

COVID-19患者による 病床逼迫を解消する新提案

“3 days rule”で重症化回避と
医療リソース負担軽減を実現

公立陶生病院 感染症内科主任部長 武藤義和 先生



COVID-19は2023年5月8日から5類感染症に移行し、また10月1日からは医療費の公費支援も見直され、抗ウイルス薬の費用に関しても患者に一部負担が生じるようになるなど、その診療は様変わりしつつあります。一方、オミクロン株が主流となってからCOVID-19が重症化することは少なくなり、現在の入院患者はPS(Performance Status)が低下して食べられない、水分が摂れないといった患者や、独居・老老介護など自宅療養が難しい患者が多数を占めています。このような患者の重症化回避と医療機関の負担軽減のために、COVID-19の抗ウイルス薬治療戦略はどうあるべきかについてお話を伺いました。

2023年9月28日収録

これまで～現在におけるCOVID-19対応： 感染症内科中心から内科全体での診療へ

公立陶生病院(以下、当院)は、2020年のクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号における感染者発生の中から、入院・外来を問わず、また、年齢層も小児から高齢者まで、COVID-19の患者に幅広く対応しています。当院は愛知県でICUにECMOを備えている数少ない病院だったということもあり、軽症例から最重症例まで、この3年半で約1,000名のCOVID-19の患者を受け入れてきました。患者が急増した時期は重症化した患者の治療だけにとどまらず、「地域全体を重症化させる前に治療する」という決意のもと、地域全体の患者を受け入れ、重症になる前

にしっかり治療しました。結果的に、おそらく日本でもトップクラスで重症例を出さなかった地域ではないかと自負しています。

デルタ株流行時までは、呼吸器内科と感染症内科の2つの診療科で対応していましたが、オミクロン株流行以降は、急激な患者数の増加や重症度の低下ということもあり、内科全体でcommon diseaseとして対応する形になりました。感染症内科としては、COVID-19の患者にはすべて介入し、診療方法と感染対策について、主治医の先生から相談を受けるという立場で対応しています。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は電子添文をご参照ください。

入院患者に対する抗ウイルス薬の治療選択

当院では入院が決まれば、リアルタイムで病床の逼迫状況が把握できるように、全例、24時間、私に連絡してもらおうにしています。その入院の連絡を受けた時に、診療方法がわからないとおっしゃる先生には、治療方針についてお話しします。

ベクルリーが承認された当初は外来を受診される患者は少なく、ほとんどが入院される患者や救急受診の患者だったこともあり、治療法はベクルリー一択の状況でした。また、PINETREE試験(重症化リスク因子のある発症7日以内の軽症外来患者を対象とした試験)において、ベクルリーの3日間投与が入院または全死亡のリスクをプラセボ群と比較して87%低下させる(図1)

ことが明らかになってからは¹⁾、酸素投与を要しない重症化リスクがある患者等にも使えるようになり、オミクロン株流行以降は軽症患者を絶対に重症化させない方針のもと、入院患者では、軽症および中等症Iも含め、ベクルリーを処方するようになりました。

経口薬においては、外来患者に使える選択肢が新しく登場したという印象で、ベクルリーとバッティングすることはあまりないのではと考えています。外来で対応可能な患者は“内服ができる人”という位置づけで、経口薬を投与します。

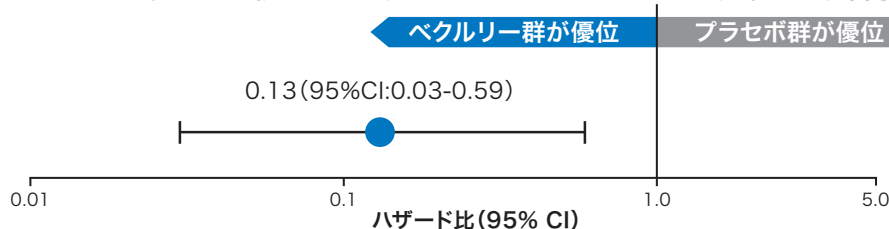
特に入院患者の場合、基本的には、食べられない、飲み込めないといった状態で入院してくるため、結果的にベクルリーを選択しています。

図1 GS-US-540-9012試験(PINETREE試験)

28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡(主要評価項目) 投与下で発現した有害事象(主要評価項目)(海外データ)

- ベクルリー群において28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡のリスクは、プラセボ群と比較して87%低下しました(HR 0.13, 95% CI:0.03-0.59, p=0.008, Cox比例ハザードモデル)。

28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡のハザード比と投与下で発現した有害事象(主要評価項目)



- 有害事象はレムデシビル群で279例中118例(42.3%)、プラセボ群で283例中131例(46.3%)に認められました。試験レジメンに関連する有害事象はレムデシビル群で34例(12.2%)、重篤な有害事象はレムデシビル群で5例(1.8%)、試験レジメンの中止を余儀なくされた有害事象はレムデシビル群で2例(0.7%)でした。両群ともに死亡例は認められませんでした。

【GS-US-540-9012試験(PINETREE試験)試験デザイン(海外データ)】

目的: 本試験ではCOVID-19新規患者の急増とそれに伴う医療機関の逼迫を解消するために、外来におけるベクルリー投与の有効性と安全性を検討する。

対象: COVID-19の進行リスクが高い12歳以上、もしくは60歳以上の患者で、症状発現から7日以内かつ陽性が判明して4日以内の1264名(試験途中で患者登録が中止されたため、無作為化されたのは584名)を対象

方法: プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。患者を無作為化し、ベクルリーを点滴静注で初日に200mg投与、2日目と3日目に100mg投与する群とプラセボ群に1:1の比率で割り付けた。

主要評価項目: 28日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡、投与下で発現した有害事象の割合。

Gottlieb RL, et al: N Engl J Med. 2022; 386(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. Epub 2021 Dec 22.
本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。

5. 効能又は効果に関連する注意

臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、以下の患者を対象に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。[17.1.1、17.1.2参照]

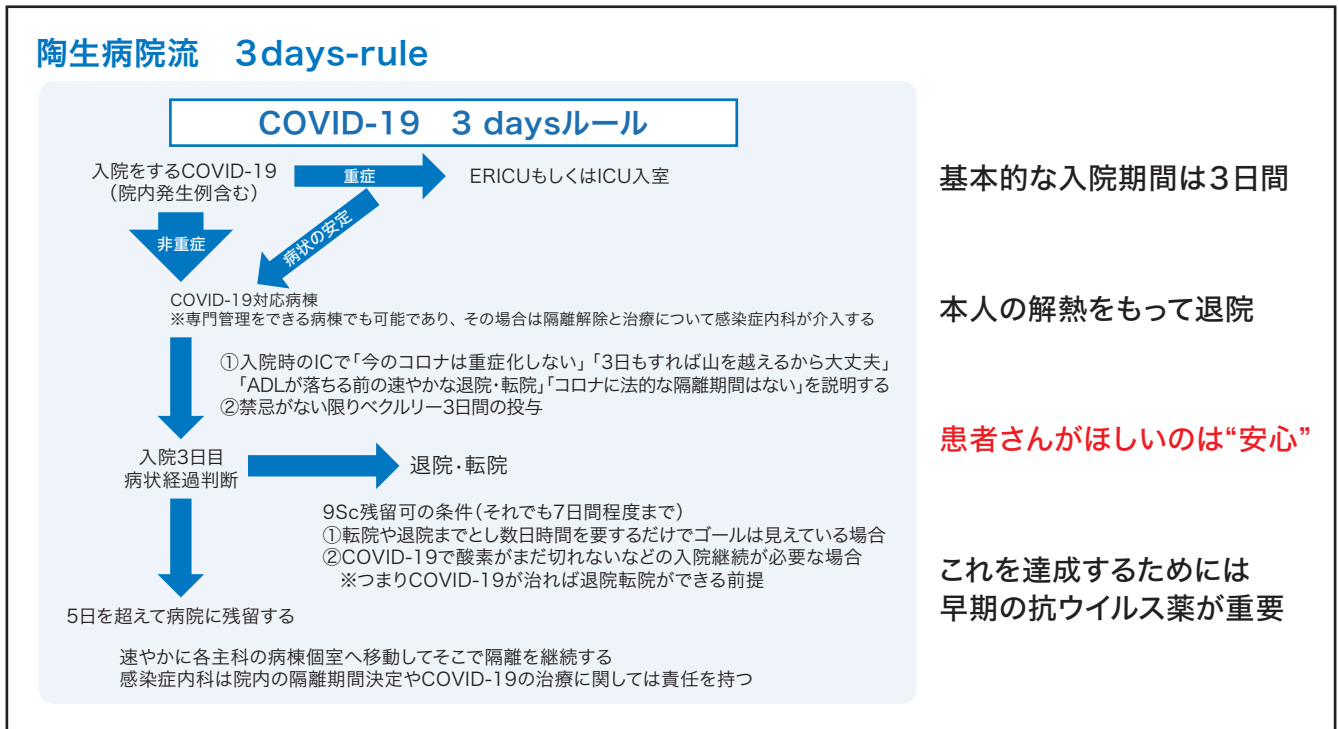
- ・酸素投与を要しない患者であって、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者。
- ・SARS-CoV-2による肺炎を有する患者。

基本的な入院期間を3日間にする“3 days rule”

オミクロン株になってからは、COVID-19の入院患者に対し、“3 days rule”を実施しています(図2)。これは

簡単にいえば、「3日もすれば良くなるから、少しのあいだ入院して帰ろうね」というルールです。

図2 COVID-19 “3 days rule”



デルタ株流行時は、入院時にすでに重症化しているか、入院してから数日後に重症化する患者が多く、病床やICUの逼迫が大きな問題となっていました。ところがオミクロン株が流行し始めた2022年以降は、入院しても重症化しない人が増えてきました。実際、第7波を対象とした当院における検討において、主な入院理由であったのは、重症化や呼吸不全ではなく、Performance Status

の影響が大きいことがわかりました²⁾。すなわち、ほとんどが高齢者や独居、または家族もCOVID-19に罹患中で療養が困難なケースであったということです。

なお、退院基準としては、入院3日目の時点で解熱しており、酸素投与の必要もなくなり、食欲も回復しているようであれば、退院できるという話をしています。

“3 days rule”を開始したきっかけ

私が“3 days rule”を考えるきっかけになったのは、ある高齢患者の入院です。COVID-19で自宅療養中だった娘さんから「頼むから母を入院させてほしい」といわれ、当院に入院することになりました。その際、「3日だけ。3日たったなら元気になるから帰ってね」と約束して入院してもらったのですが、3日後に熱も下がり、その間に

患者の娘さんの症状も改善しました。娘さんは、「3日間診てもらってありがとうございます。私の体力が回復して、母も症状が落ち着いたので、これなら家で見られます」ということで、無事に退院していきました。退院された患者の経過は良好で、重症化することもなく、そのまま回復したという症例でした。

この経験で気づいたことは、今のCOVID-19はいわゆる肺炎のように1～2週間入院することも少ないし、かつてのCOVID-19のように重症化することもほとんどなく、3日もすれば回復するような病気ではないかということでした。

一方で、10～14日間も入院隔離してしまうことは、

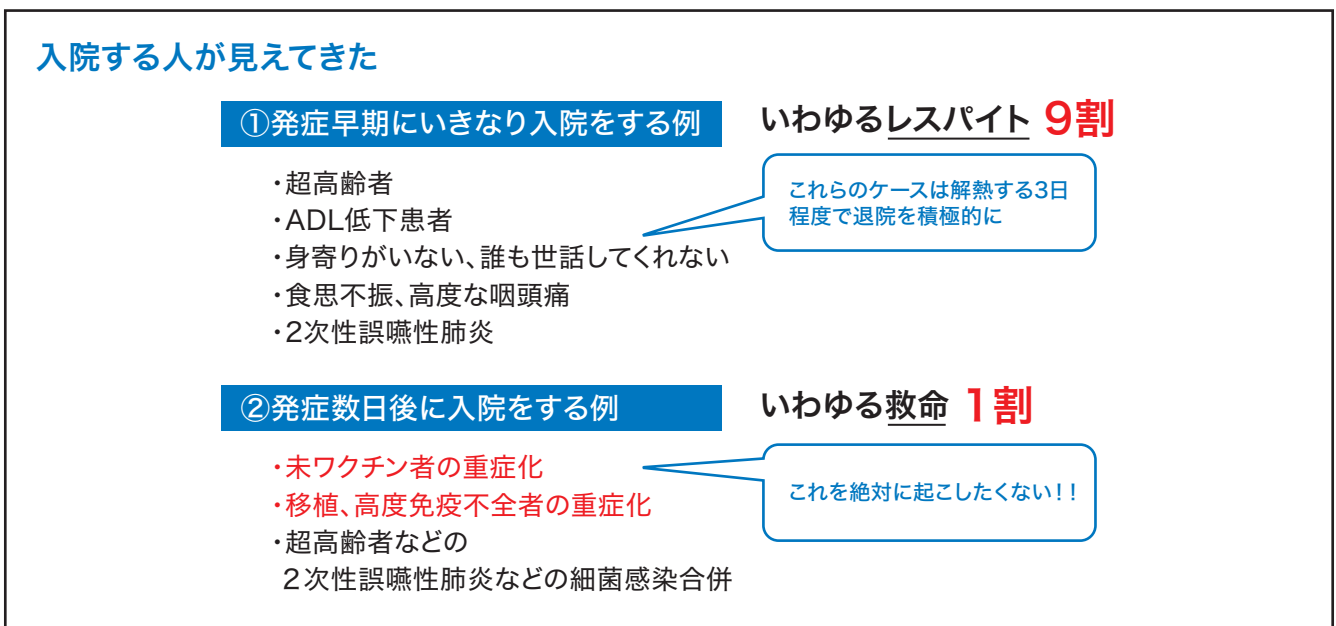
かえって体の筋力が衰え、ADLが低下してしまうのではないかと考えるようになりました。このことをきっかけに基本的な入院期間は3日間と考えるようになり、5類感染症に移行してからは、“3 days rule”として3日間での退院を原則とした診療を実施しています。

“3 days rule”を適応する患者像

現在、COVID-19で入院する患者は大きく分けて2パターン存在します。発症早期にいきなり入院する患者

と、発症数日後に重症化し入院する患者です(図3)。

図3 COVID-19の入院患者の特徴



入院する患者の9割は前者で、こちらが“3 days rule”の適応になります。

発症早期の人に関しては、救急搬送時に呼吸不全が認められていても、発熱による一時的な酸素需要の増加で呼吸不全が生じているだけで、熱が下がれば呼吸不全

も改善されることが多いです。それを中等症Ⅱと解釈しないよう注意することが必要です。そういう発症早期の高齢患者には、最初は“3 days rule”をお伝えし、症状が改善しない場合はさらに入院期間を延長することを説明しています。

ベクルリー点滴静注用100mg 電子添文2023年5月改訂(第9版)

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。

“3 days rule”のポイント：インフォームドコンセントで患者に安心を与えることが重要

ポイント①「3日もすれば山を越える。長く入院する方がデメリットが大きい」ことを伝える

“3 days rule”を実施するにあたってのハードルは患者の理解です。我々は今のCOVID-19がほぼ重症化せず、きちんと治療すれば、ほとんどよくなる病気ということがわかっていますが、入院患者の多くは、COVID-19をなんとなく怖い、隔離が必要だという断片的な知識しか持ち合わせていません。このような患者に“3 days rule”を理解していただくためには、最初のインフォームドコンセントが重要で、ここがうまくいっていないと、3日経過した時点で「退院できない」、「代わりの施設を探してほしい」といった話になってしまいます。高齢者の場合、入院が長引くとせん妄や認知症、転倒といったリスクも上昇しますので³⁾、退院可能であれば、早く退院すべきなのですが、医師によっては認識が異なっていたり、患者にこれを上手に説明することは難しかったりすること

が、“3 days rule”導入のハードルを上げていました。当院では、“3 days rule”に関する患者向け説明文書(図4)を用意し、必要に応じてそれを渡すほか、電子カルテ上で共有して、他の先生も同じ話ができるようにしています。患者には「3日もすれば山を越えて帰れます。長く入院する方がデメリットは大きいのです」ということを正しく伝えれば、患者が「3日で追い出された」と解釈することはありません。

また、患者へのインフォームドコンセントがきちんとできるかどうかに関しては、医療者側のCOVID-19に対する認識も影響します。例えば“重症化する怖い病気”と考えている先生から“ただの風邪”と考える先生まで今でも幅広くいらっしゃいますが、診療する以上は少なくとも施設内で認識を同じにしておく必要があると思っています。“3 days rule”を実施する際には、施設内で勉強会を開いて、多くは「3日で治療できる」という共通認識を持つておくことが必要です。

図4 “3 days rule”に関する患者向け説明文書

「ADLに問題のない高齢者」

- このたび新型コロナウイルス感染症にて入院することとなりました。
- 現在のオミクロン株というものは基本的にはまず重症化することはない、治療薬やワクチン接種などによりさらにその可能性は低下します。症状も多くの場合2,3日で解熱して軽快します。
- 急増するCOVID-19患者に対して入院施設には限界があり、現在の愛知県の方針でも「入院は中等症Ⅱ(呼吸不全)のある例」が原則となっており、状態が落ち着いたら隔離期間にかかわらず帰れるようにしたいと思います。
- これは、そうしないと次の患者さんに対応できないことに加え、ご本人が長期臥床で入院することで経口摂取困難や筋力低下、せん妄等を起こすリスクが上がるため、少しでも良くなったら早く帰ることが最も良いからです。
- まずは数日間のコロナ治療を開始して、可能な限りどんどん離床や食事をしていただき、ADLが落ちる前に家に帰れるようにしていきたいと思っておりますので、よろしく願い申し上げます。

「ADLに問題のある高齢者」

- このたび新型コロナウイルス感染症にて入院することとなりました。
- 現在のオミクロン株というものは基本的にはまず重症化することはない、治療薬やワクチン接種などによりさらにその可能性は低下します。症状も多くの場合2,3日で解熱して軽快します。

- 急増するCOVID-19患者に対して入院施設には限界があり、現在の愛知県の方針でも「入院は中等症Ⅱ（呼吸不全）のある例」が原則となっており、状態が落ち着いたら隔離期間にかかわらず帰れるようにしたいと思います。
- 当院の立場としては「救命」が大切であり、現在の状態での入院対応はもちろん行いますが、感染症によるADL低下の改善まで入院継続をすることはできません。
- これは、そうしないと次の患者さんに対応できないことに加え、ご本人が長期臥床で入院することで経口摂取困難や筋力低下、せん妄等を起こすリスクが上がるため、少しでも良くなったら早く帰ることが最も良いからです。もともと施設にいた方であり、救命の点が解決されたら隔離期間にかかわらず施設へお戻りいただき、ADLアップは引き続き貴施設にてお願いをしたいと思います。
- まずは数日間のコロナ治療を開始して、可能な限りどんどん離床や食事をしていただき、ADLが落ちる前に施設へ戻れるようにしていきたいと思っておりますので、よろしくお申し上げます。

ポイント②「適切な治療薬があること」を伝え、安心を与える

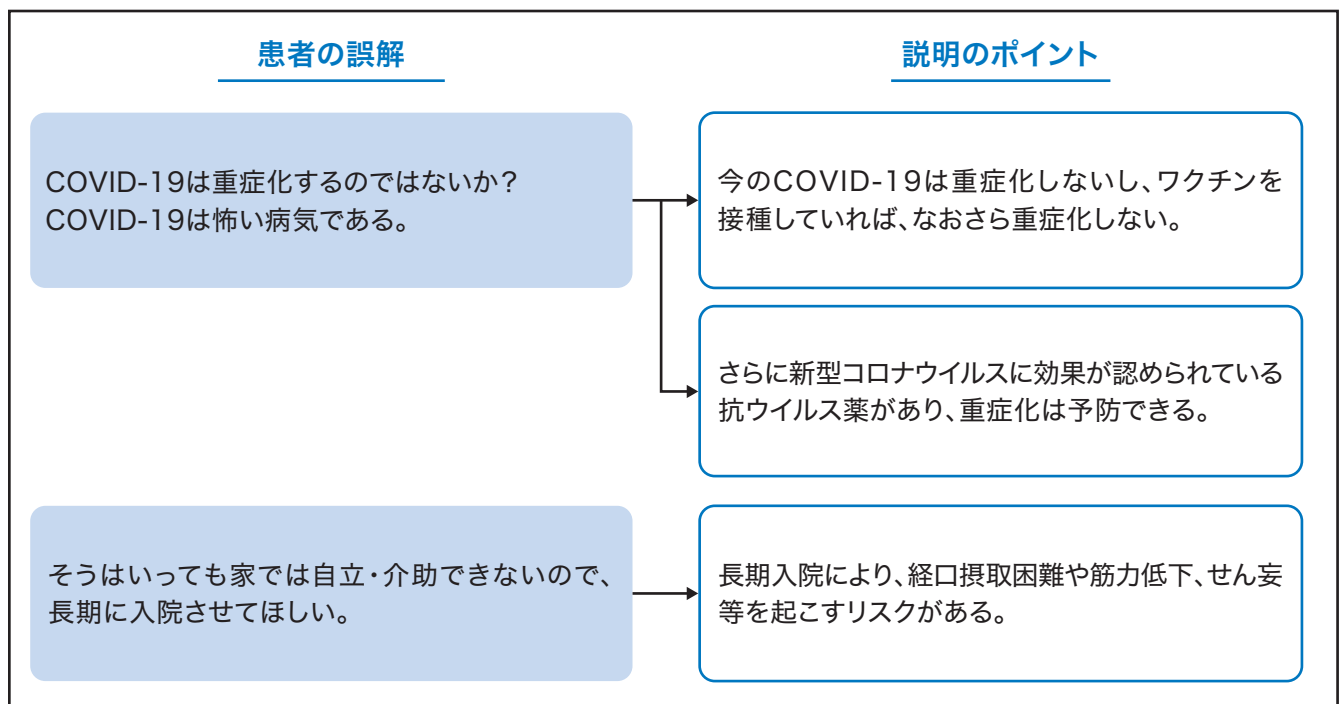
また、早期退院のメリットと併せ、抗ウイルス薬の投与で重症化が予防できることを患者に伝えることも重要です。

SARS-CoV-2の抗ウイルス薬があることを知らない患者は意外と多く、説明すると患者は驚きながらも治療薬が存在することに安心する印象があります。その上で現在

のCOVID-19は多くが重症化しないこと、ワクチンを接種している患者の場合は、重症化するリスクはほとんどないことを付け加えることにより、初期のCOVID-19とは経過が違うという安心を与えられます(図5)。

患者や家族のマインドセットを変えるようなインフォームドコンセントを最初にできるかどうか、“3 days rule”の大切なポイントだと考えています。

図5 “3 days rule”におけるインフォームドコンセントのポイント



“3 days rule”ではベクルリー投与を前提に

“3 days”という入院期間は、ベクルリーが重症化リスク因子のある軽症患者に対し、3日間投与が可能であることから決めました。また、症状の経過や回復状態を踏まえて

柔軟に投与期間を調整できることもベクルリーのメリットかと思えます(図6)。

図6 ベクルリーの重症度・投与対象・投与方法に関する特徴

ベクルリーはリスク因子を有する軽症患者から重症患者まで、かつ幅広い年齢(28日齢以上)に投与をご検討いただけます



7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.7 小児等

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。28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていない。[16.6.1 参照]

ベクルリー点滴静注用100mg 電子添文2023年5月改訂(第9版)。

特に入院患者の場合、様々な基礎疾患を有することが課題となりますが、ベクルリーは併用禁忌薬がなく、腎障害のある患者や透析患者への投与についてもエビデンスが蓄積されてきています(図7)^{4,5)}。加えて、乳幼児や妊婦

にも処方を検討でき、幅広い対象患者に対する臨床データを有していることも『COVID-19診療の手引き』⁶⁾にて推奨される背景になっています。

図7 腎機能障害患者に対するベクルリーの投与データ

腎代替療法を行っていないeGFR<30mL/minのCOVID-19患者に対するベクルリーの国内単施設試験における安全性評価

- ベクルリーの投与期間は、eGFR<30mL/min群で5日 (IQR 3.5~5)、eGFR≥30mL/min群で5日 (IQR 5~5)であった (p=0.62)。
- 投与30日後の死亡率 (主要評価項目)ならびに急性腎不全、肝機能障害、高血糖、貧血、血小板減少症において両群間で統計学的有意差はなかった。
- 死亡例は各群3例で、主な死因は、eGFR<30mL/min群ではCOVID-19が2例、細菌性肺炎が1例、eGFR≥30mL/min群ではCOVID-19が2例、高度脱水が1例であった。

	GFR<30 n=23	GFR≥30 n=23	p value
ベクルリー投与日数 median (IQR)	5 (4-5)	5 (5-5)	0.62 ^a
30日死亡率 (%)	13.0 (3/23)	13.0 (3/23)	1.00 ^b
腎機能障害 (%)	0 (0/23)	4.3 (1/23)	1.00 ^b
肝機能障害 (%)	8.7 (2/23)	4.3 (1/23)	1.00 ^b
AST上昇	2	1	
ALT上昇	0	0	
その他			
高血糖 (%)	21.3 (5/23)	21.3 (5/23)	1.00 ^b
貧血 (%)	8.7 (2/23)	4.3 (1/23)	1.00 ^b
血小板減少 (%)	4.3 (1/23)	8.7 (2/23)	1.00 ^b

a Mann-Whitney U-test, b Fisher's exact test

目的・対象：2020年3月から2022年4月にかけて陶生病院 (日本) でベクルリーを投与された患者227名を対象に、推定糸球体濾過量 (eGFR) <30mL/minのCOVID-19患者23名と傾向スコアマッチングさせたeGFR≥30mL/min患者23名を比較して、ベクルリー投与の安全性を検討した。
 方 法：単施設レトロスペクティブ研究。主要評価項目は、初回投与後の30日死亡率とした。有害事象は、急性腎障害 (AKI) の発症、肝機能障害、貧血、ベクルリー投与終了48時間後の血小板減少症を評価対象とした。

Umemura T, Mutoh Y, Mizuno T, Hagihara M, Kato H, Yamada T, Ikeda Y, Mikamo H, Ichihara T. Safety Evaluation of Remdesivir for COVID-19 Patients with eGFR<30mL/min without Renal Replacement Therapy in a Japanese Single-Center Study. Healthcare (Basel). 2022 Nov 17;10(11):2299. doi: 10.3390/healthcare10112299. 本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社より過去に助成金を受けています。

ベクルリー点滴静注用100mg 電子添文2023年5月改訂 (第9版)

7. 用法及び用量に関連する注意 (抜粋)

7.2 SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。ただし、SARS-CoV-2による肺炎を有する患者では、目安として、5日目まで投与し、症状の改善が認められない場合には10日目まで投与する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.2 腎機能障害患者

添加剤スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により、腎機能障害が悪化するおそれがある。非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている。腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.3 参照],[15.2 参照],[16.6.2 参照]

9.2.1 重度の腎機能障害 (成人、乳児、幼児及び小児はeGFRが30mL/min/1.73m²未満、正期産新生児 (7日~28日) では血清クレアチニン1mg/dL以上) の患者

投与は推奨しない。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を考慮すること。[9.7 参照],[17.1.1 参照],[17.1.2 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠ラット及びウサギを用いた胚・胎児への影響に関する試験で、レムデシビル20mg/kgまでを静脈内投与した場合 (主要血中代謝物 (ヌクレオシド類似体) の全身曝露量 (AUC) が国内承認用量投与時曝露量の4倍に相当)、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。雌ラットを用いた受胎能及び初期胚発生への影響に関する試験において、レムデシビル10mg/kgを静脈内投与した場合 (主要血中代謝物 (ヌクレオシド類似体) の全身曝露量 (AUC) が国内承認用量投与時曝露量の1.3倍に相当)、黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている。

9.7 小児等

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。28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験結果は得られていない。[16.6.1 参照]

入院患者の多くを占める高齢者に対し、点滴静注製剤を選択する意義も挙げられます。

点滴投与ですので、バイオアベイラビリティを気にする必要がなく、経口薬のように患者の服薬アドヒアランスも

考慮する必要がありません(図8)。

特に高齢者はせん妄や認知症を有していることがありますが、そのような患者に対しても治療できる点もメリットです。

図8 静脈注射による投薬のメリット

- 循環血中に薬物を直接投与するため薬物の消化管等での吸収過程を考慮する必要がなく、速やかに薬効を発揮します。
また、経口投与に比べて肝臓での初回通過効果の回避や投与速度の調整が可能のため、薬物の体内動態を制御できます¹。
- 経口による水分摂取が難しい場合であっても、添加する生理食塩液により水分補給が行えます²。
- 咽頭痛などにより経口投与が難しい場合にも投薬が可能です
(オミクロン株による感染では、ウイルスが上気道で増殖しやすい特性に伴い、鼻汁、頭痛、倦怠感、咽頭痛などの感冒様症状の頻度が増加した³)。
- 嚥下障害により経口での服薬が困難な患者でも、投薬が可能です⁴。
- 服薬コンプライアンスが良好でない患者であっても、医療従事者が直接投与するため投薬管理が容易です⁵。

1. 北村正樹:耳展, 45(5): 381-384, 2002. 2. Masot O, et al.: Nutr Hosp. 2018 Dec 3;35(6):1441-1449. Spanish. doi: 10.20960/nh.1885. 3. 令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第10.0版. 2023年8月21日発行。 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_001111.html (2023年8月22日閲覧). 4. Pisegna JR: J Clin Gastroenterol. 2001 Jan;32(1):27-32. doi: 10.1097/00004836-200101000-00007. 5. Nakano Y, et al.: Case Rep Endocrinol. 2019 Feb 5;2019:5986014. doi: 10.1155/2019/5986014.

“3 days rule”による成果

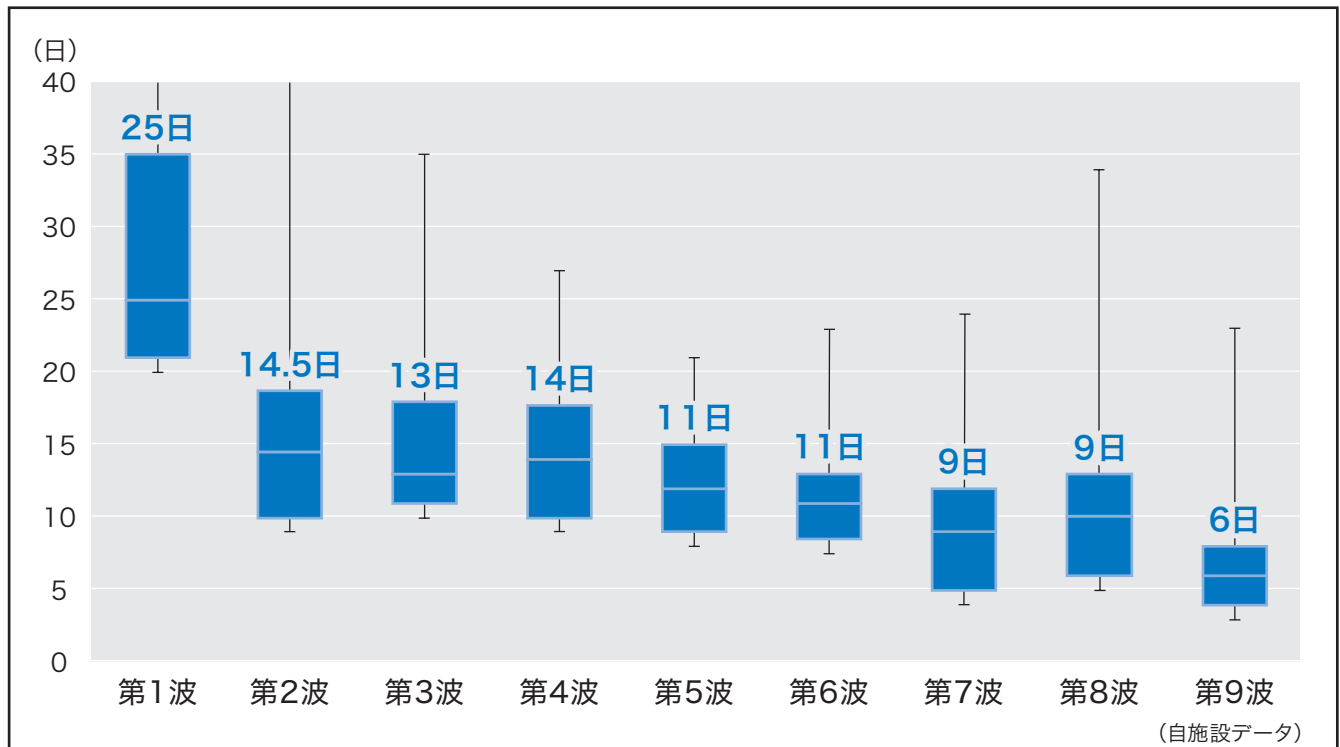
当院では、“3 days rule”を導入して以降、COVID-19が5類感染症に移行してから約180名のCOVID-19患者を受け入れ、およそ100名が“3 days rule”により重症化の抑制と早期退院を実現しています。再入院となった症例も家庭の事情による1例のみで、重症化による再入院については1例も経験していないのが実情です。

また入院期間に関しても、従来の隔離期間まで入院させていたような症例と比較し、想定より早く退院させることが可能となり、第8波と比較して第9波は入院期間

を大幅に減らすことができました(9日→6日、[図9](#)、自施設データより)。

“3 days rule”の導入により、患者の重症化抑制による医療リソースの負担軽減に加え、早期退院による病床逼迫の回避という成果が得られています。COVID-19に対する効率的な診療を実施していく上で、患者への適切なインフォームドコンセントと抗ウイルス薬による早期治療が今後のカギになると考えています。

図9 公立陶生病院におけるCOVID-19入院対応患者の在院日数中央値の変化



第9波で入院期間の大幅短縮に成功

目的：対象：2020年2月から2023年9月までにおいて公立陶生病院(日本)にCOVID-19により入院した患者855例を対象に入院期間を比較した。
方 法：各流行期ごと、当院に入院した患者の在院日数を比較対象とした。

図の補足：箱の中の線は中央値を示し、箱の下端が第1四分位、箱の上端が第3四分位、ひげの上端が最大値、下端が最小値を示す。

参考文献

- 1) Gottlieb RL, et al.: N Engl J Med. 2022 Jan 27; 386(4):305-315. Epub 2021 Dec 22. 本試験はギリアド・サイエンシズ社より支援を受けています。本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社の社員です。
- 2) Mutoh Y, et al.: Viruses. 2023 Mar 22;15(3):811.本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社より講演料を受け取っています。
- 3) Kanno A, et al.: Front Med (Lausanne). 2022 Sep 30;9:1013525.
- 4) Umemura T, et al.: 2022 Nov 17;10(11):2299. doi: 10.3390/healthcare10112299. 本論文の著者の一部はギリアド・サイエンシズ社より講演料を受け取っています。
- 5) Kikuchi K, et al.: Ren Replace Ther. 2021; 7(1): 59.
- 6) 令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第10版. 2023年8月21日発行.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00111.html (2023年10月24日閲覧).

「禁忌を含む注意事項等情報」等は製品**電子添文**をご参照ください。