

重篤副作用疾患別対応マニュアル

新生児薬物離脱症候群

平成 2 2 年 3 月
(令和 3 年 4 月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本小児科学会・日本未熟児新生児学会マニュアル作成委員会
(平成22年)

伊藤 進	香川大学小児科教授
板橋 家頭夫	昭和大学小児科教授
大浦 敏博	仙台市立病院小児科医長
大澤 真木子	東京女子医科大学小児科教授
近藤 昌敏	東京都立小児総合医療センター新生児科医長
佐地 勉	東邦大学医療センター大森病院小児科教授
中川 雅生	滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター准教授
中村 秀文	国立成育センター治験管理室室長
藤村 正哲	大阪府立母子保健総合医療センター総長
牧本 敦	国立がんセンター中央病院小児科医長
越前 宏俊	明治薬科大学薬物治療学教授
森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科准教授
山崎 俊夫	藤田保健衛生大学小児科教授
吉川 徳茂	和歌山県立医科大学小児科教授
脇口 宏	高知大学小児科教授

(敬称略)

○日本小児科学会・日本新生児成育医学会マニュアル作成委員会
(令和元年)

石川 洋一	明治薬科大学薬学部教授
石崎 優子	関西医科大学総合医療センター小児科診療部長
板橋 家頭夫	昭和大学病院病院長
伊藤 進	香川大学小児科名誉教授

河田 興	摂南大学薬学部実践薬学教授
日下 隆	香川大学小児科教授
國方 徹也	埼玉医科大学小児科教授
久保井 徹	四国こどもとおとなの医療センター新生児内科医長
小谷野耕佑	香川大学小児科助教
近藤 昌敏	東京都立小児総合医療センター副院長
曾良 一郎	神戸大学大学院医学研究科精神医学分野教授
中川 雅生	京都きづ川病院病院長
平野 慎也	大阪母子医療センター新生児科副部長

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部・准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授

川名 三知代	公益社団法人日本薬剤師会理事
木村 健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院 院長
城守 国斗	公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之	財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子	東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川 一	帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

しんせいじやくぶつりだつしょうこうぐん 新生児薬物離脱症候群

英語名：Neonatal withdrawal syndrome or Neonatal abstinence syndrome

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

妊娠中、特にお産が近づいてから、お母さんがけいれんを抑える薬や不安感などの精神的な症状を和らげる薬を使用されますと、薬の副作用により、生まれてくる赤ちゃんに「ぐったりしている状態」や「手足をブルブルふるったりする症状」が現れることがあります。その副作用が強い場合には「けいれん」や、「息をとめる」などの症状が一時的に現れることがあります。このような赤ちゃんに一時的にみられる症状は新生児薬物離脱症候群とされています。新生児薬物離脱症候群を発症した赤ちゃんをそのままにしておくと、お母さんがその赤ちゃんを一般的な家庭環境で育てることが困難になります。また、お産の前に使用された薬だけでなく、日ごろ摂取している嗜好品でも赤ちゃんの生まれてからの症状に影響を及ぼすことがありますので、お産をする施設の担当医に妊娠中に使用されている薬や嗜好品についてお話ください。それらが新生児薬物離脱症候群を起こしやすい薬や嗜好品であるかどうかを確認できますので、必要であれば赤ちゃんが生まれた時から新生児薬物離脱症候群のチェックを行い、早期に対応をすることが可能になります。

1. 新生児薬物離脱症候群とは？

お産の前に使用された薬などが胎盤を通過して、生まれてきた赤ちゃんの体から排泄される過程で、赤ちゃんの脳、消化管や自律神経に一時的に影響を及ぼし、次のような症状を引き起こすことがあります。これを新生児薬物離脱症候群といいます。脳の症状として、筋肉の緊張がなくなってグッタリする、不安興奮状態で手足がブルブルふるえる、甲高い声で激しく泣くなどがあります。もっと重い症状として、息を止めたりけいれんしたりすることがあります。消化管の症状として、下痢や嘔吐があります。自律神経の症状として、たくさん汗をかいたり、熱をだしたりします。これらの症状は、他の病気でも見られますので、検査によって他の病気との区別をする必要があります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

お母さんがお産の前に使用薬やアルコール、非合法の薬物を担当の医師に話すことが早期発見の大切な手がかりになります。この症候群を起こしやすい薬は、てんかんの治療薬、不安感などの精神的な症状を和らげる薬、痛み止めの薬や喘息の治療に使う飲み薬などです。その他にはアルコール、非合法の薬物などがあります。これらを常用されているお母さんから生まれた赤ちゃんは、医療施設において、決まった時間毎に新生児薬物離脱症候群のチェックリストで点数をつけ、一定の点数以上になったら治療を行うことが必要です。そうすることにより、赤ちゃんを一般的な家庭環境で育てやすい状態にすることが可能となります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120－149－931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

欧米ではヘロイン、メサドンといったオピオイド常用妊婦から出生した児の新生児薬物離脱症候群の症状について詳細に報告されている¹⁻³⁾。オピオイド系薬物ではその症状発現頻度が5割以上と高い。日本においては、オピオイド常用者の頻度が低くあまり問題にならないが⁴⁾、慢性疼痛などで使用されるオピオイド系薬剤などとともに、抗てんかん薬やベンゾジアゼピン系、バルビツール系薬剤、セロトニン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬など抗精神病薬服用妊婦から出生した児の新生児薬物離脱症候群が問題となる¹⁻⁴⁾。新生児薬物離脱症候群を発症する可能性の高いオピオイド系薬物を表1⁵⁾に、非オピオイド系の薬物を表2⁶⁾に示した。

この症候群を発症する頻度の高い新生児の早期発見には、妊婦の常用している薬物や嗜好品を問診により聴取することが不可欠である。多剤使用、喫煙やアルコールはその頻度を上げる¹⁾。そして、この症候群発症の可能性のある児においては、チェックリストスコアを経時的に記載する。チェックリストスコアは、Finnegan スコア（表3）⁷⁾、Lipsitz スコア（表4）⁸⁾が国際的には知られているが、そのスコアを簡略化した 簡易型 Finnegan スコア（表5）⁹⁾、磯部スコア（表6）⁴⁾も有用である。これにより早期の治療を行い、母親の児に対する不安感の除去および児の症状の重篤化を予防する。

表1 オピオイド系薬物

1. オピオイド（麻薬性鎮痛薬）
モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、ペチジン、コデイン、ジヒドロコデイン、トラマドール、メサドン、タペンタドール
2. 非麻薬性オピオイド（鎮痛薬等）
ブプレノルフィン、ペンタゾシン、エブタゾシン

表2 主な非オピオイド系薬物

1. 催眠・鎮静剤
 - 1) バルビツール系
セコバルビタールほか
 - 2) ベンゾジアゼピン系
トリアゾラム、ニトラゼパム、フルニトラゼパムほか
 - 3) ベンゾジアゼピン受容体作動薬 ゾルピデム ゾピクロン エスゾピクロン
 - 4) その他 ラメルテオン スボレキサント
 2. 抗うつ薬、抗不安薬
 - 1) ベンゾジアゼピン系
アルプラゾラム、ブロマゼパム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、ロフラゼプ
酸エチルほか
 - 2) SSRI, SNRI, NaSSA
パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、デュロキセチンほか
 - 3) 三環系・四環系抗うつ薬
クロミプラミン、アミトリプチリンほか
 - 4) その他
 3. 抗精神病薬
 - 1) 第一世代 クロルプロマジン、ハロペリドールほか
 - 2) 第二世代 リスペリドン、オランザピン、クエチアピンほか
 4. 抗てんかん薬
フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸、ゾニサミドほか
 5. その他
テオフィリン、カフェイン、アルコール、喫煙（ニコチン）、メタンフェタミンほか
-

表3 Finnegan スコア

兆候と症状	評価点数
甲高い啼泣	2
連続的な甲高い啼泣	3
哺乳後1時間未満の睡眠	3
哺乳後2時間未満の睡眠	2
哺乳後3時間未満の睡眠	1
Moro 反射の過多出現	2
著しい Moro 反射の過多出現	3
興奮時の軽度な振戦	1
興奮時の顕著な振戦	2
安静時の軽度な振戦	3
安静時の顕著な振戦	4
筋緊張亢進	2
全身けいれん	5
激しい指しゃぶり	1
哺乳不良	2
吐きもどし	2
噴水様嘔吐	3
軟便	2
水様便	3
脱水	2
頻回のあくび	1
くしゃみ	1
鼻づまり	1
発汗	1
斑点形成	1
38.3℃未満の発熱	1
38.3℃以上の発熱	2
60 回/分以上の呼吸数	1
陥没呼吸を伴った 60 回/分以上の呼吸数	2
鼻の擦りむき	1
膝の擦りむき	1
足指の擦りむき	1

文献7)より引用、翻訳

生後初日は1時間毎に、2日目は2時間毎に、それ以後は4時間毎に点数をつける。7点以下は経過観察し、8点以上になれば薬物療法をする。

表4 Lipsitz スコア

兆候	評価点数			
	0	1	2	3
振戦 (手足の筋活動)	正常	空腹時または刺激時に最低1回	安静時に、中等度または顕著に増加 哺乳時または気分の良い時に治まる	安静時に、顕著に増加または継続 発作様の動きを継続する
興奮性 (過度な啼泣)	なし	わずかに上昇	空腹時または刺激時に中等度から重度	安静時にさえ顕著
反射	正常	亢進	著しい亢進	
便	正常	爆発的であるが、正常回数	爆発的で、1日8回以上	
筋緊張	正常	亢進	硬直	
皮膚擦過傷	なし	膝や肘の赤み	皮膚の裂け目	
呼吸数 回/分	<55	55-75	76-95	
反復性くしゃみ	なし	あり		
反復性あくび	なし	あり		
嘔吐	なし	あり		
発熱	なし	あり		

文献8)より引用、翻訳

表5 Finnegan 新生児離脱スコア (簡易版)

項目	評価	点数
啼泣	持続的もしくは激しい	2
振戦	安静時振戦(軽度・中等度・重度)	5
	体動時振戦(軽度・中等度・重度)	1
筋緊張	亢進	2
睡眠	1時間未満	3
	2, 3時間未満	1
鼻閉	あり	1
呼吸数	60/分以上	1
激しい吸綴	あり	1
哺乳低下	あり	2
嘔吐	逆流性もしくは噴水状	2
排便	軟便もしくは水様性	2

文献9) から引用、翻訳

表6 臓器スコア

症状と所見	点数	症状と所見	点数
A. 中枢神経系		B. 消化器系	
傾眠	1	下痢	2
筋緊張低下	1	嘔吐	2
筋緊張の増加	1	哺乳不良	2
不安興奮状態*	3	C. 自律神経系	
安静時の振せん	3	多呼吸	1
興奮時の振せん	2	多汗	1
易刺激性**	2	発熱	1
けいれん	5	D. その他***	1
無呼吸発作	5		

文献4) より引用

注：バイタルサインを記録する時間以外でも症状があれば項目にチェックする。

＊：睡眠障害、哺乳後の啼泣、なき続けること

＊＊：モロー反射の増強を含む

＊＊＊：その他の症状として、頻回の欠伸、表皮剥離（鼻、膝、踵）および徐脈などに注意

【治療】8 点以上で治療することが多いが、それ以下でもけいれん、無呼吸の頻発や母親の育児困難症状等により治療を適応することがある

2. 新生児薬物離脱症候群の概要

オピオイド等の薬物の中止により、離脱症状としてある種の症状をきたすものを離脱症候群という。妊婦が使用した薬物による出生児の症状は、薬物の直接症状と離脱症状の二つがあり、併せて新生児不適応症候群と称されている。本稿ではこれらを一括して新生児薬物離脱症候群として解説する。新生児薬物離脱症候群は、妊婦が長期間服用している薬物や嗜好品が胎盤を通過して胎児に移行し曝露されている状態から、出生によりその児への曝露が中断されることにより発症する。出生後の正常な状態、あるいは傾眠等の直接症状を呈する状態から、離脱症状として興奮時の振せん、易刺激性、不安興奮状態等の神経症状が生じる。重篤な症状として、無呼吸発作や痙攣が出現する場合もある。その他、哺乳不良、嘔吐や下痢などの消化器症状、発熱や多汗の自律神経症状を発症する場合がある。

日本小児科学会による平成 30 年度の全国主要新生児集中管理施設 270 施設への新生児薬物離脱症候群の調査では、101 施設から回答が得られ（回収率 37.4%）、新生児薬物離脱症候群は 21 施設より 81 症例の報告があった。

そのうち 63 例については詳細な報告が得られた。63 例で原因となった薬物等は全例が非オピオイド系薬剤であった。母親の 82.5%が多剤内服例であり、42.9%が 4 剤以上内服していた。母体のアルコール依存、乱用は胎児アルコール症候群を来すだけでなく、ベンゾジアゼピン系薬剤との交叉耐性により摂取アルコール量、薬剂量が増加し、児への薬物離脱症候群リスクが高まる可能性がある。本調査では 63 例中 3 例にアルコール乱用が確認されている一方で、19 例（30.2%）の症例で母のアルコール摂取歴が確認されていなかった。母のアルコール摂取歴の確認は、新生児薬物離脱症候群リスク管理を行う上で、薬剤の使用歴の確認と併せて行うべきである。

新生児に報告された症状頻度一覧を表 7 に示した。

新生児薬物離脱症候群に対する予防として、妊婦が非合法の薬物を使用したり、アルコールを多飲したりすることがないように、学童期からの教育等、社会的な取り組みが求められる。また、新生児薬物離脱症候群の原因となる薬物を妊婦に処方する医療機関が、出産後の母子のケアにあたる医療機関と連携し、情報を共有することが重要である。

新生児薬物離脱症候群の児の予後は、社会環境要因などの交絡因子の影響を取り除く事が困難であるため評価が困難であることから、これまでに十分な検討はなされていない。妊娠中の選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニンノルエピネフリン再取り込み阻害薬使用は、薬理作用的機序から児の長期的予後に何らかの影響を生じる可能性が考えられたが、一時的な症状の他は、これまでに長期予後への明らかな悪影響は確認されていない¹⁰⁾。

表 7 薬物離脱症候群症状頻度

症状	頻度 (%)	症状	頻度 (%)	症状	頻度 (%)
中枢神経症状		消化器症状		自律神経症状	
(1) 易刺激性	63.5	(1) 哺乳力不良	23.8	(1) 多呼吸	36.5
(2) 興奮時の振戦	28.6	(2) 嘔吐	22.2	(2) 多汗	3.2
(3) 安静時の振戦	14.3	(3) 下痢	0.0	(3) 発熱	4.8
(4) 不安興奮状態	17.5			(4) 徐脈	6.4
(5) 筋緊張増加	15.9				
(6) 筋緊張低下	15.9				
(7) 無呼吸発作	22.2				
(8) 痙攣	3.2				
(9) 傾眠	17.5				

平成 30 年新生児薬物離脱症候群全国調査より
詳細報告された 63 例で認められた症状、重複あり

3. 新生児薬物離脱症状の診断基準

明確な診断基準はないが、新生児の母親が、妊娠中（特に妊娠第 3 三半期）に長期間服用している薬物や嗜好品があり、出生後に中枢神経系、消化器系、自律神経系の症状を呈し、他の原因を除外できるものを新生児薬物離脱症候群と診断する。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

中枢神経障害、感染症、低血糖症や低カルシウム血症を含む代謝障害の鑑別が必要である。鑑別のために必要と考えられる検査を表 8 に示した。

表 8 新生児薬物離脱症候群を疑った際に考慮すべき検査

-
1. 一般検査
 - 1) 末梢血検査、感染症（CRP 等）、肝機能（AST, ALT）
 - 2) 一般検尿
 2. 鑑別診断の為の検査
 - 1) 血糖の変化
 - 2) 血清カルシウムとリン
 - 3) 血清電解質
 - 4) 血清総タンパクとアルブミン／グロブリン比
 - 5) 血清マグネシウム
 - 6) 血清カルシウム評価のための心電図 QTc 時間
 - 7) 感染症の診断のための細菌学的検査
 - 8) 血中アンモニア検査、尿中アミノ酸分析等、代謝異常の診断のための検査
 - 9) 血液ガス検査
 - 10) 髄膜炎否定のための髄液検査
 - 11) 頭蓋骨レントゲン写真を含む頭部画像診断
 - 12) その他：心エコー、胸腹部レントゲン写真等
 3. 新生児薬物離脱症候群と合併症のための特殊検査
 - 1) 麻薬や考えられる原因物質の血中・尿中検査
 - 2) B 型肝炎、HIV を含む性感染症の血清学的検査
 - 3) 子宮内感染症のための臍帯血を含む IgM の変動
 - 4) 脳波検査
-

5. 治療方法

平成 30 年度新生児薬物離脱症候群全国調査によると、本邦では新生児薬物離脱症候群を呈する可能性がある児の管理の為に、磯部スコア(32%)、Finnegan スコア(15%)と Lipitz スコア(4%)がそれぞれ用いられていた。多くの施設で磯部スコア、あるいは Finnegan スコア 8 点以上で新生児薬物離脱症候群と診断されていた。

本邦で最もよく見られる非オピオイド系薬剤による新生児薬物離脱症候群の治療薬は、フェノバルビタールが主に使用されていた。フェノバルビタールは 16mg/kg の初回投与で薬物血中濃度のモニターをしながら維持量と

して 2～8mg/kg/day が使用される¹¹⁾。平成 30 年度全国調査では 2 例（63 例中）の薬剤治療実施例報告があり、いずれもフェノバルビタールを使用していた。

本邦での報告は少ないものの、欧米ではオピオイド系薬剤による薬物離脱症候群が多く報告されており、治療としてモルヒネが使用されている。モルヒネとして 0.03 - 0.2mg/kg の投与量で 3-4 時間毎の投与を行う¹¹⁾。また、近年母児同室、母乳育児による非薬物療法の新生児薬物離脱症候群への予防効果が報告されている^{12, 13)}。

6. 典型症例概要

症例-1) てんかん妊婦より出生した新生児

母親は、てんかんとして診断され、抗てんかん薬としてカルバマゼピン 200mg を 1 日 2 回内服していた。妊娠後、在胎 21 週 5 日切迫流産にて産科に入院した。切迫流産の治療として塩酸リトドリンの投与を受けた。在胎 37 週 0 日より分娩進行した。分娩前の薬物血中濃度は、カルバマゼピン 7.03mg/L、カルバマゼピン - 10,11-エポキシド 0.42 mg/L であった。在胎 37 週 1 日に回旋異常にて鉗子分娩となった。アプガースコア 1 分 7 点、5 分 9 点であった。出生後、新生児薬物離脱症候群の発症観察のため、磯部スコアを経時的に記載した。出生後の経過は、生後 20 時間でスコアは 6 点になり、生後 30 時間で無呼吸発作が発症し 11 点になった。その後もスコアが 13 点まで上昇したのでフェノバルビタール 16mg/kg の投与を行い、維持量として 8mg/kg/day を投与し、スコアは徐々に減少した。

症例 2) 全般性不安障害にて向精神薬の多剤内服妊婦より出生した新生児

母親 32 歳、経妊 3 回経産 0 回、うち人工妊娠中絶 1 回（内服を中断し、精神状態のコントロールが不良であったため）。在胎 7 週相当で周産期センター初診。初診時の母体内服薬（1 日内服量）は、パロキセチン塩酸塩（40mg）、エスシタロプラム（20mg）、セルトラリン（25mg）、リスペリドン（3mg）、ブ

ロマゼパム（6mg）、エチゾラム（1mg）、パルプロ酸ナトリウム（500mg）であった。

37 週 2 日、3564g、アプガースコア 1 分 8 点、5 分 9 点で出生した。出生後、新生児薬物離脱症候群の発症観察のため、磯部スコアを用いて経時的に観察した。出生後、傾眠と筋緊張の低下がみられ（スコア 2 点）、生後 12 時間で、それらに加え不安興奮状態、安静時の振戦がみられた（スコア 7 点）、生後 24 時間あたりで易刺激性とけいれんが見られ、スコアは 12 点となり、この時点でフェノバルビタール 16mg/kg の投与を開始した。なお、哺乳力は非常に緩慢であったため経管栄養を要した。その後、スコアは徐々に減少し、日齢 7 にはフェノバルビタールは維持量の 8mg/kg とした。傾眠傾向はその後も持続し、フェノバルビタールは日齢 17 まで投与した。

7. 引用文献・参考資料

- 1) Kocherlakota P. Neonatal abstinence syndrome. *Pediatrics* 2014; 134: e547-561.
- 2) Hudak ML, Tan RC. Committee on drugs; Committee on fetus and newborn; American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012; 129: e540-560.
- 3) McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal abstinence syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375: 2468-2479.
- 4) 磯部健一、河田興、日下隆、石井真美、伊藤進、大西鐘壽、近藤昌敏、國方徹也 新生児離脱症候群の管理と薬物代謝；抗痙攣剤と向精神薬．周産期学シンポジウム 1996； 14: 65-75.
- 5) がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2014 年版）編集 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン作成委員会 2014 年 6 月 20 日発行 金原出版株式会社．
- 6) 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂 2 版 編集 伊藤真也、村島温子 2014 年 12 月 1 日発行 南山堂．
- 7) Finnegan LP, Connaughton JF Jr, Kron RE, Emicj JP. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975; 2: 141-158.
- 8) Lepitz PJ. A proposed narcotic withdrawal score for use with newborn infants. A pragmatic evaluation of its efficacy. *Clin Pediatr* 1975; 14: 592-594
- 9) Gomez Pomar E, Finnegan LP, Devlin L, Bada H, Concina VA, Ibonia KT, Westgate PM. Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open*. 2017; 7: e016176.
- 10) Ornoy A, Koren G. SSRIs and SNRIs (SRI) in pregnancy: effects on the course of pregnancy and the offspring: how far are we from having all the answers? *Int J Mol Sci* 2019 May 14; 20(10). pii: E2370.
- 11) Bio LL, Siu A, Poon CY. Update on the pharmacologic management of neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol* 2011; 11: 692-701.
- 12) Wu D, Carre C. The impact of breastfeeding on health outcomes for infants diagnosed with neonatal abstinence syndrome: a review. *Cureus* 2018; 10: e3061.
- 13) Hünseler CI, Brückle M, Roth B, Kribs A. Neonatal opiate withdrawal and rooming in: a retrospective analysis of a single center experience. *Klin Padiatr* 2013; 225: 247-251.

参考資料：平成 30 年実施 新生児薬物離脱症候群実態調査報告

- ・ 平成 29 年 1 月から 12 月の期間について、新生児医療連絡協議会所属の 270 施設を対象に調査を実施、101 施設（37.4%）より回答を得た。
- ・ 101 施設中分娩を行っている施設が 97 施設あり、分娩総数は 68,220 例であった。
- ・ 分娩を行っている 97 施設中で分娩時に新生児薬物離脱症候群の原因となる薬物の使用状況把握は 79 施設（78.2%）で行われていた。
- ・ 使用状況を把握できていた 79 施設中で使用人数の集計が可能であった 54 施設では向精神薬の使用妊婦が 839 例、抗痙攣薬が 392 例であった。（オピオイド系鎮痛薬については無痛分娩に対する使用の報告が 1 施設より 900 名以上であった。）
- ・ 薬物離脱症候群による新生児の入院は 81 例（うち 4 例は院外出生）であった。
- ・ 分娩実施 97 施設の報告から、新生児薬物離脱症候群発症頻度は 77 例/68,220 例（0.11%）であった。
- ・ 入院となった 81 例の 2 次調査を行い、63 例について回答を得た。
- ・ 63 例の内 52 例（82.5%）は多剤使用例であり、平均薬物使用数は 3.4 剤であった。
- ・ 表 7 の様に症状、頻度が報告された。
- ・ 63 例の内 2 例で薬物療法が行われ、いずれもフェノバルビタールが使用されていた。
- ・ 3 年以上の長期間の発育フォロー方針を持つ施設は回答があった 17 施設中 2 施設のみであった。

参考１ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第６８条の１０に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- １）医薬品医療機器等法 第６８条の１０の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
- 注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、１症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害１件・肺障害１件として集計。
- ２）医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- ３）報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- ４）副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2017 年度 (2020 年 4 月集計)	新生児薬物離脱症候群	パロキセチン塩酸塩水和物	4
		アルプラゾラム	3
		エスシタロプラムシュウ酸塩	2
		ゾルピデム酒石酸塩	2
		クエチアピンフマル酸塩	1
		クロチアゼパム	1
		クロナゼパム	1
		クロミプラミン塩酸塩	1
		ジアゼパム	1
		ゾピクロン	1
		ハロペリドール	1
		フェンタニル	1
		ブロマゼパム	1
		モルヒネ塩酸塩水和物	1
		レボメプロマジンマレイン酸塩	1
		ロラゼパム	1
		抑肝散	1
		合計	24
2018 年度 (2020 年 4 月集計)	新生児薬物離脱症候群	ゾルピデム酒石酸塩	11
		バルプロ酸ナトリウム	10
		ロラゼパム	5
		アリピプラゾール	3
		アルプラゾラム	3

		クロルプロマジン塩酸塩	3
		デュロキセチン塩酸塩	3
		フルニトラゼパム	3
		ブロマゼパム	3
		エスシタロプラムシュウ酸塩	2
		オランザピン	2
		クエチアピンプマル酸塩	2
		クロナゼパム	2
		ブロチゾラム	2
		レボメプロマジンマレイン酸塩	2
		その他	9
		合計	65

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver.23.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状态等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT（基本語）である「新生児薬物離脱症候群」を示す。

また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式（SMQ）では、「新生児薬物離脱症候群」に相当する SMQ は現時点では提供されていないが、「薬物離脱（SMQ）」があるので、これを利用すれば対象範囲は広くなるものの、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語（Preferred Term） 新生児薬物離脱症候群	Drug withdrawal syndrome neonatal

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類 87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による 健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成27～令和元年度 (令和2年8月集計)	新生児薬物離脱症候群	合計	0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考 4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和 55 年 5 月 1 日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成 16 年 4 月 1 日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡の時から2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類 （ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>）