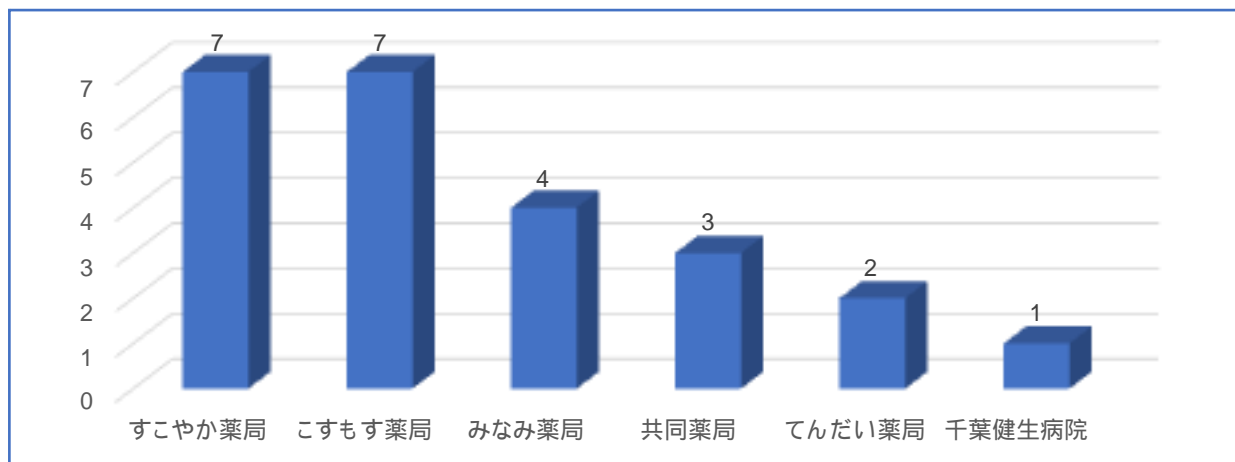


2018年10月～2019年3月の間に、DI委員会で報告された副作用について集計しました。
【2018年下期の集約状況6施設より24件の報告がありました。】



【添付文書に記載のなかった副作用症例】

起因薬剤	症状	他症例	備考
イグザレルト錠 15mg	動悸	有	動悸の自発報告が2019年1月までで9例報告あり。
アリセプトD錠 5mg/10mg	頻脈	有	市販後～2018年9月までに頻脈の報告は多数あり。
タケキャブ錠 20mg	胸部不快感	無	IF 329例中、頭痛1件、偏頭痛1件。 胸部不快感の報告はなし。
	頭痛	有	
ジャヌビア錠 50mg	アミラーゼ値上昇	有	市販後半年で6件、その後アミラーゼ値上昇41件、高アミラーゼ血症2件。

【副作用の重症度が高かった症例】

グレード3の症例はありませんでした。グレード2の症例は9件ありました。発疹5件、肝機能障害、頻脈、失神、眩暈各1件でした。

オーグメンチン配合錠・スルバシリン静注による肝機能障害

入院1日目 肺炎で入院 セファゾリン注開始
 入院2日目 スルバシリン注(アンピシリン&スルバクタム)へ変更。
 入院5日目 点滴自己抜去するため内服薬オーグメンチンへ変更。
 入院11日目 肝機能障害あり。オーグメンチン中止。
 入院16日目 抗生剤を内服に変更後も発熱なく状態良好。
 入院18日目 肝機能障害回復。退院

	入院1日目	4日目	11日目	18日目
AST	31	49	347	39
ALT	13	26	197	36
LDH	244	232	400	

バラシクロビル錠 500mg「TCK」による発疹

2018年5月、他院にてバラシクロビル錠 500mgを分3 毎食後5日分処方され、その日のうちに昼、夕服用。服用開始2日目、起床時に全身発疹に気付く。朝分のバラシクロビルを服用し、前日とは別の医療機関の皮膚科受診し、ファミビル錠に変更になり、ベングザック軟膏、デルモベートクリーム処方された。バラシクロビル中止後、2日程度で全身発疹は改善

リリカOD錠 25mgによる眩暈

2018年8月、ヘルニアによる痛みで服用開始 1回服用して翌日にめまいとふらつきが発現。服用1回で自己中止。

服用開始3日後、現在歩ける程度にまで回復。

服用開始10日後、医師から再度処方あり。1日1回の用法だったがメーカーに問い合わせをして副作用が起りにくい1日2回食後で服用するように提案。1回服用して半日程でめまい、悪心、胸のムカつきが発現、歩行困難な眩暈、食事が取れなかった為、服用自己中止。

服用開始13日後、症状回復。

【副作用報告が多かった薬剤】

オーグメンチン配合錠250RS	2件	肝機能障害、発疹
テオドール錠100mg	2件	悪心、動悸・振戦
アムロジピン錠5mg/2.5mg「オーハラ」	2件	歯肉肥厚、口内炎

【症状別分類】

皮膚(発疹、湿疹)	7件
精神・神経(眩暈、ほてり、失神、頭痛、味覚異常、振戦)	7件
胃腸(悪心、歯肉肥厚、口内炎、腹部不快感)	7件
循環器(動悸、頻脈、胸部不快感)	4件
肝・胆(肝機能障害)	1件
腎・泌尿器(失禁)	1件
過敏症(発疹)	1件
骨格筋(四肢痛)	1件
検査値異常(アミラーゼ値上昇)	1件
その他(乳房腫脹)	1件

ミニコラム～アビガン錠200mgについて～

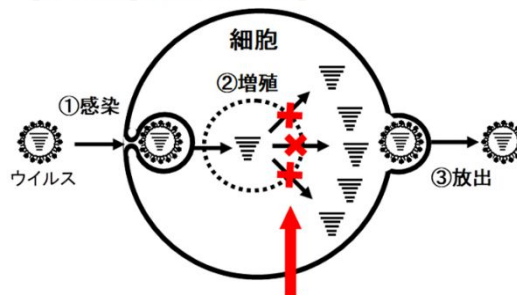
新型コロナウイルス感染症は、2019年に発生した新型コロナウイルスによって引き起こされる呼吸器感染症で、治療法が確立されていない疾患です。新型コロナウイルス感染症の急速かつ世界的な拡大を受け、ワクチンや治療薬の開発が世界中で進められています。

日本では抗インフルエンザ薬のアビガン(ファビピラビル)、抗エボラウイルス薬として開発されていたレムデシビルなどを投与する試験が開始されています。レムデシビルは2020年5月にベクルリーという商品名で特例承認されました。

アビガンは、すでに日本では抗インフルエンザウイルス薬として製造販売承認を取得している薬剤で、ウイルスのRNAポリメラーゼを選択的に阻害することでウイルスの増殖を防ぐというメカニズムを有していることから、インフルエンザウイルスと同種のRNAウイルスである新型コロナウイルスに対しても効果が期待されています。現在、富士フィルムグループによって、日本・米国で新型コロナウイルス感染症患者を対象とした臨床試験が実施されています。

アビガンは、富士フィルム富山化学が開発し、日本において、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合に、患者への投与が検討される医薬品として、2014年3月に承認を取得しています。

【「アビガン」の作用メカニズム】



ウイルスのRNAの複製に必要なRNAポリメラーゼ(酵素)の働きを阻害

ウイルス感染症の検査法と測定原理

ウイルス感染症の診断には、一般的に急性期（症状が現れている時期）にはウイルスの検出、回復期には抗体検査が行われている。ウイルスの検出には遺伝子検出法（PCR法）、抗原検出法（イムノクロマト法）、ウイルス分離培養などがある。新型コロナウイルス感染症ではPCR検査、抗原検査、抗体検査が実施されており、使う目的にあった検査を行うことが重要である。

図1で示すように、発症してから暫くはPCR検査が陽性になりやすく、2週目頃から抗体が検出されるようになり、今感染しているのかを判定するにはPCR検査や抗原検査を、過去に感染していたのかを判定するには抗体検査を行うことになる。各検査法の違いと特徴をまとめると表1になる。

図1 新型コロナウイルス感染からの日数とウイルス及び抗体の陽性率の推移 (JAMA.2020.8259, 忽那賢志訳)

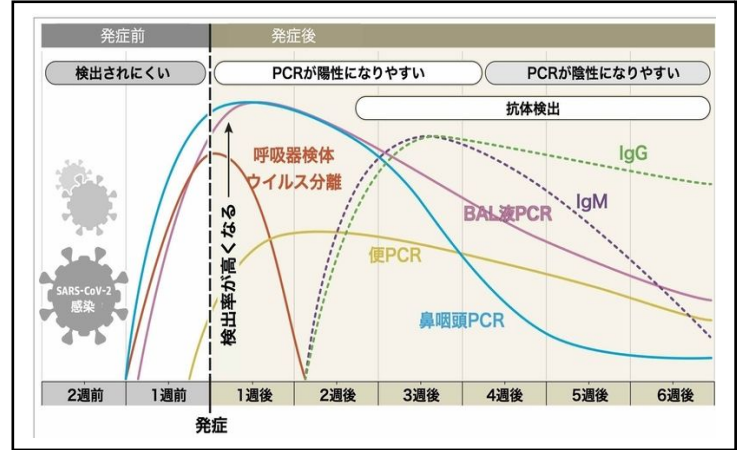


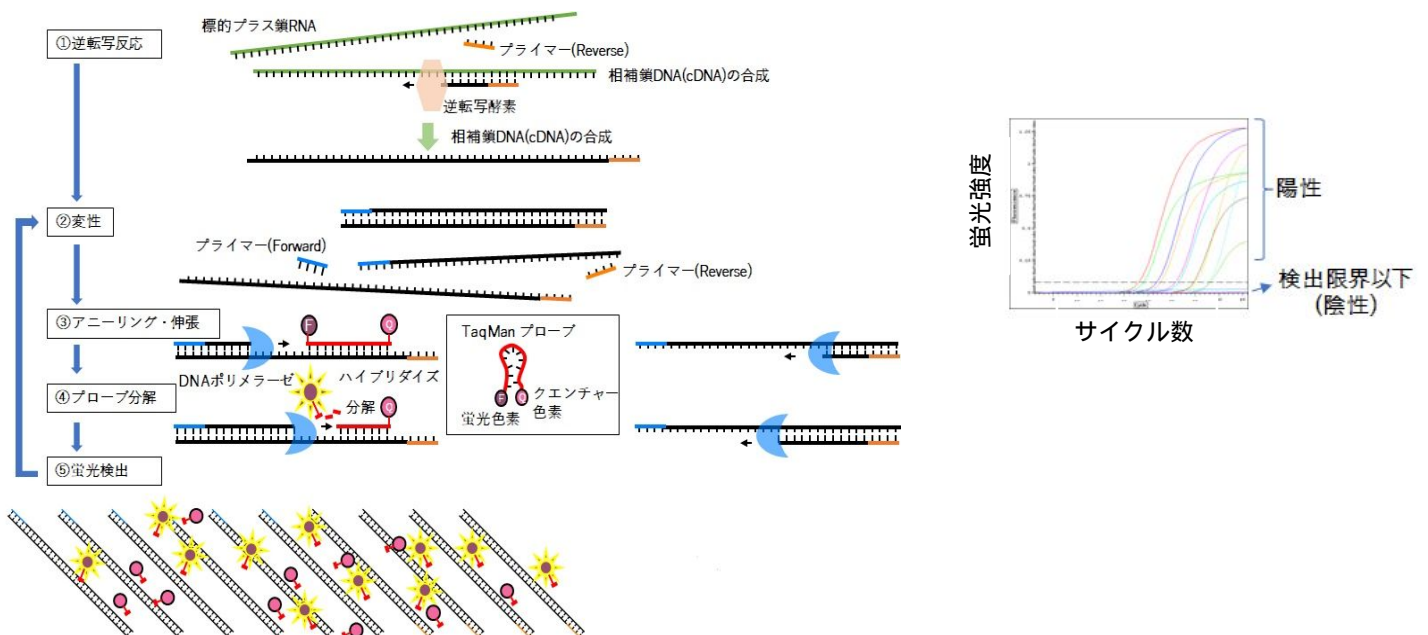
表1 各検査法の違いと特徴

検査名	目的	検体	何を検出するか	特徴
PCR検査	今感染しているかを判定	鼻や咽喉の粘液、唾液	ウイルスの遺伝子を装置で増やして検出	感度は高いが、検査に時間がかかる（検査機関で4-6時間程度、最近では1時間程度の迅速検査もあり）。
抗原検査	今感染しているかを判定	鼻や咽喉の粘液（定量検査では唾液も可）	ウイルス特有の蛋白質を検出	定性検査では短時間（医療機関で15-30分程度）で判定可能だが、感度は低い（ウイルス量が少ないと陰性になりやすい）。
抗体検査	過去の感染の有無を判定	血液	ウイルスに対する特定の抗体を検出	短時間（15-30分程度）で判定可能だが、測定キットにより精度が異なる。

1) PCR検査

PCR法はDNA配列上の特定の領域（目的領域）を増幅させる方法で、極微量でも採取した検体中に対象となるウイルスが存在していれば容易に検出できるようになる。

新型コロナウイルスの同定には、国立感染症研究所作成の「病原体検出マニュアル」において（1）新型コロナウイルスの遺伝子領域2ヶ所（ORF1a領域とSpike領域）を特異的に検出する2 step RT-PCR法、（2）TaqMan®プロンプを用いたリアルタイム one step RT-PCR法を用いるとされており、主に（2）の方法が用いられている。この方法は通常のPCRに、プライマーの両脇に蛍光物質（F）とクエンチャーという蛍光を抑える部分（Q）がついたDNAプロンプを混ぜて行う方法であり、リアルタイムPCR装置を用いる。



逆転写反応：採取した検体から抽出した mRNA に相補的な DNA (cDNA) を合成する (新型コロナウイルスは RNA しか持たず、RNA のままでは増幅できないので DNA に転写する必要がある)。

下記 ~ の 4 ステップを 40 ~ 50 サイクル程度繰り返すことにより、目的領域が指数関数的 (2^n 倍) に増幅される。

熱変性： 2 本鎖 DNA を熱によって 1 本鎖に変性する (プライマーは 1 本鎖 DNA としか結合できないため)。

アニーリングとプローブのハイブリダイゼーション： 1 本鎖 DNA にプライマーと蛍光色素とクエンチャーをつけた DNA プローブを結合させる。

伸長反応： DNA の連鎖的な複製酵素反応を行う。PCR の伸長反応の段階で、DNA プローブが切断されると、クエンチャーによって抑制されていた蛍光色素から蛍光が発せられるようになる。

蛍光検出： 1 サイクル毎に蛍光強度を測定し、ある一定量以上の蛍光強度が得られれば陽性と判断する。

2) 抗原検査

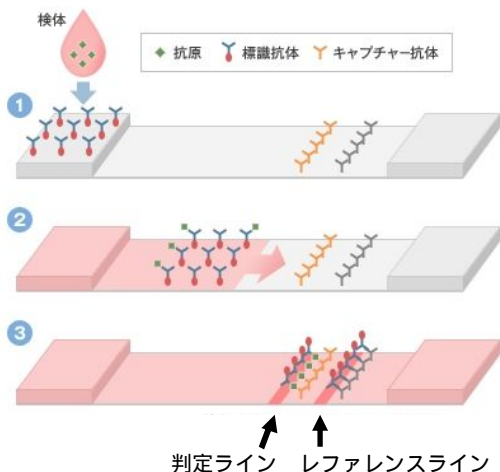
毛細管現象や抗原抗体反応を利用したイムノクロマト法により、鼻咽頭ぬぐい液中に含まれる抗原を検出する。

定性キットとして、A) 富士レリオ株式会社の「エスブライン SARS-CoV-2」が 5/13 に、B) デンカ株式会社の「クイックナビ-COVID19 Ag」が 8/11 から保険適用になり、「SARS-CoV-2 抗原検出用キットの活用に関するガイドライン」をもとに使用されている。

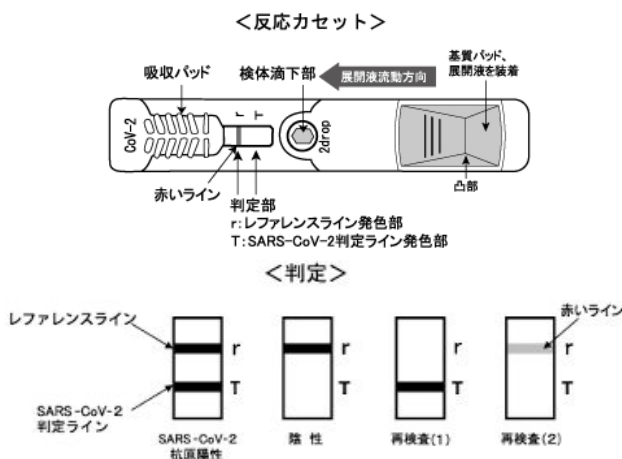
・標識抗体： A) キットではアルカリホスファターゼ (ALP) 標識抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体 (マウス) B) キットでは抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体 (マウス) 結合赤色ラテックス

・キャプチャー抗体： 抗 SARS-CoV-2 モノクローナル抗体 (マウス)

検体中の抗原は標識抗体と複合体を形成してメンブレン上を移動し、展開液により展開されて判定部に固定されたキャプチャー抗体にトラップされてサンドイッチ複合体が形成される。判定ライン上の色が、A) のキットではこの複合体の ALP と基質が反応して青色に発色すれば陽性、B) のキットでは赤色を呈すれば陽性と判断する。



例 A) エスブライン SARS-CoV-2 キットの場合



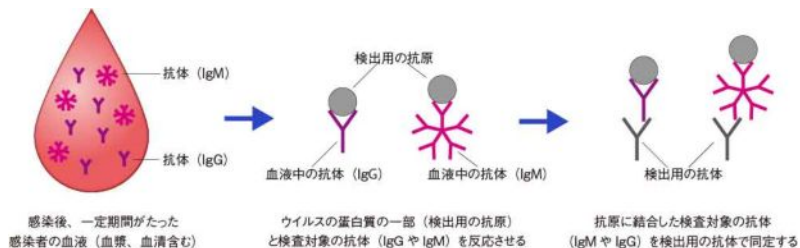
- 定量キットとして富士レリオ株式会社の「ルミパルス SARS-CoV-2Ag」が 6/25 に保険適用となり、より感度高く検出できるようになったため唾液でも測定できるようになった。ただし、測定は検査機関で行われる。

3) 抗体検査

各社からイムノクロマト法や ELISA 法を用いた簡易キットが発売されているが、精度が不十分であり承認されたキットはまだない。

抗体検査の試薬やカセットには、標識された検出用の抗原 (ウイルス蛋白質) と検出用の抗体 (IgG や IgM を認識する抗体) が使われている。検体中に抗体が存在し、検出用の抗原と検出用の抗体とで複合体が形成されれば発色し陽性と判断する。

抗体検査の原理の大まかなイメージは下記となる (検査ごとに詳細は異なる)。



判定方法

テストプレートの判定部に出現するピンク色のラインを目視で判定します。コントロールライン (C) が出現しない場合は、新しいテストプレートを用いて再試験を行ってください。

結果	C	1	2	C	1	2	C	1	2	判定
陰性	+	-	-	+	-	-	+	-	-	陰性
IgG 陽性	+	+	-	+	+	-	+	+	-	IgG 陽性
IgM 陽性	+	-	+	+	-	+	+	-	+	IgM 陽性
IgM/IgG 陽性	+	+	+	+	+	+	+	+	+	IgM/IgG 陽性
判定不能	-	-	-	-	-	-	-	-	-	判定不能

C：コントロール検出位置 1：IgG 抗体検出位置 2：IgM 抗体検出位置

イムノクロマト法を用いた場合、上記のように陽性・陰性を判断する。