

2008年11月28日

厚生労働大臣 舩添 要一殿

富士製薬工業株式会社代表取締役社長 今井 博文殿

あすか製薬株式会社代表取締役社長 山口 隆殿

武田薬品工業株式会社代表取締役社長 長谷川 閑史殿

薬害オンブズパーソン会議 代表 鈴木利廣

〒162-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4階

電話 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp URL:[//www.yakugai.gr.jp](http://www.yakugai.gr.jp)

子宮収縮剤オキシトシンに関する意見書

第1 意見の趣旨

1 添付文書の改訂

子宮収縮剤オキシトシンによる脳出血につき、医師及び薬剤師に対して十分な注意喚起を行うため、添付文書に少なくとも下記の項目を含むよう改訂することを求める。

- (1) 「重大な副作用」欄に、血圧上昇から脳出血に至る重大な副作用を記載し、その初期症状及び血圧測定を時間毎に行うべきであることを記載する。
- (2) 「用法・用量」欄に、持続注入によること、点滴速度の指標として、増量速度、維持量を明記し、母体の観察、バイタルサインチェックを適宜(1時間ごと程度)行うことを追加記載する。

2 実態調査の実施

子宮収縮剤オキシトシンによる脳出血発生の実態を把握するため、過去の妊産婦での脳出血事例についてオキシトシン使用との関連性を調査する研究班設置を求める。

第2 意見の理由

1 はじめに

(1) オキシトシンとは

脳下垂体後葉ホルモンであり、子宮筋に作用して子宮の律動的な収縮を起こさせる子宮収縮作用を有する医薬品である。効能・効果は、分娩誘発、微弱陣痛、弛緩出血、胎盤娩出直後、子宮復古不全、帝王切開術、流産、人工妊娠中絶の場合の子宮収縮の誘発、促進ならびに子宮出血の治療であり、臨床では、特に陣痛誘発ないし陣痛促進のために多く使用されている。

陣痛誘発：経膣分娩を目的として、自然陣痛発来前に機械的刺激や薬物を用いて人為的に陣痛を誘発すること

陣痛促進：自然陣痛発来後の原発性または続発性微弱陣痛に対し、分娩の進行を促すために陣痛を強化、促進すること

(2) 販売状況

1996年8月から、オキシトシン注射液F（富士製薬工業株式会社）が、1954年6月から、アトニン-O注（武田薬品工業株式会社）が販売されている。また、同様の子宮収縮作用を有する医薬品として、プロスタルモンE錠（一般名：ジノプロストンベータデクス錠、小野薬品工業株式会社）及びプロスタルモンF注（一般名：ジノプロスト注射液、小野薬品工業株式会社）がある。

(3) 使用方法

オキシトシンは子宮収縮作用を有するが、頸管軟化作用はないため、まず薬剤が機械的拡張により頸管の熟化をはかる必要がある。

子宮筋のオキシトシンに対する感受性は、妊娠週数、投与前の収縮の程度、頸管所見によっても異なり、個人差が大きい（資料1）。添付文書においては、最低濃度である1~2mIU/分から開始し、点滴速度をあげる場合は、一度に1~2mIU/分の範囲で、30分以上経過を観察しつつ徐々に行うこととされる。有効陣痛が得られるまで増量し、その量を維持量とするが、安全限界は20mIU/分である。

2 副作用

オキシトシンは、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査は実施されていないが、以下の通りの副作用があるとされている。

(1) 重大な副作用

ショック

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

胎児仮死

(2) その他の副作用

一過性の血圧下降、血圧上昇

水中毒症状

子宮収縮薬について医師向けに記載された文献等においても、過強陣痛とそれに引き続く子宮破裂や胎児仮死についての注意喚起をするものがほとんどであり、母体の血圧上昇や水中毒症について言及するものは少ない（資料1, 2ほか）。

3 副作用としての脳出血

(1) 米国添付文書の記載

米国におけるオキシトシンの添付文書の「注意」欄には、高血圧発作やくも膜下

出血、子宮破裂による母体死亡及び様々な原因による胎児死亡が、分娩誘発ならびに分娩促進のための非経口子宮収縮剤の使用に関連して報告されていること、オキシトシンが持続注入され患者が経口による水分補給をしている場合に、抗利尿作用による水中毒が起こる可能性があることが記載されている。

(2) 症例報告

国内において、「陣痛促進剤による被害を考える会」(出元明美代表、資料3)にオキシトシンの投与による脳出血の例が報告されている。

妊娠中毒症等の異常なく妊娠経過を辿っていた妊婦(22歳・初産婦)につき、分娩誘発目的でアトニンOを投与したところ、血圧が上昇し、分娩直前に強い筋緊張及び意識消失が起こった。意識が戻らず、分娩約9時間後に大学病院に搬送されたが、脳血管障害による両下肢機能障害及び言語機能障害が残った。

本件患者は、分娩中に血圧上昇、頭痛・しびれの訴え、嘔吐等の症状があったが、担当医は一切脳出血を疑わなかった。そのため、担当医は、血圧上昇に対して、アトニン投与を中止し、降圧剤を投与する等の処置を全く行わなかった。長時間意識が戻らないことについても、特に脳出血を疑うことはなく、搬送が大幅に遅れる結果となった。

4 添付文書の記載のあり方

(1) 医薬品添付文書の見直し等に関する研究班設置の経緯(資料4)

平成5年7月に製造承認が与えられたソリブジン(ヤマサ醤油、日本商事)は、発売後1ヶ月余りで、フルオロウラシル(FU)系抗がん剤との併用による副作用報告(死亡例含む)が相次いだため、同年10月8日、厚生省は日本商事に対して、医療機関に対する「緊急安全性情報」の配布を指示し、同月12日、被害の拡大を防ぐため、報道機関に公表するに至った。

その後、ソリブジンの副作用に関する全国的な調査が行われ、その結果、ソリブジンによる副作用症例は全体で23例、うち15例が死亡例であることが判明し、さらに、平成6年6月、ソリブジンの臨床試験において、死亡例が3例存在していたにもかかわらず、2例については承認申請資料に死亡の事実が記載されておらず、1例についても、死亡原因不明として記載されていたに過ぎなかったことが判明した。その結果、中央薬事審議会では、死亡例について十分検討されることなく、承認時のソリブジン添付文書の「使用上の注意」の相互作用の欄には、単に「FU系抗がん剤との併用を避けること」との記載しかされなかった。もし未提出の資料が提出されていれば、中央薬事審議会の検討の結果、承認の可否を含め、承認の内容が異なるものとなった可能性があった。

このように、添付文書の記載が不十分であったことから、医療現場のとらえ方の違いにより、ソリブジンによる副作用の危険性の認識の程度に差が生じ、FU系抗

がん剤との併用が行われていたものと考えられた。

かかる甚大な被害を契機として、医療現場の現状を改善するために、「使用上の注意」を含めた添付文書全般について、記載、表現のあり方を検討するため、平成7年厚生科学研究「医薬品添付文書の見直し等に関する研究班」が設置された。

(2) 添付文書の記載のあり方

重大な副作用を回避するためには、その初期症状を添付文書に記載し、医師及び薬剤師に周知させなければならない。「重大な副作用」とは、患者の体質や発現時の状態毎によっては、死亡または日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるものをいう(資料6)。

この点、上記研究班における検討結果(資料7)を踏まえ、平成9年4月、「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(薬発第607号)が通知された(資料8)。かかる記載要領において、重大な副作用の初発症状については、以下の通り記載内容が定められている。

- ・当該医薬品にとって特に注意を要するものを記載すること。
- ・発現頻度は、出来る限り具体的な数値を記載すること。副詞によって頻度を表す場合には、「まれに(0.1%未満)」、「ときに(5%以下)」等、数値の目安を併記するよう努めること。
- ・副作用の発現機序、発生までの期間、具体的防止策、処置方法等が判明している場合には、必要に応じて()書きすること。
- ・初期症状(臨床検査値の異常を含む)があり、その症状が認められた時点で投与を中止する等の措置をとることにより症状の進展を防止できることが判明している場合には、その初期症状を()書きすること。
- ・海外のみで知られている重大な副作用については、原則として、国内の副作用に準じて記載すること。
- ・類薬で知られている重大な副作用については、必要に応じ本項に記載すること。

添付文書にこれらの記載がなされることで、医師に重大な副作用の情報を提供することができると同時に、医師が患者に対しインフォームドコンセントをする際の資料となり、結果的に患者への情報提供にも資するものとなる。

5 本件における添付文書の改訂の必要性

(1) 「重大な副作用」欄への脳出血に関する記載

前述の通り、米国のオキシトシンの添付文書には、高血圧及びクモ膜下出血による母体死亡についての記載がある。

他方で、日本では、血圧上昇については、「その他の副作用」の欄に「静脈内注射後一過性の血圧下降、血圧上昇等」との記載があるが、脳出血に関する記載はない。

脳出血は、「患者の体質や発現時の状態毎によっては、死亡または日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの」といえ、「重大な副作用」に該当する。

したがって、医師や薬剤師にオキシトシンによる脳出血を周知させ、かかる重大な副作用を回避するために、新たに添付文書への記載をなすべきである。

具体的には、「重大な副作用」欄に、「脳出血」の記載を加えること、初期症状として、血圧の上昇、頭痛・しびれの訴え、嘔吐、強い筋緊張等の症状があること、オキシトシンを投与する際には血圧が上昇する可能性があるから、血圧測定を時間毎に行うこと、血圧上昇が見られた場合には、投与を中止し、降圧剤を投与する等具体的な処置をすべきであることを記載する必要がある。

(2) 「用法・用量」欄への記載

前述のとおり、オキシトシンに対する感受性は個人差が大きいが、投与開始後早期に過強陣痛が出現しやすいため、その評価は慎重でなければならない。

社団法人日本産科婦人科学会・社団法人日本産婦人科医会発行の「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点(資料1)」においては、初回投与量を1~2mIU/分、以後30~40分ごとに1~2mIU/分増量するとされている。維持量は5~15mIU/分、安全限界は20mIU/分とされている。また、投与後5分ほどで効果が現れるが、開始後早期に過強陣痛が出現しやすいため、30分ほどは子宮収縮、胎児心拍数に十分注意しなければならないが、その後も母体の観察、バイタルサインチェックを適宜(1時間ごと程度)行い、変化が認められる場合には慎重に評価をする必要があり、過強陣痛の場合は子宮収縮剤の投与を中止することとされている。

これらのオキシトシンの投与方法は、現在の添付文書にはその一部が「用法・用量」に関する使用上の注意に記載されるにとどまっている。そこで、オキシトシンの適切な使用のため、添付文書の「用法・用量」欄に、初回投与量に加え、上記の増量速度および維持量を追加記載すると共に、投与開始後30分ほどは母児の状態に十分注意しなければならないこと、その後も1時間おきにバイタルサインチェックを行い、変化が認められる場合には慎重に評価し、過強陣痛の場合は子宮収縮剤の投与を中止すべきであることを追加記載すべきである。

6 実態調査の必要性

添付文書に脳出血に関する記載がないことに鑑みると、分娩に伴い、稀ではあるものの母体死亡率の高い合併症である子癇や脳血管障害が存在することから、一般臨床医がオキシトシンによる脳出血について十分認知していない可能性が高い。

分娩時の母体死亡については、平成8年度厚生省心身障害研究「妊産婦死亡の防止に関する研究」の調査結果がある(資料9)が、対象症例につき、オキシトシンを含む薬物使用歴が公表されておらず、陣痛促進剤と母体死亡との関係については明らかとなっ

ていない。

このように、オキシトシンと脳出血との関連性が明らかでないが故に、臨床医は、母体が脳出血を起こした場合に、薬剤との関連性を疑うことはなく、その結果、オキシトシンによる脳出血に関し、副作用報告がなされない現状にある可能性が高い。

オキシトシンの副作用として脳出血を発症する危険性に関する臨床医の認識を高めるため、オキシトシンによる脳出血に関する実態調査が必要である。また、同様の子宮収縮作用を持つプロスタグランディン（プロスタルモン E 錠、プロスタルモン F 注）についても同様に脳出血についての関係が明らかとされていないため、同様に実態調査を行うべきである。

7 まとめ

以上述べてきたとおり、子宮収縮剤オキシトシンによる副作用としての脳出血の可能性につき、臨床医及び薬剤師に周知させ、かかる重大な副作用を回避するために、意見の趣旨記載のとおり、添付文書の記載を改めると同時に、副作用としての脳出血に関する実態調査を行うべきである。

(参考資料)

1. 天野完「産科疾患の診断・治療・管理 11. 陣痛誘発」(日本産科婦人科学会誌 60 巻 6 号、2008 (平成 20) 年 6 月)
2. 社団法人日本産科婦人科学会・社団法人日本産婦人科医会「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」(2006 (平成 18) 年)
3. 陣痛促進剤による被害を考える会 HP <http://homepage1.nifty.com/hkr/higai/>
4. 厚生省薬務局「ソリブジンによる副作用に関する調査結果」(1994 (平成 6) 年 9 月)
5. 加藤弘道「添付文書の見直しと情報提供義務」(日本病院会雑誌、1998 (平成 10) 年 2 月)
6. 薬務局安全課長通知第 80 号「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(1992 (平成 4) 年 6 月 29 日)
7. 平成 7 年度厚生科学研究「医薬品添付文書の見直し等に関する研究」報告書 (1996 (平成 8) 年 3 月 22 日)
8. 薬発第 607 号「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」(1997 (平成 9) 年 4 月 25 日)
9. 平成 8 年度厚生省心身障害研究「妊産婦の死亡の防止に関する研究」(1997 (平成 9) 年)