等を防止するため、分娩監視装置²を用いて胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視する等の注意事項を遵守した上で陣痛促進剤が投与されるよう「無痛分娩時を含め」との文言を追記することが適切と判断した。

以上の機構判断は専門委員より支持された。

IV. 総合評価

機構は、別添2のとおり症例評価(機構総合評価)を行い、別添3の改訂案のとおり添付文書を改訂することが適切であると判断した。

¹ 医薬品副作用症例報告書の「副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過」欄に「無痛」又は「硬膜外」の記載がある症例を抽出した上で、以下の症例を除外した(①帝王切開のみが施行されていた症例、②「硬膜外血腫」との記載であった症例、③「硬膜外麻酔：なし」との記載であった症例)。

² 子宮収縮薬投与中に胎児心拍数陣痛図で子宮頻収縮又は胎児機能不全が認められる場合には、過強陣痛等の異常を疑って対応することが推奨されている(産婦人科診療ガイドライン産科編2017)。

調査対象医薬品一覧

別添 1

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ジノプロスト 注射液 1000μg 「F」/2000μg「F」	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。
ジノプロストン	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。

陣痛促進剤

無痛分娩関連国内当局報告症例ラインリスト

No.	医薬品名 (一般名)	副作用名	転帰	発現年度	母子 の別	同一症例 親子症例	機構総合評価
1	オキシトシン	脳性麻痺	後遺症あり	不明	子	—	臍帯圧迫による血流障害や母親の原疾患の影響が考えられることから、薬剤との因果関係は不明である。
2	オキシトシン	意識消失	回復	不明	母	—	分娩後の弛緩出血（多量出血）の影響が考えられることから、薬剤との因果関係は不明である。
3	オキシトシン	脳性麻痺	後遺症あり	不明	子	—	臍帯圧迫による血流障害や分娩の手技の影響が考えられることから、薬剤との因果関係は不明である。
4	ジノプロスト	子宮破裂	不明	不明	母	No.5 と 親子症例	陣痛の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
		羊水塞栓症	不明				陣痛の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
5	ジノプロスト	胎児ジストレス 症候群	不明	不明	子	No.4 と 親子症例	本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
6	オキシトシン	胎児一過性徐脈 異常	不明	不明	子	No.7 と 同一症例	母体の分娩の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
		脳性麻痺	不明				母体の分娩の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
7	オキシトシン	脳性麻痺	後遺症あり	不明	子	No.6 と 同一症例	母体の分娩の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。

No.	医薬品名 (一般名)	副作用名	転帰	発現年度	母子 の別	同一症例 親子症例	機構総合評価
8	オキシトシン	脳性麻痺	不明	不明	子	No.9 と 同一症例	臍帯因子や分娩の手技の影響が考えられることから、 薬剤との因果関係は不明である。
		胎児徐脈	不明				臍帯因子や分娩の手技の影響が考えられることから、 薬剤との因果関係は不明である。
9	オキシトシン	脳性麻痺	後遺症あり	不明	子	No.8 と 同一症例	臍帯因子や分娩の手技の影響が考えられることから、 薬剤との因果関係は不明である。
10	オキシトシン	脳性麻痺	後遺症あり	不明	子	—	早産による児の未熟性や絨毛膜羊膜炎・子宮内感染の 影響が考えられることから、薬剤との因果関係は不明 である。
11	オキシトシン	脳性麻痺	後遺症あり	不明	子	—	臍帯圧迫による血流障害や分娩の手技の影響が考えら れることから、薬剤との因果関係は不明である。
12	オキシトシン ジノプロストン	新生児仮死	後遺症あり	2013年	子	No.13 と 親子症例	副作用の発現状況に関する情報が不足しており、薬剤 との因果関係評価は困難である。
		脳性麻痺	不明				副作用の発現状況に関する情報が不足しており、薬剤 との因果関係評価は困難である。
13	オキシトシン ジノプロストン	胎盤早期剥離	回復	2013年	母	No.12 と 親子症例	副作用の発現状況に関する情報が不足しており、薬剤 との因果関係評価は困難である。
		子宮破裂	回復				副作用の発現状況に関する情報が不足しており、薬剤 との因果関係評価は困難である。
14	オキシトシン	子宮破裂	不明	不明	母	No.15 と 親子症例	陣痛の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足し ており、薬剤との因果関係評価は困難である。
15	オキシトシン	新生児仮死	死亡	不明	子	No.14 と 親子症例	母体の分娩の状況及び本剤の投与状況に関する情報が 不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。

No.	医薬品名 (一般名)	副作用名	転帰	発現年度	母子 の別	同一症例 親子症例	機構総合評価
16	オキシトシン ジノプロストン	子宮破裂	不明	不明	母	No.17 と 親子症例	陣痛の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
17	オキシトシン ジノプロストン	胎児ジストレス 症候群	後遺症あり	不明	子	No.16 と 親子症例	母体の分娩の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
18	ジノプロスト	新生児呼吸窮迫 症候群	後遺症あり	不明	子	—	全脊髄クモ膜下麻酔によると考えられる母体の急性呼吸循環不全及びそれに続き発現した心肺停止の影響が考えられることから、薬剤との因果関係は不明である。
19	オキシトシン	脳性麻痺	後遺症あり	不明	子	—	臍帯圧迫による血流障害の影響が考えられることから、薬剤との因果関係は不明である。
20	オキシトシン ジノプロスト	脳性麻痺	不明	不明	子	—	妊娠経過、分娩経過、新生児経過に脳性麻痺発症に関与する異常は認められず、脳性麻痺発症の原因は薬剤との因果関係も含め不明である。
21	オキシトシン	子宮筋過緊張	不明	不明	母	No.22 と 親子症例	副作用の発現状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
22	オキシトシン	胎児徐脈	軽快	不明	子	No.21 と 親子症例	母体の副作用の発現状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
23	オキシトシン	子宮筋過緊張	不明	不明	母	—	副作用の発現状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。

No.	医薬品名 (一般名)	副作用名	転帰	発現年度	母子 の別	同一症例 親子症例	機構総合評価
24	オキシトシン ジノプロストン	脳梗塞	不明	不明	子	-	妊娠経過、分娩経過、新生児経過に異常は認められず、脳梗塞発症の原因は薬剤との因果関係も含め不明である。
		脳性麻痺	不明				血管性の脳梗塞又は先天性の要因により脳実質の脱落が生じ、発現した可能性が考えられることから、薬剤との因果関係は不明である。
25	オキシトシン ジノプロストン	胎児ジストレス 症候群	不明	不明	子	-	本剤投与中に異常はなく、薬剤との因果関係は不明である。
		高インスリン血 症性低血糖症	回復				出生時には異常はなく、出生2日後に発症しており、薬剤との因果関係は不明である。
		高カリウム血症	回復				出生時には異常はなく、出生後に発症した新生児低血糖症に関連している可能性があり、薬剤との因果関係は不明である。
		低カルシウム血 症	回復				出生時には異常はなく、出生後に発症した新生児低血糖症に関連している可能性があり、薬剤との因果関係は不明である。
		新生児の播種性 血管内凝固	回復				出生時には異常はなく、出生後に発症した新生児低血糖症に関連している可能性があり、薬剤との因果関係は不明である。
		脳浮腫	不明				出生時には異常はなく、出生後に発症した新生児低血糖症に関連している可能性があり、薬剤との因果関係は不明である。
		硬膜下血腫	不明				出生時には異常はなく、出生後に発症した新生児低血糖症に関連している可能性があり、薬剤との因果関係は不明である。

No.	医薬品名 (一般名)	副作用名	転帰	発現年度	母子 の別	同一症例 親子症例	機構総合評価
		脳性麻痺	不明				出生時には異常はなく、出生後に発症した新生児低血糖症に関連している可能性があり、薬剤との因果関係は不明である。
		先天性胆管欠損	回復				出生時に異常はなく、出生 46 日後に発症が疑われており、薬剤との因果関係は不明である。
26	オキシトシン	子宮破裂	不明	2004 年	母	No.27 と親子症例	副作用の発現状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
27	オキシトシン	胎児ジストレス症候群	死亡	2004 年	子	No.26 と親子症例	副作用の発現状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
28	オキシトシン	子宮破裂	不明	2007 年	母	No.29 と親子症例	副作用の発現状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
29	オキシトシン	胎児ジストレス症候群	回復	2007 年	子	No.28 と親子症例	副作用の発現状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
30	オキシトシン	胎児不整脈	軽快	2016 年	子	—	本剤投与前より胎児不整脈が認められており、薬剤との因果関係は不明である。
31	オキシトシン ジノプロストン	胎児ジストレス症候群	不明	不明	子	No.32 と同一症例	母体の分娩の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。
32	オキシトシン ジノプロストン	胎児ジストレス症候群	不明	不明	子	No.31 と同一症例	母体の分娩の状況及び本剤の投与状況に関する情報が不足しており、薬剤との因果関係評価は困難である。

【改訂案】オキシトシン

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【警告】</p> <p>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、胎児機能不全、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。</p> <p>1.～5. 略</p> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>	<p>【警告】</p> <p>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、胎児機能不全、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、<u>無痛分娩時を含め</u>、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。</p> <p>1.～5. 略</p> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>

【改訂案】シノプロスト

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【警告】</p> <p>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</p> <p>過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児機能不全、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。</p> <p>1.～5. 略</p> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>	<p>【警告】</p> <p>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</p> <p>過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児機能不全、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、<u>無痛分娩時を含め</u>、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。</p> <p>1.～5. 略</p> <p>本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>

【改訂案】シノプロストン

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>【警告】 過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児機能不全、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。</p> <p>1.～4. 略 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>	<p>【警告】 過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児機能不全、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、<u>無痛分娩時を含め</u>、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。</p> <p>1.～4. 略 本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。</p>