

審査報告書

平成 21 年 10 月 9 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リンデロン注2mg (0.4%) ②リンデロン注 4mg (0.4%)
[一 般 名]	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
[申 請 者 名]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 12 月 5 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[剤形・含量]	①1 管 (0.5mL) 中にベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを 2.65mg 含む注射剤 ②1 管 (1mL) 中にベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを 5.3mg 含む注射剤
[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 21 年 10 月 9 日

[販 売 名] ①リンデロン注2mg (0.4%)
 ②リンデロン注 4mg (0.4%)
[一 般 名] ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
[申 請 者 名] 塩野義製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 12 月 5 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[審 査 結 果]

提出された資料から、早産が予期される場合における、母体投与による胎児肺成熟を介した新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に関するリンデロン注 2mg (0.4%)、同 4mg (0.4%) (以下、本剤) の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性について、公表論文や国内外のガイドライン等の記載、複数の無作為化比較試験やメタアナリシスの結果等より示されており、国内の公表論文及び使用実績調査等を踏まえると、本剤の有効性は期待できるものと考ええる。

安全性について、今般提出された臨床試験成績や既承認効能における本剤の副作用報告状況から、長期予後も含めて安全性上問題となる事象は認められなかったことを踏まえ、現時点において本剤の母児に対する安全性について大きな問題はないものと考ええる。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤は、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】(今回追加部分)

早産が予期される場合における、母体投与による胎児肺成熟を介した新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制

【用法・用量】(下線部今回追加部分)

(筋肉内注射)

ベタメタゾンとして、通常成人 1 回 2～8mg を 3～6 時間毎に筋肉内注射する。母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に用いる場合、早産が予期される妊娠 34 週までの妊婦に対し、ベタメタゾンとして、1 回 12mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。(母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制を除く)

審査報告 (1)

平成 21 年 8 月 27 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①リンデロン注2mg (0.4%)
②リンデロン注4mg (0.4%)
- [一 般 名] ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
- [申 請 者] 塩野義製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 12 月 5 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
- [剤形・含量] ①1 管 (0.5mL) 中にベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを 2.65mg 含む注射剤
②1 管 (1mL) 中にベタメタゾンリン酸エステルナトリウムを 5.3mg 含む注射剤
- [申請時効能・効果] (今回追加部分)
(筋肉内注射)
胎児肺成熟促進
- [申請時用法・用量] (下線部今回追加部分)
(筋肉内注射)
ベタメタゾンとして、通常成人 1 回 2～8mg を 3～6 時間毎に筋肉内注射する。胎児肺成熟促進に用いる場合、妊娠 24～34 週で早期産が危惧される妊婦には、ベタメタゾンとして、1 回 12mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。(胎児肺成熟促進を除く)
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(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

II. 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独立行政法人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回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム (以下、本薬) は合成グルココルチコイドで、本邦においては 1964 年 9 月に承認されており、内科・小児科領域、外科領域、整形外科領域、産婦人科領域、泌尿器科領域、眼科領域、皮膚科領域及び耳鼻咽喉科領域の疾患に対する効能・効果を有している。

新生児における呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome、以下、RDS) は、肺の未成熟に伴う肺サーファクタントの不足により呼気時の肺泡虚脱を来す進行性の疾患であり、呼吸障害による低酸

素血症と高炭酸ガス血症の進行によって、チアノーゼに加えて末梢の循環不全を起こし、早期の新生児死亡及び呼吸障害の主要な原因の一つとなっている。

出生前に母体にベタメタゾンを投与することにより、新生児に呼吸障害が減少することが 1972 年に報告されて以来 (Pediatrics 50: 515-25, 1972)、海外を中心として、早産が危惧される妊婦へのステロイド投与による新生児 RDS の減少効果が検討されてきた。海外においては、米国 National Institute of Health (以下、NIH) 勧告、米国産科婦人科学会 (The American College of Obstetricians and Gynecologists、以下、ACOG) による提唱及び英国産婦人科学会 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists、以下、RCOG) によるガイドラインにより、早産のリスクを有する母体に対するステロイド投与が推奨されている。また、本邦においては「産婦人科診療ガイドライン 産科編 2008」が日本産科婦人科学会及び日本産婦人科医会から公表されており、妊娠 24～34 週の早産が 1 週以内に予想される場合に母体ステロイド投与 (ベタメタゾンあるいはデキサメタゾン) を行うべきである旨が記載されている。本邦における近年の使用実態に関する情報として、国内の新生児臨床研究ネットワークによる報告 (Pediatrics 118: e1130-8, 2006) では、1,500g 未満で出生した児の 41% に母体ステロイド投与が行われていたことが報告されている。

申請者は、国内外のガイドラインでの推奨内容に加え、国内でも既に本薬が適応外として使用されている実態があることから、本薬の胎児肺成熟促進に対する有用性は医学薬学上公知であるとして、「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) に基づき、公表論文等を科学的根拠として、効能・効果及び用法・用量を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、2007 年 2 月 27 日付で日本産科婦人科学会より「リンデロン注 4mg の胎児肺成熟に対する適応拡大の要望」が提出された。

海外においてはベタメタゾンの出生前母体投与がオーストラリア並びにニュージーランドで既に承認されている。その他、英国、米国及びカナダにおいてはベタメタゾンの出生前母体投与の適応は承認されていないものの、公的機関あるいは学会から、ベタメタゾンあるいはデキサメタゾンの使用を推薦するガイドラインもしくは統一見解が発表されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、グルココルチコイドの薬理作用に関する公表論文が提出された。提出された公表論文のうち、主なものは以下のとおりである。

1) J Clin Endocrinol Metab 47: 212-215, 1978 (添付資料4.3-2)

ヒトにおいて、妊娠期間中の妊婦の羊水中の cortisol 単体の濃度、cortisol・corticosterone 複合体の濃度及び胎児の肺成熟度を表すパルミチン酸/ステアリン酸濃度比が経時的に測定された。その結果、cortisol 濃度及び cortisol・corticosterone 複合体濃度は、妊娠 30 週までは同様にほぼ一定の値を保っていたが、30 週以降は cortisol・corticosterone 複合体濃度が

コルチゾール濃度よりも急激に上昇した。また、コルチゾール・コルチコステロン複合体濃度と肺成熟度の相関係数 ($r=0.79$) は、コルチゾール濃度と肺成熟度の相関係数 ($r=0.58$) より大きかった。

2) Endocrine Rev 10: 165-181, 1989 (添付資料4.3-4)

当該論文は、グルココルチコイドの肺サーファクタントへ及ぼす影響についての総説である。

II型肺胞上皮細胞において生成される肺サーファクタントは、種々のタンパク質及びリン脂質から構成され、脂質の単層を形成して肺胞の内側を覆うことで低容積時の肺胞を安定化させ、正常呼吸を可能にする。未熟児における肺サーファクタントの欠如は、進行性の肺拡張不全である RDS を発症させ、最終的には呼吸不全を来すため、未熟児における疾病及び死亡の主たる要因となっている。

グルココルチコイドは、肺サーファクタントの構成要素であるリン脂質及び肺サーファクタントタンパク質を増加させることが、ヒト及び動物の肺組織培養を用いて示されている。また、*in vivo* 試験において、グルココルチコイドは生理的な組成及び機能を有する肺サーファクタントを増加させることが報告されている。

3) Am J Obstet Gynecol 173: 254-262, 1995 (添付資料4.3-1)

当該論文は、グルココルチコイドの肺組織に及ぼす影響及びその機序についての総説である。

グルココルチコイドは発生段階の中樞神経系、肝臓、小腸、膵臓、皮膚、網膜、副腎、胎盤、動脈管、肺等の成熟を促進させる。肺については、動物及びヒトの胎児肺組織を用いた *in vitro* 試験において、グルココルチコイドは、肺組織、肺サーファクタント、肺コンプライアンス及び肺容積の増加、血管透過性の低下、肺実質構造の成熟化、肺胞液のクリアランスの向上、サーファクタント治療に対する反応性の向上並びに呼吸機能の向上等の生理作用を有することが報告されている。

グルココルチコイドは、細胞内のグルココルチコイド受容体と結合することにより、グルココルチコイド受容体と予め結合していた Heat shock protein を乖離させ、グルココルチコイド受容体の DNA 結合部位を露出させる。グルココルチコイド・グルココルチコイド受容体複合体は核内に進入し、標的遺伝子のグルココルチコイド応答エレメント部分に結合することで、標的タンパク質の発現を調節する。肺成熟の過程においては、グルココルチコイドはII型肺胞上皮細胞に作用し、サーファクタントタンパク質 A、B、C 及び D、 Na^+, K^+ -ATPase、脂肪酸合成酵素及びホスファチジン酸ホスファターゼ等の発現の制御を介して、肺成熟促進に関わる生理作用を発現すると考えられている。

<機構における審査の概略>

機構は、提出された公表論文から、ヒト胎児の肺の成熟度とコルチゾール・コルチコステロン複合体濃度は相関すること、グルココルチコイドは肺サーファクタント、肺組織、肺コンプライアンス及び肺容積の増加、血管透過性の低下、肺実質構造の成熟化、肺胞液のクリアランスの向上等の肺成熟に関する種々の生理作用を有することが報告されていることから、新たに薬理試験を実施しなくても、合成グルココルチコイドである本薬の胎児肺成熟促進に関する薬理作用は推定可能であると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、グルココルチコイドの薬物動態に関する公表論文が提出された。主な公表論文は以下のとおりである。

1) Am J Obstet Gynecol 127: 264-267, 1977 (添付資料 4.3-13)

In vitro でヒト胎盤組織とプレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン及びコルチゾールをそれぞれインキュベートした時、妊娠期間によらずコルチゾール及びプレドニゾロンは 11-keto 体に代謝され、代謝される割合は 67.4 ± 4.5 (平均値 \pm 標準誤差、以下同様) 及び $51.4 \pm 6.1\%$ であった。一方、妊娠期間によらず、デキサメタゾン及びベタメタゾンはほとんど代謝を受けず、代謝される割合は 1.8 ± 1.4 及び $7.1 \pm 2.1\%$ であった。

2) J Pediatrics 101: 468-470, 1982 (添付資料 4.3-9)

早産が予期される妊婦に対し、①ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム (以下、ヒドロコルチゾン) 100mg/回を 8 時間毎に 4 回筋肉内注射、②ベタメタゾン 12mg/回を 24 時間毎に 2 回筋肉内注射、又は③ベタメタゾン 6mg/回を 12 時間毎に 4 回筋肉内注射したときの、早産児 71 例 (平均在胎週数 32.5 週、範囲は 25~36 週) の臍帯血が採取された。ヒドロコルチゾン 100mg/回投与後のコルチゾールの最高血清中濃度を回帰分析により求めたところ、投与約 1 時間後に最高血清中濃度である約 $32 \mu\text{g/dL}$ に達すると推定された。これは、未治療の早産児のレベルである $8.5 \pm 0.42 \mu\text{g/dL}$ (Pediatr Res 14: 122-7, 1980) より 3.8 倍高かった。半減期は 2 時間であった。ヒドロコルチゾンの 4 回目投与後 8~20 時間後に分娩となった児 23 例の臍帯血清中のコルチゾール濃度は $5.1 \pm 0.40 \mu\text{g/dL}$ であった。一方、文献値によると、ベタメタゾン 12mg/回を 24 時間毎に 2 回及び 6mg/回を 12 時間毎に 4 回投与後 12 時間以内に分娩した出生児の血清コルチゾール濃度は 3.3 ± 0.33 及び $3.6 \pm 0.48 \mu\text{g/dL}$ であった (J. Clin. Invest 56: 1548-54, 1975、Pediatr Res. 14: 122-7, 1980)。遊離グルココルチコイド活性は、ヒドロコルチゾン投与例 ($11.6 \mu\text{g/dL}$) の方がベタメタゾン 12mg/回を 24 時間毎に 2 回及び 6mg/回を 12 時間毎に 4 回投与例 (9.6 及び $6.9 \mu\text{g/dL}$) より高値を示したが、半減期はヒドロコルチゾン投与例の方がベタメタゾン投与例 (12 時間、J Clin Invest 56: 1548-54, 1975) より短かった。また、血清グルココルチコイド活性上昇の持続時間は、ヒドロコルチゾン投与例では約 32 時間であったのに対し、ベタメタゾン投与例では、約 60 時間 (12mg/回を 24 時間毎に 2 回投与時) あるいは 72 時間 (6mg/回を 12 時間毎に 4 回投与時) であった。

<機構における審査の概略>

申請者は、本薬の用法・用量の妥当性について、公表論文での知見に基づき、本薬 12mg を 24 時間間隔で 2 回筋肉内注射した場合の妊婦及び新生児における薬物動態から以下のように考察した。

コルチコステロイドの薬理効果は、遊離グルココルチコイド活性を測定するのが一般的である。ベタメタゾン 12mg の 2 回あるいは 6mg の 4 回を母体に筋肉内注射した後、臍帯血清中の遊離グルココルチコイド活性を測定すると投与 2 時間以内に最大ピークがあり、9.6 あるいは $6.9 \mu\text{g/dL}$ の値を示し、ベタメタゾン投与による遊離グルココルチコイド活性は約 60 時間あるいは 72 時間持続した。その活

性が無処置（内因性として約 1~2 μ g/dL）レベルに低下するのに 4 日間を要した（Pediatr Res 14: 122-7, 1980）。遊離グルココルチコイドによる胎児肺成熟が促進されるには、胎児肺が遊離グルココルチコイドに曝露される期間が長くなることが重要であるので、ベタメタゾンの 12mg の 2 回投与が妥当だと考える。以上を踏まえ、ベタメタゾン 12mg を 24 時間毎に 2 回筋肉内注射する投与法が有効性及び安全性の観点から最も適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。本薬が妊婦に投与された際の妊婦及び胎児の薬物動態については、公表論文に基づく検討のみでは十分とは言い難いが、公表論文の知見によると、本薬の用法・用量の妥当性を否定するような報告ではなかった。用法・用量については、臨床の項（4. 臨床に関する資料、（ii）臨床的有効性及び安全性の概要、（5）用法・用量の項を参照）において引き続き検討する。

（ii）臨床的有効性及び安全性の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたっては、本薬の有用性は医学薬学上公知であるとして、申請資料においては、評価資料として臨床試験成績は添付されておらず、有効性及び安全性の参考資料として、国内の公表論文 5 報及び海外の公表論文 4 報が提出された。

申請者は、論文の選択基準について、次のように説明している。2007 年 8 月までの国内外の論文をデータベースで検索した。海外の報告は総説の 4 報を採用し、このうち主にコクランレビューで検討された文献を参照して主な検討を行った。国内で実施された臨床試験あるいは臨床研究は、2007 年 2 月に日本産科婦人科学会より厚生労働省に提出された本薬にかかる要望書に添付された根拠文献集を含め、症例数が多く、国内外の信頼できる学術雑誌に掲載された報告を主眼に 9 報を選択した。

申請者が選択した国内の公表論文のうち、本薬投与例と非投与例を後方視的に比較検討した 5 報が参考資料として提出されており、その概要は下表のとおりである。

表 参考資料の概要（国内公表論文）

書誌事項	試験デザイン	対象	症例数	用法・用量 (全て筋肉内注射)	結果概要
産婦人科治療 91: 75-78, 2005 (添付資料 5.3.5-1)	後方視的研究 (1 施設)	早産症例 (妊娠 32 週未満、単胎)	212 例 〔①83 例 (A 群 44 例、B 群 39 例)、②129 例〕	①A 群：ベタメタゾン 12mg×1 回 B 群：ベタメタゾン 12mg/24h×2 回 ②非投与	1. 母体：重篤な感染症を併発した症例はなく、母体合併症の発生率については群間に有意差を認めなかった。 2. 児：投与回数にかかわらず、新生児死亡率の減少と、出生前後の児の状態の安定がみられた。
日本周産期・新生児医学会雑誌 40: 687-691, 2004 (添付資料 5.3.5-2)	後方視的研究 (1 施設)	早産症例 (妊娠 27 ~33 週、単胎)	120 例 〔①66 例 (A 群 23 例、B 群 43 例)、②54 例〕	①A 群：ベタメタゾン 12mg×1 回 B 群：ベタメタゾン 12mg/24h×2 回 ②非投与	1. 母体：分娩後に 38℃以上の発熱があった症例はなく、産後 3 日目の白血球数も各群で差を認めなかった。 2. 児：ベタメタゾンが分娩の 24 時間から 1 週間前に母体投与されていた新生児では RDS の発症頻度が低下した。30 週以下で RDS を発症し人工換気を必要とした症例でも挿管日数が短縮された。NEC、IVH、新生児死亡等の重症合併症の頻度も減少する傾向を示した。

書誌事項	試験デザイン	対象	症例数	用法・用量 (全て筋肉内注射)	結果概要
周産期医学 34: 1609-1614, 2004 (添付資料 5.3.5-3)	後方視的研究 (1施設)	低出生体重児 (妊娠 32 週以下、単胎)	365 児 〔①220 例 (A 群 64 例、B 群 93 例、C 群 63 例)、②145 例〕	①A 群: ベタメタゾン 12mg/24h×1, 2 回 (初回投与から 48 時間以内に出産) B 群: ベタメタゾン 12mg/24h×2 回 (初回投与から 48 時間以降に出産) C 群: ベタメタゾン 12mg/24h×2 回 (週 1 回 反復) ②非投与	1. 母体: 記載なし 2. 児: 妊娠 24 週以下の児では RDS の予防効果は認められなかった。妊娠 25~32 週では B 群で RDS の頻度、重症度が有意に低かった。PROM 群では不完全投与例 (①A 群) でも RDS の頻度の減少と重症度の低下がみられたが、非 PROM 群では RDS 予防には完全投与 (12mg/24h×2 回) が必要であった。
産婦人科の世界 54: 1015-1020, 2002 (添付資料 5.3.5-4)	後方視的研究 (2施設)	早産症例 (妊娠 24~34 週未満、単胎)	104 例 (①52 例、②52 例)	① ベタメタゾン 12mg/24h×2 回 (初回投与から 24 時間~1 週間以内に出産) ②非投与	1. 母体: 産褥性子宮内膜炎を主とする産褥感染症の発症率は両群で同程度であり、肺水腫は両群で認められなかった。 2. 児: 新生児仮死率が①群で有意に低くアシドーシスの頻度も①群で少ない傾向にあった。RDS の発症率は①群で②群の約半分であった。IVH と PVL に関し、①群での発症率は②群の半分以下であった。早期新生児感染症の発症率は①群で若干高い傾向にあった。
日本周産期・新生児医学会雑誌 40: 702-709, 2004 (添付資料 5.3.5-5)	新生児の長期予後の検討 (1施設)	早産児又は超低出生体重児 [妊娠 28 週未満又は出生体重 1000g 未満児のうち学齢期検診 (7~9 歳) 受診例]	①307 児 ②同胞 55 児	① ベタメタゾン 12mg/24h×2 回を 1 クールとし、投与回数 0~12 回 ②非投与	1. 母体: 記載なし 2. 児: 母体へのベタメタゾン投与回数と児の学齢期の知能指数とは特に相関関係はなかった。長期的な予後では、神経学的後遺症 (精神発達遅滞、脳性麻痺) の発症が抑制された。

RDS: 呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome)、NEC: 壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis)、IVH: 脳室内出血 (intraventricular hemorrhage)、PROM: 前期破水 (premature rupture of membrane)、PVL: 脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia,)

提出された海外の公表論文の概要は以下のとおりである。

1) Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 173: 246-52, 1995 (参考資料 5.3.5-6)

1994 年 2 月に開催された米国 National Institutes of Health (以下、NIH) の Consensus Development Conference において、コルチコステロイドを母体投与された母児の転帰について検討された。検討結果の概略は次のとおりである。

出産前に母体にコルチコステロイドを投与すること (以下、母体ステロイド投与) により、早産児 (妊娠 24~34 週) における致死率、呼吸窮迫症候群 (以下、RDS)、脳室内出血 (以下、IVH) が低減され、この利点は胎児の性別・人種によらず同様である。コルチコステロイドの効果は治療開始後 24 時間以上経過した時が最大であるが、出産の 24 時間以内に治療を行っても改善する可能性はある。母体ステロイド投与の利点は、サーファクタント投与から得られる効果を付加するものである。出産

予定日より早い時期に早期破水した場合、破水しなかった場合に比べるとその効果は低いものの、RDS、IVH の罹患及び新生児死亡の頻度を低減させる。母体ステロイド投与が新生児あるいは母体の感染症のリスクを増大させるのかどうかは明らかではないが、児が未熟であることにより起こる IVH 及び死亡のリスクは、新生児あるいは母体の感染症によるリスクよりも高いと考えられる。また、12 歳までの小児を追跡調査した報告において、母体ステロイド投与は身体発育及び精神運動の発達に悪影響を及ぼさないことが示唆された。

2) Antenatal Corticosteroids Revisited : Repeat Courses - National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Obstet Gynecol* 98: 144-50, 2001 (参考資料 5.3.5-7)

2000 年 8 月に開催された米国 NIH の Consensus Development Conference において、早産症例で出生前にコルチコステロイドが母体に投与された症例の児の転帰が検討された。1994 年の統一見解以降に集積されたデータを検討したところ、出生前のコルチコステロイドの単回投与に関して、1994 年の統一見解に記載された投与量と投与間隔による有用性は同様に認められるものと結論づけられた。反復投与の有用性については臨床試験において検討中である。

3) Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 273: 413-18, 1995 (参考資料 5.3.5-8)

1994 年に開催された米国 NIH の Consensus Development Conference において、早産における出生前コルチコステロイドの使用についての統一見解が議論された。母体ステロイド投与は、ごく少数の例外を除き、早産のリスクを有する母体に対し適応となる。新生児の罹患率及び死亡率の実質的な低下が得られるだけでなく、ヘルスケア費用の実質的な節約も得られるであろうと結論づけられた。

4) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 3, 2006 (参考資料 5.3.5-9)

無作為化比較試験 21 報 (症例の合計は母 3,885 例及び児 4,269 例) を検討対象とし、早産が予期される場合に母体ステロイド投与した際の、胎児、新生児及び母体の有病率と死亡率及び児の長期予後についてレビューを行った。母体における死亡、絨毛膜羊膜炎及び産褥熱のリスクは増大していなかった。また、児について、新生児死亡、IVH、壊死性腸炎 (以下、NEC)、補助呼吸、新生児集中治療室 (NICU) への入室及び生後 48 時間の全身感染症の罹患リスクが全般的に低減しており、早産症例における母体ステロイド投与は有効と結論づけられた。

<機構における審査の概略>

機構は、本審査報告書において、早産症例での出生前母体ステロイド投与の有用性について、国内外のガイドライン等での推奨内容を検討した。続いて、主としてコクランレビュー (Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, CD004454. 2006) の記載内容から、母体ステロイド投与としてベタメタゾンを使用した際の有効性及び安全性に関する検討を行った。

(1) 臨床的位置付けについて

1) 新生児呼吸窮迫症候群とコルチコステロイド投与について

新生児呼吸窮迫症候群 (以下、新生児 RDS) は、未熟性による肺サーファクタントの産生障害の結

果生じる広範性無気肺で、出生直後から呼吸窮迫症状を呈するものである。胎児は通常妊娠 34 週以降にならないと肺サーファクタントを産生しないため、それ以前に出生した早産児では RDS の頻度が高くなる。呼吸障害による低酸素血症と高炭酸ガス血症が進行し、チアノーゼに加えて末梢の循環不全を示す。自然経過では症状は進行性で、無治療の場合は呼吸不全で死亡に至るため、肺サーファクタント補充療法と人工換気が行われる。

RDS は早産の重大な合併症のひとつであり、早期の新生児死亡と呼吸障害の主要な原因のひとつとなっている。低出生体重児（2,500g 未満）では約 1/5、また極低出生体重児（1,500g 未満）では約 2/3 が RDS に罹患しているとされている（Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, CD004454. 2006）。1972 年に出生前にステロイドを投与された母親から生まれた新生児に呼吸障害が少ないことが報告されて以来（Pediatrics 50: 515-25, 1972）、その有用性が広く認められるようになり、早産児、未熟児の出生が予想される症例に対しては、母体へのステロイド投与が推奨されるようになった。出生前の母体ステロイド投与により、胎児肺サーファクタントの効果が増強され、胎児の肺成熟が促進される結果 RDS の罹患率を低下させることができるといわれている。なお、RDS の他、IVH 及び NEC 等の急性期の疾患への罹患が減少するといわれ、新生児死亡の減少につながっていることも報告されている。母体ステロイド投与に関する公表論文等で用いられているコルチコステロイドは、主としてベタメタゾンあるいはデキサメタゾンであり、いずれを用いるのがより望ましいかについては更なる検討が必要とされている（Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4, CD006764. 2008）。

2) 海外のガイドライン等における記載について

申請者は、海外のガイドライン等における母体ステロイド投与の推奨内容について次のように説明している。

1994 年の米国 NIH 勧告（Am J Obstet Gynecol 173: 246-52, 1995、JAMA 273: 413-18, 1995）では胎児肺成熟促進のための母体ステロイド投与が母児の周産期の予後に与える効果を検討した結果、新生児死亡、RDS、IVH 及び NEC の発症頻度が改善していたことから、出生前の母体ステロイド投与は早産のリスクを有する母体に対して推奨されると結論づけられた。また、有害と考えられていた感染症の増加や副腎機能の抑制が認められなかったこと、長期の観察の結果、運動能力や言語・認知・記憶・集中力等の精神運動能力についても有害な作用は認められなかったことも記載されている。

2002 年に公表された米国産科婦人科学会（以下、ACOG）の提唱では、米国 NIH 勧告等を検証し、無作為化比較試験では RDS、脳室周囲白質軟化症（以下、PVL）の罹患率を有意に減少させたこと、また、母体ステロイド投与が行われた児の追跡調査において精神発達の遅滞はなかったことから、出生前の母体ステロイド投与は推奨されると記載されている（Obstet Gynecol 99: 871-873, 2002）。また、英国産科婦人科学会（以下、RCOG）ガイドラインには母体ステロイド投与を行う対象患者として、妊娠 24～34 週の妊婦のうち、切迫した陣痛、出産前の出血、前期破水及び人為的早期産の必要な状況に適用すると記載されている（RCOG Guideline No.7, 2004）。USP DI ではベタメタゾン等のステロイドの適応症として RDS の予防が記載されており、未熟児の RDS の発現率を減少させるとしている（USP DI; Drug Information for the Health Care Professional. 27th ed. Vol.I: 938-952, 2007）。

3) 国内のガイドラインにおける推奨内容及び使用実態について

国内では、日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会による「産婦人科診療ガイドライン産科編 2008」（以下、国内ガイドライン）の切迫早産の取り扱いの項（p66-69）において、2002 年の米国 ACOG に

よる提唱を踏まえ、妊娠 24～34 週の早産が 1 週以内に予想される場合に母体ステロイド投与（ベタメタゾンあるいはデキサメタゾン）を行うべきである旨が記載されている。

申請者は、国内における母体ステロイド投与の使用実態について、日本産科婦人科学会周産期委員会の未承認薬物療法に関する問題検討小委員会報告では、全分娩中での当該療法施行率は 1.5%（2001 年の小委員会調査への回答 20 施設の総分娩数 6,058 例中 92 例）であったとの報告や（日産婦誌 53: 937-940, 2001）、極低出生体重児の慢性肺疾患に関する全国調査において、母体ステロイド投与を実施していた施設は 64.7%（平成 8 年度厚生省心身障害研究「新生児期の疾患とケアに関する研究」総括研究報告）であったとする報告を挙げ、国内でも使用実態がある旨を説明した。

機構は、公表論文、コクランレビュー及び国内外のガイドライン等の記載から、早産時の母体ステロイド投与は、新生児 RDS や新生児死亡を減少させることが広く知られており、そのエビデンスに基づいて使用が推奨されている状況であることを確認した。また、申請者が示した資料に加え、近年の使用実態に関する情報として国内の新生児臨床研究ネットワークによる報告（Pediatrics 118: e1130-8, 2006）では、1,500g 未満の児の 41%に母体ステロイド投与が行われていたとの記載があること、国内ガイドラインにおいて適応外ではあるが使用が推奨されていることも踏まえると、国内においても母体ステロイド投与の有用性についてコンセンサスがあり、一定の使用経験が蓄積されている状況と考える。以上より、日本人患者においても、母体ステロイド投与の臨床上的有用性は期待できるものであると判断した。なお、本薬が投与される妊婦は、分娩が不可避と判断された時点で胎児の肺が成熟していないまま出生する可能性が高い妊娠週数であり、母児共に高度な周産期管理が必要とされることから、機構は、添付文書において、新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制目的で本薬を用いる際には、高次医療施設での周産期管理が可能な状況において投与されるべきである旨を注意喚起する必要があると判断している。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、早産が予期される場合に本薬を母体投与した際の、出生児の新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に対する有効性は認められるものと判断した。

1) コクランレビューによる検討結果について

コクランレビューのメタアナリシスにおける、母体ステロイド投与による母児の主な転帰は下表のとおりである。

表 母体ステロイド投与による母児の主な転帰

	全てのコルチコステロイド				うち、ベタメタゾン投与例			
	試験数	症例数 [#]	RR*	95%CI	試験数	症例数 [#]	RR*	95%CI
母体								
母体死亡	3	365	0.98	0.06, 15.50	-	-	-	-
絨毛膜羊膜炎	12	2,485	0.91	0.70, 1.18	8	1,910	0.71	0.50, 1.01
産褥期の敗血症	8	1,003	1.35	0.93, 1.95	4	467	1.00	0.58, 1.72
児								
胎児及び新生児死亡	13	3,627	0.77	0.67, 0.89	8	2,207	0.78	0.65, 0.93

	全てのコルチコステロイド				うち、ベタメタゾン投与例			
	試験数	症例数 [#]	RR*	95%CI	試験数	症例数 [#]	RR*	95%CI
胎児死亡	13	3,627	0.98	0.73, 1.30	8	2,207	1.01	0.73, 1.39
新生児死亡	18	3,956	0.69	0.58, 0.81	12	2,488	0.67	0.54, 0.82
呼吸窮迫症候群	21	4,038	0.66	0.59, 0.73	14	2,563	0.56	0.48, 0.65
中等度・重症の RDS	6	1,686	0.55	0.43, 0.71	-	-	-	-
慢性肺疾患	6	818	0.86	0.61, 1.22	3	438	0.58	0.41, 0.82
脳室内出血	13	2,872	0.54	0.43, 0.69	8	2,169	0.50	0.37, 0.68
NICU 入室	2	277	0.80	0.65, 0.99	-	-	-	-
人工換気/CPAP	4	569	0.69	0.53, 0.90	-	-	-	-
生後 48 時間までの 全身感染症	5	1,319	0.56	0.38, 0.85	-	-	-	-
NICU 在室中の感染症	11	2,607	0.83	0.66, 1.04	-	-	-	-
壊死性腸炎	8	1,675	0.46	0.29, 0.74	-	-	-	-

Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, CD004454. 2006

[#]症例数: 対照群の例数を含む

*RR: 相対危険度, プラセボ投与又は無治療との比較

NICU: 新生児集中治療室、CPAP: 持続陽圧呼吸

全てのコルチコステロイド投与例の解析では、新生児 RDS、IVH 及び NEC の罹患リスクの低下、新生児死亡のリスクの低下がみられ、NICU 入室及び人工換気/CPAP を必要とするリスクも低下していた。また、ベタメタゾン投与例のみでの検討においても同様の傾向が認められている。なお、評価対象とされた 21 試験の成績を併合した結果、新生児 RDS は、プラセボ投与又は無治療の 2,008 例中 523 例に、全てのコルチコステロイド投与の 2,030 例中 351 例に認められた。

機構は、早産が予期される母体に本薬を投与した際の児に対する有効性は期待できると判断した。

2) 患者背景毎の有効性について

コクランレビューでのサブグループ解析において、母体ステロイド投与の有効性は、破水の有無及び妊娠高血圧症の有無によらず期待できるとする結果が得られている。一方、在胎週数については、特に妊娠 28 週未満の在胎週数ごく短い症例及び早産となることが多い多胎妊娠の症例に関しては、解析された症例数が限られており、有効性が明確に示されておらず、投与の要否を判断できるような結果は得られていない。しかしながら、国内外のガイドライン等では、特に投与を避けるべきとする患者背景等に関する記載が殆どない。また、投与対象の妊娠週数は概ね 24~34 週と記載されている。機構は、妊娠週数が早い症例に関しては、有効性を明確に支持する情報はないものの、その未熟性から RDS の罹患や新生児死亡のリスクが特に高いことを考慮し、本薬の薬理作用から有効性を期待して投与されている実態があり、ガイドライン等でも投与が推奨されているものとする。

機構は、現時点の情報を踏まえると、既存の添付文書で投与が禁忌あるいは慎重投与となっているような症例では投与を避けるあるいは慎重に判断される必要はあるが、その他産科的な要因に関して、現時点で、投与を避けるべき患者背景は特に見いだされないと考える。本薬の投与にあたっては、高次医療施設での周産期管理が可能な状況において、周産期医療に習熟した医師が母体及び胎児の状況を十分に把握した上で、最新のガイドライン等の推奨内容を踏まえて投与の要否が判断されることで適切な患者選択がなされるものとする。

3) 日本人での有効性について

本薬の有効性の情報は主として海外で実施された無作為化比較試験によって示されており、国内の報告は探索的な情報がほとんどである。機構は、海外の臨床試験において示された本薬の有効性が日本人患者においても同様に期待できるのかについて、出生後に新生児が受ける治療や医療環境の国内外差も踏まえて説明するよう申請者に求め、申請者は次のように説明した。

コクランレビューのメタアナリシスに使用された無作為化試験にはアジア地域での試験はなく、国内で無作為化比較試験として実施された報告もない。しかしながら、米国 NIH の勧告及び英国 RCOG ガイドライン（いずれも既出）では、母体ステロイド投与のメリットは胎児の性別や人種にかかわらず期待できる旨が記載されている。また、国内公表論文において、本薬を英国及び米国のガイドラインや学会の統一見解に基づく用法・用量で日本人患者に投与したときの有効性及び安全性の成績は海外の成績と同様であったことから、海外の無作為化比較試験で示された本薬の有効性は日本人患者においても同様に期待できると考える。さらに、RDS を発症した場合の治療は国内外ともに呼吸管理（持続性陽圧呼吸、人工換気）及び肺サーファクタント補充療法であり、NICU にて出生後の状態に応じた処置が施される医療環境も国内外で同様と考えられ（研修医のための必修知識 2002（日産婦誌 N-517-535, 2002）、RCPCH. Guideline for Good Practice Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. 2000、Pediatrics 103: 684-5, 1999、Pediatrics 114: 1341-47, 2004）、本薬の有効性に影響を及ぼすような診療実態や医療環境の差異はないと考える。

機構は、日本人における報告は後方視的な検討のみであるが母体ステロイド投与の有効性は示唆されていること、早産が不可避と判断されて以降の母児の置かれる医療環境は、無作為化比較試験が実施された欧米を中心とした海外と日本で同様と考えられることから、海外の無作為化比較試験で示された母体ステロイド投与の有効性は日本人患者においても同様に期待できると判断した。

(3) 安全性について

1) 感染症について

ステロイド製剤は免疫機能抑制作用があり、感染症が増悪することがあることから、本薬の添付文書においては、感染症の患者は慎重投与とされている。

申請者は、自社で集積した副作用報告例では、絨毛膜羊膜炎、発熱性疾患又は感染症を含む感染に関連する有害事象はいずれも抗菌薬の投与等で治癒しており、ベタメタゾンの単回投与により感染が増悪した症例はなかったこと、及び国内外の文献検索において、絨毛膜羊膜炎、発熱性疾患又は感染症のある妊婦へベタメタゾンを 1 コース投与した場合に、母体における感染の増悪、又は新生児における感染症の罹患率や死亡率の上昇を示す報告はない旨を説明した。

機構は、次のように考える。

申請者の説明に加え、コクランレビューにおいて、絨毛膜羊膜炎の罹患リスクは上昇しておらず、母体の産褥感染症を増悪させるような結果も得られていないこと、児の出生後の感染症の罹患リスクはむしろ低下する傾向が見られていることも踏まえると、今般の申請効能・効果の対象患者で本薬の投与により母児の感染症のリスクが特に高まることは考えにくい。しかしながら、ステロイド製剤の作用を踏まえると、既に重篤な全身感染症が存在する場合は本薬の投与の可否を慎重に検討する必要はあると考える。

2) 長期予後について

申請者は、本薬の投与を受けた母児について、児の長期予後に関する情報を次のように説明している。

コクランレビューでレビューされた論文のうち、児の長期予後に関する記載があった報告は次のとおりであった。

1974～77年にオランダで出生した26～32週の早産児119名を対象にコルチコステロイドとプラセボのいずれかを母体投与する無作為化比較試験が実施され（Br J Obstet Gynaecol 87: 127-31, 1980）、その一連のフォローアップ調査の報告によると、生後1年間にコルチコステロイド投与群の感染症による入院率が高かったこと以外にはプラセボ群と比較して差がなかった。また、20年後のフォローアップデータ（81名）では、総じて両群に差はなく健康で知的にも正常であった。

1969～1974年にニュージーランドの病院で出生した妊産婦1,142例及び児1,218例を対象に実施されたコルチコステロイドとプラセボのいずれかを母体投与する無作為化比較試験（Pediatrics 50:515-25, 1972）の一連のフォローアップ調査では、児の12歳までの神経学的発達あるいは30歳までの心血管系への問題は認められなかった。また、30歳までのフォローアップでは、75g経口糖負荷試験30分後にインスリン分泌の増加が認められたものの、血圧、体格、視床下部－脳下垂体－副腎機能、糖尿病及び心血管系疾患の発現率に違いが認められなかった。

動物試験で出生前コルチコステロイド曝露後に脳成長の減少が認められたことから脳性麻痺の懸念がいわれていたが、2つの報告（Obstet Gynecol 94: 213-8, 1999、Am J Obstet Gynecol 178: 880-5, 1998）では脳性麻痺の罹患率が対照群と比較してコルチコステロイド投与群の方が高いということはない。反復投与を行っていない2試験（Pediatrics 50: 515-25, 1972、Br J Obstet Gynaecol 87:127-31, 1980）の成人期までのフォローアップでは、出生前コルチコステロイド投与群とプラセボ群との間に精神発達に関する差異は見いだされなかった。

機構は、次のように考える。出生前にコルチコステロイドに過剰に曝露されることにより耐糖能異常等の罹患が起こりやすくなるとする説（Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. 2nd Edition. 1998）もあるものの、既存の情報からは、母体ステロイド投与が行われた児の長期予後に関して、投与されなかった場合と比較して特に懸念すべきとする情報は得られていない。したがって、今後も長期予後に関する情報は注視する必要はあるが、本薬の投与対象となる早産児では、RDSやIVH、NEC等の罹患を減少させ新生児死亡率を低下させるといった出生直後に得られるメリットが優先されると考える。

3) その他の副作用について

添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦への投与」の項において、(1)に「新生児に副腎不全を起こすことがある。また、血圧上昇、心筋壁の肥厚を起こすとの報告がある」と記載されている。機構は、これらの事象が今回の申請効能において発現する可能性について説明するよう求め、申請者は次のように回答した。

副腎不全に関して、胎児肺成熟促進を目的として母体にベタメタゾン筋肉内注射(1コース12.5mg×2回)の7コース反復投与を行った際に、副腎機能の抑制により児の血清コルチゾール値が出生後3日間低下したとの報告があるが（Obstet Gynecol 86: 869-70, 1995）、単回投与については新生児のコルチゾール値が低下したとの報告はなかった。したがって、今回の申請効能に対して申請用法・用量を用いた場合に発現する可能性は低いと考える。

血圧上昇、心筋壁の肥厚に関して、申請者が集積した症例では、血圧上昇を含めいずれも一過性に

推移し臨床的に有害な事象は認められていない。国内での文献報告では、ベタメタゾン投与例で左室後壁等に軽度の肥厚がみられたとの報告（日本新生児学会雑誌 39: 479-87, 2003）がある。今回の申請効能・効果において血圧上昇や心筋壁肥厚が発現する可能性は否定できないが、発現した場合でも一過性かつ可逆的と考えられ、臨床的に有害な事象である可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。申請者は引き続き副作用情報の集積と検討を行い、適宜情報提供する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

申請効能・効果である「胎児肺成熟促進」は、本薬により期待される薬理作用であるが、効能・効果においては、その結果として臨床的に期待される効果である「新生児呼吸窮迫症候群の発症を抑制すること」が具体的に記載される必要があると機構は考える。また、本薬は児に直接投与されるのではなく、妊娠中の母体に投与することにより、出生児に対する有効性が期待できるものであることが明確になる必要がある。以上を踏まえ、機構は、効能・効果を「早産が予期される場合における、母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制」とすることが適切と判断した。

この機構の判断については、専門協議において議論を行いたい。

(5) 用法・用量について

機構は、国内外のガイドライン等での推奨内容を踏まえ以下の検討を行った結果、用法・用量を「母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に用いる場合、妊娠 24～34 週で早産が予期される妊婦に対し、ベタメタゾンとして、1 回 12mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬の投与にあたっては早産が 1 週以内に予想される場合の投与が望ましいため、娩出時期を考慮して投与すべきであること及び投与後 7 日間を超えて本薬を繰り返し投与した際の有効性及び安全性は確立していない旨を情報提供することが適切と判断した。

1) 投与量及び投与回数について

申請者は申請用法・用量の設定根拠について次のように説明している。

用法・用量を設定するにあたって重要である用量反応に関する詳細な試験成績は文献検索では見いだされなかったが、デキサメタゾンに未熟状態で生まれた羊の肺の換気刺激作用があるとの報告（J Endocrinol 45: 515-23, 1969）、早産が危惧される妊婦にベタメタゾン 12mg を 24 時間間隔で 2 回投与した時の児の血漿中濃度（臍帯血による）の上昇は、RDS を発症した未熟児で観察される出生後のグルココルチコイドの上昇とほぼ同じであるとの報告（J Pediatrics 101: 468-70, 1982）及び非臨床成績のレビュー及び臨床成績のメタアナリシス結果（Am J Obstet Gynecol 173: 254-262, 1995）等の報告をもとに、出生前コルチコステロイド投与の用法・用量が設定され、確立していったと考えられる。その後多くの臨床試験が実施され、コクランレビューでは 21 試験の無作為化比較試験を対象とした評価が行われた。そのうち 13 試験で今回の申請用法・用量での投与方法が選択されており、本投与方法において、児の RDS 罹患率や新生児死亡率の低減に加え、児の IVH や NEC 等の罹患率の低下も示されていることから、現在この用法・用量が広く用いられている。

国内外の主要なガイドライン等における用法・用量に関する記載は次のとおりである。

- ① 米国 NIH 勧告では、胎児肺成熟促進のためのコルチコステロイドの投与の対象として「在胎 24～34 週の間、早産の危険性がある胎児」とし、投与方法は「ベタメタゾン 12mg を 24 時間おきに 2 回筋肉内注射する」と記載されており、投与量を増量又は頻回に投与した場合、効果は増加せず有害な作用が起こる可能性が増加するとしている。(JAMA 273: 413-418, 1995)。
- ② 米国 ACOG の提唱では、胎児肺成熟促進のためのコルチコステロイド投与方法として「ベタメタゾン (12mg) を 24 時間毎 2 回筋肉内注射する」を推奨している (Obstet Gynecol 99: 871-3, 2002)。
- ③ 英国 RCOG ガイドラインでは、胎児肺成熟促進のためのコルチコステロイド投与方法として「ベタメタゾンとして 12mg を 24 時間毎に 2 回筋肉内注射する」を推奨している (RCOG Guideline No.7; 2004)。
- ④ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2008 (日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会) では、ベタメタゾンの投与方法として、「ベタメタゾン 12mg を 24 時間毎、計 2 回、筋肉内投与」が推奨されている。

以上を踏まえ、用法・用量として、「ベタメタゾンとして、1 回 12mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射する。」を設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、ベタメタゾンとして 1 回 12mg を 24 時間毎に計 2 回筋肉内注射するとの用法・用量は妥当と判断した。

また、国内外のガイドライン等で投与対象の妊娠週数は概ね 24～34 週と記載されていることも踏まえ、早産が予期される 24～34 週の妊婦を投与対象として添付文書に記載することは妥当と判断した。

2) 投与時期及び繰り返し投与について

申請者は、添付文書案の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、「胎児肺成熟促進に用いる場合、本薬投与から出産までの最適期間は投与開始後 24 時間以上 7 日以内である。」と記載しており、その設定根拠を次のように説明している。

本薬の投与時期に関する国内外のガイドライン等での推奨内容を調査したところ、米国 NIH の勧告 (1994 年) では、最高の効果は治療開始後 24 時間から始まり 7 日間続く旨が記載されていた。英国 RCOG ガイドラインでは、母体ステロイド投与による治療が最適となる分娩期間は、治療開始 24 時間以降から 7 日までであるとの記載がある。国内ガイドラインでは、妊娠 24 週以降 34 週未満の早産が 1 週以内に予想される場合に母体ステロイド投与を行うよう記載されていた。また、コクランレビューでは、RDS の減少は、初回投与の 7 日後までに出生した児において認められること、初回投与後 7 日間を超えて出生した児における利点は見いだされていない旨の記載がある。

申請者は、本薬投与後 7 日間経過しても分娩に至らない場合の再投与の要否について、次のように説明している。

ベタメタゾン 12mg を 24 時間間隔で 2 回筋肉内注射したときの効果は、投与終了後 24 時間から 7 日までの間で認められ、それ以降になると効果が消失するといわれているため、かつてはベタメタゾンの 1 コースを 1 週毎の「繰り返し投与」が行われていた。この繰り返し投与は、動物実験では視床下部—下垂体—副腎系、発育等に対する悪影響が報告されている (Obstet Gynecol 94: 213-8, 1999, Am J Obstet Gynecol 175: 880-5, 1998)。また、ヒトにおいても、胎児あるいは新生児では脳や副腎の成長が抑制され、感染症や慢性肺疾患の増加、さらには精神発達遅滞や行動発達を含めた児の長期予後が懸念されてきた。ベタメタゾンの繰り返し投与を受けた幼児 (2～3 歳児) では 1 コースの投与を受けた

幼児に比べて脳性麻痺の発症率が高いことは懸念されることであり、更なる研究が必要であると述べられている (N Engl J Med 357:1190-98, 2007)。また、早産のリスクがある母体にベタメタゾンを投与後 7 日間経過しても分娩に至らない場合にベタメタゾンが再投与された症例を調査した結果、ベタメタゾンを 3 コース以上投与すると、母体の細菌感染症のリスクが上昇し、中には致命的な全身感染症が認められたとの報告がある (J Infection 39: 49-54, 1999)。2000 年の米国 NIH 勧告では、繰り返し投与はあくまでも臨床研究の位置付けであり推奨されないと記載されており、早産の恐れのある妊婦への長期の繰り返し投与はリスクとベネフィットを評価した上で慎重に判断されるべきと考える。

機構は、次のように考える。

公表論文等の結果を踏まえ、国内外のガイドライン等の多くが本薬投与から出産までの最適期間は投与開始後 24 時間以上 7 日以内と記載しており、添付文書においてもこの投与時期に関する情報提供は必要と考える。本薬の有効性が期待できる期間を考慮し、母児の状態を総合的に勘案したうえで投与時期が判断される必要があることから、高度な周産期管理が可能な状況において、周産期医療に習熟した医師により投与の要否及び時期が判断されるべきと考える。

繰り返し投与については、コクランレビュー (Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, CD003935, 2007) において、重篤な新生児肺疾患の罹患率が減少する等急性期の予後は改善されるが、長期的なベネフィット及びリスクに関する情報が不足しており、情報の集積が必要である旨の記載があることを確認した。その後発表された無作為化比較試験に関する公表論文においては (Lancet 372: 2143-51, 2008)、母体ステロイド投与を初回投与から 14 日毎に繰り返した群とプラセボ投与群を比較したところ、RDS、IVH、PVL 及び NEC の罹患率に差は認められず、新生児死亡率も同程度であったことから、14 日毎の母体ステロイド反復投与は勧められないとしている。機構は、現時点で、繰り返し投与を積極的に推奨すべきとする情報は必ずしも明確に得られていないことから、繰り返し投与した際の有効性及び安全性は明確でない旨の注意喚起も必要と考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、目標症例数を 300 例とし、本薬投与後 1 ヶ月間母児の転帰を観察し、副作用発現状況を調査する特定使用成績調査を計画している。

機構は、次のように考える。

観察期間を 1 ヶ月とした調査では、未熟な状態で出生した児の急性期にあたり、種々の治療や数多くの薬剤の投与が想定されるため、情報収集に多大な労力を要する一方で、この時期に起こる多くの事象と、本薬との因果関係を個別に評価することの困難が予想される。国内ガイドラインでは今般の申請用法・用量と同様の投与が推奨されており、国内でも早産となる症例への本薬の投与が既に広く行われ、公表論文等からも児に対する効果が認められている現状があること、長期成績も含め母児ともに安全性に大きな懸念が認められていないことを踏まえると、申請者が挙げる調査目的において製造販売後調査を新たに実施する意義は低いと考える。したがって、製造販売後には、自発報告の収集、文献調査、海外情報等の通常の安全監視体制で情報収集を行い、その検討において何らかの問題点が見いだされた場合は、製造販売後調査又は製造販売後臨床試験の実施を考慮することで対応可能と考える。

製造販売後の情報収集のあり方については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

今般申請された各薬剤は、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申請が行われたため、調査すべき資料はない。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今般申請された各薬剤は、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申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は、早産が予期される場合における、母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に関する本薬の有効性及び安全性は認められるものであり、承認可能と判断している。以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて最終的な判断を行いたい。

- ・ 臨床的位置付けについて
- ・ 有効性及び安全性について
- ・ 効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 10 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①リンデロン注 2mg (0.4%) ②リンデロン注 4mg (0.4%)
[一 般 名]	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
[申 請 者]	塩野義製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 12 月 5 日 (医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請)
[特 記 事 項]	なし

II. 審査内容

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

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1. 臨床的位置付け、有効性及び安全性について

機構は、公表論文や国内外のガイドライン等の記載を検討した結果、早産が予期される場合の母体ステロイド投与は、複数の無作為化比較試験やメタアナリシスの結果から、新生児呼吸窮迫症候群(以下、新生児 RDS)や新生児死亡、脳室内出血、壊死性腸炎等の罹患リスクを減少させることが広く知られており、エビデンスに基づいて使用が推奨されている状況であること、国内においても、母体ステロイド投与の有用性のコンセンサスがあり、一定の使用経験が蓄積されている状況であることを確認した。早産が不可避と判断された母児が置かれる医療環境は無作為化比較試験が実施された海外諸国と同様であることから、日本人患者でも海外で実施された試験と同様の有効性が期待できると考える。安全性については、長期予後も含め、現時点で母児に対する大きな懸念は示されていない。以上より、機構は、早産が予期される場合における、ベタメタゾンの母体投与による児に対する有用性は、日本人においても同様に期待できると判断した。

この機構の判断は、専門委員により支持された。

専門協議において、本剤は高血圧症が原則禁忌に設定されているが、妊娠高血圧症候群や高血圧症合併妊娠の患者への投与も行われること、コクランレビュー (Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, 2006) のサブグループ解析において、妊娠高血圧症候群症例における母児の有効性及び安全性が示されていることから、このような患者集団に対する本剤の投与を妨げるべきではないとの意見が出された。

機構は、申請者に対し、妊娠高血圧症候群及び高血圧症合併妊娠の患者に、今般の申請効能・効果において本剤を投与した際の安全性について説明するよう求め、申請者は次のとおり説明した。

副腎皮質ステロイド剤では、ミネラルコルチコイド作用として腎における遠位尿細管からの Na^+ 再吸収による細胞外液の増大から血圧上昇を招く可能性がある。また、グルココルチコイド作用として、

細胞の $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプ活性を亢進させ間質からの体液の流入による循環血液量の増大から血圧上昇をもたらす可能性があり、更にプロスタグランジン系の抑制、カリクレイン-キニン系の抑制等へも関与し高血圧発症機序の因子となり得る。以上、副腎皮質ステロイド剤では高血圧を増悪させる可能性があることから、昭和44年9月に使用上の注意を全面改訂した際に「高血圧症」を原則禁忌に追記した。

コクランレビュー (Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 3, 2006) においては、非臨床試験で高用量のコルチコステロイドを投与した母体動物において血圧上昇が報告されているが、臨床試験では母体ステロイド投与により母体の高血圧及び母体死亡のリスクは高まらないこと、妊娠高血圧症患者においても母体ステロイド投与による児へのメリットは同様に得られることは示されている。以上を踏まえ、妊娠高血圧症候群あるいは高血圧症を合併した妊婦に本剤を投与する際には、高次医療施設における十分な周産期管理の下に投与することによる安全性の確保が必要と考える。

機構は、妊娠高血圧症候群及び高血圧症合併妊娠の患者に本剤を投与した際に高血圧が増悪する可能性はあると考えるが、このような症例では分娩前後に血圧の管理が集中的になされる必要があることから、周産期医療に習熟した医師により母体の分娩前後の血圧管理が行われる前提であれば、本剤投与による高血圧の増悪が起こった場合にも対応可能と考える。「2. 効能・効果について」の項でも記載するが、早産が予期され本剤の投与が必要な症例は、母児共に高度な周産期管理が必要であることも踏まえると、妊娠高血圧症候群及び高血圧症合併妊娠の患者に対し、本剤の投与を一律に制限する必要はないが、周産期医療に習熟した医師が、母児双方の状態及びリスク・ベネフィットを総合的に勘案した上で投与の可否を判断し、投与後の慎重な管理を行う必要があると判断した。

2. 効能・効果について

機構は、効能・効果を「早産が予期される場合における、母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制」とすることが適切と判断した。また本剤が母体投与される症例は児の肺成熟が不十分な妊娠週数で早産が回避できない症例であり、母児共に高度な周産期管理が必要とされる症例と考えられることから、添付文書において、高次医療施設での周産期管理が可能な状況において投与されるべきである旨を記載し、注意喚起する必要があると判断した。

専門協議において、本剤の真のエンドポイントは新生児 RDS の発症抑制であるが、投与対象が出生した新生児でなく出産前の母体であること、児は胎児期に母体投与によって本剤の曝露を受けた結果、出生後に新生児期の RDS が回避できることがさらに明確になるような効能・効果とすべきであるとの意見が出された。また、専門委員により、早産症例では高次医療施設への母体搬送がなされる場合があり、その際の本剤の投与タイミングは娩出時期を考慮して行われるため、一次施設で本剤の投与を行ったのちに高次施設への搬送を行う等の配慮が必要な場合も想定されること、その際には双方の施設が十分に情報を共有したうえで、適切な投与時期が決定され連携のもとに投与がなされる必要があるとの意見が出された。

専門協議の議論を踏まえ、機構は、申請者に対し、効能・効果を「早産が予期される場合における、母体投与による胎児肺成熟を介した新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制」と設定すること、及び、本効能・効果で本剤を母体投与する際は、高次医療施設での周産期管理が可能な状況において投与されるべきである旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載するよう指示し、申請者は了承した。

3. 用法・用量について

機構は、国内外のガイドライン等での推奨内容から、本剤の用法・用量を「母体投与による新生児

呼吸窮迫症候群の発症抑制に用いる場合、妊娠 24～34 週で早産が予期される妊婦に対し、ベタメタゾンとして、1 回 12mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射する。」と設定することが妥当と判断した。また、本剤の投与にあたっては、娩出時期を考慮して投与タイミングが検討されるべきであること、及び、初回投与後 7 日間を超えて本剤を繰り返し投与した際の有効性及び安全性は明確でないことを、添付文書において情報提供する必要があると判断した。

専門委員より、近年国内では妊娠 22 週～23 週で出生した児も早産児として新生児集中治療を受ける症例が報告されるようになり、このような症例においても出生前に母体ステロイド投与が行われている現状があることも考慮されるべきとの意見が出された。専門協議において、これら対象患者において有効性を明確に示す情報は得られていないものの、その未熟性からベタメタゾンの有用性が特に期待される対象集団であること、及び、治療技術の進歩により治療対象が拡大されつつある国内の新生児医療の状況を考慮すると、用法・用量において、本剤の投与対象を「早産が危惧される妊娠 34 週までの妊婦」と記載することがより適切との意見で一致した。

以上の議論を踏まえ、申請者に対し、機構は、用法・用量として「母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に用いる場合、早産が予期される妊娠 34 週までの妊婦に対し、ベタメタゾンとして、1 回 12mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射する。」を設定するよう指示するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本剤投与から出産までの最適期間は投与開始後 24 時間以上 7 日間以内であり、それ以降に本剤を繰り返し投与した際の有効性と安全性は確立されていないため、児の娩出時期を考慮して投与時期を決定すべきである旨の注意喚起を記載するよう指示し、申請者はこれを了承した。機構は、施設間及び診療科間での連携のもとに、本剤の投与対象及び投与時期の判断が適切になされるためには、添付文書等による情報提供に加え、関連学会によるガイドライン等を通じた周知が重要と考える。

4. 製造販売後の検討事項について

申請者は、300 症例を対象とし、本剤の母体投与後 1 ヶ月間母児の転帰を観察し副作用の発現状況を調査する特定使用成績調査を計画している。機構は、海外で有効性に関するエビデンスが蓄積されており、国内でも広く施行されている実態があること、長期成績も含め母児共に安全性に大きな懸念が認められていないことも踏まえると、この目的で調査を実施する必要性は低いものと判断した。

専門協議において、母体ステロイド投与の有効性及び安全性は広く知られるものであり、国内でも相応の使用経験がある実態が公的研究等で明らかとなっていること、また、本剤が投与される症例は高次医療施設での周産期管理がなされることが前提であり、承認を機に使用実態が大きく変化するような事態は予想されないことから、製造販売後調査によって収集すべき内容は現時点では特にあるとはいえず、自発報告の収集、文献調査、海外情報の収集等を中心とした通常の安全監視体制で情報収集を行い、その検討において何らかの問題点が見いだされた場合に調査あるいは臨床試験の実施を考慮することで対応可能との意見で一致した。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、申請者に対し、製造販売後の情報収集について再度検討するよう求めたところ、申請者は、製造販売後調査は実施せず、自発報告の収集、文献調査、海外情報の収集等による安全監視体制で情報収集を行う旨回答し、機構は申請者の回答を了承した。

5. 審査報告(1)の訂正

14 頁 16 行目 脳成長の減少が認められた → 脳発達の遅延が認められた

14 頁 37 行目 Obstet Gynecol 86: 869-70, 1995 → Obstet Gynecol 83: 869-72,1994

16 頁 37 行目 Am J Obstet Gynecol 175: 880-5, 1998 → Am J Obstet Gynecol 178:880-5, 1998

なお、本訂正によって、審査報告（1）における評価には影響しない。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】（今回追加部分）

早産が予期される場合における、母体投与による胎児肺成熟を介した新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制

【用法・用量】（下線部今回追加部分）

（筋肉内注射）

ベタメタゾンとして、通常成人 1 回 2～8mg を 3～6 時間毎に筋肉内注射する。母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制に用いる場合、早産が予期される妊娠 34 週までの妊婦に対し、ベタメタゾンとして、1 回 12mg を 24 時間毎に計 2 回、筋肉内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。（母体投与による新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制を除く）