

資料No.2-8

平成20年度

「医薬品安全性情報活用実践事例等の収集事業」

報告書

平成21年3月

日本病院薬剤師会

## IV. 酸化マグネシウム経口剤の長期投与事例に生じる高マグネシウム血症

酸化マグネシウムは、胃内における制酸作用と、腸内における緩下作用を有している。我が国の日常診療では、昭和 25 年から使用されており、緩下剤、胃腸薬として汎用されており、製薬企業の推計では年間約 4,500 万人が使用している。

酸化マグネシウムは、『腸内では、難吸収性の重炭酸塩または炭酸塩となり、浸透圧維持のため腸壁から水分を奪い腸管内容物を軟化することにより緩下作用をあらわす。本剤は、非吸収性であり、アルカローシスを生じない。(A 社添付文書、【薬効薬理】より引用)』と考えられていた。

改定前の添付文書では、使用上の注意、慎重投与の項に、『腎障害のある患者〔高マグネシウム血症を起こすおそれがある。〕』の記載があるものの、臨床の医師、薬剤師には、重大な副作用の記載がなく比較的安全な薬剤との認識があった。

平成 20 年 9 月 19 日に厚生労働省より使用上の注意の改定指示があり高マグネシウム血症への注意が喚起され、同年 11 月 27 日に発行された医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 では、約 3 年間に 15 例の高マグネシウム血症の報告があり、死亡例が 2 例あること等が紹介され再度注意喚起がなされた。

### 1. 使用上の注意の改訂指示(平成 20 年 9 月 19 日)

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【重要な基本的注意】 の項を新設し、下記を追記する。

「本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれることがあるので、長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意すること。」

【副作用】 の項に新たに「重大な副作用」として下記を追記する。

「高マグネシウム血症：本剤の投与により、高マグネシウム血症があらわれ、呼吸抑制、意識障害、不整脈、心停止に至ることがある。悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意するとともに、血清マグネシウム濃度の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」

### 2. 安全性情報活用実践事例

#### 1) 診療所における事例

薬剤科長が医薬品医療機器情報配信サービスにより、使用上の注意の改訂指示情報入手した。連携診療所と協力して情報収集するとともに処方実態把握のために薬歴

システムを利用して酸化マグネシウムが処方されている患者をリストアップしたうえで、長期処方に該当する患者がいないか調査した。本安全性情報の内容及び当施設内での処方状況を医師に報告し対策を協議した。さらに、酸化マグネシウムの処方を調剤した際には、長期連用すると稀に高マグネシウム血症の副作用があらわれること、早期発見と重篤化防止のために初期症状に関して文書と口頭で患者に情報を提供した。

### 【事例の経過】

9月19日：医薬品医療機器情報配信サービスにより、当該施設の薬剤科長が使用上の注意の改訂情報を入手した。

9月29日：連携診療所の薬剤情報担当薬剤師が、製薬企業の医薬品情報担当者(MR)から「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。当該施設及び他の連携診療所(計8施設)に採用状況の確認メールを送信した。当該施設の薬剤科長は酸化マグネシウムを採用していることを返信した。

10月8日：連携診療所の薬剤情報担当薬剤師から当該施設の薬剤科長に、患者に提供する薬剤情報紙の改訂について相談があった。(当該施設では、医薬品情報業務を連携診療所と連携・分担して実施している。)

薬剤科長は高マグネシウム血症の症例の詳細について製薬会社に問い合わせた。その結果、本改定の根拠となった情報として腎機能低下患者や高齢者に限らず高マグネシウム血症の発症があり、死亡例も報告されていることが確認された。

当該施設の薬剤科長は、全医師に対して、調査した改定の背景情報を含めて情報提供を行った。

同時に、連携診療所の薬剤情報担当薬剤師に調査結果を伝達し、処方医師・患者の調査に基づく対応が必要と考えられることを伝え、あわせて患者向け薬剤情報紙の改訂を依頼した。

当該施設の薬剤科長は、酸化マグネシウム処方患者を薬剤科内の薬歴システムで検索して抽出し、2ヶ月以上継続して処方されている長期処方患者はいないことを確認し医師に追加報告した。

10月10日：連携診療所の薬品情報担当薬剤師が薬剤情報紙の改訂作業を完了し、連携施設の薬剤科に配信した。これ以降、酸化マグネシウム処方患者には高マグネシウム血症の初期症状について文書及び口頭で情報提供することとした。

施設内の看護師にも、本情報を提供し患者から初期症状に該当する訴えがあった場合には、医師・薬剤師に連絡してもらえよう打ち合わせた。

11月27日：厚生労働省より医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 が発行され本事例について詳細情報が提供されるとともに再度注意喚起が行われ

た。この時点で新聞等でも本件の内容が一般国民に報道された。

当該施設および連携診療所では、この時までには施設内および患者向け情報について、本件への対応が完了しており医師や患者からの改めての問い合わせはなかった。

### 【情報収集】

- ① 薬剤科長が医薬品医療機器情報配信サービスにより「使用上の注意の改訂情報」を入手した。
- ② 関連診療所の薬剤情報担当薬剤師が製薬企業の医薬品情報担当者(MR)より「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。
- ③ 薬剤科長は高マグネシウム血症の症例の発現頻度、重篤度、症例経過等の詳細に関して、製薬会社に問い合わせを行い情報を入手した。
- ④ 薬剤科長が医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 を入手した。

### 【情報評価・分析】

- ・ 酸化マグネシウム製剤は当該診療所において汎用される薬であり、影響を受ける患者数が多いと推察した。
- ・ 従来、リスク因子(腎機能障害)がある患者において、慎重な対処が必要と位置づけられていたが、該当しない場合でも長期連用症例では発現しており、新たなリスク因子(長期連用)が加わったことを認識した。
- ・ 適切に対処しなかった場合、意識障害、呼吸抑制、不整脈等の生命に危険を及ぼしうる重篤な副作用であると認識した。
- ・ 外来通院患者が服用することから、患者への初期症状の指導が、重篤化回避に寄与しうると考えた。
- ・ 薬歴システムで検索し抽出した処方状況から、2ヶ月以上の継続処方はなく、長期処方に該当する患者が当該施設にはないこと確認した。

### 【施設内の情報活用】

- ・ 薬剤科内の薬歴システムで酸化マグネシウム処方患者を検索して抽出した結果、2ヶ月以上継続して処方されている長期処方患者はいなかった。
- ・ 常勤医師に添付文書改訂内容及び当該施設での処方状況を情報提供し、対応を協議した。
- ・ 患者に提供する薬剤情報紙の改訂(高マグネシウム血症の初期症状)を行った。

### 【本事例のポイント】

- ・ 診療所等の小規模な施設では、製薬企業の医薬品情報担当者(MR)の訪問は少ない現状がある。これに代わる、タイムリーで確実な情報源として、医薬品等・医療機器情報提供ホームページで提供される情報、特に医薬品医療機器情報提供サービス

(プッシュメール)が活用されていた。

- ・ 汎用されている医薬品の重大な副作用であり、健康被害の拡大が懸念されるか否かを判断するために、薬剤科は改定根拠となった情報を積極的に調査している。調査結果として得られた、リスク因子、重篤度、発現時期を考慮して医師との面談協議による情報提供を行っている。
- ・ 汎用されている医薬品の重大な副作用であり、当該施設において潜在的に危険な状況にある患者が存在するか否か、薬歴を調査し特定している。
- ・ 施設所属の薬剤師数が限られている点を補完するため、関連施設(8施設)の薬剤師と連携して医薬品情報管理業務に取り組んでいる。

## 2) 小規模な病院における事例(その1)

薬剤部長が酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症の副作用に関する医薬品添付文書改訂情報入手。院内広報を発行し院内周知を図ると共に、薬剤部内の調剤システムを利用して酸化マグネシウム製剤服用患者をリストアップした。この使用状況データをもとに薬剤部長と病院長が実効性のある対応策を相談した。この施設の全ての患者は高齢で、高マグネシウム血症の発現リスクが高いと判断された。報告を受けた院長は、酸化マグネシウム製剤を服用中の患者全ての血清Mg値を測定することとし、診療部へ検査実施の指示を自ら行った。検査の結果、基準値を超えていた患者が見受けられたため、必要と思われる患者に対して主治医により酸化マグネシウム製剤の投与中止あるいは減量の措置が行われた。病院としてこの結果を重視し、酸化マグネシウム製剤を長期間服用している患者の血清Mg値測定を半年ごとに測定することとした。

### 【事例の経過】

- 9月24日： 薬剤部長が医薬品医療機器情報配信サービスにより、使用上の注意の改訂指示情報入手
- 10月13日： 薬剤部長がMRから「使用上注意改訂のお知らせ」入手
- 10月16日： 薬剤部は「病院D I.ニュース」を発行し院内周知を図ると共に、調剤システムを利用して酸化マグネシウム製剤を服用中の患者をリストアップした。

この時点で診療中の全入院患者(約200名)及び外来患者(約300名)中、酸化マグネシウム製剤を使用していた患者は102名(入院76名、外来26名)であった。

薬剤部長は、当該施設に身体機能が低下し排便管理に酸化マグネシウム製剤を長期にわたり使用している患者が多いこと、高齢と身体機能低下で体調変化の訴えが少ないこと等を考慮し、早い段階での酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の血清Mg値測定の必要性を病院長に提

案した。病院長は、酸化マグネシウム製剤を長期服用している全ての患者は高齢で高マグネシウム血症の発現リスクが高いと判断し、当該薬剤服用患者全員の血清 Mg 値を測定（外部委託検査）することとし、診療部へ検査実施の指示を自ら行った。

その結果、対象患者 102 名中 67 名（入院 62 名、患者 5 名）の検査が実施された。残りの患者は投与量が 330mg/日程度と低用量であったため、次回の定期検査時に測定することを各主治医が指示した。

10月18日：検査結果が各主治医に届けられた。

検査の結果、67名中54名（入院50名、外来4名）が基準値（2.4mg/dL）を超えた値を示していた。

主治医は投与中止（入院7名、外来0名）あるいは減量（入院9名、外来0名）の処方変更指示を出し、薬剤部は直ちに対応した。なお、中止例についてはセンノサイド製剤が代替薬として処方された。

薬剤師は、面談可能な患者に対して、不安を与えることが懸念されたため、高マグネシウム血症による副作用の自覚症状の有無を尋ねるとともに、処方が変更になった事を伝えるにとどめた。

11月27日：薬剤部は厚生労働省より発行された医薬品・医療機器等安全性情報 No. 252 を安全管理情報として院内広報すると共に、再度注意喚起を行った。

12月17日：主治医が徐脈を発現した患者に気づくが、一旦軽快した。

12月24日：主治医が同患者の徐脈再発現に気づき調査したところ、9月以降酸化マグネシウム 2,000mg/日を投与していたにもかかわらず血清 Mg 値の測定が実施されていなかった。血清 Mg 値を測定したところ 5.6mg/dL と基準値を上回っていたため直ちに投与を中止し、オルシプレナリン硫酸塩錠 1日3錠を投与開始した。平成 21 年 1 月 5 日に血清 Mg 値を再測定したところ 2.5mg/dL に下がり、1 月 15 日現在はオルシプレナリン硫酸塩錠の継続投与がなくとも心電図は正常となった。

### 【情報収集】

- ① 薬剤部長が医薬品医療機器情報配信サービスにより「使用上の注意の改訂指示情報」を入手した。この時点では、多忙なこともあり、院内伝達にとどめる情報に位置づけられた。
- ② 製薬企業の医薬品情報担当者(MR)より「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。

### 【情報評価・分析】

薬剤部長は、当該施設は高齢で寝たきりの患者が多いため、酸化マグネシウム製剤は多くの患者で継続的に使用されていること、高齢と身体機能低下で体調変化の訴え

が少ない可能性があること、腎機能の低下している患者が多いことから、高マグネシウム血症発症のリスクは高いと考えた。

調剤システムを使用して調査した処方患者一覧により、酸化マグネシウム製剤を服用している患者は入院・外来を合わせて102名いることがわかった。

添付文書改定の情報と酸化マグネシウム製剤薬服用患者リストを病院長に報告し、当該服用患者の血清 Mg 値測定が必要と考えられることを提案した。

病院長は、全ての患者は高齢で高マグネシウム血症の発現リスクが高いと判断した。

#### 【施設内の情報活用】

- ・ 薬剤部は院内広報誌を作成し医療職員に情報提供した。
- ・ 薬剤部内の調剤システムで酸化マグネシウム処方患者を検索して抽出した。
- ・ 薬剤部長は病院長に当該薬服用患者の血清 Mg 値測定を提案した。
- ・ 病院長は、当該薬剤服用患者全員の血清 Mg 値測定を決定し、診療部へ検査実施の指示を行った。
- ・ 主治医は血清 Mg 値の検査結果を基に対応が必要と思われる患者に対して投与中止あるいは減量を行った。
- ・ 医療者向け「医薬品情報提供書」の重大な副作用に高マグネシウム血症と、必要な定期検査に血清 Mg 値測定を追記した。

#### 【本事例のポイント】

薬剤部長は、本医療機関で酸化マグネシウム製剤を使用中の患者は、高齢で身体機能が低下した患者が多いということから、排便管理に緩下剤を長期にわたり使用する患者が多いこと、高齢と身体機能低下で体調変化の訴えが少ない可能性があること、腎機能が低下しており高マグネシウム血症のリスク因子に該当する患者が多いことから、院長に血清 Mg 値の測定を提案している。

院長は、102名（入院76名、外来26名）の服用患者リストと、安全性情報、薬剤部長の提案をもとに検査実施を即決している。検査の結果、対応が必要と考えられた患者に対して処方変更が行われた。

しかしながら、検査を実施できていない患者から徐脈の症状が認められたため、血清 Mg 値を測定したところ5.6mg/dLと高値であったため、直ちに投与を中止した事例があった。なお、当該患者に対して投与中止12日後、血清 Mg 値を測定したところ2.5mg/dLに低下していた。

今回、緊急に全例検査を指示したにも係らず高マグネシウム血症の事例が発生したため、院長と薬剤部長は検査漏れの防止策を検討し、酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の定期検査（半年ごとに実施）に血清 Mg 値測定を組み入れることを決めた。あわせて、薬剤師も本件に関する検査オーダ漏れ発見した場合には、検査実施の指示を代行できることになった。

### 3) 小規模な病院における事例(その2)

薬剤部長は、製薬企業から医薬品添付文書改訂の連絡を受けて医局会で死亡が2例報告されている旨の情報提供を行った。その医局会で死亡例の詳細調査の要請があったため、薬剤部長は翌週の医局会にて、MR（医薬情報担当者）提供の症例一覧表及び服薬指導の留意事項の情報を報告した。

薬剤部は長期服用患者を調査し一覧を作成すること、医師は血清マグネシウム(Mg)値を測定し高マグネシウム血症及び副作用発現の有無の確認を行うことを決定した。

薬剤部にて患者の症状及び薬物治療を含むMg製剤使用状況一覧を作成し、薬事委員会の決議事項として、長期服用患者など危険性が高いと考えられる患者に対する高マグネシウム血症の副作用確認基準を作成して院内への注意喚起が徹底された。

#### 【事例の経過】

- 10月20日： 薬剤部長がMRから「使用上注意改訂のお知らせ」を入手
- 10月22日： 製薬企業からの添付文書改訂情報「酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」を医局会（毎週水曜日；構成員は全医師、薬剤部長、連携 薬局の薬局長）にて報告。医師より、酸化マグネシウムによる死亡例の詳細調査の依頼あり。
- 10月29日： 薬剤部長は、MRより「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症症例一覧」（製薬企業作成）を入手し、医局会で報告。  
薬事委員会にて、薬剤部で処方歴などからCSV形式で抽出したデータより使用者一覧表を作成して審議した。酸化マグネシウム製剤の使用者は、入院53名及び外来通院327名であった。この結果をもとに検討し、酸化マグネシウムを長期服用している患者の血清マグネシウム値を測定する方針を決定した。
- 11月29日： 酸化マグネシウム330mg錠を1日3錠服用中の80歳代の患者が、気分不良、食欲不振にて来院した。薬事委員会決定後の初来院の患者であったため、Mg値が測定された。食欲なしの他に異常所見は認められていないが血中マグネシウム値を測定したところ2.7 mg/dL（正常値：1.7～2.6）であった。  
医師と薬剤師が協議して酸化マグネシウム製剤の投与を中止し、補液投与の処置にて経過観察したところ酸化マグネシウムの服薬中止18日後のMg値測定結果は1.9mg/dLと正常値に低下しており、食欲不振は改善を示した。
- 12月 3日： 薬剤部長は、マグネシウム値が正常値を超えていた患者で消化器症状を呈した事例が発生したこと、並びにMRより入手の「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」を医局会で説明し、再度注意を喚起した。



12月 5日 : 薬剤部では、酸化マグネシウム製剤使用患者を医薬品処方データベースより抽出して血清マグネシウム測定患者一覧を作成した。検査部による測定の協力を得て、血清マグネシウム値の高い順に、自覚症状の有無、制吐剤処方などの情報を付加して分析した。

12月 15日 : 薬事委員会にて、重度の高マグネシウム血症を含め、副作用症状の発現は認められていないことを報告した。また、酸化マグネシウム長期服用患者に対して定期的な血清マグネシウム濃度測定と、腎障害、高齢者、認知症などハイリスク例について、再度、全医師に注意を喚起した。

12月 20日 : 病院と連携して診療を行っている6診療所の医療関係者の合同で開催している薬事委員会(6ヶ月に1回開催)にて、血清マグネシウム測定患者リストについて検討が行われた。消化管運動改善剤等が副作用対策として処方されている可能性があり長期併用例について酸化マグネシウムによる副作用との関連がないか追加調査することとなった。

#### 【情報収集】

- ① 薬剤部長は、MRから「使用上注意改訂のお知らせ」を入手した。
- ② 薬剤部長は、医局会の要請によりMRから「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症症例一覧」(製薬企業作成)を入手した。
- ③ 薬剤部長は、MRから医薬品・医療機器安全性情報 No.252、「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」を入手した。

#### 【情報評価・分析】

- ・ 薬剤部長は医局会において、高マグネシウム血症があらわれた場合の初期症状として、悪心・嘔吐があげられることより、医療関係者は食欲の有無についても留意すること、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状の発現に注意することを患者に説明し、異常が認められた場合は投与中止することを申し合わせた。
- ・ 薬剤部長は、薬事委員会資料として、血清マグネシウム測定患者のハイリスク例一覧に、合わせて処方情報、血中Mg値及び自覚症状などの一覧表を提供した。

#### 【施設内の情報活用】

- ・ 当初、医局会では、病院として患者への特別な対応の必要性はないと評価していた。
- ・ 医局会の要請に基づき、死亡例の詳細情報を入手し、自施設にはリスク患者が存在することを提示して検討した結果、酸化マグネシウム製剤を長期服用している患者の血清マグネシウム値を測定する方針を決定した。
- ・ 気分不良、食欲不振にて来院した患者が酸化マグネシウム製剤を長期服用していたため、医局会の決定に基づき血清マグネシウム値を測定したところ基準値を超

えていたことが判明した。

- ・ 血清マグネシウム値が高値な場合の症状に対して、消化管運動改善薬等が処方されていることがないか調査することを決定した。

### 【本事例のポイント】

この医療機関では、処方オーダーリング導入以前（約 20 年前）より、副作用疑いの症例発生時は、「副作用・アレルギー情報」に薬品名、症状、重篤度（厚労省グレード分類）、対処等を医師が記載し、薬剤部にて確認後に薬剤師が診療録に挟み込み安全対策を実施してきていた。処方オーダーリング導入に伴い、個々の主治医が入力する副作用警告機能に統合されたが、入力内容、入力された情報の網羅性ともに不十分であると医局会で判断され、プログラム改良が行われ副作用の被擬薬名、症状、重篤度、対処を薬剤部で入力し、次回から該当薬品の処方オーダーが不可となる運用が行われ、患者の医薬品使用安全性確保に役立てられていた。

こうした日常診療における副作用管理体制を基盤として、今回の安全性情報への対応が進められていた。

対策を協議した医局会では、医師から自施設において重大な健康被害の事例はないと説明されていた。「酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって」（製薬企業作成）に記載されている高マグネシウム血症の初期症状が悪心・嘔吐であったことより、薬剤師が長期服用患者で消化管運動改善薬等が処方されている患者について Mg 値に注意することなどの留意事項に関する情報を医師及び看護師に提供するなどして、さらなる医薬品安全使用に注意喚起を行った。

