

審査報告書

平成 17 年 9 月 27 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] マグセット注
- [一 般 名] 硫酸マグネシウム・ブドウ糖
- [申 請 者] 東亜薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 9 月 3 日
- [剤型・含量] 1 容器 100mL 中、日本薬局方 硫酸マグネシウム 10g、日本薬局方 ブドウ糖 10g を含有する注射剤
- [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] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付研第 4 号及び医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づく申請
- [審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 17 年 9 月 27 日

- [販 売 名] マグセット注
- [一 般 名] 硫酸マグネシウム・ブドウ糖
- [申 請 者] 東亜薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 9 月 3 日 (製造承認申請)

[審査結果]

本剤の切迫早産に対する適応について、国際的に標準とされる教科書、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された総説及び論文等に基づき検討した結果、硫酸マグネシウムによる妊娠期間の延長及び新生児の予後の改善も含めた早産治療に対する有効性及び安全性が確立されているとは判断できず、申請時効能・効果である切迫早産は妥当なものではないと判断するが、硫酸マグネシウムは子宮収縮抑制作用を有し、この作用は臨床的にも明らかであり、この点については医学薬学上公知との判断が可能である。また、子宮収縮を抑制することによる患者への有用性はあると判断できる。なお、既承認製剤であるマグネゾールが切迫早産に対して広く適応外で使用されている状況を鑑みると、医療現場に対して、硫酸マグネシウム投与によるリスクとベネフィットに関する情報を適切に提供する必要も考えられ、さらに、適当な規格の専用製剤を提供することは医療事故防止等の観点からも望ましいと考える。

以上より、適切な情報提供及び市販後の調査は必要であるが、効能・効果を切迫早産における子宮収縮の抑制とした上で本剤の承認は可能であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会で審議されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 切迫早産における子宮収縮の抑制

[用法・用量] 初回量として、40mL (硫酸マグネシウムとして 4g) を 20 分以上かけて静脈内投与した後、硫酸マグネシウムとして毎時 1g 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 0.5g ずつ増量し、最大投与量は毎時 2g 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。

審査報告（１）

平成 17 年 6 月 22 日

・申請品目

〔販売名〕	マグセット注
〔一般名〕	硫酸マグネシウム・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 16 年 9 月 3 日（製造承認申請）
〔申請時効能・効果〕	切迫早産
〔申請時用法・用量〕	初回量として、40mL（硫酸マグネシウムとして4g）を20分以上かけて静脈内投与した後、硫酸マグネシウムとして毎時1gより持続静脈内投与を行い、子宮収縮が抑制されない場合は毎時0.5gずつ増量し、最大投与量は毎時2g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。本剤の投与は48時間を原則とし、継続して投与する場合は安全性が確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤は持続注入ポンプを用いて投与すること。

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。なお、本品目に係る審査に関しては、既承認の硫酸マグネシウムを含有する製剤（販売名：マグネゾール）の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請（平成 年 月 日）が行われ、その後、申請内容に対応した製剤の必要性から、当該申請が取り下げられ、大容量製剤（100mL）とした本剤の承認申請が行われた経緯がある。このため、本審査報告（１）においては、必要に応じ、マグネゾールの効能追加に係る国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターにおける照会及び判断等についても機構の名称に統一し、記載を行った。

（１）起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

マグセット注（以下、本剤）は硫酸マグネシウムを含有する注射剤である。昭和21年以来、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）が子癇、尿毒症、浮腫及びテタヌスを効能・効果として、産科領域を中心に使用されてきた。昭和61年12月第26次再評価結果公示により、マグネゾールの効能・効果は子癇のみとなり、平成 年（19 年）、マグネゾールは、鳥居薬品㈱より東亜薬品工業㈱に承継された。本邦におけるマグネゾールの使用実態調査（平成 年 月～ 月）より、使用量の大半は切迫早産に使用されていることが判明し、さらに臨床現場からの適応拡大の要請もあり、平成 年 月 日、東亜薬品工業㈱は、マグネゾールの切迫早産の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請を行った。審査において、効能追加に係る用法・用量を踏まえると大容量の製剤が必要であるとされ、また、申請者による医療機関の調査に基づき、医療事故等防止等の観点からもマグネゾール（ガラスアンプル、20mL）とは別に、切迫早産については専用の100mL製剤を開発することとなった。なお、マグネゾールの切迫早産に係る効能追加の申請に関して

は、平成11年12月17日に日本産科婦人科学会及び日本母性保護産婦人科医会、平成14年6月19日に日本産科婦人科学会及び日本産婦人科医会より要望書が提出されている。

本邦における同種同効薬として、塩酸リトドリン（注射剤及び錠剤、効能・効果はそれぞれ「緊急に治療を必要とする切迫流産・早産」及び「切迫流産、早産」）、塩酸イソクスプリン（注射剤及び錠剤、効能・効果は両剤とも「子宮収縮の抑制（切迫流・早産、過強陣痛）」）及び塩酸ピペリドレート（錠剤、効能・効果は「切迫流・早産における諸症状の改善」）がある。硫酸マグネシウムを含有する製剤は、欧米において、子癇、妊娠中毒症の適応を有し、ドイツ、スイス及びイギリスの3カ国では早産、フランス及びイギリスでは不整脈の適応について承認を取得している（平成17年6月）。

（２）品質に関する資料

< 提出された資料の概略 >

製剤の規格及び試験方法はマグネゾールに準じたこととされ、性状（外観）、確認試験、pH、純度試験（5-ヒドロキシメチルフルフラール類）、不溶性異物検査、実容量試験、無菌試験、不溶性微粒子試験、エンドトキシン試験及び定量法（硫酸マグネシウム、ブドウ糖）が設定されている。

製剤設計について、本申請の用法・用量、医療機関の使用実態を勘案し、マグネゾールと同一処方では5倍容量のプラスチックボトル製剤とした。滅菌方法は を採用した。マグネゾール及び本剤をそれぞれ別効能、別販売名とし、本剤の規格を100mLとすることにより、アンプルをシリンジへ注入する際の汚染防止、既承認効能と用法・用量が異なることによる誤使用の防止、安全性の確保（アンプルカット時の怪我の回避、頻回の交換作業負担の軽減によるヒヤリ・ハットの回避）、医療廃棄物（ガラス廃棄物）の軽減、QOLの向上が期待されるとしている。

製剤の安定性試験としては、本剤の規格及び試験方法の全項目を試験項目として、マグネゾールとの相対比較試験（ \pm 、 \pm %RH、カ月、本剤：プラスチックボトル及びマグネゾール：ガラスアンプル）及び加速試験（ \pm 、 \pm %RH、カ月、本剤：プラスチックボトル）並びに規格及び試験方法のうち、試験、試験及び試験を 項目を試験項目として、苛酷試験（温度： \pm 及び \pm 、いずれも成り行き湿度、光：照度 Lux・h、本剤：プラスチックボトル及びマグネゾール：ガラスアンプル）を行った。なお、長期保存試験は 年まで継続中である。

マグネゾールとの安定性を比較した相対比較試験において、本剤は、pHについて、開始時の値がマグネゾールと比較して高値を示し、試験期間（カ月）において経時的にpHは低下する傾向を示し、純度試験（5-メチルヒドロキシフルフラール類）については、5-ヒドロキシメチルフルフラールの増加による吸光度の上昇が緩やかであった。これらはいずれも製造時の滅菌方法の違いによる影響と考えられた。その他の各項目は、 とカ月時点で変化は認められず、また、両製剤間において問題となる差は認められなかったとしている。pH及び純度試験（5-メチルヒドロキシフルフラール類）については、温度の影響がみられ、高温ほど変化の度合いが大きくなるが、加速試験におけるカ月時点の成績を踏まえ、品質上問題ないとしている。また、プラスチック容器を介する水分損失による品質の変化は認められないとしている。

以上を総合的に判断し、製剤の貯法及び有効期間は、マグネゾール同様、遮光、室温で保存するとき3年と設定している。

< 機構における審査の概略 >

機構は、本剤のpHの規格は ~ と設定され、マグネズールより広い規格幅となっているが、実測値に基づいて再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。pHの規格については、当初マグネズールの規格値(~)を前提として検討したが、実測値の上限は を上回る結果であり、上限値については滅菌方法の変更に基づく考察を踏まえ、日局ブドウ糖注射液の上限値である を採用した。下限値については、日局ブドウ糖注射液の項において加熱及び経時変化で液性が酸性に傾く記載がなされていることから、マグネズール及び日局ブドウ糖注射液の下限値を採用した。指摘を踏まえ、実測値に基づき規格値について再度検討し、また、加速試験の の値 (±) 及び カ月経過時の値 (±) も考慮し、pHの規格を ~ に改める。機構は、以上について了承した。

また、機構は、規格及び試験方法並びに安定性の検討に用いた製剤ロットの規模及び本剤の実生産体制について確認し、今回設定された規格については、バリデーション等を踏まえ見直しを行うよう指摘した。申請者は、滅菌工程のための新規設備設置後のバリデーション結果を踏まえて今回設定した規格について再確認を行う旨回答した。

以上の結果より、機構は、バリデーション結果を踏まえた規格の確認は必要と考えるが、設定された規格及び試験方法については、現時点で特に問題はないと判断する。

有効期間については、マグネズールとの相対比較試験、加速試験及び苛酷試験（光安定性試験、熱安定性試験）の成績並びに長期保存試験の カ月時点において品質上問題となる変化は認められていないことを確認している。本剤の規格及び試験方法において、pHの規格は最終的に ~ と設定され、マグネズール（pH ~ ）よりも規格幅が広いが、これは製造時の滅菌方法の違いによるものであり、投与方法等を考慮すると臨床的に影響を及ぼすと考え難いこと、各種安定性試験成績より、本剤及びマグネズールともにpHは経時的に低下し、いずれもpH ~ 付近に到達すると考えられること、提出された純度試験（5-メチルヒドロキシフルフラール類）の結果より、不純物含量については本剤がより低値であると判断され、品質の面で少なくともマグネズールに劣るとは言えないと考えられること等を踏まえると、本剤の有効期間としてマグネズール同様に3年と設定することは可能であると判断する。

（3）非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績

< 提出された資料の概略 >

（1）効力を裏付ける試験

硫酸マグネシウムの子宮自動運動に対する作用及び塩酸リトドリンとの併用作用、並びに子宮収縮作用を持つ薬剤 [アセチルコリン、オキシトシン、プロスタグランジンF_{2α} (PGF_{2α})] による子宮平滑筋収縮に対する硫酸マグネシウムの作用及び塩酸リトドリンとの併用作用について、妊娠後期ラットの子宮を用いて *in vitro* 及び *in vivo* で検討された。

1) 妊娠後期ラットの摘出子宮に対する作用

子宮自動運動に対する作用

妊娠19~20日目のラットの摘出子宮筋条片標本（長さ15~20mm、幅2~3mm）を用い、マグヌス法により子宮自動運動に対する作用が検討され（等尺性収縮測定、対照は10%ブドウ糖注射液）、硫酸マグネシウム（0.3、0.6、1.2及び2.4mM）及び塩酸リトドリン（1、10、100nM及び1μM）の単独投与では、適用5分後の観察において用量に依存した自動運動

抑制作用（頻度の抑制）を示し、それぞれの IC_{50} 値は0.7mM及び45nMとされている。硫酸マグネシウム及び塩酸リトドリンの抑制作用はそれぞれ1.2mM以上（抑制率76%、2.4mMの場合の抑制率は89%）及び1 μ M以上（抑制率96%）で有意であった。硫酸マグネシウム（0.3及び0.6mM）適用3分後に塩酸リトドリン（0、1、10、100nM及び1 μ M）を適用し、その5分後に観察した結果、硫酸マグネシウム非併用時の塩酸リトドリンの IC_{50} 値は45nMであったが、硫酸マグネシウム0.3mM及び0.6mM併用時では、 IC_{50} 値はそれぞれ2.9及び2.3nMであったとされている（なお、硫酸マグネシウム併用時の有意な抑制作用増強は塩酸リトドリン10nMの場合のみ観察されている）。

アセチルコリン、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 及びオキシトシン誘発子宮収縮に対する作用

硫酸マグネシウム（0.3、0.6、1.2及び2.4mM）又は塩酸リトドリン（1、10、100nM及び1 μ M）を妊娠19～20日目のラットの摘出子宮筋条片標本に適用し、その3分後にアセチルコリン（1 μ M）及びプロスタグランジン（PG） $F_{2\alpha}$ （3 μ M）及びオキシトシン（ 10^{-2} U/mL）を適用し、5分後に観察した（マグヌス法、対照は10%ブドウ糖注射液）。硫酸マグネシウムは2.4mMでアセチルコリン誘発収縮を10%抑制し、1.2及び2.4mMでPG $F_{2\alpha}$ 誘発収縮作用をそれぞれ28及び29%抑制したが、オキシトシン（ 10^{-2} U/mL）による収縮に対し抑制作用は示さなかった。塩酸リトドリン1mMはアセチルコリン誘発収縮を27%抑制し、PG $F_{2\alpha}$ 誘発収縮に対しては56%抑制した。塩酸リトドリンのアセチルコリン誘発収縮に対する IC_{25} 値は840nM、PG $F_{2\alpha}$ 誘発収縮に対する IC_{50} 値は260nMとされている。また、オキシトシン（ 10^{-2} U/mL）による収縮に対して塩酸リトドリンは100nM及び1 μ M濃度でそれぞれ13及び93%抑制した。硫酸マグネシウム（0.6mM）適用3分後に塩酸リトドリン（0、1、10、100nM及び1 μ M）を3分間適用し、その後にアセチルコリン（1mM）又はPG $F_{2\alpha}$ （3 μ M）を適用して5分後に観察した結果、硫酸マグネシウム非併用時の塩酸リトドリンのアセチルコリン誘発収縮に対する IC_{25} 値及びPG $F_{2\alpha}$ 誘発収縮に対する IC_{50} 値はそれぞれ840及び260nMであったが、硫酸マグネシウム0.6mM併用時では、それぞれ15及び23nMであったとされている（なお、硫酸マグネシウム併用時の有意な抑制作用増強は、塩酸リトドリン1 μ Mの場合のみ観察されている）。

2) 妊娠後期ラットの生体位子宮に対する作用

子宮自動運動に対する作用

麻酔下の妊娠19～20日目ラットの子宮自動運動及びPG $F_{2\alpha}$ 誘発子宮運動に対する硫酸マグネシウム又は塩酸リトドリンの静脈内単独及び併用投与の作用が、フォーストランスジューサーを用いて検討された（対照は10%ブドウ糖液）。

子宮自動運動に対する作用について、単独作用の検討では硫酸マグネシウム（1.3、4.0及び12.0mg/kg/分）は10分間静脈内持続投与（0.1mL/分）され、塩酸リトドリン（30、100、300、1,000及び3,000 μ g/kg）は静脈内投与（2mL/kg）され、いずれも投与開始後30分観察された。また、併用作用については硫酸マグネシウム（1.3mg/kg/mL）を10分間静脈内持続注入開始と共に塩酸リトドリン（30、100及び300 μ g/kg）が静脈内投与され、硫酸マグネシウム投与開始後30分間観察された。硫酸マグネシウムの投与後0～10分及び10～20分における抑制率は、4.0mg/kg/分投与で26及び41%、12.0mg/kg/分投与で45及び50%であり、4.0mg/kg/分及び12.0mg/kg/分投与で有意な抑制作用を示した。ED₄₀値（対照の40%相当の運動を示す用量）はそれぞれ9.3及び6.6mg/kg/分であり、投与後20～30分では有意な抑制作用がみられなかったことから、その作用は注入開始後10～20分に最も強かったとされた。塩酸リトドリンについては投与後0～10分では用量依存的な有意な抑制作用が観察され（それぞれの用量での抑制率はそれぞれ26、49、73、81及び89%）、そのED₄₀値は73.9 μ g/kgで

あった。また、投与後10～20分では300 μ g/kg以上で有意な抑制作用を示したが（それぞれ47、57及び58%）、ED₄₀値は464.4 μ g/kgであり、20～30分では有意な抑制作用がみられなかったことから、その抑制作用は注入開始0～10分後に最も強かったとされた。硫酸マグネシウム（1.3mg/kg/分）を併用した場合は、塩酸リトドリンを100及び300 μ g/kg投与した場合のみ投与開始0～10分後に有意な抑制作用の増強が観察され、そのED₄₀値は39.5 μ g/kgであった（硫酸マグネシウム非併用時のED₄₀値は73.9 μ g/kg）。

PGF_{2 α} 誘発子宮収縮に対する作用

PGF_{2 α} を静脈内投与（100 μ g/kg）及び静脈内持続注入（40 μ g/kg/分、硫酸マグネシウム又は塩酸リトドリン投与開始後10分まで注入）して生じた持続的なPGF_{2 α} による収縮が消失した約5分後（PGF_{2 α} 投与後5～8分）に、硫酸マグネシウム（1.3、4.0及び12.0mg/kg/分、10分間静脈内持続注入）又は塩酸リトドリン（30、100及び300 μ g/kg）を静脈内投与し、硫酸マグネシウム又は塩酸リトドリン投与開始後15分間観察した。硫酸マグネシウムとリトドリン併用の検討は、PGF_{2 α} 投与約5分後に硫酸マグネシウム（4.0mg/kg/分）の10分間持続注入を行い、同時に塩酸リトドリンを静脈内投与し、硫酸マグネシウム及び塩酸リトドリン投与開始後15分間観察した。硫酸マグネシウムによるPGF_{2 α} 誘発子宮収縮の抑制作用は硫酸マグネシウム投与後0～5分では全く観察されず、有意な抑制作用は5～10分において4.0及び12mg/kg/分（抑制率はそれぞれ24及び34%）、10～15分において12mg/kg/分（抑制率は34%）において観察され、ED₃₀値（対照の30%相当の運動を示す用量）は5～10分及び10～15分でそれぞれ10.3及び6.5mg/kg/分であった。塩酸リトドリンのPGF_{2 α} 誘発子宮収縮に対する有意な抑制作用は100及び300 μ g/kgで観察され、静脈内投与後0～5分（それぞれの用量での抑制率は29及び62%）、5～10分（それぞれの用量での抑制率は28及び46%）及び10～15分（それぞれ用量での抑制率は17及び41%）のED₄₀値は、それぞれ175.7、254.5及び265.0 μ g/kgであった。硫酸マグネシウム（4.0mg/kg/分）の併用による抑制作用の増強は、塩酸リトドリン投与後0～5分で100及び300 μ g/kg、5～10分及び10～15分で300 μ g/kgで観察され、各時間帯におけるED₄₀値は、それぞれ155.8、226.7及び204.4 μ g/kgであった（非併用時のED₄₀値は、それぞれ175.7、254.5及び265.0 μ g/kg）。

(2) 副次的薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いて、硫酸マグネシウム1、10及び100mg/kg（10%ブドウ糖注射液に用時溶解）を静脈内投与した時の一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系及び消化器系に及ぼす影響について、硫酸マグネシウム30 μ M～27mMを用いた*in vitro*の検討により、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、血液系に対する作用について検討された。なお、本試験は一般薬理試験ガイドライン（薬新薬第4号、平成3年1月29日）に基づいて実施された。

硫酸マグネシウム100mg/kgで、マウスの間代性痙攣を誘発する電流値の上昇、麻酔イヌの一過性の血圧低下（最大27%）、大腿動脈血液量の増加（最大62%）、軽度の心拍数及び呼吸数の増加並びに心電図におけるQRS及びQ-T間隔の軽度延長が認められた。

また、摘出モルモット回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニンによる収縮を硫酸マグネシウム（3mM）はそれぞれ11、23及び41%抑制したが、塩化バリウム収縮には有意な影響を示さなかった。ADP誘発ウサギ血小板凝集を14及び27mMでそれぞれ35.7及び57.1%抑制し、コラーゲン誘発血小板凝集については、2.7mMで34.7%抑制した。

これら試験において硫酸マグネシウムの高用量で認められた作用は、細胞のカルシウム動員に影響を与えた結果であると考察されている。その他、特記すべき事項はない。

(3) 安全性薬理試験

該当する資料は提出されていない。

(4) 薬力学的薬物相互作用

該当する資料は提出されていない。

< 機構における審査の概略 >

機構は、子宮収縮抑制作用における硫酸マグネシウムと塩酸リトドリンそれぞれの作用点について示し、効力を裏付ける薬理試験で得られた試験成績を踏まえて、単独投与あるいは塩酸リトドリン併用時の作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。子宮平滑筋の収縮は細胞内カルシウム濃度の上昇により引き起こされると考えられており、マグネシウムはL-型カルシウムチャネルを遮断し細胞外から細胞内へのカルシウム流入を抑制し(Eur J Pharmacol 455: 65-71,2002)、また、イノシトール三リン酸(IP₃)特異的なホスホリパーゼCの活性を抑制し、IP₃産生を抑制して細胞内カルシウム貯蔵部位(筋小胞体)からのIP₃によるカルシウム放出(IP₃ induced calcium release、IICR)を抑制する(Am J Obstet Gynecol 187: 419-424,2002)ことが報告されている。一方、塩酸リトドリンはβ₂受容体を活性化しcAMPを増加させ、以下のような機序で細胞内カルシウム濃度を低下させ、子宮平滑筋を弛緩すると考えられる。増加したcAMPは、cAMP依存性蛋白質リン酸化酵素(A kinase)を活性化し細胞内カルシウム貯蔵部位(筋小胞体)のカルシウムポンプを活性化して、細胞内のカルシウムの筋小胞体への取り込みを増加させ、また、細胞膜に存在するカルシウムポンプを活性化して細胞外へのカルシウムの流出を増加させる(Jpn J Pharmacol 36:477-484,1984、Nature 341:197-205,1989、Science 252:802-808,1991、Exp Biol Med 226:153-163,2001)。以上のように両薬剤は異なる機序により細胞内カルシウム濃度を減少させることから、併用により子宮収縮抑制作用の増強が期待される。

機構は、硫酸マグネシウムが妊娠後期ラット子宮平滑筋における自動運動及びアセチルコリン及びPGF_{2α}誘発収縮を*in vitro*及び*in vivo*においてある程度抑制することは、効力を裏付ける試験において示されていると考える。また、硫酸マグネシウムの作用機序について、細胞外からのカルシウム流入の抑制及びIICRの抑制であるとの申請者の回答については了解するものの、ラット子宮筋にはL-型カルシウムチャネルのみ、ヒト子宮筋にはL-型及びT-型カルシウムチャネルが存在することから、ラット子宮筋を用いて検討された文献(Eur J Pharmacol 455:65-71,2002)のみを引用し、L-型カルシウムチャネルを遮断することによる作用とすることは妥当ではないと考える。また、非臨床試験で認められた併用による子宮収縮抑制作用の増強が臨床的にどのような意味があるのかについては、臨床での成績も踏まえて十分検討する必要があると考える(有効性及び安全性試験成績の項参照)。

さらに、機構は、提出された試験成績において、硫酸マグネシウムはオキシトシンによる収縮作用を抑制しないとされていることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。オキシトシンの子宮収縮作用は、カルシウムブロッカーのニフェジピンにより約50%程度抑制されるのみであること(J Soc Gynecol Investig 9: 294-298,2002)やカルシウムを除いた[3mM EGTA:ethylene glycol bis(2-amino-ethyl ether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid 添加]栄養液中で1時間放置後にその溶液中でオキシトシンにより子宮平滑筋が収縮すること(Biochem Biophys Res Commun 176:122-128,1998)等から細胞外からのカルシウムの流入による収縮とそれ以外の機序が考えられている。カルシウムによる収縮以外の作用機序としては、プロテインキナーゼC(PKC)及チロシンキナーゼの活性化(Human Reprod 11: 2285-2290,1996)、G蛋白質を介したMAPキナーゼの活性化

(Enderinol 136:2082-2087,1995)、RhoA/Roh-キナーゼ系の関与(Enderinol 143:920-929,2002)等が示唆されていることから、硫酸マグネシウムが十分な作用を示さなかったと考える。

機構は、オキシトシンが細胞外からのカルシウム流入及びIICRにより子宮平滑筋細胞内のカルシウム濃度を上昇させ子宮筋を収縮させることは既に明らかにされておりIICRによる細胞内カルシウム濃度を作用機序に加えるべきであると考え。なお、申請者の回答のように細胞内カルシウム濃度が収縮を引き起こす程高くない場合においても子宮平滑筋が収縮する場合や受容体と関連した作用機序等により子宮平滑筋が収縮する可能性は示唆されている。しかし、培養ヒト子宮平滑筋や動物の子宮筋においてオキシトシンによる細胞内カルシウム濃度の上昇や収縮を硫酸マグネシウムが抑制すること (Ostet Gynecol 77: 101-106,1991、Am J Ostet Gynecol 169:134-139,1993、Biochem Biophys Res Commun 252: 502-507,1998)、オキシトシンによる細胞内のカルシウムの上昇はIICRによること及び細胞の収縮を硫酸マグネシウムが抑制すること (Cell Calcium 20:43-51,1996、Am J Obstet Gynecol 187: 419-424, 2002) から、硫酸マグネシウムはオキシトシン誘発子宮収縮にある程度の抑制作用を示すと考えられる。また、オキシトシンアンタゴニストは切迫早産に有効であること (Med Sci Monit 8: RA268-273,2002) が報告されていることから、オキシトシンは切迫早産にも関与していると考えられ、硫酸マグネシウムがオキシトシン収縮に対する抑制作用を示すことを効力を裏付ける試験において示すべきであったと考える。しかし、硫酸マグネシウムがオキシトシン誘発子宮収縮を抑制することは多数報告されており、今回新たに試験の実施を求める必要はないと判断した。

機構は、塩酸リトドリンと硫酸マグネシウム併用時の循環器系に対する作用について、硫酸マグネシウムの副次的薬理試験成績も踏まえて考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。硫酸マグネシウムの副次的薬理試験で麻酔下のイヌにおいて、1～100mg/kg を静脈内投与した場合、100mg/kg 投与では、投与直後から1時間まで最大27%の血圧低下がみられているが、これは2～3分の急速投与による急激な血中濃度上昇によるものと考えている(通常の用法・用量は体重50kgの場合、20～60mg/kg/時間)。硫酸マグネシウムと塩酸リトドリンとの併用による循環器系の影響に関して、心電図上で心筋虚血の発現頻度が増加すると報告され (Am J Obstet Gynecol 148:166-171,1984)、これは、異なる機序を介するものの細胞内カルシウム濃度を減少させることから、細胞内調節作用は両薬剤とも同様であり、これにより心筋虚血を増悪させるものと考察する。

機構は、提出された資料及び文献に基づく考察については了承するものの、併用時に臨床で認められる有害事象については十分な注意が必要であると考え。塩酸リトドリン及び他の子宮収縮抑制剤との併用に関する添付文書上の注意喚起の妥当性については、本剤の専門協議での検討を踏まえ最終的に判断したい(有効性及び安全性試験成績の項参照)。

(ii) 薬物動態試験成績

< 提出された資料の概略 >

(1) 吸収

被験物質として硫酸マグネシウム(日局) を10%ブドウ糖注射液に溶解して使用し、試料中マグネシウム濃度はキシリジンプルー法により測定し、内因性マグネシウム濃度を差し引いて評価した。

硫酸マグネシウム0(10%ブドウ糖)、32.5、65及び130mg/kgをSD系雌ラットに単回静脈内投与したとき、血漿中マグネシウム濃度は投与直後から速やかに低下し、32.5、65及び130mg/kg投与群でそれぞれ投与30分、1及び2時間後に生理的な値となり、投与5分から

24時間後までのAUCは、それぞれ0.2、0.4及び1.4mg・h/dLであった。

硫酸マグネシウム0(10%ブドウ糖)、250、500及び1,000mg/kgをSD系雌ラットに単回皮下投与したとき、血漿中マグネシウム濃度は各投与群とも投与5分から30分後に C_{max} を示し、その後250mg/kg投与群で投与4時間後、500及び1,000mg/kg投与群で投与24時間後に生理的な値となった。24時間後までのAUCは、それぞれ4.9、15.1及び26.4mg・h/dLであった。

硫酸マグネシウム0(10%ブドウ糖)、12.5、50、100及び200mg/kg/hを雌性ビーグル犬の静脈内に1日24時間持続的に14日間及び28日間反復投与したとき(28日間反復投与は100mg/kg/hまで)、投与期間中の血漿中マグネシウム濃度からは蓄積性は示唆されず、投与終了後の血漿中マグネシウム濃度は速やかに低下した。

(2) 分布

該当する資料は提出されていない。

(3) 代謝

該当する資料は提出されていない。

(4) 排泄

硫酸マグネシウム0(10%ブドウ糖)、32.5、65及び130mg/kgをSD系雌ラットに単回静脈内投与したとき、投与後24時間までの尿中及び糞中へのマグネシウム排泄量は、対照群、32.5、65、130mg/kg投与群でそれぞれ3.5及び12.8mg/rat、4.0及び16.4mg/rat、4.5及び9.7mg/rat、4.3及び21.1mg/ratであった。なお、被験物質投与に由来するマグネシウムの負荷量は各投与群で0.54~2.0mg/ratであり、飼料及び飲料水からのマグネシウム摂取量(52.9~58.5g/rat)に比し少なかったとされている。

(5) 薬物動態学的相互作用

該当する資料は提出されていない。

< 機構における審査の概略 >

機構は、マグネシウムの組織分布及び胎児移行について説明を求めた。

申請者は、文献報告を踏まえて以下のように回答した。本申請において、分布及び胎児移行についての試験は実施しなかったが、マグネシウムは母体においては腎臓への取り込みが高く、また、胎盤移行を示し、母体血と臍帯血の血清マグネシウム濃度は正の相関を示す(Proc Soc Exp Biol Med 105:95-98,1960、Pediatrics 47:501-509,1971)。妊娠ヒツジにおける母体及び胎児血中マグネシウム濃度は維持投与量に依存し、胎児マグネシウム濃度は母体の約70%であった(Pediatr Pharmacol 5:189-199,1985)。妊婦において、臍帯静脈血中マグネシウム濃度は母体の0.88倍であり、1.0~2.0g/時投与では非投与群に比較し2倍の値を示し、出生児の血清マグネシウム濃度は高値を示したが、出生後48時間以降は回復することが認められた(Obstet Gynecol 56:595-600,1980)。以上を踏まえ、胎児への移行を中心にマグネシウムの組織分布について添付文書の薬物動態の項に記載する。

機構は、以上について了承し、提出された資料から、非臨床薬物動態試験について特に問題はないと判断する。

(iii) 毒性試験成績

< 提出された資料の概略 >

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて静脈内投与あるいは静脈内持続投与(6時間)により実施された。ラット静脈内投与のLD₅₀値は雄で206mg/kg、雌で174mg/kg、イ

又静脈内持続投与の概略の致死量は、雌で1,200mg/kgを上回るものと推察された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、イヌを用いて静脈内持続投与（留置カテーテルによる24時間投与/日）により実施された。2週間反復投与及び2週間回復性試験では、200mg/kg/h投与群で死亡が発現し、100mg/kg/h投与群で体重及び摂餌量の減少、軽度の貧血傾向、血清カルシウム量の低下、刺激伝導遅延及び腎尿細管の好塩基性変化が認められた。これらの変化は休薬により回復し、無毒性量は50mg/kg/hであると推察された。4週間反復投与試験では、100mg/kg/h投与群で体重及び摂餌量の減少、軽度の貧血傾向、血清カルシウム量の低下及び無機リンの増加、刺激伝導遅延、尿量の増加、脾臓重量の増加及び腎尿細管の好塩基性変化が認められ、無毒性量は、50mg/kg/hであると推察された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が実施され、試験結果から、硫酸マグネシウムが遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられた。なお、*in vivo*試験については、化学構造から硫酸マグネシウムは代謝を受ける可能性が少ないこと、医薬品として長年使用されていること及びマグネシウムは生体構成成分であることから実施されていない。

(4) がん原性試験

該当する資料は提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は、対象がヒト胎児の器官形成期である妊娠8～59日を大幅に過ぎた妊娠後半期である妊娠150～250日の妊婦であるため、「ラットを用いた皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験」のみが実施され、投与期間はラットにおいてこれに相当する期間を含む器官形成期終了前である妊娠15日から分娩開始前の妊娠20日としている。なお、試験実施当時（19年）、臨床適用経路である静脈内持続投与で動物試験を実施することが技術的に困難であった。ラットにおいて、単回皮下投与した場合には血漿中濃度が4時間以上持続したことから、本試験では、マグネシウムの一定以上の濃度が12時間以上持続可能な皮下投与による1日3回の分割投与とした。母動物において、3×500mg/kg/日及び3×1,000mg/kg/日投与群で摂餌量の減少が、3×1,000mg/kg/日投与群で一般状態の変化及び体重増加抑制が認められた。出生児において、3×1,000mg/kg/日投与群で低体重、形態分化遅延及び波状肋骨の増加等が認められた。よって、母動物の一般毒性的及び生殖能に関する無毒性量は、3×250mg/kg/日及び3×1,000mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は、3×500mg/kg/日と推察された。

(6) 局所刺激性試験

該当する資料は提出されていない。

(7) その他の毒性試験

抗原性試験は、モルモットを用いて実施され、試験結果から抗原性を有する可能性は低いと考えられた。

< 機構における審査の概略 >

機構は、イヌにおける反復投与毒性試験において得られた無毒性量は50mg/kg/時であり、臨床用量に等しいことから、臨床適用に際しての安全性について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。イヌ持続的静脈内投与による2週間及び4週間反復投与毒性試験において、100mg/kg/時投与群において、軽度の貧血傾向、血清カルシウム量の低

下及び血清無機リン量の増加、刺激伝導遅延等が認められているので、過量投与に注意して慎重に投与する必要があると考えられ、添付文書のその他の注意として、上述した試験成績に関して記載を行う。

機構は、提出された資料では、国内臨床試験において因果関係が否定できない臨床検査値異常変動としてリンの上昇等、同様な傾向が認められており（有効性及び安全性試験の項参照）、この点については十分な注意が必要であると考ええる。

機構は、改めて毒性試験を実施するに至った経緯の説明と、省略した試験についてその理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。硫酸マグネシウムは、販売名マグネゾールとして昭和21年の発売以来、子癇、尿毒症、浮腫及びテタヌスの適応（昭和61年の再評価で子癇のみに適応に限定されたが、平成 年以降実施された使用実績調査によれば使用量の多くは、適応外使用である切迫流産に用いられていることが判明した）で長年使用されてきたが、毒性試験に関しては現在の科学水準で評価できる資料は不足している。以上のような状況で、切迫早産に関しては臨床での使用が先行しているが、毒性プロファイルを明らかにし、臨床上の安全性を科学的に評価するために主要な毒性（安全性）試験を実施した。なお、今回省略した試験の種類及び省略した理由は以下のとおりである。

雄を用いる単回及び反復投与毒性試験：対象が妊婦に限られるため雌のみで実施した。

げっ歯類における反復投与毒性試験：単回投与した場合、上昇した血中マグネシウム濃度は速やかに低下するため、反復投与毒性を評価するためには静脈内持続投与を必要としたが、試験実施当時（19 年）の技術水準では実施困難であった。

受胎能及び着床までの初期発生に関する試験及び胚・胎児発生に関する試験：対象疾患である切迫流産の発症時期はヒト胎児器官形成期である妊娠8～59日を大幅に過ぎた妊娠150～250日であるため、投与期間が器官形成期終了以前及び終了時期である両試験は省略した。

げっ歯類を用いる小核試験：化学構造から代謝を受けにくいと考えること、マグネシウムは生体構成成分であること及び*in vivo*遺伝毒性試験で陰性であったことから小核試験は実施しなかった。

局所刺激性試験：投与経路は静脈内投与であり、反復投与毒性試験において投与部位の観察を実施していることから別途、局所刺激性試験は実施しなかった。

機構は、以上の回答について了承した。

機構は、ラット単回投与毒性試験で観察された歩行異常と強直性痙攣の関係及び強直性痙攣の原因について尋ねた。

申請者は以下のように説明した。歩行異常は、マグネシウムの薬理作用（筋弛緩作用）による失調性の歩行の可能性がある。歩行異常と強直性痙攣の関係については、それぞれの事象の発現は、歩行異常が130mg/kgで5/10例、歩行異常と強直性痙攣が130、200、300及び450mg/kgで1/10、9/10、4/10及び1/10例、強直性痙攣が200、300及び450mg/kgで1/10、6/10及び9/10例であり、投与量により歩行異常と強直性痙攣の発現状況が異なることから、血中マグネシウム濃度レベルに応じて異なる機序で発現するものと推察している。強直性痙攣の原因については、マグネシウムの中樞神経組織への取り込みは制限されること、中樞神経組織に直接投与した場合あるいはマグネシウム投与による低血圧又は低酸素症等の二次的な原因の場合においても骨格筋に対してはマグネシウムは抑制的に作用すること（Pharmacol Review 29:273-300,1978）から、強直性痙攣の原因は中枢性とは考えにくく、全身的なカルシウム低下によると推察している。

機構は、以上の回答について了承した。

機構は、げっ歯類を用いる反復投与毒性試験を実施しなかった理由として、長期の静脈内持続投与が実施困難であったとしているが、その判断の妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。ラットを用いたカテーテル埋め込み法による24時間静脈内持続投与は、当時（19年）は比較的短期間の薬理試験において実施されていたが、例数増加及び長期の試験に対応した設備、実施経験及び背景データ等を考慮した毒性試験への実際応用までの技術水準には達しておらず、評価可能な施設は見当たらなかった。

機構は、以上の回答について了承した。

機構は、イヌ2週間反復投与及び2週間回復性試験及び4週間反復投与試験において、留置カテーテル挿管部位である腹部後大静脈に静脈炎が認められたが、これが試験成績に及ぼす影響について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように説明した。当該試験実施時に用いられたカテーテルでは、動物の活動に伴うカテーテルのゆれによる挿管部位の炎症は避けられず、両試験において、対照群を含めほぼ全例に挿管部位の静脈炎が認められた。このような条件下で実施された試験成績の妥当性については、以下の理由により「投与手技に起因する変化」と「被験物質に起因する変化」を区別し得ることから評価可能であると推察した。

炎症性変化が全身に及んだ2週間反復投与毒性試験における50及び100mg/kg/h投与群の各1例を除いて、炎症性変化はカテーテル挿管部位に限定されており、炎症の程度も対照群を含む群間でほとんど差はなかった。

投与は硫酸マグネシウムを日局10%ブドウ糖注射液に溶解して行ったが、投与に起因すると判断された血液学的、血液生化学的、病理学的変化等は投与量に依存して発現した。

上記変化は、2週間及び4週間の両反復投与毒性試験において同様に認められた。

機構は、以上の回答について了承した。

機構は、ラットを用いた皮下投与による生殖発生毒性試験で、出生児（F₁）で観察された骨格異常とヒト新生児のX線写真における異常所見との関連性及びヒト新生児に対する影響について、3×250mg/kg/日投与群の母動物の妊娠期間が対照群と比べて統計学的に有意な低値を示していることの毒性学的意義について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

今回の試験で認められた骨格異常は同系統ラットの陰性対照群において過去に認められた発生頻度を下回っており、自然発生頻度の範囲内と考える。

3×250mg/kg/日投与群の母動物は、妊娠21日の午後から妊娠22日の午後までの間に分娩した。一方、対照群の母動物は妊娠21日の午後から妊娠23日の午前までの間に分娩しており、3×250mg/kg/日投与群の妊娠期間が対照群の妊娠期間の範囲を逸脱して低値を示したものではなかった。さらに、同群出生児の生後の発育等に異常はないことから毒性学的に意義のある変動ではないと推察される。

機構は、以上の回答について了承した。

機構は、提出された資料から、毒性試験について特に問題はないと判断している。

(4) 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法

該当する資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理

該当する資料は提出されていない。

なお、臨床薬物動態に関する検討は、対象が妊婦であること及び24時間持続点滴投与であること等の理由から実施されていないが、国内で実施された多施設一般臨床試験（試験報告書5.3.5.2.1）において、血清マグネシウム濃度の測定が行われた。

母体の血清マグネシウム濃度について、投与開始前にマグネシウム濃度が測定されたのは81例で、その値は 2.2 ± 0.7 mg/dL（平均 \pm SD）であった。血清マグネシウム濃度は初回量投与1時間後に 4.0 ± 0.8 mg/dL（71例）と上昇し、維持量1.0g/時投与1時間後では 4.0 ± 0.8 mg/dL（48例）と不変であったが、1.5g/時、2g/時、2.5g/時、3g/時と増量するにつれ各々 4.3 ± 0.7 mg/dL（38例）、 5.0 ± 0.8 mg/dL（30例）、 6.0 ± 2.5 mg/dL（12例）、 6.4 ± 1.4 mg/dL（8例）と増加した。

< 機構における審査の概略 >

機構は、国内臨床試験において測定された母体の血清マグネシウム濃度と臨床症状（腱反射、呼吸数、尿量等）との関係について検討し、使用上の注意に記載されている有効濃度及び中毒症状を呈する血清濃度について考察するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。有効血清マグネシウム濃度は、Pritchard J.A.の報告（J Reprod Med 23:107,1979）を出典とし、 $4 \sim 7$ mEq/L（ $4.8 \sim 8.4$ mg/dL）であるとされており、子癇及び重症妊娠中毒症を対象とした有効血中濃度が子宮収縮抑制効果に対しても目安として使用されてきた可能性がある。今回実施した国内臨床試験では、血中マグネシウム濃度の測定は実施したが、過量投与の指標として参考になりうる腱反射、呼吸数及び尿量の観察は行っていない。国内臨床試験では2例に腱反射に関する有害事象、4例に呼吸困難を認めたと、この時の血清マグネシウム濃度は、腱反射に関する有害事象例（2例）で7.0mg/dL及び未測定、呼吸困難に関する有害事象例（4例）で6.3及び3.6mg/dL各1例並びに未測定2例であった。また、血清マグネシウム濃度が8.4mg/dLを超えた症例は2例であり、1例は2.5g/時投与において13.4mg/dLを示し、全身倦怠感、嘔気、熱感及び口渇が認められ、もう1例は3.0g/時投与において9.5mg/dLを示し、悪心、食欲不振、熱感及び潮紅が認められた。また、国内臨床試験においては、4.8mg/dL以下の血清マグネシウム濃度でも子宮収縮抑制効果を有することが確認されており、血清マグネシウム濃度の治療域に関して、上記Pritchardの報告以外に教科書等での記載を踏まえると、国内臨床試験で用いた用法及び用量による血清マグネシウム濃度は有効治療域にあると考える。また、添付文書の副作用欄において、マグネシウム中毒の臨床症状として眼瞼下垂及び呼吸困難等を追加する。

機構は回答については了承する。マグネシウム中毒及び過量投与に関する添付文書上の注意喚起の記載内容については本剤の専門協議での検討を踏まえ最終的に判断したい（有効性及び安全性試験成績の項参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績

< 提出された資料の概略 >

マグセット注を用いた臨床試験は実施されていない。提出された資料は、切迫早産に対するマグネソールの有効性及び安全性について、申請者により実施された臨床試験2試験に関するもので、多施設一般臨床試験及び有用性試験（試験報告書5.3.5.2.1及び5.3.5.2.2）であった。その他の資料は、硫酸マグネシウムに関する国内外の公表学術論文、子宮収縮抑制に関するガイドライン及び関連する文献等であり、これらが参考文献として提出された。

(1) 多施設一般臨床試験「切迫早産に対する硫酸マグネシウム製剤MG94の臨床評価 - 多施設共同研究による検討」：試験報告書5.3.5.2.1 (産科と婦人科67:122-39, 2000)

マグネゾールの切迫早産への適用に関し、用法及び用量を検討し、切迫早産におけるマグネゾールの子宮収縮抑制効果及び母児への安全性について評価する目的で、非盲検非対照の多施設一般臨床試験が実施された。

試験方法は以下のとおりである。妊娠週数22週0日から37週0日未満、持続20秒以上の子宮収縮が1時間に4回以上、頸管の開大度3cm未満、展退度80%未満、破水がなく他の治療法が行われていない患者を対象として試験が実施された。用法及び用量は、初期量として硫酸マグネシウム4g(マグネゾール2管)を20分以上かけて静脈内投与後、維持量として1g/時で持続投与され、さらに効果不十分な場合は1.5g/時、2g/時と逐次増量、最大3g/時まで増量された。初回量投与1時間後及び増量の都度1時間後に血清マグネシウム濃度が測定された。投与期間は原則7日間とされた。ただし、子宮収縮抑制効果が認められ引き続き投与を希望する場合は、治験担当医師により必要ないと判断されるまで投与可能であるが、妊娠36週6日までとされた。主要評価項目はマグネゾール投与直後の子宮収縮抑制効果とされ、投与開始後4時間及び8時間の子宮収縮の状態を投与前と比較し、著明改善：子宮収縮が消失、中等度改善：子宮収縮がかなり軽減、軽度改善：子宮収縮が軽減、不変：子宮収縮が抑制されない、悪化：子宮収縮が増強、の5段階で評価判定された。なお、子宮収縮については可能な限り分娩監視装置により計測し、投与開始前20～30分及び投与中(初回治療時)子宮収縮曲線を記録し、投与8時間後まで観察した。経日的推移(2日目以降)はカルテ又は看護記録により確認され、自覚症状に基づくものである。副次的評価項目は、妊娠維持効果[妊娠維持率(投与開始7日後に分娩にならず妊娠が維持されている率)、妊娠維持日数(投与開始より分娩までの日数及び投与開始より治験薬の効果が認められず他の治療を開始した日までの日数)の2つの方法で評価]を2次効果、妊娠37週までの妊娠継続(正期産達成)の有無、分娩時妊娠期間、低出生体重児出現の有無を3次効果とし、評価された。さらにその他の評価項目として、子宮収縮回数の経時的推移、子宮収縮回数の経日的推移、母体血圧、母体脈拍数、頸管開大度、頸管展退度、自覚症状(下腹部緊満感、下腹部痛、陣痛様疼痛、腰痛)及び他覚症状(子宮出血)の投与前後の比較を行った。安全性については、母体の有害事象の有無(自覚症状・他覚所見及び臨床検査の異常変動)、新生児の所見(Apgar score、呼吸窮迫症候群の有無、その他の異常の有無、転帰)並びに分娩時及び産褥期の所見により評価された。

対象症例として、103例が登録されたが、文書による同意取得なし(4例)、文書による同意取得の遅延(3例)、市販品使用による治験薬未投与(2例)の理由で9例が除外され、94例が安全性の解析対象とされた。また、選択基準逸脱(2例)、除外規定抵触(2例)、禁止併用薬の投与(2例)により6例が脱落となり、88例が有効性の解析対象とされた。有効性解析対象88例中35例(39.8%)が初産であった。投与開始時の妊娠週数は28週未満が9例(10.2%)、28週0日～31週6日が40例(45.5%)、32週0日～35週6日が35例(39.8%)、36週以上が4例(4.5%)であった。

有効性の主要評価項目である投与開始4時間後の子宮収縮抑制効果について、著明改善は26.4%(23/87例)、中等度改善は41.4%(36/87例)に認められ、両者を合わせた改善率は67.8%(59/87例)、投与開始8時間後では著明改善44.7%(38/85例)、中等度改善38.8%(33/85例)で、両者を合わせた改善率は83.5%(71/85例)であった。4時間評価欠測の1例、8時間評価欠測の3例が子宮収縮抑制効果の評価対象から除外された。その他の評価として検討された子宮収縮回数は、投与開始前 11.0 ± 8.8 回/時(平均 \pm SD)から1時間後に 6.6 ± 5.7

回/時、4時間後に 3.7 ± 4.3 回/時、8時間後には 2.4 ± 3.0 回/時に減少した（前値と比較してすべて $p=0.0001$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）。妊娠維持率は56.8%（50/88例）で、妊娠維持日数は 17.0 ± 21.4 日であった。頸管開大度及び展退度の開始前と投与12 \pm 3時間後の比較では有意差はみられなかった（各々 $p=0.1250$ 、 $p=0.5157$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）とされた。投与期間中、自覚症状として、下腹部緊満感、下腹部痛、陣痛様疼痛、腰痛の4項目、他覚症状として子宮出血を観察し、いずれの項目についても投与前後の比較より、有意に症状の軽快傾向が示された（前値と比較して、自覚症状：いずれも $p=0.0001$ 、他覚症状： $p=0.0138$ 、Wilcoxon符号付順位和検定）。正期産を達成したのは59.1%（52/88例）で、分娩時妊娠期間が36週6日までの症例は40.9%（36/88例）であった。安全性解析対象94例の母体から102例の新生児が出生し、低出生体重児は6.9%（7/102例）であった。

安全性に関して、母体での有害事象発現率は76.6%（安全性解析対象94例中72例165件）であり、発現した有害事象165件中163件で治験薬との関連は否定されず副作用とされた。死亡例はなかったが、重篤な有害事象を24件認め、主たるものは倦怠感5件、無力症5件、嘔気4件、嘔吐2件、口渇2件、熱感2件で、他に反射減退、呼吸困難、食欲不振、腸管麻痺がみられた。有害事象は投与1日目に最も多く発現し、多くは一過性に消失したと報告された。臨床検査値では、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血清カリウム、リン、Cl、CRPが投与前と終了後で有意な変動を示したが、妊娠に伴う生理的変動内とされた。因果関係が否定できない明らかな異常値は、リンの上昇2例、AST（GOT）及びALT（GPT）の上昇各1例の計4例に認められた。

新生児の有害事象については、新生児102例のうち超低出生体重児（544g）の1例が腎不全のため死亡した。1分後のApgar scoreは、0～3が3例、4～6が14例で、5分後は0～3が1例、4～6が1例であった。呼吸窮迫症候群（RDS）は11例にみられ、他に高ビリルビン血症が7例、新生児一過性多呼吸が3例、無呼吸発作が3例、低カルシウム血症が2例認められた。また、呼吸麻痺、呻吟が各々1例にみられた。低出生体重児は7例であったが、それらを含めた児の出生時体重は 2461 ± 643 g（平均 \pm SD）であった。

なお、血清マグネシウム濃度については、臨床薬理の項参照のこと。

以上より、マグネゾールは切迫早産に対する子宮収縮抑制効果を有し分娩を遅延させる可能性と低出生体重児の出現を抑制する可能性が示唆されたとされた。

（2）有用性試験「硫酸マグネシウムの難治性切迫早産症例における臨床的有用性および安全性に関する検討」：試験報告書5.3.5.2.2（産科と婦人科65:535-41, 1998）

マグネゾールの切迫早産における臨床的有用性、妊娠37週までの妊娠維持効果及び母児への安全性を検討するため、妊娠週数22週から37週未満、1時間に4回以上、持続30秒以上の子宮収縮を有し、塩酸リトドリンの最大投与量（200 μ g/分）で子宮収縮が抑制できない、副作用により塩酸リトドリン投与を中止したか又は増量できない、甲状腺機能亢進症や心疾患等の合併症により塩酸リトドリン投与ができない患者を対象として非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、単独投与の場合、初回量として硫酸マグネシウム4g（マグネゾール2管）を20分以上かけて静脈内投与後、1g/時で持続投与された。効果不十分な場合は1.5g/時、2g/時と逐次増量、最大3g/時まで増量された。塩酸リトドリンと併用する場合は、硫酸マグネシウムの投与量を一定として塩酸リトドリンを初期投与量（治験実施計画書には投与量について記載なし）まで減量し、以後症状に応じて漸増投与（治験実施計画書には増量法について記載なし）された。投与期間は妊娠36週6日までとされた。主要評価項目はマグネゾール投与4時間後と8時間後の子宮収縮抑制効果とされた。

試験の対象となった症例は32例であったが、妊娠週数が22週未満の1例、子宮内感染に伴うCRP異常高値の1例の計2例を除外した30例が評価対象とされ、年齢は 30.7 ± 3.9 歳（24～42歳）で、初産11例、経産19例であった。治験開始時より分娩が進行し、投与3時間後に分娩した1例を除いた29例が有効性評価対象とされた。マグネゾール投与開始妊娠週数は 28.4 ± 7.9 週（25～35週）で、切迫早産に係る合併症として、頸管無力症9例、前期破水7例、双胎3例、羊水過多2例が含まれていた。マグネゾール単独投与症例は5例、塩酸リトドリンとの併用は24例、インドメタシンが1例に併用投与されていた。

主要評価項目である子宮収縮抑制効果の検討に関し、投与開始4時間後の有効性評価対象は、マグネゾール投与開始後3時間で分娩になった1例を除いた29例で、投与開始8時間後の有効性評価対象は、測定値無しの2例（詳細不明）を除いた27例であった。投与開始4時間後の子宮収縮抑制効果における著明改善は10.3%（3/29例）、中等度改善は41.4%（12/29例）に認められ、両者を合わせた改善率は51.7%、投与開始8時間後では著明改善は22.2%（6/27例）、中等度改善は66.7%（18/27例）に認められ、両者を合わせた改善率は88.9%であったと報告された。投与期間は1～40日（平均9日）で、1日未満の症例が4例あった。1日未満の4例中2例は経産婦で、投与開始時すでに子宮口が各々3cm、5cmと開大しており、急速に分娩となった。他の1例は子宮内感染が疑われ、残りの1例は前置胎盤による性器出血のため帝王切開術が施行された。分娩週数は 32.0 ± 3.6 週（25～40週）で、平均3.6週の妊娠期間の延長が得られたとされた。陣痛抑制不能のため14例が治療中止され、治療を終了したのは4例であった。

有害事象は30例中17例（56.7%）に、32件認められた。死亡例はなかった。内訳は熱感13件、口渇2件、潮紅7件、倦怠感4件、悪心・嘔吐2件、食欲不振2件、呼吸困難2件で、うち呼吸困難の1例で投与が中止された。新生児において関連を否定できない有害事象（副作用）はなかったと報告された。

臨床検査値の異常変動を認めたのは、AST（GOT）及びALT（GPT）上昇の1例のみであった。

以上より、リトドリンが使用できない切迫早産症例の治療薬として、あるいはリトドリンの効果が不十分な症例における併用薬としてマグネゾールの効果が期待できるとされた。

< 機構における審査の概略 >

本申請に関しては、申請者は、日本産科婦人科学会等の要望書を添付し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」（研第4号、医薬審第104号、平成11年2月1日）を考慮に入れて平成 年 月 日にマグネゾールについての効能追加の承認申請を行ったが、その後、当該申請を取り下げ、大容量製剤である本剤の承認申請を行った経緯がある。

機構は、提出されたマグネゾールを用いた国内臨床試験は、非盲検非対照にて実施されており、薬効を評価するには不十分であること、臨床試験での増量基準が設定されていないこと、薬効評価の適切性及び判定の整合性の面で問題がある等の理由により、これらの試験成績は本剤の承認審査における評価資料として必ずしも十分なものではないと判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」に則った評価が可能であるかどうか検討するため、本申請効能に関する国内外での硫酸マグネシウムの臨床使用の実状把握を試みた。公表論文や教科書等の記載から、硫酸マグネシウムは切迫早産の治療薬として、実際に国内外で臨床使用されていることは示されていると判断し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」に則った審査を行うこととした。

機構は、適応外使用に係る医薬品の申請には医学薬学上公知であることの判断が必要と

なることから、申請時に提出された資料（臨床試験報告書、添付された参考文献、硫酸マグネシウム文献抄録集）に加え、標準的教科書、ガイドライン、海外での承認状況、国内外の原著論文、総説等を踏まえて審査を行った。

（１）切迫早産管理における硫酸マグネシウムの臨床的位置付け

機構は、切迫早産管理における硫酸マグネシウムの国内外の評価、使用状況等について、標準的な教科書、診療ガイドライン等を検討し、諸外国における承認状況とその経緯、本邦での適応外使用の実状について以下の通りまとめた。

１．国際的に標準的とされる教科書

・ Williams Obstetrics, 22th ed., (Cunningham FG *et al.*, eds.), Appleton & Lange, Chapter 36. Preterm birth, 2005

高濃度のイオン化マグネシウムは、カルシウム拮抗作用により、時に子宮筋の収縮を押しさえることが知られている。Steer and Petrie (Am J Obstet Gynecol, 129:1-4, 1977) は硫酸マグネシウムが陣痛を抑制すること、Spissoら (Am J Obstet Gynecol 142:840-845, 1982) は初期の潜在性陣痛を抑制すること、Elliott (Am J Obstet Gynecol 147:277-284, 1983) はレトロスペクティブ研究で、硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制療法は有効、安価で比較的に行える治療法であることを報告した。これまで行われた硫酸マグネシウムの無作為化コントロール試験は、Cottonら (J Reprod Med 29:92-97, 1984) の硫酸マグネシウムとリトドリン、プラセボとの比較試験、Coxら (Am J Obstet Gynecol 163:767-772, 1990) の硫酸マグネシウムと生理食塩液との比較試験で、いずれも群間に有意差がなかった旨の記載がなされており、硫酸マグネシウムの有効性については臨床結果を提示するにとどめ、結論は示されていないと考える。また、硫酸マグネシウムを投与された妊婦に対しては、高マグネシウム血症の兆候に対し厳重な監視を行うべきである旨が述べられている。一方、新生児へのマグネシウム曝露の影響について、Kimberlinら (Am J Perinatol 15:635, 1998) は、硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制は、早産で体重1,000g未満の児におけるアウトカムの改善には関係しないと報告し、Crowtherら (JAMA 290:2669, 2003) は、1050例の妊婦での結果として、生理食塩液群と比較して、有意差はないものの硫酸マグネシウム投与群では新生児死亡率及び脳性麻痺が発現頻度が少なかったと報告した。また、硫酸マグネシウム治療が新生児に与えるベネフィットについて検討する試験 (BEAM: Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Trial) が実施中である旨の記載がなされている。

・ Obstetrics: normal and problem pregnancies, 3rd ed., (Gabbe SG *et al.*, eds.), Churchill Livingstone, pp765-788, 1996

硫酸マグネシウムの静脈内投与は子癇の痙攣予防として60年にわたり行われてきたが、切迫早産の抑制を目的として使用され始めたのは1970年代になってからである旨、臨床使用の経緯が記述されている。

有効性、投与量、母体及び児への影響について、臨床研究に基づく学術論文を引用しながら詳述し、要約として、硫酸マグネシウムは、安全に使用できる薬剤であるが子宮収縮抑制剤としての有効性は十分明らかにされておらず、公表された臨床試験結果の質や規模からは、現時点で硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制剤としての位置付けを行うことはできないとしている。しかし、安全性がよく保たれることから、切迫早産の診断がきわめて早期であるか不確実な時、あるいは他の治療薬が禁忌となる場合（例えばインスリン依存型の糖尿病）に有効な選択薬になる可能性はあるとその臨床的意義を示し、さらに、硫酸マグネシウム投与を受けた母から出生した児に脳室内出血や脳性麻痺が少ないという報告が

あることを考慮すると、切迫早産に対する将来の多剤療法に組み入れられていいのかもしれない旨の記載がなされている。

2. 国内の教科書

・標準産科婦人科学(2版)、望月真人、桑原慶紀、丸尾猛、岡井崇、2000、pp316-362

「異常妊娠

5. 早産、切迫早産

e.治療、2)薬物療法、

(1) 刺激薬

(2) 硫酸マグネシウム カルシウム拮抗作用を介した子宮筋収縮作用があるが、呼吸循環系抑制に注意が必要である。」

また、表15-6 (早産の予防・治療)中に

「3.子宮収縮の抑制

-刺激薬、硫酸マグネシウム、Ca遮断薬、PG合成阻害薬」

と硫酸マグネシウムを挙げている。

・今日の産婦人科治療指針(第2版)、武田佳彦、武谷雄二編、医学書院、1999、pp209-231

「17. 異常妊娠

Pretermの前期破水

子宮収縮抑制剤

1.ウテメリン

2.マグネゾール

ウテメリン投与で副作用がみられたり、効果が得られない場合には、マグネゾールに変更するか併用投与を行う。マグネゾールは2~4gを20~30分かけてゆっくり静注し、その後1~2g/時で副作用に注意しながら有効血中濃度5~8g/dLを維持する。

3.インダシン」

・産婦人科最新診断治療指針(新訂第5版)五十嵐正雄著、永井書店、pp633-636、1995

「238.早(期)産

治療指針

[5]破水、感染を伴わない切迫早産の治療

毎日イソジンによる消毒とウリナスタチン10万単位による膈内洗浄。

外来患者ではリトドリン15mgを分3で、入院が必要な場合はリトドリンの点滴静注(50μg/分~150μg/分)を行う。リトドリンが無効な場合は硫酸マグネシウムを投与する。併用は肺水腫をきたしやすいので注意。」

・2004 今日の治療指針 多賀須幸男、尾形悦郎監修、医学書院、2004

21. 産婦人科疾患

早産(切迫流産を含む)

B. 切迫早産

処方例(マグネゾール以外は用法・用量は略した)

1)ウテメリン(5mg)

2)ウテメリン注

3)マグネゾール(2g/20mL/アンプル)4g/40mLを20~30分かけてゆっくり静注し、引き続き5%ブドウ糖液5,400mLに5アンプル(10g/100mL)を注入し、

1～2g/時の速度で点滴静注。血中Mg濃度（治療域4～8mg/dL）の経時的な測定は必須。

4) インダシン坐薬（50mg）

基本的には2)を第一選択とするが、副作用のために使用や増量ができない場合は3)に変更し、また、2)単独投与で効果が不十分な場合は3)との併用投与を考慮する。

3. 学会による診療ガイドライン

- ・ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) criteria set, Quality evaluation and improvement in practice, Tocolysis, *Committee on Quality Assessment*, Int J Gynecol Obstet, 63:85-86,1998

本ガイドラインでは、切迫早産管理に関する治療方針、適応基準及び禁忌の評価について記載がなされ、治療薬としての硫酸マグネシウムの記載はない。しかし、ACOGは1995年に公表したtechnical bulletin on preterm laborにおいて、硫酸マグネシウムの臨床的位置付けとして以下のような記載が認められる。

- ・ACOG releases technical bulletin on preterm labor. *Am Fam Physician*, 52:2105-2106,1995

子宮収縮抑制を行うにあたり、妊娠週数を確認の上、子宮収縮を明らかにし、頸管開大と展退度を考慮する必要がある。子宮収縮抑制を始める基準について確立されたものはないが、頸管部の変化を伴った規則的な子宮収縮が一般的に受け入れられている。多くは妊娠34週以前に開始され、薬剤としては通常リトドリンと硫酸マグネシウムが静脈内投与、テルブタリンが静脈内投与か皮下投与される。薬剤の静脈内投与で子宮収縮が消失し頸管部の変化が停止すればテルブテリンかリトドリンの経口投与に切り替えるが、経口剤の効果は確実でない。（中略）。硫酸マグネシウムの経口投与は 作動薬が禁忌の患者で行われてきたが有効性を示す資料は得られていない。

子宮収縮抑制剤は様々な副作用を有するが、 作動薬、硫酸マグネシウムとも母体の肺浮腫をきたす危険性があり、特に前者が多い。水分制限（2,500～3,000mL/日）、輸液内の塩分制限、母体心拍数を130/分以下に保つことで肺浮腫の頻度を軽減することができる。血清マグネシウム濃度を測定するなど、適切に使用すれば硫酸マグネシウムの副作用は少ない。 作動薬と硫酸マグネシウムの併用は母体に対する副作用を著明に増加させる。（中略）。硫酸マグネシウムとカルシウム拮抗薬を併用すると重篤な低血圧をきたすという報告がある。

胎児の肺の未熟性に対し、妊娠24～34週の母体には副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮する。副腎皮質ホルモン剤は新生児の死亡率や呼吸窮迫症候群、脳室内出血を減らすということが明らかにされている。

未熟産を防止するため子宮収縮抑制療法や家庭での子宮収縮監視などが行われているが、真の有効性や適応は確立されていない。危険因子の発見、正確かつ早期の診断、迅速な対応が未熟産の予防に必要で、もし、未熟産が不可避の場合には新生児の集中治療が可能なところで周産期の管理をすべきである。

硫酸マグネシウムは分娩を24～48時間遅らせるのに有効であるが、妊娠期間を引き延ばす目的は新生児の死亡、呼吸窮迫症候群、未熟性に伴う長期的な疾患や死亡を減少させるところにあり、この点での有効性を示すデータはない。

- ・ESG (European Society of Gynecology)
学会として公表されたガイドラインはない。
- ・日本産科婦人科学会

現在、本邦において切迫早産治療のガイドラインは作成されていない。今回の申請にあたり、日本産科婦人科学会が提出した要望書にもその内容は盛り込まれていない。

・日本母性保護産婦人科医会（現日本産婦人科医会）

切迫早産管理に関する研修ノートが作成されている。この中で、硫酸マグネシウムについて、わが国では硫酸マグネシウムは子癇の治療薬として用いられており、子宮収縮抑制効果も強いが、薬の効能にはまだ記載されていないこと、米国では子宮収縮抑制薬として広く用いられていること、投与量として、最初に10%硫酸マグネシウム40mL（4g）を20～30分以上かけて静注し、その後1～2g/hの速度で子宮収縮が抑制されるまで増量（通常2～4g/hまで）、副作用が出現したら投与速度を減少させる旨の記載がされている。

4. 切迫早産管理における硫酸マグネシウムの外国での承認状況や適応外使用の状況

現在、海外で硫酸マグネシウムが切迫早産治療薬として承認されているのは、ドイツ、イギリス、スイスの3カ国のみであり、米国では切迫早産に対する承認は得られていない。しかしながら、上述のACOG releases technical bulletin on preterm labor. (Am Fam Physician, 52:2105-2106,1995)やAHFS Drug Information (2104-2108,2001、なお、2003年版においても確認)に示されるように日常臨床では切迫早産における子宮収縮抑制剤として使用されている模様である。

機構は、米国で硫酸マグネシウムが切迫早産に対する承認が得られていない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、米国FDAへの承認申請の有無、適応外使用下での安全性、有効性について、米国の、の3氏から情報を収集し、以下のように回答した。

1)米国で早産に対し使用されているが承認されていない理由は、「

」だけである。

2)子宮収縮抑制剤としての有効性については多くの信頼できる研究があり、切迫早産治療のスタンダードと認められている。安全性についても子癇予防薬として使用されてきた40年間に副作用の研究がなされ、適正な使用下では安全な薬剤として一般に認められている。

切迫早産治療における子宮収縮抑制療法（トコリス）の有効性については種々の議論がFDAにおいてもなされており、トコリスに関連した資料として、新薬の承認申請における advisory committeeでの議論の経緯が公開されている（<http://www.fda.gov/ohrm/dockets/ac/98/transcript/3407t1.rtf>、<http://www.fda.gov/medwatch/safety/1997/terbut.htm>、<http://www.fda.gov/medwatch/safety/1998/sep98.htm>、<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/102999/pav0001.pdf>、<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/102999/pdn0001.pdf>。平成 年 月当時。なお、及び は平成 年 月現在公開されていない）

機構は、これら資料等を踏まえ、トコリスに関するFDAの基本的方針に対する申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。これら公開されている資料から、FDAの基本的見解は、メタアナリシス（Br J Obstet Gynecol 95:211-222,1988）及び多施設無作為化二重盲検試験（N Engl J Med 327:308-312,1992）から、子宮収縮抑制薬（主にリトドリン）は、24～48時間は有意に分娩を遅延させるが、48～72時間以上の長期のトコリスについての有効性及び安全性は立証されていない、子宮収縮抑制薬による出生時体重、新生児死亡率あるいは新生児罹病率を改善する効果は立証されていない、48時間をエンドポイントと

するような臨床試験は子宮収縮抑制薬の有効性を検討するためには十分とは考えてはならず、さらに広範な有効性と臨床効果検討を望んでおり、急性短期療法の効果及び持続維持療法の効果を評価できることが重要である。これらに対する申請者の考え方は以下のとおりである。の見解の基になった臨床試験に代表される成績は破水例を含めた切迫早産の重症例に対する子宮収縮抑制剤の急性短期効果を目標としているのに対し、国内の臨床試験は妊娠期間の延長を目的に5日以上（マグネゾールでは7日）投与されている、米国等では児の成熟を促すためのコルチコステロイドが適用される48時間をエンドポイントとしているのに対し、国内では分娩時の妊娠週数を延長するために長期的トコリスを目標としている、国内の種々の統計資料を用いて切迫早産例、特に未破水例に対するトコリスの有用性と意義を検討したところ、年次別出生体重別出生率によると、子宮収縮抑制が周産期医療として一般的に行われるようになった1986年を境に、1,500g以下の児の出生率が低下し、1,500～2,500g児の出生率が上昇していること等から、直接的ではないが現在本邦で行われている長期投与の有用性を示唆するものとする。

機構は、米国における状況について、多額の費用をかけ申請するのに見合うだけの利益がないので単に製薬企業が申請していない旨の申請者の回答は理解できる点もあるが、切迫早産治療における子宮収縮抑制療法の臨床的意義については現時点でも多くの議論があると認識しており、トコリスに関するFDAの基本的方針に対する申請者の見解は、適切なデザインで実施された臨床試験等のデータに基づいた説明ではないと考える（切迫早産治療における本剤の有効性及び安全性については後述）。

5. 本邦での適応外使用の状況について

機構は、本邦における硫酸マグネシウムの適応外での使用状況等を示すデータがあれば提出するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。平成 年 月から 月に周産期医療施設を有する全国759の医療機関を対象に行われた早産防止に使用される薬剤の全国調査（産科と婦人科66:152-161,1999）では、回答が得られた433施設中252施設（58.2%）で硫酸マグネシウムを含有する製剤が切迫早産の治療薬として使用されており、使用経験があると回答したのは96施設（22.2%）、子癇や妊娠中毒症の治療に使用すると回答したのは49施設（11.3%）、全く使用していないと答えたのは37施設（8.5%）という結果であった。単剤として使用する場合の使用状況は、回答の得られた207施設中「第一選択薬として使用」2施設（1.0%）、「塩酸リトドリン投与不適症例の場合」104施設（50.2%）、「副作用等により塩酸リトドリンの継続投与が困難な場合」108施設（52.2%）、「塩酸リトドリンが極量に達した場合」1施設（0.5%）で、併用する場合の使用状況は、回答が得られた301施設中「原則として塩酸リトドリンと併用」197施設（65.4%）、「副作用のため塩酸リトドリンの投与量を軽減するための併用」100施設（33.2%）、その他21施設（7.0%）であった。

機構は、硫酸マグネシウムの切迫早産に対する有効性及び安全性については後述するように多くの議論があるが、臨床的には、切迫早産における硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制効果についてはある程度の位置付けがなされており、適応外でありながら国内の多くの施設で使用されていると判断した。

(2) 切迫早産管理における硫酸マグネシウムの有効性

1) 子宮収縮抑制効果

1. 提出された国内臨床試験における評価

今回提出された多施設一般臨床試験及び有用性試験の結果から、申請者は、マグネズウム投与直後から子宮収縮回数の減少がみられ、妊娠維持日数の延長、臨床症状の改善が認められたとしている。

機構は、多施設一般臨床試験では「子宮収縮抑制効果」が主要評価項目とされたが、医師の主観によらず実際に硫酸マグネシウムの臨床上の有効性を示すのに最良の評価項目といえるのか、また、決定された際にどのような議論があったのか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。子宮収縮抑制剤の臨床評価ガイドラインはなく、既承認の塩酸リトドリンの評価方法を取り入れた。子宮収縮抑制剤の投与目的は子宮収縮を抑制することによって妊娠を維持管理することであるので、主要評価項目は子宮収縮抑制効果が妥当であると判断した。しかし、機構との申請前相談での「薬効評価の適切性及び判定の整合性の面で問題があると判断される可能性がある」という指摘を踏まえ、以下のような検討がなされた。評価基準は定量的ではないが、子宮収縮抑制とは回数だけでなく、持続時間、強度、触診による判定などを総合的に判断した結果である。このプロトコルは総合評価であり、客観的評価として子宮収縮回数だけでなく患者の自覚で判断することもあるので、患者の自覚が軽減すれば効果ありとする。リトドリン申請時のプロトコルであり、今の基準にそぐわないところがあるので収縮回数の評価基準を決める必要がある。この検討に基づき、客観的な子宮収縮回数抑制の評価基準が、著明改善：子宮収縮が消失、中等度改善：子宮収縮回数が開始時に比べ60%以上低下、軽度改善：子宮収縮回数が開始時に比べ40%以上低下、不変：子宮収縮回数が開始時に比べ40%未満低下、悪化：子宮収縮回数が開始時に比べ増加、とされ、この基準と医師判定による評価結果を比較した。その結果、4時間後における評価で中等度以上改善率は、治験実施計画書に基づく判定の67.8%に対し子宮収縮回数のみによる判定では67.5%、8時間後における評価で中等度以上改善率は、治験実施計画書に基づく判定の83.5%に対し子宮収縮回数のみによる判定では79.7%であり、結果が大きく異なることで評価は妥当であった。

機構は、子宮収縮回数の評価について、これらの評価基準が治験終了後に設定されたものであり、国内臨床試験2試験は、試験自体がいずれも非盲検非対照の一般臨床試験であるので、硫酸マグネシウムの薬効について必ずしも十分な評価ができていたとは言い難いと判断している。以上を踏まえ、機構は、国内臨床試験成績に加え、提出された参考文献や別添資料と独自に入手した公表学術論文等から硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制効果等について検討した。

2. 国内外公表論文における評価

硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制療法の有効性を調べる目的で実施された臨床試験は以下のとおりである。Steer and Petrie (Am J Obstet Gynecol, 129:1-4, 1977) は、硫酸マグネシウムとエタノール及びプラセボ(5%デキストロース溶液)との比較試験を行い、硫酸マグネシウムは、経産婦・初産婦のいずれにおいても子宮頸管径が1cm以下であれば24時間の子宮収縮抑制に有効であると結論した。Spissoら (Am J Obstet Gynecol 142:840-845, 1982) は陣痛の極めて初期に高用量の硫酸マグネシウムを静脈内投与し、子宮収縮抑制における有効性を報告している。Elliottら (Am J Obstet Gynecol 147:277-284, 1983) は、頸管径が3~4cmで破膜していない単胎の妊婦に硫酸マグネシウムを投与したところ、投与後48時間の時点で64%の症例に、7日の時点で56%の症例で分娩を遅らせることができたと報告した。Hollanderら (Am J Obstet Gynecol 156:631-637, 1987)、Wilkinsら (Am J Obstet Gynecol 159:685-689, 1988)の塩酸リトドリンとの比較試験でも硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制効果が示されたと報告されている。しかし、これらの報告とは逆に、刺激薬との無作為化

比較試験やプラセボ対照試験で子宮収縮抑制効果に有意差がみられなかったという報告もみられる。Cottonら (J Reprod Med 29:92-97,1984) の硫酸マグネシウムとリトドリン、プラセボとの比較試験、Coxら (Am J Obstet Gynecol 163:767-772,1990) やFoxら (J Perinatol 13:349-353,1993) の硫酸マグネシウムと生理食塩水との比較試験では、いずれも群間に有意差がなかったと報告されている。特に、Coxらは、妊娠24週から34週までの妊婦156名における硫酸マグネシウムと生理食塩液との比較試験で、妊娠継続期間、娩出児の体重や状態、周産期死亡において差を認めなかったと報告した。24時間以内に分娩に至ったものは両群とも約30%で、7日以内に分娩にいたったものは硫酸マグネシウム群47%、コントロール群37%でいずれも有意差はなく、両群とも約35%の妊婦が28日以後に分娩している。非無作為化試験ではあるが、Kimberlinら (Am J Obstet Gynecol 174:469,1996) は、早産で体重1,000g未満の児を娩出した女性を対象とした研究で同様の結果を報告している。Semchysynら (J Reprod Med 28:47-52, 1983) は、不注意で45分間に17.3gの硫酸マグネシウムが投与されたが陣痛を止めることはできなかったと報告している。早産の予防や子宮収縮抑制治療に関する総説では、Goldenberg and Rouse (N Engl J Med 339:313-320,1998) は硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制効果については明確な評価が得られていないとしているのに対し、Maconesら (Obstet Gynecol Survey 52:652-658,1997) は硫酸マグネシウムの48時間の子宮収縮抑制効果は 刺激薬と同等で80~90%であるとしており、Katz and Farmer (Clin Obstet Gynecol 42:802-819, 1999) は、破膜していない妊婦において硫酸マグネシウムの48~72時間の子宮収縮抑制効果が60~80%であることから、硫酸マグネシウムが米国で最も一般的な子宮収縮抑制薬であると位置付けている。

早産治療薬の有効性及び安全性に関するシステムティック・レビュー及びエビデンスレポート等では以下のように述べられている。

米国Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) No.18 「Management of preterm Labor」(2000年)では、子宮収縮抑制剤の有効性及び安全性について、1966~1999年までの臨床試験に関し、メタアナリシスにより評価を行っている。有効性に関し、急性期療法においては、硫酸マグネシウムの妊娠期間維持効果は、無治療群と比較して効果を認めたとしている(OR、95%CI: 1.87、1.19~2.94、3試験)。同様に 刺激薬(OR、95%CI: 1.62、1.22~2.16、14試験) カルシウム拮抗薬(OR、95%CI: 2.49、1.56~23.95、7試験) NSAIDs (OR、95%CI: 4.95、1.65~14.9、1試験) では効果を認めたとしたが、エタノール(OR、95%CI: 0.95、0.57~1.59、3試験)では効果がなかった。維持療法においては、 刺激薬及び硫酸マグネシウムともに効果を認めないとされた。

上述した個々の臨床試験の一部を含めた23臨床試験について検討したThe Cochrane Library「Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour」(Cochrane Review): Crowther CA et al., The Cochrane Library Issue 3,2004では以下のように述べている。

本レビューに掲載された23臨床試験は以下のとおり

1. Ginecologia y Obstetricia de Mexico 58:265-9,1990
2. Am J Obstet Gynecol 167:758-65,1992
3. Am J Obstet Gynecol 153:854-9,1985
4. Obstetrics and Gynecology 80:847-51,1992
5. Journal of Reproductive Medicine 29:92-7,1984
6. Am J Obstet Gynecol 163:767-72,1990、Proceedings of the 10th Annual Meeting of Society of Perinatal Obstetricians,39,1990
7. Obstetrics and Gynecology 93:79-83,1999

8. Am J Obstet Gynecol 166:446,1992、 Journal of Maternal-Fetal Investigation 5:25-9, 1995
9. Journal of Perinatology XIII:349-63,1993、 Am J Obstet Gynecol 166:360,1992
10. Am J Obstet Gynecol 169:960-4,1993、 Am J Obstet Gynecol 168:375,1993
11. International Journal of Gynecology and Obstetrics 66:297-8,1999
12. Am J Obstet Gynecol 156:631-7,1987
13. Am J Obstet Gynecol 181:1432-7,1999
14. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei 72:158-61,1992
15. International Journal of Gynecology and Obstetrics 22:117-23,1984、 Journal of Reproductive Medicine 27:348-51,1982
16. Pediatric Research 51:411A&314A,2002、 Am J Obstet Gynecol 1182:S20&S34,2000、 Lancet 350:1517-8,1997、 Obstetrics and gynecology 98:75-8,2001、 Journal of Pediatrics 140:540-6,2002、 Am J Obstet Gynecol 184:S188,2001、 Am J Obstet Gynecol 186:1111-8,2002、 Am J Obstet Gynecol 185:S151,2001、 Pediatric Research 49:407A, 2001、 Am J Obstet Gynecol 179:280,1998、 Obstetrics and Gynecology 92:308-11,1998、 Lancet 354:1875-76,1999、 Am J Obstet Gynecol 184:S50,2001
17. Am J Obstet Gynecol 169:97-102,1993、 Am J Obstet Gynecol 164:280,1991、 JAMA 270:2676,1993
18. Am J Obstet Gynecol 176:S7,1997、 Southern Medical Journal 91:1028-31,1998
19. Am J Obstet Gynecol 168:376,1993
20. Am J Obstet Gynecol 129:1-4,1977
21. International Journal of Gynaecology and Obstetrics 22:117-23,1984
22. Am J Obstet Gynecol 159:685-9,1988
23. Chung Hua Fu Chan Ko Tsa Chih 31:721-3,1996

本レビューは、切迫早産患者における早産防止とその予後の検討を目的として、単独投与された硫酸マグネシウムの有効性及び安全性について他剤（プラセボを含む）と比較したシステマティック・レビューであり、切迫早産における硫酸マグネシウムの臨床試験29試験（2002年時点で発表・未発表及び進行中の全ての無作為化試験及び準じた試験）のうち、Cochrane Libraryの包括基準に適合する23論文が採用された。23試験の大部分は米国で実施され、その他の地域として中国（2試験）、メキシコ及びイラン（1試験）で実施され、2,036名の患者データが集積された。一次アウトカムとして、薬剤の有効性と合併症の評価法において臨床的に重要なものの中から代表的なものが選定され、それらは 投与後48時間以内の分娩、在胎週数28週未満の早産、重篤な児のアウトカム（死亡又は慢性肺疾患（生後28日酸素補給を要する）、グレード3又は4の脳室内出血もしくは脳室周囲白質軟化症、主な精神神経障害（法的に定義された盲目、聴力補助を要する感音性聾、中等度又は重篤な脳性麻痺又は精神発達の遅延/知的障害（発達係数DQ又は知能係数IQが平均の2以下）と定義）、重篤な母体アウトカム（死亡、心停止、呼吸停止、ICU入院）であり、二次アウトカムは、有効性、合併症、さらに処置及びヘルスサービスに対する満足度等の評価について検討がなされた。投与方法については、初回投与量は、4gが14試験、5gが2試験、6gが1試験、1試験は記載なしであり、維持投与量は、2g/時が最も多く11試験、2～4g/時が4試験、それ以外（1～2g/時、1.5g/時、1.5～2g/時、2～3g/時、2～4g/時、2～5g/時、2～6g/時、4～6g/時）は各1試験、1試験は記載なしであった。対照薬剤は、3試験がプラセボ（生理食塩液：2試験）又はコントロール（安静）との比較であり、20試験は種々の子宮収縮抑

薬剤との比較試験〔 刺激薬10試験、カルシウム拮抗薬4試験、プロスタグランジン合成阻害薬2試験、ニトログリセリン、アルコールとプラセボ（ブドウ糖）、テルブタリンとプラセボ（ブドウ糖）、リトドリン・テルブタリン・インドメタシン・ニフェジピンより産科医が選択、各1試験〕であった。

一次アウトカムとして設定された4項目のうち投与48時間以内の分娩リスクのみが評価可能であった。全試験による硫酸マグネシウムとプラセボ/安静又は他の子宮収縮抑制剤との比較において、投与48時間以内の分娩リスクは、11試験881名のデータが収集され、試験間でかなりの不均一性がみられたが、対照群と比較して有意差はなかった（相対リスク：0.85、95%信頼区間：0.58～1.25）。割付隠蔽度A（コクランハンドブック6版に記述されている基準）に適合する試験では、9試験838名が評価され、投与48時間以内の分娩リスクは、5試験513名のデータにおいて硫酸マグネシウム群は対照群と比較して有意差はなかった（相対リスク：0.87、95%信頼区間：0.61～1.24）。硫酸マグネシウムと他の子宮収縮抑制剤又は非子宮収縮抑制療法とのサブグループの評価では、投与48時間以内の分娩リスクは、10試験について硫酸マグネシウムと5つのサブグループ（刺激薬、カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン阻害薬、他の子宮収縮抑制剤未使用、酸化窒素ドナー）について検討され、対照群と比較して有意差はなかった（相対リスク：0.57、95%信頼区間：0.28～1.15）。硫酸マグネシウムの投与群によるサブグループの評価では、低用量（2g/時以下）8試験と高用量（2g/時以上）14試験について検討され、投与48時間以内の分娩リスクは、10試験のデータが収集され、低用量群及び高用量群は対照群と比較して有意差はなかった（相対リスク：0.74及び0.91、95%信頼区間：0.31～1.77及び0.66～1.26）。

また、The Cochrane Library「Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour」（Cochrane Review）：Crowther CA & Moore V, The Cochrane Library Issue 3,2004では、切迫早産の維持療法において、硫酸マグネシウムと他剤（無治療及びプラセボ含む）による治療を十分に評価できるエビデンスはないとしている。

以上の臨床試験や研究結果から、機構は、硫酸マグネシウムにより切迫早産早期に短期間の子宮収縮抑制を得ることは出来るものの、硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制効果については必ずしも切迫早産の防止における有効性が確立されたものではないと判断した。

2) 妊娠維持による児の成長と出生後の合併症予防効果

1. 提出された国内臨床試験における評価

機構は、今回提出された臨床試験において、副次的評価項目とされた妊娠維持の結果として得られる児の成長と出生後の合併症予防効果が切迫早産治療の真のエンドポイントとされるべきと判断した。しかし、今回提出された試験成績からは、マグネズウムについて、児の胎内での成長や合併症軽減を示唆する成績は得られていないことから、児の成長や出生後の合併症予防効果について提出された資料及び機構が入手した資料に基づく検討を行った。

2. 国内外公表論文における評価

新生児の生命予後について、Kimberlinら（Am J perinatol 15:635-641,1998）により、母親に硫酸マグネシウムを投与した群では出生後2日以内の児の死亡率が10%（10/138例）であったのに対し、非投与群では18%（41/225例）であったと報告している。また、出生前に硫酸マグネシウムが母体に投与されると、脳室内出血が軽減したというKoksalらの報告（Indian J Pediatr 69:561-564,2002）、出生時体重1,000g以下の低出生体重児808名において、

児の生存率が高く、脳室内出血の頻度が減少したというBottomsら (Am J Obstet Gynecol 170:383,1994) の報告、側脳室周囲白質軟化症が減少したというFineSmithらの報告 (Am J Perinatol 14:303-307,1997)、さらに、1,000g~2,000g未満の低出生体重児において新生児の脳障害が減少する傾向がみられた (Pediatrics 99:E11,1997) という報告があり、結果的に児に好影響を与えることが示唆されている。Nelson and Grether (Pediatrics 95:263-269,1995) は、カリフォルニア脳性麻痺研究で、前子癇や切迫早産のいずれかの治療のため母体に硫酸マグネシウムが投与された場合、出生後7年間の追跡調査で脳性麻痺の頻度は低かったことを報告している。Hauthら (Am J Obstet Gynecol 172:419,1995,Abstract) は、在胎24~28週で体重1,000g以下の出生児389名を1歳まで追跡調査し、マグネシウム投与を受けた母からの出生児では脳性麻痺の頻度が7.6%であったのに比して、マグネシウム投与を受けない母からの出生児では19%にみられたと述べている。しかし、一方で、子宮収縮抑制目的で硫酸マグネシウムが使用された場合、前子癇のない母親から出生した新生児の脳性麻痺の頻度が必ずしも低くないというGretherら報告 (Am J Obstet Gynecol 183:717-725,2000) があること、周産期医療という観点からは、子宮収縮抑制が必ずしも切迫早産の予後改善、すなわち在胎週数の延長及びそれに伴う新生児死亡や中枢神経系合併症、呼吸窮迫症候群の減少にはつながらず (N Engl J Med 333:1772-1774,1995、Am J Obstet Gynecol 168:1247-1259,1993、JAMA 276:1805-1810,1996、Pediatrics 95:2639,1995、Pediatrics 99:E11,1997、Lancet 350:1517-1518,1997、Lancet 356:699-700,2000)、安静・水分補給を含む適切な全身管理、ステロイドの投与、感染症の治療等が十分行われる必要があると考えられている (Drug Saf 1:35-56,1999、Obstet Gynecol 94:869-787,1999、Cochrane Database Syst Rev 2:CD000037,2000、N Engl J Med 341:660-666, 1999、N Engl J Med 342:1500-1507,1999)。以上のことから、新生児に対する硫酸マグネシウムの有効性に関しては必ずしも明確な結論が出ているわけではないと判断した。

米国Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) No.18 「Management of preterm Labor」(2000年) では、早産防止薬の安全性について、有害事象別にグレード分類 (High : 生命を脅かし他の治療薬剤と比較して発現頻度に有意差がある、Low : 発現期間が短期間で生命をおびやかさず、他の治療薬剤と比較して発現頻度に有意差がない) を行い、硫酸マグネシウム、カルシウム拮抗薬、NSAIDs等は、母体、胎児及び新生児のいずれに対してもLowとされ、刺激薬は、母体に対して、重度及び軽度の新血管系、代謝系等の有害事象においてHigh、胎児及び新生児に対してはLowであるとしている。

The Cochrane Library 「Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour」(Cochrane Review) : Crowther CA et al., The Cochrane Library Issue 3,2004では、全試験による硫酸マグネシウムとプラセボ/安静又は他の子宮収縮抑制剤との比較において、7試験727児のデータが評価され、1試験では硫酸マグネシウム群で2例の胎児死亡があり、他の6試験では胎児死亡はなく、胎児及び小児の死亡リスクは硫酸マグネシウムが曝露された児では対照群より高かった (相対リスク : 2.82、95%信頼区間 : 1.20 ~ 6.62)。結論として、硫酸マグネシウムは広範囲に使用されているものの、使用を裏付けるエビデンスは少なく、現時点で評価可能な成績からは、硫酸マグネシウムは出産の延長あるいは早産の防止には無効であり、児の死亡率を上昇させる可能性は否定できないとしている。今後、エビデンスレベルが高く、児の罹病率や死亡率の評価、児の精神発達等の成長観察を含めた検討が行われることが望まれるとしている。

クリニカル・エビデンスISSUE 9日本語版 (監修 : 日本クリニカル・エビデンス編集委員会、日経BP社、2004年) では、早産に対する介入目的は、早産を防止すること、切迫早

産から分娩までの期間を延長すること、新生児のアウトカムを改善するために、分娩に備えて胎児の状態を最も良い状態にすることであると、臨床上の主要なアウトカムは、周産期死亡率、新生児死亡率及び罹病率（呼吸窮迫症候群、脳室内出血、壊死性腸炎、新生児敗血症及び新生児痙攣の罹患率）で示される新生児アウトカムの改善であり、臨床上の付加的アウトカムは、母親の有害作用の発現率、代用アウトカムは妊娠期間、分娩の開始から出産までの時間又は日数、妊娠満37週以前の出産数などであると述べている。介入オプションとしての「切迫早産に対する早産防止薬の投与」のエビデンスの強さは、「有益性と有害性のトレード・オフ」に分類され（本書では、Enkin MらのA guide to effective care in pregnancy and childbirth. Oxford University Pressに基づき「有益である」「有益である可能性が高い」「有益性と有害性のトレード・オフ」「有益性不明」「有益性に乏しい」「無効ないし有害である」の6つの有効性のカテゴリーを用いている）、臨床医や患者が個々の状況と優先度を考慮しつつ利益と害の比較考慮を行うべき介入であるとしている。

機構は、The Cochrane Library等のシステマティック・レビュー及びマグネシウムの承認審査における専門協議での議論を踏まえ、硫酸マグネシウムについての切迫早産の維持療法や予後改善に関する十分な情報はなく、高い有効性は期待できないと考えられる点について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。プラセボ及びコントロール（安静）と比較した3試験及び種々の子宮収縮抑制薬を対照とした20試験において、48時間以内の急性期治療には対照群と差のない結果が得られている。The Cochrane Libraryにおける一次及び二次アウトカムの各項目について示されたPetoオッズ比及び加重平均差（WMD）において、Petoオッズ比をみると、1以下を示しており、硫酸マグネシウムは対照群より効果があり、これは1992年に報告された塩酸リトドリンについての臨床試験（N Eng J Med 327:308-312,1992）の結果と同様であると考えられる。本報告では、塩酸リトドリンとプラセボが無作為に708例の患者に投与され、塩酸リトドリンは48時間有意に分娩を遅延させるが、7日までは有意に延長させないこと、安全性については、死亡は塩酸リトドリン群で23例（6.1%）、プラセボ群で25例（6.4%）、在胎週数27週前の分娩の頻度、体重2,500g未満の児の比率又は新生児罹病率の評価の分娩遅延の程度に両群で有意差はなかった。本レビューで採択された23論文はいずれも48時間をエンドポイントとする臨床試験であり、現在までのところ、48時間以上の維持療法に関する有効性を評価する資料も少なく十分に評価が行われていないと考える。

また、機構は、硫酸マグネシウムにより新生児死亡が有意に高くなる可能性について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。本レビューにおける全試験のうち児の死亡リスクの記載のある7試験727児について、硫酸マグネシウム群では対照群より死亡リスクが高いことが示された。しかし、割付隠蔽度Aとされた4試験では対照群と差はみられていない。全試験で死亡率が高いのはMittendorfらの試験（Lancet 350:1517-1518,1990）が大きく関与している結果であると考えられる。本試験では、早産のための分娩前硫酸マグネシウム投与が脳性麻痺を防止するかどうかを判定するために行われた無作為化試験の中間解析において2群間に死亡率における有意差を認め（硫酸マグネシウム群48例中で小児死亡7例、他の子宮収縮抑制剤投与群47例で死亡無、OR：15.2%、95%CI：4.8～25.6）、この結果をCoxら（Am J Obstet Gynecol 163:767-772,1990）の結果と組み合わせると、硫酸マグネシウム投与と小児死亡リスクは有意となる（OR：10.7%、95%CI：3.9～17.6）。申請者は、Mittendorfらの試験では、新生児死亡9例（うち対照群1例）のうち、5例は双胎であり、先天奇形1例、双胎

間輸血症候群2例、超低出生体重児（568g）1例、硫酸マグネシウム4g急速投与のみ2例が含まれ、データの取り扱いに関し、本試験では公平性を欠いていた懸念があると考えている。本レビューの23試験において、両試験以外では新生児アウトカムにおいても硫酸マグネシウム投与群に新生児死亡が多いという報告はない。しかし、硫酸マグネシウム投与群に有意に脳室内出血が多いという報告（J Pediatr 140:540-546,2002）も踏まえ、使用上の注意において、これら論文を引用し、硫酸マグネシウムによる新生児への影響について、新生児死亡率の上昇及び新生児脳室内出血の増強を報告している論文がある旨の情報提供を行う。

以上の検討を踏まえ、機構は、硫酸マグネシウムは切迫早産における子宮収縮に対する抑制効果を有し、国内臨床試験において子宮収縮が抑制されることによる下腹部痛等の自覚症状の改善が認められ、このことは妊婦にとってメリットとなりうると考える。その一方で、子宮収縮抑制が必ずしも切迫早産を減少しないとの結果も提示されており（Am J Perinatol 15:177-181,1998、The Cochrane Library）、現在、入手できているデータからは子宮収縮抑制効果を有することにより、その後の維持療法や切迫早産の予後改善、新生児に生じる臨床的問題の減少も含めた切迫早産そのものに対し高い有効性は必ずしも期待できないと判断した。

（3）効能・効果について

マグセット注の申請時効能・効果は「切迫早産」である。

機構は、マグネゾールの審査において、切迫早産に対する硫酸マグネシウムの有効性は明確にはなっていないこと、新生児にみられる有害事象は硫酸マグネシウムの投与期間や投与量に関係していると考えられること等から、硫酸マグネシウムは、切迫早産がきわめて早期である、あるいは他の治療薬が禁忌となる場合に短期間に限り使用すべきであると考へ、効能・効果を「切迫早産の急性期治療」に変更することについて、専門協議にて意見を求めた。専門協議では、提出された国内臨床試験実施時期等も踏まえると、現時点の臨床現場での判定基準についても改めて精査した上で効能・効果及び関連する使用上の注意等を検討する必要があるとの議論がなされた。機構は、臨床現場における切迫早産の判定方法に関し、実態調査を踏まえ、どのような方法及び判定基準により切迫早産の診断が行われ、本剤が投与されるのか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。日本産科婦人科学会では、切迫早産は「妊娠22週以降37週未満に下腹部痛（10分に1回以上の陣痛）、性器出血、破水などの症状に加えて、外測陣痛計で規則的な子宮収縮があり、内診では子宮口開大、頸管展退などBishop Scoreの進行が認められ、早産の危険性が高いと考えられる状態」と定義している（日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集、用語解説集、2003年3月28日、金原出版）。本定義を勘案し、臨床現場における切迫早産の判定方法に関し調査を行った。調査は、大学病院、マグネゾール臨床試験にかかわった中心的医療機関及びマグネゾールの使用実績の高い医療機関を対象に30施設を選定し、20年～月にアンケート調査により行った。診断方法として、自・他覚所見（下腹部緊満感、下腹部痛、子宮出血等）、子宮収縮回数及び程度、頸管開大・展退度、頸管長、Bishop score、Tocolysis index、児心拍のモニター、膣分泌物培養検査、早産マーカー測定を選定した。回答のあった28施設における切迫早産の診断方法の実施状況は以下のとおりであった。は28施設中26施設、は28全施設（陣痛計による測定は23施設）回数については、回答27施設中、1時間に4回以上が12施設、6回以上が14施設、その他1施設であり、子宮収縮の持続程度については分布が大きく一定の

傾向は認められなかった。 は28施設中27施設（超音波及び/又は内診による）開大度2cm以上が16施設、展退度50%以上が15施設と半数以上を占めた。 は28全施設、25mm以下は18施設と半数以上を占めた。 ～ については、28施設中それぞれ9施設、11施設、8施設、7施設及び11施設で実施されていた。以上より、切迫早産の診断は、主に自・他覚所見、子宮収縮回数・程度、頸管開大・展退度及び頸管長の4項目を指標として行われ、本剤投与の対象は、妊娠22週以降35週未満で、下腹痛（10分に1回以上の陣痛）、性器出血、破水などの自・他覚症状があり、外測陣痛計で1時間に6回以上の規則的な子宮収縮があり、内診又は超音波検査により2cm以上の頸管開大又は50%以上の頸管展退度並びに頸管長が25mm以下の患者であった。

機構は、本剤の効能・効果については以下のように判断している。硫酸マグネシウムは切迫早産における子宮収縮抑制効果を有するものの、それによる切迫早産の予後改善及び新生児における臨床的リスクの減少も含めた早産治療に対する有効性は確立されたとは言いがたいと考える。したがって、本剤の効能・効果を「切迫早産」とすることは妥当ではなく、むしろ硫酸マグネシウムの薬理作用としての子宮収縮抑制に基づき設定すべきと考える。また、効能・効果に関連する使用上の注意として、切迫早産における出産の遅延に対する硫酸マグネシウムの有効性は確立されているとは言いがたく、また、出生児に対するリスクも含めリスク・ベネフィットを勘案して使用する旨の記載を行う必要があると考える。さらに、国内臨床現場での調査を踏まえ、投与対象となる切迫早産患者についても、添付文書上で適切に情報が提供されるべきと考える。本剤の効能・効果については、以上の点を中心に専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

（４）用法・用量について

1) 用法・用量の設定について

今回提出されたマグネゾール国内臨床試験の用法・用量は、「初期量として硫酸マグネシウム4gを20分以上かけて静脈内投与後、維持量として1g/時で持続投与され、さらに効果不十分な場合は1.5g/時、2g/時と逐次増量、最大3g/時まで増量」と設定されている。また、マグネゾールの申請時用法・用量は、「初回量として、40mL（硫酸マグネシウムとして4g）を20分以上かけて静脈内注射し、初回量投与後、硫酸マグネシウムとして毎時1gより持続静脈内投与を行い、効果不十分な場合は最大投与量を毎時2g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。」である。

機構は、「効果不十分な場合」、「逐次増量」あるいは「症状を観察しながら漸次減量」といった記載については何を基準に判断がなされるのか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。臨床試験において「効果不十分な場合」とは、子宮収縮回数が減少しない、あるいは子宮収縮の強さが弱くならない、さらに下腹部緊満感、下腹部痛等の症状がとれない場合をいい、「症状を観察しながら漸次減量」とは、子宮収縮の強さ、回数が減少し、上記の症状が消失すれば投与量を漸次減量することをいう。また、臨床試験において、子宮収縮回数が減少しているにもかかわらず増量するのは、子宮収縮の程度（持続）と強さ（痛みを伴う自覚症状）を重視した治験担当医の判断によるものであり、減量は安定した治療効果（子宮収縮抑制効果）が継続されていることを確認したうえで行われる。

機構は、本回答には増量、減量の客観的な基準が示されていないと判断し、公表された

標準的教科書、ガイドライン、総説による検討を行った。硫酸マグネシウムを子宮収縮抑制のために用いる場合は、正常より高い血中濃度を得るため静脈内投与が行われてきたが、治療量と血中濃度との関係は確立されておらず、経験的に前子癩の治療量（South Med J57:954-959,1964）とほぼ同じ投与量（初期量として4g～6gを20分以上かけて静注し、以後維持量として2～4g/時で投与する。収縮が抑制されれば1～2g/時に減量する）で用いられてきた。しかし、Madden（Am J Obstet Gynecol, 162:1177-1180,1990）は、101件の切迫早産に硫酸マグネシウムを投与し血中濃度と治療の有効性について検討し、血中濃度6mg/dL以上と未満とではその有効性に差はなく、治療効果がみられた患者での平均血中濃度と治療効果のなかった患者の血中濃度はほぼ同じであったことから、血中マグネシウム濃度だけでは治療の有効性を評価することはできず、臨床的有效性や母体への影響をみながら投与量を定めるべきとしている。

教科書の記載として、Gabbeら（Obstetrics: normal and problem pregnancies, 3rd ed.）はオハイオ州立大学メディカルセンターでの切迫早産に対する硫酸マグネシウム治療のプロトコルを紹介しているが、内容は以下のとおりである。

初期量：10～20%の硫酸マグネシウム溶液で6gを15分以上かけて投与

維持量：2g/時で持続投与。

増量：患者が10分間に一度も子宮収縮を起こさないか、最大投与速度である4～5g/時に達するまで1時間あたり1gずつ増量。

最大投与量：1時間あたりの静脈投与は125ccを越えないこと。必要なら尿道カテーテルを留置するなど体液量には十分注意する。

有効な場合は12～24時間の子宮収縮抑制を継続すること。

治療終了：30分ごとに1g/時の速さで減量する。2g/時の速さになった時点で投与を中止する。

子宮収縮再発時：再度治療が必要か判断する。羊膜炎などの診断されていない原因がないか検討する。また、切迫早産の初期診断が正しいかどうか再考する。

硫酸マグネシウム投与中は1時間毎に深部腱反射とバイタルサインをチェックする。2～4時間毎に水分の出納を、4g/時以上を投与している時や臨床的に中毒が懸念される時はマグネシウム濃度をチェックする。

国内においても、ほぼ同様のプロトコルで行われている例が多いが、国内では薬物動態試験や用量設定試験成績は少ないこと、本申請のため実施された国内臨床試験は非盲検非対照試験であり、増量基準が設定されていないこと等から、機構は、日本人での適正な用量、投与速度については、専門協議での検討結果を踏まえ決定する必要があると考え、マグネシウムの専門協議にて議論を求めた。その結果を踏まえ、機構は、現時点の臨床現場の使用方法についても改めて精査した上で、初回投与後の増量の基準及び最大投与量(速度)、本剤使用後の効果の有無を判定する時点、効果がみられなかった場合の対処法、子宮収縮抑制後の減量及び治療中止の基準、投与期間、についてそれぞれ説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。調査は、20年にアンケート調査により30施設を対象に行った((3) 効能・効果について参照)。

について、回答27施設中24施設で初回投与が実施されており、初回投与量は4g未満が12施設、4gが12施設であり、持続維持療法は、27施設中1g/時が16施設と半数以上であった。

及び について、回答27施設中22施設で8時間以内に判定を行っており(硫酸マグネシウ

ムが有効であった場合、無効であった場合の両方を含む)、また、無効であった場合は、回答26施設中17施設では他剤を併用していた。 について、減量及び治療中止の基準として、頸管開大度、展退度及び頸管長は中止の基準とはならず、調査全施設において、子宮収縮回数を基準としており、基準値は2回以内が半数以上であった。 について、切迫早産治療のための硫酸マグネシウム平均投与日数は、27施設中、7日未満が9施設(2日以内1施設、2日以上4日未満3施設、4日以上7日未満5施設)、7日以上14日未満が8施設、14日以上が8施設、その他2施設(妊娠週数により異なる、症例で異なる)であった。

以上を踏まえ、申請者は本剤の申請時用法・用量を設定したとしている。

申請時用法・用量

初回量として、40mL(硫酸マグネシウムとして4g)を20分以上かけて静脈内投与した後、硫酸マグネシウムとして毎時1gより静脈内投与を行い、子宮収縮が抑制されない場合は毎時0.5gずつ増量し、最大投与量は毎時2g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。本剤の投与は48時間を原則とし、継続して投与する場合は安全性が確立していないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。本剤は、持続注入ポンプを用いて投与すること。

機構は、本剤の用法・用量に関し、初回投与量、その後の増量の基準及び最大投与量(速度)、子宮収縮抑制後の減量及び治療中止の判断基準等について用法・用量として設定すべきと考える。また、早産治療に対する硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制効果のエビデンスを踏まえると、本剤の投与は、患者個々の状況と優先度を踏まえ、出生児に対するリスクも含めリスク・ベネフィットを勘案して行うべきであると考えられることから、切迫早産の遅延に対する硫酸マグネシウムの有効性及び安全性は確立されたとは言い難いこと、適切な時点(現時点では48時間が妥当であると考え)で本剤の臨床効果について判断すること、リスク・ベネフィットを勘案し漫然と投与すべきでないこと等を根拠となる文献を引用した上で添付文書において注意喚起する必要があると考える。本剤の用法・用量については、以上の点を中心に専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、重篤な腎機能障害のある患者への本剤の投与は禁忌としているが、腎機能障害のある患者を慎重投与と設定している点も踏まえ、「重篤」の定義も含めて腎機能障害患者への本剤の投与について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。硫酸マグネシウムの投与に関する腎機能障害の取り扱いには諸外国でも一定していない。米国では、腎機能不全患者へは慎重投与、カナダでは、腎機能障害を警告、英国では、重篤な腎障害を禁忌、軽度な腎障害を慎重投与、ドイツでは、腎機能障害を慎重投与、スイスでは、急性・慢性腎機能不全を禁忌、フランスでは、重篤な腎機能不全を禁忌、スウェーデンでは、腎機能低下を警告及び注意としている。以上を勘案し、腎不全のある患者を禁忌、軽度な腎機能障害のある患者を慎重投与とする。

機構は、先述のGabbeの教科書には、「乏尿や血清クレアチニン濃度が0.9mg/dL以上など腎障害を思わせる所見があれば、硫酸マグネシウム投与は血中濃度をみながら量を調節するなど慎重に行われなければならない」との記載もあり、妊娠継続の可否の判断も含め腎機能障害患者における硫酸マグネシウム投与については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

3) 他剤との併用療法について

塩酸リトドリン

機構は、マグネゾールの審査において、提出された添付文書（案）の併用注意の欄に、塩酸リトドリンとの併用により「CK（CPK）の上昇があらわれることがある」という記載があることについて、今回提出された臨床試験や文献報告の成績をふまえ、申請者にその詳細についての説明を求めた。

申請者は、1997年の岩崎ら（*栃木産婦人科医報* 24:94,1997）と小柴ら（*産科と婦人科* 64:1034,1997）の論文に、硫酸マグネシウムと塩酸リトドリン（小柴らの論文の症例ではさらにニフェジピンも併用）との併用療法中に横紋筋融解を来したことを示唆する症例が報告されており、これに基づいて記載したが、海外での総説、教科書にはあまり注意喚起されていないと回答した。

機構はこの回答を踏まえ、これまでの臨床研究で硫酸マグネシウムと塩酸リトドリンを併用した場合の安全性について検討したところ、母体の胸痛や心筋虚血等心血管系の副作用が増加したとの報告がみられた（*Am J Obstet Gynecol* 148:166-171,1984、*ibid* 156:103-107,1987、*ibid* 159: 685-689,1988）。Fergusonら（*Am J Obstet Gynecol* 148:166-171,1984）は、塩酸リトドリンと硫酸マグネシウムの併用投与群と塩酸リトドリン単独投与群とを比較し、それぞれ単独使用した場合に比し併用投与群では胸痛等の母体副作用のため治療中止を余儀なくされた例が多く、結果的に単独投与群で82%の例が2日以上 of 妊娠期間の延長に成功したのに対し、併用投与群では43%が成功したにすぎなかったことから、両薬の併用は好ましくないとした。

カルシウム拮抗剤

妊娠に伴う高血圧や切迫早産に対しカルシウム拮抗剤が用いられることがある。子癇の治療のため硫酸マグネシウムを投与されていた妊婦にカルシウム拮抗剤（ニフェジピン）を併用し、重篤な低血圧をきたした症例（*Am J Obstet Gynecol* 159:308-309,1988）や著明な動脈圧低下、血管抵抗低下と心係数の増大をきたしたという研究結果（*Am J Obstet Gynecol* 175:336-340, 1996）が報告されている。

機構は、硫酸マグネシウムと他の子宮収縮抑制剤との併用について、マグネゾールの専門協議での議論を踏まえ、現時点の臨床現場の状況についても改めて精査した上で、併用方法及び安全性の観点から留意事項について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のとおり回答した。調査は、20 年にアンケート調査により30施設を対象に行なった（(3) 効能・効果について参照）。回答28施設中25施設が硫酸マグネシウム（マグネゾール）と他の子宮収縮抑制剤を併用していた。併用すると回答した25施設における併用薬剤名（複数回答）は、塩酸リトドリン25施設、ウリナスタチン5施設、インドメタシン4施設、塩酸イソクスプリン2施設等であり、主な併用理由としては、「塩酸リトドリンで収縮が抑制されない」、「副作用で塩酸リトドリン投与量を軽減」であった。併用方法としては、「塩酸リトドリンの極量でも効果がない場合、硫酸マグネシウムを0.5g/時ずつ増量し経過観察をする」が最も多く10施設あり、その他「併用する場合には初回投与は行わずに投与を開始する」、「塩酸リトドリンを減量又は一旦中止し、硫酸マグネシウム1g/時で持続投与し、塩酸リトドリンの投与量を調節する」等であった。併用時の留意事項として、25施設で「呼吸困難、胸部圧迫感等に注意し、併用による肺水腫発症時は投与中止、適切な処置を行う」及び「併用により呼吸抑制を増強することがあるので、硫酸マグネシウムの

過量投与を避け呼吸管理、異常時は投与を中止」を安全性の観点からの留意事項としてあげていた。その他、「併用によりCK上昇、血中・尿中ミオグロビン上昇があらわれた場合には直ちに中止し適切な処置を行う」、「併用により心筋虚血の発生頻度が増加することがあるので、観察を十分行い異常時は中止等の処置を行う」等が約80%の施設で考慮されていた。以上より、多くの施設で併用が行われ、併用薬剤は全て塩酸リトドリンであり、マグネシウム中毒や重篤な副作用発現に注意して観察が行われ、早急に適切な処置が行われていることが判明し、これらの結果を考慮して、本剤を塩酸リトドリン等と併用する場合は、本剤の初回投与は行わず、投与開始時より毎時1g持続静脈内投与を行うことが望ましい旨、別途、情報提供を行うこととする。

機構は、本回答で示された国内臨床現場の最新の状況を踏まえると、本剤は塩酸リトドリンと併用して使用される場合が多いと考える。しかし、上述するように、文献報告等では、切迫早産治療における硫酸マグネシウムと塩酸リトドリンとの併用効果は明確ではなく、逆に胸痛などの心血管系の副作用で治療中止された症例があり、心血管系の副作用が増加する可能性が示唆されていること、カルシウム拮抗剤についても安全性の懸念が示唆されていることも考慮すると硫酸マグネシウムと塩酸リトドリンあるいはカルシウム拮抗剤との併用には慎重な注意を要すると考える。また、機構は、本剤の使用上の注意（案）の相互作用欄に記載されている塩酸リトドリン等の併用時に想定される臨床症状及び措置方法に関し、これら「呼吸抑制作用が増強」及び「心筋虚血の発生頻度を増加」との記載の根拠及び頻度等の情報を明記し注意を促すよう対応を求めた。

本剤と他の子宮収縮抑制剤との併用に関する注意喚起の妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

（5）切迫早産管理における硫酸マグネシウムの安全性

1）母体に対する安全性

腸管麻痺について

機構は、提出された臨床試験でみられた副作用の中に腸管麻痺があるが、この症例の詳細について申請者に説明を求めた。

申請者は、治験統括医師によると、「担当医が初期量4gを投与後、維持量として1g/時から開始し、3時間で3g/時まで急激に増量した症例であり、マグネシウムの薬理作用である筋弛緩により腸管麻痺が発現したと考えられる」とのことであり、腸管麻痺に対する情報を全治験実施医療機関に文書により伝達し、注意喚起したと回答した。

機構は、多施設一般臨床試験では嘔気4件、嘔吐2件、有用性試験では嘔吐・嘔気2件の副作用があることから、マグネシウムの薬理作用である筋弛緩により腸管麻痺が発現したと考えられるという申請者の回答を了承した。

肺水腫、循環器系に対する副作用等

機構は、さらに、提出された臨床試験でみられた副作用に加え、母体に対する副作用でこれまでに報告されているものを提出するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。公表学術論文では、死亡例の報告が2報あり、1報は子癩の患者に5倍量の硫酸マグネシウムが投与された過量投与によるもの(Am J Obst Gynecol 148:951-963,1984)で、他の1報は子癩における硫酸マグネシウムとジアゼパムの比較試験において心・呼吸不全で3例の死亡例があったというもの(Med Res Counc Bull 24:43-48, 1998)である。重篤な副作用として肺水腫が外国から報告されているが、国内で発現例はなく、高用量(5g/時)あるいは硫酸テルブタリン又はインドメタシン併用時に発現してい

る。他に報告されている副作用は、熱感、口渇、潮紅、倦怠感が多く、マグネシウム中毒による呼吸抑制や心機能抑制、さらに、テタニー、尿崩症、スルホヘモグロビン、高カリウム血症、CPK上昇などもみられた。これらの副作用はマグネシウムの薬理作用によるものと硫酸マグネシウムの中毒症状によるものであるから、投与中は膝蓋腱反射、呼吸数、尿量の観察を促すため、警告として、本剤投与により高マグネシウム血症が起こり、マグネシウム中毒（血圧低下、中枢神経抑制、呼吸麻痺等）が惹起されることがあるため、投与中、特に投与量を増加させた場合には慎重な観察（膝蓋腱反射、呼吸数の確認あるいは血中マグネシウム濃度の測定等）を行う旨を明記すると回答した。

機構は、硫酸マグネシウムの母体に対する副作用についてさらに公表学術論文による検索を行ったところ、頭痛、複視や浅呼吸を含む全身の筋力低下、乳房の充血と乳汁の漏出（Am J Perinatol 19:239-240,2002）、胸痛など（Seminars in Perinatology 25:236-247,2001）の報告がみられた。循環器系への影響については、洞房結節伝導時間延長や房室伝導時間延長等の軽度の刺激伝導障害（Am Heart J 115:367-373,1988）以外に以下のような報告がみられた。血圧や循環動態について、Cottonら（Am J Obstet Gynecol 148:162-165,1984）は、前子癩の妊婦に硫酸マグネシウムを投与したところ、一過性の平均動脈圧の低下がみられたが心筋障害や酸素消費量増加、肺動脈楔入圧の上昇は認めなかったと報告し、Brarら（Obstet Gynecol 72:209-214,1988）は、硫酸マグネシウムを用いた子宮収縮抑制治療中の妊婦と胎児の血流速度を測定し、収縮期と拡張期の流速比や母体及び胎児の心拍数に有意な変動はみられなかったと報告している。

また、機構は、硫酸マグネシウムの主たる副作用の頻度について文献的に検討した。Beallら（Am J Obstet Gynecol 153:854-859,1985）は、切迫早産の最初の治療薬としてリトドリン、テルブタリン及び硫酸マグネシウムを無作為に使用した結果、すべての群で約30%の不成功例があり、その中止理由は、刺激薬群では副作用が多かったため、硫酸マグネシウム群では副作用は少なかったが子宮収縮が持続したものが多いためであったと報告した。しかし、Elliott（Am J Obstet Gynecol 147:277-284,1983）は355名の患者のうち7%に副作用がみられ、そのうち4名（1.1%）に肺浮腫があったがその割合は刺激薬にみられたのと差はなかったと報告している。この試験では報告されている他の臨床試験に比して高用量の硫酸マグネシウムが使用されているが、水分制限がされたかどうかは不明である。

以上より、機構は、本剤は、胸痛や肺水腫など母体に対する重篤な副作用をきたしうるが、他の子宮収縮抑制剤に比して副作用は少なく、慎重な観察と血中濃度のモニターを行うことで対応可能と判断し、警告欄に、投与中、特に投与量を増加させた場合には慎重な観察（膝蓋腱反射、呼吸数の変動の確認あるいは血中マグネシウム濃度の測定等）を行う旨を明記するとした申請者の対応については了承した。重要な基本的注意、副作用欄のマグネシウム中毒等、本剤の過量投与に係る使用上の注意の記載内容等の妥当性については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

2) 新生児に対する安全性

マグネシウムは胎盤を通過し母体と同じ濃度に達する（Obstet Gynecol 81:185-188,1993）が、周産期や新生児死亡を含め、児に重篤な合併症をきたすかどうかは以前より議論のあるところである。（（2）切迫早産管理における硫酸マグネシウムの有効性、及び2）妊娠維持による児の成長と出生後の合併症予防効果の項参照）

提出された国内臨床試験において新生児102例にみられた有害事象は、超低出生体重児（544g）の1例が腎不全のため死亡、他に呼吸窮迫症候群（RDS）11例、高ビリルビン血症

7例、新生児一過性多呼吸3例、無呼吸発作3例、低Ca血症2例、呼吸麻痺、呻吟が各1例であったが、機構は、提出された試験成績からは硫酸マグネシウムとの因果関係を評価することは困難であると判断し、公表学術論文や海外規制当局による措置等についても検討することとした。

新生児死亡について

機構は、硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制療法について、新生児死亡を上昇させる可能性があるとして中断された臨床試験があることから、胎児や新生児に対する安全性について、公表資料をもとに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制療法によって新生児死亡率が上昇するというMittendorfらの報告があるが、以下のような議論があり、Mittendorfらの論文は科学的正当性に欠けると判断していると回答した。

Mittendorfら (Lancet 350:1517-1518,1997) は、MAGnet clinical trialの中間分析の結果、硫酸マグネシウム投与群 (75例: 65単胎、10双胎妊娠例) において児死亡が9例と、非投与群 (75例: 69単胎、6双胎妊娠例) の児死亡1例より有意 ($p=0.02$, Fisher's exact test) に多かったこと、特に、切迫早産治療試験 [投与群46例 (児死亡7例)、非投与群47例 (児死亡0例)] で投与群に児死亡が有意 ($p=0.01$, Fisher's exact test) に多いことから、硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制は新生児死亡を増加させると報告した。しかし、この報告に対して、The Magpie Trial Collaboration Group、Benichouら、Crowtherら、Lebeno及びGretherらの反論的な文献 (Lancet 359:1872-1873,2002、Lancet 351:290-291,1998、Lancet 351:291-292,1998、Lancet 351:291-292,1998及びLancet 351:292,1998) がみられる。Benichouらは、MittendorfらのMAGnet clinical trialは プラセボ群の妊娠週数を示していない、硫酸マグネシウム群の死亡原因や割合は未熟産で生じる新生児のそれと同じで、死亡原因を硫酸マグネシウムと関連づけるのは困難である、硫酸マグネシウム群で双胎例が多い、硫酸マグネシウム群に組み込まれた症例で硫酸マグネシウム投与を受けなかったものがあり、これをプラセボ群に入れると両群間の死亡の有意差がなくなる ($p=0.054$)、Coxらの研究結果を加えてメタアナリシスを行い、硫酸マグネシウム投与と児死亡との間に統計学的な有意性が認められたとしているが、硫酸マグネシウム投与と児死亡との関係を否定している少なくとも6報の研究報告を解析に加えていない等、解析の正確性に疑義を投げかけ、CrowtherらやLebenoは、薬剤投与に交差性が認められているため、硫酸マグネシウムと対照薬が同一症例に投与されている可能性がある、双胎症例の分布が非対称であり、統計解析可能な対象性が保証されているかどうか疑問である、ACTO MgSO₄ (Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulfate) 及び BEAM (Beneficial Effects of Antenatal Magnesium Trial) の経過ではMittendorfらのMAGnet clinical trialのような結果ではなかったとし、Gretherらは、論文で「非投与群のデータが不完全である」と述べられていることから、非投与群より投与群死亡例検索に努力が払われた可能性がある、硫酸マグネシウムと児死亡とは無関係とするSchendelらとPanethらの論文を引用すべき、と書簡を投じた。申請者は、Mittendorfらの論文に対し独自の見解を示しつつも、基本的にこれらの反論に全面的に同意するとした。

機構は、硫酸マグネシウムによる子宮収縮抑制療法によって新生児死亡率が上昇するというMittendorfらの論文は科学的根拠に乏しいとする見解はあるものの、さらに、Mittendorfらは、ACTO MgSO₄やBEAMで使用されている硫酸マグネシウムの投与量は各々最大28gと30gであり、投与量を増やせば脳性麻痺の率が増加する可能性があることを報告していること、Scudieroら (Obstet Gynecol 96:178-182,2000) もChicago Lying-in Hospitalでの13年間の資料

をもとに、子宮収縮抑制に高用量（48g以上）の硫酸マグネシウムを使用した場合、出生時体重700～1,249gの新生児の死亡率を増加させたと報告していることから、未だ結論は出せない状況にあると判断する。

機構は、硫酸マグネシウムを投与された母体から出生した新生児にみられた有害事象について公表論文を検索したところ、これまで、傾眠、筋緊張低下、呼吸抑制、心肺停止、中枢神経障害、骨異常が報告されていた。

傾眠、筋緊張低下、呼吸抑制

傾眠、筋緊張低下、呼吸抑制はいずれも高マグネシウム血症によるカルシウム拮抗作用の症状であり、一時的に呼吸管理が必要となることがあるが適切な管理を行えば予後は良好とされている。また、Rantoneらは、母体へのマグネシウムの投与は呼吸窮迫症候群の新生児の血圧細変動を抑制し、むしろ好影響を与え得る（Clin Physiol Funct Imaging 22:13-17, 2002）ことを報告している。しかし、Morisakiらにより心肺停止（J Clin Anesth 12:224-226, 2000）を来した症例が報告されており、硫酸マグネシウムが母体へ投与されている場合は、新生児への慎重な対応が必要となる。

中枢神経障害

脳室内出血や脳性麻痺を引き起こすというMittendorfらの報告（J Pediatr 140:540-546, 2002）があるが、その一方で、有効性の項で述べたように、脳室内出血を軽減したというKoksalらの報告（Indian J Pediatr 69:561-564, 2002）や側脳室周囲白質軟化症を減少させるというFinesmithらの報告（Am J Perinatol 14:303-307, 1997）、さらに、1,000g～2,000g未満の低出生体重児において新生児の脳障害を減少させる傾向がみられた（Pediatrics 99:E1, 1997）というPenethらの報告、Crowtherらの報告（JAMA 290:2669, 2003）がある。

骨異常（骨化不全）

硫酸マグネシウムの長期投与に伴い、新生児の骨異常がLammら、Cummingら、Holcombら、Santiら、Matsudaら、二階堂らにより報告されている（J Pediatr 114:1078-1082, 1988、AJR 152:1071-1072, 1989、Obstet Gynecol 78:611-614, 1991、J Pediatr Orthop 14:249-253, 1994、Gynecol Obstet Invest 44:82-88, 1997、日児誌106:1456-1459, 2002）。多いものでは、骨異常は7日以上硫酸マグネシウム投与を受けた児11名のうち6名に認められたという報告がある（Obstet Gynecol 78:611-614, 1991）が、いずれも一過性の変化とされており、臨床的に重篤かどうかは明らかでない。Matsudaら（Gynecol Obstet Invest 44:82-88, 1997）は、時期が早いほど、出生週数が早いほど、総投与量が1,000gを越えるほど骨異常所見を認める率が高いとしている。妊娠母体への硫酸マグネシウム投与による高マグネシウム血症は、副甲状腺ホルモン分泌抑制と尿中カルシウム排泄増加を引き起こし、低カルシウム血症とそれに伴う骨異常をきたすと考えられている。Schanlerら（Gynecol Obstet Invest 43:236-241, 1997）は、母体への硫酸マグネシウム投与により、新生児のマグネシウムとリンのクリアランスが一時的に悪くなるが、72時間で回復し、骨密度には差がなかったと報告している。

乳汁中への移行について

マグネゾールの添付文書では、妊婦・産婦・授乳婦等への投与について、「出産直前に本剤を使用した場合には、出産直後の授乳を避けることが望ましい」と記載されていたが、マグネゾールに関する専門協議での議論を踏まえ、機構は、乳汁中マグネシウム濃度のデータについて、新生児が摂取するマグネシウム量の評価を行い、出産後の母乳が新生児に与えるベネフィットとマグネシウム摂取によるリスクを踏まえて再度検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。分娩時のマグネシウムの乳汁中への排泄に関して、硫酸マグネシウム投与中止後、乳汁中マグネシウム濃度は有意に上昇し、以後次第に減少し、48時間後では有意差はなかったとの報告(Am J Obstet Gynecol 143:685-688,1982)及びAHFS Drug Interaction等の記載も参考に、本剤投与中止後24時間は乳汁中のマグネシウム濃度が増大することがあるので注意する旨の記載に変更する。

機構は、本回答について了承した。

また、機構は、本剤は、出産にあたって新生児及び母体を含めた適切な周産期管理の可能な体制下で使用すべきと考えることから、申請者の見解及び使用上の注意での注意喚起等の対応を求めた。

申請者は、重要な基本的注意として、本剤が投与される場合には、出産にあたって新生児に対する気管内挿管を含む必要十分な蘇生を実施できる体制等、新生児及び母体を含めた適切な周産期管理が可能な体制を確保する旨を記載すると回答した。

機構は、本回答について了承した。

以上を踏まえ、機構は、本剤の安全性について、現時点で得られている知見からは、母体への硫酸マグネシウム投与により新生児に低カルシウム血症とそれに伴う傾眠、筋緊張低下、呼吸抑制、骨異常が生じ得るが、一過性のものであり予後に重篤な影響を与えないと判断している。しかし、児の中樞神経障害と硫酸マグネシウムとの関連性について現時点では明確な結論を得るに至っていないと考えられ、胎児及び小児の死亡リスクは硫酸マグネシウムが曝露された児では対照群より高いとの報告もある(The Cochrane Library)。この点については、これら報告等においても、今後、エビデンスレベルが高く、児の罹病率や死亡率の評価、児の精神発達等の成長観察を含めた検討が行われることが望まれるとしており、機構は、仮に本剤が承認された場合には、市販後に本邦臨床現場における適切な情報収集が必須であると考ええる。

(6) 市販後調査の計画について

現在までに申請者より提出されている市販後調査の骨子は以下のようなものである。

本剤において、安全性の面から問題となるのは過量投与によるマグネシウム中毒である。マグネシウム中毒について、母体の副作用はカルシウム製剤を投与することにより寛解するが、胎児又は新生児への影響についてはあまり検討されていない。本剤を切迫早産患者に投与した場合の母体及び新生児の副作用発現の有無、未知及び重篤な副作用の発現とその措置等について、また、母体への本剤投与により、胎児の期間中に硫酸マグネシウムの曝露を受けた児の出生後の発達への影響についても十分な調査が必要であると判断し、下記の二通りの調査を市販後に実施する計画である。

使用成績調査：母体と新生児の出生時調査

マグセット注投与による母体及び新生児への影響について と協力して安全性及び有効性について調査する。調査症例数 例、調査期間は4年、調査方法は、 を対象に、 及び と連携をとり、 を活用して行う。

特別調査：児の予後調査

マグセット注曝露による出生児の発育、精神運動発達への影響に関する6歳までの予後調査を行う。初年度調査症例として新生児 例、6歳時の目標症例数 例とし、また、母体

と新生児の連携症例の収集が必要であることから、周産母子センターを有し患者を長期間フォローアップすることが可能な施設として 施設を選定し、組織的な体制で調査を行う。幼児期の精神運動発達の重要な時期と考えられる1歳6カ月、3歳、5～6歳にできるだけ患者に来院してもらい直接診断する方法を基本とし、やむを得ない場合はアンケート方式で調査を行い、6歳時のフォローアップ目標症例 例とする。

機構は、以上のマグネゾール及び本剤の審査を踏まえ、適切な市販後調査を行い切迫早産患者に対し本剤を投与して子宮収縮を抑制することによる患者のメリットと新生児に与えるリスク評価を十分に検討する必要があると判断している。市販後調査の内容については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

・資料適合性調査結果及び機構の判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律(平成14年法律第96号)附則第16条により、同法第2条の規定による改正前の薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第4項後段に規定する書面による調査が実施され、その結果、一部試験成績での試験実施計画書からの逸脱等が認められたが、重大な違反は認められなかったことから、機構としては、その報告に関して承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP実地調査結果に対する機構の判断

GCP実地調査においては特に問題となる事項は認められず、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

・総合評価

機構は、本申請について、提出された資料、申請者からの回答及び公表論文等に基づき、以下のとおり判断している。

本剤と同一組成のマグネゾールは、臨床現場では切迫早産の治療に対し適応外で広く使用されているものの、現時点では、硫酸マグネシウムが切迫早産において出産の遅延をもたらすことに関しては、最新の知見も踏まえると医学薬学上公知とは結論できず、また、国内臨床試験においても有害事象の発現率は高く、本剤は慎重に用いるべき薬剤であると考えられる。さらに、出生児の安全性についてもリスクを示唆する報告がなされていることには十分留意すべきと考える。しかしながら、本剤が切迫早産における子宮収縮を抑制することに関しては、これを否定するような報告等は認められず、国内臨床試験においても患者の自覚症状の改善が認められており、子宮収縮を抑制することによる母体へのメリットはあると考えられること、広範囲に適応外使用が行われている状況に対して、否定的な報告も含めて切迫早産患者への本剤投与によるリスク・ベネフィットに関する情報を適切に臨床現場に提供する必要があると考えること、用法・用量からみて適当な規格の専用製剤を臨床現場に提供することは医療事故防止等の観点からも望ましいと考えることから、効能・効果を「切迫早産における子宮収縮の抑制」とし、適切な市販後の調査を義務付けることとすれば、用法・用量の妥当性及び有効性及び安全性に関する臨床現場への情報提供の妥当性等について専門委員に確認した上で本剤を承認することは可能と考える。

審査報告(2)

平成 17 年 9 月 27 日

1. 申請品目

- [販売名] マグセット注
- [一般名] 硫酸マグネシウム・ブドウ糖
- [申請者] 東亜薬品工業株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 9 月 3 日(製造承認申請)

2. 審査内容

機構は、審査報告(1)をもとに専門委員に意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 効能・効果について

機構は、承認申請資料、各種公表資料、国際的に標準とされる教科書等を精査した結果、コクランライブラリーでは、切迫早産に対する硫酸マグネシウムの適応については否定的見解が示されており、その見解を否定できるような根拠は現在までに報告されておらず、現時点では、切迫早産における妊娠期間の延長及び新生児の予後の改善も含めた早産治療に対する硫酸マグネシウムの有効性及び安全性は確立されているとは言い難いと判断した。

しかし、薬理作用としての硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制作用は明確であり、医学薬学上公知であると判断できること、また、国内で実施された臨床試験の条件も含めて、現在までに得られている情報から、硫酸マグネシウムは、子宮収縮の抑制に用いられる第一選択薬では必ずしもないが、臨床現場における使用薬剤の選択肢を広げる意義はあると考えた。

以上を踏まえ、機構は、本剤の効能・効果は「切迫早産における子宮収縮の抑制」が妥当であり、加えて、リスクとベネフィットを勘案し本剤を使用すべきであること、また、本剤の臨床的位置付けについても情報を提供すべきであると考え、これらの点について、専門委員に意見を求めた。

専門委員より、以下のような意見が出された。

有効性に関して、硫酸マグネシウムの子宮収縮抑制作用は臨床的にも明らかであり、医学薬学上公知と判断できるが、切迫早産は、子宮収縮の抑制のみでなく感染防止等、臨床的には複合の症候群と捉えるべきであり、現在までのエビデンスに基づいて、本剤の効能・効果を切迫早産とすることは適切ではない。硫酸マグネシウムが妊娠期間を延長するという明確なエビデンスはないが、子宮収縮による痛み等は軽減することから、患者の負担を軽減するという利点はあると考えられる。国内臨床試験においても患者の自覚症状等の改善は認められている。現在、国内で承認を取得している薬剤は塩酸リトドリン等の刺激薬のみであり、副作用や合併症により投与が制限される場合もあることから、子宮収縮抑制作用を有する薬剤の選択肢を増やす必要性はある。コクランライブラリー等では、現在までの報告に基づくと、本剤は切迫早産を防止できないとの結論となっているが、切迫早産は複合・総合医療の観点から評価すべきであり、本剤は利点のある薬剤と判断される。また、切迫流産には用いないとの判断は重要である。さらに、新生児医療の立場からは、コクランライブラリーの報告があるものの、出産を遅らせることができた患者においては、ステロイドホルモン投与により胎児の肺成熟を促進する時間を確保することが可能となる

こと、搬送や NICU 入院等の準備ができること等の有用性があると考えます。また、新生児の予後を改善できる可能性が期待できるという点において、臨床的な意義があると判断可能である。

本剤の有効性に関して、切迫早産における子宮収縮の抑制という効能・効果で本剤を承認することは、臨床現場での選択肢を広げる意義があり必要であるという点について、専門委員の意見は一致した。

安全性に関して、大量あるいは長期に使用した場合の母児への副作用の可能性を考えると安易なあるいは漫然とした使用は危険を伴うことから、基本的には、塩酸リトドリンで効果がない、もしくは副作用等により塩酸リトドリンが使用できない場合において、起こりうる副作用に関して母児への全身管理が施行できる体制下でのみ使用を認めることが望ましい。したがって、少なくとも継続使用する場合には、血中マグネシウムのモニターが可能であること及び呼吸・循環抑制状態で児が出生した場合に速やかに対処できる体制を有する施設に限り使用する等の適正使用を促す方策が必要である。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、本剤の効能・効果を切迫早産における子宮収縮の抑制とすること、及び効能・効果に関連する使用上の注意の設定について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、効能・効果を切迫早産における子宮収縮の抑制に変更し、関連する使用上の注意を設定すると回答した。

[効能・効果]

切迫早産における子宮収縮の抑制

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- 1) 切迫早産における妊娠の延長に関する硫酸マグネシウムの有効性及び安全性は確立されていない。
- 2) 本剤は、副作用等により塩酸リトドリンの投与が制限される場合、又は塩酸リトドリンで収縮が抑制されない場合に投与すること。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 用法・用量について

機構は、用法・用量に関して、本剤は漫然と投与すべきでなく、適切な時点で本剤の臨床効果を検討し、継続使用の適応の有無について判断することが必要であると考えた。また、機構は、本剤の臨床効果を検討する適切な時点の設定について、投与開始から 48 時間後が妥当であると考え、この点について専門委員に意見を求めた。

専門委員より、以下のような意見が出された。

切迫早産の治療においては、ステロイドホルモン投与による胎児の肺成熟促進、感染の防御及び NICU 等への搬送等の臨床的観点から、効果を判定するための重要な時点が存在するものの、判断する時期を詳細に添付文書等に明記することにより、その時点までは投与して問題ないとの解釈が生じるようなことは避けるべきである。原則 48 時間の投与とする設定及び効果判定を踏まえて継続使用の可否を判断し漫然と使用しない旨の注意喚起を行うことについては、現時点では妥当である。少なくとも 48 時間以上使用する場合には、血中マグネシウム濃度のモニターが可能であること及び呼吸・循環抑制状態で児が出生した場合に速やかな対応が可能な施設でのみ使用する旨について、実効性のある注意喚起を行うべきである。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、本剤の使用期間及び使用施設に関して、

上記の内容を含めた適切な注意喚起を行うことを検討するよう申請者に求めた。

申請者は、用法・用量は下記のとおりとし、警告及び用法・用量に関連する使用上の注意において下記の内容を設定すると回答した。

< 警告 >

本剤を投与する場合には、出産にあたって新生児に対する気管内挿管を含む必要十分な蘇生を実施できる体制等、新生児及び母体を含めた適切な周産期管理が可能な体制を確保すること。

< 用法・用量 >

初回量として、40mL（硫酸マグネシウムとして4g）を20分以上かけて静脈内投与した後、硫酸マグネシウムとして毎時1g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0.5gずつ増量し、最大投与量は毎時2g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。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

本剤の投与は48時間を原則とし、継続して投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限って投与することとし、漫然とした投与は行わないこと。

機構は、申請者の回答を了承した。

（3）安全性に関する情報の提供等について

1) マグネシウム中毒について

機構は、本剤の使用においては、母体及び児におけるマグネシウム中毒を防止することが重要であると考え、マグネシウム中毒を防ぐための方策及び添付文書における注意喚起の内容について専門委員に意見を求めた。

専門委員より、以下のような意見が出された。

臨床現場において、本剤による治療中に最も留意している点は、血中マグネシウム濃度をモニターし、尿量の測定等の慎重な観察を行うこと、マグネシウム中毒が生じた場合にはカルシウムを投与することであり、この点を添付文書上でより強調する必要がある。また、この点に関連した注意喚起も含めて添付文書上の記載を整備する必要がある。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、申請者にマグネシウム中毒防止について対応を求めた。

申請者は、警告及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載を下記に改め、使用上の注意の他の内容についても記載の整備を行った。また、母体及び新生児におけるマグネシウム中毒時の影響に関して、副作用欄及びその他の注意として記載を行った内容について、再度、引用文献も含めて整備した。

< 警告 >

本剤の投与により、高マグネシウム血症が起こり、マグネシウム中毒（血圧低下、中枢神経抑制、心機能抑制、呼吸麻痺等）が惹起されることがあるため、投与中は、慎重な観察（膝蓋腱反射、呼吸数の変動の確認あるいは血中マグネシウム濃度の測定等）を行うこと。

< 用法・用量に関連する使用上の注意 >

- ・ 本剤の投与中は、血中マグネシウム濃度をモニターしながら、副作用に注意して使用すること。
- ・ 本剤の投与中、マグネシウム中毒を防止するため慎重な観察を行うこと。

投与前及び増量時の膝蓋腱反射の検査、呼吸数の変動の確認、尿量の測定機構は、申請者の回答を了承した。

2) 腎機能障害患者への投与について

機構は、マグネシウム排泄障害による高マグネシウム血症を惹起する恐れがあるとの理由により、腎不全患者を禁忌、軽度な腎機能障害患者を慎重投与と設定している点について、腎機能が低下している場合には妊娠の継続自体が困難であること、腎機能障害の重篤度の判定基準が明確でないことから、腎機能障害の重篤度に応じた禁忌及び慎重投与の設定は適切ではないと考えた。機構は、腎機能障害を伴う患者における注意喚起の必要性及び適切な記載方法について専門委員に意見を求めた。

専門委員より、以下のような意見が出された。

腎機能障害を有する場合には妊娠継続の可否の判断は臨床上大きな問題である。腎不全患者では妊娠は避けることから、基本的に本剤の適応とはならないこと、使用上の注意において、腎不全患者と軽度の腎機能障害患者を区別して記載するのであれば腎機能障害の程度についても明記すべきであるが、現時点ではその根拠となるデータが不足している。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、腎機能障害患者への投与については、マグネシウム排泄障害による高マグネシウム血症に対する注意喚起が必要との観点から慎重投与とし、臨床医が患者個々の状態に応じて、妊娠継続の可否及び本剤投与について適切に判断することが妥当であると判断し、腎機能障害患者への投与に関する注意喚起について、申請者に再検討するよう求めた。

申請者は、腎不全患者を禁忌から削除し、慎重投与に腎機能障害のある患者を設定し、以下のとおり注意喚起を行うと回答した。

< 慎重投与 >

(1)腎機能障害のある患者[マグネシウム排泄障害による高マグネシウム血症を惹起するおそれがある]

機構は、申請者の回答を了承した。

3) 他剤との併用について

機構は、本剤の臨床現場での投与方法としては、塩酸リトドリン等の作用機序の異なる他の子宮収縮抑制剤と併用して使用される場合が多いと考えられるが、硫酸マグネシウムと塩酸リトドリン及びカルシウム拮抗剤併用時に副作用の増加が認められるとの報告等を踏まえると、本剤と他の子宮収縮抑制剤との併用については、使用上の注意の相互作用欄での情報提供に加え、慎重投与等の項目においても注意喚起を行う必要があると考え、専門委員に意見を求めた。

専門委員より、臨床現場において、本剤は、塩酸リトドリンによる子宮収縮が不十分な場合あるいは副作用等で塩酸リトドリンの投与が制限される場合に併用投与される場合が多く、単独あるいは第一選択の薬剤として使用されることは少ないとの意見があった。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、本剤と他の子宮収縮抑制剤との併用に関して、添付文書上の注意喚起の記載内容について、申請者に再検討することを求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

< 慎重投与 >

(2)塩酸リトドリンを投与している患者[併用により副作用が増強するおそれがある](相互作用の項参照)

< 重要な基本的注意 >

(5) 本剤を他の子宮収縮抑制剤と併用する場合には、呼吸抑制及び循環器関連の副作用の増強が報告されており、注意深く監視を行うこと(相互作用の項参照)

機構は、申請者の回答を了承した。

(4) 市販後の調査の計画について

申請者より、市販後の使用成績調査として、調査症例数 例、調査期間 4 年の設定で、マグセット注の使用実態下での母体及び新生児に対する安全性及び有効性について調査を行うこと、また、特別調査として、初年度調査症例数新生児 例、6 歳時のフォローアップ目標症例 例の設定で、マグセット注曝露による出生児の発育及び発達への影響に関する 6 歳までの予後調査を行うとの案が提出されている。

機構は、切迫早産時の本剤による子宮収縮抑制が患者に与える有用性及び出生児に与える影響を市販後に検討することは必須であり、市販後の調査においては、これらの情報を確実に収集し解析する必要があると考えた。機構は、追加調査すべき事項を含め、市販後の調査の内容について専門委員に意見を求めた。

専門委員より、以下のような意見が出された。

出生児については、可能な限り多く 6 歳まで追跡調査できるよう最大限努力すべきであり、また、出生直後の新生児の呼吸・循環抑制状態についても把握することが必要である。本剤単独の効果についてもデータが収集できるような調査計画とし、本剤の有効性に関して、切迫早産における臨床的に重要ないくつかの評価時点での妊娠維持率の集計が必要である。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、調査内容について、申請者に再検討することを求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。出生児の長期間の追跡調査には困難が伴うものの、6 歳時までの目標症例を 例と限定せず、可能な限り多くの出生児のデータを収集することに努めるとともに、海外で進行中の児に対する大規模な調査についても情報収集を行う。また、新生児の呼吸・循環抑制状態の把握については、使用成績調査票を改訂し、調査項目として、Apgar Score 値及びその一般的評価方法の 5 項目(心拍数、呼吸、筋緊張、反射、皮膚色)についても調査項目として集計を行い、新生児調査票の新生児処置蘇生術の調査項目と併せて評価を行う。さらに、有効性について、分娩日、本剤投与開始日、投与終了日等により、5 日、7 日及び 37 週等における妊娠維持率の集計を行い、また、本剤単独使用時の効果についても評価を行う。

機構は、申請者が提示した調査計画案は妥当であると考え、了承した。また、本剤の調査の実施にあたっては、複数の診療科の協力が必要な長期間の追跡調査が必要であり、調査が適正に遂行されるよう関係者の連携が非常に重要であると考えた。

(5) 審査報告書(1)の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない(下線部は訂正箇所)。

4 頁 4 行目 切迫流産・早産 切迫流・早産

4 頁 32、36 行目、5 頁 25 行目 5-メチルピドロキシフルフラール類 5-ヒドロキシメ
チルフルフラール類

4 頁 40 行目 遮光 削除

6 頁 16、21 行目 1mM 1 μ M
7 頁 35 行目 大腿動脈血液量 大腿動脈血流量
10 頁 20 行目 58.5g/rat 58.5mg/rat
12 頁 12 行目 切迫流産 切迫早産
18 頁 17～18 行目、24 頁 2 行目 リトドリン テルブタリン
20 頁 20 行目 テルブテリン テルブタリン
21 頁 20 行目 Dr.Quilligan Dr.Quilligan
21 頁 30～31 行目 <http://www.fda.gov/ohrm/dockets/ac/98/transcpt/3407t1.rtf>
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/98/transcpt/3047t1.rtf>
23 頁 38～39 行目 経が 3～4cm で破膜 径が 3～4cm で破水
24 頁 10 行目 Am J Obstet Gynecol 174:469,1996 Am J Perinatol 15:635-641,1998
25 頁 11 行目 Am J Obstet Gynecol 1182: Am J Obstet Gynecol 182:
25 頁 40 行目 1 試験 6 試験
25 頁 41 行目 2～4g/時、 削除
26 頁 38 行目 (10/138 例) (14/138 例)
28 頁 26 行目 27 週前 37 週前
28 頁 35 行目 Lancet 350:1517-1518,1990 Lancet 350:1517-1518,1997
28 頁 38 行目 48 例中で小児死亡 7 例 46 例中で小児死亡 8 例
29 頁 29 行目 下腹部痛 下腹痛
30 頁 15 行目、39 頁 25 行目 出産の遅延 妊娠の延長
32 頁 21～22 行目 切迫早産の遅延 切迫早産における妊娠の延長
34 頁 31 行目 嘔気 4 件、嘔吐 2 件 嘔気 5 件、嘔吐 4 件
34 頁 41 行目 報告されているが、国内で発現例はなく 報告されており
35 頁 1 行目 る。他に る。なお、国内ではマグネシウム単独投与での肺水腫 1 例が報告されている。他に
36 頁 15 行目 児死亡 7 例 児死亡 8 例
36 頁 18、29 行目 Leveno Leyeno
38 頁 4 行目 Drug Interaction Drug Information
なお、「頸管」との記載については、「頸管」に統一する。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で本剤の製造を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は新効能及び新用量医薬品であることから、再審査期間は 4 年間とすることが妥当であると判断する。また、製剤は毒薬・劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果] 切迫早産における子宮収縮の抑制

[用法・用量] 初回量として、40mL (硫酸マグネシウムとして 4g) を 20 分以上かけて静脈内投与した後、硫酸マグネシウムとして毎時 1g 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 0.5g ずつ増量し、最大投与量は毎時 2g 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。