

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本妊娠高血圧学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	1 位 (全 1 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	硫酸マグネシウム
	販売名	マグネゾール注
	会社名	東亜新薬株式会社
	国内関連学会	日本産科婦人科学会 (選定理由) 産科領域の基幹学会であり、日本妊娠高血圧学会の常任理事は、日本産科婦人科学会においても理事等の役員を兼ねている。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防および治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	変更なし
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 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 欧米等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 欧米等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>(上記の基準に該当すると考えた根拠) わが国で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"> 1.妊娠高血圧腎症(preeclampsia) 2.妊娠高血圧(gestational hypertension) 3.加重型妊娠高血圧腎症(superimposed preeclampsia) 4.子癇(eclampsia) <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>

--	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	Magnesium sulfate in plastic container (Hospira)
		効能・効果	For use as an intravenous anticonvulsant for the prevention and control of seizures in severe toxemia of pregnancy. 重症妊娠高血圧症候群における痙攣の予防および管理
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名 (企業名)		
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等6か国での標準的使用状況 (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、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での標準的使用内容]		
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		
	米国	ガイドライン名	National high blood pressure education program. Working Group report on high blood pressure in pregnancy. NIH publication No.00-3029 revised July 2000
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防 The results of two large randomized trials showed that parenteral magnesium sulfate reduces the frequency of eclampsia in women with either pregnancy-induced hypertension or severe preeclampsia. (p20)
		用法・用量 (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 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). 2010.www.nice.org.uk/CG107
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	重症妊娠高血圧症候群の子癇予防効果 Recommendation If a woman in a critical care setting who has severe hypertension or severe pre-eclampsia has or previously had an eclamptic fit, give intravenous magnesium sulfate. Consider giving intravenous magnesium sulfate to women with severe pre-eclampsia who are in a critical care setting if birth is planned within 24

		hours. (p153)
	用法・用量 (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	Duley L et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;(3) 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 ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (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	
	備考	
仏国	ガイドライ ン名	
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
	用法・用量 (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	
	備考	
加国	ガイドライ ン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (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	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (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	
		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 を用い、preeclampsia, guideline の検索式により検索を行ったが、米国、および英国、豪州について代表的ガイドラインがそれぞれ、2000年、2010年、2008年に示されている。

<海外における臨床試験等>

Cochrane データベースはエビデンスレベルの高いメタ・アナリシス報告を行っている。Pubmed を用い、Cochrane magnesium sulfate により検索を行った。

Duley L et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database SystRev. 2010 Nov 10;(11):CCCC000025.

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。15 の試験についてメタ・アナリシスされた。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。

<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弛緩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

Euser AG et al. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. Stroke 2009;40:1169-1175

硫酸マグネシウムの子癇防止および治療効果について、血管壁拡張作用の観点、脳血管閉塞の安定化作用、脳細胞レベルの痙攣閾値の上昇効果について解説し、理論的な硫酸マグネシウムの子癇予防効果としての有用性を解説している。硫酸マグネシウムは血管平滑筋の弛緩作用も有し、妊娠高血圧症候群に対する降圧効果も期待できるとしている。

一般に子癇は脳血管自動能の破たんによる血管性浮腫によってもたらされると言われているが、血管壁の弛緩作用はかえって脳血流を増加させ脳浮腫を増強させる結果となって、治療効果に結び付かないはずである。しかしながら動物実験では、腸間膜動脈(即ち体幹部)の血管の方が硫酸マグネシウムに対して血管壁弛緩感受性が高い事で脳血流の増加には寄与しないと解説している (Euser AG et al. Resistance artery vasodilation to magnesium sulfate during pregnancy and the postpartum state. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;288:H1521-H1525).

硫酸マグネシウムの一定の降圧効果は、また重症妊娠高血圧症候群の高血圧治療効果に寄与できる。

(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 23rd 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妊娠高血圧腎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。

<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(MgSO₄) 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>

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MgSO₄の予防的投与(保険適応ではない)が行われる。(p70)
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)

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 MgSO₄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)

CQ315 子癇の予防と対応については？ 解説 予防 MgSO₄については子癇予防効果が確認されている. (p148)

(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(p21.図4).

(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) 硫酸マグネシウムは, わが国においても子癇の治療薬として効能, 効果が認められているが, 予防は認められていない. しかしながら諸外国では子癇の治療薬以外に, (重症)妊娠高血圧症候群発症後の子癇予防薬としても認められている. 妊娠高血圧症候群は, 高血圧または高血圧, 蛋白尿が妊娠20週以降に発症または増悪してくる妊娠中の母体疾病であるが, その重症化にともない母体の重要臓器障害や胎児機能不全を惹起して来やすくなる. 特に母体中枢神経は標的臓器となり子癇を併発する. そしてこの子癇が放置されると一部に脳血管障害の誘因となり, 母体死亡や後遺障害を残す結果となる.

重症妊娠高血圧症候群の発症に際して, 子癇の発症まで漫然と看過するのではなく, 米国や英国でも認められている子癇の予防的投与は, 妊娠, 妊娠終結, そして分娩後の管理において, 母体の安全管理に大きく寄与できる.

さらに重症妊娠高血圧症候群病態にあっては, 常に子癇発症リスクと隣り合わせであり, その発症を予測できない. その意味において, 硫酸マグネシウムを

用いる子癇を予防する治療策そのものは、重症妊娠高血圧症候群の治療薬としての位置づけとすることも出来る。

なお、重症妊娠中毒症における子癇の予防および治療において、硫酸マグネシウムのみによってその有効性が担保できるものではない。硫酸マグネシウムには一定の降圧効果を見込めるとはいえ、血圧の重症化が高度になれば降圧効果は見込めない。従って、重症妊娠高血圧症候群の子癇の予防の効能・効果の追加要望にあっても、血圧を中心とした全身母体（および胎児）監視と、必要に応じ適正な降圧薬を用いた降圧管理も求められることも記載される必要がある。さらに重症妊娠高血圧症候群では、全身の多臓器障害も伴っていることも多い。これは子癇であってもHELLP症候群や腎不全徴候を示す症例がみられ、現時点の子癇治療薬のみの適応であっても同様である。腎機能低下によって血中マグネシウム濃度は上昇し、期外収縮から心停止に至る重大な副作用や、筋弛緩作用による脱力、腸管麻痺のような副作用もみられる。適応拡大については、血中濃度のモニタリングや迅速な測定のためのイオン化マグネシウム値の測定を推奨する事も留意される。

<要望用法・用量について>

用法、用量についての変更要望はありません。

<臨床的位置づけについて>

子癇の予防、治療薬の観点から、重症妊娠高血圧症候群の治療薬としての位置づけを求めます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

重症妊娠高血圧症候群のうち、妊娠高血圧腎症重症および加重型妊娠高血圧腎症について、病態発症後、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、降圧効果、子癇およびその他の臓器障害、血液凝固異常、HELLP症候群などの発症率を解析する。降圧薬の併用および待機的治療の有無についても交絡因子として検証する。また血中マグネシウム濃度は、総マグネシウム量とイオン化マグネシウム量についても検討することが望ましい。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

2 要望内容に係る欧米での承認等の状況

National high blood pressure education program. Working Group report on high blood pressure in

pregnancy. NIH publication No.00-3029 revised July 2000

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

Lucas MJ et al. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *New Engl J Med* 1995;333:201-5

National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy (clinical guideline 107). 2010. www.nice.org.uk/CG107

Duley L et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(3)

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)

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

Duley L et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database SystRev*. 2010 Nov 10;(11):CCCC000025.

Euser AG et al. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke* 2009;40:1169-1175

Euser AG et al. Resistance artery vasodilation to magnesium sulfate during pregnancy and the postpartum state. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1521-H1525

Cunningham F et al. *Williams Obstetrics* 23rd edition. McGraw-Hill Professional, New York. 2009

The American congress of obstetricians and gynecologists(ACOG). Guidelines for PERINATAL CARE sixth edition. Chapter 6 Obstetric and Medical Complications.