

# 資料 4 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議  
公知申請への該当性に係る報告書（案）  
硫酸マグネシウム  
重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：硫酸マグネシウム	
	販売名：静注用マグネゾール 20 mL	
	会社名：東亜薬品工業株式会社	
要望者名	日本妊娠高血圧学会	
要望内容	効能・効果	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療
	用法・用量	変更なし（1回1管を徐々に静脈内注射する。または持続点滴静注する。）
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	日本妊娠高血圧学会からは当初上記のとおり「静注用マグネゾール 20 mL」が要望されていたが、日本妊娠高血圧学会から、同一の有効成分を有する「マグセント注 100 mL」及び「マグセント注シリンジ 40 mL」について、要望内容に関する効能・効果を追加すること、及び用法・用量を「初回量として、40ml（硫酸マグネシウム水和物として 4 g）を 20 分以上かけて静脈内投与した後、毎時 10 mL（1 g）より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時 5 mL（0.5 g）ずつ増量し、最大投与は毎時 20 mL（2 g）までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて、持続注入ポンプを用いて投与すること。なお、年齢、症状により適宜増減する。」とすることが適切との意見が追加で提出されている。また、子癇の治療については、すでに「静注用マグネゾール 20 mL」が承認されている。	

## 2. 要望内容における医療上の必要性について

### (1) 適応疾病の重篤性についての該当性

重症妊娠高血圧症候群患者が子癇に至った場合、児の脳血管障害のみならず、母体全身においても肝臓や腎臓、肺、子宮胎盤循環や血液凝固系などに重篤な障害を伴うことから、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。

(2) 医療上の有用性についての該当性

硫酸マグネシウム（以下、「本薬」）、米国、独国、仏国、加国、豪州において、子癇の予防の効能・効果で承認されており、また、米国及び欧州のガイドラインにおいても子癇の予防に本薬を用いる旨記載されていることから、検討会議は、本薬の医療上の有用性は、「ウ 欧米等において標準的療法に位置付けられている」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

国内では、2005年4月に、日本産科婦人科学会により「妊娠中毒症」の呼称が「妊娠高血圧症候群」に変更されている。以下の記載における「妊娠中毒症 (toxemia of pregnancy)」は「妊娠高血圧症候群」と、「子癇前症 (preeclampsia)」は「妊娠高血圧症候群」のうちの「妊娠高血圧腎症」と概ね同様の病態である。

1) 米国 (①MAGNESIUM SULFATE INJECTION, USP 50% <sup>1)</sup>、②MAGNESIUM SULFATE IN DEXTROSE, - magnesium sulfate injection, solution <sup>2)</sup>)

<p>効能・効果</p>	<p>①MAGNESIUM SULFATE INJECTION, USP 50%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ マグネシウム欠乏 低カルシウム血症で見られるものに類似したテタニーの兆候を伴う急性低マグネシウムの補充に適している。 中心静脈栄養法 (TPN) 中に発生することのある低マグネシウム血症を改善あるいは防止のために硫酸マグネシウムを TPN に加えてもよい。</li> <li>・ <u>重度の妊娠中毒症 (severe toxemia of pregnancy) における子癇の予防</u> 母体や小児で有害な中枢神経系の抑制作用を起こすことなく子癇を効果的に予防あるいは抑制する。 しかし、本治療には他の有効な薬剤も使用可能である。</li> </ul> <p>②MAGNESIUM SULFATE IN DEXTROSE, magnesium sulfate injection, solutionm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>重度の妊娠中毒症 (severe toxemia of pregnancy) における子癇の予防</u> 母体や小児で有害な中枢神経系の抑制作用を起こすことなく子癇を効果的に予防あるいは抑制する。 しかし、本治療には他の有効な薬剤も使用可能である。</li> </ul>
<p>用法・用量</p>	<p>①MAGNESIUM SULFATE INJECTION, USP 50%</p>

硫酸マグネシウムの用量は個々の患者の必要性と反応に応じて慎重に調整すること。望ましい効果が得られたときは直ちに投与を中止すること。静脈注射、筋肉内注射ともに使用できる。不希釈の 50% 溶液の筋肉内注射では 60 分以内に有効血中濃度に達する。静脈注射では注射後直ちに有効濃度に到達する。静脈注射の速度は発作と重度の子癇の場合を除き通常 1 分間に 150 mg (10% 溶液で 1.5 mL、または相当量) を越えてはならない。静脈内点滴用の溶液は投与前に 20% 以下の濃度に希釈する。一般に用いられる希釈剤は注射用 5% デキストロース USP と 0.9% 注射用食塩 USP である。成人では不希釈の 50% 溶液の深部筋肉内注射が行えるが、小児の場合は投与の前に 20% 以下の濃度に希釈すること。

- マグネシウム欠乏での使用

軽度のマグネシウム欠乏の治療では通常成人でマグネシウム 8.12 mEq に相当の 1 g (50% 溶液 2 mL) を 1 日 4 回 6 時間ごとに筋肉内に注射する (24 時間でマグネシウム総量 32.5 mEq に相当)。重度の低マグネシウム血症の場合には必要であれば体重 kg 当たり 250 mg (約 2 mEq) (50% 溶液 0.5 mL) まで 4 時間以内に筋肉内注射することができる。別の方法として 5 g (約 40 mEq) を 5% 注射用デキストロース USP か 0.9% 注射用食塩 USP それぞれ 1L に加えて 3 時間かけてゆっくり静脈内点滴投与してもよい。欠乏状態の治療の場合、腎の排泄能を超えないよう注意が必要である。

- 過栄養の場合

過栄養の場合のマグネシウムの維持用量は正確には不明である。成人で用いられている維持量は 1 日 8~24 mEq (1~3 g) の範囲で、小児ではその範囲は 1 日 2~10 mEq (0.25~1.25 g) である。

- 子癇

重度の子癇前症 (severe preeclampsia) あるいは子癇において硫酸マグネシウムの総開始用量は 10~14 g である。静脈内投与で注射用 5% デキストロース USP あるいは 0.9% 注射用食塩 USP それぞれ 250 mL 中に 4~5 g の用量を混合して点滴注射してもよい。同時に最大 10 g までの用量 (それぞれ左右臀部に不希釈の 50% 溶液 5 g あるいは 10 mL) を筋肉内注射する。別の方法として、開始時静注用量 4 g は、50% 溶液を 10% または 20% 濃度に希釈して用いてもよい。希釈溶液 (10% 溶液 40 mL あるいは 20% 溶液 20 mL) を 3~4 分かけて静脈内投与する。その後、4~5 g (50% 溶液 8~10 mL) を必要に応じ、また膝蓋 (腱) 反射があることと呼吸機能が十分に働いていることを前提に、臀部に交互に 4 時間ごとに

	<p><u>筋肉内注射する。これとは別に初回静注用量の後に 1～2 g/時間の持続静脈内点滴を行う場合もある。治療は子癇が止まるまで継続する。血清マグネシウム値として 6 mg/100 mL が子癇の抑制の至適濃度と考えられている。1日 (24時間) あたりの総投与量は 30～40 g を超えないこと。重度の腎機能障害がある場合、硫酸マグネシウムの最大量は 48 時間あたり 20 g で、血清マグネシウム値を頻繁に検査する必要がある。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• その他の使用           <p>バリウム中毒における筋刺激作用に拮抗するためには硫酸マグネシウムの通常用量は静脈注射で 1～2 g である。</p> <p>てんかん、糸球体腎炎あるいは甲状腺機能低下症に伴う痙攣を抑制するには通常成人での用量は静注または筋注で 1 g である。</p> <p>発作性心房頻脈ではマグネシウムはより簡易な措置で効果が得られないときでかつ心筋に障害がないときにのみ使用すべきである。通常用量は 3～4 g (10%溶液で 30～40 mL) で極めて慎重に 30 秒かけて静脈注射する。</p> <p>脳浮腫の軽減のためには 2.5 g (10%溶液で 25 mL) を静脈内投与する。</p> </li> </ul> <p>②MAGNESIUM SULFATE IN DEXTROSE, magnesium sulfate injection, solution</p> <p>硫酸マグネシウム・注射用5%デキストローズUSPを、静脈内投与以外に使用しないこと。<u>子癇前症 (preeclampsia) または子癇の管理に対しては、50%硫酸マグネシウム注射液USPの筋肉内投与との併用で、マグネシウム希釈液 (1%～8%) 静脈内注入が行われることが多い。</u>したがって、下記の疾患においては、単剤治療と併用治療の双方を適宜検討すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 子癇           <p><u>重度の子癇前症 (severe preeclampsia) あるいは子癇における、硫酸マグネシウム総初回投与量は10～14 gである。初回投与量として、硫酸マグネシウム・注射用5%デキストローズUSP 4 gを静脈内投与してもよい。静脈点滴速度は、痙攣を呈する重度の子癇を除き、通常、150 mg/分あるいは2%溶液(またはその相当量)7.5 mL/分を超えないこと。同時に、50%硫酸マグネシウム注射液USP原液を用いて、硫酸マグネシウム4～5 g (32.5～40.6 mEq) を左右臀部に筋肉内投与してもよい。初回静脈投与後、1～2 g/時間で維持点滴する場合もある。</u></p> </li> </ul>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p><u>その後は、持続的な膝蓋腱反射の存在、十分な呼吸機能、及びマグネシウム中毒がないことを確認して、その状況に応じて、4時間おきに硫酸マグネシウム4～5 gを臀部に交互に筋肉内投与する。治療は子癇が止まるまで継続する。</u></p> <p><u>血清マグネシウム濃度として6 mg/100 mLが子癇の抑制の至適値と考えられている。1日（24時間）総量が、30～40 gを超えないこと。重度の腎機能不全が認められる場合、血清マグネシウム濃度を頻繁に測定すること。なお、硫酸マグネシウムの推奨最高投与量は、48時間あたり20 gである。</u></p> <p>非経口製剤は、投与前に可能な限り粒子状物質や変色について溶液や容器を肉眼検査すること。</p> <p>溶液が透明でない場合は、投与しないこと。使用残は廃棄すること。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>①1986年9月8日</p> <p>②1995年7月11日</p>
備考	
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>要望内容に関しては承認されていない。</p>
備考	
3) 独国（①Mg 5-Sulfat Amp. 50% <sup>3)</sup> 、②Cormagnesin 200/400 <sup>4)</sup> ）	
効能・効果	<p>①Mg 5-Sulfat Amp. 50%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>子癇・子癇前症（präeklampsie）</u></li> <li>・ 早産傾向</li> <li>・ 心臓活動障害におけるマグネシウム欠乏症</li> </ul> <p>注意：心臓活動障害の治療では、他の治療法へのマグネシウム併用が有意義な補足的治療法かどうかを投与開始前に検討しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 高度のマグネシウム欠乏症（血清中マグネシウムの正常値 0.73～1.03 mmol/L）</li> </ul> <p>②Cormagnesin 200/400</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ マグネシウム不足</li> </ul>

	<p>筋肉の活動障害となり、経口療法が不可能な場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 子癇前症 (präeklampsie) 及び子癇の治療</li> </ul>
<p>用法・用量</p>	<p>①Mg 5-Sulfat Amp. 50%</p> <p>Mg 5-Sulfat Amp. 50%は希釈せずに使用してはならない。 下記の用量ガイドラインが適用される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>子癇前症・子癇</u> <u>抗痙攣目的で用いる場合には、硫酸マグネシウム 4～6 g を希釈した後、15～20 分間で静脈内投与する。維持量 1～2 g/時間で分娩 24～48 時間後まで行う。</u></li> <li>・ 早産傾向及び陣痛抑制、他の医学的措置が妥当ではない場合 硫酸マグネシウム 1～2g/時間の静脈内注入。2 アンプルの Mg 5-Sulfat Amp. 50%と 5%ブドウ糖溶液 480 mL の混合によって注入溶液を調製する。β 作動薬による子宮収縮抑制との併用療法と同じ用量ガイドラインが適用される。しかし、このような場合、子宮収縮抑制薬が血糖上昇作用を有するため、ブドウ糖溶液の代わりに 0.90%塩化ナトリウム溶液を使用する。</li> <li>・ 高度のマグネシウム欠乏症</li> <li>・ 心臓活動障害におけるマグネシウム欠乏 1 日 5 g の硫酸マグネシウムの静脈内注入（例えば 1 アンプルの Mg 5-Sulfat Amp. 50%と 5%ブドウ糖溶液 990 mL の混合による注入溶液の調製）。投与期間は血清中マグネシウム濃度に基づく（血清中濃度正常値 0.73～1.03 mmol/L）。 Mg 5-Sulfat Amp. 50%は希釈後に静脈内注入に使用する。低速静脈内注射には 20%溶液、静脈内注入には 0.50%又は 2%溶液を調製する。希釈溶媒としては、5%ブドウ糖溶液又は 0.90%塩化ナトリウム溶液が適している。1 日に複数の投与を行う場合、左右交互に投与する。 投与期間は血清中マグネシウム濃度に基づく（血清中濃度正常値 0.73～1.03 mmol/L）。 使用期間は無制限であるか又は疾患の種類による。</li> </ul> <p>②Cormagnesin 200/400</p> <p>マグネシウム不足の重症度またはマグネシウム需要の大きさを基準とする。1 Cormagnesin 200 又は Cormagnesin 400 のアンプル 1 本を緩徐に静注する。 静注は患者を臥位にして、ごく緩徐に行う（最初の 3 mL は 3 分の時間をかけて）。アンプル 1 本の注射は、1～2 日おきに繰り返し実施する。</p>

承認年月（または独 国における開発の有 無）	①1987年1月30日／承認延長日 2009年8月26日 ②2005年12月21日
備考	
4) 仏国 (SULFATE DE MAGNESIUM RENAUDIN 10 %, solution injectable (IV) <sup>5)</sup> )	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ トルサード・ド・ポアンの治療</li> <li>・ 低マグネシウム血症を伴う急性低カリウム血症の治療</li> <li>・ 電解質平衡回復におけるマグネシウム補充</li> <li>・ 非経口栄養補給におけるマグネシウム補充</li> <li>・ <u>子癇の予防及び治療</u></li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ トルサード・ド・ポアンの治療 硫酸マグネシウム7水和物2g（すなわち8mmolのマグネシウム元素）のボーラス静脈内低速注射とその後の3～20mg/分の硫酸マグネシウム7水和物（すなわち0.012～0.08mmol/分のマグネシウム）を連続注入する。</li> <li>・ 低マグネシウム血症を伴う急性低カリウム血症の治療 24時間あたり6～8gの硫酸マグネシウム7水和物（すなわち24～32mmolのマグネシウム）を静脈内注入する。 補足カリウムは、マグネシウムとは異なる容器で投与する。 マグネシウムが正常化すれば投与を中止する。</li> <li>・ 電解質平衡回復及び非経口栄養補給におけるマグネシウム補充 24時間あたり1.5～2gの硫酸マグネシウム7水和物（すなわち6～8mmolのマグネシウム）を静脈内注入する。</li> <li>・ <u>子癇の予防及び治療</u> <u>静脈内投与</u> <u>子癇予防では、4gの硫酸マグネシウム7水和物（16mmolのマグネシウム）を20～30分で静脈内注入する。</u> <u>発作が持続する場合は、さらに4gを静脈内注入する。ただし、投与開始後1時間以内の硫酸マグネシウム7水和物の累積投与量は8g（32mmolのマグネシウム）を超えてはならない。</u> <u>その後、最後の発作後の24時間に1時間あたり2～3gの硫酸マグネシウム又は塩化マグネシウム（8～12mmolのマグネシウム）を連続注入する。</u> <u>一般に成人では、致命的になる可能性がある高マグネシウム血症を避けるため、硫酸マグネシウム7水和物の静脈内注入速度は150mg/分、すなわち0.6mmol/分のマグネシウムを超えてはならない。</u> 小児では、硫酸マグネシウム7水和物の通常用量は24時間あた</li> </ul>

	り 25～75 mg/kg (すなわち 0.1～0.3 mmol/kg のマグネシウム) である。
承認年月 (または外国における開発の有無)	2003年5月5日
備考	
5) 加国 (Magnesium Sulfate Injection, USP 50% <sup>6)</sup> )	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>子癇前症 (preeclampsia) 及び妊娠子癇</u></li> <li>・ <u>低マグネシウム血症とマグネシウム欠乏症</u></li> </ul>
用法・用量	<p><u>筋肉内投与</u> 成人及び年長小児の重度低マグネシウム血症については、1日1～5 g (50%溶液の場合2～10 mL) を分割投与し、血清濃度が正常に戻るまで毎日反復投与する。欠乏が重度でない場合は、1 g (50%溶液の場合2 mL) を1日1～2回投与でもよい。血清マグネシウム濃度を投与継続の是非の目安とすること。</p> <p><u>静脈内投与</u> <u>弛緩が得られるまで、投与速度が10%溶液で1.5 mL/minを超えないように細心の注意が払える場合に限り、硫酸マグネシウム1～4 gを10%～20%溶液として静脈内投与する。</u></p> <p><u>静脈注入</u> <u>投与速度が3 mL/分を超えないように、4 gを5%ブドウ糖注射液250 mLに溶解して注入する。</u></p> <p><u>常用量</u> <u>1日1～40 g</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>電解質補充薬</u> 血清マグネシウムが正常範囲になるまで、50%溶液に溶解して1～2 gを1日4回筋肉内投与する。 小児の常用量 20～40 mg/kg (体重) を20%溶液にて必要に応じて、筋肉内に反復投与する。</li> <li>・ <u>子癇</u> 最初に、1～2 gの25%または50%溶液を、筋肉内投与する。その後、</li> </ul>

	<p><u>症状が軽減するまで、30分毎に1gを投与する。投与後には必ず血圧を測定すること。</u></p> <p>非経口製剤は投与前に可能な限り粒子状物質や変色について溶液や容器を肉眼検査すること。</p>
承認年月（または加国における開発の有無）	1992年12月31日（販売開始年月日、承認年月日は不明）
備考	
6) 豪州 (DBL Magnesium Sulfate Concentrated Injection <sup>7)</sup> )	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 急性低マグネシウム血症 マグネシウム塩は、中心静脈栄養法を受けている患者における低マグネシウム血症の予防も適応とする。</li> <li>・ <u>妊娠中毒症 (toxaemias of pregnancy) (子癇前症 (preeclampsia) 及び子癇)</u> <u>生命を脅かす発作の予防及び治療を適応とする。</u></li> </ul>
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>妊婦への投与</u> <u>硫酸マグネシウムの妊婦への投与は、重度の子癇前症 (severe preeclampsia) 及び子癇の治療を目的に行う。硫酸マグネシウムは容易に胎盤を通過する。胎児の血清中濃度は母体の血清中濃度にほぼ匹敵する。分娩前の2時間以内に硫酸マグネシウムを投与すると、出生した新生児に呼吸抑制などの高マグネシウム血症の徴候が認められるおそれがあるため、分娩前の2時間以内に硫酸マグネシウム濃縮注射液の投与は推奨されないが、子癇発作の予防または治療に他の療法がない場合はこの限りでない。</u> 硫酸マグネシウムの長期投与（4～13週間）を受けた母親から出生した新生児において、骨異常及び先天性くる病が報告されている。 硫酸マグネシウムは静脈内または筋肉内投与する。 静脈内投与では、マグネシウム濃度を20%以下に希釈すること。 硫酸マグネシウム濃縮注射液の5 mL アンプル1管に、配合適性のある溶液7.5 mL以上を添加して希釈する（「用法・用量」の項の「配合適性」を参照）。 筋肉内投与では、成人に対して25～50%、乳児または小児に対して20%の濃度が推奨される。成人への筋肉内投与では硫酸マグネシウム濃縮注射液の希釈は不要であるが、5 mL アンプル1管に、配合適性のある溶液を最高5 mLまで添加して希釈してもよい。</li> </ul>

	<p>マグネシウムの用量は各患者の必要量と反応に応じて調節すること。</p> <p>成人の1日の総投与量は、硫酸マグネシウムとして30～40 g/日を超えないこととする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 軽度の低マグネシウム血症 成人：硫酸マグネシウム 1 g (8 mEq) を1日4回、6時間毎に筋肉内投与する。</li> <li>• 重度の低マグネシウム血症 成人：硫酸マグネシウム 0.25 g/kg を4時間かけて筋肉内投与する。もしくは、5 g を3時間かけてゆるやかに点滴静注してもよい。</li> <li>• 中心静脈栄養法 成人：1日あたり硫酸マグネシウム 0.5～3.0 g (4～24 mEq) を投与する。乳児：1日あたり硫酸マグネシウム 0.25～1.25 g (2～10 mEq) を投与する。</li> <li>• <u>妊娠中毒症 (toxaemia of pregnancy)</u> <u>開始用量として硫酸マグネシウム 4 g を静脈内投与する。その後、4～5 g を各臀部に筋肉内投与する。以降、必要に応じて、片方の臀部に交代で4～5 g を4時間毎に投与する。もしくは、初回の静脈内投与後に1～2 g/時間で点滴静注する。</u></li> </ul>
承認年月（または豪州における開発の有無）	2004年1月8日
備考	2008年10月更新

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容について、開発企業が実施した海外臨床試験はない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

PubMed を使い、下記の検索式により、Publication Date from 2001/12/13 to 2011/12/12 までの10年間、Humans, Randomized Controlled Trial で検索し、31件が該当した。

検索式：Magnesium AND (sulfate OR sulphate) AND (eclampsia OR preeclampsia)

その中で Cochrane Database Syst Rev, 2010（後述）で採用された硫酸マグネシウムとプラセボまたは硫酸マグネシウムを使わない場合の比較が行われた6報及び硫酸マグネシウムと抗

痙攣薬フェニトインとの比較が行われた3報を選定した。

<海外における臨床試験等>

硫酸マグネシウムとプラセボまたは硫酸マグネシウムを使わない場合との比較

文献番号	8
目的	子癇前症 (preeclampsia) の女性に硫酸マグネシウムを投与した際の、母体及び児に対する硫酸マグネシウムの作用を評価する。
対象	分娩前もしくは分娩後 24 時間以内で、血圧 140/90 mmHg 以上、かつ尿タンパク 30 mg/dL 以上の子癇前症 (preeclampsia) の女性。
方法	無作為化プラセボ比較試験、33 カ国 175 施設
用法・用量	初回は、硫酸マグネシウム 4 g、もしくはプラセボ (生理食塩液) を 10-15 分以上かけて静注した。維持投与プロトコルが静注の場合、硫酸マグネシウム 1 g/時間、もしくはプラセボを 24 時間静注した。維持投与プロトコルが筋注の場合、初回量、硫酸マグネシウム 4 g (もしくはプラセボ) の静注と同時に、硫酸マグネシウム 10 g を臀部に筋注し、それ以降、4 時間ごとに硫酸マグネシウム 5 g (もしくはプラセボ) を 24 時間まで筋注した。
評価項目	主要評価項目は、子癇とされ、分娩前にランダム化された女性の場合は、児の死亡とされた。
症例数	硫酸マグネシウム群に 5,071 例、プラセボ群に 5,070 例が割り付けられ、各群共に 5,055 例が解析対象とされた。
有効性評価	子癇は、硫酸マグネシウム群で 0.8% (40/5,055 例)、プラセボ群で 1.9% (96/5,055 例) に見られ、相対リスクは 0.42 (95%信頼区間 : 0.26-0.60) であった。分娩前にランダム化された女性における児の死亡は、硫酸マグネシウム群で 12.7% (576/4,538 例)、プラセボ群で 12.4% (558/4,486 例) であり、相対リスクは 1.02 (95%信頼区間 : 0.92-1.14) であった。母体死亡については、硫酸マグネシウム群で 0.2% (11/5,055 例)、プラセボ群で 0.4% (20/5,055 例) であり、相対リスクは 0.55 (95%信頼区間 : 0.26-1.14) であった。
安全性評価	硫酸マグネシウム群では 24% (1,201/4,999 例)、プラセボ群では 5% (228/4,993 例) に副作用が発現した。発現した主な副作用は、潮紅 (硫酸マグネシウム群 987 例、プラセボ群 98 例、以下同順)、悪心または嘔吐 (160 例、18 例)、筋力低下 (72 例、6 例)、腱反射消失または減少 (59 例、60 例) であった。また、投与経路別では、筋注では硫酸マグネシウム群で 28% (637/2,280 例)、プラセボ群で 5% (109/2,273 例)、静注では硫酸マグネシウム群で 20% (564/2,719 例)、プラセボ群で 4% (119/2,720 例) に副作用が発現した。予期できない重篤な副作用は、硫酸マグネシウム群で 6 例 (注入中の異常 2 例、胎児の心拍停止、脳卒中、心停止、肺水腫各 1 例)、プラセボ群で 3 例 (アナフィラキシーショック、心停止及び脳卒中各 1 例) であった。

文献番号	9
目的	妊娠中の高血圧クリーゼにおける、降圧剤による治療に抗痙攣薬の投与を追加した場合の、子癇及び他の合併症のリスクを評価する。
対象	150/110 mmHg 以上かつタンパク尿を有する患者、または子癇のリスクがあると判断された患者
方法	ランダム化比較試験
用法・用量	硫酸マグネシウム群：降圧治療に加え、硫酸マグネシウム：初回量 4 g を 20 分以上かけて静注し、10 g を臀部に筋注した。維持投与として、硫酸マグネシウム 5 g を 4 時間ごと、最大 6 回まで、筋注した。 コントロール群：降圧治療のみ。
評価項目	子癇の発生及び母体・胎児における合併症率
症例数	硫酸マグネシウム群 112 例、コントロール群 116 例
有効性評価	硫酸マグネシウム群の 1 例で痙攣が認められた。
安全性評価	硫酸マグネシウム群で、尿量減少、尿素レベル上昇、肺水腫が各 1 例、コントロール群で、腎機能不全 2 例、肺水腫 1 例が認められた。
文献番号	10
目的	重症子癇前症 (preeclampsia) の女性において、硫酸マグネシウム投与による子癇の発生率の減少を検討する。
対象	重症子癇前症 (preeclampsia) で、人工早産、帝王切開をうける患者。
方法	無作為化プラセボ対照比較試験
用法用量	初回は、硫酸マグネシウム 4 g もしくはプラセボ (生理食塩液) を 20 分以上かけて静注した。維持投与として、硫酸マグネシウム 1 g/時間 (もしくはプラセボ) を、4 時間毎に分娩後 24 時間まで静注した。
評価項目	子癇の発生率
症例数	822 例が無作為化され、硫酸マグネシウム群 345 例、プラセボ群 340 例が評価された。
有効性評価	子癇は硫酸マグネシウム群で 0.3% (1/345 例)、プラセボ群で 3.2% (11/340 例) で認められ、相対リスクは 0.09 (95%信頼区間 : 0.01-0.69) であった。
安全性評価	プラセボ群において、骨盤内敗血症の症候、意識レベルの抑制及び進行性弛緩性麻痺が認められた 1 例が死亡した。また、硫酸マグネシウム群で過量投与に基づく副作用が 1 例見られ、呼吸抑制を伴う、膝蓋腱反射の消失が認められた。

文献番号	11
目的	硫酸マグネシウムが、重症子癇前症 (severe preeclampsia) の患者と児の臨床的予後、特に子癇を予防するか検討する。
対象	血圧 150/100 mmHg 以上の重症子癇前症 (severe preeclampsia) の患者
方法	ランダム化比較試験
用法用量	硫酸マグネシウム群は、初回量、硫酸マグネシウム 4g を 10 分以上かけて静注した。維持投与として、硫酸マグネシウム 1 g/時間を、分娩後 1 日まで静注した。対照群として、非投与群が設定された。
評価項目	子癇の発生率、児及び母体での合併症等
症例数	硫酸マグネシウム群 34 例、非投与群 30 例。
有効性評価	両群で、子癇の発生はなかった。
安全性評価	非投与群で、管理期間が長かった (非投与群での平均値 : 24 日、硫酸マグネシウム群での平均値 : 18 日)。硫酸マグネシウム群の治療中に、2 症例が常位胎盤早期剥離に進展した。
文献番号	12
目的	軽性子癇前症 (mild preeclampsia) における、硫酸マグネシウム投与による分娩時間の延長を評価する。
対象	妊娠 37 週以上、血圧 140/90 mmHg 以上及びタンパク尿 300mg/24h 以上の正産期軽性子癇前症 (mild preeclampsia) の患者
方法	無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験
用法用量	初回量、硫酸マグネシウム 6 g もしくはプラセボ (生理食塩水) を 15-20 分以上かけて静注した。維持投与として、硫酸マグネシウム 2 g/hr もしくはプラセボを、分娩後 12 時間まで静注した。
評価項目	分娩時間の延長等
症例数	硫酸マグネシウム群 67 例、プラセボ群 68 例。
有効性評価	分娩時間及び分娩活動期の中央値は硫酸マグネシウム群で 17.8 時間及び 5.4 時間、プラセボ群で 16.5 時間及び 6.0 時間であり、いずれも有意な差は認められなかった (p=0.7、p=0.5)。オキシトシン使用時間、ヘマトクリットの変化、母体感染率、重症子癇前症 (severe preeclampsia) への進展、帝王切開の発生率、アップガースコアについても両群で有意差は認められなかった。

安全性評価	硫酸マグネシウム群で 67% (45/67 例)、プラセボ群で 18% (12/68 例) に、熱感及び潮紅が認められた。硫酸マグネシウム群で分娩後出血の増加傾向が認められた (相対リスク 4.1、95%信頼区間 0.5-35.4)。また、硫酸マグネシウム群において、胸痛及び酸素飽和度の減少、過量投与による産後のろれつが回らない状態を伴う嗜眠、産褥子癇が各 1 例認められた。プラセボ群で、帝王切開後、経膈分娩中の子宮破裂が 1 例認められた。
-------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

文献番号	13
目的	軽性子癇前症 (mild preeclampsia) における硫酸マグネシウム投与による子癇前症の進行の抑制を検討する。
対象	血圧 140/90 mmHg 以上で、タンパク尿を有する軽性子癇前症 (mild preeclampsia) の患者
方法	無作為化プラセボ対照比較試験
用法用量	初回は、硫酸マグネシウム 6 g もしくはプラセボ (生理食塩水) を 20 分以上かけて静注した。維持投与として、硫酸マグネシウム 2 g/時間を、分娩後 12 時間まで静注した。
評価項目	重症子癇前症 (severe preeclampsia) への進行
症例数	硫酸マグネシウム群 109 例、プラセボ群 113 例
有効性評価	硫酸マグネシウム群 12.8% (14/109 例)、プラセボ群 16.8% (19/113 例) が重症子癇前症 (severe preeclampsia) へ進行した (相対リスク 0.8、95%信頼区間 0.4-1.5)。いずれの群でも子癇は認められなかった。
安全性評価	硫酸マグネシウム群とプラセボ群において、母体での安全性に関する項目 (帝王切開、出血、感染合併症等) 及び新生児での安全性に関する項目 (アプガースコア、出産時に胎便が認められた割合等) について、有意差は認められなかった。

硫酸マグネシウムとフェニトインとの比較

文献番号	14
目的	硫酸マグネシウムとフェニトインの、子癇患者における子癇発作のコントロール及び重症子癇前症 (severe preeclampsia) 患者における発作予防の有効性を比較する。
対象	子癇及び重症子癇前症 (severe preeclampsia) の患者
方法	無作為化実薬対照試験
用法用量	硫酸マグネシウムは、子癇患者及び重症子癇前症 (severe preeclampsia) の患者のいずれにおいても、初回は 4 g を 20-30 分以上かけて静注し、続けて 10 g を臀部に筋注した。維持投与は 4 時間ごと 5 g 筋注し、最後の発作か分

	<p>娩のどちらか遅い方から、24 時間後まで投与した。20 分以上持続する子癇が再発した場合、2-4 g を 5 分以上かけて静注し、さらに発作持続すれば、チオペンタール等の短期作用型バルビタール系薬剤を静注した。</p> <p>フェニトインは、子癇では初回に 1,000 mg を 20 分以上かけて静注し、維持投与は 6 時間ごと 100 mg 静注し、最後の発作か分娩のどちらか遅い方から、24 時間まで投与した。重症子癇前症 (severe preeclampsia) では、初回に 1,000 mg を 1 時間以上かけて静注し、維持投与は初回投与から 10 時間後に 500 mg 経口投与し、痙攣が消失するか分娩のどちらか遅い方から、24 時間後まで投与した。</p>
評価項目	子癇の発現率
症例数	子癇患者及び重症子癇前症患者 (severe preeclampsia) 各 50 例について、それぞれ 25 例ずつが硫酸マグネシウム群及びフェニトイン群に無作為に割付けられた。
有効性評価	子癇患者において、硫酸マグネシウム群では子癇の再発は認められず、フェニトイン群では、24% (6/25 例) に子癇の再発が認められ、子癇の再発の発現率は硫酸マグネシウム群で有意に低かった (p=0.033)。重症子癇前症 (severe preeclampsia) 患者において、硫酸マグネシウム群では子癇は認められず、フェニトイン群で 2 例発作が認められたが、子癇の発現率に有意差はなかった。
安全性評価	記載なし。
文献番号	15
目的	硫酸マグネシウムとフェニトインの臨床的有用性を比較検討する。
対象	子癇及び子癇前症 (preeclampsia) 患者
方法	無作為化実薬対照比較試験
症例数	単胎 105 症例 (子癇前症 (preeclampsia) 103 例、子癇 2 例) が無作為化され、硫酸マグネシウム群に 60 例 (全て子癇前症 (preeclampsia) 患者)、フェニトイン群に 45 例 (子癇前症 (preeclampsia) 43 例、子癇 2 例) が割り付けられた。
用法用量	<p>硫酸マグネシウムは、初回に 6 g を 20 分以上かけて静注し、維持用量は 2 g/hr で分娩後 24 時間まで静注した。</p> <p>フェニトインは、初回は 1,000 mg (体重 50 kg 未満)、1,250 mg (体重 50-70 kg)、1,500 mg (体重 70 kg 超) を最初の 750 mg まで 25 mg/分で静注し、残りは 12.5 mg/分で静注した。維持量として、フェニトイン血清中濃度 10 µg/mL 未満の場合は 500 mg、フェニトイン血清中濃度 10-12 µg/mL の場合は 250 mg (フェニトイン血清中濃度 12 µg/mL 超の場合は投与せず) を 12.5</p>

	mg/分で分娩後 24 時間まで静注した。
評価項目	分娩中の子宮口開大、分娩前と分娩後 24 時間でのヘマトクリットの変化、副作用の頻度、子癇による痙攣の発現
有効性評価	子癇前症患者では、硫酸マグネシウム群及びフェニトイン群いずれにおいても子癇は認められなかった。フェニトイン群に割付けられた子癇患者 2 例では、いずれも子癇の再発が認められた。
安全性評価	子癇前症患者において認められた主な副作用は、眠気（硫酸マグネシウム群 54%、フェニトイン群 54%）、ほてり（硫酸マグネシウム群 46%、フェニトイン群 15%）、頭痛（硫酸マグネシウム群 32%、フェニトイン群 33%）、呼吸困難（硫酸マグネシウム群 30%、フェニトイン群 15%）であった。

文献番号	16
目的	硫酸マグネシウム及びフェニトインの子癇の予防の効果を比較する。
対象	血圧 140/90 mg 以上の妊娠患者
方法	無作為化実薬対照比較試験
用法用量	硫酸マグネシウムは、初回に 10 g を筋注し、維持用量として 5 g を 4 時間ごと筋注した。重症子癇前症の場合は、初回投与時に 4 g の静注を追加した。フェニトインは、初回に 1,000mg を 1 時間かけて静注し、その 10 時間後に 500 mg 経口投与した。いずれも、分娩後 24 時間まで投与した。
評価項目	子癇の発生率等
症例数	硫酸マグネシウム群 1,049 例、フェニトイン群 1,089 例
有効性評価	硫酸マグネシウム群では子癇は認められず、フェニトイン群 1,089 例中 10 例に子癇が認められた。
安全性評価	硫酸マグネシウムについては、記載なし

<日本における臨床試験等>

硫酸マグネシウム、妊娠高血圧症候群で検索したが、妊娠高血圧症候群における硫酸マグネシウムの子癇の予防効果を検討した臨床試験は行われていない。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

PubMed を用い、下記の検索式により、Publication Date from 2001/12/13 to 2011/12/13 までの 10 年間、Humans, Meta-Analysis, English, で絞りこみ検索し、下記を含む 11 件が該当した。

検索式 : Magnesium AND (sulfate OR sulphate) AND (eclampsia OR preeclampsia)。

文献番号	17. 18
目的	子癇の予防に対する硫酸マグネシウム及びその他の抗痙攣薬の効果を評価する。
検索対象	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010年6月4日)、及び Cochrane Central Register of Controlled Trials Register (コクランライブラリー 2010年、第3号) を検索した。
選択基準	子癇前症に対して、抗痙攣薬及びプラセボもしくは抗痙攣薬未使用を比較するか、異なる薬剤を比較したランダム化試験であること。
収集解析	2名の著者が試験の質と抽出したデータをそれぞれ評価した。
結果	<p>15試験を対象に検討した。6試験(計11,444例)は、硫酸マグネシウム投与例と、プラセボ投与例または抗痙攣薬未使用例とが比較された。硫酸マグネシウムは、子癇のリスク(リスク比(RR)0.41、95%信頼区間(CI)、0.29~0.58)を抑制し、有意ではなかったものの母体の死亡を減少させたが(RR0.54、95%CI:0.26~1.10)、硫酸マグネシウム投与例と、プラセボ投与例で、腎不全、心停止、肝不全、脳卒中、血液凝固異常、呼吸抑制等の母体における重篤な病態の発現率に明らかな差はなかった(RR1.08、95%CI:0.89~1.32)。硫酸マグネシウムは、胎盤早期剥離のリスク(RR0.64、95%CI)を減少させ、帝王切開のリスク(RR1.05、95%CI:1.01~1.10)を増加させた。硫酸マグネシウム投与例と、プラセボ投与例で、死産または新生児死亡の発現率に明らかな差は認められなかった(RR1.04、95%CI:0.93~1.15)。安全性について、潮紅は、硫酸マグネシウム投与例でに多く発現した(RR5.26、95%CI:4.59~6.03)。</p> <p>硫酸マグネシウムとプラセボとを比較した1試験の長期間のフォローアップの結果(3,375例)では、死亡(RR1.79、95%CI:0.71~4.53)または子癇前症に関連すると思われる病態(RR0.84、95%CI:0.55~1.26)の発現率に明らかな差は認められなかった(追跡期間中央値26ヵ月)。上記の3,375例のうち、子宮内曝露を受けた小児3,283例では、死亡(RR1.02、95%CI:0.57~1.84)または18ヵ月齢時での神経感覚障害(RR0.77、95%CI:0.38~1.58)の発現率に明らかな差は認められなかった。</p> <p>硫酸マグネシウムはフェニトイン(3試験、女性2,291例;RR0.08、95%CI:0.01~0.60)及びニモジピン(1試験、女性1,650例;RR0.33、95%CI:0.14~0.77)と比較して、子癇のリスクをより減少させた。</p>
文献番号	19
目的	子癇及び痙攣の再発に対する硫酸マグネシウムの効果をジアゼパムと比較する。

検索対象	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010年9月30日) 及び CENTRAL (2010年、第3号) を検索した。
選択基準	子癇と臨床診断された女性に対する硫酸マグネシウム (静脈内または筋肉内投与) とジアゼパムとを比較したランダム化試験であること。
収集解析	2名の著者がそれぞれデータを検討し、抽出した。
結果	7試験 (1,396例) を対象に検討した。硫酸マグネシウムはジアゼパムと比較して、母体の死亡 (RR 0.59、95%信頼区間 (CI) 0.38~0.92) 及び痙攣の再発 (7試験 ; 1,390例 ; RR 0.43、95%CI : 0.33~0.55) のリスクを減少させた。母体の他の病態に明らかな影響は認められなかった。周産期死亡 (4試験 (788例)、RR 1.04、95%CI : 0.81~1.34) または新生児の死亡 (4試験 (759例) RR 1.18、95%CI : 0.75~1.84) のリスクに両薬剤で明らかな差は認められなかった。硫酸マグネシウム群ではジアゼパム群に比較し、アプガースコアが7点未満であるリスクは1分時 (2試験 (597例) RR 0.75、95%CI : 0.65~0.87) または5分時 (RR0.70、95%CI : 0.54~0.90) いずれも低く、また出生時の挿管が必要となるリスクは少ないようであった (2試験 (591例) RR 0.67、95%CI : 0.45~1.00)。乳児集中治療室への入室のリスク (4試験 (834例) RR 0.91、95%CI : 0.79~1.05) に差は認められなかったが、7日以上入院するリスクは硫酸マグネシウム群のほうが少なかった (3試験 (631例) RR 0.66、95%CI : 0.46~0.96)。
文献番号	20
目的	子癇患者での母体の死亡、痙攣の再発等に対する硫酸マグネシウムの効果をフェニトインと比較する。
検索対象	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010年4月30日) を検索した。
選択基準	子癇と臨床診断された女性に対する硫酸マグネシウム (静脈内または筋肉内投与) とフェニトインとを比較したランダム化試験であること。
収集解析	2名のレビューの著者が試験の質と抽出したデータとを検討した。

結果	7 試験 (972 例) を対象に検討した。硫酸マグネシウムは、フェニトインと比較して子癇の痙攣再発のリスクを減少させた (6 試験 (972 例)、RR0.34、95%CI : 0.24~0.49)。母体死亡に有意差は認められなかった (3 試験 (847 例)、RR 0.50、95%CI : 0.24~1.05)。フェニトインに比較し硫酸マグネシウムの投与で、肺炎 (1 試験 (775 例)、RR 0.44、95%CI : 0.24~0.79)、人工換気 (2 試験 (825 例)、RR 0.68、95%CI : 0.50~0.91) 及び集中治療室への入室 (1 試験 (775 例)、RR 0.67、95%CI : 0.50~0.89) のリスク低下が認められた。乳児については、フェニトインよりも硫酸マグネシウムのほうが、乳児集中治療室への入院のリスクが低く (1 試験、乳児 518 例 ; RR 0.73、95%CI : 0.58~0.91)、死亡または 7 日間以上の乳児集中治療室への入院のリスクが低かった (1 試験 (643 例)、RR 0.77、95%CI : 0.63~0.95)。周産期死亡のリスクに両薬剤で明らかな差は認められなかった (2 試験 (665 例)、RR 0.85、95%CI : 0.67~1.09)。
文献番号	21
目的	子癇患者での母体の死亡、痙攣の再発等に対する硫酸マグネシウムの効果を混合遮断薬 (通常、クロルプロマジン、プロメタジン及びペチジン) と比較する。
検索対象	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010 年 7 月) 及び Cochrane Central Register of Trials (コクランライブラリー2010 年、第 2 号) を検索した。
選択基準	子癇と臨床診断された女性に対する硫酸マグネシウム (静脈内または筋肉内投与) と混合遮断薬とを比較したランダム化試験であること。
収集解析	2 名のレビューの著者が試験の質と抽出したデータとを検討した。
結果	3 試験 (397 例) を対象に検討した。硫酸マグネシウムは、混合遮断薬に比較し、母体死亡のリスクが低く (3 試験 (397 例)、RR0.14、95%CI : 0.03~0.59)、また、痙攣再発のリスクも低かった (3 試験 (397 例)、RR 0.06、95%CI : 0.03~0.12)。また、硫酸マグネシウムは、混合遮断薬に比較し、呼吸抑制 (2 試験 (198 例)、RR 0.12、95%CI : 0.02~0.91)、昏睡 (1 試験 (108 例)、RR 0.04、95%CI : 0.00~0.74)、及び肺炎 (2 試験 (307 例)、RR 0.20、95%CI : 0.06~0.67) のリスクが低かった。乳児の死亡については、両薬剤で明らかな差は認められなかった (2 試験 (177 例)、RR 0.35、95%CI : 0.05~2.38)。
文献番号	22
目的	子癇前症もしくは子癇、またはその両方に対する硫酸マグネシウムの投与方法による効果を比較する。

検索対象	Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010年6月)を検索した。
選択基準	子癇前症もしくは子癇またはその両方に罹患する女性の治療として硫酸マグネシウムの異なる投与レジメンを比較したランダム化試験であること。
収集解析	4名のレビューの著者が試験の質と抽出したデータとをそれぞれ評価した。
結果	6試験(866例)を対象に検討した。初回投与のみの群と、初回投与に加え維持用量を投与する群の比較において、子癇による痙攣の再発(1試験(401例)、RR 1.13、95%CI : 0.42~3.05)または死産(1試験(341例)、RR1.13、95%CI : 0.66~1.92)のリスク比(RR)に明らかな群間差は認められなかった。

### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

・ Williams Obstetrics 23<sup>rd</sup> edition. <sup>23)</sup>

子癇と同様に、重症の子癇前症においては、硫酸マグネシウムの非経口投与は母体及び胎児での中枢神経系の抑制を防ぐ効果があり、有効である。硫酸マグネシウムは静脈内持続投与又は、筋肉内間欠投与し、重症子癇前症に対する投与量は子癇の場合と同様である。

表 34-13. 重症子癇前症及び子癇患者に対する硫酸マグネシウム投与法

#### 静脈内持続投与

1. 硫酸マグネシウム 4~6 g を 100 mL の静注用液に希釈し 15~20 分かけて投与する。
2. 維持投与として、2 g/100 mL/時間の投与を開始する。1 g/時間の場合もある。
3. マグネシウム中毒に注意する。
  - a. 定期的に膝蓋腱反射を評価する
  - b. 4~6 時間毎に血清マグネシウム濃度を測定し、4~7mEq/L (4.8 to 8.4mg/dL) の範囲を維持するように投与量を調整する。
  - c. 血清クレアチニン値が 1.0 mg/dL 以上の場合には、血清マグネシウム濃度を測定する。
4. 硫酸マグネシウムの投与は分娩後 24 時間までとする。

#### 間欠的筋肉内投与

1. 硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O USP) 4 g を 20% の溶液として、1 g/分を超えない速度で静脈内投与する。
2. その後、速やかに 50%硫酸マグネシウム溶液を 10g 投与する。半量 (5g) は 3 インチの長さの 20 ゲージ針を用いて、両臀部の上部、外側四分円に深く注射する (このとき 2% のリドカイン 1.0 mL の投与により不快感が軽減される)。15 分経過しても痙攣が続く場合には、20% 溶液としてさらに 2 g まで 1 g/分を超えない速度で静脈内投与する。大柄な女性の場合には、ゆっくりと 4g まで投与する場合もある。

3. その後 4 時間毎に、硫酸マグネシウム 50% 溶液 5 g を、左右交互に臀部上部の外側四分円に深く注射する。ただし、次の事項が確認された場合に限る。
  - a. 膝蓋腱反射があること
  - b. 呼吸数低下がみられないこと、さらに
  - c. 前 4 時間の尿量が 100 mL を超えていること
4. 硫酸マグネシウムの投与は分娩後 24 時間までとする。

<メルクマニュアル><sup>24)</sup>

硫酸マグネシウム :

子癇または重度の子癇前症の診断がつき次第、痙攣を防止または停止し、反射の再活動を減少させるため、硫酸マグネシウムを投与しなければならない。軽度の子癇前症患者に、出産前の硫酸マグネシウムが常に必要か否かについては議論の余地がある。

硫酸マグネシウム 4 g を 20 分かけて静注した後、約 1~3 g/時間で点滴静注を行い、必要に応じて増量する。投与量は、患者の反射反応、血圧、及び血清 Mg 濃度 (治療域は 4~7 mEq/L) に基づいて調整する。Mg 濃度過剰 (例、Mg 濃度が 10 mEq/L を超える、または反射反応性の突然の低下) や低換気の患者には、グルコン酸カルシウム 1 g を静注する。

硫酸マグネシウムの静注は、新生児に嗜眠、緊張低下、及び一過性呼吸抑制を引き起こしうる。しかしながら、新生児の重篤な合併症はまれである。

<日本における教科書等>

- ・産婦人科研修の必修知識 2011<sup>25)</sup>

子癇の治療とともに重症例の子癇発作の予防に用いる。マグネシウムは中枢神経系を抑制するとともに、神経筋接合部におけるアセチルコリンの放出を抑制することにより終板電位の発生を減少させ平滑筋を弛緩させる。マグネシウムの血中治療域は 4~8 mEq/L であり、血中マグネシウム濃度をモニターしながら投与することが望ましい。副作用には、顔面紅潮、口渇感、倦怠感、目のかすみ、悪心、嘔吐等があり、投与中の中毒症状早期発見のため、膝蓋腱反射、呼吸抑制の有無に留意する。(p223)

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) Guidelines for PERINATAL CARE sixth edition (米国ガイドライン)<sup>26)</sup>

硫酸マグネシウムは子癇の痙攣発作の予防または治療の選択薬となり、フェニトインやジアゼパムより優れている。

- 2) National high blood pressure education program. Working Group report on high blood pressure in pregnancy. (米国ガイドライン)<sup>27)</sup>

2 つの大規模無作為化試験結果では、硫酸マグネシウムの非経口投与は、妊娠高血圧症候

群 (pregnancy-induced hypertension) または重症子癇前症患者 (severe preeclampsia) において、子癇による痙攣の発生頻度を低下させることが示されている。

3) National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy (英国ガイドライン) <sup>28)</sup>

重症妊娠高血圧症候群 (severe hypertention) 又は重症子癇前症 (severe preeclampsia) か、もしくは既に子癇による痙攣が認められた重症妊婦患者に対しては、硫酸マグネシウムの静脈内投与を行う。24 時間以内に分娩が予定されている重症子癇前症の妊婦に対しては、硫酸マグネシウムの静脈内投与を考慮すべきである。

硫酸マグネシウム投与は、"the Collaborative Eclampsia Trial" で用いられた以下の投与方法で行う。

- ・ 5 分間かけて 4 g をローディング投与し、その後 24 時間 1 g/時間で維持投与する。
- ・ 発作の再発に対しては、さらに 2-4 g を 5 分間かけて追加投与すべきである。

子癇患者に対して、硫酸マグネシウムの代用薬として、ジアゼパムやフェニトインや混合溶解薬の投与は行わないこと。

3) British National Formulary <sup>29)</sup>

- ・ 子癇前症 (preeclampsia) における子癇の予防 [硫酸マグネシウム 適用外使用]

静脈内注射の初回投与量は、5～15 分かけて 4 g であり、維持量として 1 g/時間を 24 時間静脈内注入する。子癇が起きた場合は、追加投与量として 2 g を静脈内注射する。

子癇の治療と子癇の再発予防：静脈内注射の初回投与量は、5～15 分かけて 4 g であり、維持量として 1 g/時間を痙攣か分娩で遅く起きたほうから 24 時間静脈内注入する。痙攣が再発した場合は、注入速度を 1.5～2 g/時間に速めるか、追加投与量として 2 g を静脈内注射する。

4) Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy. (豪州ガイドライン) <sup>30)</sup>

- ・ 子癇

子癇 (及び重症高血圧症 (severe hypertention)) 管理に対する総合的プロトコルは、あらゆる適切な場面において利用可能でなければならない。子癇が継続している妊婦について注意を払うべき局面は以下の 4 つである。

(略)

2. 痙攣再発に対する予防

- ・ 硫酸マグネシウム投与から開始し (4 g を 10～15 分かけて)、続けて 24～48 時間 (1～2 g/時間) 投与する。腎機能が正常であるならば、血清マグネシウム値の測定は不要である。
- ・ 痙攣が再発した場合、さらに硫酸マグネシウム 2～4 g を 10 分間かけて静脈内投与する。
- ・ 痙攣が続いている場合、硫酸マグネシウムが準備されるまでの間、ジアゼパム (2 mg/分で最大 10 mg) やクロナゼパム (2～5 分間かけて 1～2 mg を投与) を投与する場合も

ある。

- ・ 乏尿または腎機能障害を呈する患者にあつては、マグネシウムを 12 時間以上使用すべきではない。これらの患者への投与中は血清マグネシウム値をモニタリングしなければならない。

・ 子癇前症患者における子癇による痙攣の予防

子癇による痙攣の予防に対する選択薬は、前述のとおり硫酸マグネシウムである。この治療については有効性に対して確立されたエビデンスがあるものの、母体及び周産期死亡率が低い国々においては子癇前症患者に対しなかなか日常的に投与が行われていない。各国独自のプロトコルを決定し、転帰をモニターすることが適切である。

<WHO の勧告><sup>31), 32)</sup>

子癇前症 (preeclampsia) 及び子癇の予防と治療に関する WHO 勧告

推奨事項

12. 重度子癇前症 (severe preeclampsia) の女性での子癇予防には他の抗痙攣薬に優先して硫酸マグネシウムを推奨する。(エビデンスは高い。推奨度は高い。)

13. 子癇の女性の治療には他の抗痙攣薬に優先して硫酸マグネシウムを推奨する。(中等度の品質のエビデンス。推奨度は高い。)

14. 子癇の予防及び治療には硫酸マグネシウムの完全な静脈内投与療法もしくは筋肉内投与療法を推奨する。(エビデンスレベルは中等度。推奨度は高い。)

15. 硫酸マグネシウムの完全投与が不可能な状況にある場合、重度子癇前症 (severe preeclampsia) 及び子癇の女性に対しては硫酸マグネシウムの初回量を投与し、続いてより高レベルの医療施設に遅滞なく転送することが推奨される。(エビデンスレベルは非常に低い。推奨度は低い。)

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本妊娠高血圧学会編 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009<sup>33)</sup>

分娩時の血圧は上昇しやすく、不穏状態や腱反射亢進を呈する状態では痙攣発作が起こりやすく、子癇前兆 (切迫子癇) を疑う必要がある。こうした症例には分娩時、ならびに分娩後少なくとも 24 時間は厳重な管理 (不必要な刺激は控える) と MgSO<sub>4</sub> の予防的投与 (保険適応ではない) が行われる。(p70)

・ 妊娠分娩時の子癇発作対策

子癇が起こったら、発作の消失と発作の再発防止を目的として硫酸マグネシウムを投与する。まず血管を確保して、初回 4~6 g を 10~15 分かけてゆっくり静注し、以後は 1~2 g/時間を維持量とする。硫酸マグネシウム投与中は血圧、呼吸数、腱反射、尿量などに注意する。

・ 子癇に対する MgSO<sub>4</sub> の投与方法

①深部筋注法

100 mL 補液中の 4 g MgSO<sub>4</sub> を 10～15 分間で静脈内投与、直後に、50%溶液で 5 g を臀部の上外 1/4 に深く筋注する。その後、4 時間ごとに 5 g 筋注を追加。ただし、わが国では 50%MgSO<sub>4</sub> はない。

②持続静注法

100 mL 補液中の 4 g MgSO<sub>4</sub> を 10～15 分間で静脈内投与、その後、持続点滴静脈内投与にて、1～2g/時間 MgSO<sub>4</sub> を 24 時間投与。Recurrent Convulsion には、さらに 2 g を 5 分かけて投与。

・投与法【注：子癇発作予防投与（現在わが国では保険適応はない）】

- 1) 始めの 1 時間で 100 mL 補液+4 g MgSO<sub>4</sub> を持続点滴静注、次いで、維持量として 2～3 g/時間（1999 年 Danforth's Obstetrics & Gynecology）。
- 2) 6g MgSO<sub>4</sub>+100mL 補液を 15～20 分かけて DIV、以後 2g+100mL/時間を分娩 12～24 時間後まで投与（2001 年、Sibai）。

重症 PIH に対する MgSO<sub>4</sub> の予防的投与は子癇発症を抑制する。特に分娩時、産褥 24 時間以内の投与は明らかな有益性がある。しかし、児死亡防止に関し明らかな有益性は認められない。

・ p.95 の表 6 子癇予防・治療における MgSO<sub>4</sub> 使用の実際

▶表6 子癇予防・治療におけるMgSO<sub>4</sub>使用の実際

注：Mgの子癇発症防止効果は中枢作用と末梢作用の混合であり、有効血中総Mg濃度は4～7mEq/lと広いのに対し、子宮収縮抑制効果は末梢作用のみによるため有効血中総Mg濃度は7～8mEq/lと高範囲にある。したがって、血中濃度が高くなりすぎない限り、分娩遅延や産後出血増量の可能性は少ない。

商品名マグネソール：1A (20ml)中硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O)2gを含有  
 初回投与量：20mlを5分以上かけて緩徐に静注  
 維持投与量：1時間当たり10～20mlの速度で持続静注  
 マグネシウム有効血中濃度：4～7mEq/l(4.8～8.4 mg/dl)  
 Mg中毒の際の拮抗剤：グルコン酸カルシウム(カルチコール)1A (5ml)を緩徐に静注  
 留意点：  
 1)マグネシウムは腎から排泄されるため、尿量が1ml/kg/時間未満なら投与速度を遅くする  
 2)投与初期には顔面の紅潮感や熱感、軽い嘔気が起こりやすく、薬剤使用中の副作用として倦怠感、脱力感がある  
 3)中毒の初期症状は腱反射消失、脱力感の増強、必ず低Ca血症を伴う  
 4)降圧剤(特にCa拮抗剤)との併用にて相乗効果による過度の降圧が起こりうる  
 5)全身麻酔の際は筋弛緩剤の作用を増強するため覚醒遅延の原因となりうる(拮抗剤投与を考慮)  
 6)平滑筋弛緩作用による産後子宮収縮不全、あるいは産後子宮出血の原因となりうる

2) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011<sup>34)</sup>

・MgSO<sub>4</sub> の投与（最初の 1 時間は 4 g/時間、引き続いて 1-2 g/時間）は子癇予防に有効であるが降圧剤が子癇予防に効果があるかについては結論が出ていない。（p131）

・MgSO<sub>4</sub> については子癇予防効果が確認されている。（p147）

・対応

速やかに痙攣を抑制するためにジアゼパム 5～10 mg のワンショット静注あるいは MgSO<sub>4</sub> (4～6 g を 10～15 分かけて静注) を投与する。子癇の再発予防には MgSO<sub>4</sub> がジアゼパム (発作時に 10 mg 静注、その後 40 mg/500 mL 生理食塩水、24 時間かけて持続静注) より優れているが、初回痙攣を速やかに抑制するにはジアゼパムのほうが優れているという意見がある。痙攣重積中のバイトブロックの使用に関しては、賛否両論あり、今回はその使用を求めなかった。引き続いて子癇の再発予防のために MgSO<sub>4</sub> を 24 時間程度 (1～2 g/時間) 持続静注する。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防を対象とした開発は行われていない。

### (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

#### 1) 国内での臨床試験成績について

国内で実施された臨床試験はない。

#### 2) 国内での臨床使用実態について

JAPIC iyaku search で、2002 年 1 月～2011 年 12 月までの 10 年間を対象として、「静注用マグネズール 20 mL」及び「子癇、eclampsia、妊娠高血圧、pregnancy induced hypertension」のそれぞれの組み合わせで検索したところ 122 報が検索された (2012 年 1 月 24 日時点)。これら 122 報中、妊娠高血圧症候群における本邦での使用症例報告は 67 報 (71 症例) であり、使用目的の内訳はそれぞれ以下のとおりであった。

・症例報告 67 報 (71 症例)

＜使用目的＞	子癇予防	32 報 (33 症例)
	子癇発作治療	26 報 (27 症例)
	降圧	7 報 (7 症例)
	HELLP 症候群	3 報 (3 症例)
	産褥期脳出血	1 報 (1 症例)

(上記中、1 文献は子癇予防と子癇発作治療症例がそれぞれ 1 例ずつ記載されており、1 文献は子癇発作と子癇予防の両方に使用された症例報告のため、文献重複あり)

本邦での子癇予防に対する本剤投与の症例報告 32 報<sup>35)-66)</sup> (33 症例) のうち、投与量又は投与期間のいずれかが明記されていた報告は以下のとおりである。

表 国内における本剤の子癇の予防に対する投与症例報告

文献 No	投与量	投与期間
-------	-----	------

36	16 g/day	記載なし
37	記載なし	4 日
41	開始時 : 20 g/日 11 日目 : 15 g/日 15 日目 : 10 g/日	記載なし
43	2 g	記載なし
45	0.5 g/時間	2 日間
47	記載なし	3 日
50	2.4 g/日	3 日間
51	4 g ローディングののち、0.8 g/時間で持続投与	記載なし
54	記載なし	3 日
55	1g/時間	5 日
60	0.5 M を 5.1ml/時間	記載なし
62	0.8~1g/時間で持続投与	記載なし
64	予防 : 記載なし 再発予防 : 2 g 投与後持続静注	記載なし
65	1g/時間	産褥 4 日目まで

なお、日本妊娠中毒症学会（現 日本妊娠高血圧学会）では妊娠中毒症薬物療法の実態調査を実施し、周産期医療機関 70 施設において、硫酸マグネシウムの重症妊娠中毒症（重症妊娠高血圧症候群の旧称）に対する薬剤の選択方針は、第 2 選択薬としてまでで分娩時で約 20% の施設で用いられ、また、妊娠中でも約 15% の施設で選択されていた。<sup>67)</sup>

## 7. 公知申請の妥当性について

### (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

要望内容である重症妊娠高血圧症候群における子癇の治療及び予防について、海外では、米国、独国、仏国、加国及び豪州において承認されており、また、米国、英国、豪州及び WHO のガイドラインに標準的療法として記載されている。さらに、臨床試験及びメタアナリシスにおいて、硫酸マグネシウムはプラセボまたは無治療、及びフェニトインと比較して、子癇の発症を減少させたことが報告されている。以上より、海外においては硫酸マグネシウムの子癇の予防に対する有効性は示されているものと考えられる。

本邦においても、「妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン 2009」、「産婦人科診療ガイドライン」において、硫酸マグネシウムを用いた子癇の予防は、標準的療法として記載されており、また、日本妊娠中毒症学会による実態調査報告や症例報告から、子癇の予防に対する硫酸マグネシウムの使用実態が確認されている。さらに、本邦においては、硫酸マグネシウムが子癇の治療については既に承認されており、国内外のガイドラインにおいて、子癇の治療と予防で同様の投与方法で硫酸マグネシウムの投与が推奨されていることを踏まえると、本邦においても、硫酸マグネシウムの重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防に対す

る有効性は期待できるものとする。

## （２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外臨床試験において認められた主な副作用は、潮紅、悪心、嘔吐、注射部位疼痛、傾眠、ほてり、頭痛、呼吸困難であり（「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項参照）、認められるベネフィットに比較するとリスクは許容可能と考えられる。本邦においては要望内容に関する臨床試験は実施されていないが、子癩の治療及び切迫早産における子宮収縮の抑制で妊産婦に対する硫酸マグネシウムの投与経験は集積されており、安全性上特段の問題は生じていない。なお、「マグセント注 100 mL」（効能・効果：「切迫早産における子宮収縮の抑制」、用法・用量：初回投与量は硫酸マグネシウム 4 g、維持用量は 1～2 g/時間）の使用成績調査では、安全性解析対象症例となった 1,049 例中 223 例（21.3%）に副作用が発現し、主な副作用は倦怠感（9.6%）、熱感（5.2%）、呼吸困難（2.6%）、注射部位疼痛（2.5%）、肝機能異常（2.2%）、嘔吐（1.5%）、頭痛（1.3%）、悪心及び潮紅（1.2%）であった。

また、本邦の本剤の添付文書の注意喚起に記載がなく、海外の添付文書の注意喚起に記載がある内容は、禁忌の項目では、①「有効成分または添加物に対するアレルギーがある患者」（独）、②「重度の腎臓病」（仏、豪）、③「分娩前 2 時間は投与しない」（米、豪）であるが、①のアレルギーについては、中毒疹（0.1～5%）が副作用として、②の重度の腎臓病については、慎重投与の項に「腎機能障害のある患者」が記載されており、また国内においては、子癩の治療及び切迫早産における子宮収縮の抑制で妊産婦に対する硫酸マグネシウムの投与経験は集積されており、安全性上特段の問題が生じていないことを踏まえると、①及び②については、子癩の予防の効能・効果を追加するにあたり、新たな注意喚起は不要と考える。③の分娩前 2 時間は投与しないことについては、米国の添付文書では妊娠中毒症患者において分娩前 2 時間は投与しない旨が記載されているが、豪州の添付文書では、硫酸マグネシウムが子癩の予防または治療する唯一有効な治療法でない場合に限り、分娩前 2 時間での投与は禁忌に設定されている。また、独国添付文書では、分娩直前にマグネシウムを投与した際には、分娩後 24～48 時間において新生児での呼吸抑制、筋力低下等に注視する旨、仏国添付文書では、分娩前に硫酸マグネシウム注射液を 24 時間以上持続点滴により静脈内投与する場合、新生児の神経筋抑制や呼吸抑制の可能性を考慮する旨記載されており、児に対する対応が可能であれば、分娩直前であっても投与可能である。本邦においては、「切迫早産における子宮収縮の抑制」を効能・効果とする「マグセント注 100 mL」及び「マグセント注シリンジ 10 mL」の重要な基本的注意の項においては、分娩前 2 時間は投与しない旨注意喚起されている一方、「子癩」を効能・効果とする「静注用マグネズール 20 mL」には特段の注意喚起はなされていない。国内ガイドラインにも記載されているとおり、分娩直前、分娩時及び分娩後にも硫酸マグネシウムの子癩の発症抑制を目的とした投与が推奨されていることを踏まえる

と、重要な基本的注意の項では、子癇及び子癇の発症抑制を目的とし、分娩前 2 時間に投与する場合、児に対する必要な対応を取ることができる状況下で投与し、出生した児の観察を十分行う旨の注意喚起を追記することが適切と考える。

### (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望内容である重症妊娠高血圧症候群による子癇の予防及び治療について、海外では大規模な臨床試験で硫酸マグネシウムの有効性が示されており、メタアナリシスにおいても硫酸マグネシウムの有効性が確認されている。また、重症妊娠高血圧症候群による子癇の予防及び治療は、米国、独国、仏国、加国及び豪州において硫酸マグネシウムで承認されており、海外ガイドラインにおいて標準的療法として記載されている。国内においても、硫酸マグネシウムは重症妊娠高血圧症候群による子癇の予防及び治療に有効であることが国内ガイドラインに記載されている。さらに、使用実態報告や国内症例報告において、硫酸マグネシウムが本要望内容について本邦の臨床現場で使用されていることが確認された。以上、検討会議は、重症妊娠高血圧症候群による子癇の予防及び治療に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断した。

## 8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

### (1) 効能・効果について

学会からの要望効能・効果は「重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療」である。海外の添付文書においては「妊娠中毒 toxemia of pregnancy、子癇前症 preeclampsia、重症子癇前症 severe preeclampsia」等の記載がなされているが、本邦においては 2005 年 4 月に、日本産科婦人科学会により「妊娠中毒症」の呼称が「妊娠高血圧症候群」と変更されており、「妊娠中毒症 (toxemia of pregnancy)」は「妊娠高血圧症候群」と、「子癇前症 (preeclampsia)」については、「妊娠高血圧症候群」のうちの「妊娠高血圧腎症」と概ね同様の病態である。また、国内外のガイドラインや海外添付文書では、子癇の治療と予防で同じ使用方法が記載されていることを踏まえると、本邦における本剤の既承認効能・効果である「子癇」を含め、以下の効能・効果とすることが適切と考える。

「重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療」

### (2) 用法・用量について

海外においては、静注及び筋注の 2 つの投与経路による用法・用量が承認されているが、国内で承認されている製剤の投与経路は静注であり、静注での海外の承認状況、国内外のガイドラインでの記載、海外臨床試験を踏まえると、本邦での子癇の発症抑制及び治療に対する用法・用量は、初回投与量は硫酸マグネシウム 4 g、維持用量は 1~2 g/時間とすることが適切と考える。なお、当初要望された製剤は、静注用マグネゾール 20 mL であるが、当該製剤は硫酸マグネシウム水和物として 2 g のみ含有することや、通常子癇での使用量は 20 mL

を上回ることから、硫酸マグネシウム濃度が静注用マグネゾール 20 mL と同一であるマグセント注 100 mL 及び同注シリンジ 40 mL (それぞれ硫酸マグネシウム水和物として 10 及び 4 g を含有) についても、重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療の効能・効果を追加することが適切と考える。

以上を踏まえ、「重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療」に対する用法・用量は、以下のとおり設定することが適切と考える。

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

### 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

特になし。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし。

(3) その他、製造販売後における留意点について

現在のマグセント注シリンジ 40 mL、マグセント注 100 mL、静注用マグネゾール 20 mL の添付文書に関して、マグセント注シリンジ 40 mL 及びマグセント注 100 mL の添付文書のみ記載されている注意喚起のうち、既承認効能・効果である「切迫早産における子宮収縮の抑制」に特化した注意喚起以外の、以下に示す注意喚起は、「重症妊娠高血圧症候群における子癇の発症抑制及び治療」の効能・効果を追加するにあたっては、静注用マグネゾール 20 mL にも追記する必要があると考える。

#### 【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。

#### 【用法及び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。

- 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。
- 本剤の投与中は、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

**【慎重投与】**

- 貧血症の患者〔貧血症を助長するおそれがある〕

**【重要な基本的注意】**

- 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。
- 投与中血糖値が一過性に上昇することがあるので注意すること。

**10. 備考**

特になし

**11. 参考文献一覧**

- 1) 米国添付文書① (MAGNESIUM SULFATE INJECTION, USP 50%、AMERICAN PHARMACEUTICAL PARTNERS, INC.)
- 2) 米国添付文書② (MAGNESIUM SULFATE IN DEXTROSE – magnesium sulfate injection, solution、Hospira, Inc)
- 3) 独国添付文書① (Mg 5-Sulfat Amp. 50%、Artesan/Cassella-med)
- 4) 独国添付文書② (Cormagnesin 200/-400 Injektionslösung、Wörwag)
- 5) 仏国添付文書 (SULFATE DE MAGNESIUM RENAUDIN 10 %, solution injectable (IV)、LABORATOIRE RENAUDIN)
- 6) 加国添付文書 (Magnesium Sulfate Injection, USP 50%、PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA, INC))
- 7) 豪州添付文書 (DBL Magnesium Sulfate Concentrated Injection、Hospira Australia Pty Ltd)
- 8) The Magpie Trial Collaborative Group, Lancet 359, 1877-1890, 2002, Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The magpie trial: Randomized placebo controlled trial.
- 9) Moodley, J., et al. Hypertens. Preg. 13 (3), 245-252, 1994, Prophylactic anticonvulsant therapy in hypertensive crises of pregnancy – the need for a large, randomized trial.
- 10) Coetzee, E.J., et al. Br. J. Obstet. Gynaecol., 105, 300-303, 1998, Randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia.
- 11) Chen, F-P., et al. Acta. Obstet. Gynecol. Scand., 74, 181-185, 1995, Expectant management in severe preeclampsia: does magnesium sulfate prevent the development of eclampsia?
- 12) Witlin, A.G., et al. Am. J. Obstet. Gynecol., 176(3), 623-627, 1997, The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
- 13) Livingston, J.C., et al. Obstet. Gynecol., 101, 217-220, 2003, Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial.
- 14) Sharma R, et al. JK Science 10(4) :181-5, 2008, Efficacy of magnesium sulphate versus phenytoin in seizure control and prophylaxis in patients of eclampsia and severe pre-eclampsia
- 15) Friedman SA, Am J Perinatol. 10 (3), 233-8, 1993, Phenytoin versus magnesium sulfate in preeclampsia: a pilot study
- 16) Lucas MJ et al. New Engl J Med 1995;333:201-5, A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia.

- 17) Duley L et al.Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008/2009 CD000025, Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia.
- 18) Duley L et al. Cochrane Database SystRev. 2010 Nov 10; (11) :CD000025. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia.
- 19) Duley L et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008/2010 CD000127, Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia.
- 20) Duley L et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008/2010 CD000128, Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia.
- 21) Duley L, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (9) :CD002960, Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia.
- 22) Duley, L. et al.Cochrane Database Syst Rev. 2010; (8) :CD007388. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia
- 23) Cunningham F et al. Williams Obstetrics 23rd edition. McGraw-Hill Professional, New York. 2009
- 24) Antonette T. Dulay, MD, meruc manual.,  
[http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology\\_and\\_obstetrics/abnormalities\\_of\\_pregnancy/preeclampsia\\_and\\_eclampsia.html](http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology_and_obstetrics/abnormalities_of_pregnancy/preeclampsia_and_eclampsia.html)
- 25) 日本産科婦人科学会, 産婦人科研修の必修知識 2011
- 26) The American congress of obstetricians and gynecologists (ACOG) .Guidelines for PERINATAL CARE sixth edition.Chapter 6 Obstetric and Medical Complications.
- 27) National high blood pressure education program.NIH publication No.00-3029 revised July 2000, Working Group report on high blood pressure in pregnancy.
- 28) National Institute for Health and Clinical Excellence.(clinical guideline 107) . 2010.www.nice.org.uk/CG107, Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy
- 29) British National Formulary September 2011,622-623.MAGNESIUM SULFATE
- 30) Lowe, S. A., et al. Aust. NZ .J. Obstet .Gynecol.49 (3) , 242-246, 2009, Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008
- 31) WHO recommendations 2011, WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia
- 32) WHO recommendations 2011, WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia Evidence base
- 33) 日本妊娠高血圧学会, 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン 2009, 4.子癇の診断と管理, 6.高血圧薬物療法
- 34) 日本産科婦人科学会/日本産科婦人科医会, 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011, CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いは?, CQ315 子癇の予防と対応については?
- 35) 黒崎亮, 他, 日本周産期・新生児医学会雑誌;44 (2) ,436 2008, O-156 妊娠高血圧症候群に関連した Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome の2例
- 36) 真井英臣, 他, 第29回日本妊娠高血圧学会(2008.10.11,12) , O-08 重症妊娠高血圧腎症にて帝王切開後,7日目に増悪を来した delayed postpartum preeclampsia の1例
- 37) 長谷川育子, 他, 日本妊娠高血圧学会誌;17,219-220,2009, 5時間前の頭部 MRI が正常であった子癇の1例
- 38) 大西奈都子, 他, 第45回日本医学放射線学会秋季臨床大会(2009.10.29,30,31) , 妊娠高血圧症候群が先行することなく可逆性の多発脳血管攣縮を認めた分娩子癇の1例
- 39) 岡本啓, 他, 日本周産期・新生児医学会雑誌;46 (2) ,468, 妊娠後期に中枢性尿崩症を発症し産褥子癇を来した RPLS の1例
- 40) 上林大岳, 他, 第63回日本産科婦人科学会学術講演会(2011.8.29,30,31) /大阪府大阪市, 重症妊娠高血圧腎症における新たな降圧指針作成の可能性~臍帯動脈血流速波形からのアプローチ~
- 41) 中島彰俊, 他, 産科と婦人科;70 (4) ,535-540,2003, 低用量ドーパミンで予防しえた子癇発作後の急性腎不全の1例
- 42) 浅井哲, 他, 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌;52 (4) ,605-608,2003,産褥期に筋ミオクローヌス発作を認めた reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の一例
- 43) 川越信隆, 他, 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌;53 (1) ,51-53,2004, 重症妊娠中毒症にて当院緊急搬送後, 子癇発作を起こした一例
- 44) 野村秀高, 他, 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌;54 (1) ,104-107,2005, 発作前後の病態を観察し得た妊娠子癇の一例
- 45) 紀平知久, 他, 東海産科婦人科学会雑誌;42,151-155,2005, Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome、網膜症を併発した重症妊娠高血圧症候群(妊娠中毒症)の1例
- 46) 篠崎博光, 他, 糖尿病と妊娠;6(1) ,147-151,2006, 妊娠を契機に重症糖尿病合併症が発見された2症例
- 47) 小田英之, 他, 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌;56 (1) ,15-17,2007, 妊娠38週に reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) から脳出血に至った1例
- 48) 新美薫, 他, 東海産科婦人科学会雑誌;44,181-186,2007, HELLP 症候群に伴った Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) の一例
- 49) 陣内伸子, 他, 分娩と麻酔; (90) ,18-22,2008, HELLP 症候群の麻酔
- 50) 野木才美, 他, 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌;58 (4) ,381-385,2009,産褥 HELLP の2例

- 51) 神保正利、他、臨床婦人科産科;64 (11) ,1579-1583,2010, IVR を用いて止血し得た帝王切開術後出血の 2 例
- 52) 渡邊百恵、他、日本産科婦人科学会東京地方部会会誌;59 (4) ,481-484,2010, 深部静脈血栓症治療中に発症したヘパリン起因性血小板減少症の 1 例
- 53) 真島実、他、日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌;48 (1) ,95-99,2011, 産褥 4 日目に急激に発症した A 群 β 溶血性レンサ球菌による敗血症の 1 例
- 54) 鎌田英男、他、日本産科婦人科学会東京地方部会会誌;60 (1) ,81-84,2011, ヘパリン投与後,炎症反応が治まった抗リン脂質抗体陽性妊娠の 1 例
- 55) 濱村憲佑、他、東京産科婦人科学会会誌;60 (2) ,265-268,2011, 高度急性循環不全を呈した加重型妊娠高血圧腎症の 1 例
- 56) 堀内洋子、他、東京産科婦人科学会会誌;60 (2) ,329-333,2011, 帝王切開術後に発症した産褥心筋症の 1 例
- 57) 川上浩介、他、第 141 回福岡産科婦人科学会 (2010.9.26) /福岡県北九州市 PRES を発症した重症妊娠高血圧症候群の一例
- 58) 藪田真紀、他、平成 19 年度日本産科婦人科学会京都地方部会(2007.10.13) , 妊娠高血圧症候群に急性膵炎を合併した一例
- 59) 神谷恵理、他、日本産科婦人科学会雑誌;61 (2) ,730, P3-189 妊娠 22 週 0 日で重症妊娠高血圧症候群を発症した 1 例
- 60) 齊藤正博、他、日本産科婦人科学会埼玉地方部会会誌;33,46-50,2003, 子癇に合併した皮質盲の 1 例
- 61) 田村圭浩、他、臨床婦人科産科; 59 (2) ,136-139,2005, 重症妊娠中毒症に対する降圧剤の選択 重症妊娠中毒症に脳出血を続発し母体死亡となった症例を振り返って
- 62) 菊地真紀子、他、日本産科婦人科学会東京地方部会会誌;56 (2) ,154-158,2007, 重症妊娠高血圧腎症で早産帝王切開術を 3 度繰り返した 1 例
- 63) 佐中真由実、他、糖尿病と妊娠; 8(1) ,149-154,2008, 糖尿病腎症に対する腎移植後の妊娠
- 64) 吉原弘祐、他、日本周産期 新生児医学会雑誌;42 (3) ,648-652,2006, 産褥子癇発作を合併し Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を呈した HELLP 症候群の一例
- 65) 武内務、他、日本医科大学医学会雑誌; 2(3) ,157-160,2006, 妊娠中に妊娠高血圧症候群をとまわず reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を発症した産褥子癇の 1 例
- 66) 板倉敦夫、他、産婦人科治療;102(5) ,809-815,2011, 日本における子癇の現状
- 67) 中本 収、他、日本妊娠中毒症学会雑誌 8, 1-23, 2000, 妊娠中毒症薬物療法の実態調査報告: 特に適応外処方を含めた降圧療法について