

陣痛促進剤の安全対策について

1. 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（陣痛促進剤に関する調査結果）
（別紙 1）

【 1 ページ】

2. 平成 22 年 6 月 1 日付け薬食安発 0 6 0 1 第 1 号 安全対策課長通知
「使用上の注意の改訂」について（別紙 2）

【 1 7 ページ】

調査結果報告書

平成 22 年 5 月 21 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. 検討の背景

「医薬品等の安全性に係る調査依頼について」（平成 21 年 12 月 25 日付薬食安発第 1225 第 2 号）にて、陣痛促進剤の使用上の注意の妥当性に関する調査の依頼を受けたため、医薬品医療機器総合機構安全第二部（以下「機構」）は、陣痛促進剤について、製造販売業者から機構あてに報告された副作用報告状況や関連学会のガイドライン等について調査を行い、現行の安全対策の妥当性及び更なる安全対策の要否について検討を行った。国内では、陣痛促進剤として、オキシトシン注射剤、ジノプロスト注射剤、ジノプロスト経口剤が承認されている。また、子宮頸管熟化剤であるプラステロン硫酸ナトリウム注射剤及び腔剤に関して、陣痛促進剤と併用される場合の安全対策についても検討を行った。なお、プラステロン硫酸ナトリウム腔剤については、すでに販売が終了されており、平成 22 年 3 月末で経過措置期間が終了している。

なお、平成 20 年 11 月 5 日付けで陣痛促進剤による被害を考える会より「陣痛促進剤及び子宮頸管熟化剤の添付文書改訂の要望」が提出されている。

III. 機構における調査

1. 使用上の注意に未記載の重篤な副作用の追記の必要性について

陣痛促進剤の現行の添付文書においては、「警告」の項に、陣痛促進剤の使用にあたっては、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、羊水塞栓症等が起こることがあるため、陣痛促進剤の適応を慎重に判断することや、分娩監視装置を用いて十分に監視すること、他の陣痛促進剤との同時併用は行わないことの注意喚起がなされている。機構は、平成 16 年 4 月から平成 21 年 11 月までに報告された陣痛促進剤の副作用

報告を精査し、現行の添付文書の使用上の注意に未記載の重篤な副作用のうち、複数件集積があった、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、陣痛促進剤使用との因果関係を評価し、使用上の注意へ追記する必要性を検討した。

1) 出血性脳血管障害について

陣痛促進剤（オキシトシン、ジノプロスト（以下、PGF 2α ）、ジノプロストン（以下、PGE 2 ））による出血性脳血管障害については、現在の添付文書において注意喚起がなされていない状況である。

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 2008（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編）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。なお、分娩時脳内出血の頻度は約 10 万分の 1 と推定されている。また、海外では、妊娠中から産後 6 週間までの脳内出血の発生率は 7.1/10 万人年であり、同年代の非妊娠女性の 5.0/10 万人年に比べ高いとの報告（Neurology 67:424-429.2006）や、妊娠中から産後 2 週間までの脳内出血の発生率は 4.6/10 万分娩であるとの報告（Stroke 26:930-936.1995）がなされている。なお、出血性脳血管障害はくも膜下出血と脳内出血に分類されるが、厚生労働省より発表されている心疾患－脳血管疾患死亡統計の概況によると、本邦の 50 歳未満の女性のくも膜下出血、脳内出血による死亡率は人口 10 万人年あたりそれぞれ 5.9、3.8 である。

○機構における調査内容

① 欧米の添付文書の状況

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、オキシトシン添付文書に、オキシトシン使用と関連するものとして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が、その記載根拠については明らかではなかった。また、英国では、現行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。

② 文献等の調査

国際的に標準的な産科の教科書である「Williams OBSTETRICS」（22nd edition, 2005. McGraw-Hill）によれば、妊娠中のくも膜下出血の原因の 80% が脳動脈瘤破裂であり、脳血管奇形が原因となることが多いと記載されていた。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.」（3rd edition, 2005. SAUNDERS）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、陣痛促進剤の使用は

妊娠中のくも膜下出血のリスク要因として記載されていない。

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、国内外の論文報告等を調査した。医学中央雑誌の検索で国内の論文報告を調査したところ、オキシトシンについては、1件の論文が検出されたが、症例報告であり、当該症例はオキシトシン使用により出血性脳血管障害を来したものではなかった。PGF2 α 、PGE2については、医学中央雑誌の検索で検出された報告はなかった。

また、PubMedの検索で国内外の論文報告を調査したところ、オキシトシンについて8件、PGF2 α については1件の論文が検出されたが、陣痛促進剤の使用と出血性脳血管障害の因果関係について検討した論文ではなかった。なお、PGE2については、検出された報告はなかった。

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、DRUGDEXにおいて、くも膜下出血に関する報告が1件記載されていた。当該文献は症例報告であり、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ったが、動脈瘤のあった患者であることから、機構は、本剤との因果関係は不明と評価した。当該文献中でも、オキシトシンとくも膜下出血の因果関係について検討されていなかった。PGF2 α 、PGE2については、該当する記載はなかった。

③ 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、それぞれの医薬品の販売開始後から、平成21年11月までに報告され、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0件、4件、1件（合計5例）であった。機構は、因果関係の評価した結果、いずれの副作用報告についても、患者の既往歴や陣痛促進剤の投与量及び投与間隔、副作用発現時の患者の状態や剖検に関する情報等の情報不足により因果関係評価が困難な症例、妊娠高血圧症候群を合併していた症例、脳内出血のリスクとなる脳動脈奇形を合併していた症例などであることから、医薬品と出血性脳血管障害の因果関係は不明と評価した。海外症例については、調査対象となる症例はなかった。

また、「日本の母体死亡 妊産婦死亡症例集」(株)三宝社、1998年)に、陣痛促進剤を使用した症例における出血性脳血管障害の事例が4例紹介されている。この4症例についても確認したが、患者の既往歴や陣痛促進剤の投与量及び投与速度、剖検に関する情報等が記載されておらず、因果関係が評価できるだけの情報が不足していた。

④ 陣痛促進剤による血圧上昇に起因した脳内出血の発現の可能性について

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した脳内出血の発現の可能性について調査した。

PGE2、PGF2 α 及びオキシトシンの血圧上昇作用に対する影響について、まず、文献調査により抽出された関連文献や製造販売業者より提出された社内資料を精査した結果、PGF2 α 投与の対象が健康成人、妊婦のいずれの場合においても、PGF2 α 投与により血圧が上昇す

るとの報告と、変化がないとの報告があり、臨床的に PGF2 α が血圧に及ぼす影響については明確でなかった。また、PGE2 については、健康成人に投与した場合、PGE2 投与により血圧が低下するとの報告があった。また、オキシトシンについては、妊婦にオキシトシンを投与した際、血圧が低下するとの報告があった。

次に、陣痛促進剤による血圧上昇と脳内出血との関連について文献調査を行ったが、陣痛促進剤使用による血圧上昇の結果、脳内出血が起こることを示唆するような報告はなかった。

2) 常位胎盤早期剥離について

陣痛促進剤（オキシトシン、PGF2 α 、PGE2）による常位胎盤早期剥離については、現在の添付文書において注意喚起がなされていない状況である。産婦人科診療ガイドライン 2008（前出）によると、常位胎盤早期剥離は、単胎で 1000 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）、外傷などが挙げられている。

○機構における調査内容

① 欧米の添付文書の状況

英国では、PGF2 α の添付文書において、undesirable effect として常位胎盤早期剥離が記載されているが、その記載根拠については明らかではなかった。また、米国の添付文書においては、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 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、これまでの疫学調査から、常位胎盤早期剥離の発現と関連する症状として、年齢や経産回数、子癩前症、慢性高血圧、前期破水、多胎妊娠、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（周郭胎盤など）、腹部外傷、 α -フェトプロテインの増加などが挙げられている。「妊産婦と新生児の薬の使い方」((株) 南山堂、1986 年) には、過強陣痛の合併症として常位胎盤早期剥離が起こる可能性がある」と記載されているが、国内のガイドラインや国際的に標準となる教科書「Williams OBSTETRICS」(前出) や「High risk Pregnancy: Management Options.」(前出) において、過強陣痛が常位胎盤早期剥離のリスクである旨の記載はなかった。

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、国内外の論文報告を

調査した。医学中央雑誌の検索で国内の論文報告を調査したところ、オキシトシン、PGF2 α 、PGE2 について、検出された報告はなかった。

また、PubMed の検索で海外の論文報告を調査したところ、オキシトシンについては 6 件、PGE2 については 1 件の論文が検出された。そのうちオキシトシンに関する 1 件は、オキシトシン使用後に常位胎盤早期剥離が発現した症例の報告 (Am. J. Obstet. Gynecol. 125:276.1976) であったが、常位胎盤早期剥離の既往のある患者であったことなどから、医薬品と常位胎盤早期剥離の因果関係は不明と評価した。また、PGE2 に関する 1 件は、PGE2 ペッサリー (国内では未承認) を腔内投与した後、常位胎盤早期剥離が発現した症例の報告 (West Engl. Med. J. 105:114-115.1990) であり、報告医が PGE2 との因果関係を疑った論文であったが、本症例については、患者背景に関する情報等、医薬品と常位胎盤早期剥離の因果関係を評価できるだけの情報が不足していた。その他の論文については、陣痛促進剤の使用と常位胎盤早期剥離の因果関係について検討した論文ではなかった。なお、PGF2 α については、検出された報告はなかった。

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、PGF2 α 、PGE2、オキシトシンについて該当する記載はなかった。

③ 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、それぞれの医薬品の販売開始後から、平成 21 年 11 月までに報告され、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、PGF2 α 、PGE2 の調査対象報告は、それぞれ 3 件、1 件、4 件 (合計 6 例) であった。因果関係を評価した結果、いずれの副作用報告についても、患者の既往歴や陣痛促進剤投与中の患者の状態に関する情報不足により因果関係評価が困難な症例や、偶発的な可能性も考えられる症例であることから、機構は医薬品と常位胎盤早期剥離の因果関係は不明と評価した。

また、「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)に、陣痛促進剤を使用した症例における常位胎盤早期剥離の事例が 2 例紹介されている。この 2 症例についても確認したが、患者の既往歴や陣痛促進剤の投与量及び投与速度、陣痛促進剤投与中の患者の状態に関する情報が記載されておらず、因果関係が評価できるだけの情報が不足していた。

国内の常位胎盤早期剥離の副作用報告においては、6 例中 1 例で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、当該症例では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は不明と評価した。

海外症例については、PGE2 であるジノプロストンベータデクスの報告が 2 件あったが、2 件とも陣痛促進剤使用時の経過の情報がなく、因果関係評価は困難であった。なお、ジノプロストンベータデクスは国内では平成 21 年 4 月 16 日に承認整理されており、また、これら症例で使用されていた腔剤は国内未承認である。

3) 子癇について

陣痛促進剤（オキシトシン、PGF2 α 、PGE2）による子癇については、現在の添付文書において注意喚起がなされていない状況である。

妊娠高血圧症候群管理ガイドライン 2009（日本妊娠高血圧学会編）によると、子癇は妊娠高血圧症候群の妊婦に起こるが、うち 18～36%が分娩時に発症するとされている。また、「High risk Pregnancy: Management Options.」（前出）では、子癇の発症頻度は 1/1600 分娩であると記載されている。

○機構における調査内容

① 欧米の添付文書の状況

英国、米国においては、現在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 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、国内外の論文報告等を調査した。医学中央雑誌の検索で国内の論文報告を調査したところ、オキシトシンについては、3 件の該当論文が検出された。うち 1 例は症例報告であり、オキシトシン使用後に子癇を発症した症例であったが、その因果関係については不明であり、当該文献中にも陣痛促進剤と子癇の関連を示唆する記載はなかった。また、PubMed の検索で海外の論文報告を調査したところ、オキシトシンについては 38 件、PGE2 については 7 件、PGF2 α については 16 件の論文が検出されたが、陣痛促進剤の使用と子癇の因果関係について検討した論文ではなかった。

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、PGF2 α 、PGE2、オキシトシンについて該当する記載はなかった。

③ 副作用報告の因果関係評価

調査対象副作用報告は、それぞれの医薬品の販売開始後から、平成 21 年 11 月までに報告され、子癇に該当する副作用報告とした。オキシトシン、PGF2 α 、PGE2 の調査対象報告は、それぞれ 2 件、0 件、0 件（合計 2 例）であった。機構は、因果関係を評価した結果、いずれの副作用報告についても、陣痛促進剤投与前から妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）の悪化が見られていた症例や、本剤投与時の血圧等の情報が不足しており因果関係評価が困難である症例であることから、医薬品と子癇の因果関係は不明と評価した。

海外症例については、調査対象副作用報告はなかった。

4) 調査結果

以上の結果を踏まえ、機構は次のように考える。陣痛促進剤の使用上の注意に未記載である、上記の重篤な副作用については、その発現と陣痛促進剤使用の因果関係は不明であり、重大な副作用として添付文書に追記する根拠には乏しいと判断した。一方、分娩進行中には、陣痛促進剤使用の有無にかかわらず、脳内出血、くも膜下出血や常位胎盤早期剥離、

子癇のみならず、既に陣痛促進剤による副作用として記載されている子宮破裂、羊水塞栓等も含め、重篤な転帰をたどることもある事象が発現する可能性がある。このような緊急状態（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）において、早期診断と迅速な治療が母体の周産期予後を左右することを考慮すると、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る。機構は、「重要な基本的注意」の項に、陣痛促進剤の使用の有無に関わらず、分娩時には母児の生命を脅かす緊急状態が起こることがあるため、陣痛促進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、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する必要がある旨を追記することが妥当であると判断した。

専門協議において、調査対象とした個々の症例に関して議論を行ったところ、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り、協議の結果、国内外の文献等を含め、現在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、常位胎盤早期剥離及び子癇との因果関係は明確でなく、添付文書に追記する必要性は低いとの結論に達した。また、重篤な緊急状態が起こることがあるため、患者の状態を十分に観察すべき旨を添付文書に追記する必要があるとの機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。さらに、専門協議において、出血性脳血管障害等と陣痛促進剤の因果関係を検討するためには、陣痛促進剤を使用しなかった症例との比較検討が必須であるとの意見、また、妊娠・分娩時の脳出血の発現頻度は非常に低いため、そのリスク要因の特定を行うためには国内全体の情報を集約する必要があると、関連学会の事業や公的研究等でも引き続き検討されることが重要であるとの意見が出された。

機構は、陣痛促進剤の使用と出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離、子癇との関連性については、専門協議における議論も踏まえ、今後も同様の症例や研究等の新たな情報の集積に注目する必要があるものの、現段階においては、重大な副作用としての新たな注意喚起は不要であると判断した。また、陣痛促進剤の使用の有無にかかわらず重篤な緊急状態が起こることがあるため、患者の状態を十分に観察すべき旨を添付文書に追記することが妥当であると判断した。

2. オキシトシン増量間隔の再検討について

1) 国内におけるこれまでの経緯

オキシトシンの添付文書において、平成 19 年 4 月、「用法・用量に関連する使用上の注意」の「分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用する場合」の項に記載されている点滴速度を上げる際の時間間隔について、40 分以上経過を観察しつつ増量する旨の注意喚起が、30 分以上経過を観察しつつ増量する旨の記載に改訂されている。

改訂の背景は次のとおりである。平成 18 年 6 月に日本産科婦人科学会及び日本産婦人科

医会により「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」（以下「留意点」）が取りまとめられ、平成18年6月20日付薬食案発第0620001号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知により、関係業者に対し、周知が図られた。これに伴い、「留意点」とオキシトシンの添付文書との不整合を検討し、「留意点」では「30～40分ごとに1～2ミリ単位/分増量」とされていること、英国産婦人科学会（Royal College of Obstetricians and Gynaecologist、以下RCOG）による分娩誘発に関するガイドライン（RCOG Evidence-based Clinical Guidelines No. 9, 2001）では「increase at intervals of 30 minutes or more」、米国産婦人科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists、以下ACOG）による分娩誘発に関するガイドライン（ACOG practice bulletin No. 10, 1999）では、より子宮過刺激の少ないLow doseとして、開始用量の違いにより「dosage intervals: 15minutes」もしくは「dosage intervals: 30-40 minutes」と記載されていることから、日本の添付文書もこれらとの整合を図る必要があるとし、オキシトシンの添付文書が前述のとおり改訂されたものである。

この改訂において、オキシトシンの点滴速度を上げる際の時間間隔を「30分以上」と記載としたことの妥当性について、現時点までに得られている情報に基づき検討することとした。

2) 機構における調査内容及び調査結果

① 副作用報告の評価

平成16年4月から平成21年11月までのオキシトシンの副作用報告33症例のうち、30分から40分の間隔で増量している症例は6例であった。この6症例について、増量までの間隔と副作用発現について因果関係を評価した結果、機構は、これら症例は分娩の進行の過程で偶発的に有害事象が発現したと思われる症例や、分娩の監視が不十分であったことが原因と思われる症例であり、いずれも、増量までの間隔が短かったことにより作用が発現したと考えられる症例ではないと評価した。

② 欧米における状況

現在の米国のガイドライン（ACOG practice bulletin No. 109, 2009）には、陣痛誘発にオキシトシンを用いる際の投与方法について、前述のACOG practice bulletin No. 10と同様の記載がなされている。また、英国のガイドライン（National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical Guideline No. 70, 2008）には、オキシトシンを用いた陣痛誘発について詳細な記載はなかった。

米国の現在の添付文書には、点滴速度を上げる際の時間間隔に関する注意喚起として、「30-60分の間隔で徐々に増量する」旨が記載されている。また、英国の添付文書には、「徐々に増量し、20分より短い間隔で増量しない」旨が記載されている。

以上の調査結果に加え、現在のオキシトシンの添付文書では、「30分以上十分に観察し、

陣痛の状況に応じて増減する」旨の注意喚起が記載されており、これは時間間隔 30 分ですぐに増量することを促す内容ではないことや、欧米のガイドラインや添付文書の記載から逸脱した内容ではないことなどから、機構は、「30 分以上」の記載を変更する必要性は低いと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。また、専門協議において以下の意見が示された。

- ガイドライン等の記載からも医学的に 40 分以上の間隔を置く必要があるとは考えられない。患者の状態を十分に観察して増量の必要性を判断することが徹底されるのであれば、「40 分」ではなく「30 分」ごとに患者の状態を確認し増量の要否を判断することを原則としたほうが、増量までの時間に関するヒューマンエラーを防ぐことが期待でき、より確実に患者観察や投与速度の確認がなされるのではないかと。
- 陣痛促進剤の増量に必要以上に時間をかけることは、総合的に陣痛誘発にかかる時間が増え、妊婦に体力的時間的に負担がかかることになり、望ましいことではない。
- 30 分から 40 分の間に増量し副作用が起こった症例については、増量間隔が短すぎたために副作用が発現したと考えられる症例はないが、かなり短い間隔で大幅な増量をしたことが問題と思われる症例も散見された。改めて現行の添付文書の注意喚起の遵守が徹底されること及び十分な観察が行われることが重要である。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、オキシトシンの増量間隔については、「30 分以上」の記載を変更する必要性はなく、現行の添付文書の注意喚起が徹底され、十分な観察が行われることが重要であると判断した。

3. インフォームドコンセントについて

産婦人科診療ガイドライン産科編 2008（前出）では、陣痛誘発にあたってインフォームドコンセントを行うことが強く推奨されている。また、前述の「留意点」でも、「陣痛促進剤の実際の使用にあたっては、その時点で適切と考えられる使用法を行ったとしても異常に遭遇する可能性があるという医療側、患者側双方の共通した認識が必要であり、陣痛促進剤を使用する必要性（適応）と手技・方法並びに使用により予想される効果並びに副作用の危険、さらに緊急時の対応などについて、分娩誘発を実施する前に、必ず文書による説明を行い、同意を得ておく。」と述べられている。

機構は、分娩誘発や陣痛促進のための陣痛促進剤の使用に関しては、患者がその必要性和危険性を十分に理解した上で使用されることが必要であり、ガイドラインや「留意点」でインフォームドコンセントの重要性が強調されていることも考慮すると、添付文書においても同様の注意喚起は必要と考える。したがって、各薬剤の添付文書の「警告」の項に、分娩誘発や陣痛促進のためにこれら薬剤を使用する際は、陣痛促進剤を用いた陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進の必要性及びリスクについて十分に説明し、同意を得た上で使用する

旨の注意喚起を追記することが妥当であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。専門協議において、インフォームドコンセントの必要性はガイドラインや「留意点」に既に記載されているため、ほとんどの施設で実施されているとの意見、インフォームドコンセントの際には陣痛促進剤のリスクのみでなく、陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進を行う医学的な必要性が十分説明される必要があるとの意見が示された。機構は、専門協議の議論を踏まえ、添付文書にインフォームドコンセントの必要性を追記することが妥当と判断した。

4. 陣痛促進剤の投与速度変更及び投与中止の目安となる陣痛周期の時間の記載の要否について

オキシトシン、PGF2 α の添付文書において、投与速度を変更するあるいは投与を中止する場合の目安となる陣痛の周期や陣痛持続時間は記載されていない。機構は、そのことにより安全対策上の問題があるか否かについて、検討した。

産婦人科診療ガイドライン産科編 2008（前出）においては、陣痛促進薬使用にあたって、原則として分娩監視装置による子宮収縮・胎児心拍数を連続的に記録することが強く推奨されている。また、「留意点」（前出）においても、陣痛促進薬使用時における子宮収縮の評価について、分娩監視装置を用いて原則として連続的にモニターする必要があることが記載されている。しかしながら、いずれにおいても、目標とする陣痛間隔や陣痛持続時間に関する具体的な記載はない。

本件に関して、機構は以下のように考える。ガイドライン等の勧奨状況を踏まえると、患者の分娩進行に有効な陣痛であるかどうかは陣痛周期や陣痛持続時間のみにより判断されるものではなく、患者個々の状態、分娩の進行状況及び陣痛の強さと併せて陣痛促進剤の投与速度の変更及び投与継続の要否が判断されるべきものと考え。したがって、陣痛周期や陣痛持続時間のみでなく患者の状態及び分娩の進行状況を十分に観察したうえで投与を継続すべきか否かを検討する必要がある、陣痛促進剤の投与速度変更や投与中止の目安として、一律に陣痛周期の時間を定めることは適切でないと考える。

以上の機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。また、専門委員より以下の意見が示された。

- 陣痛間隔が短くても陣痛が弱く分娩が進行しないこともあるため、陣痛間隔のみで投与速度変更や投与中止の判断することは適切でなく、添付文書に具体的な陣痛間隔の時間を記載することも困難である。
- 投与速度の変更や投与中止の判断には、陣痛間隔や陣痛の強さ、内診所見も含めた分娩の進行状況の適切な監視が重要である。
- 陣痛間隔だけで一律に投与中止を規制すると、本来もう少し促進すれば経陰分娩できたような産婦が、分娩に至らずに帝王切開となってしまう例が多くなると予想され、

患者にとっては不要な帝王切開を受けてしまうデメリットが生じる。

以上の専門協議における議論を踏まえ、機構は以下のように考える。

陣痛促進剤の投与に際しては、陣痛の進行状況、母体及び胎児の状態の十分な観察のうえで投与の継続や投与速度の変更を検討することが重要であり、投与速度変更や投与中止の目安として、一律に陣痛間隔の時間を定め添付文書に記載することは適切ではないと判断した。

5. 子宮頸管熟化剤と陣痛促進剤の併用の際の投与間隔について

1) 国内におけるこれまでの経緯

子宮頸管熟化剤のプラステロン硫酸ナトリウムと陣痛促進剤の併用について、プラステロン硫酸ナトリウム、陣痛促進剤それぞれの添付文書に「同時投与は避ける」旨の記載がされている。この記載に関して、併用の際は子宮頸管熟化剤使用後に陣痛促進剤を使用する際の投与間隔は記載されていないが、機構は、そのことにより安全対策上の問題があるか否かについて、検討することとした。

2) 機構における調査内容及び調査結果

平成16年4月から平成21年11月までに報告された、プラステロン硫酸ナトリウムと陣痛促進剤を併用している副作用報告6例について、各々の薬剤の使用時期について確認したところ、陣痛促進剤使用後に子宮頸管熟化剤を使用し、その後再度陣痛促進剤を使用している症例や、子宮頸管熟化剤と陣痛促進剤を同時投与している症例であった。陣痛促進剤の添付文書には、「ビショップスコア等により頸管の熟化を確認した後、陣痛促進剤を投与することが望ましい」旨が既に記載されており、上記の症例については、この注意事項が遵守されておらず、使用方法が必ずしも適切でなかったと考えられる。

本件に関して、機構は以下のように考える。子宮頸管熟化剤と陣痛促進剤の併用に関しては、頸管の熟化の進行には個人差があることから、現時点では投与間隔を一律に記載する必要は低く、頸管の熟化の程度を確認した上で投与を判断することが徹底される必要があり、現行の添付文書における注意喚起の内容が遵守されることが重要であると考え。

以上の機構の判断は、専門委員より妥当と評価された。

6. 精密持続点滴装置の使用について

専門協議において、PGF_{2α}及びオキシトシンの添付文書において、点滴静注による投与に関しては輸液ポンプ等の精密持続点滴装置を使用することが望ましい旨の記載がなされているが、患者の体動などにより投与速度が変化し過量投与となるリスクを防ぐために、精密持続点滴装置を用いた投与を必須とするよう添付文書の変更が必要であるとの意見が出された。専門協議において、現在ではほとんどの施設で精密持続点滴装置の使用は常識的に行われ、その必要性や重要性が広く認識されていることも考慮すると、添付文書にお

いても、精密持続点滴装置の使用が必須である旨を記載すべきであるとの意見で一致した。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、PGF2 α 及びオキシトシンの添付文書における警告欄の「精密持続点滴装置を用いて投与することが望ましい」との記載を、「精密持続点滴装置を用いて投与すること」に変更するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意においても同様の内容を記載することが妥当と判断した。

7. その他

専門委員より、PGF2 α の点滴静注の希釈に用いる輸液の量及び種類に関して、現行の用法・用量の記載では患者の状態によっては適切な投与が出来ない場合があるとの指摘があった。

現在の点滴静注の用法・用量は、本剤 1mL を 5%ブドウ糖注射液または糖液を加えて 500mL に希釈し、0.1 μ g/kg/分で投与するとされているが、機構が国内で使用されている診療マニュアルや教科書、ガイドライン及び「留意点」を確認したところ、承認用法・用量のとおり記載されているものはなく、2~5 アンプル (2000~5000 μ g) を 500ml の 5%ブドウ糖液で希釈するよう記載されているものが多い状況であり、ガイドライン及び「留意点」における記載は平成 21 年 4 月末に経過措置期間が終了となったジノプロストロメタミン注射剤の用法・用量における希釈方法と同様の内容であった。

専門協議において以下の意見が示された。

- ジノプロストの承認用法・用量どおりに投与すると、過量の水分負荷となる場合も懸念されることから、診療実態では、ガイドラインや「留意点」の記載内容に沿って、2~3 アンプルを 500mL に希釈して用いていることが多い。また、絶食下の陣痛誘発や糖尿病患者における陣痛誘発においては、患者の状態に応じ 5%ブドウ糖液以外の輸液で希釈して用いるほうが適切な場合も想定される。
- 投与にあたり重要なことは、適切な投与速度で正確に投与することであり、精密持続点滴装置を用いて投与速度（濃度）が遵守されるのであれば、輸液の種類や希釈濃度は一律に規定する必要は低い。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、PGF2 α の用法・用量の希釈については、患者の状態に合わせた投与が可能となるような内容へ変更するよう、今後検討する必要があると考える。

IV. 総合評価

陣痛促進剤に関して、機構は、以下のとおり添付文書の使用上の注意を改訂することが適切であると判断した。

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	アトニン-O注1単位/5単位	あすか製薬株式会社	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	プロスタルモン・F注射液 1000/2000	小野薬品工業株式会社	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（ジノプロストとして1000～2000μg）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%ブドウ糖注射液又は糖液を加えて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。 (2)インフュージョン・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。

【改訂案】 オキシトシン

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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 患者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) (省略) 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が望ましい。 4) (省略) <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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) (省略) 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。 4) (省略) 5) <u>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。</u> <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>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (省略) 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。 <ol style="list-style-type: none"> (1) (省略) (2) (省略) 	<p>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. (省略) 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。 <ol style="list-style-type: none"> (1) (省略) (2) (省略) (3) <u>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。</u>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(省略)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p><u>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。</u></p>

【改訂案】 シノプロスト

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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 患者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、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. (省略) 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が望ましい。(「用法及び用量」の項参照) 4. (省略) <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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>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。</u> 2. (省略) 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。(「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照) 4. (省略) 5. <u>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。</u> <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>(記載なし)</p>	<p><u>用法及び用量に関連する使用上の注意</u></p> <p><u>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。</u></p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(省略)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>3) <u>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。</u></p>

【改訂案】 シノプロストン

現 行	改 訂 案
<p>■ 警告</p> <p>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。</p> <p>(1) 患者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。</p> <p>(2) (省略)</p> <p>(3) (省略)</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>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。</p> <p>(1) <u>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。</u></p> <p>(2) (省略)</p> <p>(3) (省略)</p> <p>(4) <u>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。</u></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>2. 重要な基本的注意</p> <p>(省略)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p><u>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。</u></p>



薬食安発 0601 第 1 号
平成 22 年 6 月 1 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

医薬品の品質、有効性及び安全性に関する情報の収集、調査、検討等を踏まえ、別紙 1～別紙 6 に掲げる医薬品について、「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、同別紙記載のとおり速やかに必要な措置を講じるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

また、平成 16 年 4 月 1 日薬食安発第 0401001 号安全対策課長通知「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立を踏まえた医薬品の添付文書中の「使用上の注意」の改訂及びその情報提供について」に規定する別紙様式を用いた「使用上の注意」等変更届を貴委員会において取りまとめの上、平成 22 年 7 月 6 日までに独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部を窓口として、同部長あて御報告願います。

なお、本通知に基づき改訂を行った添付文書については、安全対策課長通知の趣旨にかんがみ、医療用医薬品についての電子化した添付文書の同安全第一部安全性情報課への提出等に御協力をお願いします。

(抄)

別紙 2

2 4 1 脳下垂体ホルモン剤

【医薬品名】オキシトシン

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

[警告] の項の患者及び胎児の観察に関する記載を

「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。」

と改め、本剤の感受性に関する記載を

「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。」

と改め、

「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。」

を追記し、[用法・用量に関連する使用上の注意]の項に

「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。」

を追記し、[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

【医薬品名】 ジノプロスト

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

[警告] の項の患者及び胎児の観察に関する記載を

「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。」

と改め、本剤の感受性に関する記載を

「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。」

と改め、

「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。」

を追記し、[用法・用量に関連する使用上の注意] の項を新たに設け、

「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。」

を追記し、[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。」

を追記する。

【医薬品名】 ジノプロストン

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【警告】 の項の患者及び胎児の観察に関する記載を

「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。」

と改め、

「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。」

を追記し、【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。」

を追記する。