

再審査報告書

平成 23 年 8 月 12 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	マグセント注 100mL
有効成分名	硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖
申請者名	東亜薬品工業株式会社
承認の効能・効果	切迫早産における子宮収縮の抑制
承認の用法・用量	初回量として、40mL（硫酸マグネシウム水和物として 4g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10mL（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 5mL（0.5g）ずつ增量し、最大投与量は毎時 20mL（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。
承認年月日	平成 18 年 1 月 23 日
再審査期間	4 年

調査の概要

1. 製造販売後調査等について

使用成績調査は、マグセント注 100mL（以下、「本剤」という。）の未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況及び安全性、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を把握することを目的に、連続調査方式にて平成 18 年 9 月から平成 21 年 11 月までに調査予定症例数を 3,000 例として実施され、全国 31 施設から 1,084 例が収集された。なお、本剤は平成 18 年 6 月に発売開始されたが、本剤と同じ成分の静注用マグネゾール 20mL（以下、「静注用マグネゾール」という。）が長年販売され、適用外で切迫早産治療に使用されていたことから、医療機関における本剤の採用が進まず、使用成績調査の協力依頼が困難な状況が続いた。なお、本剤の承認申請に当たっては早期の保険薬価収載を希望する日本産科婦人科学会（以下、「学会」という。）が平成 11 年 12 月及び平成 14 年 6 月に厚生省健康政策局長及び厚生労働大臣宛に要望書を提出していることから、平成 15 年 10 月に学会常務理事会で本剤の安全性・有効性調査を行うことが決議され、本調査と同一内容の「硫酸マグネシウム・ブドウ糖製剤の有効性及び安全性に関する調査」が平成 18 年 11 月より平成 22 年 3 月まで実施され、調査予定症例数を 2,000 例として、██████████ 登録施設 162 施設中、99 施設から 1,407 例が収集された。

特定使用成績調査として、本剤を投与された母体から生まれた児に本剤が及ぼす影響の有無を確認するため、本剤を投与された母体からの出生児に対する調査が、調査予定症例数として新生児 █████ 例、さらに調査協力が得られた症例では 3 歳児までの追跡調査症例 █████ 例以上として平成 █ 年 █ 月から実施中である。本特定使用成績調査は、母体と出生児の連携症例としての情報収集が必要であり、長期間の追跡調査であることから、周産母子センターを有し母体及び出生児を長期間フォローアップすることが可能な施設として選定された全国 9 施設において実施され、平成 23 年 7 月現在継続中である（調査終了予定：平成 █ 年 █ 月）。追跡対象症例数は、全国 9 施設において、胎児の期間中に本剤の曝露を受けた児が登録されており、1 歳 6 カ月及び 3 歳時にそれぞれアンケート方式又は健診により調査を行う方法で調査を実施している。なお、追跡調査期間については、調査の目的、実施可能性等を考慮し、調査期間を「6 歳まで」から「3 歳まで」（目標症例数は █ 例で変更なし）に、初年度の組み入れ目標症例数を新生児 █ 例から █ 例に変更された。

製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

収集された 1,084 例のうち、重複症例 29 例及び契約期間外症例 6 例の計 35 例が除外され、1,049 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」

という。) は 21.3% (223/1,049 例、365 件) であり、承認時の多施設一般臨床試験 (以下、「承認時までの臨床試験」という。) 及び承認時の有用性試験を併合した副作用発現率 71.8% (89/124 例) と比べて高くはなかった。器官別大分類別の副作用発現率は、全身障害及び投与局所様態 15.6% (164 例)、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 2.9% (30 例)、胃腸障害 2.5% (26 例)、肝胆道系障害 2.2% (23 例)、神経系障害 2.1% (22 例) 等であり、主な副作用の種類は倦怠感 101 件、熱感 55 件、呼吸困難 27 件、注射部位疼痛 26 件、肝機能異常 23 件、嘔吐 16 件、頭痛 14 件、恶心及び潮紅各 13 件であった。なお、安全性解析対象除外症例 35 例中、重複症例を除く 6 例において、倦怠感 1 例 1 件 (非重篤) が副作用として認められた。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、入院時身長、入院時体重、入院時妊娠週数、分娩時妊娠週数、分娩時年齢、母体搬送の有無、入院理由 (陣痛発来、前期破水 (Premature rupture of membrane、以下、「PROM」という。)、管理入院、その他)、分娩歴の有無、副作用歴の有無、アレルギー歴の有無、母体原疾患名 (切迫早産、双胎妊娠、その他)、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、投与開始週数、投与期間 (日)、投与期間 (48 時間以下/48 時間超)、1 日最大投与量、1 日平均投与量、総投与量が検討された。その結果、母体搬送の有無、入院理由、副作用歴の有無、アレルギー歴の有無、既往歴の有無、投与期間 (48 時間以下/48 時間超)、1 日最大投与量、1 日平均投与量、総投与量において、副作用発現率に対する有意な影響が認められた。これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

母体搬送の有無別の副作用発現率は、母体搬送「有」の症例では 24.7% (133/538 例) であり、母体搬送「無」の症例の 17.6% (90/511 例) に比べ有意に高かった。母体搬送「有」の症例で発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、全身障害及び投与局所様態 19.1% (103/538 例) であり、主な副作用は倦怠感が 58 件、熱感が 42 件であった。母体搬送「有」の症例では、PROM、前置胎盤、胎児仮死、難産、各種合併症、母体の感染症、多胎、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群、羊水過多・過少、胎盤早期剥離等、患者の状態が深刻な場合が多く、搬送の影響を受けやすいことが推察され、またこれまで患者が受診していた病院から別の病院へ搬送されるストレスのために、通常より倦怠感、熱感、呼吸困難等の症状を強く感じてしまうものと担当医師は判断しているが、特定の要因を見出すことはできなかった。

入院理由別の副作用発現率について、PROM の症例では 25.8% (23/89 例)、管理入院の症例では 24.4% (132/542 例)、陣痛発来での症例は 14.3% (17/119 例)、他の症例では 17.1% (51/299 例) で、PROM 及び管理入院の症例の副作用発現率が高かった。発現率の高かった器官別大分類別の副作用は、いずれも全身障害及び投与局所様態で、PROM 及び管理入院の症例それぞれ 20.2% (18/89 例) 及び 19.2% (104/542 例) であった。主な副作用は倦怠感であり、それぞれ 11 件及び 65 件であった。

副作用歴の有無別の副作用発現率について、副作用歴「不明」症例では 60.0% (3/5 例) と最も高く、続いて副作用歴「有」の症例が 32.9% (24/73 例)、副作用歴「無」の症例が 20.2% (196/971 例) であった。副作用歴「不明」及び「有」の症例で発現率の高かった器官別大分類別の副作用は、いずれも全身障害及び投与局所様態であり、それぞれ 40.0% (2/5 例) 及び 20.5% (15/73 例) であった。主な副作用は倦怠感であり、それぞれ 2 件及び 11 件であった。

アレルギー歴の有無別の副作用発現率について、アレルギー歴「不明」の症例では 40.0% (2/5 例)、アレルギー歴「有」の症例では 40.4% (40/99 例)、アレルギー歴「無」の症例では 19.2% (181/945 例) で、アレルギー歴「有」及び「不明」の症例の副作用発現率が有意に高かった。アレルギー歴「有」及び「不明」の症例において、発現率の高かった器官別大分類別の副作用は、いずれも全身障害及び投与局所様態であり、それぞれ 31.3% (31/99 例) 及び 40.0% (2/5 例) であった。主な副作用は、アレルギー歴「有」の症例では倦怠感が 18 件、アレルギー歴「不明」の症例では、倦怠感及び熱感各 1 件であった。アレルギー歴の有無は、患者の薬剤に対する反応性の有無に反映されると考えられるため、アレルギー歴がある症例では副作用発現率が高くなる傾向があると考えられた。

既往歴の有無別の副作用発現率について、既往歴「有」（帝王切開 40 例、早産 35 例、喘息 17 例、子宮平滑筋腫及び死産各 12 例、糖尿病 10 例等）の症例では 26.1% (65/249 例) で、既往歴「無」の症例での 19.8% (158/800 例) に比べ有意に高かった。既往歴「有」の症例で、最も発現率の高かった器官別大分類別の副作用は全身障害及び投与局所様態の 18.9% (47/249 例) で、最も多く認められた副作用は倦怠感 30 件であった。

投与期間別の副作用発現率について、48 時間超の症例では 22.5% (194/861 例) で、48 時間以下の症例での 15.4% (29/188 例) に比べ有意に高かった。48 時間超の症例で最も発現率の高かった器官別大分類別の副作用は全身障害及び投与局所様態の 16.4% (141/861 例) で、主な副作用は倦怠感の 91 件、熱感の 47 件であった。投与期間 48 時間超の症例における副作用発現率が、投与期間 48 時間以下の症例より高くなった理由としては、48 時間を超えて投与されている症例の方が入院期間も長くなっていると考えられ、長期臥床により一層倦怠感を感じやすくなっていることが考えられた。なお、本剤の投与期間については、「用法及び用量に関する使用上の注意」において、「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」との注意喚起を行っている。

1 日最大投与量別の副作用発現率について、12g/日未満の症例では 9.9% (7/71 例)、12g/日以上 24g/日未満の症例では 24.0% (24/100 例)、24g/日以上 36g/日未満の症例では 26.7% (118/442 例)、36g/日以上 48g/日未満の症例では 23.7% (50/211 例)、48g/日以上 60g/日未満の症例では 10.7% (24/224 例) で、24g/日以上 36g/日未満の症例の副作用発現率が最も高かった。24g/日以上 36g/日未満の症例で発現率の高かった器官別大分類別の副作用は全身障害及び投与局所様態 21.5% (95/442 例) であり、最も多く認められた副作用は、倦怠感の 51 件であった。なお、1 日最大投与量が多くなるほど副作用発現率が高くなる傾向はみられなかった。

1 日平均投与量別の副作用発現率について、12g/日未満の症例では 15.3% (19/124 例)、12g/日以上 24g/日未満の症例では 26.1% (107/410 例)、24g/日以上 36g/日未満の症例では 24.9% (87/349 例)、36g/日以上 48g/日未満の症例では 5.8% (9/155 例)、48g/日以上 60g/日未満の症例では 11.1% (1/9 例) で、12g/日以上 24g/日未満症例の副作用発現率が最も高かった。12g/日以上 24g/日未満の症例で最も発現率の高かった器官別大分類別の副作用は全身障害及び投与局所様態 20.7% (85/410 例)、最も多く認められた副作用は、倦怠感の 52 件であった。なお、1 日平均投与量が多くなるほど副作用発現率が高くなる傾向はみられなかった。

総投与量別の副作用発現率について、48g 未満の症例では 16.0% (27/169 例)、48g 以上 100g 未満の症例では 27.4% (34/124 例)、100g 以上 300g 未満の症例では 29.0% (56/193 例)、300g 以上 500g 未満の症例では 19.3% (26/135 例)、500g 以上 700g 未満の症例では 22.8% (21/92 例)、700g 以上 900g 未満の症例では 20.0% (18/90 例)、900g 以上の症例では 16.8% (41/244 例) で、100g 以上 300g 未満の症例の副作用発現率が最も高かった。100g 以上 300g 未満の症例で最も発現率の高かった器官別大分類別の副作用は全身障害及び投与局所様態 24.9% (48/193 例)、最も多く認められた副作用は、倦怠感の 29 件であった。なお、総投与量が多くなるほど副作用発現率が高くなる傾向はみられなかった。また、血中マグネシウム濃度との関連性に関しては、<用法及び用量に関する使用上の注意>の 3)において、「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」との注意喚起を行っている。

背景因子の有無により副作用発現率が高くなる要因が特定できないものがあったが、いずれの背景因子の有無別の検討において、多く認められた副作用は倦怠感、熱感であり、背景因子の有無により副作用の重篤度、種類に特段の差は認められなかつたため、現時点において更なる注意喚起の必要性はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承した。

2-2. 有効性

安全性解析対象症例 1,049 例のうち、適応外使用症例 39 例（本剤が妊娠週数 22 週前（切迫流産）に投与された症例 31 例、妊娠高血圧症候群に対して投与された症例 8 例等）、有効性評価不能症例 3 例の計 42 例が除外され、1,007 例が有効性解析対象症例とされた。有効性は担当医師によって、本剤投与による子宮収縮抑制効果について評価され、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化、不明」の 5 段階 6 区分で、軽度改善以上を「有効」例として有効率が算出された。また、その他の評価項目として、本剤投与前後の母体の自覚症状及び他覚症状の変化（QOL の評価）について調査が行われ、さらに本剤の子宮収縮抑制効果がもたらす妊娠延長について評価するため、投与 5 日目及び 7 日目並びに妊娠 37 週時点における妊娠維持率についても検討された。子宮収縮抑制効果について、著明改善 130 例、中等度改善 379 例、軽度改善 349 例、不变 104 例、悪化 31 例及び不明 14 例で、有効率は 85.2% (858/1,007 例) であった。承認時までの臨床試験においては、本剤投与開始 4 時間後及び 8 時間後での子宮収縮抑制効果が、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不变、悪化」の 5 段階で、中等度改善以上を有効として評価され、その結果、有効であった症例割合は、本剤投与開始 4 時間後は 67.8% (59/87 例)、8 時間後は 83.5% (71/85 例) であった。申請者は使用成績調査における本剤の有効性について、使用成績調査では承認時までの臨床試験で除外されていた破水、子宮内感染、胎盤早期剥離を合併している患者も含まれており、また承認時までの臨床試験では単独投与による評価であったのに対し、使用成績調査では「効能又は効果に関連する使用上の注意」において、本剤の投与が副作用等によりリトドリン塩酸塩の投与が制限される場合、又はリトドリン塩酸塩で収縮が抑制されない場合に限られることとなったため、使用成績調査における有効の判断を軽度改善以上としており、承認時までの臨床試験成績を直接比較することは困難と考えるが、使用成績調査と承認時までの臨床試験における有効率は大きく異なる結果ではなかったと説明した。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、入院時身長、入院時体重、入院時妊娠週数、分娩時妊娠週数、分娩時年齢、母体搬送の有無、入院理由、分娩歴の有無、副作用歴の有無、アレルギー歴の有無、母体原疾患名、既往歴の有無、合併症の有無、併用薬剤の有無、投与開始週数、投与期間（日）、投与期間（48 時間以下/48 時間超）、1 日最大投与量、1 日平均投与量、総投与量が検討された。その結果、分娩時妊娠週数、母体搬送の有無、入院理由、投与期間（日）、投与期間（48 時間以下/48 時間超）、1 日最大投与量、1 日平均投与量、総投与量において、有効率に有意差が認められた。これらの背景因子について、申請者は以下のように説明した。

分娩時妊娠週数について、37 週以上 42 週未満の症例では 95.4% (166/174 例)、32 週以上 37 週未満の症例では 90.1% (418/464 例)、27 週以上 32 週未満の症例では 73.8% (152/206 例)、22 週以上 27 週未満の症例では 66.1% (80/121 例) が有効とされた。なお、有効性解析対象症例中 42 症例では、治療により子宮収縮が抑制され退院、調査施設から元の施設へ逆搬送された、もしくは、他の施設へ転院となった等の理由により、調査施設での分娩がなく分娩時妊娠週数が調査票に記載されなかった症例であり、有効性解析対象症例数 1,007 例中、分娩時妊娠週数が評価された症例数は 965 例となっている。

母体搬送の有無について、母体搬送無の症例では 89.0% (431/484 例)、母体搬送有の症例では 81.6% (427/523 例) が有効とされた。

入院理由について、陣痛発来の症例では 81.0% (94/116 例)、PROM の症例では 73.0% (65/89 例)、管理入院の症例では 87.6% (452/516 例)、その他（切迫早産 187 例等）の症例では 86.4% (247/286 例) で有効とされた。

投与期間について、1 日以上 8 日未満の症例では 63.4% (232/366 例)、8 日以上 15 日未満の症例では 96.2% (152/158 例)、15 日以上 22 日未満の症例では 95.6% (109/114 例)、22 日以上 29 日未満の症例では 100% (102/102 例)、29 日以上 36 日未満の症例では 98.6% (72/73 例)、36 日以上の症例では 98.5% (191/194 例) が有効とされた。

本剤の投与期間について、48 時間以下の症例では 42.5% (76/179 例)、48 時間超の症例では 94.4% (782/828 例) が有効とされた。

1日最大投与量について、12g未満/日の症例では25.4%（17/67例）、12g/日以上24g/日未満の症例では66.0%（64/97例）、24g/日以上36g/日未満の症例では89.2%（380/426例）、36g/日以上48g/日未満の症例では94.0%（189/201例）、48g/日以上60g/日未満の症例では96.3%（208/216例）が有効とされた。

1日平均投与量について、12g/日未満の症例では42.9%（51/119例）、12g/日以上24g/日未満の症例では84.8%（335/395例）、24g/日以上36g/日未満の症例では94.9%（319/336例）、36g/日以上48g/日未満の症例では97.3%（144/148例）、48g/日以上60g/日未満の症例では100%（9/9例）が有効とされた。

総投与量について、48g未満の症例では39.5%（64/162例）、48g以上100g未満の症例では79.7%（94/118例）、100g以上300g未満の症例では91.7%（176/192例）、300g以上500g未満の症例では95.5%（127/133例）、500g以上700g未満の症例では100%（89/89例）、700g以上900g未満の症例では97.7%（86/88例）、900g以上の症例では98.7%（222/225例）で有効とされた。

上記結果について、申請者は以下のように説明した。分娩時妊娠週数は、正期産（37週以上42週未満）に近づくほど有効率が高くなつた。また、本剤の1日最大投与量、1日平均投与量及び総投与量の各層別の有効率を検討した結果、投与量の増加に依存して有効率が高くなる傾向がみられた。さらに投与期間が48時間以下の症例と48時間超の症例の有効率を検討した結果、48時間超の症例において、有効率が有意に高く、本剤の有効性を期待し48時間を超えて投与を継続している使用実態が示唆され、48時間の時点で安全性及び有効性が確認された症例で継続して使用されたことで有効率が高くなつたと考えられる。

自覚症状及び他覚所見の投与前後における変化（以下、「自他覚症状の変化」という。）については、自覚症状としては「下腹部緊満感」、「下腹部痛」、「陣痛様疼痛」、「腰痛」の4項目について、本剤投与前と投与後で「強くある」、「ある」、「あるかなしか」、「なし」かが評価された。また、他覚症状としては「子宮出血」について、同じく本剤投与前と投与後で「ある」、「あるかなしか」、「なし」かが評価された。この評価結果を用いて、Wilcoxonの符号付き順位検定を行ったところ、下表のようにすべての評価項目において、投与後の症状の有意な改善がみられた。

表1 投与前後の自覚症状及び他覚所見の変化

評価項目	投与期間	判定症例数	有効性評価				Wilcoxonの符号付き順位検定	
			なし	あるかなしか	ある	強くある		
自覚症状	下腹部緊満感	投与前	1,006	26(2.6)	197(19.6)	569(56.6)	214(21.3)	p<0.0001
		投与後	1,006	244(24.3)	535(53.2)	187(18.6)	40(4.0)	
	下腹部痛	投与前	1,005	332(33.0)	254(25.3)	331(32.9)	88(8.8)	p<0.0001
		投与後	1,005	562(55.9)	317(31.5)	97(9.7)	29(2.9)	
	陣痛様疼痛	投与前	1,005	511(50.8)	231(23.0)	194(19.3)	69(6.9)	p<0.0001
		投与後	1,005	690(68.7)	216(21.5)	65(6.5)	34(3.4)	
	腰痛	投与前	1,005	673(67.0)	180(17.9)	121(12.0)	31(3.1)	p<0.0001
		投与後	1,005	769(76.5)	159(15.8)	56(5.6)	21(2.1)	
他覚所見	子宮出血	投与前	1,005	791(78.7)	55(5.5)	159(15.8)	/	p<0.0001
		投与後	1,005	817(81.3)	77(7.7)	111(11.0)	/	

例数 (%)

妊娠維持率の評価について、本剤の子宮収縮抑制効果により妊娠が維持される率及び日数が、本剤の投与開始日及び分娩日より算出し評価された。妊娠維持率は、本剤投与開始日を1日目として、5日目、7日目及び妊娠37週時点において妊娠が維持される割合と定義された。なお、5日目及び7日目当日の分娩は各日の妊娠維持率には含まれていない。投与開始日から5日目の妊娠維持率は74.5%（719/965例）であり、7日目の妊娠維持率は69.2%（668/965例）であった。また、妊娠37週目の妊娠維持率は、18.0%（174/965例）

であった。「投与開始日から分娩日までの日数」の平均値は 27.8 ± 26.0 日（平均値±標準偏差）、中央値（最小値－最大値）は21.0日（1－124）であった。承認時までの臨床試験では、7日以上妊娠を維持した妊娠維持率は56.8%（50/88例）、妊娠維持日数は 17.0 ± 21.4 日（平均±標準偏差）、妊娠37週目までの妊娠継続（正期産達成）の割合は59.1%（52/88例）であった。承認時までの臨床試験では、添付文書において「禁忌」とされている患者の他、腎障害、子宮内感染、常位胎盤早期剥離等の患者が除外されており、投与方法についても增量する際には血清マグネシウム濃度を4～7mEq/Lに維持するなど制限があったことから、妊娠維持率等を直接比較することは困難であるが、使用成績調査における7日目の妊娠維持率の方が高く、妊娠維持日数も長くなる結果となった。しかしながら、妊娠37週目の妊娠維持率は承認時までの臨床試験と比較して下回る結果となった。申請者は、その理由について以下のように説明した。承認時までの臨床試験と使用成績調査での投与開始週数について、承認時までの臨床試験では「28週0日～31週6日」が45.5%（40/88例）と最も多く、次いで「32週0日～35週6日」が39.8%（35/88例）であったのに対し、使用成績調査では「～27週6日」が35.8%（345/965例）と最も多く、次いで「28週0日～31週6日」が35.6%（344/965例）であった。したがって、使用成績調査では、より早い妊娠週数で本剤が投与されており、このことが妊娠37週目時点での妊娠維持率が異なる一因であるとも考えられる。

以上、本剤の有効性について大きな問題はなく、新たな対応の必要はないと考えると申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の有効性について現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査として収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）の安全性及び有効性について検討された。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例、有効性解析対象症例ともに7例が収集され、副作用の発現はみられなかった。また、腎機能障害を有する患者における有効率は85.7%（6/7例）であった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者については、安全性解析対象症例、有効性解析対象症例ともに11例が収集され、発現した副作用は4例5件（肝機能異常3件、高クレアチニン血症1件、呼吸困難1件）であった。肝機能異常3件中1件は、担当医師により重篤と判断されたが、本剤投与前より肝機能異常の発現がみられていたことより、併用薬として投与されていたリトドリン塩酸塩による可能性が高いとの担当医師の見解が得られている。また、その他の4件の副作用については、いずれも非重篤であり、転帰は回復3件、軽快1件であった。また、肝機能障害を有する患者における有効率は81.8%（9/11例）であった。

申請者は、腎機能障害を有する患者は使用上の注意にて「慎重投与」とされており、また肝機能障害を有する患者に認められた副作用は既に注意喚起されているため、いずれも現時点で新たな対応の必要はないと考えると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）における安全性及び有効性について、現時点で特段の対応が必要な問題はないと判断した。

2-4. その他の検討事項について

(1) 新生児（出生直後の状態）の評価

1) 新生児背景

安全性解析対象症例1,049例の母体からは、1,282例の児の情報が収集された。単胎の割

合は 58.1% (745/1,282 例) であり、双胎は 37.4% (480/1,282 例) で 240 組、品胎は 4.4% (57/1,282 例) で 19 組であった。在胎週数については、32 週以上 37 週未満の割合が 50.6% (649/1,282 例) と最も高く大半を占めており、早産児（在胎週数 37 週未満での出生）の割合は 84.6% (1,084/1,282 例) であった。出生体重については、1,500g 以上 2,500g 未満の割合が 47.2% (605/1,282 例) と最も高く、低出生体重児 (2,500 g 未満) の割合は 78.9% (1,011/1,282 例) であった。

2) Apgar score の検討

本調査においては、娩出 1 分後及び 5 分後における Apgar score について調査された。その結果を以下の表に示した。

表 2 使用成績調査全症例における Apgar score の分布

Apgar score	1 分値	5 分値
0~3	128/1282 (10.0)	41/1282 (3.2)
4~6	221/1282 (17.2)	80/1282 (6.2)
7~10	921/1282 (71.8)	1145/1282 (89.3)
不明又は記載無し	12/1282 (0.9)	16/1282 (1.2)

例数 (%)

表 3 使用成績調査における正期産症例、早産症例別 Apgar score の分布

Apgar score	正期産症例 (198 例)		早産症例 (1,084 例)	
	1 分値	5 分値	1 分値	5 分値
0~3	6/198 (3.0)	1/198 (0.5)	122/1,084 (11.3)	40/1,084 (3.7)
4~6	6/198 (3.0)	3/198 (1.5)	215/1,084 (19.8)	77/1,084 (7.1)
7~10	185/198 (93.4)	192/198 (97.0)	736/1,084 (67.9)	953/1,084 (87.9)
不明又は記載無し	1/198 (0.5)	2/198 (1.0)	11/1,084 (1.0)	14/1,084 (1.3)

例数 (%)

上記の結果について、申請者は以下のように説明した。Apgar score 7 点未満が新生児仮死の診断の目安とされており、本調査において正期産症例及び早産症例を合わせた 7 点未満の症例は、1 分値で 27.2% (349/1,282 例) 、5 分値で 9.4% (121/1,282 例) であった。一般に新生児仮死発症率は全分娩の約 10% とされており（日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報 42(2):164-165,2005）、本調査の結果と比較すると、本調査では 7 点未満の症例の割合は 1 分値では高いものの、5 分値では大きな差はなかった。1 分値の 7 点未満の症例の割合が高かった理由について、本剤は切迫早産患者に投与され、本調査では早産症例率が 84.6% と高く、児の未熟性により出生直後の状態が悪い症例が多かったと推察された。また、学会による 2009 年の周産期統計において、Apgar score 7 点未満の症例の割合は、1 分値で 7.2% (5,473/76,113 例) 、5 分値で 3.0% (2,242/76,113 例) であり（日本産科婦人科学会雑誌 63(6):1318-1326,2011）、本調査ではこれらの値と比較して高かったが、これは早産症例率が 2009 年周産期統計での約 20% に対し、本調査では 84.6% と大幅に高かったためであると考えられる。

3) 新生児死亡又は死産であった児

安全性解析対象症例 1,049 例の母体のうち、40 例の母体で、44 例の新生児死亡又は死産であった児が認められた。いずれの症例も、本剤投与と死亡との因果関係について、担当医師により因果関係なしとされた。28 週未満の新生児死亡又は死産は 26 例（うち 24 週未満は 13 例）であり、その内訳は、未熟性による新生児死亡又は死産が 10 例と多く、以下、子宮内胎児死亡 6 例、多臓器不全及び敗血症各 3 例等であった。28 週以降の新生児死亡又は死産は 18 例であり、その内訳は、先天奇形 6 例、子宮内胎児死亡 4 例、肺低形成 2 例等であった。

以上、本剤が投与された母体からの出生児における出生直後の状態（Apgar score、新生児死亡又は死産）について、新たな対応の必要はないと考えると申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) リトドリン塩酸塩併用の有無別の検討

使用成績調査で得られた安全性解析対象症例 1,049 例中、他の薬剤（リトドリン塩酸塩、ステロイド、インドメタシン、抗生物質、その他）が併用されていた症例割合は 89.9% (943/1,049 例) で、その中でも、最も多く併用されていたのはリトドリン塩酸塩であり、その症例割合は 83.0% (871/1,049 例) であった。申請者は、使用成績調査におけるリトドリン塩酸塩併用の有無別の安全性及び有効性について、以下のように説明した。なお、リトドリン塩酸塩併用無の症例には、リトドリン塩酸塩以外の薬剤が併用されている症例を含んでいる。

1) 安全性

リトドリン塩酸塩併用の有無別の副作用発現率は、リトドリン塩酸塩併用「有」の症例で 21.4% (186/871 例) で、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例で 20.8% (37/178 例) であった。リトドリン塩酸塩併用「有」の症例で発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、全身障害及び投与局所様態 15.2% (132 例)、次いで呼吸器、胸郭及び縦隔障害 3.1% (27 例) であり、主な副作用は倦怠感 82 件、熱感 41 件、呼吸困難 24 件であった。一方、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例で発現率が高かった器官別大分類別の副作用は、全身障害及び投与局所様態 18.0% (32 例)、次いで胃腸障害 2.2% (4 例) であり、主な副作用の種類は倦怠感 19 件、熱感 14 件、注射部位疼痛 10 件であった。また、皮膚及び皮下組織障害 0.9% (8 例)、心臓障害 0.8% (7 例)、代謝及び栄養障害 0.5% (4 例)、眼障害 0.1% (1 例)、筋骨格系及び結合組織障害 0.1% (1 例)、腎及び尿路障害 0.1% (1 例) の副作用は、リトドリン塩酸塩併用「有」の症例のみで発現しており、一方で、精神障害 0.6% (1 例) の副作用は、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例のみで発現している。

以上より、リトドリン塩酸塩併用「有」の症例では併用「無」の症例に比べ、より幅広い器官に副作用が発現している傾向があるが、リトドリン塩酸塩併用「有」の症例において発現した副作用については、既に本剤の使用上の注意にて注意喚起されている事象、発現率においてリトドリン塩酸塩併用「無」の症例と大きく異なる事象、本剤よりもリトドリン塩酸塩の影響が考えられる事象のいずれかであり、現時点において新たな注意喚起は必要ないと考える。

2) 有効性

リトドリン塩酸塩併用有無別の有効率、自他覚症状の変化及び妊娠維持率について評価された。リトドリン塩酸塩併用「有」の症例の有効率は 84.3% (709/841 例) であり、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例では 89.8% (149/166 例) であった。自他覚症状の変化について、Wilcoxon の符号付き順位検定を行ったところ、すべての評価項目において、投与後の症状の改善がみられ、リトドリン塩酸塩併用の有無で違いは認められなかった。妊娠維持率について、リトドリン塩酸塩併用「有」の症例では、投与開始日から 5 日目の妊娠維持率は 73.5% (597/812 例)、7 日目の妊娠維持率は 68.0% (552 例)、妊娠 37 週目での妊娠維持率は 16.7% (136 例) であった。リトドリン塩酸塩併用「無」の症例では、投与開始日から 5 日目の妊娠維持率は 79.7% (122/153 例)、7 日目の妊娠維持率は 75.8% (116 例)、妊娠 37 週目での妊娠維持率は 24.8% (38 例) であった。「投与開始日から分娩日までの日数」の平均値±SD 及び中央値（最小値－最大値）は、リトドリン塩酸塩併用「有」の症例では 26.8±25.4 日及び 19.5 日 (1–120)、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例では 33.0±28.5 日及び 27.0 日 (1–124) であった。

以上の結果より、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例において有効性が高く、また、妊娠維持率及び分娩日までの日数については、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例において、併用「有」の症例と比較して妊娠を延長させる傾向がみられた。

リトドリン塩酸塩併用「無」の症例では、併用「有」の症例に比べ、妊娠を延長させる

傾向がみられた原因について、申請者は以下のように説明した。本剤の有効性に影響を及ぼす因子として母体搬送の有無、入院理由があり（「2-2 有効性」の項参照）、母体搬送の有無別の有効率は、母体搬送「無」の症例で高かった。リトドリン塩酸塩併用「有」の症例においては、母体搬送「無」の割合が47.2%（397/841例）に対し、併用「無」の症例では母体搬送「無」の割合は52.4%（87/166例）で有意差がみられていることから、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例において母体搬送「無」の症例の割合が高かったことが、有効率及び妊娠維持率に影響を及ぼした可能性が考えられる。また、入院理由別の有効率は、管理入院の症例において高かった。リトドリン塩酸塩併用「有」の症例においては、管理入院患者の割合は49.0%（412/841例）に対し、併用「無」の症例では管理入院患者の割合は62.7%（104/166例）で有意差が認められることから、リトドリン塩酸塩併用「無」の症例において入院理由が管理入院であった症例の割合が高かったことが、有効率及び妊娠維持率に影響していると考えられる。リトドリン塩酸塩併用「有」の症例では、本剤が第二選択薬であることから、リトドリン塩酸塩単独投与で有効性が認められなかつた症例や、リトドリン塩酸塩の投与により副作用が発現した症例に本剤が投与されていると考えられ、併用された症例にはこれらの因子が関与した結果、投与期間や分娩時妊娠週数が短くなり、結果として有効率及び妊娠維持率に影響を及ぼした可能性が考えられる。現時点ではリトドリン併用の有無により有効率が明らかに異なるとは考えられず、本剤は「効能又は効果に関連する使用上の注意」において「副作用等によりリトドリン塩酸塩の投与が制限される場合、又はリトドリン塩酸塩で収縮が抑制されない場合に投与すること。」と記載されており、今後も、これらを踏まえた適切な情報伝達を行う。

機構は、申請者の説明を了承し、リトドリン塩酸塩を併用した際の本剤の有効性及び安全性について、特段の対応が必要な問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

本剤を投与された母体からの出生児216例に対して、特定使用成績調査（児の追跡調査）が実施され、平成22年6月時点で、最初の調査時点である1歳6カ月を迎えた児は156例、また、次の調査時点である3歳を迎えた児は47症例であり、本剤が影響を及ぼしたと考えられる重大な問題のある症例は報告されていない。なお、本調査は平成23年7月現在も継続中である。

機構は、特定使用成績調査で児に認められた安全性の情報について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本剤は母体に投与する薬剤であるが、本剤が児に対して影響を及ぼすか否かを検討するために、使用成績調査のフォローアップ調査として児の特定使用成績調査を実施しており、母体に本剤を投与された出生児の予後調査を行っている。使用成績調査から特定使用成績調査に移行した児において認められた副作用は32例49件であり、主な副作用は、高マグネシウム血症11件、低カルシウム血症11件、呼吸抑制10件、筋緊張低下6件、哺乳力低下4件であり、重篤性はすべて非重篤であった。また、未知の副作用は脳室拡大2件、新生児仮死、遅延性無呼吸発作、不整脈、未熟児網膜症各1件の計6件であった。現時点では児の予後について、特に問題があると考えられる症例は見られてはいないことから、引き続き、特定使用成績調査にて情報収集を行うこととし、現時点での特段の措置の実施は必要ないと考える。

機構は、以上の申請者の回答を了承し、特定使用成績調査における安全性について、現時点で特段の対応が必要な問題はなく、調査終了後に改めて対応の要否を検討することで差し支えないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中及び再審査申請までに、機構に報告された副作用は48例71件（使用成績

調査 5 例 7 件、自発報告 43 例 64 件) で、うち脳室周囲白質軟化症(転帰は未回復)の 1 例 1 件はその後の詳細調査の結果、因果関係が否定され、報告対象外となつた症例であった。報告対象外を除いた副作用の転帰の内訳は、回復 37 件、軽快 20 件、未回復 6 件、死亡 3 件、不明 4 件であった。

未知・重篤な副作用は、母体 15 例 15 件、児(胎児含む) 8 例 11 件であった。これらの未知・重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

母体で認められた未知・重篤な副作用の内訳は、敗血症 3 件、浮動性めまい 2 件、心房細動、心停止、腸閉塞、耳下腺腫大、胎動低下、妊娠時の急性脂肪肝、腎機能障害、痙攣、子宮出血及び胸水各 1 件であった。その内、転帰が死亡と報告された心停止の 1 例は、インターネットのホームページ「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業 評価結果の概要」(日本内科学会)より入手した症例であったため、詳細な調査ができず、具体的な医薬品名が特定できない症例であったが、子宮収縮抑制薬としてリトドリン塩酸塩及び硫酸マグネシウム(ともに製品名不明)が投与されており、また、子宮収縮抑制薬による病状悪化も推測される旨の記述もあることから、本剤との因果関係が完全に否定されていないため報告を行つた症例である。硫酸マグネシウム製剤の投与期間や投与量等の詳細が不明であることから、因果関係等を判断することはできないが、直接の関連性がなかったとしても、本剤を投与した症例にてこのような事象がおこる可能性があることに関しては留意する必要があると考える。本事象については、添付文書において「心機能抑制」及び「心停止」の記載を行い、既に注意喚起を行つてることから、新たな対応は必要ないと考える。心房細動の 1 例は、リトドリン塩酸塩投与開始 42 日目に HbA1c が 5.9% であったため本剤に切り替え、約 10 時間後に発現した症例である。 β_1 刺激作用を有し、副作用として頻拍性不整脈の報告があるリトドリン塩酸塩が長期投与されていることから、リトドリン塩酸塩が発現の要因と考えられるが、本剤切り替え時に発現していることから本剤が影響している可能性は否定できない。腸閉塞の 1 例は、心悸亢進のためリトドリン塩酸塩を減量し、本剤投与開始日に嘔吐を認め、腸閉塞と診断された症例である。リトドリン塩酸塩においても腸閉塞の報告があるが、本剤投与中止後に症状が消失しているため、本剤との因果関係が示唆される。耳下腺腫大の 1 例は、リトドリン塩酸塩投与中、本剤及びベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの併用を開始し、併用開始 4 日目に下腿浮腫、顔面浮腫が認められたため、本剤を減量するも耳下腺腫脹を來した症例である。本剤投与開始前から炎症反応が高値であったことから、本剤との関連性は低いと考えられる。胎動低下の 1 例は、リトドリン塩酸塩投与継続中の本剤併用開始翌日に、胎動自覚減少及び強い全身倦怠感が認められたため、本剤を投与中止し、3 日後に本剤を再開したが、再び全身倦怠感や胎動自覚減少が認められたため、本剤の投与を再度中止した症例である。マグネシウムイオンは胎盤を通過するため、胎児に何らかの影響を及ぼす可能性があり、当該症例の全身倦怠感とともに胎児の活動性の低下がみられたため、胎動自覚減少と本剤との因果関係は否定できない。妊娠時の急性脂肪肝の 1 例は、リトドリン塩酸塩投与開始後、GPT が上昇したため、本剤に変更し改善したものの、12 日後に肝酵素が上昇した症例である。本症例は初産婦、男児妊娠、妊娠高血圧症候群を合併する急性妊娠性脂肪肝のハイリスク患者と考えられ、また本剤使用前から肝酵素上昇が認められていたことから、本剤との因果関係は薄いと考えられるが否定はできない。腎機能障害の 1 例は、白血球数減少のため、リトドリン塩酸塩から本剤に切り替え、2 日後に腎機能低下が認められた症例である。妊娠高血圧腎症の潜在やリトドリン塩酸塩による好中球減少症による一連の病態として発現した可能性も否定できない。痙攣の 1 例は、リトドリン塩酸塩投与中、本剤の併用開始 15 日後に全身性の痙攣発作が出現した症例である。血中マグネシウム濃度が上昇傾向にあり、精神的・身体的ストレスに対して痙攣、倦怠感、脱力発作などの症状がみられており、本剤と痙攣発作との因果関係は不明である。子宮出血の 1 例は、子癇発作予防目的に本剤を投与し、併行して帝王切開を施行、その後子宮出血が疑われた症例である。帝王切開直前まで本剤が投与されていたことにより、本剤の投与が関連した可能性は否定できない。胸水の 1 例は、リトドリン塩酸塩投与により CPK が上昇したため本剤に切り替え、翌日に呼吸苦の訴えあり、2 日目に X 線にて胸水貯留が認められた症例である。当初、肺炎が疑わ

れたが、炎症のフォーカスは胆嚢であることが判明し、時間的には否定的と担当医師は述べているが、本剤投与後に症状が発現しており、投与中止後に症状が軽快していることから、因果関係が疑われる。浮動性めまいの2例はいずれも頸管無力症のためマクドナルド子宮頸管縫縮術を施行し、子宮収縮抑制のためリトドリン塩酸塩を投与し、その後静注用マグネゾールを併用して、めまいを訴えた症例である。さらに、静注用マグネゾールから本剤に変更したが、症状が継続した。リトドリン塩酸塩との関連が疑われるが、いずれの症例も高マグネシウム血症で認められる症状に類似した症状が出現しており、本剤を中止しマグネシウム濃度が低下した後も同症状を訴えていることから、めまい発現と硫酸マグネシウム長期投与との因果関係が疑われる。敗血症3件については、学会周産期委員会登録施設による「硫酸マグネシウム・ブドウ糖製剤の有効性及び安全性に関する調査」において収集された事象で、3件とも同一施設より報告されており、そのうち2件は当初、担当医師より重篤性は非重篤と判断されたが、申請者は重篤と判断した。残りの1件は担当医師より重篤と判断されている。担当医師の見解として、「マグセント注は長期投与となることが多く、感染対策を行っても留置針からの感染により敗血症を起こす可能性がある」旨述べられており、血液培養の結果、緑膿菌が2件、*Pseudomonas putida*が1件検出と報告されている。当該事象については、過去に収集がなく同一施設での症例であること、また本剤による直接の副作用ではなく、長期使用による留置針からの感染が原因であると考えられることから添付文書の副作用としての記載は現時点では不要と判断した。また、注意喚起の必要性については、他施設より報告がないこと、及び48時間投与が原則であること、留置針での感染防止対策は他施設で適正に実施されているものと考えられること等により現時点では注意喚起は不要であると判断した。

児で認められた未知・重篤な副作用の内訳は、高カリウム血症（新生児）4件、胎動低下（胎児）2件、心不全（胎児）、胎児不整脈（胎児）、動脈管開存症（新生児）、頭蓋内出血（新生児）及び肺出血（新生児）各1件であった。その内、転帰が死亡と報告された頭蓋内出血及び肺出血が認められた1例について、担当医師の見解では、死因は頭蓋内出血及び肺出血による大量出血後の出血性ショックによるものであり、本剤の母体への投与期間は2日、総投与量は40gであることから、本剤との因果関係は可能性小としている。申請者は、児に対して特に問題があると考えられる症例は認められていないことからも、引き続き、特定使用成績調査にて情報収集を行うこととし、現時点での特段の措置の実施は必要ないと考える旨説明した。

再審査期間中及び再審査申請までに収集された未知の副作用は、母体では60例64件（うち重篤15例15件）、児（胎児を含む）では26例29件（うち重篤8例11件）であった。未知・重篤な副作用については前述の通りである。母体で多く認められた未知・非重篤の副作用は、浮動性めまい6件、振戦6件であった。児で多く認められた未知・非重篤の副作用は、動脈管開存症4件であった。

申請者は、未知・重篤及び非重篤症例の報告数を踏まえ、母体で認められた浮動性めまい、振戦については、添付文書「その他の副作用」の項に、児で認められ、因果関係の否定できない高カリウム血症及び胎動低下については「妊婦・産婦・授乳婦等への投与」の項に、児で認められた動脈管開存症については「その他の注意」の項において注意喚起することを検討していると説明した。

機構は、以上の申請者の説明については、必要な改訂を行うとの前提で了承した。なお、再審査期間中、感染症に関する情報はみられなかった。

5. 相互作用

再審査期間中に、相互作用と考えられる重篤な副作用として、リトドリン塩酸塩併用症例での重篤な呼吸抑制（呼吸困難）の報告が3件あった。申請者は、リトドリン塩酸塩との相互作用については承認時より本剤の添付文書の相互作用欄にて注意喚起を行っており、また、リトドリン塩酸塩以外の薬剤との相互作用を強く疑う症例は認められず、現時点で新たな対応は必要ないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 日本産科婦人科学会による調査

学会にて「硫酸マグネシウム・ブドウ糖製剤の有効性及び安全性に関する調査」が平成18年11月より平成22年3月まで実施され、調査予定症例数を2,000例として、

登録施設 162 施設中、99 施設から 1,407 例が収集された。本調査は、本剤の使用成績調査と同じ調査票を用いて実施され、収集された 1,407 例のうち、安全性解析対象症例 1,386 例、有効性解析対象症例 1,336 例について、安全性及び有効性の検討が行われた。本調査における本剤の安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。安全性について、副作用発現率は 27.6% (383/1,386 例) であり、使用成績調査の 21.3% (223/1,049 例) と大きく異なることはなく、副作用の発現傾向についても大きな差はなかった。有効性について、子宮収縮抑制に対する有効率は 81.6% (1,090/1,336 例) であり、使用成績調査の 85.2% (858/1,007 例) と大きな差はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に機構に報告した安全性に関する研究報告は 8 報*（国内・国外、各 4 報）であり、直接仔に投与した動物実験に関する報告 1 報 (*Neonatology* 96:23-32,2009) 以外は、硫酸マグネシウムを母体に投与した際に児に与える影響についての報告であった。そのうち 3 報において、硫酸マグネシウムの母体投与と児での動脈管開存症の発症に関する検討がなされている。動脈管開存症は一般的に、在胎週数 32 週未満の児又は出生体重 1,500g 未満の低出生体重児に多く認められるため、母体への硫酸マグネシウム投与以外の要因によるものとも考えられ、本剤投与と動脈管開存症発症との因果関係の特定はできていない。しかしながら、動物実験において母胎への本剤投与により動脈管収縮が遅延する傾向が見られたとの報告（日本周産期・新生児医学会雑誌 43(2):332,2007）、ヒトにおいて母体への硫酸マグネシウム非投与群に比べ、硫酸マグネシウム投与群では出生児の動脈管開存症発症率が高かったとの報告 (*Journal of Perinatology* 27:154-157,2007)、及びヒトにおいて母体への硫酸マグネシウム非投与群に比べ、硫酸マグネシウム投与群では超低出生体重児における動脈管開存症に対するインドメタシン使用率が高かったとの報告（日本周産期・新生児医学会雑誌 43(2):609,2007）があり、本剤投与により動脈管開存症の発生傾向が上昇する可能性が否定できないことから、今後、母体への本剤投与による動脈管開存症の発生率上昇について報告がある旨注意喚起を行うべく、「その他の注意」の項に追記する予定である。また、新生児の高カリウム血症に関する報告が 1 報あり、国内の自発報告でも 4 例の重篤症例を収集しており、副作用症例報告を行っている。因果関係についての担当医師の見解は、「否定できない」との判断であり、本事象は現在の使用上の注意からは予測できない副作用であるため、使用上の注意を改訂し、「新生児高カリウム血症」について注意喚起を行う。

機構は、以上の申請者の説明を必要な添付文書の改訂を行うことを前提に了承した。

8. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は、硫酸マグネシウムとブドウ糖の配合剤で、国内のみで承認・販売されている品目であり、海外では同一の製剤は承認されていない。なお、本剤とは配合成分や

* *Acta Obstetricia et Gynecologica* 85(9):1099-1103,2006、*J Pediatr Endocrinol Metab* 19(10):1225-1230,2006、*Journal of Perinatology* 27:154-157,2007、日本周産期・新生児医学会雑誌 43(2):332,2007、第12回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター学会 p.58,2007、日本周産期・新生児医学会雑誌 43(2):609,2007、日本小児科学会雑誌 113(2):334,2009、*Neonatology* 96:23-32,2009

適応が一部異なる硫酸マグネシウム注射剤が、ドイツ、イギリス、フランス、アメリカで承認されている（2010年4月現在）。

再審査期間中に、本剤は国内において緊急安全性情報、回収、出荷停止等の措置はとられていないが、国外の硫酸マグネシウム注射剤の措置に関する事項として、再審査期間中に機構へ1件の措置報告が行われた。当該報告について、申請者は以下のように説明した。

当該報告は、2009年5月、ドイツ医薬品医療機器庁（以下、「BfArM」という。）より本剤と同一有効成分を含む医薬品硫酸マグネシウム製剤が持つ「流産傾向」、「早産傾向」及び「胎児発育不全」の三つの適応範囲の取り消しを製造販売業者に打診したという内容の情報である。その後、当該製造販売業者より適応の取り消しについてBfArMに意見が出され、2010年7月、BfArMは「流産傾向」及び「胎児発育不全」については反論がなかったことから適応を取り下げる意向であり、当該手続きを進めること、「早産傾向」については適応取り消しの決定を見送ることを通知した。本邦における本剤の効能・効果は、「切迫早産」ではなく「切迫早産における子宮収縮の抑制」ではあるものの、当該報告の「早産傾向」の適応取り消しの検討については関連性があると考える。しかしながら、今回のドイツでの措置の根拠となったデータや論文は、本剤承認申請及び審査段階で精査された文献と同一或いはレビュー、引用されたものであり、承認審査時から新たな臨床データや有害事象の発現等が報告されたものでないこと、再審査期間中、硫酸マグネシウム含有製剤の子宮収縮抑制効果について新たに得られた否定的な臨床試験報告等はないことから、現時点では特別な対応の必要はないと考えている。

機構は、以下のように考える。ドイツにおいては、流産傾向、早産傾向及び胎児発育不全等の適応範囲を取り消す必要性について議論がなされ、本剤に関連すると考えられる「早産傾向」については適応取り消しの決定が見送られている。BfArMより適応取り消しの根拠情報として示された文献については、本剤承認時に評価されたものであり、新たな情報はないこと、本剤の製造販売後調査で示された成績からは、安全性及び有効性上大きな問題は認められていないことから、引き続き本剤の安全性及び有効性に注視する必要はあると考えるもの、現時点で特段の対応は必要ないと判断し、申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上