

酸化マグネシウム製剤の服薬指導にあたって

吉田製薬株式会社 学術部

重要な基本的注意に「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。」と記載がありますが、これは必ず定期的に血清マグネシウム濃度を測定しなければならないということではございません。

服薬指導

「4.副作用（1）重大な副作用」の項に記載のあるように、通常は患者さんに初期症状（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）の発現に注意していただくよう説明し、そのような症状が現れた場合に医師又は薬剤師に相談するように服薬指導をします。

症状の観察ほか医師の判断により必要に応じて血清マグネシウム濃度の測定を行うなどし、異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置を行います。

特に注意が必要な患者さんについて

特に注意が必要なのは、腎障害のある患者さんと認知症、精神疾患、麻痺などの原疾患がある患者さん、高齢者です。

① 腎障害のある患者さんにおいて

腎障害のある患者さんにおいては、特に注意をして服薬指導をし、初期症状（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）に注意していただきます。症状の観察のほか医師の判断により必要に応じて定期的に血清マグネシウム濃度の測定を行うなどし、異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置を行います。腎障害があり、定期的に血液検査を実施している場合には症状の観察のほか、通常の定期的な血液検査で血清マグネシウムの検査を実施していない場合には追加するなどします。

② 認知症、精神疾患、麻痺などの原疾患がある患者さんにおいて

認知症、統合失調症、小児麻痺などの原疾患がある患者さんにおいては初期症状（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）を訴えることが困難なことが多いと考えられ、また抗精神薬などの抗コリン作用による副作用（悪心・嘔吐、口渇、眠気、脱力感等）と高マグネシウムの初期症状（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）が同様であるために区別がつかず見逃してしまうことがあります。そのため、気がつかないうちに重度の高マグネシウム血症になり、突然意識障害や呼吸停止が起こるおそれがあります。

よってこのような患者さんにおいては、症状の観察の他、医師の判断により必要に応じて定期的に血清マグネシウム濃度の測定を行うなどし、異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置を行います。

③ 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意が必要です。

以上

酸化マグネシウム製剤添付文書改訂における Q&A

吉田製薬株式会社
平成 20 年 10 月

Q1.改訂に至った経緯は？

A1.

高マグネシウム血症の症例報告が集積され、その中に

①酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症の死亡例が 4 例報告

②腎障害のない人において重篤な高マグネシウム血症が報告

されていたことによります。

高マグネシウム血症については添付文書に從來から記載はされてはいましたが、さらに注意喚起するために重要な基本的な注意事項及び重大な副作用として記載することにし、添付文書を改訂いたしました。効能・効果、用法・用量につきましては従来どおりで変更はございません。

Q2. 高マグネシウム血症の症状は？

A2.

血清 Mg 値の正常域は 1.9～2.3mg/dL(1.6～1.9mEq/L)程度であり、軽微な上昇では症状は発現しません。血清 Mg 値が 4.9mg/dL(4mEq/L)以上で症状があらわれます。初期症状として悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠等の症状が発現します。血清マグネシウム濃度が高値になるにつれ、深部腱反射の消失、呼吸抑制、意識障害、房室ブロックや伝導障害等の不整脈、心停止等があらわれることがあります。さらに 18.2mg/dL(15mEq/L)以上になると呼吸筋麻痺や心停止等もあらわれます。

4.9mg/dL 以上 (4mEq/L 以上)	悪心・嘔吐、口渇、血圧低下（起立性低血圧）徐脈、皮膚潮紅、筋力低下、傾眠、全身倦怠感、無気力、腱反射の減弱など
6.1～12.2mg/dL (5～10mEq/L)	ECG 異常（PR、QT の延長）など
9.7mg/dL 以上 (8mEq/L 以上)	腱反射消失、随意筋麻痺、嚥下障害、房室ブロック、低血圧など
18.2mg/dL 以上 (15mEq/L 以上)	昏睡、呼吸筋麻痺、血圧低下、心停止など

Q3. 慎重投与に「腎障害のある患者」とありますが、具体的な指標はあるのでしょうか？

A2.

文献には「クレアチニンクリアランス 30mL/分以下により血中 Mg 値は有意に上昇し、クレアチニンクリアランスの低下に伴って急峻な上昇を見せる。この状態では無症候であるが、Mg 含有薬剤の投与が加わると、時に症候性高 Mg 血症となりうる。」と紹介されています。

【参考】

腎機能別に血漿 Mg 濃度を測定した結果

表.腎機能とマグネシウム

クレアチニークリアランス (mL/min)	血漿マグネシウム (mEq/L)
70<	1.66±0.15
70～50	1.69±0.15
50～30	1.76±0.13
30～20	1.95±0.40*
20～10	1.91±0.25*
10>	2.23±0.39*
血液透析者	2.71±0.28*

*P<0.001

<参考文献> 吉田政彦、大野丞二.: マグネシウム—その数値をどう読むか—. 日本臨床 1976 : 34 : 2024-2035.

Q4.高 Mg 血症のみられる疾患などは？

A4.

以下の疾患や治療において高 Mg 血症がみられる場合があります。

●高 Mg 血症

腎	急性腎不全乏尿期、慢性腎不全末期（尿毒症）、血液透析症例
内分泌	アジソン氏病、副腎剔除、甲状腺機能低下症、クッシング症候群、糖尿病性アシドーシス、食塩喪失性副腎過形成
消化器	Mg 含有制酸剤・緩下剤投与。先天性巨大結腸症
悪性腫瘍	慢性リンパ性白血病
その他	組織崩壊、脱水症、ミルクアルカリシンドローム
治療	Mg 過剰投与、成長ホルモン治療、抗アルドステロン、ビタミン D、リチウム、K 保持性利尿薬、ACE 阻害剤、ARB 投与など

Q5. 酸化マグネシウムは体内へ吸収されるのでしょうか？

A5.

経口的に摂取された Mg は主に小腸上部より吸収され、一般的には吸収される率は 1/3 (33.33%) といわれています。吸収率は原疾患、腎疾患の有無、血清 Mg 濃度等により異なり、摂取量や食事に影響されるといわれています。Mg 摂取量が少ない場合（約 23mg）には約 76%と吸収される率が高く、Mg 摂取量が多い場合（約 571mg）には吸収率は低く約 24%であることが報告されています。また、食事の Ca 含有量や脂肪が多いと Mg の吸収は低下し、ビタミン D によって吸収が高まることが報告されています。

吸収された Mg は速やかに血中に移行し、一部は細胞内や骨にとりこまれます。

また Mg は食事にも含まれており、一般的に食事からも Mg として 250-350mg/日摂取しています。

Q6. 吸収された Mg の排泄は？

A6.

吸収された Mg は腎から尿中へ排泄されます。排泄される量はほぼ吸収された量です。恒常性により血中の Mg 濃度を保つように尿中への Mg の排泄を調節するため、酸化Mg を服用しても腎機能が正常な場合には、高 Mg 血症にはなりません。しかしながら、なんらかの要因にて恒常性が保てなくなった場合には腎障害が認められない方でも高 Mg 血症になるおそれがあります。

なお、腎機能が低下している場合には、Mg の排泄が阻害され高 Mg 血症になるおそれがあります。

Q7. 酸化マグネシウム 1 g 中には Mg はどのくらいの量含有しているのでしょうか？

A7.

酸化マグネシウム 1g 中には約 600mg のマグネシウムを含有しています。

例えば、酸化マグネシウム 1 g を服用した際の吸収率を約 24% とすると

1 g を服用した場合マグネシウムとして $600\text{mg} \times 0.24 = 144\text{mg}$ 吸収されることが予測されます。

Q8. 重要な基本的注意に「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」と記載されています。長期投与する場合とは、どのくらいの期間をさすのでしょうか？

A8.

どのくらいの期間投与した場合に長期投与というのかについては明確な基準はございません。今回報告された症例では、腎不全の患者で投与から 1 週間、5 ヶ月、腎不全の無い患者において約 9 ヶ月間で高マグネシウム血症が出現しており、各患者さんの身体の状態により、高マグネシウム血症が発現するまでの期間は異なっております。

Q9. 長期投与する場合には必ず定期的に血清マグネシウム濃度を測定しなければならないのでしょうか？

A9.

重要な基本的注意に「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。」と記載がありますが、これは必ず定期的に血清マグネシウム濃度を測定しなければならないということではございません。

「4.副作用（1）重大な副作用」の項に記載のあるように、通常は患者さんに初期症状（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）の発現に注意していただくよう説明し、そのような症状が現れた場合に医師又は薬剤師に相談するように服薬指導をします。症状の観察ほか医師の判断により必要に応じて血清マグネシウム濃度の測定を行うなどし、異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置を行います。

●特に注意が必要な患者さんについて

特に注意が必要なのは、腎障害のある患者さんと認知症、精神疾患、麻痺などの原疾患がある患者さん、高齢者です。

①腎障害のある患者さんにおいて

腎障害のある患者さんにおいては、特に注意をして服薬指導をし、初期症状に注意していただきます。症状の観察のほか医師の判断により必要に応じて定期的に血清マグネシウム濃度の測定を行うなどし、異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置を行います。腎障害があり、定期的に血液検査を実施している場合には症状の観察のほか、通常の定期的な血液検査で血清マグネシウムの検査を実施していない場合には追加するなどします。

日本腎臓学会の「CKD^{*1}診療ガイド」では安定した CKD ステージ1～2^{*2}の患者に対するかかりつけ医でのフォローアップ検査として血清電解質の検査頻度を3～6ヶ月に1回を推奨しています。

②認知症、精神疾患、麻痺などの原疾患がある患者さんにおいて

認知症、統合失調症、小児麻痺などの原疾患がある患者さんにおいては初期症状を訴えることが困難なことが多いと考えられ、また抗精神薬などの抗コリン作用による副作用（悪心・嘔吐、口渇、眠気、脱力感等）と高マグネシウムの初期症状が同様であるために区別がつかず見逃してしまうことがあります。そのため、気がつかないうちに重度の高マグネシウム血症になり、突然意識障害や呼吸停止が起こるおそれがあります。

よってこのような患者さんにおいては、症状の観察の他、医師の判断により必要に応じて定期的に血清マグネシウム濃度の測定を行うなどし、異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置を行います。

③高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意が必要です。

今回の添付文書改訂に至った重篤な症例は、傾向として高齢者、腎障害の患者さん又は精神疾患の患者さんが多くみられています。

Q10. 血清 Mg 値を測定する場合の診療報酬点数は？

A10.

血液検査は「検査実施料＋検査判断料＋検査採取料」で算定します。

1) Mg濃度のみを検査した場合 2) 血液検査にMg項目を追加する場合を例示します。

[血液検査の場合]

●検査費用の算定：第1節の所定点数＋第4節の所定点数

【第1節】 検体検査料 (第1款と第2款の所定点数の合算)

第1款 検体検査実施料

生化学検査 (I)

D007 血液化学検査 1. (多項目ある中の一つ) Mg 11点

第2款 検体検査判断料

D026 検体検査判断料 3. 生化学的検査 (I) 判断料 144点

【第4節】 診断穿刺・検体採取料

D400 血液採取 (1日につき) 1. 静脈 11点

1) 病院にて血液採取してMg濃度のみを測定した場合

検体検査実施料 11点＋ 検体検査判断料 144点＋ 血液採取 11点＝166点

2) 血液検査の項目にMgを追加して検査する場合

(定期的に血液検査を行っていた場合など)

①血液検査において、第1款 生化学検査 (I) D007 血液化学検査の

1～7の項目を実施していた場合

・D007の1～7の項目数がMg追加で4項目以下・・・検体検査実施料 11点追加

・D007の1～7の項目数がMg追加により

5～7項目・・・100点

8又は9項目・・・109点

10項目以上・・・129点

⇒よって5項目以上行っていた場合は、項目数により点数に変化なしに点数増加

②血液検査において、

第1款 生化学検査 (I) D007の1～7以外の項目を実施していた場合

検体検査実施料 11点追加

③血液検査において、第1款 生化学検査 (I) の検査が実施されていなかった場合

・第1節の合算分 (検体検査実施料 11点＋検体検査判断料 144点) が追加

※1 慢性腎臓病 (chronic kidney disease:CKD) の定義

- ①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか（特に蛋白尿の存在が重要）
②GFR<60mL/min/1.73m² ①,②のいずれか、または両方が3ヶ月以上持続する。

※2 CKD ステージ1 腎障害(+) GFR≥90mL/min/1.73m²

ステージ2 腎障害(+) GFR 60~89mL/min/1.73m²

【参考】「日本腎臓学会「CKD 診療ガイド」第Ⅲ章 15. CKD のフォローアップ」より
安定した CKD ステージ1～2の患者に対するかかりつけ医でのフォローアップ検査

検査項目	頻度
血圧	毎診察時
尿蛋白、尿中クレアチニン	3～6か月に1回
血清クレアチニン、eGFR	3～6か月に1回
HbA1c(糖尿病)	1～3か月に1回
一般血液検査	3～6か月に1回
血清脂質	3～6か月に1回
血清電解質、TP、Alb	3～6か月に1回
胸腹部 X 線検査（健診も含め）	1年に1回
腎エコー・CT	必要に応じ施行
ECG	1年に1回

【参考】D007 の1～7 の項目

D007 血液化学検査

1. 総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、尿酸、アルカリフォスターゼ、コリンエステラーゼ (ChE)、 γ -グルタミールトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、中性脂肪、Na 及び Cl、K、Ca、 Mg 、膠質反応、クレアチン、グルコース、乳酸脱水素酵素 (LDH)、酸性フォスターゼ、エステル型コレステロール、アミラーゼ、ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)、クレアチン・フォスフォキナーゼ (CPK)、アルドラーゼ、遊離コレステロール、鉄、試験紙法・アンプル法・固定化酵素電極による血中ケトン体・糖・クロール検査	11 点
2. リン脂質	15 点
3. 遊離脂肪酸	16 点
4. HDL-コレステロール、前立腺酸性フォスファターゼ、P 及び HPO_4 、総コレステロール、グルタミック・オキサロアセティック・トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミック・ピルビックトランスアミナーゼ (GPT)	17 点
5. LDL-コレステロール、蛋白分画測定	18 点
6. Cu、リパーゼ	24 点
7. イオン化カルシウム、マンガン	27 点

Q11. 治療にはグルコン酸カルシウム静注が有効であるとの報告がありますが・・・？

A11.

グルコン酸カルシウム投与により、呼吸麻痺や不整脈を除去しうる場合があります。

Ca イオンは腎臓の近位尿細管で Mg イオンと競合して、Mg イオンの再吸収を阻害し尿中の Mg 排泄を増加させ、血中の Mg を減少させます。