

薬事・食品衛生審議会  
医薬品等安全対策部  
安全対策調査会  
会表  
会席

平成25年7月25日  
厚生労働省講堂  
午後6時から  
共用8

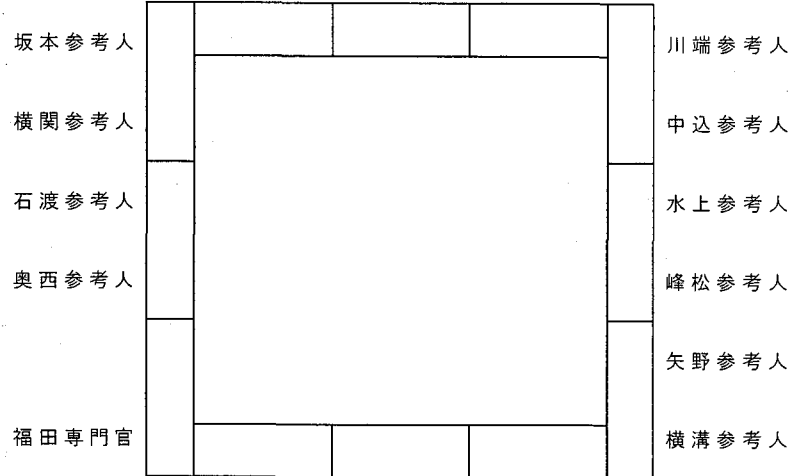
平成25年度第3回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会

委員・参考人一覧

日時：平成25年7月25日（木）18時～20時  
場所：厚生労働省6階共用第8会議室

遠大五柿望  
藤野十嵐崎月  
委委委委委  
員員員員員

速記



<委員>

- 五十嵐 隆 独立行政法人国立成育医療研究センター総長
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所 客員研究員
- 遠藤 一司 明治薬科大学医薬品安全管理学講座教授
- 柿崎 暁 群馬大学医学部附属病院
- 望月 真弓 慶應義塾大学薬学部

<参考人>

第1部

- 坂本 輝彦 東京女子医科大学東医療センター検査科准教授
- 横関 博雄 東京医科歯科大学大学院医師学総合研究科皮膚科分野教授

第2部

- 石渡 勇 日本産婦人科医会常務理事 石渡産婦人科病院院長
- 奥西 秀樹 島根大学医学部薬理学講座 教授
- 川端 正清 日本産婦人科医会常務理事 同愛記念病院産婦人科部長
- 中込 忠好 帝京大学 医学部脳神経外科 主任教授
- 水上 尚典 国立大学法人 北海道大学大学院 医学研究科教授
- 峰松 一夫 独立行政法人 国立循環器病研究センター 副院長
- 矢野 哲 独立行政法人 国立国際医療研究センター産婦人科 科長
- 横溝 岳彦 順天堂大学大学院医学研究科 生化学第一講座

(敬称略、五十音順)

黒 広 課 安 審 P 山 P 高  
羽 瀬 全 議 本 M 本 M 松  
補 室 対 議 管 D 管 D 部  
佐 長 策 官 A 官 A 長

事 務 局

事 務 局

事 務 局

出入口

傍聴席

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

日時：平成25年7月25日（木）18：00～20：00

場所：厚生労働省6階 共用8会議室

参考資料3-3 常位胎盤早期剥離について（委員限り）

参考資料3-4 子癇について（委員限り）

参考資料3-5 海外添付文書原本、国内外ガイドライン、調査結果報告書  
（平22年5月）、現行添付文書

議事次第：

第1部（18：00～18：40）

1. 一般用医薬品のリスク区分について
2. シタグリプチン重度腎機能障害患者の禁忌解除について

第2部（18：45～20：00）

3. 陣痛促進剤の安全対策について

配布資料：

第1部

資料1-1 ビダラビンのリスク区分について

資料1-2 トロキシピドのリスク区分について

参考資料1-1 一般用医薬品のリスク区分の変更手順について

参考資料1-2 一般用医薬品のリスク区分表

資料2 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（シタグリプチン錠）

参考資料2-1 製造販売企業からの要望書

参考資料2-2 シタグリプチン錠添付文書

第2部

資料3-1 陣痛促進剤の安全対策にかかる経緯について

資料3-2 医薬品等の安全性に係る調査結果報告書（陣痛促進剤）

資料3-3 陣痛促進剤による被害を考える会から提出された文献

参考資料3-1 出血性脳血管障害について（委員限り）

参考資料3-2 出血性脳血管障害について（血圧に与える影響）（委員限り）

資料1-1

ビダラビンのリスク区分について

一般用医薬品(無機薬品及び有機薬品)のリスク区分

成分名	ビダラビン
薬効群	抗ウイルス薬
投与経路	外用
販売名 (製造販売業者)	アラセナS他 (佐藤製薬株式会社)
効能・効果	口唇ヘルペスの再発(過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)
現在のリスク区分	第1類医薬品
検討する理由	製造販売後調査の終了

(参考)

・添付文書の【してはいけないこと】の項に、「1. 次の人は使用しないでください(1)医師による口唇ヘルペスの診断・治療を受けたことのない人。(医師による口唇ヘルペスの診断を受けたことのない人は、自分で判断することが難しく、初めて発症した場合には症状がひどくなる可能性がありますので、医師の診療を受けてください。)」と記載されており、また、【効能】の項に、「口唇ヘルペスの再発(過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)」と記載されている。

・類薬であるアシクロピル(口唇ヘルペスの効能を有する外用剤)は、「自己治療の範囲であるか否かを見極めて使用するのに判断が難しい医薬品であること、効能に「過去に医師の診断治療を受けた方に限る」の記載があり、慎重に使用する必要がある薬であること等から引き続き第1類医薬品とすることが適当である。」とされ、第1類医薬品に指定されている。

新一般用医薬品製造販売後調査報告書

販売名	アラセナS コールドシール コールドソア	承認番号・ 年月日	22100APX00707000 平成21年10月15日
調査期間	平成21年10月15日 ~ 平成24年12月15日	薬効分類	87625
		報告回数	第1次~第4次
調査施設数	352施設	調査症例数	3,064症例
出荷数量	[REDACTED]		
調査結果の概要	別紙(1)のとおり		
副作用の種類別発現状況	別紙(2)のとおり		
副作用の発現症例一覧表	別紙(3)のとおり		
調査結果に関する見解と 今後の安全対策	別紙(4)のとおり		
備 考	<p>・本剤は医療用医薬品「アラセナーA軟膏3%」(ビダラビン:3%含有)を一般用医薬品の承認申請区分(2)に従い申請したものです。</p> <p>・佐藤製薬及び持田製薬は共同開発契約を締結し、佐藤製薬が製造販売承認申請を行った。・「アラセナS」の販売名で販売を行</p> <p>・販売開始日:2009年12月16日</p> <p>担当者:佐藤製薬(株) 安全性管理部 [REDACTED]</p> <p>連絡先:03-5412-7379</p>		

上記により副作用の調査結果を報告します。

平成25年2月22日

東京都港区元赤坂一丁目5番27号  
佐藤製薬株式会社  
代表取締役社長 佐藤 誠一

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
理事長 近藤 達也 殿

別紙 (1)

調査結果の概要

(1) 特別調査 (モニター店による頻度調査)

当該調査期間 (平成 21 年 10 月 15 日～平成 24 年 12 月 15 日) にモニター薬局 352 軒から収集した 3,064 症例中、副作用発現症例数 (率) は 2 例 (0.07%)、副作用発現件数は 2 件であり、いずれも既知・非重篤な副作用であった。

(2) 一般調査

当該調査期間 (平成 21 年 10 月 15 日～平成 24 年 12 月 15 日) の副作用報告は 2 症例、2 件であり、既知・非重篤な副作用であった。

(3) 文献・学会報告、国外措置報告

当該調査期間 (平成 21 年 10 月 15 日～平成 24 年 12 月 15 日) において、研究報告、措置報告等の対象となるものはなかった。

別紙 (2)

副作用の種類別発現状況

調査期間：第 1 次 平成 21 年 10 月 15 日～平成 22 年 10 月 14 日  
 調査期間：第 2 次 平成 22 年 10 月 15 日～平成 23 年 10 月 14 日  
 調査期間：第 3 次 平成 23 年 10 月 15 日～平成 23 年 10 月 14 日  
 調査期間：第 4 次 平成 24 年 10 月 15 日～平成 24 年 12 月 15 日

・モニター店による頻度調査

	承認時迄の調査	第 1 次	第 2 次	第 3 次	第 4 次	承認時以降の累計
①調査施設数	11	158	152	151	6	352
②調査症例数	72	1,003	1,069	972	20	3,064
③副作用発現症例数	1	0	1	1	0	2
④副作用発現件数	1	0	1	1	0	2
⑤副作用発現症例率 (③÷②×100)	1.39%	0.00%	0.09%	0.10%	0.00%	0.07%
⑥出荷数量						

・副作用の種類別発現状況

副作用の種類	副作用発現件数					
	承認時迄の調査	第 1 次	第 2 次	第 3 次	第 4 次	承認時以降の累計
皮膚および皮下組織障害	1 (症例)	0 (症例)	1 (症例)	1 (症例)	0 (症例)	2 (症例)
接触性皮膚炎 [接触性皮膚炎 (刺激反応)]	1 (件)	0 (件)	0 (件)	0 (件)	0 (件)	0 (件)
そう痒症[かゆみ]	0 (件)	0 (件)	1 (件)	1 (件)	0 (件)	2 (件)

副作用の種類は、MedDRA (Ver. 15. 1) の PT により表示。[ ]内は、コーディング前の報告用語。

別紙(3)

副作用の発現症例一覧表

(特別調査の副作用)

第1次調査期間中(平成21年10月15日～平成22年10月14日)報告された副作用は無かった。

第2次調査期間中(平成22年10月15日～平成23年10月14日)1症例1件の副作用が認められた。

副作用の種類	番号 (性・年齢)	使用 薬剤名 (企業名)	使用方法		使用 理由	副作用		備考
			1日 使用量	服用 回数		症状	転帰	
そう痒症 [かゆみ]	1 (男・26歳)	アラセナS (佐藤製薬 株)	1日1～4 回、患部 に適量を 塗布す	1回	口唇ヘル ペスの再 発	かゆみ	回復	経過に問題は認められな かった

第3次調査期間中(平成23年10月15日～平成24年10月14日)1症例1件の副作用が認められた。

副作用の種類	番号 (性・年齢)	使用 薬剤名 (企業名)	使用方法		使用 理由	副作用		備考
			1日 使用量	服用 回数		症状	転帰	
そう痒症 [かゆみ]	1 (女・65歳)	アラセナS (佐藤製薬 株)	1日1～4 回、患部 に適量を 塗布す る。	1回	口唇ヘル ペスの再 発	かゆみ	回復	モニター店薬剤師のコメント：かゆみが出た場所が塗 布した所ではなく体なので、本剤の副作用である可 能性としては少ない。

第4次調査期間中(平成24年10月15日～平成24年12月15日)報告された副作用は無かった。

副作用の種類はMedDRA(Ver. 15.1)のPTにより表示。[ ]内は、コーディング前の報告名。

(一般調査の副作用)

第1次調査期間中(平成21年10月15日～平成22年10月14日)

副作用の種類	番号 (性・年齢)	使用 薬剤名 (企業名)	使用方法		使用 理由	副作用		備考
			1日 使用量	服用 回数		症状	転帰	
腫脹 [患部のはれ悪 化]	1 (女・31歳)	アラセナS (佐藤製薬 株)	1日1～4 回、患部 に適量を 塗布す る。	1回	口唇ヘル ペスの再 発	塗布後、患部が さらに腫れた	回復	以前、本剤と同成分の医療 用医薬品を医療機関から処 方されその時の使用でも同 じ症状が発現した。

第2次調査期間中(平成22年10月15日～平成23年10月14日)

副作用の種類	番号 (性・年齢)	使用 薬剤名 (企業名)	使用方法		使用 理由	副作用		備考
			1日 使用量	服用 回数		症状	転帰	
口唇炎 [唇の広範囲に 広がった]	2 (女・20歳)	アラセナS (佐藤製薬 株)	1日1～4 回、患部 に適量を 塗布す る。	1回	口唇ヘル ペスの再 発	今回初めて使用 したところ、広 がった	軽快	今までアシクロビルを使用 していた

第3次調査期間中(平成23年10月15日～平成24年10月14日)報告された副作用は無かった。

第4次調査期間中(平成24年10月15日～平成24年12月15日)報告された副作用は無かった。

副作用の種類はMedDRA(Ver. 15.1)のPTにより表示。[ ]内は、コーディング前の報告名。

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。また、必要な時読めるよう大切に保管してください。

口唇ヘルペスの再発治療薬

# アラセナS

ビダラビン配合

第1類医薬品

アラセナSは…

- 抗ヘルペスウイルス成分ビダラビンを含有する口唇ヘルペスの再発治療薬です。
- 口唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布することをおすすめします。

別紙(4)

調査結果に関する見解と今後の安全対策

第1次～第4次調査期間中(平成21年10月15日～平成24年12月15日)、特別調査において2症例2件の副作用が認められた。

特別調査で収集された副作用2症例2件の症状はいずれもそう痒症[かゆみ]で、既知・非重篤であった(別紙(2)、別紙(3)参照)。いずれの症例においても、症状の経過に問題は認められなかった。

また、第1次～第4次調査期間中、一般調査において2症例2件の副作用が認められた。一般調査で収集された副作用2症例2件の症状は、腫脹[患部のはれ悪化]及び口唇炎[唇の広範囲に広がった]でいずれも既知・非重篤であった(別紙(2)、別紙(3)参照)。いずれの症例においても、症状の経過に問題は認められなかった。

以上より、これまでに保険衛生上大きな問題は認められていない。現時点では使用上の注意の改訂等の安全確保措置を講じる予定はないが、今後とも適正使用情報の収集に努めたい。



使用上の注意



してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります)

1. 次の人は使用しないでください

(1) 医師による口唇ヘルペスの診断・治療を受けたことのない人。

(医師による口唇ヘルペスの診断を受けたことのない人は、自分で判断することが難しく、初めて発症した場合には症状がひどくなる可能性がありますので、医師の診療を受けてください。)

(2) 患部が広範囲の人。(患部が広範囲に及ぶ場合は重症ですので、医師の診療を受けてください。)

(3) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。(本剤の使用により再びアレルギー症状を起こす可能性があります。)

(4) 6歳未満の乳幼児。(乳幼児の場合、初めて感染した可能性が高いと考えられます。)

(5) 発熱、広範囲の発疹等の全身症状がみられる人。(発熱や広範囲の発疹など全身症状がみられる場合は、重症化する可能性がありますので、医師の診療を受けてください。)

2. 口唇や口唇周辺以外の部位には使用しないでください

(口唇ヘルペスは口唇やその周辺にできるものです。)

3. 長期連用しないでください

(本剤の使用により症状の改善がみられても、治るまでに2週間を超える場合は、重症か他の疾患の可能性があります。)



相談すること

1. 次の人は使用前に医師又は薬剤師にご相談ください

(1) 医師の治療を受けている人。(医師から処方されている薬に影響したり、本剤と同じ薬を使用している可能性もあります。)

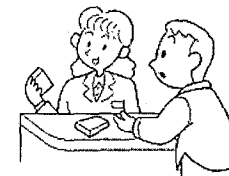
(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。(薬の使用には慎重を期し、専門医に相談して指示を受ける必要があります。)

(3) 授乳中の人。(本剤と同じ成分を動物に注射したときに乳汁への移行が確認されています。)

(4) 本人又は家族がアレルギー体質の人。(アレルギー体質の人は、本剤の使用によりアレルギー症状を起こす可能性があります。)

(5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。(何らかの薬でアレルギーを起こした人は、本剤でも起こる可能性があります。)

(6) 湿潤やただれがひどい人。(重症の口唇ヘルペスか、他の疾患の可能性がありますので、専門医に相談して指示を受ける必要があります。)



(7)アトピー性皮膚炎の人。(重症化する可能性がありますので、専門医に相談して指示を受ける必要があります。)

2. 次の場合は、直ちに使用を中止し、この文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください

(1)使用後、次の症状があらわれた場合。

関係部位	症状
皮膚	発疹・発赤、はれ、かゆみ、かぶれ、刺激感

(本剤によるアレルギー症状であるか、本剤の刺激であると考えられ、このような場合、続けて使用すると症状がさらに悪化する可能性があります。)

(2)5日間使用しても症状がよくならない場合、又はひどくなる場合。(5日間使用しても症状の改善がみられないときは、重症か他の疾患の可能性がありますので、なるべく早く医師又は薬剤師にご相談ください。)

**【効 能】**

口唇ヘルペスの再発 (過去に医師の診断・治療を受けた方に限る)

**【用法・用量】**

1日1~4回、患部に適量を塗布する。(唇やそのまわりにピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら、すぐに塗布する)

- ・早期に使用すると治りが早く、ひどくならないため、ピリピリ、チクチクなどの違和感をおぼえたら出来るだけ早く(5日以内)に使用を開始してください。
- ・使用時期は毎食後、就寝前を目安にご使用ください。

**【用法・用量に関連する注意】**

- (1)定められた用法・用量を厳守してください。
- (2)小児に使用させる場合には、保護者の指導監督のもとに使用させてください。
- (3)目に入らないよう注意してください。万一、目に入った場合には、すぐに水又はぬるま湯で洗ってください。なお、症状が重い場合には眼科医の診療を受けてください。
- (4)外用にのみ使用してください。
- (5)口に入れたり、なめたりしないでください。
- (6)家族で初めて発症したと思われる人が誤って使用しないよう、十分注意してください。

**【成分・分量と働き】1g中**

成分	分量	働 き
ピダラビン	30mg	ヘルペスウイルスの増殖をおさえます。

添加物として、ワセリン、流動パラフィンを含有します。

**◎保管及び取扱い上の注意**

- (1)直射日光の当たらない湿気の少ない30℃以下の涼しい所に密栓して保管してください。
- (2)小児の手の届かない所に保管してください。
- (3)使用前によく手を洗ってください。
- (4)他の容器に入れ替えないでください。(誤用の原因になったり品質が変わるおそれがあります。)
- (5)使用期限をすぎた製品は、使用しないでください。なお、使用期限内であっても、開封後は6ヵ月以内に使用してください。(開封後に使用する場合は、チューブ先端の油分を拭き取ってから使用してください。)



副作用等に関するお問い合わせ先  
 1) 医薬品医療機器総合機構  
 http://www.pmda.go.jp/kankou/qa/01.html  
 電話 0120-149-931 (フリーダイヤル)

本製品についてのお問い合わせは、お問い合わせの形態又は下記にお問い合わせ申し上げます。  
 佐藤製薬株式会社 お客様相談窓口  
 電話 03(5412)7393  
 受付時間:9:00~19:00(土、日、祝日を除く)

製造販売元  
**佐藤製薬株式会社**  
 東京都港区元赤坂1丁目5番27号

トロキシピドのリスク区分について

一般用医薬品(無機薬品及び有機薬品)のリスク区分

成分名	トロキシピド
薬効群	制酸・健胃・消化・整腸を2以上標榜するもの
投与経路	内用
販売名 (製造販売業者)	イノセアバランス他 (佐藤製薬株式会社)
効能・効果	胃痛、胃部不快感、胃部膨満感、胃もたれ、胃重、胸つかえ、胸やけ、げっぷ、はきけ(胃のむかつき、二日酔・悪酔のむかつき、嘔気)、嘔吐、飲み過ぎ、胃酸過多
現在のリスク区分	第1類医薬品
検討する理由	製造販売後調査の終了

(参考)

・類薬であるソファルコン、テブレノン等は第2類医薬品である。

新一般用医薬品製造販売後調査報告書

販売名	イノセアバランス イノセアリズム イノセアA胃腸薬「散剤」 イノセアA胃腸薬 ナイスフル ハイセプト	承認番号・ 年月日	22200APX00089000 22200APX00090000 22200APX00091000 22200APX00092000 22200APX00093000 22200APX00094000 平成22年1月22日
調査期間	平成22年1月22日 ~ 平成25年3月24日	薬効分類	87237
調査施設数	406施設	報告回数	第1次～第4次
調査症例数		調査症例数	3, 103症例
出荷数量	イノセアバランス 12包 イノセアバランス 24包		
調査結果の概要	別紙(1)のとおり		
副作用の種類別発現状況	別紙(2)のとおり		
副作用の発現症例一覧表	別紙(3)のとおり		
調査結果に関する見解と今後の安全対策	別紙(4)のとおり		
備考	<p>・本剤は医療用医薬品の胃炎・胃潰瘍治療薬であるトロキシピドを一般用医薬品に配合した胃腸薬で、承認申請区分(2)に従い申請したものです。</p> <p>・「イノセアバランス」の販売名で平成22年3月25日から発売を開始した。</p> <p>担当者：佐藤製薬(株) 安全性管理部 連絡先：03-5412-7379</p>		

別紙(1)

調査結果の概要

(1) 特別調査(モニター店による頻度調査)

当該調査期間：平成22年1月22日～平成25年3月24日

モニター店：406施設

収集症例数：3, 103症例

副作用発現症例数(率)：7例(0.25%)

副作用発現件数：9件

既知・非重篤：7件

未知・非重篤：2件

(2) 一般調査

当該調査期間：平成22年1月22日～平成25年3月24日

副作用発現症例数：2例

未知・非重篤：1件

未知・重篤：1件

(3) 文献・学会報告、国外措置報告

当該調査期間：平成22年1月22日～平成25年3月24日

上記期間において、研究報告、措置報告等の対象となるものはなかった。

上記により副作用の調査結果を報告します。

平成25年5月 日

東京都港区元赤坂一丁目5番27号  
佐藤製薬株式会社  
代表取締役社長 佐藤 誠一

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
理事長 近藤 達也 殿



副作用の種類別発現状況

調査期間：第1次 平成22年1月22日～平成23年1月21日
調査期間：第2次 平成23年1月22日～平成24年1月21日
調査期間：第3次 平成24年1月22日～平成25年1月21日
調査期間：第4次 平成25年1月22日～平成25年3月24日

特別調査 (モニター店による頻度調査)

Table with 6 columns: 承認時迄の調査, 第1次, 第2次, 第3次, 第4次, 承認時以降の累計. Rows include 調査施設数, 調査症例数, 副作用発現症例数, 副作用発現件数, 副作用発現症例率, 出荷数量.

Table with 6 columns: 副作用の種類, 承認時迄の調査, 第1次, 第2次, 第3次, 第4次, 承認時以降の累計. Rows include 器官別大分類, 感染症および寄生虫症, 急性虫垂炎, 足部白癬, 神経系障害, 片頭痛, 呼吸器, 胸部および続膜障害, アレルギー性鼻炎, 咳嗽, 喘息, 胃腸障害, 下痢(下痢), 軟便, 便秘(ばきけ), 便閉, 口腔内不快感(口が熱い), 腹部膨満感(腹部膨満感), 生肌薬および乳房障害, 乳頭痛(乳首が痛い), 一般・全身障害および投与部位の状態, 口瘻(口の溃き), 浮腫(むくみ), 倦怠感(倦怠感).

(注) \*: 「使用上の注意から予測できない副作用」

一般調査

Table with 6 columns: 副作用の種類, 第1次, 第2次, 第3次, 第4次, 承認時以降の累計. Rows include 器官別大分類, 呼吸器, 続膜障害, 一般・全身障害および投与部位の状態, 発熱(発熱).

(注) \*: 「使用上の注意から予測できない副作用。副作用の種類はMedDRA (Ver. 15.1) のPTCにより表示。」

副作用の発現症例一覧表

(特別調査の副作用)

第1次調査期間中(平成22年1月22日～平成23年1月21日)副作用は2症例。

Table with 6 columns: 副作用の種類, 発現者(性・年齢), 使用量(1日服用回数), 使用量(1日服用回数), 使用理由, 症状, 副作用. Rows include 口瘻, 口内不快感, 口瘻(口の溃き), 口瘻(口の溃き), 口瘻(口の溃き), 口瘻(口の溃き), 口瘻(口の溃き), 口瘻(口の溃き), 口瘻(口の溃き), 口瘻(口の溃き).

第2次調査期間中(平成23年1月22日～平成24年1月21日)副作用は3症例。

Table with 6 columns: 副作用の種類, 発現者(性・年齢), 使用量(1日服用回数), 使用量(1日服用回数), 使用理由, 症状, 副作用. Rows include 下痢, 下痢, 下痢, 下痢, 下痢, 下痢, 下痢, 下痢, 下痢, 下痢.

第3次調査期間中（平成24年1月22日～平成25年1月21日）副作用は2症例。

副作用の種類	番号 (性・年齢)	使用 薬剤名 (企業名)	使用方法		使用 理由	副作用		備 考
			1 日 使用量	服用 回数		症 状	転 帰	
浮腫 [むくみ] 倦怠感 [倦怠感]	1 (女・59)	イノセア バランス (佐藤製薬)	1包×3	4日	胃痛 はきけ	服用1日目で、 副作用発生。	回復 (医師の治療はなし)	既知・非重篤
口渇 [のどの渇き]	2 (女・62)	イノセア バランス (佐藤製薬)	1包×3	7日	胃部膨満感	服用7日目で、 副作用発生。	不明 (医師の治療はなし)	既知・非重篤

第4次調査期間中（平成25年1月22日～平成25年3月24日）副作用は無かった。

(注)\*: 「使用上の注意から予測できない副作用

9

(一般調査の副作用)

第1次調査期間中（平成22年1月22日～平成23年1月21日）報告された副作用は無かった。

第2次調査期間中（平成23年1月22日～平成24年1月21日）副作用は2症例。

副作用の種類	番号 (性・年齢)	使用 薬剤名 (企業名)	使用方法		使用 理由	副作用		備 考
			1 日 使用量	服用 回数		症 状	転 帰	
息詰まり感 *[息苦しさ]	1 (女・20代)	イノセア バランス (佐藤製薬)	1包×3	1日	不明	当該製品を、 コーラで服用後 副作用発生、 情報入手時症状 は回復。	回復 (医師の治療はなし)	未知・非重篤
発熱 *[発熱]	2 (男・75才)	イノセア バランス (佐藤製薬)	1包×1	1日	胃痛	朝10時頃服用し 11時頃副作用発 生、医療機関入院 し、軽快となり退 院。	軽快 (医師の治療有り) 茨城県・県西部総合病院	未知・重篤 識別番号B-10036462 1回目報告 : 2011年3月17日 2回目報告 : 2011年6月17日 Dr判断では因果関係は 不明との事

第3次調査期間中（平成24年1月22日～平成25年1月21日）報告された副作用は無かった。

第4次調査期間中（平成25年1月22日～平成25年3月24日）報告された副作用は無かった。

(注)\*: 「使用上の注意から予測できない副作用

副作用の種類はMedDRA(Ver. 15.1)のPTにより表示。

調査結果に関する見解と今後の安全対策

第1次～第4次調査期間：平成22年1月22日～平成25年3月24日

特別調査においては、7症例9件の副作用が認められた。

既知・非重篤：7件

未知・非重篤：2件

いずれの症例においても、症状の経過に特に問題となるような事はなかった。

一般調査においては、2症例2件の副作用が認められた。

未知・非重篤：1件

未知・重篤：1件

現時点では、安全対策として特に必要な措置はないと考えられます。今後も安全対策に十分に注意し、必要に応じて適正に対応します。

第1種医薬品

胃腸薬

イセプリゾン

トロキソド配合

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。また、必要を随時お気づきください。

開封後の粉薬の乾燥を促進するため、トロキソド配合は、乾燥の程度を中和するケイ酸アルケリウム、開封後湿気や熱による粉砕を防止するためのシリカを配合しています。



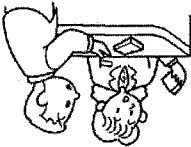
使用上の注意

⊗ してはいけないこと

- 1. 次の人は服用しないこと  
 (1) 15歳未満の小児  
 (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人  
 (3) 高熱者。一般に高熱者(38.5度以上)は、生理機能が減衰しているため、副作用が重くなる可能性があります。
- 2. 本剤を服用している間は、次の医薬品を服用しないこと  
 胃腸痛鎮痛薬  
 3. 授乳中の人は本剤を服用しないこと  
 (母乳に移行して乳児の腸が速く動くことがあります)
- 4. 長期服用しないこと

■ 相談すること

- 1. 次の人は服用前に医師又は薬剤師にご相談ください  
 (1) 医師の治療を受けている人  
 (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人  
 (3) 高齢者。一般に高齢者(65歳以上)は、生理機能が減衰しているため、副作用が重くなる可能性があります。
- 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明文書を持って医師又は薬剤師にご相談ください  
 (1) 服用後、次の症状があらわれた場合  
 腸炎、心臓病、緑内障  
 (2) 次の診断を受けた人  
 排反困難  
 (3) 次の症状のある人  
 (4) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人  
 (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人  
 (6) 本人又は家族がアレルギー(65歳以上)は、生理機能が減衰しているため、副作用が重くなる可能性があります。



副作用	嘔吐、腹痛、下痢、便秘、頭痛、めまい、眩暈、腰痛、手足のしびれ、アレルギー反応、肝機能障害、腎機能障害、心臓病、緑内障、骨髄抑制、貧血、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、低血糖症、低血圧、低酸素血症、低酸素状態、低酸素中毒、低酸素性発作、低酸素性昏倒、低酸素性死
禁忌	15歳未満の小児、妊婦又は妊娠していると思われる人
注意	高熱者、高熱者(38.5度以上)は、生理機能が減衰しているため、副作用が重くなる可能性があります。
相互作用	胃腸痛鎮痛薬、他の医薬品との併用は、副作用が重くなる可能性があります。
妊婦・授乳中	妊婦又は妊娠していると思われる人は服用しないこと。授乳中の場合は、母乳に移行して乳児の腸が速く動くことがあります。
高齢者	高齢者は、生理機能が減衰しているため、副作用が重くなる可能性があります。
アレルギー	アレルギー体質の人、アレルギー反応を起こしたことがある人は、服用前に医師又は薬剤師にご相談ください。
その他	心臓病、緑内障、骨髄抑制、貧血、低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、低リン酸血症、低血糖症、低血圧、低酸素血症、低酸素状態、低酸素中毒、低酸素性発作、低酸素性昏倒、低酸素性死



★裏面に注意

一般用医薬品のリスク区分の変更手順について

平成21年5月8日 医薬品等安全対策部会

まれに下記の重篤な症状が起ることがあります。その場合は直ちに医師の診察を受けてください。

症状の名称	症状
フィヨック (アナフィラキシー)	服用後すぐじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が蒼白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。
肝臓機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)等があらわれる。

(2) 2週間位服用しても症状がよくならない場合(2週間の服用で症状が改善しない場合は他の病気も考えられるので、過剰と服用しないください。)  
 (3) 生理の周期や経血量の変化、異常な乳汁分泌がみられた場合  
 3. 次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続又は増強が見られた場合には、服用を中止し、医師又は薬剤師にご相談ください  
 口のかわき、便秘、下痢、胸やけ

その他の注意 母乳が出にくくなる場合があります。

【効 能】  
 胃痛、胃部不快感、胃部膨満感、胃もたれ、胃痛、胸つかえ、胸やけ、げっぷ、はきけ(胃のむかつき、二日酔、悪酔のむかつき、嘔気)、嘔吐、胃腸過労、胃腸過多

【用法・用量】  
 下記の1回服用量を食前又は食間(空腹時)に服用します。

年 齢	1回服用量	1日服用回數
成人(15歳以上)	1包	3回
15歳未満	服用しないでください	

【用法・用量に關する注意】  
 定められた用法・用量を厳守してください。

【成分・分量】 3包中(1包1.2g)

成分	分量	効 能
トロキシド	300mg	胃粘膜の修復を促進したり、胃粘膜を保護します。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	6mg	胃粘膜の修復を助けます。
ロートエキス3倍液 C	90mg	胃酸の分泌を抑制します。
炭酸水素ナトリウム	960mg	
ケイ酸マグネシウム	720mg	過剰な胃酸を中和します。
知味炭酸カルシウム	684mg	

添加物としてD-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、無水ケイ酸、ウイキョウ油、ケイヒ油、チヨウソ油、ソルベントール、香料(トコフェロールを含む)を含有します。

●保管及び取扱い上の注意

- (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。
- (2) 小児の手の届かない所に保管してください。
- (3) 他の容器に入れ替えないでください。  
(誤用の原因になりかねない品名が異なるおそれがあります。)
- (4) 使用期限を過ぎた製剤は、服用しないでください。

【お問い合わせ先】  
 佐藤製薬株式会社  
 〒230-0461 東京都大田区中野 3-1-1  
 TEL: 03-3461-7441  
 FAX: 03-3461-7442

【お問い合わせ先】  
 佐藤製薬株式会社  
 〒230-0461 東京都大田区中野 3-1-1  
 TEL: 03-3461-7441  
 FAX: 03-3461-7442

佐藤製薬株式会社  
 〒230-0461 東京都大田区中野 3-1-1

09111

1. 平成21年6月から薬事法に基づく、一般用医薬品の販売におけるリスク区分が実施されることとなっている。また、医薬品等安全対策部会は、薬事法第36条の3第3項の規定により、一般用医薬品の区分等及びその変更に関する事項の調査審議を行うこととされている。
2. 一般用医薬品のリスク区分等については、従前より厚生科学審議会 医薬品販売制度改正検討部会報告書(平成17年12月25日)に従って実施されてきたところ。
  - (1) 評価項目として「相互作用(飲みあわせ)」、「副作用」、「患者背景(例えば、小児、妊娠中など)」、「効能・効果(漫然と使用し続けた時に症状の悪化につながるおそれ)」、「使用方法(誤使用のおそれ)」、「スイッチ化等に伴う使用環境の変化」の6項目について個別の成分のリスクを評価する。
  - (2) 一般用医薬品に配合される主たる成分について、各成分のリスクの評価をもとに、「スイッチOTCの市販後調査(PMS)期間中又はPMS終了後引き続き副作用等の発現に注意を要するもの」に相当する成分を第1類に、「相互作用」、「副作用」及び「患者背景」のいずれかの項目でリスクの高い成分を第2類に、それ以外を第3類に機械的に振り分ける。
  - (3) 機械的な振り分けの結果の妥当性について、専門的な知識・経験をもとに個々の成分毎にさらに検討を加え評価する。
3. 医薬品等安全対策部会において、医療用医薬品の使用上の注意の変更に伴うリスク区分の変更、スイッチOTC等の市販後調査の終了に伴うリスク区分の変更等の調査・審議を継続して行うこととなるが、これらの変更手続きにおいて、今後、諮問を行った後、医薬品等安全対策部会長の了解を得て、次のように調査審議事項の事前整理等を「安全対策調査会」に行わせることとする。
  - (1) 安全対策調査会の調査審議に当たり、必要に応じ、関係学会等の有識者等の出席を求め、意見を聴取し、事前整理を行い、その結果、リスク区分等の変更を行う必要があるとされた場合、厚生労働省は、変更案についてパブリックコメントを行う。
  - (2) 厚生労働省は、医薬品等安全対策部会を開催し、安全対策調査会における事前整理の結果、パブリックコメントの結果等について調査審議を行い、指定の変更の要否について答申を得る。

( 参 考 1 )

【薬事法（一般用医薬品の区分）】

第三十六条の三 一般用医薬品(専ら動物のために使用されることが目的とされているものを除く。)は、次のように区分する。

- 一 第一類医薬品 その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがある医薬品のうちその使用に関し特に注意が必要なものとして厚生労働大臣が指定するもの及びその製造販売の承認の申請に際して第十四条第八項第一号に該当するとされた医薬品であつて当該申請に係る承認を受けてから厚生労働省令で定める期間を経過しないもの
  - 二 第二類医薬品 その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害が生ずるおそれがある医薬品(第一類医薬品を除く。)であつて厚生労働大臣が指定するもの
  - 三 第三類医薬品 第一類医薬品及び第二類医薬品以外の一般用医薬品
- 2 厚生労働大臣は、前項第一号及び第二号の規定による指定に資するよう医薬品に関する情報の収集に努めるとともに、必要に応じてこれらの指定を変更しなければならない。
- 3 厚生労働大臣は、第一項第一号又は第二号の規定による指定をし、又は変更しようとするときは、薬事・食品衛生審議会の意見を聴かななければならない。

【薬事分科会規定（部会及び調査会の所掌等）】

第3条第13項 薬事法第36条の3第3項の規定による一般用医薬品の区分の指定及びその変更に関する事項の調査審議については、医薬品等安全対策部会の所掌とされている。

※ 「安全対策調査会」は、薬事分科会規程第4条第1項の規定に基づき、医薬品等安全対策部会に「安全対策調査会」が設置されている。また、同条第2項の規定で、調査会は、当該部会の調査審議事項の事前整理又はその事項のうち特別の事項の調査審議にあたることとされている。

( 参 考 2 )

厚生科学審議会 医薬品販売制度改正検討部会報告書（平成17年12月15日）抜粋

3. 改正の具体的内容

(1) 一般用医薬品のリスク分類について

- 医薬品のリスクの程度の評価と分類に関しては、医学・薬学等の専門的知見を有する学識経験者のみにより構成される専門委員会（「医薬品のリスクの程度の評価と情報提供の内容等に関する専門委員会」）を設けて、検討を行った。
- 相対的リスク評価の手順等は次のとおりである。
  - ・ まず、かぜ薬、解熱鎮痛薬といった製品群による分類を行い、各製品群に属する製品に配合される主たる成分に着目する。
  - ・ 相対的に情報量が多いことから、同じ成分を含有する医療用医薬品の添付文書に基づき、その成分の評価を行う。
  - ・ 評価項目として「相互作用（飲みあわせ）」、「副作用」、「患者背景（例えば、小児、妊娠中など）」、「効能・効果（漫然と使用し続けた時に症状の悪化につながるおそれ）」、「使用方法（誤使用のおそれ）」、「スイッチ化等に伴う使用環境の変化（注2）」の6項目について個別の成分のリスクを評価する。
    - （注2）医療用医薬品として医師の管理下のもとに投薬されてきた状況から、一般用医薬品として最終的には消費者の判断で使用されることに伴い、これまで予期できなかったような使用状況が発生すること等を指す。
  - ・ 販売時の対応に関する議論を踏まえ、一般用医薬品の成分のリスクを以下の観点から3つに分類する。
    - ア 一般用医薬品としての市販経験が少なく、一般用医薬品としての安全性評価が確立していない成分又は一般用医薬品としてリスクが特に高いと考えられる成分は、安全性上特に注意を要する成分として独立した分類とすることが適当であり、これを第1類とする。
    - イ 残った成分を2つに分類することとし、その分類の基準となるリスク（健康被害の程度）としては、日常生活に支障を来すおそれの有無が分類の根拠として適当であると考え、「まれに日常生活に支障を来す健康被害が生じるおそれ（入院相当以上の健康被害が生じる可能性）がある成分」を第2類とする。
    - ウ 「日常生活に支障を来す程度ではないが、身体の変調・不調が起こるおそれがある成分」を第3類とする。

Ⅰ なお、医薬品のうち安全上特に問題がないものについては、平成 11 年及び 16 年に医薬部外品に移行されており、参考として第 4 類とする。

○ 上記の考え方に沿って、以下のような手順で分類を作成した。(別紙 2)

・ 一般用医薬品に配合される主たる成分について、各成分のリスクの評価をもとに、「スイッチOTCの市販後調査(PMS)期間中又はPMS終了後引き継ぎ副作用等の発現に注意を要するもの」に相当する成分を第 1 類に、「相互作用」、「副作用」及び「患者背景」のいずれかの項目でリスクの高い成分を第 2 類に、それ以外を第 3 類に機械的に振り分ける。

機械的な振り分けの結果の妥当性について、専門的な知識・経験をもとに個々の成分毎にさらに検討を加え評価する。

※ なお、第 2 類については、分類内においてもリスクの種類や程度が比較的広いとの指摘があったことから、陳列方法を工夫する等の対応が望ましい成分を選択した。(別紙 2 のうち \* を付されたもの)

○ この結果、一般用医薬品について製品群として 85 製品群、成分としてのべ 485 成分(漢方製剤、生薬、消毒薬、殺虫薬及び一般用検査薬を除く)についてリスク評価を行ったこととなる。

○ 以上の分類は、現時点で承認されている医薬品の添付文書を基にした分類であることに留意する必要がある。この成分の分類は変更があり得るものであり、その時点その時点における新たな知見、使用に係る情報の集積により不断の見直しが行われることが必要である。

○ なお、医薬部外品は誤った使い方をしない限り、特段のリスクはなく、医薬品としての販売規制を行う必要性はない。しかし、平成 11 年及び 16 年に医薬部外品に移行された品目のように、他の医薬部外品(パニアネット・ウエーブ用剤、薬用化粧品類など)と比べ、軽度ではあるが何らかの症状の緩和のために使用される、用法用量を守り過剰摂取に注意が必要である等、医薬品に近い性質を持っている品目もある。このため、医薬品とは引き継ぎ区別しつつ、これを医薬部外品とは分けて整理するといった検討をすべきである。

参考資料 1-2

一般用医薬品のリスク区分

分類	第1類医薬品	第2類医薬品	第3類医薬品
薬事法上の規定	<ul style="list-style-type: none"> <li>その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害を生ずるおそれがある医薬品であつて、その使用に関し特に注意が必要なものとして厚生労働大臣が指定するもの</li> <li>新一般用医薬品として承認を受けてから厚生労働省令で定める期間を経過しないもの (一般用医薬品としての使用経験が少ない等安全性上特に注意を要する成分を含むもの)</li> </ul>	<p>その副作用等により日常生活に支障を来す程度の健康被害を生ずるおそれがある医薬品であつて厚生労働大臣が指定するもの</p> <p>※第一類医薬品を除く (まれに入院相当以上の健康被害が生じる可能性がある成分を含むもの)</p> <p>【指定第2類医薬品】 ・第二類医薬品のうち、特別の注意を要するものとして厚生労働大臣が指定するもの (情報を提供するための設備から7m以内の範囲に陳列するなどの措置をとる)</p>	<p>第一類及び第二類以外の一般用医薬品 (日常生活に支障を来す程度ではないが、身体の変調・不調が起こるおそれがあるもの)</p>

医薬品のリスク分類	質問がなくても行う情報提供	相談があった場合の応答	対応する専門家	通信販売の可否
第1類医薬品	義務	義務	薬剤師	×
第2類医薬品	努力義務		薬剤師又は登録販売者	経過措置(注)
第3類医薬品	不要			○

(注)平成25年5月末まで、離島居住者及び継続使用者には販売可能

## 調査結果報告書

平成 25 年 7 月 17 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

シタグリブチンリン酸塩水和物の血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者への投与に関する調査について

## I. 品目の概要

- [一般名] シタグリブチンリン酸塩水和物
- [販売名] ①グラクティブ錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg  
②ジャヌビア錠 25mg、同錠 50mg、同錠 100mg
- [承認取得者] ①小野薬品工業株式会社、②MSD 株式会社
- [効能・効果] 2 型糖尿病  
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る  
①食事療法、運動療法のみ  
②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用  
③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用  
④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用  
⑤食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用  
⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用
- [用法・用量] 通常、成人にはシタグリブチンとして 50mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら 100mg 1 日 1 回まで増量することができる。
- [調査担当部] 安全第二部

## II. 今回の調査の経緯

## 1. 国内における状況

ジャヌビア錠及びグラクティブ錠は、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (Dipeptidyl peptidase-4、以下、「DPP-4」という。) 阻害薬であるシタグリブチンリン酸塩水和物 (以下、「本薬」という。) を有効成分とする錠剤 (以下、「本剤」という。) である。DPP-4 を阻害することにより、消化管ホルモンである Glucagon-like peptide-1 (以下、「GLP-1」という。)、Glucose-dependent insulintropic polypeptide 等のインクレチンの分解を抑制し、活性型インクレチン濃度を上昇させ、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用及びグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する。

国内では、2009 年 10 月に「2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る ①食事療法、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用 ③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用 ④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用」の効能・効果にて承認され、その後、2011 年 5 月にα-グルコシダーゼ阻害剤、2011 年 9 月にインスリン製剤との併用療法に係る効能・効果が追加承認されている。

本剤の初回承認審査時に、本薬の薬物動態はアジア人及び白人で類似していること、外国人腎機能障害患者における本薬 50mg 単回投与時の薬物動態が検討された P008 試験より中等度腎機能障害患者の AUC<sub>0-∞</sub> は健康成人の約 2 倍になることから、中等度腎機能障害患者に対する本剤の用量は、成人通常用量の半量に設定された。しかし、本剤の初回承認審査時に提出された中等度及び重度腎機能障害患者、並びに透析中の患者を対象とした海外ブラセゴ対照比較試験 (試験番号: P028) では、腎機能障害合併患者における心血管系イベントの発現が多い傾向が認められ、中等度腎機能障害患者においては、心血管系基礎疾患合併症に若干差があるものの、本剤投与群のみ心臓障害を発現していた。国内臨床試験での中等度腎機能障害患者への投与が 3 例のみであり、日本人の中等度腎機能障害患者に対する本剤の安全性は確認されていないと判断され、本剤の「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「中等度腎機能障害のある患者」が記載された。(平成 21 年 7 月 8 日 ジャヌビア錠・グラクティブ錠 初回承認時審査報告書)

また、本剤の「使用上の注意」の「禁忌」の項に「血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者」が記載された背景については、本剤の初回承認申請時に提出された国内臨床試験成績において血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対する投与症例がなかったこと、及び当該患者における用量調節に必要な 12.5mg 錠を承認取得者が開発していなかったことによるものである。

しかし、承認取得者は、2012 年 8 月に本剤 12.5mg 錠の医薬品製造販売承認申請を行ったこと、及び本剤の承認以降に国内外の腎機能障害患者における市販後データが蓄積したことを踏まえ、2013 年 6 月に厚生労働省医薬食品局安全対策課宛てに当該禁忌事項の解除の検討依頼書を提出した。厚生労働省医薬食品局安全対策課は、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、当該禁忌事項の解除に関する調査を依頼した。

機構は、当該依頼を受けて、本剤における当該禁忌事項の解除に関する調査を行った。

なお、機構は、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、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。

## 2. 海外における状況

米国及び欧州添付文書の記載状況を別添1に示した。

米国においては、2006年10月の初回承認時から、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者に対しては100mgを1日1回投与、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq$ クレアチニクリアランス（以下、「 $C_{CR}$ 」という。） $< 50$  mL/min又は男性： $1.7 <$ 血清クレアチニン（以下、「 $Cr$ 」という。） $\leq 3.0$ 及び女性： $1.5 < Cr \leq 2.5$  mg/dL）に対しては50mgを1日1回投与、透析患者を含む重度腎機能障害患者（ $C_{CR} < 30$  mL/min又は男性： $Cr > 3.0$ 及び女性： $Cr > 2.5$  mg/dL）に対しては25mgを1日1回投与することとされている。

また、欧州においては、2007年3月の初回承認時には、正常腎機能患者及び軽度腎機能障害患者に対しては100mgを1日1回投与、中等度以上の腎機能障害患者に対しては使用経験が限られているため投与は推奨されないとされていた。しかし、2012年1月、中等度又は重度腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験番号P063）及び透析治療中の末期腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験番号P073）の結果が得られたことを受けて、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq C_{CR} < 50$  mL/min）に対しては50mgを1日1回投与、透析患者を含む重度腎機能障害患者（ $C_{CR} < 30$  mL/min）に対しては25mgを1日1回投与する用法・用量が設定された。

### III. 承認取得者より提出された資料等の概略

#### 1. 中等度腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査

中等度腎機能障害患者（中等度腎機能障害の目安<sup>1</sup>： $30 \leq C_{CR} < 50$  mL/min、男性 $1.5 < Cr \leq 2.5$ 及び女性 $1.3 < Cr \leq 2.0$  mg/dL）を対象に、本剤の使用実態下における有効性及び安全性を確認することを目的とした特定使用成績調査（以下、「特定使用成績調査」という。）が実施された（調査期間：2010年7月1日～2013年2月5日）。目標症例数は100例、観察期間は本剤の投与開始から1年以上とされた。

登録症例128例全例の調査票が回収され、初回処方以降来院がなかった症例1例及び重複登録された症例1例の合計2例<sup>2</sup>を除く126例が安全性集計対象症例とされた。

1日平均投与量別の症例数は、25mg未満が1例、25mgが75例、25mg超50mg未満が21例、50mgが25例、50mg超100mg未満が2例、100mgが2例であり、100mg超はなかった。中等度腎機能障害患者に対する本剤の（用法・用量における使用上の注意）に規定した1日最大投与量50mgを超える投与症例が4例みられたが、これらの症例において因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」という。）の発現は認められなかった。

副作用は126例中9例に認められた。9例の副作用の内訳及び投与開始前の腎機能検査値は表1のとおりであり、重度腎機能障害に相当する症例が2例含まれていた（表1の症例1及び2）。なお、低血糖に関連する有害事象（血中ブドウ糖減少、低血糖症、低

<sup>1</sup> 本剤の（用法・用量に関する使用上の注意）に規定されている目安である。

<sup>2</sup> いずれの症例にも副作用は認められなかった。

血糖昏睡）の報告は認められなかった。

また、安全性集計対象症例の患者背景別副作用発現状況において、腎機能の程度の影響である本剤投与開始前 $Cr$ 別の副作用発現症例割合は、「1.5mg/dL未満」群では2.2%（1/45例）、「1.5mg/dL以上2.0mg/dL未満」群では7.4%（4/54例）、「2.0mg/dL以上」群では19.1%（4/21例）であり、群間で統計学的有意差は認められなかったものの、本剤投与開始前の $Cr$ が高い症例ほど腎機能障害関連の副作用が多く認められた。

表1 特定使用成績調査における副作用発現症例

症例	副作用名	性別	年齢	投与開始前血清クレアチニン値	発現時の1日投与量	投与開始から発現までの日数
1	血中クレアチニン異常 <sup>a)</sup>	女	45歳	3.25mg/dL	25mg	372日
2	血中クレアチニン増加 <sup>a)</sup>	男	75歳	2.61mg/dL	50mg	139日
3	血中クレアチニン増加 <sup>a)</sup>	男	62歳	2.2mg/dL	25mg	168日
4	尿中アルブミン/クレアチニン比増加 <sup>a)</sup>	女	67歳	1.17mg/dL	25mg	330日
5	腎不全	男	80歳	1.6mg/dL	25mg	71日
6	心不全及び腎不全	男	76歳	2.2mg/dL	25mg	344日
7	肺炎 <sup>a)</sup>	男	80歳	1.7mg/dL	25mg	211日
8	膀胱新生物	男	73歳	1.72mg/dL	50mg	122日
9	死亡 <sup>b)</sup>	男	61歳	1.5mg/dL	25mg	36日

<sup>a)</sup> 非重篤と判断された事象

<sup>b)</sup> 死因不明

#### 2. 腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験

(1) 中等度又は重度腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（試験番号P063<2007年10月～2011年3月>）

中等度又は重度の腎機能障害を有する外国人2型糖尿病患者<sup>3</sup>を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化実薬対照二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq$ 推算糸球体濾過量（以下、「eGFR」という。） $< 50$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）には本剤50mgを1日1回、重度腎機能障害患者（eGFR $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）には本剤25mgを1日1回投与することとされた<sup>4</sup>。対照群では、グリピジド<sup>5</sup> 2.5mgを1日1回投与から開始し、血糖コントロール状態に基づ

<sup>3</sup> 主な選択基準：eGFRが、スクリーニング時に50mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満かつ治療開始2週間前に50mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満で透析の必要がない30歳以上の2型糖尿病患者で、以下を満たす者。

・スクリーニング時の過去12週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上9.0%以下かつ治療開始2週間前のHbA1cが7.0%以上9.0%以下。  
・スクリーニング時の過去12週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合、スクリーニング時のHbA1cが9.0%超であり、食事療法及び運動療法により治療開始2週間前のHbA1cが7.0%以上9.0%以下。  
・経口血糖降下薬を服用している場合、スクリーニング時のHbA1cが6.5%以上9.0%以下であり、食事療法及び運動療法のみにより治療開始2週間前のHbA1cが7.0%以上9.0%以下。

<sup>4</sup> 中等度腎機能障害患者については、治療期54週間において、2回以上続けてeGFRが30mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満を示した場合、本剤25mgを1日1回へ減量するよう規定されていた。

<sup>5</sup> 国内未承認



き、1回10mg 1日2回投与を最大量として投与量が調節された<sup>6</sup>。

有効性について、治療期54週時のHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二乗平均[95%信頼区間]は、本剤群で-0.76%[-0.89,-0.62]、グリビジド群で-0.64%[-0.78,-0.51]であった。また本剤群とグリビジド群とのHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二重平均差[95%信頼区間]は-0.11%[-0.29,0.06]であり、グリビジドに対するシタグリブチンの効果の非劣性が示された<sup>7</sup>。

安全性集計対象とされた422例について、有害事象<sup>8</sup>は、本剤群68.1%(143/210例)、グリビジド群72.2%(153/212例)に認められ、副作用は、本剤群12.9%(27/210例)、グリビジド群18.4%(39/212例)に認められた。いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象及び副作用は表2のとおりであった。

表2 P063試験のいずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象及び副作用(治験投与期間(54週間))

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (210例)	グリビジド群 (212例)	本剤群 (210例)	グリビジド群 (212例)
末梢性浮腫	7.1% (15例)	4.7% (10例)	1.4% (3例)	0.0% (0例)
血中ブドウ糖減少	7.1% (15例)	15.1% (32例)	2.4% (5例)	5.2% (11例)
低血糖症	6.2% (13例)	17.0% (36例)	2.4% (5例)	9.9% (21例)
尿路感染	6.2% (13例)	9.9% (21例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
下痢	5.2% (11例)	5.7% (12例)	1.0% (2例)	0.5% (1例)
高血圧	5.2% (11例)	2.8% (6例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
上気道感染	4.8% (10例)	7.1% (15例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
血中ブドウ糖増加	4.3% (9例)	2.4% (5例)	0.5% (1例)	0.0% (0例)
便秘	3.8% (8例)	1.9% (4例)	0.0% (0例)	1.4% (3例)
鼻咽頭炎	3.8% (8例)	3.3% (7例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
高カリウム血症	3.8% (8例)	1.9% (4例)	0.5% (1例)	0.9% (2例)
浮動性めまい	3.3% (7例)	5.2% (11例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
咳嗽	2.9% (6例)	4.7% (10例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
貧血	2.9% (6例)	3.3% (7例)	0.5% (1例)	0.5% (1例)
関節痛	2.9% (6例)	3.8% (8例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)

死亡例は、本剤群3例、グリビジド群7例に認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象<sup>9</sup>は、本剤群16.2%(34/210例)、グリビジド群17.5%(37/212例)に認められ、このうち、本剤群のギラン・バレー症候群及び乾癬各1例、グリビジド群の低血糖症1例は副作用とされた。

低血糖症の発現割合は、本剤群6.2%(13/210例)、グリビジド群17.0%(36/212例)であり、重度の低血糖症は、本剤群3例、グリビジド群6例に認められた。腎機能障害別の低血糖症の発現割合は、中等度腎機能障害患者では、本剤群9.4%(14/149例)、

グリビジド群12.3%(19/154例)、重度腎機能障害患者では、本剤群6.6%(4/61例)、グリビジド群19.0%(11/58例)であった。

心血管系イベント<sup>10</sup>は、本剤群6.2%(13/210例)、グリビジド群7.5%(16/212例)に認められた<sup>11</sup>。腎機能障害別の心血管系イベントの発現割合は、中等度腎機能障害患者では、本剤群6.0%(9/149例)、グリビジド群5.2%(8/154例)、重度腎機能障害患者では、本剤群6.6%(4/61例)、グリビジド群13.8%(8/58例)であった。

腎機能障害別の有害事象の発現について、低血糖及び心血管系イベント以外の有害事象についても、中等度腎機能障害患者と重度腎機能障害患者では大きな違いは認められなかった。

腎機能への影響については、中等度の腎機能障害患者において、治療期54週時までにeGFR値が続けて2回以上30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満を示した患者<sup>6</sup>は、本剤群で18.8%(28/149例)、グリビジド群で11.0%(17/154例)であった。また、治療期54週時までに透析を開始した患者は、本剤群で0.5%(1/210例)、グリビジド群で0.5%(1/212例)であった。

## (2) 透析治療中の末期腎機能障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(試験番号 P073<2007年11月~2011年3月>)

透析治療中の末期腎機能障害を有する外国人2型糖尿病患者<sup>12</sup>を対象に本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化実薬対照二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群では、本剤25mgを1日1回、54週間投与することとされた。対照群では、グリビジド2.5mgを1日1回投与から開始し、血糖コントロール状態に基づき、1回10mg 1日2回投与を最大量として投与量が調節された<sup>5</sup>。

有効性について、治療期54週時のHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二乗平均[95%信頼区間]は、本剤群で-0.72%[-0.95,-0.48]、グリビジド群で-0.87%[-1.11,-0.63]であった。

安全性集計対象とされた129例について、有害事象の発現割合<sup>8</sup>は、本剤群82.8%(53/64例)、グリビジド群80.0%(52/65例)であり、いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象は表3のとおりであった。このうち、副作用は、本剤群15.6%(10/64例)、グリビジド群20.0%(13/65例)に認められ、いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用

<sup>10</sup> 心血管関連疾患死亡、突然死、心臓関連事象、脳血管関連事象、末梢血管関連事象

<sup>11</sup> インスリンによる救済治療を行った症例も含む。

<sup>12</sup> 主な選択基準:スクリーニング時において、少なくとも6ヶ月間血液透析又は腹膜透析治療中で30歳以上の2型糖尿病患者で、以下を満たす者。

- ・スクリーニング時の過去12週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上9.0%以下かつ治療期開始2週間前のHbA1cが7.0%以上9.0%以下。
- ・スクリーニング時の過去12週間以内に経口血糖降下薬を未服用の場合、スクリーニング時のHbA1cが9.0%超であり、食事療法及び運動療法により治療期開始2週間前のHbA1cが7.0%以上9.0%以下。
- ・経口血糖降下薬を服用している場合、スクリーニング時のHbA1cが6.5%以上9.0%以下であり、食事療法及び運動療法のみにより治療期開始2週間前のHbA1cが7.0%以上9.0%以下。

<sup>6</sup> 治験実施計画書に規定した血糖関連の目標値を満たさなかった場合、インスリンによる救済治療が可能とされた。

<sup>7</sup> 群間差の95%信頼区間の上限が0.4未満の場合と規定されていた。

<sup>8</sup> 救済治療を行った後に発現した事象は除外されている。なお、救済治療実施後に発現した事象を除外した場合と、除外しなかった場合で、有害事象の発現傾向に特段の差異は認められなかった。

<sup>9</sup> 死亡例を含む

は血中ブドウ糖減少（本剤群 7.8% (5/64 例)、グリビジド群 15.4% (10/65 例))であった。

表3 P073試験のいずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象及び副作用(治験薬投与期間(54週間))

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 (64 例)	グリビジド群 (65 例)	本剤群 (64 例)	グリビジド群 (65 例)
血中ブドウ糖減少	17.2% (11 例)	27.7% (18 例)	7.8% (5 例)	15.4% (10 例)
尿路感染	10.9% (7 例)	3.1% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
咳嗽	10.9% (7 例)	9.2% (6 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
高血圧	7.8% (5 例)	9.2% (6 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
低血圧	7.8% (5 例)	3.1% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
低血糖症	6.3% (4 例)	10.8% (7 例)	4.7% (3 例)	4.6% (3 例)
血中ブドウ糖増加	6.3% (4 例)	7.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
貧血	6.3% (4 例)	4.6% (3 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
嘔吐	6.3% (4 例)	3.1% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
頭痛	6.3% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
蜂巣炎	6.3% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
上気道感染	4.7% (3 例)	10.8% (7 例)	1.6% (1 例)	0.0% (0 例)
カテーテル留置部位感染	4.7% (3 例)	7.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
下痢	3.1% (2 例)	7.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
医療機器関連感染	3.1% (2 例)	6.2% (4 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
末梢性浮腫	1.6% (1 例)	7.7% (5 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

死亡例は、本剤群 4 例、グリビジド群 6 例に認められたがいずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象<sup>9</sup>は、本剤群 35.9% (23/64 例)、グリビジド群 32.3% (21/65 例) に認められ、このうち、副作用とされた事象はなかった。

低血糖症の発現割合は、本剤群で 6.3% (4/64 例)、グリビジド群で 10.8% (7/65 例) であり、両群間で有意な差は認められなかった。また、重度の低血糖症は本剤群では認められておらず、グリビジド群では 5 例に認められた。

心血管系イベント<sup>10</sup>は、本剤群 7.8% (5/64 例)、グリビジド群 12.3% (8/65 例) に認められた<sup>11</sup>。

### 3. 腎機能障害合併例における国内自発報告の検討

2009年12月11日の販売開始から2012年12月10日までに国内自発報告として収集した本剤の副作用報告症例について、腎機能障害を合併している症例における副作用発現状況が検討された。なお、腎機能障害合併例及び重度腎機能障害合併例の判断については、表4の分類基準が用いられた。

表4 腎機能障害合併例及び重度腎機能障害合併例の分類基準

<b>腎機能障害合併例</b> 以下のいずれかに該当する症例 ・ 合併症または既往歴として腎機能障害関連疾患が報告されている症例 ・ 本剤投与開始時に血液透析または腹膜透析を要していた症例 ・ 本剤投与開始時のCr値またはC <sub>Cr</sub> が報告されている症例のうち、検査値が以下に該当する症例 > Cr: 男性 1.1mg/dL 以上、女性 0.9mg/dL 以上 > C <sub>Cr</sub> : 80mL/min 未満
<b>重度腎機能障害合併例</b> 腎機能障害合併例のうち、以下のいずれかに該当する症例 ・ 本剤投与開始時に血液透析または腹膜透析を要していた症例 ・ 本剤投与開始時の血清クレアチニン値またはクレアチニンクリアランスが以下に該当する症例 > Cr: 男性 2.5mg/dL より高値、女性 2.0mg/dL より高値 > C <sub>Cr</sub> : 30mL/min 未満

本剤の副作用報告症例 4112 例のうち、腎機能障害合併例は 236 例であった。腎機能障害合併例で 5 例以上に認められた副作用（重篤及び非重篤含む）は、低血糖症 100 例、腎機能障害 8 例、血中クレアチニン増加 8 例、肝障害 6 例、急性腎不全 6 例、低血糖昏睡 6 例、悪心 5 例、急性膵炎 5 例、末梢性浮腫 5 例であった。これらの事象について、腎機能障害非合併例（3876 例）では、低血糖症 491 例、悪心 90 例、末梢性浮腫 88 例、急性膵炎 65 例、肝障害 40 例、血中クレアチニン増加 26 例、腎機能障害 21 例、急性腎不全 12 例、低血糖昏睡 5 例であった。

重度腎機能障害合併例での副作用報告は 14 例であった（別添 2 参照）。

最も多く報告された副作用は低血糖症（7 例）であり、そのうち 5 例ではスルホニルウレア剤（以下、「SU 剤」という。）が併用されており<sup>13</sup>、5 例全てにおいて、「インクレチン（GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬）の適正使用に関する委員会」が推奨する本剤と SU 剤併用時の SU 剤投与量を超えていた。SU 剤の併用が報告されていない 2 例のうち 1 例はボグリボースから本剤及びメトホルミン塩酸塩への変更後に、1 例はグリメピリドから本剤への変更後に低血糖が発現していた。

次に多く報告された副作用は腎機能障害に関連する副作用（高カリウム血症 2 例、腎不全及び血中クレアチニン増加各 1 例）であった。

重度腎機能障害合併例における副作用発現時の本剤の 1 日投与量は、50mg が 9 例、25mg が 2 例、投与量不明が 3 例であった。

## IV. 機構における調査の概略

### 1. 承認以降に蓄積された国内データを踏まえた安全性の検討について

承認取得者は、特定使用成績調査における副作用発現状況について、以下のように説明した。

安全性集計対象症例の患者背景別副作用発現状況において、腎機能の程度の指標である本剤投与開始前 Cr について検討を行ったところ、統計学的有意差は認められなかつ

<sup>13</sup> SU 剤は重篤な腎機能障害のある患者への投与が禁忌（低血糖をおこすおそれがある）とされている。

たものの、本剤投与開始前 Cr が高い症例ほど腎機能障害関連の副作用が多く認められた。これらの副作用は、本剤による影響以外に、腎機能関連合併症の自然経過による悪化の可能性が考えられた。このため、腎機能障害を有する症例に本剤を投与する場合には注意が必要であることが考えられたが、本剤の添付文書の用法・用量、使用上の注意及び薬物動態の項において、腎機能障害を有する患者に対し本剤を投与する場合の注意喚起を記載しており、現時点では適切な注意喚起が行われているものとする。

さらに承認取得者は、国内自発報告における検討について、以下のように説明した。

腎機能障害合併例と非合併例について、自発報告の報告件数の頻度を Reporting Odds Ratio (ROR) を用いて探索的に比較検討した。検討対象<sup>14)</sup>は2967例3774件で、このうち腎機能障害合併例は223例282件、非合併例は2744例3492件であった。対象症例のうち、腎機能障害合併例と非合併例の両群で1件以上報告がある副作用について検討した結果、腎機能障害合併例では、腎機能障害非合併例と比較して低血糖及び腎機能障害の悪化が多く報告される傾向を示した。

そこで、腎機能障害合併例における低血糖関連事象（低血糖症 97 例、低血糖昏睡 6 例）について検討を行ったところ、約 82% に SU 剤が併用されていた。SU 剤は、腎機能障害のある患者への投与は低血糖を起こすおそれがあるとして慎重投与とされていることから、SU 剤が低血糖の要因となった可能性が考えられた。また、国内自発報告のうち年齢の情報が得られた 3025 例の平均年齢は 67.0 歳であったが、そのうち腎機能障害合併例 215 例の平均年齢は 70.1 歳であった。本剤の添付文書の慎重投与の項にも記載している通り、高齢者は低血糖を起こすおそれがあることが知られていることから、年齢差が影響した可能性も考えられた。

また、腎機能障害合併例における腎機能障害関連事象（血中クレアチニン増加 8 例、腎機能障害 7 例、急性腎不全 6 例）について検討を行ったところ、これらは全て腎機能障害の悪化と背景の腎機能障害との相関が認められたものと考えられた。なお、本剤の添付文書には、重大な副作用の項に急性腎不全を、その他の副作用の項に血中クレアチニン増加を記載している。

従って、国内自発報告を検討した結果からは、特に安全性が懸念される重大な問題は見いだされず、腎機能障害合併例について新たな注意喚起を要するような安全性プロファイルの差はみられなかった。

機構は、以下のように考えた。

特定使用成績調査において、中等度腎機能障害患者に対する本剤の〈用法・用量における使用上の注意〉に規定した 1 日最大投与量 50mg を超える投与症例が一部に認められたもののこれらの症例における副作用の発現はなかったこと、規定された 1 日投与量での使用実態下においては低血糖関連事象が認められなかったこと、及び承認時までには得られた試験成績と比較して特段問題となる事象が認められなかったことを踏まえる

と、現行の添付文書における注意喚起を遵守して使用することを前提にすれば、中等度腎機能障害患者への投与に対して現時点で新たな対応が必要な特段の問題はない。

また、国内自発報告における腎機能障害合併症例において、腎機能障害非合併症例と比較して低血糖関連事象及び腎機能障害関連事象の報告が多かったことについて、併用薬もしくは合併症との関連性が考えられるとの承認取得者の見解を否定するものではないが、個々の自発報告を精査すると、腎機能障害関連事象については、腎機能障害関連合併症の自然経過による悪化との関連性よりも、本剤を投与したことにより腎機能障害の悪化が認められたと考えられる症例が複数報告されていることから、腎機能障害合併患者に本剤を投与する際には、腎機能障害関連事象の発現に注意する必要がある。さらに、重度腎機能障害患者合併例において最も多く報告された副作用が低血糖症（7/14 例）であり、5 例において SU 剤が併用されていたことについては、本邦で承認されている SU 剤は重篤な腎機能障害のある患者への投与が禁忌となっていること、及び本剤の添付文書において SU 剤と併用する場合は SU 剤の減量を検討する旨の注意喚起がなされていることから、重度の腎機能障害のある患者に本剤と SU 剤を併用する場合には、投与の必要性及び投与量の適切性について十分検討するよう医療従事者に注意する必要がある。

## 2. 日本人重度腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び用量について

腎機能障害を有する外国人成人男女を対象として、本薬 50mg 単回投与時の薬物動態が検討された海外 P008 試験における腎機能障害別の薬物動態パラメータを表 5 に示す（平成 21 年 7 月 8 日 ジャヌビア錠・グラクティブ錠 初回承認時審査報告書より再掲）。

表 5 腎機能障害別の単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ（外国人）

パラメータ	正常 (n=82 <sup>a)</sup> )	軽度の腎機能障害 (n=6)		中等度の腎機能障害 (n=6)		重度の腎機能障害 (n=6)		ESRD (n=6)	
	平均値	平均値	平均値の比 <sup>b)</sup> [90%CI]	平均値	平均値の比 <sup>b)</sup> [90%CI]	平均値	平均値の比 <sup>b)</sup> [90%CI]	平均値	平均値の比 <sup>b)</sup> [90%CI]
AUC <sub>0-∞</sub> (µM・h) <sup>a)</sup>	4.40	7.09	1.61 [1.43, 1.81]	9.96	2.26 [2.02, 2.53]	16.6	3.77 [3.37, 4.22]	19.8	4.50 [4.03, 5.03]
C <sub>max</sub> (nM)	391	527	1.35 [1.15, 1.58]	560	1.43 [1.23, 1.67]	684	1.75 [1.51, 2.03]	556	1.42 [1.22, 1.65]
C <sub>24h</sub> (nM)	43.7	83.3	1.91 [1.60, 2.28]	129	2.96 [2.50, 3.50]	228	5.22 [4.42, 6.16]	260	5.95 [5.04, 7.02]
t <sub>max</sub> (h)	3.0	3.0	p=0.303	3.0	p=0.771	3.5	p=0.696	5.0	p=0.027
t <sub>1/2</sub> (h)	13.1	16.1	p=0.011	19.1	p<0.001	22.5	p<0.001	28.4	p<0.001
f <sub>e,0-∞</sub>	0.76	0.84	0.09 [0.01, 0.16]	0.64	-0.12 [-0.18, -0.05]	0.52	-0.24 [-0.30, -0.17]	NA	NA
Cl <sub>R</sub> (mL/min)	339	242	0.71 [0.63, 0.81]	126	0.37 [0.33, 0.42]	60.2	0.18 [0.16, 0.20]	NA	NA

AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub>、C<sub>24h</sub> 及び Cl<sub>R</sub> は最小二乗幾何平均値、t<sub>max</sub> は中央値、t<sub>1/2</sub> は調和平均値、f<sub>e,0-∞</sub> は無限大外挿した尿中未変化体排泄率の最小二乗算術平均値

ESRD：投与 48 時間後に血液透析を行った患者、t<sub>1/2</sub>：終末相の消失半減期、NA：血液透析治療中の末期腎疾患患者では尿採しなかつたため、該当せず

a) P001、P002、P003、P006、P008、P013、P017、P027、P029、P033、P037 のデータを含む。AUC<sub>0-∞</sub> の症例数は 151 例、f<sub>e,0-∞</sub> 及び Cl<sub>R</sub> の症例数は 58 例。

b) 幾何平均値の比（腎機能障害/正常）、f<sub>e,0-∞</sub> は算術平均差、CI=信頼区間

c) 既存対照（1.5~600 mg 単回経口投与）では 50 mg に用量補正

<sup>14)</sup> 報告者との面談または書面での腎機能障害の有無等の詳細な患者情報を入手し得た症例を対象とした。

初回承認時には、承認取得者が重度腎機能障害/透析患者における用量調節に必要となる製剤を開発していなかったことにより当該患者への投与が禁忌となったが、今般開発がなされたことを踏まえ、機構は、以下の理由から、日本人重度腎機能障害患者に対して1回あたりの投与量を成人通常量の1/4量とすることが妥当であると考えた。

- ・表5より、重度腎機能障害/透析患者のAUC<sub>0-∞</sub>は約4倍であったこと
- ・P063試験において、中等度腎機能障害患者に成人通常量の1/2量及び重度腎機能障害患者に成人通常量の1/4量を投与した時の有効性に大きな差異は認められなかったこと<sup>15</sup>

### 3. 透析患者を含む重度腎機能障害患者に対する安全性監視及びリスク最小化策について

承認取得者は、日本人重度腎機能障害患者に対する安全性監視及びリスク最小化策について、以下のように説明した。

透析患者を含む重度腎機能障害患者の安全性を確保するために、以下の内容について注意喚起する資料を作成し、医療関係者に情報提供する予定である。

- ・本剤を腎機能障害患者に投与した場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に則って用量調節を行うとともに、腎機能を定期的に検査するよう留意すること
- ・市販後において、低血糖を発現した腎機能障害患者ではSU剤を併用しているケースが多かったこと、また臨床試験にて本剤とインスリン併用時の低血糖のリスク増加が認められていることから、SU剤やインスリンを始め、他の糖尿病用薬を併用する場合には低血糖の発現に注意すること
- ・重度腎機能障害患者に対する禁忌が削除されてから3ヵ月後及び6ヵ月後までに入手した重度腎機能障害患者における副作用情報（収集体数、症例一覧表など）を整理・評価し、その結果を本剤の納入施設に配布する

また、収集された副作用情報について何らかの懸念が認められた場合は直ちに必要な安全対策を検討・実施する。

機構は、承認取得者の計画するリスク最小化策に加え、これまでに日本人における血液透析患者を含む重度腎機能障害患者への本剤の使用経験がないことから、当該患者に対する安全監視計画及びリスク最小化策として、以下の点について対応するよう承認取得者に求めた。

- ・血液透析患者を含む重度腎機能障害患者に対し使用された際の安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があるため、腎機能障害患者の程度ごとの安全性及び有

<sup>15</sup> 治療期54週時のHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二乗平均【95%信頼区間】は、中等度腎機能障害患者において、本剤群-0.72% [-0.87, -0.56]、グリビジド群-0.63% [-0.77, -0.48]であり、本剤群とグリビジド群とのHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二乗平均差【95%信頼区間】は-0.09% [-0.30, 0.11]であった。また、重度腎機能障害患者において、本剤群-0.81% [-1.05, -0.57]、グリビジド群-0.65% [-0.89, -0.40]であり、本剤群とグリビジド群とのHbA1c値のベースラインからの変化量の最小二乗平均差【95%信頼区間】は-0.17% [-0.51, 0.17]であった。

効性情報を比較検討できるよう、中等度腎機能障害患者に対する特定使用成績調査と同等の調査を計画<sup>16</sup>すること

これに対し適切に対応する旨の回答が得られたため、機構は了承した。

### 4. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

機構は、以上のような国内外での腎機能障害患者における安全性に係る情報について調査を実施した結果、以下の理由から、本剤の重度腎機能障害患者に対する禁忌を解除し、正常腎機能患者に対する用量の1/4量として当該患者に対する本剤の投与を行うことは可能であると判断した。

- ・初回申請時には中等度腎機能障害患者に本剤を投与した経験は限られており安全性が確認されていなかったが、特定使用成績調査において中等度腎機能障害における安全性情報が収集され、その結果、特に安全性上の懸念が認められていないこと。
- ・P063及びP073試験における有害事象の発現状況について、中等度腎機能障害患者に比べて重度腎機能障害患者で有害事象の発現が増加する傾向や、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者並びに末期腎機能障害患者において特定の有害事象の発現が増加する傾向は認められておらず、特に安全上の懸念は認められていないこと。また、初回承認審査時に懸念されていた、腎機能障害合併患者における心血管系イベントの発現についても同様に、特に安全上の懸念は認められていないこと。
- ・P008試験において、重度腎機能障害/透析患者におけるAUC<sub>0-∞</sub>は健康成人の約4倍であり、P063試験において、中等度腎機能障害患者に成人通常量の1/2量及び重度腎機能障害患者に成人通常量の1/4量を投与した時の有効性に大きな差異は認められなかったこと。
- ・今般、承認取得者から、12.5mg錠の承認申請がなされ、重度腎機能障害患者に対しても用量調節が可能な製剤が販売される予定であること。

### 5. 専門協議を踏まえた機構の判断について

専門協議において、IV 4.の機構の判断は、専門委員より支持された。また、専門委員より以下の意見が出された。

- ・本剤は、他のDPP-4阻害剤に比べ腎排泄の寄与が大きく腎臓の影響を受けやすい薬剤である。現時点では重度腎機能障害患者に対して本剤12.5mg/日を投与したデータが少ないことから、禁忌を解除した際には添付文書の「使用上の注意」の内容を適切に注意喚起し、安全性に関する情報収集を適切に行うべきである。
- ・重度腎機能障害患者で低体重の場合も12.5mg/日で問題ないか確認すべきである。

<sup>16</sup> 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者を対象とし、本剤の使用実態、並びに有効性及び安全性情報の収集を目的とした特定使用成績調査（観察期間1年間、調査期間3年間、調査予定症例数100例）を新たに実施する。調査を行う項目は中等度腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査と同様とし、収集された情報について腎機能障害患者の程度ごとに安全性情報の比較検討を行う。

- ・ 著明な蛋白尿や低蛋白血症を呈した糖尿病性腎症の患者における本剤の 12.5mg/日 (最大 25mg/日) の有効性及び安全性は不明であることから、適切な情報収集を行うべきである。
- ・ 低血糖の発現症例の多くがSU剤を併用しており、高用量のSU剤の併用も見られることから、SU剤との併用における低血糖の注意喚起について再度周知を図るべきである。

機構は、この意見を妥当であると判断し、以下の通り承認取得者に指示した。

- ・ 腎機能の定期的な検査等により患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること、及び低血糖の発現に十分注意すること、並びに本剤とSU剤との併用時には低血糖のリスクを軽減するためSU剤の適切な投与量を検討することについて、医療現場に再度周知を図ること。
- ・ 重度腎機能障害患者に対する特定使用成績調査において、低体重の腎機能障害患者及び著明な蛋白尿や低蛋白血症を呈した腎機能障害患者における投与量の妥当性について検討すること。

承認取得者は適切に対応する旨回答した。

#### V. 総合評価

機構は、本剤の重度腎機能障害患者に対する投与に関して、本剤の添付文書の使用上の注意を別添3のとおり改訂することが適切であると考える。

欧州添付文書 (SPC) <b>Posology and method of administration</b> The dose of Januvia is 100 mg once daily. <b>Special populations</b> <b>Renal impairment</b> For patients with mild renal impairment (creatinine clearance [CrCl] $\geq$ 50 mL/min), no dose adjustment for Januvia is required. For patients with moderate renal impairment (CrCl $\geq$ 30 to $<$ 50 mL/min), the dose of Januvia is 50 mg once daily. For patients with severe renal impairment (CrCl $<$ 30 mL/min) or peritoneal dialysis, the dose of Januvia is 25 mg once daily. Januvia may be administered without regard to the timing of dialysis.	米国添付文書 (USPI) <b>DOSE AND ADMINISTRATION</b> <b>Recommended Dosing</b> The recommended dose of JANUVIA is 100 mg once daily. <b>Patients with Renal Insufficiency</b> For patients with mild renal insufficiency (creatinine clearance [CrCl] greater than or equal to 50 mL/min, approximately corresponding to serum creatinine levels of less than or equal to 1.7 mg/dL in men and less than or equal to 1.5 mg/dL in women), no dosage adjustment for JANUVIA is required. For patients with moderate renal insufficiency (CrCl greater than or equal to 30 to less than 50 mL/min, approximately corresponding to serum creatinine levels of greater than 1.7 to less than or equal to 3.0 mg/dL in men and greater than 1.5 to less than or equal to 2.5 mg/dL in women), the dose of JANUVIA is 50 mg once daily. For patients with severe renal insufficiency (CrCl less than 30 mL/min, approximately corresponding to serum creatinine levels of greater than 3.0 mg/dL in men and greater than 2.5 mg/dL in women) or with end-stage renal disease (ESRD) requiring hemodialysis or peritoneal dialysis, the dose of JANUVIA is 25 mg once daily. JANUVIA may be administered without regard to the timing of dialysis.
	記載状況

海外添付文書等における関連記載の記載状況

## 1 参考

## シタグリブチンリン酸塩水和物

## 国内自発報告 重度腎機能障害合併症例ラインリスト

No.	報告年度	識別番号	報	発現年度	年齢(歳)	性別	副作用名(PT)	転帰	発現時1日投与量	併用SU剤	原疾患、合併症、[既往歴]	投与開始時血清Cr (mg/dL) Ccr (mL/min)
1	2010	B-10003911	2	2010	85	女	低血糖症	回復	50mg	グリメピリド4mg	2型糖尿病、高血圧、腎機能障害、[認知症]	Cr 0.91 Ccr 28
2	2010	B-10003119	2	2009	90	女	低血糖症	回復	25mg	グリメピリド3mg	2型糖尿病、高血圧、アルツハイマー型認知症、骨粗鬆症、胃炎、不安、便秘、[膿腎症]	Cr 2.03
3	2012	B-12020563	2	不明	80歳代	不明	低血糖症	回復	不明	不明	2型糖尿病、腎機能障害、透析	不明
4	2010	B-10036262	2	2010	59	男	低血糖症 意識変容状態	回復	50mg	グリベンクラミド10mg	糖尿病、高血圧、高脂血症、大脳動脈狭窄、食物アレルギー、腎機能障害	Cr 2.49
5	-	-	-	2010	63	男	低血糖症	回復	50mg	グリメピリド3mg	高血圧、糖尿病、腎機能障害	Cr 5.5
6	-	-	-	2010	56	男	低血糖症	回復	50mg	併用無し	2型糖尿病、透析	不明
7	-	-	-	2011	60	男	低血糖症	回復	50mg	併用無し	2型糖尿病、狭心症	Cr 2.0
8	2009	B-09032279	3	2009	88	女	高カリウム血症 心停止	軽快 軽快	50mg	併用無し	糖尿病、慢性腎不全、狭心症、腎性貧血、胃癌、[胃手術]	Cr 2.14
9	2010	B-10010471	4	2010	72	男	高カリウム血症 肝障害	軽快 未回復	50mg	併用無し	糖尿病、脳幹梗塞、糖尿病性腎症、高血圧、慢性腎不全、誤嚥性肺炎、低カリウム血症、胃瘻、構音障害、誤嚥、[低血糖症]	Cr 2.62

No.	報告年度	識別番号	報	発現年度	年齢(歳)	性別	副作用名(PT)	転帰	発現時1日投与量	併用SU剤	原疾患、合併症、[既往歴]	投与開始時血清Cr (mg/dL) Ccr (mL/min)
10	2011	B-11010190	2	2011	78	男	腎不全 心不全	不明	25mg	グリベンクラミド0.625mg	2型糖尿病、慢性腎不全、慢性閉塞性肺炎患、高血圧、高脂血症、甲状腺機能低下症、高尿酸血症、[大腸癌、肺の悪性新生物]	Cr 3.30
11	2009	B-09032926	1	2009	67	男	血中クレアチニン増加	不明	50mg	不明	糖尿病、糖尿病性腎症	Cr 3.91
12	-	-	-	不明	不明	女	着色尿	不明	50mg	不明	[血中クレアチニン増加]	不明
13	-	-	-	不明	70歳代	男	血圧上昇	不明	不明	不明	透析	不明
14	-	-	-	不明	高齢者	女	悪心	不明	不明	不明	血液透析	不明

【改訂案】 シタグリブチンリン酸塩水和物

下線部追記、取消線部削除

現行		改訂案																					
<p><b>【禁忌】</b> (次の患者には投与しないこと) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度が上昇する。(「薬物動態」の項参照)〕</p> <p><b>【用法及び用量】</b> 通常、成人にはシタグリブチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg1日1回まで増量することができる。</p> <p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能障害</th> <th>クレアチンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*</th> <th>通常投与量</th> <th>最大投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度</td> <td>30≤CrCl&lt;50 男性：1.5&lt;Cr≤2.5 女性：1.3&lt;Cr≤2.0</td> <td>25mg 1日1回</td> <td>50mg 1日1回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチンクリアランスに概ね相当する値</p>		腎機能障害	クレアチンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量	中等度	30≤CrCl<50 男性：1.5<Cr≤2.5 女性：1.3<Cr≤2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回	<p><b>【禁忌】</b> (次の患者には投与しないこと)</p> <p><b>【用法及び用量】</b> 通常、成人にはシタグリブチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg1日1回まで増量することができる。</p> <p>〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>腎機能障害</th> <th>クレアチンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*</th> <th>通常投与量</th> <th>最大投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中等度</td> <td>30≤CrCl&lt;50 男性：1.5&lt;Cr≤2.5 女性：1.3&lt;Cr≤2.0</td> <td>25mg 1日1回</td> <td>50mg 1日1回</td> </tr> <tr> <td>重度、末期腎不全</td> <td>CrCl&lt;30 男性：Cr&gt;2.5 女性：Cr&gt;2.0</td> <td>12.5mg 1日1回</td> <td>25mg 1日1回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチンクリアランスに概ね相当する値</p>		腎機能障害	クレアチンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量	中等度	30≤CrCl<50 男性：1.5<Cr≤2.5 女性：1.3<Cr≤2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回	重度、末期腎不全	CrCl<30 男性：Cr>2.5 女性：Cr>2.0	12.5mg 1日1回	25mg 1日1回
腎機能障害	クレアチンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量																				
中等度	30≤CrCl<50 男性：1.5<Cr≤2.5 女性：1.3<Cr≤2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回																				
腎機能障害	クレアチンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量																				
中等度	30≤CrCl<50 男性：1.5<Cr≤2.5 女性：1.3<Cr≤2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回																				
重度、末期腎不全	CrCl<30 男性：Cr>2.5 女性：Cr>2.0	12.5mg 1日1回	25mg 1日1回																				
<p><b>【使用上の注意】</b> <b>慎重投与</b> (次の患者には慎重に投与すること) 中等度腎機能障害のある患者〔「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p>		<p>(2) 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。</p> <p><b>【使用上の注意】</b> <b>慎重投与</b> (次の患者には慎重に投与すること) 中等度腎機能障害又は重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者〔「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照〕</p>																					

2013年6月28日

厚生労働省医薬食品局安全対策課  
課長 俵木 登美子 殿

MSD株式会社  
代表取締役社長  
アルボルク・アントニオ・ルイス

小野薬品工業株式会社  
代表取締役社長 相良 暁

シタグリブチンの重度腎機能障害患者（透析を要する患者を含む）に対する  
投与禁忌の見直しについて

糖尿病患者では腎機能の低下が進行性に生じ、本邦では、糖尿病腎症が人工透析の新規導入原因の第1位であり、透析導入患者全体の4割以上を占めております。したがって、糖尿病治療薬の腎機能障害の有無による適用の可否は糖尿病治療上の重要な制限事項となります。Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 阻害剤であるシタグリブチンリン酸塩水和物（以下、シタグリブチン、あるいは本剤）は2009年12月に国内で発売されて以来、2型糖尿病治療上の有用な選択肢として急速に医療現場に普及していますが、シタグリブチンの国内添付文書では、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者での投与は禁忌となっており、使用が制限されております。

この度、下記に示す国内外の状況を鑑みてこの問題を慎重に検討した結果、現時点では、透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対してのシタグリブチンの投与禁忌を解除することが妥当と考えられることから、添付文書中の当該禁忌事項の改訂に関し、ご検討を依頼申し上げます。

1. シタグリブチンが重度腎機能障害患者に対して禁忌となった背景

本剤は主に未変化体で腎より排泄されるため、腎機能障害患者に投与した場合には、腎機能障害の程度に応じて血中曝露が上昇します。具体的には、本剤50mgを中等度、重度腎機能障害患者、血液透析を要する末期腎不全患者に投与した際のAUC<sub>0-∞</sub>は、正常腎機能を有する対照に対して、それぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍上昇しました。本結果を踏まえて、中等度腎機能障害を有する患者に対して本剤を投与する場合には、腎機能障害がない患者に通常50mg1日1回、最大100mg1日1回投与した際の血中曝露レベルと類似

させるため、1/2量（通常25mg1日1回、最大50mg1日1回）の投与による用量調節が推奨されます。同様に、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対しては、腎機能障害がない患者の血中曝露レベルと類似させるため、1/4量（通常12.5mg1日1回、最大25mg1日1回）への減量が必要となります。本剤の初回申請時の承認審査の結果、申請製剤（25mg錠、50mg錠、100mg錠）では12.5mgを投与可能な製剤がないこと、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者に対しては、国内で検討症例がないことを踏まえ、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者への投与については禁忌となりました。

2. 重度腎機能障害患者へのシタグリブチン投与の禁忌解除が妥当と考える根拠

(1) 12.5mg1日1回投与可能製剤により適切に用量調節が可能

前述のとおり、現在、シタグリブチンは、25mg錠、50mg錠、100mg錠の3製剤が、国内の医療現場に提供されております。血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者への投与が禁忌となった経緯を踏まえ、MSD株式会社、小野薬品工業株式会社では、25mg割線錠、及び12.5mg錠を新たに提供する予定です。これらの製剤により、シタグリブチン12.5mg1日1回での投与が可能となり、血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者での適切な用量調節が行えるようになります。

(2) 国内での投与実績

2009年12月11日の本剤販売開始から2012年12月10日までに国内自発報告として収集した副作用情報には、本来、本剤の投与が禁忌となっている透析を要する患者を含む重度腎機能障害合併例での副作用の報告もありましたが、特有の安全性の懸念があることを示唆する兆候は認められませんでした。また、腎機能障害の程度は異なるものの、国内では中等度腎機能障害を有する2型糖尿病患者128例を対象とした本剤の特定使用成績調査が終了しておりますが、同調査でも本剤の安全性、有効性に関する新たな問題点は認められませんでした。

(3) 海外での承認状況

シタグリブチンは海外で最も広く使われているDPP-4阻害剤ですが、米国、欧州ともに、透析を要する患者を含む重度腎機能障害患者でのシタグリブチンの使用は禁忌ではありません。米国では2006年10月承認時より、欧州では2012年3月より、重度腎機能障害患者及び透析を要する末期腎不全患者に海外通常用量（100mg）の1/4量である25mg1日1回投与が認められております。

(4) 海外臨床試験でのエビデンス<sup>1-3)</sup>

海外では腎機能障害を有する2型糖尿病患者を対象としたシタグリブチンの無作為化二



重盲検臨床試験 3 試験が実施されています。これらの試験では、中等度腎機能障害患者にはシタグリプチン 50 mg 1 日 1 回、重度腎機能障害患者又は透析を要する末期腎機能障害患者にはシタグリプチン 25 mg 1 日 1 回を投与し、安全性及び有効性を評価しています。その結果、シタグリプチン投与時の忍容性は概ね良好であり、投与に伴う低血糖のリスクも少ないことが確認されています。また、HbA1c 低下効果も確認されております。

(5) 糖尿病の臨床経過からの問題点

冒頭で述べましたように、糖尿病患者では腎機能の低下が進行性に生じ、本邦では、糖尿病腎症は人工透析の新規導入原因の第 1 位となっています。シタグリプチンが急速に医療現場に普及している状況を鑑みると、特に安全性の問題がなく投与の継続が可能と考えられる患者に対しても、今後、腎機能低下の進行により新たな糖尿病治療薬への切り替えが必要になると予想されます。当該禁忌事項が削除となることで、患者が使い慣れているシタグリプチンを継続可能となり、切り替えに伴う混乱やリスクを避けることができ、患者に一貫した糖尿病治療を提供できるようになると考えます。

[引用文献]

- Chan JC, *et al.* Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jul;10(7):545-55.
- Arjona Ferreira JC, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2013 May;36(5):1067-73.
- Arjona Ferreira JC, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2013 Apr;61(4):579-87.

添付資料：シタグリプチンリン酸塩水和物 添付文書改訂案

以上

別紙

シタグリプチンリン酸塩水和物 添付文書改訂案 ( 部：改訂、 部：削除)

現 行		改 訂 案																													
<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1)~(2) 略</p> <p>(3) 血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者 【本剤の血中濃度が上昇する。(「薬物動態」の項参照)】</p> <p>(4) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]</p>		<p>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1)~(2) 略 (変更なし)</p> <p>(3) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。]</p>																													
<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。【慎重投与】及び「薬物動態」の項参照)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">腎機能障害</th> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min)</th> <th>通常 投与量</th> <th>最大 投与量</th> </tr> <tr> <th>血清クレアチニン値 (mg/dL) *</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">中等度</td> <td>30 ≤ CrCl &lt; 50</td> <td rowspan="2">25 mg 1 日 1 回</td> <td rowspan="2">50 mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>男性: 1.5 &lt; Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 &lt; Cr ≤ 2.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値</p>		腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min)	通常 投与量	最大 投与量	血清クレアチニン値 (mg/dL) *			中等度	30 ≤ CrCl < 50	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	<p>&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;</p> <p>(1) 本剤は主に腎臓で排泄されるため、腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。【慎重投与】及び「薬物動態」の項参照)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">腎機能障害</th> <th>クレアチニンクリアランス (mL/min)</th> <th>通常 投与量</th> <th>最大 投与量</th> </tr> <tr> <th>血清クレアチニン値 (mg/dL) *</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">中等度</td> <td>30 ≤ CrCl &lt; 50</td> <td rowspan="2">25 mg 1 日 1 回</td> <td rowspan="2">50 mg 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>男性: 1.5 &lt; Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 &lt; Cr ≤ 2.0</td> </tr> <tr> <td>重度、末期腎不全</td> <td>CrCl &lt; 30 男性: Cr &gt; 2.5 女性: Cr &gt; 2.0</td> <td>2.5 mg 1 日 1 回</td> <td>25 mg 1 日 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <p>*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値</p> <p>(2) 末期腎不全患者については、血液透析との時間関係は問わない。</p>		腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min)	通常 投与量	最大 投与量	血清クレアチニン値 (mg/dL) *			中等度	30 ≤ CrCl < 50	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回	男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	重度、末期腎不全	CrCl < 30 男性: Cr > 2.5 女性: Cr > 2.0	2.5 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min)		通常 投与量	最大 投与量																											
	血清クレアチニン値 (mg/dL) *																														
中等度	30 ≤ CrCl < 50	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回																												
	男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0																														
腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min)	通常 投与量	最大 投与量																												
	血清クレアチニン値 (mg/dL) *																														
中等度	30 ≤ CrCl < 50	25 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 1 回																												
	男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0																														
重度、末期腎不全	CrCl < 30 男性: Cr > 2.5 女性: Cr > 2.0	2.5 mg 1 日 1 回	25 mg 1 日 1 回																												
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与</p> <p>(1) 中等度腎機能障害のある患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>(2)~(3) 略</p>		<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与</p> <p>(1) 中等度腎機能障害又は重度腎機能障害のある患者、血液透析又は腹膜透析を要する末期腎不全の患者 [「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>(2)~(3) 略 (変更なし)</p>																													

選択的 DPP-4 阻害剤  
◎糖尿病用剤◎

シャヌビア®錠25mg  
シャヌビア®錠50mg  
シャヌビア®錠100mg

	25mg	50mg	100mg
承認番号	Z110AXM0225000	Z110AXM0225000	Z110AXM0225000
薬価収載	2009年12月	2009年12月	2009年12月
販売開始	2009年12月	2009年12月	2009年12月
国際産生	2006年8月	2006年8月	2006年8月
効能追加	2011年9月		

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

貯法：室温保存  
使用期間：3年  
使用期限：外箱に表示

JANUVIA® Tablets 25mg, 50mg, 100mg  
シタグリプチンリン酸塩水和物錠



【禁忌(次の患者には投与しないこと)】  
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
(2)重症ケトアシトシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者(輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤を投与すべきでない)  
(3)血液透析又は腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害のある患者(本剤の血中濃度が上昇する。〔「薬物動態」の項参照〕)  
(4)重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者(インスリン注射による血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない)

【用法・用量に関連する使用上の注意】  
本剤は主に腎臓で排泄されるため、中等度腎機能障害のある患者では、下表を目安に用量調節すること。〔「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

腎機能障害	クレアチニンクリアランス (mL/min) 血清クレアチニン値 (mg/dL)*	通常投与量	最大投与量
中等度	30 ≤ CrCl < 50 男性: 1.5 < Cr ≤ 2.5 女性: 1.3 < Cr ≤ 2.0	25mg 1日1回	50mg 1日1回

\*クレアチニンクリアランスに概ね相当する値

【組成・性状】

販売名	シャヌビア®錠25mg	シャヌビア®錠50mg	シャヌビア®錠100mg
剤形・色調	円形、フィルムコーティング錠 うすい赤色    ごくうすい赤黄色    うすい赤黄色		
有効成分の名称	シタグリプチンリン酸塩水和物		
含量：シタグリプチンとして	25mg	50mg	100mg
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリアルナトリウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄		
外形	表面		
	裏面	221	112    277
	側面	厚さ：2.7mm	厚さ：3.3mm    厚さ：4.2mm
重量	約104mg	約208mg	約416mg
識別コード	MSD 221	MSD 112	MSD 277

【使用上の注意】  
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
(1)中等度腎機能障害のある患者〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕及び「薬物動態」の項参照〕  
※(2)他の糖尿病用薬(特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤)を投与中の患者(併用により低血糖症を起こすことがある。〔「重要な基本的注意」, 「相互作用」, 「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕)  
(3)次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態  
1)脳下垂体機能不全又は副腎機能不全  
2)栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態  
3)激しい筋肉運動  
4)過度のアルコール摂取者  
5)高齢者  
※(4)腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者(腸閉塞を起こすおそれがある。〔「重大な副作用」の項参照〕)

2. 重要な基本的注意  
※(1)本剤の使用にあたっては、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。インスリン製剤又はスルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。〔「慎重投与」, 「相互作用」, 「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕  
(2)糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する疾患があることに留意すること。  
(3)本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。  
(4)本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、常に投与継続の必要性について注意を払うこと。本剤を3ヵ月投与しても食後血糖に対する効果が不十分な場合、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。  
(5)投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。  
(6)腎機能障害のある患者では本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがあるので、腎機能を定期的に検査することが望ましい。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕, 「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

※【効能・効果】  
2型糖尿病  
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限り  
①食事療法、運動療法のみ  
②食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用  
③食事療法、運動療法に加えてチアゾリジン系薬剤を使用  
④食事療法、運動療法に加えてビグアナイド系薬剤を使用  
⑤食事療法、運動療法に加えてα-グルコシダーゼ阻害剤を使用  
⑥食事療法、運動療法に加えてインスリン製剤を使用

【用法・用量】  
通常、成人にはシタグリプチンとして50mgを1日1回経口投与する。なお、効果が不十分な場合には、経過を十分に観察しながら100mg 1日1回まで増量することができる。

現 行						改 訂 案					
【薬物動態】 6. 腎機能障害患者(外国人データ) シタグリプチン50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者のAUC <sub>0-∞</sub> は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後4時間から3~4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された。 <sup>9)</sup> なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。						【薬物動態】 6. 腎機能障害患者(外国人データ) シタグリプチン50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者のAUC <sub>0-∞</sub> は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約2.3倍、約3.8倍、約4.5倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後4時間から3~4時間の血液透析により、透析液中に投与量の13.5%が除去された。 <sup>9)</sup> なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。					
表3 腎機能障害別のシタグリプチン50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ						表3 腎機能障害別のシタグリプチン50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ					
	正常 (n=82)	軽度の腎機能障害 (n=6)	中等度の腎機能障害 (n=6)	重度の腎機能障害 (n=6)	血液透析が必要な患者 (n=6)		正常 (n=82)	軽度の腎機能障害 (n=6)	中等度の腎機能障害 (n=6)	重度の腎機能障害 (n=6)	血液透析が必要な患者 (n=6)
AUC <sub>0-∞</sub> (µM・hr)	4,4040.832 <sup>1)</sup>	7,0940.988	9,9641.95	16,644.82	19,846.06	AUC <sub>0-∞</sub> (µM・hr)	4,4040.832 <sup>1)</sup>	7,0940.988	9,9641.95	16,644.82	19,846.06
平均の比 <sup>2)</sup>		1.61	2.26	3.77	4.50	平均の比 <sup>2)</sup>		1.61	2.26	3.77	4.50
C <sub>max</sub> (nM)	3914123	527479.1	5604137	6844183	5564113	C <sub>max</sub> (nM)	3914123	527479.1	5604137	6844183	5564113
平均の比 <sup>2)</sup>		1.35	1.43	1.75	1.42	平均の比 <sup>2)</sup>		1.35	1.43	1.75	1.42
t <sub>1/2</sub> (hr)	13,142.23	16,140.487	19,142.08	22,542.71	28,448.18	t <sub>1/2</sub> (hr)	13,142.23	16,140.487	19,142.08	22,542.71	28,448.18
腎クリアランス (mL/min) 平均の比 <sup>2)</sup>	339487.3	242434.0	126429.1	60,2419.2	18444.18	腎クリアランス (mL/min) 平均の比 <sup>2)</sup>	339487.3	242434.0	126429.1	60,2419.2	18444.18
		0.71	0.37	0.18	0.05			0.71	0.37	0.18	0.05
腎臓への排泄割合 腎機能の程度 (CrCl (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )): 正常 (≥90)、軽度 (60-89)、中等度 (30-59)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者 血液透析が必要な患者の平均の比 1) 平均の比 = 正常値の平均に対する腎機能障害別の平均との比 2) 本剤1.5~600mg 単回経口投与した正常腎機能の健康成人は50mgに用量補正した。						腎臓への排泄割合 腎機能の程度 (CrCl (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )): 正常 (≥90)、軽度 (60-89)、中等度 (30-59)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者 血液透析が必要な患者の平均の比 1) 平均の比 = 正常値の平均に対する腎機能障害別の平均との比 2) 本剤1.5~600mg 単回経口投与した正常腎機能の健康成人は50mgに用量補正した。					

(7)急性肺炎があらわれることがあるので、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。〔「重大な副作用」〕、「その他の副作用」の項参照〕

※(8)インスリン依存状態の2型糖尿病患者に対する本剤とインスリン製剤との併用投与の有効性及び安全性は検討されていない。したがって、患者のインスリン依存状態について確認し、本剤とインスリン製剤との併用投与の可否を判断すること。

※(9)速効型インスリン分泌促進薬、GLP-1アナログ製剤との併用についての有効性及び安全性は確立されていない。

3. 相互作用

本剤は主に腎臓から未変化体として排泄され、その排泄には能動的な尿細管分泌の関与が推察される。〔「薬物動態」の項参照〕

※〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>糖尿病用薬：</b> インスリン製剤 スルホニルウレア剤 チアゾリジン系薬剤 ビグアナイド系薬剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 速効型インスリン分泌促進薬 <sup>※</sup> GLP-1アナログ製剤 <sup>※</sup> 等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加する。これらの薬剤による低血糖のリスクを軽減するため、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合には、ブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」〕、「重要な基本的注意」〕、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照〕	糖尿病用薬（特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤）との併用時により、低血糖のリスクが増加するおそれがある。
<b>ジゴキシシン</b>	本剤との併用によりジゴキシシンの血漿中濃度がわずかに増加したとの報告があるため、適切な観察を行うこと。〔「薬物動態」の項参照〕	機序不明
<b>血糖降下作用を増強する薬剤：</b> β-遮断薬 サリチル酸剤 ノルアミン酸化酵素阻害剤等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用が増強されるおそれがある。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が増強されるおそれがある。
<b>血糖降下作用を減弱する薬剤：</b> エピネフリン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン等	左記薬剤と本剤を併用する場合には、血糖降下作用が減弱されるおそれがある。併用する場合には、血糖値を十分観察しながら投与すること。	左記薬剤との併用により血糖降下作用が減弱されるおそれがある。

注) 「重要な基本的注意」の項参照

4. 副作用

※ 臨床試験（治験）

国内で実施された臨床試験において、1,581例中181例（11.4%）の副作用が認められた。主なものは低血糖症63例（4.0%）、便秘17例（1.1%）、空腹9例（0.6%）、腹部膨満8例（0.5%）等であった。また、関連の否定できない臨床検査値の異常変動は、1,579例中62例（3.9%）に認められ、主なものはALT（GPT）増加20例/1,579例（1.3%）、AST（GOT）増加12例/1,579例（0.8%）、γ-GTP増加12例/1,579例（0.8%）等であった。

(1) 重大な副作用

1) アナフィラキシー反応（頻度不明）<sup>※</sup>：アナフィラキシー反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕

2) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）<sup>※</sup>：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「禁忌」の項参照〕

※ 3) 低血糖症：経口糖尿病用薬との併用で低血糖症（グリメピリド併用時5.3%、ピオグリタゾン併用時0.8%、メトホルミン併用時0.7%、ボグリボース併用時0.8%）があらわれることがある。また、インスリン製剤併用時に低血糖症（17.4%）が多くなっている。特に、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されていることから、これらの薬剤と併用する場合には、インスリン製剤又はスルホニルウレア剤の減量を検討すること。また、他の糖尿病用薬を併用しない場合でも低血糖症（1.0%）が報告されている。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。〔「慎重投与」〕、「重要な基本的注意」〕、「相互作用」及び「臨床成績」の項参照〕

4) 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）<sup>※</sup>：AST（GOT）、ALT（GPT）等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全（頻度不明）<sup>※</sup>：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 急性肺炎（頻度不明）<sup>※</sup>：急性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、持続的な激しい腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。海外の自発報告においては、出血性肺炎又は壊死性肺炎も報告されている。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

7) 間質性肺炎（頻度不明）<sup>※</sup>：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難、肺音の異常（捻唸音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

※ ※ 8) 腸閉塞（頻度不明）<sup>※</sup>：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

※ ※ 9) 横紋筋融解症（頻度不明）<sup>※</sup>：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

※ ※ (2) その他の副作用  
 次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	0.1～2%未満	頻度不明 <sup>※</sup>
神経系障害	浮動性めまい、感覚鈍麻	頭痛
眼障害	糖尿病網膜症の悪化	
耳及び迷路障害	回転性めまい	
心臓障害	上室性期外収縮、心室性期外収縮、動悸	

呼吸、胸郭及び縦隔障害	鼻咽頭炎	上気道感染
胃腸障害	腹部不快感（胃不快感を含む）、腹部膨満、腹痛、悪心、便秘、下痢、鼓腸、胃ポリープ、胃炎、萎縮性胃炎、びらん性胃炎、幽門炎、逆流性食道炎、口内炎	嘔吐
肝胆道系障害	肝機能異常	
皮膚及び皮下組織障害	発疹、湿疹、冷汗、多汗症	皮膚血管炎、蕁麻疹、血管浮腫
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛
全身障害	空腹、浮腫、倦怠感	
臨床検査	心電図T波振幅減少、体重増加、赤血球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、白血球数増加、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加、血中ビリルビン増加、血中LDH増加、CK（CPK）増加、血中コレステロール増加、血中尿酸増加、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖減少、低比重リポ蛋白質増加、血中トリグリセリド増加、尿中蛋白陽性	

注) 自発報告あるいは海外において認められている。

5. 高齢者への投与

高齢者では腎機能が低下していることが多い。高齢者では腎機能に注意し、腎機能障害がある場合には適切な用量調節を行うこと。〔「用法・用量」に関連する使用上の注意〕、「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット）において、1,000mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約100倍の曝露量に相当する）経口投与により、胎児肋骨の欠損、形成不全及び波状肋骨の発現率の軽度増加が認められたとの報告がある。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）では乳汁への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験がない。〕

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

9. その他の注意

雄雄ラットに本剤50、150及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、500mg/kg/日群のラットにおいて肝臓腫大及び肝がんの発現率が増加し、同群の雌ラットにおいて肝がんの発現率が増加したとの報告がある。このラットの投与量は、臨床での最大投与量100mg/日の約58倍の曝露量に相当する。雌雄マウスに本剤50、125、250及び500mg/kg/日を2年間経口投与したがん原性試験では、本剤500mg/kg/日（臨床での最大投与量100mg/日の約68倍の曝露量に相当する）までの用量で、いずれの臓器においても腫瘍の発現率は増加しなかった。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与<sup>※</sup>

健康成人に、シタグリプチン25～100mgを空腹時単回経口投与した場合、シタグリプチンは速やかに吸収され、投与後2～5時間以内で最高血漿中濃度（Cmax）に達し、半減期（t<sub>1/2</sub>）は9.6～11.6時間であった（図1及び表1）。シタグリプチンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）は用量にほぼ比例して増加した。

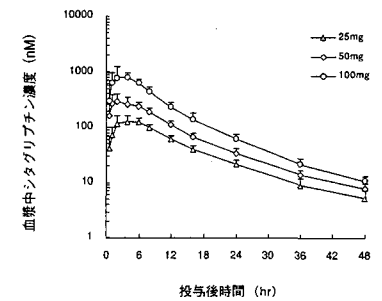


図1 健康成人における空腹時単回経口投与後の平均血漿中濃度の推移（平均±標準偏差、n=6）

表1 健康成人における空腹時単回経口投与後の薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	Cmax (nmM)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
25mg	1.99 ± 0.35	145 ± 33	5.0 (2.0, 6.0)	11.6 ± 1.8
50mg	3.73 ± 0.63	319 ± 83	2.0 (1.0, 6.0)	11.4 ± 2.4
100mg	8.43 ± 1.64	944 ± 307	2.0 (0.5, 6.0)	9.6 ± 0.9

n=6. 平均±標準偏差

Tmax: 中央値（最小値、最大値）

(2) 反復投与<sup>※</sup>

健康成人に、シタグリプチン25～400mgを1日1回10日間反復経口投与した場合、血漿中濃度は2日目で定常状態に達し、反復投与による蓄積はほとんど認められなかった。累積係数は1.03～1.19倍であった。

注) 本剤の承認された用量は、通常、シタグリプチンとして50mg/日1回であり、最大投与量は100mg/日1回である。

(3) 食事の影響

健康成人に、シタグリプチン50mgを食後に単回経口投与した場合、空腹時に比べてCmaxは37%増加したが、AUC<sub>0-∞</sub>及びTmaxに差はなかった（表2）。

表2 健康成人における空腹時及び食後投与時の薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-∞</sub> (μM·hr)	Cmax (nmM)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
空腹時	4.08 ± 0.52	366 ± 93	2.5 (1.5, 6.0)	12.2 ± 1.7
食後	3.99 ± 0.64	500 ± 154	2.0 (0.5, 6.0)	12.3 ± 1.8

n=12. 平均±標準偏差

Tmax: 中央値（最小値、最大値）

健康成人に、シタグリプチン100mgを投与した時の経口バイオアベイラビリティは約87%であった。<sup>※</sup>

3. 分布

(1) 血漿タンパク結合  
 シタグリプチンの *in vitro* 血漿タンパク結合率は38%であった。

4. 代謝

(1) シタグリプチンは、代謝を受けにくく、主に未変化体として尿中に排泄される。健康成人（外国人）に<sup>14</sup>Cシタグリプチンの経口投与後、放射能の約16%がシタグリプチンの代謝物として排泄された。<sup>※</sup> 6種類の代謝物が検出されたが、微量であり、シタグリプチンの血漿中ジペプチルペプチダーゼ4（DPP4）阻害活性に影響しないと考えられる。

(2) シタグリプチンの消失において代謝の関与は少ない。*In vitro* 試験では、シタグリプチンの代謝物CYP3A4が主に関与し、また、CYP2C8も関与することが示された。また、シタグリプチンはCYP3A4、2C8、2C9、2D6、1A2、2C19及び2B6を阻害せず、CYP3A4を誘導しなかった。

5. 排泄

(1) 健康成人にシタグリプチン25～100mgを単回経口投与した場合、シタグリプチンの79～88%（推測値）は尿中に未変化体として排泄され、腎クリアランスは307～464mL/minであった。<sup>※</sup>

(2) 健康成人（外国人）に<sup>14</sup>Cシタグリプチンを経口投与後、1週間以内に投与放射能の約13%が尿中に、87%が尿中に排泄された。<sup>※</sup> シタグリプチンの消失は主に腎排泄によるもので、能動的な尿細管分泌が関与する。

シタグリプチンはP-糖タンパク質及び有機アニオントランスポーター（hOAT3）の基質である。<sup>※</sup> *In vitro* 試験で、P-糖タンパク質を介するシタグリプチンの輸送はシクロスポリンにより阻害され、hOAT3を介するシタグリプチンの取込みは、プロベネシド、イブプロフェン、フロセミド、フェノフィブリン酸、カナプリル、インダメタシド及びシメチジンで阻害された。また、シタグリプチンは500mMまでの濃度では、P-糖タンパク質を介するジゴキシシンの輸送を阻害しなかったが、hOAT3を介するシメチジンの取込みには弱い阻害作用を示した（C<sub>50</sub>: 160μM）。

6. 腎機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータは表3のとおりであった。中等度、重度腎機能障害患者、血液透析が必要な患者の AUC<sub>0-∞</sub> は、正常腎機能を有する患者のそれぞれ約 2.3 倍、約 3.8 倍、約 4.5 倍であり、腎機能障害の程度に応じて上昇した。血液透析が必要な患者では、投与後 4 時間から 3~4 時間の血液透析により、透析液中に投与量の 13.5% が除去された。<sup>※</sup>なお、腎機能障害患者を対象とした反復投与による薬物動態試験は実施されていない。

表3 腎機能障害患者別のシタグリブチン50mg単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	正常 (n=82)	軽度の 腎機能障害 (n=6)	中等度の 腎機能障害 (n=6)	重度の 腎機能障害 (n=6)	血液透析の 必要な患者 (n=6)
AUC <sub>0-∞</sub> (μM·hr) 平均の比 <sup>※</sup>	4.40±0.832 <sup>†</sup>	7.09±0.983 1.61	9.96±1.95 2.26	16.6±4.82 3.77	19.8±6.06 4.50
C <sub>max</sub> (nM) 平均の比 <sup>※</sup>	391±123	527±79.1 1.35	560±137 1.43	684±183 1.75	556±113 1.42
t <sub>1/2</sub> (hr)	13.1±2.23	16.1±0.487 <sup>†</sup>	19.1±2.08	22.5±2.71	23.4±8.15
腎クリアランス (mL/min) 平均の比 <sup>※</sup>	339±87.3	242±34.0 0.71	126±28.1 0.37	60.2±19.2 0.18	該当なし
平均±標準偏差 腎機能の程度 [CrCl (mL/min/1.73m <sup>2</sup> ): 正常 (>80)、軽度 (50~80)、中等度 (30~50)、重度 (<30)、血液透析が必要な患者 平均の比 = 正常群の平均に対する腎機能障害別の平均との比 <sup>†</sup> 本剤 1.5~600mg 単回経口投与した正常腎機能の健康成人は 50mg に用量補正した					

7. 肝機能障害患者 (外国人データ)

シタグリブチン 100mg を単回経口投与した場合、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 7~9) では、シタグリブチンの平均 AUC<sub>0-∞</sub> 及び平均 C<sub>max</sub> は、健康成人に比べてそれぞれ約 21% 及び 13% 増加した。<sup>※</sup> 重度肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 9 超) での臨床経験はない。

8. 高齢者 (外国人データ)

健康な高齢者 (65~80 歳) 及び若年者 (18~45 歳) にシタグリブチン 50mg を単回経口投与した場合、高齢者は若年者に比べてシタグリブチンの AUC<sub>0-∞</sub>、C<sub>max</sub> がそれぞれ 31%、23% 高かった。腎クリアランスが高齢者では若年者よりも 31% 低下していた。

9. 薬物相互作用

- ボグリボースとの併用  
健康成人にシタグリブチン 50mg 1 日 1 回 (朝食直前) 及びボグリボース 0.3mg 1 日 3 回 (毎食直前) を 3 日間併用反復経口投与した場合、ボグリボースはシタグリブチンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、2 型糖尿病患者にシタグリブチン 100mg 1 日 1 回 (朝食直前) 及びボグリボース 0.2mg 1 日 3 回 (毎食直前) を 3 日間併用反復経口投与した場合、シタグリブチンの AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> はシタグリブチン単独投与と比べて低下した (それぞれ 17% 及び 34%) が、シタグリブチンの用量調節は必要ないと考えられた。
- ジゴキシンの併用 (外国人データ)  
健康成人にシタグリブチン 100mg とジゴキシンの 0.25mg を 10 日間併用投与した場合、ジゴキシンの AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> はわずかに上昇した (それぞれ 11% 及び 18%)。
- シクロスポリンとの併用 (外国人データ)  
健康成人にシタグリブチン 100mg とシクロスポリン 600mg を併用投与した場合、シタグリブチンの AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> はそれぞれ 29% 及び 68% 上昇した。<sup>※</sup>
- メトホルミンとの併用 (外国人データ)  
2 型糖尿病患者にシタグリブチン 50mg 1 日 2 回とメトホルミン 1,000mg 1 日 2 回を併用投与した場合、シタグリブチン及びメトホルミンは互いの薬物動態に影響を及ぼさなかった。<sup>※</sup> このデータから、シタグリブチンは有機カチオントランスポーター (OCT) を阻害しないと考えられた。

※(5) その他の薬剤との併用 (外国人データ)  
ロシグリタゾン<sup>10)</sup>、グリベンクラミド<sup>11)</sup>、シンバスタチン<sup>12)</sup>、ワルファリン<sup>13)</sup> 及び経口避妊薬 (ルネチステロン/エチニルエストラジオール)<sup>14)</sup> との薬物相互作用試験データから、シタグリブチン 200mg 1 日 1 回は CYP3A4、C2C8 及び C2C9 を阻害しないと考えられた。

※【臨床成績】

- 単剤療法  
(1) プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>15)</sup>  
食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (363 例) を対象に、シタグリブチン 25、50、100、200mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与 (朝食直前) した。シタグリブチンは HbA<sub>1c</sub> 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 2 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果 (50、100mg (臨床用量) 及びプラセボ) は表 4 の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチンとプラセボとの間で有意差はなかった。投与群間で、体重の変化はわずかであった。

表4 プラセボ対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

	HbA <sub>1c</sub> (JDS 値)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化 <sup>※</sup>	プラセボとの差	投与前からの変化 <sup>※</sup>	プラセボとの差	投与前からの変化 <sup>※</sup>	プラセボとの差
プラセボ	0.3	-	2	-	6	-
シタグリブチン 50mg	-0.7	-1.0*	-50	-52*	-11	-18*
シタグリブチン 100mg	-0.7	-1.0*	-57	-58*	-15	-21*

\*p<0.001

(2) 実薬対照二重盲検比較試験<sup>16)</sup>

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (319 例) を対象に、シタグリブチン 50mg 1 日 1 回 (朝食直前) 又はボグリボース 0.2mg 1 日 3 回 (毎食直前) を 12 週間投与投与した。シタグリブチンは HbA<sub>1c</sub> 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果は表 5 の通りであった。低血糖症の副作用発現率は、シタグリブチン投与群 1.2%、ボグリボース投与群 1.3% と同様であった。

表5 実薬対照二重盲検比較試験 (12 週時) の結果

	HbA <sub>1c</sub> (JDS 値)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化 <sup>※</sup>	ボグリボースとの差	投与前からの変化 <sup>※</sup>	ボグリボースとの差	投与前からの変化 <sup>※</sup>	ボグリボースとの差
ボグリボース 0.2mg	-0.3	-	-32	-	-9	-
シタグリブチン 50mg	-0.7	-0.4*	-51	-19*	-20	-11*

\*p<0.001

(3) 長期投与試験<sup>17)</sup>

食事/運動療法を実施しても十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (177 例) を対象に、シタグリブチン 50mg あるいは 100mg (増量時) 1 日 1 回を 52 週間経口投与 (朝食直前) した。シタグリブチンは HbA<sub>1c</sub> 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善し、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週における低血糖症の副作用発現率は、0.6% であった。

2. 併用療法

※(1) グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、又はボグリボースとの併用試験<sup>18)~20)</sup>  
食事/運動療法に加えて、経口血糖降下剤 (グリメピリド: 146 例、ピオグリタゾン: 134 例、メトホルミン: 149 例、ボグリボース: 133 例) で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者を対象にシタグリブチン 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、これらの基礎治療に加えて経口投与 (朝食直前) した。いずれの試験においても、シタグリブチンは HbA<sub>1c</sub> 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 12 週時の結果は表 6 の通りであった。その後、シタグリブチン 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時 (長期投与時) における低血糖症の副作用発現率は、グリメピリド併用時 5.3% (7 例/131 例)、ピオグリタゾン併用時 0.8% (1 例/133 例)、メトホルミン併用時 0.7% (1 例/145 例)、ボグリボース併用時 0.8% (1 例/133 例) であった。また、これらの試験において 52 週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

表6 グリメピリド、ピオグリタゾン、メトホルミン、又はボグリボースとの併用試験の結果 (二重盲検比較試験 (12 週時))

試験名	HbA <sub>1c</sub> (JDS 値)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化 <sup>※</sup>	併用剤との差	投与前からの変化 <sup>※</sup>	併用剤との差	投与前からの変化 <sup>※</sup>	併用剤との差
グリメピリド併用試験	0.3	-0.8*	15	-43*	11	-18*
ピオグリタゾン併用試験	0.4	-0.4	6	-43	4	-12
メトホルミン併用試験	0.3	-0.7*	18	-47*	6	-18*
ボグリボース併用試験	0.2	-0.9*	4	-51*	0	-22*

\*p<0.001

(2) インスリン製剤との併用試験

食事/運動療法に加えて、インスリン製剤 (混合型 (速効型又は超速効型のインスリンの含有率が 25% 又は 30%)、中間型、又は持効型のいずれか単剤) を使用し、1 日投与量は 8 単位以上 40 単位以下) で十分な血糖コントロールが得られない 2 型糖尿病患者 (266 例) を対象に、シタグリブチン 50mg 又はプラセボを 1 日 1 回、インスリン製剤による基礎治療に加えて経口投与 (朝食直前) した。シタグリブチンは HbA<sub>1c</sub> 値 (JDS 値) を初回測定時点の投与 4 週間後から有意に低下させ、投与開始初期から血糖コントロールを改善させた。投与 16 週時の結果は表 7 の通りであった。その後、シタグリブチン 50mg あるいは 100mg (増量時) の継続投与において、52 週にわたって安定した血糖コントロールが得られた。52 週までの併用投与時 (長期投与時) における低血糖症の副作用発現率は、17.4% (45 例/258 例) であった。また、52 週までにシタグリブチンで体重の変化はわずかであった。

表7 インスリン製剤との併用試験の結果 (二重盲検比較試験 (16 週時))

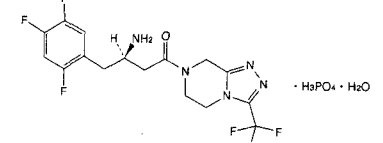
	HbA <sub>1c</sub> (JDS 値)		食後 2 時間血糖値 (mg/dL)		空腹時血糖値 (mg/dL)	
	投与前からの変化 <sup>※</sup>	併用剤との差	投与前からの変化 <sup>※</sup>	併用剤との差	投与前からの変化 <sup>※</sup>	併用剤との差
インスリン製剤単独投与群	0.3	-	16	-	11	-
シタグリブチン併用投与群	-0.6	-0.9*	-23	-40*	-1	-11**

\*p<0.001, \*\*p=0.007

【薬効薬理】

- 作用機序  
インクレチンである glucagon-like peptide 1 (GLP-1) 及び glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) は、グルコース恒常性の維持にかかわるホルモンである。シタグリブチンは、DPP-4 酵素を阻害し、インクレチンの DPP-4 による分解を抑制する。活性型インクレチン濃度を上昇させることにより、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用並びにグルカゴン濃度低下作用を増強し血糖コントロールを改善する。<sup>20)~22)</sup>
- 薬理作用  
(1) ヒト DPP-4 阻害作用  
ヒト DPP-4 (組換え体、血清由来、CACO-2 細胞由来) の活性を選択的に阻害する (*in vitro*)。<sup>23)</sup>  
(2) 耐糖能及び糖代謝改善作用  
1) 2 型糖尿病患者において、本剤は DPP-4 活性を阻害し、血液中の活性型 GLP-1 及び GIP 濃度の約 2 倍の上昇、インスリン及び C-ペプチドの血清中濃度の上昇、グルカゴン濃度の低下、空腹時血糖値の低下、経口グルコース負荷後 1 時間は食後血糖値の抑制をもたらした。<sup>20)~24)</sup>  
2) 正常マウスを用いたグルコース負荷試験において、本剤は血糖値の上昇を抑制する。また、このとき血液中 DPP-4 の阻害及び血液中 GLP-1 濃度の上昇が認められる。<sup>25)</sup>  
3) 高脂肪食により肥満、高血糖及び高インスリン血症を呈し、耐糖能異常を示す食餌負荷肥満マウス (DIO マウス) において、本剤はグルコース負荷による血糖値の上昇を正常マウスと同程度まで抑制する。<sup>26)</sup>  
4) インスリン抵抗性および高血糖を特徴とする 2 型糖尿病モデルの db/db マウスにおいて、本剤は血糖値を正常マウスと同程度まで正常化させる。<sup>27)</sup>

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: シタグリブチンリン酸塩水和物 (Sitagliptin Phosphate Hydrate)  
化学名: (3R)-3-Amino-1-[3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-7-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one monophosphate monohydrate  
分子式: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O  
分子量: 523.32  
性状: 本品は白色の粉末で、吸湿性はない。本品は水又は N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール、アセトン又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノール又は酢酸 2-プロパノールにほとんど溶けない。  
構造式:  


【包装】

- シタグリブチン錠 25mg: PTP 100錠 (10錠×10)  
140錠 (14錠×10)  
500錠 (10錠×50)  
シタグリブチン錠 50mg: PTP 100錠 (10錠×10)  
140錠 (14錠×10)  
500錠 (10錠×50)  
700錠 (14錠×50)  
シタグリブチン錠 100mg: PTP 500錠  
100錠 (10錠×10)  
140錠 (14錠×10)  
500錠 (10錠×50)

※【主要文献】

- 1) Herman, G. A. et al. : Br J Clin Pharmacol, 71 : 429, 2011
- 2) 片山泰之 他 : 新薬と臨床, 60 : 1139, 2011
- 3) Bergman, A. H. et al. : Biopharm Drug Disp, 28 : 315, 2007
- 4) Vincent, S. J. et al. : Drug Metab Dispos, 35 : 533, 2007
- 5) Chu, X. et al. : J Pharmacol Exp Ther, 321 : 673, 2007
- 6) Bergman, A. J. et al. : Diabetes Care, 30 : 1862, 2007
- 7) Migoya, E. M. et al. : Can J Clin Pharmacol, 16 : e165, 2009
- 8) Krishna, R. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 165, 2007
- 9) Herman, G. A. et al. : Curr Med Res Opin, 22 : 1939, 2006
- 10) Mistry, G. C. et al. : J Clin Pharmacol, 47 : 159, 2007
- 11) Mistry, G. C. et al. : Br J Clin Pharmacol, 66 : 36, 2008
- 12) Bergman, A. J. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 483, 2009
- 13) Wright, D. H. et al. : J Clin Pharmacol, 49 : 1157, 2009
- 14) Migoya, E. M. et al. : J Clin Pharmacol, 51 : 1319, 2011
- 15) Iwamoto, Y. et al. : Endocr J, 57 : 383, 2010
- 16) Iwamoto, Y. et al. : Diabetes Obes Metab, 12 : 613, 2010
- 17) Odawara, M. et al. : Diabetol Int, 2 : 94, 2011
- 18) Tajima, N. et al. : Diabetol Int, 2 : 32, 2011
- 19) Kashiwagi, A. et al. : J Diabetes Invest, 2 : 381, 2011
- 20) Drucker, D. J. : Diabetes Care, 26 : 2929, 2003
- 21) Kim, D. et al. : J Med Chem, 48 : 141, 2005
- 22) Herman, G. A. et al. : J Clin Endocrinol Metab, 91 : 4612, 2006
- 23) シタグリブチンの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験 (社内資料)
- 24) Nonaka, K. et al. : Diab Res Clin Pract, 79 : 291, 2008

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。  
MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター  
東京都千代田区九段北 1-13-12  
医療関係者の方: フリーダイヤル 0120-024-961  
<受付時間> 9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元  
MSD 株式会社  
東京都千代田区九段北 1-13-12

## 陣痛促進剤の安全対策に関する経緯について

## 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

## 1. 平成 22 年の PMDA の評価

陣痛促進剤（オキシトシン注射剤、ジノプロスト（PGF<sub>2</sub>α）注射剤、ジノプロストン（PGE<sub>2</sub>）経口剤）の安全性については、平成 22 年 3 月 29 日に医薬品医療機器総合機構（PMDA）にて開催された専門協議において、症例の詳細や論文、海外の添付文書の記載情報などを基に、陣痛促進剤の添付文書に未記載の重篤な副作用（出血性脳血管障害、常位胎盤早期剥離、子癇）の追記の必要性が検討されたところ、

- ・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ること
- ・国内外の文献等を含め、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、子癇との因果関係は明確ではないことから、添付文書に追記する必要性は低いとの結論に達した。

一方、分娩時には重篤な緊急状態が起こることがあるため、妊婦の状態を十分に観察すべきとされ、添付文書を以下のとおり改訂することとなった。（参考資料 3-5）

添付文書の項目	追記した文言
警告	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。
重要な基本的注意	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。

## 2. 平成 25 年の PMDA の評価

その後に得られた知見や患者会より提供されたカルテなどを基に、陣痛促進剤について前回の評価の妥当性と更なる安全対策の必要性を検討することを目的に、平成 25 年 7 月 8 日に再度 PMDA で専門協議を開催した。専門協議の意見を踏まえ資料 3-2 のとおり PMDA の調査結果報告書がまとめられた。

本報告書では、前回の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と判断し、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ない事例や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事項を遵守し、適正使用が確保されるよう情報提供続けることが重要としている。

## 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癇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、「PGF<sub>2</sub>α」という）の注射剤及びジノプロストン（以下、「PGE<sub>2</sub>」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。」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癇について、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<sup>1</sup>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、PGF2α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(PGF2α製剤の取り扱いは、「2. 常位胎盤早期剥離について」及び「3. 子癩について」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

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、PGF2α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、PGF2α、PGE2で同一の1件<sup>2</sup>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、経産分娩数を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、PGF2α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。PGF2α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関係が不明な症例、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、PGF2α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PGF2α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関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<sup>®</sup>(MICROMEDEX<sup>®</sup>)のデータベースを用いて出血性脳血管障害に関

<sup>1</sup> Am J Obstet Gynecol. 2002; 186(2): 198-203.

<sup>2</sup> 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<sup>®</sup>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 $\alpha$ 、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 $\alpha$ 、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 <sup>*1</sup>	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 <sup>*1</sup>	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 <sup>*1</sup>	出血性脳血管障害の発現が確認できない。
5	PGF2 $\alpha$	くも膜下出血	死亡	不明 <sup>*1</sup>	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 $\alpha$	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 $\alpha$	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。

					り、評価困難。
8	PGF2 $\alpha$	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 $\alpha$	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 $\alpha$  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<sup>3</sup>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<sup>4</sup>、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に動脈血圧に変化は認められない」としている論文<sup>5</sup>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前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) PGF2α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PGF2αにより上昇する。しかし、ヒトではPGF2α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、PGF2αと他剤の血圧への影響について比較検討しており、PGF2α投与前後の血圧の比較検討や薬剤非投与前との比較検討がなく、PGF2αの血圧への影響は不明であった。

また、プロスタグランジンE<sub>2</sub>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、2μg/kgでは血圧にほとんど影響はなかった。5~20μg/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。100μg/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、その後緩やかに20~50mmHg下降し、投与前の状態に戻った。200μg/kg、1,000μg/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0.04~0.06μg/kg/分、投与時間2時間20分~6時間、総投与量520~1,000μg)において、投与前と投

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例の投与前開始後(120~180分)の収縮期/拡張期血圧は114/80mmHgであり、総投与量は720μg、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0.01~2.0μg/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0.05~0.1μg/kg/分(平均0.075μg/kg/分)、総投与量899μg(初産婦6例平均)及び769μg(経産婦7例平均)、投与前、400μg及び1,000μg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<sup>6,7</sup>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<sup>8</sup>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E<sub>2</sub>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3~300μg/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、100μg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

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

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

<sup>5</sup> J Obstet Gynaecol Can. 2011 Nov;33(11):1099-104.

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

<sup>7</sup> Pediatr Nephrol. 1993 Dec;7(6):841-4. Review.

<sup>8</sup> 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<sup>9</sup>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、PGF2α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

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と比較したところ有意差はなく、致命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

<sup>9</sup> Journal of Nippon Medical School(1345-4676)78巻2号 Page126-127(2011.04)

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るもの、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、 $\alpha$ -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 $\alpha$ 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 $\alpha$ で同一の1件<sup>9</sup>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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 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<sup>10</sup>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

<sup>10</sup> 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、PGF2 $\alpha$ 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<sup>11</sup>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<sup>®</sup> (MICROMEDEX<sup>®</sup>) 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、PGF2 $\alpha$ 、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、PGF2 $\alpha$ 、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 <sup>2)</sup>	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 <sup>3)</sup> 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

<sup>11</sup> 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	避妊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。

<sup>72</sup>「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)

<sup>73</sup>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、PGF2α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、PGF2α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<sup>9</sup>と同一であり、オキシトシンとPGF2α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、PGF2α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 <sup>1)</sup>	投与前にてかん憺発作があり、患者素因が否定できない。
3	PGF2α	子癇	死亡	不明 <sup>1)</sup>	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。

<sup>1)</sup>「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する。

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] 注射液	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) 等に溶解し、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プロロモモン注 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遅延の場合 ●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	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。

画し番号	薬剤(オキシトシン or PGF2α or PGE2)	タイトル	著者	雑誌名等	概要
1-1	オキシトシン PGF2α	Oxytocicsの薬効と安全性の評価 OxytocinとPGの優劣を問う	寺木良巳(三井金さがみ松が枝クリニック)	新薬と臨牀(0559-8672). 61 (2012)2526-2532	オキシトシンとPGF2αは生体内で産生される内因物質である。PGF2α投与時の子宮収縮反応は用量にかかわらずオキシトシンよりも速い。PGF2αとオキシトシンは用量の単位が異なることから著者は換算表を作成した。オキシトシンは、計算上PGF2αよりも少量で有効であるが、治療量はPGF2αよりも広範囲である。PGF2αは有効値と中毒の幅が狭く、オキシトシンに比べて中毒域に入りやすい。さらに、PGF2αはオキシトシンに比べて半減期が長く、陣痛計上の波形も不規則なことが多い。PGF2αの波形が十分に把握できない場合、オキシトシンの波形を参考に投与すべきであり、添付文書通りPGF2α 0.1µg/min/kgのみで加減して用いることにより、オキシトシンと同様に十分な効果が得られる。
1-2	オキシトシン プロスタグランジン(PG)	ガイドラインの件	不明	不明	1. プロスタグランジン(PGs)は使用開始時から分娩監視装置で自然収縮のパターンが見られないことが多く、子宮感受性テストや分娩の予測・誘発が難しい。 2. 陣痛促進薬の投与量について、添付文書通りの正しい用量をわかりやすく提示すべく、インフュージョンポンプの設定も表に頼らず患者を観察しながらするべきである。 3. PGsはオキシトシンに比べて用量範囲が狭く、作用発現も遅く、持続時間が長い性質があり、適量を得るのが難しい。また、PGsでは血圧と子宮胎盤血流量に対する作用を考慮する必要がある。過度の子宮収縮は母体子宮胎盤血流量を減少させ、胎児への乏血、見死につながる。添付文書の用法用量に従うべきである。 4. PGsは用量により強力な中絶作用を示し、中絶薬でもあるとの認識をもって対応すべきである。PGsはトコグラムでは測り知れない強力な陣痛増強作用があるが、一般には使用の難しい薬だと思う。
1-3	オキシトシン プロスタグランジン(PGs)	OxytocinとPGの優劣	寺木良巳 佐藤和雄ら	第53回日本産婦人科学会 東地方部会 群馬大学 昭和 51年パネルディスカッションIV	<寺木氏の要旨> オキシトシン(O)とプロスタグランジン(P)は内因物質であり、OはPよりも用量の力価が高い。両薬剤で収縮剤の効果はほぼ同じであるが、陣痛計上の波形は、Oが生理的収縮に近く観察や調節が容易であるのに対し、Pは波形への反応が複雑で用量による陣痛曲線が難しく、陣痛発現の認識や過強陣痛の予知、調節方法などに難点を持つ。  <佐藤氏ら(東京大学)の要旨> オキシトシンとプロスタグランジン(PG)の優劣について、必ずしも結論は出ていない。用量について、PGF2αはオキシトシンよりも用量の範囲が狭く、慣れれば至適量を見つけ易い。収縮パターンは、オキシトシンは初めからcoordinateの形をするものが多いが、PGF2αは初めからだらだらした形の曲線のため不足と考えると過剰投与になることがありうる。感受性については、Bishop score 5以下ではPGF2αの方がオキシトシンよりも低用量で有効であり、子宮口開大度や分娩時間に差がみられた。頸管成熟例では両者に差は認めないが、頸管未成熟例及び未破水例では分娩時間等からPGの方が有効であり、PGの方がオキシトシンよりもやや適応が広いと考えられる。なお、PGは全身的な副作用をあらわすことがあるが、誘発等に用いる量ではほとんど問題にならない。
1-4	オキシトシン PGF2α	トコトシトシンに対する Prostaglandin F2αならびにOxytocinの 効力比について	寺木良巳	日本産科婦人科学会雑誌 25 (1973)1213-1222	摘出子宮筋および妊娠、分娩、後産期におけるプロスタグランジン(PG)F2α及びオキシトシン(Oxyt)の作用について、日本で単一施設に入院した女性62例を対象として in vitro及び in vivoにて比較検討した。 in vitroでは、摘出ヒト子宮筋を用いてMagnus法で検討したところ、子宮筋収縮作用はPGF2αの方がOxytよりも強かった。一方、帝王切開時の子宮筋にTyrode液を用いた場合は、Oxytの方がPGF2αよりも収縮が強かった。 in vivoでは、内側または外側陣痛計を用いて子宮の活動及び薬に対する反応を測定したところ、妊娠中期の陣痛誘発ではPGF2αはOxytほど反応を示さなかった。また、PGF2αの作用はトコグラム上、単位時間および用量当たりOxytに及ばなかった。さらに、Planimeterで分娩第1期陣痛を測定したところ、PGF2αはOxytに比べて陣痛増強作用が明らかでなく、ときに自然陣痛を減弱する傾向が見られた。

I-5	オキシトシン PGF2α	人妊婦末期子宮のProstaglandin F2α, Oxytocin投与による感受性と半減期の測定ならびに血中濃度について	寺木 良巳	日本産科婦人科学会雑誌. 26 (1974) 1175-1183	妊娠末期のヒト子宮におけるプロスタグランジン(PGF)F2α及びオキシトシン(Oxyt)の感受性、間接的半減期、投与後の初発子宮収縮時の血中濃度について、日本で妊娠38週以降の妊婦を対象に外側陣痛痛線を用いて検討した。その結果、感受性について、Oxytでは投与後速やかに反応がみられた症例が多かったが、PGF2αでは反応が遅く投与後の反応時間と分娩開始時期に関係性はみられなかった。投与後の初発子宮収縮については、PGF2αはOxytに比べて反応時間が遅延する傾向がみられた。初発子宮収縮を誘発する血中濃度はOxytが0.003mU/mL、PGF2αが0.0107μg/mLで、生物学的半減期についてAugsbergerの算定方式で算出したところ、Oxytは3-4分、PGF2αは16-19分であった。
I-6	オキシトシン PGF2α PGE2	子宮平滑筋に対するProstaglandinsの作用様式	寺木 良巳	岩手医誌. 31(1979)199-210	子宮平滑筋に対するプロスタグランジン(PGs:PGA1, A2, Fla, F2α, E1, E2)の影響について、ラット摘出子宮を用いて検討した。その結果、PGE1の反復投与による収縮の減弱はみられず、作用濃度曲線上PGE1, E2, F2α, オキシトシンの各収縮閾値は、それぞれ1×10 <sup>-8</sup> , 8×10 <sup>-7</sup> , 1×10 <sup>-7</sup> , 5×10 <sup>-11</sup> g/mlであり、用量反応関係がみられた。また、同濃度のアセチルコリンによる収縮と比較すると、PGF2αは強縮様で作用時間も長かった。また、セロトニンの収縮はmethysergidにより抑制され、PGsの収縮はインプロテノールにより抑制された。なお、PGsの収縮は無酸素状態、ジニトロフェノール、Ca(-)Krebs液において抑制されたが、脱分極筋においてはPGF2αの収縮が認められ、Mg(-)Krebs液においてはPGE1, E2, E2αの収縮が増強する傾向が示された。
II-1	-	5-HTに依る胎児致死作用の機序とその拮抗剤の影響について	寺木 良巳	日本産科婦人科学会雑誌. 20 (1968) 1639-1645	セロトニン(5-HT)による胎児致死作用の機序とその拮抗剤(lysergic acid diethylamide(LSD), methysergid)の影響について検討した。妊娠マウスに5-HTを皮下投与したところ、子宮内死亡率は86.2%であったが、LSD, methysergidでそれぞれ前処置を行った場合の胎児死亡率は20.2%, 11.9%と著しく胎児死亡率が減少した。また、5-HT投与による死亡胎児胎盤の組織所見では著大な出血が認められた。また、ラット生体子宮間膜血管に対して、5-HTでは明らかな血管収縮作用は認められなかった。よって、胎盤における5-HTのセロトニンの拮抗作用が認められた。
II-2	-	Homochloeryclineの5-HTに対する拮抗について	寺木 良巳, 北川 行夫	産婦人科産科. 23(1969) 817-822	セロトニン(5-HT)の拮抗物質であるホモクロリシクリン(HC)の影響を検討した。胎盤における5-HT拮抗については、5-HT 15mg/kg単独投与時の胎児生存率の13.8%に対し、HC 0.5mg/mouse前処置後に同様5-HTを用いた場合は75.9%であり、HCによる拮抗が認められた。また、ラット摘出子宮において、5-HT及びブラジキニンによる子宮収縮がHCにより抑制されることが認められた。
II-3	PGF2α	Prostaglandin F2α卵膜外注入による初期・中期妊娠中絶の実際とPGs中絶法に対する考察	寺木 良巳, 前村 実満, 川原 卓, 産 秀晃	産婦人科の世界. 26(1974) 677-684	プロスタグランジン(PG)F2αの卵膜外注入による中絶について調べるため、妊娠第6週から20週までの人工妊娠中絶または胎死奇胎、子宮内胎児死亡例等38例において検討した。その結果、全例で子宮収縮や出血がみられ、妊娠初期では内容物の不完全排出が多く、中期では完全排出がみられた。副作用としては、痙攣様子宮収縮のための疼痛が最も多く認められたが、重大な合併症はなかった。また、PGF2αの子宮筋に対する感受性についてラットを用いて検討した。その結果、非妊ラット摘出子宮において強直様の収縮がみられ、子宮膜血管への静注により血行停止、局所滴下により血流減少がみられた。
II-4	PGF2α	Influence of Prostaglandins and Serotonin on the Fetus and Uterus and Effects of Those Antagonists	Teraki Yoshimi(Dep artment of Pharmacolog y I, Showa University School of Medicine)	新薬と臨牀(0559-8672). 62 (2013) 169-176	セロトニン(5-HT)、5-HT拮抗剤(lysergic acid diethylamide(LSD), methysergid, ホモクロリシクリン)、プロスタグランジン(PG)F2αが胎児、子宮に及ぼす影響について検討した。その結果、妊娠マウスにおいて、拮抗剤前投与により5-HT投与による胎児生存率の減少が認められ、妊娠ラットにおいて、5-HT単独投与により死亡胎児の胎盤における著大な出血が認められ、PGF2α単独投与により用量依存的に胎児死亡率が増加した。また、妊娠初期の患者へのPGF2α投与により、子宮内容物の排出が認められた。子宮と胎盤の組織病理学的知見については、妊娠ラットにおいて、PGF2α投与により胎盤血管、死亡胎児胎盤での出血が、セロトニン投与により死亡胎児での胎盤における出血及び出血が認められた。一方、ラットから摘出した子宮筋において、5-HT誘発性子宮収縮が拮抗剤により抑制された。
II-5	PGF2α	胎児死亡と子宮収縮剤(PG)及びserotonin-胎盤は胎児肺-	不明	不明(未刊との記載あり)	セロトニン(5-HT)とプロスタグランジン(PG)F2αが妊娠マウスやラットの胎盤、胎児に対して及ぼす影響を検討した。妊娠マウスの胎盤ではlysergic acid diethylamide, methysergidにより5-HT作用が拮抗された。妊娠ラットにおいて、5-HT及びPGF2αによる胎児致死作用が認められた。また、妊娠ラットへのPGF2α皮下投与により生存胎児では子宮粘膜における小出血が、死亡胎児では胎盤での出血が認められ、5-HT皮下投与により死亡胎児の胎盤における出血及び出血が認められた。

III-1	PGF2α	Prostaglandinsの子宮胎盤循環におよぼす影響	寺木 良巳	26回日産婦総会 昭和49年, 1974年	PGE1, PGE2, PGF2αの子宮胎盤循環への影響について、ラット(妊娠、非妊娠)、ウサギ、娩出ト胎盤を用いて検討したところ、ラット子宮間膜ではPGF2α静注により血管収縮を認めた。また、ラットにPGF2α50μg/kgを静注したところ、血圧は非妊時に比し著しく上昇した。
III-2	オキシトシン PGF2α PGE2	Prostaglandinsおよび各種血管作動物質の脳室内、動・静脈内注射による血圧、呼吸、血流への影響	寺木 良巳(日 本歯科大学 新潟歯学部 歯第2口腔 解剖), 前村 実満	歯学(0029-8484)76巻6号 Page1246-1257(1989.02)	オキシトシン、PGF2α、PGE2が投与経路や動物種差により呼吸、血圧、血流等にかかる影響を及ぼすかを検討した結果、家兎ではPGF2α5μg/kg静注により血圧下降が見られ、オキシトシンは15μg/kg静注により血圧に変化は認められなかった。ラットにおいては、血圧はPGE2の0.01, 0.1, 1, 100 μg/kg静注により下降し10μg/kg静注では45mmHgの下降がみられた。PGF2αは0.1μg/kg静注で血圧に変化無く、1μg/kg静注でわずかに下降した後25mmHg上昇し、10μg/kg静注で17mmHg下降した後上昇し、1000μg/kg静注では90mmHg下降しその後は元の血圧以下に維持された。オキシトシンは25μg/kg静注により血圧に変化無く、250, 500μg/kg静注により血圧上昇を認めた。ラットの側脳室内にPGF2α0.1μg/kgを投与した結果、血圧の上昇がみられた。
III-3	PGF2α	ラットにおいて、プロスタグランジン、セロトニン、ポリペプチドが子宮胎盤循環と子宮収縮に与える影響 オータコイドと妊娠(II)(Effects of Prostaglandins, Serotonin and Polypeptides on Uteroplacental Circulation and Uterine Contraction in Rats: Autocoids and Pregnancy(II))(英語)	Teraki Yoshimi(Dep artment of Pharmacolog y I, Showa University School of Medicine)	新薬と臨牀(0559-8672). 62(2013)902-916	PGE2, PGF2α, オキシトシンが、血圧に与える影響を、妊娠後期ラット(PR)と非妊娠ラット(NP)を用いて検討した。その結果、PRへのPGE2 50μg/kg静注により血圧が低下したが、投与5分後には2倍の血圧値に急激に上昇し、20分間持続した。また、PRへのPGF2α 50μg/kg静注では、投与2分後に1.69倍の血圧値に上昇し、その後1.48倍の血圧値が20分間持続し、PRへのオキシトシン100μg/kg静注では、投与7-8分後にわずかに血圧が低下した。
III-4	PGF2α	ラットにおいて、プロスタグランジン、セロトニン、ポリペプチドが腸間膜、子宮間膜の微小循環に与える影響 オータコイドと妊娠(III)(Effects of Prostaglandins, Serotonin and Polypeptides on the Mesenteric and Mesometrial Microcirculation in Rats: Autocoids and Pregnancy(III))(英語)	Teraki Yoshimi(Dep artment of Pharmacolog y I, Showa University School of Medicine)	新薬と臨牀(0559-8672). 62(2013)918-929	腸間膜と子宮間膜の微小循環に対するPG等の効果について、ウィスター系ラットを用いてin vivoで検討した。PGF2αについては、腸間膜血管及び子宮間膜血管に10μg静注したところ、顕微鏡下で血管収縮と血流の停滞が観察された。また、100μg/kg静注したところ血圧が上昇した。100μgを投与した個体では、皮膚と子宮の血流が減少し、微小循環の血流減少に伴って腸間膜と子宮間膜の血管が収縮した。PGE1については、子宮間膜血管に10μg静注したところ、血管拡張、血流の増加を認めた。また、0.1μgを脳室内に投与したところ、皮膚血流が増加し血圧が持続的に上昇した。
IV-1	-	妊娠とセロトニン(特に妊娠中毒との関連について)(抄)	寺木 良巳	日本産科婦人科学会雑誌. 24(1972)779-780	妊娠末期にセロトニン(5-HT)が胎盤機能に及ぼす影響について検討した。妊娠マウスへの5-HTによる子宮内胎児致死率は86.2%であったが、拮抗剤であるlysergic acid diethylamide(LSD), methysergidで前処置すると20.2%, 11.9%に減少した。満期分娩後のヒト胎盤において、5-HTによる著大な灌流液量減少を認め、これはMethysergidにより抑制された。また、ラットにおける5-HTの体内分布は肺、心、肝、腎等において高かったが、胎盤へは僅かであった。また、正常及び異常妊娠時の胎盤5-HT値は、正常分娩時の12.0にに対し、妊娠中毒症では28.3、死産では34.8であることが示された。

IV-2	PGF2 $\alpha$ PGE2	Experimental approaches to the placental dysfunction caused by serotonin and prostaglandins(abstract) 実験的妊娠中毒症の研究	Yoshimi Teraki, Hdeaki Nagumo	不明	セロトニン(5-HT)及びプロスタグランジン(PG)による胎盤機能障害について検討した。マウスにおいて、5-HTによる子宮内胎児死亡率がLSD25, methysergideにより抑制された。ラットにおいて、子宮腹膜血管へのPGF2 $\alpha$ 局所滴下により血流のうっ滞が、PGF2 $\alpha$ 静注により血管収縮、血流のうっ滞が、セロトニン静注により血管拡張、血流のうっ滞が認められた。また、非妊娠ラットにおいて、子宮血流及び胎盤血流がセロトニン静注により低下し、PGF2 $\alpha$ 静注により一過性の減少後に上昇した。また、ヒト胎盤血管への影響を検討したところ、PGE2、PGF2 $\alpha$ 、5-HTによる臍動脈及び絨毛膜板血管の収縮が誘発された。一方、ウサギにおいて、PGF2 $\alpha$ 静注によるPO $_2$ 上昇及びPCO $_2$ 減少が認められ、骨盤動脈の血管造影により、5-HT投与による臍動脈の収縮、及びPGF2 $\alpha$ 投与による僅かな収縮が示された。また、5-HTと14-C 5-HTの体内分布及び胎盤通過を調べたところ、様々な臓器への取込が認められたが、胎盤への取込は非常に僅かであった。			
V-1	PGF2 $\alpha$	分娩時の胎盤血管におよぼすserotoninおよび関連物質の影響	寺木 良巳	日本産科婦人科学会雑誌, 24(1972)207-214	Serotoninおよび関連物質の胎盤血管に対する影響を検討するため、満期分娩した新鮮なヒト胎盤を用い胎盤灌流実験を行った。その結果、serotonin 1~10 $\mu$ gの単管注により灌流流量は著明に減少した。またこれらの作用はserotoninの拮抗剤であるLSD-25, Methysergide前処置及び抗bradykinin剤であるhomochlorcyclizineによって抑制された。さらに絨毛膜板血管や臍帯血管の収縮に対するserotoninの影響について検討したところ、高濃度のserotoninを投与しても反応は認められなかった。			
V-2	PGF2 $\alpha$	Prostaglandinsのヒト胎盤血管におよぼす影響	寺木 良巳, 坂本 洋	医学と生物学, 90(1975)275-280	Prostaglandins(PGA1, A2, E1, E2, F1 $\alpha$ , F2 $\alpha$ )や各種血管作用物質及び拮抗剤の抽出ヒト胎盤血管に及ぼす影響について満期分娩の新鮮なヒト胎盤を用いて検討したところ、PGEIを除く各種PGsは他の血管作用物質であるserotonin, acetylcholine, octapressin, vasopressin, noradrenalineと共に血管収縮作用を示し、bradykinin, octapressin, oxytocinでは軽度の血管収縮作用を示した。PGsのうち、PGEIの作用は濃度に応じて作用が異なり、低濃度で弛緩と高濃度で収縮の両反応が認められた。なお未熟胎盤血管は成熟胎盤血管と比較して薬物に対する感受性が低いことも示された。またPGF2 $\alpha$ の作用はPGEIにより拮抗された。さらに様々な薬物を用いてPGsや他の血管作用物質の作用様式の検討がなされている。			
V-3	PGF2 $\alpha$	Prostaglandinのヒト胎盤灌流に及ぼす影響	寺木 良巳	医学と生物学, 90(1975)185-188	胎盤の血液循環に及ぼすProstaglandins(PGA1, A2, E1, E2, F1 $\alpha$ , F2 $\alpha$ )やserotonin, その他の血管作用物質の影響について検討するため、単離した胎盤血管を用いた実験及び胎盤灌流実験を行った。単離した胎盤血管を用いた実験においてPGEIを除く各種PGsやserotonin, vasopressin, noradrenalineは血管収縮作用を示し、oxytocin, octapressin, bradykininでは軽度の血管収縮作用を示した。なおserotoninの作用は拮抗薬のmethysergideにより拮抗された。PGEIは濃度により作用が異なり、低濃度では弛緩、高濃度で収縮の両反応が認められた。また未熟胎盤血管は成熟胎盤血管と比較して薬物に対する感受性が低かった。胎盤灌流実験ではhistamine, bradykinin, adrenaline, PGF2 $\alpha$ , serotonin処置により灌流流量の減少が認められた。Serotoninの作用は拮抗薬LSD-25やmethysergide及びhemochlorcyclizineにより拮抗された。PGF2 $\alpha$ の作用はPGEIにより僅かに抑制された。これらのオートコイドのうちPGF2 $\alpha$ やserotoninは強力な血管収縮作用を発揮した。			
V-4	PGF2 $\alpha$	Effects of Prostaglandins and Serotonin on Placental Blood Vessels and Effects of Antagonists	Yoshimi Teraki	不明(新薬と臨床2013年7月掲載予定との記載あり)	胎盤の血液循環に及ぼすProstaglandins(PGA1, A2, E1, E2, F1 $\alpha$ , F2 $\alpha$ )やserotonin, その他の血管作用物質の影響について検討するため、単離した胎盤血管を用いた実験及び胎盤灌流実験を行った。単離した胎盤血管を用いた実験においてPGEIを除く各種PGsやserotonin, vasopressin, noradrenalineは血管収縮作用を示し、oxytocin, octapressin, bradykininでは軽度の血管収縮作用を示した。なおserotoninの作用は拮抗薬のmethysergideにより拮抗された。PGEIは濃度により作用が異なり、低濃度では弛緩、高濃度で収縮の両反応が認められた。また未熟胎盤血管は成熟胎盤血管と比較して薬物に対する感受性が低かった。胎盤灌流実験ではhistamine, bradykinin, adrenaline, PGF2 $\alpha$ , serotonin処置により灌流流量の減少が認められた。Serotoninの作用は拮抗薬LSD-25やmethysergide及びhemochlorcyclizineにより拮抗された。PGF2 $\alpha$ の作用はPGEIにより僅かに抑制された。これらのオートコイドのうちPGF2 $\alpha$ やserotoninは強力な血管収縮作用を発揮した。			
VI-1					ラットに <sup>14</sup> C-Serotoninおよび <sup>14</sup> C-Histamineの臓器分布と胎盤通過性について(全身オートグラフィによる検討)	寺木 良巳, 北川 行夫	応用薬理, 8(1974)191-198	妊娠17-20日にあるラットにおける14C-serotoninおよび14C-histamineの臓器分布及び胎盤通過性について全身オートグラフィを用いて検討したところ、両者の全身分布には相違が認められ、14Cserotoninでは心、肺、腎、腸管に高濃度、肝、腸管に中程度のラジオ活性を示すが、14C-histamineではこれらの臓器に加え、膀胱への蓄積、唾液腺の分布が認められた。胎盤通過性についても両者で相違が認められ、14C-histamineは容易に胎盤に取り込まれ、胎仔への移行が認められたが、14C-serotoninでは胎盤への取り込みは緩徐であり、胎仔への移行は識別不能であった。またserotonin拮抗薬methysergide前処置により14C-serotoninの胎盤への取り込みは増加した。
VI-2	PGF2 $\alpha$				Tissue distribution and fetal uptake of <sup>3</sup> H-Prostaglandin F2 $\alpha$ in rats	Yoshimi Teraki	応用薬理, 18(1979)125-136	3H-PGF2 $\alpha$ を用いて妊娠後期のラットにおけるPGF2 $\alpha$ の組織分布及び胎盤通過性を検討したところ、低容量の3H-PGF2 $\alpha$ 投与では子宮、胎盤、胎仔への取り込みが高いが、高濃度の3H-PGF2 $\alpha$ 投与ではむしろ子宮、胎盤、胎児への取り込みは著しく減少した。また胎盤や胎仔への3H-PGF2 $\alpha$ の取り込みは妊娠期間の経過に伴って増加した。
VI-3	PGF2 $\alpha$				A study on Distribution in Organs and Transplacental Passage Using Radiolabeled Autacoids ( <sup>14</sup> C-5-HT and <sup>3</sup> H-PGF2 $\alpha$ )	Yoshimi Teraki	不明	低濃度のserotonin投与では子宮、胎盤、胎仔へ容易に取り込まれた。高濃度のserotonin投与では低濃度のserotonin投与と比較して子宮、胎盤への取り込み及び胎盤通過性が減少したが、serotonin拮抗薬の併用によりこれらの事象は改善した。3H-PGF2 $\alpha$ においても同様に低濃度処置では、高濃度処置時と比較して子宮、胎盤への取り込み及び胎盤通過性は高かった。
VI-4	PGF2 $\alpha$				胎児死亡と子宮収縮剤(PG)及び妊娠中毒症とセロトニン(IV)臓器分布と胎盤通過性、アイトーブによる検討	寺木 良巳	不明(未刊との記載あり)	妊娠ラットを用い、妊娠中期にトリチウムで標識したPGF2 $\alpha$ を投与し、子宮、胎盤、胎児への移行状態を検討した結果、3H-PGF2 $\alpha$ 静脈内投与5分後に子宮、胎盤への取り込みが見られ、胎児にも5分後に到達している。この取り込みは濃度により差が見られ、特にPGF2 $\alpha$ の高濃度300 $\mu$ g/kg v. では、心臓、肺、肝臓、腎臓への取り込みが、低濃度のPGF2 $\alpha$ 20 $\mu$ g/kg v. に比べて少なく、血流の影響が大きいと思われる。同じく子宮、胎盤への取り込みも低濃度のほうが高く、特に胎盤への取り込みは、高濃度の2.64 $\mu$ g/kgに對し、低濃度では36.8 $\mu$ g/kgと数十倍も高かった。妊娠19日目のラットに3H-PGF2 $\alpha$ 静脈内注射を投与すると、投与直後から各臓器への移行があり、子宮、胎盤への取り込みも見られ、特に胎盤への移行は容易であった。胎児への標識物質の移行が投与15分後から観察された。

IV-2	PGF2 $\alpha$ PGE2	Experimental approaches to the placental dysfunction caused by serotonin and prostaglandins(abstract) 実験的妊娠中毒症の研究	Yoshimi Teraki, Hdeaki Nagumo	不明	セロトニン(5-HT)及びプロスタグランジン(PG)による胎盤機能障害について検討した。マウスにおいて、5-HTによる子宮内胎児死亡率がLSD25, methysergideにより抑制された。ラットにおいて、子宮腹膜血管へのPGF2 $\alpha$ 局所滴下により血流のうっ滞が、PGF2 $\alpha$ 静注により血管収縮、血流のうっ滞が、セロトニン静注により血管拡張、血流のうっ滞が認められた。また、非妊娠ラットにおいて、子宮血流及び胎盤血流がセロトニン静注により低下し、PGF2 $\alpha$ 静注により一過性の減少後に上昇した。また、ヒト胎盤血管への影響を検討したところ、PGE2、PGF2 $\alpha$ 、5-HTによる臍動脈及び絨毛膜板血管の収縮が誘発された。一方、ウサギにおいて、PGF2 $\alpha$ 静注によるPO $_2$ 上昇及びPCO $_2$ 減少が認められ、骨盤動脈の血管造影により、5-HT投与による臍動脈の収縮、及びPGF2 $\alpha$ 投与による僅かな収縮が示された。また、5-HTと14-C 5-HTの体内分布及び胎盤通過を調べたところ、様々な臓器への取込が認められたが、胎盤への取込は非常に僅かであった。			
V-1	PGF2 $\alpha$	分娩時の胎盤血管におよぼすserotoninおよび関連物質の影響	寺木 良巳	日本産科婦人科学会雑誌, 24(1972)207-214	Serotoninおよび関連物質の胎盤血管に対する影響を検討するため、満期分娩した新鮮なヒト胎盤を用い胎盤灌流実験を行った。その結果、serotonin 1~10 $\mu$ gの単管注により灌流流量は著明に減少した。またこれらの作用はserotoninの拮抗剤であるLSD-25, Methysergide前処置及び抗bradykinin剤であるhomochlorcyclizineによって抑制された。さらに絨毛膜板血管や臍帯血管の収縮に対するserotoninの影響について検討したところ、高濃度のserotoninを投与しても反応は認められなかった。			
V-2	PGF2 $\alpha$	Prostaglandinsのヒト胎盤血管におよぼす影響	寺木 良巳, 坂本 洋	医学と生物学, 90(1975)275-280	Prostaglandins(PGA1, A2, E1, E2, F1 $\alpha$ , F2 $\alpha$ )や各種血管作用物質及び拮抗剤の抽出ヒト胎盤血管に及ぼす影響について満期分娩の新鮮なヒト胎盤を用いて検討したところ、PGEIを除く各種PGsは他の血管作用物質であるserotonin, acetylcholine, octapressin, vasopressin, noradrenalineと共に血管収縮作用を示し、bradykinin, octapressin, oxytocinでは軽度の血管収縮作用を示した。PGsのうち、PGEIの作用は濃度に応じて作用が異なり、低濃度で弛緩と高濃度で収縮の両反応が認められた。なお未熟胎盤血管は成熟胎盤血管と比較して薬物に対する感受性が低いことも示された。またPGF2 $\alpha$ の作用はPGEIにより拮抗された。さらに様々な薬物を用いてPGsや他の血管作用物質の作用様式の検討がなされている。			
V-3	PGF2 $\alpha$	Prostaglandinのヒト胎盤灌流に及ぼす影響	寺木 良巳	医学と生物学, 90(1975)185-188	胎盤の血液循環に及ぼすProstaglandins(PGA1, A2, E1, E2, F1 $\alpha$ , F2 $\alpha$ )やserotonin, その他の血管作用物質の影響について検討するため、単離した胎盤血管を用いた実験及び胎盤灌流実験を行った。単離した胎盤血管を用いた実験においてPGEIを除く各種PGsやserotonin, vasopressin, noradrenalineは血管収縮作用を示し、oxytocin, octapressin, bradykininでは軽度の血管収縮作用を示した。なおserotoninの作用は拮抗薬のmethysergideにより拮抗された。PGEIは濃度により作用が異なり、低濃度では弛緩、高濃度で収縮の両反応が認められた。また未熟胎盤血管は成熟胎盤血管と比較して薬物に対する感受性が低かった。胎盤灌流実験ではhistamine, bradykinin, adrenaline, PGF2 $\alpha$ , serotonin処置により灌流流量の減少が認められた。Serotoninの作用は拮抗薬LSD-25やmethysergide及びhemochlorcyclizineにより拮抗された。PGF2 $\alpha$ の作用はPGEIにより僅かに抑制された。これらのオートコイドのうちPGF2 $\alpha$ やserotoninは強力な血管収縮作用を発揮した。			
V-4	PGF2 $\alpha$	Effects of Prostaglandins and Serotonin on Placental Blood Vessels and Effects of Antagonists	Yoshimi Teraki	不明(新薬と臨床2013年7月掲載予定との記載あり)	胎盤の血液循環に及ぼすProstaglandins(PGA1, A2, E1, E2, F1 $\alpha$ , F2 $\alpha$ )やserotonin, その他の血管作用物質の影響について検討するため、単離した胎盤血管を用いた実験及び胎盤灌流実験を行った。単離した胎盤血管を用いた実験においてPGEIを除く各種PGsやserotonin, vasopressin, noradrenalineは血管収縮作用を示し、oxytocin, octapressin, bradykininでは軽度の血管収縮作用を示した。なおserotoninの作用は拮抗薬のmethysergideにより拮抗された。PGEIは濃度により作用が異なり、低濃度では弛緩、高濃度で収縮の両反応が認められた。また未熟胎盤血管は成熟胎盤血管と比較して薬物に対する感受性が低かった。胎盤灌流実験ではhistamine, bradykinin, adrenaline, PGF2 $\alpha$ , serotonin処置により灌流流量の減少が認められた。Serotoninの作用は拮抗薬LSD-25やmethysergide及びhemochlorcyclizineにより拮抗された。PGF2 $\alpha$ の作用はPGEIにより僅かに抑制された。これらのオートコイドのうちPGF2 $\alpha$ やserotoninは強力な血管収縮作用を発揮した。			
VI-1					ラットに <sup>14</sup> C-Serotoninおよび <sup>14</sup> C-Histamineの臓器分布と胎盤通過性について(全身オートグラフィによる検討)	寺木 良巳, 北川 行夫	応用薬理, 8(1974)191-198	妊娠17-20日にあるラットにおける14C-serotoninおよび14C-histamineの臓器分布及び胎盤通過性について全身オートグラフィを用いて検討したところ、両者の全身分布には相違が認められ、14Cserotoninでは心、肺、腎、腸管に高濃度、肝、腸管に中程度のラジオ活性を示すが、14C-histamineではこれらの臓器に加え、膀胱への蓄積、唾液腺の分布が認められた。胎盤通過性についても両者で相違が認められ、14C-histamineは容易に胎盤に取り込まれ、胎仔への移行が認められたが、14C-serotoninでは胎盤への取り込みは緩徐であり、胎仔への移行は識別不能であった。またserotonin拮抗薬methysergide前処置により14C-serotoninの胎盤への取り込みは増加した。
VI-2	PGF2 $\alpha$				Tissue distribution and fetal uptake of <sup>3</sup> H-Prostaglandin F2 $\alpha$ in rats	Yoshimi Teraki	応用薬理, 18(1979)125-136	3H-PGF2 $\alpha$ を用いて妊娠後期のラットにおけるPGF2 $\alpha$ の組織分布及び胎盤通過性を検討したところ、低容量の3H-PGF2 $\alpha$ 投与では子宮、胎盤、胎仔への取り込みが高いが、高濃度の3H-PGF2 $\alpha$ 投与ではむしろ子宮、胎盤、胎児への取り込みは著しく減少した。また胎盤や胎仔への3H-PGF2 $\alpha$ の取り込みは妊娠期間の経過に伴って増加した。
VI-3	PGF2 $\alpha$				A study on Distribution in Organs and Transplacental Passage Using Radiolabeled Autacoids ( <sup>14</sup> C-5-HT and <sup>3</sup> H-PGF2 $\alpha$ )	Yoshimi Teraki	不明	低濃度のserotonin投与では子宮、胎盤、胎仔へ容易に取り込まれた。高濃度のserotonin投与では低濃度のserotonin投与と比較して子宮、胎盤への取り込み及び胎盤通過性が減少したが、serotonin拮抗薬の併用によりこれらの事象は改善した。3H-PGF2 $\alpha$ においても同様に低濃度処置では、高濃度処置時と比較して子宮、胎盤への取り込み及び胎盤通過性は高かった。
VI-4	PGF2 $\alpha$				胎児死亡と子宮収縮剤(PG)及び妊娠中毒症とセロトニン(IV)臓器分布と胎盤通過性、アイトーブによる検討	寺木 良巳	不明(未刊との記載あり)	妊娠ラットを用い、妊娠中期にトリチウムで標識したPGF2 $\alpha$ を投与し、子宮、胎盤、胎児への移行状態を検討した結果、3H-PGF2 $\alpha$ 静脈内投与5分後に子宮、胎盤への取り込みが見られ、胎児にも5分後に到達している。この取り込みは濃度により差が見られ、特にPGF2 $\alpha$ の高濃度300 $\mu$ g/kg v. では、心臓、肺、肝臓、腎臓への取り込みが、低濃度のPGF2 $\alpha$ 20 $\mu$ g/kg v. に比べて少なく、血流の影響が大きいと思われる。同じく子宮、胎盤への取り込みも低濃度のほうが高く、特に胎盤への取り込みは、高濃度の2.64 $\mu$ g/kgに對し、低濃度では36.8 $\mu$ g/kgと数十倍も高かった。妊娠19日目のラットに3H-PGF2 $\alpha$ 静脈内注射を投与すると、投与直後から各臓器への移行があり、子宮、胎盤への取り込みも見られ、特に胎盤への移行は容易であった。胎児への標識物質の移行が投与15分後から観察された。

# 参考資料

VII-1	-	Serotonin 及び関連化合物の鶏胎仔毒性ならびに奇形発生について	北川 行夫	昭和医学会雑誌. 33(1973)40-54	セロトニンを孵卵4日目の卵黄嚢内に注入し、鶏胎仔発育に及ぼす影響を検討した結果、セロトニンの毒性は濃度依存的な傾向を示し、薬物の卵黄嚢内投与後10日間のLD50は0.45mg/eggであった。催奇形性は0.09mg以上のセロトニン投与群において数種認められ、セロトニン投与群96例中78例で外形、内臓、骨格の奇形が認められた。また、14C-セロトニンを投与し得られたオートラジオグラムからは、セロトニンが卵黄嚢、尿嚢、卵殻、胃、腸、腎、目などに分布することが明かとなった。
VII-2	オキシトシン PGF2α PGE2	ProstaglandinならびにOxytocinの鶏胎仔に及ぼす影響について	寺木 良巳、 南雲 今朝雄	聖マリアナ医大誌. 3(1975)26-33	PGF2α、PGE2、オキシトシンを孵卵3日目の卵黄嚢内に注入し、死亡率又は催奇形性について検討した結果、蒸水対照群の死亡率28%に対し、PGF2αは10μg/卵投与群では蒸水対象群と差はないが、50μg/卵から100μg/卵と投与することにより死亡率が42%、59%とそれぞれ増加し、PGE2においても100μg/卵投与群において58%と高い死亡率が見られた。オキシトシンは0.5IU/卵は蒸水対照群と大きな差はみられなかった。奇形の頻度や種類は、PGF2α群で、足の強度彎曲、脊椎の変形等が数例認められた。
VII-3	-	meaning of intra air sac administration of drugs in the process of chickembryo growth. Experiment by means of R1	-	聖マリアナ医大誌 6(1978)49-56	鶏卵気嚢内への薬物投与の意義を検討するため、色素(カルミン、フェノールフタレイン)及び放射性化合物(トリチウムで標識したヒスタミン及びセロトニン)を中期段階の孵化の気嚢へ投与した。その結果、カルミンの卵殻への拡散、フェノールフタレインの尿膜腔液及び羊膜腔液への移行がみられた。放射性化合物については、いずれも投与30分後に尿膜腔液または羊膜腔液への移行がピークに達したが、羊膜腔液への移行は尿膜腔液よりも低く、ヒスタミンよりもセロトニンの方が移行速度が速く、放射性活性が高かった。また、ニコチンを気嚢内、卵白内、卵黄内いずれに投与しても、ニコチンによる水腫の発生に差はなかった。
VII-4	-	Morphogenetic Study on Embryonal Deformity and Polyembryony Induced in Chicken	Yoshigoro Ono, Waka Onodera, Tsugumichi Chiba, Nobuhito	The St. Marianna Medical Journal. 6(1978)539-545	形態発生の現象と因果関係を明らかにするため、ラットの膀胱を誘導元として用い、早期に鶏胚下に挿入した結果、異常胚子ならびに多胚子発生を誘因することが明らかとなった。胚盤下に挿入する誘導元の種類や挿入部位によって重複奇形、双胚子、多胚子発生傾向等は今後の検討が必要である。
VII-5	-	Respiration of the developing chick embryo in nicotine treated hen egg	Yoshimi Teraki	The St. Marianna Medical Journal. 7(1979)325-334	ニコチン投与による鶏胚の発育に与える影響を検討するため、有精鶏卵にニコチン0.1、1.0、3.0mg/卵を卵白内に注入し孵卵し、孵卵後尿膜早静脈の血液量、血液ガス分析、鶏胎仔の体重、身長、孵卵能力等の観察を行った結果、ニコチン投与群は鶏胚血液が対照群より低値を示し、血液ガスの不均衡が見られた。また、ニコチン投与群は対照群と比し、鶏胎仔の体重、身長が低く、ニコチンの用量依存的に孵卵が抑制された。ニコチン投与3.0mg/卵投与群では孵卵は全例阻止された。
VII-6	-	Protain and Nitrogen Metabolism in Blood and Allantoic and Aminoic Fluids of Chick Embryos in Nicotine-Injected Hen Eggs	Yoshimi Teraki	The St. Marianna Medical Journal. 8(1980)1-14	ニコチン投与による鶏胚の水症の発症、発育遅延の成因を明らかにするため、有精鶏卵にニコチン3.0mg/卵を卵白内に注入し孵卵し、孵卵後の外的奇形等の観察、尿のう水、羊水量の測定を行った結果、ニコチン投与群は対照群に比し発育遅延、尿のう水の減少、水症の発現、高い死亡率が認められた。また、ニコチン投与群は対照群と比し、尿膜静脈血中の血清蛋白質の低下が見られた。
VII-7	オキシトシン	脳下垂体後葉ホルモンの鶏胎仔に及ぼす影響について	河村 潤之輔	昭和医学会雑誌. 22(1962)18-28	食用獣の脳下垂体後葉から抽出分離したアトニン、アトニン-O、また合成オキシトシンであるシントシノンを用いて、鶏胎仔に及ぼす影響を検討するため、有精鶏卵0.5単位/卵、1単位/卵を卵白内に注入し孵卵し、孵卵後の死亡率、鶏胎仔体重、尿のう水量、羊水量の測定を行った結果、死亡率と平均体重、尿のう水量、羊水量は蒸留水対照群と有意な差を認めなかった。孵卵9日目の鶏胎仔心臓の組織学的所見からオキシトシン投与群全例で心筋層内の浮腫が見られたが、孵卵12日目、15日目、18日目では浮腫は見られず、その他の奇形等の所見も見られなかった。

①	海外添付文書原本	p.1
②	国内外ガイドライン	p.104
③	調査結果報告書（前回専門協議）	p.132
④	現行添付文書	p.148

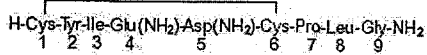


1

**OXYTOCIN - oxytocin injection**  
Baxter Healthcare Corporation

**DESCRIPTION**

Each mL of Oxytocin Injection sterile solution contains an oxytocic activity equivalent to 10 USP Posterior Pituitary Units, Chlorbutanol (a chloroform derivative), 0.5%, as a preservative, and acetic acid to adjust pH (3.0 to 5.0). Oxytocin is intended for IM or IV use. Oxytocin is a synthetic polypeptide; it occurs as a white powder and is soluble in water. It may be designated chemically as:



**Oxytocin**

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

The pharmacologic and clinical properties of oxytocin are identical with those of naturally occurring oxytocin principle of the posterior lobe of pituitary. Oxytocin exerts a selective action on the smooth musculature of the uterus, particularly toward the end of pregnancy, during labor, and immediately following delivery. Oxytocin stimulates rhythmic contractions of the uterus, increases the frequency of existing contractions, and raises the tone of the uterine musculature.

When given in appropriate doses during pregnancy, oxytocin is capable of eliciting graded increases in uterine motility from a moderate increase in the rate and force of spontaneous motor activity to sustained tinitic contraction. The sensitivity of the uterus to oxytocic activity increases progressively throughout pregnancy until term when it is maximal.

Oxytocin is distributed throughout the extracellular fluid. Small amounts of this drug probably reach the fetal circulation. Oxytocin has a plasma half-life of about 3 to 5 minutes. Following parenteral administration, uterine response occurs within 3 to 5 minutes and persists for 2 to 3 hours. Its rapid removal from plasma is accomplished largely by the kidney and the liver. Only small amounts of oxytocin are excreted in the urine unchanged.

**INDICATIONS AND USAGE**

**IMPORTANT NOTICE**

Oxytocin is indicated for the medical rather than the elective induction of labor. Available data and information are inadequate to define the benefits-to-risks considerations in the use of the drug product for elective induction. Elective induction of labor is defined as the initiation of labor for convenience in an individual with a term pregnancy who is free of medical indications.

**Antepartum**

Oxytocin is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable for reasons of fetal or maternal concern, in order to achieve early vaginal delivery. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, preeclampsia at or near term, when delivery is in the best interests of mother and fetus or when membranes are prematurely ruptured and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) as adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

**Postpartum**

Oxytocin is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

**CONTRAINDICATIONS**

Oxytocin is contraindicated in any of the following conditions:

- significant cephalopelvic disproportion;
- unfavorable fetal positions or presentations which are undeliverable without conversion prior to delivery, e.g., transverse lies;
- in obstetrical emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention;
- in cases of fetal distress where delivery is not imminent;
- hypertonic uterine patterns;
- hypersensitivity to the drug.

Prolonged use in uterine inertia or severe toxemia is contraindicated.

Oxytocin should not be used in cases where vaginal delivery is not indicated, such as cord presentation or prolapse, total placenta previa, and vasa previa.

**WARNINGS**

Oxytocin, when given for induction or stimulation of labor, must be administered only by intravenous infusion (drip method) and with adequate medical supervision in a hospital.

**PRECAUTIONS**

**General**

1. All patients receiving intravenous infusions of oxytocin must be under continuous observation by trained personnel with a thorough knowledge of the drug and are qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available.
2. When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions similar to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin.
3. Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, previous major surgery on the cervix or uterus, including cesarean section, overdistention of the uterus, grand multiparity, or invasive cervical carcinoma. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions listed above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgment of the physician. The decision can only be made by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against the rare occurrence of hypertonicity or tetanic spasm with this drug.
4. Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus and fetal death, and permanent CNS or brain damage of the infant due to various causes have been reported to be associated with the use of parenteral oxytocin drugs for induction of labor or augmentation of labor in the first and second stages of labor.
5. Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.
6. Oxytocin should be considered for use only in patients who have been carefully selected. Pelvic adequacy must be considered and maternal and fetal conditions thoroughly evaluated before use of the drug.

**Drug Interactions**

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given three to four hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal-block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

**Pregnancy**

**Pregnancy Category C.**

There are no known indications for use of oxytocin in the first and second trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

**Nonteratogenic Effects**

See "ADVERSE REACTIONS" in the fetus or infant.

**Labor and Delivery**

See "INDICATIONS AND USAGE"

### Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when oxytocin is administered to a nursing woman.

### ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions have been reported in the mother:

- Anaphylactic reaction
  
- Nausea
  
- Postpartum hemorrhage
  
- Vomiting
  
- Cardiac arrhythmia
  
- Premature ventricular contractions
  
- Fatal afibrinogenemia
  
- Pelvic hematoma

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction, or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug.

Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period.

Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or infant:

(Due to induced uterine motility)

- Bradycardia
  
  - Premature ventricular contractions and other arrhythmias
  
  - Permanent CNS or brain damage
  
  - Fetal death
- (Due to use of oxytocin in the mother)
- Low Apgar scores at five minutes

- Neonatal jaundice

- Neonatal retinal hemorrhage

### OVERDOSAGE

Overdosage with oxytocin depends essentially on uterine hyperactivity whether or not due to hypersensitivity to this agent. Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15 to 20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, utero-placental hypoperfusion, and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia, or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40 to 50 milliunits/minute) are infused for long periods. Management consists of immediate discontinuation of oxytocin and symptomatic and supportive therapy.

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Dosage of oxytocin is determined by the uterine response. The following dosage information is based upon various regimens and indications in general use.

#### A. Induction or Stimulation of Labor

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of administration for the induction or stimulation of labor.

Accurate control of the rate of infusion flow is essential. An infusion pump or other such device and frequent monitoring of strength of contractions and fetal heart rate are necessary for the safe administration of oxytocin for the induction or stimulation of labor. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocic stimulation of the uterine musculature will soon wane.

1. An intravenous infusion of nonoxytocin-containing solution should be started. Physiologic electrolyte solution should be used except under unusual circumstances.
  
2. To prepare the usual solution for infusion, 1-mL Oxytocin Injection, 10 USP Units/mL is combined aseptically with 1,000 mL of nonhydrating diluent (physiologic electrolyte solution). The combined solution, rotated in the infusion bottle to ensure thorough mixing, containing 10 mU/mL. Add the container with dilute oxytocic solution to the system through use of a constant infusion pump or other such device, to control accurately the rate of infusion.
  
3. The initial dose should be no more than 1 to 2 mU/min. the dose may be gradually increased in increments of no more than 1 to 2 mU/min. until a contraction pattern has been established which is similar to normal labor.
  
4. The fetal heart rate, resting uterine tone, and the frequency, duration, and the force of contractions should be monitored.
  
5. The oxytocin infusion should be discontinued immediately in the event of uterine hyperactivity or fetal distress. Oxygen should be administered to the mother. The mother and the fetus must be evaluated by the responsible physician.

#### B. Control of Postpartum Uterine Bleeding

##### 1. Intravenous Infusion (Drip Method):

To control postpartum bleeding, 10 to 40 units of oxytocin may be added to 1,000 mL of a nonhydrating diluent (physiologic electrolyte solution) and run a rate necessary to control uterine atony.

##### 2. Intramuscular Administration:

1 mL (10 units) of oxytocin can be given after the delivery of the placenta.

#### C. Treatment of Incomplete or Inevitable Abortion

Intravenous infusion with physiologic saline solution, 500 mL, or 5% dextrose in physiologic saline solution to which 10 units of oxytocin have been added should be infused at a rate of 20 to 40 drops per minutes.

### HOW SUPPLIED

Oxytocin Injection, USP (synthetic), 10 USP units per mL is packaged in single or multiple dose vial and supplied as follows:

NDC	Vial Size	Fill Volume	Usage	Package size
10019-291-02	2 mL	1 mL	Single Dose Vial	25
10019-291-04	10 mL	10 mL	Multiple Dose Vial	25

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Do not freeze. Do not use if solution is discolored or contains a precipitate.

Manufactured for

**Baxter Healthcare Corporation**

Deerfield, IL 60015 USA

by Gland Pharma Limited

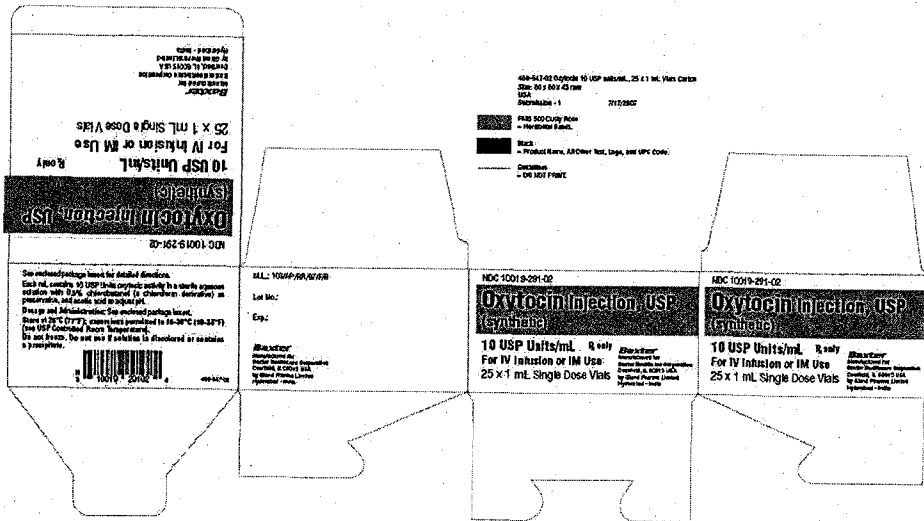
Hyderabad-India

For Product Inquiry 1 800 ANA DRUG (1-800-262-3784)

Revised: June 2006

PACKAGE LABEL - PRINCIPAL DISPLAY PANEL

Carton Label



1 mL Single Dose Vial

NDC 10019-291-12  
 Oxytocin Injection, USP  
 (synthetic)  
 10 USP Units/mL  
 Rx only  
 For IV Infusion or IM Use  
 1 mL Single Dose Vial

1mL Carton Label

NDC 10019-291-02  
 Oxytocin Injection, USP  
 (synthetic)  
 10 USP Units/mL  
 Rx only  
 For IV Infusion or IM Use  
 25 x 1 mL Single Dose Vials  
 Baxter  
 Manufactured for  
 Baxter Healthcare Corporation  
 Deerfield, IL 60015 USA  
 by Gland Pharma Limited  
 Hyderabad - India

Container Label

NDC 10019-291-12  
**Oxytocin Injection, USP**  
 (synthetic)  
 10 USP Units/mL **Rx only**  
 For IV Infusion or IM Use  
 1 mL Single Dose Vial

Mfd. for Baxter by  
 Gland Pharma Ltd.  
 Hyderabad - India  
 M.L.: 103/AP/RR/97/F/R  
 460-646-01

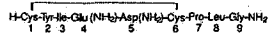
Lot:  
 Exp.:



**OXYTOCIN - oxytocin injection**  
JHP Pharmaceuticals, LLC

**DESCRIPTION**

Oxytocin injection, USP is a sterile, clear, colorless aqueous solution of synthetic oxytocin, for intravenous infusion or intramuscular injection. Oxytocin is a nonapeptide found in pituitary extracts from mammals. It is standardized to contain 10 units of oxytocic hormone/mL and contains 0.5% Chlorobutanol, a chloroform derivative as a preservative, with the pH adjusted with acetic acid. Oxytocin may contain up to 16% of total impurities. The hormone is prepared synthetically to avoid possible contamination with vasopressin (ADH) and other small polypeptides with biologic activity. Oxytocin has the empirical formula C<sub>43</sub>H<sub>66</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (molecular weight 1007.19). The structural formula is as follows:



**CLINICAL PHARMACOLOGY**

Uterine motility depends on the formation of the contractile protein actomyosin under the influence of the Ca<sup>2+</sup>-dependent phosphorylating enzyme myosin light-chain kinase. Oxytocin promotes contractions by increasing the intracellular Ca<sup>2+</sup>. Oxytocin has specific receptors in the myometrium and the receptor concentration increases greatly during pregnancy, reaching a maximum in early labor at term. The response to a given dose of oxytocin is very individualized and depends on the sensitivity of the uterus, which is determined by the oxytocin receptor concentration. However, the physician should be aware of the fact that oxytocin even in its pure form has inherent pressor and antidiuretic properties which may become manifest when large doses are administered. These properties are thought to be due to the fact that oxytocin and vasopressin differ in regard to only two of the eight amino acids (see PRECAUTIONS section).

Oxytocin is distributed throughout the extracellular fluid. Small amounts of the drug probably reach the fetal circulation. Oxytocin has a plasma half-life of about 1 to 6 minutes which is decreased in late pregnancy and during lactation. Following intravenous administration of oxytocin, uterine response occurs almost immediately and subsides within 1 hour. Following intramuscular injection of the drug, uterine response occurs within 3 to 5 minutes and persists for 2 to 3 hours. Its rapid removal from plasma is accomplished largely by the kidney and the liver. Only small amounts are excreted in urine unchanged.

**INDICATIONS AND USAGE**

**IMPORTANT NOTICE**

Elective induction of labor is defined as the initiation of labor in a pregnant individual who has no medical indications for induction. Since the available data are inadequate to evaluate the benefits-to-risks considerations, oxytocin injection is not indicated for elective induction of labor.

**Antepartum**

Oxytocin injection is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable for reasons of fetal or maternal concern, in order to achieve vaginal delivery. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, preeclampsia at or near term, when delivery is in the best interests of mother and fetus or when membranes are prematurely ruptured and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) as adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

**Postpartum**

Oxytocin injection is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

**CONTRAINDICATIONS**

Antepartum use of oxytocin injection is contraindicated in any of the following circumstances:

1. Where there is significant cephalopelvic disproportion;
2. In unfavorable fetal positions or presentations, such as transverse lies, which are undeliverable without conversion prior to delivery;
3. In obstetrical emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention;
4. In fetal distress where delivery is not imminent;

5. Where adequate uterine activity fails to achieve satisfactory progress;
6. Where the uterus is already hyperactive or hypertonic;
7. In cases where vaginal delivery is contraindicated, such as invasive cervical carcinoma, active herpes genitalis, total placenta previa, vasa previa, and cord presentation or prolapse of the cord;
8. In patients with hypersensitivity to the drug.

**WARNINGS**

Oxytocin, when given for induction of labor or augmentation of uterine activity, should be administered only by the intravenous route and with adequate medical supervision in a hospital.

**PRECAUTIONS**

**General**

1. All patients receiving intravenous oxytocin must be under continuous observation by trained personnel who have a thorough knowledge of the drug and are qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available. Electronic fetal monitoring provides the best means for early detection of overdosage (see OVERDOSAGE section). However, it must be borne in mind that only intrauterine pressure recording can accurately measure the intrauterine pressure during contractions. A fetal scalp electrode provides a more dependable recording of the fetal heart rate than any external monitoring system.
2. When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions comparable to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin. This fact must be considered by the physician in exercising his judgment regarding patient selection.
3. Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: fetal distress, hydramnios, partial placenta previa, prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, and any condition in which there is a predisposition for uterine rupture, such as previous major surgery on the cervix or uterus including cesarean section, overdistention of the uterus, grand multiparity, or past history of uterine sepsis or of traumatic delivery. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions listed above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgment of the physician. The decision can be made only by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against rare but definite potential for the drug to produce hypertonicity or tetanic spasm.
4. ~~Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus, and fetal deaths due to various causes have been reported associated with the use of parenteral oxytocin drugs for induction of labor or for augmentation in the first and second stages of labor.~~
5. Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.
6. When oxytocin is used for induction or reinforcement of already existent labor, patients should be carefully selected. Pelvic adequacy must be considered and maternal and fetal conditions evaluated before use of the drug.

**Drug Interactions**

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given three to four hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

## Pregnancy

### Teratogenic Effects

Animal reproduction studies have not been conducted with oxytocin. There are no known indications for use in the first trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

### Nonteratogenic Effects

See ADVERSE REACTIONS in the fetus or neonate.

## Labor and Delivery

See INDICATIONS AND USAGE section.

## ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions have been reported in the mother:

Anaphylactic reaction	Premature ventricular contractions
Postpartum hemorrhage	Pelvic hematoma
Cardiac arrhythmia	Subarachnoid hemorrhage
Fatal afibrinogenemia	Hypertensive episodes
Nausea	Rupture of the uterus
Vomiting	

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction, or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug.

Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period.

Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or neonate:

Due to induced uterine motility:	Due to use of oxytocin in the mother:
Bradycardia	Low Apgar scores at five minutes
Premature ventricular contractions and other arrhythmias	Neonatal jaundice
Permanent CNS or brain damage	Neonatal retinal hemorrhage
Fetal death	
Neonatal seizures have been reported with the use of oxytocin.	

For medical advice about adverse reactions contact your medical professional. To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact JHP at 1-866-923-2547 or MEDWATCH at 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088) or <http://www.fda.gov/medwatch/>.

## OVERDOSAGE

Overdosage with oxytocin depends essentially on uterine hyperactivity whether or not due to hypersensitivity to this agent. Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15 to 20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, uteroplacental hypoperfusion, and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia, perinatal hepatic necrosis or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40 to 50 milliunits/minute) are infused for long periods. Management consists of immediate discontinuation of oxytocin and symptomatic and supportive therapy.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. The dosage of oxytocin is determined by the uterine response and must therefore be individualized and initiated at a very low level. The following dosage information is based upon various regimens and indications in general use.

### A. Induction or Stimulation of Labor

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of parenteral administration of oxytocin injection for the induction or stimulation of labor. Accurate control of the rate of infusion is essential and is best accomplished by an infusion pump. It is convenient to piggyback the oxytocin infusion on a physiologic electrolyte solution, permitting the oxytocin infusion to be stopped abruptly without interrupting the electrolyte infusion. This is done in the following way.

#### 1. Preparation

- The standard solution for infusion of oxytocin injection is prepared by adding the contents of one 1-mL vial containing 10 units of oxytocin to 1000 mL of 0.9% aqueous sodium chloride or Ringer's lactate. The combined solution containing 10 milliunits (mU) of oxytocin/mL is rotated in the infusion bottle for thorough mixing.
- Establish the infusion with a separate bottle of physiologic electrolyte solution not containing oxytocin.
- Attach (piggyback) the oxytocin-containing bottle with the infusion pump to the infusion line as close to the infusion site as possible.

## 2. Administration

The initial dose should be 0.5–1 mU/min (equal to 3–6 mL of the dilute oxytocin solution per hour). At 30–60 minute intervals the dose should be gradually increased in increments of 1–2 mU/min until the desired contraction pattern has been established. Once the desired frequency of contractions has been reached and labor has progressed to 5–6 cm dilation, the dose may be reduced by similar increments.

Studies of the concentrations of oxytocin in the maternal plasma during oxytocin infusion have shown that infusion rates up to 6 mU/min give the same oxytocin levels that are found in spontaneous labor. At term, higher infusion rates should be given with great care, and rates exceeding 9–10 mU/min are rarely required. Before term, when the sensitivity of the uterus is lower because of a lower concentration of oxytocin receptors, a higher infusion rate may be required.

## 3. Monitoring

- Electronically monitor the uterine activity and the fetal heart rate throughout the infusion of oxytocin. Attention should be given to tonus, amplitude and frequency of contractions, and to the fetal heart rate in relation to uterine contractions. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocic stimulation of the uterine musculature will soon wane (see PRECAUTIONS section).
- Discontinue the infusion of oxytocin immediately in the event of uterine hyperactivity and/or fetal distress. Administer oxygen to the mother, who preferably should be put in a lateral position. The condition of mother and fetus should immediately be evaluated by the responsible physician and appropriate steps taken.

## B. Control of Postpartum Uterine Bleeding

- Intravenous infusion (drip method). If the patient has an intravenous infusion running, 10 to 40 units of oxytocin may be added to the bottle, depending on the amount of electrolyte or dextrose solution remaining (maximum 40 units to 1000 mL). Adjust the infusion rate to sustain uterine contraction and control uterine atony.
- Intramuscular administration. (One mL) Ten (10) units of oxytocin injection can be given after the delivery of the placenta.

## C. Treatment of Incomplete, Inevitable, or Elective Abortion

Intravenous infusion of 10 units of oxytocin injection added to 500 mL of a physiologic saline solution or 5% dextrose-in-water solution may help the uterus contract after a suction or sharp curettage for an incomplete, inevitable, or elective abortion. Subsequent to intra-amniotic injection of hypertonic saline, prostaglandins, urea, etc., for midtrimester elective abortion, the injection-to-abortion time may be shortened by infusion of oxytocin at the rate of 10 to 20 milliunits (20 to 40 drops) per minute. The total dose should not exceed 30 units in a 12-hour period due to the risk of water intoxication.

## HOW SUPPLIED

Oxytocin Injection, USP, Synthetic is available as follows:

- NDC 42023-140-25 Packages of twenty-five oversized 1-mL vials, each containing 10 units of oxytocin.
- NDC 42023-141-01 A 10 mL multiple dose vial containing 10 units of oxytocin per mL (total = 100 units of oxytocin).
- NDC 42023-141-25 Packages of twenty-five 10 mL multiple dose vials, each containing 10 units of oxytocin per mL (total = 100 units of oxytocin per vial).

## STORAGE

Store between 20° to 25°C (68° to 77°F). (See USP Controlled Room Temperature.)

## REFERENCES

- Seitchik J, Castillo M: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. I. Clinical data. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:899–905.
- Seitchik J, Castillo M: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. II. Multiparous patients. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:777–780.

3. Fuchs A, Goeschel K, Husslein P, et al: Oxytocin and the initiation of human parturition. III. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2a in spontaneous and oxytocin-induced labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:497-502.
4. Seitchik J, Amico J, et al: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:225-228.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Technical Bulletin Number 110—November 1987: Induction and augmentation of labor.

**Rx Only.**

Prescribing Information as of February 2012.

Manufactured and Distributed by: JHP Pharmaceuticals, LLC, Rochester, MI 48307  
3003220

**PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 1 ML VIAL LABEL**

NDC 42023-140-25

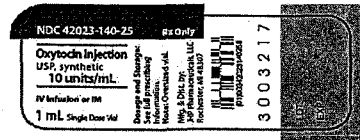
**Oxytocin Injection**

USP, synthetic

10 units/mL

IV Infusion or IM

1 mL Single Dose Vial



**PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 10 ML VIAL CARTON**

NDC 42023-141-01

**Rx Only**

**Oxytocin Injection**

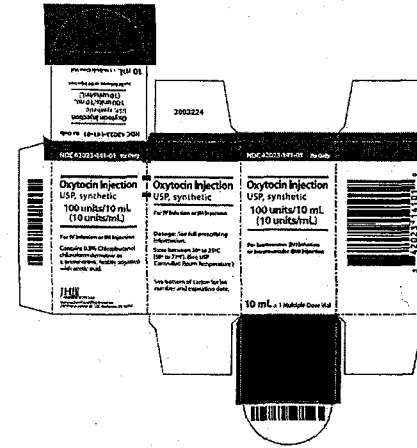
USP, synthetic

100 units/10 mL

(10 units/mL)

For Intravenous (IV) Infusion  
or Intramuscular (IM) Injection

10 mL x 1 Multiple Dose Vial

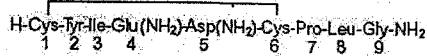


**OXYTOCIN - oxytocin injection**  
West-ward Pharmaceutical Corp.

**FOR INTRAVENOUS INFUSION OR INTRAMUSCULAR USE**  
Rx only

**DESCRIPTION**

Each mL of Oxytocin Injection sterile solution contains an oxytocic activity equivalent to 10 USP Posterior Pituitary Units, Chlorobutanol (a chloroform derivative), 0.5%, as a preservative, and acetic acid to adjust pH (3.0 to 5.0). Oxytocin is intended for IM or IV use. Oxytocin is a synthetic polypeptide; it occurs as a white powder and is soluble in water. It may be designated chemically as:



**CLINICAL PHARMACOLOGY**

The pharmacologic and clinical properties of oxytocin are identical with those of naturally occurring oxytocin principle of the posterior lobe of pituitary. Oxytocin exerts a selective action on the smooth musculature of the uterus, particularly toward the end of pregnancy, during labor, and immediately following delivery. Oxytocin stimulates rhythmic contractions of the uterus, increases the frequency of existing contractions, and raises the tone of the uterine musculature.

When given in appropriate doses during pregnancy, oxytocin is capable of eliciting graded increases in uterine motility from a moderate increase in the rate and force of spontaneous motor activity to sustained titanic contraction. The sensitivity of the uterus to oxytocic activity increases progressively throughout pregnancy until term when it is maximal.

Oxytocin is distributed throughout the extracellular fluid. Small amounts of this drug probably reach the fetal circulation. Oxytocin has a plasma half-life of about 3 to 5 minutes. Following parenteral administration, uterine response occurs within 3 to 5 minutes and persists for 2 to 3 hours. Its rapid removal from plasma is accomplished largely by the kidney and the liver. Only small amounts oxytocin are excreted in the urine unchanged.

**INDICATIONS AND USAGE**

**IMPORTANT NOTICE**

Oxytocin is indicated for the medical rather than the elective induction of labor. Available data and information are inadequate to define the benefits-to-risks considerations in the use of the drug product for elective induction. Elective induction of labor is defined as the initiation of labor for convenience in an individual with a term pregnancy who is free of medical indications.

**Antepartum**

Oxytocin is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable for reasons of fetal or maternal concern, in order to achieve early vaginal delivery. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, preeclampsia at or near term, when delivery is in the best interests of mother and fetus or when membranes are prematurely ruptured and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) as adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

**Postpartum**

Oxytocin is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

**CONTRAINDICATIONS**

Oxytocin is contraindicated in any of the following conditions:  
significant cephalopelvic disproportion;  
unfavorable fetal positions or presentations which are undeliverable without conversion prior to delivery, e.g., transverse lies;  
in obstetrical emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention;  
in cases of fetal distress where delivery is not imminent;  
hypertonic uterine patterns;  
hypersensitivity to the drug.  
Prolonged use in uterine inertia or severe toxemia is contraindicated.  
Oxytocin should not be used in cases where vaginal delivery is not indicated, such as cord presentation or prolapse, total placenta previa, and vasa previa.

**WARNINGS**

Oxytocin, when given for induction or stimulation of labor, must be administered only by intravenous infusion (drip method) and with adequate medical supervision in a hospital.

**PRECAUTIONS**

**General**

1. All patients receiving intravenous infusions of oxytocin must be under continuous observation by trained personnel with a thorough knowledge of the drug and are qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available.
2. When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions similar to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin.
3. Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, previous major surgery on the cervix or uterus, including cesarean section, overdistention of the uterus, grand multiparity, or invasive cervical carcinoma. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions listed above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgment of the physician. The decision can only be made by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against the rare occurrence of hypertonicity or tetanic spasm with this drug.
4. Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus, and fetal deaths and permanent CNS or brain damage of the infant due to various causes have been reported to be associated with the use of parenteral oxytocic drugs for induction of labor or for augmentation in the first and second stages of labor.
5. Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.
6. Oxytocin should be considered for use only in patients who have been carefully selected. Pelvic adequacy must be considered and maternal and fetal conditions thoroughly evaluated before use of the drug.

**Drug Interactions**

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given three to four hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal-block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

**Pregnancy**

**PREGNANCY CATEGORY C.**

There are no known indications for use of oxytocin in the first and second trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

**NONTERATOGENIC EFFECTS**

See "ADVERSE REACTIONS" in the fetus or infant.

**Labor and Delivery**

See "INDICATIONS AND USAGE"

**Nursing Mothers**

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when oxytocin is administered to a nursing woman.

**ADVERSE REACTIONS**

The following adverse reactions have been reported in the mother:

Anaphylactic reaction	Nausea
Postpartum hemorrhage	Vomiting
Cardiac arrhythmia	Premature ventricular contractions
Fatal afibrinogenemia	Pelvic hematoma

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction, or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug. Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period.

Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or infant:

(Due to induced uterine motility)

- Bradycardia
- Premature ventricular contractions and other arrhythmias
- Permanent CNS or brain damage
- Fetal death

(Due to use of oxytocin in the mother)

- Low Apgar scores at five minutes
- Neonatal jaundice
- Neonatal retinal hemorrhage

#### OVERDOSAGE

Overdosage with oxytocin depends essentially on uterine hyperactivity whether or not due to hypersensitivity to this agent. Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15 to 20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, utero-placental hypoperfusion, and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia, or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40 to 50 milliunits/minute) are infused for long periods. Management consists of immediate discontinuation of oxytocin and symptomatic and supportive therapy.

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Dosage of oxytocin is determined by the uterine response. The following dosage information is based upon various regimens and indications in general use.

##### A. Induction or Stimulation of Labor

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of administration for the induction or stimulation of labor. Accurate control of the rate of infusion flow is essential. An infusion pump or other such device and frequent monitoring of strength of contractions and fetal heart rate are necessary for the safe administration of oxytocin for the induction or stimulation of labor. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocic stimulation of the uterine musculature will soon wane.

1. An intravenous infusion of nonoxytocin-containing solution should be started. Physiologic electrolyte solution should be used except under unusual circumstances.
2. To prepare the usual solution for infusion, 1-mL Oxytocin Injection, 10 USP Units/mL is combined aseptically with 1,000 mL of nonhydrating diluent (physiologic electrolyte solution). The combined solution, rotated in the infusion bottle to ensure thorough mixing, containing 10 mU/mL. Add the container with dilute oxytocic solution to the system through use of a constant infusion pump or other such device, to control accurately the rate of infusion.
3. The initial dose should be no more than 1 to 2 mU/min. the dose may be gradually increased in increments of no more than 1 to 2 mU/min. until a contraction pattern has been established which is similar to normal labor.
4. The fetal heart rate, resting uterine tone, and the frequency, duration, and the force of contractions should be monitored.
5. The oxytocin infusion should be discontinued immediately in the event of uterine hyperactivity or fetal distress. Oxygen should be administered to the mother. The mother and the fetus must be evaluated by the responsible physician.

##### B. Control of Postpartum Uterine Bleeding

1. Intravenous Infusion (Drip Method):  
To control postpartum bleeding, 10 to 40 units of oxytocin may be added to 1,000 mL of a nonhydrating diluent (physiologic electrolyte solution) and run a rate necessary to control uterine atony.

##### 2. Intramuscular Administration:

1 mL (10 units) of oxytocin can be given after the delivery of the placenta.

##### C. Treatment of Incomplete or Inevitable Abortion

Intravenous infusion with physiologic saline solution, 500 mL, or 5% dextrose in physiologic saline solution to which 10 units of oxytocin have been added should be infused at a rate of 20 to 40 drops per minutes.

#### HOW SUPPLIED

Oxytocin Injection, USP (synthetic), 10 USP units per mL is packaged in single or multiple dose vial and supplied as follows:

NDC	Vial Size	Fill Volume	Usage	Package size
0641-6114-25	2 mL	1 mL	Single Dose Vial	25
0641-6115-25	10 mL	10 mL	Multiple Dose Vial	25

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

Do not freeze. Do not use if solution is discolored or contains a precipitate.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact West-Ward Pharmaceutical Corp. at 1-877-845-0689, or the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

For Product Inquiry call 1-877-845-0689.

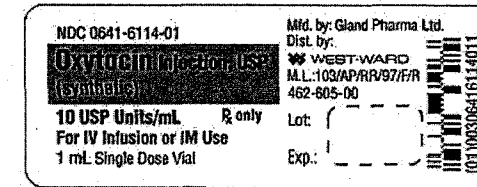
Manufactured by:  
by Gland Pharma Limited  
Hyderabad-India  
Distributed by:



**WEST-WARD  
PHARMACEUTICALS**  
Eatontown, NJ 07724 USA  
Revised June 2011  
462-604-00

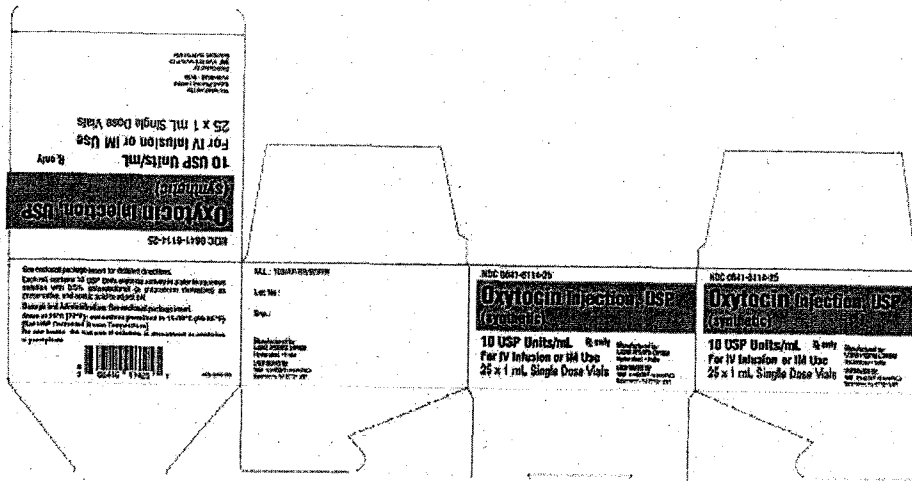
#### PRINCIPAL DISPLAY PANEL

Oxytocin Injection, USP (synthetic)  
10 USP Units/mL  
1 mL Single Dose Vial  
NDC 0641-6114-01



Oxytocin Injection, USP (synthetic)  
10 USP Units/mL  
25 x 1 mL Single Dose Vials  
NDC 0641-6114-25





**PRINCIPAL DISPLAY PANEL**  
 Oxytocin Injection, USP (synthetic)  
 10 USP Units/mL  
 10 mL Multiple Dose Vial  
 NDC 0641-6115-01


NDC 0641-6115-01

**Oxytocin Injection USP**  
 (synthetic)

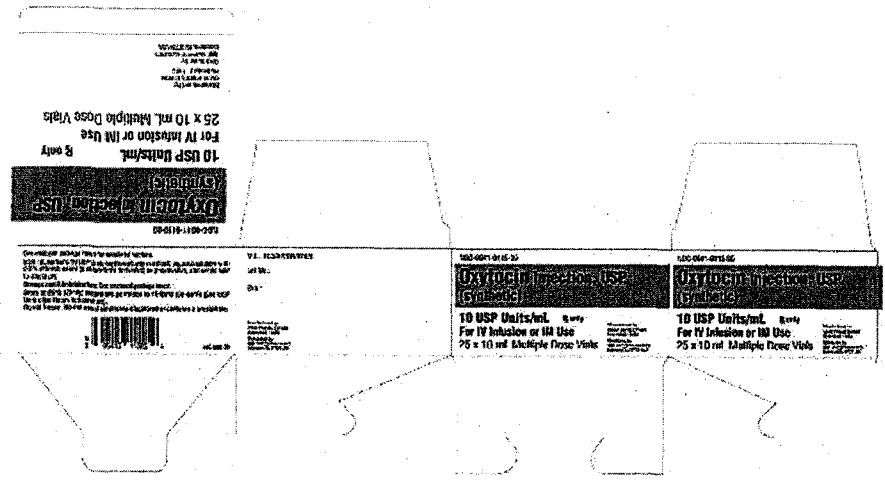
**10 USP Units/mL** R only  
 For IV Infusion or IM Use  
 10 mL Multiple Dose Vial

Mid. by: Gland Pharma Ltd.  
 Dist. by:  
 WEST-WARD  
 462-607-00

Lot: \_\_\_\_\_  
 Exp.: \_\_\_\_\_



Oxytocin Injection, USP (synthetic)  
 10 USP Units/mL  
 25 x 10 mL Multiple Dose Vials  
 NDC 0641-6115-25

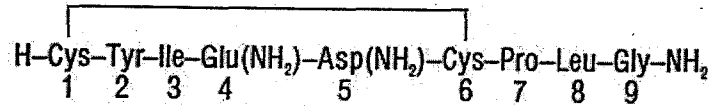


OXYTOCIN - oxytocin injection, solution  
APP Pharmaceuticals, LLC

(SYNTHETIC)  
FOR INTRAVENOUS INFUSION OR INTRAMUSCULAR USE

DESCRIPTION

Each mL of Oxytocin Injection, USP (synthetic), intended for intravenous infusion or intramuscular injection, possesses an oxytocic activity equivalent to 10 USP Oxytocin Units and contains chlorobutanol anhydrous (chloral derivative) 0.5%. This product may contain up to 12.5% decomposition products/impurities. Oxytocin injection (synthetic) is a sterile, clear, colorless solution of oxytocin in Water for Injection prepared by synthesis. Acetic acid may have been added for pH adjustment (pH 3.0-5.0). The structural formula is:



CLINICAL PHARMACOLOGY

Oxytocin injection (synthetic) acts on the smooth muscle of the uterus to stimulate contractions; response depends on the uterine threshold of excitability. It exerts a selective action on the smooth musculature of the uterus, particularly toward the end of pregnancy, during labor and immediately following delivery. Oxytocin stimulates rhythmic contractions of the uterus, increases the frequency of existing contractions and raises the tone of the uterine musculature. Synthetic oxytocin does not possess the cardiovascular effects, such as elevation of blood pressure, as exhibited by vasopressin found in posterior pituitary injection.

INDICATIONS AND USAGE

IMPORTANT NOTICE:

Oxytocin Injection, USP (synthetic) is indicated for the medical rather than the elective induction of labor. Available data and information are inadequate to define the benefits to risks considerations in the use of the drug product for elective induction. Elective induction of labor is defined as the initiation of labor for convenience in an individual with a term pregnancy who is free of medical indications.

Antepartum

Oxytocin injection (synthetic) is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable, in order to achieve early vaginal delivery for fetal or maternal reasons. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, pre-eclampsia at or near term, when delivery is in the best interest of mother and fetus or when membranes are prematurely ruptured and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

Postpartum

Oxytocin injection (synthetic) is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

CONTRAINDICATIONS

Oxytocin injection (synthetic) is contraindicated in any of the following conditions:

- Significant cephalopelvic disproportion;
- Unfavorable fetal positions or presentations which are undeliverable without conversion prior to delivery, i.e., transverse lies;
- In obstetrical emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention;
- In cases of fetal distress where delivery is not imminent;

- Prolonged use in uterine inertia or severe toxemia;
- Hypertonic uterine patterns;
- Patients with hypersensitivity to the drug;
- Induction or augmentation of labor in those cases where vaginal delivery is contraindicated, such as cord presentation or prolapse, total placenta previa, and vasa previa.

WARNINGS

Oxytocin injection (synthetic) when given for induction or stimulation of labor, must be administered only by the intravenous route and with adequate medical supervision in a hospital.

PRECAUTIONS

General

All patients receiving intravenous oxytocin must be under continuous observation by trained personnel with a thorough knowledge of the drug and qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available. When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions similar to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin. Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, previous major surgery on the cervix or uterus including Caesarean section, overdistention of the uterus, grand multiparity or invasive cervical carcinoma. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgement of the physician. The decision can only be made by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against rare but definite potential for the drug to produce hypertonicity or tetanic spasm.

Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus and fetal deaths due to various causes have been reported associated with the use of parenteral oxytocic drugs for induction of labor and for augmentation in the first and second stages of labor.

Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.

Drug Interactions

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given three to four hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

Pregnancy Category C.

There are no known indications for use of oxytocin in the first and second trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

Nonteratogenic Effects—See ADVERSE REACTIONS in the fetus or infant.

Labor and Delivery—See INDICATIONS AND USAGE.

Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when oxytocin is administered to a nursing woman.

ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions have been reported in the mother:

- Anaphylactic reaction
- Postpartum hemorrhage
- Cardiac arrhythmia

- Fatal afibrinogenemia
- Nausea
- Vomiting
- Premature ventricular contractions
- Pelvic hematoma

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug. Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, and is associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period. Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or infant:

Due to induced uterine mobility:

- Bradycardia
- Premature ventricular contractions and other arrhythmias
- Permanent CNS or brain damage
- Fetal death

Due to use of oxytocin in the mother:

- Neonatal retinal hemorrhage
- Low Apgar scores at five minutes
- Neonatal jaundice

#### OVERDOSAGE

Overdosage with oxytocin injection (synthetic) depends essentially on uterine hyperactivity whether or not due to hypersensitivity to this agent. Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15 to 20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, uteroplacental hypoperfusion and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40 to 50 milliunits/minute) are infused for long periods. Management consists of immediate discontinuation of oxytocin, and symptomatic and supportive therapy.

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage of oxytocin is determined by uterine response. The following dosage information is based upon the various regimens and indications in general use.

##### Induction or Stimulation of Labor

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of administration for the induction or stimulation of labor. Accurate control of the rate of infusion flow is essential. An infusion pump or other such device and frequent monitoring of strength of contractions and fetal heart rate are necessary for the safe administration of oxytocin for the induction or stimulation of labor. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocic stimulation of the uterine musculature will soon wane.

An intravenous infusion of a non-oxytocin containing solution should be started. Physiologic electrolyte solutions should be used except under unusual circumstances.

To prepare the usual solution for intravenous infusion—one mL (10 units) is combined aseptically with 1,000 mL of a non-hydrating diluent.

The combined solution, rotated in the infusion bottle to insure thorough mixing, contains 10 mU/mL. Add the container with dilute oxytocic solution to the system through the use of a constant infusion pump or other such device to control accurately the rate of infusion.

The initial dose should be no more than 1 to 2 mU/min. The dose may be gradually increased in increments of no more than 1 to 2 mU/min., until a contraction pattern has been established which is similar to normal labor.

The fetal heart rate, resting uterine tone, and the frequency, duration, and force of contractions should be monitored.

The oxytocin infusion should be discontinued immediately in the event of uterine hyperactivity or fetal distress. Oxygen should be administered to the mother. The mother and fetus must be evaluated by the responsible physician.

#### Control of Postpartum Uterine Bleeding

**Intravenous Infusion (Drip Method)**—To control postpartum bleeding, 10 to 40 units of oxytocin may be added to 1,000 mL of a nonhydrating diluent and run at a rate necessary to control uterine atony.

**Intramuscular Administration**—1 mL (10 units) of oxytocin can be given after delivery of the placenta.

#### Treatment of Incomplete or Inevitable Abortion

Intravenous infusion with physiologic saline solution, 500 mL, or 5% dextrose in physiologic saline solution to which 10 units of oxytocin have been added should be infused at a rate of 20 to 40 drops/minute.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

#### HOW SUPPLIED

Oxytocin Injection, USP (synthetic) is supplied as follows:

Product No.	NDC No.	Strength	Volume
91201*	63323-012-01	10 USP Units/mL	1 mL fill in a 3 mL vial, packaged in trays of 25.
1210	63323-012-10	10 USP Units/mL	10 mL fill in a 10 mL multiple dose vial, packaged in trays of 25.
501230†	63323-012-30	10 USP Units/mL	30 mL fill in a 30 mL multiple dose vial, packaged in trays of 10.

\*Packaged in a plastic vial.

†Vial stoppers do not contain natural rubber latex.

Discard unused portion.

Use only if solution is clear and seal intact.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Do not permit to freeze.

**APP**  
**APP Pharmaceuticals, LLC**  
 Schaumburg, IL 60173

45789F

Revised: December 2007

**PACKAGE LABEL - PRINCIPAL DISPLAY - Oxytocin 10 mL Multiple Dose Vial Label**

**Oxytocin Injection, USP**

**(Synthetic)**

**10 USP Units/mL**

For IV Infusion or IM Use

**10 mL Multiple Dose Vial**

Rx only

# OXYTOCIN INJECTION, USP (SYNTHETIC)

10 USP Units/mL

For IV Infusion or IM Use

10 mL Multiple Dose Vial  
Rx only

Sterile

Each mL contains: Oxytocic activity equivalent to 10 USP Oxytocin Units; chlorobutanol anhydrous (chloral derivative) 0.5%; Water for Injection q.s. Acetic acid may have been added for pH adjustment.

Usual Dosage: See insert.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Do not permit to freeze.

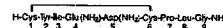
**APP**  
APP Pharmaceuticals, LLC  
Schaumburg, IL 60173

101790E

PITOCIN - oxytocin injection  
JHP Pharmaceuticals LLC

## DESCRIPTION

Pitocin (oxytocin injection, USP) is a sterile, clear, colorless aqueous solution of synthetic oxytocin, for intravenous infusion or intramuscular injection. Pitocin is a nonapeptide found in pituitary extracts from mammals. It is standardized to contain 10 units of oxytocic hormone/mL and contains 0.5% Chlorobutanol, a chloroform derivative as a preservative, with the pH adjusted with acetic acid. Pitocin may contain up to 16% of total impurities. The hormone is prepared synthetically to avoid possible contamination with vasopressin (ADH) and other small polypeptides with biologic activity. Pitocin has the empirical formula  $C_{43}H_{66}N_{12}O_{12}S_2$  (molecular weight 1007.19). The structural formula is as follows:



## CLINICAL PHARMACOLOGY

Uterine motility depends on the formation of the contractile protein actomyosin under the influence of the  $Ca^{2+}$ -dependent phosphorylating enzyme myosin light-chain kinase. Oxytocin promotes contractions by increasing the intracellular  $Ca^{2+}$ . Oxytocin has specific receptors in the myometrium and the receptor concentration increases greatly during pregnancy, reaching a maximum in early labor at term. The response to a given dose of oxytocin is very individualized and depends on the sensitivity of the uterus, which is determined by the oxytocin receptor concentration. However, the physician should be aware of the fact that oxytocin even in its pure form has inherent pressor and antidiuretic properties which may become manifest when large doses are administered. These properties are thought to be due to the fact that oxytocin and vasopressin differ in regard to only two of the eight amino acids (see PRECAUTIONS section).

Oxytocin is distributed throughout the extracellular fluid. Small amounts of the drug probably reach the fetal circulation. Oxytocin has a plasma half-life of about 1 to 6 minutes which is decreased in late pregnancy and during lactation. Following intravenous administration of oxytocin, uterine response occurs almost immediately and subsides within 1 hour. Following intramuscular injection of the drug, uterine response occurs within 3 to 5 minutes and persists for 2 to 3 hours. Its rapid removal from plasma is accomplished largely by the kidney and the liver. Only small amounts are excreted in urine unchanged.

## INDICATIONS AND USAGE

### IMPORTANT NOTICE

Elective induction of labor is defined as the initiation of labor in a pregnant individual who has no medical indications for induction. Since the available data are inadequate to evaluate the benefits-to-risks considerations, Pitocin is not indicated for elective induction of labor.

### Antepartum

Pitocin is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable for reasons of fetal or maternal concern, in order to achieve vaginal delivery. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, preeclampsia at or near term, when delivery is in the best interests of mother and fetus or when membranes are prematurely ruptured and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) as adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

### Postpartum

Pitocin is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

## CONTRAINDICATIONS

Antepartum use of Pitocin is contraindicated in any of the following circumstances:

1. Where there is significant cephalopelvic disproportion;
2. In unfavorable fetal positions or presentations, such as transverse lies, which are undeliverable without conversion prior to delivery;
3. In obstetrical emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention;
4. In fetal distress where delivery is not imminent;
5. Where adequate uterine activity fails to achieve satisfactory progress;

5

6. Where the uterus is already hyperactive or hypertonic;
7. In cases where vaginal delivery is contraindicated, such as invasive cervical carcinoma, active herpes genitalis, total placenta previa, vasa previa, and cord presentation or prolapse of the cord;
8. In patients with hypersensitivity to the drug.

**WARNINGS**

Pitocin, when given for induction of labor or augmentation of uterine activity, should be administered only by the intravenous route and with adequate medical supervision in a hospital.

**PRECAUTIONS**

**General**

1. All patients receiving intravenous oxytocin must be under continuous observation by trained personnel who have a thorough knowledge of the drug and are qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available. Electronic fetal monitoring provides the best means for early detection of overdosage (see **OVERDOSAGE** section). However, it must be borne in mind that only intrauterine pressure recording can accurately measure the intrauterine pressure during contractions. A fetal scalp electrode provides a more dependable recording of the fetal heart rate than any external monitoring system.
2. When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions comparable to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin. This fact must be considered by the physician in exercising his judgment regarding patient selection.
3. Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: fetal distress, hydramnios, partial placenta previa, prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, and any condition in which there is a predisposition for uterine rupture, such as previous major surgery on the cervix or uterus including cesarean section, overdistention of the uterus, grand multiparity, or past history of uterine sepsis or of traumatic delivery. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions listed above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgment of the physician. The decision can be made only by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against rare but definite potential for the drug to produce hypertonicity or tetanic spasm.
4. Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus, and fetal deaths due to various causes have been reported associated with the use of parenteral oxytocic drugs for induction of labor or for augmentation in the first and second stages of labor.
5. Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.
6. When oxytocin is used for induction or reinforcement of already existent labor, patients should be carefully selected. Pelvic adequacy must be considered and maternal and fetal conditions evaluated before use of the drug.

**Drug Interactions**

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given three to four hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

**Pregnancy**

**Teratogenic Effects**

Animal reproduction studies have not been conducted with oxytocin. There are no known indications for use in the first trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

**Nonteratogenic Effects**

See **ADVERSE REACTIONS** in the fetus or neonate.

**Labor and Delivery**

See **INDICATIONS AND USAGE** section.

**ADVERSE REACTIONS**

The following adverse reactions have been reported in the mother:

Anaphylactic reaction	Premature ventricular contractions
Postpartum hemorrhage	Pelvic hematoma
Cardiac arrhythmia	Subarachnoid hemorrhage
Fatal afibrinogenemia	Hypertensive episodes
Nausea	Rupture of the uterus
Vomiting	

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction, or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug. Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period. Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or neonate:

Due to induced uterine motility:	Due to use of oxytocin in the mother:
Bradycardia	Low Apgar scores at five minutes
Premature ventricular contractions and other arrhythmias	Neonatal jaundice
Permanent CNS or brain damage	Neonatal retinal hemorrhage
Fetal death	
Neonatal seizures have been reported with the use of Pitocin.	

For medical advice about adverse reactions contact your medical professional. To report **SUSPECTED ADVERSE REACTIONS**, contact JHP at 1-866-923-2547 or MEDWATCH at 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088) or <http://www.fda.gov/medwatch/>.

**OVERDOSAGE**

Overdosage of oxytocin depends essentially on uterine hyperactivity whether or not due to hypersensitivity to this agent. Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15 to 20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, uteroplacental hypoperfusion, and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia, perinatal hepatic necrosis or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40 to 50 milliunits/minute) are infused for long periods. Management consists of immediate discontinuation of oxytocin and symptomatic and supportive therapy.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

The dosage of oxytocin is determined by the uterine response and must therefore be individualized and initiated at a very low level. The following dosage information is based upon various regimens and indications in general use.

**A. Induction or Stimulation of Labor**

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of parenteral administration of Pitocin for the induction or stimulation of labor. Accurate control of the rate of infusion is essential and is best accomplished by an infusion pump. It is convenient to piggyback the Pitocin infusion on a physiologic electrolyte solution, permitting the Pitocin infusion to be stopped abruptly without interrupting the electrolyte infusion. This is done in the following way.

**1. Preparation**

- a. The standard solution for infusion of Pitocin is prepared by adding the contents of one 1-mL vial containing 10 units of oxytocin to 1000 mL of 0.9% aqueous sodium chloride or Ringer's lactate. The combined solution containing 10 milliunits (mU) of oxytocin/mL is rotated in the infusion bottle for thorough mixing.
- b. Establish the infusion with a separate bottle of physiologic electrolyte solution not containing Pitocin.
- c. Attach (piggyback) the Pitocin-containing bottle with the infusion pump to the infusion line as close to the infusion site as possible.

## 2. Administration

The initial dose should be 0.5–1 mU/min (equal to 3–6 mL of the dilute oxytocin solution per hour). At 30–60 minute intervals the dose should be gradually increased in increments of 1–2 mU/min until the desired contraction pattern has been established. Once the desired frequency of contractions has been reached and labor has progressed to 5–6 cm dilation, the dose may be reduced by similar increments.

Studies of the concentrations of oxytocin in the maternal plasma during Pitocin infusion have shown that infusion rates up to 6 mU/min give the same oxytocin levels that are found in spontaneous labor. At term, higher infusion rates should be given with great care, and rates exceeding 9–10 mU/min are rarely required. Before term, when the sensitivity of the uterus is lower because of a lower concentration of oxytocin receptors, a higher infusion rate may be required.

## 3. Monitoring

- Electronically monitor the uterine activity and the fetal heart rate throughout the infusion of Pitocin. Attention should be given to tonus, amplitude and frequency of contractions, and to the fetal heart rate in relation to uterine contractions. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocic stimulation of the uterine musculature will soon wane (see **PRECAUTIONS** section).
- Discontinue the infusion of Pitocin immediately in the event of uterine hyperactivity and/or fetal distress. Administer oxygen to the mother, who preferably should be put in a lateral position. The condition of mother and fetus should immediately be evaluated by the responsible physician and appropriate steps taken.

## B. Control of Postpartum Uterine Bleeding

- Intravenous infusion (drip method). If the patient has an intravenous infusion running, 10 to 40 units of oxytocin may be added to the bottle, depending on the amount of electrolyte or dextrose solution remaining (maximum 40 units to 1000 mL). Adjust the infusion rate to sustain uterine contraction and control uterine atony.
- Intramuscular administration. (One mL) Ten (10) units of Pitocin can be given after the delivery of the placenta.

## C. Treatment of Incomplete, Inevitable, or Elective Abortion

Intravenous infusion of 10 units of Pitocin added to 500 mL of a physiologic saline solution or 5% dextrose-in-water solution may help the uterus contract after a suction or sharp curettage for an incomplete, inevitable, or elective abortion. Subsequent to intra-amniotic injection of hypertonic saline, prostaglandins, urea, etc., for midtrimester elective abortion, the injection-to-abortion time may be shortened by infusion of Pitocin at the rate of 10 to 20 milliunits (20 to 40 drops) per minute. The total dose should not exceed 30 units in a 12-hour period due to the risk of water intoxication.

## HOW SUPPLIED

Pitocin (Oxytocin Injection, USP) Synthetic is available as follows:

- NDC 42023-116-25 Packages of twenty-five oversized 1-mL vials, each containing 10 units of oxytocin.
- NDC 42023-116-01 A 10 mL multiple-dose vial containing 10 units of oxytocin per mL (total = 100 units of oxytocin).
- NDC 42023-116-02 Packages of twenty-five 10 mL multiple-dose vial, each containing 10 units of oxytocin per mL (total = 100 units of oxytocin per vial).

## STORAGE

Store between 20° to 25°C (68° to 77°F). Excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature].

## REFERENCES

- Seitchik J, Castillo M: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. I. Clinical data. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:899–905.
- Seitchik J, Castillo M: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. II. Multiparous patients. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:777–780.
- Fuchs A, Goeschen K, Husslein P, et al: Oxytocin and the initiation of human parturition. III. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F<sub>2a</sub> in spontaneous and oxytocin-induced labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:497–502.
- Seitchik J, Amico J, et al: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:225–228.
- American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Technical Bulletin Number 110—November 1987: Induction and augmentation of labor.

Rx only.

Prescribing Information as of February 2011.

Manufactured and Distributed by: JHP Pharmaceuticals, LLC, Rochester, MI 48307  
3000791D

## PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 1ML LABEL

NDC 42023-116-25

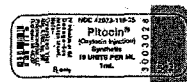
Pitocin®

(Oxytocin Injection)

Synthetic

10 UNITS PER ML

1mL



## PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 10 ML LABEL

NDC 42023-116-01

Pitocin®

(Oxytocin Injection, USP)

Synthetic

10 units per mL

10 mL

JHP

PHARMACEUTICALS

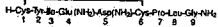


**PITOCIN - oxytocin injection**  
JHP Pharmaceuticals LLC

**Pharmacy Bulk Package – Not for Direct Infusion**

**DESCRIPTION**

Pitocin (oxytocin injection, USP) is a sterile, clear, colorless aqueous solution of synthetic oxytocin, for intravenous infusion or intramuscular injection. Pitocin is a nonapeptide found in pituitary extracts from mammals. It is standardized to contain 10 units of oxytocic hormone/mL and contains 0.5% Chlorobutanol, a chloroform derivative as a preservative, with the pH adjusted with acetic acid. Pitocin may contain up to 16% of total impurities. The hormone is prepared synthetically to avoid possible contamination with vasopressin (ADH) and other small polypeptides with biologic activity. Pitocin has the empirical formula C<sub>43</sub>H<sub>66</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (molecular weight 1007.19). The structural formula is as follows:



**CLINICAL PHARMACOLOGY**

Uterine motility depends on the formation of the contractile protein actomyosin under the influence of the Ca<sup>2+</sup> dependent phosphorylating enzyme myosin light-chain kinase. Oxytocin promotes contractions by increasing the intracellular Ca<sup>2+</sup>. Oxytocin has specific receptors in the myometrium and the receptor concentration increases greatly during pregnancy, reaching a maximum in early labor at term. The response to a given dose of oxytocin is very individualized and depends on the sensitivity of the uterus, which is determined by the oxytocin receptor concentration. However, the physician should be aware of the fact that oxytocin even in its pure form has inherent pressor and antidiuretic properties which may become manifest when large doses are administered. These properties are thought to be due to the fact that oxytocin and vasopressin differ in regard to only two of the eight amino acids (see PRECAUTIONS section).

Oxytocin is distributed throughout the extracellular fluid. Small amounts of the drug probably reach the fetal circulation. Oxytocin has a plasma half-life of about 1 to 6 minutes which is decreased in late pregnancy and during lactation. Following intravenous administration of oxytocin, uterine response occurs almost immediately and subsides within 1 hour. Following intramuscular injection of the drug, uterine response occurs within 3 to 5 minutes and persists for 2 to 3 hours. Its rapid removal from plasma is accomplished largely by the kidney and the liver. Only small amounts are excreted in urine unchanged.

**INDICATIONS AND USAGE**

**IMPORTANT NOTICE**

Elective induction of labor is defined as the initiation of labor in a pregnant individual who has no medical indications for induction. Since the available data are inadequate to evaluate the benefits-to-risks considerations, Pitocin is not indicated for elective induction of labor.

**Antepartum**

Pitocin is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable for reasons of fetal or maternal concern, in order to achieve vaginal delivery. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, preeclampsia at or near term, when delivery is in the best interests of mother and fetus or when membranes are prematurely ruptured and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) as adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

**Postpartum**

Pitocin is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

**CONTRAINDICATIONS**

Antepartum use of Pitocin is contraindicated in any of the following circumstances:

1. Where there is significant cephalopelvic disproportion;
2. In unfavorable fetal positions or presentations, such as transverse lies, which are undeliverable without conversion prior to delivery;
3. In obstetrical emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention;
4. In fetal distress where delivery is not imminent;

5. Where adequate uterine activity fails to achieve satisfactory progress;
6. Where the uterus is already hyperactive or hypertonic;
7. In cases where vaginal delivery is contraindicated, such as invasive cervical carcinoma, active herpes genitalis, total placenta previa, vasa previa, and cord presentation or prolapse of the cord;
8. In patients with hypersensitivity to the drug.

**WARNINGS**

Pitocin, when given for induction of labor or augmentation of uterine activity, should be administered only by the intravenous route and with adequate medical supervision in a hospital.

**PRECAUTIONS**

**General**

1. All patients receiving intravenous oxytocin must be under continuous observation by trained personnel who have a thorough knowledge of the drug and are qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available. Electronic fetal monitoring provides the best means for early detection of overdosage (see OVERDOSAGE section). However, it must be borne in mind that only intrauterine pressure recording can accurately measure the intrauterine pressure during contractions. A fetal scalp electrode provides a more dependable recording of the fetal heart rate than any external monitoring system.
2. When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions comparable to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin. This fact must be considered by the physician in exercising his judgment regarding patient selection.
3. Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: fetal distress, hydramnios, partial placenta previa, prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, and any condition in which there is a predisposition for uterine rupture, such as previous major surgery on the cervix or uterus including cesarean section, overdistention of the uterus, grand multiparity, or past history of uterine sepsis or of traumatic delivery. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions listed above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgment of the physician. The decision can be made only by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against rare but definite potential for the drug to produce hypertonicity or tetanic spasm.
4. Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus, and fetal deaths due to various causes have been reported associated with the use of parenteral oxytocic drugs for induction of labor or for augmentation in the first and second stages of labor.
5. Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.
6. When oxytocin is used for induction or reinforcement of already existent labor, patients should be carefully selected. Pelvic adequacy must be considered and maternal and fetal conditions evaluated before use of the drug.

**Drug Interactions**

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given three to four hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

## Pregnancy

### Teratogenic Effects

Animal reproduction studies have not been conducted with oxytocin. There are no known indications for use in the first trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

### Nonteratogenic Effects

See ADVERSE REACTIONS in the fetus or neonate.

### Labor and Delivery

See INDICATIONS AND USAGE section.

## ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions have been reported in the mother:

Anaphylactic reaction	Premature ventricular contractions
Postpartum hemorrhage	Pelvic hematoma
Cardiac arrhythmia	Subarachnoid hemorrhage ←
Fatal afibrinogenemia	Hypertensive episodes
Nausea	Rupture of the uterus
Vomiting	

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction, or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug.

Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period.

Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or neonate:

Due to induced uterine motility:	Due to use of oxytocin in the mother:
Bradycardia	Low Apgar scores at five minutes
Premature ventricular contractions and other arrhythmias	Neonatal jaundice
Permanent CNS or brain damage	Neonatal retinal hemorrhage
Fetal death	
Neonatal seizures have been reported with the use of Pitocin.	

For medical advice about adverse reactions contact your medical professional. To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact JHP at 1-866-923-2547 or MEDWATCH at 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088) or <http://www.fda.gov/medwatch/>.

## OVERDOSAGE

Overdosage with oxytocin depends essentially on uterine hyperactivity whether or not due to hypersensitivity to this agent.

Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15 to 20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, uteroplacental hypoperfusion, and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia, perinatal hepatic necrosis or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40 to 50 milliunits/minute) are infused for long periods. Management consists of immediate discontinuation of oxytocin and symptomatic and supportive therapy.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

The dosage of oxytocin is determined by the uterine response and must therefore be individualized and initiated at a very low level.

The following dosage information is based upon various regimens and indications in general use.

### A. Induction or Stimulation of Labor

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of parenteral administration of Pitocin for the induction or stimulation of labor. Accurate control of the rate of infusion is essential and is best accomplished by an infusion pump. It is convenient to piggyback the Pitocin infusion on a physiologic electrolyte solution, permitting the Pitocin infusion to be stopped abruptly without interrupting the electrolyte infusion. This is done in the following way.

#### 1. Preparation

- The standard solution for infusion of Pitocin is prepared by adding 1 mL (containing 10 units of oxytocin) to 1000 mL of 0.9% aqueous sodium chloride or Ringer's lactate. The combined solution containing 10 milliunits (mU) of oxytocin/mL is rotated in the infusion bottle for thorough mixing.
- Establish the infusion with a separate bottle of physiologic electrolyte solution not containing Pitocin.
- Attach (piggyback) the Pitocin-containing bottle with the infusion pump to the infusion line as close to the infusion site as possible.

#### 2. Administration

The initial dose should be 0.5–1 mU/min (equal to 3–6 mL of the dilute oxytocin solution per hour). At 30–60 minute intervals the dose should be gradually increased in increments of 1–2 mU/min until the desired contraction pattern has been established. Once the desired frequency of contractions has been reached and labor has progressed to 5–6 cm dilation, the dose may be reduced by similar increments.

Studies of the concentrations of oxytocin in the maternal plasma during Pitocin infusion have shown that infusion rates up to 6 mU/min give the same oxytocin levels that are found in spontaneous labor. At term, higher infusion rates should be given with great care, and rates exceeding 9–10 mU/min are rarely required. Before term, when the sensitivity of the uterus is lower because of a lower concentration of oxytocin receptors, a higher infusion rate may be required.

#### 3. Monitoring

- Electronically monitor the uterine activity and the fetal heart rate throughout the infusion of Pitocin. Attention should be given to tonus, amplitude and frequency of contractions, and to the fetal heart rate in relation to uterine contractions. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocic stimulation of the uterine musculature will soon wane (see PRECAUTIONS section).
- Discontinue the infusion of Pitocin immediately in the event of uterine hyperactivity and/or fetal distress. Administer oxygen to the mother, who preferably should be put in a lateral position. The condition of mother and fetus should immediately be evaluated by the responsible physician and appropriate steps taken.

## B. Control of Postpartum Uterine Bleeding

- Intravenous infusion (drip method). If the patient has an intravenous infusion running, 10 to 40 units of oxytocin may be added to the bottle, depending on the amount of electrolyte or dextrose solution remaining (maximum 40 units to 1000 mL). Adjust the infusion rate to sustain uterine contraction and control uterine atony.
- Intramuscular administration. 1 mL (10 units) of Pitocin can be given after the delivery of the placenta.

## C. Treatment of Incomplete, Inevitable, or Elective Abortion

Intravenous infusion of 10 units of Pitocin added to 500 mL of a physiologic saline solution or 5% dextrose-in-water solution may help the uterus contract after a suction or sharp curettage for an incomplete, inevitable, or elective abortion. Subsequent to intra-amniotic injection of hypertonic saline, prostaglandins, urea, etc., for midtrimester elective abortion, the injection-to-abortion time may be shortened by infusion of Pitocin at the rate of 10 to 20 milliunits (20 to 40 drops) per minute. The total dose should not exceed 30 units in a 12-hour period due to the risk of water intoxication.

## Directions for Dispensing

### Pharmacy Bulk Package – Not for Direct Infusion

The pharmacy bulk package is for use in a pharmacy admixture service only in a suitable work area, such as a laminar flow hood. The closure should be penetrated only once utilizing an appropriate sterile transfer device, which allows measured distribution of the contents. The transfer device should be inserted into the Pharmacy Bulk Package using aseptic technique.

Contents should be used as soon as possible following initial closure puncture. Discard any unused portion within 24 hours of first entry. Following closure puncture, container should be maintained under labeled storage conditions between 20° to 25°C (68° to 77°F) under a laminar flow hood until contents are dispensed.

## HOW SUPPLIED

Pitocin (Oxytocin Injection, USP) Synthetic is available as follows:

NDC 42023-130-06 Packages of six 50 mL Pharmacy Bulk Packages, each containing 10 units of oxytocin per mL (total = 500 units of oxytocin per vial).

## STORAGE

Store between 20° to 25°C (68° to 77°F). See USP Controlled Room Temperature.



**REFERENCES**

1. Seitchik J, Castillo M: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. I. Clinical data. Am J Obstet Gynecol 1982; 144:899-905.
2. Seitchik J, Castillo M: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. II. Multiparous patients. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:777-780.
3. Fuchs A, Goeschen K, Husslein P, et al: Oxytocin and the initiation of human parturition. III. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F2a in spontaneous and oxytocin-induced labor at term. Am J Obstet Gynecol 1983; 145:497-502.
4. Seitchik J, Amico J, et al: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:225-228.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Technical Bulletin Number 110—November 1987: Induction and augmentation of labor.

Rx only.

Prescribing Information as of April 2012.

Manufactured and Distributed by: JHP Pharmaceuticals, LLC, Rochester, MI 48307

**PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 50 ML BOTTLE LABEL**

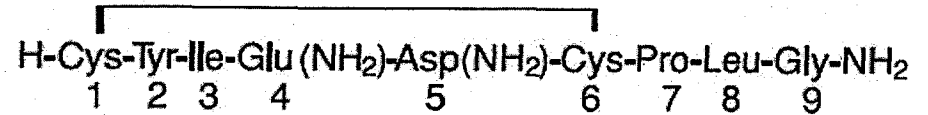
NDC 42023-130-06  
**Pitocin**<sup>®</sup>  
(Oxytocin Injection, USP)  
**Synthetic**  
**10 units per mL**  
**50 mL**  
Pharmacy Bulk Package -  
Not for Direct Infusion



**PITOCIN - oxytocin injection**  
Watson Laboratories, Inc.

**DESCRIPTION**

Oxytocin injection USP is a sterile, clear, colorless aqueous solution of synthetic oxytocin, for intravenous infusion or intramuscular injection. Oxytocin is a nonapeptide found in pituitary extracts from mammals. It is standardized to contain 10 units of oxytocic hormone/mL and contains 0.5% Chlorobutanol, a chloroform derivative as a preservative, with the pH adjusted with acetic acid. Oxytocin may contain up to 16% of total impurities. The hormone is prepared synthetically to avoid possible contamination with vasopressin (ADH) and other small polypeptides with biologic activity. Oxytocin has the empirical formula C<sub>43</sub>H<sub>66</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub> (molecular weight 1007.19). The structural formula is as follows:



**CLINICAL PHARMACOLOGY**

Uterine motility depends on the formation of the contractile protein actomyosin under the influence of the Ca<sup>2+</sup>-dependent phosphorylating enzyme myosin light-chain kinase. Oxytocin promotes contractions by increasing the intracellular Ca<sup>2+</sup>. Oxytocin has specific receptors in the myometrium and the receptor concentration increases greatly during pregnancy, reaching a maximum in early labor at term. The response to a given dose of oxytocin is very individualized and depends on the sensitivity of the uterus, which is determined by the oxytocin receptor concentration. However, the physician should be aware of the fact that oxytocin even in its pure form has inherent pressor and antidiuretic properties which may become manifest when large doses are administered. These properties are thought to be due to the fact that oxytocin and vasopressin differ in regard to only two of the eight amino acids (see PRECAUTIONS section).

Oxytocin is distributed throughout the extracellular fluid. Small amounts of the drug probably reach the fetal circulation. Oxytocin has a plasma half-life of about 1 to 6 minutes which is decreased in late pregnancy and during lactation. Following intravenous administration of oxytocin, uterine response occurs almost immediately and subsides within 1 hour. Following intramuscular injection of the drug, uterine response occurs within 3 to 5 minutes and persists for 2 to 3 hours. Its rapid removal from plasma is accomplished largely by the kidney and the liver. Only small amounts are excreted in urine unchanged.

**INDICATIONS AND USAGE**

**IMPORTANT NOTICE**

**Elective induction of labor is defined as the initiation of labor in a pregnant individual who has no medical indications for induction. Since the available data are inadequate to evaluate the benefits-to-risks considerations, oxytocin is not indicated for elective induction of labor.**

**Antepartum:** Oxytocin is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable for reasons of fetal or maternal concern, in order to achieve vaginal delivery. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, preeclampsia at or near term, when delivery is in the best interests of mother and fetus or when membranes are *prematurely ruptured* and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) as adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

**Postpartum:** Oxytocin is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

**CONTRAINDICATIONS**

Antepartum use of oxytocin is contraindicated in any of the following circumstances:

1. Where there is significant cephalopelvic disproportion;
2. In unfavorable fetal positions or presentations, such as transverse lies, which are undeliverable without conversion prior to delivery;
3. In obstetrical emergencies where the benefit-torisk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention;

4. In fetal distress where delivery is not imminent;
5. Where adequate uterine activity fails to achieve satisfactory progress;
6. Where the uterus is already hyperactive or hypertonic;
7. In cases where vaginal delivery is contraindicated, such as invasive cervical carcinoma, active herpes genitalis, total placenta previa, vasa previa, and cord presentation or prolapse of the cord;
8. In patients with hypersensitivity to the drug.

#### WARNINGS

Oxytocin, when given for induction of labor or augmentation of uterine activity, should be administered only by the intravenous route and with adequate medical supervision in a hospital.

#### PRECAUTIONS

##### General

1. All patients receiving intravenous oxytocin must be under continuous observation by trained personnel who have a thorough knowledge of the drug and are qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available. Electronic fetal monitoring provides the best means for early detection of overdosage (see OVERDOSAGE section). However, it must be borne in mind that only intrauterine pressure recording can accurately measure the intrauterine pressure during contractions. A fetal scalp electrode provides a more dependable recording of the fetal heart rate than any external monitoring system.
2. When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions comparable to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin. This fact must be considered by the physician in exercising his judgment regarding patient selection.
3. Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: fetal distress, hydramnios, partial placenta previa, prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, and any condition in which there is a predisposition for uterine rupture, such as previous major surgery on the cervix or uterus including cesarean section, overdistention of the uterus, grand multiparity, or past history of uterine sepsis or of traumatic delivery. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions listed above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgment of the physician. The decision can be made only by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against rare but definite potential for the drug to produce hypertonicity or tetanic spasm.
4. Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus, and fetal deaths due to various causes have been reported associated with the use of parenteral oxytocic drugs for induction of labor or for augmentation in the first and second stages of labor.
5. Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.
6. When oxytocin is used for induction or reinforcement of already existent labor, patients should be carefully selected. Pelvic adequacy must be considered and maternal and fetal conditions evaluated before use of the drug.

##### Drug Interactions

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given three to four hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

##### Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

#### Pregnancy

##### Teratogenic Effects

Animal reproduction studies have not been conducted with oxytocin. There are no known indications for use in the first trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

##### Nonteratogenic Effects

See ADVERSE REACTIONS in the fetus or neonate.

##### Labor and Delivery

See INDICATIONS AND USAGE section.

#### ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions have been reported in the mother:

Anaphylactic reaction

Postpartum hemorrhage

Cardiac arrhythmia

Fatal afibrinogenemia

Oxytocin Injection USP

Nausea

Vomiting

Premature ventricular contractions

Pelvic hematoma

Subarachnoid hemorrhage

Hypertensive episodes

Rupture of the uterus

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction, or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug.

Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period.

Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or neonate:

Due to induced uterine motility:

Bradycardia

Premature ventricular contractions and other arrhythmias

Permanent CNS or brain damage

Fetal death

Neonatal seizures have been reported with the use of oxytocin.

Due to use of oxytocin in the mother:

Low Apgar scores at five minutes

Neonatal jaundice

Neonatal retinal hemorrhage

## OVERDOSAGE

Overdosage with oxytocin depends essentially on uterine hyperactivity whether or not due to hypersensitivity to this agent. Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15 to 20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, uteroplacental hypoperfusion, and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia, perinatal hepatic necrosis or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40 to 50 milliunits/minute) are infused for long periods. Management consists of immediate discontinuation of oxytocin and symptomatic and supportive therapy.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

The dosage of oxytocin is determined by the uterine response and must therefore be individualized and initiated at a very low level. The following dosage information is based upon various regimens and indications in general use.

### 1. Induction or Stimulation of Labor

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of parenteral administration of oxytocin for the induction or stimulation of labor. Accurate control of the rate of infusion is essential and is best accomplished by an infusion pump. It is convenient to piggyback the oxytocin infusion on a physiologic electrolyte solution, permitting the oxytocin infusion to be stopped abruptly without interrupting the electrolyte infusion. This is done in the following way.

#### 1. Preparation

1. The standard solution for infusion of oxytocin is prepared by adding the contents of one 1-mL vial containing 10 units of oxytocin to 1000 mL of 0.9% aqueous sodium chloride or Ringer's lactate. The combined solution containing 10 milliunits (mU) of oxytocin/mL is rotated in the infusion bottle for thorough mixing.

2. Establish the infusion with a separate bottle of physiologic electrolyte solution not containing oxytocin.

3. Attach (piggyback) the oxytocin-containing bottle with the infusion pump to the infusion line as close to the infusion site as possible.

#### 2. Administration

The initial dose should be 0.5–1 mU/min (equal to 3–6 mL of the dilute oxytocin solution per hour). At 30–60 minute intervals the dose should be gradually increased in increments of 1–2 mU/min until the desired contraction pattern has been established. Once the desired frequency of contractions has been reached and labor has progressed to 5–6 cm dilation, the dose may be reduced by similar increments.

Studies of the concentrations of oxytocin in the maternal plasma during oxytocin infusion have shown that infusion rates up to 6 mU/min give the same oxytocin levels that are found in spontaneous labor. At term, higher infusion rates should be given with great care, and rates exceeding 9–10 mU/min are rarely required. Before term, when the sensitivity of the uterus is lower because of a lower concentration of oxytocin receptors, a higher infusion rate may be required.

#### 3. Monitoring

1. Electronically monitor the uterine activity and the fetal heart rate throughout the infusion of oxytocin. Attention should be given to tonus, amplitude and frequency of contractions, and to the fetal heart rate in relation to uterine contractions. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocic stimulation of the uterine musculature will soon wane (see PRECAUTIONS section).

2. Discontinue the infusion of oxytocin immediately in the event of uterine hyperactivity and/or fetal distress. Administer oxygen to the mother, who preferably should be put in a lateral position. The condition of mother and fetus should immediately be evaluated by the responsible physician and appropriate steps taken.

#### 2. Control of Postpartum Uterine Bleeding

1. Intravenous infusion (drip method). If the patient has an intravenous infusion running, 10 to 40 units of oxytocin may be added to the bottle, depending on the amount of electrolyte or dextrose solution remaining (maximum 40 units to 1000 mL). Adjust the infusion rate to sustain uterine contraction and control uterine atony.

2. Intramuscular administration. (One mL) Ten (10) units of oxytocin can be given after the delivery of the placenta.

#### 3. Treatment of Incomplete, Inevitable, or Elective Abortion

Intravenous infusion of 10 units of oxytocin added to 500 mL of a physiologic saline solution or 5% dextrose-in-water solution may help the uterus contract after a suction or sharp curettage for an incomplete, inevitable, or elective abortion. Subsequent to intra-amniotic injection of hypertonic saline, prostaglandins, urea, etc., for midtrimester elective abortion, the injection-to-abortion time may be shortened by infusion of oxytocin at the rate of 10 to 20 milliunits (20 to 40 drops) per minute. The total dose should not exceed 30 units in a 12-hour period due to the risk of water intoxication.

## HOW SUPPLIED

Oxytocin Injection USP Synthetic is available as follows:

NDC 0591-3553-69 Packages of twenty-five oversized 1-mL vials, each containing 10 units of oxytocin.

## STORAGE

Store at 2°–8°C (36°–46°F). May be held at 15°–25°C (59°–77°F) for up to 30 days. Discard after holding at 15°–25°C (59°–77°F).

## REFERENCES

1. Seitchik J, Castillo M: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. I. Clinical data. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:899–905.
2. Seitchik J, Castillo M: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. II. Multiparous patients. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:777–780.
3. Fuchs A, Goeschen K, Husslein P, et al: Oxytocin and the initiation of human parturition. III. Plasma concentrations of oxytocin and 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin F<sub>2a</sub> in spontaneous and oxytocin-induced labor at term. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145:497–502.
4. Seitchik J, Amico J, et al: Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:225–228.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Technical Bulletin Number 110—November 1987: Induction and augmentation of labor.

## Distributed by:

Watson Laboratories, Inc.

Corona, CA 92880 USA

## Manufactured by:

Parkedale Pharmaceuticals, Inc.

Rochester, MI 48307

Prescribing Information as of July 2006.

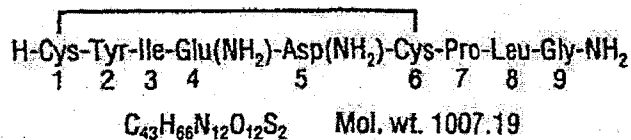
3001032

**SYNTOCINON - oxytocin injection, solution**  
Sandoz Pharmaceuticals Corporation

Syntocinon®  
(oxytocin) injection, USP  
Caution: Federal law prohibits dispensing without prescription.

**DESCRIPTION**

Syntocinon® (oxytocin) is a synthetic, (1-6) cyclic nonapeptide. Chemically, oxytocin is designated as Glycinamide, L-cysteiny-L-tyrosyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-asparagyl-L-cysteiny-L-prolyl-L-leucyl-, cyclic (1-6)-disulfide.  
The structural formula is:



Syntocinon® (oxytocin) injection is provided as a sterile solution for intravenous or intramuscular administration. Each 1 mL of solution contains 10 USP or International Units of oxytocin and the following inactive ingredients:

- acetic acid, NF, qs to ..... pH 4 ± 0.3
- alcohol, USP ..... 0.61 % by vol.
- chlorobutanol, NF ..... 0.5%
- sodium acetate, USP ..... 1 mg
- sodium chloride, USP ..... 0.017 mg
- water for injection, USP, qs to ..... 1 mL

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

The pharmacologic and clinical properties of Syntocinon® (oxytocin) are identical with the naturally occurring oxytocic principle of the posterior lobe of the pituitary. Syntocinon® (oxytocin) injection does not contain the amino acids characteristic of vasopressin, and therefore has fewer and less severe cardiovascular effects. Syntocinon® (oxytocin) exerts a selective action on the smooth musculature of the uterus, particularly toward the end of pregnancy, during labor and immediately following delivery. Oxytocin stimulates rhythmic contractions of the uterus, increases the frequency of existing contractions, and raises the tone of the uterine musculature.

Syntocinon® (oxytocin), when given in appropriate doses during pregnancy, is capable of eliciting graded increases in uterine motility from a moderate increase in the rate and force of spontaneous motor activity to sustained tetanic contraction.

Syntocinon® (oxytocin) is promptly effective after parenteral administration. Following intramuscular injection, the myotonic effect on the uterus appears in 3-7 minutes, and persists for 30-60 minutes. With intravenous injection, the uterine effect appears within 1 minute and is of more brief duration.

**INDICATIONS AND USAGE**

**Important Notice**

Syntocinon® (oxytocin) injection is indicated for the medical rather than the elective induction of labor. Available data and information are inadequate to define the benefits to risk considerations in the use of the drug product for elective induction. Elective induction of labor is defined as the initiation of labor for convenience in an individual with a term pregnancy who is free of medical indications.

**Antepartum**

Syntocinon® (oxytocin) is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable, in order to achieve early vaginal delivery for fetal or maternal reasons. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, pre-eclampsia at or near term, when delivery is in the best interest of mother and fetus or when membranes are prematurely ruptured and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) as adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In the second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

**Postpartum**

Syntocinon® (oxytocin) injection is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

**CONTRAINDICATIONS**

Syntocinon® (oxytocin) injection is contraindicated in any of the following conditions: Significant cephalopelvic disproportion; unfavorable fetal positions or presentations which are undeliverable without conversion prior to delivery (transverse lies); i.e., in obstetrical emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention; in cases of fetal distress where delivery is not imminent; prolonged use in uterine inertia or severe toxemia; hypertonic uterine patterns; patients with hypersensitivity to the drug; induction or augmentation of labor in those cases where vaginal delivery is contraindicated, such as cord presentation or prolapse, total placental previa, and vasa previa.

**WARNINGS**

Syntocinon® (oxytocin), when given for induction or stimulation of labor, must be administered only by the intravenous route and with adequate medical supervision in a hospital.

**PRECAUTIONS**

**General**

All patients receiving intravenous oxytocin must be under continuous observation by trained personnel with a thorough knowledge of the drug and qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available.

When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions similar to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin.

Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, previous major surgery on the cervix or uterus including cesarean section, over-distention of the uterus, grand multiparity, or invasive cervical carcinoma. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions listed above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgment of the physician. The decision can only be made by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against rare but definite potential for the drug to produce hypertonicity or tetanic spasm.

~~Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus, and fetal deaths due to various causes have been reported associated with the use of parenteral oxytocin agents for induction of labor or for augmentation in the first and second stages of labor.~~

Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.

**Drug Interactions**

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given 3-4 hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

**Pregnancy**

**Teratogenic Effects:**

Animal reproduction studies have not been conducted with oxytocin. There are no known indications for use in the first trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

**Nonteratogenic Effects:**

See ADVERSE REACTIONS in the fetus or infant.

**Labor and Delivery**

See INDICATIONS AND USAGE.

#### Nursing Mothers

Syntocinon® (oxytocin) may be found in small quantities in mother's milk. If a patient requires the drug postpartum to control severe bleeding, she should not commence nursing until the day after Syntocinon® (oxytocin) has been discontinued.

#### Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

#### ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions have been reported in the mother: Anaphylactic reaction, Postpartum hemorrhage, Cardiac arrhythmia, Fatal afibrinogenemia, Nausea, Vomiting, Premature ventricular contractions, and Pelvic hematoma.

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction, or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug. Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period. Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or infant:

*Due to induced uterine motility:* Bradycardia, Premature ventricular contractions and other arrhythmias, Permanent CNS or brain damage, and Fetal death.

*Due to use of oxytocin in the mother:* Low Apgar scores at 5 minutes. Neonatal jaundice, and Neonatal retinal hemorrhage.

#### DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

There is no evidence that Syntocinon® (oxytocin) has been abused or has provoked drug dependence.

#### OVERDOSAGE

Overdosage with oxytocin depends essentially on uterine hyperactivity, whether or not due to hypersensitivity to this agent. Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15-20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, uteroplacental hypoperfusion, and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia, or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40-50 mL/minute) are infused for long periods. Treatment of water intoxication consists of discontinuation of oxytocin, restriction of fluid intake, diuresis, IV hypertonic saline solution, correction of electrolyte imbalance, control of convulsions with judicious use of a barbiturate, and special nursing care for the comatose patient.

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage of oxytocin is determined by uterine response. The following dosage information is based upon the various regimens and indications in general use. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, wherever solution and container permit.

##### A. Induction of Stimulation of Labor

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of administration for the induction or stimulation of labor. Accurate control of the rate of infusion flow is essential. An infusion pump or other such device and frequent monitoring of strength of contractions and fetal heart rate are necessary for the safe administration of oxytocin for the induction or stimulation of labor. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocin stimulation of the uterine musculature will soon wane.

1. An intravenous infusion of non-oxytocin containing solution should be started. Physiologic electrolyte solution should be used except under unusual circumstances.
2. To prepare the usual solution for infusion, the contents of one 1-mL ampul are combined aseptically with 1,000 mL of non-hydrating diluent. The combined solution, rotated in the infusion bottle to insure thorough mixing, contains 10 mU/mL. Add the container with dilute oxytocin solution to the system through use of a constant infusion pump or other such device, to control accurately the rate of infusion.
3. The initial dose should be no more than 1-2 mU/minute. The dose may be gradually increased in increments of no more than 1-2 mU/minute, until a contraction pattern has been established which is similar to normal labor.
4. The fetal heart rate, resting uterine tone, and the frequency, duration, and force of contractions should be monitored.
5. The oxytocin infusion should be discontinued immediately in the event of uterine hyperactivity or fetal distress. Oxygen should be administered to the mother. The mother and the fetus must be evaluated by the responsible physician.

##### B. Control of Postpartum Uterine Bleeding

1. *Intravenous Infusion (Drip Method):* To control postpartum bleeding, 10-40 units of oxytocin may be added to 1,000 mL of a non-hydrating diluent and run at a rate necessary to control uterine atony.
2. *Intramuscular Administration:* 1 mL (10 units) of oxytocin can be given after delivery of the placenta.

##### C. Treatment of Incomplete or Inevitable Abortion

Intravenous infusion with physiologic saline solution, 500 mL, or 5% dextrose in physiologic saline solution to which 10 units of Syntocinon® (oxytocin) have been added should be infused at a rate of 20-40 drops/minute.

#### HOW SUPPLIED

##### Syntocinon® (oxytocin) injection, USP

Available as a 1 mL sterile ampul containing 10 USP or International Units of oxytocin. SandoPak® unit dose packages of 50 ampuls (NDC 0078-0060-04).

##### Store and dispense

Below 77°F (25°C); DO NOT FREEZE.

Sandoz Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936

REV: MAY 1996

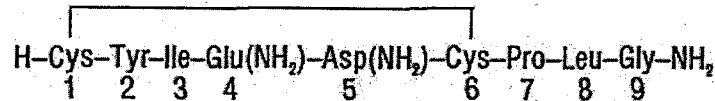
30288904

**OXYTOCIN - oxytocin injection, solution**  
Fresenius Kabi USA, LLC

(SYNTHETIC)  
FOR INTRAVENOUS INFUSION OR INTRAMUSCULAR USE

**DESCRIPTION**

Each mL of Oxytocin Injection, USP (synthetic), intended for intravenous infusion or intramuscular injection, possesses an oxytocic activity equivalent to 10 USP Oxytocin Units and contains chlorobutanol anhydrous (chloral derivative) 0.5%. This product may contain up to 12.5% decomposition products/impurities. Oxytocin injection (synthetic) is a sterile, clear, colorless solution of oxytocin in Water for Injection prepared by synthesis. Acetic acid may have been added for pH adjustment (pH 3.0-5.0). The structural formula is:



**CLINICAL PHARMACOLOGY**

Oxytocin injection (synthetic) acts on the smooth muscle of the uterus to stimulate contractions; response depends on the uterine threshold of excitability. It exerts a selective action on the smooth musculature of the uterus, particularly toward the end of pregnancy, during labor and immediately following delivery. Oxytocin stimulates rhythmic contractions of the uterus, increases the frequency of existing contractions and raises the tone of the uterine musculature. Synthetic oxytocin does not possess the cardiovascular effects, such as elevation of blood pressure, as exhibited by vasopressin found in posterior pituitary injection.

**INDICATIONS AND USAGE**

**IMPORTANT NOTICE:**

Oxytocin Injection, USP (synthetic) is indicated for the medical rather than the elective induction of labor. Available data and information are inadequate to define the benefits to risks considerations in the use of the drug product for elective induction. Elective induction of labor is defined as the initiation of labor for convenience in an individual with a term pregnancy who is free of medical indications.

**Antepartum**

Oxytocin injection (synthetic) is indicated for the initiation or improvement of uterine contractions, where this is desirable and considered suitable, in order to achieve early vaginal delivery for fetal or maternal reasons. It is indicated for (1) induction of labor in patients with a medical indication for the initiation of labor, such as Rh problems, maternal diabetes, pre-eclampsia at or near term, when delivery is in the best interest of mother and fetus or when membranes are prematurely ruptured and delivery is indicated; (2) stimulation or reinforcement of labor, as in selected cases of uterine inertia; (3) adjunctive therapy in the management of incomplete or inevitable abortion. In the first trimester, curettage is generally considered primary therapy. In second trimester abortion, oxytocin infusion will often be successful in emptying the uterus. Other means of therapy, however, may be required in such cases.

**Postpartum**

Oxytocin injection (synthetic) is indicated to produce uterine contractions during the third stage of labor and to control postpartum bleeding or hemorrhage.

**CONTRAINDICATIONS**

Oxytocin injection (synthetic) is contraindicated in any of the following conditions:

- Significant cephalopelvic disproportion;
- Unfavorable fetal positions or presentations which are undeliverable without conversion prior to delivery, i.e., transverse lies;
- In obstetrical emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention;
- In cases of fetal distress where delivery is not imminent;

- Prolonged use in uterine inertia or severe toxemia;
- Hypertonic uterine patterns;
- Patients with hypersensitivity to the drug;
- Induction or augmentation of labor in those cases where vaginal delivery is contraindicated, such as cord presentation or prolapse, total placenta previa, and vasa previa.

**WARNINGS**

Oxytocin injection (synthetic) when given for induction or stimulation of labor, must be administered only by the intravenous route and with adequate medical supervision in a hospital.

**PRECAUTIONS**

**General**

All patients receiving intravenous oxytocin must be under continuous observation by trained personnel with a thorough knowledge of the drug and qualified to identify complications. A physician qualified to manage any complications should be immediately available. When properly administered, oxytocin should stimulate uterine contractions similar to those seen in normal labor. Overstimulation of the uterus by improper administration can be hazardous to both mother and fetus. Even with proper administration and adequate supervision, hypertonic contractions can occur in patients whose uteri are hypersensitive to oxytocin. Except in unusual circumstances, oxytocin should not be administered in the following conditions: prematurity, borderline cephalopelvic disproportion, previous major surgery on the cervix or uterus including Caesarean section, overdistention of the uterus, grand multiparity or invasive cervical carcinoma. Because of the variability of the combinations of factors which may be present in the conditions above, the definition of "unusual circumstances" must be left to the judgement of the physician. The decision can only be made by carefully weighing the potential benefits which oxytocin can provide in a given case against rare but definite potential for the drug to produce hypertonicity or tetanic spasm.

Maternal deaths due to hypertensive episodes, subarachnoid hemorrhage, rupture of the uterus and fetal deaths due to various causes have been reported associated with the use of parenteral oxytocic drugs for induction of labor and for augmentation in the first and second stages of labor.

Oxytocin has been shown to have an intrinsic antidiuretic effect, acting to increase water reabsorption from the glomerular filtrate. Consideration should, therefore, be given to the possibility of water intoxication, particularly when oxytocin is administered continuously by infusion and the patient is receiving fluids by mouth.

**Drug Interactions**

Severe hypertension has been reported when oxytocin was given three to four hours following prophylactic administration of a vasoconstrictor in conjunction with caudal block anesthesia. Cyclopropane anesthesia may modify oxytocin's cardiovascular effects, so as to produce unexpected results such as hypotension. Maternal sinus bradycardia with abnormal atrioventricular rhythms has also been noted when oxytocin was used concomitantly with cyclopropane anesthesia.

**Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

There are no animal or human studies on the carcinogenicity and mutagenicity of this drug, nor is there any information on its effect on fertility.

**Pregnancy Category C.**

There are no known indications for use of oxytocin in the first and second trimester of pregnancy other than in relation to spontaneous or induced abortion. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it would not be expected to present a risk of fetal abnormalities when used as indicated.

Nonteratogenic Effects—See ADVERSE REACTIONS in the fetus or infant.

Labor and Delivery—See INDICATIONS AND USAGE.

**Nursing Mothers**

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when oxytocin is administered to a nursing woman.

**ADVERSE REACTIONS**

The following adverse reactions have been reported in the mother:

- Anaphylactic reaction
- Postpartum hemorrhage
- Cardiac arrhythmia

- Fatal afibrinogenemia
- Nausea
- Vomiting
- Premature ventricular contractions
- Pelvic hematoma

Excessive dosage or hypersensitivity to the drug may result in uterine hypertonicity, spasm, tetanic contraction or rupture of the uterus.

The possibility of increased blood loss and afibrinogenemia should be kept in mind when administering the drug. Severe water intoxication with convulsions and coma has occurred, and is associated with a slow oxytocin infusion over a 24-hour period. Maternal death due to oxytocin-induced water intoxication has been reported.

The following adverse reactions have been reported in the fetus or infant:

Due to induced uterine mobility:

- Bradycardia
- Premature ventricular contractions and other arrhythmias
- Permanent CNS or brain damage
- Fetal death

Due to use of oxytocin in the mother:

- Neonatal retinal hemorrhage
- Low Apgar scores at five minutes
- Neonatal jaundice

#### OVERDOSAGE

Overdosage with oxytocin injection (synthetic) depends essentially on uterine hyperactivity whether or not due to hypersensitivity to this agent. Hyperstimulation with strong (hypertonic) or prolonged (tetanic) contractions, or a resting tone of 15 to 20 mm H<sub>2</sub>O or more between contractions can lead to tumultuous labor, uterine rupture, cervical and vaginal lacerations, postpartum hemorrhage, uteroplacental hypoperfusion and variable deceleration of fetal heart, fetal hypoxia, hypercapnia or death. Water intoxication with convulsions, which is caused by the inherent antidiuretic effect of oxytocin, is a serious complication that may occur if large doses (40 to 50 millunits/minute) are infused for long periods. Management consists of immediate discontinuation of oxytocin, and symptomatic and supportive therapy.

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage of oxytocin is determined by uterine response. The following dosage information is based upon the various regimens and indications in general use.

##### Induction or Stimulation of Labor

Intravenous infusion (drip method) is the only acceptable method of administration for the induction or stimulation of labor. Accurate control of the rate of infusion flow is essential. An infusion pump or other such device and frequent monitoring of strength of contractions and fetal heart rate are necessary for the safe administration of oxytocin for the induction or stimulation of labor. If uterine contractions become too powerful, the infusion can be abruptly stopped, and oxytocic stimulation of the uterine musculature will soon wane.

An intravenous infusion of a non-oxytocin containing solution should be started. Physiologic electrolyte solutions should be used except under unusual circumstances.

To prepare the usual solution for intravenous infusion—one mL (10 units) is combined aseptically with 1,000 mL of a non-hydrating diluent.

The combined solution, rotated in the infusion bottle to insure thorough mixing, contains 10 mU/mL. Add the container with dilute oxytocic solution to the system through the use of a constant infusion pump or other such device to control accurately the rate of infusion.

The initial dose should be no more than 1 to 2 mU/min. The dose may be gradually increased in increments of no more than 1 to 2 mU/min., until a contraction pattern has been established which is similar to normal labor.

The fetal heart rate, resting uterine tone, and the frequency, duration, and force of contractions should be monitored.

The oxytocin infusion should be discontinued immediately in the event of uterine hyperactivity or fetal distress. Oxygen should be administered to the mother. The mother and fetus must be evaluated by the responsible physician.

#### Control of Postpartum Uterine Bleeding

*Intravenous Infusion (Drip Method)*—To control postpartum bleeding, 10 to 40 units of oxytocin may be added to 1,000 mL of a nonhydrating diluent and run at a rate necessary to control uterine atony.

*Intramuscular Administration*—1 mL (10 units) of oxytocin can be given after delivery of the placenta.

#### Treatment of Incomplete or Inevitable Abortion

Intravenous infusion with physiologic saline solution, 500 mL, or 5% dextrose in physiologic saline solution to which 10 units of oxytocin have been added should be infused at a rate of 20 to 40 drops/minute.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

#### HOW SUPPLIED

Oxytocin Injection, USP (synthetic) is supplied as follows:

Product No.	NDC No.	Strength	Volume
NP91201*	63323-012-01	10 USP Units/mL	1 mL fill in a 3 mL vial, packaged in trays of 25.

\* Packaged in a plastic vial.

Discard unused portion.

Use only if solution is clear and seal intact.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Do not permit to freeze.

NOVAPLUS®

Manufactured by:

**APP**  
**APP Pharmaceuticals, LLC**  
 Schaumburg, IL 60173

451126A

Revised: January 2008

**PACKAGE LABEL - PRINCIPAL DISPLAY - Oxytocin 1 mL Vial Label**

**Oxytocin Injection, USP**

**(Synthetic)**

**10 USP Units/mL**

For IV Infusion or IM Use

1 mL

Rx only

10

NDC 63323-012-12  
NP91201

**OXYTOCIN**  
INJECTION, USP  
(SYNTHETIC)

10 USP Units/mL

For IV Infusion or IM Use

1 mL Rx only

PACKAGE LABEL - PRINCIPAL DISPLAY - Oxytocin 1 mL Vial Tray Label

Oxytocin Injection, USP

(Synthetic)

10 USP Units/mL

For IV Infusion or IM Use

1 mL

Rx only

**Sterile**  
Each mL contains:  
Oxytocic activity equivalent  
to 10 USP Oxytocin Units;  
chlorobutanol anhydrous  
(chloral derivative) 0.5%;  
Water for Injection q.s.  
Acetic acid may have been  
added for pH adjustment.  
**Usual Dosage:** See insert.  
Store at 20° to 25°C  
(68° to 77°F) [see USP  
Controlled Room Tempera-  
ture]. Do not permit to freeze.  
Use only if solution is  
clear and seal intact.

NDC 63323-012-12 NP91201

**OXYTOCIN**  
INJECTION, USP  
(SYNTHETIC)  
10 USP Units/mL

For IV Infusion or IM Use

1 mL Rx only

Manufactured by:  
APP Pharmaceuticals, LLC  
Schaumburg, IL 60173

4281 4A

This site uses cookies. By continuing to browse the site you are agreeing to our policy on the use of cookies. [Find out more here.](#)

Home | About the eMC | Help | Mobile

eMC - trusted, up to date and comprehensive information about medicines

Patient medicines

**emc**+

Search medicine/company name only  Search full document

Medicine name A-Z | Active ingredient A-Z | Pharmaceutical company A-Z | Latest medicine updates | [Yellow cards](#)

New eMC coming soon

JUNE - 2013

Alliance Pharmaceuticals  
Avonbridge House, Bath Road, Chippenham, Wiltshire, SN15 2BB  
Telephone: +44 (0)1249 466 966  
Fax: +44 (0)1249 466 977  
WWW: <http://www.alliancepharma.co.uk>  
Medical Information e-mail: [medinfo@alliancepharma.co.uk](mailto:medinfo@alliancepharma.co.uk)

ALLIAN

**Before you contact this company:** often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 04

SPC Syntocinon Ampoules 10 IU/ml

Table of Contents

1. Name of the medicinal product
2. Qualitative and quantitative composition
3. Pharmaceutical form
4. Clinical particulars
  - 4.1 Therapeutic indications
  - 4.2 Posology and method of administration
  - 4.3 Contraindications
  - 4.4 Special warnings and precautions for use
  - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
  - 4.6 Fertility, pregnancy and lactation
  - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
  - 4.8 Undesirable effects
  - 4.9 Overdose
5. Pharmacological properties
  - 5.1 Pharmacodynamic properties
  - 5.2 Pharmacokinetic properties
  - 5.3 Preclinical safety data
6. Pharmaceutical particulars
  - 6.1 List of excipients
  - 6.2 Incompatibilities
  - 6.3 Shelf life
  - 6.4 Special precautions for storage
  - 6.5 Nature and contents of container
  - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
7. Marketing authorisation holder
8. Marketing authorisation number(s)
9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
10. Date of revision of the text
11. Legal status

Document Links

- [More information about this product](#)
- [View all medicines from this company](#)
- [Print this page](#)
- [View document history](#)

Legal Categories

- > POM - Prescription Only Medicine

Active Ingredients/Gen

- > oxytocin

1. Name of the medicinal product [Go to top of the page](#)

Syntocinon® 10 IU/ml Concentrate for solution for infusion

2. Qualitative and quantitative composition [Go to top of the page](#)

Oxytocin.

Concentrate for solution for infusion (in 1 mL ampoule) containing 10 IU/mL.

Excipient(s) with known effect:

Ethanol 5.000mg

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form [Go to top of the page](#)

Concentrate for solution for infusion.

A clear, colourless, sterile solution in 1ml clear glass ampoules.

4. Clinical particulars [Go to top of the page](#)

11



## 4.1 Therapeutic indications

Go to top of the page

**Antepartum**

- Induction of labour for medical reasons, e.g. in cases of post-term gestation, premature rupture of the membranes, pregnancy-induced hypertension (pre-eclampsia)
- Stimulation of labour in hypotonic uterine inertia
- Early stages of pregnancy as adjunctive therapy for the management of incomplete, inevitable, or missed abortion.

**Postpartum**

- During caesarean section, but following delivery of the child
- Prevention and treatment of postpartum uterine atony and haemorrhage.

## 4.2 Posology and method of administration

Go to top of the page

**Induction or enhancement of labour:** Oxytocin should not be started for 6 hours following administration of vaginal prostaglandins. Syntocinon should be administered as an intravenous (i.v.) drip infusion or, preferably, by means of a variable-speed infusion pump. For drip infusion it is recommended that 5 IU of Syntocinon be added to 500ml of a physiological electrolyte solution (such as sodium chloride 0.9%). For patients in whom infusion of sodium chloride must be avoided, 5% dextrose solution may be used as the diluent (see Section 4.4 "Special warnings and precautions for use"). To ensure even mixing, the bottle or bag must be turned upside down several times before use.

The initial infusion rate should be set at 1 to 4 milliunits/minute (2 to 8 drops/minute). It may be gradually increased at intervals not shorter than 20 minutes and increments of not more than 1-2 milliunits/minute, until a contraction pattern similar to that of normal labour is established. In pregnancy near term this can often be achieved with an infusion of less than 10 milliunits/minute (20 drops/minute), and the recommended maximum rate is 20 milliunits/minute (40 drops/minute). In the unusual event that higher rates are required, as may occur in the management of foetal death *in utero* or for induction of labour at an earlier stage of pregnancy, when the uterus is less sensitive to oxytocin, it is advisable to use a more concentrated Syntocinon solution, e.g., 10 IU in 500ml.

When using a motor-driven infusion pump which delivers smaller volumes than those given by drip infusion, the concentration suitable for infusion within the recommended dosage range must be calculated according to the specifications of the pump.

The frequency, strength, and duration of contractions as well as the foetal heart rate must be carefully monitored throughout the infusion. Once an adequate level of uterine activity is attained, aiming for 3 to 4 contractions every 10 minutes, the infusion rate can often be reduced. In the event of uterine hyperactivity and/or foetal distress, the infusion must be discontinued immediately.

If, in women who are at term or near term, regular contractions are not established after the infusion of a total amount of 5 IU, it is recommended that the attempt to induce labour be ceased; it may be repeated on the following day, starting again from a rate of 1 to 4 milliunits/minute (see Section 4.3 "Contra-indications").

**Incomplete, inevitable, or missed abortion:** 5 IU by i.v. infusion (5 IU diluted in physiological electrolyte solution and administered as an i.v. drip infusion or, preferably, by means of a variable-speed infusion pump over 5 minutes), if necessary followed by i.v. infusion at a rate of 20 to 40 milliunits/minute.

**Caesarean section:** 5 IU by i.v. infusion (5 IU diluted in physiological electrolyte solution and administered as an i.v. drip infusion or, preferably, by means of a variable-speed infusion pump over 5 minutes) immediately after delivery.

**Prevention of postpartum uterine haemorrhage:** The usual dose is 5 IU by i.v. infusion (5 IU diluted in physiological electrolyte solution and administered as an i.v. drip infusion or, preferably, by means of a variable-speed infusion pump over 5 minutes) after delivery of the placenta. In women given Syntocinon for induction or enhancement of labour, the infusion should be continued at an increased rate during the third stage of labour and for the next few hours thereafter.

**Treatment of postpartum uterine haemorrhage:** 5 IU by i.v. infusion (5 IU diluted in physiological electrolyte solution and administered as an i.v. drip infusion or, preferably, by means of a variable-speed infusion pump over 5 minutes), followed in severe cases by i.v. infusion of a solution containing 5 to 20 IU of oxytocin in 500ml of an electrolyte-containing diluent, run at the rate necessary to control uterine atony.

**Route of administration:** Intravenous infusion.

**Special populations****Renal impairment**

No studies have been performed in renally impaired patients.

**Hepatic impairment**

No studies have been performed in hepatically impaired patients.

**Paediatric population**

No studies have been performed in paediatric patients.

**Elderly population**

No studies have been performed in elderly patients (65 years old and over).

## 4.3 Contraindications

Go to top of the page

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- Hypertonic uterine contractions, mechanical obstruction to delivery, foetal distress.

Any condition in which, for foetal or maternal reasons, spontaneous labour is inadvisable and/or vaginal delivery is contra-indicated: e.g.:

- Significant cephalopelvic disproportion
- Foetal malpresentation
- Placenta praevia and vasa praevia
- Placental abruption
- Cord presentation or prolapse
- Overdistension or impaired resistance of the uterus to rupture as in multiple pregnancy
- Polyhydramnios
- Grand multiparity
- In the presence of a uterine scar resulting from major surgery including classical caesarean section.

Syntocinon should not be used for prolonged periods in patients with oxytocin-resistant uterine inertia, severe pre-eclamptic toxemia or severe cardiovascular disorders.

Syntocinon must not be administered within 6 hours after vaginal prostaglandins have been given (see section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).

## 4.4 Special warnings and precautions for use

Go to top of the page

Syntocinon must only be administered as an i.v. infusion and never by i.v. bolus injection as it may cause an acute short-lasting hypotension accompanied with flushing and reflex tachycardia.

**Induction of labour**

The induction of labour by means of oxytocin should be attempted only when strictly indicated for medical reasons. Administration should only be under hospital conditions and qualified medical supervision.

**Cardiovascular disorders**

Syntocinon should be used with caution in patients who have a pre-disposition to myocardial ischaemia due to pre-existing cardiovascular disease (such as hypertrophic cardiomyopathy, valvular heart disease and/or ischaemic heart disease including coronary artery vasospasm), to avoid significant changes in blood pressure and heart rate in these patients.

**QT Syndrome**

Syntocinon should be given with caution to patients with known 'long QT syndrome' or related symptoms and to patients taking drugs that are known to prolong the QTc interval (see section 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction).

When Syntocinon is given for induction and enhancement of labour:

-Foetal distress and foetal death: Administration of oxytocin at excessive doses results in uterine overstimulation which may cause foetal distress, asphyxia and death, or may lead to hypertonicity, tetanic contractions or rupture of the uterus. Careful monitoring of foetal heart rate and uterine motility (frequency, strength, and duration of contractions) is essential, so that the dosage may be adjusted to individual response.

• Particular caution is required in the presence of borderline cephalopelvic disproportion, secondary uterine inertia, mild or moderate degrees of pregnancy-induced hypertension or cardiac disease, and in patients above 35 years of age or with a history of lower-uterine-segment caesarean section.

-Disseminated intravascular coagulation: In rare circumstances, the pharmacological induction of labour using uterotonic agents, including oxytocin increases the risk of postpartum disseminated intravascular coagulation (DIC). The pharmacological induction itself and not a particular agent is linked to such risk. This risk is increased in particular if the woman has additional risk factors for DIC such as being 35 years of age or over, complications during pregnancy and gestational age more than 40 weeks. In these women, oxytocin or any other alternative drug should be used with care, and the practitioner should be alerted by signs of DIC.

**Intrauterine death**

In the case of foetal death *in utero*, and/or in the presence of meconium-stained amniotic fluid, tumultuous labour must be avoided, as it may cause amniotic fluid embolism.

**Water intoxication**

Because oxytocin possesses slight antidiuretic activity, its prolonged i.v. administration at high doses in conjunction with large volumes of fluid, as may be the case in the treatment of inevitable or missed abortion or in the management of postpartum haemorrhage, may cause water intoxication associated with hyponatraemia. The combined antidiuretic effect of oxytocin and the i.v. fluid administration may cause fluid overload leading to a haemodynamic form of acute pulmonary oedema without hyponatraemia. To avoid these rare complications, the following precautions must be observed whenever high doses of oxytocin are administered over a long time: an electrolyte-containing diluent must be used (not dextrose); the volume of infused fluid should be kept low (by infusing oxytocin at a higher concentration than recommended for the induction or enhancement of labour at term); fluid intake by mouth must be restricted; a fluid balance chart should be kept, and serum electrolytes should be measured when electrolyte imbalance is suspected.

Caution should be exercised in patients with severe renal impairment because of possible water retention and possible accumulation of oxytocin (see section 5.2 Pharmacokinetics).

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Go to top of the page

**Interaction resulting in a concomitant use not recommended**

**Prostaglandins and their analogues**

Prostaglandins and its analogues facilitate contraction of the myometrium hence oxytocin can potentiate the uterine action of prostaglandins and analogues and vice versa (see section 4.3 Contraindications).

**Drugs prolonging the QT interval**

Oxytocin should be considered as potentially arrhythmogenic, particularly in patients with other risk factors for Torsades de Pointes such as drugs which prolong the QT interval or in patients with history of long QT syndrome (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

**Interactions to be considered**

**Inhalation anaesthetics**

Inhalation anaesthetics (e.g. cyclopropane, halothane, sevoflurane, desflurane) have a relaxing effect on the uterus and produce a notable inhibition of uterine tone and thereby, may diminish the uterotonic effect of oxytocin. Their concurrent use with oxytocin has also been reported to cause cardiac rhythm disturbances.

**Vasoconstrictors/Sympathomimetics**

Oxytocin may enhance the vasopressor effects of vasoconstrictors and sympathomimetics, even those contained in local anaesthetics.

**Caudal anaesthetics**

When given during or after caudal block anaesthesia, oxytocin may potentiate the pressor effect of sympathomimetic vasoconstrictor agents.

**4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

Go to top of the page

Animal reproduction studies have not been conducted with oxytocin. Based on the wide experience with this drug and its chemical structure and pharmacological properties, it is not expected to present a risk of foetal abnormalities when used as indicated.

Oxytocin may be found in small quantities in mother's breast milk. However, oxytocin is not expected to cause harmful effects in the newborn because it passes into the alimentary tract where it undergoes rapid inactivation.

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Go to top of the page

Syntocinon can induce labour, therefore caution should be exercised when driving or operating machines. Women with uterine contractions should not drive or use machines.

**4.8 Undesirable effects**

Go to top of the page

As there is a wide variation in uterine sensitivity, uterine spasm may be caused in some instances by what are normally considered to be low doses. When oxytocin is used by i.v. infusion for the induction or enhancement of labour, administration at too high doses results in uterine overstimulation which may cause foetal distress, asphyxia, and death, or may lead to hypertonicity, tetanic contractions, soft tissue damage or rupture of the uterus.

Rapid i.v. bolus injection of oxytocin at doses amounting to several IU may result in acute short-lasting hypotension accompanied with flushing and reflex tachycardia (see section 4.4 Special warnings and precautions for use). These rapid haemodynamic changes may result in myocardial ischaemia, particularly in patients with pre-existing cardiovascular disease. Rapid i.v. bolus injection of oxytocin at doses amounting to several IU may also lead to QTc prolongation.

In rare circumstances the pharmacological induction of labour using uterotonic agents, including oxytocin, increases the risk of postpartum disseminated intravascular coagulation (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

**Water intoxication**

Water intoxication associated with maternal and neonatal hyponatraemia has been reported in cases where high doses of oxytocin together with large amounts of electrolyte-free fluid have been administered over a prolonged period of time (see Section 4.4 "Special warnings and precautions for use"). The combined antidiuretic effect of oxytocin and the i.v. fluid administration may cause fluid overload leading to a haemodynamic form of acute pulmonary oedema without hyponatraemia (see section 4.4. Special warnings and precautions for use).

Symptoms of water intoxication include:

1. Headache, anorexia, nausea, vomiting and abdominal pain.
2. Lethargy, drowsiness, unconsciousness and grand-mal type seizures.
3. Low blood electrolyte concentration.

Undesirable effects (Tables 1 and 2) are ranked under heading of frequency, the most frequent first, using the following convention: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100, < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100); rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), including isolated reports; not known (cannot be estimated from the available data). The ADRs tabulated below are based on clinical trial results as well as postmarketing reports.

The adverse drug reactions derived from post-marketing experience with Syntocinon are via spontaneous case reports and literature cases. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency which is therefore categorised as not known. Adverse drug reactions are listed according to system organ classes in MedDRA. Within each system organ class, ADRs are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 1 Adverse drug reactions in mother**

System organ class	Adverse drug reaction
Immune system disorders	Rare: Anaphylactoid reaction associated with dyspnoea, hypotension or Shock
Nervous system disorders	Common: Headache
Cardiac disorders	Common: Tachycardia, bradycardia Uncommon: Arrhythmia Not known: Myocardial ischaemia, QTc prolongation
Vascular disorders	Not known: Hypotension, haemorrhage
Gastrointestinal disorders	Common: Nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare: Rash
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Not known: Uterine hypertonicity, tetanic contractions, rupture of the uterus
Metabolism and nutrition disorders	Not known: Water intoxication, maternal hyponatraemia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Not known: acute pulmonary oedema
General disorders and administration site conditions	Not known: Flushing
Blood and lymphatic system disorders	Not known: disseminated intravascular coagulation

**Table 2 Adverse drug reactions in foetus/neonate**

System organ class	Adverse drug reaction
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Not known: foetal distress, asphyxia and death
Metabolism and nutrition disorders	Not known: Neonatal hyponatraemia

**4.9 Overdose**

Go to top of the page

The fatal dose of Syntocinon has not been established. Syntocinon is subject to inactivation by proteolytic enzymes of the alimentary tract. Hence it is not absorbed from the intestine and is not likely to have toxic effects when ingested.

The symptoms and consequences of overdosage are those mentioned under sections 4.4 "Special warnings and precautions for use" and 4.8 "Undesirable effects". In addition, as a result of uterine overstimulation, placental abruption and/or amniotic fluid embolism have been reported.

**Treatment:** When signs or symptoms of overdosage occur during continuous i.v. administration of Syntocinon, the infusion must be discontinued at once and oxygen should be given to the mother. In cases of water intoxication it is essential to restrict fluid intake, promote diuresis, correct electrolyte imbalance, and control convulsions that may eventually occur. In the case of coma, a free airway should be maintained with routine measures normally employed in the nursing of the unconscious patient.

**5. Pharmacological properties**

Go to top of the page

**5.1 Pharmacodynamic properties**

Go to top of the page

Pharmacotherapeutic group: Posterior pituitary lobe hormones

ATC code: H01B B02

**Mechanism of action**

Oxytocin is a cyclic nonapeptide that is obtained by chemical synthesis. This synthetic form is identical to the natural hormone that is stored in the posterior pituitary and released into the systemic circulation in response to sucking and labour.

Oxytocin stimulates the smooth muscle of the uterus, more powerfully towards the end of pregnancy, during labour, and immediately postpartum. At these times, the oxytocin receptors in the myometrium are increased.

The oxytocin receptors are G-proteins coupled receptors. Activation of receptor by oxytocin triggers release of



calcium from intracellular stores and thus leads to myometrial contraction.

Oxytocin elicits rhythmic contractions in upper segment of uterus, similar in frequency, force and duration to those observed during labour.

Being synthetic, oxytocin in Syntocinon does not contain vasopressin, but even in its pure form oxytocin possesses some weak intrinsic vasopressin-like antidiuretic activity.

Based on in vitro studies, prolonged exposure of oxytocin had been reported to cause desensitisation of oxytocin receptors probably due to down-regulation of oxytocin-binding sites, destabilisation of oxytocin receptors mRNA and internalisation of oxytocin receptors.

#### Plasma levels and onset/duration of effect

Intravenous infusion. When Syntocinon is given by continuous i.v. infusion at doses appropriate for induction or enhancement of labour, the uterine response sets in gradually and usually reaches a steady state within 20 to 40 minutes. The corresponding plasma levels of oxytocin are comparable to those measured during spontaneous first-stage labour. For example, oxytocin plasma levels in 10 pregnant women at term receiving a 4 milliunits per minute intravenous infusion were 2 to 5 microunits/mL. Upon discontinuation of the infusion, or following a substantial reduction in the infusion rate, e.g. in the event of overstimulation, uterine activity declines rapidly but may continue at an adequate lower level.

#### 5.2 Pharmacokinetic properties

[Go to top of the page](#)

##### Absorption

Plasma levels of oxytocin following intravenous infusion at 4 milliunits per minute in pregnant women at term were 2 to 5 microunits/mL.

##### Distribution

The steady-state volume of distribution determined in 6 healthy men after i.v. injection is 12.2 L or 0.17 L/kg. Plasma protein binding is negligible for oxytocin. It crosses the placenta in both directions. Oxytocin may be found in small quantities in mother's breast milk.

##### Biotransformation/Metabolism

Oxytocinase is a glycoprotein aminopeptidase that is produced during pregnancy and appears in the plasma. It is capable of degrading oxytocin. It is produced from both the mother and the foetus. Liver and kidney plays a major role in metabolising and clearing oxytocin from the plasma. Thus, liver, kidney and systemic circulation contribute to the biotransformation of oxytocin.

##### Elimination

Plasma half-life of oxytocin ranges from 3 to 20 min. The metabolites are excreted in urine whereas less than 1% of the oxytocin is excreted unchanged in urine. The metabolic clearance rate amounts to 20 mL/kg/ min in the pregnant woman.

##### Renal impairment

No studies have been performed in renally impaired patients. However, considering the excretion of oxytocin and its reduced urinary excretion because of anti-diuretic properties, the possible accumulation of oxytocin can result in prolonged action.

##### Hepatic impairment

No studies have been performed in hepatically impaired patients. Pharmacokinetic alteration in patients with impaired hepatic function is unlikely since metabolising enzyme, oxytocinase, is not confined to liver alone and the oxytocinase levels in placenta during the term has significantly increased. Therefore, biotransformation of oxytocin in impaired hepatic function may not result in substantial changes in metabolic clearance of oxytocin.

#### 5.3 Preclinical safety data

[Go to top of the page](#)

Pre-clinical data for oxytocin reveal no special hazard for humans based on conventional studies of single dose acute toxicity, genotoxicity, and mutagenicity.

#### 6. Pharmaceutical particulars

[Go to top of the page](#)

##### 6.1 List of excipients

[Go to top of the page](#)

Sodium acetate tri-hydrate, acetic acid, chlorobutanol, ethanol and water for injections.

##### 6.2 Incompatibilities

[Go to top of the page](#)

Syntocinon should not be infused via the same apparatus as blood or plasma, because the peptide linkages are rapidly inactivated by oxytocin-inactivating enzymes. Syntocinon is incompatible with solutions containing sodium metabisulphite as a stabiliser.

##### 6.3 Shelf life

[Go to top of the page](#)

Five years

##### 6.4 Special precautions for storage

[Go to top of the page](#)

Store between 2°C and 8°C. May be stored up to 30°C for 3 months, but must then be discarded.

#### 6.5 Nature and contents of container

[Go to top of the page](#)

Clear glass 1ml ampoules. Boxes of 5 ampoules.

#### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

[Go to top of the page](#)

Snap ampoules: no file required.

Syntocinon is compatible with the following infusion fluids, but due attention should be paid to the advisability of using electrolyte fluids in individual patients: sodium/potassium chloride (103mmol Na<sup>+</sup> and 51mmol K<sup>+</sup>), sodium bicarbonate 1.39%, sodium chloride 0.9%, sodium lactate 1.72%, dextrose 5%, laevulose 20%, macrodex 6%, rheomacrodex 10%, Ringer's solution.

#### 7. Marketing authorisation holder

[Go to top of the page](#)

Alliance Pharmaceuticals Ltd

Avonbridge House

Bath Road

Chippenham

Wiltshire

SN15 2BB

#### 8. Marketing authorisation number(s)

[Go to top of the page](#)

PL 16853/0020

#### 9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

[Go to top of the page](#)

25 June 1998

#### 10. Date of revision of the text

[Go to top of the page](#)

22 February 2013

#### 11. Legal status

[Go to top of the page](#)

POM

#### More information about this product

- Patient Information Leaflets (PILs):  
[Syntocinon 5IU/ml and 10IU/ml](#)
- Alternative format Patient Information Leaflets (X-PILs):  
[Syntocinon 5IU/ml and 10IU/ml](#)

Link to this document from your website: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16424/SPC/>



[Return to the top of the page](#)

[Home](#) | [Contact us](#) | [Useful links](#) | [Accessibility](#) | [Legal and privacy policy](#) | [Glossary](#) | [Site map](#)

© 2013 [Datapharm Communications Ltd](#)



12

**Alliance Pharmaceuticals**

Avonbridge House, Bath Road, Chippenham, Wiltshire, SN15 2BB

Telephone: +44 (0)1249 466 966

Fax: +44 (0)1249 466 977

WWW: <http://www.alliancepharma.co.uk>Medical Information e-mail: [medinfo@alliancepharma.co.uk](mailto:medinfo@alliancepharma.co.uk)

**Before you contact this company:** often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. **Why?**

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 27/03/2007

**Syntocinon Ampoules 5 IU/ml****1. Name of the medicinal product**

Syntocinon® Ampoules 5 IU/ml

**2. Qualitative and quantitative composition**

Oxytocin PhEur 5 units in 1ml.

For excipients, see section 6.1.

**3. Pharmaceutical form**

A clear, colourless, sterile solution in 1ml clear glass ampoules.

**4. Clinical particulars****4.1 Therapeutic indications**

Induction of labour for medical reasons; stimulation of labour in hypotonic uterine inertia; during caesarean section, foetal delivery of the child; prevention and treatment of postpartum uterine atony and haemorrhage.

Early stages of pregnancy as a adjunctive therapy for the management of incomplete, inevitable, or missed abortion.

**4.2 Posology and method of administration**

**Induction or enhancement of labour:** Oxytocin should not be started for 6 hours following administration of vaginal prostaglandins. Syntocinon should be administered as an iv drip infusion or, preferably, by means of a variable-speed pump. For drip infusion it is recommended that 5 IU of Syntocinon be added to 500ml of a physiological electrolyte solution in whom infusion of sodium chloride must be avoided, 5% dextrose solution may be used as the diluent (see "Special warnings and precautions for use"). To ensure even mixing, the bottle or bag must be turned upside down several times before use.

The initial infusion rate should be set at 1 to 4mU/min (2 to 8 drops/min). It may be gradually increased at intervals not less than 20 min, until a contraction pattern similar to that of normal labour is established. In pregnancy near term this can be achieved with an infusion of less than 10mU/min (20 drops/min), and the recommended maximum rate is 20mU/min (4 drops/min). In the unusual event that higher rates are required, as may occur in the management of foetal death *in utero* induction of labour at an earlier stage of pregnancy, when the uterus is less sensitive to oxytocin, it is advisable to use concentrated Syntocinon solution, e.g., 10 IU in 500ml.

When using a motor-driven infusion pump which delivers smaller volumes than those given by drip infusion, the concentration suitable for infusion within the recommended dosage range must be calculated according to the specifications of the pump.

The frequency, strength, and duration of contractions as well as the foetal heart rate must be carefully monitored throughout infusion. Once an adequate level of uterine activity is attained, aiming for 3 to 4 contractions every 10 minutes, the infusion rate can often be reduced. In the event of uterine hyperactivity and/or foetal distress, the infusion must be discontinued immediately.

If, in women who are at term or near term, regular contractions are not established after the infusion of a total amount of 5 IU, it is recommended that the attempt to induce labour be ceased; it may be repeated on the following day, starting again at a rate of 1 to 4mU/min (see Section 4.3 "Contra-indications").

**Caesarean section:** 5 IU by slow iv injection immediately after delivery.

**Prevention of postpartum uterine haemorrhage:** The usual dose is 5 IU slowly iv after delivery of the placenta. In women given Syntocinon for induction or enhancement of labour, the infusion should be continued at an increased rate during the stage of labour and for the next few hours thereafter.

**Treatment of postpartum uterine haemorrhage:** 5 IU slowly iv, followed in severe cases by iv infusion of a solution of 5 to 20 IU of oxytocin in 500ml of a non-hydrating diluent, run at the rate necessary to control uterine atony.

**Incomplete, inevitable, or missed abortion:** 5 IU slowly iv, if necessary followed by iv infusion at a rate of 20 to 40mU higher.

**Children:** Not applicable.

**Elderly:** Not applicable.

**Route of administration:** Intravenous infusion or intravenous injection.

**4.3 Contraindications**

Known hypersensitivity to oxytocin or to any of the excipients of Syntocinon. Hypertonic uterine contractions, mechanical obstruction to delivery, foetal distress. Any condition in which, for foetal or maternal reasons, spontaneous labour is indicated and/or vaginal delivery is contra-indicated: e.g., significant cephalopelvic disproportion; foetal malpresentation; placental and vasa praevia; placental abruption; cord presentation or prolapse; overdistension or impaired resistance of the uterus as in multiple pregnancy; polyhydramnios; grand multiparity and in the presence of a uterine scar resulting from surgery including classical caesarean section.

Syntocinon should not be used for prolonged periods in patients with oxytocin-resistant uterine inertia, severe pre-eclampsia or severe cardiovascular disorders.

**4.4 Special warnings and precautions for use**

The induction of labour by means of oxytocin should be attempted only when strictly indicated for medical reasons. Administration should only be under hospital conditions and qualified medical supervision. When given for induction or enhancement of labour, Syntocinon must only be administered as an iv infusion and never by iv bolus injection. Administering oxytocin at excessive doses results in uterine overstimulation which may cause foetal distress, asphyxia and death, or to hypertonicity, tetanic contractions or rupture of the uterus. Careful monitoring of foetal heart rate and uterine motility (frequency, strength, and duration of contractions) is essential, so that the dosage may be adjusted to individual response.

When Syntocinon is given for induction or enhancement of labour, particular caution is required in the presence of both cephalopelvic disproportion, secondary uterine inertia, mild or moderate degrees of pregnancy-induced hypertension or eclampsia, and in patients above 35 years of age or with a history of lower-uterine-segment caesarean section.

In rare circumstances, the pharmacological induction of labour using uterotonic agents increases the risk of postpartum disseminated intravascular coagulation (DIC). The pharmacological induction itself and not a particular agent is linked to this risk. This risk is increased in particular if the woman has additional risk factors for DIC such as being 35 years of age or older, complications during pregnancy and gestational age more than 40 weeks. In these women, oxytocin or any other agent should be used with care, and the practitioner should be alerted by signs of DIC.

In the case of foetal death *in utero*, and/or in the presence of meconium-stained amniotic fluid, tumultuous labour must be avoided, as it may cause amniotic fluid embolism.

Because oxytocin possesses slight antidiuretic activity, its prolonged iv administration at high doses in conjunction with large volumes of fluid, as may be the case in the treatment of inevitable or missed abortion or in the management of postpartum haemorrhage, may cause water intoxication associated with hyponatraemia. To avoid this rare complication, the following precautions must be observed whenever high doses of oxytocin are administered over a long time: an electrolyte-control chart must be used (not dextrose); the volume of infused fluid should be kept low (by infusing oxytocin at a higher concentration than recommended for the induction or enhancement of labour at term); fluid intake by mouth must be recorded; a fluid balance chart should be kept, and serum electrolytes should be measured when electrolyte imbalance is suspected.

When Syntocinon is used for prevention or treatment of uterine haemorrhage, rapid iv injection should be avoided, as it may cause an acute short-lasting drop in blood pressure accompanied with flushing and reflex tachycardia.

**4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Since it has been found that prostaglandins potentiate the effect of oxytocin, it is not recommended that these drugs be administered together. If used in sequence, the patient's uterine activity should be carefully monitored.

Some inhalation anaesthetics, e.g., cyclopropane or halothane, may enhance the hypotensive effect of oxytocin and its oxytocic action. Their concurrent use with oxytocin has also been reported to cause cardiac rhythm disturbances.

When given during or after caudal block anaesthesia, oxytocin may potentiate the pressor effect of sympathomimetic vasoconstrictor agents.

4.6 Pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have not been conducted with oxytocin. Based on the wide experience with this drug and chemical structure and pharmacological properties, it is not expected to present a risk of foetal abnormalities when use indicated.

Oxytocin may be found in small quantities in mother's breast milk. However, oxytocin is not expected to cause harmful the newborn because it passes into the alimentary tract where it undergoes rapid inactivation.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Syntocinon can induce labour, therefore caution should be exercised when driving or operating machines. Women with contractions should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

As there is a wide variation in uterine sensitivity, uterine spasm may be caused in some instances by what are normal considered to be low doses. When oxytocin is used by iv infusion for the induction or enhancement of labour, administer too high doses results in uterine overstimulation which may cause foetal distress, asphyxia, and death, or may lead to hypertonicity, tetanic contractions, soft tissue damage or rupture of the uterus.

Water intoxication associated with maternal and neonatal hyponatraemia has been reported in cases where high dose oxytocin together with large amounts of electrolyte-free fluid have been administered over a prolonged period of time (Section 4.4 "Special warnings and precautions for use"). Symptoms of water intoxication include:

1. Headache, anorexia, nausea, vomiting and abdominal pain.
2. Lethargy, drowsiness, unconsciousness and grand-mal type seizures.
3. Low blood electrolyte concentration.

Rapid iv bolus injection of oxytocin at doses amounting to several IU may result in acute short-lasting hypotension accompanied by flushing and reflex tachycardia.

In rare circumstances the pharmacological induction of labour using uterotonic agents increases the risk of postpartum disseminated intravascular coagulation (see section 4.4 Special warnings and special precautions for use).

Oxytocin may occasionally cause nausea, vomiting, haemorrhage or cardiac arrhythmias. In a few cases, skin rashes, anaphylactoid reactions associated with dyspnoea, hypotension, or shock have been reported.

Immune System disorders	
Rare:	Anaphylactoid reaction associated with dyspnoea, hypotension or shock
Nervous system disorders	
Common:	Headache
Cardiac disorders	
Common:	Tachycardia, bradycardia
Uncommon:	Arrhythmia
Gastrointestinal disorders	
Common:	Nausea, vomiting
Skin and subcutaneous tissue disorders	

Rare:	Rash
-------	------

4.9 Overdose

The fatal dose of Syntocinon has not been established. Syntocinon is subject to inactivation by proteolytic enzymes of alimentary tract. Hence it is not absorbed from the intestine and is not likely to have toxic effects when ingested.

The symptoms and consequences of overdosage are those mentioned under Section 4.8 "Undesirable effects". In addition result of uterine overstimulation, placental abruption and/or amniotic fluid embolism have been reported.

*Treatment:* When signs or symptoms of overdosage occur during continuous iv administration of Syntocinon, the infusion be discontinued at once and oxygen should be given to the mother. In cases of water intoxication it is essential to restrict intake, promote diuresis, correct electrolyte imbalance, and control convulsions that may eventually occur, by judicious diazepam. In the case of coma, a free airway should be maintained with routine measures normally employed in the unconscious patient.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

The active principle of Syntocinon is a synthetic nonapeptide identical with oxytocin, a hormone released by the posterior pituitary. It exerts a stimulatory effect on the smooth musculature of the uterus, particularly towards the end of pregnancy during labour, after delivery, and in the puerperium, i.e., at times when the number of specific oxytocin receptors in the myometrium is increased.

When given by low-dose iv infusion, Syntocinon elicits rhythmic uterine contractions that are indistinguishable in frequency, force, and duration from those observed during spontaneous labour. At higher infusion dosages, or when given by single injection, the drug is capable of causing sustained uterine contractions.

Being synthetic, Syntocinon does not contain vasopressin, but even in its pure form oxytocin possesses some weak vasopressin-like antidiuretic activity.

Another pharmacological effect observed with high doses of oxytocin, particularly when administered by rapid iv bolus consists of a transient direct relaxing effect on vascular smooth muscle, resulting in brief hypotension, flushing and reflex tachycardia.

5.2 Pharmacokinetic properties

The plasma half-life of oxytocin is of the order of five minutes, hence the need for continuous iv infusion. Elimination is liver, kidney, functional mammary gland and oxytocinase.

5.3 Preclinical safety data

There are no pre-clinical data of relevance to the prescriber which are additional to those already included in other sections of the Summary of Product Characteristics.

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Sodium acetate tri-hydrate, acetic acid, chlorobutanol, ethanol and water for injections.

6.2 Incompatibilities

Syntocinon should not be infused via the same apparatus as blood or plasma, because the peptide linkages are rapidly inactivated by oxytocin-inactivating enzymes. Syntocinon is incompatible with solutions containing sodium metabisulphite stabiliser.

6.3 Shelf life

Five years

6.4 Special precautions for storage

Store between 2° C and 8° C. May be stored up to 30° C for 3 months, but must then be discarded.

6.5 Nature and contents of container

Clear glass 1ml ampoules. Boxes of 5 ampoules.

**6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Snap ampoules: no file required.

Syntocinon is compatible with the following infusion fluids, but due attention should be paid to the advisability of using fluids in individual patients: sodium/potassium chloride (103mmol Na<sup>+</sup> and 51mmol K<sup>+</sup>), sodium bicarbonate 1.39%, sodium chloride 0.9%, sodium lactate 1.72%, dextrose 5%, laevulose 20%, macrodex 6%, rheomacrodex 10%, Ringer's solution

**7. Marketing authorisation holder**

Alliance Pharmaceuticals Ltd

Avonbridge House

Bath Road

Chippenham

Wiltshire

SN15 2BB

**8. Marketing authorisation number(s)**

PL 16853/0019

**9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation**

25 June 1998

**10. Date of revision of the text**

February 2007

**11. Legal status**

POM

**CERVIDIL - dinoprostone insert**

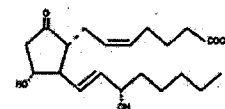
Forest Laboratories, Inc.

Rev. 04/10 Rx only RMC 226

**DESCRIPTION**

Dinoprostone vaginal insert is a thin, flat, polymeric slab which is rectangular in shape with rounded corners contained within the pouch of an off-white knitted polyester retrieval system. Each slab is buff colored, semitransparent and contains 10 mg of dinoprostone in a hydrogel insert. An integral part of the knitted polyester retrieval system is a long tape designed to aid retrieval at the end of the dosing interval or earlier if clinically indicated. The finished product is a controlled release formulation which has been found to release dinoprostone *in vivo* at a rate of approximately 0.3 mg/hr.

The chemical name for dinoprostone (commonly known as prostaglandin E<sub>2</sub> or PGE<sub>2</sub>) is 11 $\alpha$ , 15S-dihydroxy-9-oxo-prosta-5Z,13E-dien-1-oic acid and the structural formula is represented below:



The molecular formula is C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> and its molecular weight is 352.5. Dinoprostone occurs as a white to off-white crystalline powder. It has a melting point within the range of 65° to 69°C. Dinoprostone is soluble in ethanol and in 25% ethanol in water. Each insert contains 10 mg of dinoprostone in 241 mg of a cross-linked polyethylene oxide/urethane polymer which is a semi-opaque, beige colored, flat rectangular slab measuring 29 mm by 9.5 mm and 0.8 mm in thickness. The insert and its retrieval system, made of polyester yarn, are non-toxic and when placed in a moist environment, absorb water, swell, and release dinoprostone.

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

Dinoprostone (PGE<sub>2</sub>) is a naturally-occurring biomolecule. It is found in low concentrations in most tissues of the body and functions as a local hormone (1-3). As with any local hormone, it is very rapidly metabolized in the tissues of synthesis (the half-life estimated to be 2.5-5 minutes). The rate limiting step for inactivation is regulated by the enzyme 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (PGDH) (1,4). Any PGE<sub>2</sub> that escapes local inactivation is rapidly cleared to the extent of 95% on the first pass through the pulmonary circulation (1,2).

In pregnancy, PGE<sub>2</sub> is secreted continuously by the fetal membranes and placenta and plays an important role in the final events leading to the initiation of labor (1,2). It is known that PGE<sub>2</sub> stimulates the production of PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  which in turn sensitizes the myometrium to endogenous or exogenously administered oxytocin. Although PGE<sub>2</sub> is capable of initiating uterine contractions and may interact with oxytocin to increase uterine contractility, the available evidence indicates that, in the concentrations found during the early part of labor, PGE<sub>2</sub> plays an important role in cervical ripening without affecting uterine contractions (5-7). This distinction serves as the basis for considering cervical ripening and induction of labor, usually by the use of oxytocin (8-10), as two separate processes.

PGE<sub>2</sub> plays an important role in the complex set of biochemical and structural alterations involved in cervical ripening. Cervical ripening involves a marked relaxation of the cervical smooth muscle fibers of the uterine cervix which must be transformed from a rigid structure to a softened, yielding and dilated configuration to allow passage of the fetus through the birth canal (11-13). This process involves activation of the enzyme collagenase which is responsible for digestion of some of the structural collagen network of the cervix (1, 14). This is associated with a concomitant increase in the amount of hydrophilic glycosaminoglycan, hyaluronic acid and a decrease in dermatan sulfate (1). Failure of the cervix to undergo these natural physiologic changes, usually assessed by the method described by Bishop (15,16), prior to the onset of effective uterine contractions, results in an unfavourable outcome for successful vaginal delivery and may result in fetal compromise. It is estimated that in approximately 5% of pregnancies the cervix does not ripen normally (17). In an additional 10-11% of pregnancies, labor must be induced for medical or obstetric reasons prior to the time of cervical ripening (17).

The delivery rate of PGE<sub>2</sub> *in vivo* is about 0.3 mg/hour over a period of 12 hours. The controlled release of PGE<sub>2</sub> from the hydrogel insert is an attempt to provide sufficient quantities of PGE<sub>2</sub> to the local receptors to satisfy hormonal requirements. In the majority of patients, these local effects are manifested by changes in the consistency, dilatation and effacement of the cervix as measured by the Bishop score. Although some patients experience uterine hyperstimulation as a result of direct PGE<sub>2</sub>- or PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -mediated sensitization of the myometrium to oxytocin, systemic effects of PGE<sub>2</sub> are rarely encountered. The insert is fitted with a biocompatible retrieval system which facilitates removal at the conclusion of therapy or in the event of an adverse reaction. No correlation could be established between PGE<sub>2</sub> release and plasma concentrations of PGE<sub>m</sub>. The relative contributions of endogenously and exogenously released PGE<sub>2</sub> to the plasma levels of the metabolite PGE<sub>m</sub> could not be determined. Moreover, it is uncertain as to whether the measured concentrations of PGE<sub>m</sub> reflect the natural progression of PGE<sub>m</sub> concentrations in blood as birth

approaches or to what extent the measured concentrations following PGE<sub>2</sub> administration represent an increase over basal levels that might be measured in control patients.

#### INDICATIONS AND USAGE

Cervidil Vaginal Insert (dinoprostone, 10 mg) is indicated for the initiation and/or continuation of cervical ripening in patients at or near term in whom there is a medical or obstetrical indication for the induction of labor.

#### CONTRAINDICATIONS

Cervidil is contraindicated in:

- \* Patients with known hypersensitivity to prostaglandins.
- \* Patients in whom there is clinical suspicion or definite evidence of fetal distress where delivery is not imminent.
- \* Patients with unexplained vaginal bleeding during this pregnancy.
- \* Patients in whom there is evidence or strong suspicion of marked cephalopelvic disproportion.
- \* Patients in whom oxytocic drugs are contraindicated or when prolonged contraction of the uterus may be detrimental to fetal safety or uterine integrity, such as previous cesarean section or major uterine surgery (see PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS).
- \* Patients already receiving intravenous oxytocic drugs.
- \* Multipara with 6 or more previous term pregnancies.

#### WARNINGS

##### For hospital use only

Cervidil should be administered only by trained obstetrical personnel in a hospital setting with appropriate obstetrical care facilities. Women aged 30 years or older, those with complications during pregnancy and those with a gestational age over 40 weeks have been shown to have an increased risk of postpartum disseminated intravascular coagulation. In addition, these factors may further increase the risk associated with labor induction (See ADVERSE REACTIONS, Post-marketing surveillance). Therefore, in these women, use of dinoprostone should be undertaken with caution. Measures should be applied to detect as soon as possible an evolving fibrinolysis in the immediate post-partum period.

The Clinician should be alert that use of dinoprostone may result in inadvertent disruption and subsequent embolization of antigenic tissue causing in rare circumstances the development of Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy (Amniotic Fluid Embolism).

#### PRECAUTIONS

**1. General Precautions:** Since prostaglandins potentiate the effect of oxytocin, Cervidil must be removed before oxytocin administration is initiated and the patient's uterine activity carefully monitored for uterine hyperstimulation. If uterine hyperstimulation is encountered or if labor commences, the vaginal insert should be removed. Cervidil should also be removed prior to amniotomy.

Cervidil is contraindicated when prolonged contraction of the uterus may be detrimental to fetal safety and uterine integrity. Therefore, Cervidil should not be administered to patients with a history of previous cesarean section or uterine surgery given the potential risk for uterine rupture and associated obstetrical complications, including the need for hysterectomy and the occurrence of fetal or neonatal death.

Caution should be exercised in the administration of Cervidil for cervical ripening in patients with ruptured membranes, in cases of non-vertex or non-singleton presentation, and in patients with a history of previous uterine hypertony, glaucoma, or a history of childhood asthma, even though there have been no asthma attacks in adulthood.

Uterine activity, fetal status and the progression of cervical dilatation and effacement should be carefully monitored whenever the dinoprostone vaginal insert is in place. With any evidence of uterine hyperstimulation, sustained uterine contractions, fetal distress, or other fetal or maternal adverse reactions, the vaginal insert should be removed.

An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been described in patients whose labor was induced by physiologic means, either with dinoprostone or oxytocin.

**2. Drug Interactions:** Cervidil may augment the activity of oxytocic agents and their concomitant use is not recommended. A dosing interval of at least 30 minutes is recommended for the sequential use of oxytocin following the removal of the dinoprostone vaginal insert. No other drug interactions have been identified.

**3. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility:** Long-term carcinogenicity and fertility studies have not been conducted with Cervidil (dinoprostone) Vaginal Insert. No evidence of mutagenicity has been observed with prostaglandin E<sub>2</sub> in the Unscheduled DNA Synthesis Assay, the Micronucleus Test, or Ames Assay.

#### 4. Pregnancy, Teratogenic Effects: Pregnancy Category C.

Prostaglandin E<sub>2</sub> has produced an increase in skeletal anomalies in rats and rabbits. No effect would be expected clinically, when used as indicated, since Cervidil (dinoprostone) Vaginal Insert is administered after the period of organogenesis. Prostaglandin E<sub>2</sub> has been shown to be embryotoxic in rats and rabbits, and any dose that produces sustained increased uterine tone could put the embryo or fetus at risk.

**5. Pediatric Use:** The safety and efficacy of Cervidil has been established in women of a reproductive age and women who are pregnant. Although safety and efficacy has not been established in pediatric patients, safety and efficacy are expected to be the same for adolescents.

#### ADVERSE REACTIONS

Cervidil is well tolerated. In placebo-controlled trials in which 658 women were entered and 320 received active therapy (218 without retrieval system, 102 with retrieval system), the following events were reported.

Table 1 Total Cervidil - Treated Drug Related Adverse Events

	Controlled Studies <sup>1</sup>	
	Active	Placebo
Uterine hyperstimulation with fetal distress	2.8%	0.3%
Uterine hyperstimulation without fetal distress	4.7%	0%
Fetal Distress without uterine hyperstimulation	3.8%	1.2%
N	320	338
	STUDY 101-801 <sup>2</sup>	
	Active	Placebo
Uterine hyperstimulation with fetal distress	2.9%	0%
Uterine hyperstimulation without fetal distress	2.0%	0%
Fetal Distress without uterine hyperstimulation	2.9%	1.0%
N	102	104

<sup>1</sup>Controlled Studies (with and without retrieval system)

<sup>2</sup>Controlled Study (with retrieval system)

Drug related fever, nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain were noted in less than 1% of patients who received Cervidil. In study 101-801 (with the retrieval system) cases of hyperstimulation reversed within 2 to 13 minutes of removal of the product. Tocolytics were required in one of the five cases.

In cases of fetal distress, when product removal was thought advisable there was a return to normal rhythm and no neonatal sequelae. Five minute Apgar scores were 7 or above in 98.2% (646/658) of studied neonates whose mothers received Cervidil. In a report of a 3 year pediatric follow-up study in 121 infants, 51 of whose mothers received Cervidil, there were no deleterious effects on physical examination or psychomotor evaluation (18).

Post-marketing surveillance:

Immune System Disorders: Hypersensitivity

Blood and lymphatic system disorders: Disseminated Intravascular Coagulation (See Warnings Section)

Reproductive system: Reports of uterine rupture have been reported in association with use of Cervidil some required a hysterectomy and some resulted in subsequent fetal or neonatal death.

Vascular Disorders: Hypotension

Pregnancy, Puerperium and Perinatal Conditions: Amniotic fluid embolism

#### DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

No drug abuse or dependence has been seen with the use of Cervidil.

## OVERDOSAGE

Cervidil is used as a single dosage in a single application. Overdosage is usually manifested by uterine hyperstimulation which may be accompanied by fetal distress, and is usually responsive to removal of the insert. Other treatment must be symptomatic since, to date, clinical experience with prostaglandin antagonists is insufficient.

The use of beta-adrenergic agents should be considered in the event of undesirable increased uterine activity.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

The dosage of dinoprostone in the vaginal insert is 10 mg designed to be released at approximately 0.3 mg/hour over a 12 hour period. Cervidil should be removed upon onset of active labor or 12 hours after insertion.

Cervidil is supplied in an individually wrapped aluminium/polyethylene package with a "tear mark" on one side of the package. The package should only be opened by tearing the aluminium package along the tear mark. The package should never be opened with scissors or other sharp objects which may compromise or cut the knitted polyester pouch that serves as the retrieval system for the polymeric slab.

Cervidil must be kept frozen until use, and is administered by placing one unit transversely in the posterior fornix of the vagina immediately after removal from its foil package. The insertion of the vaginal insert does not require sterile conditions. The vaginal insert must not be used without its retrieval system. There is no need for previous warming of the product. A minimal amount of water-miscible lubricant may be used to assist insertion of Cervidil. Care should be taken not to permit excess contact or coating with the lubricant which could prevent optimal swelling and release of dinoprostone from the vaginal insert. Patients should remain in the recumbent position for 2 hours following insertion, but thereafter may be ambulatory. If the patient is ambulatory, care should be taken to ensure the vaginal insert remains in place. If uterine hyperstimulation is encountered or if labor commences, the vaginal insert should be removed. Cervidil should also be removed prior to amniotomy.

Upon removal of Cervidil, it is essential to ensure that the slab has been removed, as it will continue delivering the active ingredient. This is accomplished by visualizing the knitted polyester retrieval system and confirming that it contains the slab. In the rare instance that the slab is not contained within the polyester retrieval system, a vaginal exam should be performed to remove the slab.

## HOW SUPPLIED

Cervidil (NDC 0456-4123-63) contains 10 mg dinoprostone. The product is wound and enclosed in an aluminium/polyethylene pack. Store in a freezer: between -20°C and -10°C (-4°F and 14°F). Cervidil is packed in foil and is stable when stored in a freezer for a period of three years. Vaginal inserts exposed to high humidity will absorb moisture from the air and thereby alter the release characteristics of dinoprostone. Once used, the vaginal insert should be discarded.

## CLINICAL STUDIES

Table 2 Efficacy of Cervidil in Double Blind Studies

Parameter	Study #	Primip/Nullip		Multip		P-Value
		Cervidil	Placebo	Cervidil	Placebo	
Treatment Success*	101-103 (N=81)	65%	28%	87%	29%	<0.001
	101-003 (N=371)	68%	24%	77%	24%	<0.001
	101-801 (N=206)	72%	48%	55%	41%	0.003
Time to Delivery (hours)						
Average Median	101-103 (N=81)	33.7	48.6	14.0	28.6	0.001
		25.7	34.5	12.3	24.6	
Average Median	101-801 (N=206)	31.1	51.8	52.3	45.9	<0.001
		25.5	37.2	20.8	27.4	
Time to Onset of Labor (hrs)						
Average Median	101-103 (N=81)	19.9	39.4	6.8	22.4	<0.001
		12.0	19.2	6.9	18.3	

\*Treatment success was defined as Bishop score increase at 12 hours of  $\geq 3$ , vaginal delivery within 12 hours or Bishop score at 12 hours  $\geq 6$ . These studies were not designed with the power to show differences in cesarean section rates between Cervidil and placebo groups and none were noted.

## REFERENCES

1. Physiology of Labor In: Williams Obstetrics. Eds. Pritchard, J. A., MacDonald, P. C., and Gant, N.F. Appleton-Century-Crofts, Conn, Pp 295-321, (1985).
2. Rall, T. W. and Schliefer, L. S. Oxytocin, prostaglandin, ergot alkaloids, and other drugs; tocolytics agents, In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., and Murad, F. MacMillan, Publ. Co., New York, Pp. 926-945, (1985).
3. Casey, M.L. and MacDonald, P.C. The initiation of labor in women: Regulation of phospholipid and arachidonic acid metabolism and of prostaglandin production. Semin. Perinat. 10:270-275, (1986).
4. Casey, M.L., MacDonald, P.C. and Mitchell, M.D. Stimulation of Prostaglandin E<sub>2</sub> production in amnion cells in culture by a substance(s) in human fetal urine. Biochem. Biophys. Res. Comm. 114:1056, (1983).
5. Olson, C.M., Lye, S.J., Skinner, K. and Challis, J.R.G. Prostanoid concentrations in maternal/fetal plasma and amniotic fluid and intrauterine tissue prostanoid output in relation to myometrial contractility during the onset of Endocrinology, 116: 389-397, (1985).
6. Ledger, W.L., Ellwood, D.A., and Taylor, M.J. Cervical softening in late pregnant sheep by infusion of Prostaglandin E<sub>2</sub> into cervical artery. J. Reprod. Fert. 69, 511-515, (1983).
7. Olson, D.M., Lye, S.J., Skinner, K. and Challis, J.R.G. Early changes in prostaglandin concentrations in ovine maternal and fetal plasma, amniotic fluid and from dispersed cells of intrauterine tissues before the onset of ACTH-induced pre-term labor. J. Reprod. Fert., 71: 45-55, (1984).
8. Caldero-Garcia, R. and Posiero, J. Oxytocin and the contractility of the human uterus, Ann. N. Y. Acad. Sci. 75:813, (1959).
9. Posiero, J. and Noriega-Guerra, L. Dose-response relationships in uterine effects of oxytocin infusion. Oxytocin. Eds., Caldero-Garcia, R. and Heller, J. Pergamon Press, New York, (1961).
10. Cibils, L. Enhancement of induction of labor. In: Risks in the Practice of Modern Obstetrics. Aldjem, S. Ed. Mosby Publishing, St. Louis, (1972).
11. Bryman, I., Lindblom, B., and Norstrom, A. Extreme sensitivity of cervical musculature to prostaglandin E<sub>2</sub> in early pregnancy. Lancet, 2:1471, (1982).
12. Thiery, M. Induction of labor with prostaglandins. In: Human Parturition. Eds. Keirse, M.J.N.C., Anderson, A.B.M., and Gravenhorst, J.B. Martinus Nijhoff Publ., Boston, 155-164, (1979).
13. Thiery, M. and Amy, J.J. Induction of labor with prostaglandins. In: Advances in Prostaglandin Research. Prostaglandin and Reproduction, Karim, S.M.M., Ed., MTP, Lancaster, Pp. 149-228, (1975).
14. MacLennan, A.H., Katz, M., and Creasey, R. The morphologic characteristics of cervical ripening induced by the hormones relaxin and prostaglandin F<sub>2</sub> in a rabbit model. Am. J. Obstet. Gynecol, 152:910696, (1985).
15. Bishop, E. Elective induction of labor. Obstet & Gynecol, 5: 519-527, (1955).
16. Bishop, E. Pelvic scoring for elective induction. Obstet & Gynecol. 24: 266-268, (1969).
17. Thiery, M. Preinduction cervical ripening. In: Obstetrics and Gynecology Annual, Vol. 12, Ed. Wynn, R. M. Appleton-Century-Crofts, New York, Pp. 103-146, (1983).
18. MacKenzie, I.; Information on File: Controlled Therapeutics (Scotland).
19. De Abajo FJ et al. Labor induction with dinoprostone or oxytocin and postpartum disseminated intravascular coagulation: a hospital-based case-control study. Am J Obs Gynecol, 2004, 191: 1637-1643.

Mfg by:

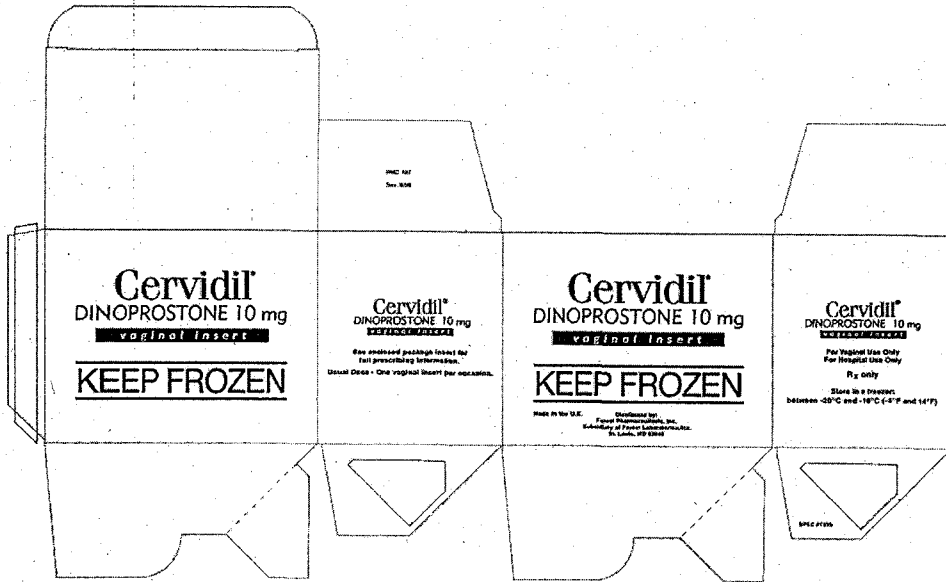
Controlled Therapeutics  
East Kilbride, Scotland, G74 5PB  
Made in the U.K.

Distributed by:



FOREST PHARMACEUTICALS, INC.  
 Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.  
 St. Louis, MO 63045 USA  
 Rev. 04/10 RMC 226

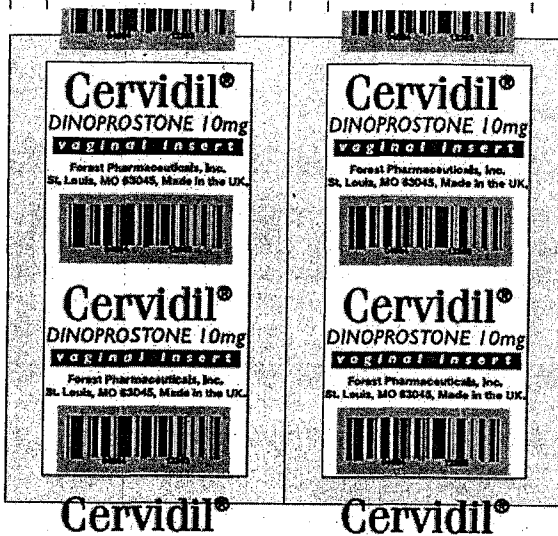
PRINCIPAL DISPLAY PANEL  
 PACKAGE LABEL - PRINCIPAL DISPLAY PANEL - PACKAGE CARTON  
 CERVIDIL®  
 DINOPROSTONE 10 mg  
 vaginal insert  
 KEEP FROZEN  
 Made in the U.K.  
 Distributed by:  
 FOREST PHARMACEUTICALS, INC.  
 Subsidiary of Forest Laboratories, Inc.  
 St. Louis, MO 63045



PACKAGE LABEL - PRINCIPAL DISPLAY PANEL - UNIT CARTON  
 NDC 0456-4123-63  
 CERVIDIL®  
 DINOPROSTONE 10 mg  
 vaginal insert  
 Contains: One Cervidil® Vaginal Insert containing  
 10 mg Dinoprostone in 241 mg hydrogel polymer  
 (cross-linked polyethylene oxide/urethane)  
 With polyester retrieval system.  
 Store in freezer: between -20C and -10C (-4F and 14F)



PACKAGE LABEL - PRINCIPAL DISPLAY PANEL - PACKET  
 Bar Code 04564 12363  
 CERVIDIL®  
 DINOPROSTONE 10 mg  
 vaginal insert  
 FOREST PHARMACEUTICALS, INC.  
 St. Louis, MO 63045, Made in the UK.



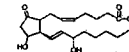
**PREPIDIL - dinoprostone gel**  
Pharmacia and Upjohn Company

For Endocervical Use

**DESCRIPTION**

PREPIDIL Gel contains dinoprostone as the naturally occurring form of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) and is designated chemically as (5Z, 11a, 13E, 15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosta-5,13-dien-1-oic acid. The molecular formula is C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> and the molecular weight is 352.5. Dinoprostone occurs as a white to off-white crystalline powder with a melting point within the range of 65° to 69°C. It is soluble in ethanol, in 25% ethanol in water, and in water to the extent of 130 mg/100 mL. The active constituent of PREPIDIL Gel is dinoprostone 0.5 mg/3 g (2.5 mL gel); other constituents are colloidal silicon dioxide NF (240 mg/3 g) and triacetin USP (2760 mg/3 g).

The structural formula is represented below:



**CLINICAL PHARMACOLOGY**

PREPIDIL Gel (dinoprostone) administered endocervically may stimulate the myometrium of the gravid uterus to contract in a manner similar to contractions seen in the term uterus during labor. Whether or not this action results from a direct effect of dinoprostone on the myometrium has not been determined. Dinoprostone is also capable of stimulating smooth muscle of the gastrointestinal tract in humans. This activity may be responsible for the vomiting and/or diarrhea that is occasionally seen when dinoprostone is used for preinduction cervical ripening.

In laboratory animals, and also in humans, large doses of dinoprostone can lower blood pressure, probably as a result of its effect on smooth muscle of the vascular system. With the doses of dinoprostone used for cervical ripening this effect has not been seen. In laboratory animals, and also in humans, dinoprostone can elevate body temperature; however, with the dosing used for cervical ripening this effect has not been seen.

In addition to an oxytocic effect, there is evidence suggesting that this agent has a local cervical effect in initiating softening, effacement, and dilation. These changes, referred to as cervical ripening, occur spontaneously as the normal pregnancy progresses toward term and allow evacuation of uterine contents by decreasing cervical resistance at the same time that myometrial activity increases. While not completely understood, biochemical changes within the cervix during natural cervical ripening are similar to those following PGE<sub>2</sub>-induced ripening. Further, it has been shown that these changes can take place independent of myometrial activity; however, it is quite likely that PGE<sub>2</sub> administered endocervically produces effacement and softening by combined contraction-inducing and cervical-ripening properties. There is evidence to suggest that the changes that take place within the cervix are due to collagen degradation resulting from collagenase secretion as a response, at least in part, to PGE<sub>2</sub>.

Using an unvalidated assay, the following information was determined. When PREPIDIL Gel was administered endocervically to women undergoing preinduction ripening, results from measurement of plasma levels of the metabolite 13,14-dihydro-15-keto-PGE<sub>2</sub> (DHK-PGE<sub>2</sub>) showed that PGE<sub>2</sub> was relatively rapidly absorbed and the T<sub>max</sub> was 0.5 to 0.75 hours. Plasma mean C<sub>max</sub> for gel-treated subjects was 433 ± 51 pg/mL versus 137 ± 24 pg/mL for untreated controls. In those subjects in which a clinical response was observed, mean C<sub>max</sub> was 484 ± 57 pg/mL versus 213 ± 69 pg/mL in nonresponders and 219 ± 92 pg/mL in control subjects who had positive clinical progression toward normal labor. These elevated levels in gel-treated subjects appear to be largely a result of absorption of PGE<sub>2</sub> from the gel rather than from endogenous sources.

PGE<sub>2</sub> is completely metabolized in humans. PGE<sub>2</sub> is extensively metabolized in the lungs, and the resulting metabolites are further metabolized in the liver and kidney. The major route of elimination of the products of PGE<sub>2</sub> metabolism is the kidneys.

**INDICATIONS AND USAGE**

PREPIDIL Gel is indicated for ripening an unfavorable cervix in pregnant women at or near term with a medical or obstetrical need for labor induction.

**CONTRAINDICATIONS**

Endocervically administered PREPIDIL Gel is not recommended for the following:

- a. Patients in whom oxytocic drugs are generally contraindicated or where prolonged contractions of the uterus are considered inappropriate, such as:
  - cases with a history of cesarean section or major uterine surgery
  - cases in which cephalopelvic disproportion is present
  - cases in which there is a history of difficult labor and/or traumatic delivery
  - grand multiparac with six or more previous term pregnancies cases with non-vertex presentation
  - cases with hyperactive or hypertonic uterine patterns

- cases of fetal distress where delivery is not imminent
- in obstetric emergencies where the benefit-to-risk ratio for either the fetus or the mother favors surgical intervention

- Patients with hypersensitivity to prostaglandins or constituents of the gel.
- Patients with placenta previa or unexplained vaginal bleeding during this pregnancy.
- Patients for whom vaginal delivery is not indicated, such as vasa previa or active herpes genitalia.

#### WARNINGS FOR HOSPITAL USE ONLY

Dinoprostone, as with other potent oxytocic agents, should be used only with strict adherence to recommended dosages. Dinoprostone should be administered by physicians in a hospital that can provide immediate intensive care and acute surgical facilities.

Women aged 35 years or older, those with complications during pregnancy and those with a gestational age over 40 weeks have been shown to have an increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation. In addition, these factors may further increase the risk associated with labor induction (see **ADVERSE REACTIONS, Post-marketing surveillance**). Therefore, in these women, use of dinoprostone should be undertaken with caution. Measures should be applied to detect as soon as possible an evolving fibrinolysis in the immediate post-partum phase.

The Clinician should be alert that the intracervical placement of dinoprostone gel may result in inadvertent disruption and subsequent embolization of antigenic tissue causing in rare circumstances the development of Anaphylactoid Syndrome of Pregnancy (Amniotic Fluid Embolism).

#### PRECAUTIONS

##### 1. General Precautions

During use, uterine activity, fetal status, and character of the cervix (dilation and effacement) should be carefully monitored either by auscultation or electronic fetal monitoring to detect possible evidence of undesired responses, e.g., hypertonus, sustained uterine contractility, or fetal distress. In cases where there is a history of hypertonic uterine contractility or tetanic uterine contractions, it is recommended that uterine activity and the state of the fetus should be continuously monitored. The possibility of uterine rupture should be borne in mind when high-tone myometrial contractions are sustained. Feto-pelvic relationships should be carefully evaluated before use of PREPIDIL Gel (see **CONTRAINDICATIONS**).

Caution should be exercised in administration of PREPIDIL Gel in patients with:

- asthma or history of asthma
- glaucoma or raised intraocular pressure

Caution should be taken so as not to administer PREPIDIL Gel above the level of the internal os. Careful vaginal examination will reveal the degree of effacement which will regulate the size of the shielded endocervical catheter to be used. That is, the 20 mm endocervical catheter should be used if no effacement is present, and the 10 mm catheter should be used if the cervix is 50% effaced. Placement of PREPIDIL Gel into the extra-amniotic space has been associated with uterine hyperstimulation. As PREPIDIL Gel is extensively metabolized in the lung, liver, and kidney, and the major route of elimination is the kidney, PREPIDIL Gel should be used with caution in patients with renal and hepatic dysfunction.

##### 2. Patients With Ruptured Membranes

Caution should be exercised in the administration of PREPIDIL Gel in patients with ruptured membranes. The safety of use of PREPIDIL Gel in these patients has not been determined.

##### 3. Drug Interactions

PREPIDIL Gel may augment the activity of other oxytocic agents and their concomitant use is not recommended. For the sequential use of oxytocin following PREPIDIL Gel administration, a dosing interval of 6-12 hours is recommended.

##### 4. Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenic bioassay studies have not been conducted in animals with PREPIDIL Gel due to the limited indications for use and short duration of administration. No evidence of mutagenicity was observed in the Micronucleus Test or Ames Assay.

##### 5. Pregnancy

###### Teratogenic Effects

###### PREGNANCY CATEGORY C

Prostaglandin E<sub>2</sub> produced an increase in skeletal anomalies in rats and rabbits. No effect would be expected clinically, when used as indicated, since PREPIDIL Gel is administered after the period of organogenesis. PREPIDIL Gel has been shown to be embryotoxic

in rats and rabbits, and any dose that produces sustained increased uterine tone could put the embryo or fetus at risk. See statements under General Precautions.

##### 6. Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

#### ADVERSE REACTIONS

PREPIDIL Gel is generally well-tolerated. In controlled trials, in which 1731 women were entered, the following events were reported at an occurrence of  $\geq 1\%$ :

Adverse Reaction	PGE <sub>2</sub> (N = 884)	Control* (N = 847)
<b>Maternal</b>	N (%)	N (%)
Uterine contractile abnormality	58 (6.6)	34 (4.0)
Any gastrointestinal effect	50 (5.7)	22 (2.6)
Back pain	27 (3.1)	0 (0)
Warm feeling in vagina	13 (1.5)	0 (0)
Fever	12 (1.4)	10 (1.2)
<b>Fetal</b>		
Any fetal heart rate abnormality	150 (17.0)	123 (14.5)
Bradycardia	36 (4.1)	26 (3.1)
Deceleration		
Late	25 (2.8)	18 (2.1)
Variable	38 (4.3)	29 (3.4)
Unspecified	19 (2.1)	19 (2.2)
*placebo gel or no treatment		

In addition, in other trials amnionitis and intrauterine fetal sepsis have been associated with extra-amniotic intrauterine administration of PGE<sub>2</sub>. Uterine rupture has been reported in association with the use of PREPIDIL Gel intracervically. Additional events reported in the literature, associated by the authors with the use of PREPIDIL Gel, included premature rupture of membranes, fetal depression (1 min Apgar < 7), and fetal acidosis (umbilical artery pH < 7.15).

##### Post-marketing surveillance

###### Blood and lymphatic system disorders

An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been described in patients whose labor was induced by pharmacological means, either with dinoprostone or oxytocin (see section **WARNINGS**). The frequency of this adverse event, however, appears to be rare (<1 per 1,000 labors).

##### DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

No drug abuse or drug dependence has been seen with the use of PREPIDIL Gel.

##### OVERDOSAGE

Overdosage with PREPIDIL Gel may be expressed by uterine hypercontractility and uterine hypertonus. Because of the transient nature of PGE<sub>2</sub>-induced myometrial hyperstimulation, nonspecific, conservative management was found to be effective in the vast majority of the cases; i.e., maternal position change and administration of oxygen to the mother.  $\beta$ -adrenergic drugs may be used as a treatment of hyperstimulation following the administration of PGE<sub>2</sub> for cervical ripening.

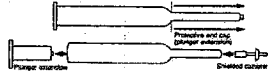
##### DOSE AND ADMINISTRATION

**NOTE: USE CAUTION IN HANDLING THIS PRODUCT TO PREVENT CONTACT WITH SKIN. WASH HANDS THOROUGHLY WITH SOAP AND WATER AFTER ADMINISTRATION.**

PREPIDIL Gel should be brought to room temperature (59° to 86°F; 15° to 30°C) just prior to administration. Do not force the warming process by using a water bath or other source of external heat (eg, microwave oven).

To prepare the product for use remove the protective end cap (to serve as plunger extension) and insert the protective end cap into the plunger stopper assembly in the barrel of syringe. Choose the appropriate length shielded catheter (10 mm or 20 mm) and aseptically remove the sterile shielded catheter from the package. Careful vaginal examination will reveal the degree of effacement which will regulate the size of the shielded endocervical catheter to be used. That is, the 20 mm endocervical catheter should be used if no effacement is present, and the 10 mm catheter should be used if the cervix is 50% effaced. Firmly attach the catheter hub to the

syringe tip as evidenced by a distinct click. Fill the catheter with sterile gel by pushing the plunger assembly to expel air from the catheter prior to administration to the patient. Proper assembly of the dosing apparatus is shown below.



To properly administer the product, the patient should be in a dorsal position with the cervix visualized using a speculum. Using sterile technique, introduce the gel with the catheter provided into the cervical canal just below the level of the internal os. Administer the contents of the syringe by gentle expulsion and then remove the catheter. The gel is easily extrudable from the syringe. Use the contents of one syringe for one patient only. No attempt should be made to administer the small amount of gel remaining in the catheter. The syringe, catheter, and any unused package contents should be discarded after use. Following administration of PREPIDIL Gel, the patient should remain in the supine position for at least 15–30 minutes to minimize leakage from the cervical canal. If the desired response is obtained from PREPIDIL Gel, the recommended interval before giving intravenous oxytocin is 6–12 hours. If there is no cervical/uterine response to the initial dose of PREPIDIL Gel, repeat dosing may be given. The recommended repeat dose is 0.5 mg dinoprostone with a dosing interval of 6 hours. The need for additional dosing and the interval must be determined by the attending physician based on the course of clinical events. The maximum recommended cumulative dose for a 24-hour period is 1.5 mg of dinoprostone (7.5 mL PREPIDIL Gel).

#### HOW SUPPLIED

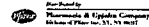
PREPIDIL Gel is available as a sterile semitranslucent viscous preparation for endocervical application: 0.5 mg PGE<sub>2</sub> per 3.0 g (2.5 mL) in syringe. In addition, each package contains two shielded catheters (10 mm and 20 mm tip) enclosed in sterile envelopes. The contents are not guaranteed sterile if envelopes are not intact.

Each 3 gram syringe applicator contains:

dinoprostone, 0.5 mg; colloidal silicon dioxide, 240 mg; triacetin, 2760 mg.  
5 × 3 gram syringes NDC 0009-3359-02

PREPIDIL Gel needs to be stored under continuous refrigeration (36° to 46°F; 2° to 8°C).

Rx only



July 2008  
LAB-0062-4.0

#### PRINCIPAL DISPLAY PANEL - PACKAGE LABEL

NDC 0009-3359-02  
Contains 5 of NDC 0009-3359-01  
5–3 gram syringes  
Rx only

**Prepidil® Gel**  
dinoprostone cervical gel  
0.5 mg

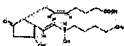
**Pfizer**  
Distributed by  
**Pharmacia & Upjohn Co**  
Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

15

**PROSTIN E2 - dinoprostone suppository**  
Pharmacia and UpJohn Company

**DESCRIPTION**

PROSTIN E2 Vaginal Suppository, an oxytocic, contains dinoprostone as the naturally occurring prostaglandin E2 (PGE2). Its chemical name is (5Z,11α,13E,15S)-11,15-Dihydroxy-9-oxo-prosta-5,13-dien-1-oic acid and the structural formula is represented below:



The molecular formula is C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>. The molecular weight of dinoprostone is 352.5. Dinoprostone occurs as a white crystalline powder. It has a melting point within the range of 64° to 71°C. Dinoprostone is soluble in ethanol and in 25% ethanol in water. It is soluble in water to the extent of 130 mg/100 mL.

Each suppository contains 20 mg of dinoprostone in a mixture of glycerides of fatty acids.

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

PROSTIN E2 Vaginal Suppository administered intravaginally stimulates the myometrium of the gravid uterus to contract in a manner that is similar to the contractions seen in the term uterus during labor. Whether or not this action results from a direct effect of dinoprostone on the myometrium has not been determined with certainty at this time. Nonetheless, the myometrial contractions induced by the vaginal administration of dinoprostone are sufficient to produce evacuation of the products of conception from the uterus in the majority of cases.

Dinoprostone is also capable of stimulating the smooth muscle of the gastrointestinal tract of man. This activity may be responsible for the vomiting and/or diarrhea that is not uncommon when dinoprostone is used to terminate pregnancy.

In laboratory animals, and also in man, large doses of dinoprostone can lower blood pressure, probably as a consequence of its effect on the smooth muscle of the vascular system. With the doses of dinoprostone used for terminating pregnancy this effect has not been clinically significant. In laboratory animals, and also in man, dinoprostone can elevate body temperature. With the clinical doses of dinoprostone used for the termination of pregnancy some patients do exhibit temperature increases.

**INDICATIONS AND USAGE**

1. PROSTIN E2 Vaginal Suppository is indicated for the termination of pregnancy from the 12th through the 20th gestational week as calculated from the first day of the last normal menstrual period.
2. PROSTIN E2 is also indicated for evacuation of the uterine contents in the management of missed abortion or intrauterine fetal death up to 28 weeks of gestational age as calculated from the first day of the last normal menstrual period.
3. PROSTIN E2 is indicated in the management of nonmetastatic gestational trophoblastic disease (benign hydatidiform mole).

**CONTRAINDICATIONS**

1. Hypersensitivity to dinoprostone
2. Acute pelvic inflammatory disease
3. Patients with active cardiac, pulmonary, renal, or hepatic disease

**WARNINGS**

Dinoprostone, as with other potent oxytocic agents, should be used only with strict adherence to recommended dosages. Dinoprostone should be used by medically trained personnel in a hospital which can provide immediate intensive care and acute surgical facilities.

Dinoprostone does not appear to directly affect the fetoplacental unit. Therefore, the possibility does exist that the previable fetus aborted by dinoprostone could exhibit transient life signs. Dinoprostone is not indicated if the fetus in utero has reached the stage of viability. Dinoprostone should not be considered a fetocidal agent.

Evidence from animal studies has suggested that certain prostaglandins may have some teratogenic potential. Therefore, any failed pregnancy termination with dinoprostone should be completed by some other means.

PROSTIN E2 Vaginal Suppository should not be used for extemporaneous preparation of any other dosage form.

Neither the PROSTIN E2 Vaginal Suppository, as dispensed nor any extemporaneous formulation made from the PROSTIN E2 Vaginal Suppository should be used for cervical ripening or other indication in the patient with term pregnancy.

**PRECAUTIONS**

**1. General precautions**

Animal studies lasting several weeks at high doses have shown that prostaglandins of the E and F series can induce proliferation of bone. Such effects have also been noted in newborn infants who have received prostaglandin E1 during prolonged treatment. There is no evidence that short term administration of PROSTIN E2 Vaginal Suppository can cause similar bone effects.

As in spontaneous abortion, where the process is sometimes incomplete, abortion induced by PROSTIN E2 may sometimes be incomplete. In such cases, other measures should be taken to assure complete abortion.

In patients with a history of asthma, hypo- or hypertension, cardiovascular disease, renal disease, hepatic disease, anemia, jaundice, diabetes or history of epilepsy, dinoprostone should be used with caution.

Dinoprostone administered by the vaginal route should be used with caution in the presence of cervicitis, infected endocervical lesions, or acute vaginitis.

As with any oxytocic agent, dinoprostone should be used with caution in patients with compromised (scarred) uteri.

Dinoprostone vaginal therapy is associated with transient pyrexia that may be due to its effect on hypothalamic thermoregulation. In the patients studied, temperature elevations in excess of 2°F (1.1°C) were observed in approximately one-half of the patients on the recommended dosage regimen. In all cases, temperature returned to normal on discontinuation of therapy. Differentiation of post-abortion endometritis from drug-induced temperature elevations is difficult, but with increasing clinical exposure and experience with PGE2 vaginal therapy the distinctions become more obviously apparent and are summarized below:

Endometritis pyrexia	PGE2 induced pyrexia
a. <b>Time of onset:</b> Typically, on third post-abortion day (38°C or higher).	Within 15-45 minutes of suppository administration.
b. <b>Duration:</b> Untreated pyrexia and infection continue and may give rise to other infective pelvic pathology.	Elevations revert to pretreatment levels within 2-6 hours after discontinuation of therapy or removal of suppository from vagina without any other treatment.
c. <b>Retention:</b> Products of conception are often retained in the cervical os or uterine cavity.	Elevation occurs irrespective of any retained tissue.
d. <b>Histology:</b> Endometrium shows evidence of inflammatory lymphocytic infiltration with areas of necrotic hemorrhagic tissue.	Although the endometrial stroma may be edematous and vascular, there is relative absence of inflammatory reaction.
e. <b>The uterus:</b> Often remains boggy and soft with tenderness over the fundus, and pain on moving the cervix, on bimanual examination.	Normal uterine involution not tender.
f. <b>Discharge:</b> Often associated foul-smelling lochia and leukorrhea.	Lochia normal.
g. <b>Cervical culture</b>	
The culture of pathological organisms from the cervix or uterine cavity after abortion does not, of itself, warrant the diagnosis of septic abortion in the absence of clinical evidence of sepsis. It is not uncommon to culture pathogens from cases of recent abortion not clinically infected. Persistent positive culture with clear clinical signs of infection are significant in the differential diagnosis.	
h. <b>Blood count</b>	
Leukocytosis and differential white cell counts are not of major clinical importance in distinguishing between the two conditions, since total WBC's may be increased as a result of infection and transient leukocytosis may also be drug induced.	

In the absence of clinical or bacteriological evidence of intrauterine infection, supportive therapy for drug induced fevers includes the forcing of fluids. As all PGE2-induced fevers have been found to be transient or self-limiting, it is doubtful if any simple empirical measures for temperature reduction are indicated.

**2. Laboratory tests**

When a pregnancy diagnosed as missed abortion is electively interrupted with intravaginal administration of dinoprostone, confirmation of intrauterine fetal death should be obtained in respect to a *negative pregnancy test* for chorionic gonadotropic activity (U.C.G. test or equivalent). When a pregnancy with late fetal intrauterine death is interrupted with intravaginal administration of dinoprostone, confirmation of intrauterine fetal death should be obtained prior to treatment.

**3. Drug interactions**

PROSTIN E2 may augment the activity of other oxytocic drugs. Concomitant use with other oxytocic agents is not recommended.

**4. Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility**

Carcinogenic bioassay studies have not been conducted in animals with PROSTIN E2 due to the limited indications for use and short duration of administration. No evidence of mutagenicity was observed in the Micronucleus Test or Ames Assay.

## 5. Pregnancy

### Teratogenic Effects: Pregnancy Category C

Animal studies do not indicate that PROSTIN E2 is teratogenic, however, it has been shown to be embryotoxic in rats and rabbits and any dose which produces increased uterine tone could put the embryo or fetus at risk. See WARNINGS section.

## 6. Pediatric use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

## ADVERSE REACTIONS

The most frequent adverse reactions observed with the use of dinoprostone for abortion are related to its contractile effect on smooth muscle.

In the patients studied, approximately two-thirds experienced vomiting, one-half temperature elevations, two-fifths diarrhea, one-third some nausea, one-tenth headache, and one-tenth shivering and chills.

In addition, approximately one-tenth of the patients studied exhibited transient diastolic blood pressure decreases of greater than 20 mmHg.

Two cases of myocardial infarction following the use of dinoprostone have been reported in patients with a history of cardiovascular disease.

It is not known whether these events were related to the administration of dinoprostone.

Adverse effects in decreasing order of their frequency, observed with the use of dinoprostone, not all of which are clearly drug related include:

Vomiting	Nocturnal leg cramps
Diarrhea	Uterine rupture
Nausea	Breast tenderness
Fever	Blurred vision
Headache	Coughing
Chills or shivering	Rash
Backache	Myalgia
Joint inflammation or pain new or exacerbated	Stiff neck
Flushing or hot flashes	Dehydration
Dizziness	Tremor
Arthralgia	Paresthesia
Vaginal pain	Hearing impairment
Chest pain	Urine retention
Dyspnea	Pharyngitis
Endometritis	Laryngitis
Syncope or fainting sensation	Diaphoresis
Vaginitis or vulvitis	Eye pain
Weakness	Wheezing
Muscular cramp or pain	Cardiac arrhythmia
Tightness in chest	Skin discoloration
	Vaginismus
	Tension

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

STORE IN A FREEZER NOT ABOVE -20°C (-4°F) BUT BRING TO ROOM TEMPERATURE JUST PRIOR TO USE.  
REMOVE FOIL BEFORE USE.

A suppository containing 20 mg of dinoprostone should be inserted high into the vagina. The patient should remain in the supine position for ten minutes following insertion.


Additional intravaginal administration of each subsequent suppository should be at 3- to 5-hour intervals until abortion occurs. Within the above recommended intervals administration time should be determined by abortifacient progress, uterine contractility response, and by patient tolerance. Continuous administration of the drug for more than 2 days is not recommended.

## HOW SUPPLIED

PROSTIN E2 Vaginal Suppositories are available in foil strips of 5 individually sealed suppositories, NDC 0009-0827-03. Each suppository contains 20 mg of dinoprostone in a mixture of glycerides of fatty acids.

STORE IN A FREEZER NOT ABOVE -20°C (-4°F).

Rx only

 Pharmacia & Upjohn Company  
Division of Pharmacia, Inc. Kalamazoo, MI 49001  
LAB-0063-2.0

16

This site uses cookies. By continuing to browse the site you are agreeing to our policy on the use of cookies. [Find out more here.](#)

[Home](#) | [About the eMC](#) | [Help](#) | [Mobile](#)

eMC - trusted, up to date and comprehensive information about medicines

Search medicine/gi



Search medicine/company name only  Search full document

SPCs and PILs

[Medicine name A-Z](#) | [Active ingredient A-Z](#) | [Pharmaceutical company A-Z](#) | [Latest medicine updates](#) | [Yellow card](#)

New eMC coming soon

JUNE - 2013

Ferring Pharmaceuticals Ltd  
Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, UK  
Telephone: +44 (0)844 931 0050  
Fax: +44 (0)844 931 0051  
WWW: <http://www.ferring.co.uk>  
Medical Information Direct Line: +44 (0)844 931 0054  
Medical Information e-mail: [medical@fering.com](mailto:medical@fering.com)  
Medical Information Fax: +44 (0)844 931 0051



Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 25

SPC Propess 10mg vaginal delivery system

Table of Contents

1. Name of the medicinal product
2. Qualitative and quantitative composition
3. Pharmaceutical form
4. Clinical particulars
  - 4.1 Therapeutic indications
  - 4.2 Posology and method of administration
  - 4.3 Contraindications
  - 4.4 Special warnings and precautions for use
  - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
  - 4.6 Pregnancy and lactation
  - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
  - 4.8 Undesirable effects
  - 4.9 Overdose
5. Pharmacological properties
  - 5.1 Pharmacodynamic properties
  - 5.2 Pharmacokinetic properties
  - 5.3 Preclinical safety data
6. Pharmaceutical particulars
  - 6.1 List of excipients
  - 6.2 Incompatibilities
  - 6.3 Shelf life
  - 6.4 Special precautions for storage
  - 6.5 Nature and contents of container
  - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
  7. Marketing authorisation holder
  8. Marketing authorisation number(s)
  9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
  10. Date of revision of the text

Document Links

- [More information about this product](#)
- [View all medicines from this company](#)
- [Print this page](#)
- [View document history](#)

Legal Categories

- ▶ POM - Prescription Only Medicine

Active Ingredients/Gen

- ▶ dinoprostone

1. Name of the medicinal product	Go to top of the page
PROPESS 10mg vaginal delivery system	
2. Qualitative and quantitative composition	Go to top of the page
Each vaginal delivery system consists of a non-biodegradable polymeric drug delivery device containing 10mg dinoprostone (Prostaglandin E <sub>2</sub> ) dispersed throughout its matrix.	
For a full list of excipients, see 6.1	
3. Pharmaceutical form	Go to top of the page
Vaginal delivery system	
PROPESS is presented as a thin, flat semi-opaque polymeric vaginal delivery system which is rectangular in shape with radiused corners contained within a knitted polyester retrieval system.	
4. Clinical particulars	Go to top of the page
4.1 Therapeutic indications	Go to top of the page

Initiation of cervical ripening in patients, at term (from 38th week of gestation).

4.2 Posology and method of administration

[Go to top of the page](#)

One vaginal delivery system is administered high into the posterior vaginal fornix.

If there has been insufficient cervical ripening in 24 hours, the vaginal delivery system should be removed.

A dosing interval of at least 30 minutes is recommended for the sequential use of oxytocin following the removal of the vaginal delivery system.

Administration

PROPESS should be removed from the freezer in direct connection with the insertion.

The vaginal delivery system should be inserted high into the posterior vaginal fornix using only small amounts of water soluble lubricants to aid insertion. After the vaginal delivery system has been inserted, the withdrawal tape may be cut with scissors always ensuring there is sufficient tape outside the vagina to allow removal. No attempt should be made to tuck the end of the tape into the vagina as this may make retrieval more difficult.

The patient should be recumbent for 20 minutes to 30 minutes after insertion. As dinoprostone will be released continuously over a period of 24 hours, it is important to monitor uterine contractions and fetal condition at frequent regular intervals.

Removal

The vaginal delivery system can be removed quickly and easily by gentle traction on the retrieval tape.

It is necessary to remove the vaginal delivery system to terminate drug administration when cervical ripening is judged to be complete or for any of the reasons listed below.

1. Onset of labour. For the purposes of induction of labour with PROPESS, the onset of labour is defined as the presence of regular painful uterine contractions occurring every 3 minutes irrespective of any cervical change. There are two important points to note:

(i) Once regular, painful contractions have been established with PROPESS they will not reduce in frequency or intensity as long as PROPESS remains *in situ* because dinoprostone is still being administered.

(ii) Patients, particularly multigravidae, may develop regular painful contractions without any apparent cervical change. Effacement and dilatation of the cervix may not occur until uterine activity is established. Because of this, once regular painful uterine activity is established with PROPESS *in situ*, the vaginal delivery system should be removed irrespective of cervical state to avoid the risk of uterine hyperstimulation.

2. Spontaneous rupture of the membranes or amniotomy.

3. Any suggestion of uterine hyperstimulation or hypertonic uterine contractions.

4. Evidence of fetal distress.

5. Evidence of maternal systemic adverse dinoprostone effects such as nausea, vomiting, hypotension or tachycardia.

6. At least 30 minutes prior to starting an intravenous infusion of oxytocin.

The opening on one side of the retrieval device is present only to allow the manufacturer to enclose the vaginal delivery system into the retrieval device during manufacture. The vaginal delivery system should NEVER be removed from the retrieval device.

On removal of the product from the vagina, the vaginal delivery system will have swollen to 2-3 times its original size and be pliable.

4.3 Contraindications

[Go to top of the page](#)

PROPESS should not be used or left in place:

1. When labour has started.
2. When oxytocic drugs are being given.
3. When strong prolonged uterine contractions would be inappropriate such as in patients:
  - a. who have had previous major uterine surgery, e.g. caesarean section, myomectomy etc (see sections 4.4 and 4.8)
  - b. with cephalopelvic disproportion
  - c. with fetal malpresentation
  - d. with suspicion or evidence of fetal distress
  - e. who have had more than three full term deliveries
  - f. previous surgery or rupture of the cervix
4. When there is current pelvic inflammatory disease, unless adequate prior treatment has been instituted.
5. When there is hypersensitivity to dinoprostone or to any of the excipients.
6. When there is placenta previa or unexplained vaginal bleeding during the current pregnancy.

4.4 Special warnings and precautions for use

[Go to top of the page](#)

The condition of the cervix should be assessed carefully before PROPESS is used. After insertion, uterine activity and fetal condition must be monitored regularly. PROPESS must only be used if facilities for continuous fetal and uterine monitoring are available. If there is any suggestion of maternal or fetal complications or if adverse effects occur, the vaginal delivery system should be removed from the vagina.

The experience of PROPESS in patients with ruptured membranes is limited. Therefore, PROPESS should be used with caution in those patients. Since the release of dinoprostone from the insert can be affected in the presence of amniotic fluid, special attention should be given to uterine activity and fetal condition.

PROPESS should be used with caution in patients with a previous history of uterine hypertony, glaucoma or asthma.

Medication with non-steroidal anti-inflammatory drugs, including acetylsalicylic acid, should be stopped before administration of dinoprostone.

If uterine contractions are prolonged or excessive, there is possibility of uterine hypertonus or rupture and the vaginal delivery system should be removed immediately.

Uterine rupture has been reported in association with the use of PROPESS, mainly in patients with contra-indicated conditions (see section 4.3). Therefore, PROPESS should not be administered to patients with a history of previous caesarean section or uterine surgery given the potential risk for uterine rupture and associated obstetrical complications.

PROPESS should be used with caution when there is a multiple pregnancy. No studies in multiple pregnancy have been performed.

A second dose of PROPESS is not recommended, as the effects of a second dose have not been studied.

The use of the product in patients with diseases which could affect the metabolism or excretion of dinoprostone, e.g. lung, liver or renal disease, has not been specifically studied. The use of the product in such patients is not recommended.

Women aged 35 and over, women with complications during pregnancy, such as gestational diabetes, arterial hypertension and hypothyroidism, and women at gestational age above 40 weeks have a higher post-partum risk for developing disseminated intravascular coagulation (DIC). These factors may additionally enhance the risk of disseminated intravascular coagulation in women with pharmacologically induced labour (see section 4.8). Therefore, dinoprostone and oxytocin should be used with caution in these women. In the immediate post-partum phase the physician should look out carefully for early signs of a developing DIC (e.g. fibrinolysis).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Go to top of the page

Prostaglandins potentiate the uterotonic effect of oxytocic drugs. Therefore, PROPESS should not be used concurrently with the use of oxytocic drugs.

4.8 Pregnancy and lactation Go to top of the page

The product is for the initiation of cervical ripening in pregnant patients at term only where labour induction is indicated.

PROPESS is not indicated for use during early or other phases of pregnancy or during lactation.

4.7 Effects on ability to drive and use machines Go to top of the page

Not relevant.

4.8 Undesirable effects Go to top of the page

The occasional effects seen have been those normally associated with intravaginal dinoprostone administration.

CTG changes and unspecified fetal distress have been reported during and after administration of intravaginal dinoprostone. Increased uterine activity with hypertonic contractions with or without fetal distress has been reported. There is a much greater risk of hyperstimulation if the dinoprostone source is not removed before administration of oxytocin because prostaglandins are known to potentiate the uterotonic effects of oxytocic drugs.

Frequency	MedDRA System Organ Class	Adverse Events (MedDRA Preferred Term)
Common (>1/100, <1/10)	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	Abnormal labour affecting fetus Fetal heart rate disorder Fetal distress syndrome Uterine hypertonus
Uncommon (>1/1,000, <1/100)	Gastro-intestinal disorders	Nausea, vomiting, diarrhoea
Rare (>1/10,000, <1/1,000)	Blood and lymphatic system disorders Pregnancy, puerperium and	Disseminated intravascular coagulation

	perinatal conditions	Uterine rupture
Very rare (<1/10,000) including isolated reports	Immune system disorders Reproductive system and breast disorders	Anaphylactic reaction Genital oedema

In the pivotal efficacy study, five (4.9%) of 102 patients had hyperstimulation. Of these, three cases were associated with fetal distress. Of the five cases, uterine hypertonus was resolved in four after removal of the insert.

In post-marketing experience reports, uterine rupture has been reported rarely in association with the use of PROPESS (see sections 4.3 and 4.4).

An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been reported in patients whose labour was induced by pharmacological means, either with dinoprostone or oxytocin (see section 4.4).

PGE<sub>2</sub> is known to be responsible for the patency of the ductus arteriosus in pregnancy but there have been no reports of "blue babies" in the neonatal period after the use of PROPESS.

4.9 Overdose Go to top of the page

Overdosage or hypersensitivity may lead to hyperstimulation of the uterine muscle or fetal distress. The PROPESS vaginal delivery system should be removed immediately and the patient should be managed in accordance with local protocol.

5. Pharmacological properties Go to top of the page

5.1 Pharmacodynamic properties Go to top of the page

Pharmacotherapeutic group: oxytocics, ATC-code: G02AD02

Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) is a naturally occurring compound found in low concentrations in most tissues of the body. It functions as a local hormone.

Prostaglandin E<sub>2</sub> plays an important role in the complex set of biochemical and structural alterations involved in cervical ripening. Cervical ripening involves a marked relaxation of the cervical smooth muscle fibres of the uterine cervix which must be transformed from a rigid structure to a soft, dilated configuration to allow passage of the fetus through the birth canal. This process involves activation of the enzyme collagenase which is responsible for the breakdown of the collagen.

Local administration of dinoprostone to the cervix results in cervical ripening which then induces the subsequent events which complete labour.

5.2 Pharmacokinetic properties Go to top of the page

PGE<sub>2</sub> is rapidly metabolised primarily in the tissue of synthesis. Any which escapes local inactivation is rapidly cleared from the circulation with a half-life generally estimated as 1-3 minutes.

No correlation could be established between PGE<sub>2</sub> release and plasma concentrations of its metabolite, PGE<sub>m</sub>. The relative contributions of endogenously and exogenously released PGE<sub>2</sub> to the plasma levels of the metabolite PGE<sub>m</sub> could not be determined.

The reservoir of 10mg dinoprostone serves to maintain a controlled and constant release. The release rate is approximately 0.3mg per hour over 24 hours in women with intact membranes whereas release is higher and more variable in women with premature rupture of membranes. PROPESS releases dinoprostone to the cervical tissue continuously at a rate which allows cervical ripening to progress until complete, and with the facility to remove the dinoprostone source when the clinician decides that cervical ripening is complete or labour has started, at which point no further dinoprostone is required.

5.3 Preclinical safety data Go to top of the page

Preclinical studies have demonstrated that dinoprostone is a locally acting substance which is rapidly inactivated and thus it has no significant systemic toxicity.

The hydrogel and polyester polymers are inert compounds with good local tolerability.

Reproduction toxicity, genotoxic or carcinogenic effects of the polymers have not been investigated but systemic exposure is negligible.

6. Pharmaceutical particulars Go to top of the page

6.1 List of excipients Go to top of the page

Crosslinked polyethylene glycol (hydrogel)

Polyester yarn

6.2 Incompatibilities Go to top of the page



Not applicable	
6.3 Shelf life	Go to top of the page
3 Years	
6.4 Special precautions for storage	Go to top of the page
Store in a freezer. Store in the original container in order to protect from moisture.	
6.5 Nature and contents of container	Go to top of the page
PROPESS vaginal delivery systems are presented in individual, sealed aluminium/polyethylene laminate sachets in packs of 5 vaginal delivery systems.	
6.6 Special precautions for disposal and other handling	Go to top of the page
PROPESS should be removed from the freezer in direct connection with the insertion. After usage, the whole product should be disposed of as clinical waste.	
7. Marketing authorisation holder	Go to top of the page
Ferring Pharmaceuticals Ltd. Drayton Hall Church Road West Drayton UB7 7PS (UK)	
8. Marketing authorisation number(s)	Go to top of the page
PL 03194/0084	
9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation	Go to top of the page
15 <sup>th</sup> February 2001	
10. Date of revision of the text	Go to top of the page
October 2011	

**More information about this product**

- Patient Information Leaflets (PILs): [Propress 10mg vaginal delivery system](#)

Link to this document from your website: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16898/SPC/>



[Return to the top of the page](#)

[Home](#) | [Contact us](#) | [Useful links](#) | [Accessibility](#) | [Legal and privacy policy](#) | [Glossary](#) | [Site map](#)

© 2013 [Datapharm Communications Ltd](#)



This site uses cookies. By continuing to browse the site you are agreeing to our policy on the use of cookies. [Find out more here.](#)

[Home](#) | [About the eMC](#) | [Help](#) | [Mobile](#)

eMC - trusted, up to date and comprehensive information about medicines

17  
Patient medicine



Search medicine/company name only  Search full document

[Medicine name A-Z](#) | [Active ingredient A-Z](#) | [Pharmaceutical company A-Z](#) | [Latest medicine updates](#) | [Yellow card](#)

New eMC coming soon

JUNE - 2013

Pharmacia Limited  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9ND  
Telephone: +44 (0)1304 616 161  
Fax: +44 (0)1304 656 221

PHARMA

**Before you contact this company:** often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 23

SPC Prostin E2 Sterile Solution 10 mg/ml Intravenous

**Table of Contents**

1. Name of the medicinal product
2. Qualitative and quantitative composition
3. Pharmaceutical form
4. Clinical particulars
  - 4.1 Therapeutic indications
  - 4.2 Posology and method of administration
  - 4.3 Contraindications
  - 4.4 Special warnings and precautions for use
  - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
  - 4.6 Pregnancy and lactation
  - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
  - 4.8 Undesirable effects
  - 4.9 Overdose
5. Pharmacological properties
  - 5.1 Pharmacodynamic properties
  - 5.2 Pharmacokinetic properties
  - 5.3 Preclinical safety data
6. Pharmaceutical particulars
  - 6.1 List of excipients
  - 6.2 Incompatibilities
  - 6.3 Shelf life
  - 6.4 Special precautions for storage
  - 6.5 Nature and contents of container
  - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
7. Marketing authorisation holder
8. Marketing authorisation number(s)
9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
10. Date of revision of the text
11. Dosimetry
12. Instructions for preparation of radiopharmaceuticals

**Document Links**

- [More information about this product](#)
- [View all medicines from this company](#)
- [Print this page](#)
- [View document history](#)

**Legal Categories**

- POM - Prescription Only Medicine

**Active Ingredients/Gen**

- dinoprostone

1. Name of the medicinal product	Go to top of the page
Prostin E2 Sterile Solution 10 mg/ml	
2. Qualitative and quantitative composition	Go to top of the page
Each ml contains 10 mg dinoprostone.	
3. Pharmaceutical form	Go to top of the page
Colourless, sterile solution, which after appropriate dilution is intended for intravenous administration to human beings.	
4. Clinical particulars	Go to top of the page
4.1 Therapeutic indications	Go to top of the page
Oxytocic agent. Therapeutic termination of pregnancy, missed abortion and hydatidiform mole by the intravenous route.	
4.2 Posology and method of administration	Go to top of the page

**Adults:** Ampoule contents must be diluted before use and full instructions on method of dilution and dosage are given on the package insert which should be consulted prior to initiation of therapy. The following is a guide to dosage:

Dilute with normal saline or 5% dextrose according to the package insert to produce a 5 micrograms/ml solution. The 5 micrograms/ml solution is infused at 2.5 micrograms/minute for 30 minutes and then maintained or increased to 5 micrograms/minute. The rate should be maintained for at least 4 hours before increasing further.

*Elderly:* Not applicable

*Children:* Not applicable

4.3 Contraindications Go to top of the page

Prostin E2 Sterile Solution should not be used where the patient is sensitive to prostaglandins.

Prostin E2 Sterile Solution 10 mg/ml is not recommended in the following circumstances:

1. For patients in whom oxytocic drugs are generally contra-indicated or where prolonged contractions of the uterus are considered inappropriate such as:

Cases with a history of Caesarean section or major uterine surgery;

Cases where there is evidence of a potential for obstructed labour.

2. In patients with a past history of, or existing, pelvic inflammatory disease, unless adequate prior treatment has been instituted.

3. Patients with active cardiac, pulmonary, renal or hepatic disease.

4.4 Special warnings and precautions for use Go to top of the page

This product is only available to hospitals and clinics with specialised obstetric units and should only be used where 24-hour resident medical cover is provided

Use caution in handling this product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

It is advised that Prostin E2 Sterile Solution should not be administered by the intramyometrial route since there have been reports of a possible association between this route of administration and cardiac arrest in severely ill patients.

Caution should be exercised in the administration of Prostin E2 Sterile Solution in patients with:

(i) asthma or a history of asthma;

(ii) epilepsy or a history of epilepsy;

(iii) glaucoma or raised intra-ocular pressure;

(iv) compromised cardiovascular, hepatic, or renal function;

(v) hypertension.

As with any oxytocic agent, Prostin E2 Sterile Solution should be used with caution in patients with compromised (scarred) uteri.

Animal studies lasting several weeks at high doses have shown that prostaglandins of the E and F series can induce proliferation of bone. Such effects have also been noted in newborn infants who received prostaglandin E<sub>1</sub> during prolonged treatment. There is no evidence that short-term administration of prostaglandin E<sub>2</sub> can cause similar bone effects.

Women aged 35 years or older, those with complications during pregnancy and those with a gestational age over 40 weeks have been shown to have an increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation. In addition, these factors may further increase the risk associated with labour induction (see section 4.8 Undesirable Effects). Therefore, in these women, use of dinoprostone should be undertaken with caution. Measures should be applied to detect as soon as possible an evolving fibrinolysis in the immediate post-partum phase.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Go to top of the page

Since it has been found that prostaglandins potentiate the effect of oxytocin, it is not recommended that these drugs are used together. If used in sequence, the patient's uterine activity should be carefully monitored.

4.6 Pregnancy and lactation Go to top of the page

Prostin E2 Sterile Solution 10 mg/ml is only used during pregnancy for therapeutic termination of pregnancy, missed abortion and hydatidiform mole. There has been some evidence in animals of a low order of teratogenic activity, therefore, if abortion does not occur or is suspected to be incomplete as a result of prostaglandin therapy, (as in spontaneous abortion, where the process is sometimes incomplete), the appropriate treatment for complete evacuation of the pregnant uterus should be instituted in all instances.

Prostaglandins are excreted in breast milk. This is not expected to be a hazard given the circumstances in which the product is used.

4.7 Effects on ability to drive and use machines Go to top of the page

Not applicable.

Go to top of the page

4.8 Undesirable effects

*Cardiac disorders:* Cardiac arrest

*Vascular disorders:* Hypertension

*Gastrointestinal disorders:* Diarrhoea, nausea, vomiting

*General disorders and administration site conditions:* Fever, local tissue irritation / erythema (injection site), temporary pyrexia, local infections

*Immune system disorders:* Hypersensitivity reactions such as anaphylactoid reactions and anaphylactic reactions including anaphylactic shock

*Investigations:* Elevated WBC

*Musculoskeletal and connective tissue disorders:* Back pain

*Nervous system disorders:* Transient vasovagal symptoms (flushing, shivering, headache, dizziness)

*Pregnancy and puerperium conditions*

*Maternal-related conditions:* Uterine hypertonus, uterine rupture, abruptio placentae, pulmonary amniotic fluid embolism, rapid cervical dilatation

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Asthma, bronchospasm

*Blood and lymphatic system disorders:* An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been described in patients whose labour was induced by pharmacological means, either with dinoprostone or oxytocin (see section 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use). The frequency of this adverse event, however, appears to be rare (<1 per 1,000 labours).

4.9 Overdose Go to top of the page

Overdosage may be expressed by uterine hypercontractility and uterine hypertonus. During use, uterine activity and the progression of cervical dilation should be carefully monitored to detect possible evidence of undesired responses, e.g. hypertonus or sustained uterine contractions. Because of the transient nature of PGE<sub>2</sub>-induced myometrial hyperstimulation, non-specific, conservative management should be used (rate of infusion should be decreased or discontinued, maternal position change and administration of oxygen). If conservative management is not effective, a tocolytic agent may be used in appropriate patients as a treatment of hyperstimulation following administration of PGE<sub>2</sub> or appropriate measures should be considered.

5. Pharmacological properties Go to top of the page

5.1 Pharmacodynamic properties Go to top of the page

Dinoprostone is a prostaglandin of the E series with actions on smooth muscle. It induces contraction of uterine muscle at any stage of pregnancy.

5.2 Pharmacokinetic properties Go to top of the page

5.2a General characteristics of active substance

Dinoprostone is rapidly metabolised in the body. Intravenous administration results in very rapid distribution and metabolism, with only 3% of unchanged drug remaining in the blood after 15 minutes. At least nine prostaglandin E<sub>2</sub> metabolites have been identified in human blood and urine.

5.2b Characteristics in patients

No special characteristics. See "Special warnings and special precautions for use" for further information.

5.3 Preclinical safety data Go to top of the page

There are no pre-clinical data of relevance to the prescriber which are additional to that already included in other sections of the SPC.

6. Pharmaceutical particulars Go to top of the page

6.1 List of excipients Go to top of the page

Dehydrated alcohol.

6.2 Incompatibilities Go to top of the page

None known.

6.3 Shelf life Go to top of the page

24 months.

6.4 Special precautions for storage Go to top of the page

Store in a refrigerator at 4°C. Once diluted, the diluted solution should be stored in a refrigerator at 4°C and used within 24 hours.

6.5 Nature and contents of container [Go to top of the page](#)

Ph. Eur. Type I glass ampoule, containing 0.5 ml sterile solution, packed in a carton.

6.6 Special precautions for disposal and other handling [Go to top of the page](#)

Use caution in handling this product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

7. Marketing authorisation holder [Go to top of the page](#)

Pharmacia Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
UK

8. Marketing authorisation number(s) [Go to top of the page](#)

PL 0032/0021R

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation [Go to top of the page](#)

27 June 1986/17 November 1998

10. Date of revision of the text [Go to top of the page](#)

March 2011

11 Dosimetry [Go to top of the page](#)

IF APPLICABLE

12 Instructions for preparation of radiopharmaceuticals [Go to top of the page](#)

IF APPLICABLE

PR2\_0

**More information about this product**

- Patient Information Leaflets (PILs):  
Prostin E2 Sterile Solution 10 mg/ml Intravenous  
Prostin E2 Sterile Solution 10mg/ml Extra-Amniotic
- Medicine Guides:  
Prostin E2

Link to this document from your website: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9666/SPC/>



[Return to the top of the page](#)

[Home](#) | [Contact us](#) | [Useful links](#) | [Accessibility](#) | [Legal and privacy policy](#) | [Glossary](#) | [Site map](#)

© 2013 Datapharm Communications Ltd



This site uses cookies. By continuing to browse the site you are agreeing to our policy on the use of cookies.

[Continue](#)

[Home](#) | [About the eMC](#) | [Help](#) | [Mobile](#)

eMC - trusted, up to date and comprehensive information about medicines

[Patient medicine guides >](#)

18

**emc**

Search medicine/company name only  Search full d  
Medicine name A-Z | Active ingredient A-Z | Pharmaceutical company A-



**Pharmacia Limited**

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ  
Telephone: +44 (0)1304 616 161  
Fax: +44 (0)1304 656 221

**Before you contact this company:** often several companies will market medicines with the same active ing  
this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

SPC Prostin E2 Sterile Solution 10mg/ml Extra-Amniotic

Summary of Prc

**Table of Contents**

1. Name of the medicinal product
2. Qualitative and quantitative composition
3. Pharmaceutical form
4. Clinical particulars
  - 4.1 Therapeutic indications
  - 4.2 Posology and method of administration
  - 4.3 Contraindications
  - 4.4 Special warnings and precautions for use
  - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
  - 4.6 Pregnancy and lactation
  - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
  - 4.8 Undesirable effects
  - 4.9 Overdose
5. Pharmacological properties
  - 5.1 Pharmacodynamic properties
  - 5.2 Pharmacokinetic properties
  - 5.3 Preclinical safety data
6. Pharmaceutical particulars
  - 6.1 List of excipients
  - 6.2 Incompatibilities
  - 6.3 Shelf life
  - 6.4 Special precautions for storage
  - 6.5 Nature and contents of container
  - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
7. Marketing authorisation holder
8. Marketing authorisation number(s)
9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
10. Date of revision of the text

Go to to

**1. Name of the medicinal product**

Prostin E2 Sterile Solution 10 mg/ml.

**2. Qualitative and quantitative composition**

Each ml contains 10 mg dinoprostone.

Go to tc

**3. Pharmaceutical form**

Colourless, sterile solution, which after appropriate dilution is intended for extra-amniotic administration to beings.

Go to tc

**4. Clinical particulars**

Go to tc

**4.1 Therapeutic indications**

Oxytocic agent. The therapeutic termination of pregnancy, by the extra-amniotic route.

Go to tc

**4.2 Posology and method of administration**

Go to tc

*Adults:* Ampoule contents must be diluted before use and full instructions on method of dilution and dosage on the package insert which should be consulted prior to initiation of therapy. The following is a guide to d

Dilute with the 50 ml of diluent provided according to the package insert to produce a 100 micrograms/ml. The 100 micrograms/ml solution is instilled via a 12-14 French gauge Foley catheter. Initial instillation is 1 dependent on uterine response, 1 or 2 ml usually at two hour intervals.

*Elderly:* Not applicable*Children:* Not applicable**4.3 Contraindications**

Go to tc

Prostin E2 Sterile Solution should not be used where the patient is sensitive to prostaglandins.

Prostin E2 Sterile Solution 10 mg/ml is not recommended in the following circumstances:

1. For patients in whom oxytocic drugs are generally contra-indicated or where prolonged contractions of uterus are considered inappropriate such as:

Cases with a history of Caesarean section or major uterine surgery;

Cases where there is evidence of a potential for obstructed labour;

2. In patients with a past history of, or existing, pelvic inflammatory disease, unless adequate prior treatment has been instituted.

3. In patients with cervicitis or vaginal infections.

4. Patients with active cardiac, pulmonary, renal or hepatic disease.

**4.4 Special warnings and precautions for use**

Go to tc

*This product is only available to hospitals and clinics with specialised obstetric units and should only be used where 24-hour resident medical cover is provided.*

Use caution in handling this product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water administration.

It is advised that Prostin E2 Sterile Solution should not be administered by the intramyometrial route since there have been reports of a possible association between this route of administration and cardiac arrest in severely ill patients.

Caution should be exercised in the administration of Prostin E2 Sterile Solution to patients with:

- (i) asthma or a history of asthma;
- (ii) epilepsy or a history of epilepsy;
- (iii) glaucoma or raised intra-ocular pressure;
- (iv) compromised cardiovascular, hepatic, or renal function;
- (v) Hypertension.

As with any oxytocic agent, Prostin E2 Sterile Solution should be used with caution in patients with compromised (scarred) uteri.

Animal studies lasting several weeks at high doses have shown that prostaglandins of the E and F series can cause proliferation of bone. Such effects have also been noted in newborn infants who received prostaglandin E<sub>2</sub> prolonged treatment. There is no evidence that short-term administration of prostaglandin E<sub>2</sub> can cause side effects.

Women aged 35 years or older, those with complications during pregnancy and those with a gestational age of 35 weeks or more have been shown to have an increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation. In addition, these factors may further increase the risk associated with labour induction (see section 4.8 Undesirable Effects). Therefore, in these women, use of dinoprostone should be undertaken with caution. Measures should be applied to detect as soon as possible an evolving fibrinolysis in the immediate post-partum phase.

**4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Go to tc

Since it has been found that prostaglandins potentiate the effect of oxytocin, it is not recommended that they are used together. If used in sequence, the patient's uterine activity should be carefully monitored.

**4.6 Pregnancy and lactation**

Go to tc

*Pregnancy Code D*

Prostin E2 Sterile Solution 10 mg/ml is only used during pregnancy for therapeutic termination of pregnancy. There has been some evidence in animals of a low order of teratogenic activity, therefore, if abortion does not occur or is suspected to be incomplete as a result of prostaglandin therapy, (as in spontaneous abortion, where the abortion is sometimes incomplete), the appropriate treatment for complete evacuation of the pregnant uterus should be instituted in all instances.

Prostaglandins are excreted in breast milk. This is not expected to be a hazard given the circumstances in which the product is used.

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Go to tc

Not applicable

**4.8 Undesirable effects**

Go to tc

*Cardiac disorders:* Cardiac arrest*Vascular disorders:* Hypertension

**Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea, nausea, vomiting

**General disorders and administration site conditions:** Fever, local tissue irritation / erythema (injection site temporary pyrexia, local infections)

**Immune system disorders:** Hypersensitivity reactions such as anaphylactoid reactions and anaphylactic reactions including anaphylactic shock

**Investigations:** Elevated WBC

**Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Back pain

**Nervous system disorders:** Transient vasovagal symptoms (flushing, shivering, headache, dizziness)

**Pregnancy and puerperium conditions**

**Maternal-related conditions:** Uterine hypertonus, uterine rupture, abruptio placenta, pulmonary amniotic fluid embolism, rapid cervical dilatation

**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Asthma, bronchospasm

**Blood and lymphatic system disorders:** An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been described in patients whose labour was induced by pharmacological means, either with dinoproston oxytocin (see section 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use). The frequency of this event, however, appears to be rare (<1 per 1,000 labours).

4.9 Overdose

Go to tc

Overdosage may be expressed by uterine hypercontractility and uterine hypertonus. During use, uterine activity should be carefully monitored to detect possible evidence of undesired e.g. hypertonus or sustained uterine contractions. Because of the transient nature of PGE<sub>2</sub>-induced myometrial hyperstimulation, non-specific, conservative management should be used (rate of infusion should be decreased, maternal position change and administration of oxygen). If conservative management is not sufficient, a tocolytic agent may be used in appropriate patients as a treatment of hyperstimulation following administration of PGE<sub>2</sub> or appropriate measures should be considered.

5. Pharmacological properties

Go to tc

5.1 Pharmacodynamic properties

Go to tc

Dinoprostone is a prostaglandin of the E series with actions on smooth muscle. It induces contraction of uterine muscle at any stage of pregnancy.

5.2 Pharmacokinetic properties

Go to tc

General characteristics of active substance

Dinoprostone is rapidly metabolised in the body. Intravenous administration results in very rapid distributive metabolism, with only 3% of unchanged drug remaining in the blood after 15 minutes. At least nine prostaglandin metabolites have been identified in human blood and urine.

Characteristics in Patients

No special characteristics. See "Special Warnings and Precautions for use" for further information.

5.3 Preclinical safety data

Go to tc

In mice and rats, the oral LD<sub>50</sub> values were >500mg/kg and 141-513 mg/kg respectively.

Three month oral administration to rats resulted in significantly heavier stomach weights for treated compared to untreated rats, which effect was reversible on treatment cessation. Treated rats had a dose related acanthosis of the squamous glandular junction and thickened glandular gastric mucosal epithelium. No significant alteration was recognized in routine evaluation of the sternbrae and the femur.

A fourteen day oral toxicity study in dogs showed a maximum tolerated dose of 6-20 mg/kg/day. All treated dogs showed microscopic evidence of increased fundic and pyloric mucus. The fundic and pyloric mucosa were thickened and had a cobblestone appearance and had an increased gastric mucus in both 20 mg/kg/day treated dogs and 10 mg/kg/day male dog. These were the only gross and microscopic drug related changes observed.

Satisfactory results were obtained in intravenous and intramuscular tolerability tests performed in dog and rat.

Teratogenic effects were observed in rats injected subcutaneously with 0.5 mg/animal. No teratogenic effects were seen in the rabbit at dosage levels of up to 1.5 mg/kg day.

No evidence of mutagenicity was obtained using the Ames Assay, the DNA Damage/Alkaline Elution Assay and the micronucleus test.

6. Pharmaceutical particulars

Go to tc

6.1 List of excipients

Go to tc

Dehydrated BP alcohol

6.2 Incompatibilities

Go to tc

None known.

6.3 Shelf life

Go to tc

24 months.

6.4 Special precautions for storage

Go to tc

Store in a refrigerator at 4° C. The product after dilution should be stored in a refrigerator at 4° C and should not be kept for more than 48 hours.

6.5 Nature and contents of container

Go to tc

Ph. Eur. Type I glass ampoule, containing 0.5 ml sterile solution, packed in a carton, together with a vial containing diluent.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Go to tc

Use caution in handling this product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

Administrative data

Go to tc

7. Marketing authorisation holder

Go to tc

Pharmacia Limited

Ramsgate Road

Sandwich

Kent

UK

CT13 9NJ

## 8. Marketing authorisation number(s)

PL 0032/0026R

Go to tc

## 9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

1 July 1991 / 18 March 1997

Go to tc

## 10. Date of revision of the text

March 2011

Go to tc

PR2\_0

website: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9571/SPC/>

## Document Links

[More information about this product](#)[View all medicines from this company](#)[Print this page](#)[View document history](#)

## Legal Categories

- POM - Prescription Only Medicine

## Active Ingredients/Generics

- [dinoprostone](#)

[Return to the top of the page](#)

## Pharmacia Limited

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ

Telephone: +44 (0)1304 616 161

Fax: +44 (0)1304 656 221

Before you contact this company: often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 23/03/2011

## Prostin E2 Sterile Solution 1mg/ml Intravenous

## 1. Name of the medicinal product

Prostin E2 Sterile Solution 1 mg/ml.

## 2. Qualitative and quantitative composition

Each ml contains 1 mg dinoprostone.

## 3. Pharmaceutical form

Colourless, sterile solution, which after appropriate dilution is intended for intravenous administration to human beings.

## 4. Clinical particulars

## 4.1 Therapeutic indications

The induction of labour by the intravenous route.

## 4.2 Posology and method of administration

**Adults:** Ampoule contents must be diluted before use and full instructions on method of dilution and dosage are given in package insert which should be consulted prior to initiation of therapy. The following is a guide to dosage:

Dilute with normal saline or 5% dextrose according to the package insert to produce a 1.5 micrograms/ml solution. The micrograms/ml solution is infused at 0.25 micrograms/minute for 30 minutes and then maintained or increased. Cases death *in utero* may require higher doses. An initial rate of 0.5 micrograms/minute may be used with stepwise increases intervals of not less than one hour.

**Elderly:** Not applicable**Children:** Not applicable

## 4.3 Contraindications

Prostin E2 Sterile Solution should not be used where the patient is sensitive to prostaglandins.

Prostin E2 Sterile Solution 1 mg/ml is not recommended in the following circumstances:

1. For patients in whom oxytocic drugs are generally contra-indicated or where prolonged contractions of the uterus are considered inappropriate such as:

Cases with a history of Caesarean section or major uterine surgery;

Cases where there is cephalopelvic disproportion;

Cases in which fetal malpresentation is present;

Cases where there is clinical suspicion or definite evidence of pre-existing fetal distress;

Cases in which there is a history of difficult labour and/or traumatic delivery;

Grand multiparae with over five previous term pregnancies.



2. In patients with a past history of, or existing, pelvic inflammatory disease, unless adequate prior treatment has been
3. In patients where there is clinical suspicion or definite evidence of placenta praevia or unexplained vaginal bleeding pregnancy.
4. Patients with active cardiac, pulmonary, renal or hepatic disease.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

**This product is only available to hospitals and clinics with specialised obstetric units and should only be used if 24-hour resident medical cover is provided**

Use caution in handling this product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

It is advised that Prostin E2 Sterile Solution should not be administered by the intramyometrial route since there have been reports of a possible association between this route of administration and cardiac arrest in severely ill patients.

Caution should be exercised in the administration of Prostin E2 Sterile Solution 1 mg/ml for the induction of labour in patients with:

- (i) asthma or a history of asthma;
- (ii) epilepsy or a history of epilepsy;
- (iii) glaucoma or raised intra-ocular pressure;
- (iv) compromised cardiovascular, hepatic, or renal function;
- (v) hypertension.

As with any oxytocic agent, Prostin E2 Sterile Solution should be used with caution in patients with compromised (scar

In labour induction, cephalopelvic relationships should be carefully evaluated before use of Prostin E2 Sterile Solution. Uterine activity, fetal status and the progression of cervical dilation should be carefully monitored to detect possible evidence of undesired responses, e.g. hypertonus, sustained uterine contractions, or fetal distress. In cases where there is a known history of hypertonic uterine contractility or tetanic uterine contractions, it is recommended that uterine activity and the fetus (where applicable) should be continuously monitored throughout labour. The possibility of uterine rupture should be borne in mind where high-tone uterine contractions are sustained.

Animal studies lasting several weeks at high doses have shown that prostaglandins of the E and F series can induce resorption of bone. Such effects have also been noted in newborn infants who received prostaglandin E<sub>1</sub> during prolonged treatment. There is no evidence that short-term administration of prostaglandin E<sub>2</sub> can cause similar bone effects.

Women aged 35 years or older, those with complications during pregnancy and those with a gestational age over 40 weeks have been shown to have an increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation. In addition, these factors further increase the risk associated with labour induction (see section 4.8 Undesirable Effects). Therefore, in these women the use of dinoprostone should be undertaken with caution. Measures should be applied to detect as soon as possible an evolving disseminated intravascular coagulation in the immediate post-partum phase.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Since it has been found that prostaglandins potentiate the effect of oxytocin, it is not recommended that these drugs are administered together. If used in sequence, the patient's uterine activity should be carefully monitored.

#### 4.6 Pregnancy and lactation

Prostin E2 Sterile Solution 1 mg/ml is only used during pregnancy, to induce labour.

Prostaglandins are excreted in breast milk. This is not expected to be a hazard given the circumstances in which the product is used.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not applicable

#### 4.8 Undesirable effects

*Cardiac disorders:* Cardiac arrest

*Vascular disorders:* Hypertension

*Gastrointestinal disorders:* Diarrhoea, nausea, vomiting

*General disorders and administration site conditions:* Fever, local tissue irritation / erythema (injection site)

*Immune system disorders:* Hypersensitivity reactions such as anaphylactoid reactions and anaphylactic reactions including anaphylactic shock

*Investigations:* Elevated WBC

*Musculoskeletal and connective tissue disorders:* Back pain

*Nervous system disorders:* Transient vasovagal symptoms (flushing, shivering, headache, dizziness)

*Pregnancy, Puerperium and Perinatal conditions:*

*Maternal-related conditions:* Uterine hypertonus, uterine rupture, abruptio placenta, pulmonary amniotic fluid embolism, cervical dilatation

*Foetus-related conditions:* Uterine hypercontractility with/without fetal bradycardia, fetal distress/alterd fetal heart rate

*Neonatal conditions:* Neonatal distress, neonatal death, stillbirths, low Apgar score

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Asthma, bronchospasm

*Blood and lymphatic system disorders:* An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been described in patients whose labour was induced by pharmacological means, either with dinoprostone or oxytocin (see 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use). The frequency of this adverse event, however, appears to be less than 1 per 1,000 labours.

#### 4.9 Overdose

Overdosage may be expressed by uterine hypercontractility and uterine hypertonus. During use, uterine activity, fetal status and the progression of cervical dilation should be carefully monitored to detect possible evidence of undesired responses, i.e. uterine hypertonus, sustained uterine contractions, or fetal distress. Because of the transient nature of PGE<sub>2</sub>-induced myometrial hyperstimulation, non-specific, conservative management was found to be effective in the vast majority of cases: i.e. repositioning and administration of oxygen to the mother. If conservative management is not effective,  $\beta$ -adrenergic agents may be used as a treatment of hyperstimulation following administration of PGE<sub>2</sub> for cervical ripening, in appropriate patients.

#### 5. Pharmacological properties

##### 5.1 Pharmacodynamic properties

Dinoprostone is a prostaglandin of the E series with actions on smooth muscle. It induces contraction of uterine muscle during the late stage of pregnancy.

##### 5.2 Pharmacokinetic properties

###### 5.2 a General characteristics of active substance

Dinoprostone is rapidly metabolised in the body. Intravenous administration results in very rapid distribution and metabolism with only 3% of unchanged drug remaining in the blood after 15 minutes. At least nine prostaglandin E<sub>2</sub> metabolites have been identified in human blood and urine.

###### 5.2 b Characteristics in patients

No special characteristics. See "Special warnings and special precautions for use" for further information.

##### 5.3 Preclinical safety data

There are no pre-clinical data of relevance which are additional to that already included in other sections of the SPC.

**6. Pharmaceutical particulars****6.1 List of excipients**

Dehydrated alcohol

**6.2 Incompatibilities**

None known

**6.3 Shelf life**

24 months.

**6.4 Special precautions for storage**

Store in a refrigerator at 4° C. The product after dilution should be stored in a refrigerator at 4° C and should not be kept more than 24 hours.

**6.5 Nature and contents of container**

Ph. Eur. Type I glass ampoule, containing 0.75 ml sterile solution, packed in a carton.

**6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Use caution in handling this product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

**7. Marketing authorisation holder**

Pharmacia Limited

Ramsgate Road

Sandwich

Kent

CT13 9NJ

UK

**8. Marketing authorisation number(s)**

PL 0032/0020R

**9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation**

27 June 1986/17 November 1998

**10. Date of revision of the text**

March 2011

**11 Dosimetry**

IF APPLICABLE

**12 Instructions for preparation of radiopharmaceuticals**

IF APPLICABLE

PR2\_0

This site uses cookies. By continuing to browse the site you are agreeing to our policy on the use of cookies. [Find out more here.](#)[Home](#) | [About the eMC](#) | [Help](#)  
Mobile

eMC - trusted, up to date and comprehensive information about medicines

Patient medicine guide

emc+

 Search medicine/company name only  Search full document

SPCs and PILs

Search

[Medicine name A-Z](#) | [Active ingredient A-Z](#) | [Pharmaceutical company A-Z](#) | [Latest medicine updates](#) | [Yellow card](#)

New eMC coming soon

JUNE - 2013

**Pharmacia Limited**

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ

Telephone: +44 (0)1304 616 161

Fax: +44 (0)1304 656 221

PHARMACIA

**Before you contact this company:** often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 22

SPC Prostin E2 Vaginal Gel 1mg, 2mg

## Table of Contents

1. Name of the medicinal product
2. Qualitative and quantitative composition
3. Pharmaceutical form
4. Clinical particulars
  - 4.1 Therapeutic indications
  - 4.2 Posology and method of administration
  - 4.3 Contraindications
  - 4.4 Special warnings and precautions for use
  - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
  - 4.6 Pregnancy and lactation
  - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
  - 4.8 Undesirable effects
  - 4.9 Overdose
5. Pharmacological properties
  - 5.1 Pharmacodynamic properties
  - 5.2 Pharmacokinetic properties
  - 5.3 Preclinical safety data
6. Pharmaceutical particulars
  - 6.1 List of excipients
  - 6.2 Incompatibilities
  - 6.3 Shelf life
  - 6.4 Special precautions for storage
  - 6.5 Nature and contents of container
  - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
7. Marketing authorisation holder
8. Marketing authorisation number(s)
9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
10. Date of revision of the text
11. Dosimetry
12. Instructions for preparation of radiopharmaceuticals

## Document Links

[More information about this product](#)[View all medicines from this company](#)[Print this page](#)[View document history](#)

## Legal Categories

[POM – Prescription Only Medicine](#)

## Active Ingredients/Gen

[dinoprostone](#)

<b>1. Name of the medicinal product</b>	<a href="#">Go to top of the page</a>
Prostin E2 Vaginal Gel 1 mg	
Prostin E2 Vaginal Gel 2 mg	
<b>2. Qualitative and quantitative composition</b>	<a href="#">Go to top of the page</a>
Each 3 g gel (2.5 ml) contains 1 mg dinoprostone.	
Each 3 g gel (2.5 ml) contains 2 mg dinoprostone.	
<b>3. Pharmaceutical form</b>	<a href="#">Go to top of the page</a>
Translucent, thixotropic gel.	
<b>4. Clinical particulars</b>	<a href="#">Go to top of the page</a>
<b>4.1 Therapeutic indications</b>	<a href="#">Go to top of the page</a>
Oxytocic. Prostin E2 Vaginal Gel is indicated for the induction of labour, when there are no fetal or maternal contraindications.	



4.2 Posology and method of administration

Adults: In primigravida patients with unfavourable induction features (Bishop score of 4 or less), an initial dose of 2 mg should be administered vaginally. In other patients an initial dose of 1 mg should be administered vaginally.

In both groups of patients, a second dose of 1 mg or 2 mg may be administered after 6 hours as follows:

1 mg should be used where uterine activity is insufficient for satisfactory progress of labour.

2 mg may be used where response to the initial dose has been minimal.

Maximum dose 4 mg in unfavourable primigravida patients or 3 mg in other patients (see "Precautions").

The gel should be inserted high into the posterior fornix avoiding administration into the cervical canal. The patient should be instructed to remain recumbent for at least 30 minutes.

Elderly: Not applicable

Children: Not applicable

4.3 Contraindications

Go to top of the page

Prostin E2 Vaginal Gel should not be used where the patient is sensitive to prostaglandins or other constituents of the gel.

Prostin E2 Vaginal Gel is not recommended in the following circumstances:

1. For patients in whom oxytocic drugs are generally contra-indicated or where prolonged contractions of the uterus are considered inappropriate such as:

Cases with a history of Caesarean section or major uterine surgery;

Cases where there is cephalopelvic disproportion;

Cases in which fetal malpresentation is present;

Cases where there is clinical suspicion or definite evidence of pre-existing fetal distress;

Cases in which there is a history of difficult labour and/or traumatic delivery;

Grand multiparae with over five previous term pregnancies.

2. Patients with ruptured membranes.

3. In patients with a past history of, or existing, pelvic inflammatory disease, unless adequate prior treatment has been instituted.

4. In patients where there is clinical suspicion or definite evidence of placenta praevia or unexplained vaginal bleeding during this pregnancy.

5. Patients with active cardiac, pulmonary, renal or hepatic disease.

4.4 Special warnings and precautions for use

Go to top of the page

This product is only available to hospitals and clinics with specialised obstetric units and should only be used where 24-hour resident medical cover is provided.

Use the total contents of the syringe for one patient only. Discard after use. Use caution in handling the product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

Prostin E2 Vaginal Gel and Prostin E2 Vaginal Tablets are not bioequivalent.

Caution should be exercised in the administration of Prostin E2 Vaginal Gel for the induction of labour in patients with:

(i) asthma or a history of asthma;

(ii) epilepsy or a history of epilepsy;

(iii) glaucoma or raised intra-ocular pressure;

(iv) compromised cardiovascular, hepatic, or renal function;

(v) hypertension.

As with any oxytocic agent, Prostin E2 Vaginal Gel should be used with caution in patients with compromised (scarred) uteri.

In labour induction, cephalopelvic relationships should be carefully evaluated before use of Prostin E2 Vaginal Gel. During use, uterine activity, fetal status and the progression of cervical dilation should be carefully monitored to detect possible evidence of undesired responses, e.g. hypertonus, sustained uterine contractions, or fetal distress.

In cases where there is a known history of hypertonic uterine contractility or tetanic uterine contractions, it is recommended that uterine activity and the state of the fetus (where applicable) should be continuously monitored throughout labour. The possibility of uterine rupture should be borne in mind where high-tone uterine contractions are sustained.

Animal studies lasting several weeks at high doses have shown that prostaglandins of the E and F series can induce proliferation of bone. Such effects have also been noted in newborn infants who received prostaglandin E<sub>1</sub> during prolonged treatment. There is no evidence that short-term administration of prostaglandin E<sub>2</sub> can cause similar bone effects.

Women aged 35 years or older, those with complications during pregnancy and those with a gestational age over 40 weeks have been shown to have an increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation. In addition, these factors may further increase the risk associated with labour induction (see section 4.8 Undesirable Effects). Therefore, in these women, use of dinoprostone should be undertaken with caution. Measures should be applied to detect as soon as possible an evolving fibrinolysis in the immediate post-partum phase.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Go to top of the page

Since it has been found that prostaglandins potentiate the effect of oxytocin, it is not recommended that these drugs are used together. If used in sequence, the patient's uterine activity should be carefully monitored.

4.6 Pregnancy and lactation

Go to top of the page

Pregnancy Code A

Prostin E2 Vaginal Gel is only used during pregnancy, to induce labour.

Prostaglandins are excreted in breast milk. This is not expected to be a hazard given the circumstances in which the product is used.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Go to top of the page

Not applicable.

4.8 Undesirable effects

Go to top of the page

*Cardiac disorders:* Cardiac arrest

*Vascular disorders:* Hypertension

*Gastrointestinal disorders:* Diarrhoea, nausea, vomiting

*General disorders and administration site conditions:* Fever

*Immune system disorders:* Hypersensitivity reactions such as anaphylactoid reactions and anaphylactic reactions including anaphylactic shock

*Musculoskeletal and connective tissue disorders:* Back pain

*Pregnancy Puerperium and Perinatal conditions:*

*Maternal-related conditions:* Uterine hypertonus, uterine rupture, abruptio placentae, pulmonary amniotic fluid embolism, rapid cervical dilatation

*Foetus-related conditions:* Uterine hypercontractility with/without fetal bradycardia fetal distress/altared fetal heart rate (FHR)

*Neonatal conditions:* Neonatal distress, neonatal death, stillbirths, low Apgar score

*Reproductive system and breast disorders:* Warm feeling in vagina, irritation, pain

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Asthma, bronchospasm

*Skin and subcutaneous tissue disorders:* Rash

*Blood and lymphatic system disorders:* An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been described in patients whose labour was induced by pharmacological means, either with dinoprostone or oxytocin (see section 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use). The frequency of this adverse event, however, appears to be rare (<1 per 1,000 labours)

4.9 Overdose

Go to top of the page

Overdosage may be expressed by uterine hypercontractility and uterine hypertonus. During use, uterine activity, fetal status and the progression of cervical dilation should be carefully monitored to detect possible evidence of undesired responses, e.g. hypertonus, sustained uterine contractions, or fetal distress. Because of the transient nature of PGE<sub>2</sub>-induced myometrial hyperstimulation, non-specific, conservative management was found to be effective in the vast majority of cases: i.e. maternal position change and administration of oxygen to the mother. If conservative management is not effective,  $\beta$ -adrenergic drugs may be used as a treatment of hyperstimulation following administration of PGE<sub>2</sub> for cervical ripening, in appropriate patients.

5. Pharmacological properties

Go to top of the page

5.1 Pharmacodynamic properties

Go to top of the page

Dinoprostone is a prostaglandin of the E series which induces myometrial contractions and promotes cervical ripening.

5.2 Pharmacokinetic properties

Go to top of the page

General characteristics of active substance

When given vaginally, PGE<sub>2</sub> is rapidly absorbed. Plasma levels of 15-keto PGE<sub>2</sub> equivalents peak at 1.5 hours after administration of a 5 mg dose. *In vitro* work indicates that PGE<sub>2</sub> is 73% bound to human plasma albumin. It is rapidly



21  
Conti

metabolised in the lungs, kidneys, spleen and liver, with a single pass of the circulatory system converting 90% of an injected PGE<sub>2</sub> dose to metabolites.

**Characteristics in patients**

No special characteristics. See "Special warnings and special precautions for use" for further information.

5.3 Preclinical safety data [Go to top of the page](#)

There are no pre-clinical data of relevance which are additional to those already included in other sections of the SPC.

6. Pharmaceutical particulars [Go to top of the page](#)

6.1 List of excipients [Go to top of the page](#)

Triacetin and colloidal silicon dioxide.

6.2 Incompatibilities [Go to top of the page](#)

None known.

6.3 Shelf life [Go to top of the page](#)

Prostin E2 Vaginal Gel has a shelf-life of 24 months when stored in a refrigerator at 2-8°C.

6.4 Special precautions for storage [Go to top of the page](#)

Store in a refrigerator at 2-8°C.

6.5 Nature and contents of container [Go to top of the page](#)

Polyethylene syringe containing 3 g or 2.5 ml of gel.

6.6 Special precautions for disposal and other handling [Go to top of the page](#)

Use the total contents of the syringe for one patient only. Discard after use. Use caution in handling this product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

7. Marketing authorisation holder [Go to top of the page](#)

Pharmacia Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich  
Kent  
CT13 9NJ  
UK

8. Marketing authorisation number(s) [Go to top of the page](#)

Prostin E2 Vaginal Gel 1 mg PL 0032/0123  
Prostin E2 Vaginal Gel 2 mg PL 0032/0124

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation [Go to top of the page](#)

30 April 1986/17 November 1998

10. Date of revision of the text [Go to top of the page](#)

March 2011

11 Dosimetry [Go to top of the page](#)

IF APPLICABLE

12 Instructions for preparation of radiopharmaceuticals [Go to top of the page](#)

IF APPLICABLE

This site uses cookies. By continuing to browse the site you are agreeing to our policy on the use of cookies. [Find out more here.](#)

[Home](#) | [About the eMC](#) | [Help](#)  
Mobile

eMC - trusted, up to date and comprehensive information about medicines

Patent medicine gi



SPCs and PILs [Saa](#)  
 Search medicine/company name only  Search full document [Advanced](#)  
[Medicine name A-Z](#) | [Active ingredient A-Z](#) | [Pharmaceutical company A-Z](#) | [Latest medicine updates](#) | [Yellow card](#)

New eMC coming soon

JUNE - 2013

Pharmacia Limited  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ  
Telephone: +44 (0)1304 616 161  
Fax: +44 (0)1304 656 221



**Before you contact this company:** often several companies will market medicines with the same active ingredient. Please check that this is the correct company before contacting them. [Why?](#)

Summary of Product Characteristics last updated on the eMC: 23

SPC Prostin E2 Vaginal Tablets

Table of Contents

1. Name of the medicinal product
  2. Qualitative and quantitative composition
  3. Pharmaceutical form
  4. Clinical particulars
    - 4.1 Therapeutic indications
    - 4.2 Posology and method of administration
    - 4.3 Contraindications
    - 4.4 Special warnings and precautions for use
    - 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
    - 4.6 Pregnancy and lactation
    - 4.7 Effects on ability to drive and use machines
    - 4.8 Undesirable effects
    - 4.9 Overdose
  5. Pharmacological properties
    - 5.1 Pharmacodynamic properties
    - 5.2 Pharmacokinetic properties
  - 5.3 Preclinical safety data
  6. Pharmaceutical particulars
    - 6.1 List of excipients
    - 6.2 Incompatibilities
    - 6.3 Shelf life
    - 6.4 Special precautions for storage
    - 6.5 Nature and contents of container
    - 6.6 Special precautions for disposal and other handling
  7. Marketing authorisation holder
  8. Marketing authorisation number(s)
  9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation
  10. Date of revision of the text
- Legal category

Document Links

- [More information about this product](#)
- [View all medicines from this company](#)
- [Print this page](#)
- [View document history](#)

Legal Categories

- > POM - Prescription Only Medicine

Active Ingredients/Gen

- > dinoprostone

1. Name of the medicinal product [Go to top of the page](#)

Prostin E2 Vaginal Tablets 3mg

2. Qualitative and quantitative composition [Go to top of the page](#)

Dinoprostone HSE 3 mg

3. Pharmaceutical form [Go to top of the page](#)

Tablet for vaginal administration

4. Clinical particulars [Go to top of the page](#)

4.1 Therapeutic indications [Go to top of the page](#)

Oxytocic. Prostin E2 Vaginal Tablets 3mg are indicated for the induction of labour, especially in patients with favourable induction features, when there are no fetal or maternal contra-indications.

4.2 Posology and method of administration [Go to top of the page](#)

*Method of administration:* Vaginal tablets are administered by insertion high into the posterior fornix.

One tablet to be inserted high into the posterior fornix. A second tablet may be inserted after six to eight hours if labour is not established. Maximum dose 6 mg.

*Children:* Not applicable

*Elderly:* Not applicable

#### 4.3 Contraindications

Go to top of the page

Prostin E2 Vaginal Tablets should not be used where the patient is sensitive to prostaglandins or other constituents of the tablet.

Prostin E2 Vaginal Tablets are not recommended in the following circumstances:

1. For patients in whom oxytocic drugs are generally contra-indicated or where prolonged contractions of the uterus are considered inappropriate such as:

- Cases with a history of Caesarean section or major uterine surgery;
- Cases where there is cephalopelvic disproportion;
- Cases in which fetal malpresentation is present;
- Cases where there is clinical suspicion or definite evidence of pre-existing fetal distress;
- Cases in which there is a history of difficult labour and/or traumatic delivery;
- Grand multiparae with over five previous term pregnancies.

2. Patients with ruptured membranes.

3. In patients with a past history of, or existing, pelvic inflammatory disease, unless adequate prior treatment has been instituted.

4. In patients where there is clinical suspicion or definite evidence of placenta praevia or unexplained vaginal bleeding during this pregnancy.

5. Patients with active cardiac, pulmonary, renal or hepatic disease.

#### 4.4 Special warnings and precautions for use

Go to top of the page

This product is only available to hospitals and clinics with specialised obstetric units and should only be used where 24-hour resident medical cover is provided.

Use caution in handling this product to prevent contact with skin. Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

Caution should be exercised in the administration of Prostin E2 Vaginal Tablets for the induction of labour in patients with:

- (i) asthma or a history of asthma;
- (ii) epilepsy or a history of epilepsy;
- (iii) glaucoma or raised intra-ocular pressure;
- (iv) compromised cardiovascular, hepatic, or renal function;
- (v) hypertension.

As with any oxytocic agent, Prostin E2 Vaginal Tablets should be used with caution in patients with compromised (scarred) uteri.

In labour induction, cephalopelvic relationships should be carefully evaluated before use of Prostin E2 Vaginal Tablets. During use, uterine activity, fetal status and the progression of cervical dilation should be carefully monitored to detect possible evidence of undesired responses, e.g. hypertonus, sustained uterine contractions, or fetal distress.

In cases where there is a known history of hypertonic uterine contractility or tetanic uterine contractions, it is recommended that uterine activity and the state of the fetus (where applicable) should be continuously monitored throughout labour. The possibility of uterine rupture should be borne in mind where high-tone uterine contractions are sustained.

Women aged 35 years or older, those with complications during pregnancy and those with a gestational age over 40 weeks have been shown to have an increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation. In addition, these factors may further increase the risk associated with labour induction (see section 4.8 Undesirable Effects). Therefore, in these women, use of dinoprostone should be undertaken with caution. Measures should be applied to detect as soon as possible an evolving fibrinolysis in the immediate post-partum phase.

#### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Go to top of the page

Since it has been found that prostaglandins potentiate the effect of oxytocin, it is not recommended that these drugs are used together. If used in sequence, the patient's uterine activity should be carefully monitored.

#### 4.6 Pregnancy and lactation

Go to top of the page

Prostin E2 Vaginal Tablets are only used during pregnancy, to induce labour.

Prostaglandins are excreted in breast milk. This is not expected to be a hazard given the circumstances in which the product is used.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Go to top of the page

Not applicable.

#### 4.8 Undesirable effects

Go to top of the page

*Cardiac disorders:* Cardiac arrest

*Vascular disorders:* Hypertension

*Gastrointestinal disorders:* Diarrhoea, nausea, vomiting

*General disorders and administration site conditions:* Fever

*Immune system disorders:* Hypersensitivity reactions such as anaphylactoid reactions and anaphylactic reactions including anaphylactic shock.

*Musculoskeletal and connective tissue disorders:* Back pain

*Pregnancy, Puerperium and Perinatal conditions:*

*Maternal-related conditions:* Uterine hypertonus, uterine rupture, abruptio placentae, pulmonary amniotic fluid embolism, rapid cervical dilatation

*Foetus-related conditions:* Uterine hypercontractility with/without fetal bradycardia fetal distress/altered fetal heart rate (FHR)

*Neonatal conditions:* Neonatal distress, neonatal death, stillbirths, low Apgar score

*Reproductive system and breast disorders:* Warm feeling in vagina, irritation, pain

*Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* Asthma, bronchospasm

*Skin and subcutaneous tissue disorders:* Rash

*Blood and lymphatic system disorders:* An increased risk of post-partum disseminated intravascular coagulation has been described in patients whose labour was induced by pharmacological means, either with dinoprostone or oxytocin (see section 4.4 Special Warnings and Special Precautions for Use). The frequency of this adverse event, however, appears to be rare (<1 per 1,000 labours).

#### 4.9 Overdose

Go to top of the page

Overdosage may be expressed by uterine hypercontractility and uterine hypertonus. During use, uterine activity, fetal status and the progression of cervical dilation should be carefully monitored to detect possible evidence of undesired responses, e.g. hypertonus, sustained uterine contractions, or fetal distress. Because of the transient nature of PGE<sub>2</sub>-induced myometrial hyperstimulation, non-specific, conservative management was found to be effective in the vast majority of cases: i.e. maternal position change and administration of oxygen to the mother. If conservative management is not effective, β-adrenergic drugs may be used as a treatment of hyperstimulation following administration of PGE<sub>2</sub> for cervical ripening, in appropriate patients.

#### 5. Pharmacological properties

Go to top of the page

##### 5.1 Pharmacodynamic properties

Go to top of the page

Dinoprostone is a prostaglandin of the E series with actions on smooth muscle; the endogenous substance is termed prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). It induces contraction of uterine muscle at any stage of pregnancy and is reported to act predominantly as a vasodilator on blood vessels and as a bronchodilator on bronchial muscle. It is postulated that vaginal absorption of PGE<sub>2</sub> stimulates endogenous PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2α</sub> production, similar to that which is seen in spontaneous labour.

##### 5.2 Pharmacokinetic properties

Go to top of the page

Following insertion of the tablet, PGE<sub>2</sub> absorption (as measured by the presence of PGE<sub>2</sub> metabolites) increases to reach a peak at about 40 minutes. PGE<sub>2</sub> is rapidly metabolised to 13, 14-dihydro, 15-keto PGE<sub>2</sub> which is converted to 13, 14-dihydro, 15-keto PGA<sub>2</sub> which binds covalently to albumen.

There has been found to be inter-patient variability regarding systemic absorption of PGE<sub>2</sub>. This can be attributed to different conditions of the vaginal mucosa between patients.

##### 5.3 Preclinical safety data

Go to top of the page

Animal studies lasting several weeks at high doses have shown that prostaglandins of the E and F series can induce proliferation of bone. Such effects have also been noted in newborn infants who received prostaglandin E<sub>1</sub> during prolonged treatment. There is no evidence that short-term administration of prostaglandin E<sub>2</sub> can cause similar bone effects.

Go to top of the page



6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

[Go to top of the page](#)

- Lactose
- Microcrystalline Cellulose
- Colloidal Silicon Dioxide
- Maize Starch
- Magnesium Stearate

6.2 Incompatibilities

[Go to top of the page](#)

None known

6.3 Shelf life

[Go to top of the page](#)

24 months.

6.4 Special precautions for storage

[Go to top of the page](#)

Store in a refrigerator.

Where the tablets are pack in a bottle, the tablets should be used within one month of opening the bottle.

6.5 Nature and contents of container.

[Go to top of the page](#)

Amber glass bottle with screw cap and tac seal. Each bottle contains a desiccant capsule and 4 tablets.

Aluminium foil strip of 4 tablets, each box containing 4 or 8 tablets.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

[Go to top of the page](#)

Wash hands thoroughly with soap and water after administration.

7. Marketing authorisation holder

[Go to top of the page](#)

- Pharmacia Limited
- Ramsgate Road
- Sandwich
- Kent
- CT13 9NJ
- UK

8. Marketing authorisation number(s)

[Go to top of the page](#)

PL 0032/0074

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

[Go to top of the page](#)

15 March 1992/15 March 1998

10. Date of revision of the text

[Go to top of the page](#)

March 2011

Legal category

[Go to top of the page](#)

- POM
- PR2\_0

More information about this product

- Patient Information Leaflets (PILs): [Prostin E2 Vaginal Tablets](#)

産婦人科  
診療  
ガイドライン

産科編 2011

編集・監修  
日本産科婦人科学会 / 日本産婦人科医会

産婦人科診療  
ガイドライン 産科編 2011  
抜粋



Guideline  
for Obstetrical Practice

# 産婦人科 診療ガイドライン —産科編 2011

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

## CQ311 常位胎盤早期剥離（早剥）の診断・管理は？

### Answer

1. 妊娠高血圧症候群、早剥既往、切迫早産（前期破水）、外傷（交通事故など）は早剥危険因子であるので注意する。(B)
2. 妊娠後半期に切迫早産様症状（性器出血、子宮収縮、下腹部痛）と同時に異常胎児心拍パターンを認めた時は早剥を疑い以下の検査を行う。
  - ・超音波検査（B）
  - ・血液検査（血小板、アンチトロンビン活性[以前のアンチトロンビンⅢ活性]、FDPあるいはD-dimer、フィブリノゲン、AST、LDHなど）(B)
3. 腹部外傷では軽症であっても早剥を起こすことがあるので注意する。特に、子宮収縮を伴う場合、早剥発症率は上昇するので、胎児心拍数モニタリングによる継続的な監視を行う。(C)
4. 早剥と診断した場合、母児の状況を考慮し、原則、急速遂娩を図る。(A)
5. 母体にDICを認める場合は可及的速やかにDIC治療を開始する。(A)
6. 早剥による胎児死亡と診断した場合、DIC評価・治療を行いながら、施設のDIC対応能力や患者の状態等を考慮し、以下のいずれかの方法を採用する。(B)
  - ・オキシトシン等を用いた積極的経膈分娩促進
  - ・緊急帝王切開
7. 早剥を疑う血腫が観察されても胎児心拍数異常、子宮収縮、血腫増大傾向、凝固系異常出現・増悪のいずれもない場合、週数によっては妊娠継続も考慮する。(C)

### ▷解説

常位胎盤早期剥離（早剥）は、単胎で1,000分娩あたり、5.9件、双胎で12.2件に発生し<sup>1)</sup>、その周産期死亡率は、全体の周産期死亡率に対し10倍以上高い(8.2/1,000 vs 119/1,000)<sup>2)</sup>。また、早剥は、しばしば母体死亡の原因ともなる。本邦の1991年から1992年に起こった母体死亡230例のうち、その原因について詳しく調査できた197例の検討では、その13例(6.6%)が、早剥かつDIC・出血性ショックによる死亡であった<sup>3)</sup>。これは早剥が極めてDICを合併しやすいことを示している。因みに同報告のなかで前置胎盤による死亡は7例(4例は癒着胎盤合併)であった。

早剥は、前回早剥既往のある妊婦で10倍<sup>4)</sup>、母体の妊娠中期のAFP高値を示す妊婦で10倍<sup>5)</sup>、慢性高血圧で3.2倍<sup>6)</sup>、妊娠24週の子宮動脈血流波形にnotchがみられる症例で4.5倍多く<sup>7)</sup>。また、妊娠初期に出血があった症例<sup>8)</sup>や胎児発育不全<sup>9)</sup>や妊娠高血圧症候群に多いことが報告されている。さらに、早剥は、子宮内感染例では、9.7倍起りやすく、前期破水でも48時間未満で2.4倍であるところが、48時間以上経過すると9.9倍に発症リスクが上昇するなど、早剥と切迫早産（前期破水、絨毛膜羊膜炎）との関連も指摘されている<sup>9)</sup>。その他のリスクファクターとして、喫煙、麻薬、外傷などがある<sup>10)</sup>。

出血と下腹痛が、早剥の代表的な臨床症状であり、子宮筋の過緊張、触診上の子宮板状硬などが起こるとされるが、無症状の早剥も存在する。剥離部が後壁の場合には、腰痛となることもある。早剥の重

(表 1) 早剥関連 DIC 診断スコア (産科 DIC スコア<sup>1)</sup>より抜粋)

I. 基礎疾患	点数
a. 常位胎盤早期剥離	
・子宮硬直、児死亡	5
・子宮硬直、児生存	4
・エコーあるいはCTG所見で診断	4
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
・無尿 (~ 5mL/時間)	4
・乏尿 (5.1 ~ 20mL/時間)	3
d. 出血傾向	
・肉眼的血尿、メレナ、紫斑、あるいは皮膚、粘膜、歯肉、注射部位からの出血	4
e. ショック症状	
・以下、それぞれに1点 (例えば2つあれば2点)	
脈拍数 $\geq$ 100/分、収縮期血圧 $\leq$ 90mmHg、冷汗、蒼白	
II. 検査所見	
・以下、それぞれに1点 (例えば3つあれば3点)	
血清 FDP $\geq$ 10 $\mu$ s/mL、血小板数 $\leq$ 10万/ $\mu$ L、	
フィブリノゲン $\leq$ 150mg/dL、	
プロトロンビン時間 $\geq$ 15秒またはヘパラスチンテスト $\leq$ 50%、	
赤沈 $\leq$ 4mm/15分または赤沈 $\leq$ 15mm/時間、	
出血時間 $\geq$ 5分	

注：基礎疾患、臨床症状、検査所見の総合点数が8点以上でDICとしての治療を開始できる。

例えば、エコーで早剥が疑われ(4点)、乏尿(3点)と冷汗(1点)があれば、血液検査結果を待たなくともDIC治療を開始できる。

程度は、胎児予後の観点からは胎盤剝離面積に相関し、50%以上の胎盤剝離が起こると子宮内胎児死亡が高率に起こる<sup>9)</sup>。母体予後の観点からは止血・凝固能異常(DIC)の程度が問題となる。より、早期にDIC診断を行うために産科DICスコアが考案されている(表1)。この特徴は血液検査結果を待たずにDICとしての治療を開始できることにある。

診断は、性器出血や腹痛を訴えた患者に早剥を疑うことから始まる<sup>10)</sup>。早剥は切迫早産と同様な症状(性器出血、子宮収縮、あるいは下腹部痛)で始まることもあり、異常胎児心拍数パターンが観察された場合には早剥である可能性が高くなる。徐脈と基線細変動の消失は胎盤剝離面積と相関するとの成績も報告されている<sup>11)</sup>。予後改善の観点から速やかな診断が要求されており、超音波検査、胎児心拍数モニタリング、血液検査(血小板、アンチトロンビン(以前のアンチトロンビンIII)活性、FDP、D-dimer、フィブリノゲン、AST、LDHなど)の3者を可能な施設にあっては同時進行的に行う。早剥ではFDP高値(D-dimer高値)、フィブリノゲン低値を伴いやすいので、これらの異常は診断の助けとなるとともにDICの重症度判定に有用である。早剥の鑑別診断時にHELLP症候群が発見されることもあるので血小板数、アンチトロンビン活性、AST、LDHにも注意する。超音波検査では、出血部は検査が早期に行われた場合、胎盤に比べ高輝度から等輝度に見え、1週間以内に低輝度になる。後方視的な検討で、超音波による早剥診断は、感度24%、特異度96%、陽性的中率88%、陰性的中率53%と報告されており、超音波で早剥所見を認めた場合的中率は高いが、超音波所見がなくても早剥を否定できない<sup>12)</sup>。胎児心拍数モニタリングで、繰り返す遅発・変動一過性徐脈や、基線細変動の減少、徐脈、sinusoidal patternが認められれば早剥の可能性は高くなり<sup>13)</sup>。診断はともかく見救命の観点から急速遂娩が必要になる。

早剥は、腹部の鈍的な外傷によって発症することがあり、外傷の直後に顕在化する場合と数時間お

て診断される場合がある。早剥は、腹部の重症な鈍的外傷の40%。また、子宮に圧力がかかるような軽い外傷でも3%に起こると報告されており、外傷後には、早剥を念頭に入れた管理が必要になる<sup>14)</sup>。早剥の診断には、超音波検査と胎児心拍数モニタリングが用いられるが、特に遅れて発症するタイプの早剥を診断するためには、胎児心拍数モニタリングが有用である。受傷後の胎児心拍数モニタリングをどの位の時間行うかについては、前方視的な検討の報告はなく一定の方向性は示されていない。受傷後、4時間観察し、胎児心拍数モニタリングが正常で、10分に1回未満の子宮収縮しかない症例では早剥は起こらないとの報告がある<sup>15)</sup>。しかし、10分に1回以上の子宮収縮があった妊婦では20%に早剥が起こっており<sup>16)</sup>、子宮収縮などの臨床症状のある妊婦においては継続的な監視が必要である。ACOG Educational Bulletin<sup>17)</sup>にも腹部外傷後の胎児心拍数モニタリングの継続時間について4時間継続すべきという見解<sup>18)</sup>と2~6時間との見解<sup>19)</sup>が併記されている。しかしながら、2~6時間経過し、子宮収縮や胎児心拍数モニタリング上のNRFS所見、性器出血、子宮の圧痛、破水などがみられない場合には、胎児心拍数モニタリングを中止しても良いと考えられる。現実的には、腹部外傷で早剥の危険があると判断した場合、最低2時間は胎児心拍数モニタリングを行うことが勧められる。

早剥の治療であるが、急速遂娩が原則である。胎児徐脈を伴った臨床的に明らかな早剥単胎妊娠33例の検討では分娩までの時間が短いと児の無障害生存機会の上昇が示唆されている<sup>20)</sup>。しかしながら、母体DICが高度で、既に出血によるhypovolemiaが疑われる場合には、帝王切開そのものが母体生命を危険に曝す可能性がある。このような場合には、アンチトロンビン製剤3,000単位、新鮮凍結血漿、ならびにRCC等を投与する母体DIC治療と母体状態安定化策を優先するか、あるいはこれら治療を急速遂娩と並行して行うことが勧められる。また、このような状況では高次医療施設との連携が必要となることもある。日本産科婦人科学会周産期委員会調べ<sup>21)</sup>によれば早剥の22%(124/556)に輸血が行われ、子宮内胎児死亡(IUFD)合併例では非合併例に比し高頻度に輸血が行われていた(50%[58/115] vs 15%[66/441])。

早剥により既に児が死亡している場合、母体状態安定化策後の積極的な経陰分娩促進方針と急速遂娩方針とを比較した検討では、母体合併症頻度に差がなかったとされる<sup>22)</sup>。また、死亡胎児ならびに剝離した胎盤の子宮内残留が母体DIC改善を妨げるとのエビデンスは存在しない<sup>23)</sup>。さらに、胎児死亡時、発症から分娩までの時間より、適切な補液や輸血を行っていたかどうか母体予後にとって重要とされている<sup>24)</sup>。これらのことから、米国や英国では、早剥による胎児死亡を発見した場合、大量の出血があり、多量の輸血によってさえ十分に補いきれない場合以外では、人工破膜やオキシトシンを併用した積極的な経陰分娩が推奨されている<sup>25)</sup>。本邦においても経陰分娩方針の方が優れていることを示唆する報告がある<sup>26)</sup>。野田ら<sup>27)</sup>は1996~2001年の6年間に扱った早剥胎児死亡症例15例すべてに経陰分娩方針で臨み、それ以前の帝王切開方針症例7例と比較し、経陰分娩方針で良好な結果を得たと報告している。しかしながら、「本邦では伝統的・経験的に母体合併症軽減を目的として急速遂娩を行ってきた」ことを勘案し、本ガイドラインではAnswer 6(DICの評価・治療を行いながらの積極的経陰分娩もしくは帝王切開)を勧めた。積極的経陰分娩においては、周期的な子宮収縮が発来していない状況ではオキシトシンによる陣痛促進を通常用量から行う。オキシトシンの使用によってトロンボプラスチンの母体循環への流入増加、凝固因子の消費促進、羊水塞栓症の発症増加を証明するエビデンスはない<sup>28)</sup>。また、人工破膜にも分娩に促進的な効果が期待される。しかし、人工破膜には子宮内圧を低下させトロンボプラスチンや活性化凝固因子の母体循環への流入低減、子宮収縮による剝離部位での出血量低減に効果が期待されているが、その効果についても証明されていない<sup>29)</sup>。また、胎児が未成熟の場合、人工破膜しない方がスムーズな頸管開大に繋がりがやすいとの指摘もある<sup>30)</sup>。

早剥では、胎盤床脱膜内の出血により、子宮・胎盤のうっ血が起こり、その出血、組織変性・壊死が子宮漿膜面にまで及び Couvelaire 兆候を示すことがある。このような症例では、胎児胎盤娩出後に子宮収縮が不良となりやすく、十分な子宮収縮薬の投与や子宮双手圧迫などが必要になる。その際、子宮収縮促進を目的とした子宮筋層内プロスタグランジン F<sub>2</sub>・局注は極力これを行わない(CQ404 参照)。もし、緊急避難的に行う場合には高血圧、不整脈、ショック等の出現に十分に注意する。これらによっても子宮収縮が不良で、出血が続く場合には母体救命のために子宮摘出も考慮される。

早剥の中には胎児 well-being と母体健康が障害されない一群が存在し、それらでは妊娠継続が可能であることが示唆されている<sup>20)</sup>。このことは、「出血」を主訴とする比較的早期に起こった胎児 well-being を障害しない軽度の早剥患者では、母体・胎児の健康について十分モニターしながら妊娠継続する選択肢があることを示唆している。しかし、これら患者群でも 21% には分娩前に輸血が必要であったと報告されており<sup>21)</sup>、止血・凝固能の推移について十分な監視が必要である。

#### 文 献

- 1) Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, et al.: Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 771—778 (II)
- 2) Ananth CV, Wilcox AJ: Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 332—337 (II)
- 3) 武田佳彦: 厚生省心身障害研究: 妊産婦死亡の防止に関する研究. 平成 8 年度研究報告書, 1996 (II)
- 4) Ananth CV, Savitz DA, Williams MA: Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 309—318 (I)
- 5) Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC: Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 719—726 (II)
- 6) Harrington K, Cooper D, Lees C, et al.: Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182—188 (II)
- 7) Ananth CV, Oyelese Y, Prasad V, et al.: Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 15—21 (II)
- 8) Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, et al.: Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282: 1646—1651 (II)
- 9) Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, et al.: Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 71—77 (II)
- 10) Oyelese Y, Ananth CV: Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1005—1016 (Review)
- 11) 真木正博, 寺尾俊彦, 池ノ上克: 産科 DIC スコア. *産婦治療* 1985; 50: 119—124 (III)
- 12) Usui R, Matsubara S, Ohkuchi A, et al.: Fetal heart rate pattern reflecting the severity of the placental abruption. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 249—253 (II)
- 13) Glantz C, Purnell L: Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 837—840 (II)
- 14) Brown HL: Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 147—160 (Review)

- 15) Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP: A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1502—1510 (II)
- 16) Dahmus MA, Sibai BM: Blunt abdominal trauma: are there predictive factors for abruption placenta or maternal-fetal distress? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1054—1059 (II)
- 17) Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP: Blunt trauma during pregnancy. *New Engl J Med* 1990; 323: 1609—1613 (Review)
- 18) ACOG Educational Bulletin. Number 251, September 1998. *Obstetric aspects of trauma management*. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999 Jan; 64 (1): 87—94 (Committee Report)
- 19) ACOG Guideline for Perinatal Care 6<sup>th</sup> Ed. October 2007. Chapter 6. *Obstetric and Medical Complications*. <http://www.acog.org/publications/guidelinesForPerinatalCare/> (Committee Report)
- 20) Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C: Pregnancy outcome in severe placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 679—683 (III)
- 21) 日本産科婦人科学会周産期委員会報告(水上尚典, 久保隆彦, 竹田 省他). 早剥, HELLP 症候群, ならびに子癩に関して. *日産婦誌* 2009; 61: 1539—1567 (III)
- 22) Placental Abruption. *Williams Obstetrics*, 23rd edition, McGraw-Hill Co, 2010, 761—769 (Text book)
- 23) Chamberlain G, Steer P: Obstetric emergencies. *BMJ* 1999; 318: 1342—1345 (III)
- 24) 野田清史, 森 巍: 児死亡例の分娩方針. *臨床婦人科産科* 2005; 59: 194—197 (II)
- 25) 光田信明, 天満久美子: 常位胎盤早期剥離による子宮内胎児死亡に溶血性尿毒症症候群を発症し, 経腔分娩, 子宮動脈塞栓術, 血漿交換, 人工透析にて腎機能・子宮温存し得た症例. *臨床婦人科産科* 2005; 59: 140—143 (III)
- 26) Bond AL, Edersheim TG, Curry L, et al.: Expectant management of abruption placenta before 35 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1989; 6: 121—123 (II)
- 27) Towers CV, Pircon RA, Heppard M: Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1572—1578 (II)

## CQ315 子癇の予防と対応については？

## Answer

1. 妊婦が分娩のために入院した時には血圧測定と尿中蛋白半定量検査を行う。(B)
2. 妊娠高血圧症候群妊婦、蛋白尿陽性妊婦、ならびに入院時に高血圧を示した妊婦においては、陣痛発来後は定期的に血圧を測定する。(B)
3. 分娩中に頭痛、視覚異常、あるいは上腹部痛等を訴えた場合には血圧を測定する。(B)
4. 分娩時に高血圧重症(収縮期 $\geq 160$ mmHgあるいは拡張期 $\geq 110$ mmHg)が確認されたらMgSO<sub>4</sub>を使用する、あるいはMgSO<sub>4</sub>と降圧剤を併用する(特に急激な血圧上昇を認める場合)。降圧目標は高血圧軽症レベル(140/159/90~109mmHg)とする(CQ312,表1参照)。(C)
5. 痙攣が確認された場合には以下のすべてを行う。(B)
  - ・血圧測定
  - ・ジアゼパム(5~10mg 静注)あるいはMgSO<sub>4</sub>(4g, 10分で静注)投与
  - ・痙攣発作終了後には気道を確保して、酸素投与
  - ・痙攣再発予防のためにMgSO<sub>4</sub>の24時間持続静注開始(1~2g/時間)
6. 意識低下(痙攣を含む)が認められた場合には、子癇とみなして治療を開始するが、HELLP症候群、脳内出血、脳梗塞などを除外するために以下の検査を行う。また、ヒステリー、てんかん、低血糖発作、過呼吸発作、あるいは局麻剤中毒(無痛分娩時など)も鑑別診断として考慮する。
  - 1) 麻痺等検出のための理学所見(呼びかけへの応答、四肢筋力の状態や病的反射の有無、瞳孔の左右差など)検査(B)
  - 2) 血液検査(血小板数を含む血算、アンチトロンビン活性、AST、ALT、LDH、FDPあるいはD-dimer、動脈血ガス分析)(B)
  - 3) 必要と判断された場合にはCT/MRI検査(B)
7. 母体の状態安定化後には胎児well-beingに留意し、児の早期娩出をはかる。(B)

## ▶ 解説

## 危険因子

子癇の危険因子を表1に示す。子癇の頻度は先進諸国では2,000~3,700例に1例と推定される<sup>1)~3)</sup>。子癇は、高血圧が軽度である妊婦や、高血圧が認められてなかった妊婦にも起こる。子癇発症前1週以内に行われた定期健診時に高血圧を示した患者は子癇患者の48%(101/214)で<sup>1)</sup>、蛋白尿のみを示していた患者も7.5%(16/214)~10%(32/325)存在する<sup>10)</sup>。分娩子癇の25~30%は発症前に高血圧、蛋白尿いずれも認められない<sup>10)</sup>。本邦54例の検討では、子癇発作に先行して高血圧が確認されていた症例は44%であった<sup>9)</sup>。子癇では子癇発作後(直前?)には高血圧を示すが、発症前

(表1) 子癇の危険因子

10代妊娠、初産婦、双胎、子癇既往 妊娠蛋白尿 妊娠高血圧症候群 HELLP症候群
--

には高血圧を示さない患者が30~50%存在し、それら患者でも蛋白尿は示していることが多い。前方視的立場(子癇リスクの評価・予知という立場)に立った場合、蛋白尿のみを示した患者(妊娠高血圧症候群の範疇には含まれないが)もハイリスク群であることに注意する(子癇は妊娠高血圧症候群妊婦に起こるが、しばしば高血圧は分娩中、分娩後に発症し、妊娠高血圧症候群の診断は産褥12週に行われる後方視的診断名である)。

分娩子癇は子癇の約40%を占めるが、それらには以下の特徴がある。本邦の1施設10例の分娩子癇(9例が初産婦)の検討<sup>9)</sup>では、6例には定期健診で高血圧が認められなかった(蛋白尿はこの6例に認められていた)が、入院時あるいは陣痛発来時には高血圧が認められ、高血圧の程度が陣痛とともに悪化し、子癇発作を起こした。いわゆる先進国での分娩子癇は妊娠高血圧腎症の期間(蛋白尿と高血圧をともに示す期間)が短いのが特徴である。そこで、分娩のための入院時には全例において血圧測定と尿中蛋白半定量検査を勧めた(B)。また、妊娠高血圧症候群はもとより、蛋白尿のみ、あるいは入院時に初めて高血圧を示した妊婦においても、陣痛発来後の定期的血圧測定を勧めた。しかし、これら検査の励行が子癇・脳内出血回避あるいは予後改善につながるかについては知られていない。

初産婦は子癇の危険因子である<sup>9)~9)</sup>。スウェーデンで起こった子癇80例の80%が初産婦(スウェーデンでは初産婦の分娩は全分娩の41%)であった<sup>9)</sup>。本邦2004年の子癇54例の調査<sup>9)</sup>では89%が初産婦(初産婦の分娩は約47%)であった。すなわち初産婦は経産婦に比し、6~9倍子癇に罹患しやすい。また、子癇患者の平均年齢は低く<sup>9)</sup>、20代での頻度を1.0とすると10代では3.2、30~34歳では0.83、35~39歳では1.08、40歳以降では1.07であった<sup>9)</sup>。英国においても10代妊娠での頻度は他の年代の3.0倍であった<sup>9)</sup>。すなわち、10代妊娠は子癇の危険因子である。子癇既往妊婦の約25%は次回、妊娠高血圧腎症になり、約2%が子癇を再発する<sup>9)</sup>。本邦で当初、子癇と診断された79例において、25例はHELLP症候群も合併していた<sup>9)</sup>。この25例中、6例は脳内出血を合併していたため(脳内出血は子癇に含まれない)子癇73例のHELLP症候群合併率は26%(19/73)であった<sup>9)</sup>。また、同報告<sup>9)</sup>のなかで双胎は単胎に比し、子癇に4.8倍、HELLP症候群に16.0倍罹患しやすいことが指摘された。したがって、HELLP症候群ならびに双胎妊娠も危険因子である。定期的なHELLP症候群検出のための血液検査(血小板数、アンチトロンビン活性、GOT/LDH)は子癇発症前の児娩出の時期決定に寄与する可能性がある。

子癇発症前に頭痛、視覚異常(かすんで見える、チラチラする)、上腹部痛等の訴えが60~75%の患者に認められる<sup>9)</sup>ので、これらは子癇発作出現の予測・診断に有用である。したがって、妊婦が頭痛、視覚異常、あるいは上腹部痛を訴えた場合、ただちに血圧を測定する(上腹部痛についてはCQ311参照)。しかし、このような血圧測定が子癇予防につながる否かについては知られていない。

## 予防

妊娠高血圧や妊娠高血圧腎症患者の入院管理が子癇予防につながるかどうかについてはランダム化比較試験が行われておらず不明である。また降圧薬による血圧調節の子癇予防効果も判明していない<sup>9)</sup>。MgSO<sub>4</sub>については子癇予防効果が確認されている<sup>9)</sup>。重症妊娠高血圧腎症患者を対象とした比較試験では、MgSO<sub>4</sub>群投与により子癇は減少した(0.6% vs 2.0%; RR, 0.39 [95%信頼限界0.28~



0.55])<sup>9)</sup>

## 対応

以下の記述はランダム化比較試験によりその有効性が確認された対処法ではないが、研究者の多くが勧める方法である。速やかに痙攣を抑制するためにジアゼパム 5~10mg のワンショット静注あるいは MgSO<sub>4</sub> (4~6g を 10~15 分かけて静注<sup>7)</sup>) を投与する。子癇の再発予防には MgSO<sub>4</sub> がジアゼパム (発作時に 10mg 静注、その後 40mg/500mL 生理食塩水、24 時間かけて持続静注) より優れている<sup>9)</sup> が、初回痙攣を速やかに抑制するにはジアゼパムのほうが優れているという意見<sup>9)</sup>がある。痙攣重積中のバイトブロックの使用に関しては、賛否両論あり、今回はその使用を求めなかった。引き続き子癇の再発予防のために MgSO<sub>4</sub> を 24 時間程度 (1~2g/時間) 持続静注する。口腔内を十分吸引し誤嚥を防止しつつ酸素投与を行う。血圧を測定し、高血圧が認められた場合にはヒドララジンあるいはニカルジピンを投与する (投与法に関しては CQ312 参照) (脳内出血の場合、二次性の高血圧が認められる場合があることに注意)。陣痛発作時には血圧は高めに測定されるので、その点に注意する。また高頻度に HELLP 症候群 (7.1%)<sup>9)</sup>、26% (19/73)<sup>9)</sup> や凝固障害 (8.6%)<sup>9)</sup> を合併するので、血液検査 (血小板を含む血算、アンチトロンビン活性、GOT、GPT、LDH、FDP あるいは D-dimer) を行う。子癇発作後は高頻度に母体アシドーシスが認められる<sup>9)</sup>ので血液ガス分析も行う。脳内出血では神経症状を示すことが多いので理学所見を参考とする。四肢筋力の左右差、四肢の麻痺・硬直、瞳孔の左右差、舌変位等、脳内出血が疑われる所見がある場合には、状態安定化後、速やかに画像診断 (CT/MRI など) を行う。子癇発作後には胎児機能不全が起こりやすいので胎児 well-being に十分留意し、母体の状態安定化後には適切な方法 (子宮口開大度により緊急帝王切開あるいは経陰分娩) により児の早期娩出をはかる。胎児徐脈が繰り返し出現する場合には常位胎盤早期剥離合併も考慮する。なお、日本妊娠高血圧学会よりガイドライン<sup>7)</sup>が刊行されたので、それらも参考にする。

## 予後

子癇による死亡は稀である。英国 1992 年の調査では母体死亡率は 1.8% (7/382)<sup>9)</sup>であったが 2005 年調査では 0% (0/214)<sup>9)</sup>、スウェーデン 1991~1992 年では 0% (0/80) であった。本邦の調査<sup>9)</sup>でも、母体死亡率は 0.0% (0/73) であった。しかし、脳内出血 6 例 (当初、子癇と診断されたが) の母体死亡率は 67% (4/6) であった<sup>9)</sup>。同報告<sup>9)</sup>の中で解析された HELLP 症候群 131 例中、脳内出血合併例は 4.6% (6/131) であった。同様な症例報告が認められ<sup>10)</sup>、HELLP 症候群では脳内出血を起こしやすく、脳内出血例は子癇と診断されやすく、また死亡率が高いのが特徴である。このように子癇と診断される症例の中に脳内出血例が含まれるので、十分注意する必要がある。脳内出血を診断・否定するために CT 検査は有用である。また、脳血管障害による妊婦死亡の未然防止は困難と判断される場合が多い<sup>11)</sup>。英国 1992 年当時、脳内出血・脳梗塞は子癇と当初診断された症例の 1.8% (7/382)<sup>9)</sup>を占めており、また母集団となる妊娠分娩は 774,436 であった<sup>9)</sup>ことから、子癇と見誤れるような脳内出血・脳梗塞出現頻度はおよそ 10 万分娩に 1 例程度と推測される。すなわち、本邦では年間約 10 例程度の子癇と見誤れるような脳内出血・脳梗塞が起こっていると推測される。

子癇の母体死亡は稀であるものの、重篤な合併症 (心停止、ARDS、DIC、肺水腫、腎不全、敗血症、一過性皮質盲等) が数 10% に起こるので、子癇発作後には厳重な管理が必要である。

## 病因

子癇患者の特徴的な MRI 所見は、皮質下白質と灰白質に接する部分の浮腫や梗塞の所見である<sup>12)</sup>。しかし、脳浮腫が子癇の原因、あるいは結果なのかについては知られていない。子癇の病態として forced dilatation theory と vasospasm theory の 2 つが考えられている。前者では、脳血管障害に加えて血圧の上昇により脳血管閉鎖が破綻する事で脳血圧の自己調節能が喪失した結果、脳血管が拡張し、血流

過剰となり、血管性脳浮腫が引き起こされるとするものである。後者は、急激に脳血圧が上昇することにより脳血管の過剰収縮 (over regulation) が起こり、血管攣縮に引き続く脳虚血による脳浮腫 (cytotoxic edema) が引き起こされるとするものである。重症妊娠高血圧腎症例を対象とした前方視的検討では、MRI で脳浮腫が確認された 9 例中 6 例で子癇発作が起こり、脳浮腫が確認されなかった 44 症例は子癇発作を起こさなかった<sup>13)14)</sup>。脳浮腫と関連があったパラメータは、拡張期血圧  $\geq 110$  mmHg、HELLP 症候群、血清クレアチニン値  $\geq 0.8$  mg/dL、ヘマトクリット値  $\geq 36\%$  であった<sup>13)14)</sup>。HELLP 症候群では血管透過性亢進による血液濃縮 (循環血漿量減少) が示唆されており、血清クレアチニン高値、ヘマトクリット高値はいずれも血液濃縮 (循環血漿量減少) を示唆する所見である。これら結果は子癇に先行する脳浮腫が血管透過性亢進と関連がある事象であり、子癇患者における循環血漿量減少の存在を示唆している。

## 鑑別疾患

意識消失を来す疾患の中に、てんかん、脳内出血、脳梗塞、低血糖などの内分泌代謝疾患、過呼吸発作などがある。無痛分娩時の局所麻酔薬中毒も鑑別疾患の 1 つである<sup>15)</sup>。

## 文 献

- 1) Knight M on behalf of UKOSS: Eclampsia in the United Kingdom 2005. Br J Obstet Gynaecol DOI:10.1111/j.1471-0528.2007.01423.x (II)
- 2) Douglas KA, Redman CWG: Eclampsia in the United Kingdom. Br Med J 1994; 309: 1395-1400 (II)
- 3) Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U: Eclampsia in Sweden. Hypertens Preg 2002; 21: 13-21 (II)
- 4) 日本産科婦人科学会周産期委員会報告 (水上尚典, 久保隆彦, 竹田省他). 早産, HELLP 症候群, ならびに子癇に関して. 日産婦誌 2009; 61: 1539-1567 (III)
- 5) Minakami H, Izumi A, Takahashi T, 他: Current presentation of eclampsia. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1992; 2: 1-5 (III)
- 6) Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 105: 402-410 (III)
- 7) CQ4 子癇の管理は?。日本妊娠高血圧学会編, 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009, 東京: メジカルビュー, 2009: 70-71 (Guideline)
- 8) The Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. Lancet 1995; 345: 1455-1463 (I)
- 9) Fox R, Draycott T: Prefer diazepam for initial control of pre-eclamptic fits. BMJ 1995; 311: 1433 (III)
- 10) Hirashima C, Ohkuchi A, Matsubara S, et al.: Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in eclamptic woman with HELLP syndrome. Hypertens Pregnancy 2006; 25: 255-257 (III)
- 11) Preventability of pregnancy-related deaths. Results of a state-wide review. Obstet Gynecol 2005; 106: 1228-1234 (III)
- 12) Thomas SV: Neurological aspect of eclampsia. J Neurological Science 1998; 155: 37-43 (III)
- 13) Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, et al.: Cerebral edema on MRI in severe preeclamptic women developing eclampsia. J Perinat Med 2005; 33: 199-205 (III)
- 14) 松田秀雄, 川上裕一, 芝崎智子, 他: 子癇の診断. 周産期医学 2007; 37: 1151-1154 (III)

15) Yoshida M, Matsuda H, Fukuda I, et al.: Sudden cardiac arrest during cesarean section due to epidural anaesthesia using ropivacaine: a case report. Arch Gynecol Obstet 2008; 277: 91-94 (III)

**CQ401** 分娩室または分娩室近くに準備しておく薬品・物品は？

Answer

1. 表1ならびに表2に示されるような薬品・物品を装備する

(表1) 推奨レベル別母体用分娩室装備品

	(A)	(B)	(C)
医療機器	分娩監視装置 聴診器 血圧計 体温計 酸素吸入装置 吸引器 パルスオキシメーター 酸素マスク アンビューバッグ バイトブロック 心電図モニター 精密輸液装置※ 分娩用吸引器または鉗子	喉頭鏡 自動血圧計 超音波断層装置	AED (自動体外式除細動器)
医薬品	子宮収縮薬 ・オキシトシン ・ジノプロスト ・メチルエルゴメトリン 昇圧薬 ・塩酸ドパミン ・エピネフリン 血漿増量薬 ・ヒドロキシエチルデンプン 各種輸液用製剤 局所麻酔薬	マグネシウム製剤 降圧薬 ・塩酸ヒドララジン ・塩酸ニカルジピン 抗不安薬 ・シアゼパム	蛋白分解酵素阻害剤 ・ウリナスタチン ・メシル酸ガベキサート アンチトロンピン製剤
物品	膀胱内留置カテーテル 尿測袋 膣・子宮充填用ガーゼ 乾電池	気管挿管チューブ	経鼻挿管チューブ

※精密輸液装置：医科点数表の解釈（平成18年4月版）第6部：注射：通則4：精密持続点滴注射は、自動輸液ポンプを用いて1時間に30mL以下の速度で体内（皮下を含む）または注射回路に薬剤を注入すること。とされ、輸液ポンプ・シリンジポンプの区別はない

(表2) 推奨レベル別新生児用分娩室装備品

	(A)	(B)	(C)
医療機器	インファントウォーマー 聴診器 酸素吸入装置 バッグ & マスク装置 (90～100%濃度酸素供給が可能な装置が望ましい)	新生児用喉頭鏡	精密輸液装置
医薬品	エピネフリン 生理食塩水		
物品		新生児用気管内挿管チューブ 胃管チューブ	

## ▷ 解説

本稿の目的は分娩中、分娩後に起こりうる母体ならびに新生児の緊急事態に対して、速やかに対処(緊急帝王切開を除く)するために、必要な薬品や物品を示すことにある。分娩中は妊娠中に比し、胎児 well-being 悪化が起こりやすいので胎児 well-being をモニターできる分娩監視装置をただちに利用できる状態にしておく。超音波装置は子宮内の解剖学的異変(常位胎盤早期剥離・胎盤遺残・子宮破裂・子宮内反症など)を迅速に診断するのに有用なので分娩室に常備することが望ましい。

分娩直後に新生児蘇生が必要になることがある。新生児蘇生に必要な物品としては、新生児用聴診器、バッグ&マスク、インファントウォーマー、喉頭鏡、気管内挿管チューブ、酸素、吸引器、新生児用心電図モニター、酸素飽和度モニター等が挙げられる<sup>1)</sup>。しかし、正常に経過すると判断された分娩の多くが新生児科医の立ち会いなしに行われている現状を考慮すると、これら新生児蘇生用器具すべてを全分娩施設が常備することは現状では求められていないが、万一に備え、整備に努めるのが望ましい。挿管しなくても、正しいバッグ&マスクで90%以上の児は蘇生できるとする報告もある<sup>1)2)</sup>。

→ 本邦における母体死亡原因統計<sup>3)</sup>から、分娩時に起こる母体生命を脅かす母体緊急状態は、頻度的に出血性ショック、2) 高血圧緊急症(脳内出血、子癇、高度高血圧)、3) 呼吸不全(肺血栓塞栓症、羊水塞栓症)である。これらの場合いずれもバイタルサインの経時的モニターが重要であり、自動血圧計、心電図モニター、酸素飽和度モニターはそれらに有用である。

出血性ショック(血圧の低下)は頻脈を伴うのが特徴である。分娩後、中等度の出血であっても、頻脈を伴う症例はプレショック状態の可能性を考え注意が必要である。脳血流を保つための骨盤高位はショック時の体位として勧められる。クッションなどを利用して下半身を高位にすることもできる。出血原因として弛緩出血は頻度も高いので、子宮収縮薬(オキシトシン:アトニン<sup>®</sup>、オキシトシンF<sup>®</sup>等、マレイン酸メチルエルゴメトリン:メテルギン<sup>®</sup>、メテナリン<sup>®</sup>、パルタンM<sup>®</sup>等)、腔・子宮ガーゼ(滅菌ガーゼ)は常備しておく。速やかに静脈路を確保し、輸液を行う。血漿増量薬(ヒドロキシエチルデンプン:ヘスパンダー<sup>®</sup>、サリンヘス<sup>®</sup>等)を常備しておくこと緊急時に便利である。ショックが持続するようであればステロイド剤(ソルコーテフ<sup>®</sup>、サクシゾン<sup>®</sup>、水溶性ヒドロコトロン<sup>®</sup>等)、昇圧薬(塩酸ドパミン:カコージン<sup>®</sup>、イノバン<sup>®</sup>、カタボン<sup>®</sup>、エピネフリン:ボスミン<sup>®</sup>等)、蛋白分解酵素阻害剤(ウリナスタチン:ミラクリッド<sup>®</sup>など、メシル酸ガベキサート:FOY<sup>®</sup>、リナレス<sup>®</sup>など、メシル酸ナンノモスタット:フサン<sup>®</sup>、コアヒビター<sup>®</sup>など)の投与も考慮されるので準備しておくことが望ましい。また、ショック時には尿量減少が観察される。カテーテル膀胱内留置と尿測袋は水分出納把握に有用である。

肺血栓塞栓症や羊水塞栓症時には動脈血酸素化障害・ショック・DICが短時間内に出現してくる。これらの頻度は極めて低い(肺血栓塞栓症、羊水塞栓症はそれぞれ1万分娩に1以下、すなわち万が一以下)が、迅速な気道確保と酸素投与が救命に奏効する可能性がある。酸素飽和度モニターは動脈血酸素化障害の迅速診断に有用である。酸素、ステロイド、昇圧剤投与が考慮され、迅速な高次施設との連携診療が求められる。バイトブロック、アンビュバック、喉頭鏡、気管挿管チューブ、吸引器等がそれらに必要な物品であるがこれらすべてを全分娩施設で常備すべきかについてはそれらの頻度を考慮し、否定的な意見もあるが、合併症妊娠を多数扱うような施設では常備が望ましい。

脳内出血時には瞳孔の左右不同が観察される場合があるのでペンライトを用いてその有無について判定する。脳内出血時には高血圧が認められることが多いが高血圧が出血に先行する場合と出血後の二次性高血圧として認められる場合があり、高血圧と脳内出血の因果関係については慎重な判断が必要である。また、分娩時脳内出血の頻度は約10万分の1と推定されておりその発症率は極めて低いため分娩時の頻回の血圧測定が脳内出血頻度減少に寄与するか否かについては知られていない。

その他、大出血時には血中アンチトロンビン活性が低下している場合が多く、そのような場合、アンチトロンビン製剤(ノイアート<sup>®</sup>、アンスロビンP<sup>®</sup>、献血ノンスロン<sup>®</sup>等)による補充が考慮される。また、分娩時に高血圧が観察された場合、子癇や脳内出血予防のためにマグネシウム製剤(MgSO<sub>4</sub>: マグネゾール<sup>®</sup>等)、抗不安薬(ジアゼパム:セルシン<sup>®</sup>、ホリゾン<sup>®</sup>等)、降圧剤(塩酸ヒドララジン:アプレゾリン<sup>®</sup>、ヒドラプレス<sup>®</sup>等、塩酸ニカルジピン:ベルジピン<sup>®</sup>、ニコデール<sup>®</sup>など)の投与も考慮される。しかし、これらの投与により、子癇や脳内出血を完全に防止できるわけではない。

本稿は American Heart Association (AHA) の妊婦蘇生に対するガイドライン、American Society of Anesthesiologists の産科麻酔ガイドライン、American Academy of Pediatrics・AHA の新生児蘇生ガイドラインを参考にした<sup>4)5)</sup>。

## 文献

- 1) Neonatal Resuscitation Guidelines: 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation: IV, 2005; 112: 188-195 (Guideline)
- 2) 田村正徳, 監訳. AAP/AHA 新生児蘇生テキストブック. 東京: 医学書院, 2006; 1-26-1-7
- 3) 国民衛生の動向(厚生労働省編) 2004
- 4) Cardiac Arrest Associated With Pregnancy, 2005. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation: X, 8 2005; 112: 150-153
- 5) Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. Anesthesiology 2007; 106: 843-863

子宮収縮薬による  
陣痛誘発・陣痛促進に際しての  
留意点  
改訂2011年版

平成23年4月

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

本書（子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版）は、その作成を委嘱された産婦人科診療ガイドライン産科編委員会が原案を作成し、産婦人科診療ガイドライン産科編評価委員会、日本産科婦人科学会周産期委員会、日本産婦人科医会医療安全・紛争対策委員会、ならびにガイドライン産科編コンセンサスマーティングでの審議、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の承認を経て出版された。

以下、ガイドライン産科編委員会委員名、同評価委員会委員名、日本産科婦人科学会周産期委員会委員名、日本産婦人科医会医療安全・紛争対策委員会委員名（2010年4月1日現在）を記す

ガイドライン産科編委員会

委員長 水上 尚典  
副委員長 是澤 光彦, 平松 祐司  
委員 飯塚 美徳, 池田 智明, 石川 浩史, 石本 人士, 伊東 宏晃, 大口 昭英, 春日 義雄,  
金山 尚裕, 小西 郁生, 坂井 昌人, 佐藤 昌司, 鈴木 正明, 関沢 明彦, 高橋 恒男,  
塚原 優己, 徳永 昭輝, 濱田 洋実, 藤井 知行, 松田 秀雄, 松原 茂樹, 村越 毅

ガイドライン産科編評価委員会

委員長 齋藤 滋  
副委員長 上妻 志郎, 小林 高  
委員 石渡 勇, 海野 信也, 岡井 崇, 片瀬 高, 久保 隆彦, 小関 聡, 小林 隆夫,  
鈴木 光明, 竹田 省, 千歳 和哉, 中井 章人, 小川 公夫, 中林 正雄, 丹羽 国泰,  
秦 利之, 藤森 敬也, 増崎 英明, 升田 春夫, 松岡幸一郎, 松田 義雄, 吉田 智子,  
力武 義之

両委員会調整役：吉川 裕之, 川端 正清

日本産科婦人科学会  
周産期委員会

委員長 齋藤 滋  
副委員長 海野 信也  
委員 金山 尚裕  
委員 竹田 省  
委員 松田 義雄  
委員 水上 尚典

日本産婦人科医会  
医療安全・紛争対策委員会

委員長 北井 啓勝  
副委員長 鍵谷 昭文  
委員 大野 泰正  
委員 小林 隆夫  
委員 谷 昭博  
委員 長野 英嗣

子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：  
改訂2011年版

本書中の下線部は「留意点2006」と大きく変更された部分と追記された部分を示します。

1. 改訂の趣旨

日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会は、2006年7月に「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2006」)を発刊した。子宮収縮薬が、診療現場において共通の認識に基づいて適切に使用されることを目的とした発刊であった。その後2008年4月に「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と日本産婦人科医会共同監修)が発刊された。「留意点2006」は発刊後5年経過し、また「留意点2006」と「ガイドライン」中の子宮収縮薬に関する記述の統一化が望まれるようになったため、本書「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」発刊の運びとなった。これに伴い、「留意点2006」中の記述は失効する。

本書全文は「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」巻末に収載され、「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」は子宮収縮薬を使用する場合、本書の順守を求めている(CQ404, CQ405, CQ409, CQ412, 推奨レベルA)。本書の作成は「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」と同等以上の幾重もの審議・検討を経てなされている。したがって、本書は「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」の一部である。このような観点から今後、本書の単独発刊は行われず、今後の子宮収縮薬使用法に関する見直し作業は「産婦人科診療ガイドライン—産科編」の改訂時に同時に行われる。2014年4月以降に子宮収縮薬を使用する場合には2014年4月発刊予定「産婦人科診療ガイドライン—産科編2014」中に新たに追加される予定の「CQ：子宮収縮薬を使用する場合には？」を参考にすることになる。

本書中の「CQ」は「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」中のCQである。

2. 子宮収縮薬(オキシトシン, プロスタグランジンF<sub>2α</sub>[PGF<sub>2α</sub>], プロスタグランジンE<sub>2</sub>[PGE<sub>2</sub>])使用のための適応, 使用のための条件, ならびに禁忌

1) 子宮収縮薬適応(表1)

経陰分娩の条件を満たして、表1のような場合(CQ404, 405, 409, 412参照)。

表1. 陣痛誘発もしくは促進の適応となりうる場合  
(下線は付していないが2006年版より変更あり)

医学的適応	
胎児側の因子	1. 児救命等のために新生児治療を必要とする場合 2. 絨毛膜羊膜炎 3. 過期妊娠またはその予防 4. 糖尿病合併妊娠 5. 胎児発育不全 6. 巨大児が予想される場合 7. 子宮内胎児死亡 8. その他、児早期娩出が必要と判断された場合
母体側の因子	1. 微弱陣痛 2. 前期産水 3. 妊娠高血圧症候群 4. 墜落分娩予防 5. 妊娠継続が母体の危険を招くおそれがある場合
非医学的適応	
	1. 妊産婦側の希望等(CQ405参照)

2) 子宮収縮薬使用(陣痛誘発・陣痛促進)のための条件

- ①子宮収縮薬使用のためのインフォームドコンセントが得られていること。
- ②子宮収縮薬投与開始前から分娩監視装置が装着されていること。  
PGE<sub>2</sub>経口錠も同様とする。

③子宮収縮薬静脈投与時、精密持続点滴装置(輸液ポンプ等)が利用できること。

④事前に頸管熟化について評価すること。頸管が極端に未熟な場合は、他の方法により頸管熟化を図った後に子宮収縮薬を使用する(CQ412参照)。

⑤オキシトシンあるいはプロスタテロン硫酸ナトリウム(マイリス<sup>®</sup>、レボスパ<sup>®</sup>、アイリストーマ<sup>®</sup>等)と子宮収縮薬同時併用は行わない。

⑥母児の状態が比較的良好であり、子宮収縮薬使用中は母児の状態の適切なモニターが可能であること。子宮内胎児死亡の場合にも子宮収縮の状態が適切にモニターされること(過強陣痛予防のため)。

⑦オキシトシンあるいはPGF<sub>2α</sub>を使用する場合はPGE<sub>2</sub>最終投与時点から1時間以上経過していること。

⑧PGE<sub>2</sub>を使用する場合はオキシトシンあるいはPGF<sub>2α</sub>最終投与時点から1時間以上経過していること。

⑨メトイリンテル挿入時点から1時間以上経過していること。

3) 子宮収縮薬使用の禁忌(表2, 下線は付していないが2006年版より大きく変更されている)

表2に禁忌となる例および慎重投与例を示す。

表2. 子宮収縮薬(オキシトシン, PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>)の禁忌と慎重投与

子宮収縮薬	禁忌	慎重投与
三薬剤共通	1. 当該薬剤に過敏症 2. 帝王切開既往2回以上† 3. 子宮体部に切開を加えた帝王切開既往(古典的剖切、T字切開、底部切開など)† 4. 子宮筋全層もしくはそれに近い子宮切開†(子宮鏡下筋腫核出術含む)† 5. 他の子宮収縮薬との同時使用 6. プラステロン硫酸(マイリス <sup>®</sup> 、レボスパ <sup>®</sup> 等)との併用† 7. メトイリンテル挿入後1時間以内† 8. 吸湿性頸管拡張剤(ラミナリア等)との同時使用† 9. 前置胎盤 10. 児頭骨盤不均衡が明らかな場合 11. 骨盤狭窄 12. 横位† 13. 常位胎盤早期剝離(胎児生存時)‡ 14. 重度胎児機能不全(CQ411, Answer 2の場合)† 15. 過強陣痛†	1. 児頭骨盤不均衡が疑われる場合† 2. 多胎妊娠
オキシトシン	1. PGE <sub>2</sub> 最終投与から1時間以内†	1. 異常胎児心拍数図出現(CQ411参照) 2. 妊娠高血圧症候群 3. 胎位胎勢異常による難産 4. 心・腎・血管障害 5. 帝王切開既往回数1回 6. 禁忌にあるもの以外の子宮切開† 7. 常位胎盤早期剝離(胎児死亡時)‡
PGF <sub>2α</sub>	1. PGE <sub>2</sub> 最終投与から1時間以内† 2. 帝王切開既往(単回も)・子宮切開既往‡ 3. 気管支喘息・その既往 4. 緑内障‡ 5. 骨盤位等の胎位異常	1. 異常胎児心拍数図出現(CQ411参照)† 2. 高血圧 3. 心疾患 4. 急性骨盤腔内感染症・その既往 5. 常位胎盤早期剝離(胎児死亡時)‡
PGE <sub>2</sub>	1. 子宮収縮薬静注終了後1時間以内† 2. 帝王切開既往(単回も)・子宮切開既往† 3. 異常胎児心拍数図(CQ411参照)出現† 4. 常位胎盤早期剝離(胎児死亡時でも)‡ 5. 骨盤位等の胎位異常	1. 緑内障 2. 喘息

注：ここに記載されている禁忌あるいは慎重投与の対象は主に胎児が生存している場合を想定している。したがって、常位胎盤早期剝離‡で示したように胎児死亡時には異なる基準が考慮され、禁忌対象への子宮収縮薬使用が

あり得る。しかし、このような場合にも子宮収縮薬使用のための条件や使用法は順守する。

↑本書で特に追加したものは、ミノプロストロメタミン(プロナールゴンF®)添付文書による；①常位胎盤早期剥離はオキシトシンならびにPGF<sub>2α</sub>添付文書では原則禁忌でPGE<sub>2</sub>添付文書では禁忌となっている。本書では胎児生存時にはいずれの子宮収縮薬も禁忌、胎児死亡時にはオキシトシンならびにPGF<sub>2α</sub>は慎重投与(CQ311参照)、PGE<sub>2</sub>は胎児死亡時であっても禁忌とした；胎児機能不全はオキシトシンならびにミノプロスト(プロスタルモンF®)添付文書では原則禁忌、ミノプロストロメタミン(プロナールゴンF®)ならびにPGE<sub>2</sub>添付文書では禁忌となっている。本書は重症胎児機能不全(CQ411, Answer 2)の場合はいずれの子宮収縮薬においても禁忌とした。また、異常胎児心拍数(CQ411参照)出現時はPGE<sub>2</sub>は禁忌、オキシトシンならびにPGF<sub>2α</sub>は慎重投与とした(CQ408参照)；経産婦はいずれの子宮収縮薬添付文書でも慎重投与となっているが、本書はいずれの子宮収縮薬の慎重投与対象からも外した；オキシトシン添付文書では高年初産婦と軟産道強期が慎重投与となっているが、本書は慎重投与対象から両者を外した；PGF<sub>2α</sub>はミノプロストロメタミン(プロナールゴンF®)添付文書では多胎、急性骨髄腔内感染症、その既往、ならびに多産婦が禁忌となっているが、本書は前2者については慎重投与とし、後者については慎重投与対象からも外した；子宮収縮薬の「メトロリンテル挿入後1時間以内」の使用、「PGE<sub>2</sub>最終内服から1時間以内」の静脈内投与、「プラステロン硫酸(マイリス®、レボスパ®等)との併用」、ならびに「吸水性頸管拡張材(ラミナリア等)との同時使用」に関してはCQ412を参照。このように禁忌対象が増加したので、子宮収縮薬投与の際には本書を参照し、帝王切開既往経産婦分娩時にはCQ403参照。

### 3. 子宮収縮薬使用中に行うこと

#### ①母体バイタルサイン(血圧と脈拍数)のチェック

血圧と脈拍数を原則1時間ごとにチェックする(CQ404参照)。子宮収縮が増強すると血圧が上昇する場合がある。また定期的に内診し頸管の変化を把握する。

#### ②子宮収縮と胎児心拍の連続的モニター

分娩監視装置を用いて子宮収縮と胎児心拍を連続的にモニターする。

PGE<sub>2</sub>経口錠を使用している場合にも同様とする。トイレ歩行時など、医師が必要と認めた場合に一時的に外すことは可能である(CQ410参照)。

#### ③投与量が基準範囲内であることの確認(表4参照)

#### ④増量間隔が適切(最終増量から30分以上経ている)であることの確認

#### ⑤胎児well-beingの確認

CQ410(分娩監視法)、CQ411(胎児心拍数図読み方・対応)を参考にする。

#### ⑥異常胎児心拍数パターン出現時の適切な対応

CQ411(胎児心拍数図読み方・対応)を参考に胎児心拍数パターンの正常・異常の判断を行い、異常と判断した場合にはCQ411を参考に適切に対応する。また、子宮収縮薬投与中断の必要性について検討する(CQ408参照)。必要と判断された場合にはCQ408を参考に胎児蘇生を試みる。

### 4. インフォームドコンセント

子宮収縮薬を使用する必要性(適応)、手技・方法、予想される効果、主な有害事象(表3を参考にする)、ならびに緊急時の対応などについて、事前に説明し同意を得る。その際、文書での同意が望ましい。

表3. 子宮収縮薬との関連が示唆される主な有害事象

重大な有害事象	①ショック ②過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、微弱陣痛、弛緩出血 ③胎児機能不全
その他の有害事象	過敏症 過敏症状 新生児 新生児黄疸 循環器 不整脈、静脈注射後の一過性血圧上昇・下降 消化器 悪心・嘔吐 その他 水中毒症状

注：子宮収縮薬と羊水塞栓症の因果関係については否定的である(Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1158-1169)

### 5. 診療録への記録

文書によるインフォームドコンセントを得た場合には、診療録に添付しておく。口頭で同意を得た場合にはその旨を診療録に記載する。母体の血圧と脈拍数、内診所見、子宮収縮、胎児心拍の所見は診療録に記載する。分娩監視装置記録紙は保存する。

### 6. 子宮収縮薬の使用法(表4)

表4に則して使用する。静脈内投与時にはオキシトシン、PGF<sub>2α</sub>いずれにおいても精密持続点滴装置(輸液ポンプ等)を使用し、希釈液は5%糖液あるいは生理食塩水を用いる。増量についてはオキシトシン、PGF<sub>2α</sub>いずれにおいても30分以上の間隔をあけた後、必要と判断された場合のみ実施する。希釈倍数(使用する希釈液のオキシトシンあるいはPGF<sub>2α</sub>濃度)に関しては独自に設定してもよい。

表4. 子宮収縮薬の使用法

#### 1. オキシトシン：精密持続点滴装置(輸液ポンプ等)を用いる

オキシトシン	開始投与量	維持量	安全限界
	1~2ミリ単位/分	5~15ミリ単位/分	20ミリ単位/分
5単位を5%糖液あるいは生理食塩水500mLに溶解(10ミリ単位/mL)	6~12mL/時間	30~90mL/時間	120mL/時間

増量：30分以上経てから時間当たりの輸液量を6~12mL(1~2ミリ単位/分)増やす

注意点：PGE<sub>2</sub>錠内服後のオキシトシン点滴静注は最終内服時から1時間以上経た後に開始し、過強陣痛に注意する(CQ412参照)。

#### 2. PGF<sub>2α</sub>：精密持続点滴装置(輸液ポンプ等)を用いる

PGF <sub>2α</sub>	開始投与量	維持量	安全限界
	1.5~3.0μg/分	6~15μg/分	25μg/分
3,000μgを5%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分以上経てから時間当たりの輸液量を15~30mL(1.5~3.0μg/分)増やす

注意点：PGE<sub>2</sub>錠内服後のPGF<sub>2α</sub>点滴静注は最終内服時から1時間以上経た後に開始し、過強陣痛に注意する(CQ412参照)。

気管支喘息、緑内障、骨盤位ならびに帝王切開・子宮切開既往にはPGF<sub>2α</sub>を使用しない。

#### 3. PGE<sub>2</sub>錠(経口)の使用法

PGE <sub>2</sub>	1回1錠、次回服用には1時間以上あける 1日最大で6錠まで
------------------	----------------------------------

注意点：他の子宮収縮薬同様投与開始前から分娩監視装置を装着し、投与中は原則連続的にモニターを行う。帝王切開・子宮切開既往ならびに骨盤位にはPGE<sub>2</sub>を使用しない。子宮収縮薬静脈投与終了後1時間以内は使用しない。

また、異常胎児心拍パターンを確認したら投与中止とする。

#### (1) オキシトシン

オキシトシンは自然陣痛に近い子宮収縮が得られる。しかし感受性に個人差や妊娠週数による差が認められる。投与開始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する。「PGE<sub>2</sub>錠内服」後の「オキシトシン点滴静注」は最終内服時から1時間以上経た後に開始し、過強陣痛に注意する(CQ412参照)。

# ACOG PRACTICE BULLETIN



CLINICAL MANAGEMENT GUIDELINES FOR OBSTETRICIAN—GYNECOLOGISTS

NUMBER 107, AUGUST 2009

Replaces Practice Bulletin Number 10, November 1999; Committee Opinion Number 228, November 1999; Committee Opinion Number 248, December 2000; Committee Opinion Number 283, May 2003

表5. オキシトシンの有害事象

①ショック	
②過強陣痛, 子宮破裂, 頸管裂傷, 微弱陣痛, 弛緩出血	
③胎児機能不全	
過敏症	過敏症状
新生児	新生児黄疸
循環器	不整脈, 静脈注射後の一過性血圧上昇・下降
消化器	悪心・嘔吐
その他	水中毒症状

(2) PGF<sub>2α</sub>

PGF<sub>2α</sub>による妊娠末期の子宮収縮は、オキシトシンによる収縮が投与開始初期から規則的収縮が来るのに対し、周期性が不明瞭な内圧20mmHg, 持続1分~1分30秒に及ぶ長いゆるやかな収縮がみられるのが特徴的である。

帝王切開・子宮切開既往には用いない(CQ403参照)。「PGE<sub>2</sub>錠内服」後の「PGF<sub>2α</sub>点滴静注」は最終内服時から1時間以上経過後に開始し、過強陣痛に注意する(CQ412参照)。

分娩後の子宮収縮促進を目的としたPGF<sub>2α</sub>の子宮筋層内局注は、原則行わない(CQ404参照)。

開始時投与量(2006年版では0.1μg/kg/分)、増量のための間隔(2006年版では15~30分ごと)、ならびに増量分(2006年版では1.5μg/分)が変更になっていることに注意する。これらは主に、ジノプロストロメタミン(既に販売が中止されている)の添付文書(日本医薬品集 医療薬2008年版, 発行所じほう)に基づく変更である。増量間隔の変更はオキシトシンの増量間隔(30分以上)と一致させたものであり、ヒヤリ・ハット報告中で最も多い与薬エラー回避を目的としたヒューマンエラー防止策の一環である。なお、低濃度液(例えば、2,000μg/500mL)や高濃度液を使用することも可能だが、開始時投与速度(1.5~3.0μg/分)、増量の速度(30分以上あけて1.5~3.0μg/分)、最大投与速度(25μg/分)については順守する。すなわち、いずれの濃度液を使用しても開始速度は1.5~3.0μg/分、増量は30分以上あけて1.5~3.0μg/分、最大投与速度は25μg/分とする。

表6. PGF<sub>2α</sub>の有害事象

重大な副作用	①過強陣痛, 子宮破裂, 頸管裂傷 ②胎児機能不全(羊水混濁, 徐脈, 頻脈) ③心室細動, 呼吸困難, 喘鳴
その他の副作用	循環器 心悸亢進, 顔面紅潮, 血圧上昇・下降, 頻脈, 胸内苦悶, 不整脈 発疹など 過敏症 消化器 嘔気・嘔吐, 腹痛, 下痢, 腹部膨満感・鼓腸 注射部 血管痛, 静脈炎, 発赤 その他 発汗, しびれ感, 冷感, 口渇, 頭痛, 発熱

(3) PGE<sub>2</sub>経口錠

本剤は経口投与という簡便さはあるが、点滴投与と異なり調節性が低いため、一律に投与すると過強陣痛となることがある。投与は入院して行い、投与開始前に分娩監視装置を装着し投与中は分娩監視装置を用いて子宮収縮ならびに胎児心拍数を原則として連続的にモニターする。帝王切開・子宮切開既往には用いない(CQ403参照)。異常胎児心拍パターンを確認した場合には投与中止とする。

表7. PGE<sub>2</sub>経口錠の有害事象

重大な副作用	①過強陣痛, 子宮破裂, 頸管裂傷 ②胎児機能不全(羊水混濁, 徐脈, 頻脈) ③心室細動, 呼吸困難, 喘鳴
その他の副作用	消化器 嘔気・嘔吐, 下痢 循環器 顔面紅潮, 血圧上昇, 血圧下降 その他 頭痛, 頭重, めまい

## Induction of Labor

More than 22% of all gravid women undergo induction of labor in the United States, and the overall rate of induction of labor in the United States has more than doubled since 1990 to 225 per 1,000 live births in 2006 (1). The goal of induction of labor is to achieve vaginal delivery by stimulating uterine contractions before the spontaneous onset of labor. Generally, induction of labor has merit as a therapeutic option when the benefits of expeditious delivery outweigh the risks of continuing the pregnancy. The benefits of labor induction must be weighed against the potential maternal and fetal risks associated with this procedure (2). The purpose of this document is to review current methods for cervical ripening and induction of labor and to summarize the effectiveness of these approaches based on appropriately conducted outcomes-based research. These practice guidelines classify the indications for and contraindications to induction of labor, describe the various agents used for cervical ripening, cite methods used to induce labor, and outline the requirements for the safe clinical use of the various methods of inducing labor.

## Background

In 1948, Theobald and associates described their use of the posterior pituitary extract, oxytocin, by intravenous drip for labor induction (3). Five years later, oxytocin was the first polypeptide hormone synthesized by du Vigneaud and associates (4). This synthetic polypeptide hormone has since been used to stimulate uterine contractions. Other methods used for induction of labor include membrane stripping, amniotomy, nipple stimulation, and administration of prostaglandin E analogues.

## Cervical Ripening

The goal of cervical ripening is to facilitate the process of cervical softening, thinning, and dilating with resultant reduction in the rate of failed induction and

THE AMERICAN COLLEGE OF  
OBSTETRICIANS AND  
GYNECOLOGISTS  
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS

## Clinical Considerations and Recommendations

### ► What are the indications and contraindications to induction of labor?

Indications for induction of labor are not absolute but should take into account maternal and fetal conditions, gestational age, cervical status, and other factors. Following are examples of maternal or fetal conditions that may be indications for induction of labor:

- Abruptio placentae
- Chorioamnionitis
- Fetal demise
- Gestational hypertension
- Preeclampsia, eclampsia
- Premature rupture of membranes
- Postterm pregnancy
- Maternal medical conditions (eg, diabetes mellitus, renal disease, chronic pulmonary disease, chronic hypertension, antiphospholipid syndrome)
- Fetal compromise (eg, severe fetal growth restriction, isoimmunization, oligohydramnios)

Labor also may be induced for logistic reasons, for example, risk of rapid labor, distance from hospital, or psychosocial indications. In such circumstances, at least one of the gestational age criteria in the box should be met, or fetal lung maturity should be established. A mature fetal lung test result before 39 weeks of gestation, in the absence of appropriate clinical circumstances, is not an indication for delivery.

The individual patient and clinical situation should be considered in determining when induction of labor is contraindicated. Generally, the contraindications to labor induction are the same as those for spontaneous labor and vaginal delivery. They include, but are not limited to, the following situations:

- Vasa previa or complete placenta previa
- Transverse fetal lie
- Umbilical cord prolapse
- Previous classical cesarean delivery
- Active genital herpes infection
- Previous myomectomy entering the endometrial cavity

### ► What criteria should be met before the cervix is ripened or labor is induced?

Assessment of gestational age and consideration of any potential risks to the mother or fetus are of paramount

#### Confirmation of Term Gestation

- Ultrasound measurement at less than 20 weeks of gestation supports gestational age of 39 weeks or greater.
- Fetal heart tones have been documented as present for 30 weeks by Doppler ultrasonography.
- It has been 36 weeks since a positive serum or urine human chorionic gonadotropin pregnancy test result.

importance for appropriate evaluation and counseling before initiating cervical ripening or labor induction. The patient should be counseled regarding the indications for induction, the agents and methods of labor stimulation, and the possible need for repeat induction or cesarean delivery. Although prospective studies are limited in evaluating the benefits of elective induction of labor, nulliparous women undergoing induction of labor with unfavorable cervixes should be counseled about a two-fold increased risk of cesarean delivery (33, 34, 35). In addition, labor progression differs significantly for women with an elective induction of labor compared with women who have spontaneous onset of labor (36). Allowing at least 12–18 hours of latent labor before diagnosing a failed induction may reduce the risk of cesarean delivery (37, 38).

Additional requirements for cervical ripening and induction of labor include assessment of the cervix, pelvis, fetal size, and presentation. Monitoring FHR and uterine contractions is recommended as for any high-risk patient in active labor. Although trained nursing personnel can monitor labor induction, a physician capable of performing a cesarean delivery should be readily available.

### ► What is the relative effectiveness of available methods for cervical ripening in reducing the duration of labor?

A systematic review found that in patients with an unfavorable cervix, Foley catheter placement before oxytocin induction significantly reduced the duration of labor (21). This review also concluded that catheter placement resulted in a reduced risk of cesarean delivery. When the Foley catheter was compared with PGE<sub>2</sub> gel, the majority of the studies have found no difference in duration of induction to delivery or cesarean delivery rate. The use of prostaglandins is associated with an increased risk of tachysystole with or without FHR changes when compared with the Foley catheter (21). The use of different size Foley catheters, insufflation volumes, as well as dif-

ferent misoprostol protocols, yields inconsistent results to determine induction to delivery times, cesarean delivery rate, and risk of meconium passage (18, 21). The addition of oxytocin along with the use of the Foley catheter does not appear to shorten the time of delivery in a randomized controlled trial (39).

Studies examining extraamniotic saline infused through the Foley catheter compared with use of the Foley catheter with concurrent oxytocin administration report conflicting results on the time from induction to delivery (19, 40, 41). Differences in methodology could explain the opposing findings. The Foley catheter is a reasonable and effective alternative for cervical ripening and inducing labor.

Intracervical or intravaginal PGE<sub>2</sub> (dinoprostone) commonly is used and is superior to placebo or no therapy in promoting cervical ripening (42). Several prospective randomized clinical trials and two meta-analyses have demonstrated that PGE<sub>1</sub> (misoprostol) is an effective method for cervical ripening (43–48). Misoprostol administered intravaginally has been reported to be either superior to or as efficacious as dinoprostone gel (48–51). Vaginal misoprostol has been associated with less use of epidural analgesia, more vaginal deliveries within 24 hours, and more uterine tachysystole with or without FHR changes compared with dinoprostone and oxytocin (48). In contrast, misoprostol compared with oxytocin for cervical ripening resulted in longer intervals to active labor and delivery in a randomized controlled trial (52). It is difficult, however, to compare the results of studies on misoprostol because of differences in endpoints, including Bishop score, duration of labor, total oxytocin use, successful induction, and cesarean delivery rate. Pharmacologic methods for cervical ripening do not decrease the likelihood of cesarean delivery.

### ► How should prostaglandins be administered?

One quarter of an unscored 100-mcg tablet (ie, approximately 25 mcg) of misoprostol should be considered as the initial dose for cervical ripening and labor induction. The frequency of administration should not be more than every 3–6 hours. In addition, oxytocin should not be administered less than 4 hours after the last misoprostol dose. Misoprostol in higher doses (50 mcg every 6 hours) may be appropriate in some situations, although higher doses are associated with an increased risk of complications, including uterine tachysystole with FHR decelerations.

If there is inadequate cervical change with minimal uterine activity after one dose of intracervical dinoprostone, a second dose may be given 6–12 hours later. The manufacturers recommend a maximum cumulative dose

of 1.5 mg of dinoprostone (three doses or 7.5 mL of gel) within a 24-hour period. A minimum safe time interval between prostaglandin administration and initiation of oxytocin has not been determined. According to the manufacturers' guidelines, after use of 1.5 mg of dinoprostone in the cervix or 2.5 mg in the vagina, oxytocin induction should be delayed for 6–12 hours because the effect of prostaglandins may be heightened with oxytocin. After use of dinoprostone in sustained-release form, delaying oxytocin induction for 30–60 minutes after removal is sufficient. Limited data are available on the use of buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening or induction of labor, and these methods are not recommended for clinical use until further studies support their safety (53).

### ► What are the potential complications with each method of cervical ripening, and how are they managed?

Tachysystole with or without FHR changes is more common with vaginal misoprostol compared with vaginal prostaglandin E<sub>2</sub>, intracervical prostaglandin E<sub>2</sub>, and oxytocin (48). Tachysystole (defined in some studies as greater than 5 uterine contractions in 10 minutes in consecutive 10-minute intervals) and tachysystole with associated FHR decelerations are increased with a 50-mcg or greater dose of misoprostol (43, 47, 48, 54). There seems to be a trend toward lower rates of uterine tachysystole with FHR changes with lower dosages of misoprostol (25 mcg every 6 hours versus every 3 hours) (48).

The use of misoprostol in women with prior cesarean delivery or major uterine surgery has been associated with an increase in uterine rupture and, therefore, should be avoided in the third trimester (55, 56). An increase in meconium-stained amniotic fluid also has been reported with misoprostol use (47, 48). Although misoprostol appears to be safe and effective in inducing labor in women with unfavorable cervixes, further studies are needed to determine the optimal route, dosage, timing interval, and pharmacokinetics of misoprostol. Moreover, data are needed on the management of complications related to misoprostol use and when it should be discontinued. If uterine tachysystole and a Category III FHR tracing (defined as either a sinusoidal pattern or an absent baseline FHR variability and any of the following: recurrent late decelerations, recurrent variable decelerations, or bradycardia) occurs with misoprostol use and there is no response to routine corrective measures (maternal repositioning and supplemental oxygen administration), cesarean delivery should be considered (32). Subcutaneous terbutaline also can be used in an attempt to correct the Category III FHR tracing or uterine tachysystole.



The intracervical PGE<sub>2</sub> gel (0.5 mg) has a 1% rate of uterine tachysystole with associated FHR changes while the intravaginal PGE<sub>2</sub> gel (2–5 mg) or vaginal insert is associated with a 5% rate (42, 57, 58). Uterine tachysystole typically begins within 1 hour after the gel or insert is placed but may occur up to 9 1/2 hours after the vaginal insert has been placed (57–59).

Removing the PGE<sub>2</sub> vaginal insert usually will help reverse the effect of uterine tachysystole. Irrigation of the cervix and vagina is not beneficial. Maternal side effects from the use of low-dose PGE<sub>2</sub> (fever, vomiting, and diarrhea) are quite uncommon (60). Prophylactic antiemetics, antipyretics, and antidiarrheal agents usually are not needed. The manufacturers recommend that caution be exercised when using PGE<sub>2</sub> in patients with glaucoma, severe hepatic or renal dysfunction, or asthma. However, PGE<sub>2</sub> is a bronchodilator, and there are no reports of bronchoconstriction or significant blood pressure changes after the administration of the low-dose gel.

Increased maternal and neonatal infections have been reported in connection with the use of *Laminaria japonicum* and hygroscopic dilators when compared with the PGE<sub>2</sub> analogues (7, 13, 20). The Foley catheter can cause significant vaginal bleeding in women with a low-lying placenta (21). Other reported complications include rupture of membranes, febrile morbidity, and displacement of the presenting part (61).

► **What are the recommended guidelines for fetal surveillance after prostaglandin use?**

The prostaglandin preparations should be administered where uterine activity and the FHR can be monitored continuously for an initial observation period. Further monitoring can be governed by individual indications for induction and fetal status.

The patient should remain recumbent for at least 30 minutes. The FHR and uterine activity should be monitored continuously for a period of 30 minutes to 2 hours after administration of the PGE<sub>2</sub> gel (62). Uterine contractions usually are evident in the first hour and exhibit peak activity in the first 4 hours (62, 63). The FHR monitoring should be continued if regular uterine contractions persist; maternal vital signs also should be recorded.

► **Are cervical ripening methods appropriate in an outpatient setting?**

Limited information is available on the safety of outpatient management of induction of labor. In a randomized, double-blind, controlled trial comparing 2 mg of intravaginal PGE<sub>2</sub> gel with placebo for 5 consecutive days as

an outpatient procedure, it was noted that PGE<sub>2</sub> gel was effective and safe for initiation of labor in women at term with a Bishop score of 6 or less (64). No significant differences in adverse outcomes were noted in another randomized trial of 300 women at term comparing the use of controlled-release PGE<sub>2</sub> in an outpatient versus inpatient setting (65). Larger controlled studies are needed to establish an effective and safe dose and vehicle for PGE<sub>2</sub> before use on an outpatient basis can be recommended. However, outpatient use may be appropriate in carefully selected patients. Mechanical methods may be particularly appropriate in the outpatient setting. A randomized trial comparing the Foley catheter in an outpatient versus inpatient setting for preinduction cervical ripening demonstrated similar efficacy and safety with a reduction of hospital stay of 9.6 hours (66).

► **What are the potential complications of various methods of induction?**

The side effects of oxytocin use are principally dose related; uterine tachysystole and Category II or III FHR tracings are the most common side effects. Uterine tachysystole may result in abruptio placentae or uterine rupture. Uterine rupture secondary to oxytocin use is rare even in parous women (67). Water intoxication can occur with high concentrations of oxytocin infused with large quantities of hypotonic solutions, but is rare in doses used for labor induction.

Misoprostol appears to be safe and beneficial for inducing labor in a woman with an unfavorable cervix. Although the exact incidence of uterine tachysystole with or without FHR changes is unknown and the criteria used to define this complication are not always clear in the various reports, there are reports of uterine tachysystole with or without FHR changes occurring more frequently in women given misoprostol compared with women given PGE<sub>2</sub> (43, 45, 48, 68). There does not appear to be a significant increase in adverse fetal outcomes from tachysystole without associated FHR decelerations (68, 69). The occurrence of complications does appear to be dose-dependent (10, 48). Clinical trials have shown that at an equivalent dosage, the vaginal route produces greater clinical efficacy than the oral route (53). Oral misoprostol administration is associated with fewer abnormal FHR patterns and episodes of uterine tachysystole with associated FHR changes when compared with vaginal administration (70, 71).

The potential risks associated with amniotomy include prolapse of the umbilical cord, chorioamnionitis, significant umbilical cord compression, and rupture of vasa previa. The physician should palpate for an umbilical cord and avoid dislodging the fetal head. The FHR

should be assessed before and immediately after amniotomy. Amniotomy for induction of labor may be contraindicated in women known to have HIV infection because duration of ruptured membranes has been identified as an independent risk factor for vertical transmission of HIV infection (29).

Stripping the amniotic membranes is associated with bleeding from undiagnosed placenta previa or low-lying placenta, and accidental amniotomy. Bilateral breast stimulation has been associated with uterine tachysystole with associated FHR decelerations. In a systematic review, breast stimulation was associated with an increased trend in perinatal death (31). Until safety issues are studied further, this practice is not recommended in an unmonitored setting.

► **When oxytocin is used for induction of labor, what dosage should be used and what precautions should be taken?**

Any of the low- or high-dose oxytocin regimens outlined in Table 2 are appropriate for labor induction (72–78). Low-dose regimens and less frequent increases in dose are associated with decreased uterine tachysystole with associated FHR changes (70). High-dose regimens and more frequent dose increases are associated with shorter labor and less frequent cases of chorioamnionitis and cesarean delivery for dystocia, but increased rates of uterine tachysystole with associated FHR changes (74, 79).

Each hospital's obstetrics and gynecology department should develop guidelines for the preparation and administration of oxytocin. Synthetic oxytocin generally

**Table 2. Labor Stimulation with Oxytocin: Examples of Low- and High-Dose Oxytocin**

Regimen	Starting Dose	Incremental Increase (mU/min)	Dosage Interval (min)
Low-Dose	0.5–2	1–2	15–40
High-Dose	6	3–6*	15–40

\*The incremental increase is reduced to 3 mU/min in presence of hyperstimulation and reduced to 1 mU/min with recurrent hyperstimulation.

Data from Hauth JC, Hankins GD, Gilstrap LC 3rd, Strickland DM, Vance P. Uterine contraction pressures with oxytocin induction/augmentation. *Obstet Gynecol* 1986;68:305–9; Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, Brewster DS, Cunningham FG. High- versus low-dose oxytocin for labor stimulation. *Obstet Gynecol* 1992;80:111–6; Crane JM, Young DC. Meta-analysis of low-dose versus high-dose oxytocin for labour induction. *J SOGC* 1998;20:1215–23; Cumiskey KC, Darwood MY. Induction of labor with pulsatile oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1868–74; Blakemore KJ, Qin NG, Petrie RH, Paine LL. A prospective comparison of hourly and quarter-hourly oxytocin dose increase intervals for the induction of labor at term. *Obstet Gynecol* 1990;75:757–61; Mercer B, Pilgrim P, Sibai B. Labor induction with continuous low-dose oxytocin infusion: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1991;77:659–63; and Muller PR, Stubbs TM, Laurent SL. A prospective randomized clinical trial comparing two oxytocin induction protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:373–80; discussion 380–1.

is diluted 10 units in 1,000 mL of an isotonic solution for an oxytocin concentration of 10 mU/mL. Oxytocin should be administered by infusion using a pump that allows precise control of the flow rate and permits accurate minute-to-minute control. Bolus administration of oxytocin can be avoided by piggybacking the infusion into the main intravenous line near the venipuncture site.

A numeric value for the maximum dose of oxytocin has not been established. The FHR and uterine contractions should be monitored closely. Oxytocin should be administered by trained personnel who are familiar with its effects.

► **How should complications associated with oxytocin use be managed?**

If uterine tachysystole with Category III FHR tracings occur, prompt evaluation is required and intravenous infusion of oxytocin should be decreased or discontinued to correct the pattern (32). Additional measures may include turning the woman on her side and administering oxygen or more intravenous fluid. If uterine tachysystole persists, use of terbutaline or other tocolytics may be considered. Hypotension may occur following a rapid intravenous injection of oxytocin; therefore, it is imperative that a dilute oxytocin infusion be used even in the immediate puerperium.

► **Are there special considerations that apply for induction in a woman with ruptured membranes?**

The largest randomized study to date found that oxytocin induction reduced the time interval between premature rupture of membranes and delivery as well as the frequencies of chorioamnionitis, postpartum febrile morbidity, and neonatal antibiotic treatments, without increasing cesarean deliveries or neonatal infections (80). These data suggest that for women with premature rupture of membranes at term, labor should be induced at the time of presentation, generally with oxytocin infusion, to reduce the risk of chorioamnionitis. An adequate time for the latent phase of labor to progress should be allowed.

The same precautions should be exercised when prostaglandins are used for induction of labor with ruptured membranes as for intact membranes. Intravaginal PGE<sub>2</sub> for induction of labor in women with premature rupture of membranes appears to be safe and effective (81). In a randomized study of labor induction in women with premature rupture of membranes at term, only one dose of intravaginal misoprostol was necessary for successful labor induction in 86% of the patients (67). There is no evidence that use of either of these prostag-

landins increases the risk of infection in women with ruptured membranes (67, 81). There is insufficient evidence to guide the physician on use of mechanical dilators in women with ruptured membranes.

A meta-analysis that included 6,814 women with premature rupture of membranes at term compared induction of labor with prostaglandins or oxytocin to expectant management (82). A significant reduction in the risk of women developing chorioamnionitis or endometritis and a reduced number of neonates requiring admission to the neonatal intensive care unit was noted in the women who underwent induction of labor compared with expectant management (82).

▶ **What methods can be used for induction of labor with intrauterine fetal demise in the late second or third trimester?**

The method and timing of delivery after a fetal death depends on the gestational age at which the death occurred, on the maternal history of a previous uterine scar, and maternal preference. Although most patients will desire prompt delivery, the timing of delivery is not critical; coagulopathies are associated with prolonged fetal retention and are uncommon. In the second trimester, dilation and evacuation can be offered if an experienced health care provider is available, although patients should be counseled that dilation and evacuation may limit efficacy of autopsy for the detection of macroscopic fetal abnormalities.

Labor induction is appropriate at later gestational ages, if second-trimester dilation and evacuation is unavailable, or based on patient preference. Much of the data for management of fetal demise has been extrapolated from randomized trials of management of second trimester pregnancy termination. Available evidence from randomized trials supports the use of vaginal misoprostol as a medical treatment to terminate nonviable pregnancies before 24 weeks of gestation (83). Based on limited data, the use of misoprostol between 24 to 28 weeks of gestation also appears to be safe and effective (84, 85). Before 28 weeks of gestation, vaginal misoprostol appears to be the most efficient method of labor induction, regardless of cervical Bishop score (84, 86), although high-dose oxytocin infusion also is an acceptable choice (87, 88). Typical dosages for misoprostol use are 200–400 mcg vaginally every 4–12 hours. After 28 weeks of gestation, induction of labor should be managed according to usual obstetric protocols. Cesarean delivery for fetal demise should be reserved for unusual circumstances because it is associated with potential maternal morbidity without any fetal benefit.

Several studies have evaluated the use of misoprostol at a dosage of 400 mcg every 6 hours in women with a stillbirth up to 28 weeks of gestation and a prior uterine scar (85, 89). There does not appear to be an increase in complications in those women. Further research is required to assess effectiveness and safety, optimal route of administration, and dose.

In patients after 28 weeks of gestation, cervical ripening with a transcervical Foley catheter has been associated with uterine rupture rates comparable to spontaneous labor (90) and this may be a helpful adjunct in patients with an unfavorable cervical assessment. Therefore, in patients with a prior low transverse cesarean delivery, trial of labor remains a favorable option. There are limited data to guide clinical practice in a patient with a prior classical cesarean delivery, and the delivery plan should be individualized.

## Summary of Recommendations and Conclusions

*The following recommendations and conclusions are based on good and consistent scientific evidence (Level A):*

- ▶ Prostaglandin E analogues are effective for cervical ripening and inducing labor.
- ▶ Low- or high-dose oxytocin regimens are appropriate for women in whom induction of labor is indicated (Table 2).
- ▶ Before 28 weeks of gestation, vaginal misoprostol appears to be the most efficient method of labor induction regardless of Bishop score, although high-dose oxytocin infusion also is an acceptable choice.
- ▶ Approximately 25 mcg of misoprostol should be considered as the initial dose for cervical ripening and labor induction. The frequency of administration should not be more than every 3–6 hours.
- ▶ Intravaginal PGE<sub>1</sub> for induction of labor in women with premature rupture of membranes appears to be safe and effective.
- ▶ The use of misoprostol in women with prior cesarean delivery or major uterine surgery has been associated with an increase in uterine rupture and, therefore, should be avoided in the third trimester.
- ▶ The Foley catheter is a reasonable and effective alternative for cervical ripening and inducing labor.

## 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、PGF2α）、ジノプロストン（以下、PGE2））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。PGF2α、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は 8 件、PGF2α 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。PGF2α、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、PGF2α、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、PGF2α 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、PGF2α 投与の対象が健康成人、妊婦のいずれの場合においても、PGF2α 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 $\alpha$  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 $\alpha$ 、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 $\alpha$  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、 $\alpha$ -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して記載されているが、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 $\alpha$ 、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 ベッサリー（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 $\alpha$  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 $\alpha$ 、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 $\alpha$ 、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」(医療問題弁護士・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剤形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、PGF2a、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、PGF2a 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、PGF2a、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、PGF2a、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、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な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、患者がその必要性と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、PGF2α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。

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膈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性は低く、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、PGF2α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、PGF2α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、PGF2α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、0.1μg/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・用量のとおりに記載されているものはなく、2.5アンソナル (2000~5000μg) 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アンソナルを 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、PGF2α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。

#### 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プロスタグランジン F2α 注射液 「科研」1000	①小野薬品工 業株式会社 ②科研製薬株 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遅延の場合 ●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こと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"> <li>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。</li> <li>2) (省略)</li> <li>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。</li> <li>4) (省略)</li> </ol> <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こと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"> <li>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。</li> <li>2) (省略)</li> <li>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。</li> <li>4) (省略)</li> <li>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></li> </ol> <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"> <li>1. (省略)</li> <li>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"> <li>(1) (省略)</li> <li>(2) (省略)</li> </ol> </li> </ol>	<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"> <li>1. (省略)</li> <li>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"> <li>(1) (省略)</li> <li>(2) (省略)</li> <li>(3) 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。</li> </ol> </li> </ol>
<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こと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"> <li>1. 患者およ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。</li> <li>2. (省略)</li> <li>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)</li> <li>4. (省略)</li> </ol> <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こと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"> <li>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。</li> <li>2. (省略)</li> <li>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)</li> <li>4. (省略)</li> <li>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></li> </ol> <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>用法及び用量に関連する使用上の注意</p> <p>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。</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>

**警告**  
過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頭管裂傷、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。  
(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。特に子宮切開術既往歴のある患者で起りやすいので注意すること。  
(2) (省略)  
(3) (省略)

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

**警告**  
過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頭管裂傷、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。  
(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。特に子宮切開術既往歴のある患者で起りやすいので注意すること。  
(2) (省略)  
(3) (省略)

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

2. 重要な基本的注意

(省略)

2. 重要な基本的注意

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。

16



\*\*2010年6月改訂(第7版)  
\*2010年3月改訂

10-2231  
CF

日本標準商品分類番号 872414

日本薬局方  
オキシトシン注射液

ATONIN®-0注1単位  
ATONIN®-0注5単位

処方せん医薬品

ATONIN®-0 INJECTION 1u, 5u

	1単位	5単位
承認番号	21700AMZ00472	21700AMZ00473
薬価収載	1957年5月	
販売開始	1954年6月	
再評価結果	1993年3月	

貯 法：凍結を避け冷所保存  
有効期限：製造後36ヵ月

※ 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

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、頭管裂傷、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。  
\*\* 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、頭管裂傷等は経産婦、帝王切開あるいは子宮切開術既往歴のある患者で起りやすいので、注意すること。  
\*\* 2. 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。  
\*\* 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・用量〕及び〔用法・用量〕に関連する使用上の注意〕の項参照  
\*\* 4. プロスタグランジン製剤(PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>)との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。〔相互作用〕の項参照  
\*\* 5. 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。本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 既往にオキシトシン又は類似化合物に対して過敏症を起こした患者
- 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって  
(1) プロスタグランジン製剤(PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>)を投与中の患者〔相互作用〕の項参照  
(2) 児頭骨盤不均衡  
〔経産分娩が成立せず、胎児に障害を及ぼすおそれがある。〕  
(3) 全前置胎盤  
〔胎盤が胎児より先に娩出され、胎児への危険性がある。〕

【原則禁忌】(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって
- 前置胎盤  
〔出血及び胎盤の圧迫により、胎児に障害が起こることがある。〕
  - 常位胎盤早期剥離  
〔緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。〕
  - 過強陣痛、子宮切迫破裂又は胎児仮死の場合  
〔子宮破裂、胎児仮死、胎児死亡のおそれがある。〕

【組成・性状】

販売名	アトニン-O注1単位	アトニン-O注5単位
成分	日周オキシトシン	
含量	1管1mL中1オキシトシン単位	1管1mL中5オキシトシン単位
添加物	1管1mL中クロプロタノール5mg, pH調節剤	
剤形・性状	アンプル(無色澄明の水溶性注射液)	
pH	2.5-4.5	
浸透圧比	約0.1(生理食塩液に対する比)	

【効能・効果】

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

【用法・用量】

- 原則として点滴静注法によること。
- 分娩誘発、微弱陣痛  
点滴静注法  
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。
  - 弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、流産、人工妊娠中絶  
(1) 点滴静注法  
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、子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する。  
(2) 静注法(弛緩出血及び胎盤娩出前後の場合)  
5-10単位を静脈内に緩徐に注射する。  
(3) 筋注法  
5-10単位を筋肉内に緩徐に注射する。
  - 帝王切開術(胎児の娩出後)  
(1) 点滴静注法  
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、子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する。  
(2) 筋注法  
5-10単位を筋肉内に緩徐に注射する。  
(3) 子宮筋注法  
5-10単位を子宮筋層内へ直接投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 筋注法、静注法は調節性に欠けるので、弛緩出血に用いる場合か、又はやむを得ない場合にのみ使用を考慮すること。
- 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。  
(1) 本剤に対する子宮筋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があることなどを考慮し、できる限り少量(2ミリ単位/分以下)から投与を開始し、陣痛発来状況及び胎児心音を観察しながら適宜増減すること。過強陣痛等は、点滴開始初期に起こることが多いので、特に注意が必要である。  
(2) 点滴速度をあげる場合は、一度に1-2ミリ単位/分の範囲で、30分以上経過を観察しつつ徐々に行うこと。点滴速度を20ミリ単位/分以上あげても有効陣痛に至らないときは、それ以上あげても効果は期待できないので増量しないこと。  
\*\* (3) 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。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には、母体、胎児の全身状態及び子宮収縮の観察を十分に行い、慎重に投与すること)  
(1) 胎児仮死の疑いがある患者  
〔胎児仮死、胎児死亡のおそれがある。〕

脳下垂体後葉ホルモン

※処方せん医薬品<sup>®</sup>

日本薬局方 オキシトシン注射液  
オキシトシン注射液5単位[F]

OXYTOCIN injection

日本標準商品分類番号

872414

承認番号	21900AMX01370000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1996年8月

貯法	
冷所保存・凍凍結	
使用期限	3年(外箱に表示)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【警告】  
本剤を分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用すること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。  
1. 母体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ため、注意すること。  
2. 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。  
3. 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛によ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・用量)および《用法・用量》に関連する使用上の注意(薬効薬理)の項参照)  
4. プロスタグランジン製剤(PGF<sub>2α</sub>、PGE<sub>2</sub>)との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。(「3. 相互作用」の項参照)  
5. 患者に本剤を用いた分娩誘発、微弱陣痛の治療の必要性およ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。  
本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】  
1. 既往にオキシトシンまたは類似化合物に対して過敏症を起こした患者  
2. 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用することにあたって(1)プロスタグランジン製剤(PGF<sub>2α</sub>、PGE<sub>2</sub>)を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)  
(2)児頭骨盤不均衡(経産婦が成立せず、胎児に障害を及ぼすおそれがある。)  
(3)全前置胎盤(胎盤が胎児より先に娩出され、胎児への危険性がある。)

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】  
分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用することにあたって  
1. 前置胎盤(出血および胎盤の圧迫により、胎児に障害が起こることがある。)  
2. 常位胎盤早期剝離(緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。)  
3. 過強陣痛、子宮切迫破裂または胎児仮死の場合(子宮破裂、胎児仮死、胎児死亡のおそれがある。)

【組成・性状】

販売名	オキシトシン注射液5単位[F]
有効成分	日局 オキシトシン
含量	5単位
容量	1mL
添加物	クロロブタノール 5mg pH調整剤 適量
pH	2.5~4.5
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約0.1
色調・性状	無色澄明の水溶性注射液
剤形	注射液(アンプル)

【効能・効果】

子宮収縮の誘発、促進なら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)、産産、人工妊娠中絶

【用法・用量】

原則として点滴静注法によること。

- 分娩誘発、微弱陣痛  
点滴静注法  
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、陣痛発来状況およ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。
- 弛緩出血、胎盤娩出前後、子宮復古不全、産産、人工妊娠中絶  
(1)点滴静注法  
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、子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する。  
(2)静注法(弛緩出血および胎盤娩出前後の場合)  
5~10単位を静脈内に緩徐に注射する。  
(3)筋注法  
5~10単位を筋肉内に緩徐に注射する。
- 帝王切開術(胎児の娩出後)  
(1)点滴静注法  
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、子宮収縮状況等を観察しながら適宜増減する。  
(2)筋注法  
5~10単位を筋肉内に緩徐に注射する。  
(3)子宮筋注法  
5~10単位を子宮筋層内へ直接投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 筋注法、静注法は調節性に欠けるので、弛緩出血に用いる場合か、またはやむを得ない場合のみ使用を考慮すること。
- 分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用する場合、以下の点に留意すること。  
(1)本剤に対する子宮筋の感受性は個人差が大きく、少

- 妊娠中毒症、心・腎・血管障害のある患者  
[大量投与で血圧下降による臓器虚血を来すおそれがある。また、本剤は弱いアンプレシン様作用(血管収縮作用及び抗利尿作用)を有し、血圧上昇及び水貯留があらわれることがある。]
- 児頭骨盤不均衡の疑いのある患者、胎位胎勢異常による難産、軟産道強靭症の患者  
[経産婦が困難で過強陣痛が起こりやすい。]
- 帝王切開術及び広範囲子宮手術の既往のある患者、経産婦  
[このような患者では一般に子宮破裂が起こりやすい。]
- 高年初産婦  
[このような患者では一般に軟産道の伸展不良により分娩障害が起こりやすい。]
- 多胎妊娠  
[胎位胎勢異常があることがある。]

2. 重要な基本的注意

- オキシトシンに対する子宮筋の感受性が高い場合、過強陣痛、胎児仮死があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するか、又は減量すること。
- 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。
- 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、常位胎盤早期剝離、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。

3. 相互作用

【併用禁忌】(併用しないこと)

分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用することにあたって

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤(PGF <sub>2α</sub> 、PGE <sub>2</sub> ) プロスタグルタミン酸注射液 プロスタグルタミン酸等	同時併用により、過強陣痛を起こしやすいため、	本剤及びこれらの薬剤のいずれも子宮収縮作用が併用により増強される。

【併用注意】(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤(PGF <sub>2α</sub> 、PGE <sub>2</sub> )	本剤を併用して使用する場合は、過強陣痛を起こすおそれがあるため、十分な分娩監視を行い投与する。	本剤及びこれらの薬剤のいずれも子宮収縮作用が併用により増強される。
シクロホスファミド	本剤の作用が増強される可能性がある。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない(再審査対象外)。

- 重大な副作用(頻度不明)
  - ショック: ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、虚脱等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 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: 過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症、微弱陣痛、弛緩出血等があらわれることがある。
  - 胎児仮死: 胎児仮死を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。
- その他の副作用

	頻度不明
過敏症	過敏症状
新生児	新生児黄疸
循環器	不整脈、静脈内注射後一過性の血圧下降、血圧上昇等
消化器	悪心、嘔吐等
投与部位	疼痛、硬結
その他	水中毒症状

5. 過量投与

症状: オキシトシンの過量投与の症状は子宮筋の感受性が高い場合にあらわれやすい。  
子宮の過強収縮により過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、胎児仮死があらわれることがある。大量を点滴静注した場合には水中毒症により昏睡、痙攣を来すことがある。

処置: 子宮の過強収縮があらわれた場合は直ちに投与を中止する。過強陣痛が持続し、子宮破裂、胎児仮死の危険がある場合には、緊急帝王切開の適用も考慮する。  
水中毒症の場合: 投与を中止し、水分摂取の制限、利尿、高張液の投与、電解質バランスの補正を行う。  
痙攣の場合: 抗痙攣剤を投与する。

6. 適用上の注意

- 投与速度  
静脈内注射は血圧等に注意しながら徐々に行うこと(特に麻酔剤、昇圧剤等を併用する場合)。
- 筋肉内注射時  
筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。  
1) 筋肉内投与はやむを得ない場合のみ、必要最小限に行うこと。  
なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。  
2) 神経走行部位を避けること。  
3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。  
(3) その他  
本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

【薬効薬理】<sup>1)</sup>

子宮筋に作用して子宮の律動的な収縮を起こさせる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: オキシトシン

Oxytocin [JAN]

分子式: C<sub>64</sub>H<sub>104</sub>N<sub>16</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>

化学構造式: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub>  
分子量: 1007.19

性状: 白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。塩酸試液に溶ける。本品0.10gを新たに煮沸し冷却した水10mLに溶かした液のpHは4.0~6.0である。吸湿性である。

【包装】

アトニン-O注 1単位: 10管  
アトニン-O注 5単位: 10管、50管

【主要文献】

- 勝田 信夫: 現代の薬理学, P.257 (金原出版 1968)
- 平井 修他: 産婦人科の世界, 7: 868, 1955

\*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社 くすり相談室  
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目5番1号  
TEL 0120-848-339 03-5484-8339  
FAX 03-5484-8358

製造販売元

あすか製薬株式会社  
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社  
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

量でも過強陣痛になる症例があることなどを考慮し、できる限り少量(2ミリ単位/分以下)から投与を開始し、陣痛発来状況および胎児心音を観察しながら適宜増減すること。過強陣痛等は、点滴開始初期に起こることが多いので、特に注意が必要である。

(2) 点滴速度をあげる場合は、一度に1~2ミリ単位/分の範囲で、30分以上経過を観察しつつ徐々に行うこと。  
点滴速度を20ミリ単位/分にあげても有効陣痛に至らないときは、それ以上あげても効果は期待できないので増量しないこと。

※※ (3) 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。

**【使用上の注意】**

1. 慎重投与(次の患者には、母体、胎児の全身状態および子宮収縮の観察を十分に行い、慎重に投与すること)

- (1) 胎児仮死の疑いがある患者【胎児仮死、胎児死亡のおそれがある。】
- (2) 妊娠中毒症、心・腎・血管障害のある患者【大量投与で血圧下降による脳器虚血をきたすおそれがある。また、本剤は弱いトクソレン作用(血管収縮作用および抗利尿作用)を有し、血圧上昇および水貯留があらわれることがある。】
- (3) 児頭骨盤不均衡の疑いのある患者、胎位胎勢異常による難産、軟産道強硬症の患者【経産分娩が困難で過強陣痛が起こりやすい。】
- (4) 帝王切開術および広範囲子宮手術の既往のある患者、経産婦【このような患者では一般に子宮破裂が起こりやすい。】
- (5) 高年初産婦【このような患者では一般に軟産道の伸展不良により分娩障害が起こりやすい。】
- (6) 多胎妊娠【胎位胎勢異常のことがある。】

2. 重要な基本的注意

- (1) オキシトシンに対する子宮筋の感受性が高い場合、過強陣痛、胎児仮死があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するか、または減量すること。
- (2) 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。

※※ (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。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌(併用しないこと)  
分娩誘発、微弱陣痛の治療の目的で使用するにあたって

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤(PGF <sub>2α</sub> 、PGE <sub>2</sub> )	同時併用により、過強陣痛を起こしやすい。	本剤およびこれらの薬剤の併用により子宮収縮作用が増強される。
プロスタルモン・F注射液1000		
プロスタルモン・F注射液2000		
プロスタグランジンE <sub>2</sub> 錠0.5mg等		

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロスタグランジン製剤(PGF <sub>2α</sub> 、PGE <sub>2</sub> )	両剤を前後して使用する場合は、過強陣痛を起こすおそれがあるので十分な分娩監視を行い投与する。	本剤およびこれらの薬剤の併用により子宮収縮作用が増強される。
シクロホスファミド	本剤の作用が増強されることがある。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック: ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、虚脱等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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: 過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、羊水塞栓症、微弱陣痛、弛緩出血等があらわれることがある。
- 3) 胎児仮死: 胎児仮死を起こすことがあるので、観察を十分に行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症	過敏症状
新生児	新生児黄疸
循環器	不整脈、静脈内注射後一過性の血圧下降、血圧上昇等
消化器	悪心、嘔吐等
投与部位	疼痛、硬結
その他	水中毒症状

5. 過量投与

症 状: オキシトシンの過量投与の症状は子宮筋の感受性が高い場合にあらわれやすい。  
子宮の過強収縮により過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、胎児仮死があらわれることがある。大量を点滴静注した場合には水中毒により昏睡、けいれんをきたすことがある。

処 置: 子宮の過強収縮があらわれた場合は直ちに投与を中止する。過強陣痛が持続し、子宮破裂、胎児仮死の危険がある場合には、緊急帝王切開の適用も考慮する。

水中毒の場合: 投与を中止し、水分摂取の制限、利尿、高張液の投与、電解質バランスの補正を行う。

けいれんの場合: 抗けいれん剤を投与する。

6. 適用上の注意

- (1) 投与速度  
静脈内注射は血圧等に注意しながら徐々に行うこと(特に麻酔剤、昇圧剤等を併用する場合)。
- (2) 筋肉内注射時: 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
  - 1) 筋肉内投与はやむを得ない場合のみ、必要最小限に行うこと。  
同一部位への反復注射は行わないこと。
  - 2) 神経走行部位を避けること。
  - 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- (3) アンブルカット時: 本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

**【有効成分に関する理化学的知見】**

一般名: オキシトシン (Oxytocin)

構造式: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH2

分子式: C<sub>43</sub>H<sub>66</sub>N<sub>12</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>

分子量: 1007.19

性 状: 白色の粉末である。

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすい。塩酸試液に溶ける。本品0.10gを新たに煮沸し冷却した水10mLに溶かした液のpHは4.0~6.0である。吸湿性である。

**【取扱い上の注意】**

安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験(冷所、なりゆき温度、3年)の結果、外観および含量等は規格の範囲内であり、オキシトシン注射液5単位[F]は規定条件の市場流通下において3年間安定であることが確認された。\*

**【包装】**

5単位/1mL 10アンブル

**【主要文献】**

1) 富士製薬工業株式会社 社内資料(安定性試験)

**【文献請求先】**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課  
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地  
(TEL) 076-478-0032  
(FAX) 076-478-0336

\*\*2011年12月改訂(第12版)  
\*2010年6月改訂

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤

製薬、処方せん医薬品 **プロスタルモン®F注射液1000**

製薬、処方せん医薬品 **プロスタルモン®F注射液2000**

(PROSTARMON®F)

ジノプロスト注射液

貯法：遮光、室温保存  
使用期限：外箱に表示(3年)

	プロスタルモン®F 注射液 1000	プロスタルモン®F 注射液 2000
承認番号	14800AMZ00036	21300AMZ00520
薬価収載	1974年2月	2001年9月
販売開始	1974年3月	2001年11月
再審査結果	1988年3月 (プロスタルモン®F注射液 1000)	
効能追加	1981年12月 (プロスタルモン®F注射液 1000)	

**〔警告〕**

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ことにあたって

- 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。
- \* 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. 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。
- \* 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・用量〕、〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照
- 4. オキシトシン、ジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。〔相互作用〕の項参照
- \* 5. 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。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

**〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕**

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ことにあたって

- 1. 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位等の胎位異常のある患者〔正常な経産婦分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。〕
- 2. 全前置胎盤〔胎盤が胎児より先に娩出され、胎児への危険性が予想される。〕
- 3. 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕
- 4. オキシトシン、ジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)を投与中の患者〔相互作用〕の項参照
- 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕**

本剤を腸管蠕動亢進の目的で使用することにあたって

- 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2. 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕
- 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

**〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕**

本剤を治療的流産の目的で使用することにあたって

- 1. 前置胎盤、子宮外妊娠等で、操作により出血の危険性のある患者〔経産分娩ができず、大量出血のおそれがある。〕
- 2. 骨盤内感染による発熱のある患者〔炎症、感染を増悪させるおそれがある。〕
- 3. 気管支喘息又はその既往歴のある患者〔気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化又は誘発するおそれがある。〕
- 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)〕

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ことにあたって

- 1. 前置胎盤〔出血及び胎盤の圧迫により、胎児に障害を起こすおそれがある。〕
- 2. 常位胎盤早期剥離〔緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。〕
- 3. 胎児仮死のある患者〔子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。〕

**〔組成・性状〕**

販売名	プロスタルモン®F注射液 1000	プロスタルモン®F注射液 2000
成分	ジノプロスト	
含量	1,000µg	2,000µg
容量	1mL	2mL
添加物 (17µmol/L)	クエン酸ナトリウム水和物 0.3mg、酢酸ナトリウム 水和物 3.4mg、等張化剤、 pH調節剤	クエン酸ナトリウム水和物 0.6mg、酢酸ナトリウム 水和物 6.8mg、等張化剤、 pH調節剤
剤形	注射剤(アンプル)	
pH	7.0~9.5	
浸透圧比	0.9~1.1	
性状	無色澄明の液	

**〔効能・効果〕**

- 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遅延の場合
    - 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. 卵巣外投与  
治療的流産

製造販売元  
**富士製薬工業株式会社**  
富山県富山市水橋辻ケ堂1515番地

【用法・用量】

1. 注射投与

1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進には通常1~2mL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。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(0.05~0.15μg/kg/分)の割合で静注する。
- (3) 症状により適宜増減する。
2. 腸管蠕動亢進には  
(1) 通常1回ジノプロストとして1,000~2,000μg(本剤1~2mL)を輸液500mLに希釈し、1~2時間(10~20μg/分の投与速度)で1日2回静脈内に点滴注射する。
- (2) 本剤の投与は、手術侵襲の程度ならびに他の処置などを考慮して慎重に行うこと。
- (3) 3日間投与しても効果が認められないときは直ちに投与を中止し他の療法に切りかえる。
- (4) 症状、体重により適宜増減する。

II. 卵巣外投与

- 治療的用途には
1. 妊娠12週以降  
本剤1mLに生理食塩液を加え4mLに希釈し、この液を子宮壁と卵巣の間に数回に分けて注入投与する。

- (1) 薬液注入カテーテルの固定  
通常フォーリーカテーテルを用いる。カテーテルを子宮頸管を通じ挿入、カテーテルのバルーン部が子宮口を通過して、子宮下部まで到達した後、バルーン部に生理食塩液を充填、内子宮口を閉鎖し、カテーテルの脱出と膈への薬液漏出を防止する。次にカテーテルを大腿部内側へテープで固定する。
- (2) 薬液の注入  
1) 初回量  
希釈液(ジノプロスト250μg/mL)1mLを注入し、薬液がカテーテル内に残らないように引き続きカテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する(通例、16号カテーテルでは約3.5mL)。
- 2) 2回目以降  
本剤の2回目以降の注入投与は、原則として2時間ごとに希釈液3~4mL(750~1,000μg)を反覆投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合は、次の投与量を2mL(500μg)に減量または4時間後に投与する。
- 3) 本剤の投与は原則として2時間々隔で行うが、本剤による効果及びその他の反応を観察しながら適宜投与量及び投与間隔を1~4時間の間を調節する。
- 4) 本剤投与法においては薬剤注入の度に、カテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意すること。

2. 妊娠12週未満  
胎状奇胎、合併症で全身麻酔が困難な症例、頸管拡張の困難な症例又はその場合の除去術の前処置に使用する。その際本剤の注入は、硫酸アトロピン、鎮痛剤の投与後、前麻酔効果があらわれてから行うことが望ましい。
- (1) チューブの挿入  
通常F4~5号の合成樹脂製の細いチューブを用い、使用前にチューブ内腔に生理食塩液を満たしておく。チューブを鉗子ではさみ、外子宮口より子宮腔内にゆっくりと約7cm位まで挿入する。  
直視下で薬液の注入を行う以外は、チューブの排出をふせぐためチューブをとりかちむようにはガーゼを腔内にためる。注射器をチューブに接続し、また、チューブを大腿部内側にテープで固定する。

(2) 薬液の注入

- 1) 分割注入法  
妊娠12週以降の場合に準じ、本剤1mLに生理食塩液を加え4mLに希釈した液を用い分割注入する。  
●初回量は希釈液1mL(ジノプロスト250μg/mL)を注入し、また薬液がチューブ内に残らないように引き続きチューブ内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する。
- 2回目以降の注入は、原則として2時間ごとに希釈液3~4mL(750~1,000μg)を反覆投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次の投与量を2mL(500μg)に減量または投与時間々隔をおくらせる。
- 本剤の投与は原則として総投与量3,000μgとし、また1時間々隔で行うが、本剤による効果及びその他の反応を観察しながら適宜に投与量及び投与時間々隔を調節する。
- 本剤投与法においては薬剤注入の度にチューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意すること。
- 2) 一回注入法  
●通常ジノプロスト1,000μg/1mL含有注射剤を希釈しないで、一回に2,000~3,000μg(2~3mL)をゆっくり注入する。本剤による効果及びその反応を観察しながら適宜に投与量を増減する。
- 注入後チューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入する。チューブは薬液注入が終了すれば抜きとる。

\* 【用法・用量に関連する使用上の注意】  
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。

【使用上の注意】

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・分娩促進の場合  
(1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
1) 緑内障、眼圧亢進のある患者(動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。)<sup>1)</sup>  
2) 心疾患のある患者(血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。)  
3) 高血圧症のある患者(血圧上昇作用がある。)  
4) 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。)  
5) 多胎妊娠、経産婦の患者(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。)
- (2) 重要な基本的注意  
1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
2) 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。
- \* 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、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10分刻のモニタリングを行うなど、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。

(3) 相互作用

1) 併用禁忌(同時併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニン-O ジノプロストン(PGE) プロスタグランジンE2錠0.5mg	これらの薬剤と同時併用することにより過強陣痛を起しやすいため、十分な分娩監視を行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

2) 併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン	これらの薬剤と前後して使用する場合は、過強陣痛を起しやすいため、十分な分娩監視を行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。
ジノプロストン(PGE2)		

(4) 副作用

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった3,149例中370例(11.7%)に499件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。  
主なものは、母体側においては過強陣痛14件(0.4%)、顔面潮紅99件(3.1%)、嘔気・嘔吐145件(4.6%)、下痢11件(0.3%)、頭痛・頭重22件(0.7%)等であり、胎児側においては羊水混濁48件(1.5%)、切迫仮死徴候35件(1.1%)、徐脈42件(1.3%)、頻脈25件(0.8%)等であった。(承認時及び1980年8月までの副作用頻度報告結果)

- 1) 重大な副作用
- ① 心室細動、心停止、ショック  
心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明\*)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - ② 呼吸困難  
喘鳴、呼吸困難等(頻度不明\*)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。
  - ③ 過強陣痛  
過強陣痛(0.4%)があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたしたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
  - ④ 胎児仮死徴候  
胎児に仮死徴候(児切迫仮死徴候(1.1%)、徐脈(1.3%)、頻脈(0.8%)、羊水の混濁(1.5%))をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状が認められる場合には、急速分娩等の適切な処置を行うこと。
- 2) その他の副作用

	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
循環器	顔面潮紅	頻脈、血圧上昇	血圧下降、動悸
消化器	嘔気・嘔吐	下痢	
注射部 <sup>注)</sup>	血管痛、静脈炎、発赤		
その他	頭痛・頭重、発汗、悪寒、発熱、手指のしびれ		

\*: 頻度不明は自発報告による。  
注): 発現した場合には、投与部位をかえるなど処置を行うこと。

(5) 適用上の注意

- 1) 投与経路: 本剤は、用法・用量にしたがって、静脈内に点滴又は持続注入にのみ使用すること。

- 2) アンブルカット時: 本剤はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で拭拭しカットすることが望ましい。

(6) その他の注意

- 1) 適応外であるが、分娩後の弛緩出血の治療あるいは帝王切開時の出血防止の目的で本剤を子宮筋注した症例において、心停止、心室性頻拍、心室性期外収縮、肺水腫があらわれたとの報告がある。
- 2) 動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。<sup>2)</sup>
- 3) 動物実験(ラット)により催奇形作用が認められている。<sup>2)</sup>

2. 腸管蠕動亢進の場合

- (1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)  
1) 緑内障、眼圧亢進のある患者(動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。)<sup>1)</sup>  
2) 心疾患のある患者(血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。)  
3) 高血圧症のある患者(血圧上昇作用がある。)  
4) 幼児【使用経験が少なく安全性が確立していない。】

(2) 重要な基本的注意

心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) 副作用

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった10,481例中638例(6.1%)に951件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。  
主なものは心室細動24件(0.2%)、顔面潮紅36件(0.3%)、血圧上昇10件(0.1%)、血圧下降4件(0.04%)、悪心105件(1.0%)、嘔気・嘔吐156件(1.5%)、腹痛219件(2.1%)、腹部膨満感51件(0.5%)、下痢107件(1.0%)、頭痛7件(0.07%)、発汗22件(0.2%)、血管痛99件(0.9%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用

- ① 心室細動、心停止、ショック  
心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明\*)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② 呼吸困難  
喘鳴、呼吸困難等(頻度不明\*)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器	心悸亢進、顔面潮紅	血圧上昇、血圧下降、胸内苦悶、不整脈、頻脈
過敏症		発疹等
消化器	嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、腹部膨満感、腹部不快感	鼓腸
注射部 <sup>注)</sup>	血管痛、静脈炎、発赤	
その他	発汗	しびれ感、冷汗、口渇、頭痛、発熱

\*: 頻度不明は自発報告による。  
注): 発現した場合には、投与部位をかえるなど処置を行うこと。

(4) 高齢者への投与

一般に高齢者では、心機能等生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。(子宮収縮を起こす可能性がある。また、動物実験(ラット)で催奇形作用が報告されている。)<sup>2)</sup>

(6) 適用上の注意

- 1) 投与速度：本剤投与により副作用があらわれた場合には、速やかに投与速度を遅くするか、あるいは投与を中止すること。
- 2) アンブルカット時：本剤はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

(7) その他の注意

動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。<sup>2)</sup>

II. 卵膜外投与

治療的流産の場合

(1) 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 緑内障、眼圧亢進のある患者〔動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。<sup>1)</sup>〕
- 2) 心疾患のある患者〔血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。〕
- 3) 高血圧症のある患者〔血圧上昇作用がある。〕
- 4) 頸管炎又は膣炎のある患者〔炎症、感染を増悪させるおそれがある。〕
- 5) 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。〕
- 6) 多胎妊娠、経産婦の患者〔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。〕

(2) 重要な基本的注意

- 1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 本剤投与においてカテーテルの挿入後、カテーテルを通じて持続的な出血を見る場合は、胎盤付着部への穿刺による場合があるのでカテーテルを抜き去り投与を中止すること。
- 3) 妊娠12週未満での投与において、子宮内容物の完全な排出に至らない場合又は総投与量3,000 $\mu$ gを投与しても十分な効果が認められない場合は、直ちに器械的子宫内容物除去術に切り替えること。

(3) 相互作用

併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ゲメプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合は、異常収縮に注意し、薬剤を前後して慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似的作用を持つ薬剤を前後して使用するにより作用を増強する。

(4) 副作用

承認時の臨床試験及び市販後調査において副作用集計の対象となった509例中171例(33.6%)に295件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものは顔面潮紅44件(8.6%)、血圧上昇23件(4.5%)、動悸17件(3.3%)、嘔気・嘔吐115件(22.6%)、悪心9件(1.8%)、下痢15件(2.9%)、発熱17件(3.3%)、頭痛・頭重26件(5.1%)等であった。(承認時及び1981年3月までの副作用頻度報告結果)

1) 重大な副作用

①心室細動、心停止、ショック

心室細動、心停止、ショック(いずれも頻度不明\*)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②呼吸困難

喘鳴、呼吸困難等(頻度不明\*)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

2) その他の副作用

	10%以上	5~10%未満	5%未満
循環器		顔面潮紅	血圧上昇、血圧下降、動悸、胸内苦悶、四肢冷感
消化器	嘔気・嘔吐		下痢
皮膚			発疹
その他		頭痛・頭重	発熱、全身倦怠感、耳鳴

\*：頻度不明は自発報告による。

(5) 適用上の注意

アンブルカット時：本剤はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

(6) その他の注意

- 1) 動物実験(ラット)において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。<sup>2)</sup>
- 2) 動物実験(ラット)により催奇形作用が認められている。<sup>3)</sup>

【薬物動態】

(参考)動物における吸収・分布・代謝・排泄(ラット)

<sup>3</sup>H-PGF<sub>2 $\alpha$</sub> をラットに静脈内投与すると、<sup>3</sup>Hは血中から速やかに肝・腎等、各臓器に移行し、その後速やかに各組織から消失する。そして投与60分後に尿中へ投与量の47.0%、糞中へ15%、24時間後で尿中へ55.7%、糞中へ35.4%排泄される。<sup>9)</sup>

【臨床成績】

1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進

- (1) 分娩誘発を目的とする妊娠週数38週以上42週以内の妊婦を対象として比較臨床試験を行い、本剤の陣痛誘発効果、分娩促進効果が報告されている。<sup>4)</sup>
- (2) 比較臨床試験を含む臨床試験において陣痛誘発、陣痛促進の有効率は87.2%(265/304例)、分娩促進の有効率は69.4%(211/304例)である。<sup>9)</sup>

2. 腸管蠕動亢進

- (1) 開腹術を行った患者を対象として二重盲検比較試験を行い、本剤の術後腸管麻痺改善効果が報告されている。<sup>6)</sup>
- (2) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、腸管蠕動促進の有効率は77.2%(179/232例)である。<sup>7)</sup>

3. 治療的流産

母体保護法にもとづき人工妊娠中絶を行う妊娠12週以降177例、12週未満107例の妊婦を対象とした臨床試験において、本剤の流産効果の有効率はそれぞれ80.2%(142/177例)、99.1%(106/107例)である。<sup>8)</sup>

【薬効薬理】

1. 作用機序

PGF<sub>2 $\alpha$</sub> は生理的な子宮収縮作用を有し、妊娠各期において効果的な子宮収縮を起こすため、妊娠末期には点滴静注により陣痛誘発・分娩促進に、妊娠初期・中期には卵膜外注入により治療的流産に有用であることが認められている。また、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> は消化管の縦走筋・輪状筋に作用し、蠕動運動亢進作用をもたらすことが認められ、臨床的にも排ガス時間の短縮、術後腸管麻痺の改善に効果が認められている。

2. 薬理作用

(1) 子宮に対する作用

ラット抽出子宮平滑筋に対し0.6ng/mL以上の濃度で収縮作用を示す(*in vitro*)。<sup>1)</sup>

1) 分娩誘発作用

●妊娠21日目のラットに静脈内持続注入(5~10 $\mu$ g/kg/分)すると子宮の自動収縮を増強する。<sup>9)</sup>

●妊娠21日目のラットに静脈内持続注入(0.5~5.0 $\mu$ g/kg/分)すると第1児分娩までの時間は非投与群と比較して有意

に短縮する。<sup>9)</sup>

●妊娠末期の妊婦に静脈内持続注入(0.05~0.15 $\mu$ g/kg/分)すると内圧の低い不規則陣痛から次第に規則的陣痛に移行し、自然陣痛発来時の子宮収縮に類似している。<sup>10)</sup>

2) 流産誘発作用

妊娠中期のラットに羊膜外投与(0.25~1.0mg/kg)すると、子宮収縮作用を示し、流産が認められる。また血中プロゲステロン濃度は減少する。<sup>11)</sup>

(2) 消化管に対する作用

モルモット抽出胃・回腸・結腸平滑筋に対し1ng/mLの濃度で収縮作用を示す(*in vitro*)。<sup>12)</sup>

1) 腸管輸送能亢進作用

腸管運動麻痺ラットに静脈内持続注入(10~20 $\mu$ g/kg/分)したとき、腸管運動麻痺を緩解し、腸管輸送能の有意の亢進が認められる。<sup>12)</sup>

2) 胃腸管運動亢進作用

麻酔下の絶食犬の空腸、回腸、結腸のバルーンによる内圧測定及び筋電図所見では静脈内持続注入(5~10 $\mu$ g/kg/分)で内圧の上昇、蠕動運動の誘発が認められる。<sup>12)</sup>

3) 術後消化管運動亢進作用

筋電図所見によれば、消化管術後患者の胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸に運動抑制がみられるが、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> の静脈内持続注入(0.3~0.5 $\mu$ g/kg/分)により、消化管各部位に用量依存性の著明な運動亢進を認め、この作用は投与中止後5~10分で消失する。<sup>13)</sup>

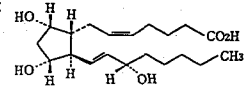
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジノプロスト(Dinoprost)

化学名：(5Z)-7-((1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-

[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]-cyclopentyl)hept-5-enoic acid

構造式：



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>

分子量：354.48

性状：本品は白色のろう状の塊又は粉末、若しくは無色〜淡黄色澄明の粘調性のある液で、においはない。本品はN,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

プロスタルモン・F注射液 1000 1mL:10管、50管

プロスタルモン・F注射液 2000 2mL:10管

【主要文献】

- 1) 川崎異義ほか：応用薬理，5：955,1971
- 2) 松岡康夫ほか：医薬品研究，2：403,1971
- 3) 西郷 勉ほか：医薬品研究，2：397,1971
- 4) 澤崎千秋ほか：産科と婦人科，39：595,1972
- 5) 小野薬品工業：(妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進)臨床成績集計(社内資料)
- 6) 草間 悟ほか：臨床評価，8：215,1980
- 7) 小野薬品工業：(腸管蠕動亢進)臨床成績集計(社内資料)
- 8) 小野薬品工業：(治療的流産)臨床成績集計(社内資料)
- 9) 松本公一郎ほか：応用薬理，5：941,1971
- 10) 坂元正一ほか：産科と婦人科，38：120,1971
- 11) 松本公一郎ほか：応用薬理，10：753,1975
- 12) 無量林勇ほか：現代医療，11：1651,1979
- 13) 福西茂二ほか：日本平滑筋学会雑誌，13：141,1977

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求下さい。

\*\*小野薬品工業株式会社 医薬情報部 くすり相談室  
〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号  
電話 0120-626-190

【製造販売】

**小野薬品工業株式会社**  
大阪府中央区久太郎町1丁目8番2号

貯法	遮光・室温保存
使用期限	外箱に表示 (3年)

プロスタグランジンF<sub>2α</sub>製剤

※劇薬・処方せん医薬品  
**プロスモン注1000μg**  
**プロスモン注2000μg**

ジノプロスト注射液  
PROSMON injection

日本標準品分類番号	872499
-----------	--------

	プロスモン注1000μg	プロスモン注2000μg
承認番号	21900AMX01714000	21900AMX01698000
薬価収載	2007年12月	2007年12月
販売開始	1984年6月	1992年7月

注) 注意一医師等の処方せんにより使用すること

【警告】  
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ことにあたっては、  
過強陣痛や強直性子宮収縮により、胎児仮死、子宮破裂、頭蓋骨骨折、羊水塞栓等が起こることがあり、母体あるいは胎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。  
1. 母体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、慎重に判断すること。特に子宮破裂、頭蓋骨骨折等は経産婦、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ため、注意すること。  
2. 分娩監視装置を用いて、胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視すること。  
3. 本剤の感受性は個人差が大きく、少量でも過強陣痛によ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・用量」)。  
4. オキシトシン、ジノプロストン (PGE<sub>2</sub>) との同時併用は行わないこと。また、前後して投与する場合も、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。(「相互作用」の項参照)  
5. 患者に本剤を用いた陣痛誘発、陣痛促進、分娩促進の必要性およ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。  
本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】  
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ことにあたっては、  
1. 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位等の胎位異常のある患者 [正常な経産婦分娩が進行せず、母体および胎児への障害を起こすおそれがある。]  
2. 全前置胎盤 [胎盤が胎児より先に娩出され、胎児への危険性が予想される。]  
3. 気管支喘息またはその既往歴のある患者 [気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化または誘発するおそれがある。]  
4. オキシトシン、ジノプロストン (PGE<sub>2</sub>) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)  
5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】  
本剤を胎動誘発の目的で使用することにあたっては、  
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2. 気管支喘息またはその既往歴のある患者 [気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化または誘発するおそれがある。]  
3. 妊婦または妊娠している可能性のある女性 (「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】  
本剤を治療的流産の目的で使用することにあたっては、  
1. 前置胎盤、子宮外妊娠等で、操作により出血の危険性のある患者 [経産婦分娩ができず、大量出血のおそれがある。]  
2. 骨盤内感染による発熱のある患者 [炎症、感染を増悪させるおそれがある。]  
3. 気管支喘息またはその既往歴のある患者 [気管支を収縮させ気道抵抗を増加し、喘息発作を悪化または誘発するおそれがある。]  
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】  
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ことにあたっては、  
1. 前置胎盤 [出血および胎盤の圧迫により、胎児に障害を起こすおそれがある。]  
2. 常位胎盤早期剥離 [緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。]  
3. 胎児仮死のある患者 [子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	プロスモン注1000μg	プロスモン注2000μg
有効成分	日局 ジノプロスト	
含量	1,000 μg	2,000 μg
容量	1 mL	2 mL
添加物	クエン酸ナトリウム水和物 33.3mg	66.6mg
	酢酸ナトリウム水和物 1.4mg	2.8mg
pH	6.5～8.5	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1	
色調・性状	無色澄明の水溶性注射液	
剤形	注射液 (アンプル)	

【効能・効果】  
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遅延の場合  
●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

【用法・用量】  
I. 注射投与  
1. 妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進には通常1～2mL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生理食塩液を加えて500mLに希釈し、通常ジノプロストとして0.1 μg/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0.1 μg/kg/分 (0.05 μg ~ 0.15 μg/kg/分) の割合で静注する。  
(3) 症状により適宜増減する。  
2. 腸管蠕動亢進には  
(1) 通常1回ジノプロストとして1,000～2,000 μg (本剤1～2mL) を輸液500mLに希釈し、1～2時間 (10～20 μg/分の投与速度) で1日2回静脈内に点滴注射する。  
(2) 本剤の投与は、手術侵襲の程度ならびに他の処置などを考慮して慎重に行うこと。  
(3) 3日間投与しても効果が認められないときは直ちに投与を中止し他の療法にきりかえる。  
(4) 症状、体重により適宜増減する。  
II. 卵膜外投与  
治療的流産には  
1. 妊娠12週以降  
本剤1mLに生理食塩液を加え4mLに希釈し、この液を子宮壁と卵膜の間に数回に分けて注入投与する。  
(1) 薬液注入カテーテルの固定  
通常フォーリーカテーテルを用いる。カテーテルを子宮頸管を通じ挿入、カテーテルのバルーン部が子宮口を通過して、子宮下部まで到達した後、バルーン部に生理食塩液を充填、内子宮口を閉鎖し、カテーテルの脱出と経への薬液漏出を防止する。次にカテーテルを大腿部内側テーブで固定する。  
(2) 薬液の注入  
1) 初回量  
希釈液 (ジノプロスト250 μg/mL) 1mLを注入し、薬液がカテーテル内に残らないように引き続きカテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する (通例、16号カテーテルでは約3.5mL)。  
2) 2回目以降  
本剤の2回目以降の注入投与は、原則として2時間ごとに希釈液3～4mL (750～1,000 μg) を反復投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次の投与量を2mL (500 μg) に減量または4時間後に投与する。  
3) 本剤の投与は原則として2時間間隔で行うが、本剤による効果およびその他の反応を観察しながら適宜投与量および投与間隔を1～4時間の間で調整する。  
4) 本剤投与においては薬剤注入の度に、カテーテルの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意すること。  
2. 妊娠12週未満  
胎位奇胎、合併症で全身麻酔が困難な症例、頸管拡張の困難な症例またはその場合の除去術の前処置に使用する。その際本剤の注入は、アトロピン硫酸塩水和物、鎮痛剤の投与後、前麻酔効果があらわれてから行うことが望ましい。  
(1) チューブの挿入  
通常F4～5号の合成樹脂製の細いチューブを用い、使用前にチューブ内腔に生理食塩液を満たしておく。チューブを鉗子ではさみ、外子宮口より子宮腔内にゆっくりと約7cmまで挿入する。直視下で薬液の注入を行う以外、チューブの排出をふせぐためチューブをとりかむようにガーゼを腔内につめる。注射器をチューブに接続し、また、チューブを大腿部内側にテーブで固定する。

(2) 薬液の注入  
1) 分割注入法  
妊娠12週以降の場合に準じ、本剤1mLに生理食塩液を加え4mLに希釈した液を用い分割注入する。  
●初回量は希釈液1mL (ジノプロスト250 μg/mL) を注入し、また薬液がチューブ内に残らないように引き続きチューブ内腔量を若干上回る生理食塩液を注入する。  
●2回目以降の注入は、原則として1時間ごとに希釈液3～4mL (750～1,000 μg) を反復投与するが、初回投与による子宮収縮、その他の反応が強すぎる場合には、次の投与量を2mL (500 μg) に減量または投与時間間隔をおくらせる。  
●本剤の投与は原則として総投与量3,000 μgとし、また1時間間隔で行うが、本剤による効果およびその他の反応を観察しながら適宜に投与量および投与時間間隔を調整する。  
●本剤投与においては薬剤注入の度にチューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入することに注意する。  
2) 一回注入法  
●通常ジノプロスト1,000 μg/1mL含有注射液を希釈しないで、一回に2,000～3,000 μg (2～3mL) をゆっくりに注入する。  
●本剤による効果およびその他の反応を観察しながら適宜に投与量を増減する。  
●注入後チューブの内腔量を若干上回る生理食塩液を引き続き注入する。チューブは薬液注入が終了すれば抜きとる。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】  
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。

【使用上の注意】  
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・分娩促進の場合  
(1) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)  
1) 緑内障、眼圧亢進のある患者 [動物実験 (ウサギ) で眼圧上昇が報告されている。]  
2) 心疾患のある患者 [血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。]  
3) 高血圧症のある患者 [血圧上昇作用がある。]  
4) 帝王切開また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。]  
5) 多胎妊娠、経産婦の患者 [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。]  
(2) 重要な基本的注意  
1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。  
2) 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。  
※※(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、子宮破裂、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。

### (3) 相互作用

#### 1) 併用禁忌 (同時併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニンロ ジノプロストン (PGE) プロスタグランジンE <sub>2</sub> 錠 0.5mg	これらの薬剤と同時併用することにより過強陣痛を起しやすいため、薬剤を併用することにより作用を増強する。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

#### 2) 併用注意 (前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン	これらの薬剤と前後して使用する場合は、過強陣痛を起しやすいため、十分な分娩監視を行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。
ジノプロストン (PGE <sub>2</sub> )		

#### (4) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### 1) 重大な副作用 (頻度不明)

①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

③過強陣痛：過強陣痛があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたしたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

④胎児仮死徴候：胎児に仮死徴候 (児切迫仮死徴候、徐脈、頻脈、羊水の混濁) をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量または投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状が認められる場合には、急速分娩等の適切な処置を行うこと。

##### 2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	顔面潮紅、頻脈、血圧上昇、血圧下降、動悸
消化器	嘔気、嘔吐、下痢
注射部 <sup>注)</sup>	血管痛、静脈炎、発赤
その他	頭痛、頭重、発汗、悪寒、発熱、手指のしびれ

注)発現した場合には、投与部位を変えたりなど処置を行うこと。

##### (5) 適用上の注意

1) 投与経路：本剤は、用法・用量にしたがって、静脈内に点滴または持続注入にのみ使用すること。

2) アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

##### (6) その他の注意

1) 適応外であるが、分娩後の弛緩性出血の治療あるいは帝王切開時の出血防止の目的で本剤を子宮筋注した症例において、心停止、心室性頻拍、心室性期外収縮、肺水腫があらわれたとの報告がある。

2) 動物実験 (ラット) において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。

3) 動物実験 (ラット) により催奇形作用が認められている。

## 2. 腸管蠕動亢進の場合

(1) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

1) 線内障、眼圧亢進のある患者 [動物実験 (ウサギ) で眼圧上昇が報告されている。]

2) 心疾患のある患者 [血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。]

3) 高血圧症のある患者 [血圧上昇作用がある。]

4) 幼児 [使用経験が少なく安全性が確立していない。]

(2) 重要な基本的注意

心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

##### (3) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### 1) 重大な副作用 (頻度不明)

①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

##### 2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	心悸亢進、顔面潮紅、血圧上昇、血圧下降、胸内苦悶、不整脈、頻脈
過敏症	発疹等
消化器	嘔気、嘔吐、腹痛、下痢、腹部膨満感、腹部不快感、鼓腸
注射部 <sup>注)</sup>	血管痛、静脈炎、発赤
その他	発汗、しびれ感、冷汗、口渇、頭痛、発熱

注)発現した場合には、投与部位を変えたりなど処置を行うこと。

##### (4) 高齢者への投与

一般に高齢者では、心機能等生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。

##### (5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[子宮収縮を促す可能性がある。また、動物実験 (ラット) で催奇形作用が報告されている。]

##### (6) 適用上の注意

1) 投与速度：本剤投与により副作用があらわれた場合には、速やかに投与速度を遅くするか、あるいは投与を中止すること。

2) アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

##### (7) その他の注意

動物実験 (ラット) において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。

## II. 卵巣外投与

### 治療的流産の場合

(1) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

1) 線内障、眼圧亢進のある患者 [動物実験 (ウサギ) で眼圧上昇が報告されている。]

2) 心疾患のある患者 [血管収縮作用により心機能を悪化させるおそれがある。]

3) 高血圧症のある患者 [血圧上昇作用がある。]

4) 頸管炎または膣炎のある患者 [炎症、感染を悪化させるおそれがある。]

5) 帝王切開また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。]

6) 多胎妊娠、経産婦の患者 [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。]

##### (2) 重要な基本的注意

1) 心室細動、心停止、ショック、気管支収縮があらわれることがあるので、投与中は循環・呼吸器に対する観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 本投与法においてカテーテル挿入後、カテーテルを通じて持続的な出血をみる場合は、胎盤付着部への穿刺による場合があるのでカテーテルを抜き去り投与を中止すること。

3) 妊娠12週未満での投与において、子宮内容物の完全な排出に至らない場合または総投与量3,000 µgを投与しても十分な効果が認められない場合は、直ちに器械的子宮内容物除去術に切り替えること。

##### (3) 相互作用

併用注意 (前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合は、異常収縮を起しやすいため、観察を十分に行い慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

##### (4) 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

##### 1) 重大な副作用 (頻度不明)

①心室細動、心停止、ショック：心室細動、心停止、ショックがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

②呼吸困難：喘鳴、呼吸困難等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止すること。

##### 2) その他の副作用

	頻度不明
循環器	顔面潮紅、血圧上昇、血圧下降、動悸、胸内苦悶、四肢冷感
消化器	嘔気、嘔吐、下痢
皮膚	発疹
その他	頭痛、頭重、発熱、全身けん怠感、耳鳴

##### (5) 適用上の注意

アンブルカット時：本品はワンポイントカットアンブルであるが、アンブルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

##### (6) その他の注意

1) 動物実験 (ラット) において、大量投与により心筋障害が生じたとの報告がある。

2) 動物実験 (ラット) により催奇形作用が認められている。

### 【薬物動態】

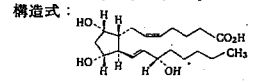
女性に9β-<sup>3</sup>H-PGF<sub>2α</sub>を静脈内投与し、5hr後に85~95%の<sup>3</sup>Hを尿中に回収した。尿中にはβ酸化、ω酸化15位アルコールの脱水素、二重結合の還元された炭素数16の代謝物、5α、7α-Dihydroxy-11-keto-16-carboxy-tetraprostanic acidを確認した。<sup>1)</sup>

### 【薬効薬理】

1. 消化管に広く存在し消化管運動を調節する。
2. 消化管縦走筋・輪状筋に作用し蠕動運動亢進作用をもたらし<sup>2)</sup>
3. 排ガス時間の短縮、術後腸管麻痺を改善する。<sup>3)</sup>
4. 自然分娩発来機序と密接な関連を有し、分娩の進行に重要な役割をもっている。<sup>4), 5)</sup>
5. 生理的な子宮収縮作用と収縮動態を示す。<sup>6), 7)</sup>
6. 分娩時後の弛緩性出血が少なく、分娩第Ⅲ期時間の短縮、出血量の減少効果がある。<sup>8)</sup>

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジノプロスト (Dinoprost)  
化学名：(5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-Dihydroxy-2-[(1E,3S)-3-hydroxyoct-1-en-1-yl]cyclopentyl]hept-5-enoic acid



分子式：C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub>  
分子量：354.48  
性状：白色のろう状の塊または粉末、若しくは無色〜淡黄色澄明の粘稠性のある液で、においはない。N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)またはジエチルエーテルに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

### 【取扱い上の注意】

#### 安定性試験

最終包装製品を用いた長期保存試験 (室温、相対湿度50~65%、遮光、3年) の結果、外観および含量等は規格の範囲内であり、プロスモン注1000 µgおよびプロスモン注2000 µgは通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。<sup>9)</sup>

### 【包装】

プロスモン注1000 µg 1,000 µg/1 mL 10アンブル  
プロスモン注2000 µg 2,000 µg/2 mL 10アンブル

### 【主要文献】

- 1) E. Grastrom, B. Samuelsson: J. Am. Chem. Soc., 91, 3398, 1969
- 2) 福西茂二ほか：日本平滑筋学会誌, 13: 141, 1977
- 3) 川口富可ほか：日本平滑筋学会誌, 21: 419, 1985
- 4) 産婦人科PG研究会：産と婦, 42: 896, 1975
- 5) 野嶽幸正ほか：産と婦, 42: 896, 1975
- 6) Karim, S.M.M., et al.: J. Obst. Gyn. Brit. Cwth., 76: 769, 1969
- 7) 坂元正一ほか：Acta. obst. et Gyn. Jap., 18, 87, 1971
- 8) 坂元正一ほか：産婦人科の世界, 33: 437, 1981
- 9) 富士製薬工業株式会社 社内資料 (安定性試験)

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。  
富士製薬工業株式会社 富山工場 学術情報課  
〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地  
(TEL) 076-478-0032  
(FAX) 076-478-0336

陣痛誘発・促進剤

プロスタグランジンE<sub>2</sub>錠0.5mg「科研」

PROSTAGLANDIN E<sub>2</sub>  
ジノプロストン錠

承認番号	21900AMX01175000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1984年3月
再審査結果	1991年12月

※※2010年6月改訂(第9版)  
2009年6月改訂(指定医薬品廃止に伴う改訂)

規制区分	劇薬 処方せん医薬品(注意一医師等の処方せんににより使用する)
貯法	室温保存、気密容器
使用期限	
外箱に表示	

【警告】

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。

- 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。
- 本剤は点滴注射剤に比べ調節性に欠けるので、分娩監視装置を用いて胎児の心音、子宮収縮の状態を十分に監視出来る状態で使用すること。
- オキシトシン、ジノプロスト(PGF<sub>2α</sub>)との同時併用は行わないこと。また、前後して使用する場合は、過強陣痛を起こすおそれがあるので、十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。〔相互作用〕の項参照
- 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。

本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 骨盤狭窄、児頭骨盤不均衡、骨盤位等の胎位異常のある患者  
[正常な経膈分娩が進行せず、母体及び胎児への障害を起こすおそれがある。]
- 前置胎盤  
[出血及び胎盤の圧迫により、胎児に障害を起こすおそれがある。]
- 常位胎盤早期剥離  
[緊急な胎児娩出が要求されるため、外科的処置の方が確実性が高い。]
- 胎児仮死のある患者  
[子宮収縮により胎児の症状を悪化させるおそれがある。]
- オキシトシン、ジノプロスト(PGF<sub>2α</sub>)を投与中の患者  
〔相互作用〕の項参照

【組成・性状】

有効成分	1錠中にジノプロストン0.5mgを含有する。	
添加物	アモ粉、カルメロースカルシウム、結晶セルロース、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、ヒプロメロース、メチルヘスペリジン、黄色5号	
性状	淡黄白色のフィルムコーティング錠である。	
外形	サイズ	識別コード
表面	裏面	側面
直径 8.2mm	厚さ 4.7mm	重量 0.215g
KC 29		KC29

【効能・効果】

妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進

【用法・用量】

- 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。
- 体重、症状及び経過に応じ適宜増減する。
- 本剤の投与開始後、陣痛誘発、分娩進行効果を認めるとき、本剤の投与を中止する。
- 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。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 線内障、眼圧亢進のある患者  
[動物実験(ウサギ)で眼圧上昇が報告されている。]
  - 喘息又はその既往歴のある患者  
[気管支を収縮させるとの報告がある。]
  - 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。]
  - 多胎妊娠、経産婦の患者  
[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。]
- 重要な基本的注意
  - 本剤は点滴注射剤に比べ、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るときは中止し、過強投与にならないよう慎重に投与すること。
  - 本剤を投与する際には、Bishop score等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい。また、頸管熟化剤との同時投与は避けること。

※※(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、子宮弛緩、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リングを行うなど、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。

3. 相互作用

(1)併用禁忌(同時併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オキシトシン アトニンO ジノプロスト プロスタルモンF 注射液1000, 2000	これらの薬剤と同時に併用することにより過強陣痛を起こしやすい。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する。

(2)併用注意(前後して使用する場合は注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
陣痛誘発・促進剤 オキシトシン ジノプロスト	これらの薬剤と前後して使用する場合は、過強陣痛を起こしやすいので投与間隔を保ち十分な分娩監視を行い、慎重に投与すること。	本剤は子宮収縮作用を有するため、類似の作用を持つ薬剤を前後して使用することにより作用を増強する。

4. 副作用

総症例5,721例中、副作用が認められたのは144例(2.52%)。190件で、母体副作用は117件(2.05%)、胎児副作用は73件(1.28%)であった。その主なものは、母体副作用では嘔気・嘔吐51件(0.89%)、顔面潮紅19件(0.33%)、過強陣痛12件(0.21%)、下痢11件(0.19%)等が、胎児副作用では羊水混濁29件(0.51%)、胎児徐脈22件(0.38%)、胎児頻脈11件(0.19%)、胎児仮死10件(0.17%)等が認められている。(再審査結果時)

(1)重大な副作用

- 過強陣痛  
過強陣痛(0.1~5%未満)があらわれることがある。また、それに伴い子宮破裂、頸管裂傷をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 胎児仮死徴候  
胎児仮死徴候(0.1~5%未満)(仮死、徐脈、頻脈、羊水の混濁等)をきたすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。投与を中止してもこのような症状があらわれた場合には、急速分娩等の適切な処置を行うこと。

分類	頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
消化器	嘔気・嘔吐、下痢		
循環器	顔面潮紅	頻脈、血圧上昇	
精神神経系		頭痛、眩暈	
その他	胸部不快感	熱感、呼吸異常、発汗	

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠末期以外の妊婦には投与しないこと。  
[動物実験(マウス)により催奇形作用が認められている。]

6. 適用上の注意

- 投与方法  
本剤は経口剤のため調節性に欠けるので、医師の常時監視できる条件下で投与すること。
- 投与経路  
本剤は経口投与にのみ使用し、腔内に投与しないこと。
- 薬剤交付時  
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦膈洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

【薬物動態】<sup>1,2)</sup>

<参考>動物における吸収・分布・代謝・排泄  
H-プロスタグランジンE<sub>2</sub>をマウス及びラットに経口投与すると、主要臓器への分布はマウスでは投与後15~30分、ラットでは投与後30分で最高値を示し、投与後60分では最高値の1/10程度に減少した。投与24時間までの尿中及び糞中への排泄率は、マウスでは83%及び11%、ラットでは67%及び24%であった。妊娠ラットにおいても生殖器官への特異的な集積はなく、投与後30分でも胎児への分布は投与量の1%以下であった。また、イヌに本剤を経口投与すると、投与1時間後に最高血中濃度を示し、6時間後にはほぼ投与前の値に戻った。

【臨床成績】<sup>1-12)</sup>

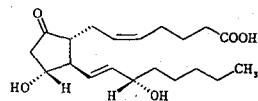
一般臨床試験(526例)及び二重盲検比較試験(100例)の概要は次のとおりである。  
1. 陣痛誘発  
陣痛のまったくみられない症例で、本剤により陣痛が発来したと認められたものは、初産婦で51.7% (90/174)、経産婦で62.9% (124/197)であった。  
二重盲検比較試験での有効率は初産婦で41.7% (20/48)、経産婦で46.2% (24/52)であった。やや有効以上は初産婦で75.0% (36/48)、経産婦で82.7% (43/52)であった。  
2. 陣痛促進  
陣痛促進を目的とした症例において、本剤により内診所見が改善したと認められたものは、初産婦で84.6% (115/136)、経産婦で89.7% (104/116)であった。

【薬効薬理】

- 妊娠末期の子宮に対し収縮作用を有し、陣痛発来、分娩進行に重要な役割を果たす(ラット *in vitro*、マウス、ラット、ウサギ)<sup>11,12)</sup>(ヒト)<sup>12)</sup>。
- 分娩誘発に際し頸管軟化作用などの内診所見改善作用を有する(ヒト)<sup>12)</sup>。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: Dinoprostone (ジノプロストン)  
化学名: (Z)-7-[(1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-[(1E)-(3S)-3-hydroxy-1-octenyl]-5-oxocyclopentyl]-5-heptenoic acid  
分子式: C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>O<sub>5</sub>  
分子量: 352.47  
※※構造式:



性状: ジノプロストンは白色~淡黄色の結晶で、においはなく、強い苦味がある。メタノール、無水エタノール、酢酸エチル又はクロロホルムに溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

【包装】

(PTP)60錠

【主要文献及び文献請求先】

- <主要文献>  
1)丹治昭治 他: 薬理と治療, 9, 1431~1451(1981)  
2)本郷久弘 他: KPEの吸収、分布、代謝および排泄に関する試験(III)(科研製薬(株)社内資料)  
3)田中俊誠 他: 臨床婦人科産科, 34, 315~320(1980)  
4)経塚光夫 他: 産婦人科の世界, 32, 103~111(1980)  
5)中山陽比古 他: 産婦人科の世界, 31, 1379~1383(1979)  
6)浜田哲郎 他: 産婦人科の世界, 32, 615~618(1980)  
7)永井生司: 産婦人科の世界, 32, 609~614(1980)  
8)麻生武志 他: 産科と婦人科, 47, 1024~1029(1980)  
9)倉智敬一 他: 産婦人科治療, 41, 115~121(1980)  
10)林谷誠治 他: 産婦人科の雑誌, 28, 37~43(1980)  
11)坂元 力 他: 産婦人科の世界, 32, 1333~1338(1980)  
12)鈴木雅則 他: 産婦人科の世界, 33, 177~190(1981)  
13)廣井和子 他: 薬理と治療, 9, 1351~1356(1981)  
14)石崎 裕 他: 基礎と臨床, 15, 1272~1276(1981)

<文献請求先>  
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。  
科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室  
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8  
電話 0120-519874

製造販売元  
**科研製薬株式会社**  
東京都文京区本駒込2丁目28-8