

陣痛促進剤

目次

| | |
|------------------------|----|
| 陣痛促進剤..... | 69 |
| 私の被害と訴え..... | 70 |
| 陣痛促進剤（子宮収縮薬）による被害..... | 74 |
| ●原因薬..... | 74 |
| ●副作用は？..... | 74 |
| ●被害..... | 76 |
| ●訴訟..... | 77 |
| ●添付文書改訂..... | 77 |
| ●最近の無痛分娩に関する状況..... | 80 |

私の被害と訴え

山崎秀樹（陣痛促進剤による被害を考える会会員）

大阪府寝屋川市在住 被害者の夫。

2015年1月、妊娠40週1日の時に、微弱陣痛との理由で、危険性や副作用の説明もなく陣痛促進剤＝プロスタルモンFの添付文書の2倍以上の量を投与され過強陣痛が起り、「羊水塞栓症」を発症したと思われる。適切な治療（輸血、DIC治療、羊水塞栓症等）を受けられず18時間後に救命救急センターに移送されるが、22日後に「敗血症」で死亡した。

・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・

今回、報告の機会をいただき、ありがとうございます。

本来なら、広島へはせ参じて報告させていただかなければならないのですが、新型コロナウイルスの感染の影響等でビデオ報告させていただく失礼をお許してください。

私は、大阪府の寝屋川市に住んでいる山崎秀樹、67歳です。

現在、娘凜（りん）5歳と二人で生活しています。本来なら妻の淑乃（よしの）と三人暮らしのはずでしたが、妻の淑乃は、娘凜を出産し26日目に亡くなりました。死亡診断書には、「羊水塞栓症による敗血症」と記されていました。

2015年1月28日のことでした。

私どもが住んでいる寝屋川市は、大阪府の東北部、淀川左岸に位置しています。大阪の中心部からは約15km、京都の中心部からは約35kmの距離にあり、周辺地域とあわせて「北河内（きたかわち）」と呼ばれています。

寝屋川市の南部に守口市があります。守口市は「パナソニック（旧松下電機）」の工場が多くある地域です。松下電器産業（株）（現パナソニック（株））の創業者 松下幸之助氏の発意により誕生した松下記念病院も守口市にあります。その松下記念病院での薬害被害について報告をさせていただきます。

現在、大阪地方裁判所において損害賠償請求事件（平成31年（ワ）第1092号）として訴えをおこしていますが、当初は「羊水塞栓症、致死率が8割」ということで諦めていました。

しかし、東京高裁の判決（平成27（ネ）3174）を知り、「本当に羊水塞栓症か」と疑い、致死率についても8割という高いものではないことを知り提訴することにしました。

今回報告させていただくのは、妻の山崎淑乃（よしの）が受けた薬害被害について話をさせていただきます。

主治医の説明は同意書の文書を読み上げる程度で、陣痛促進剤の種類や危険性などの説明はありませんでしたので、私は、何の疑いもなく同意しました。まさか、

医師らが科学的根拠のない「基準」に基づき、添付文書の投与量の2倍以上を投与していたとは、想像も出来ませんでした。

医師の医療過誤なんてめったにない、自分には関係がない、そんな神話的な考え方であったことを後悔しています。

今回報告する薬剤は、プロスタグランジンF_{2α}製剤という子宮収縮薬（陣痛誘発・促進剤）です。販売名がプロスタルモン・F注射液といます。当初、私には「薬害被害」という認識はありませんでした。「羊水塞栓症」、輸血、処置、高度施設への搬送を問題としていました。

薬害被害と認識できたのは、陣痛促進剤による被害を考える会の代表出元明美さんから助言をいただいたからです。

「船頭多くして船山に登る」ということわざがありますが、薬の用量・用法の基準が二つあることは、「山に登る」といった笑い話でなく、悲劇しか生まれてこないと断言できます。

プロスタグランジンF_{2α}＝プロスタルモン・F（小野製薬）の添付文書には「用法及び用量」の項で「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（1000～2000μg）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。

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（0.05～0.15μg/kg/分）の割合で静注する。

3）症状により適宜増減する。

と記載されています。

一方、2011年4月に日本産婦人科医会・学会が合同で作成した「子宮収縮剤による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点（以下、「留意点」といいます）」には、プロスタグランジンF_{2α} 3000μgを5%糖液あるいは生理食塩水500mLに溶解し、開始時投与量：1.5～3.0μg/分（15～30mL/時間）、維持量：6～15μg/分（60～150mL/時間）、安全限界：25μg/分（250mL/時間）と記載しています。

| PGF _{2α} | 開始時投与量 | 維持量 | 安全限界 |
|-------------------------------------|------------|-------------|----------|
| | | 1.5～3.0μg/分 | 6～15μg/分 |
| 3000μgを、糖液あるいは生理食塩水500mLに溶解（6μg/mL） | 15～30mL/時間 | 60～150mL/時間 | 250mL/時間 |

増量：30分以上経てから、15～30mL/h（1.5～3.0μg/分）増やす。

大きく違うのは、添付文書は、体重1kg当たりとなっているのに対し、「留意点」とガイドラインは、体重に関係なく1Bodyとなっている上、妻の体重76.1kgを、

添付文書に従うと、最大量が $11.4 \mu\text{g}/\text{分}$ なのに、維持量の範囲で既に過量となっています。

この「留意点」を基に殆どの医師が添付文書を無視した用量を投与しています。

2013年6月発行の日産婦誌65巻6号に、全国周産期医療(MFICU)協議会会員の各施設を対象とし、過去1年間(2011年1月1日~2011年12月31日)における分娩誘発・陣痛促進目的でのPGF2 α の使用状況について調査を実施。調査期間中(2012年2月5日~2012年2月29日)に回答があったのは114施設で、81%の92施設でPGF2 α が使用されていたと報告があった。

『PGF2 α を使用すると回答した施設において、用法・用量(開始量, 増量幅および増量間隔)を「ガイドライン」の推奨内容どおりに投与していたかを質問したところ、PGF2 α を使用したと回答した全施設が「ガイドライン」の推奨内容どおりに投与したと回答した.』と書かれており、全ての医療機関が添付文書を守っていない実態が初めて明らかになったのです。

妻、淑乃の分娩経過についてお話致します。

2015年1月6日、妊娠41週1日目に微弱陣痛のため松下記念病院に入院しました。

9時40分に主治医の内診があったのですが、プロスタルモンFの投与中に主治医の内診はなく、16時20分(分娩10分前)に内診が1回あっただけです

10時50分からプロスタルモンFの投与が始まりました。

淑乃の体重は、76.1kgでしたので、添付文書に従うと、 $3.8\sim 11.4 \mu\text{g}/\text{分} = 38\sim 114\text{ml}/\text{h}$ (3000 μg を入れた場合)の範囲内で使用することになります。

| | | | | | |
|--------|--------|----------|------------|--------------------|---------------------------------|
| 10時50分 | → | 25 ml/h | ⇒ | 2.5 μg | |
| 11時20分 | → | 50 ml/h | ⇒ | 5.0 μg | |
| 11時50分 | → | 75 ml/h | ⇒ | 7.5 μg | |
| 12時20分 | → | 100 ml/h | ⇒ | 10 μg | 少し痛くなって来ました。 |
| 12時52分 | → | 125 ml/h | (添付文書の限界超) | 12.5 μg | 生理痛みたいな痛み |
| 13時22分 | → | 150 ml/h | ⇒ | 15 μg | ああ痛い |
| 13時52分 | → | 175 ml/h | ⇒ | 17.5 μg | |
| 14時05分 | | | | | 吐きそうです。 |
| 14時20分 | → | 200 ml/h | ⇒ | 20 μg | |
| 14時52分 | → | 225 ml/h | ⇒ | 22.5 μg | 痛い、もう嫌や、いつまで続くん？ |
| | | | | | (計算上、15時05分頃に、新たに点滴を追加したことになる。) |
| 15時22分 | → | 250 ml/h | ⇒ | 25 μg | もう嫌や、止めて下さい。ああ痛い |
| 16時20分 | 陣痛間歇2分 | 子宮口ほぼ全開 | 努責 | 自制利かず | |
| 16時25分 | 排臨、発露 | | | | |

16時30分、プロスタルモンFは、通常2000 μ g投与のところ、ここまで5075 μ g使用という過剰投与により女児・凜が仮死で出生。と同時に、膣壁裂傷がおこり、弛緩出血で出血が止まらず、「腰が痛い、しんどい」と自制利かずと記録があります。16時40分まで、250 ml/hで続行されており、30ml/hに減量するとともに、オキシトシンに変更。

出血ショックとなり、17時30分、心肺停止となりました。

その後の処置、高度医療機関への搬送（翌朝の11時52分）が遅れたことで死亡したと考えています。

松下記念病院は「産婦人科診療ガイドラインの推奨に従った薬剤（プロスタルモンF）の投与がなされた」と述べ、添付文書に従わなかった特段の合理的理由があると主張しています。しかし、この「産婦人科診療ガイドラインの推奨する投与」は、他の薬剤＝プロナルゴンFの添付文書記載の用量を基本にしたもので科学的根拠はありません。

プロスタルモンFの製造元である小野薬品工業は、2010年7月29日、陣痛促進剤による被害を考える会の質問に対し、「プロスタルモンFは弊社での臨床試験の結果を踏まえて用法・用量を設定しており、添付文書に記載されている用法用量での使用をお願いしています。従いまして、最初に1mL（1000 μ g）を使用して、分娩に至らない場合は1mL（1000 μ g）を追加する使用方法は間違っていないと思いますが、必ずしもこの方法だけをお勧めしている訳ではありません。」

「プロスタルモンFの投与速度について、弊社では開始速度、維持速度ともに0.05～0.15 μ g/kg/分と考えています。この投与速度を超えて使用することはお勧めしておりません。」

「プロスタルモンFは弊社での臨床試験の結果を踏まえて用法用量を設定しており、添付文書に記載されている用法用量での使用をお願いしています。」

と科学的根拠を示し明確に回答しています。

長期間に渡り、この「二重基準」の用法・用量を正さない最大の責任者は「産婦人科診療ガイドライン」を作成した日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会ですが、その記載を知らず長年、放置し続けてきた厚生労働省がやっと重い腰を上げて、2018年末に、ガイドライン作成委員会に対して、ガイドラインのPGF2 α の用法・用量を添付文書通りに記載するように、初めて伝え、委員会からは、「検討します」との言葉をいただいたそうですが、本年5月発行のガイドライン最新版は、添付文書通りに改めることはありませんでした。

一日も早く「産婦人科診療ガイドライン」を改め、添付文書にそった基準に改め、悲劇を繰り返すことのないように私のできることを微力ながら続けていきたいと思えます。

本日は、ありがとうございました。

陣痛促進剤（子宮収縮薬）による被害

●原因薬

人工的に子宮の収縮を引き起こす薬で、最近では「子宮収縮薬」と呼ばれる。陣痛が始まっていない妊婦に対して陣痛を起こさせる目的で使用すれば「陣痛誘発剤」または「分娩誘発剤」、始まっている陣痛を強めさせる目的で使用すれば「陣痛促進剤」とも呼ばれる。

現在販売されているものに、点滴注射薬であるオキシトシン（アトニン-O／あすか製薬・武田薬品、オキシトシン注射液／富士製薬）とプロスタグランジンF_{2α}（プロスタルモン・F注射液／丸石製薬）、（ジノプロスト注射液／富士製薬）さらに経口錠剤のプロスタグランジンE₂（プロスタグランジンE₂錠／富士製薬・科研製薬）がある。

オキシトシンは、1954年（昭和29年）6月に、帝国臓器製薬が商品化して、アトニン0という名で販売を開始した。

1974年（昭和49年）には、小野薬品から「プロスタルモンF（プロスタグランジンF_{2α}）」が発売され、さらに4年後には、「プロスタグランジンE₂錠」が発売された。

大きく分けて、3種類あり、精密持続点滴装置を使用し、分娩監視装置を常時装着し、胎児心拍と陣痛の状態を十分監視しながら使用することが義務付けられている。

●副作用は？

過強陣痛・子宮破裂・頸管裂傷・羊水塞栓症・弛緩出血・胎児仮死・ショック・血圧上昇等、重篤な場合、児が脳性麻痺や死産、母親が出血多量で死亡したりする。

米国FDAの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』と記載されている。イギリスの添付文書とアメリカのガイドラインには、オキシトシンの使用で子宮の急速な収縮によって常位胎盤早期剥離が起こると記載されている。

<点滴> オキシトシン製剤＝アトニン-O（あすか製薬）、オキシトシン（富士製薬）

5%ブドウ糖500mlに、オキシトシン5単位を混入して1～2mIU/分（6～12mL/h）から開始し、点滴速度をあげる場合は、1～2mIU/分の範囲で30分以上の間隔を空け（2007年3月23日付け改訂）20mIU/分（120mL/h）を超えないようにする。

1分間に換算すると、2～4滴の速度（1mLが20滴の点滴セットの場合）で開始し、40滴/分までの範囲となる。

「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」

<点滴>プロスタグランジンF_{2α}＝プロスタルモンF（丸石製薬）、プロスモン注（富士製薬）

①「用法及び用量」の項で「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（1000～2000μg）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 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の割合で点滴静注する。

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 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ($0.05 \sim 0.15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$) の割合で静注する。

3) 症状により適宜増減する。

2010年11月、会は、日本産科婦人科学会と日本産科婦人科医会が発行する「産婦人科診療ガイドライン」の2011年版の改訂に先駆けて、PGF2 α の使用が添付文書の用法・用量と、大幅に異なることを指摘し「添付文書に沿った記載内容にして下さい」と要望したが、「すでに市販されなくなった使用法を示していることを問題にされていますが、今回示した方法に則して使用されれば安全は確保され、妊婦側の子宮収縮薬から得られる利益(有効な子宮収縮による分娩時間短縮)も確保されるというのが私どものコンセンサスです。貴会では余り重視されていないと思われませんが、子宮収縮薬の使用により得られる妊婦側の利益(分娩時間短縮による利益)を守ることも私どもにとっては大変重要なことであり、分娩進行に有効な子宮収縮を得るためにはそれなりの薬剤量の投与が必要となります。」と科学的な根拠のない回答があった。

2011年4月に日本産婦人科医会・学会が合同で作成した「子宮収縮剤による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」には、プロスタグランジンF2 α $3000 \mu\text{g}$ を5%糖液あるいは生理食塩水500mLに溶解し、開始時投与量： $1.5 \sim 3.0 \mu\text{g}/\text{分}$ (15~30mL/時間)、維持量： $6 \sim 15 \mu\text{g}/\text{分}$ (60~150mL/時間)、安全限界： $25 \mu\text{g}/\text{分}$ (250mL/時間)とあり、添付文書が、体重あたりとしているのに対して、ガイドラインは、1bodyとなっている。体重60kgの場合は、添付文書記載の用量で、 $9 \mu\text{g}/\text{分}$ なので、ガイドラインの維持量の方が多く設定されていることになる。

| PGF2 α | 開始時投与量 | 維持量 | 安全限界 |
|---|------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| | | $1.5 \sim 3.0 \mu\text{g}/\text{分}$ | $6 \sim 15 \mu\text{g}/\text{分}$ |
| 3000 μg を、糖液あるいは生理食塩水500mL/に溶解 ($6 \mu\text{g}/\text{mL}$) | 15~30mL/時間 | 60~150mL /時間 | 250mL /時間 |

増量：30分以上経てから、15~30mL/h ($1.5 \sim 3.0 \mu\text{g}/\text{分}$) 増やす。

ガイドラインは、3年毎に改訂されて来たが、添付文書通りに変更する意思が全くない膠着状況が続くなか、2018年12月に完成した「患者向け説明資材」(出産されるお母さん、ご家族の方へ)のPGF2 α の用法・用量が添付文書に沿った記載となったことから、同時期に厚労省がやっと重い腰を上げ、ガイドライン作成委員会の医師に対し、添付文書通りに変更するように進言し、委員からは趣旨を理解し「検討します」との回答を得たとのことだったので、2020年度の改訂版を多少の期待を持っていたが、今回も添付文書通りの記載にはならなかった。

<内服> プロスタグランジン E2 錠 0.5mg (科研製薬、富士製薬)

1時間毎に1錠ずつ陣痛の状態を監視しながら、最高6錠まで内服。

「陣痛誘発効果、分娩進行効果を認めた時、本剤の投与を中止する」と記載されているが、その効果の基準となる記載が添付文書に無く、過量投与の防止のために、インタビューフォームに記載してある治験の際の臨床成績の評価を記載するよう要望し、5年かかったが、2013年10月に以下のように記載させた。

- ・陣痛誘発効果とは、1周期10分以内の規則的な子宮収縮が発来したもの
- ・娩進行効果とは、Bishop scoreの2点以上の上昇が確認されたもの

添付文書が改訂されても、科研製薬に医師からは全く問合せがなかったとのことで、科研製薬に要望し、2014年12月15日付けで、「適正使用に関するお願い」と題して、プロスタグランジンE錠0.5mgについて、「過量投与にならないよう慎重に投与し、陣痛誘発効果、分娩進行効果を認めた時には投与を中止して下さい」との文書が発出された。

過強投与にならないためには、「陣痛誘発効果、分娩進行効果」が、何を示すのかの理解が重要であるので、治験に基づく記載である、「陣痛誘発効果、分娩進行効果を認めた時に本剤を中止する」という項に、注として、「臨床成績の項、参照」と、記載すべきではないかと提案した。

最終的に、使用上の注意の「重要な基本的注意」に「本剤は点滴注射に比べ、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時は中止し過量投与にならないよう慎重に投与すること」の後に、注として、「臨床成績の項、参照」と、追記することが決定し、改訂を待っているところである。

<膣坐薬> 中期中絶に使用されるPGE1（プレグランディン）は、3時間毎に最高5錠まで使用する薬剤であるが、陣痛の監視を怠った事で、子宮破裂の事例報告を行い、添付文書の警告欄に「子宮破裂、子宮頸管裂傷が発現することがあるので、用法・用量、使用上の注意に特に留意すること。」と記載されたが、監視について「厳重な監視のもとで行うこと」と記載されているのみで、何を以て厳重な監視を行うのかの記載がなく、過強陣痛への注意も一切記載がないのは、不十分である。

●被害

陣痛促進剤のオキシトシンは、感受性の個人差が200倍以上あるとされており、感受性の強い妊婦がこの薬の投与を受けると、非常に強過ぎる陣痛（過強陣痛や硬直性子宮収縮）が母子を襲い、母体には、子宮破裂や弛緩出血、DIC等による死亡、胎児には、陣痛の間欠期が無くなるなどの理由から胎盤を通した酸素の供給が十分にできなくなる低酸素脳症から、胎児機能不全（胎児仮死）、胎児死亡、重度の脳性麻痺などの被害が頻発してきた。

長年にわたり、「血管確保の目的で点滴をします。」「子宮口を柔らかくする薬です。」等の説明だけで、妊婦が知らない間に投与されてきたため、本当は被害者だが被害だと気付いていないケ

ースが非常に多く存在すると考えられる。

1974年、日本産婦人科医発行 研修ノート『分娩誘発法』

『分娩誘発法は、適切な適応例に正しい方法で行なわれるなら価値あるが、適応例を誤る場合には、極めて危険なものであることは多くの臨床例が証明している。適応や方法を誤れば、「人工難産」となり母児に障害を与えることになる。適応条件を完全に備えていない例に対しては、絶対に人工誘発法を行なってはならない。分娩監視装置を常用することが望ましい』と書かれていた。

陣痛促進剤による医療事故や、それによる医師賠償責任保険の支払額が増えていることから、添付文書に記載されている最大使用量の半分以上しか使用すべきでない、添付文書で認められている筋肉注射や薬剤の併用などもすべきでない等の指導をしていたが、1992年に会が当時の厚生省と交渉を始めるまで、それらの内容に沿った添付文書の改訂はなされなかった。

現在、会が把握している1992年10月に添付文書が大きく改訂されて以降の陣痛促進剤の被害事例は、286件あり、その主な内訳は、赤ちゃんの死産及び、仮死で生まれその後死亡した児が172人、仮死から脳性麻痺となった児が134人等です。母親の被害も「強烈な陣痛」「間欠期のない陣痛」「過強陣痛」から子宮破裂80人をはじめ、子宮頸管裂傷、弛緩出血等に至り、53人が死亡、6人が植物状態で寝たきりであり、脳出血7人、4人が身体障害者となっています。

●訴訟

企業や国に対する訴訟は現在のところなされていないが、被害事例ごとの医療訴訟は数多くなされてきた。陣痛促進剤の被害は、今も昔も、薬剤の過剰投与によるものが多く、オキシトシンの過剰投与、乱暴なクリステレル胎児圧出法、膣壁裂傷による出血性ショックで死亡や縁ふ文書を大幅に逸脱したPGF2 α の過剰投与による羊水塞栓症で死亡したが訴訟中です。

また、今年4月、横浜地裁に提訴したPGE2錠とアトニン-Oを用いた事例では、不適切な過剰投与で頻発する子宮収縮、必要のないアトニン-Oを大量に点滴し、胎児仮死→帝王切開、OP中から出血多量となるも放置、大学病院に搬送するも手遅れで死亡といった事例があります。

●添付文書改訂

1992年4月から、「薬害・医療被害をなくすための厚生省交渉団」に参加し、同年10月と、1993年3月に、オキシトシン、プロスタグランディンF2 α ・E2の添付文書を大幅に改訂させた。

添付文書の冒頭には、赤字で書かれ、赤枠で囲った警告欄が設けられ、『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は、母体・胎児に対する安全性を十分に考慮し、分娩の進行に必要な最少量の使用にとどめること』と記載された。

「用法・用量・使用上の注意」として、

- ① 分娩監視装置等を用いる。
- ② オキシトシンとPGの併用を避ける。
- ③ オキシトシンの筋肉注射は、禁忌。
- ④ 最大使用量が20mIU/分を越えないこと。

2001年11月には、分娩監視装置の義務付けが加えられた

2008年（平成20年）11月5日、医薬品医療機器総合機構（PMDA）に脳内出血、クモ膜下出血、常位胎盤早期剥離の被害事例を提供し、陣痛促進剤の使用による副作用である旨、添付文書に記載することを要望した件は、2010年6月に、添付文書に「必要性及び危険性を十分説明し、同意を得る」とインフォームド・コンセントの義務付けをしたことは評価できるが、重要な基本的注意(3)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、クモ膜下出血、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」と記載したことは、薬剤の添付文書に記載するのは相応しくない。

また、アメリカの添付文書とガイドラインにオキシトシンの点滴の使用で「脳出血・クモ膜下出血」が発生し母親が死亡しているとの記載とイギリスの添付文書に過剰投与のために「常位胎盤早期剥離」が発生しているとの記載を参考にして、当会が長年に渡り、交渉において副作用欄に記載することを要望しているが、記載されないので、引き続き交渉を続けている。

会は、オキシトシンの添付文書の副作用欄に、常位胎盤早期剥離の記載を要望し、平成25年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会を開催していただいた。事務局が『海外の添付文書の状況では、英国ではオーバードーズの項に、子宮過剰収縮の結果、胎盤早期剥離などが報告されていると記載されている。』と言いながら、一方で『妊娠中に希に生じること。国内外のガイドラインで、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関連が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関連の因果関係が不明である、ということで添付文書に注意喚起をすることの根拠は乏しいとの結論付けです』と説明されたが、辻褄があっていない。

実際、イギリスの添付文書と米国のガイドライン、ACOG（The American Congress of Obstetricians and Gynecologists）には「オキシトシンの副作用が原則として投与量に関連している。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、既知の副作用である子宮破裂と同列に常位胎盤早期剥離が書かれているのである。

2016年6月1日 「産婦人科診療のガイドライン 産科編2014」と整合性を持たせるために、禁忌項目を改訂した。

〔禁忌〕 P G F 2 α 、P G E 2 錠

- ・「骨盤位等の胎位異常のある患者」を「骨盤位又は横位等の胎児異常のある患者」へ、「全前置胎盤」を「前置胎盤の患者」へ記載整備。
- ・「常位胎盤早期剥離の患者（胎児生存時）」、「重度胎児機能不全のある患者」を〔原則禁忌〕の項から〔禁忌〕の項へ移項。
- ・「過強陣痛の患者」、「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。〕、「プラステロン硫酸（レボSPA）を投与中又は投与後十分な時間が経過していない患者」、「吸湿性頸管拡張材（ラミナリア等）を挿入中の患者又はメトロイリント挿入後1 時間以上経過していない患者」、「ジノプロストン（PGE2）の投与終了後1 時間以上経過していない患者」を追記。

オキシトシンは、「帝王切開術及び広範囲子宮手術の既往のある患者」は、「このような患者では一般に子宮破裂が起こりやすい。」と書かれているのに慎重投与のまま、禁忌にならなかった理由やどう使うのが慎重投与に値するのか、厚労省は回答に困窮し「根拠は、ガイドラインです」と答えた。

PGF2 α 、PGE2 錠が、「帝王切開又は子宮切開等の既往歴のある患者」は、「過強陣痛の患者」、「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」として禁忌となったが、オキシトシンのみ、「帝王切開術及び広範囲子宮手術の既往のある患者」は、「このような患者では一般に子宮破裂が起こりやすい」とされながらも、慎重投与で、禁忌にならなかった。

どう使うのが慎重投与なのか、厚労省交渉で何度も質問したが、一般的な使用法、観察に終始し、特別ここに注目して使用するのが「慎重投与」であるとの回答はなく、どうすれば子宮破裂を回避することが出来るといった回答も得られないのに、PGF2 α に比しオキシトシンの方が子宮破裂に至る確率が低いという理由のみで、慎重投与とされてしまったのである。

「薬剤の使用の有無によらず」の文言は修正されず、要望していた、脳出血、くも膜下出血、常位胎盤早期剥離の副作用も記載されないまま現在に至っている。

2016年6月に、オキシトシンが帝切既往者に慎重投与で使用しても良いとなったことを受け、同じ陣痛促進剤であることから患者に危険性も含めた十分な情報を提供する必要があるので患者用の説明文書を作成することが必要と判断し、PMDAの賛同を受けて、2年半かかったが2018年12月20日に「患者向け説明資材」（出産されるお母さん、ご家族の方へ）を製薬企業と共同で完成させ製薬企業とPMDAのホームページで公表された。

説明資材は、患者さんが分かりやすい言葉で注意喚起出来るように作成された素晴らしい内容となっているので、陣痛促進剤を使用する人には、説明資材を患者に1人ずつ渡した上で、説明して同意を得ることを求めているが、こちらの意に沿わず、配布している資材は、各医療機関に数部のという状況であったので、折角作成した説明資材を患者に手渡しして活用することを強く要望したことで、やっと「説明資材」の活用が始まろうとしているところである。

最新の2020年6月25日改訂の警告欄に、『本剤は、分娩監視装置を用いて母体及び胎児の状態を連続モニタリングできる設備を有する医療施設において、分娩の管理についての十分な知識・経験及び本剤の安全性についての十分な知識を持つ医師のもとで使用すること』『本剤投与中は、トイレ歩行時等、医師が必要と認めた場合に一時的に分娩監視装置を外すことを除き分娩監視装置を用いて連続的にモニタリングを行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと』と改訂された。「重要な基本的注意」にも、「連続的なモニタリング」という言葉が記載された。

＜産科医療補償制度の第10回再発防止の関する報告書＞

本年3月に報告された2009年1月1日～2014年末までの分析対象の999件のうち子宮収縮薬が使用された事例は、**257件**、全体の**25.7%**であった。

用法・用量が基準より多かったのは、オキシトシンを使用した**220件**において、**55%**で、PGF2 α を使用した32件のうち**34.3%**、PGE2錠は、57件のうち**7%**であった。

PGF2 α については、添付文書に記載の用量よりも多いガイドラインに記載の用量で評価しているので、正式に用量を守った使用であったかは、不明である。

全体の分娩監視については、**34.6%**が連続監視が行われておらず、特にPGE2錠については、**80.7%**が連続監視していなかった。

使用する際に「説明と同意」があったのは**180件**、**70%**であったが、そのうち推奨されている文書で同意を取ったのは**94件**、**36.5%**で、同意が不明な事例は、**76件**、**29.5%**であった。

子宮収縮薬を使用した事例のうち、用法・用量が基準内であり、かつ分娩監視装置による連続的な胎児心拍数徴取が行われた事例は、91件。わずか**3割弱**であったと報告されている。

陣痛促進剤事故事例の多くの共通点

- ① 陣痛促進剤の初回量及び増量が過量・増量の間隔が不適正・最大量の過量
- ② 陣痛促進剤の禁忌の併用を行っている
- ③ 過強陣痛、遅発性徐脈が判読できない（陣痛の間隔に十分な注意がされていない）
- ④ 至適濃度となる陣痛が分からない（いつまでも増量を続ける）
- ⑤ 分娩監視が不十分、または、監視記録の判読ができない
- ⑥ 子宮頸管の熟化が不十分
- ⑦ 陣痛誘発・促進の理由が不明瞭
- ⑧ 医師・助産師以外の者が分娩経過を監視している
- ⑨ 同じ病院の同じ医師の同じ事故

●最近の無痛分娩に関する状況

分娩時の痛みを可能な限り体験しないで元気な子どもを産みたいというのは、誰しも思うことではあるが、麻酔医不在で産科医だけが麻酔を行なう環境の中、麻酔と陣痛促進剤の危険性について説明もされずに無痛分娩を選択して事故に至るということが、各地で起こっており、報道されている。

皆さんは、無痛分娩には、ほぼ陣痛促進剤が使用されていることをご存知でしょうか？

麻酔をすることにより、陣痛が弱められるために、陣痛促進剤の使用が必須であることを是非知っていただきたいと思うと同時に、麻酔をしていることで、本来感じなければならない陣痛が半減するために、過強陣痛になっていても、母親の感じる陣痛は、我慢可能なレベルであるので、十分監視されない状況下では、胎児が危険になることも、過強陣痛から子宮が破裂するようなことも起こるのです。

2017年4月、産婦人科学会学術集会において、三重大大学の池田教授が母体死亡例のうち無痛分

娩が行われた 13 事例が誘発目的で陣痛促進剤が使用され、1 例は、自然陣痛後の麻酔導入後に促進目的で投与されていたことが発表されました。

同年 6 月から産婦人科医会と学会は厚生科学研究として国から 320 万円の支援を受けて、「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：海野信也教授）と称する無痛分娩の調査を行いました。学会で発表された無痛分娩で陣痛促進剤が使用されていた事実があるのに、陣痛促進剤の使用の有無がチェック項目に入っていないなど、実態調査とは程遠いものになってしまい、まともな調査にはなりません。

当研究の最終報告書に、池田教授が発表した 13 事例の陣痛促進剤の使用状況が盛り込まれる予定と厚生省から伺っていたが、その報告書には「分娩監視装置が装着されているのを確認した」ということのみの報告であり、陣痛促進剤の使用状況についての検証を行った形跡は一切見当たらなかった。

平成30年度第6回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会」が8月28日開催され「陣痛促進剤の添付文書における無痛分娩への対応について」が審議された。

近年、無痛分娩時の重篤事例が報告されており、無痛分娩の実態把握と安全な提供体制の構築が急務となっており、無痛分娩の実態把握を行うこと、その結果を分析し無痛分娩の安全な提供体制の構築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、以下「特別研究」という。）が行われ、診療体制等に関する提言がなされた（参考資料 1 参照）。特別研究における無痛分娩の実態把握の結果からは、無痛分娩が特に妊産婦死亡率が高いと結論することはできないとされている一方、無痛分娩を行っていた妊産婦死亡14例のうち13例に陣痛促進剤が使用されていた。陣痛促進剤の添付文書において、分娩監視装置を使用すべきことや、羊水塞栓症、子宮破裂等の有害事象が発生しうることについては、既に注意喚起がなされているところであるが、無痛分娩における陣痛促進剤の使用の観点から、安全対策措置について検討することとした。

医薬品医療機器総合機構において、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を被疑薬として副作用報告された国内症例のうち、無痛分娩と考えられる症例（29 例）について、医学、薬学的な観点から評価を行った。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が、無痛分娩時も含めて現状の添付文書の「警告」の項に記載されている注意事項を遵守すべきことを明確化すべく、添付文書の警告欄に【無痛分娩時も含め】の文言を追記することが適切と判断されたが、単なる参考人として出席していた議決権限のないただの参考人である産科医会の海野北里大学教授と、開業医の石渡勇医師が、「陣痛促進剤との因果関係は不明であるし、最近誰でも添付文書をネットで見れるので添付文書に掲載される意味は重く、産婦が無痛分娩を敬遠することに繋がる恐れがある」として反対したことで無痛分娩の注意喚起の文章が記載されなくなってしまった。

未だに、PGF2 α が添付文書と産婦人科診療ガイドラインの使用内容がダブルスタンダードとなっているが、当然のことながら説明資材は、添付文書に沿った内容となっているので、患者に正しい使用法を伝え、実際に使用する用量を守っていただきたいと切に願っている。

使い方一つで、毒にも薬にもなる陣痛促進剤を、安易に使用することなく、医学的に必要な人に、適正に使用していただき、悲しい思いをすることのないことは、永遠の願いである。

陣痛促進剤による被害を考える会

a-demoto@amber.plala.or.jp