

審査報告書

平成 25 年 2 月 26 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①マグセント注シリンジ 40 mL ②マグセント注 100 mL ③静注用マグネゾール 20 mL
[一 般 名]	硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖
[申 請 者 名]	東亜薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 11 月 21 日
[剤形・含量]	①1シリンジ (40 mL) 中に硫酸マグネシウム水和物4 g (マグネシウムとして 32.4 mEq)、ブドウ糖4 gを含有する注射液 ②1瓶 (100 mL) 中に硫酸マグネシウム水和物10 g (マグネシウムとして81 mEq)、ブドウ糖10 gを含有する注射液 ③1管 (20 mL) 中に硫酸マグネシウム水和物2 g (マグネシウムとして16.2 mEq)、ブドウ糖2 gを含有する注射液
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」 (平成 24 年 10 月 26 日付 薬食審査発 1026 第 7 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」 (平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 2 月 26 日

[販 売 名] ①マグセント注シリンジ 40 mL
②マグセント注 100 mL
③静注用マグネゾール 20 mL

[一 般 名] 硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖

[申 請 者 名] 東亜薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日

[審査結果]

平成24年10月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：硫酸マグネシウム（重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療）」に関する事前評価及び提出された資料から硫酸マグネシウムの重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療における有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①、② 1. 切迫早産における子宮収縮の抑制
2. 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療

③ 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療

[用法・用量] ①、② 1. 切迫早産における子宮収縮の抑制
初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として 4 g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。なお、子宮収縮が抑制されない場合は毎時 5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時 20 mL（2 g）までとする。子宮収縮抑制後は症状を観察しながら漸次減量し、子宮収縮の再発がみられないことが確認された場合には中止する。本剤は持続注入ポンプを用いて投与すること。

2. 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療
初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として 4 g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時 5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時 20 mL（2 g）までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて、持続注入ポンプを用いて投与すること。

③ 初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として 4 g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時 5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時 20 mL（2 g）までとする。本剤は初回量投与の場合を除い

て、持続注入ポンプを用いて投与すること。

(下線部今回追加又は変更)

審査報告

平成 25 年 2 月 26 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①マグセント注シリンジ 40 mL
②マグセント注 100 mL
③静注用マグネゾール 20 mL
- [一 般 名] 硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖
- [申 請 者 名] 東亜薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 24 年 11 月 21 日
- [申請時効能・効果] ①、② 1. 切迫早産における子宮収縮の抑制
2. 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療
③ 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療
- [申請時用法・用量] ①、② 1. 切迫早産における子宮収縮の抑制
初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として 4 g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。なお、子宮収縮が抑制されない場合は毎時 5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時 20 mL（2 g）までとする。子宮収縮抑制後は症状を観察しながら漸次減量し、子宮収縮の再発がみられないことが確認された場合には中止する。本剤は持続注入ポンプを用いて投与すること。
2. 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療
初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として 4 g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時 5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時 20 mL（2 g）までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて、持続注入ポンプを用いて投与すること。
③ 初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として 4 g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時 5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時 20 mL（2 g）までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて、持続注入ポンプを用いて投与すること。

（下線部今回追加又は変更）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

硫酸マグネシウム水和物（以下、「本薬」）は、1925年には子癇発作改善薬として静脈内投与されていたとされ（*Am J Obstet Gynecol* 9: 178-87, 1925）、2012年11月現在、本薬の注射剤がアメリカ、ドイツ、フランス、カナダ、オーストラリアにおいて子癇の予防及び治療の効能・効果で承認されている。本邦においては、「静注用マグネゾール 20 mL」が鳥居薬品株式会社により子癇に対する治療薬として開発され、1946年に発売された後、1993年に東亜薬品工業株式会社に承継された。2006年1月に東亜薬品工業株式会社により開発された「マグセント注 100 mL」が「切迫早産における子宮収縮の抑制」を効能・効果として承認された。また、2011年4月に初回量投与の利便性を考慮したプレフィルドシリンジ製剤である「マグセント注シリンジ 40 mL」が「マグセント注 100 mL」と同じ効能・効果、用法・用量で承認された。

子癇は重症妊娠高血圧症候群に伴う痙攣発作であり、適正な管理が行われれば後遺症を残さずに回復するが、治療が遅れた場合や、重症化した場合は、脳組織に梗塞病変や出血性梗塞をもたらすこともある。欧米各国では本薬による子癇の予防効果が確認されており、アメリカ、ドイツ、フランス、カナダ及びオーストラリアにおいて、本薬は子癇の予防の効能・効果でも承認されている。また、海外での総説、教科書及びガイドラインにおいても、子癇の予防に本薬を用いる旨記載がされており、国内においても、本薬は重症妊娠高血圧症候群による子癇の予防及び治療に有効であることが「妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン 2009（日本妊娠高血圧学会編）」及び「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/日本産婦人科医会編）」に記載されている。なお、本邦においては、子癇の治療薬として「静注用マグネゾール 20 mL」が承認されているものの、子癇の予防に関する適応は承認されていない。

以上のような状況を踏まえ、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本薬の既存データの収集及び評価が行われ、平成24年10月3日開催の第13回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：硫酸マグネシウム（重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。当該報告書を基に平成24年10月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本薬の「重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療」に関する効能・効果、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本薬の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年10月26日付 薬食審査発1026第7号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会です事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出されている。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）等について、さらに追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

公知申請の該当性報告書を踏まえ、機構は、「静注用マグネゾール20 mL」の添付文書においても「マグセント注シリンジ40 mL」及び「マグセント注100 mL」と同様に、重要な基本的注意の項において「本剤を分娩前2時間に投与する場合は、児に対する必要な対応を取ることができる状況下で投与し、出生した児の観察を十分行うこと。」と記載するよう求め、申請者により適切な対応がなされた。

また、上記のほか、提出された「マグセント注シリンジ40 mL」、「マグセント注100 mL」及び「静注用マグネゾール20 mL」の添付文書（案）では、「マグセント注シリンジ40 mL」及び「マグセント注100 mL」の既承認効能・効果である「切迫早産における子宮収縮の抑制」に関連する注意喚起を除いた部分にも、記載内容に違いがあったことから、添付文書の不整合を解消する記載整備を求め、申請者により適切な対応がなされた。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成24年10月26日付 薬食審査発1026第7号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく承認申請されたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成24年10月26日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における公知申請の該当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとすることで、本申請を承認して差し支えないと判断する。

<マグセント注シリンジ 40 mL、マグセント注 100 mL>

[効能・効果]

1. 切迫早産における子宮収縮の抑制
2. 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療

[用法・用量]

1. 切迫早産における子宮収縮の抑制
初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として4 g）を20分以上かけて静脈内投与した後、毎時10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。なお、子宮収縮が抑制されない場合は毎時5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時20 mL（2 g）までとする。子宮収縮抑制後は症状を観察しながら漸次減量し、子宮収縮の再発がみられないことが確認された場合には中止する。本剤は持続注入ポンプを用いて投与すること。
2. 重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療

初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として4 g）を20分以上かけて静脈内投与した後、毎時10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時20 mL（2 g）までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて、持続注入ポンプを用いて投与すること。

< 静注用マグネゾール 20 mL >

[効能・効果]

重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療

[用法・用量]

初回量として、40 mL（硫酸マグネシウム水和物として4 g）を20分以上かけて静脈内投与した後、毎時10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与量は毎時20 mL（2 g）までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて、持続注入ポンプを用いて投与すること。

（下線部今回追加又は変更）