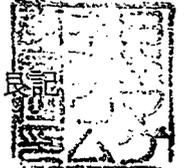


平成21年3月25日

厚生労働大臣 舛添 要一 殿
 厚生労働省医薬食品局安全対策課長 森 和彦 殿

酸化マグネシウムの副作用の取り扱いならびに使用上の注意の改訂に関する
 日本マグネシウム学会による検証結果に基づく再検討の要望

日本マグネシウム学会 理事長 西沢良記



平成20年9月19日厚生労働省医薬食品局安全対策課長名で、便秘薬として頻用されている酸化マグネシウムの副作用報告(3年間に15件の高マグネシウム血症、うち、2例の死亡)を根拠に、酸化マグネシウム製剤の製造販売関連企業に「使用上の注意の改訂指示」を発令した。また、同年11月には、「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を本学会や関連学会への事前意見聴取などがなされずに発出、これをマスコミ各社に公表した。これを受けてマスコミ各社は同年11月27日に、酸化マグネシウムの同上副作用報告による添付文書の改訂を理由に一般用医薬品におけるリスク区分分類を「第3類」から「第2類」へ引き上げ規制を強化するなど報道した。この突然の報道発表は、酸化マグネシウムを処方する医療従事者には疑義を、これを服用する患者には多大の不安を与え、医療現場に混乱をもたらした。

酸化マグネシウムは昭和25年に日本薬局方に収載され、以来、50年以上にわたり幅広く処方されてきた安全性が確立された医薬品である。そこで本学会では、理事会、評議員会、総会の議を経てワーキンググループを設置し、酸化マグネシウム投与による副作用発現、特に死亡との因果関係の真偽を科学的、専門的に検証した。その結果、今回の厚生労働省の改訂の根拠となっている被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との直接的な因果関係が科学的には立証できない可能性の強いことが判明した(その詳細は別添の本学会からの見解・要望書に記述)。そのため本学会では酸化マグネシウム使用と関連の強い他の学会とも連携し、今回の酸化マグネシウムの副作用報告の専門家による科学的な再検証とそれに基づく「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」の適切な再改訂、ならびに医療現場の不必要な不安、混乱を払拭するため、酸化マグネシウムの一般用医薬品におけるリスク区分分類の第3類から第2類への引き上げ(本年6月施行予定)案の撤回を要望する。

本要望書ならびに別添の本学会の見解・要望書に対する書面によるご回答を日本マグネシウム学会まで早急(2週間以内)に頂きますようお願いいたします。なお、「本要望書」ならびに別添の「本学会の見解・要望書」一式を厚生労働省記者クラブに配布させて頂きますことを申し添えます。

日本マグネシウム学会事務局
 〒606-8305 京都市左京区吉田河原町14
 (財)近畿地方発明センター内
 (財)イオン工学振興財団気付
 Tel&Fax: 075-751-7599
 E-mail: jsmgr@ion.or.jp
 http://health-info.jp/jsmgr

医薬食品局長面談時の声明（要旨）

1. 本日は、舛添厚生労働大臣宛に酸化マグネシウム副作用報告の取り扱い問題に関する日本マグネシウム学会の見解・要望書をここに提出致します。
2. 問題の経緯としましては、
 - (ア) 酸化マグネシウムは昭和25年に日本薬局方に収載され、以来、50年以上にわたり幅広く処方されてきた安全性が確立された医薬品であります。
 - (イ) 昨年9月に厚労省安全対策課長名で、便秘薬として頻用されている酸化マグネシウムの副作用報告(3年間に15件の高マグネシウム血症、うち、2例の死亡)を根拠に、酸化マグネシウム製剤の製造販売関連企業に「使用上の注意の改訂指示」が発令されました。
 - (ウ) また、厚労省は、同年11月には、「安全性情報(No.252) 1.酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を、本学会や関連学会への事前意見聴取などがなされずに発出され、これをマスコミ報道各社に公表されました。
 - (エ) 報道各社は、一斉に「厚労省が酸化マグネシウム、便秘薬で2人死亡、一般用医薬品のリスク区分分類を第3類から第2類へ引き上げ規制を強化する」などと報じました。
 - (オ) この突然の報道発表は、酸化マグネシウムを処方する医療従事者には疑義を、これを服用する患者には多大の不安を与え、医療現場に混乱をもたらしております。
 - (カ) そこで日本マグネシウム学会では、理事会、評議員会、総会の議を経まして事実検証のワーキンググループを設置し、酸化マグネシウム投与による副作用発現、特に死亡との因果関係の真偽を科学的、専門的に検証致しました。
 - (キ) その結果、今回の厚労省の添付文書改訂の根拠となっております酸化マグネシウム投与と死亡との直接的な因果関係が科学的には立証できない可能性の強いことが判明致しました。
3. 本学会からの「要望書」の要点は以下の通りでございます。
 - (ア) 副作用報告は、特に死亡例を含めた重篤な副作用症例における重複の有無の検証と、患者の病態、臨床経過など内容の適正で、かつ、医学的、専門的、客観的な確認と検証を、関連学会との緊密な連携の下で討議した上で、透明性の高い情報公開を行い、添付文書の適正な再改定を再考して頂くこと。
 - (イ) 副作用報告の発表と報道内容についてはより慎重な対応が必要であり、昨年11月の誤報道内容については速やかに訂正をすべきであります。また、「医薬品・医療機器安全性情報No.252」に記載されております「専門家による検討結果」の詳細をご提示戴き、社会に正確な情報をご公表頂くこと。
 - (ウ) 酸化マグネシウムは既に安全性が確立され、食品添加物やサプリメントとしても全世界で広く使われており、従来 of 如く一般用医薬品のリスク区分分類を本年6月の薬事法改訂に伴い第3類から第2類へ引き上げて規制を強化する案を早急に撤回戴くこと。
 - (エ) 今後、マグネシウムに関する問題が生じた場合は、速やかに日本マグネシウム学会をはじめ関連医学会に照会し、協議・検討する場を設けて頂くこと。
 - (オ) 本「学会見解・要望書」に対するご回答を日本マグネシウム学会まで書面にて早急(2週間以内)に戴きたいこと。
 以上を、ここに強く要望致します。
4. なお、この件に関しまして、関連医学会、日本内科学会と日本透析医学会からもご賛同を得ておりますことを申し添えます。
また、この「学会見解・要望書」一式を、厚生記者クラブにも本日配布致します。
5. 今後、更なる副作用リスクの軽減には、医療従事者に対し、酸化マグネシウムの正しい情報を周知するとともに、広く患者、国民に対しても継続的に普及啓発をおこなうことが重要と考えておりますので、厚労省にいろいろご後援を是非戴きたいと考えております。

以上

厚生労働大臣 舩添要一 殿

酸化マグネシウム副作用報告の取り扱い問題に
関する日本マグネシウム学会の見解・要望書

代表 日本マグネシウム学会 理事長 西沢良記

2009年3月11日(水) 承認

酸化マグネシウム副作用報告の取り扱い問題に 関する日本マグネシウム学会の見解・要望書

代表 日本マグネシウム学会 理事長 西沢良記

同 学会 酸化マグネシウム副作用検討
ワーキンググループ実務担当 横田邦信

【緒言】

マグネシウムは栄養機能成分としても認定(平成16年(2004年)厚労省 食安発第0325002号:参考資料1)された必須・主要ミネラルであり、酸化マグネシウムはその酸化(化合物)で、わが国では1950年からは日本薬局方に収載され、50年以上にわたり便秘薬、制酸剤(少量で)等として年間延べ約4500万人に処方され、また、全世界でサプリメントや食品添加物としても幅広く利用されている安全性が確立された医薬品である。わが国では酸化マグネシウムは昭和34年(1959年)より食品添加物の規格基準としても認められている(参考資料2)。そして平成15年(2002年)には、当時の坂口力厚生労働大臣から食品安全委員会(寺田雅昭委員長)に酸化マグネシウムの安全性に関する諮問(厚労省発食安第0701017号:参考資料3)がなされ、その安全性が他のマグネシウム塩とも同程度であることが確認・答申(府食第35号:参考資料4)され、平成16年(2004年)には使用基準も廃止(厚労省 食安発第0120001号:参考資料5)された歴史的経緯(参考資料6)がある。

酸化マグネシウムの添付文書には、従来から「副作用」の項に高マグネシウム血症が記載され、注意喚起がなされており、臨床現場では酸化マグネシウムの処方に際し、特に腎不全などの病態における高マグネシウム血症の発現に対する注意が既に払われている。しかしながら厚生労働省(以下、厚労省)医薬食品局安全対策課は平成20年9月19日付課長通知として「使用上の注意の改定指示」を酸化マグネシウム製剤製造販売関連企業に発した。これに対し、酸化マグネシウム製造販売関連企業は添付文書の改定を直ちに実施し、平成20年9月付で「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を出した(参考資料7)。その後、同安全対策課は平成20年(2008年)11月、「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」(参考資料8)を発出し、マスコミ報道各社にも公表した。これに対して、マスコミ各社は同日、一斉に「厚生労働省が通常便秘薬として使われる医療用医薬品酸化マグネシウムの副作用報告(15例のうち2例死亡)として、便秘薬で2人死亡、一般用医薬品のリスク区分分類を第3類から第2類へ引き上げ規制を強化する」などと報じた。

今回のこの突然の報道発表は酸化マグネシウムを処方する医療従事者には疑義を、これを服用する患者には必要以上の不安を引き起こした。この厚労省発表とニュース報道に対し、多くの医療従事者から被疑薬(酸化マグネシウム)と死亡との因果関係を疑問視する声が挙がっている。

そこで、日本マグネシウム学会では、酸化マグネシウム投与による副作用発現、特に死亡との因果関係の真偽を科学的、客観的、専門的な視点から検証、明確にすべく、本学会の理事会、評議員会、総会の議を経て理事長の下に酸化マグネシウム副作用検討ワーキンググループを設置した。そして本ワーキンググループが中心となり検証を行い、明らかとなった事実をここに提示するとともに、本学会としての見解と厚労省への適正な方策の実施の要望をここに取り纏めた。

【検討項目と方法】

厚労省から発表された資料、酸化マグネシウム製剤製造販売関連企業およびマスコミ報道から得られた情報を基に、それらの内容を整理・確認した上で、専門的な視点から精査検証した。特に、“高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について”の症例を中心に検証した。具体的には、酸化マグネシウムの副作用報告に対し、添付文書改定に関する厚労省医薬食品局安全対策課

長通知(平成20年9月19日)、酸化マグネシウム製剤製造販売会社「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」(平成20年9月付:参考資料7)、厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」[平成20年(2008年)11月:参考資料8]、医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ酸化マグネシウム副作用症例一覧(参考資料9)ならびに「便秘薬で副作用:15件2人死亡」などのニュース報道内容(平成20年(2008年)11月27日(参考資料10)からの情報と、平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の平成19年3月30日告示資料 No.1-1(一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分(案)(参考資料11)である。

【検討結果】

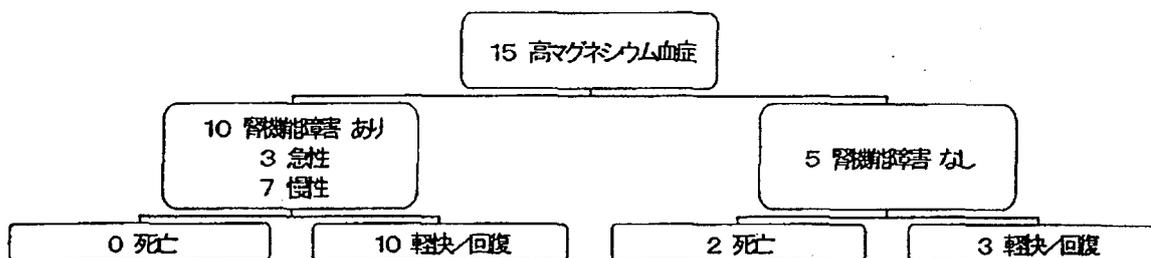
1. 表1に酸化マグネシウム製剤による「高マグネシウム血症」が疑われた15症例を一覧に纏めた。

1) 症例の概要は男性7例、女性8例(N=15、中央値年齢71歳)で、基礎疾患には以下の図1に示すごとく慢性の腎機能障害を有するもの(7例)、また認知症、統合失調症など精神疾患、脳梗塞後遺症などの合併症を有する高齢者であった。

死亡例は甲状腺機能亢進症、認知症を基礎疾患に有する便秘症の86歳の女性(症例9)と統合失調症、認知症を基礎疾患に有する便秘症の78歳男性(症例13)の2例であった。また、併用被疑薬があるものは症例7、11、15の3症例のみであった。

2) 図1に高マグネシウム血症例の腎機能障害の有無および転帰についてのフローチャートを示す。

図1 高マグネシウム血症15例の内訳



急性・慢性を問わず腎機能障害を認めるものが全体の2/3を占め、これらを認めないものが1/3であった。また、死亡した症例9と13の2例は腎機能障害を有さない症例で、死亡例を除く13例は腎機能障害の有無にかかわらず全て軽快退院の転帰をとった。

腎機能障害を有さない5例の臨床的特徴として、症例7は併用被疑薬に炭酸リチウムがあった。症例8と9(死亡例)では腸管壊死が強く疑われた。症例10では高度の便秘を認めた。また症例13(死亡例)では著明な腹部膨満(腸管拡張)を認めた。

3) 表2(文献1)に厚労省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252 1. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について」に記載されている「平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までに報告された酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について」に関する文献一覧を示す。表2の文献 No.3の2症例と文献 No.12の1例以外は全て学会の症例報告(抄録)であるが、調査対象期間外の3症例:平成12年(2000年)(1例)、平成16年(2004年)(2例)の報告例が含まれていた。さらに、文献 No.3「高マグネシウム血症により意識障害をきたした慢性腎不全の2例 中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.」は、77歳男性と78歳女性の2症例についての症例報告論文であるが、厚労省からの安全情報

の高マグネシウム血症15例の記載には78歳女性症例は含まれていなかった。

表2 高マグネシウム血症15症例に関する文献一覧

文献No.	年齢	性別	文 献
1	81歳	女性	中岡洋子ほか:日本老年医学会雑誌. 2000;37;(8):649-650.
2	71歳	男性	佐々木倫子ほか:日本腎臓学会誌.2004;46(6): 614 (注)
3	77歳 78歳	男性 女性	中司敦子ほか:日本透析医学会雑誌. 2004; 37(2): 163-168.
4	68歳	女性	伊藤和子ほか:第273回日本内科学会九州地方会例会. 2006.; 373
5	70歳	女性	岡田秀雄ほか:日本腎臓学会誌. 2006; 48(6): 621.
6	55歳	女性	巽博臣ほか:Shock. 2006 ; 21(1): 52.
7	38歳 32歳 86歳	女性 男性 女性	佐野文彦ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8): 553.
8	69歳	男性	武田英希ほか:第25回沖縄県人工透析研究会. 2007; 32.
9	80歳	女性	中嶋貴ほか:日本透析医学会雑誌. 2007;40;(S1):589.
10	98歳	女性	藤崎大整ほか:九州人工透析研究会会誌. 2007; 35; 111.
11	78歳	男性	吉廣優子ほか:日本救急医学会雑誌. 2007;18(8):552.
12	64歳	男性	So, M.H., et al.: J.Anesth. 2007; 21(2): 273-276.
13	74歳	男性	松林理ほか:第12回日本救急医学会九州地方会 2008; 86

(注) 文献2と同一症例と考えられる文献:酸化マグネシウム内服により高マグネシウム血症性意識障害を来した慢性腎不全の1例. 山崎ちひろ他:第524回日本内科学会関東地方会抄録集. 2005: 21.

2. 厚労省が「重大な副作用」として発表した高マグネシウム血症々例の数と内容に一貫性がなかった。

厚労省医薬食品局安全対策課長通知(平成20年9月19日)を基に同年9月、各酸化マグネシウム製剤製造販売会社は、「酸化マグネシウム製剤における高マグネシウム血症について」を発表した。当文書(参考資料7)によると、「酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症に関しては、これまで「使用上の注意」の「副作用」の項等に記載されておりましたが、国内において、重篤な高マグネシウム血症が25例報告(そのうち死亡例4例)されております。」と記載されているが、「症例概要」には死亡例4例のうち以下の1例と軽快・回復した2例の計3例しか提示されていない。以下にその提示された死亡例の内容を示す。

尚、当文書に述べられている25症例とは平成12年(2000年)～平成20年(2008年)まで酸化マグネシウム製剤製造販売会社が集積した報告であり、4死亡例のうち1例は今回の厚労省調査対象期間外の平成14年(2002年)に吉野俊平らが日本救急医学会で症例報告した症例(文献2)で、他の1例は企業の自発報告(70歳女性)によるものであり、この自発報告症例については医薬品医療機器総合機構(以下、機構)において、情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないものと判断され対象から外されたものであった。

[症例概要]

“主な症例概要”として提示された症例を以下に示す。

症例1

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由(合併症)		経過及び処置	転帰

女・80代	便秘症 (甲状腺機能亢進症、認知症)	2.0 g/日 投与期間不明	高マグネシウム血症 認知症にて施設入所中、便秘に対して酸化マグネシウムを投与されていた。突然大量の下痢を起こし、意識消失のため救急搬送となった。 ショック、呼吸停止を認め、気管挿管・人工呼吸。血中マグネシウム値17.0 mg/dLと高値。ショック状態のためカルシウム製剤投与と急性血液浄化(HD)を行った。マグネシウムは徐々に低下したが、敗血症を合併。腹水からbacteriaを検出。腸管壊死が疑われたが、手術に至ることなく死亡。	死亡
併用薬:なし				

- 1) 厚生労働省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」(平成20年(2008年)11月(参考資料8)によると“平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までに報告された酸化マグネシウムの服用と因果関係が否定できない高マグネシウム血症15例(うち死亡2例)について”と記載されているが、「症例概要」にはその死亡例2例のうち以下の1例(上記の同年9月付の症例1と同一)のみが提示され、ここでも死亡例の2例目(表1の症例13: 78歳男性)が提示されていない事が判明した。また、報告された調査対象期間(2005年4月から2008年8月)とあるが、表2に示した如く文献 No.1は平成12年(2000年)のもの、文献 No.2、3のように平成16年(2004年)の調査対象期間外のものも含まれていた。

症例の概要
No.1

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 80代	便秘症 (甲状腺機能亢進症、認知症)	2.0 g 不明	高マグネシウム血症 認知症にて施設入所中、便秘に対して本剤を投与。突然大量の下痢を起こし、意識消失のため救急搬送となった。 ショック、呼吸停止を認め、気管挿管・人工呼吸。血清マグネシウム値17.0mg/dLと高値。ショック状態のためカルシウム製剤投与と急性血液浄化(HD)を行った。マグネシウムは徐々に低下したが、敗血症を合併。腹水からbacteriaを検出。腸管壊死が疑われたが、手術に至ることなく死亡。
併用薬:なし			

- 2) 医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ(参考資料9:平成20年(2008年)12月4日アクセス)の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」サイトには症例一覧が掲載されている。この症例一覧の報告年度には2004~2008年で計38例(軽快14例、回復9例、不明6例、未回復4例、死亡5例)が掲載され、高マグネシウム血症15例(うち死亡5例)が提示されているが、重複症例が散見され照合が困難であった。しかし、その死亡5例について上記の死亡例を報告年度、年齢、性別、合併症、経路、投与量、転帰で照合したところ、以下の1例のみが該当すると推察され、かつ上記の“症例概要 No.1”と同一症例と考えられる。しかも下表の如く注意事項には“情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの”と明記されていることが判明した。

報告年度	2007	性別	女	年齢	80歳代	転帰	死亡	
原疾患等	便秘 認知症						甲状腺機能亢進症	
被疑薬	酸化マグネシウム				経路	内		

有害事象	高マグネシウム血症	
併用被疑薬		
注	情報不足等により被疑薬と死亡との因果関係が評価できないもの	

3. 酸化マグネシウム製剤としてのリスクとベネフィットの評価

厚生省医薬食品局「医薬品・医療機器等安全性情報 No.252」〔平成20年(2008年)11月(参考資料8)〕によると、副作用の調査対象期間は平成17年(2005年)4月から平成20年(2008年)8月までの3年4ヶ月間であった。この間の酸化マグネシウムの推定投与患者数は延べ1億5000万人で、このうち酸化マグネシウム投与と関連しうると仮定した場合の死亡2例の推定確率は0.0000013%となる。さらに、50年以上にわたり重篤な副作用もなく使用されてきた、この安全性の高い薬のベネフィットを考慮すると、ベネフィットはほぼ1億5000万人(年間延べ約4500万人)で便秘薬や制酸剤として投与され、その恩恵に与っていると考えられ、リスクに対してベネフィットが遥かに上回ると考えられる。

4. 酸化マグネシウム成分のリスク区分分類の変更に關する件

平成20年度第3回薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会(平成20年11月27日)の資料として平成19年(2007年)3月30日に告示(参考資料11)された一般用医薬品区分リストに追加等を行う成分として酸化マグネシウムを第3類から第2類へ引き上げて規制する案が、その根拠として医療用酸化マグネシウムの添付文書改訂(重大な副作用の追加)と明記されたことを理由に行われた。

【結果からの考察】

マグネシウムは、栄養機能成分としても認定されている主要・必須ミネラルであり、近年、わが国におけるその慢性的摂取不足が指摘され(参考資料12)、糖尿病やメタボリックシンドローム等の生活習慣病の発症にも大きく関わっていることも明らかにされている(文献3、4)。酸化マグネシウムはその酸化物であり、これまで欧米を含めてわが国でも安全性が確立された(参考資料4)優れた歴史のある医薬品の一つとして評価されている。

高マグネシウム血症は一般に多くが医原性であり、注射用マグネシウム製剤の静脈内投与を除くと基礎疾患に腎不全を有する症例に酸化マグネシウムなどのマグネシウム製剤が大量かつ長期に投与された場合に緩徐に生じ、食思不振、嘔気、意識障害(意識レベル低下、傾眠、見当識障害)などを契機に発見される例が多い。これは、最近の報告(表2の症例報告一覧)を含め既に古くから知られており、添付文書でも以前からこの点の注意が喚起されている。また、腎機能障害が無い例でも高マグネシウム血症が起こり得るが、その場合は基礎疾患あるいは病態に腸管壊死・虚血性腸炎などの消化管病変や高度の便秘による腸管拡張など、腸管バリア機能の破綻をきたす因子の存在が増悪因子とされている。便秘に対しては通常、酸化マグネシウムの1日1~2g程度が、また重症例では1日3g前後が投与されることもしばしばある。酸化マグネシウムの1g中には約600mgのマグネシウムが含まれ、高度な便貯留ではマグネシウムの腸管からの吸収が増大し高マグネシウム血症の助長因子となり得る。高マグネシウム血症の診断は血清マグネシウムが基準値(キシリジル・ブルー法:1.8~2.6mg/dl)の上限値以上の場合に診断されるが、5mg/dl以下では症状に乏しいことが多く、それ以上に血清マグネシウム濃度が上昇する場合に徐々に症状が出現する。その際の臨床症状としては食思不振、嘔気、嘔吐、見当識障害、傾眠、筋力低下等がみられ、血清マグネシウム濃度がさらに高値になるにつれて意識レベル低下、深部腱反射低下・消失、血圧低下、徐脈、心電図異常等が見られる(文献5)。また、臨床現場では、重症妊娠高血圧症候群(子癇)や急性心筋梗塞時の多形心室性頻拍などの致死性不整脈に対して、通常、心電図モニター下で注射用マグネシウム製剤の静脈内投与が行われ、その際の血中マグネシウム濃度は4~8mg/dl程度(小児における不整脈治療では5mg/dl程度)に維持するよう行われ(文献6)、この程度の高マグネシウム血症の安全性は確認されている。