

東京都委託事業

# 医薬品情報

Drug Information

No.4

令和4年1月  
発行

● 目次

**最近の添付文書改訂とその理由** ————— 1  
〈令和3年10月～令和3年12月〉

**新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の現状** — 9

**重篤副作用疾患別対応マニュアル** ————— 18  
⑤4心室頻拍

発行 公益社団法人 東京都薬剤師会

## 医薬品情報・DIレターについて

### 医薬品情報利用のポイント

医薬品情報は、主に医薬品の副作用情報を中心に発症機序等について解説を加えています。

#### **ポイント1** これで「使用上の注意改訂のお知らせ」は捨てられる？

各社が配布する「使用上の注意改訂のお知らせ」から改訂の理由と改訂内容を2～3ヵ月ごとにまとめて掲載しています。改訂の根拠となった症例数が記載されているので、およその発現頻度がわかります。「使用上の注意改訂のお知らせ」や「医薬品・医療機器等安全性情報」で紹介されている症例数も記載しています。

#### **ポイント2** 解説も載っています。

「使用上の注意改訂のお知らせ」から重要と思われる解説を引用しています。また、副作用の症状や用語に関する解説を独自に作成して掲載しています。

#### **ポイント3** 重篤副作用疾患別対応マニュアル

スペースが許す限り「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を掲載しています。副作用の説明や早期発見にお役立てください。

### DIレター利用のポイント

DIレターは、主に新医薬品の適正使用情報を中心とした情報を提供しています。

#### **ポイント1** 一包化、粉碎・脱カプセル、経管投与の情報が載っている！

適正使用情報の筆頭は「製剤情報」です。一包化や粉碎・脱カプセルは可能か？製剤の安定性が保証できる期間はどのくらいか？を安定性試験や企業内データを調査して記載しています。経管投与についても、懸濁液が通過可能なチューブの太さ（Fr）<sup>フレンチ</sup>や簡易懸濁法について調査しています。

#### **ポイント2** 効能・効果、用法・用量にも理由がある！

効能・効果では、疾患のどのような症状にどれくらい効果があるのか、用法・用量では、至適とされた用量の理由や、適宜増減の幅等について解説されています。服薬指導のヒントとなるよう「くすりのしおり」から「この薬の作用と効果について」を転載しました。

#### **ポイント3** 副作用はなぜ起こる？いつ起こる？

副作用が発現する機序、好発時期、具体的な対処法等、添付文書に記載されていない情報を解説しています。発現率は実際の例数も参考にしてください。

「医薬品情報」および「DIレター」は、(公社)東京都薬剤師会が東京都から委託を受けた『令和3年度「かかりつけ薬局」育成事業』の一環として、令和3年7月から令和4年3月まで隔月に発行する医薬品情報誌です。主に薬局に配布されていますが、東京都医師会、地区医師会並びに東京都歯科医師会に一部が贈呈されています。

## 【訂正のお知らせ】

11 ページの記事に一部誤りがございました。つきましては、以下のとおり訂正させていただきます。

11 ページ「2－6. オミクロン（o）株<sup>9)</sup>」

上から3行目

誤) ベータ株やデルタ株と同様、

正) ベータ株やガンマ株と同様、

公益社団法人東京都薬剤師会  
薬事情報課

# 最近の添付文書改訂と その理由

令和3年10月～令和3年12月

- P.2 コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）（コミナティ筋注）の重要な基本的注意改訂，重大な副反応改訂及び新設，その他副反応改訂，その他の注意改訂
- P.3 コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）（COVID-19ワクチンモデルナ筋注）の重要な基本的注意改訂，重大な副反応新設，その他の注意改訂
- P.4 トファシチニブクエン酸塩（ゼルヤンツ®錠）の警告改訂，効能又は効果に関連する注意改訂，重要な基本的注意改訂，特定の背景を有する患者に関する注意改訂，重大な副作用新設，臨床使用に基づく情報削除，臨床成績新設
- P.8 イベルメクチン（ストロメクトール®錠）の重要な基本的注意新設，重大な副作用新設

# ウイルスワクチン類 コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2) (コミナティ筋注) の重要な基本的注意改訂, 重大な副反応改訂及び新設, その他副反応改訂, その他の注意改訂 [2021.12]

## 改 訂 の 理 由

### 1. 心筋炎, 心膜炎

国内における最新の副反応疑い報告数 (本剤の集計対象期間: 2021年2月17日~2021年11月14日) に基づき, ワクチン接種後の年代別・性別の心筋炎・心膜炎のO/E解析\*を実施した結果, 本剤では, 全接種回又は2回目接種を対象とした解析で, 10代及び20代の男性において, 概ね全ての解析で一般集団と比べて報告頻度が高いことが示された。

なお, 1回目接種を対象とした解析では, いずれの解析条件でも, 一般集団と比べて報告頻度に有意な差は認められなかった。

これまで「8. 重要な基本的注意」及び「15. その他の注意」の項において, 本剤接種後に心筋炎, 心膜炎が報告されていることについて注意喚起が行われていたが, 今回の解析結果並びに海外における添付文書記載状況及び接種状況などを踏まえ, 新たに「11.1 重大な副反応」の項にも「心筋炎, 心膜炎」を記載し, さらなる注意喚起を行うこととされた。また, これに伴い「8. 重要な基本的注意」及び「15. その他の注意」の項から本剤との因果関係が不明である旨の記載を削除し, 「15. その他の注意」の項に, 初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された旨を追記することとされた。

\*ワクチン接種後の心筋炎等 (心筋炎・心膜炎) の単位期間・症例数当たり発現率 (Observed Rate) と NDB (National Database) の背景発現率に基づき期待される単位期間・症例数当たり発現率 (Expected Rate) との比 (O/E比) を算出。O/E比の95%信頼区間が1を上回れば, ワクチン接種後の心筋炎等 (心筋炎・心膜炎) の発生頻度が高いと判断。

### 2. ショック, アナフィラキシー

これまで「11.1 重大な副反応」の項にて注意喚起が行われていた「本剤接種後にショック, アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては, 以降の本剤の接種を行わないこと。」の記載を「8. 重要な基本的注意」の項に移行することとされた。

### 3. 顔面腫脹

海外において, 皮膚充填剤 (ヒアルロン酸等) との関連性は不明であるが, 皮膚充填剤注入歴のある被接種者において, コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン (SARS-CoV-2) 接種後に, 皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹 (特に顔面腫脹) が報告されていることから, 「11.2 その他の副反応」及び「15. その他の注意」の項に「顔面腫脹」に関する注意喚起を追記することとされた。

薬 品 名	記 載
コミナティ筋注 (ファイザー =BIONTECH)	<b>重要な基本的注意 (下線部変更)</b> ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるため, 接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い, 接種後一定時間, 被接種者の状態を観察することが望ましい。また, <u>本剤接種後にショック, アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては, 以降の本剤の接種を行わないこと。</u>

	<p>心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</p> <p><b>重大な副反応改訂（下線部削除）</b>  <u>ショック、アナフィラキシー</u>  <u>本剤接種後にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、以降の本剤の接種を行わないこと。</u></p> <p><b>重大な副反応新設</b>  心筋炎、心膜炎</p> <p><b>その他の注意「臨床使用に基づく情報」改訂（下線部変更）</b>  海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNA ワクチン（SARS-CoV-2）接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。初回免疫において報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している。</p> <p>接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、初回免疫として本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された。</p> <p>海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、<u>皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス修飾ウリジンRNA ワクチン（SARS-CoV-2）接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されている。</u></p>
--	--

**ウイルスワクチン類 コロナウイルス修飾ウリジンRNA ワクチン（SARS-CoV-2）（COVID-19ワクチンモデルナ筋注）の重要な基本的注意改訂，重大な副反応新設，その他の注意改訂 [2021.12]**

**改訂の理由**

コロナウイルス修飾ウリジンRNA ワクチン（SARS-CoV-2）接種後の心筋炎、心膜炎については、これまで、添付文書等により最新の情報の周知及び注意喚起が行われてきた。今般、本剤接種後の国内外における心筋炎、心膜炎の報告状況等を踏まえ、「11.1 重大な副反応」として心筋炎、心膜炎を追記することとされた。

また、本剤のEU及び米国の添付文書の記載を踏まえ、皮膚充填剤（ヒアルロン酸等）との関連性は不明であるものの、皮膚充填剤注入歴のある被接種者における本剤接種後の皮膚充填剤注入部位周

辺の腫脹（特に顔面腫脹）に関して「15. その他の注意」の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項にて注意喚起を行うこととされた。

薬品名	記載
COVID-19ワクチンモデルナ筋注 (武田)	<p><b>重要な基本的注意改訂（下線部変更）</b></p> <p><u>心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。</u></p> <p><b>重大な副反応新設</b></p> <p>心筋炎、心膜炎</p> <p><b>その他の注意「臨床使用に基づく情報」改訂（下線部追記）</b></p> <p>海外において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。報告された症例の多くは若年男性であり、特に2回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している。</p> <p>接種開始後の国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、本剤2回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された。</p> <p><u>海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス修飾ウリジンRNAワクチン（SARS-CoV-2）接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹（特に顔面腫脹）が報告されている。</u></p>

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤／低分子抗リウマチ薬／炎症性腸疾患（IBD）治療薬 トファシチニブクエン酸塩の警告改訂，効能又は効果に関連する注意改訂，重要な基本的注意改訂，特定の背景を有する患者に関する注意改訂，重大な副作用新設，臨床使用に基づく情報削除，臨床成績新設 [2021.10]

#### 改訂の理由

心血管系事象のリスク因子を有する50歳以上の関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験（A3921133試験）の最終解析結果において、主要評価項目である「主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）」及び「悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）」の発現率について、TNF阻害剤群に対する本剤群の非劣性が検証されなかったことを踏まえ、使用上の注意の改訂の必

要性が検討された。専門委員の意見も踏まえ、以下の改訂が適切と判断された。

- ・心血管系事象及び悪性腫瘍ともに、TNF阻害剤に比較し本剤で発現リスクが高い傾向が示唆されたことから、両事象を「重大な副作用」として注意喚起する。なお、「主要な心血管系事象」に含まれる各事象の発現状況を踏まえ、心筋梗塞を例示として記載する。
- ・「心血管系事象のリスク因子を有する患者」に対する現行の注意喚起に、心血管系事象に関する記載を追加する。
- ・「悪性腫瘍」に関する現行の記載のうち、本剤との関連性等に関する記載を整備するとともに、「その他の注意」の項に記載されている臨床試験成績の記載を削除する。
- ・当該試験に関する現行の記載（中間解析結果）を、今般得られた最終解析結果に更新する。

なお、本剤と同様の効能・効果を有する他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤（バリシチニブ、ペフィシチニブ臭化水素酸塩、ウパダシチニブ水和物及びフィルゴチニブマレイン酸塩）については、本剤と安全性プロファイルは類似しているものの、心血管系事象及び悪性腫瘍ともに、JAK阻害剤に共通リスクであることを示す発現機序等の知見は得られておらず、当該試験結果を外挿することは困難であると考えられることから、専門委員の意見も踏まえ、現時点では本剤と同様の使用上の注意の改訂は不要と判断された。

直近3年度の国内副作用症例として、「心血管系事象関連症例」22例（うち、因果関係が否定できない症例5例、死亡7例（うち、因果関係が否定できない症例なし））、「悪性腫瘍関連症例\*」154例（死亡18例）が集積されている。

\*：因果関係を評価していない

薬品名	記載
ゼルヤンツ錠 (ファイザー)	<p><b>警告改訂（下線部追記）</b></p> <p>本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p><b>効能又は効果に関連する注意改訂（下線部追記）</b></p> <p>〈効能共通〉</p> <p>心血管系事象のリスク因子を有する患者に本剤を投与する際には、<u>心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症</u>があらわれるおそれがあるので、他の治療法を考慮すること。</p> <p><b>重要な基本的注意改訂（下線部追記）</b></p> <p>悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。<u>また、海外臨床試験において悪性腫瘍の発現頻度がTNF阻害剤に比較し本剤で高い傾向が認められたとの報告もあることから</u>、悪性腫瘍の発現には注意すること。</p>

### 特定の背景を有する患者に関する注意改訂（下線部追記）

合併症・既往歴等のある患者

心血管系事象のリスク因子を有する患者

他の治療法を考慮すること。特に10mg 1日2回投与の必要性については慎重に判断すること。

本剤を投与する場合は、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。

心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を有する関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度はTNF阻害剤群に比較し、本剤群で高い傾向が認められている。また、静脈血栓塞栓症の発現頻度は本剤群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、死亡の発現頻度は本剤10mg 1日2回群で高い傾向であったことが報告されている。

### 重大な副作用新設

心血管系事象：心筋梗塞等の心血管系事象があらわれることがある。

悪性腫瘍

### 臨床使用に基づく情報削除

〈関節リウマチ〉

〈潰瘍性大腸炎〉

### 臨床成績「その他」の項新設

外国市販後臨床試験（A3921133試験）

心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の外国人関節リウマチ患者4362例を対象に、本剤（5、10mg 1日2回投与<sup>註1)</sup>）又はTNF阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である主要な心血管系事象<sup>註2)</sup> (Major Adverse Cardiovascular Events：MACE) 及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、いずれもTNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかった。

表 主要な心血管系事象（MACE）の発現率

	5 mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF阻害剤 N=1451
100人年当たりの 発現率 (95%信頼区間)	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94) <sup>a)</sup>	

a) TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

表 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率

	5 mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF 阻害剤 N=1451
100人年当たりの 発現率 (95%信頼区間)	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09) <sup>b)</sup>	

b) TNF 阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

また、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び総死亡の発現率は、以下のとおりであった。

表 肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現率

	5 mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF 阻害剤 N=1451
肺塞栓症	0.17 (0.08, 0.33)	0.50 (0.32, 0.74)	0.33 (0.23, 0.46)	0.06 (0.01, 0.17)
深部静脈血栓症	0.21 (0.11, 0.38)	0.31 (0.17, 0.51)	0.26 (0.17, 0.38)	0.14 (0.06, 0.29)

100人年当たりの発現率 (95%信頼区間)

表 総死亡の発現率

	5 mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF 阻害剤 N=1451
総死亡	0.50 (0.33, 0.74)	0.80 (0.57, 1.09)	0.65 (0.50, 0.82)	0.34 (0.20, 0.54)

100人年当たりの発現率 (95%信頼区間)

注1) 本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5 mg 1日2回経口投与である。

注2) 本試験のMACEの定義は以下のとおりであった。

- ・心血管死：致死的な急性心筋梗塞，心突然死，致死的な心不全，致死的な脳卒中，致死的な心血管処置，致死的な心血管出血，その他の心血管関連死（末梢動脈疾患）
- ・非致死的な心筋梗塞
- ・非致死的な脳卒中（虚血又は出血性の新たな画像所見が認められる可逆的な限局性神経欠損を含む）

## 駆虫薬／抗線虫薬 イベルメクチンの重要な基本的注意新設，重大な副作用新設 [2021.10]

### 改訂の理由

国内外において、意識障害等の副作用が集積されたことから、重大な副作用の項に意識障害に関する注意を追記することとされた。代表的な症状として、昏睡、意識レベルの低下、意識変容状態等が報告されている。

平成25年3月の総務省より厚生労働省に対する「医薬品等の普及・安全に関する行政評価・監視結果に基づく勧告」で、意識障害等の副作用報告がある医薬品について、添付文書の使用上の注意における自動車運転等の禁止等の記載を検討し、記載が必要なものについて速やかに各添付文書の改訂を指示するよう所見が示された。今回本剤の重大な副作用に、『意識障害』を追加したことにより、本勧告を考慮し注意喚起を行うこととされた。ただし、自動車運転等を禁止する事ではなく、注意することを十分に説明することとされた。

直近3年度の国内副作用症例として、「意識障害関連症例」が4例（うち、因果関係が否定できない症例0例、死亡1例（うち、因果関係が否定できない症例なし））が集積されている。

薬品名	記載
ストロメクトール錠 (MSD=マルホ)	<b>重要な基本的注意新設</b> 意識障害があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。 <b>重大な副作用新設</b> 意識障害：昏睡、意識レベルの低下、意識変容状態等の意識障害が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

# 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の現状

東京薬科大学 薬学部 臨床微生物学教室 教授 中南 秀将

## はじめに

世界保健機関 (WHO) によると、全世界で一週間あたり400万人の新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の新規感染者と5万人の死者が発生している (2021年12月14日時点)<sup>1)</sup>。累積感染者数は2億6,893万人、死者数は530万人に達している。わが国では、累計172万人の感染者と18,368人の死者が報告されている (2021年12月15日時点)<sup>2)</sup>。2021年12月16日執筆時点では、COVID-19ワクチンの接種が進み、デルタ株による第5波が収束して感染状況が落ち着いている。しかし、新たな変異株であるオミクロン株が出現し、各国は警戒を強めている。COVID-19の世界的なパンデミックから約2年が経過し、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の特徴、COVID-19の病態や治療薬、ワクチンなど様々なことが分かってきた。そこで本稿では、現在までに明らかになっているこれらの情報について整理する。

## 1. SARS-CoV-2

新型コロナウイルスは、コロナウイルス科のRNAウイルスである (図1)<sup>3)</sup>。スパイクタンパクが太陽のコロナに類似していることから、コロナウイルスと呼ばれている。コロナウイルスは、主に呼吸器感染症を引き起こし、感冒などの風邪症候群から検出されることが多い。2003年、中国において重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome : SARS) のアウトブレイクが発生した<sup>4)</sup>。この原因ウイルスがSARS coronavirus (SARS-CoV) である。新型コロナウイルスのゲノムは、このSARS-CoVと82%の相同性を示すことから、SARS coronavirus 2 (SARS-CoV-2) と命名された<sup>5)</sup>。SARS-CoV-2は、SARS-CoVよりも病原性が低いものの、ヒトからヒトへの伝染力が強く、主に飛沫感染によって伝播する<sup>6)</sup>。このウイルスは、アンギオテンシン変換酵素2 (ACE2) 受容体に吸着する。ACE2は、気管、

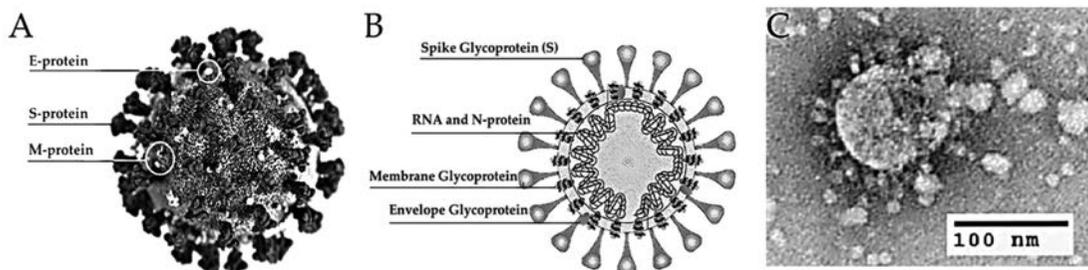


図1 SARS-CoV-2の構造<sup>3)</sup>

- (A) 米国疾病予防管理センター (CDC) によって作成された SARS-CoV-2 のイラスト。スパイクタンパクが太陽のコロナに類似していることから、コロナウイルスと命名された。
- (B) SARS-CoV-2 の内部構造の模式図。中心に RNA のゲノムを有し、カプシドはエンベロープに覆われている。
- (C) SARS-CoV-2 の電子顕微鏡写真

気管支、肺胞の上皮細胞で主に発現している。そのため、呼吸器がSARS-CoV-2の感染の場となり、様々な症状が出現する。他のコロナウイルスと同様、SARS-CoV-2は紫外線や熱に弱く、消毒用エタノールや次亜塩素酸ナトリウムによって不活化される<sup>3)</sup>。

## 2. SARS-CoV-2変異株

### 2-1. なぜSARS-CoV-2は変異するのか<sup>7)</sup>

ウイルスの生存は宿主集団におけるウイルスの効率的な増殖と伝播に依存する。ウイルス側の長期的な生存戦略は宿主免疫反応からの逃避であり、その逃避法として最も有効なのは遺伝子変異である。コロナウイルスは遺伝子校正機能を有しているため、自己複製におけるランダム変異率は比較的低いと考えられている。しかし、実際には様々な部位に新たな遺伝子変異が蓄積し、世界各国で多数の変異株の出現と拡大が報告されている。特に問題となるのは、宿主細胞への吸着およびワクチンの標的抗原として機能するスパイクタンパクの変異株である。これらの変異株において認められる多数の遺伝子変異は、宿主体内での長期持続感染による遺伝子変異の蓄積や免疫逃避変異の獲得が関与していると考えられる。2021年11月に新たに確認されたオミクロン(*o*)株は、免疫能が低下しているHIV感染者の体内で誕生したと言われている。WHOは懸念される変異株 (variant of concern : VOC) と注目すべき変異株 (variant of interest : VOI) を定め、SARS-CoV-2を分類している (表1)。スパイクタンパクの変異は、中国の武漢で最初に報告されたSARS-CoV-2を基準として表現されている。

表1 VOIおよびVOCに指定されているSARS-CoV-2変異株

	名称	スパイクタンパクの 主要変異	感染能 (標準株との比較)	重症化リスク (標準株との比較)	再感染・ ワクチンへの 影響
VOI	イータ( <i>η</i> )	E484K, D614G	不明	不明	不明
	イオタ( <i>ι</i> )	D614G	不明	不明	ワクチン効果の 低下
	カッパ( <i>κ</i> )	L452R, E484Q, D614G, P681R	不明	不明	ワクチン効果の 低下
	ラムダ( <i>λ</i> )	L452R, E484Q, D614G, P681R	不明	重症化リスク増加の可 能性	不明
	ミュー( <i>μ</i> )	E484K, N501Y, D614G, P681H	不明	不明	不明
VOC	アルファ ( <i>α</i> )	N501Y, D614G, P681H	50~70%高い	入院リスクの増加, 死亡リスク増加の可能 性	ワクチン効果の 低下
	ベータ ( <i>β</i> )	K417N, E484K, N501Y, D614G	2次感染率が50%高い	不明	ワクチン効果の 低下
	ガンマ ( <i>γ</i> )	K417T, E484K, N501Y, D614G	1.4~2.2倍	不明	ワクチン効果の 低下
	デルタ ( <i>δ</i> )	L452R, D614G, P681R, ±(K417N, T478K)	アルファよりも55%, ベータよりも60%, ガンマよりも34%高い	入院リスク20%増加, ICUが187%増加, 死亡率が37%増加	ワクチン効果の 低下
	オミクロン ( <i>o</i> )	K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493K, G496S, Q498R, N501Y, Y505H	デルタよりも高い?	不明	ワクチン効果の 低下?

参考資料<sup>7)</sup>を著者改変

## 2-2. アルファ( $\alpha$ )株<sup>7)</sup>

2020年9月に英国で初めて確認された変異株である。スパイクタンパクの501番目のアミノ酸がアスパラギンからチロシンに変異(N501Y)したウイルスで、ACE2とスパイクタンパクの結合性が増強した変異株である。そのため、標準株よりも感染・伝播能が高いことが報告されている。また、重症化リスクも高く、ワクチンの効果も2～10倍程度減弱することが報告されている。

## 2-3. ベータ( $\beta$ )株<sup>7)</sup>

2020年5月に南アフリカで初めて確認された変異株である。アルファ株が持つN501Yだけでなく、E481K変異も有する。この変異によってスパイクタンパクの電荷が変化し、中和抗体の作用を減弱させることが報告されている。また、ベータ株は標準株よりも5割程度感染性が高いことが示されており、入院時の死亡リスクが増加する可能性もある。ワクチンの効果も2～10倍程度減弱することが報告されている。

## 2-4. ガンマ( $\gamma$ )株<sup>7)</sup>

2020年11月に南アフリカで初めて確認された変異株である。ベータ株と同様、E481KおよびN501Y変異を持ち、これに加えてスパイクタンパクのN末端領域に特異的な変異を有する。この変異によって回復者血清の抗体から逃避することが報告されている。また、ガンマ株は標準株よりも感染性が1.4～2.2倍高い可能性があり、入院のリスクが増加する可能性もある。ワクチンの効果も2～5倍程度減弱することが報告されている。

## 2-5. デルタ( $\delta$ )株<sup>7)</sup>

2020年10月にインドで初めて確認された変異株である。これまでの変異株で認められたE481KおよびN501Y変異を持たない変異株であり、L452R変異を有する。この変異によって中和抗体や回復者血清に含まれる抗体の作用を減弱させることが報告されている。さらに、デルタ株はP681R変異を有しており、宿主細胞内への侵入能が上昇する。これによって、デルタ株の基本再生産数(免疫の無い集団において1人の感染者から何人に感染が広がるか)は水痘・帯状疱疹ウイルスと同程度(5～8)と非常に高い<sup>8)</sup>。なお、標準株は2～3、アルファ株は4～5、インフルエンザウイルスは1～2であることから、デルタ株の感染・伝播能の高さが分かる。ワクチンの効果も2～10倍程度減弱することが報告されている。

## 2-6. オミクロン( $\omicron$ )株<sup>9)</sup>

2021年11月に南アフリカで初めて確認された変異株である。オミクロン株は標準株と比較し、スパイクタンパクに30ヵ所のアミノ酸変異を有し、3ヵ所の小欠損と1ヵ所の挿入部位を持つ。このうち15ヵ所の変異は受容体結合部位に存在する。ベータ株やデルタ株と同様、E481KおよびN501Y変異を有し、南アフリカにおいて流行株がデルタ株からオミクロン株に急速に置換している。オミクロン株の有する変異は、これまでに検出された株の中で最も多様性があり、感染・伝播能の上昇、既存のワクチン効果の著しい低下、及び再感染リスクの増加などが強く懸念されている。また、多重変異によるワクチン効果の低下及び再感染の可能性が

懸念される。しかし、現時点では病原性の変化については十分な疫学情報がないため、今後の動向を注視する必要がある。

### 3. COVID-19の病態

#### 3-1. 臨床症状<sup>10)</sup>

COVID-19の潜伏期間は14日以内であり、多くの症例が曝露からおおむね5日で発症している。多くの有症状者で発熱、呼吸器症状（咳嗽、咽頭痛）、頭痛、倦怠感などの症状がみられる。鼻汁や鼻閉の頻度は低いと考えられる。下痢や嘔吐などの消化器症状の頻度は多くの報告で10%未満である。臨床症状はインフルエンザや感冒に似ているが、嗅覚異常や味覚異常を訴える患者も存在する。重症化すると、呼吸窮迫症候群を発症し、人工呼吸器などの呼吸管理が必要となる。

#### 3-2. 重症化のリスクファクター<sup>10)</sup>

重症化のリスクファクターとして、高齢者、基礎疾患（心不全、不整脈、糖尿病、悪性腫瘍、慢性呼吸器疾患など）が挙げられる。わが国のリスク因子の解析では、心疾患、慢性肺疾患、脳血管障害、腎機能障害、肝疾患、固形がん、肥満、高脂血症、高血圧症、糖尿病が重症化のリスク因子であると報告されている。40代までは重症化は少なく、50代から年齢が高くなるにしたがって致死率も高くなっていく。2020年12月時点で、わが国の高齢者におけるCOVID-19による致死率は、60代で3.9%、70代で8.7%、80代以上で20.9%となっており、基礎疾患のない患者と比べて明らかに致死率が高い<sup>11)</sup>。

#### 3-3. 罹患後症状<sup>12)</sup>

COVID-19の主な症状は回復したにもかかわらず、後遺症と呼ばれるような症状などに悩む患者が認められている。このような症状は3カ月ほどで約2/3の患者は回復するが、不安が募るとさらに持続・悪化することがある。発生頻度に関する海外の報告では、COVID-19の診断／発症／入院後2カ月あるいは退院／回復後1カ月を経過した患者では、72.5%が何らかの症状を訴えていた。最も多いのは倦怠感（40%）で、息切れ（36%）、嗅覚障害（24%）、不安（22%）、咳（17%）、味覚障害（16%）、抑うつ（15%）であった。

### 4. COVID-19治療薬（図2）<sup>13, 14)</sup>

#### 4-1. わが国で承認されている医薬品<sup>11)</sup>

【レムデシビル】（RNA合成酵素阻害薬）

レムデシビルは、ウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬である。これまでの知見から、レムデシビルはすでに人工呼吸や高流量の酸素投与に至った重症例では効果が期待できない可能性が高いが、そこまでに至らない酸素需要のある中等症以上の症例において有効性が見込まれる。

【デキサメタゾン】（ステロイド薬）

デキサメタゾンは、SARS-CoV-2感染により惹起される過炎症に対抗するために使用され、死亡率をわずかであるが減少させ、人工呼吸器管理の期間が短縮される効果が示唆されている。

#### 【バリシチニブ】（ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬）

バリシチニブは、JAK阻害作用によるインターロイキン-6（IL-6）を含む高サイトカイン血症を誘導する細胞内シグナル経路の活性化を抑制するとともに、SARS-CoV-2の細胞内侵入にかかわるアダプター関連タンパクキナーゼ1の阻害を介した感染性の低下が示唆されている。

#### 【カシリビマブ／イムデビマブ】（中和抗体薬）

本剤は単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られたSARS-CoV-2スパイク蛋白の受容体結合ドメインに対するモノクローナル抗体であり、SARS-CoV-2に対して抗ウイルス作用を発揮することが期待されている中和抗体薬である。中和抗体薬は、発症から時間の経っていない軽症例ではウイルス量の減少や重症化を抑制する効果が示されている。

#### 【ソトロビマブ】（中和抗体薬）

本剤はSARSに感染した患者から得られた抗体を基にしたモノクローナル抗体であり、SARS-CoV-2を含むベータコロナウイルス属に対して抗ウイルス作用を発揮することが期待されている中和抗体薬である。カシリビマブ／イムデビマブと同様に、発症から時間の経っていない軽症例において重症化を抑制する効果が示されている。

## 4-2. 2021年12月時点で開発中の薬剤<sup>11)</sup>

【トシリズマブ】（遺伝子組換えヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体、効能・効果：関節リウマチ）

関節リウマチなどへの適応を有する抗ヒトIL-6レセプター抗体製剤である。アンギオテンシンⅡ1型受容体（AT1）との反応によりJAK-STATシグナル経路が活性化してIL-6の産生亢進が誘導される。JAK-STATシグナル経路の活性はIL-6で誘導されるとの報告もあり、IL-6の増幅ループが示唆される。このIL-6の増幅ループをJAK阻害薬と共に本剤で断ち切ることで良好な転帰が期待できる。

#### 【ファビピラビル】（RNA合成酵素阻害薬、効能・効果：新型・再興型インフルエンザ）

レムデシビルと同様に、ウイルスのRNAポリメラーゼを標的とした国産の経口投与可能な抗ウイルス薬である。藤田医科大学が中心となって無症状・軽症患者に実施された多施設無作為化オープンラベル試験では、PCR陰性化率が通常投与群で66.7%、遅延投与群で56.1%、また発熱患者の解熱までの時間が通常投与群で2.1日、遅延投与群で3.2日と報告されており、有意差には達しなかったものの早期のPCR陰性化、解熱傾向が認められている。

#### 【その他】

2021年12月時点において、モルヌピラビル（RNA合成酵素阻害薬：経口薬）、AT-527（RNA合成酵素阻害薬：経口薬）、PF-07321332（プロテアーゼ阻害薬：経口薬）、S-217622（プロテアーゼ阻害薬：経口薬）、イベルメクチン（抗寄生虫薬の転用：経口薬）、AZD7442（中和抗体薬：注射薬）、アドレノメデュリン（生理活性ペプチド：注射薬）、サルグラモスタム（GM-CSF製剤：吸入）、シクレソニド（ステロイド製剤：吸入薬）、ナファモスタット（セリンプロテアーゼ阻害薬の転用：注射薬）、ネルフィナビル（HIVプロテアーゼ阻害薬の転用：経口薬）の臨床試験が実施されている。

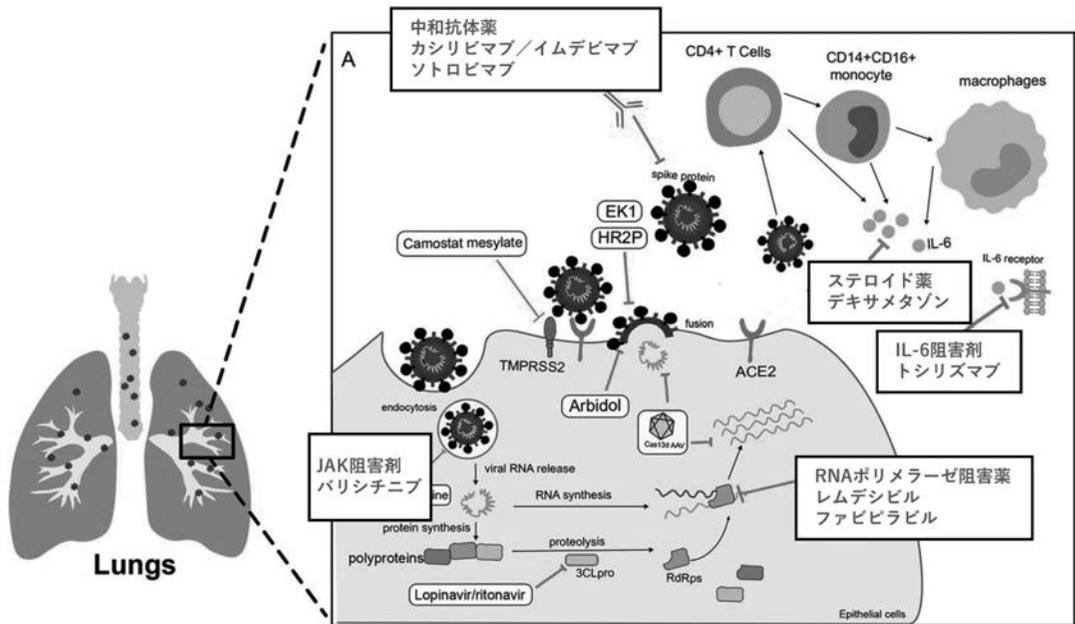


図2 COVID-19治療薬および候補薬の作用点

参考資料<sup>14)</sup>を著者改変

## 5. COVID-19ワクチン

### 5-1. 現在わが国で使用されているワクチン<sup>15, 16)</sup>

COVID-19ワクチンについては、早期の実用化を目指し、国内外で多数の研究が精力的に行われている。これまで、ワクチンの開発から承認に至るプロセスには数年～十年かかるのが通例であった。しかし、今回はワクチンの開発能力が高い欧米が感染の中心地となったこともあり、開発から臨床試験、承認までのプロセスが数ヶ月という単位で進められた。中でも、製造にあまり時間のかからない遺伝子を用いたDNAワクチンやmRNAワクチンの開発が先行し、治験が開始された。これらは、従来のウイルスタンパクを抗原として用いるものとは異なり、ウイルスゲノムからDNAやmRNAを作製し、ワクチンとして使用する。特に、mRNAは非常に壊れやすい性質であるため、安定したデリバリーと過剰な免疫反応を抑えるための工夫がなされている。mRNAワクチンの有効率は非常に高く、ファイザー社製およびモデルナ社製共に約95%と報告されている。アストラゼネカ社製のワクチンは、チンパンジーアデノウイルスベクターをベースにしたウイルスベクターワクチンである。mRNAワクチンやウイルスベクターワクチンは突然登場してきたように感じるが、基礎的な研究は30年ほど前から行われ、すでに複数の新興・再興感染症に対して臨床試験が始まっていた。つまり、ヒトに投与できる段階のワクチンがすでに開発されていて、それを実施していたのがピオンテック社やモデルナ社であった。COVID-19ワクチンが短期間でできたのは、そうした下地があったからである。

【COVID-19ワクチン コミナティ筋注】(ファイザー社製)<sup>17)</sup>

本剤はSARS-CoV-2のスパイクタンパク類縁体をコードするトジナメランを本質としている。生体内でのRNA分解を抑制し、mRNAの細胞内へのトランスフェクションを可能とするように、脂質ナノ粒子(LNP)に封入されている。LNPは宿主細胞に取り込まれ、放出され

た mRNA にコードされる SARS-CoV-2 のスパイクタンパクが一過性に発現する。投与された mRNA は体内から数日で消失し、遺伝子に組込まれることはない。

【COVID-19 ワクチン モデルナ筋注】（モデルナ社製）<sup>18)</sup>

本剤は SARS-CoV-2 のスパイクタンパクをコードする mRNA を独自の LNP に含有したワクチンである。本ワクチンで用いている mRNA は複製することではなく、発現は短時間である。接種後の mRNA の推定半減期は約 8 ～10 時間で、体内の天然型リボヌクレアーゼによって分解される。一方、発現した抗原タンパクは数日間体内に存在する。基本的には、コミナティ筋注と同様の特徴を有する。

【コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター）】（アストラゼネカ社製）<sup>19)</sup>

本剤は SARS-CoV-2 のスパイクタンパクをコードする遺伝子を含む非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。ワクチン接種後、スパイクタンパクが局所的に発現し、SARS-CoV-2 に対する液性および細胞性免疫反応を誘導することで効果を発揮する。

## 5-2. わが国におけるワクチンの開発状況<sup>15)</sup>

当初、わが国では感染者数が少なかったため、欧米と比べてワクチンの開発が遅れている。現在開発中の主なワクチンを表 2 に示す。塩野義製薬／国立感染症研究所／UMN ファーマの

表 2 わが国における COVID-19 ワクチンの開発状況

開発元	基本情報	進捗状況	目標
塩野義製薬 国立感染症研究所／ UMN ファーマ	ウイルスタンパク（抗原）を遺伝子組換え技術で作成し投与	第Ⅰ／Ⅱ相試験を開始（2020年12月） アジュバントを変更した製剤による第Ⅰ／Ⅱ相試験を開始（2021年8月） 第Ⅱ／Ⅲ相試験を開始（2021年10月）	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向
第一三共 東京大学医科学研究所	ウイルスの mRNA を投与人体の中でウイルスタンパク（抗原）が合成される	第Ⅰ／Ⅱ相試験を開始（2021年3月） 第Ⅱ相試験を開始（2021年11月） ブースター用試験を開始予定（2022年1月）	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向
アンジェス 大阪大学／タカラバイオ	ウイルスの DNA を投与人体の中で DNA から mRNA を介してウイルスタンパク（抗原）が合成される	2020年6月、9月に第Ⅰ／Ⅱ相試験を開始し、その後、2020年12月に第Ⅱ／Ⅲ相試験を開始したが、期待する効果を得られず。高用量製剤での臨床試験（第Ⅰ／Ⅱ相試験相当）を開始（2021年8月）	高用量製剤の開発に注力
KM バイオロジクス 東京大学医科学研究所／ 国立感染症研究所／ 国立医薬基盤・健康・ 栄養研究所	不活化したウイルスを投与（従来型のワクチン）	第Ⅰ／Ⅱ相試験を開始（2021年3月） 第Ⅱ／Ⅲ相試験を開始（2021年10月）	第Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向
VLP セラピューティクス	ウイルスの mRNA を投与人体の中でウイルスタンパク（抗原）が合成される	第Ⅰ相試験を開始（2021年10月）	第Ⅱ／Ⅲ相試験を2021年度内に開始の意向

参考資料<sup>15)</sup> を著者改変

グループとKMバイオリジクス／東京大学医科学研究所／国立感染症研究所／国立医薬基盤・健康・栄養研究所のグループは、従来型の不活化ウイルスワクチンを開発している。第一三共／東京大学医科学研究所とVLPセラピューティクスのグループは、ファイザーやモデルナと同様にmRNAワクチンを開発している。アンジェス／大阪大学／タカラバイオのグループはDNAワクチンを開発している。

## さいごに

ウイルスの進化速度は、我々の想像をはるかに超えるスピードである。理論上、1個の親ウイルスが1サイクルの複製を経て産生する子孫ウイルス集団の中には、必ず何らかの変異ウイルスが含まれる<sup>8)</sup>。ウイルスが生存し続けるためには、生きた宿主が必要である。その証拠に、非常に病原性が高いSARS-CoVやエボラウイルスは、宿主の活動（移動）を完全に止めてしまうため、世界的なパンデミックには至らなかった。したがって、ウイルスの生存戦略としては、感染力が高く病原性が低く進化することが理想的であると考えられる。今後、病原性が低いSARS-CoV-2が主流となり、いわゆる「風邪」と同じような扱いになれば、以前の日常を取り戻すことができるのではないだろうか。その一方で、強毒株が出現した際に、治療薬やワクチンをいつでも使用できるように準備しておくことも重要である。暗闇の中歩んできた2年間であったが、SARS-CoV-2の研究、治療薬の開発、ワクチンの普及によって一筋の光が見えてきた。我々は、このSARS-CoV-2パンデミックを教訓として、今後発生する新たな感染症の脅威にも備える必要がある。

## 参考資料

- 1) WHO “COVID-19 Weekly Epidemiological Update, ed.70.” <[https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20211214\\_weekly\\_epi\\_update\\_70.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20211214_weekly_epi_update_70.pdf)>.
- 2) 厚生労働省, “データからわかる－新型コロナウイルス感染症情報－.” <<https://covid19.mhlw.go.jp/>>.
- 3) Abd El-Aziz T.M., Stockand J.D. Infect Genet Evol. 2020 ; 83 : 104327.
- 4) Falsey A.R., Walsh E.E. Lancet. 2003 ; 361 : 1312-1313.
- 5) Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., Chu H., To K.K., Yuan S., Yuen K.Y. Emerg Microbes Infect. 2020 ; 9 : 221-236.
- 6) Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M., Lau E.H.Y., Wong J.Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., Tu W., Chen C., Jin L., Yang R., Wang Q., Zhou S., Wang R., Liu H., Luo Y., Liu Y., Shao G., Li H., Tao Z., Yang Y., Deng Z., Liu B., Ma Z., Zhang Y., Shi G., Lam T.T.Y., Wu J.T., Gao G.F., Cowling B.J., Yang B., Leung G.M., Feng Z. N Engl J Med. 2020 ; 382 : 1199-1207.
- 7) 北村春樹, 多賀佳, 助川明香, 竹内寛明, 臨床と微生物, 2021 ; 48 : 673-680.
- 8) 増田道明, モダンメディア, 2021 ; 67 : 413-420.
- 9) 国立感染症研究所, “SARS-CoV-2の変異株B.1.1.529系統 (オミクロン株) について (第2報).” <<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10792-cepr-b11529-2.html>>.
- 10) 忽那賢志, モダンメディア, 2020 ; 66 : 353-356.
- 11) 厚生労働省, “新型コロナウイルス感染症診療の手引き 第6.0版.” <<https://www.mhlw.go.jp/>>

content/000851077.pdf>.

- 12) 厚生労働省, “新型コロナウイルス感染症診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント.” <<https://www.mhlw.go.jp/content/000860932.pdf>>.
- 13) 篠田雅宏, 森川美羽, 佐藤隆, 新海正晴, 臨床と微生物, 2021 ; 48 : 725-736.
- 14) Li H., Zhou Y., Zhang M., Wang H., Zhao Q., Liu J. Antimicrob Agents Chemother. 2020 ; 64 :
- 15) 厚生労働省, “新型コロナワクチンについて 開発状況.” <[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00223.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00223.html)>.
- 16) 長谷川直樹, 臨床と微生物, 2021 ; 48 : 688-691.
- 17) 速水智行, 臨床と微生物, 2021 ; 48 : 692-700.
- 18) 森光宏, 村上恭子, 矢沢浩子, 増田大星, 臨床と微生物, 2021 ; 48 : 701-709.
- 19) 平野元規, 臨床と微生物, 2021 ; 48 : 710-716.

## 心室頻拍

英語名：Ventricular tachycardia

同義語：なし



### A. 患者の皆様へ

ここで紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがありますので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

お薬を服用中に、不整脈が発生することがあります。また、不整脈を治療するための薬により、ときに不整脈を悪化させたり、新たな不整脈を引き起こしたりすることがあります。

お薬を服用中に、「めまい」、「動悸<sup>どうき</sup>」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」のような症状がみられた場合には、危険な不整脈の初期症状の可能性がありますので、すぐに医師・薬剤師に連絡してください。「体がだるい」、「食欲がない」、「なんとなくポーっとする」といった症状も危険信号です。

また、「意識消失」、「失神」、「けいれん」のような副作用が起こる可能性があることをあらかじめ家族等に知らせておき、症状がみられた場合には、救急車等を利用して医療機関に受診できるようにしておいて下さい。

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

### 心室頻拍

平成21年5月  
(令和3年4月改定)  
厚生労働省

<https://www.pmda.go.jp/files/000240109.pdf>

## 1. しんしょうひんぱく心室頻拍とは？

不整脈を治療するためのお薬は、ときに、不整脈を悪化させたり、新たな不整脈を引き起こしたりすることがあります。また心不全を引き起こすこともあります。しかし、今ある不整脈を放置することの方が危険な場合もあるので、このような場合はお薬による治療が優先されます。また、不整脈の治療薬以外にも、抗精神病薬、抗うつ薬、抗菌薬、分子標的薬のように不整脈を起こす可能性のある薬があります。また、一つの薬だけでは起こらなくても、薬の飲み合わせにより、不整脈が起こることもあります。

心室頻拍は不整脈の一種で、本人の自覚症状がないまま正常に戻り、本人の知らないうちにこれを繰り返すこともあります。また、心室頻拍は、突然の意識消失やけいれんを起こすことが多く、しかもこれが短時間のうちに回復して反復したり、さらには心室細動に移行して突然死へといったる可能性もあります。

心室頻拍の主な初期症状として、「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」などが知られています。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

お薬を服用中に、「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」のような症状がみられた場合には、危険な不整脈の初期症状の可能性があるので、すぐに医師・薬剤師に連絡してください。「体がだるい」、「食欲がない」、「なんとなくボーっとする」といった症状も危険信号です。また、「意識消失」、「失神」、「けいれん」のような副作用が起こる可能性があることをあら

かじめ家族等に知らせておき、症状がみられた場合には、救急車等を利用して医療機関に受診できるようお願いして下さい。

発作が起こっている時には心電図で確認ができ、発作が起こっていない時も特徴的な心電図の変化が認められます。特に、不整脈の薬を服用中の場合は、新たな不整脈が生じている可能性があり、専門医の診察を受ける前に心電図のチェックを受けるなど、専門医の診察を受ける必要があります。受診する際には、服用している医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを医師に知らせてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医薬用医薬品 情報検索」から確認することができます。  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

[https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai\\_camp/index.html](https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html)

電話：0120-149-931 (フリーダイヤル) [月～金] 9時～17時 (祝日・年末年始を除く)

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

薬剤投与後、不整脈が新たに出現した場合、または既存の不整脈が増加するか重症化した場合、「薬剤の催不整脈作用」と定義される<sup>1)</sup>。このうち、QRS波が単形性の心室頻拍 (ventricular tachycardia: VT) と torsade de pointes (TdP、フランス語で「棘波の捻れ」を意味する) と呼ばれるQT間隔延長に伴う多形性のVTがその代表である。ジギタリスやβ遮断薬もその投与量・患者の基礎疾患によっては催不整脈作用を示すことが知られているが、通常量の抗不整脈薬によっても薬剤の催不整脈作用でVTやTdPが発生することがあり注意を要する。

単形性のVTは強力な伝導抑制作用を有するNaチャンネル遮断を有するI群抗不整脈薬、(とくにIa及びIc群抗不整脈薬：表を参照)の投与後に起きやすく、幅広いQRS (0.12秒以上) で一定のQRSの頻拍を呈する。このVTは一旦停止しても直ちに再発し繰り返すことが多い(反復性VT)。多くは重症の陈旧性心筋梗塞や拡張型心筋症などの器質的心疾患を有し、持続性VTの既往を有する患者に生じやすい<sup>2)</sup>。予防策として、とくにVTの既往を有する重症の器質的心疾患患者に対してはIaおよびIc群抗不整脈薬を投与しないことが重要である<sup>3)</sup>。TdPは、QT間隔延長に伴って発生することが多くQRS波の振幅と極性が基線を軸としてねじれ(torsade、英語ではtorsion)、典型的にはQRS波の先端 (pointe、英語ではpeak) が統一性のとれたローテーションを示す<sup>4)</sup>。ともに突然死の危険性が高いため、その予防と早期発見・早期対応が極めて重要である<sup>5)</sup>。

早期発見のポイントには症状と投薬後の心電図検査である。症状としては、頻脈に基づく動悸・めまい・失神がある。ただし、症状が出現してからでは手遅れとなる可能性もあるため、VTが発生する前に対応すべきである。このためには心電図検査が有用で、とくに抗不整脈薬を投与した場合は4日～1週間後に心電図を記録し、QRS幅の拡大とQT延長の有無を確認する。また、長期間内服を継続して安定していた場合でも一部の医薬品やグレープフルーツなどの一部の食品による薬物相互作用によりQT間隔延長をきたすことがある。具体的にはQRS幅が投薬前に比して25%以上拡大した場合(例えば0.12秒以上となった場合)やQT間隔が0.5秒以上に延長した場合に投薬量を減量するか、中止する。

早期対応のポイントは、被疑薬を中止し助長因子(低カリウム血症や徐脈など)を補正し、また電氣的除細動器を含む救急蘇生具を準備すること

である。対応が困難であれば専門施設へ搬送する。単形性の VT は反復しや  
すく、その対応はしばしば困難で、薬剤を中止するとともに、血行動態が  
悪化すれば一時的に補助循環を行う必要がある。一方、繰り返し発生する  
TdP の予防には硫酸マグネシウムの静注 (2 g を 2~5 分間で投与) が有効  
である<sup>6)</sup>。効果が不十分であればさらに 2 g 追加投与する。徐脈は TdP の誘  
因となるため、インプロブレノールの点滴静注やアトロピン硫酸塩の静注、  
体外式ペースティングにより心拍数を増加させる。

表 1 Vaughan Williams 分類

分類	主な作用機序	成分名
I	活動電位 持続時間延長	Naチャネルとの プロクainアミド シムバジド
		slow シメンチリン ビルメチール
	膜安定化作用 (Naチャネル抑制)	intermediate アフロピジン least リドカイン ジフェニルヒピダントイン メキシレチン
c	活動電位 持続時間短縮	intermediate フロパフェノン
	活動時間 持続時間不変	slow フレカイニド ヒルシカイニド
II	交感神経/受容体遮断作用	プロプラノロール など
III	活動電位持続時間延長作用 (Kチャネル阻害)	アミカダロン
IV	Ca拮抗作用	ベラパミル ジルチアゼム ベプリル

(Harrison DC : Antiarrhythmic drug classification : new science and practical application.  
Am J Cardiol, 56 : 185187, 1985 を改変)

### (1) 副作用の好発時期

QT 間隔延長作用のある薬剤は通常、服薬後直ぐにその電気生理学的作用  
を発現する。従って、薬剤服薬後数日後に QT 間隔延長、TdP が起きるが、  
必ずしもそうでない薬剤も存在する。例えば、脂質異常症治療薬のプロプ  
ロールは服薬後数週から数カ月後に QT 間隔が延長して起こることも知られて  
いる。また、この薬剤は中止してもすぐに QT 間隔が正常化せず、その回  
復にも同じような時間を要する。抗不整脈薬のベプリジルも服薬開始後ま  
もなく QT 間隔延長作用が発現するが、その作用は血中濃度の上昇とともに  
徐々に増強して起こることもある<sup>7)</sup>。これらの薬剤は脂溶性が高く、長期投与  
によって心筋組織に蓄積して起こるためと考えられている。

### (2) 患者側のリスク因子

TdP を助長する患者側の因子として、

- ① 高齢者 (一般的に徐脈傾向であること、潜在的な腎機能障害など)
- ② 女性 (これに関連して月経周期によって、QT 間隔延長作用を持つ薬  
剤への反応性も異なってくることも知られている)
- ③ 徐脈
- ④ 低カリウム血症や低マグネシウム血症などの血清電解質異常
- ⑤ 心筋梗塞、心不全や心肥大などの心疾患
- ⑥ 糖尿病 (K 電流が減少することが報告されている)
- ⑦ 患者の薬物代謝系の障害 (原因薬剤の血中濃度の上昇)
- ⑧ 肝臓での代謝酵素阻害作用を持つ薬剤の併用 (原因薬剤の血中濃度  
の上昇)
- ⑨ 利尿剤の多用、重症の下痢、過度のダイエットなど (低カリウム血  
症との関連)
- ⑩ 患者の遺伝的素因 (遺伝性 QT 延長症候群の原因である K チャネル  
(HERG チャネルや KvLQT1 チャネル)、あるいはそれらの付属蛋白を  
コードする遺伝子多型もチャネル機能の動きを変えたりすることに  
より、QT 間隔延長作用のある薬剤に対する感受性を上げる結果、QT  
間隔延長を起こす可能性が指摘されている。<sup>8)~11)</sup>)

### (3) 投薬上のリスク因子

薬剤の併用によって薬物相互作用がおき、QT 間隔延長作用が増強する可  
能性も考慮しなければならぬ。薬物相互作用には薬力学的薬物相互作用  
と薬物動態学的薬物相互作用がある。前者は複数の薬剤の薬理学的作用が  
重なることで QT 間隔延長が増強するものであり、後者は薬剤を併用するこ  
とで QT 間隔延長作用を持つ薬剤の代謝や排泄が抑制され、その血中濃度が  
上昇して作用が増強するものである。薬力学的薬物相互作用の例としては、  
ループ利尿薬やチアジド系利尿薬を用いた場合、低カリウム血症を引き起  
こすため、HERG チャネル抑制作用を持つ QT 間隔延長作用のある薬剤の作用  
を増強させる。細胞外カリウム濃度が低下すると  $I_{Kr}$  ばかりでなく、内向き  
整流 K 電流 ( $I_{K1}$ ) も流れにくくなり、活動電位再分極が遅延することが知  
られている。薬物動態学的薬物相互作用の例としては、抗生物質のエリス  
ロマイシンやクラリスロマイシン、抗真菌薬のイトラコナゾール等の薬剤  
はそれ自身でも QT 間隔延長作用の報告があるが、チクロローム P450 (真体  
的には CYP3A4) という薬物代謝酵素活性を抑制するため、この酵素で代謝  
される薬剤の作用を増強する。例えばエリスロマイシンはキニジンやジソ  
ピラミドの血中濃度を上昇させ、それらの QT 間隔延長作用を増強させる可

性能がある。

## 2. 副作用の概要

### (1) 自覚症状

VT が出現すると心臓は有効な収縮を得られなため、全身へ十分な血液を駆出できなくなる。ある程度体血圧が維持されれば、動悸や胸部不快感、冷汗、全身倦怠などを訴える。しかし多くの例は十分な脳血流を維持することができなくなるため、めまい、頭から血が引く、目の前が暗くなる、あるいは意識消失(失神)などの訴えがある。これらは動悸や胸部不快感などの前駆症状を伴うこともあるが、何の前触れもなく突然出現することも多い。さらに頭を起こしたり、立ち上がることによって意識消失を来したり、症状が増悪することがある。VT が停止すれば自覚症状は回復するが、持続すると症状が遷延し、意識消失から死に至ることもある。

### (2) 他覚症状

血圧の低下に伴い顔面蒼白、発汗、動脈拍動消失が認められ、脳虚血を来たすと意識消失、眼球上転、呼吸停止などを伴う。VT が持続し、脳虚血時間が長くなると尿失禁や大便失禁、さらには痙攣を来たすこともある。また、意識消失時には転倒し、外傷や打撲、出血などを呈していることがあり、頭部や顔面部分に受傷が認められることもある。

### (3) 検査所見

心電図が診断に重要である。VT にはQRS波形が単一の単形性とQRS波形が変化する多形性のTdPがある。VT が認められていなくてもQRS幅の増大(25%以上)やQT間隔の過度な延長(0.50秒以上)はVT発現の予知になる。とくに後者ではTdP発現の危険性が高い。また、徐脈、低カリウム血症、低マグネシウム血症ではさらにQT間隔が延長し、VT発現を助長する。抗不整脈薬使用時には血中濃度モニタリングも有用であり<sup>12)</sup>、高値の場合は注意が必要である。

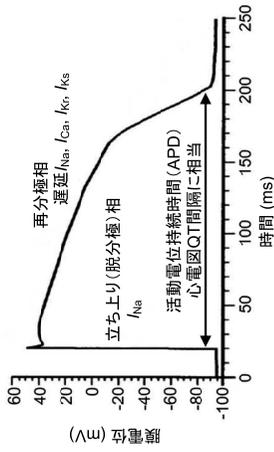
### (4) 発症メカニズム

薬剤による心室不整脈発生のメカニズムは活動電位の立ち上り(脱分極)相の変化と再分極相の変化に分けて説明することができる。心室筋の活動電位の立ち上り相はNaチャネルを通る速い内向きNa電流( $I_{Na}$ )により形成される(図1)。I群抗不整脈薬は $I_{Na}$ を遮断することで、活動電位の立ち上りを緩やかにし、心室筋細胞の興奮性・伝導性を低下させる。この作用は虚血などにより傷害を受けた心筋でとくに著しく、局所的な伝導ブロック

クからリエントリーが発生しやすくなる。その結果、反復性VTが発生する場がある<sup>13)</sup>。

活動電位の再分極は、Na電流の不活性化されない成分(遅延 $I_{Na}$ )やCa電流( $I_{Ca}$ )を主体とする内向き電流と、種々のKチャネルを通る外向き電流のバランスで規定され、(図1)心室筋では遅延整流型K電流( $I_K$ )の果たす役割が大きい。 $I_K$ には活性化の速い成分( $I_{Kr}$ )と活性化の遅い成分( $I_{Ks}$ )がある。 $I_{Kr}$ チャネルは、その主要サブユニットの遺伝子の名前からHERGチャネルと呼ばれる。I群抗不整脈薬の一部(Ia群)とIII群抗不整脈薬の大部分は $I_{Kr}$ を抑制することで外向き電流を減らし、活動電位持続時間(APD)の延長をもたらず(心電図ではQT間隔が延長)。この変化は心室筋の不応期を延長して、リエントリーの成立・維持を妨げるように作用する。しかし、APDが過度に延長すると、再分極の途中から早期後脱分極(EAD)と呼ばれる膜電位振動が生じ、反復性の自発興奮(撃発活動)が発生することもある<sup>14)</sup>。また、APDが過度に延長した状態では、心室内の再分極の不均一性も著しく増大し、リエントリーの形成が促進される。心電図QT間隔の延長に伴うTdPの開始にはEADによる撃発活動が関与し、心電図QRS軸のねじれを伴う頻拍の持続は心室内を不規則に移動する渦巻き型のリエントリーによると考えられている<sup>15)</sup>。このリエントリーの興奮波が細かく分裂すると心室細動に移行する。抗不整脈薬以外の薬剤(マクロライド系抗生物質、抗うつ薬、抗アレルギー薬、消化器用薬、抗真菌薬、向精神薬など)にも $I_{Kr}$ を抑制するものがあり、QT間隔延長からTdPの発生を促す危険性がある<sup>1)</sup>。徐脈、低カリウム血症、心不全などの病態<sup>16)</sup>では、心室筋活動電位再分極における内向き電流に対する外向き電流の割合が減少しており(再分極予備能の低下)<sup>14)</sup>薬剤による $I_{Kr}$ 抑制がTdPを発生させやすい<sup>16)</sup>。

図1 心室筋の活動電位と各時相で流れるイオン電流



### 3. 副作用の判別基準 (判別方法)

薬剤の投与に伴って、それまでなかったVTが新たに出現したり、既存のVTが悪化したりする徴候が観察された場合、薬剤の催不整脈作用によるVTの可能性を考える。診断には、心電図記録によってVTの発生を確認する必要がある。そのため、VT出現を疑った際には12誘導心電図のほか、ホルター心電図、携帯型イベント記録心電図などを駆使して記録することを可能な限り試みる。

薬剤の副作用として出現するVTには、主に以下の2種類があるのでそれぞれについて概説する。

- (1) QRS波が単形性のVT (6. の症例1を参照)
  - ①持続性あるいは反復性VTである。後者は数秒から数十秒持続する単形性のVTを、数拍の洞調律を挟んで繰り返すものをいう。
  - ②強力なNaチャネル遮断を有する薬剤 (Ia及びIc群抗不整脈薬など) による伝導遅延を基盤として発生することが多い。
- (2) TQP (QT間隔延長に伴う多形性VT) (6. の症例2を参照)
  - ①心電図のQRS波の極性が1拍ごとに刻々と変化し、基線を中心にリボン状に振れていくように見える特殊な形態のVTで、ほとんどQT間隔の延長を伴うが、稀に明らかにQT間隔延長がなくても発生することがある。
  - ②多くは数秒から十数秒で自然停止するが、長時間持続して心室細動に

移行し、突然死する可能性がある。

- ③患者は動悸やめまいを訴え、意識消失を引き起こす。
- ④Kチャネル遮断作用を有する薬剤 (Ia群あるいはIII群抗不整脈薬など) によって起こることが多い。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

VTの多くは薬剤以外の原因でも起こる。虚血性心疾患、心筋症、心筋炎、うつ血性心不全などさまざまな基礎心疾患を有する症例でVTが発生することがあるので、VTを見たらまず基礎心疾患の検討を行い、その心機能を正確に把握しておくことが、鑑別診断はもちろんで治療方針を決定する上でも重要である。また、基礎心疾患のない症例における特発性VTも稀ではないので、これらの薬剤と関連のないVTとの十分な鑑別が必要である。

単形性VTにおいて、基礎心疾患の悪化や心機能の低下、心不全の併発などによってそれまでの非持続性から反復型VTに移行することが多い。一方、TdPおよびその前兆と考えられるQT間隔延長は、先天性QT延長症候群(LQTS)患者において認められるほか、低カリウム血症などの電解質異常、徐脈、脳神経疾患、自律神経異常など、薬剤以外のさまざまな原因によっても引き起こされることに注意する。

ある薬剤の投与中に新たに発生したVTが、その薬剤の副作用 (催不整脈作用) によると断定するのは困難なことが多い。被疑薬の再投与によって同じVTが再発するのを確認する (チャレンジテスト) のが最も確実な診断法であるが、専門スタッフの揃った医療機関でQT間隔延長を正確にモニタ一することができ、かつVT再発に直ちに対処しうる体制が整っていることなど極めて危険性が高いので、特殊なケースを除いて勧められない。通常は、薬剤以外の可能性を一つ一つ除外していく除外診断に頼らざるを得ない。

また、薬剤の可能性を考える場合も、一つの薬剤が単独でVT発生に関与したと断定しうるのは稀である。実際には、同時に投与されていた複数の薬剤の相互作用と考えられる場合や、薬剤と他の要因が複合的に関与したと判断されることも多いので、総合的に評価することが必要である。

### 5. 治療方法

#### (1) 基本方針

薬剤の投与中に新たに発現したVTに対する治療の基本は、投与している薬剤を直ちに中止することである。薬剤に対する過敏性によって発現することもあるが、多くは血中濃度が基準値をオーバーしていることで発現するためである。中止することで徐々にVTの発現は減少していくが、完全に

消失するまですは数日要することもある。そのため、危険性の高いVTの発現を速やかに減少させたい場合は、緊急の臨時血液透析(または血液吸着)による薬剤の除去を試みる。ただし、これは透析による透過性(目安として30%以上)を有する薬剤に限定される。経過中にVTは心室細動に移行することがあるので、近くに除細動器(AEDを含む)を必ず備えておく。

(2) QT間隔延長に起因するTdPの場合

- ① 速やかに硫酸マグネシウムの静注(2 g)を行う。必要あれば、その後に持続点滴(2~20 mg/min)を行い、QT間隔の正常化を図る。
- ② QT間隔延長の原因として低カリウム血症が関与している場合は、塩化カリウムを補液製剤に混注して点滴で徐々に血清カリウム値を補正する。この場合、注意しなければならないのは急速に補正してはならないことである。まれではあるが心停止をきたすことがある。
- ③ QT間隔延長の原因として徐脈が関与している場合は、β刺激薬であるイソプロテレノール(イソプレナリン)の点滴静注(0.005 μg/kg/min)から開始:適宜調整)もしくは右心房からの人工ペーシングで心拍数を上昇させてQT間隔を短縮させる。上昇させる心拍数の目安は100/分である。薬剤の除去で徐々に自己心拍が上昇し、QT間隔が正常になれば中止する。

## 6. 典型的症例概要

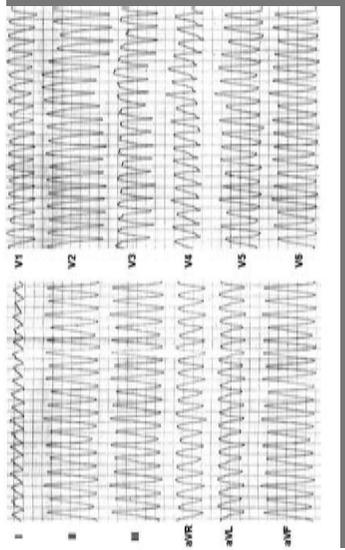
【症例1】 50歳代、女性

主訴：動悸

数年前から5分間程度持続する動悸症状を自覚するようになった。しかし、外来での12誘導心電図検査やホルター心電図検査で頻脈性不整脈は検出されなかった。最近2ヶ月間で動悸の頻度が増えてきたため、近医を受診。動悸の性状から発作性心房細動によるものではないかと判断されピルシカニド(150mg/日)の内服を開始されたところ、これまでとは異なる持続する強い動悸症状が出現したため緊急受診された。

既往歴・家族歴に特記事項なし。来院時は12誘導心電図で単形性のVTが認められた(図2)。その後も繰り返しVT発作が認められていたが、ピルシカニドの服用を中止し時間経過とともにVT発作は消失した。血液生化学所見、心機能に問題なく、器質的心疾患を合併しない正常心機能症例で認められたVTであったことから、本症例のVTはピルシカニドによる副作用と診断した。

図2



## 【症例2】

主訴：意識消失発作

12年前より心房細動を認めている。7年前に重症僧帽弁狭窄症に対して僧帽弁置換術を受けた。このとき一過性に洞調律に復したため、ジソピラミド徐放剤300mg/日が開始された。4年前より年1回程度、数秒間の意識消失発作が出現するようになった。12誘導心電図検査所見は、ジソピラミド投与前は心房細動調律で、QT時間0.44秒、QTc0.40秒と、正常範囲内であったが(図3A)、ジソピラミド投与後はQT時間0.68秒と著明な延長を認めていた(図3B)。原因精査目的で行われたホルター心電図検査で、意識消失発作時にTdP所見を認めた(図3C)。意識消失発作出現時の血清カリウム値は3.2meq/Lと低く、ジソピラミドの薬物血中濃度は基準値よりも高い濃度であった。

既往歴・家族歴に特記事項なく、頭部CTでも明らかな異常所見を認めなかったことから、意識消失発作の原因は薬剤性QT延長症候群に伴うTdPと診断した。直ちにジソピラミドを中止したところ、QT時間は数日で正常化し、以降意識消失発作は認めなくなった。

## 7. 引用文献・参考資料

1. Kerin NZ, Somborg J. Proarrhythmia. Definition, risk factors, causes, treatment, and controversies. *Am Heart J* 1994; 128: 575-585.
2. Morganroth J. Risk factors for the development of proarrhythmic events. *Am J Cardiol* 1987; 59: 32E-37E.
3. 日本循環器学会日本不整脈心電学会合同ガイドライン。不整脈薬物治療ガイドライン(2020年改訂版)
4. Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur* 1966; 59: 263-272.
5. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン (2017年改訂版)
6. Tzivoni D, Keren A, Cohen AM, et al. Magnesium therapy for torsades de pointes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 528-530.
7. Shiga T, Suzuki A, Naganuma M, et al. Clinical outcome in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation receiving bepridil. *Circ J* 2011; 75: 1334-1342.
8. Mitcheson JS, Chen J, Lin M, Culberson C, Sanguinetti MC. A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 12329-12333.
9. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-2781.
10. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-696.
11. Horie M, Makita N, Nakanura T, Ai T, Otani H, Sawa H, Kitabatake A. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; 106: 1269-1274.
12. 日本循環器学会/日本TDM学会合同ガイドライン(2013-2014年度合同研究班報告)。循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン (2015年版)
13. 森田 宏, 大江 透. 心室頻拍の分類と機序. 井上 博 編. 「新不整脈学」東京 南江堂 2003; 318-322.
14. Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. *New Eng J Med*. 2004; 350: 1013-1022.

図 3B

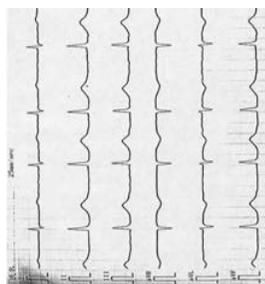


図 3C

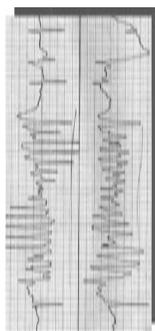
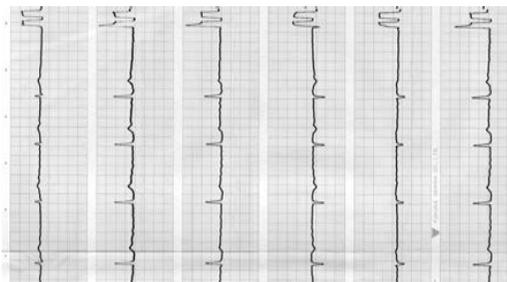


図 3A



15. Garfinkel A, Qu Z: Nonlinear dynamics of excitation and propagation in cardiac muscle. In Zipes DP, Jalife J. eds.: Cardiac Electrophysiology. From cell to Bedside, 4<sup>th</sup> ed. WB Saunders. 2000: p327-335.
16. Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21: 1029-1034.

**参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）**

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったものうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称：JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものである。

注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものを、例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合には、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたりないことに留意。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと認められる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用方法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成29年度 (2019年 8月集計)	心室性頻脈	ビルシカイニド塩酸塩水和物	1
		シベンゾリンコハク酸塩	2
		カルベジロール	4
		アミオダロン塩酸塩	3
		カルボプラチン	2
		クロピドグレル硫酸塩	2
		ゲムシタピン塩酸塩	2
		デクスメデトミジン塩酸塩	2
		ドネペジル塩酸塩	2
		ドパミン塩酸塩	2
		フレカイニド酢酸塩	2
		ペプリジル塩酸塩水和物	2
		レナリドミド水和物	2
		その他	3
	合計	72	

参考2 ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付食品安全発第0325001号「厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の使用について」」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「心室性頻脈」の表現をもつPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す (MedDRAでは、「頻拍」でなく「頻脈」を使用)。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMO) では、「不整脈 (SMO)」があり、その下のサブSMOに「心室性頻脈性不整脈 (SMO)」がある。さらに、単独のSMOとして「トルサード ポアソ/QT延長 (SMO)」も提供されている。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができるとができる。

平成30年度 (2019年 8月集計)	心室性頻脈	4
	シベンゾリンコハク酸塩	4
	塩酸セルトラリン	4
	ボルテゾミブ	3
	シロスタゾール	3
	ドネペジル塩酸塩	3
	フレカイニド酢酸塩	3
	アナグレリド塩酸塩水和物	2
	アミオダロン塩酸塩	2
	オシメルチニブメシル酸塩	2
	カルベジロール	2
	ペブリジル塩酸塩水和物	2
	ペムプロリズマブ (遺伝子組換え)	2
	リドカイン塩酸塩・アドレナリン	2
	ロピバカイン塩酸塩水和物	2
	その他	54
	合計	90

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医薬用医薬品 情報検索」から確認することができます。  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term)	Ventricular tachycardia
心室性頻脈	
OLL : 下層語 (Lowest Level Term)	Wide complex ventricular tachycardia
QRS幅の広い心室性頻脈	Recurrent sustained ventricular tachycardia
再発持続性心室性頻脈	Recurrent ventricular tachycardia
再発心室性頻脈	Sustained ventricular tachycardia
持続性心室性頻脈	Multifocal ventricular tachycardia
多形性心室性頻脈	Monomorphic ventricular tachycardia
単形性心室性頻脈	Tachycardia paroxysmal ventricular
発作性心室性頻脈	Non-sustained ventricular tachycardia
非持続性心室性頻脈	Incessant ventricular tachycardia
頻発型心室性頻脈	
OPT : 基本語 (Preferred Term)	Ventricular tachyarrhythmia
心室性頻脈性不整脈	

### 参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定性数

○注意事項

- 1) 平成27年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA) ver. 23.0 に収載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類 87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成27～令和元年度 (令和2年8月集計)	心室性頻脈	精神神経用剤(117) 不整脈用剤(212) 高脂血症用剤(218) その他の化学療法剤(629)	27 6 1 1
	心室性頻脈性不整脈	合計	35
	合計	合計	0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

### 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは、病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

使用された医薬品等が原因となつて発生した副作用については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となつて発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

- 次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。
- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
  - 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
  - 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
  - 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
  - 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
  - 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染等なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合

（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものかどうかの関係を実証しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を

購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)

---

**医薬品情報 No.4**

編集 医薬品情報・DIレター編集会議  
(東京都薬剤師会 学術委員会)

令和4年1月発行

発行 公益社団法人 東京都薬剤師会

東京都千代田区神田錦町1-21

電話(03)3294-0271

---

■ 本書についての問合せは都薬業事情報課（電話3292-0735）をお願いします。

印刷 日本印刷株式会社