

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癩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 α 」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、子癩、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癩について、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¹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 α 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 α 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

¹ 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 α 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 α 、PGE2で同一の1件²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 α 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 α 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 α 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 α 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[®] (MICROMEDEX[®]) のデータベースを用いて出血性脳血管障害に関

² 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[®]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 α 、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 α 、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 ^{*1}	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 ^{*1}	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 ^{*1}	出血性脳血管障害の発現が確認できない。
5	PGF2 α	くも膜下出血	死亡	不明 ^{*1}	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 α	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 α	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 α	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 α	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 α 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³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⁴、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⁵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 α 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 α により上昇する。しかし、ヒトではPGF2 α 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 α と他剤の血圧への影響について比較検討しており、PGF2 α 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 α の血圧への影響は不明であった。

また、プロスタルモン[®]・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 μ g/kgでは血圧にほとんど影響はなかった。5~20 μ 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 μ 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 μ g/kg、1,000 μ 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 μ g/kg/分、投与時間2時間20分~6時間、総投与量520~1,000 μ g）において、投与開始前と投

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

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

⁵ 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 μ 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 μ 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 μ g/kg/分（平均0.075 μ g/kg/分）、総投与量899 μ g（初産婦6例平均）及び769 μ g（経産婦7例平均）、投与前、400 μ g及び1,000 μ 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は血管拡張を起こし、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^{6,7}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⁸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 μ 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 μ 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

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

⁷ Pediatr Nephrol. 1993 Dec;7(6):841-4. Review.

⁸ 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⁹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 α 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

⁹ 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ため、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で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、子癩前症、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、 α -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 α 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 α で同一の 1 件⁹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 α 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癩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 α 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¹⁰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

¹⁰ 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剤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¹¹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[®] (MICROMEDEX[®]) 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 ^{*2}	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 ^{注)} 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

¹¹ 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）

注) 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 α 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 α 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⁹と同一であり、オキシトシンと PGF2 α 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 α 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投与の数日後に子癇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癇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癇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、子癇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：子癇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	子癇	軽快	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	子癇	死亡	不明 ^{*1}	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	子癇	死亡	不明 ^{*1}	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、陣痛促進剤と子癇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癇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ます。

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。