



## NIHS 医薬品安全性情報 Vol.21 No.24 (2023/11/24)

### 目次

#### 各国規制機関情報

##### 【英MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)】

- Drug Safety Update Vol.17, Issue 2, September 2023
  - スタチン系薬:非常にまれな重症筋無力症の報告.....2

##### 【NZ MEDSAFE】

- Prescriber Update Vol.44 No.3
  - 注入に伴う反応—アレルギー性と偽アレルギー性があり得る.....7

#### 過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

#### 新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。略語・用語の解説、その他の記載については<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

## 各国規制機関情報

Vol.21 (2023) No.24 (11/24) R01

### 【 英MHRA 】

#### ●スタチン系薬:非常にまれな重症筋無力症の報告

**Statins: very infrequent reports of myasthenia gravis**

**Drug Safety Update Volume 17, Issue 2, September 2023**

通知日:2023/09/26

<https://www.gov.uk/drug-safety-update/statins-very-infrequent-reports-of-myasthenia-gravis>

<https://assets.publishing.service.gov.uk/media/6512d31e3d3718000d6d0bdd/September-2023-DSU-PDF.pdf>

### ◇要約

Atorvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin, simvastatin, rosuvastatin, およびpitavastatin (単一成分製剤, または固定用量配合剤)の使用に伴い, 重症筋無力症の新規発症例または増悪例が世界全体でごく少数報告されている。スタチン系薬を使用している患者に対し, 重症筋無力症の症状が新たに発現していないか, あるいは既存の重症筋無力症が増悪していないか十分注意するよう助言し, もしそのような症状が生じた場合, 医師に相談するよう伝えること。



### ◆医療従事者向け助言

- スタチン系薬の使用との関連が疑われる, 重症筋無力症または眼筋無力症の新規発現またはそれらの既存疾患の病勢増悪の症例がいくつか報告されている。これらの有害事象の発現頻度は現時点で明らかではないが, 一般集団でスタチン系薬が広範に使用されていることを鑑み, これらの報告頻度は非常に低いと考えられている。
- 英国での報告の大半では, 患者はスタチン治療の中止後に回復したと記載されている一方, 症状が持続したとの報告も少数例みられる。また, 患者が同一または異なるスタチン系薬の使用再開後に症状が再発したという症例も報告されている。
- スタチン系薬による治療の開始後に患者が重症筋無力症の新規発現が疑われる症状を呈した場合, 神経内科の専門医に紹介すること。個々の患者についてベネフィットおよびリスクの評価を行い, その結果に応じてスタチン治療の中止が必要となる可能性がある。
- 既に重症筋無力症に罹患している患者に対し, スタチン系薬の使用期間中, 症状の増悪に十分注意するよう助言すること(下記のセクション内の助言を参照)。個々の患者についてベネフィットおよびリスクの評価を行い, その結果に応じてスタチン治療の中止が必要となる可能性がある。
- スタチン系薬との関連が疑われる医薬品有害反応(ADR)<sup>A</sup>はすべてYellow Card<sup>B</sup>を介して

---

<sup>A</sup> adverse drug reaction

報告すること。

#### ◆医療従事者から患者および介護者に伝えるべき助言

- スタチン系薬は、アンギナ、心臓発作、脳卒中などの心血管事象の発現リスクを低減する上で重要な医薬品である。
- スタチン系薬の使用者の多くは副作用を経験することはなく、副作用が生じた場合でも通常は軽度である。しかしながら、医薬品の処方時に渡される患者向け情報リーフレット<sup>C</sup>に目を通し、問題が生じた場合には医療従事者に相談することが重要である。
- 担当医に相談せず、自己判断でスタチン治療を中止しないこと。
- 重症筋無力症や眼筋無力症の既往のある患者は、スタチン系薬の使用前に担当医に伝えること。
- 腕や足の脱力が起こり、身体活動後にそれが増悪する場合、複視や眼瞼下垂、嚥下困難、あるいは息切れが起こった場合には、担当医に伝えること。
- 重度の呼吸困難や嚥下困難が発現した場合には、直ちに医師の診察を受けること。



#### ◇スタチン系薬の使用に関連した重症筋無力症のレビュー

スタチン系薬は血中LDL<sup>D</sup>コレステロールを低下させる作用を有し、安全性と有効性が認められた医薬品クラスである。スタチン系薬はアテローム動脈硬化性心血管疾患の治療において重要な役割を果たす。現在英国で利用可能なスタチン系薬は、atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin, およびsimvastatinである。

先頃行われた欧州でのレビュー<sup>E</sup>で、数種類のスタチン系薬について、重症筋無力症の新規発現または既存の重症筋無力症の病勢増悪のリスクに関し、新たな警告が勧告された<sup>I</sup>。英国のヒト用医薬品委員会(CHM)<sup>F</sup>のファーマコビジランス専門家諮問委員会(PEAG)<sup>G</sup>がこのレビューの結果を検討し、勧告に同意した。すべてのスタチン系薬の製品情報に、重症筋無力症および眼筋無力症を「頻度:不明(not known)」の医薬品有害反応として記載するため改訂中である。新たな警告は製品概要(SmPC)<sup>H</sup>および患者向け情報リーフレット(PIL)<sup>I</sup>にも追加される予定である。

PEAGはこの問題をレビューする中で、MHRAに対し、この新たに特定されたリスクを医療従事者および患者に伝えるよう勧告した。またPEAGは、現行の「重症筋無力症の管理に関する国際的

<sup>B</sup> Yellow Card Scheme: 英国の副作用報告システム。 <https://yellowcard.mhra.gov.uk/>

<sup>C</sup> Patient Information Leaflet

<sup>D</sup> low-density lipoprotein (低比重リポ蛋白)

<sup>E</sup> “PRAC recommendations on signals adopted at the 9-12 January 2023 PRAC meeting”

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-january-2023-prac-meeting_en.pdf)

<sup>F</sup> Commission on Human Medicines

<sup>G</sup> Pharmacovigilance Expert Advisory Committee

<sup>H</sup> Summary of Product Characteristics

<sup>I</sup> Patient Information Leaflet

コンセンサスガイドランス」(2020年)<sup>2)</sup>には、スタチン系薬はまれに重症筋無力症の増悪または新規発症を引き起こす可能性がある」と記載されていることにも言及した。

#### ◇重症筋無力症について

重症筋無力症は、随意筋(眼筋、顔面筋、構音・嚥下に関わる筋、四肢筋、呼吸筋など)の日内変動がみられる筋力低下を特徴とする、まれで長期的な自己免疫性の神経筋障害である。症状には眼瞼下垂、複視、咀嚼障害、嚥下障害、構音障害、四肢脱力、息切れなどがある。

重症筋無力症は年齢を問わず発症する可能性があるが、40歳未満の女性、および60歳超の男性で多くみられる。通常、薬物療法により症状管理が可能である。重症筋無力症の患者で症状の増悪を引き起こす可能性のある誘因がいくつか特定されている。誘因としては、ストレス、疲労、感染症、過度の身体活動、手術、免疫調節療法の変更、医薬品などがある。医薬品で症状増悪との関連がみられているものの一例として、いくつかの抗菌薬グループ(フルオロキノロン系、マクロライド系、アミノグリコシド系)やβ遮断薬がある。医薬品による重症筋無力症の増悪の報告は非常にまれである。

#### ◇英国内で報告されたスタチン系薬の使用に伴う重症筋無力症

1995年6月14日～2023年6月19日にMHRAは、重症筋無力症に関わる医薬品有害反応(ADR)の被疑薬としてスタチン系薬が記載されたYellow Card報告を10件受けている。報告に関連していたスタチン系薬はsimvastatin, atorvastatin, およびpravastatinであった。これは、スタチン系薬の広範な使用実態とは相反する件数である。英国では2022年単年で、950万人以上の患者がスタチン系薬の処方調剤を受けている<sup>3)</sup>。

この10件のYellow Card報告全体で、患者の年齢の中央値は66歳(年齢範囲は40～89歳、報告の大半は60歳超の患者)であった。報告された症状は、複視、構音障害、嚥下障害、四肢脱力、息切れなどであった。発症時期はスタチン治療の開始から数日～3カ月後であった。

10件のうち3件は、重症筋無力症の既存疾患のある患者での症状の再発または増悪であった。スタチン治療の再開後に症状が再発した(positive rechallenge)報告も1件あった。10件のうち4件では患者は入院したが、患者の大半は報告時点で回復または軽快していたと報告されていた。英国での致死例は報告されていない。

現時点で、スタチン系薬の種類、治療期間、用量の違いが重症筋無力症の発現リスクに影響するか否かは、データが不十分のため結論には至っていない。スタチン治療後に新規に発現した重症筋無力症が一過性のものか、永続性のものかについてもまだ明らかではない。

#### 文献および関連資料

- 1) [PRAC recommendations on signals: Adopted at the 9-12 January 2023 PRAC meeting \(EMA/PRAC/4770/2023\).](#)
- 2) Narayanaswami P and others. [International Consensus Guidance for Management of MG -](#)

[2020 Update. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology 2021; issue 96 pages 114 to 122.](#)

- 3) 英国でスタチンの調剤を受けた患者の推定人数。英国内の推定値はイングランドの調剤データにもとづいており、これは2023年8月にMHRAがNHS Business Services Authority (NHSBSA) ePACT2から得たものである。

#### 参考情報

※2013年7月18日付でマレーシアNPRA (国家医薬規制庁)からも同様の通知が発行されている。マレーシア国内においては、スタチン系薬による重症筋無力症の症例報告はないものの、一部のスタチン系薬に関連して筋力低下、筋肉疲労、および複視の症例が報告されている。

"Statins: Risk of Inducing or Aggravating Myasthenia Gravis"

<https://www.npra.gov.my/index.php/en/component/content/article/449-english/safety-alerts-main/safety-alerts-2023/1527508-statins-risk-of-inducing-or-aggravating-myasthenia-gravis.html?Itemid=1391>

#### ◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【EU EMA】

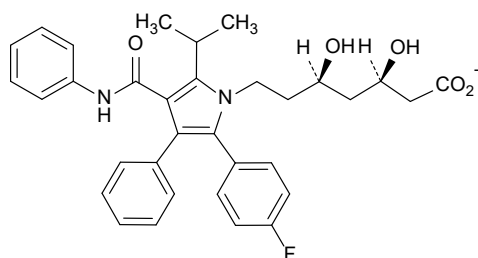
[Vol.21 No.13 \(2023/06/22\) R02](#)

「シグナル検出—2022年EudraVigilance報告書より」(スタチン系薬との関連で重症筋無力症のシグナルの評価が進行中)

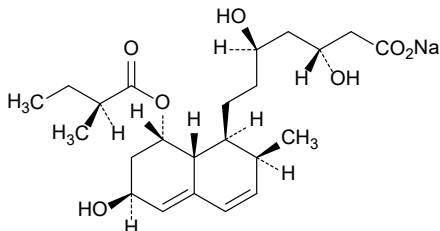
#### 薬剤情報

- ◎ Atorvastatin [アトルバスタチンカルシウム水和物, Atorvastatin Calcium Hydrate (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Pravastatin [プラバスタチンナトリウム, Pravastatin Sodium (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Lovastatin [HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 海外: 発売済
- ◎ Fluvastatin [フルバスタチンナトリウム, Fluvastatin Sodium, HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Simvastatin [シンバスタチン (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Rosuvastatin [ロスバスタチンカルシウム, Rosuvastatin Calcium (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎ Pitavastatin [ピタバスタチンカルシウム, Pitavastatin Calcium, ピタバスタチンカルシウム水和物, Pitavastatin Calcium Hydrate (JP), HMG-CoA還元酵素阻害薬, 脂質異常症治療薬] 国内: 発売済

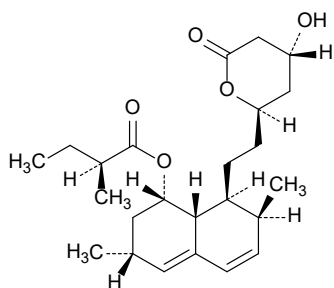
壳济 海外:発売济



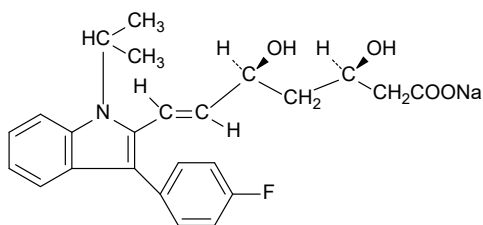
Atorvastatin



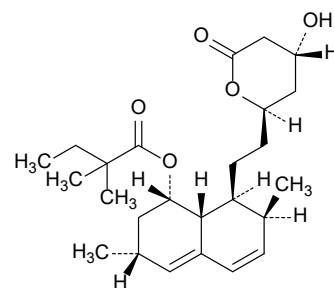
Pravastatin



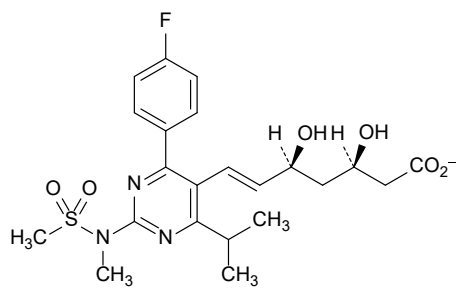
Lovastatin



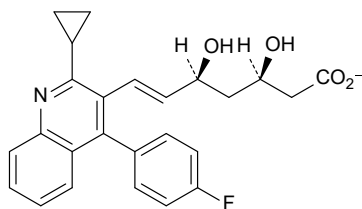
Fluvastatin



Simvastatin



Rosuvastatin



Pitavastatin

Vol.21 (2023) No.24 (11/24) R02

【NZ MEDSAFE】

●注入に伴う反応—アレルギー性と偽アレルギー性があり得る

**Infusion-related reactions – not all allergy related**

**Prescriber Update Vol.44 No.3**

通知日:2023/09/07

<https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/September2023/Infusion-related-reactions-not-all-allergy-related.html>

<https://medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/PDF/Prescriber-Update-44-No.3-September-2023.pdf>

(抜粋)

◇重要なメッセージ

- 注入に伴う反応<sup>A</sup>は、アレルギー性と偽アレルギー性があり得る。
- 臨床所見が重複することから、注入に伴う反応がアレルギー性か偽アレルギー性か、鑑別することが困難な場合がある。
- アナフィラキシーの徴候・症状が発現した場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を開始すること。



ニュージーランドの有害反応モニタリングセンター (CARM)<sup>B</sup>は、vancomycinの注入に伴う反応により、発赤とそう痒を発現した患者の報告を1件受けた<sup>C</sup>。バンコマイシン注入反応(以前は「レッドマン症候群」と呼ばれていた<sup>D</sup>)が重度の場合、臨床所見はアナフィラキシーによく似ていることがある<sup>1</sup>。

本稿では、注入に伴う反応を引き起こす可能性のある医薬品のいくつかに焦点を当てる。

◇注入に伴う反応とは

注入に伴う反応は、医薬品の非経口投与に伴って生じる、重篤となり得る有害事象であり、さまざまな原因によって引き起こされると考えられる<sup>2</sup>。

注入に伴う反応は、アレルギー性と偽アレルギー性があり得る。

- **アレルギー**反応または過敏反応は、その発生機序にもとづいてI～IV型に分類される。アナフィラキシーは、医薬品による免疫グロブリンE (IgE) 介在性 (I型) アレルギー反応の最も重度の症状である<sup>2</sup>。

<sup>A</sup> infusion-related reaction

<sup>B</sup> Centre for Adverse Reactions Monitoring

<sup>C</sup> CARM ID 145998

<sup>D</sup> 名称変更の経緯については以下の論文を参照。[Vancomycin Infusion Reaction — Moving beyond “Red Man Syndrome”](#) *N Engl J Med.* 2021 Apr 8; 384(14):1283-1286. (訳注)

- **偽アレルギー**反応または非免疫性の過敏反応は、医薬品に対するまれで予測不能の反応である。偽アレルギー反応の多くは、その発生機序が不明である。バンコマイシン注入反応では、マスト細胞がIgE非依存的に活性化されるが、IgE依存的アレルギー反応に類似した臨床症状を呈することがある<sup>2)</sup>。

アレルギー反応と偽アレルギー反応を臨床的に鑑別するのは困難な場合がある。しかしながら、いずれのタイプの反応も生命を脅かす可能性がある。アナフィラキシーの徴候・症状が発現した場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置を開始すること<sup>2)</sup>。

注入に伴う反応を発現する可能性のある医薬品を投与する場合は、十分な訓練を受けたスタッフと蘇生装置を備えた適切な環境下で行うこと。

#### ◇注入に伴う反応に関連する医薬品の例

Vancomycin, 静注用鉄剤, およびモノクローナル抗体は、注入に伴う反応との関連がみられている医薬品の例である(すべてを網羅しているわけではない)。

#### ◇Vancomycin

Vancomycinの急速投与は、偽アレルギー反応であるバンコマイシン注入反応を引き起こす可能性がある<sup>2)</sup>。

バンコマイシン注入反応のリスクを最小限に抑えるためには、vancomycinを500 mg/時、またはそれ以下の緩徐な速度で、かつ適切に希釈して投与する<sup>3)</sup>。

バンコマイシン注入反応の症状には、低血圧、潮紅、紅斑、蕁麻疹、そう痒症、胸部および背部の疼痛や筋痙縮などがある。通常、注入を中止すると症状は治まる。アナフィラキシーなど他の原因の可能性を除外すること<sup>1,3)</sup>。

バンコマイシン注入反応の重症度によっては、症状が消失した後に投与速度を落として注入を再開できる場合がある。さらなる反応が現れないか、患者を注意深くモニタリングすること<sup>1,3)</sup>。

#### ◇静注用鉄剤

ポリマルトース鉄の静脈内投与では、最初は投与速度を遅めに設定して患者の様子を観察すること。忍容性が良好であれば、投与速度を上げる。投与時間は概ね5時間である<sup>4)</sup>。

Ferric carboxymaltoseは、希釈せずに緩徐に静脈内に注射するか、または希釈して点滴静注する。鉄として500～1,000 mgを投与する場合、投与時間は最短でも15分とすべきである<sup>5)</sup>。

鉄剤の投与中および投与後に患者をモニタリングすること。注入に伴う反応が発現した場合は、投与を中止し、適切な処置を行う<sup>6)</sup>。

静注用鉄剤の投与に伴う軽度の反応には、そう痒、潮紅、熱感、軽微な胸部絞扼感、高血圧、背部痛または関節痛などの症状がみられる。この反応はアレルギー反応ではなく、投与速度と関連している可能性がある<sup>6)</sup>。軽度の症状が消失した後、臨床的に適切であれば、速度を落として投与を再開すること。

まれに、静注用鉄剤の使用に伴い、アナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が生じること



がある。

#### ◇モノクローナル抗体

注入に伴う反応は、モノクローナル抗体の使用に伴って生じることがあり、広範な症状を引き起こす可能性がある<sup>7)</sup>。

Rituximabは、偽アレルギー性のインフュージョンリアクションの発現頻度が高いモノクローナル抗体である。このリスクを軽減するため、患者には前投薬を行い、rituximabの初回投与では注入速度を遅くすること(前投薬に関する推奨事項については、データシートおよび/または臨床ガイドラインを参照)。白血球数増加がみられる患者は、注入に伴う重度の反応が生じるリスクが高まる場合がある<sup>7,8)</sup>。

Rituximabによるインフュージョンリアクションの症状には、発熱、悪寒(chills)、悪寒(rigors)、低血圧、蕁麻疹、血管浮腫、およびサイトカイン放出症候群に特徴的な症状などがある。症状は通常、投与を中断することで回復可能である。再投与は、インフュージョンリアクションの重症度と性質にもとづいて判断される<sup>7,8)</sup>。

Rituximabの使用に伴いアナフィラキシー反応が報告されており、他の種類のインフュージョンリアクションから鑑別する必要がある<sup>7)</sup>。

#### ◇詳細情報

投与および注入に伴う反応に関する詳細情報については、各製品のデータシート<sup>E</sup>を参照すること。

#### 文献および関連資料

- 1) Weller P. 2023. Vancomycin hypersensitivity. In: *UpToDate* 28 April 2023.  
URL: <https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-hypersensitivity> (accessed 12 July 2023).
- 2) Pichler W. 2019. Drug hypersensitivity: Classification and clinical features. In: *UpToDate* 1 December 2023.  
URL: <https://www.uptodate.com/contents/drug-hypersensitivity-classification-and-clinical-features> (accessed 12 July 2023).
- 3) Viatrix Ltd. 2022. Vancomycin New Zealand Data Sheet 5 August 2022.  
URL: <https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/v/VancomycinMylaninf.pdf> (accessed 12 July 2023).
- 4) Multichem NZ Ltd. 2020. Ferrosig New Zealand Data Sheet 22 December 2020.  
URL: <https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/f/Ferrosiginj.pdf> (accessed 12 July 2023).
- 5) Pharmacy Retailing (NZ) Ltd t/a Healthcare Logistics. 2021. Ferinject New Zealand Data Sheet 22 June 2021. URL: <https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/f/Ferinjectinj.pdf> (accessed 12 July 2023).

<sup>E</sup> データシートの検索サイト: <https://medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

- 2023).
- 6) Auerbach M. 2023. Treatment of iron deficiency anemia in adults. In: *UpToDate* 13 June 2023. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-iron-deficiency-anemia-in-adults> (accessed 12 July 2023).
  - 7) LaCasce A, Castells MC, Burstein HJ, et al. 2023. Infusion-related reactions to therapeutic monoclonal antibodies used for cancer. In: *UpToDate* 13 June 2023. URL: <https://www.uptodate.com/contents/infusion-related-reactions-to-therapeutic-monoclonal-antibodies-used-for-cancer-therapy> (accessed 12 July 2023).
  - 8) Roche Products (New Zealand) Limited. 2023. MabThera New Zealand Data Sheet 1 February 2023. URL: <https://medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/m/MabTheraInf.pdf> (accessed 12 July 2023).

---

◆関連するNIHS医薬品安全性情報

【英MHRA】

[Vol.12 No.18 \(2014/08/28\)](#) R03

「Ofatumumab[‘Arzerra’]: 重篤で致死性のinfusion reactionのリスクに対する注意喚起」

[Vol.8 No.12 \(2010/06/10\)](#) R01

「Panitumumab[‘Vectibix’]: 重篤な過敏反応(アナフィラキシー, 血管浮腫など)」

[Vol.8 No.12 \(2010/06/10\)](#) R02

「Bevacizumab[‘Avastin’]: 過敏反応およびinfusion reaction(静注に伴う反応)」

【EU EMA】

[Vol.18 No.01 \(2020/01/09\)](#) R01

「2019年10月28～31日のPRAC会議で製品情報改訂が勧告されたシグナル(iron sucrose, iron carboxymaltose, iron isomaltoside, iron dextran, sodium ferric gluconate)」

[Vol.11 No.16 \(2013/08/01\)](#) R03

「静注用鉄剤: アレルギー反応のリスクを低減する新たな推奨」

【カナダHealth Canada】

[Vol.10 No.13 \(2012/06/21\)](#) R08

「Belimumab[‘Benlysta’]: 過敏反応およびinfusion reaction(静注に伴う反応)との関連」

[Vol.8 No.22 \(2010/10/28\)](#) R03

「Tocilizumab[‘Actemra’]: 致死的なアナフィラキシーのリスク」

薬剤情報

©Vancomycin[バンコマイシン塩酸塩, Vancomycin Hydrochloride (JP), グリコペプチド系抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済

◎Ferric carboxymaltose[カルボキシマルトース第二鉄, 鉄欠乏性貧血治療薬]国内:発売済 海外:発売済

◎Rituximab[リツキシマブ(遺伝子組換え), Rituximab (Genetical Recombination), 抗CD20モノクローナル抗体, 抗悪性腫瘍薬]国内:発売済 海外:発売済

以上

---

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子