



|   |  |
|---|--|
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性<br/>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>重症妊娠高血圧症候群において脳中枢神経は特別な標的臓器となっていて、古来から妊産婦の痙攣として子癇病態が知られている。適正な管理が行なわれれば、後遺症を残さずに回復するが、診断や治療が遅れた場合や、重症化が進行してしまう場合は、脳組織に梗塞病変や出血性梗塞をもたらすなどして脳血管障害の原因となる。また、子癇病態に至る程の重症妊娠高血圧症候群は、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もあって、母児の安全が強く障害され、母体死亡や胎児機能障害による新生児の後遺障害の原因ともなりうる病態である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない<br/>(上記に分類した根拠)</p> <p>わが国では静注用マグネズールは子癇の治療の適応であるが、欧米各国では子癇の予防効果も指摘している。子癇の多くは重症妊娠高血圧症候群を背景として中枢神経が標的臓器となり発症すると考えられている。子癇の予防とは、即ち重症妊娠高血圧症候群を治療することに他ならない。</p> |
| <p>備考</p>   | <p>わが国(日本産科婦人科学会、日本妊娠高血圧学会)の妊娠高血圧症候群(pregnancy induced hypertension, PIH)は、病型分類の定義として、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.妊娠高血圧腎症(preeclampsia)</li> <li>2.妊娠高血圧(gestational hypertension)</li> <li>3.加重型妊娠高血圧腎症(superimposed preeclampsia)</li> <li>4.子癇(eclampsia)</li> </ol> <p>としている。妊娠 20 週以降、分娩後 12 週以内に高血圧のみ(上記 2)または高血圧と蛋白尿の双方が併発しているもの(上記 1 および 3)で、加重型は妊娠前または妊娠 20 週までに高血圧または蛋白尿を示しているものを言う。</p> <p>従って、今般の要請に基づく効能効果としての重症妊娠高血圧症候群は、子癇も包含したものとなる。</p>   |

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

|  |   |   |
|--|---|---|
| <p>欧米等 6 か国での承認状況<br/>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <p>■ 米国    ■ 英国    ■ 独国    ■ 仏国    ■ 加国    ■ 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>       |   |
|  | <p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>  |   |
|  | <p>米国</p>   | <p>販売名 (企業名)</p> <p>①MAGNESIUM SULFATE INJECTION, USP<br/>50%(AMERICAN PHARMACEUTICAL PARTNERS, INC.)</p> <p>②MAGNESIUM SULFATE IN DEXTROSE, -<br/>magnesium sulfate injection, solution(Hospira, Inc.)</p>   |
|  | <p>効能・効果</p>  | <p>①硫酸マグネシウム注 USP はマグネシウム欠乏、特に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血症の際の補充療法に適している。このような症例では通常血清マグネシウム値は正常最低値 (1.5~2.5 mEq/L) 以下で、血清カルシウム値は正常 (4.3~5.3 mEq/L) か上昇している。完全非経口 (静脈) 栄養法 (TPN) においては治療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するために硫酸マグネシウムを栄養成分の混合物の中に加えてもよい。<u>また、硫酸マグネシウム注は重度の妊娠中毒症において発作 (痙攣) の予防あるいは治療のための非経口抗痙攣薬としての使用が適応となっている。</u>これは母体や小児で有害な中枢抑制を起こすことなく子癇の痙攣を効果的に予防あるいは抑制する。しかしこの目的には他の有効な薬剤も使用可能である。</p> <p>②硫酸マグネシウム・5%ブドウ糖注射液 USPは、<u>重度の妊娠中毒症における発作 (痙攣) の予防および管理のための静脈内投与用抗痙攣薬としての適用がある。</u>本剤の慎重投与は、母体や小児で有害な中枢抑制を起こすことなく、子癇の痙攣を効果的に予防あるいは抑制する。しかし、この目的には他の有効な薬剤も使用可能である。</p> |
| <p>用法・用量</p>   | <p>①硫酸マグネシウムの用量は個々の患者の必要性和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</p> |   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | <p>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が、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をとまなう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 (以下参照)。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 (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。</p> <p><u>マグネシウム欠乏での使用</u></p> <p>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 (容量) を超えないよう注意が必要である。</p> <p><u>過栄養の場合</u></p> <p>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。</p> <p><u>子癇</u></p> <p><u>重度の子癇前症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 5%注射用デキストロース 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 10 g までの用量 (不希釈 50%溶液 5 g あるいは 10 mL をそれぞれ左右臀部に) 筋肉内注射する。別の方法として開始時静注用量 4 g を、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</u></p> |
|--|--|--|

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>8～10 mL) を必要に応じ、また膝蓋（臛）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、左右臀部に4時間ごとに筋肉内注射する。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臨床家もいる。治療は発作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が痙攣発作の抑制の至適値と考えられている。1日（24時間）総量は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時間当たり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。</p> <p>その他の使用</p> <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発作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。脳浮腫の減少のためには2.5 g（10%溶液で25 mL）を静脈内投与する。</p> <p>②硫酸マグネシウム・5%ブドウ糖注射液 USPを、静脈内投与以外に使用しないこと。子癇前症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。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> <p><u>子癇</u></p> <p>重度の子癇前症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・5%ブドウ糖注射液 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）を片方の臀部に筋肉内</p> |
|--|--|---|

|    |              |   |
|----|--------------|---|
|    |              | <p>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医師もいる。</p> <p>その後は、持続的な膝蓋腱反射の存在、十分な呼吸機能、およ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。治療は発作が止まるまで継続する。</p> <p>血清マグネシウム濃度として6 mg/100 mLが痙攣発作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。</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> |
|    | 備考           | <p>①2006年1月改定</p> <p>②改定:2006年7月</p>  |
| 英国 | 販売名<br>(企業名) | MAGNESIUM SULFATE   |
|    | 効能・効果        | 子癇および子癇前症   |
|    | 用法・用量        | <p>子癇前症における痙攣の予防【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。痙攣が起きた場合は、追加投与量として2 gを静脈内注射する。</p> <p>痙攣の治療と子癇における痙攣再発予防：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/時間を痙攣が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。</p>  |
|    | 備考           | 上記、British National Formulary September 2011,622-623.より抜粋   |
| 独国 | 販売名<br>(企業名) | <p>①Mg 5-Sulfat Amp. 5%(Artesan/Cassella-med)</p> <p>②Cormagnesin 200/400 (Wörwag Pharma GMBH &amp; Co.KG)</p>  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>効能・効果</p> <p>①子癇・子癇前症、早産傾向、心臓活動障害におけるマグネシウム欠乏症</p> <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> <p>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）</p> <p>②マグネシウム不足のために、筋肉の活動障害となり、経口療法が不可能な場合</p> <p>子癇前症及び子癇の治療</p>  |
|  |  | <p>用法・用量</p> <p>①Mg 5-Sulfat Amp. 50%は希釈せずに使用してはならない!</p> <p>下記の用量ガイドラインが適用される：</p> <p>子癇前症・子癇：</p> <p><u>抗痙攣療法には、硫酸マグネシウム 4～6g を希釈液の形で注入装置によって又は 15～20 分間の短時間注入で。維持量 1～2 g/時間で分娩 24～48 時間後まで。</u></p> <p>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：</p> <p>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。</p> <p>高度のマグネシウム欠乏症、心臓活動障害におけるマグネシウム欠乏：</p> <p>1日 5g 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）。</p> <p>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</p> |

|    |              |  |
|----|--------------|--|
|    |              | <p>度正常値 0.73～1.03 mmol/L)。<br/>         使用期間は無制限であるか又は疾患の種類による。<br/>         ②用量は、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。<u>1 Cormagnésin®200 又は Cormagnésin®400 のアンプル 1 本を緩徐に静注する。</u><br/> <u>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。</u></p>   |
|    | 備考           | <p>①承認延長日 2009 年 8 月 26 日<br/>         ②承認日 2005 年 12 月 21 日</p>   |
| 仏国 | 販売名<br>(企業名) | <p>SULFATE DE MAGNESIUM RENAUDIN 10 %,<br/>         solution injectable (IV)<br/>         (LABORATOIRE RENAUDIN)</p>   |
|    | 効能・<br>効果    | <p>トルサード・ド・ポアンの治療、低マグネシウム血症を伴う急性低カリウム血症の治療、電解質平衡回復におけるマグネシウム補充、非経口栄養補給におけるマグネシウム補充、<u>子癇発作の予防及び治療</u></p>  |
|    | 用法・<br>用量    | <p>用量<br/>         トルサード・ド・ポアンの治療<br/>         硫酸マグネシウム 7 水和物 2 g (すなわち 8 mmol 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 3～20 mg/分の硫酸マグネシウム 7 水和物 (すなわち 0.012～0.08 mmol/分のマグネシウム元素) の連続注入。<br/>         低マグネシウム血症を伴う急性低カリウム血症の治療<br/>         24 時間あたり 6～8 g の硫酸マグネシウム 7 水和物 (すなわち 24～32 mmol のマグネシウム元素) の静脈内注入)。<br/>         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。<br/>         マグネシウムが正常化すれば投与を中止する。<br/>         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<br/>         24 時間あたり 1.5 g～2 g の硫酸マグネシウム 7 水和物 (すなわち 6～8 mmol のマグネシウム元素) の静脈内注入。<br/> <u>子癇発作の予防及び治療</u><br/> <u>低速静脈内経路</u><br/>         子癇発作予防では、4 g の硫酸マグネシウム 7 水和物(す</p> |



|    |              |  |
|----|--------------|--|
|    |              | <p>なわち 16 mmol のマグネシウム元素) を 20～30 分で静脈内注入する。</p> <p>発作が持続する場合はさらに 4 g 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 8 g (32 mmol のマグネシウム元素) を超えてはならない。</p> <p>その後、最後の発作後の 24 時間に 1 時間あたり 2～3 g の硫酸マグネシウム又は塩化マグネシウム (すなわち 8～12 mmol のマグネシウム元素) を連続注入する。</p> <p>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 150 mg/分、すなわち 0.6 mmol/分のマグネシウム元素を超えてはならない。</p> <p>小児では、硫酸マグネシウム 7 水和物の通常用量は 24 時間あたり 25～75 mg/kg (すなわち 0.1～0.3 mmol/kg のマグネシウム元素) である。</p> <p>投与方法</p> <p>硫酸マグネシウム 7 水和物溶液は下記のように投与する：</p> <p>寝たきり患者における静脈内低速注射では、直接静注 (ポーラス) はトルサード・ド・ポアンの治療に限り、特別な環境で実施しなければならない。</p> <p>グルコース溶液又は生理食塩水で希釈する。</p> |
|    | 備考           | 改定日：2009 年 1 月 14 日  |
| 加国 | 販売名<br>(企業名) | Magnesium Sulfate Injection, USP<br>50%( PHARMACEUTICAL PARTNERS OF CANADA, INC)   |
|    | 効能・効果        | <p>硫酸マグネシウム注射 USP 50%は、以下の場合に、治療が有効な可能性がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CNS抑制剤として、主に子癇前症および妊娠子癇に</li> <li>• 電解質補充薬として、低マグネシウム血症とマグネシウム欠乏症に対する正常な神経筋刺激反応性維持のために</li> </ul>   |
|    | 用法・用量        | <p>筋肉内注射</p> <p>成人およ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、1g (50%溶液の場合2 mL) を1</p>  |

|    |              |   |
|----|--------------|---|
|    |              | <p>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>静脈内注射</u></p> <p><u>弛緩が得られるまで投与量または投与速度が10%溶液で1.5 mLを超えないように細心の注意が払える場合に限りに、硫酸マグネシウム注射USP 50% 1～4 gを10%～20%溶液にて静脈内投与する。</u></p> <p><u>静脈注入</u></p> <p><u>投与速度が3 mL/分を超えないように、5%ブドウ糖注射液250 mLに溶解して4 gを注入する。</u></p> <p><u>常用量</u></p> <p><u>1日1～40 g</u></p> <p>電解質補充薬</p> <p>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。</p> <p>小児の常用量</p> <p>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。</p> <p><u>子癇</u></p> <p><u>最初に、25%または50%溶液に1～2gを溶解し、筋肉内投与する。その後、症状が軽減するまで、30分おきに1 g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> |
|    | 備考           | 2009年5月   |
| 豪国 | 販売名<br>(企業名) | DBL Magnesium Sulfate Concentrated Injection<br>(Hospira Australia Pty Ltd)   |
|    | 効能・効果        | <p>この薬は次の目的に使われます。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・体内のマグネシウム濃度の大幅な低下を治療するため</li> <li>・完全非経口（静脈）栄養法を受けている患者さんのマグネシウム濃度の低下を予防するため</li> <li>・<u>子癇前症または子癇（妊娠中毒症とも言う）による妊婦さんの痙攣（発作）を予防・治療するため</u></li> </ul> <p>この薬は、身体が使うマグネシウムを供給することで作用をあらわします。</p> <p>この薬があなたに処方されている理由について疑問がある場合は、どんな疑問でも構いませんので、かかりつけ医に尋ねてください。</p>  |

|   |  |  |                               |  |    |         |  |  |                         |   |                             |
|---|--|--|-------------------------------|--|----|---------|--|--|-------------------------|---|-----------------------------|
|   |  | <p>別の理由で、かかりつけ医がこの薬をあなたに処方していることがあります。</p> <p>この薬は中毒を起こしません。</p>   |                               |  |    |         |  |  |                         |   |                             |
|   | <p>用法・用量</p>   | <p>投与量・期間</p> <p>かかりつけ医が、あなたの硫酸マグネシウムの投与量、投与期間を決定します。投与量と投与期間は、あなたの病気や体重などの他の要因によって異なります。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p><u>DBL®硫酸マグネシウム濃縮注射液は、静脈への（静脈内）または筋肉への（筋肉内）注射として投与することがあります。</u></p> <p>この薬は、医師または看護師以外は投与できません。</p> <p>投与量が多すぎた場合（過剰投与）</p> <p>DBL®硫酸マグネシウム濃縮注射液は医師の監視のもとで投与されますので、過剰な投与を受ける可能性は非常に低いです。</p> <p>あなたかあなた以外の誰かが DBL®ジアゾキシド注射液を過剰に投与されたと思ったときは、直ちにかかりつけ医または中毒情報センター（電話番号：オーストラリア、13 11 26；ニュージーランド、0800 764 766）に電話し、アドバイスをもらうか、最も近い病院の緊急外来を受診してください。</p> <p>不快感や中毒の兆候がなくても、以上のことを行なってください。</p> <p>緊急の治療が必要な場合があります。</p> <p>硫酸マグネシウム過量投与の症状は、下記の『副作用』の項に記載されている副作用が含まれることもありますが、通常は、より重度のものです。</p> |                               |  |    |         |  |  |                         |   |                             |
| <p>欧米等 6 か国での標準的使用状況</p> <p>（欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国</p> | <p>■米国    ■英国    □独国    □仏国    □加国    ■豪州</p> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="375 1688 1348 2029"> <tr> <td data-bbox="375 1688 475 2029"></td> <td colspan="2" data-bbox="475 1688 1348 1738">欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1738 475 1921">米国</td> <td data-bbox="475 1738 683 1921">ガイドライン名</td> <td data-bbox="683 1738 1348 1921">National high blood pressure education program.<br/>Working Group report on high blood pressure in pregnancy.<br/>NIH publication No.00-3029 revised July 2000</td> </tr> <tr> <td data-bbox="375 1921 475 2029"></td> <td data-bbox="475 1921 683 2029">効能・効果<br/>（または効能・効果に関連のあ</td> <td data-bbox="683 1921 1348 2029">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、妊娠高血圧症候群また</td> </tr> </table> |  | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線） |  | 米国 | ガイドライン名 | National high blood pressure education program.<br>Working Group report on high blood pressure in pregnancy.<br>NIH publication No.00-3029 revised July 2000 |  | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のあ | 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、妊娠高血圧症候群また | <p>備考</p> <p>2008年10月更新</p> |
|   | 欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）  |  |                               |  |    |         |  |  |                         |   |                             |
| 米国  | ガイドライン名  | National high blood pressure education program.<br>Working Group report on high blood pressure in pregnancy.<br>NIH publication No.00-3029 revised July 2000   |                               |  |    |         |  |  |                         |   |                             |
|   | 効能・効果<br>（または効能・効果に関連のあ  | 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、妊娠高血圧症候群また  |                               |  |    |         |  |  |                         |   |                             |

|                 |                               |   |
|-----------------|-------------------------------|---|
| の標準的使用内容を記載する。) | る記載箇所)                        | は重症子癇前症妊婦において、子癇の発生頻度を低下させることが示されている。   |
|                 | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |   |
|                 | ガイドラインの根拠論文                   | Coetzee EJ et al. A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulfate versus placebo in the management of women with severe preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:300-3<br>Lucas MJ et al. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. New Engl J Med 1995;333:201-5 |
|                 | 備考                            |   |
| 英国              | ガイドライン名                       | National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy (clinical guideline 107).<br>2010. www.nice.org.uk/CG107  |
|                 | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) | <u>重症高血圧又は重症子癇前症か、もしくは既に子癇発作がある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。</u><br><u>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。</u>  |
|                 | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) | 硫酸マグネシウム投与は、”the Collaborative Eclampsia Trial”における投与方法で行う。<br><u>・5分間かけて4gをローディング投与し、その後24時間1g/時で維持投与する。</u><br><u>・発作の再発に対しては、さらに2-4gを5分間かけて追加投与すべきである。</u><br>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。   |
|                 | ガイドラインの根拠論文                   | Duley L et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(3)<br>Duley L et al. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(3)   |

|    |   |  |
|----|---|--|
|    |   | Duley L et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;(3) |
|    | 備考  |  |
| 独国 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    | ガイドライン<br>の根拠論文                           |  |
|    | 備考  |  |
| 仏国 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|    | 効能・効果<br>(または効能・<br>効果に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    | 用法・用量<br>(または用法・<br>用量に関連のあ<br>る記載箇所)     |  |
|    | ガイドライン<br>の根拠論文                           |  |
|    | 備考  |  |
| 加国 | ガイドライ<br>ン名                               |  |
|    | 効能・効果<br>(または効<br>能・効果に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|    | 用法・用量<br>(または用<br>法・用量に関連<br>のある記載箇<br>所) |  |
|    | ガイドライ                                     |  |

|    |                               |  |
|----|-------------------------------|--|
|    | ンの根拠論文                        |  |
|    | 備考                            |  |
| 豪州 | ガイドライン名                       | Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008  |
|    | 効能・効果<br>(または効能・効果に関連のある記載箇所) | <p><u>子癇</u></p> <p>子癇(及び重症高血圧症)管理に対する総合的プロトコールは、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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.蘇生</li> <li>2.<u>痙攣再発に対する予防</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>・硫酸マグネシウム投与から開始し(4gを10-15分かけて)、続けて24-48時間(1~2g/h)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。</li> <li>・痙攣が再発した場合、さらに硫酸マグネシウム2-4gを10分間かけて静脈内投与する。</li> <li>・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(2mg/分で最大10mg)やクロナゼパム(2~5分間かけて1~2mgを投与)を投与する場合もある。</li> <li>・乏尿または腎機能障害を呈する患者にあっては、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。</li> </ul> </li> <li>3.高血圧管理           <ul style="list-style-type: none"> <li>・160/100mmHg以下に血圧を保つべく、非経口的治療による重症高血圧の管理は必須である。</li> </ul> </li> <li>4.分娩           <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者状態が安定している時に出産を考慮すべきである。</li> <li>・その間、胎児モニタリングを注意深く</li> </ul> </li> </ol> |

|  |                               |  |  |
|--|-------------------------------|--|--|
|  |                               |  | <p>行う必要がある。</p> <p><u>子癇前症患者における子癇予防</u></p> <p><u>子癇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。</u>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。</p> |
|  | 用法・用量<br>(または用法・用量に関連のある記載箇所) |  | <p><u>2.痙攣再発に対する予防</u></p> <p><u>・硫酸マグネシウム投与から開始し(4gを10-15分かけて)、続けて24-48時間(1~2g/h)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。</u></p> <p><u>・痙攣が再発した場合、さらに硫酸マグネシウム2-4gを10分間かけて静脈内投与する。</u></p>                     |
|  | ガイドライ<br>ンの根拠論<br>文           |  |  |
|  | 備考                            |  |  |

### 3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

PubMedのデータベースにて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件がヒットした。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を行った6報(11,444妊婦)および硫酸マグネシウムと抗けいれん薬フェニトインとの比較を行った3報(2291妊婦)を選定した。

<海外における臨床試験等>

学会要望書の本項ではCochrane Database Syst Rev, 2010の要約が記載されていたが、本項では試験自体の結果の記載を求めていると考え、Cochraneの結果はPeer-reviewの

項目に記載する。

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

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 企業-51  |
| 表題   | Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial.   |
| 著者   | Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group.  |
| 書誌   | Lancet. 2002;359(9321):1877-90.  |
| 目的   | 子癇前症に抗痙攣薬が用いられ、子癇の痙攣を予防する結果であったが、エビデンスにより支持された硫酸マグネシウムを評価する。   |
| 対象   | 分娩前もしくは分娩後 24 時間以内で、血圧 140/90 mm Hg 以上、かつ尿タンパク 1+ (30mg/dL)以上で、硫酸マグネシウムの臨床使用のない女性。   |
| 方法   | 33 カ国の女性が硫酸マグネシウム(n=5071)かプラセボ(n=5070)にランダム化された。   |
| 用法用量 | 初回量、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 分で静注した。維持投与プロトコールが静注の場合、硫酸マグネシウム 1 g/h(もしくはプラセボ：生理食塩液)を 24 時間静注した。維持投与プロトコールが筋注の場合、初回、硫酸マグネシウム 4 g (もしくはプラセボ) を 10-15 分で静注に硫酸マグネシウム 5 g を個々の殿部に筋注し、以下、4 時間ごと硫酸マグネシウム 5 g (もしくはプラセボ)を 24 時間まで筋注した。国際的に子癇前症や子癇に、硫酸マグネシウムが静注や筋注で用いられていることより、2つのプロトコールを用意した。 |
| 評価項目 | 主要評価項目は、子癇だった。分娩前にランダム化された女性の場合は、児の死亡だった。分娩後退院までのフォローアップ。解析方法は、最初の群わけに基づいて実施した。  |
| 症例数  | 10141 例中、硫酸マグネシウム 5071 例、プラセボ 5070 例がランダム化されたが、フォローアップできたのは 10110 例(99.7%)で、適切に投与されたのは 9992 例(99%)だった。   |



|    |  |
|----|--|
| 結果 | <p>硫酸マグネシウム 4999 例中、1201 例(24%)が、プラセボ 4993 例中、228 例(5%)に副作用が報告された。子癇は、硫酸マグネシウムが適切に投与された群で 40 例(0.8%)、プラセボが適切に投与された群で 96 例(1.9%)に見られ、硫酸マグネシウムの方が 58%も子癇のリスクは低く、1000 人当たり 11 人も低かった(95%信頼区間 40-71)。母体死亡も同様にして、適切に投与された硫酸マグネシウムの方が低かった(相対リスク 0.55, 信頼区間 0.26-1.14)。分娩前にランダム化された女性では、児の死亡に明らかな差はなかった(硫酸マグネシウム:576,12.7%、プラセボ:558,12.4%、相対リスク 1.02,99%信頼区間 0.92-1.14)。母体と児の合併症で注目すべき唯一の差は、常位胎盤早期剥離発生率が下がることだった(相対リスク 0.67, 99%信頼区間 0.45-0.89)。硫酸マグネシウムは子癇のリスクを半減させ、おそらく、母体死亡のリスクも低下させる。短期間では、母体や児への、本質的な有害事象は見られない。</p> |
|----|--|

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 企業-52  |
| 表題   | Prophylactic Anticonvulsant Therapy in Hypertensive Crises of Pregnancy—The Need for a Large, Randomized Trial   |
| 著者   | Moodley J , Moodley V V  |
| 書誌   | Hypertens Preg.1994;13(3):245-52.  |
| 目的   | 妊娠における高血圧の危機で、抗痙攣薬の予防により、子癇、及び他の合併症のリスクを下げ、高血圧を低下させるかどうか評価する。  |
| 対象   | 150/110mmHg 以上の重症妊娠高血圧症候群  |
| 方法   | オープンランダム化対照試験  |
| 用法用量 | <p>降圧治療に加え、硫酸マグネシウム：初回量 4 g を 20 分で静注し、5g を個々の殿部に筋注した。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。</p> <p>降圧治療のみで、硫酸マグネシウム投与なし。</p>                      |
| 評価項目 | 発作の発生及び母体と胎児の合併症率  |
| 症例数  | 降圧治療と硫酸マグネシウム 112 例、降圧治療のみ 116 例   |
| 結果   | <p>硫酸マグネシウム群で 1 例、対照群では 0 例発作がおきた。出生体重、アプガースコア、母体合併症に差はなかった。この症例では結論は限定され、多くの患者で、フェノバルビタールが前投与されていた。しかしながら、高血圧患者で活発な降圧治療により、高血圧による危機を管理でき、迅速な分娩ができた。</p> |

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 企業-53  |
| 表題   | A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. |

|      |  |
|------|--|
| 著者   | Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J.  |
| 書誌   | Br J Obstet Gynaecol. 1998;105(3):300-3.   |
| 目的   | 重症子癇前症の女性で、硫酸マグネシウムの予防的静注により、子癇の発生率が減少するかどうか確認する。  |
| 対象   | 第三次紹介施設にて、重症子癇前症で、人工早産、帝王切開をうける患者。   |
| 方法   | ランダム化対照試験  |
| 用法用量 | 初回量、硫酸マグネシウム 4g（もしくはプラセボ：生理食塩液）を 20 分で静注した。維持投与として、硫酸マグネシウム 1g/h(もしくはプラセボ)を、1 時間尿量が 30ml 以下にならない限り、分娩後 24 時間まで静注した。                                    |
| 評価項目 | 子癇発生率  |
| 症例数  | 822 例がランダム化され、699 例が評価された。ランダム化後の 14 例の欠落を除き、硫酸マグネシウム 345 例、プラセボ 340 例だった。   |
| 結果   | 子癇は全体の 1.8%にみられ、硫酸マグネシウムは 345 例中 1 例(0.3%)、プラセボは 340 例中 11 例(3.2%)で、相対リスクは 0.09(95%信頼区間 0.01-0.69, P=0.003 だった。重症子癇前症の女性への硫酸マグネシウムの静注は、子癇の発達を有意に減少させた。 |

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 企業-54  |
| 表題   | Expectant management in severe preeclampsia: does magnesium sulfate prevent the development of eclampsia?  |
| 著者   | Chen FP, Chang SD, Chu KK  |
| 書誌   | Acta Obstet Gynecol Scand. 1995;74(3):181-5.   |
| 目的   | 硫酸マグネシウムは重症子癇前症の伝統的な治療薬ではあるが、有効性が疑われ、副作用がもたらされることで議論がある。硫酸マグネシウムが、重症子癇前症の患者と児の臨床的結果、特に子癇を予防するかどうかについて検討する。 |
| 対象   | 重症子癇前症の患者 64 例は硫酸マグネシウム投与 34 例と非投与 30 例にランダム化された。  |
| 方法   | ランダム化試験  |
| 用法用量 | I 群は、初回量、硫酸マグネシウム 4g を 10 分で静注した。維持投与として、硫酸マグネシウム 1g/h を、分娩後 1 日まで静注した。II 群は、硫酸マグネシウム投与なし。                 |
| 評価項目 | 子癇発生率。   |
| 症例数  | 硫酸マグネシウム投与 34 例、非投与 30 例。  |

|    |   |
|----|---|
| 結果 | <p>両群で、子癇の発生はなかった。最終の分娩方法に有意差はないが、I群(硫酸マグネシウム群)に、胎児仮死に基づく、帝王切開が多かった(<math>p&lt;0.05</math>)。I群の方がアプガースコアが低かった(<math>p=0.019</math>)。妊娠34週以下で、I群に常位胎盤早期剥離が2例みられ、II群の方が治療期間は長かった。I群の血清マグネシウム濃度は治療域であったが、患者の状態を大きく悪化させた。この結果から、硫酸マグネシウムの有効性は低く、副作用があり、子癇前症の治療の選択とはならない。子癇前症の因果関係はよくわかっていないので、硫酸マグネシウムを用いない管理が適切で、患者の病理生理学的状態に伴い、できるだけはやく、妊娠を終了させることが推奨される。</p> |
|----|---|

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 企業-55  |
| 表題   | 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.  |
| 著者   | Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM.  |
| 書誌   | Am J Obstet Gynecol. 1997;176(3):623-7.  |
| 目的   | 硫酸マグネシウムが軽症子癇前症で分娩時間を延長するかどうか、副作用についても評価する。  |
| 対象   | 正産期軽症子癇前症の患者   |
| 方法   | ランダム化試験  |
| 用法用量 | 初回量、硫酸マグネシウム6gを15-20分で静注した。維持投与として、硫酸マグネシウム2g/hを、分娩後12時間まで静注した。プラセボは、生理食塩液を投与した。   |
| 評価項目 | 主要評価項目は、分娩時間の延長があるかどうか、硫酸マグネシウムの副作用の増加を評価した。副次的評価項目は、分娩時間及びオキシトシンの最大量、重症子癇前症の発生率、帝王切開率、母体ヘマトクリットの変化、弛緩出血の発生率、母体感染率、児のアプガースコア。  |
| 症例数  | 硫酸マグネシウム67例、プラセボ68例。   |
| 結果   | <p>硫酸マグネシウムとプラセボで主要評価項目に差はなかった(分娩時間の中央値は、17.8時間対16.5時間 <math>p=0.7</math>、分娩活動期の中央値は、5.4時間対6.0時間、<math>p=0.5</math>)。副次的評価項目も差はなかった(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、重症子癇前症への進展、帝王切開率、アプガースコア)。統計的有意差はないが、硫酸マグネシウムに弛緩出血の発生率が多かった(相対リスク4.1, 95%信頼区間0.5 to 35.4)。オキシトシンの最大量は、有意に硫酸マグネシウムの方が多かった(13.9 +/- 8.6 mU/min 対 11.0 +/- 7.6 mU/min, <math>p=0.036</math>)。硫酸マグネシウムの正産期軽症子癇前症の患者への投与は、分娩のどんな要素にも影響しないが、より多くのオキシトシンが必要になる。</p> |

|      |   |
|------|---|
| 文献番号 | 企業-56   |
| 表題   | Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial.   |
| 著者   | Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM  |
| 書誌   | Obstet Gynecol. 2003;101(2):217-20.   |
| 目的   | 硫酸マグネシウムは軽症子癇前症における疾患の発達を防止できるかどうか確認する。   |
| 対象   | 血圧 140/90 mm Hg 以上で、タンパク尿を伴う軽症子癇前症の患者。慢性高血圧や重症子癇前症は除いた。   |
| 方法   | ランダム化試験   |
| 用法用量 | 初回量、硫酸マグネシウム 6 g を 20 分で静注した。維持投与として、硫酸マグネシウム 2 g/h を、分娩後 12 時間まで静注した。プラセボは、生理食塩液を投与した。   |
| 評価項目 | 重症子癇前症、子癇、全般的分娩異常や部分的 HELLP 症候群などの兆候があれば、疾患が発達とした。  |
| 症例数  | 全体で 222 例、硫酸マグネシウム静注 109 例、プラセボ 113 例。  |
| 結果   | 2 群間で、母体年齢、人種、妊娠週数、分娩履歴、母体体重は類似させたランダム化後、硫酸マグネシウム群 14 例(12.8%)、プラセボ群 19 例(16.8%) が重症子癇前症へ発達した(相対リスク 0.8, 95% 信頼区間 0.4, 1.5, P =.41)。子癇と血小板減少症はなかった。硫酸マグネシウム群はプラセボと比較して、帝王切開 (30% 対 25%)、絨膜羊膜炎(3% 対 2.7%)、産褥性壊疽性子宮内膜炎(5.3% 対 4.3%)、弛緩出血(1% 対 0.9%)の比率は同じだった。アプガースコアの 1 分値、5 分値は(7.7 +/- 1.5 対 7.8 +/- 1.6、8.7 +/- 0.7 対 8.8 +/- 0.6)で同じだった。軽症子癇前症で硫酸マグネシウムは疾患の発達に大きな影響は与えない。帝王切開率、感染性合併症、産科出血、新生児の抑制の増大はないようである。 |

#### 硫酸マグネシウムとフェニトインとの比較

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 企業-57  |
| 表題   | Efficacy of Magnesium Sulphate Versus Phenytoin in Seizure Control and Prophylaxis in Patients of Eclampsia and Severe Pre-eclampsia |
| 著者   | Sharma R, Mir S, Rizvi M, Akthar S   |
| 書誌   | JK Science. 2008;10(4):181-5.  |
| 目的   | 硫酸マグネシウムとフェニトインとで、子癇発作のコントロール及び重症子癇前症の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の患者  |
| 方法   | ランダム化対照前方視的試験  |
| 用法用量 | 子癇と重症子癇前症で、硫酸マグネシウムは、初回量 4g/20-30 分静注し、10g 筋注し、維持投与は 4 時間ごと 5g 筋注し、最後の発作か分娩のどち   |

|      |  |
|------|--|
|      | <p>らか遅い方から、24 時間まで投与した。ただし、膝蓋腱反射の残存、直近 4 時間の尿量 100ml 以上、1 時間尿量 25ml 以上、呼吸数 14 回/分を確認する。子癇が追加治療のない 20 分間で再発した場合、2-4g/5 分で静注、さらに発作があれば、チオペンタールを 250mg/3 分で静注する。</p> <p>子癇でフェニトインは、初回量 1000mg/20 分静注し、維持投与は 6 時間ごと 100mg 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。重症子癇前症でフェニトインは、初回量 1000mg/1 時間静注し、維持投与は 10 時間後に 500mg 経口投与し、主要兆候が消失するか分娩のどちらか遅い方から、24 時間まで投与した。</p> |
| 評価項目 | 発作の再発率   |
| 症例数  | 子癇 50 例、子癇前症 50 例をそれぞれ 25 例ずつ硫酸マグネシウム群とフェニトイン群とした。   |
| 結果   | <p>発作防止の有効性について比較した。硫酸マグネシウム投与の子癇患者で、発作の再発はなかった。しかしながら、フェニトインでは、6 例(24%)に発作再発が見られ、1 例は 3 回以上だった(他は 1~3 回)。この子癇患者での硫酸マグネシウムとフェニトインでの発作再発率は統計的に有意だった(p=0.033)。重症子癇前症では、フェニトインで管理された患者から、2 例子癇へ進行し、硫酸マグネシウムではなかったが、この差は統計的に有意でなかった。</p>   |

|      |   |
|------|---|
| 文献番号 | 企業-58   |
| 表題   | Phenytoin versus magnesium sulfate in preeclampsia: a pilot study.  |
| 著者   | Friedman SA, Lim KH, Baker CA, Repke JT.  |
| 書誌   | Am J Perinatol. 1993;10(3):233-8.   |
| 目的   | 硫酸マグネシウムに子宮筋弛緩作用の側面もあり、フェニトインの臨床的有用性を検証する。  |
| 対象   | 子癇前症患者  |
| 方法   | 無作為化試験  |
| 症例数  | 単胎 105 症例(子癇前症 103 例、子癇 2 例)を無作為化し、60 例が硫酸マグネシウム群、45 例がフェニトイン群だった。  |
| 用法用量 | 硫酸マグネシウム：初回量 6g/20 分静注し、維持量 2g/時静注した。   |
| 評価項目 | 陣痛中の頸管拡張、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   |
| 結果   | <p>フェニトインの方が、硫酸マグネシウムに比較して、急速な頸管拡張(3.3 cm/hr 対 1.5 cm/hr, p = 0.016)となり、分娩後のヘマトクリット低下が小さかった(-4.7% 対 -7.6%, p = 0.034)。フェニトインの方が、硫酸マグネシウムに比較して、有意にほてりの頻度が低く(15% 対 46%, p &lt; 0.005)、呼吸困難や衰弱の傾向も少なかった。我々のフェニトイン処方では 96%の患者で許容できる血清濃度(10- 25 μg/ml)だった。</p> |

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 要望-03  |
| 表題   | A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia.  |
| 著者   | Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG.  |
| 書誌   | N Engl J Med. 1995;333(4):201-5.   |
| 目的   | 硫酸マグネシウムは子癇予防に広く使われ、フェニトインの子癇発作予防も推奨されているが、硫酸マグネシウムと他剤との比較や、フェニトインの有効性に関する報告は少ない。そこで、分娩中の高血圧発作の予防について、硫酸マグネシウムとフェニトインを比較する。  |
| 対象   | 血圧 140/90mg 以上の高血圧患者   |
| 方法   | ランダム化試験  |
| 用法用量 | 硫酸マグネシウム：初回量 10g を筋注し、維持量 5g を 4 時間ごと筋注した。重症子癇前症は、硫酸マグネシウムの初回量で 4g/静注を追加した。フェニトイン：フェニトインは、初回量 1000mg/1 時間静注し、維持投与は 10 時間後に 500mg 経口投与した。どちらも、分娩後 24 時間まで投与した。                                  |
| 評価項目 | 子癇発作発生率  |
| 症例数  | 硫酸マグネシウム 1049 例、フェニトイン 1089 例  |
| 結果   | フェニトイン 1089 例中 10 例に、硫酸マグネシウム 1049 例中 0 例に、子癇発作がみられた(P = 0.004)。この 2 群で、子癇のリスク因子に差はみられなかった。母体と乳児の結果も 2 群間で同様だった。高血圧患者で、子癇予防について、硫酸マグネシウムの方がフェニトインより優れている。この結果は、子癇予防に硫酸マグネシウムが長く使用されてきたことを評価した。 |

<日本における臨床試験等>

医中誌を用いて硫酸マグネシウム、妊娠高血圧症候群を検索したが、症例報告は数多く見られるもののわが国において、子癇を除く妊娠高血圧症候群において硫酸マグネシウムの子癇予防効果を証明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

学会要望書には本項において総論および作用メカニズムに関する文献を紹介しているが、本項では Meta-analysis データを求められていることから Cochrane による結果を記載する。

<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 のデータベースにて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 件がヒットした。検索式 : Magnesium AND (sulfate OR sulphate) AND (eclampsia OR preeclampsia)。

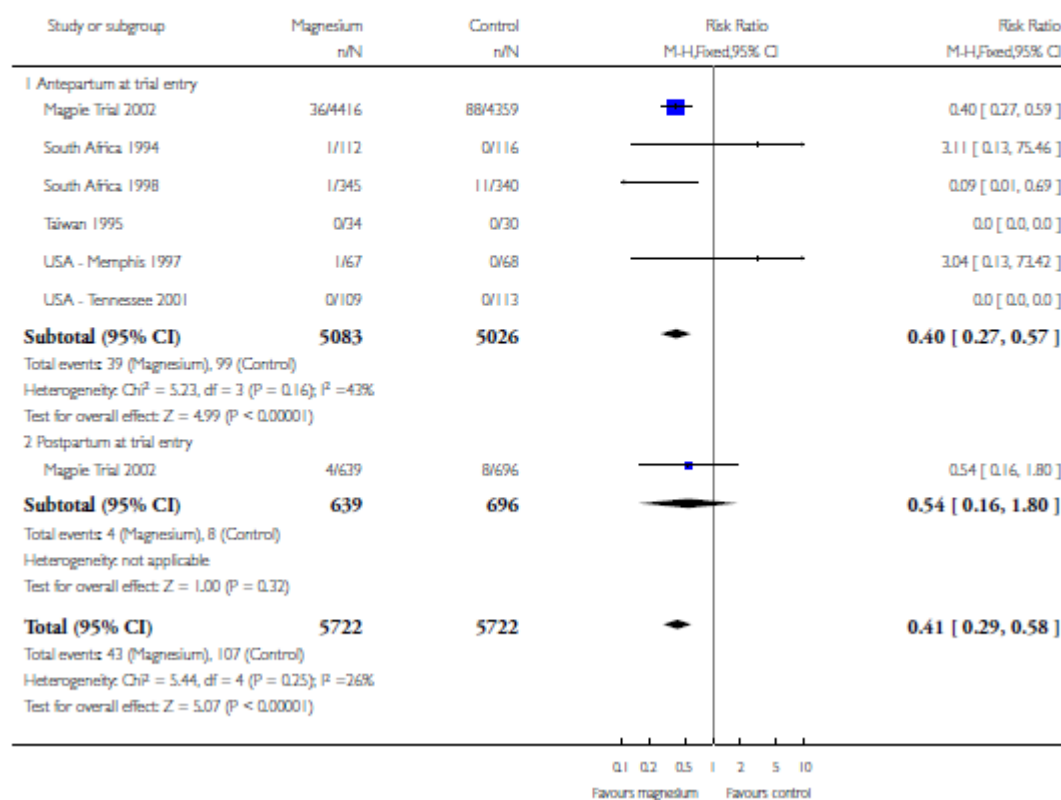
Duley L et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database SystRev. 2010 Nov 10;(11):CD000025 では、マグネシウムおよび他の抗けいれん薬の子癇の防止効果を評価している。その中で、6 試験 (11,444 妊婦) について硫酸マグネシウムとプラセボまたは硫酸マグネシウムを使わない場合、子癇の発症を Risk ratio 0.41(95%信頼区間 0.29-0.58) で予防したと結論している。また 3 試験(2291 妊婦)では、硫酸マグネシウムは、抗けいれん薬フェニトインに比し Risk ratio 0.08(95%信頼区間 0.01-0.60)で子癇の発症を減少させたと結論している。

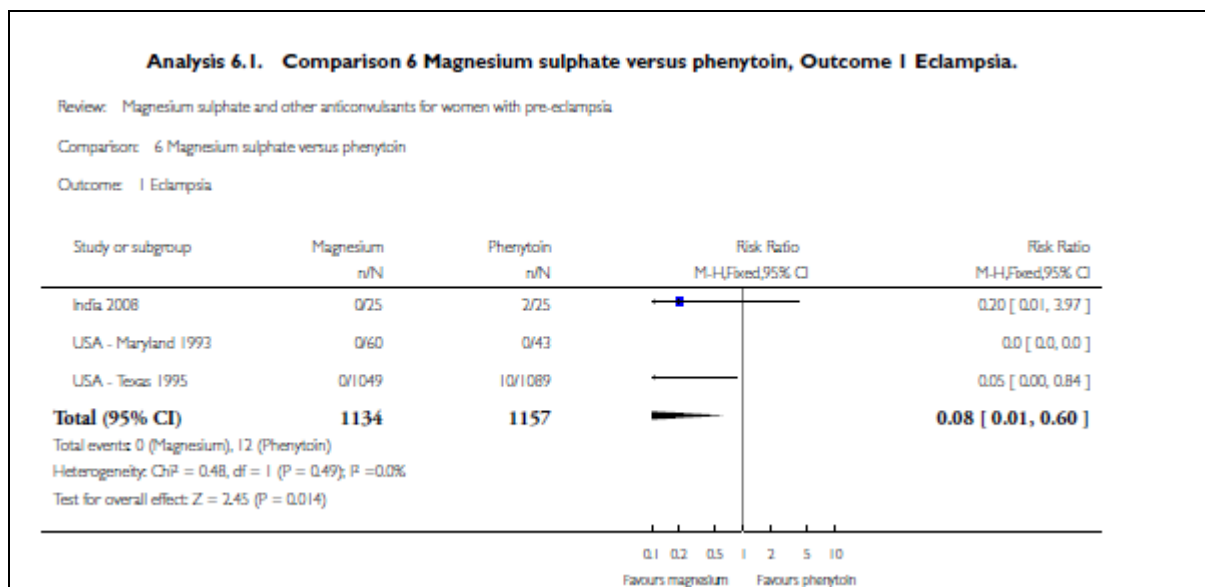
**Analysis 2.2. Comparison 2 Magnesium sulphate versus none/placebo (subgroups by whether delivered at trial entry), Outcome 2 Eclampsia.**

Review: Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia

Comparison: 2 Magnesium sulphate versus none/placebo (subgroups by whether delivered at trial entry)

Outcome: 2 Eclampsia





その他 2010 年の Cochrane Review を以下に示す。

|      |   |
|------|---|
| 文献番号 | 要望-7,要望-8   |
| 表題   | Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia.  |
| 著者   | Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D.   |
| 書誌   | Cochrane Database Syst Rev. 2010;(11):CD000025.   |
| 背景   | 子癇は子癇前症に関連して起こる痙攣発作で、まれであるが、生命を脅かす可能性がある。硫酸マグネシウムは子癇の第一選択薬であり、本レビューでは、硫酸マグネシウムの子癇を予防する際の使用について評価する。   |
| 目的   | 子癇の予防に対する硫酸マグネシウムおよびその他の抗痙攣薬の効果を評価すること。   |
| 検索対象 | Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010年6月4日)、および 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、抗痙攣薬およ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とをそれぞれ評価した。   |
| 結果   | 15試験を含めた。6試験は(11,444例)、硫酸マグネシウムとプラセボまたは抗痙攣薬未使用とを比較した。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;さらなる有益な効果を得るために治療を必要とする数(NNTB)100、95%CI:50~100)を半分以上抑制し、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)、母体の重篤な病態に明らかな差はなか |



|    |   |
|----|---|
|    | <p>った(RR1.08、95%CI:0.89~1.32)。また、胎盤早期剥離のリスク(RR0.64、95%CI : 0.50~0.83 ; NNTB 100、95%CI : 50~1000) や、帝王切開の増加(RR1.05、95%CI : 1.01~1.10) も抑制した。死産または新生児死亡に明らかな差は認められなかった(RR1.04、95%CI : 0.93~1.15)。副作用(主に潮紅)は、硫酸マグネシウムのほうがよくみられた(24%対5% ; RR5.26、95%CI : 4.59~6.03 ; さらなる有害な結果を予防するために治療を必要とする数(NNTH) 6、95%CI : 5~6)。硫酸マグネシウムとプラセボとを比較した1試験から追加情報が報告された。女性3375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) に明らかな差は認められなかった(追跡期間中央値26カ月)。子宮内曝露を受けた小児3283例では、死亡(RR 1.02、95%CI : 0.57~1.84) または18カ月齢時での神経感覚障害(RR 0.77、95%CI : 0.38~1.58) に明らかな差は認められなかった。硫酸マグネシウムはフェニトイン(3試験、女性2291例 ; RR 0.08、95%CI : 0.01~0.60) およびニモジピン(1試験、女性1650例 ; RR 0.33、95%CI : 0.14~0.77) と比較して子癇を減少させた。</p> |
| 結論 | <p>硫酸マグネシウムは子癇のリスクを半分以上抑制し、母体の死亡を減少させると思われる。退院後の転帰に対する明らかな効果は確認されなかった。女性の4分の1が硫酸マグネシウムによる副作用を報告した。</p>  |

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 要望5  |
| 表題   | Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia.  |
| 著者   | Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D.  |
| 書誌   | Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD000127.  |
| 背景   | <p>子癇は子癇前症に関連して起こる発作である。子癇は依然としてまれであるが、重篤な妊娠合併症である。子癇発作をコントロールし、発作の再発を予防するために、数多くの種々の抗痙攣薬が使用されている。</p>             |
| 目的   | <p>本レビューの目的は、子癇を有する女性の治療薬としての硫酸マグネシウムの効果をジアゼパムと比較検討することであった。その他のコクランレビューでは、硫酸マグネシウムは、フェニトインおよび混合遮断薬と比較検討されている。</p> |
| 検索対象 | <p>Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010年9月30日) およびCENTRAL (2010年、第3号) を検索した。</p>                 |
| 選択基準 | <p>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。</p>   |
| 収集解析 | <p>2名の著者がそれぞれデータを検討し、抽出した。</p>   |

|    |   |
|----|---|
| 結果 | <p>女性 1396 例からなる 7 試験を含めた。3 試験 (1030 例) の質は良好であった。硫酸マグネシウムはジアゼパムと比較して、母体の死亡減少 (7 試験 ; 1396 例 ; リスク比 (RR) 0.59、95%信頼区間 (CI) 0.38~0.92) および発作の再発 (7 試験 ; 1390 例 ; RR0.43、95%CI : 0.33~0.55) と関連していた。母体の他の病態の変数に明らかな差は認められなかった。周産期死亡 (4 試験 ; 幼児 788 例 ; RR1.04、95%CI : 0.81~1.34) または新生児の死亡 (4 試験 ; 幼児 759 例 ; RR1.18、95%CI : 0.75~1.84) に明らかな差は認められなかった。硫酸マグネシウム群において、アプガースコアが 1 分時 (2 試験 ; 乳児 597 例 ; RR0.75、95%CI : 0.65~0.87) または 5 分時 (RR0.70、95%CI : 0.54~0.90) で 7 未満であった出生児は少なく、出生時の挿管の必要性は少ないようであった (2 試験 ; 幼児 591 例 ; RR0.67、95%CI : 0.45~1.00)。新生児特別治療室への入室 (4 試験 ; 幼児 834 例 ; RR0.91、95%CI : 0.79~1.05) に差は認められなかったが、7 日以上在室した乳児の数は硫酸マグネシウム群のほうが少なかった (3 試験 631 例 ; RR0.66、95%CI : 0.46~0.96)。</p> |
| 結論 | <p>子癇を有する女性に対する硫酸マグネシウムは、ジアゼパムと比較して母体死亡および発作の再発のリスク比を低下させる。</p>   |

|      |   |
|------|---|
| 文献番号 | 要望-6  |
| 表題   | Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia.  |
| 著者   | Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D.  |
| 書誌   | Cochrane Database Syst Rev. 2010;(10):CD000128.   |
| 背景   | <p>子癇は子癇前症に関連して起こる発作である。子癇は依然としてまれであるが、重篤な妊娠合併症である。子癇発作をコントロールし、発作の再発を予防するために、数多くの種々の抗痙攣薬が使用されている。</p>  |
| 目的   | <p>子癇を有する女性の治療薬としての硫酸マグネシウムの効果をフェニトインと比較検討することであった。その他のコクランレビューでは、硫酸マグネシウムはジアゼパムおよび混合遮断薬と比較検討されている。</p> |
| 検索対象 | <p>Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010 年 4 月 30 日) を検索した。</p>                        |
| 選択基準 | <p>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。</p>                                |
| 収集解析 | <p>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。</p>  |

|    |   |
|----|---|
| 結果 | 女性 972 例からなる 7 試験のデータを含めた。1 件の大規模な試験 (775 例) の質は良好であった。硫酸マグネシウムは、フェニトインと比較して発作再発の実質的な減少と関連していた (6 試験、972 例; リスク比 (RR) 0.34、95%信頼区間 (CI) 0.24~0.49)。母体死亡の傾向は硫酸マグネシウムのほうが優れていたが、統計学的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)。フェニトインよりも硫酸マグネシウムの使用により、肺炎 (1 試験、RR 0.44、95%CI : 0.24~0.79)、換気処置 (1 試験、RR 0.68、95%CI : 0.50~0.91) および集中治療室への入室 (1 試験、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、乳児集中治療棟 (SCBU) への入院数が減少し (1 試験、乳児 518 例; RR 0.73、95%CI : 0.58~0.91)、死亡したか 7 日間以上にわたり SCBU に在室した乳児数が減少していた (1 試験、643 例; RR 0.77、95%CI : 0.63~0.95)。周産期死亡に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)。 |
| 結論 | 硫酸マグネシウムは、フェニトインよりも子癇の女性の発作再発のリスク比を低下させる。また、母体の死亡リスクを減少させる可能性もあり、乳児の転帰を改善する。硫酸マグネシウムは子癇の女性に対する第一選択薬である。フェニトインの使用はやめるべきである。  |

|      |  |
|------|--|
| 文献番号 | 企業-59  |
| 表題   | Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia.  |
| 著者   | Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D.  |
| 書誌   | Cochrane Database Syst Rev. 2010;(9):CD002960.   |
| 背景   | 子癇は子癇前症に関連して起こる発作である。子癇はまれであるが、重篤な妊娠合併症である。子癇発作をコントロールし、発作の再発を予防するために、数多くの種々の抗痙攣薬が使用されている。   |
| 目的   | 本レビューの目的は、子癇を有する女性の治療薬としての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、プロメタジンおよびペチジン) と比較検討することであった。その他のコクランレビューでは、硫酸マグネシウムはジアゼパムおよびフェニトインと比較検討されている。 |
| 検索対象 | Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials (2010 年 7 月) および 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 (L Duley および D Chou) が試験の質と抽出したデータとを検討した。  |

|    |   |
|----|---|
| 結果 | 平均的な質を有する3つの小規模試験(合計397例の女性)を本レビューに含めた。硫酸マグネシウムは、混合遮断薬よりも母体死亡の減少と関連し(リスク比(RR) 0.14、95%信頼区間(CI) 0.03~0.59; 3試験、397例)、発作再発の予防効果が高かった(RR 0.06、95%CI: 0.03~0.12; 3試験、397例)。硫酸マグネシウムはまた、呼吸抑制(RR 0.12、95%CI: 0.02~0.91; 2試験、198例)、昏睡(RR 0.04、95%CI: 0.00~0.74; 1試験、108例)、および肺炎(RR 0.20、95%CI: 0.06~0.67; 2試験、307例)の頻度低下とも関連していた。乳児の死亡のRRに明らかな差は認められなかった(RR 0.35、95%CI: 0.05~2.38、ランダム効果; 2試験、乳児177例)。 |
| 結論 | 子癇の女性に対する硫酸マグネシウムは、混合遮断薬よりも母体死亡、発作再発および母体の重篤な疾患(呼吸抑制、昏睡、肺炎)のRRを低下させる。硫酸マグネシウムは、子癇の女性に対する抗痙攣薬の第一選択薬である。混合遮断薬の使用はやめるべきである。  |

|      |   |
|------|---|
| 文献番号 | 企業-60   |
| 表題   | Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. |
| 著者   | Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR.   |
| 書誌   | Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD007388.                                      |
| 背景   | 硫酸マグネシウムは依然として、子癇を有する女性の予防・治療薬の選択肢の1つである。この薬剤の投与レジメンは長年かけて進化してきたが、未だ正式には評価されていない。   |
| 目的   | いくつかの硫酸マグネシウム療法を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に使用した場合の相対的効果を評価すること。                   |
| 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全員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 | 17 試験を確認し、そのうち 6 試験（866 例）が組み入れ基準を満たした。2 試験（451 例）は子癇の女性に対するレジメンを比較し、4 試験（415 例）は子癇前症の女性に対するレジメンを比較していた。子癇の治療：1 試験は、負荷用量のみを負荷用量+24 時間にわたる維持療法（401 例）と比較した。痙攣再発（RR1.13、95%信頼区間（CI）0.42～3.05）または死産（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ず、CI は広範囲にわたった。1 試験は、24 時間にわたり低用量レジメンを標準用量のレジメンと比較した（50 例）。この試験はきわめて小規模であったため、相対的効果に関する信頼できる結論は得られなかった。子癇の予防：1 試験は、24 時間にわたり静脈内レジメンを筋肉内維持レジメンと比較した（17 例）。この試験はきわめて小規模であったため、信頼できる結論は得られなかった。3 試験は、出生後 24 時間、持続的に分娩後の短期的な維持療法（398 例）を比較したが、これらの試験を併せてもきわめて小規模であったため、信頼できる結論は得られなかった。 |
| 結論 | 子癇の予防および治療としての硫酸マグネシウムの使用を支持する強力な証拠が存在するものの、複数の投与レジメンを比較した試験はきわめて小規模であったため、信頼できる結論は得られなかった。   |

### （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>

Cunningham F et al. Williams Obstetrics 23<sup>rd</sup> edition. McGraw-Hill Professional, New York. 2009

Section 7 Obstetrical Complications 34.Pregnancy Hypertension. Magnesium Sulfate to control convulsions: In more severe cases of preeclampsia, as well as in eclampsia, magnesium sulfate administered parenterally is an effective anticonvulsant that avoid producing central nervous system depression in either the mother or the infant.  
 子癇と同じくより重症の子癇前症では硫酸マグネシウムの経静脈投与は抗けいれん作用に有効で、病態によって発生してくる母体および胎児に中枢神経の抑制を防ぐ効果がある。

静脈内持続投与又は、筋肉内間欠投与する。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処方計画

静脈内持続投与

- 1.硫酸マグネシウム 4～6g を 100mL 静注液に希釈し 15～20 分かけて投与する。
- 2.100mL 中 2g/時間で開始し維持投与する。1g/hr 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 1.0mg/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. 20%の溶液として、硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>・7H<sub>2</sub>O USP) 4g を 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 1.0mL 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 2g まで 1g/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 5g 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、次を保証する場合に限る。
  - 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 100mL 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。

#### <日本における教科書等>

日本産科婦人科学会編 産婦人科研修の必修知識 2011 D.産科疾患の診断・治療・管理  
6. 異常妊娠 7) 妊娠高血圧症候群 ⑦治療 c. 薬物療法 2) 硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>) 子癇の治療とともに重症例の子癇発作の予防に用いる. (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>

米国・英国・豪州での標準的使用状況については、前述のとおりである。

1) The American congress of obstetricians and gynecologists(ACOG). Guidelines for PERINATAL CARE sixth edition. Chapter 6 Obstetric and Medical Complications. Magnesium sulfate is the drug of choice for the prevention or treatment of eclamptic convulsions, and it is superior to phenytoin and diazepam for this purpose. 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(抗けいれん薬)やジアゼパム(鎮静薬)より優れている。

##### <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

4.子癇の診断と管理④ CQ4 子癇の管理は? 解説 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  $MgSO_4$  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 4～6g を 10～15 分かけてゆっくり静注し、以後は 1～2g/hr 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。(P.70 1. 妊娠分娩時の子癇発作対策の 4))

6.高血圧薬物療法⑤ CQ5 PIH 妊婦に対し硫酸マグネシウム投与が推奨されるのはどのような状態か? 推奨 2.子癇発作切迫症状をもつ妊婦, 3.妊娠高血圧症候群患者の分娩時, 4.妊娠高血圧症候群患者の分娩後の一定時間。(p92)

・子癇に対する  $MgSO_4$  の投与方法

①深部筋注法

100mL 補液中の 4g  $MgSO_4$  を 10～15 分間で静脈内投与、直後に、50%溶液で 5g を殿部の上外 1/4 に深く筋注する。その後、4 時間ごとに 5g 筋注を追加。ただし、わが国では 50% $MgSO_4$  はない。

②持続静注法

100mL 補液中の 4g  $MgSO_4$  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/h  $MgSO_4$  を 24 時間投与。Recurrent Convulsion には、さらに 2g を 5 分かけて投与。

(p.92 2. 子癇に対する  $MgSO_4$  の投与方法の①、②)

・投与方法【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 100mL 補液+4g  $MgSO_4$  を持続点滴静注、次いで、維持量として 2～3g/hr (1999 年 Danforth's Obstetrics & Gynecology)。

2) 6g  $MgSO_4$ +100mL 補液を 15～20 分かけて DIV、以後 2g+100mL/hr を分娩 12～24 時間後まで投与 (2001 年、Sibai)。

重症 PIH に対する  $MgSO_4$  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.94 1. 投与方法の 1)、2))

・ p.95 の表 6 子癇予防・治療における  $MgSO_4$  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。

商品名マグネゾール：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 CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いは？ 解説 MgSO<sub>4</sub>の投与(最初の1時間は4g/時間、引き続いて1-2g/時間)は子癇予防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)

・解説のMgSO<sub>4</sub>の投与

CQ315 子癇の予防と対応については？ 解説 予防 MgSO<sub>4</sub>については子癇予防効果が確認されている。(p148)

・対応

速やかに痙攣を抑制するためにジアゼパム 5～10mg のワンショット静注あるいはMgSO<sub>4</sub> (4～6g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10mg静注、その後40mg/500mL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(1～2g/時間)持続静注する。

(p.149 対応)

## (5) 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(上記(1)以外)について

### 臨床使用実態の報告

日本妊娠高血圧学会は、前身日本妊娠中毒症学会の時期から、妊産婦における降圧治療薬の適応外処方について早くから適応拡大の見直しについて提言を行い、周産期医療機関における適応外処方の実態を日本妊娠中毒症学会雑誌、日本妊娠高血圧学会雑誌(ISSN 1340-8305)に報告してきた。

日本妊娠中毒症学会学術委員会報告 中本収ら. 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— 妊中誌 2000;8:1-23

妊娠中毒症ケースカード調査によると、重症妊娠高血圧腎症 HP型で妊娠中の硫酸マグネ



シウムの投与症例 39 例のうち、48.7%に薬物治療効果があったと報告されている(p13.表 3). また周産期医療機関 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、2 選択までであっても分娩時で約 20%の施設で執られ、妊娠中でも約 15%の施設で選択されていた (p.21.図 4).

◆「症例からみた妊娠中毒症重症高血圧治療薬としての硫酸マグネシウムの有効性について」

中本收,他:産科と婦人科,65,646-657(1998)

- ・ 大阪市立総合医療センターにおける投与方法を記載。
- ・ 投与開始量は5%ブドウ糖液500mLにMgSO<sub>4</sub> 6~10g(マグネゾール 3~5A)を入れ、40m/hr で開始(1日量として12~20gで設定)。Moderate hypertension(収縮期160~180mmHg、拡張期100~110mmHg)領域では12g/day、severe hypertension(収縮期180~210mmHg、拡張期110~120mmHg)以上の領域では20g/dayで開始している。
- ・ 子癇発作や分娩時重症高血圧のような秒単位、分単位の治療効果を求める場合を除き bolus 投与はしない。
- ・ 1日量として40gを上限とする。

◆「重症妊娠高血圧に対する薬物療法小委員会その1:薬物療法(学術委員会報告)」

日高敦夫,他:日本妊娠中毒症学会雑誌,9,2-18(2001)

- ・ 持続点滴投与の1日量は12~20gを目安にし、1日量の上限は40g。

◆「妊娠重症高血圧への対応とその限界」

中本收,他:日本妊娠中毒症学会雑誌,8,119-125(2000)

- ・ HP型重症妊娠中毒症に対する治療について。
- ・ 開始時の bolus injection は急激な血行動態の変化を避ける観点から行わず 20g/day からとし、適宜使用量の増減(10~40g/day)を行った。

◆「妊娠中毒症における降圧剤投与による母児循環への影響」

鮫島浩:日本妊娠中毒症学会雑誌,8,114-118(2000)

- ・ 重症妊娠中毒症の急性期(収縮期血圧>170mmHg、拡張期血圧>110mmHg)に対してまず硫酸マグネシウムを投与して子癇発作を予防した上で併せてヒドララジンを投与し、母体血圧の安定化を待って児を娩出。
- ・ 硫酸マグネシウムは30分かけて4gを静注した後、1~2g/時で維持。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 妥当と判断します。

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および治療」である。海外の添付文書上の記載としては「妊娠中毒 toxemia of pregnancy、子癇前症 preeclampsia、重症子癇前症 severe preeclampsia」等の記載も見られるが、日本においては「妊娠中毒症」という用語は現在「妊娠高血圧症候群」と統一されており、学会からの要望は適切であると判断します。

<要望用法・用量について>

1) 本効能の用法・用量は初期投与量 4g、持続投与量は 1~2g/hr で良いと考えています。

学会要望書には要望薬剤は「静注用マグネゾール 20mL」とし用法・用量は適宜増減の範囲内であるとして「変更なし」としています。

然しながら、要望適応に対する用法・用量はマグセント注 100mL、マグセント注シリンジ 40mL とほぼ同様であり、開発薬剤はマグセント注 100mL およびマグセント注シリンジ 40mL を追加すべきと判断します。

なお、「子癇の予防とは、重症妊娠高血圧症候群を治療することに他ならない」が、マグネゾールに記載された子癇に対する用法・用量が現行通りであると、混乱を招きかねない。用法・用量は効能・効果別に文言を一部修正し統一すべきと判断します。

現行適応

静注用マグネゾール 20mL

効能又は効果：子癇

用法及び用量：1回1管を徐々に静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、増量する場合は注意すること。

マグセント注 100mL、マグセント注シリンジ 40mL

効能又は効果：切迫早産における子宮収縮の抑制

用法及び用量：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 ずつ減量し、最大投与量は毎時 20mL 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。

<臨床的位置づけについて>

硫酸マグネシウムは前述の通り、欧米では妊娠高血圧腎症に対する治療薬として既に承認されている。また、欧米のみならず、日本でもガイドラインや教科書においても硫酸マグネシウムの投与が推奨されている。然しながら日本ではマグネゾールで「子癇」の適応があるだけである。近年、妊娠高血圧症候群で子癇を発症し死亡したケースで硫酸マグネ

シウムを子癇の用法・用量で投与しただけであるとして損害賠償を求められたケースがあるなど医師の裁量での投与には限界がある。本適応が認められればこの様なケースに対応できるようになる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

##### (1) 公知申請

前述の通り、海外において既に米国、英国、独国、仏国、加国、豪州において承認されている。また、十分な有効性を裏付けるデータがあることから、日本における臨床試験を実施せずに各国のガイドライン、大規模臨床試験データに基づく公知申請を希望します。

##### (2) 臨床試験

学会要望書には「・・・二重盲検法によって硫酸マグネシウム経静脈投与を行う群と同量の輸液を行う群に分けて・・・検討することが望ましい。」と述べられているが、欧米において既に承認されており、海外において大規模な検討が行われ、有効性を裏付けるデータがあることから、不要であると判断します。

また、産婦人科領域での医療訴訟が多い中、下記のような妊娠高血圧症候群から子癇を発症し死亡したケースで損害賠償を求められた判決が確定している。

国内外のガイドラインで硫酸マグネシウムの使用が推奨されているという現況の中で非投与群を設けることは倫理的に問題であり、子癇が発症し、死亡あるいは新生児の障害があった場合には、患者家族より治験担当医師、治験依頼者である会社および治験の実施を許可した当局を被告とした、訴訟を起こされた場合には敗訴する可能性が大であり、治験を実施することは出来ません。また、海外で大規模な臨床試験データがあることから一般臨床試験も不要と判断します。

##### 平成19年(ワ)第2969号損害賠償請求事件

「妊娠高血圧症候群を管理するため、被告病院に入院した訴外AがHELLP症候群、子癇を発症して死亡したことについて、Aの遺族である原告らが、妊娠高血圧症候群に対する管理を怠った過失、帝王切開の実施が遅れた過失、帝王切開後の管理を怠った過失、子癇に対する診療を怠った過失を主張して、被告に対し、不法行為に基づき、損害賠償を求める」訴訟において、名古屋地方裁判所は原告の主張を認める判決を下した。

本件では「マグネゾール1アンプル(20ml中に硫酸マグネシウムを2g含有)を入れ、1時間に20mlの速度で点滴投与」がなされており、原告は「子癇の予知・予見は不可能である。また、子癇の予防目的で硫酸マグネシウム(マグネゾール)を投与することは認められていない」と用法・用量に基づく投与を実施した旨の主張をしたが、裁判所は産婦人科学会ガイドライン等を引用し、「子癇発作を起こした患者に対

する硫酸マグネシウムの投与について初回は2～4 gを20分から30分かけて点滴投与し、維持投与としては、1時間に1～2 gの速度で点滴投与し、投与中は呼吸数、血圧、脈拍数、心電図等を連続的にモニターすることが標準的な投与方法であると認められる。しかし、被告病院におけるマグネゾールの投与量は、上記のとおりであり、3時間で1 gを投与する計算になるが、上記標準的な維持投与量と比較しても、6分の1から3分の1に過ぎないといえる。」と述べている。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

| 学会提出文献一覧  |  |   |  |
|-----------|--|---|--|
| No.       | 著者名  | 文献名   | タイトル   |
| 要望<br>-1  | National high blood pressure education program.        | NIH publication No.00-3029 revised July 2000                | Working Group report on high blood pressure in pregnancy.  |
| 要望<br>-2  | Coetzee EJ et al.                                      | Br J Obstet Gynaecol 1998;105:300-3                         | A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulfate versus placebo in the management of women with severe preeclampsia. |
| 要望<br>-3  | Lucas MJ et al.  | New Engl J Med 1995;333:201-5                               | A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia.  |
| 要望<br>-4  | 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   |
| 要望<br>-5  | Duley L et al.   | Cochrane Database of Systematic Reviews 2008/2010 CD000127  | Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia.  |
| 要望<br>-6  | Duley L et al.   | Cochrane Database of Systematic Reviews 2008/2010 CD000128  | Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia.   |
| 要望<br>-7  | Duley L et al.   | Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008/2009 CD000025 | Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia.  |
| 要望<br>-8  | Duley L et al.   | Cochrane Database SystRev. 2010 Nov 10;(11):CD000025.       | Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia.   |
| 要望<br>-9  | Euser AG et al.  | Stroke 2009;40:1169- 1175                                   | Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review.  |
| 要望<br>-10 | Euser AG et al.  | Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288:H1521-H1525        | Resistanceartery vasodilation to magnesium sulfate during pregnancy and the postpartum state.                                      |

|           |   |   |  |
|-----------|---|---|--|
| 要望<br>-11 | Cunningham F<br>et al.  | Williams Obstetrics 23 <sup>rd</sup><br>edition.<br>McGraw-Hill Professional,<br>New York. 2009 | Magnesium Sulfate to control<br>Convulsions.         |
| 要望<br>-12 | The American<br>congress of<br>obstetricians<br>and<br>gynecologists<br>(ACOG). | Guidelines for<br>PERINATAL CARE<br>sixth edition.  | Chapter 6 Obstetric and<br>Medical Complications.    |
| 要望<br>-13 | 中本 收、他  | 日本妊娠中毒症学会雑誌<br>8, 1-23, 2000  | 妊娠中毒症薬物療法の実態調査<br>報告：特に適応外処方を含めた<br>降圧療法について         |
| 要望<br>-14 | 日本妊娠高血圧<br>学会   | 妊娠高血圧症候群（PIH）<br>管理ガイドライン 2009  | 4.子癇の診断と管理<br>6.高血圧薬物療法                              |
| 要望<br>-15 | 日本産科婦人科<br>学会/日本産科<br>婦人科医会   | 産婦人科診療ガイドライン<br>産科編 2011  | CQ312 妊娠高血圧腎症の取り<br>扱いは？<br>CQ315 子癇の予防と対応につ<br>いては？ |
| 要望<br>-16 | 日本産科婦人科<br>学会   | 産婦人科研修の必修知識<br>2011   | 7) 妊娠高血圧症候群  |

企業提出文献一覧

| 海外添付文書   |    |   |  |
|----------|----|---|--|
| No.      | 国名 | 販売名   | 企業名  |
| 企業<br>-1 | 米国 | MAGNESIUM SULFATE<br>INJECTION, USP 50%                                     | AMERICAN PHARMACEUTICAL<br>PARTNERS, INC.  |
| 企業<br>-2 | 米国 | MAGNESIUM SULFATE IN<br>DEXTROSE - magnesium<br>sulfate injection, solution | Hospira, Inc                               |
| 企業<br>-3 | 独国 | Mg 5-Sulfat Amp. 50%  | Artesan/Cassella-med                       |
| 企業<br>-4 | 独国 | Cormagnesin 200/-400<br>Injektionslösung                                    | Wörwag                                     |
| 企業<br>-5 | 仏国 | SULFATE DE MAGNESIUM<br>RENAUDIN 10 %, solution<br>injectable (IV)          | LABORATOIRE RENAUDIN                       |
| 企業<br>-6 | 加国 | Magnesium Sulfate<br>Injection, USP 50%                                     | PHARMACEUTICAL PARTNERS<br>OF CANADA, INC) |

|          |    |   |   |
|----------|----|---|---|
| 企業<br>-7 | 豪州 | DBL Magnesium Sulfate<br>Concentrated Injection | Hospira Australia Pty Ltd                                 |
| 企業<br>-8 | 英国 | MAGNESIUM SULFATE                               | British National Formulary<br>September 2011,622-623.より抜粋 |

海外ガイドライン

| No.       | 著者名                 | 文献名   | タイトル   |
|-----------|---------------------|---|--|
| 企業<br>-31 |                     | <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/CG107">www.nice.org.uk/<br/>guidance/CG107</a> | Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy |
| 企業<br>-32 | Lowe, S. A., et al. | Aust. NZ .J.<br>Obstet .Gynecol.49(3),<br>242-246, 2009                                 | Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008            |

文献一覧

| No.       | 著者名   | 文献名   | タイトル  |
|-----------|---|---|---|
| 企業<br>-51 | The Magpie Trial<br>Collaborative<br>Group<br>Magpie Trial 2002 | Lancet 359,<br>1877-1890, 2002                        | Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The magpie trial: a randomised placebocontrolled trial. |
| 企業<br>-52 | Moodley,J.,et al.<br>South Africa 1994                          | Hypertens. Preg.13(3),<br>245-252, 1994               | Prophylactic anticonvulsant therapy in hypertensive crises of pregnancy -the need for a large, randomized trial.                        |
| 企業<br>-53 | Coetzee,E.J.,et al.<br>South Africa 1998                        | Br. J. Obstet.<br>Gynaecol., 105,<br>300-303, 1998    | A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia.    |
| 企業<br>-54 | Chen,F-P.,et al.<br>Taiwan 1995                                 | Acta. Obstet. Gynecol.<br>Scand.,74, 181-185,<br>1995 | Expectant management in severe preeclampsia:does magnesium sulfate prevent the development of eclampsia?                                |
| 企業<br>-55 | Witlin,A.G.,et al.<br>USA-Memphis<br>1997                       | Am. J. Obstet.<br>Gynecol.,176(3),<br>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.  |
| 企業<br>-56 | Livingston,J.C.,et al.<br>USA-Tennessee<br>2001 | Obstet. Gynecol., 101,<br>217-220, 2003              | Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial.  |
| 企業<br>-57 | Sharma R, et al<br>India 2008                   | JK Science 10<br>(4):181-5, 2008                     | Efficacy of magnesium sulphate versus phenytoin in seizure control and prophylaxis in patients of eclampsia and severe pre-eclampsia |
| 企業<br>-58 | Friedman SA,<br>USA-Maryland<br>1993            | Am J Perinatol. 10(3),<br>233-8, 1993                | Phenytoin versus magnesium sulfate in preeclampsia: a pilot study  |
| 企業<br>-59 | Duley L, et al.                                 | Cochrane Database<br>Syst Rev.<br>2010;(9):CD002960  | Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia.  |
| 企業<br>-60 | Duley, L. et al.                                | Cochrane Database<br>Syst Rev.<br>2010;(8):CD007388. | Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia   |
| 企業<br>-61 | 金山尚裕、他  | 日本産科婦人科学会雑誌 63(12),<br>N-266-N-269, 2011             | 3) 子癇の予防と発作時の対応  |
| 企業<br>-62 | 松田秀雄、他  | 日本産科婦人科学会雑誌 63(12),<br>N-332-N-336, 2011             | 6) CQ315 子癇の予防と対応については？  |
| 企業<br>-63 | 中本收、他   | 産科と婦人科 65(5),<br>646-657, 1998                       | 症例からみた妊娠中毒症重症高血圧治療薬としての硫酸マグネシウムの有効性について  |
| 企業<br>-64 | 日高敦夫,他  | 日本妊娠中毒症学会雑誌,9,2-18, 2001                             | 重症妊娠高血圧に対する薬物療法小委員会その1:薬物療法(学術委員会報告)   |
| 企業<br>-65 | 中本收,他   | 日本妊娠中毒症学会雑誌,8,119-125, 2000                          | 妊娠重症高血圧への対応とその限界   |
| 企業<br>-66 | 鮫島浩   | 日本妊娠中毒症学会雑誌,8,114-118, 2000                          | 妊娠中毒症における降圧剤投与による母児循環への影響  |
| 企業<br>-67 |   | 平成19年(ワ)第29<br>69号損害賠償請求事件                           |  |



