

**欧州における 短時間作用型 β 刺激薬に対する措置および
日本におけるウテメリン（注、錠）の有効性、安全性について**

欧州における短時間作用型β刺激薬の使用制限に対する国内対応について

2013年10月25日、欧州医薬品庁（以下、EMA）はリトドリンを含む短時間作用型β刺激薬（以下、SABA）の産科適応に対する使用制限の決定を発表しました。

欧州の使用制限措置に対する国内対応について、弊社は独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議、検討を続けてまいりました。

その結果、国内においては、欧州と同様の使用制限は講じず、引き続き、添付文書に基づき適正使用を推進することになりました。

弊社リトドリン塩酸塩（商品名：ウテメリン錠 5mg、ウテメリン注 50mg）のご使用にあたっては、引き続き、添付文書の「禁忌」「効能・効果」「用法・用量」「使用上の注意（慎重投与、重要な基本的注意、副作用等）」を十分ご確認の上、適正使用をお願いいたします。また、ウテメリン製剤の使用により副作用等の治療上好ましくない事象が認められた場合には、速やかに弊社 MR までご連絡くださいますよう、よろしくお願いいたします。

弊社では、引き続き、医療関係者の方が安全にウテメリン製剤をご使用いただけるよう、法令を遵守し安全性情報の収集・評価・分析を行い、適正使用の推進に努めてまいります。

「ウテメリン注 50mg」及び「ウテメリン錠 5mg」ご使用の際には、引き続き添付文書の「**禁忌**」「**効能・効果**」「**用法・用量**」「**使用上の注意（慎重投与、重要な基本的注意、副作用等）**」を十分ご確認の上、適正にご使用ください。特に、以下に記載した心血管系リスクに関連する事項については再度ご確認の上、ご使用頂きますようお願い申し上げます。

■ウテメリン注添付文書 抜粋

ウテメリン注																								
禁忌	3. 重篤な高血圧症の患者 4. 重篤な心疾患の患者 6. 重篤な肺高血圧症の患者																							
慎重投与	(2) 高血圧症の患者 (3) 心疾患の患者 (5) 肺高血圧症の患者																							
重要な基本的注意	(1) 本剤投与によって、肺水腫があらわれることがあり、急性心不全の合併に至った例もあるので、呼吸困難、胸部圧迫感、頻脈等に十分注意し、肺水腫があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。・・・ (3) 本剤の投与対象は、入院治療など緊急を要する切迫流・早産患者である。子宮収縮、頸管の開大・展退、出血等の程度を総合的に判断して使用を決定すること。緊急状態を離脱した後は安全性を勘案しつつ使用し、不必要な投与は避けること。 (7) 子宮収縮の状態及び母体心拍数・血圧、胎児心拍数を含む心血管系への作用の監視を行いながら投与し、投与中に過度の心拍数増加（頻脈）、血圧低下があらわれた場合には、注入速度を遅らせ、減量するなど適切な処置を行うこと。 (10) 胎児に心不全、頻脈、不整脈があらわれることがある。また、新生児に腸閉塞、心不全、可逆的な心室中隔壁の肥大、低血糖症、頻脈、腎機能障害があらわれることがある。 (11) 本剤投与直後に帝王切開術を行うと、循環動態の大きな変動により心不全があらわれることがある。休業期間をおくことが望ましいが、やむを得ず投与直後に帝王切開術を行う場合には、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 (12) 本剤を硫酸マグネシウム水和物の注射剤と併用する場合には、呼吸抑制及び循環器関連の副作用の増強（胸痛、心筋虚血）が報告されており、注意深く監視を行うこと。																							
副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">重大な副作用</th> <th colspan="3">その他の副作用</th> </tr> <tr> <td></td> <td>1) 肺水腫、心不全 4) 不整脈 12) 胎児及び新生児における心不全 13) 新生児心室中隔壁の肥大</td> <td></td> <td>5%以上又は頻度不明</td> <td>0.1～5%未満</td> <td>0.1%未満</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>動悸、頻脈、上室性頻拍、血圧の変動</td> <td>顔面潮紅、息苦しさ、胸痛</td> <td colspan="2">心電図異常（ST・Tの異常）、顔面疼痛</td> </tr> <tr> <td>胎児・新生児</td> <td></td> <td>胎児不整脈、新生児頻脈、・・・</td> <td>胎児頻脈</td> <td colspan="2"></td> </tr> </thead></table>	重大な副作用		その他の副作用				1) 肺水腫、心不全 4) 不整脈 12) 胎児及び新生児における心不全 13) 新生児心室中隔壁の肥大		5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	循環器		動悸、頻脈、上室性頻拍、血圧の変動	顔面潮紅、息苦しさ、胸痛	心電図異常（ST・Tの異常）、顔面疼痛		胎児・新生児		胎児不整脈、新生児頻脈、・・・	胎児頻脈		
重大な副作用		その他の副作用																						
	1) 肺水腫、心不全 4) 不整脈 12) 胎児及び新生児における心不全 13) 新生児心室中隔壁の肥大		5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満																			
循環器		動悸、頻脈、上室性頻拍、血圧の変動	顔面潮紅、息苦しさ、胸痛	心電図異常（ST・Tの異常）、顔面疼痛																				
胎児・新生児		胎児不整脈、新生児頻脈、・・・	胎児頻脈																					

その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

■ウテメリン錠添付文書 抜粋

ウテメリン錠																
禁忌	3. 重篤な高血圧症の患者 4. 重篤な心疾患の患者 6. 重篤な肺高血圧症の患者															
慎重投与	(2) 高血圧症の患者 (3) 心疾患の患者 (5) 肺高血圧症の患者															
重要な基本的注意	(1) 投与中に過度の心拍数増加（頻脈）があらわれた場合には、減量するなど適切な処置を行うこと。 (2) 1日用量 30mg を超えて投与する場合、副作用発現の可能性が増大するので注意すること。 (4) 切迫流早産患者にはあらかじめ安静療法を試みた後に本剤を投与するとともに、症状の消滅がみられた場合は漫然と継続投与しないこと (5) 胎児に頻脈、不整脈があらわれることがある。また、新生児に腸閉塞、頻脈、低血糖症があらわれることがある。															
副作用	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">その他の副作用</th> <th>頻度不明</th> <th>0.1～5%未満</th> <th>0.1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>循環器</td> <td>不整脈（心室性期外収縮等）</td> <td>動悸、頻脈、顔面潮紅</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>胎児・新生児</td> <td>胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、・・・</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	その他の副作用		頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満	循環器	不整脈（心室性期外収縮等）	動悸、頻脈、顔面潮紅			胎児・新生児	胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、・・・			
その他の副作用		頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満												
循環器	不整脈（心室性期外収縮等）	動悸、頻脈、顔面潮紅														
胎児・新生児	胎児頻脈、胎児不整脈、新生児頻脈、・・・															

その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

欧州における短時間作用型β刺激薬の使用制限について

欧州では、リトドリンを含む SABA の産科適応に関してベネフィット・リスク評価が行われ、2013 年 10 月 25 日に以下の使用制限措置がとられました。

経口剤については、有効性を支持するデータに乏しく、従来から注目されている心血管系リスクが有効性を上回ると判断され、経口剤の産科適応の承認は取り消しとなり、産科適応のみを有する製品は回収となりました。

また、注射剤については、その有効性が 48 時間までに限定して認められていること、従来から注目されている心血管系リスクの懸念から、産科適応に対する使用について、「妊娠 22 週から 37 週の間最大 48 時間までの投与に限定され、投与中は専門家による母体と児の継続的な管理が要求される」という制限が決定されました。

欧州医薬品庁における使用制限の根拠について

EMA のホームページには、使用制限決定に至った根拠を述べた資料¹⁾が公表されていますが、EMA が評価した具体的な文献やデータに関する詳細な情報は明らかにされていません。公表されました使用制限決定の根拠に関して、概略を以下に記載します。

リスクについては、SABA の各成分について検討されました。リトドリンに関しては、2002 年から 2012 年の間に有害事象を発現した合計 210 症例のデータに基づいた評価が行われ、既知の安全性プロファイルに大きな変化がないこと、また、有害事象の重篤性はリトドリンの投与量と投与期間にも関連している可能性のあることが述べられました。

一方、ベネフィットについては、SABA 全体について検討され、経口剤で「有効性に関するデータが非常に限られている」と判断された産科適応に関する有効性評価は、注射剤による症状安定後の経口剤による維持療法に関するものであることが明らかにされました。また、注射剤については、24-48 時間の分娩遅延に対する有効性が確認され、この範囲ではベネフィットがリスクを上回ることから、投与期間は 48 時間を超えてはならないと判断されました。

日本と欧州における子宮収縮抑制薬について

英国の切迫早産治療ガイドライン²⁾（以下、英国ガイドライン）に記載されている子宮収縮抑制薬について、日本と欧州における承認状況を表1に示します。

表1 英国ガイドラインに記載された子宮収縮抑制薬の日本と欧州における承認状況

分類・薬剤名	日本	欧州 ^{注)}
短時間作用型 β 刺激薬		
リトドリン	○(注射、経口)	○(注射、経口)
イソクスプリン	○(注射、経口)	○(注射、経口)
テルブタリン	×(注射、経口)	○(注射、経口、その他)
サルブタモール	×(経口、その他)	○(注射、経口、その他)
フェノテロール	×(経口、その他)	○(注射、経口)
ヘキソブレナリン	—	○(注射、経口)
硫酸マグネシウム	○(注射)	△(注射、経口)
オキシトシン受容体拮抗薬 アトシバン	—	○(注射)
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン	×(経口)	×(経口)
非ステロイド性抗炎症薬 インドメタシン、セレコキシブ	×(注射、経口、その他)	×(経口、その他)
一酸化窒素供与体 ニトログリセリン	×(注射、その他)	×(その他)

注)：2013年10月のEMAのSABAに対する使用制限以前の状況を示しています。

※投与経路を「注射」「経口」「その他」に分類して表示しています。

- ：切迫早産（子宮収縮抑制）の適応あり
- △：切迫早産（子宮収縮抑制）の適応はないが、投与の対象は妊婦
- ×：切迫早産（子宮収縮抑制）の適応なし
- ：薬剤自体の販売なし

概要

日本では、リトドリンを含むSABA及び硫酸マグネシウム製剤が子宮収縮抑制薬としての適応を持ち、使用されています。

一方、欧州では、子宮収縮抑制薬としての適応がない薬剤でも、英国ガイドラインにおいて選択肢として提示され、複数のSABA以外の薬剤が使用可能となっています。

日本と欧州におけるリトドリン製剤の使用方法について

注射剤

日本と欧州におけるリトドリン注射剤の使用方法の比較を表 2 に示します。

日本については注射剤の添付文書、承認申請時臨床試験^{3), 4), 5)} 及び使用成績調査から、欧州については英国ガイドライン及び欧州各国（イタリア、ギリシャ、スペイン、ベルギー及びルクセンブルク）のリトドリン製剤の添付文書※（以下、欧州添付文書）から使用方法をまとめました。

表 2 日本と欧州のリトドリン注射剤の使用方法の比較

項目	日本	欧州
投与量	添付文書： 最大注入速度 200 µg/分 使用成績調査： 200 µg/分以内（約 95%）	添付文書： 最大注入速度 200 µg/分（ベルギー、ルクセンブルク） 最大注入速度 300 µg/分（イタリア） 最大注入速度 350 µg/分（ギリシャ） 上限記載なし（スペイン）
維持療法に関して	添付文書： 記載なし	添付文書： 維持療法として経口剤等の記載あり
投与期間	承認申請時臨床試験： 試験により 2 時間、8 時間又は 5 日間 使用成績調査： 1 ヶ月以内（約 85%）	英国ガイドライン（SABA）： 副腎皮質ホルモン剤の投与や、母体搬送のための時間を確保することを目的とした短期間の使用を推奨

※：2013 年 10 月の EMA の SABA に対する使用制限以前の添付文書

概要

欧州では、最大 350 µg/分までの注入速度で短期間使用することが基本と考えられます。

一方、日本では、妊娠期間の延長を目的として、添付文書に従って最大 200 µg/分の注入速度で欧州より長い期間使用され、大半の症例が 1 ヶ月以内に投与を終了しているものと考えられます。

経口剤

日本と欧州におけるリトドリン経口剤の使用方法的比較を表3に示します。

日本については経口剤の添付文書及び使用成績調査から、欧州については英国ガイドライン及び欧州添付文書*から使用方法をまとめました。

表3 日本と欧州のリトドリン経口剤の使用方法的比較

項目	日本	欧州
対象患者 使用方法	対象患者： 比較的軽症で外来管理できる切迫流早産患者 使用方法： 経口剤の単独療法	対象患者： 注射剤による治療を要する重症の切迫早産患者 使用方法： 注射剤で治療した後の維持療法
投与量	承認用量： 15 mg/日 使用成績調査： 1日投与量； 15 mg/日（72%） 投与期間； 1ヵ月以内（73%）	1日投与量（換算）： 80～160 mg/日*（ベルギー、ルクセンブルク） 40～120 mg/日（ギリシャ） 40～80 mg/日（イタリア、スペイン#）

※：2013年10月のEMAのSABAに対する使用制限以前の添付文書

*：睡眠時間を8時間として算出

#：スペインの投与量…経口投与開始直後は120 mg/日

英国ガイドラインでは、SABAの経口剤の使用について、「維持療法は推奨されない」と記載されています。この記載の根拠とされた文献のうち、リトドリンを含むSABAの子宮収縮抑制薬としての有効性をメタ解析から評価したコクランレビュー（No. CD004352⁶⁾、CD003927⁷⁾）では、投与方法が明確に整理されていました。これを基に、リトドリン経口剤が使用された19試験の使用方法的比較を表4に示します。

表4 コクランレビューに引用された臨床試験におけるリトドリン経口剤の使用方法的比較

投与目的	試験数	一日最大投与量	試験数	投与期間	試験数
維持療法	17	15 mg/日以上 120 mg/日未満	2	妊娠 36～38 週目まで	9
記載なし	1	120 mg/日以上 240 mg/日未満	12	日数（5～7 日）	3
その他	1	240 mg/日	3	記載なし	7
		記載なし	2		

概要

日本では、比較的軽症で外来管理できる切迫流早産患者を対象にリトドリン経口剤が使用されていました。

一方、欧州では、注射剤による治療を要する重症の切迫早産患者が対象であり、経口剤は主に注射剤で治療した後の維持療法として使用されていました。

日本の2012年4月から2013年3月までのレセプトデータからリトドリン製剤の投与状況を調査した結果⁸⁾の概略を表5に示します。

表5 日本におけるリトドリン製剤の投与状況（出典：株式会社日本医療データセンター）

■集計対象2,688例の治療群の内訳

治療群（剤形内訳）	症例数（率）
リトドリン錠単独治療例	2,148例（79.9%）
リトドリン注単独治療例	113例（4.2%）
リトドリン錠、注両剤治療例	427例（15.9%）

■両剤治療例427例の投与方法の内訳

治療群（剤形内訳）	症例数（率）
リトドリン錠から治療が開始された症例	301例（70.5%）
リトドリン注から治療が開始された症例	69例（16.2%）
リトドリン錠・注同時に治療が開始された症例	20例（4.7%）
不明	37例（8.7%）

概要

日本では経口剤の多くは単独治療として使用され、注射剤が併用された治療例でも、その多くは注射剤に先行して使用されていました。また、投与期間の中央値は20日であり、1日投与量の中央値は15mg/日で使用成績調査時とほぼ同様でした。

リトドリンの有効性について

注射剤

日本と欧州におけるリトドリン注射剤の有効性の比較を表 6 に示します。

日本については注射剤の承認申請時の第Ⅲ相臨床試験³⁾ 及び使用成績調査の結果を、欧州についてはコクランレビュー (No. CD004352⁶⁾) 及びカナダの早産調査グループの臨床試験の報告⁹⁾ (以下、カナダグループの臨床試験) の結果をまとめました。

表 6 日本と欧州におけるリトドリン注射剤の有効性について

日本	欧州
<p>【承認申請時臨床試験】</p> <ul style="list-style-type: none">・対象薬剤：注射剤のみ。・有効性結果：子宮収縮抑制効果等、5 日間連続投与の有効性が確認されている。 <p>【使用成績調査】</p> <ul style="list-style-type: none">・対象薬剤：注射剤のみ。・有効性結果：適応疾患（切迫早産）改善度等において、有効性が確認されている。	<p>【コクランレビュー (No. CD004352)】</p> <ul style="list-style-type: none">・対象薬剤：注射剤による治療後、経口剤の維持療法が行われている。・有効性結果：「48 時間までの分娩抑制」が確認されている。 <p>【カナダグループの臨床試験】</p> <ul style="list-style-type: none">・対象薬剤：注射剤による治療後、経口剤の維持療法が行われている。・有効性結果：「48 時間までの分娩抑制」が認められているが、他項目の改善は認められていない。

概要

欧州では、注射剤の有効性は短期間（最長 48 時間）の分娩抑制に限られるとされています。本比較では、コクランレビュー (No. CD004352) 及びカナダグループの臨床試験を参考にしました。カナダグループの臨床試験はコクランレビューの中核をなすもので、EMA の SABA の有効性判断に大きく影響したと考えられます。カナダグループの臨床試験においては、対象患者に重篤な症例が含まれたこと、注射剤終了後に経口剤へ切り替えられたことから、国内試験成績と単純に比較することはできないと考えられています¹⁰⁾。

また、佐藤らにより行われた国内における切迫早産治療の実態調査において、注射剤の長期使用による妊娠期間延長効果が確認されています¹¹⁾。

経口剤

日本と欧州におけるリトドリン経口剤の有効性の比較を表7に示します。

日本については経口剤の承認申請時の第Ⅲ相臨床試験¹²⁾及び使用成績調査の結果を、欧州についてはコクランレビュー (No. CD003927⁷⁾) の結果をまとめました。

表7 日本と欧州におけるリトドリン経口剤の有効性について

日本	欧州
<p>【承認申請時臨床試験】</p> <ul style="list-style-type: none">・対象患者：子宮収縮を認め、頸管の開大 3.5 cm 未満 (2 横指以下)、展退 80%未満の切迫早産患者。・有効性結果：症状改善効果、全般改善度、妊娠維持効果において、対照群に対し有意に優れていた。 <p>【使用成績調査】</p> <ul style="list-style-type: none">・対象患者：比較的軽症で外来管理できる切迫早産患者。・有効性結果：適応疾患 (切迫早産) 改善度等において、有効性が確認されている。	<p>【コクランレビュー (No. CD003927)】</p> <ul style="list-style-type: none">・使用方法：経口剤を、注射剤の子宮収縮抑制後の維持療法として使用。・有効性結果：「妊娠 34 週未満の早産」、「新生児集中治療室への入院の必要性」、「周産期死亡率」においてコントロール群と比較して有意差を示さなかった。

概要

欧州では、経口剤の有効性が示されていませんが、これは主に注射剤で子宮収縮の抑えられた患者を対象とした経口剤の維持療法に対して検討された結果でした。日本においては、経口剤は比較的軽症の切迫流早産患者に対して使用しているのが現状であり、承認申請時臨床試験及び使用成績調査において有効性が確認されています。

リトドリンの安全性について

注射剤

国内におけるリトドリン注射剤（ウテメリン注）の安全性データを表 8 に、重篤な心血管系副作用の集積件数の年次推移を表 9 に示します。

市販後の安全性情報として肺水腫や心不全等の重篤な心血管系副作用が報告されており、ウテメリン注の心血管系リスクは否定できるものではなく、これらの副作用に十分注意して使用する必要があります。

表 8 リトドリン注射剤（ウテメリン注）の国内の安全性データ

情報源	データ
承認申請時臨床試験	・心血管系副作用として、動悸、頻脈、頭痛、嘔気、顔面紅潮、冷汗等がみられたが、いずれの事象も軽度であった。
使用成績調査	・副作用：276 件（192 例 16.47%） ・重篤な副作用はみられなかった。 ・心血管系副作用である心悸亢進（動悸）及び頻脈について、累積副作用発現率の発現頻度を投与時期別に解析したが、投与期間の延長に伴う発現率の増加はみられなかった。
市販後安全性情報	・2001 年 1 月 1 日～2014 年 11 月 30 日までの約 14 年間に自発報告にて報告された副作用を集計したところ、重篤な心血管系副作用は、母体で 172 件、児で 33 件であった。このうち、肺水腫の報告が多く、続いて心不全が多い。 ・副作用の報告数に関しては、近年急激に増える等、顕著な変化はみられていない。

表9 リトドリン注射剤（ウテメリン注）の重篤な心血管系副作用の集積件数の年次推移

■母体 副作用

副作用*		報告件数（入手年毎の推移）														計
分類	副作用名	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 ^s	
肺水腫 (89件)	肺水腫	5	5	9	8	4	20 [#]	6	4	4	6	5	4	4	2	86
	急性肺水腫			1				1								2
	非心原性肺水腫													1		1
心不全 (36件)	心不全	1	2	1	2	3	1			2				2		14
	周産期心筋症		4	1			1		1	1		1		1	2	12
	うっ血性心不全			1							1			1		3
	心筋症		1	1						1						3
	左室不全				1					1						2
	急性心不全				1											1
	高拍出性心不全										1					1
不整脈 (20件)	頻脈		3	2		1										6
	上室性頻脈						1						1	1	2	5
	心房細動		1							2						3
	発作性頻脈			2												2
	不整脈	1		1												2
	上室性期外収縮					1										1
	心室性頻脈		1													1
その他	胸水								2	3			1			6
	血圧低下		1			1						1	1			4
	チアノーゼ	2														2
	心筋虚血				1						1					2
	動悸		1				1									2
	ショック			1		1										2
	急性心筋梗塞	1														1
	狭心症										1					1
	心拡大		1													1
	心筋炎											1				1
	心停止														1	1
	心膜炎											1				1
	血行動態不安定											1				1
	血栓症		1													1
高血圧					1										1	
総計（母体 副作用）		10	21	20	13	12	24	7	7	14	10	10	7	10	7	172

* 副作用名はMedDRA/J（ver.17.0）により記載し、関連する副作用名をまとめて分類した。

\$ 2014年は11月30日までの集計。

2006年の肺水腫の報告が20件と他の年に比べ多いが、過去の肺水腫の症例を後方視的に検討した文献報告が発表されたためである。当該文献から報告された症例は計16件である。

■児 副作用

副作用*		報告件数（入手年毎の推移）														計
分類	副作用名	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 ^s	
不整脈 (14件)	胎児頻脈	2	1	2		1		1	1							8
	心房粗動							1		1	1					3
	心室性期外収縮	1														1
	心室性頻脈												1			1
	胎児心拍数異常					1										1
心不全 (10件)	新生児心不全			1	1					1		2	1	2		8
	心不全											1			1	2
その他	心拡大					2						1				3
	新生児循環不全								2							2
	心筋症											1				1
	心肥大									1						1
	僧帽弁閉鎖不全症											1				1
	心室中隔欠損症										1					1
総計（児 副作用）		3	1	3	1	4		2	3	4	1	6	2	2	1	33

* 副作用名はMedDRA/J（ver.17.0）により記載し、関連する副作用名をまとめて分類した。

\$ 2014年は11月30日までの集計。

経口剤

国内におけるリトドリン経口剤（ウテメリン錠）の安全性データを表 10 に、重篤な心血管系副作用の集積件数の年次推移を表 11 に示します。

市販後の安全性情報として肺水腫や心不全等の重篤な心血管系副作用が報告されており、ウテメリン錠においても心血管系リスクに十分注意して使用する必要があります。

表 10 リトドリン経口剤（ウテメリン錠）の国内の安全性データ

情報源	データ
承認申請時臨床試験	・主な症状は心悸亢進であり、その多くは軽度な事象でいずれも一過性の症状であった。
使用成績調査	・副作用：42 件（35 例 2.44%） ・重篤な副作用はみられなかった。 ・心悸亢進（動悸）、振戦、頻脈などで、肺水腫は認められなかった。
市販後安全性情報	・2001 年 1 月 1 日～2014 年 11 月 30 日までの約 14 年間に自発報告にて報告された副作用を集計したところ、重篤な心血管系副作用は、母体で 36 件、児で 6 件であった。 ・副作用の報告数に関しては、近年急激に増える等、顕著な変化はみられていない。

表 11 リトドリン経口剤（ウテメリン錠）の重篤な心血管系副作用の集積件数の年次推移

■母体 副作用

副作用*		報告件数（入手年毎の推移）														計
分類	副作用名	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 [§]	
肺水腫 (10件)	肺水腫	2	1			2			1			1		1		8
	急性肺水腫							1				1				2
心不全 (11件)	周産期心筋症		1	1			1		1				1	1		6
	うっ血性心不全							1			1					2
	心不全			1		1										2
	心筋症		1													1
不整脈 (7件)	頻脈					1				1						2
	上室性期外収縮					1										1
	上室性頻脈					1										1
	心室性頻脈			1												1
	心房細動					1										1
	不整脈													1		1
その他	動悸		1							1		1				3
	血栓症		1													1
	心拡大		1													1
	心筋炎											1				1
	心膜炎											1				1
	血圧低下					1										1
	総計（母体 副作用）		2	8	1		8	1	2	2	2	1	5	1	3	36

* 副作用名はMedDRA/J（ver.17.0）により記載し、関連する副作用名をまとめて分類した。

§ 2014年は11月30日までの集計。

■児 副作用

副作用*		報告件数（入手年毎の推移）														計
分類	副作用名	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 [§]	
不整脈 (5件)	胎児頻脈	1	1			1		1								4
	心室性頻脈												1			1
その他	心停止											1				1
総計（児 副作用）		1	1			1		1				1	1			6

* 副作用名はMedDRA/J（ver.17.0）により記載し、関連する副作用名をまとめて分類した。

§ 2014年は11月30日までの集計。

まとめ

以上、欧州の決定に至った根拠、日本と欧州におけるリトドリン製剤の使用方法、有効性、安全性の評価に関する情報等について、関連情報を集約致しました。

欧州と日本の使用状況の主な違いは、以下の通りです。

- 日本において、注射剤は承認申請時の臨床試験や市販後に実施した使用成績調査等から、48 時間より長い投与期間で、適応疾患（緊急に治療を必要とする切迫流・早産）に対する有効性が確認されている。
- 日本において、経口剤は比較的軽症で外来管理できる切迫流早産患者に対し欧州に比べ低用量で使用されている。また、同用法の臨床試験や使用成績調査等から、適応疾患（切迫流・早産）に対する有効性が確認されている。

なお、安全性面につきましては、日本においても市販後の安全性情報として、心血管系の副作用が報告されていますので、これまで同様、添付文書に基づいた適正使用を何卒宜しくお願い申し上げます。

以上

参考資料

- 1) Scientific conclusions and grounds for revocation or variation as applicable to the terms of the marketing authorisations and detailed explanation for the differences from the PRAC recommendation.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Short-acting_beta-agonists/Position_provided_by_CMDh/WC500153980.pdf (accessed Jan 20, 2014).
- 2) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Tocolysis for women in preterm labour. London (UK); 2011
- 3) 坂元 正一ら. 切迫早産に対する塩酸リトドリン点滴静注の臨床評価－多施設二重盲検法による検討－. 医学のあゆみ 1985; 133: 558-71.
- 4) 鈴木 雅洲ら. 切迫早産患者の子宮収縮に対するリトドリン (Ritodrine Hydrochloride) 点滴静注の抑制効果. 医学のあゆみ 1984; 131: 270-8.
- 5) 坂元 正一ら. 塩酸リトドリン注射剤の切迫流産に対する臨床評価－塩酸イソクスプリンを対照薬とした多施設二重盲検比較試験－. 産科と婦人科 1991; 58: 2263-84.
- 6) Aotayanonth S, et. al. .Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2010;(2):CD004352.
- 7) Dodd JM, et. al. . Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2011;(4):CD003927.
- 8) 国内におけるリトドリン製剤の使用実態（社内資料）
- 9) The Canadian Preterm Labor Investigation Group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. The New England Journal of Medicine 1992; 327: 308-12
- 10) 千村 哲朗. 切迫流・早産に対するトコライシス－塩酸リトドリンの最近の話題. 周産期医学 1996; 26: 1731-40
- 11) 佐藤 和雄ら. 多施設共同調査による本邦における切迫早産治療の現況. 産婦人科の実際 2006; 55: 993-1001.
- 12) 坂元 正一ら. 切迫早産に対する塩酸リトドリン経口剤の臨床評価－多施設二重盲検法による検討－. 医学のあゆみ 1985; 133: 734-51