周産期委員会

委 員 長　岡　村　　州　博
副委員長　岡　井　　　　崇

委　員　金山　尚裕，瓦林達比古，中林　正雄，平松　祐司

結果概要

1. 周産期登録を年次事業として継続した.
2. 「nonreassuring fetal status」にかわる代替用語として「胎児機能不全」を提案し総会にて承認された.
3. 胎児心拍数図の解読について検討を行った.
4. 「子宮収縮薬による陣痛誘発，陣痛促進に際しての留意点」を作成し，会員に周知した.
5. 硫酸マグネシウムの市販後調査を開始した.
6. 未承認薬について，調査に基づき厚生労働省へ要望書を提出した.
7. C 型肝炎母子感染対策に防止に関する厚生労働省「C 型肝炎ウイルスキャリア妊婦とその出生児の管理指導指針」について検討を行い，修正を行って，会員に周知した.
8. 妊産婦死亡を含めた重症管理妊婦の調査を施行し，1 例の妊産婦死亡に対して73人の重症管理妊婦が存在することを明らかとした.

周産期統計(2005年)

1. 調査対象と方法

対象は登録に参加した120施設(2004年は115施設)において，2005年に出産した妊娠22週以降の56,671である．調査項目は調査票の産科入力画面の記入項目である．調査個票はファイルメーカー Pro を用い，各施設で直接入力いただいた．さらに，妊婦氏名，ID，住所，電話番号等の個人情報は消去されるようにプログラムして回収した．未入力あるいは誤入力は専門委員によって精度チェックし修正したものをデータベースとした．本データベースは個人情報が削除された分娩個票が統計解析に寄与できる状態で保管されており，日本産科婦人科学会の会員であれば研究目的を明らかにし，周産期委員会委員長に申し込めばこのデータを使用できる．

調査結果は周産期委員会で回収，分析しその結果は平成19年 1 月26日開催の周産期委員会で承認された．

2. 登録施設

登録施設合計120施設，施設区分内訳は大学病院67，国立病院(機構)12，赤十字病院12，その他の病院29であった．

3. 周産期登録成績

1）主要全体統計(表 1)

出産数56,671，22週以降の死産数594，生産数56,077，早期新生児死亡数253であった．周産期死亡数は847であった．本統計の出産数は同期間における我が国全体の出産数1,062,530の5.3％であるが，本統計周産期死亡数は我が国全体同期間の周産期死亡数5,149の16.4％となる．このように死亡が集積する原因は例年同様，参加施設が周産期医療の 2 次・3 次センターであるためと考えられた．

2）母体搬送の集計

有効回答数(記載なし・無効入力を除く)56,670中，母体搬送は10,386件であり，うち緊急搬送は5,804(有効回答の10.2％)であった．

3）妊娠回数と分娩回数

妊娠回数に関する有効回答数56,519中，初妊は21,308(37.7％)，また，分娩回数に関する有効回答数56,655中，初産は30,275(53.4％)であった．

4）分娩時母体年齢

有効回答数56,660中，14歳以下：7 件，15～19歳：755件，20～24歳：5,174件，25～29歳：14,990件，30～34歳：22,004件，35～39歳：11,452件，40～44歳：2,179

表1 全体統計(2005年)

	全体	～499g	500～999g	1,000g以上	体重不明・記載無し	22～27週	28週以降	週数不明・記載無し
(a) 出産数*	56,671	328	1,198	55,144	1	1,208	55,423	40
(b) 生産数	56,077	175	1,052	54,849	1	985	55,054	38
(c) 死産数(22週以降)	594	153	146	295	0	223	369	2
(d) 死産率	10.5	466.5	121.9	5.3	0.0	184.6	6.7	50.0
(e) 早期新生児死亡数	253	30	65	158	0	85	168	0
(f) 早期新生児死亡率	4.5	171.4	61.8	2.9	0.0	86.3	3.1	0.0
(g) 周産期死亡数	847	183	211	453	0	308	537	2
(h) 周産期死亡比	15.1	1,045.7	200.6	8.3	0.0	312.7	9.8	52.6
(i) 周産期死亡率	14.9	557.9	176.1	8.2	0.0	255.0	9.7	50.0
(j) 後期新生児死亡数	60	10	11	39	0	20	40	0
(k) 新生児期以後死亡数	23	2	8	13	0	8	15	0
(l) 剖検数	116	13	23	80	0	32	84	0
(m) 剖検率(%)	12.5	6.7	10.0	15.8	0.0	9.8	14.2	0.0

死産率(d) = (c)/(a) ×1,000
早期新生児死亡室(f) = (e)/(b) ×1,000
周産期死亡数(g) = (c) + (e)
周産期死亡比(h) = (g)/(b) ×1,000
周産期死亡率(i) = (g)/(a) ×1,000
剖検率(m) = (l)/(g + j + k) ×100
*：明らかな誤入力および不良データを除いた採用データ数を出産数とし，他の統計値もこの母集団を基に算出した.

件，45～49歳：84件，50歳以上：15件であった.

5) 不妊治療

有効回答数56,669中，5,473(9.7%)が不妊治療による妊娠であった．排卵誘発が1,714, 体外受精2,686, AIH 980, その他585(重複回答あり)であった.

6) 分娩胎位

有効回答数56,671中，頭位51,780(91.4%)，骨盤位4,364(7.7%)，その他527(0.9%)であった.

7) 分娩方法

有効回答数56,671中，経腟分娩34,348, 吸引分娩2,823, 鉗子分娩637, 予定帝王切開9,164, 緊急帝王切開9,384であった.

8) 帝王切開率

全体の帝王切開率(予定＋緊急)は32.7%であった.

9) 分娩週数

有効回答数56,671中の分娩週数を図1にヒストグラムで示す.

10) 出産体重

有効回答数56,653中の出産体重別分娩数を図2に示す.

11) 性別

有効回答数56,671中，男：29,008, 女：27,558, 不詳105であった.

12) アプガールスコア1分値，5分値の分布

アプガールスコア1分値，5分値の分布を図3に示す．不詳または記載なしは1分値，5分値それぞれ3件，10件であった.

13) 分娩時出血量

有効回答数54,098中，分娩時出血量は0～499g：31,840，500～999g：15,058，1,000～1,499g：5,335，1,500～1,999g：2,067，2,000～2,499g：855，2,500～2,999g：324，3,000g以上：396であった．1,000g以上の出血は全体の16.1%，1,500g以上の出血は6.5%，2,000g以上は2.8%，3,000g以上は0.7%であった.

14) 誘発促進分娩の有無

有効回答数56,563中，誘発促進分娩は12,396件(21.9%)であった.

15) 分娩時CTG異常の有無と異常の種類

有効回答数56,667中，異常ありは11,694(20.6%)であった．CTG異常の種類は，早発一過性徐脈：1,838, 軽度変動一過性徐脈：5,202, 基線細変動の消失：459, 持続性頻脈：231, 遅発一過性徐脈：1,139, 高度変動一過性徐脈：2,687, 遷延性徐脈：1,085(重複あり)であった.

16) 母体疾患

有効回答数56,671中，母体疾患は14,501例(25.6%)に

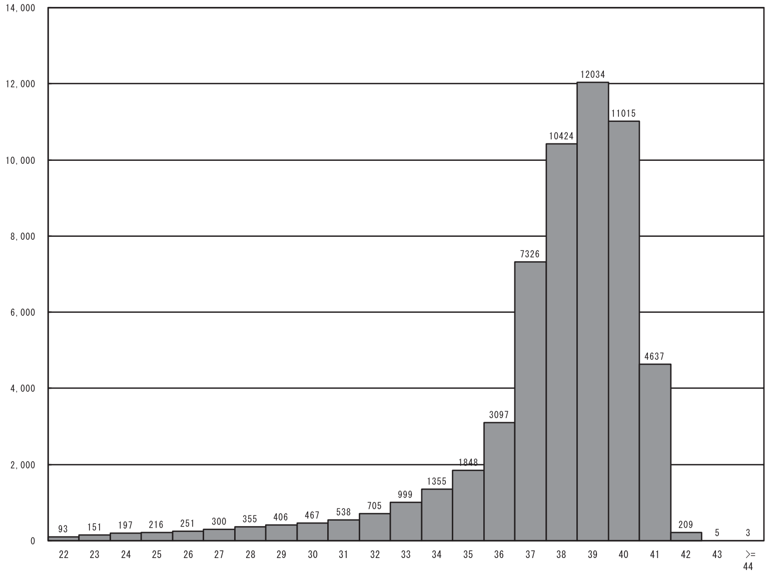


図 1　分娩週数の分布

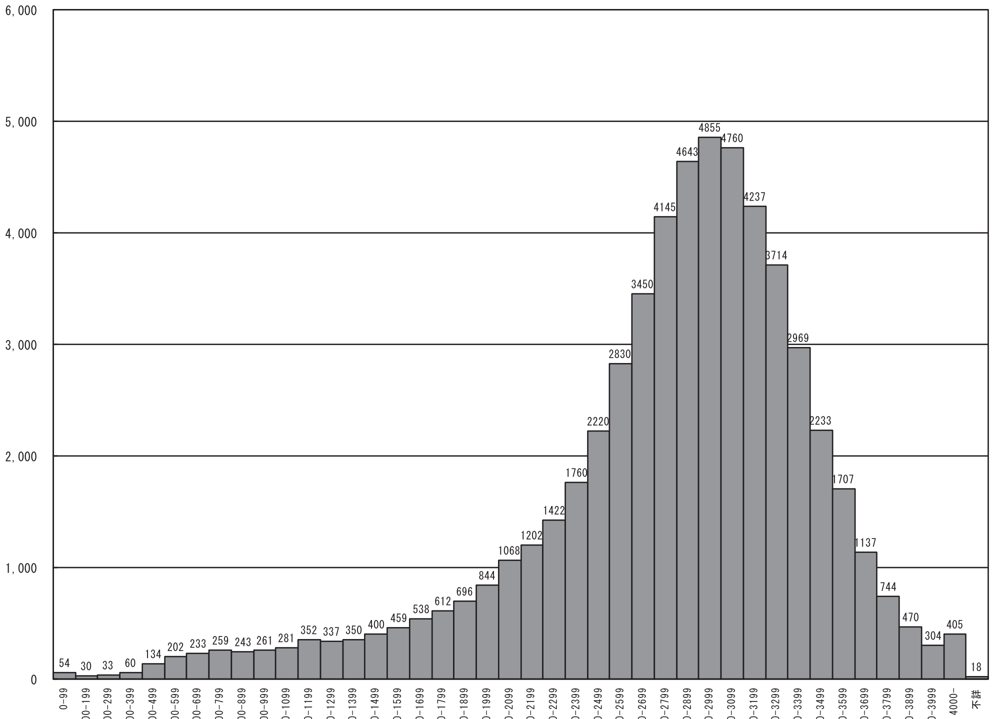


図 2　出産体重の分布

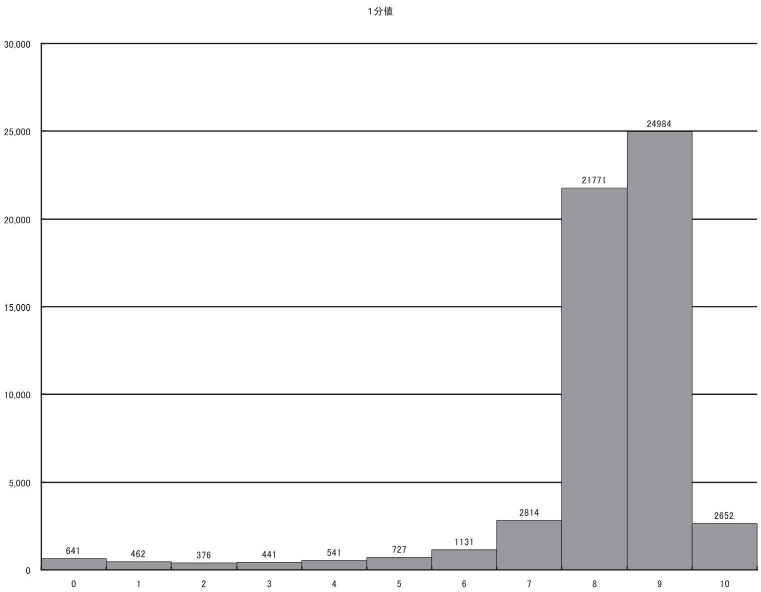


図 3　アプガースコア（1 分値）

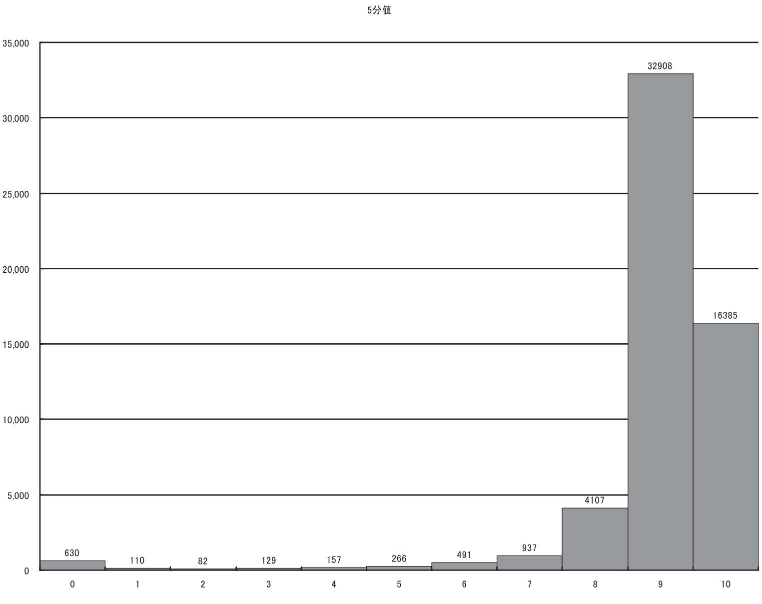


図 3　アプガースコア（5 分値）

合併した．その内訳（重複あり）を図 4 に示す．

17）妊娠合併症

有効回答数56,671中，妊娠合併症ありは32,596例（57.5%）であった．その内訳を図 5 に示す．

18）母体死亡

母体死亡は 6 例であった（出産数10万対10.6）．死亡原因は，急性心不全 2 例，羊水塞栓，リンパ腫，脳出血，自殺が各々 1 例であった．

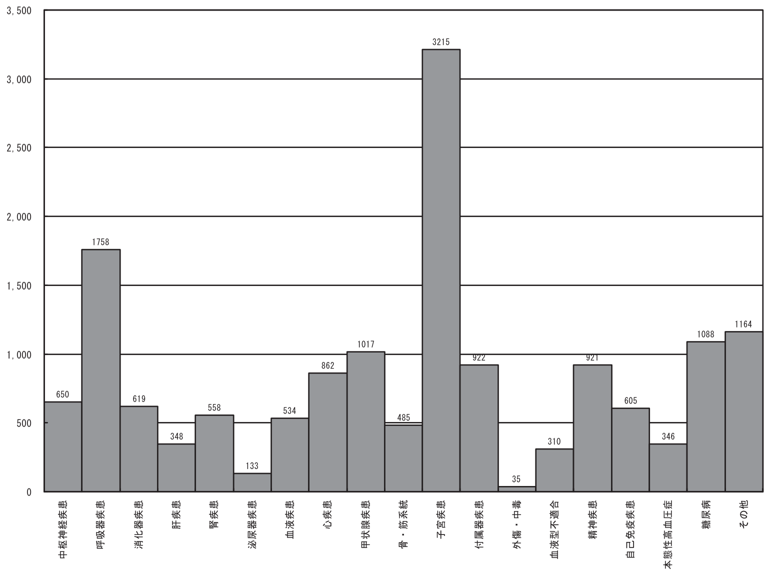


図4 母体疾患(重複あり)

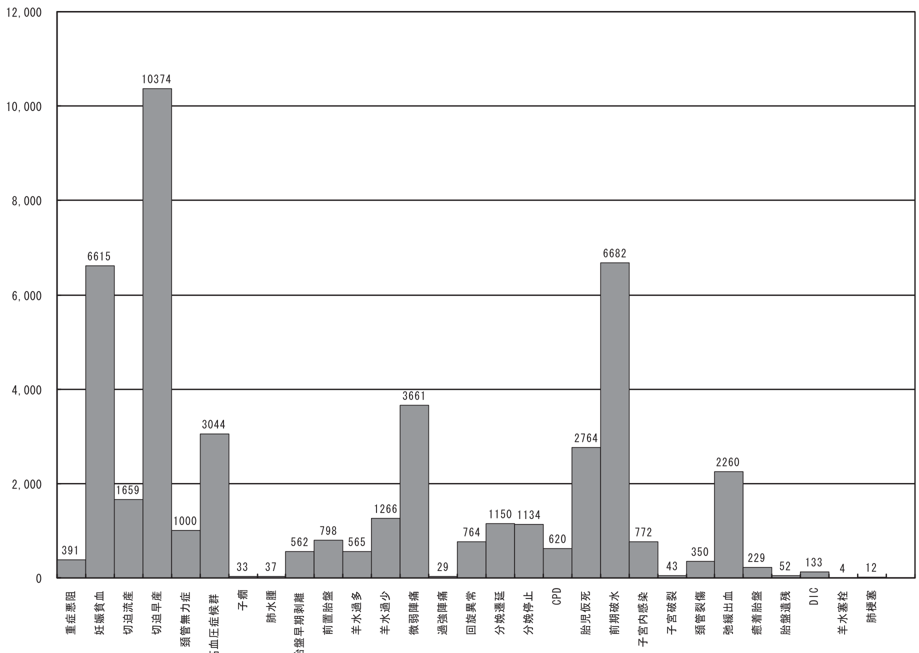


図5 妊娠合併症(重複あり)

19) 単胎・多胎

有効回答数56,671(出産児数)中,単胎51,528例,双胎4,907例(2,475組)[注1],3胎232例(78組)[注1],4胎4例(1組)であった.

表2 主要臨床死因別統計

主要臨床死因	死因別死亡数	%	死産数	早期新生児死亡数	後期新生児死亡数	新生児期以後死亡数	～499g	500～999g	1,000g以上	22～27週	28週以降	週数不明
(1) 妊娠高血圧症候群	6	0.6	5	1	0	0	2	1	3	2	4	0
(2) 母体疾患	3	0.3	3	0	0	0	1	0	2	1	2	0
(3) 前置胎盤	1	0.1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
(4) 常位胎盤早期剝離	87	9.4	81	5	1	0	2	9	76	12	75	0
(5) その他の胎盤異常	33	3.5	32	1	0	0	12	8	13	15	18	0
(6) 臍帯の異常	68	7.3	66	1	1	0	14	20	34	24	43	1
(7) 胎位・胎勢・回旋の異常	2	0.2	1	1	0	0	1	1	0	2	0	0
(8) 以上に含まれない新生児呼吸障害	36	3.9	1	32	3	0	6	14	16	21	15	0
(9) 以上に含まれない胎児・新生児低酸素症	15	1.6	7	7	1	0	4	3	8	7	8	0
(10) 以上に含まれない胎児・新生児損傷	9	1.0	1	3	5	0	5	2	2	7	2	0
(11) 以上に含まれない低出産体重	89	9.6	43	30	9	7	45	37	7	79	10	0
(12) 奇形	258	27.7	101	123	27	7	19	43	196	40	218	0
(13) 胎児・新生児の溶血性疾患	1	0.1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
(14) 周産期の感染	48	5.2	24	15	6	3	13	27	8	37	10	1
(15) 多胎妊娠・双胎間輸血症候群	56	6.0	47	7	1	1	27	17	12	22	34	0
(16) 非免疫性胎児水腫	40	4.3	27	11	2	0	3	5	32	12	28	0
(17) その他・不明	178	19.1	153	16	4	5	40	42	96	53	125	0
合計	930	100.0	594	253	60	23	195	230	505	336	592	2

4. 周産期死亡統計

1）主要臨床死因別統計

周産期死亡の主要臨床死因別統計は，妊娠高血圧症候群，母体疾患，前置胎盤，常位胎盤早期剝離，その他の胎盤異常，臍帯の異常，胎位・胎勢・回旋の異常，以上に含まれない新生児呼吸障害，以上に含まれない胎児・新生児低酸素症，以上に含まれない胎児・新生児損傷，以上に含まれない低出産体重，奇形，胎児・新生児の溶血性疾患，周産期の感染，多胎妊娠・双胎間輸血症候群，非免疫性胎児水腫，その他（不明を含む）の17死因とした．以上の主要死因別に死因別死亡数，全死亡数に対する割合，死産数，早期新生児死亡数，出生体重別死亡数（～499g，500～999g，1,000g以上），分娩週数別死亡数（22～27週，28週以降）を表2に示した．

2）登録施設別周産期統計

117登録施設ごとの出産数，死産数，生産数，早期新生児死亡数，死産率，早期新生児死亡率，周産期死亡数，周産期死亡比，周産期死亡率，剖検数，剖検率を表3に示した．

5. 周産期登録の現状

全出産登録方式によるデータベース集計を開始して5年目となる．登録出産数は本邦における全出産数の5%前後，周産期死亡数は本邦の全周産期死亡数の15～20%に相当し，登録患者が高次病院におけるハイリスク妊娠分娩例を多く包含している表れと考えられる．自動チェックプログラムによるデータチェックの導入により，不備データもかなり削減されている．

データの保存，管理に関しては，従来どおり日本産科婦人科学会がUMINを利用して一括登録，管理することで会員に有効利用，社会への還元を図る作業がすすめられており，本データベースは日本産科婦人科学会の会員であれば，周産期委員会委員長に学術目的に使用する旨申し出て許可を得ることにより使用することができる．2007年1月現在までに臨床研究への利用を目的とした蓄積データの利用申請が20施設から計30件寄せられ，許可が得られている．その調査・研究内容は多岐にわたり，日産婦学会のみならず他の学会や論文での引用を目にするようになってきた．今後も引き続き多方面からの解析研究やデータの引用を期待するとともに，発表・投稿業績を委員会に報告していただくことで本データベースの医学的・社会的意義を高めていただけるよう期待する．

全分娩登録の宿命として，分娩数あるいはハイリス

表3　施設別集計

	出産数*(a)	死産数(b)	生産数(c)	早期新生児死亡数(d)	死産率(e)	早期新生児死亡率(f)	周産期死亡数(g)	周産期死亡比(h)	周産期死亡率(i)	後期新生児死亡数(j)	新生児期以降死亡数(k)	剖検数(l)	剖検率(m)
愛知医科大学	261	6	255	2	23.0	7.8	8	31.4	30.7	0	0	0	0.0
秋田赤十字病院	966	6	960	0	6.2	0.0	6	6.3	6.2	0	0	0	0.0
秋田大学	243	7	236	3	28.8	12.7	10	42.4	41.2	1	0	0	0.0
旭川医科大学	317	5	312	0	15.8	0.0	5	16.0	15.8	1	0	4	66.7
足利赤十字病院	435	2	433	1	4.6	2.3	3	6.9	6.9	0	0	0	0.0
伊豆赤十字病院	265	0	265	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
岩手医科大学	438	10	428	8	22.8	18.7	18	42.1	41.1	1	0	0	0.0
NTT 東日本関東病院	663	1	662	0	1.5	0.0	1	1.5	1.5	0	0	0	0.0
愛媛県立中央病院	1,334	22	1,312	6	16.5	4.6	28	21.3	21.0	1	0	0	0.0
愛媛大学	314	3	311	1	9.6	3.2	4	12.9	12.7	0	0	0	0.0
大分県立病院	548	6	542	3	10.9	5.5	9	16.6	16.4	0	0	1	11.1
大分大学	145	3	142	0	20.7	0.0	3	21.1	20.7	1	0	0	0.0
大阪市立大学	554	4	550	1	7.2	1.8	5	9.1	9.0	1	0	0	0.0
岡山市立市民病院	112	0	112	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
岡山大学	228	2	226	1	8.8	4.4	3	13.3	13.2	0	0	0	0.0
沖縄県立中部病院	860	9	851	2	10.5	2.4	11	12.9	12.8	0	0	0	0.0
沖縄県立那覇中央病院	220	1	219	3	4.5	13.7	4	18.3	18.2	1	0	1	20.0
香川大学	351	4	347	1	11.4	2.9	5	14.4	14.2	0	0	2	40.0
鹿児島市立病院	892	11	881	4	12.3	4.5	15	17.0	16.8	5	6	11	42.3
神奈川県立こども医療センター	414	17	397	15	41.1	37.8	32	80.6	77.3	4	0	8	22.2
金沢医科大学	300	1	299	0	3.3	0.0	1	3.3	3.3	0	0	0	0.0
金沢赤十字病院	153	1	152	0	6.5	0.0	1	6.6	6.5	0	0	0	0.0
川崎医科大学	61	1	60	0	16.4	0.0	1	16.7	16.4	0	0	0	0.0
北里大学	1,197	36	1,161	7	30.1	6.0	43	37.0	35.9	0	0	0	0.0
北見赤十字病院	436	1	435	0	2.3	0.0	1	2.3	2.3	0	0	0	0.0
岐阜大学	108	1	107	0	9.3	0.0	1	9.3	9.3	1	0	0	0.0
九州大学	561	11	550	5	19.6	9.1	16	29.1	28.5	2	2	4	20.0
京都大学	331	5	326	2	15.1	6.1	7	21.5	21.1	0	0	3	42.9
京都第一赤十字病院	686	15	671	2	21.9	3.0	17	25.3	24.8	0	0	0	0.0
京都第二赤十字病院	532	4	528	0	7.5	0.0	4	7.6	7.5	0	0	2	50.0
京都府立医科大学	299	4	295	2	13.4	6.8	6	20.3	20.1	0	0	2	33.3
杏林大学	680	8	672	1	11.8	1.5	9	13.4	13.2	2	0	0	0.0
近畿大学	210	1	209	0	4.8	0.0	1	4.8	4.8	0	0	1	100.0
熊本市民病院	532	13	519	4	24.4	7.7	17	32.8	32.0	4	0	1	4.8
倉敷成人病センター	1,207	3	1,204	0	2.5	0.0	3	2.5	2.5	0	0	0	0.0
久留米大学	456	5	451	8	11.0	17.7	13	28.8	28.5	1	0	2	14.3
高知大学	100	0	100	1	0.0	10.0	1	10.0	10.0	0	0	0	0.0
神戸大学	306	4	302	3	13.1	9.9	7	23.2	22.9	0	0	2	28.6
国保旭中央病院	1,136	17	1,119	1	15.0	0.9	18	16.1	15.8	0	0	1	5.6
国立小倉病院	573	5	568	1	8.7	1.8	6	10.6	10.5	0	0	0	0.0
国立佐賀病院	361	2	359	1	5.5	2.8	3	8.4	8.3	0	2	0	0.0
国立循環器病センター	227	3	224	7	13.2	31.3	10	44.6	44.1	0	0	3	30.0
国立成育医療センター	1,505	13	1,492	7	8.6	4.7	20	13.4	13.3	7	6	2	6.1
国立精神神経センター国府台病院	22	0	22	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
国立善通寺病院	105	0	105	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
国立高崎病院	94	1	93	0	10.6	0.0	1	10.8	10.6	0	0	0	0.0
国立栃木病院	484	1	483	0	2.1	0.0	1	2.1	2.1	0	0	0	0.0
国立病院大分医療センター	105	0	105	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
国立病院東京災害医療センター	373	2	371	0	5.4	0.0	2	5.4	5.4	0	0	0	0.0
国立病院舞鶴医療センター	259	0	259	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
国立病院横浜医療センター	502	2	500	0	4.0	0.0	2	4.0	4.0	0	0	0	0.0
済生会兵庫県病院	530	1	529	4	1.9	7.6	5	9.5	9.4	0	0	0	0.0
佐賀大学	171	2	169	1	11.7	5.9	3	17.8	17.5	0	0	2	66.7
札幌医科大学	280	3	277	1	10.7	3.6	4	14.4	14.3	0	0	0	0.0
産業医科大学	189	4	185	0	21.2	0.0	4	21.6	21.2	0	0	0	0.0
滋賀医科大学	277	2	275	7	7.2	25.5	9	32.7	32.5	0	0	1	11.1
自治医科大学	1,091	6	1,085	8	5.5	7.4	14	12.9	12.8	2	0	0	0.0
島根大学	187	0	187	2	0.0	10.7	2	10.7	10.7	0	0	1	50.0
順天堂大学	725	12	713	10	16.6	14.0	22	30.9	30.3	0	0	3	13.6
順天堂大学浦安病院	707	13	694	4	18.4	5.8	17	24.5	24.0	0	0	1	5.9
昭和大学	922	10	912	0	10.8	0.0	10	11.0	10.8	0	0	0	0.0
信州大学	380	3	377	5	7.9	13.3	8	21.2	21.1	1	0	1	11.1

	出産数*(a)	死産数(b)	生産数(c)	早期新生児死亡数(d)	死産率(e)	早期新生児死亡率(f)	周産期死亡数(g)	周産期死亡比(h)	周産期死亡率(i)	後期新生児死亡数(j)	新生児期以降死亡数(k)	剖検数(l)	剖検率(m)
聖マリア病院	675	0	675	3	0.0	4.4	3	4.4	4.4	0	0	0	0.0
聖マリアンナ医科大学	706	7	699	3	9.9	4.3	10	14.3	14.2	0	1	0	0.0
高槻病院	1,438	5	1,433	1	3.5	0.7	6	4.2	4.2	2	0	0	0.0
千船病院	1,025	14	1,011	5	13.7	4.9	19	18.8	18.5	0	0	3	15.8
帝京大学	506	6	500	2	11.9	4.0	8	16.0	15.8	0	0	2	25.0
東海大学	408	5	403	1	12.3	2.5	6	14.9	14.7	2	0	0	0.0
東京医科歯科大学	142	1	141	0	7.0	0.0	1	7.1	7.0	0	0	1	100.0
東京医科大学八王子医療センター	548	4	544	2	7.3	3.7	6	11.0	10.9	0	0	2	33.3
東京慈恵会医科大学	597	5	592	1	8.4	1.7	6	10.1	10.1	0	0	0	0.0
東京慈恵会医科大学青戸病院	152	2	150	1	13.2	6.7	3	20.0	19.7	0	0	0	0.0
東京女子医科大学	583	2	581	2	3.4	3.4	4	6.9	6.9	1	0	2	40.0
東京大学	443	6	437	2	13.5	4.6	8	18.3	18.1	0	0	0	0.0
東邦大学医療センター大橋病院	203	0	203	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
獨協医科大学	933	5	928	8	5.4	8.6	13	14.0	13.9	2	0	6	40.0
鳥取県立中央病院	336	6	330	1	17.9	3.0	7	21.2	20.8	0	0	0	0.0
鳥取大学	231	8	223	0	34.6	0.0	8	35.9	34.6	0	0	2	25.0
砺波市立砺波総合病院	486	2	484	0	4.1	0.0	2	4.1	4.1	0	0	0	0.0
富山医科薬科大学	250	3	247	1	12.0	4.0	4	16.2	16.0	0	0	0	0.0
長崎市立市民病院	279	5	274	1	17.9	3.6	6	21.9	21.5	0	0	1	16.7
長崎大学	237	5	232	3	21.1	12.9	8	34.5	33.8	0	0	1	12.5
名古屋市立大学	384	7	377	2	18.2	5.3	9	23.9	23.4	1	0	0	0.0
名古屋大学	274	5	269	2	18.2	7.4	7	26.0	25.5	2	0	2	22.2
名古屋第二赤十字病院	732	6	726	2	8.2	2.8	8	11.0	10.9	0	0	1	12.5
奈良県立医科大学	527	5	522	3	9.5	5.7	8	15.3	15.2	0	0	0	0.0
新潟大学	394	4	390	7	10.2	17.9	11	28.2	27.9	0	0	2	18.2
日本医科大学	313	3	310	1	9.6	3.2	4	12.9	12.8	0	0	1	25.0
日本医科大学多摩永山病院	684	5	679	1	7.3	1.5	6	8.8	8.8	1	0	0	0.0
函館中央病院	675	4	671	3	5.9	4.5	7	10.4	10.4	0	0	0	0.0
浜松医科大学	355	2	353	0	5.6	0.0	2	5.7	5.6	0	0	0	0.0
姫路赤十字病院	491	2	489	1	4.1	2.0	3	6.1	6.1	1	0	0	0.0
兵庫医科大学	385	10	375	2	26.0	5.3	12	32.0	31.2	0	0	1	8.3
兵庫県立こども病院	413	14	399	9	33.9	22.6	23	57.6	55.7	1	2	2	7.7
弘前大学	250	1	249	1	4.0	4.0	2	8.0	8.0	1	0	0	0.0
広島市民病院	809	3	806	2	3.7	2.5	5	6.2	6.2	0	1	0	0.0
広島総合病院	600	3	597	0	5.0	0.0	3	5.0	5.0	0	0	1	33.3
広島大学	252	8	244	1	31.7	4.1	9	36.9	35.7	1	0	3	30.0
福井大学	61	0	61	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
福岡赤十字病院	525	3	522	0	5.7	0.0	3	5.7	5.7	0	0	0	0.0
福岡大学	408	7	401	8	17.2	20.0	15	37.4	36.8	2	0	2	11.8
福島県立医科大学	381	7	374	2	18.4	5.3	9	24.1	23.6	1	0	2	20.0
防衛医科大学	525	8	517	1	15.2	1.9	9	17.4	17.1	0	0	0	0.0
芳賀赤十字病院	109	0	109	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
母子総合保健センター愛育病院	1,639	4	1,635	1	2.4	0.6	5	3.1	3.1	0	0	0	0.0
北海道大学	322	6	316	1	18.6	3.2	7	22.2	21.7	1	0	1	12.5
宮崎県立日南病院	236	0	236	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
宮崎県立宮崎病院	341	2	339	1	5.9	2.9	3	8.8	8.8	0	0	0	0.0
宮崎大学	274	8	266	4	29.2	15.0	12	45.1	43.8	2	2	13	81.3
八尾市立病院	137	0	137	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
山形大学	153	3	150	0	19.6	0.0	3	20.0	19.6	0	0	3	100.0
山口赤十字病院	504	3	501	0	6.0	0.0	3	6.0	6.0	0	1	0	0.0
山口大学	326	3	323	2	9.2	6.2	5	15.5	15.3	0	0	0	0.0
山梨大学	315	1	314	0	3.2	0.0	1	3.2	3.2	0	0	1	100.0
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター	1,015	16	999	6	15.8	6.0	22	22.0	21.7	1	0	1	4.3
横浜南共済病院	850	0	850	2	0.0	2.4	2	2.4	2.4	0	0	0	0.0
淀川キリスト教病院	1,056	3	1,053	2	2.8	1.9	5	4.7	4.7	0	0	0	0.0
琉球大学	238	5	233	2	21.0	8.6	7	30.0	29.4	1	0	1	12.5
和歌山県立医科大学	376	6	370	2	16.0	5.4	8	21.6	21.3	1	0	0	0.0
和歌山労災病院	244	1	243	0	4.1	0.0	1	4.1	4.1	0	0	0	0.0
全施設	56,671	594	56,077	253	10.5	4.5	847	15.1	14.9	60	23	116	12.5

＊：明らかな誤入力および不良データを除いた採用データ数を出産数とし，他の統計値もこの母集団を基に算出した．

表4　分娩中の胎児警戒レベルと管理方針

Level	5	緊急帝王切開または吸引・鉗子による急速遂娩の実行
Level	4	緊急帝王切開または吸引・鉗子の準備（状況によっては実行） 産科的処置（体位変換，酸素投与，輸液，陣痛促進剤の中止，羊水注入）
Level	3	超音波断層法，腟鏡診，内診などによる原因究明・監視の強化 産科的処置（体位変換，酸素投与，輸液，陣痛促進剤の減速または中止，羊水注入など）
Level	2	注意深い観察，即応できる処置（体位変換など）
Level	1	経過観察

表5　一過性徐脈の細分類(軽度と高度について)

今回のアンケートにおいて，一過性徐脈の程度を軽度と高度の2段階に細分類した．
以下を高度の基準とし，それ以外を軽度とした．
- 変動一過性徐脈：最下点が70bpm未満で持続時間が30秒以上，または最下点が70bpm以上80bpm未満で持続時間が60秒以上
- 遅発一過性徐脈：基線から最下点までの心拍数低下が40bpm以上
- 遷延一過性徐脈：最下点が80bpm未満．

ク妊娠の集中する高次医療施設ほど，多忙ななかで入力数が増加するという側面を生じる．一方で，昨今の産婦人科医師の減少は実地診療面のみならず，本登録業務などの実務的なマンパワーにも影響してきている．本登録業務は各施設の自発的な参加意志によって継続されていること，医師不足のなかでデータ登録を遂行する甚大な労力，あるいは登録業務のさらなる拡充を鑑みれば，上述した会員のデータ使用に関する窓口を持たせる一方で，個々の登録参加施設に対して周産期専門施設として認証されるべく広報面あるいは資格面から何らかのメリットを設定する必要にせまられている．

注1）多胎データの一部にいずれかの児の妊娠初期胎児死亡，データ不詳などが混じているため，必ずしも胎児数×組数＝症例数となっていない．

今回の登録システムの設計と集計作業は下記のワーキンググループ委員が担当した．

周産期統計ワーキンググループ
委　　員：川俣　和弥，久保　隆彦，佐藤　昌司，住本　和博，竹田　善治，藤森　敬也，宮下　　進

胎児の総合評価に関する小委員会
委 員 長：岡井　　崇
委　　員：池田　智明，瓦林達比古，平松　祐司，上妻　志郎，千坂　　泰

1. 胎児心拍数図異常所見への対応

日本産科婦人科学会周産期委員会は，2003年，観測者による判読の誤差を減らすことを目的に「胎児心拍数図の用語及び定義の改定案」を提案した．一方，胎児心拍数図の診断対象としての“胎児ジストレス”は“胎児機能不全”と用語が変更され，また概念もnon-reassuring fetal statusに相当させ，従来より幅広く，“正常から逸脱した検査所見が認められる場合”，を指す用語に変更された．しかし，臨床現場での対応を考えると，“胎児機能不全”だけでは不充分であり，胎児状態の重症度に応じた細分類が必要と思われる．

以上を背景に，臨床現場で，胎児心拍数パターンが正常域を逸脱している場合にどのような方針で胎児管理を行っているかを調査し，現時点での実情を把握することを目的に以下のアンケート調査を行った．

対象：日産婦周産期登録施設

方法：胎児心拍数パターンに対して実際に各施設で行っている臨床行動を5パターン（level 1–5：表4）の中から選び記入していただいた．用紙を回収し解析を行った．なお，「胎児心拍数図の用語及び定義の改定案」には一過性徐脈の重症度に分類を設けていないが，今回のアンケートではより実践的な調査を目的としたの

表6

心拍数基線細変動　正常

心拍数基線＼一過性徐脈	一過性徐脈なし	早発一過性徐脈	変動一過性徐脈		遅発一過性徐脈		遷延一過性徐脈	
			軽度	重度	軽度	重度	軽度	重度
正常脈	1.02 ± 0.14	1.29 ± 0.50	1.99 ± 0.61	3.60 ± 0.78	3.52 ± 0.83	4.37 ± 0.67	3.60 ± 0.81	4.35 ± 0.67
頻脈	2.35 ± 0.77	2.3 ± 0.78	2.77 ± 0.69	3.89 ± 0.78	3.91 ± 0.84	4.59 ± 0.57	3.89 ± 0.78	4.57 ± 0.63
徐脈	2.97 ± 1.07	3.09 ± 1.11	3.35 ± 0.91	4.20 ± 0.80	4.26 ± 0.75	4.70 ± 0.50	4.25 ± 0.79	4.73 ± 0.53

心拍数基線細変動　異常（減少および消失＜5bpm）

心拍数基線＼一過性徐脈	一過性徐脈なし	早発一過性徐脈	変動一過性徐脈		遅発一過性徐脈		遷延一過性徐脈	
			軽度	重度	軽度	重度	軽度	重度
正常脈	3.18 ± 1.07	3.32 ± 0.95	3.80 ± 0.73	4.59 ± 0.65	4.57 ± 0.55	4.88 ± 0.31	4.54 ± 0.62	4.95 ± 0.25
頻脈	3.60 ± 0.96	3.62 ± 0.87	4.10 ± 0.63	4.73 ± 0.49	4.65 ± 0.51	4.91 ± 0.28	4.63 ± 0.54	4.92 ± 0.34
徐脈	3.97 ± 0.93	4.06 ± 0.88	4.39 ± 0.66	4.85 ± 0.38	4.86 ± 0.34	4.97 ± 0.14	4.85 ± 0.43	4.95 ± 0.25

細変動増加	3 ± 0.86
シヌソイダル	3.51 ± 1.05

で表5のように一過性徐脈の重症度を分類しアンケートを行った.

結果：

(1) 回収率：190施設中90施設から回答を得た. 回収率48.9%

(2) levelの集計：各胎児心拍数パターンに対するlevelの平均値±標準偏差を表6にまとめた.

(3) 2の結果を同心円グラフで表した. 同心円は各心拍数パターンのアンケート結果それぞれの分布を表し，level 1～5までを色分け（level 1：緑，level 2：黄緑，level 3：黄，level 4：橙，level 5：赤）した. 各の同心円グラフは中心の円から胎児心拍数基線が正常脈，頻脈，徐脈の順で表示した. 基線細変動増加とシヌソイダルパターンについては，その他の所見を正常として回答を頂いた.

考察：

1）基線細変動正常例

（ア）変動一過性徐脈の重度と遅発一過性徐脈軽度の結果はほぼ同じであった.

（イ）胎児心拍数基線が徐脈になるとlevelが一段階上がる傾向を示した.

（ウ）遅発一過性徐脈の対応は施設間によりばらつきが目立った.

2）基線細変動異常例

（ア）変動一過性徐脈の重度と遅発一過性徐脈の結果は基線細変動正常例とほぼ同じであった.

（イ）基線細変動異常例全体に基線細変動正常に比べlevelが上昇する傾向にあり，急速遂娩をおこなう場合が多い.

3）細変動増加とシヌソイダルパターンの結果

（ア）施設間のばらつきが多く，臨床背景により方針が異なることが考えられた.

今回の結果を参考にし，胎児機能不全に対する管理指針の策定をする必要がある.

2. ARTによる多胎妊娠の予後調査

対象と方法：

日産婦周産期登録データの2001年から2003年分を使用し，全登録症例データ170,375例のうち11,111例の多胎について解析を行った.

体外受精，排卵誘発，自然妊娠（AIHを含む）の各群に対し，母体年齢，在胎週数，出生体重，及び妊娠高血圧症候群，前置胎盤，癒着胎盤の発症率，胎盤早期剝離それぞれの発症率について比較検討した. なお，出生体重，在胎週数に関しては多胎の種類についても比較を行った.

結果：

1. 調査をした多胎の種類別症例数を（表7，図6）に示す.

ARTによる多胎は91.8%がDD双胎であり，自然妊娠の54.7%に比べ有意に高かった.

2. 不妊治療別比較（表8）

（ア）母体年齢：各群の母体年齢の平均値±標準偏差は体外受精群：33.7±3.9歳＞排卵誘発群：31.5±4.0歳＞自然妊娠群：30.2±4.7歳で，不妊治療の種類で有意な差を認めた．

（イ）在胎日数：体外受精群は排卵誘発群，自然妊娠群と比較し有意な妊娠期間の延長を認めた(p＜0.01)．

（ウ）出生体重：体外受精群：2,151.8±540.6g＞自然妊娠群：2,086.8±607.0g＞排卵誘発群：2,013.8±613.7gで各群間に有意差を認めた(p＜0.01)．

3. 双胎種類別比較(表9)

（ア）在胎日数：MD双胎では3群間に有意差を認めなかったが，DD双胎では，体外受精群：250±21.2日＞自然妊娠群：249.9±25.7日＞排卵誘発群247.6±25.7日で各群間に有意差を認めた(p＜0.01)．いずれの群でも平均在胎週数は35週を超えていた．

（イ）出生体重：MD双胎では3群間に有意差を認めなかったが，DD双胎では体外受精群は排卵誘発群及び自然妊娠群より出生体重が有意に重く(p＜0.01)，自然妊娠群は排卵誘発群より重い傾向はあったが有意差を認めなかった．

4. 不妊治療別の妊娠高血圧症候群，前置胎盤，癒着胎盤，胎盤早期剝離の発症率(表10)

妊娠高血圧症候群は体外受精群で自然妊娠群・排卵

表7　不妊治療と双胎の種類別症例数

	体外受精	排卵誘発	自然
DD	2,017	1,520	3,973
MD	67	78	2,649
MM	1	71	50
不明	92	7	586
合計	2,177	1,676	7,258

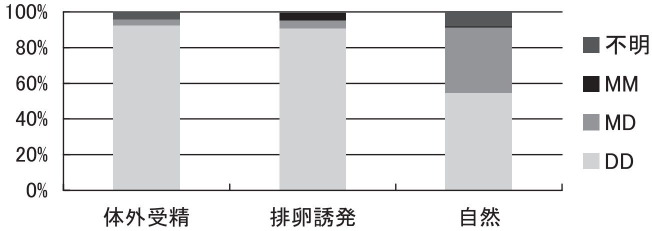


図6　不妊治療別双胎種類の割合

表8　不妊治療と母体年齢，在胎日数，出生体重

	母体年齢（歳）	在胎日数（日）	出生体重（g）
体外受精	33.7±3.9	249.9±22.5	2,151.8±540.6
排卵誘発	31.5±4.0	246.2±25.3	2,013.8±613.7
自然	30.2±4.7	247.3±23.7	2,086.8±607.0

平均 ± 標準偏差

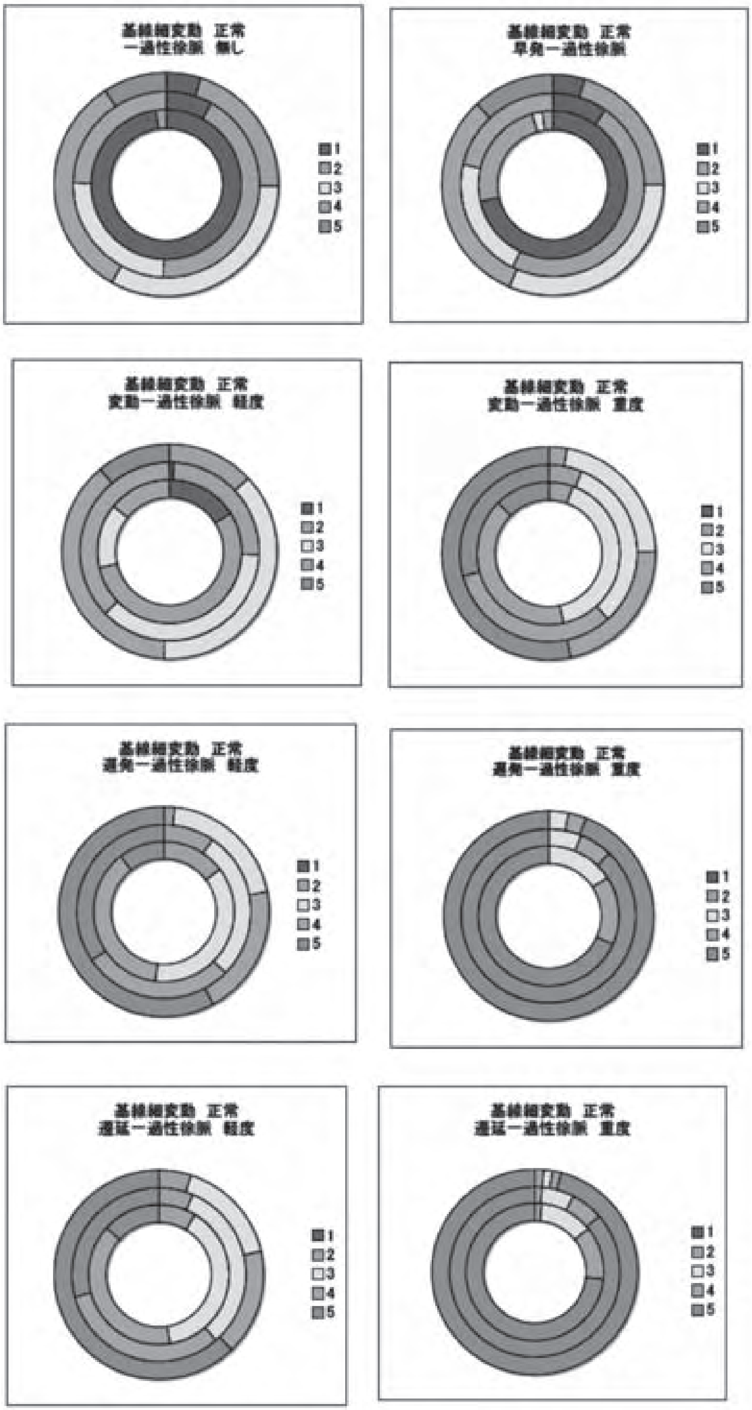
表9　双胎種類と在胎日数，出生体重

	在胎日数（日）		出生体重（g）	
	DD双胎	MD双胎	DD双胎	MD双胎
体外受精	250.2±21.2	248.0±22.6	2,154.2±544.5	2,035.0±480.7
排卵誘発	247.6±25.7	242.8±29.1	2,056.2±585.7	1,913.2±619.4
自然	249.9±22.0	243.9±24.7	2,146.8±570.0	1,998.6±632.2

平均 ± 標準偏差

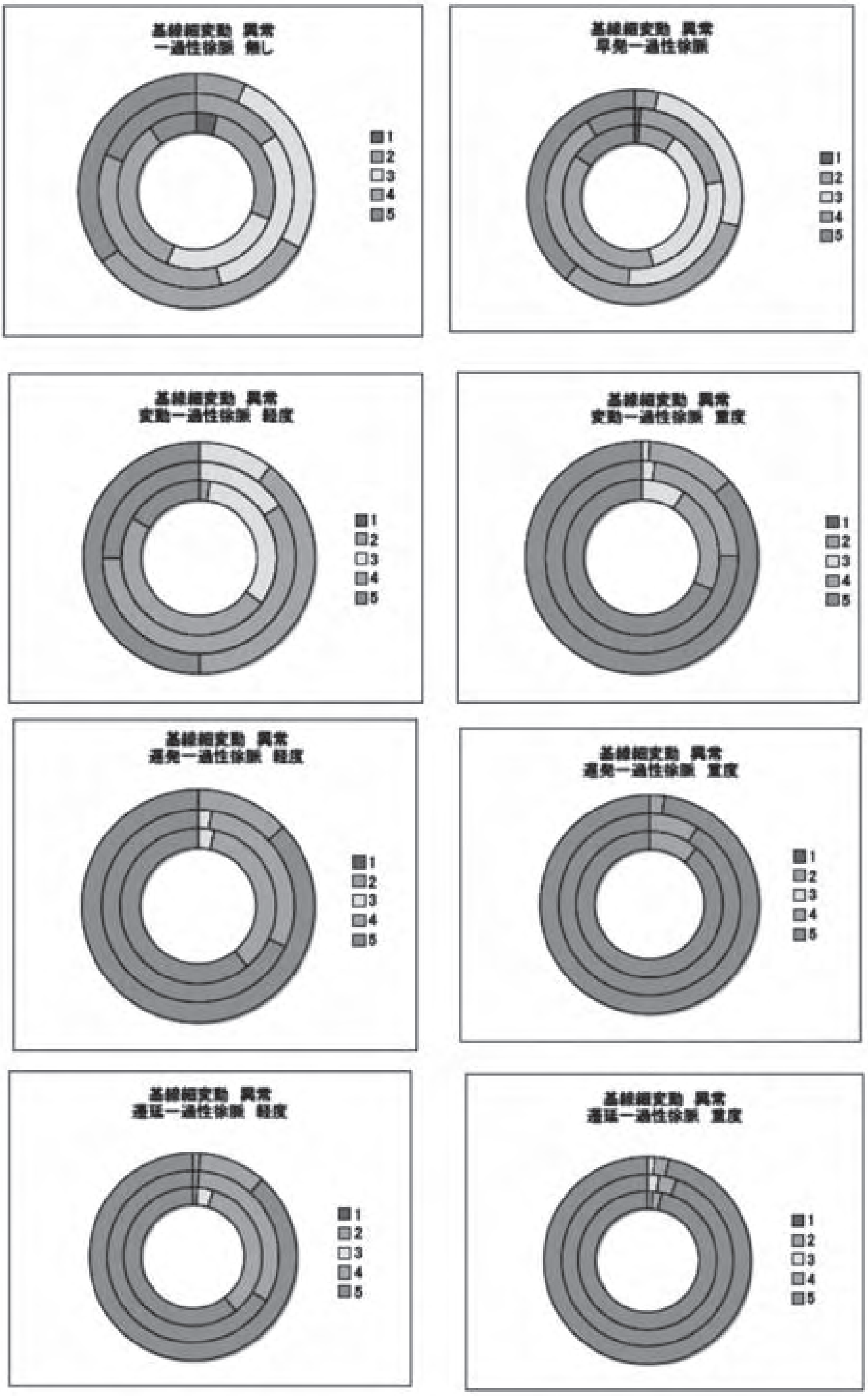
胎児基線細変動　正常

各同心円は中心から胎児心拍数正常・頻脈・徐脈を表す
1〜5は胎児警戒レベルを表す



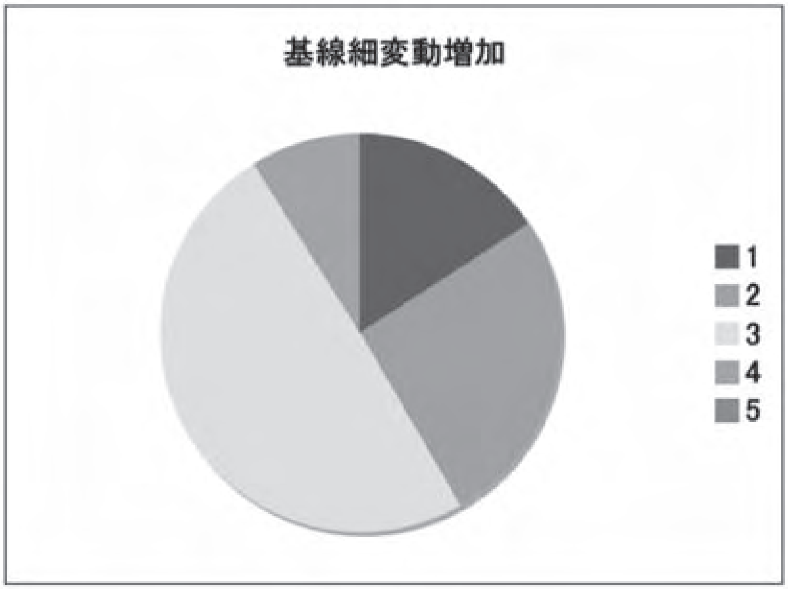
胎児基線細変動 異常

各同心円は中心から胎児心拍数正常・頻脈・徐脈を表す
1～5は胎児警戒レベルを表す



基線細変動増加とシヌソイダルパターン

1〜5は胎児警戒レベルを表す



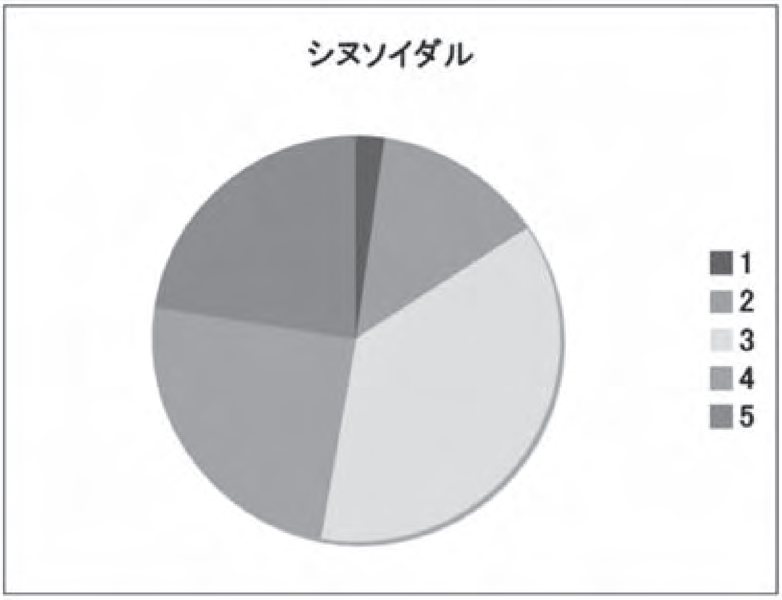


表10　不妊治療別合併症発症率(%)

	妊娠高血圧症候群	前置胎盤	癒着胎盤	胎盤早期剝離
体外受精	16.50%	2.30%	0.32%	0.73%
排卵誘発	12.40%	1.43%	0.12%	0.72%
自然	12.80%	0.81%	0.30%	0.37%

誘発群に比べ有意に発症率が高かった．前置胎盤は体外受精群及び排卵誘発群で自然妊娠群より発症率が高かった．早剝は体外受精群で自然妊娠群に比べ発症率が高かった．癒着胎盤は各群で発症率に差を認めなかった．

考察

1. 体外受精群で妊娠日数が長く，出生体重が大きいのは，ART 妊娠を意識した妊娠中の生活態度や入院安静などの処置による結果である可能性が推察された．
2. 妊娠高血圧症候群の発症が体外受精群で高かったのは母体年齢の高さが原因と考えられた．
3. 前置胎盤の発症が体外受精群で多いのは着床の位置異常が体外受精群では多くなるためと推察された．
4. その他の事項の検討については登録症例の記載が不十分で解析が困難であった．

周産期医療における未承認薬に関する小委員会

委員長：金山　尚裕
委　員：伊東　宏晃，海野　信也，平松　祐司，松田　義雄

未承認薬小委員会では平成17年からの2年間において以下の3つの活動を主に行った．

1）硫酸マグネシウムの市販後調査のネットワーク作りとその実践
2）子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点の作成，刊行
3）未承認薬の承認に向けての活動

以下にその成果をまとめた．

1. 硫酸マグネシウム・ブドウ糖製剤に関する有効性及び安全性市販後調査について）

硫酸マグネシウムを含有する注射剤(販売名　マグネゾール)は，昭和21年以来,「子癇」のみの効能・効果となっていたが，臨床現場では，広く「切迫早産」に使用されており，適応と使用との間にずれがあった．この実態を踏まえ，日本産科婦人科学会では，平成11年12月マグネゾールの切迫早産への適用外使用の審査促進に関する要望書を厚生省宛に，さらに，平成14年6月マグネゾールの適用拡大を求める要望書を会長名で厚生労働大臣宛に提出した．

本会周産期委員会においては，硫酸マグネシウム製剤の切迫早産に対する有効性と，投与された妊婦から出生した新生児への影響についての調査実施を，本会の常務理事会に提案し，平成15年10月に開催された第5回常務理事会及び平成15年12月の理事会での審議の結果，有効性及び安全性の調査実施の承認を受けた．

さらに，周産期委員会では，平成18年1月23日に，厚生労働省が「硫酸マグネシウム・ブドウ糖製剤(販売名　マグセント注100mL)」(以下　本剤という)を承認したことに伴い,「周産期医療における未承認薬に関する小委員会」の最初の調査対象医薬品として本剤を指定した．

また，厚生労働省医薬食品局審査管理課長より本会理事長宛に，平成18年1月31日付書面にて本剤の有効性及び安全性調査の協力依頼があったことを受け，4年間，2,000症例の調査を実施することとした．

本調査は,周産期委員会登録施設中161施設を対象とし，平成18年11月1日より，硫酸マグネシウム・ブドウ糖製剤(販売名　マグセント注100mL)を採用した施設に対し，随時各施設の診療科毎にIDとパスワードを，調査票入力マニュアルと共に郵送し，ITを用いた連続調査方式により実施するものである．別添「情報収集フローシート」にあるように，調査票はすべて，インターネットホームページでの情報のやり取りが傍受されないよう暗号化されている．各医療機関より集められたIT調査票は，本剤製造販売元である東亜薬品工業株式会社管理システムに集積され，データの修正・履歴管理される．集積されたデータによる本剤の使用実態等は，最終的に日本産科婦人科学会周産期委員会へ報告され，フィードバックされるシステムとなっている(図7)．

また，本調査と並行して，本剤製造販売元の東亜薬

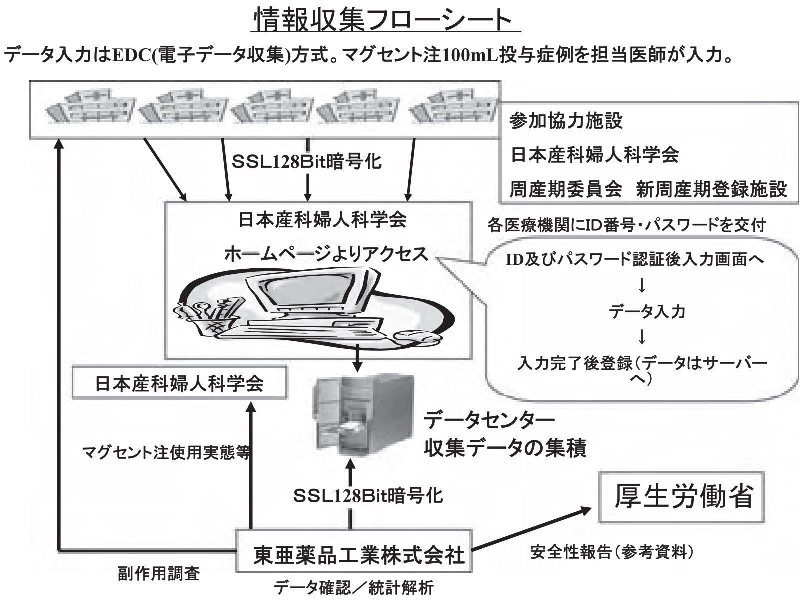


図7

品工業株式会社では，30医療機関を対象とし，使用成績調査を，その実施機関のうち10施設で，引き続き特定使用成績調査(小児予後調査)を実施している．特定使用成績調査では，使用成績調査のフォローアップとして，マグセント注100mL曝露を受けた母体から出生した児を6歳まで追跡調査を行う予定である．目標症例数は，使用成績調査：1,000症例，特定使用成績調査：300症例(最終6歳時：100症例以上)となっている．

平成18年11月1日の調査開始から平成19年1月24日までの調査状況は，別添「調査票登録進捗状況・有害事象進捗状況」のとおり，周産期委員会登録施設161施設中，ID・パスワード送付済み施設数は105施設，調査票登録施設は7施設，登録症例数は23症例と非常に少ない．学会が社会的責任を果たすためにも市販後調査の推進を図る必要がある．

2. 子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点

前周産期委員会からの継続事業である子宮収縮薬のガイドライン作りを引き続き行い,「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」を作成し冊子を全会員に配布した．今後，この冊子が子宮収縮薬のより適切な使用に役立てていただければ幸いである．以下にその抜粋を示した．

子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点

1. 本文書作成の趣旨

本邦で認可されている陣痛誘発，陣痛促進の際に使用される子宮収縮薬(以下陣痛促進薬)にはオキシトシン，プロスタグランディン$F_{2\alpha}$，プロスタグランディンE_2があり，産科診療で最も繁用されている薬剤である．その臨床的有用性・重要性は明らかであるが，その一方で，頻度は低いものの母児に対する有害事象が報告され続けていることも事実である．このため診療現場では，その使用について，患者の同意を得ることが困難となり適切な分娩管理に支障を来す事態を生じている．このような現状に鑑み，今回日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会は共同で本文書を作成した．陣痛促進薬が，診療の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，そしてその使用法について,適切な情報提供に基づいた理解(インフォームドコンセント)が得られることを期待している．

2. 陣痛促進薬使用の適応・要約・禁忌

1) 児の娩出前に陣痛促進薬使用を考慮する状況

経腟分娩の要約を満たしていて，かつ以下の条件を満たす場合．

①母体あるいは胎児の状態から早期のあるいは特定の日時の分娩が望ましいと医学上判断される場合．具体

表 11　陣痛誘発もしくは促進の適応

医学的適応	胎児側の因子によるもの	胎児救命のために胎児外科的処置を必要とする場合 胎盤機能不全 過期妊娠 糖尿病合併妊娠 子宮内胎児死亡 Rh 不適合妊娠 子宮内胎児発育遅延 絨毛膜羊膜炎 巨大児　など
	母体側の因子によるもの	前期破水 妊娠高血圧症候群 羊水過多症 母体の内科的合併症 妊娠継続が母体の危険を招くおそれのあるもの 墜落分娩既往　など
非医学的適応	妊産婦側の希望	

表 12　陣痛促進薬の禁忌と慎重投与

禁忌	慎重投与	慎重投与例の対応
前置胎盤または前置血管	多胎妊娠	緊急帝王切開可能な状態で行う．母体のバイタルサインを頻繁に測定し，変化が認められる場合は慎重に評価を行う．子宮収縮，胎児心拍は持続的にモニターする．
胎位異常（横位）	羊水過多症	
臍帯下垂	妊娠高血圧症候群，母体心疾患	
古典的帝王切開既往	必ずしも緊急帝王切開を要さない胎児心拍数パターン異常	
性器ヘルペスの活動期	骨盤位	
骨盤の変形，児頭骨盤不均衡	児先進部が骨盤入口部より上部に位置する場合	
進行子宮頸癌	児頭骨盤不均衡が疑われる場合	
子宮内腔に達する筋腫核出既往	既往帝王切開＊	

アメリカ　ACOG ; Practice bulletin in 1999 ; Induction of labor
イギリス　RCOG ; Induction of labor ; Evidenced-based clinical guideline number 9, 2001
カナダ　SOGC ; Clinical practice guideline, Induction of labor at term, 2001
日本　日本産婦人科医会研修ノート　No.68　分娩管理（2003 年）より作成
（＊既往帝王切開を慎重投与に分類した根拠を別紙資料２に示した．）

例を表11に示した．
②使用のリスク・ベネフィットに関する十分な情報提供を前提として，妊産婦の側の個人的事情による希望がある場合．
③微弱陣痛のために分娩の進行が緩徐ないし停止していると判断される場合．
2）陣痛促進薬使用の要約
①頸管が熟化している（分娩誘発の予後と頸管熟化の関連に関するエビデンスを資料１に示した）．頸管が未熟な場合は，他の方法により頸管熟化を達成した後に陣痛促進薬を使用する．
②母児の状態の適切なモニターが可能である．
3）陣痛促進薬使用の禁忌
　経腟分娩を試みることが危険な症例では禁忌である．表12に禁忌となる例および使用に際してそのリスクとベネフィットについて慎重な判断が必要となる例を示す．なお，既往帝王切開症例に陣痛促進薬を投与する場合はオキシトシンを用いるのが望ましい（PGE_2 の経腟投与による子宮破裂の増加が報告されている）．また子宮収縮薬の種類により下記の禁忌項目に追加されるものがある（各陣痛促進薬の項目参照）．
3．陣痛促進薬使用時の留意点

表13　陣痛促進薬の主要な副作用

重大な副作用	①ショック…チアノーゼ ②過強陣痛，子宮破裂，頸管裂傷，微弱陣痛，弛緩出血，羊水塞栓症 ③胎児機能不全	
その他の副作用	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

陣痛促進薬使用時は母体の循環動態の変動，過強な子宮収縮による胎児の状態変化が起きることがあるので，適切なモニターを行う．分娩監視装置による胎児心拍数モニタリングの有効性についてエビデンスは資料3を参照されたい．

①母体

母体の観察,バイタルサインチェックを適宜（1時間ごと程度）行い,変化が認められる場合は慎重に評価を行うことが望ましい（陣痛促進薬使用時は血圧が上昇することがある）.また定期的に内診し頸管の変化を把握する．

②子宮収縮の評価

陣痛促進薬の投与中あるいは投与後に周期的な子宮収縮が認められる間は,胎児心拍数陣痛計（分娩監視装置）を用いて子宮収縮を原則として連続的にモニターする．なお，分娩監視装置にて異常が認められない場合，医師の裁量により，一時的にモニターを中断することはさしつかえない．子宮収縮の観察は外測法あるいは内測法で行う．また直接腹部を触診し，発作・間歇を定期的に観察することも重要である．

③胎児の評価

陣痛促進薬の投与中あるいは投与後の周期的な子宮収縮が認められる間は分娩監視装置を用いて原則として胎児心拍を連続的にモニターする（資料3参照）．なお，分娩監視装置にて異常が認められない場合，医師の裁量により，一時的にモニターを中断することはさしつかえない．胎児心拍パターンに変化がみられる場合は速やかに慎重な評価を行う．

4. インフォームドコンセント

分娩管理における陣痛促進薬の有益性はきわめて大きく，適切な使用により，より円滑かつ安全な分娩を達成することができると考えられる．しかし，産科領域における医療事故の中には陣痛促進薬使用時に発生した事例が存在することも事実である．医師は正しい使用法に従って使用中に発生する有害事象を可能な限り減少させるべく努力するべきである．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る．そのため，陣痛促進薬を使用する必要性（適応）と手技・方法ならびに使用により予想される効果ならびに表13に示す副作用の危険,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．

5. 診療録への記録

陣痛促進薬開始前に上記インフォームドコンセントを診療録に添付しておく．母体のバイタルサイン，内診所見，子宮収縮，胎児心拍の所見は遅滞なく診療録に記載する．分娩監視装置を用いた子宮収縮曲線，胎児心拍数図は保存する．

6. 各陣痛促進薬の使用法

我国では，オキシトシンとプロスタグランディンが一般に用いられている．しかしプロスタグランディン$F_{2\alpha}$の静脈投与,およびプロスタグランディンE_2の経口投与は海外で使用例が多くないので下記の注意事項に関するエビデンスは限られている．それぞれの投与方法と注意事項を下に示した（表14）．

1）オキシトシン投与法

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みられ，子宮頸管熟化が不良な場合は誘発の成功率は低下する．

施行時の注意点：インフュージョン・ポンプによる静注（持続注入）を行う．オキシトシンの濃度と注入速度による投与量の換算表を添付資料1に示す．

投与開始後5分ほどで効果が現れるが，開始後早期に過強陣痛が出現しやすいため30分程は子宮収縮，胎児心拍数に十分注意する．

表14　陣痛促進薬の投与方法

	オキシトシン	プロスタグランディン $F_{2\alpha}$	プロスタグランディン E_2
初回投与量ならびに増量	1～2mlU/分 以後30～40分ごとに 1～2mlU/分増量	0.1μg/kg/分 15～30分ごとに 1.5μg/分増量	通常1回1錠を1時間ごとに6回まで投与
維持量ならびに安全限界	5～15mlU/分 安全限界20mlU/分	6～15μg/分 安全限界25μg/分	陣痛誘発効果・分娩進行効果が認められたときはそれ以降の投与は行わない．1日総量6錠以下とする

注意：多剤の併用投与は行ってはならない．

表15　オキシトシンの副作用

重大な副作用	①ショック…チアノーゼ ②過強陣痛，子宮破裂，頸管裂傷，微弱陣痛，弛緩出血，羊水塞栓症 ③胎児機能不全	
その他の副作用	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

表16　$PGF_{2\alpha}$ の副作用

重大な副作用	①過強陣痛，子宮破裂，頸管裂傷，羊水塞栓症， 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
	過敏症	発疹など
	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

2）$PGF_{2\alpha}$による方法

$PGF_{2\alpha}$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．$PGF_{2\alpha}$の濃度と注入速度による投与量の換算表を添付資料2に示す．また表12の禁忌に加えて緑内障合併例，気管支喘息も禁忌となる．

3）PGE_2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ないため，一律に投与すると過強陣痛となることがある．投与は入院して行う．陣痛誘発効果・分娩進行効果を認めたときはそれ以降の投与を中止して母児の状態を観察する．

7．過強陣痛，切迫子宮破裂の対応と緊急処置

①陣痛促進薬の中止

陣痛促進薬の使用中に母児の状態に異常を認める場合，過強陣痛の有無を慎重に評価する必要があり，過強陣痛の場合は陣痛促進薬の投与を中止する．

②陣痛促進薬投与中止後も過強陣痛によりnon-reassuring FHR patternとなっている場合，以下の緊急処置は十分なエビデンスはないが児の状態を改善する場合がある．

1）酸素療法

酸素マスクを用いて顔に密着させ，100％酸素を8～10*l*/分の流量で投与する．（分娩中に長時間母体酸素投与を行っても胎児にとって有害ではない）．

2）母体体位変換

表17 PGE₂経口錠の副作用

重大な副作用	①過強陣痛，子宮破裂，頸管裂傷，羊水塞栓症， 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	悪心・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

表18 PGE_2経口投与の特徴と注意事項

- 経腟投与などの経口投与以外の使用は認められていない．
- 本剤は入院の上投与する．投与開始後は分娩監視装置を用いて子宮収縮，胎児心拍パターンを原則として連続監視する．
- 点滴注射に比べ調節性に乏しいので，母体および胎児の状態を慎重に観察しながら使用する．
- 投与開始後，陣痛誘発効果が認められたときには，投与を中止して経過を観察する．
- オキシトシン，$PGF_{2\alpha}$との同時併用は行わない（相乗効果で過強陣痛となることがある）．
- 緑内障合併患者や気管支喘息患者には慎重に投与する．

側臥位をとらせる．左右どちらの側臥位でも心拍出量が増加し子宮血流が改善される可能性がある．(仰臥位では妊娠子宮により下大静脈や大動脈が圧迫され，特に静脈系が影響を受けやすい．心臓への静脈還流が減少する結果，心拍出量が低下し，子宮への血流量が減少する．)

3）子宮収縮抑制薬の投与(子宮内蘇生)：いずれの方法も我が国では保険適応外使用となるので，実際に行う場合は，十分なインフォームドコンセントが必要となる．

3. 未承認薬の承認に向けての活動

小児科学会では未承認薬の認可に向けて常置委員会があり，承認に向けてのシステムが構築されている．そしていくつかの未承認薬が認可されている．本小委員会では小児科で進めている手法を取り入れ，既存薬剤の産科領域での適応拡大，妊娠中の禁忌条項の緩和を目指して活動した．会員から要望の多い4つの薬剤すなわち習慣流産のアスピリン，新生児呼吸促拍症候群のリンデロン，低分子ヘパリンによる深部静脈血栓症予防，ニフェジピンの妊娠中投与についての禁忌事項変更について申請書類を作成した．アスピリン，リンデロン，ニフェジピンについては厚生労働省に要望書と合わせて提出した．厚生労働省に提出する申請内容を以下に示した．これらの薬剤についての会員の要望実現に向けて厚生労働省と根気強く折衝していく必要がある．そこで今後の提言として未承認薬の事業については学会としては緒に就いたばかりで継続的に厚生労働省と交渉していかねばならない．その観点から次年度より未承認薬の委員会は常置委員会として存続することになったのは大きな前進であろう．産科領域の未承認薬の適応拡大や禁忌事項の削除については学会が一丸となって取り組むことが今後の成果を生むために肝要と思われる．

①習慣流産に対してのアスピリン

<table>
<tr><td rowspan="8">１.周産期医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要

※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。</td><td rowspan="2">販売名
（一般名）</td><td>バファリン81mg錠
（アスピリン・ダイアルミネート配合剤）</td></tr>
<tr><td>バイアスピリン錠100mg
（アスピリン）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">関係企業</td><td>ライオン株式会社－ブリストル・マイヤーズ株式会社</td></tr>
<tr><td>バイエル薬品株式会社</td></tr>
<tr><td rowspan="2">剤型・規格</td><td>錠剤</td></tr>
<tr><td>腸溶錠</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>●下記疾患における血栓・塞栓形成の抑制
　狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）
　心筋梗塞
　虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞）
●冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制
●川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）
●習慣流産</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>●狭心症（慢性安定狭心症、不安定狭心症）、心筋梗塞、虚血性脳血管障害（一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞）における血栓・塞栓形成の抑制、冠動脈バイパス術(CABG)あるいは経皮経管冠動脈形成術(PTCA)施行後における血栓・塞栓形成の抑制に使用する場合：
通常、成人には１錠（アスピリンとして８１mg）を１回量として、１日１回経口投与する。なお、症状により１回４錠（アスピリンとして３２４mg）まで増量できる。
●川崎病（川崎病による心血管後遺症を含む）に使用する場合：
急性期有熱期間は、アスピリンとして１日体重１kgあたり３０～５０mgを３回に分けて経口投与する。解熱後の回復期から慢性期は、アスピリンとして１日体重１kgあたり３～５mgを１回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。
●習慣流産に使用する場合：
通常、成人には１錠(アスピリンとして 81mg あるいは 100mg)を1回量として、1日1回経口投与する。ただし、妊娠28週までとする。</td></tr>
</table>

	その他	禁忌 （5）出産予定日１２週以内の妊婦 ［海外での大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリン服用と先天異常児出産の因果関係は否定的であるが、長期連用した場合は、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できない。］
	別添１の類型	２）国内に同一有効成分及び同一剤型の医薬品はあるが、妊婦の必要な効能がないもの。 （イ）妊婦の他の適応もない に該当する。

２.欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	欧米各国では、解熱・鎮痛・抗炎症あるいは虚血性心疾患・虚血性脳血管障害に対するアスピリン製剤は承認されているが、習慣流産など妊婦を対象とした適応が承認されたアスピリン製剤はない。
	販売名	なし
	関係企業名	なし
	剤型・規格	なし
	効能・効果	なし
	用法・用量	なし
	その他	なし

<table>
<tr><td rowspan="4">３.有用性を示すエビデンスについて</td><td>別添２（ア）①の該当性について</td><td>海外においてアスピリン製剤に「習慣流産」の適応を承認した国はない</td></tr>
<tr><td>別添２（ア）②の該当性について</td><td>下記のごとく、該当する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">現時点まで得られているエビデンスについて

習慣流産に対する低用量アスピリン治療は、とりわけ抗リン脂質抗体症候群を基礎疾患とする症例において、海外の産科学・婦人科学の代表的な教科書（1-3)、国内の代表的な教科書（4-6)、アメリカ及びイギリスの治療ガイドライン（7-9)、国内のガイドライン（10）に記載されている。さらに海外のメタアナリシス（11,12）により、低用量アスピリンの有効性が示されている。また、国内の臨床成績（13,14）による有効性が報告されている。</td></tr>
<tr><td colspan="2">根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">４.（１）適応疾病の重篤度等</td><td>別　添　2（イ）①の該当性について</td><td>胎児の生命に重大な影響のある疾患である。</td></tr>
<tr><td>別　添　2（イ）②の該当性について</td><td>該当しない。</td></tr>
<tr><td>別　添　2（イ）③の該当性について</td><td>わが子の誕生を望みながらその希望を果たせない習慣流産患者の治療に、アスピリンが有用であるというエビデンスが国際的に示されている。近年、我が国では少子化が社会的な問題となって久しい。アスピリンの習慣性流産に対する適応の承認は患者への福音をもたらすのみならず、将来の労働人口を確保するという我が国の社会的な要請にも合致したものであると考える。</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価理由</td></tr>
<tr><td colspan="2">根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">４.（２）
周産期領域における医療上の有用性</td><td>別添２（ウ）
①の該当性について</td><td>該当する。
習慣流産への適応が承認された医薬品はない。</td></tr>
<tr><td>別添２（ウ）
②の該当性について</td><td>該当しない</td></tr>
<tr><td>別添２（ウ）
③の該当性について</td><td>該当する。
下記のごとく、習慣流産に対する低用量アスピリン療法は、わが国において広範に使用された実績があり、臨床現場への影響が大きいと考えられる</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価理由
１．習慣流産の治療には、ヘパリンやプレドニゾロンの単独あるいはアスピリンとの併用療法が知られているものの、アスピリンの習慣流産への適応拡大の有用性はいずれの薬剤も妊婦への適応は認められていないことから、「（ウ）①既存の治療法・予防法の無い」に該当すると考えられる。
２．厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班、難治性血管炎分科会平成10年度研究報告書、抗リン脂質交代症候群全国調査(15)により、わが国においてアスピリン少量投与は最も多く用いられた抗凝固薬であり、過半数（57.4%）の患者が投与されていたことが報告されている（15)。
３．日本産科婦人科学会の「周産期委員会報告：未承認薬物療法に関する問題検討小委員会報告（2001年５月）」（16）において、低用量アスピリンの習慣流産・抗リン脂質抗体症候群への適応拡大の必要度は「A：早急に拡大してほしい」に分類された。
３．日本産科婦人科学会の「周産期委員会報告：未承認薬物療法に関する問題検討小委員会報告（2001年５月）」（16）において、愛媛県内20の産婦人科基幹病院（総取り扱い分娩数6058例）へアンケート調査を行った結果、低用量アスピリン療法は60%の施設で年間56例に行われていた。</td></tr>
<tr><td colspan="2">根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</td></tr>
</table>

6.参考情報	我が国では、アスピリンは、長期連用した場合に、母体の貧血、産前産後の出血、分娩時間の延長、難産、死産、新生児の体重減少・死亡などの危険が高くなるおそれを否定できない（17）として、出産予定日１２週以内の妊婦への投与が禁忌とされている。一方、アメリカにおいては、同様の理由の注意表示がされているものの、妊婦は禁忌とはなっていない（18）。
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。

別表 根拠とする文献

1. Williams Obstetrics 22nd Edition, P235-36, P1218 (2005)
2. Novak's Gynecology 12th Edition, P972 (1996)
3. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 5th Edition、P846
4. プルンシプル産科婦人科学、坂元正一、水野正彦、武谷雄二　監修、P321、メヂカルビュー社(2001)
5. New エッセンシャル　産科学・婦人科学（第３版）池ノ上克ら編、P260、医歯薬出版(2004)
6. 産科婦人科研修の必修知識 2004、P444、日本参加婦人科学会
7. American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG), Management of recurrent early pregnancy loss. 2001 Feb. (ACOG practice bulletin; no.24)
8. American College of Obstetrics and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin, Management of Recurrent Early Pregnancy Loss, Clinical Management Guidelines for Obstetrician -Gynecologists, P7-8, No.24 (2001)
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage. RCOG Guideline No.17 P6(2003).
10. 流産・早産の管理 研修ノート No57, 日本母性保護産婦人科医会（平成9年）
11. Kozer E et al.：Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes：Meta-analysis Birth Defects Res.68:70-84 (2003)
12. Coomarasamy A et al.: Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: A systematic Review, Obstet. Gynecol.101:1319-32 (2003)
13. Ogasawara et al.: Low-dose aspirin is effective for treatment of recurrent miscarriage in patients with decreased coagulation factor XII: Fertility and Sterility 76: 203-204 (2001)
14. Sasa et al: Outcome of treated pregnancies in women with recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody. Nagoya Med. J. 40:51-62(1995)
15. 橋本博ら、厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班、難知性血管炎分科会平成10年度研究報告書、34.抗リン脂質抗体症候群全国調査の臨床的検討、230-38（平成11年）
16. 中野仁雄、周産期委員会報告（未承認薬物療法に関する問題検討小委員会

報告)、日産婦誌 53 巻 5 号、937-40(2001)
17. 厚生省医薬品情報 No.6、アスピリンの妊婦及び胎児に及ぼす影響について(昭和 52 年 5 月)
18. Internal Analgesic, Antipyretic, and Ant rheumatic Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Final Rule for Professional Labeling of Aspirin, Buffered Aspirin, and in Combination with Antacid Drug Products, Federal Register 64, No177, 49652 (1999)

②新生児呼吸促拍症候群のリンデロン注

1．小児医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名（一般名）	リンデロン注4 mg（0.4%） （リン酸ベタメタゾンナトリウム）
	関係企業	塩野義製薬株式会社
	剤型・規格	1管(1 mL）中リン酸ベタメタゾンナトリウム5.3 mg（ベタメタゾンとして4 mgに相当）を含有する注射液
	効能・効果	胎児肺成熟 現添付文書は別添
	用法・用量	ベタメタゾンとして1回12 mgを1日1回24時間おきに2回筋肉内注射する。
	対象年齢	妊娠24～34週の妊婦
	その他	
	別添1の類型	2）
2．欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	イギリス 1992年12月22日（renewal？）

	販売名	Betnesol Injection
	関係企業名	UCB Pharma Limited
	剤型・規格	1アンプル（1 mL）中リン酸ベタメタゾンナトリウム 5.3 mg（ベタメタゾンとして 4 mg相当）を含有する注射液
	効能・効果	喘息発作重積状態，薬剤性アナフィラキシー反応を含む急性アレルギー反応 外科的，外傷性，又は重症感染性の重篤なショック アジソン病，シモンズ病，副腎摘除による下垂体機能低下症，副腎皮質機能が長期のコルチコステロイド療法により抑制された場合における異常ストレスによる急性副腎不全 テニス肘，間接滑膜炎，滑液のう炎等の軟部組織障害

	用法・用量	成人の全身投与： betamethasone として 4 ～ 20 mg（1 ～ 5 mL）を 30 秒以上 1 分かけて静脈内注射する。これを 24 時間以内に 3 ～4 回，又は治療状態と患者の反応に応じて，繰り返し投与する。 また，Betnesol は点滴静脈内注射をしても良い。特にショック時には急速な反応はないが，同量を深く筋肉内注射できる。これを 24 時間以内に 3 ～4 回，又は治療状態と患者の反応に応じて，繰り返し投与する。 小児の全身投与： 1 歳未満の乳児では betamethasone として 1 mg, 1 ～ 5 歳では 2 mg, 6 ～ 12 歳では 4 mg を静脈内注射する。これを 24 時間以内に 3 ～4 回，又は治療状態と患者の反応に応じて，繰り返し投与する。 その他の投与方法： 軟部組織障害の治療時に，成人においては，4 ～ 8 mg の Betnesol を局所注射する。小児においては，適宜減量する。これを 2 ～3 回，患者の反応に応じて，繰り返し投与する。 1 回 0.5 ～1 mL の Betnesol を結膜下注射する。 髄腔内注射は薦められない。
	対象年齢	
	その他	
3．有用性を示すエビデンス	別添 2（ア）①の該当性について	USPDI で新生児呼吸窮迫症候群（予防）に対する適応が掲載されている。

<table>
<tr><td rowspan="3">について</td><td>別添2（ア）②の該当性について</td><td>1994年のNIH勧告, ACOGのPerinatal Careガイドラインに標準治療薬として掲載されている。</td></tr>
<tr><td colspan="2">現時点まで得られているエビデンスについて
出生前CS療法は，新生児死亡率，RDS，IVH，NECの頻度を減少させる。
Betamethasoneは在胎週24～34週の妊婦に12 mgを24時間おきに2回筋注することによって，投与開始後7日目までに効果を発揮する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</td></tr>
<tr><td>4.（1）適応疾病の重篤度等</td><td>別添2（イ）①の該当性について</td><td>新生児の死亡率に影響がある。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="4"></td><td>別　添　2
（イ）②の該当性について</td><td></td></tr>
<tr><td>別　添　2
（イ）③の該当性について</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">評価理由
出生前CS療法は新生児の死亡率を有意に減少する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">4.（2）小児科領域における医療上の有用性</td><td>別　添　2
（ウ）①の該当性について</td><td></td></tr>
<tr><td>別　添　2
（ウ）②の該当性について</td><td></td></tr>
</table>

	別 添 2 （ウ）③の該当性について	
	評価理由 本邦においても使用経験が発表され，有用性が証明されている。	
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	

別表 根拠とする文献

No.	題名	著者	雑誌	概要
1	Respiratory distress syndrome, neonatal(prophylaxis)		USPDI 2006；Volume 1，1011	RDS，新生児（予防） Betamethasone は未熟児における RDS の頻度と重症度を減少する。本剤は出産 24～48 時間前の妊婦に対してに投与する。CS の出産直前の投与は有効ではない。また，投与後 1 週間以内に分娩が始まらず，依然早産の危険がある場合，2 コース目の CS 療法が必要かもしれない。
2	Effect of corticosteroids for fetal	NIH Consensus Developme	Am J Obstet Gynecol	出生前 CS 療法は新生児の罹病率及び死亡率を減少させるだけでなく，ヘルスケア費用

	maturation on perinatal outcomes, February 28-March 2, 1994	nt Conference Statement	1995；173(1), 246-252	も節約するだろう。この利益が得られる在胎週は 24～34 週である。Betamethasone は 12 mg を 24 時間おきに 2 回筋注する方法があり，投与開始後 24 時間から 7 日目の効果が最大となる。
3	Antenatal Corticosteroids Revisited :Repeat Courses –National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000	NIH Consensus Development Panel	Obstet & Gynecol 2001；98(1), 144-150	1994 年の Consensus Development Conference で勧告された投与量，投与間隔で使用される出生前 CS の単コースの使用と有効性は明確に支持され続けている。複数コース又はレスキューコースの出生前 CS 療法の臨床上の利益とリスクのデータは不十分であり，現在進行中の臨床試験で好結果が確認されるまでは保留されるべきである。
4	Management of Preterm Labor	ACOG Practice bulletin	Int J Gynecol & Obstet 2003；82, 127-135	米国において早産は新生児の死亡率の主な原因であり，早産の 40～50%で早期陣痛が先行して起きている。この文書の目的は早期陣痛管理のための種々の方法と臨床診療上のそれらの役割に関する証拠を供することである。出生前 CS 使用は早期陣痛患者に対して最も有益な方法であり，RDS の頻度･重症度，IVH と NEC の頻度，新生児の死亡率を減少することが確認されている。在胎週 24～34 週で早産のリスクのある患者は，CS 治療の対象者であり，基本的な治療法は betamethasone 2 回，又は dexamethasone 4 回の筋注投与である。
5	RDS 予防としての経母体ステロイド療法の効果	上塘　正人	日本周産期・新生児医学会	リンデロン未投与群 59 例，リンデロン投与（12 mg を 24 時間毎に 2 回筋注）されたが 24

			雑誌 2004； 40(4), 687-691	時間以内に分娩となった不完全投与群36例，リンデロン投与後24時間から7日目までに出生した完全投与群 52 例を検討した。完全投与群でRDS発症率が有意に低く，RDS発症症例でも挿管日数の短縮がみられた。
6	単胎 AFD 児における呼吸窮迫症候群の予防に必要な母体へのステロイド投与回数の検討	林谷　道子ほか	周産期医学 2004； 34(10), 1609-1614	単胎AFD児365人を対象にベタメタゾン 12 mg を 24 時間間隔で2回投与し,その後は1週毎に同量を追加投与した。投与回数により非投与群，不完全投与群（初回投与から48時間以内に出生した群），完全投与群（初回投与から48時間以降に出生した群），複数投与群（3回以上投与した群）に分類し，検討した。在胎 25～32 週の単胎 AFD 児では完全投与群は非投与群に比し RDS の頻度は低く，RDSの頻度，重症度共に複数投与群と差は認められなかった。
7	切迫早産，前期破水症例に対する経母体ステロイド投与と新生児予後について	芥川　修ほか	産婦人科の実際 2004； 53(4), 597-601	前期破水，切迫早産症例に対する経母体ステロイド投与（ベタメタゾン12 mg筋注24時間間隔で 2 回を 1 クールとして，妊娠 26～31 週まで投与）と母体，新生時の予後について,妊娠26～34週の早産児80例を対象に検討した。経母体ステロイド投与は有意に酸素投与期間を短く，RDS，IVH発生頻度を低くした。
8	早産の出生前ステロイド投与―母児合併症の予防に有用か	春木　篤ほか	産婦人科の世界 2002； 54(10), 1015-1020	ベタメタゾン12 mgを筋肉内注射を初回投与と 24 時間後を1コースとして，2000年から 1 コースのみを原則としている。投与群（投与から24時間以上 1 週間未満で分娩となった症例）52例と非投与群52

				例を対象とした。投与群において新生児仮死率，RDS 発症率が有意に低かった。
参考			ABPI	
参考			リンデロン注添付文書	

③低分子ヘパリンによる深部静脈血栓症予防

１. 周産期医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 ※現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 （一般名）	フラグミン静注 （ダルテパリンナトリウム）
	関係企業	販売：キッセイ薬品工業株式会社 製造販売：ファイザー株式会社
	剤型・規格	剤型：溶液（バイアル）製剤 規格：１バイアル(5ml)中にダルテパリンナトリウム（ブタ腸由来）を 5,000 低分子量ヘパリン国際単位（抗第 Xa 因子活性）含有 <u>規格：１シリンジ（0.2ml）中にダルテパリンナトリウム（ブタ腸由来）を 2,500 ないし 5,000 低分子量ヘパリン国際単位（抗第 Xa 因子活性）含有</u>
	効能・効果	１.　血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） ２.　汎発性血管内血液凝固症(DIC) ３.　<u>肺塞栓を引き起こすと思われる深部静脈血栓症予防</u> <u>１）産婦人科において高度の血栓塞栓リスクを持つ患者</u>（注） <u>２）産婦人科で血栓塞栓リスクを持ち、腹部手術を行う患者</u>（注） 注：血栓止血学会の血栓塞症リスクを表１，２に示した。

	用法・用量	1．血液体外循環時の灌流血液の凝固防止（血液透析） 本剤を直接又は生理食塩液により稀釈して投与する。 出血性病変又は出血傾向を有しない患者の場合 通常、成人には体外循環開始時、ダルテパリンナトリウムとして15～20国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5～20国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時 7.5～10国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 出血性病変又は出血傾向を有する患者の場合 通常、成人には体外循環時、ダルテパリンナトリウムとして10～15国際単位/kgを回路内に単回投与し、体外循環開始後は毎時7.5国際単位/kgを抗凝固薬注入ラインより持続注入する。 2．汎発生血管内血液凝固症（DIC） 通常、成人にはダルテパリンナトリウムとして1日量75国際単位/kgを24時間かけて静脈内に持続投与する。なお、症状に応じ適宜増減する。 3．肺塞栓を引き起こすと思われる深部静脈血栓症予防 1）産婦人科において高度の血栓塞栓リスクを持つ患者 通常、ダルテパリンナトリウムとして2,500国際単位皮下投与から開始し、以後2,500国際単位を1日1回皮下投与する。通常投与期間は5～10日間とし、最大14日間迄とする。なお、投与量は体重等を考慮しながら適宜増減する。 2）産婦人科で血栓塞栓リスクを持ち、腹部手術を行う患者 通常、手術2時間前にダルテパリンナトリウムとして2,500国際単位皮下投与から開始し、以後2,500国際単位を1日1回皮下投与する。通常投与期間は5～10 日間とし、投与量は体重等を考慮しながら適宜増減する。 なお、癌など血栓リスクが高い場合には、手術1～2時間前にダルテパリンナトリウムとして 2,500国際単位皮下投与から開始し、12時間後に5,000国際単位皮下投与し、以後 5,000国際単位を1日1回皮下投与する。通常投与期間は5～10日間とし、投与量は体重を考慮しながら適宜増減する。

	その他	
	別添 1 の類型	2）に該当。 国内に同一有効成分及び同一剤型の医薬品はあるが、産婦人科疾患に対する血栓塞栓症予防の適応がない。産婦人科疾患でも他の適応はあるが、投与経路（静注しかないが、血栓予防には皮下注が最適)、剤型の容器（バイアル製剤であるがシリンジ製剤はない）やその濃度（静注用；1,000 国際単位/mL はあるが、皮下注用；2,500 国際単位/0.2mL および 5,000 国際単位/0.2mL はない）が異なる。
2. 欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	FRAGMIN は 2006 年 5 月 8 日現在、世界 76 か国で承認されている。欧米においては、皮下注が繁用されている。 以下、各主要国承認年月 英国　1990 年 4 月（血液透析） 　　　1994 年 9 月（術後血栓予防） 米国　1994 年 12 月（腹部手術術後血栓予防） 仏国　1987 年 12 月（術後血栓予防、深部静脈血栓） 　　　1988 年 8 月 （血液透析） 独国　1985 年 8 月 （血液透析） 　　　1988 年 8 月 （術後血栓予防）
	販売名	FRAGMIN
	関係企業名	製造：Pfizer Inc. （欧州、米国） 販売：Pfizer Inc. （欧州)、エーザイ（米国）

	剤型・規格	★シリンジ（皮下投与製剤）： IU；抗 Xa 因子活性国際単位 （英国）：2,500IU/0.2mL、5,000IU/0.2mL、7,500IU/0.3mL、10,000IU/0.4mL、12,500IU/0.5mL、1,5000IU/0.6mL、18,000IU/0.72mL、10,000IU/1mL （米国）：2,500IU/0.2mL、5,000IU/0.2mL、7,500IU/0.3mL、10,000IU/1mL （仏国）：5,000IU/0.2mL（透析時は静脈内投与製剤） ★バイアル（静脈内もしくは皮下投与製剤） （英国）：100,000IU/4mL （米国）：95,000IU/3.8mL、95,000IU/9.5mL（独国）：4ｍＬマルチドース 25,000IU/ｍＬ、 10ｍＬマルチドース 10,000IU/ｍＬ ★アンプル（静脈内もしくは皮下投与製剤） （英国）：10,000IU/1mL、10,000IU/4mL

	効能・効果	英国： ① 静脈血栓症（VTE)、深部静脈血栓症（DVT)、肺塞栓症（PE) ② 不安定狭心症、非 Q 波心筋梗塞 ③ 術前及び術後血栓予防 ④ 血液透析、血液濾過における血液凝固防止 米国： ① 肺塞栓症（PE）を引き起こすと思われる深部静脈血栓（DVT）予防 a）血栓塞栓に関するリスクがある腹部手術に伴う深部静脈血栓(DVT)予防 b）股間節置換術に伴う深部静脈血栓(DVT)予防 ② 不安定狭心症および非 Q 波心筋梗塞における虚血性合併症の予防 仏国： ① 外科手術および腫瘍外科手術における静脈血栓塞栓症予防 （高・中等度リスクを伴う場合） ② 下記急性疾患にある入院患者での静脈血栓塞栓予防 a）NYHA 分類ステージⅢまたはⅣの心不全 b）急性呼吸困難 c）静脈血栓塞栓の他の危険因子を少なくとも一つ合併し、急性感染症もしくは急性リウマチ疾患の発現・発作時 ③ 血液透析時における体外循環回路の血液凝固の予防（通常、１回の透析時間は４時間以内)。 独国： ① 周術期および術後における深部静脈血栓症の一次予防 a）低・中等度の血栓リスクを伴う場合 b）高度の血栓塞栓症リスクを伴う場合、たとえば整形外科 ② 急性疾患（例えば心不全、呼吸器疾患、重篤な感染）による一過性の可動制限がある内科入院患者に関する深部静脈血栓一次予防（高・中等度の血栓リスクを伴う場合） ③ 血液透析、血液濾過における血液凝固防止

	用法・用量	英国 ①a)シリンジ製剤：１日１回皮下投与　（国際単位：IU） 体重46kg以下;7,500IU、体重46～56kg;10,000IU、体重 57～68kg；12,500IU、体重 69～82kg；15,000IU　、 体重83kg以上；1,8000IU b)アンプル、バイアル製剤：皮下投与　（国際単位：IU　） 200IU/kgを１日１回または100IU/kgを１日２回投与 ②120IU/kg（最大10,000IU）を12時間毎に8日間まで皮下投与 ③a)中等度血栓リスクの場合：手術１～２時間前に2,500IU皮下投与、以後2,500IUを毎朝５～７日間皮下投与 b)高度血栓リスクの場合：手術１～２時間前に2,500IU皮下投与、8～12時間後に2,500IU皮下投与し、以後5,000IUを毎朝５～７日間皮下投与 c)股関節置換術の場合：術前および夕方に5,000IUを皮下 投与は術後5週間続ける ④a)４時間以上の場合：初回は30～40IU/kg、持続投与時は10～15IU/kg/hrを静脈内投与 b)４時間未満の場合：5,000IUを静脈内単回投与 c)出血傾向のある場合：初回5～10IU/kg、持続投与時は４～5IU/kg/hrを静脈内投与 米国 ①a)手術2時間前に2,500IU皮下投与から開始し、以後2,500IUを１日１回皮下投与する。通常投与期間は5～10日間。癌など血栓リスクが高い場合は、術前から5,000IU/日毎夕皮下投与する。通常投与期間は5～10日間。または、手術1～2時間前に2,500IUに加え、術後4～8時間に2,500IU、以後5,000IU/日を皮下投与する。通常投与期間は、5～10日間 b)術後4～8時間に2,500IU、または術前2時間前に2,500IUに加えて、術後4～8時間に2,500IUを皮下投与する。以後、5,000IU/日を継続皮下投与する。通常投与期間は5～10日間で最高14日まで。 ②　120IU/kg（但し10,000IU以下）を12時間毎に皮下投与し、アスピリン経口投与療法（75～165mg、１日１回）を併用する。通常投与期間は5～8日間

	用法・用量	仏国：(適応が血液透析以外は、皮下投与) ① 原則として、1 日 1 回皮下投与とし、投与期間は通常 10 日未満とする（ただし、特有の静脈血栓塞栓リスクがない場合)。また、静脈血栓塞栓リスクが持続するならば、特に経口抗凝固薬などによる予防療法の継続を予定する必要がある ・ 血栓リスクが軽度な状況 手術 2 時間前に初回投与をし、以後 2,500IU/日皮下投与 ・ 血栓リスクが高度な状況 股関節および膝の外科手術：5,000IU/日 1 回皮下投与。なお、初回投与量は、2,500IU の場合、手術 2 時間前および術後 12 時間後に各々 1 回投与。5,000IU の場合、手術前日夕刻および手術 24 時間後に各々 1 回投与。なお、股関節整形外科手術では、35 日間注射（5,000IU/日）により予防の有用性が確立されている ・ その他の状況 特定の外科手術（特に癌などの）で、特に血栓塞栓のリスクがハイリスクと予測される場合、整形外科手術（股関節、膝）と同様に予防用法・用量を設定でき、5,000IU/日の用量で奏効する事が確立されている ② 1 日 1 回皮下注 5,000IU/0.2mL とし、投与期間は 12 日～14 日である。（なお、14 日間を超える有効性・安全性に関するデータは現在迄ない。）もし、血栓塞栓のリスク状態が持続するならば、抗ビタミン K 剤などによる長期予防を考慮する ③ 透析回路動脈回路中に初回量 5,000IU を注射する（急速注射による単回投与は、4 時間以内の透析の場合） 4 時間を越える透析の場合の推奨用量は、 初回量：30～35IU/kg の直接投与、 維持量：10～15IU/kg/hour の持続投与 独国： ① a）手術 2 時間前、2,500IU 投与、以後、1 日 1 回朝、2,500IU を通常 7 日間～10 日間投与。（投与期間は医師の判断） b）手術前日の晩（手術の 10～14 時間前）に 5,000IU 投与し、初期投与の 24 時間後（手術日）に 5,000IU 追加投与、さらに、術後毎晩 1 回

	用法・用量	5,000IU 投与、通常は7日間～10日間投与だが、股関節置換術を受けた患者では、5週間までの治療エビデンスがある。 b）または、手術2時間前に2,500IU 投与し、初期投与の8～12時間後（早くても手術4時間後）に2,500IU 追加投与、さらに、術後毎朝1回5,000IU 投与、通常は7日間～10日間投与だが、股関節置換術を受けた患者では、5週間までの治療エビデンスがある。 または、手術4～8時間後、2,500IU 投与開始し、術後24時間おきに1日1回5,000IU 投与、通常は7日間～10日間投与だが、股関節置換術を受けた患者では、5週間までの治療エビデンスがある。 ② 1日1回5,000IU 投与、使用期間は、患者の可動性が完全に確保される迄投与すべきで、通常は14日間迄（投与期間は医師の判断） ③ 出血リスクが高い患者： 通常体重1kg あたり5～10IU のワンショット注射（回路内）その後、体重1kg あたり毎時4～5IU を持続注入 出血リスクが低い患者： 1回ワンショット注射（回路内）体重あたり85IU（ただし、透析時間が5時間迄の場合） 継続的な凝固防止： 体重1kg あたり30～35IU のワンショット注射（回路内）、その後、体重1kg あたり毎時10～15IU を持続注入
3.有用性を示すエビデンスについて	別添2（ア）①の該当性について 別添2（ア）②の該当性について	本薬剤は、アメリカ、イギリス、ドイツ、フランスなどの欧米先進国において、承認されており、該当効能・効果（血栓塞栓リスクを伴う深部静脈血栓予防）及び用法・用量を持つ医薬品である 別添2（ア）①を満たすとともに、当該効能・効果において、多くの第Ⅲ相試験や無作為化比較対照試験（RCT）のﾒﾀｱﾅﾘｼｽﾃﾞｰﾀを保有している。また、産婦人科関係の世界的に認められた教科書に標準的治療として記載されており、十分なエビデンスを持つ医薬品である。

	現時点まで得られているエビデンスについて 海外文献（1） エビデンスⅠa：静脈血栓塞栓治療における未分画ヘパリンと低分子量ヘパリンの比較でのメタ解析 内容およびコメント；低分子量ヘパリンが未分画ヘパリンより優れている特徴を明確にしているが、対象症例は産婦人科に限定されたものではない。 解析 13 文献中、dalteparin 文献は 4 文献。 詳細は、別表：参考文献一覧　を参照 海外文献（2） エビデンスⅠb：妊娠時における低分子ヘパリン（ダルテパリン）の血栓予防効果 内容およびコメント；静脈血栓塞栓が放射線写真で確認された妊娠患者に対して、低分子量ヘパリン投与群は通常のヘパリン投与群と比較して、血栓塞栓の観察は出産後まで両群とも有意差は認められなかったが、出血の副作用に関しては、明らかにヘパリン投与群で有意に多く、低分子量ヘパリンの有用性が確認された。 詳細は、別表：参考文献一覧　を参照 国内文献（3） エビデンスⅢ：　婦人科悪性腫瘍術後血栓症の危険因子と低分子量ヘパリンを用いた予防的抗凝固療法の有用性 内容およびコメント；婦人科領域であるが、低分子量ヘパリンと未使用群を比較して、低分子量ヘパリンの有用性を示している。 低分子量ヘパリンは dalteparin を使用していた。 詳細は、別表：参考文献一覧　を参照
	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。

４.（１）適応疾病の重篤度等	別添２（イ）①の該当性について	深部静脈血栓を起因とし、肺塞栓が発生した場合、重篤な状態を招き、生命に重大な影響を及ぼす。「母子保健の主なる統計」（2004 年）（4）では、産科的塞栓は母体死亡原因の 2 位の位置にあり、「産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症－1991 年から 2000 年までの調査成績－」（5）によれば、高率に致死に至る肺血栓塞栓症の分娩後発症例で見ると、帝王切開は経膣分娩より約 22 倍発症が多かった。一方、婦人科領域腹部手術における肺血栓塞栓症の発症は、良性疾患に対して悪性疾患で約 16 倍発症が高かった。また、産科的塞栓や婦人科的塞栓のいずれにおいても肥満になればリスクがかなり高くなった。
	別添２（イ）②の該当性について	別添２（イ）①に該当
	別添２（イ）③の該当性について	別添２（イ）①に該当

	評価理由 ★　－母子保健の主なる統計－（4） MATERNAL AND CHILD HEALTH STATISTICS OF JAPAN 妊婦死亡数、2003 年　69 名 １位　分娩後出血(Postpartum haemorrhage)：24.6% ２位　産科的塞栓(Obstetrics embolism)：13.0% 妊婦死亡数、2002 年　84 名 １位　分娩後出血(Postpartum haemorrhage)：16.7% ２位　産科的塞栓(Obstetrics embolism)：15.5% ★　－産婦人科における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症－ －1991 年から 2000 年までの調査成績－（5） 小林隆夫、中林正雄、石川睦男、池ノ上克、安達知子、小橋元、前田真 （原著論文） 185 施設にアンケート調査実施、102 施設（大学病院 68、一般病院 34）から回答を得た。総分娩数は 436,084 件、総手術（婦人科のみ）221,505 件。 産科症例肺血栓塞栓症（PTE）：76 例発症、11 例死亡 分娩後 PTE 発症率：　経膣分娩の場合；0.003%（9/348,702）対　帝王切開術の場合；0.06%（50/87,382） 婦人科症例 PTE：178 例発症、24 例死亡 良性疾患手術での場合；0.03%（50/191,286）対　悪性疾患手術の場合 0.42%（128/30,219） ＰＴＥ発症とＢＭＩとの関連：　ＢＭＩ25 以上のオッズ比； 良性疾患で 4.8(Ｐ<0.001)、悪性疾患で 2.4(P<0.01) なお、骨盤内悪性腫瘍（子宮体癌、子宮頚癌；特に若年者、卵巣癌）は年々増加しており、特に卵巣癌の増加は著しく（日本婦人科腫瘍学会ホームページ；市民の皆様公開ページ）、その死亡率も年々増加し、人口 10 万人に対して 6～7 人である。また、先の小林らの調査結果（1991 年～2000 年までの 102 施設回答）によれば、死亡率の高い肺血栓塞栓症（PTE）発症全体で、悪性疾患別発症数は、子宮体癌で 53 例と最も多く、次いで卵巣癌 47 例、子宮頚癌 24 例（一部重複癌も含む）の順であり、骨盤内悪性腫瘍患者での PTE 発生は、かなり高く、特に手術を施行する場合、かなり PTE リスクが高まる。

4．（2）	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。	
	別添２（ウ）①の該当性について	別添２（ウ）②に該当

周産期領域における医療上の有用性	別添２（ウ）②の該当性について	既存の治療法・予防法に関しては、ヘパリンの静脈内投与ないし、皮下注が考えられる。しかし、より安全で有効な予防を実施するという観点（大きな出血等の重篤な副作用発生の回避、および血管内の炎症を高める事による血流不全の防止）から、低分子量ヘパリンは明らかにヘパリンより優れており、医療上の有用性が高い。 日本産婦人科学会周産期委員会が行った適応拡大希望アンケート調査において、フラグミンの血栓塞栓予防・治療への使用は、多くの施設から希望が寄せられている。 また、日本血栓止血学会等が告示している「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」（6）の中では、低分子量ヘパリンの適応が本邦でないため、未分画ヘパリン使用が中心に推奨されているが、「低分子量ヘパリンは欧米においては静脈血栓塞栓症の予防効果が高く評価されているが、本ガイドラインでは、保険承認薬剤（すなわち、未分画ヘパリンとワルファリン）を原則的に推奨する。」と記載している。また、欧米のガイドラインはいずれも静脈血栓塞栓症の予防・治療に関しては低分子量ヘパリンの効果を高く評価しており、特に日本血栓止血学会等がガイドライン作成上、非常に参考とした米国胸部疾患学会（ACCP : American College of Chest Physicians）による静脈血栓塞栓症予防・治療ガイドライン（7）の中では、低分子量ヘパリンの使用が積極的に推奨されている。 一方で、倉敷中央病院（1116床、中国地方の中核医療施設の一つ）のように、我が国に未承認ダルテパリン皮下注製剤が存在しない事もあって、静脈血栓塞栓症を招き易いタイプの高リスク患者に対して、十分なインフォームドコンセントを実施した上で、海外から皮下注製剤を病院が輸入購入し、患者の術後の血栓塞栓発生防止に使用している施設もあり、特に整形外科手術での使用頻度が高くなっている。世界的には、エビデンス的にもまた、市場的にも低分子量ヘパリン製剤の使用が標準であり、本邦における医療側、患者側両者からのニーズも益々高まりつつある。

	別添２（ウ）③の該当性について	別添２（ウ）②に該当

	評価理由 １．本資料、７Ｐの論文紹介でも示された様に、低分子量ヘパリン投与は通常の未分画ヘパリン投与に比べて、概ね静脈血栓塞栓の再発を防ぐ効果はほぼ同等であるが、明らかに出血の副作用が減り、特に腹部術前・術後の深部静脈血栓予防に関しては、大きな出血の回避が可能となる。 ２．最近、名古屋市立大学医学部岡嶋教授一派は、動物実験モデルを使用して、比較検討試験を行い、ヘパリンは抗炎症効果を持たなく、それどころか、ATⅢの抗炎症効果を逆に阻害し、血管内皮障害を助長してしまうが、低分子量ヘパリンは自ら抗炎症効果を所有しており、血管内皮細胞保護作用を示す事から、炎症での白血球等の血管内皮接着も防ぎ、血流改善作用がある事が示されている。(8) ３．日本産婦人科学会の「妊婦に対する適応外薬品使用状況（平成15年度)」アンケート調査において、有効回答施設1079施設中656施設（60.8%）において、適応外使用として深部静脈血栓症の予防にすでに使用されている。 ４．　本邦の肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン（6）では、「婦人科手術における静脈血栓塞栓症の予防」または、「産科領域における静脈血栓症の予防」の記載において、高リスクと最高リスクに低用量未分画ヘパリンの使用を推奨している。 ＜婦人科手術高リスク＞　骨盤内悪性腫瘍根治術、＊での良性疾患手術 ＜婦人科手術最高リスク＞＊での悪性腫瘍根治術 ＜産科領域高リスク＞　高齢肥満妊婦の帝王切開術、＊での経膣分娩 ＜産科領域最高リスク＞　＊での帝王切開術 ＊：(静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある場合) ５．　ＡＣＣＰガイドライン（2004年）(7）では、静脈血栓塞栓予防に関しては、リスクグループとして、中等度リスク；Moderate risk（手術以外他に血栓リスクを伴う小手術患者、または、40～60歳で手術以外他に付加的な血栓リスクを伴わない手術患者）より、薬剤的には低用量未分画ヘパリンおよび低分子量ヘパリンの使用が推奨されており、妊娠患者に対しては（9)、深部静脈血栓に関するリスクが増大している患者に対して、予防的には、低分子量ヘパリンのダルテパリン（5,000国際単位、24時間おき皮下注）およびエノキサパリン（国内未発売）の使用が、具体的に推奨されている。また、高Xa活性レベルのピークは、0.2～0.6国際単位/mＬをターゲットとして調整するよう記載されている。

	根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。
6．参考情報	1．静脈内投与と皮下注投与の血中濃度推移 日本国内でのダルテパリンの臨床血中動態結果によると（10）、15国際単位/Kg/ｈｒを４時間持続静注したところ、血漿中抗Xa活性ＭＡＸ0.5国際単位/ｍＬ付近に濃度があり（基礎と臨床）、常時24時間に渡って、海外で実施された2,500国際単位皮下注（ＭＡＸで血漿中抗Ｘa活性0.2国際単位/ｍＬ）の血中動態は、常に下側にあった（11）。 　また、この文献では、若い患者（40歳以下）と老人65歳以上の患者での皮下注（2,500国際単位、10,000国際単位の2種）投与による臨床的血中動態の差を検討し、ほぼ同等である事が証明されている。 2．海外で販売されているダルテパリンシリンジ製剤の写真 別表：参考資料Ｉを参照。 3．世界での低分子量ヘパリン医薬品市場普及状況 世界の中でヘパリンと低分子量ヘパリンの使用頻度の推移を見ると、低分子量ヘパリンは年々シェアを高めており、我が国は、欧米先進国諸国と比較すると、かなり普及が遅延している。 世界：（推定のおよその比率を示す。） 市場売り上げ比；ヘパリン：低分子量ヘパリン＝8：92（2003年） ヘパリン：低分子量ヘパリン＝12：88　（2001年） 使用量の比　；ヘパリン：低分子量ヘパリン＝33：67（2003年） ヘパリン：低分子量ヘパリン＝39：61　（2001年） 一方、本邦においては、日本透析学会が発刊している「わが国の慢性透析療法の現況2003年12月末現在」（12）の資料によれば、最も普及していると考えられる透析分野でさえ、普及率は、19.1％となっており、ダルテパリン販売会社によれば、2003年当時の本邦全領域でのヘパリンと比較した低分子量ヘパリン普及率は、市場売り上げで約46％、使用量比で約10％弱と推定している。

	根拠となる論文・試験については、$\boxed{\text{別表}}$に記載願います。

別表 根拠とする文献

海外文献１.

エビデンスⅠa：Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. Related
"A Meta-analysis Comparing Low-Molecular-Weight Heparins With Unfractionated Heparin in the Treatment of Venous Thromboembolism：Examination Some Unanswered Questions Regarding Location of Treatment, Product Type, and Dosing Frequency."（1）

内容；産婦人科症例に限定された論文ではないが、未分画へパリンと低分子量へパリンを比較した無作為化比較対照試験（13の試験）が解析され（内Dalteparinの文献は4文献）、有意差は認められなかったものの、相対リスク(RR)において、静脈血栓塞栓の再発防止および大きな出血の副作用発生防止（入院患者のみで解析すると、有意差が認められている）に関しては、低分子量へパリン投与群で有利であった。また、全死亡率に関しては、低分子量へパリン投与群で有意に低かった。この事実は、日本国内で実施されたDIC症例に関するへパリンとDalteparinの二重盲検比較検討試験結果から得られた死亡率（転帰）でのDalteparin投与群における低い値（有意差傾向）に関連するものである。（13）

一方、この文献の中では、北米で使用されている5種類の低分子量へパリンの比較もなされており、統計的な差は認められなかったが、大きな出血の副作用防止や死亡率の低下に関しては、Dalteparin投与群に有利な側面が見出され、後に発表された癌患者における静脈血栓塞栓の再発予防に関するワーファリンと低分子量へパリンの無作為化長期投与（半年間）比較試験（N Eng J Med（14）; 結果としてDalteparin投与群は、ワーファリン投与群に比べ、出血の副作用を増大

する事無く、静脈血栓塞栓の再発を有意に抑制した）の結果に対する編集者論説の中でも（N Eng J Med（15）Bick RL.博士は、低分子量ヘパリンの中でDalteparinを選択した事が賢明であったとして評価し、北米で入手できる同じタイプの他の薬剤とは違って、高齢者（65歳以上）で使用しても安全であると米国食品医薬品局（FDA）が考えているとコメントしている。また、編集者コメントに関する質疑応答の中で、未分画ヘパリンとの比較での大きな出血リスクに関して、特に低リスクである事を根拠として上げている。（16）

別表：参考文献一覧（ア）No.2

海外文献２.

エビデンスⅠｂ：Pettila V, Kaaja R, Leinonen P, Ekblad U, Kataja M, Ikkala E. Related
“Thromboprophylaxis with Low Molecular Weight Heparin (Dalteparin) in Pregnancy”（2）

内容；以前に静脈血栓塞栓が放射線写真で確認された妊娠患者105症例に対して、無作為分割された低分子量ヘパリン投与群（N=50例）は通常のヘパリン投与群（N=55例）と比較して、血栓塞栓の観察は妊娠20週以前から出産後（出産6週間迄）、両群とも認められなかったが、副作用の発生頻度では、出血の副作用を中心として、明らかにヘパリン投与群で有意に多く、低分子量ヘパリンの有用性が確認された。

特に重大な出血副作用は、低分子量ヘパリン群で1症例、ヘパリン投与群で5症例見られ、統計的な差はないものの、出血そのものの副作用では、低分子量ヘパリン投与群で9症例、ヘパリン投与群で55症例確認され、大きな有意差が見出されていた。

なお、両群とも薬剤投与は妊娠20週以前より出産後6週間後まで継続投与され、未分画ヘパリン投与群は1日2回（平均20,569国際単位/日）投与され、低分子量ヘパリン投与群は1日1回（平均4,631抗Xa活性国際単位/日）投与され、比較検討された。

国内文献１.

エビデンスⅢ　：日高隆雄,内尚子,堀慎一,中村隆文,斎藤慈
婦人科悪性腫瘍術後血栓症の危険因子と低分子量ヘパリンを用いた予防的抗凝固療法の有用性（原著論文）(3)

内容；富山医科薬科大学産婦人科教室で施行された婦人科手術996例と術後深部静脈血栓(DVT) 7症例の背景、臨床経過の検討を行い、婦人科悪性腫瘍手術における術後DVTの発症頻度は、良性腫瘍手術における発症頻度に比して有意に高い事が示された。また、悪性腫瘍患者のうち、高血圧（P=0.0011)、BMI26.4以上の肥満（P=0.0320）は各々術後DVTの独立した危険因子であることが多変量解析から明らかにされた。一方、これらの悪性腫瘍術後患者を対象に、低分子量ヘパリンを用いた予防的抗凝固療法の効果を検討したところ、同療法施行症例は、従来の非施行症例に比して有意に（P=0.0237）術後DVTの発症頻度が低くなった。婦人科悪性腫瘍手術後の低分子量ヘパリンを用いた予防的抗凝固療法は術後DVT予防に有用である事が示された。

なお、予防的抗凝固療法の対象と開始時期、投与期間および投与量に関しては、Ｉ期以上の子宮癌と卵巣癌を対象とし、低分子量ヘパリンを術後５日目もしくは離床まで3,000国際単位/日の量で点滴静注した。その予防的抗凝固療法の効果に関する結果を以下に示す。

	術後DVTの発症		
	有	無	計
予防的抗凝固療法非施行者	6例（3.10%）*	185例	191例
予防的抗凝固療法施行者	0例　（0%）	160例	160例

*；P=0.0237

— 海外の教科書 —

1. JONATH S. BEREK
NOVAK'S GYNECOLOGY（THIRTEETH　EDITION）
(Lippincott Williams & Wilkins)　　　602Pに記載（17）
未分画ヘパリンより半減期の長い特徴から、１日１回の投与の簡便さ、および薬理学的特徴から比較からも、血小板活性化の抑制や微小血管出血の減少により、出血の副作用が少なく、臨床的検討ではそれを支持するデータ（安全性：特に出血性副作用頻度での優位性）も得られている。さらに、低分子量ヘパリンは未分画ヘパリンよりも深部静脈血栓の予防で比較すると、コストイフェクティブであるとしている。

2. JOHN A. ROCK　JOHN D.　THOMPSON
THE LINDER'S
OPERATIVE GYNECOLOGY (EIGHTH EDITTION)
（Lippincott-Raven）　　　133P〜135Pに記載（18）
一部に低分子量ヘパリン投与群で出血が少ないという報告があること、未分画ヘパリン１日４回投与（低用量ヘパリン：１回量5,000国際単位）とダルテパリン１日１回投与（5,000国際単位）では、深部静脈血栓予防効果は同等である報告等を記載している。

3. LAMBROU NC, MORSE AN, WALLACH EE.
THE JOHNS HOPKINS
MANUAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS
(Lippinccot Williams & Wilkins)　　　256P〜257Pに記載（19）
出血性副作用を伴う場合の使用に関しては、様々な議論はあるが、有効な血栓予防治療であるとしている。予防方法選択以前にそれぞれの治療事情で、その利用性、コスト、簡便性が考慮されなければならないとしている。

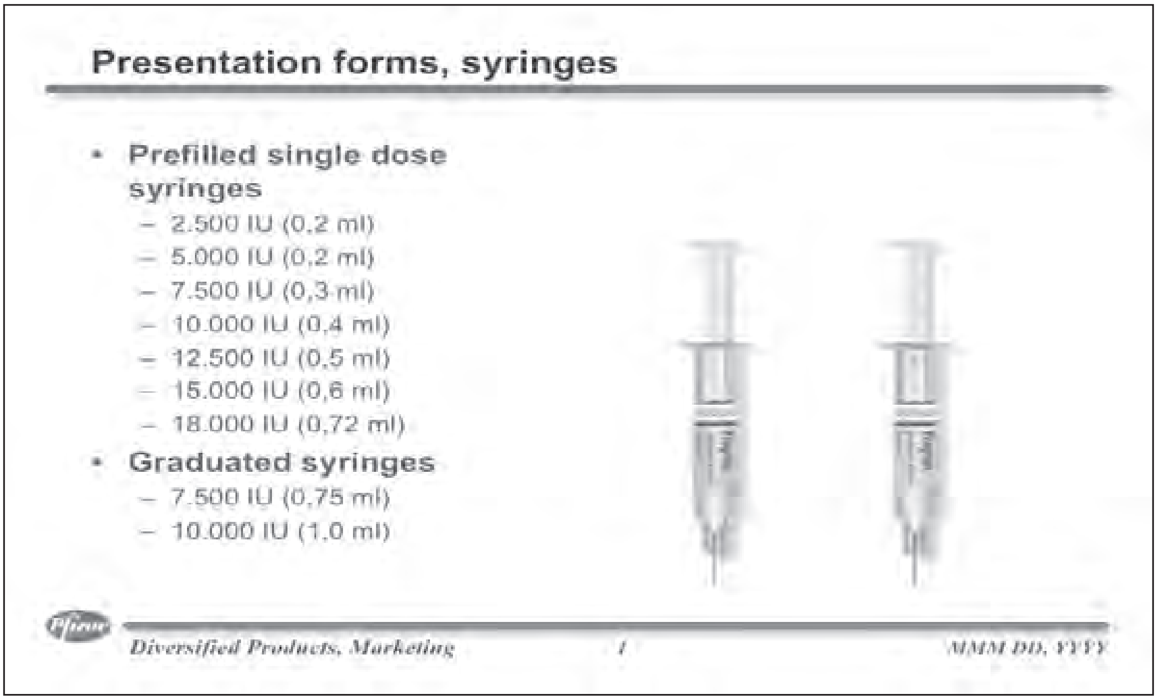
— 国内の教科書 —

1．　周術期の肺血栓塞栓症・深部静血栓症の予防と対策
４．産婦人科　　小林隆夫（信州大学医学部保健学科）　91P〜99P（20）
編集：瀬尾憲正　出版：克誠堂出版
産科領域の予防対策、薬剤による治療（96P）において、欧米ではルーチンで使用されているが、本邦では保健適応がないことが記載されている。婦人科領域の予防対策（98P）に関する薬剤による予防は、産科領域と同様であるとしている。

２．　2005　今日の治療指針（私はこう治療している）　医学書院　224
Ｐ（21）
５．呼吸器疾患　肺血栓塞栓症　山口佳寿博（慶応義塾大学内科）
予防投与ではないが、肺血栓塞栓症そのものの治療に関して、低分子量ヘパリン（ダルテパリン）の使用が、１回 120 国際単位/kg１日２回皮下注、または 75 国際単位/kg を 24 時間かけて持続点滴静注（いずれも保険適用外）と記載されている。

別表：参考資料Ⅰ

以下、ダルテパリン海外市販シリンジ（皮下注）見本写真



別表　根拠とする文献

1. Dolovich LR etal. : A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism : Examination some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med.160:181-188(2000)
2. Pettila V etal. : Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Dalteparin) in pregnancy. Thrombosis Research.96:275-282(1999)
3. 日高隆雄ら　：婦人科悪性腫瘍術後血栓の危険因子と低分子量ヘパリンを用いた予防的抗凝固療法の有用性　日本婦人科腫瘍学会誌.21:339-346(2003)
4. 母子保健の主なる統計（Maternal and child health statistics of Japan）、平成16年度刊行(2004)、財団法人母子衛生研究会、平成17年3月29日発行
5. 小林隆夫ら　：産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症－1991年から2000年までの調査成績－　Jpn.J.Obstet.Gynecol.Neonatal Hematol.14(2),1-24 (2005)
6. 静脈血栓塞栓症の予防法　1．予防法の種類　その他の予防法、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドラインダイジェスト版、日本血栓止血学会ホームページ（2006）
7. 米国胸部疾患学会（ACCP：American College of Chest Physicians）ガイドライン　William HG etal. : Prevention of venous thromboembolism : The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy.　Chest. 126: 338-400(2004)
8. Naoki H etal. : Dalteparin, a low molecular weight heparin, attenuates inflammatory responses and reduced ischemia-reperfusion-induced liver injury in rats. Critical Care Medicine. 34(7):1883-1891(2006)
9. 米国胸部疾患学会（ACCP：American College of Chest Physicians）ガイドライン　Shannon MB etal. : Use of antithrombotic agents during pregnancy : The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy.　Chest. 126: 627-644(2004)
10. 高橋薫ら　：LMW Heparin（FR-860）の第一相臨床試験　－静脈内単回および持続投与試験－　基礎と臨床.23(10),3847-3883 (1989)
11. Simoneau G etal. : Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (FRAGMIN) in young and elderly subjects. Thrombosis Research. 66:603-607 (1992)

12. わが国の慢性透析療法の現況 2003 年 12 月末現在、2004 年 6 月 17 日発行、（社）日本透析医学会統計調査委員会
13. 桜川信男ら ：汎発性血管内血液凝固症（DIC）に対する低分子ヘパリン（FR－860）の臨床評価 ヘパリンを対照とした他施設共同二重盲検比較試験 臨床医薬.8(2):423-452(1992)
14. Lee AY etal. : Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N.Eng.J.Med.349(2):146-153(2003)
15. Bick RL : Cancer-associated thrombosis. N.Eng.J.Med.349(2):109-111(2003)
16. Correspondence : Dalteparin compared with an oral anticoagulant for thromboprophylaxis in patients with cancer. N.Eng.J.Med.349(14):1385-1387 (2003)
17. JONATH S. BEREK, NOVAK'S GYNECOLOGY（THIRTEETH EDITION）(Lippincott Williams & Wilkins)
18. JOHN A. ROCK JOHN D. THOMPSON, THE LINDER'S OPERATIVE GYNECOLOGY (EIGHTH EDITTION)（Lippincott-Raven）
19. LAMBROU NC, MORSE AN, WALLACH EE. THE JOHNS HOPKINS, MANUAL OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (Lippinccot Williams & Wilkins)
20. 周術期の肺血栓塞栓症・深部静血栓症の予防と対策 産婦人科 小林隆夫 （信州大学医学部保健学科） 編集：瀬尾憲正 出版：克誠堂出版
21. 2005 今日の治療指針（私はこう治療している）医学書院 5．呼吸器疾患肺血栓塞栓症 山口佳寿博（慶応義塾大学内科）

表1

産科領域における静脈血栓塞栓症の予防

リスクレベル	産科領域	予防法
低リスク	正常分娩	早期離床および積極的な運動
中リスク	帝王切開術（高リスク以外）	弾性ストッキング あるいは 間欠的空気圧迫法
高リスク	高齢肥満妊婦の帝王切開術 （静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある）経腟分娩	間欠的空気圧迫法 あるいは 低用量未分画ヘパリン
最高リスク	（静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある）帝王切開術	（低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用） あるいは （低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用）

（低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用）や（低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用）の代わりに、用量調節未分画ヘパリンや用量調節ワルファリンを選択してもよい。
血栓性素因：先天性素因としてアンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症など、後天性素因として、抗リン脂質抗体症候群など

表2

婦人科手術における静脈血栓塞栓症の予防

リスクレベル	産婦人科手術	予防法
低リスク	30分以内の小手術	早期離床および積極的な運動
中リスク	良性疾患手術 （開腹、経腟、腹腔鏡） 悪性疾患で良性疾患に準じる手術 ホルモン療法中の患者に対する手術	弾性ストッキング あるいは 間欠的空気圧迫法
高リスク	骨盤内悪性腫瘍根治術 （静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある）良性疾患手術	間欠的空気圧迫法 あるいは 低用量未分画ヘパリン
最高リスク	（静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある）悪性腫瘍根治術	（低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用） あるいは （低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用）

（低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用）や（低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用）の代わりに、用量調節未分画ヘパリンや用量調節ワルファリンを選択してもよい。
血栓性素因：先天性素因としてアンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症など、後天性素因として、抗リン脂質抗体症候群など

④ニフェジピンの妊娠中投与についての禁忌事項変更

１．周産期医療を行うにあたり必要と考えられる処方等に関する概要 □現在の国内承認内容と異なる部分には下線を付して下さい。	販売名 （一般名）	アダラートカプセル/アダラートＬ錠/アダラート CR 錠、アタナールカプセル/アタナールカプセル５、アテネラート/アテネラートＬ錠、アロトップＬ錠、アロニクスＳ/ニフェジピンＣＲ錠「サワイ」、アンペクト、エマベリン錠/エマベリンＬカプセル、カサンミル/カサンミルＳ/ニフェランタンＣＲ錠、カルジオブレンカプセル、カルジオルフトＬ錠、キサラートＬ錠、クノラミンＬ錠、ケパクルＬ錠、コバニフェートＬ錠、コバラート錠、コリネールＬ錠/コリネールＣＲ錠、コロジレートカプセル、シオペルミンＬ錠、セパミット－Ｒカプセル、トーワラートカプセル/トーワラートＬ錠/トーワラート CR 錠、ニフェジピンカプセル（陽進）、ニフェスロー錠、ニフェラートカプセル/ニフェラートＬ錠、ニレーナ錠/ニレーナＬ錠、ヘルラート/ヘルラート･ミニ/ヘルラートＬ錠、マリボロンカプセル、ミルファジン、メノプリジンＬ錠、ラミタレート錠/ラミタレートＬ錠、レマール軟カプセル、ロニアンカプセル　（ニフェジピン）
	関係企業	バイエル薬品株式会社、東洋カプセル、鶴原製薬、メディサ新薬、沢井製薬、日本新薬、高田製薬、全星薬品、テイコクメディックス、サンド、日本薬品、イセイ、小林薬学工業、小林化工、日医工、メルク製薬、シオノケミカル、日本オルガノン、東和薬品、陽進堂、共和薬品工業、大正薬品工業、三和化学、京都薬品工業、辰巳化学、日本ケミファ、マルコ製薬、大洋薬品、杏林製薬、日本化薬
	剤型・規格	カプセル：5mg、10mg、 L（持効）錠：10mg 錠、20mg 錠 CR（有核二層）錠：10mg 錠、20mg 錠、40mg 錠
	効能・効果	カプセル：本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症 L（持効）錠：本態性高血圧症、腎性高血圧症、狭心症 CR（有核二層）錠：高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症、狭心症、異型狭心症

	用法・用量	カプセル：ニフェジピンとして、通常成人1回10mgを1日3回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 L（持効）錠： 　本態性高血圧症、腎性高血圧症：ニフェジピンとして、通常成人1回10〜20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 　狭心症：ニフェジピンとして、通常成人1回20mgを1日2回経口投与する。症状に応じ適宜増減する。 CR（有核二層）錠： 　高血圧症、腎実質性高血圧症、腎血管性高血圧症：通常、成人にはニフェジピンとして20〜40mgを1日1回経口投与する。ただし、1日10〜20mgより投与を開始し、必要に応じて漸次増量する。 　狭心症、異型狭心症：通常、成人にはニフェジピンとして40mgを1日1回経口投与する。なろ、症状に応じ適宜増量するが、最高用量は1日1回60mgとする。
	その他	**【禁　忌】**(次の患者には投与しないこと) (2)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) この禁忌条項を以下のように変更する。 **(2)妊娠20週未満の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)** **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投与しないこと［動物実験で催奇形作用が報告されている］。 この禁忌条項を以下のように変更する。 **(1)妊娠20週未満の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。［動物実験で催奇形性作用及び胎児毒性が報告されているので、妊娠20週未満の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。臨床所見では特定の出生前リスクは確認されていない。早産、子宮内発育遅延、周産期仮死や帝王切開の増加が報告されているが、基礎疾患の高血圧又は薬剤性のものか、これらの報告では明らかではない。**
	その他	**胎児に対する有害作用を否定できるだけの情報は得られていないので、妊娠20週以降の妊婦については、他の降圧療法が有効でなく、本剤の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すること。また、本剤使用により過度に血圧が低下した場合、母体や胎児に悪影響を及ぼす可能性があるので、血圧値を注意深く観察すること。治療上の理由から、やむを得ず静注用硫酸マグネシウムと併用する場合には、特に血圧値のモニターを注意深くすること。］** (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること［母乳中へ移行することが報告されている］。 この条項については、変更しない。

	別添１の類型	２）国内に同一有効成分及び同一剤型の医薬品はあるが、妊婦の必要な効能がないもの。 （イ）妊婦の他の適応もない に該当する。 妊婦すべてに対して投与が禁忌とされている。
２．欧米での承認状況	承認取得国及び承認年月日	Capsule: Germany(1974 Mar 20), Portugal(1974 Dec 11), Spain(1975 Nov 21), Italy(1976 Apr 28), Ireland(1977 May 25), United Kingdom(1977 Jul 15), Belgium(1978 Mar 01), France(1978 Nov 02) Retard(L tablet): Germany(1981 Jan 30), Ireland(1981 Apr 15), United Kingdom(1982 Feb 12), Switzerland(1982 Dec 02), Italy(1983 Jan 19) CoatCore(CR tablet): United States(1993 Apr 21), Germany(1993 Jul 02), Austria(1995 Mar 24)
	販売名	Capsule: Adalat10, Adalat5 Retard: Adalat Retard, Adalat AR Coat Core:Adalat CC, Adalat EINS
	関係企業名	Bayer Health Care
	剤型・規格	Capsule: 5mg 10mg Retard: 10mg 20mg Coat core: 30mg 60mg 90mg
	効能・効果	Capsule: Treatment of coronary heart disease; Chronic stable angina pectoris (angina of effort)vasospastic angina pectoris (Prinzmetal's angina, variant angina) Treatment of essential hypertension Treatment of hypertensive crisis Treatment of Raynaud's syndrome (primary and secondary Raynaud's syndrome) Retard: Treatment of coronary heart disease; Chronic stable angina pectoris (angina of effort) Treatment of hypertension Coat Core: Treatment of hypertension

	用法・用量	Capsule: In coronary heart disease:1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily Chronic stable angina pectoris (3 x 5 mg/day) (Angina of effort) If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably. If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily. Vasospastic angina pectoris 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (Prinzmetal's angina, variant angina) (3 x 5 mg/day) If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably. If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily. In hypertension: 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (3 x 5 mg/day) If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably. If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily. In hypertensive crisis: 1 nifedipine capsule as a single oral dose Starting dose should be nifedipine 5 mg preferably. For established diagnosis of hypertensive urgency (= <u>without</u> target organ damage): 1 nifedipine capsule as a single oral dose For established diagnosis of hypertensive emergency (= <u>with</u> target organ damage): Primary care:1 nifedipine capsule as a single oral dose Secondary care: 1 nifedipine capsule as a single oral dose followed by i.v. infusion with nifedipine or nitroglycerine, clonidine, dihydralazine as secondary treatment and i.v. sodium nitroprusside as tertiary treatment. If the effect is insufficient, depending on the reaction of the blood pressure, a further 5 mg or 10 mg dose (1 nifedipine capsule) can be administered after at least 30 min. If the dosage intervals are shorter and/or the dose higher, dangerous hypotensive states can occur. In Raynaud's syndrome: 1 nifedipine 5 mg capsule 3 times daily (3 x 5 mg/day) If the therapeutic result is inadequate after about 2 - 3 days of treatment with nifedipine 5 mg, the dose should be increased individually. 1 nifedipine 10 mg capsule 3 times daily (3 x 10 mg/day) Starting dose should be nifedipine mg preferably. If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily.

		Retard In coronary heart disease: 1 Nifedipine 10 mg retard tablet twice daily Chronic stable angina pectoris (angina of effort) (2 x 10 mg/day) 1 Nifedipine 20 mg retard tablet twice daily (2 x 20 mg/day) If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily. If there is no adequate therapeutic result after 14 days of treatment with Nifedipine 10 mg retard or Nifedipine 20mg retard a change over should be made to immediate release formulations (nifedipine capsules). In hypertension: 1 Nifedipine 10 mg retard tablet twice daily (2 x 10 mg/day) 1 Nifedipine 20 mg retard tablet twice daily (2 x 20 mg/day) If higher dosages are necessary, the dose can be increased in stages up to maximum 60 mg daily. Coat Core In hypertension: 1 Nifedipine CC 30 tablet once daily (1 x 30 mg/day) 1 Nifedipine CC 60 tablet once daily (1 x 60 mg/day) 1 Nifedipine CC 90 tablet once daily (1 x 90 mg/day) In general therapy should be initiated with 30 mg once daily. Depending on the severity of the disease and the patient's response the dose can be increased in stages up to 120 mg once daily.

	その他	**Contraindications:** Nifedipine (Capsule, Retard, or Coat Core) must not e used in cases of known hypersensitivity to nifedipine or to any of the excipients. **Nifedipine is contraindicated in pregnancy before week 20 and during breastfeeding.** Nifedipine must not by used in combination with rifampicin because no efficient plasma levels of nifedipine may by obtained due to enzyme induction. **Special warnings and precautions for use:** Case must be exercised in patients with very low blood pressure (severe hypotension with systolic pressure less than 90 mmHg), in cases of manifest heart failure and in the case of severe aortic stenosis. **There are no safety and efficacy data from well-controlled studies in pregnant women. Animal studies have shown a variety of embryotoxic, pacentotoxic and fetotoxic effects when administered during and after the period of organogenesis. From the clinical evidence available a specific prenatal risk has not been identified. Although an increase in perinatal asphyxia, caesarean delivery an well as prematurity and intrauterine growth retardation have been reported, it is unclear whether these reports are due to the underlying hypertension, its treatment or to a specific drug effect** **The available information is inadequate to rule out adverse drug effects on the unborn and newborn child. Therefore any use in pregnancy after week 20 requires a very careful individual risk benefit assessment and should only be considered if all other treatment options are either not indicated or have failed to be efficacious.**

	その他（続き）	**Careful monitoring of blood pressure must by exercised, also when administered nifedipine with i.v. magnesium sulfate, owing to the possibility of an excessive fall in blood pressure which could harm both mother and fetus.** Pregnancy and Lactation Pregnancy and fertility **Nifedipine is contraindicated in pregnancy before week 20.** **There are no adequate and well controlled studies in pregnant women.** **In animal studies nifedipine has been shown to produce embryotoxicity, fetotoxicity and teratogenicity.** In single cases of in vitro fertilization calcium antagonists like nifedipine have been associated with reversible biochemical changes in the spermatozoa's head section that may result in impaired sperm function. In those men who are repeatedly unsuccessful in fathering a child by in vitro fertilization, and where no other explanation can be found, calcium antagonists like nifedipine should be considered as possible causes. Lactation Nifedipine passes into the breast milk. As there is no experience of possible effects on infants, breastfeeding should first be stopped if nifedipine treatment becomes necessary during the breastfeeding period.

<table>
<tr><td rowspan="3">３．有用性を示すエビデンスについて</td><td>別添２(ア)の該当性について</td><td>①が該当する。アメリカでは、推奨すべき薬剤として使用されている。</td></tr>
<tr><td colspan="2">現時点まで得られているエビデンスについて

重症の妊娠高血圧症候群を対象に nifedipine と hydralazine の有効性について RCT を行ったところ、nifedipine の方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった（1)。

Hydralazine と他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関する RCT の metaanalysis によると、Nifedipine は Hydralazine と比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった（2)。

重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifiedipine と labetalol の有効性について RCT を行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少について nifedipine が有意に有効性を示した(3,4)。</td></tr>
<tr><td colspan="2">根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">４．（１）適応疾病の重篤度等</td><td>別添２（イ）の該当性について</td><td>①に該当する。
重症妊娠高血圧症候群は、母児の生命予後・長期神経学的予後に深く関わる重篤で、現時点では予防不可能な疾患である。</td></tr>
<tr><td colspan="2">評価理由

重症の妊娠高血圧症候群を対象に nifedipine と hydralazine の有効性について RCT を行ったところ、nifedipine の方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった（1)。

Hydralazine と他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関する RCT の metaanalysis によると、Nifedipine は Hydralazine と比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった（2)。

重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifiedipine と labetalol の有効性について RCT を行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少について nifedipine が有意に有効性を示した(3,4)。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">４．（２）周産期領域における医療上の有用性</td><td colspan="2">根拠となる論文・試験については、別表に記載願います。</td></tr>
<tr><td>別添２（ウ）の該当性について</td><td>②が該当する。</td></tr>
</table>

	評価理由 わが国では、妊娠高血圧症候群の高血圧緊急症に対して、事実上ヒドララジンとメチルドーパのみが投与可能な薬剤である。しかし、複数のRCTおよびそれらのmetaanalysisによって、nifedipineがより有効であることが示されている。 重症の妊娠高血圧症候群を対象にnifedipineとhydralazineの有効性についてRCTを行ったところ、nifedipineの方が有効性が高く、また問題となるような副作用は認められなかった（1）。 Hydralazineと他の降圧剤の妊娠高血圧症候群に対する有効性に関するRCTのmetaanalysisによると、NifedipineはHydralazineと比較して降圧効果に優れ、より副作用が少なかった（2）。 重症の妊娠高血圧症候群を対象に、nifiedipineとlabetalolの有効性についてRCTを行ったところ、降圧効果と利尿促進作用、心機能の改善や末梢血管抵抗の減少についてnifedipineが有意に有効性を示した(3,4)。
	根拠となる論文・試験については、$\boxed{\text{別表}}$に記載願います。
5．優先度	有効成分中の位

6．参考情報	日本産科婦人科学会は nifedipine の開発、製造会社であるバイエル薬品株式会社に対して、Nifedipine の妊婦への投与に関する規定が、国によって、大幅に異なっている現状（アメリカでは妊娠高血圧症候群および切迫早産の治療薬として積極的な使用が奨励されているのに対し、日本、ドイツでは妊婦全般に対して禁忌となっている）は、あまりにも不自然であり、妊娠高血圧症候群の高血圧緊急症に対する有効な薬剤がきわめて少ないことを考えると、催奇形性の問題がなくなる妊娠 20 週以降における妊婦に対する nifedipine 投与の可能性は十分検討されるべきではないか、という旨の申し入れを行った。それに対して、Bayer 社では、Global Labeling Commette を開催し、症例報告および RCT の再検討を行った結果､nifedipine の妊娠後半期の投与を禁忌とする正当性は見出されないと判断し、2006 年 6 月に、妊婦への投与は妊娠 20 週までを禁忌とするように Core Data Sheet を改訂した。 この改訂に基づいて現在、多くの国で禁忌条項の改訂とそれに対する承認申請・認可が進行している。現時点で承認された国にはニュージーランド、メキシコ、コロンビア、パキスタンなどが含まれている。また現在申請中の国には主な欧州諸国（英・独・ベルギー他）やオーストラリアなどがある（米国は以前から禁忌とはされていないので、特に変更は行われていない）。
	根拠となる論文・試験については、$\boxed{\text{別表}}$に記載願います。

別表 根拠とする文献

1) Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham Z. Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. Obstet Gynecol. 1991 Mar;77(3):331-7.

2) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis.BMJ. 2003 Oct 25;327(7421):955-60.

3) Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy.Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):858-61.

4) Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, Chauhan SP, Hogg BB. A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol. 1999 Oct;181(4):862-6.

母体死亡および重症管理妊婦調査と検討小委員会

委 員 長：中林　正雄

委　　員：朝倉　啓文，久保　隆彦，小林　隆夫，斎藤　　滋，佐藤　昌司

1. わが国の周産期センターにおける妊産婦死亡の分析と防止対策

A. 周産期センターにおける妊産婦死亡の分析

日本産科婦人科(日産婦)学会周産期委員会では，2001年から全国の周産期登録施設から全分娩(出産ならびに死産)の個票を集積している.対象は年度によって異なるが，115～125施設が登録しており，年間51,000～60,000件の分娩が登録されている.これは同時期における日本の全分娩の5%に相当する.今回の妊産婦死亡統計は2001年から2004年までの4年間，215,000件の分娩を対象とした．このなかから32例の妊産婦死亡が抽出され，そのうち28例で詳細データを得た．28例の妊産婦死亡例のプロフィールを示す(表19).

日産婦学会の妊産婦死亡と厚生労働省の統計を比較すると，日産婦学会の統計では間接産科的死亡(悪性疾患や脳出血など)が約半数(13/28＝46.4%)を占めており，厚生労働省の同時期の21.2%に比較して多いことが目立つ(表19)．重篤な合併症を有する妊産婦が主に周産期センターで管理されたり，最終的には母体搬送されているためであろうと推測される.

日産婦学会の妊産婦死亡の概要を検討すると，35歳以上が約半数(13/28＝46.6%)を占めていることが目立つ．妊産婦死亡例では平均分娩週数が32.2週の早産であり，帝王切開が75%(21/28)を占めている．また妊産婦死亡例の2/3以上(19/28＝67.9%)が母体搬送であった(表20).

これらの症例の妊産婦死亡回避の可能性について検討した．担当医の意見として，間接産科的死亡では基準疾患の増悪や急激な発症，急速な進行のため全例について救命は不可能であったと回答している．また直接産科的死亡のうち，産科的塞栓や敗血症では，そのほとんどは救命は不可能であったと回答している．一方，重症妊娠高血圧症候群や胎盤早期剝離については，発見や対応が早ければ救命可能な症例もあると回答している(表19)．しかし，このような後方視的検討においては妊産婦死亡回避可能と思われても，同時期における重症妊娠高血圧症候群は約6,000件，胎盤早期剝離は約2,100例であることを考慮すると，実際にはそのすべてに早期発見・早期の適切な治療を望むことはきわめて困難であると考えられる.

B. 妊産婦死亡の防止対策

これまでに示した諸データから，わが国の妊産婦死亡率は世界的水準からみてもきわめて低値に抑えられており，これまでの産科医の努力が実ったものであるといえる．とくに，妊産婦死亡率が高率となる高齢妊娠が以前の3倍以上に増加しているにもかかわらず，妊産婦死亡が低値に抑制されていることは評価すべき

表19　日本産科婦人科学会周産期統計における妊産婦死亡(2001 ～ 2004)

総数	【28】	100%	母体搬送例	死亡回避の可能性(担当医)
直接産科的死亡	(15)	(53.6)	(11/15)	(5/15)
妊娠高血圧症候群（PIH）	4	14.3	3/ 4	2/ 4
前置胎盤・胎盤早期剝離	3	10.7	3/ 3	2/ 3
産科的塞栓	3	10.7	1/ 3	0/ 3
敗血症	5	17.9	4/ 5	1/ 5
間接産科的死亡	(13)	(46.4)	(8/13)	(0/13)
悪性疾患	7	25.0	5/ 7	0/ 7
脳出血（PIH を除く）	3	10.7	2/ 3	0/ 3
原発性肺高血圧症	1	3.6	0/ 1	0/ 1
突発性間質性肺炎	1	3.6	1/ 1	0/ 1
肝硬変	1	3.6	0/ 1	0/ 1

表20　日本産科婦人科学会周産期統計における妊産婦死亡の概要(2001 ～ 2004)

		妊産婦死亡例(2001 ～ 2004，n=28)	日産婦周産期統計(2004，n=58，118)
平均年齢		32.5 歳	32.0 歳
35 歳以上		13/28（46.4%）	26.9%
初産婦		11/28（39.3%）	54.2%
平均分娩週数		32.2 週	39.0 週
帝王切開		21/28（75.0%）	32.7%
母体搬送		19/28（67.9%）	13.3%
母体死亡回避可能性(担当医判定)		5/28（17.9%）	
児の転帰	生	18/28（64.3%）	
	IUFD	6/28（21.4%）	
	早期死亡	4/28（14.3%）	

ものである．

間接産科的死亡については，基礎疾患が悪性疾患であることが多く，また他疾患についても基礎疾患の増悪が急速であったり発症が急激なために，妊産婦死亡の回避はきわめて困難であると考えられる．今後は高齢妊娠が増加していくことを考えると，妊娠前に成人病検診などの全身的健康チェックが望まれる．

直接産科的死亡については，産科的塞栓の増加に注意すべきであろう．切迫早産，多胎，妊娠高血圧症候群などで長期間安静にした妊婦では，分娩時，帝王切開時に肺塞栓を発症することが多いので，これらの疾患に対しては分娩前からの血栓症予防対策が必要である．

胎盤早期剝離，妊娠高血圧症候群などは，発見や対応が早期であれば救命可能であるが，実際にはその症例数が多いことを考えると，その全てを適切に対処することは困難であろうと考えられる．母児の安全性に立脚した周産期医療システムを確立し，三次医療施設の重点化と広域化，医療施設の機能別役割分担，妊娠リスク評価の普及，緊急母体搬送システムの確立，ITによる医療情報の迅速な伝達など(表21)，二重，三重のセーフティネットが構築されなければ，これ以上妊産婦死亡を減少させることはきわめて困難であろうと思われる．今後の周産期医療システムの整備を切に望むものである．

C．結論

わが国の妊産婦死亡率は，世界的水準からみてもきわめて低値であり，最近の高齢妊娠の著増にもかかわ

表21　産科医療の安全対策

1.	三次医療施設の重点化と広域化 ハイリスク分娩の集約化
2.	医療施設の機能別役割分担 病診連携，オープン・セミオープン病院化
3.	妊娠リスク評価の普及 産科医および妊婦への啓蒙
4.	緊急母体搬送システムの確立
5.	IT による医療情報の迅速な伝達

らず低値を維持している．妊産婦死亡の死因としては，産科的塞栓，分娩時出血，前置胎盤・胎盤早期剝離，妊娠高血圧症候群があげられる．前置胎盤・胎盤早期剝離や妊娠高血圧症候群では，早期発見，早期の適切な治療により死亡回避の可能性があるが，そのためには母児の安全性に立脚した周産期医療システムの確立が必要である．間接産科的死亡は基礎疾患に悪性腫瘍や脳出血が多く，死亡回避の可能性は少ないので，妊娠前の健康チェックが望まれる．

2. 妊産婦死亡を含めた重症管理妊産婦調査研究

目的：妊産婦死亡調査とともに，その背景に重症管理妊婦がどのくらい存在するかを知ることを目的とした．

調査方法と対象：

＜調査施設＞

日本産科婦人科学会研修指定施設：834施設，救急救命センター（高度も含む）：164施設

＜対象＞

1. 妊産婦死亡，救急救命センターあるいは集中治療室管理，人工呼吸管理
2. 意識障害，ショック，2*l* 以上の大量出血，輸血，救命のための子宮摘出，DIC，子癇，常位胎盤早期剝離，HELLP 症候群，羊水塞栓・肺塞栓，子宮破裂心不全・腎不全・肝不全・多臓器不全，脳出血・脳梗塞，敗血症・重症感染症

研究成績：

1. 日産婦学会周産期統計「妊産婦死亡調査（2001〜2004）」では，28例の妊産婦死亡が集積され，そのうち15例（53.6％）が直接産科的死亡であり，死因として敗血症，妊娠高血圧症候群（PIH），前置胎盤・胎盤早期剝離，産科的塞栓が挙げられた（表19）．
2. 日産婦学会周産期委員会「妊産婦死亡を含めた重症管理妊産婦調査（2004）」では，32例の妊産婦死亡を含む2,325例の死に至る可能性のあった重症管理妊婦が集積され，1人の妊産婦死亡の約73倍の重症管理妊産婦の存在が明らかとなった．妊産婦死亡32例中19例（59.4％）が直接産科的死亡であり，死因としてPIH，分娩時出血，肺栓塞，胎盤早期剝離が挙げられた（表19）．

考察：

妊産婦死亡の調査成績は，いずれの方法においても全死亡例を調査したものではないため，調査方法，調査対象施設，調査年度などによってかなり異なっている（表19）．

日産婦学会による周産期統計（2001〜2004）および重症管理妊産婦調査（2004）では，間接産科的死亡が多い

日産婦学会周産期統計では，重症 PIH や胎児早期剝離では早期発見，早期の適切な治療により死亡回避の可能性があるが，両疾患は発生頻度が高いので，その全てに適切な治療を望むことは困難であろう．また，日産婦学会周産期委員会による重症管理妊産婦調査（2004）でも，1人の妊産婦死亡にはその約73倍の重症管理妊婦が存在し，2005年の妊産婦死亡数が62人であることから，毎年約4,500人の妊産婦が死に至る可能性をもつ重症管理を受けていたと算定される．すなわち，妊婦の約250人に1人は死に至る危険性があるといえる．そのため，わが国の周産期医療体制構築には，少数の妊産婦死亡数に基づくのではなく，死に至る可能性のある重症管理妊産婦4,000〜5,000人に対応可能なシステムの構築が必要なことが明らかとなった．