

第72回日本感染症学会東日本地方会学術集会

第70回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学会

共催プログラム：教育セミナー1

個から集団へ、集団から個へ

組織と地域のCOVID-19 診療マネージメント

日時

10月26日(木曜日) 11:50~12:50

会場

東京ドームホテル 第1会場(B1F 天空ノース)

〒112-8562 東京都文京区後楽1-3-61

座長

舘田 一博 先生

東邦大学医学部 微生物・感染症学講座教授

演者

平井 由児 先生

東京医科大学八王子医療センター 感染症科教授・感染制御部部長

共催：ギリアド・サイエンシズ株式会社

VKY23DS0286PH
2024年1月作成

個から集団へ、集団から個へ

組織と地域のCOVID-19

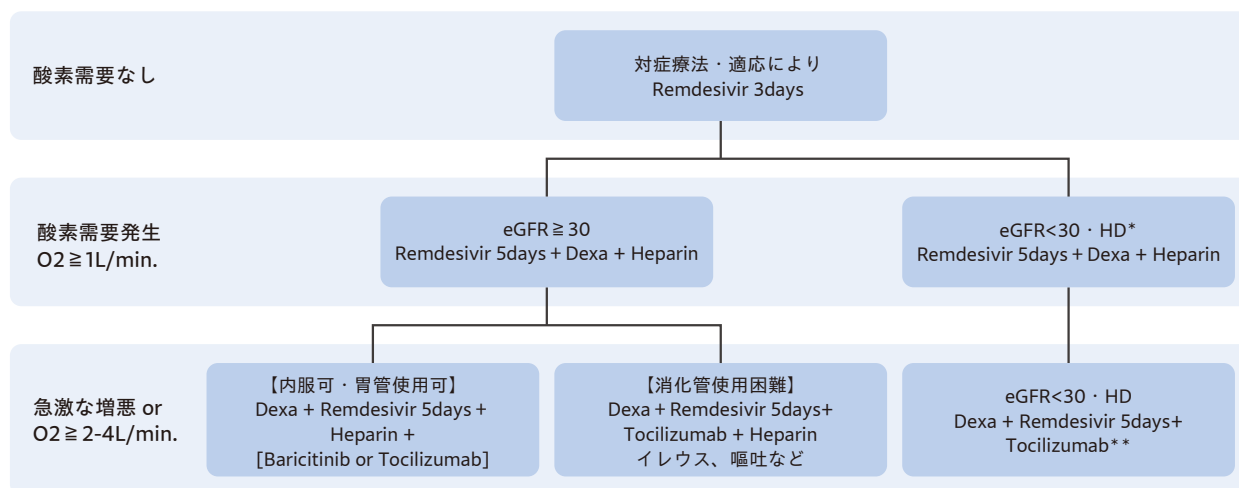
サマリー

- 東京医科大学八王子医療センターでは、2020年2月のクルーズ船ゲストの受け入れからCOVID-19診療が始まり、同年8月から検査・治療を電子カルテ上でセット化し(図1)、医師個人のスキルや専門性に依存しない、全診療科参加型の診療体制を構築した。
- 陰圧装置のない一般病床でシンプルな診療環境を設定し、地域医療機関が新規にCOVID-19診療へ参入するハードルを下げることにつながった。
- 2類感染症・パンデミック時は、より多くの医療職が診療に関与し、より多くの患者を受け入れ、社会復帰へとつなぐ「高回転型」の診療デザインが求められる。医療(入院・外来)、福祉(介護施設・リハビリ)、教育、行政、インフラを含め地域・社会全体でCOVID-19診療に関わる「チームメイト」を増やし、八王子全体が1つの病院として機能する体制作りをすすめた。
- 一方で、5類感染症となった現在では、入院・外来診療を医療機関の機能に応じた「医療リソース分散型」の診療デザインとして、当院では原則的に入院適応患者に特化した診療を行うことで、高度医療機関でのCOVID-19診療の効率化を図っている。
- 2023年8月に発行されたCOVID-19診療の手引き第10.0版(図2)において、ベクルリーは中等症1～重症例だけでなく、重症化リスク因子の高い軽症例の適応が示されている。当院では重症化リスク因子を有する軽症例は原則的に入院による3日間のベクルリー点滴静注による治療を行っている。

図1 | 治療のセット化

セット化された治療が患者の状態に応じワンクリックでオーダー

IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 準拠



* HD例のみローディングドーズ100mgに
** Tocilizumab; 生命の危機的状況のとき

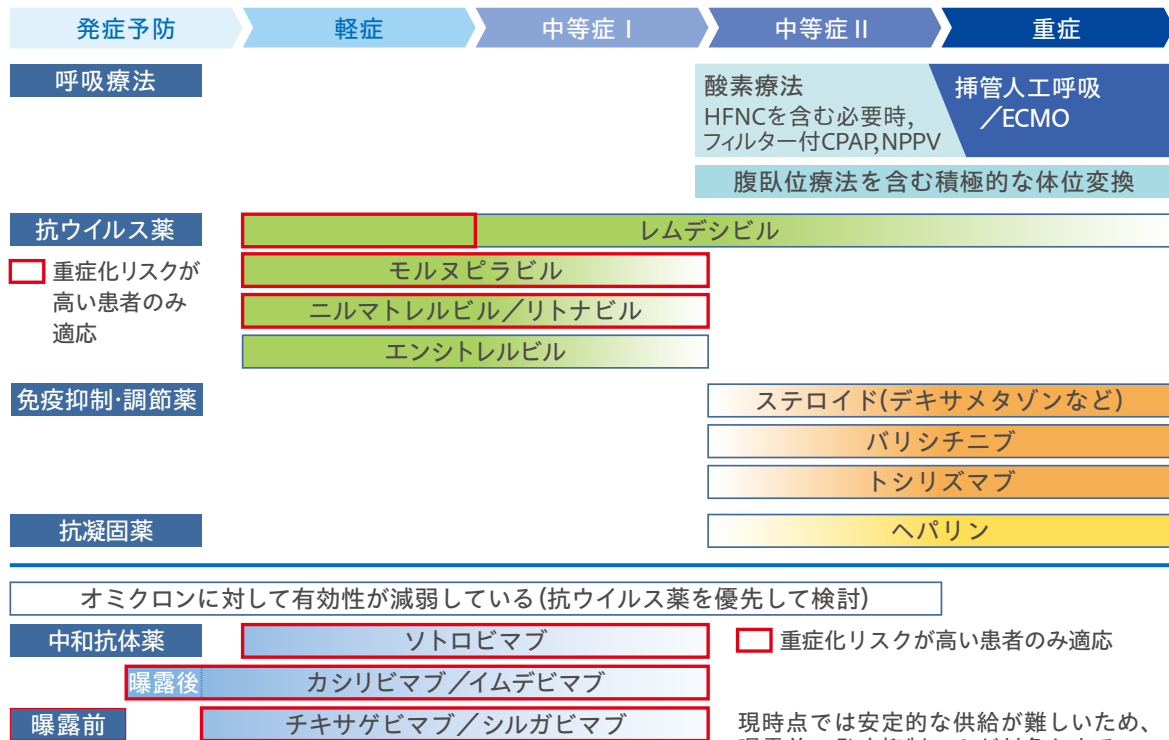
診療マネージメント

図2 | COVID-19診療の手引き 重症度別マネージメントのまとめ

厚労省『新型コロナウイルス感染症 COVID-19診療の手引き』におけるレムデシビルの推奨と適応

重症度別マネージメントのまとめ¹

- 重症度は発症からの日数、ワクチン接種歴、重症化リスク因子、合併症などを考慮して、繰り返し評価を行うことが重要である。
- 個々の患者の治療は、基礎疾患や合併症、患者の意思、地域の医療体制などを加味した上で個別に判断する。
- 薬物療法はCOVID-19 やその合併症を適応症として日本国内で承認されている薬剤のみを記載した。詳細な使用法は、「5 薬物療法」および添付文書などを参照すること。



日本における適用(ベクルリー電子添文第9版、2023年5月改訂)

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

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。

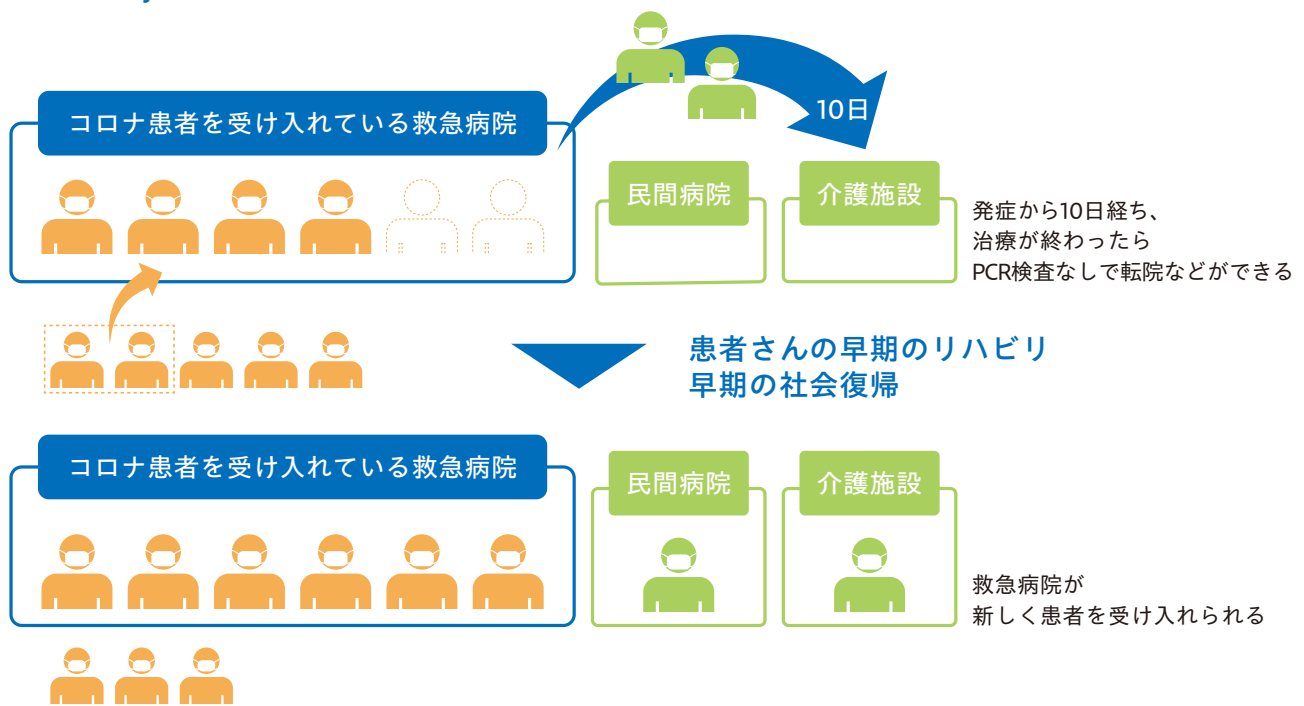
1. 令和5年度厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 一類感染症等の患者発生時に備えた臨床的対応に関する研究 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第10.0版。2023年8月21日発行。
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00111.html (2023年8月22日閲覧)

パンデミック初期の当院の対応：個人 ▶ 施設 ▶ 地域へ広げるマネジメント

- 八王子市は全国平均の約3倍の精神病床・療養病床数(人口10万人あたり)を有する一方で、一般病床は全国平均の70%にも満たない¹⁾。南多摩医療圏唯一の感染症指定医療機関である当院へ、パンデミックによるCOVID-19患者の一局集中があれば、必然的にインフラとしての高度医療が機能不全に陥ると推測された。感染症診療・高度医療・災害医療の維持は責務であり、当院はこれらとCOVID-19診療を並行する「医療を止めない」方針を選択した。
- 2020年8月より全診療科が主治医となり重症を除く全ての患者が退院するまで対応する方針となった。この全診療科参加型の診療デザインの一環として検査および治療のセット化(図1)、クリニカルパス化、総合診療科・腎臓内科・感染症科で構成されるCOVID-19相談チームの「COVID-19コンシェルジュ」が全例へ介入し、セーフティネットとして機能した。結果的に医師個人のスキルに依存しない医療提供を可能にした。
- COVID-19病棟は、ビニール袋とガムテープで区切られ、陰圧環境もない「ローテクな診療スタイル」とした。これは当初より、近隣医療機関が実践しやすい診療スタイルによりCOVID-19診療への新規参入ハードルを下げることに繋がった。
- 八王子市は2020年5月～2023年4月に計73回の「COVID-19対応地域連携WEB会議」を開催し、医療機関・クリニック(在宅・小児科含む)・医師会・行政・介護施設・小中学校長・教育委員会が参加し、業種の枠を超えた知識と問題点の共有、解決に向けたアドバイス等を行った。

図3 | 八王子10daysルール(当時)

八王子10daysルールとは



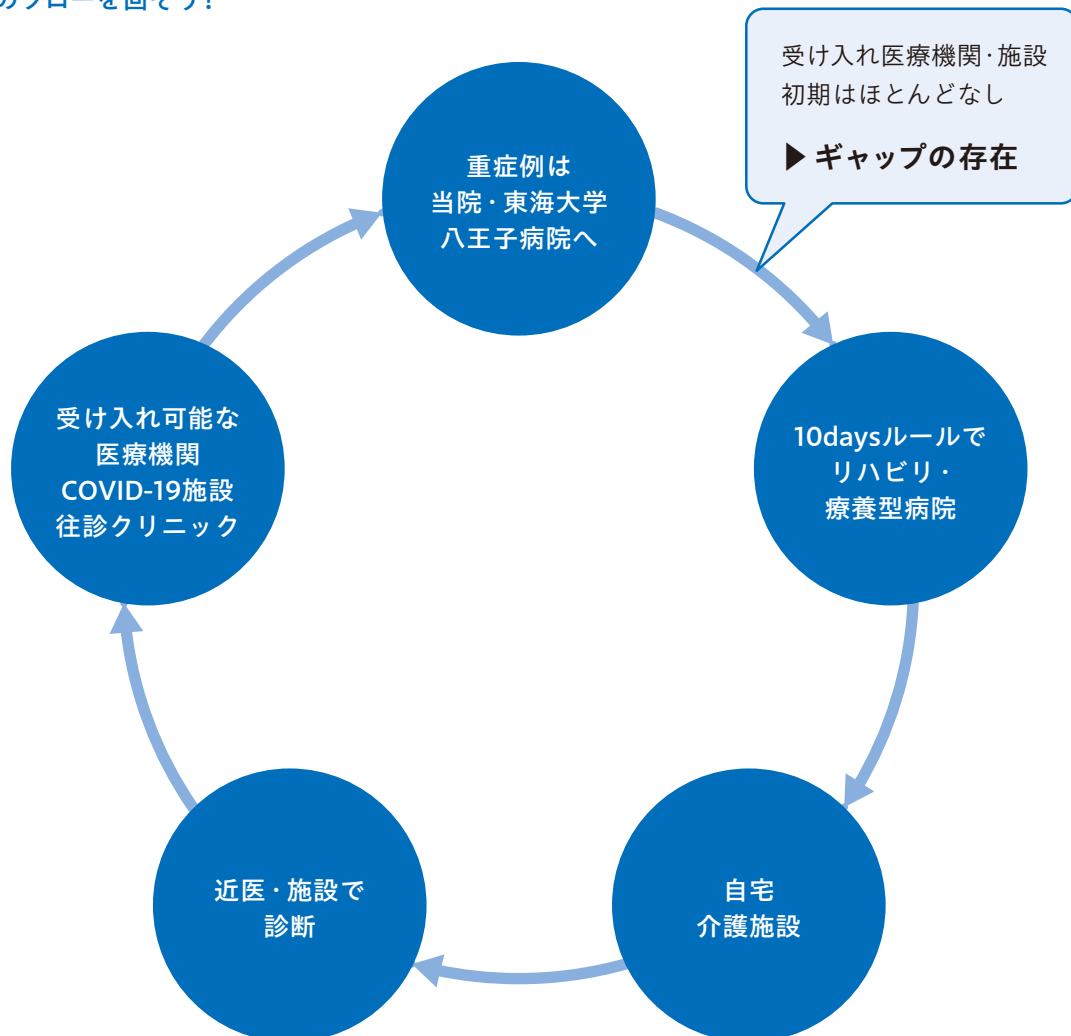
- 定められた隔離期間の条件を満たせばPCRを施行せずに転院(人工呼吸器管理なしの場合)
- 発症から10日、かつ、解熱、症状が改善してから72時間経過すれば、10daysルールの適応
- 当院からの転院例が関与したクラスター発生の報告なし。

2類感染症時代の戦略モデル「高回転型」

- Web会議による知識の共有をもとに、八王子市では、発症から10日以上経過し、かつ、症状が改善してから72時間以上であればPCR検査を施行せず転院を可能とする八王子10daysルールを(図3)定めた。行政の協力もあり転院を受け入れた医療機関・福祉施設には協力金が支払われる制度が開始された(図4)。
- 本ルールは入院⇒転院⇒施設入所などの患者フローの高速化・効率化により病床利用率93%の達成に寄与できた。当院では、地域のニーズに応え1人でも多くの患者を受け入れ、速やかにリハビリ施設や長期療養型施設などの次のステップへ渡す(患者のフローを回す)、「高回転型モデル」を実践した(図4)。かかりつけ患者は各診療科で対応し、COVID-19診療経験のあるスタッフ・診療科を増やすことで、特定の診療科へ負担が集中することを防いだ。また、COVID-19に対応可能な介護施設が増えたことで、高齢者のフローも維持することができた。
- 2類感染症から5類感染症へ移行することを見据えた土台作りとして、COVID-19が生んだギャップを埋め、医療施設、福祉施設、地域・社会でのチームメイトを増やし、八王子全体が1つの病院として機能する仕組みを構築した。

図4 | 高速回転型モデル

患者さんのフローを回そう！



5類感染症時代の戦略モデル「外来・入院医療リソース分散型」

- 5類感染症へ移行後、原則的に当院では基礎疾患あり、高リスク、ベクルリー適応、入院適応患者を受け入れ、基礎疾患なし、低リスク、内服適応患者は近隣医療機関(クリニック)で対応し、外来と入院医療のリソースを分散する体制をとった(図5)。
- 当院では、重症化リスク因子を有する軽症例を対象に2泊3日入院によるベクルリー投与を開始した(図6)。治療終了後のフォローアップは原則的に紹介元医療機関に依頼し、悪化時には再度当院での受け入れとしているが、5類感染症となった2023年5月8日から10月14日に当院へ入院し、ベクルリー3日間投与を受けた168例(軽症 n=112、中等症Ⅰ n=56)のうち、入院中に中等症Ⅱへと移行した3例を除き、COVID-19増悪による再入院は認められなかった。

図5 外来・入院医療リソース分散型モデル

5類になってから……

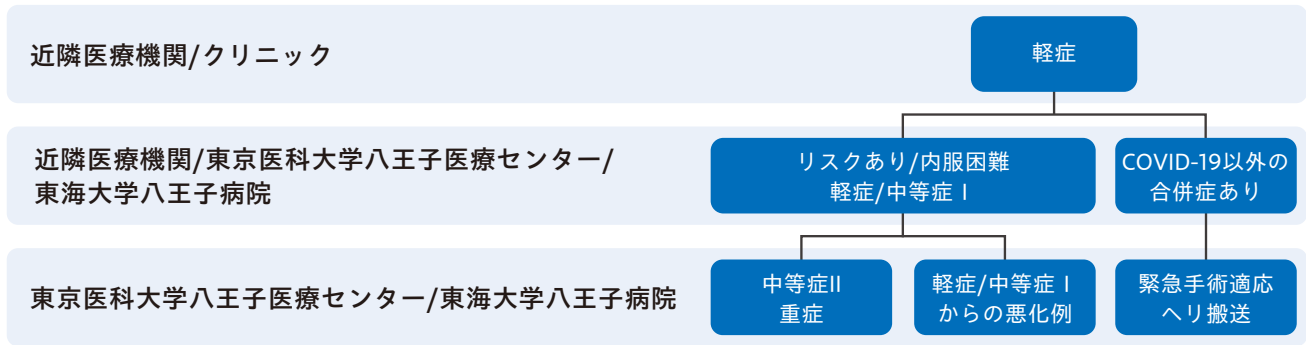
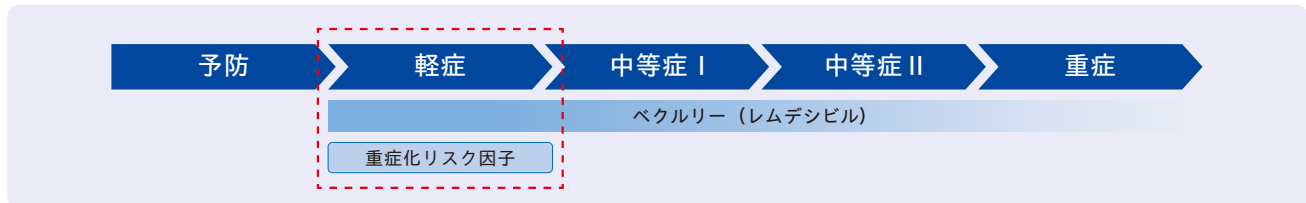
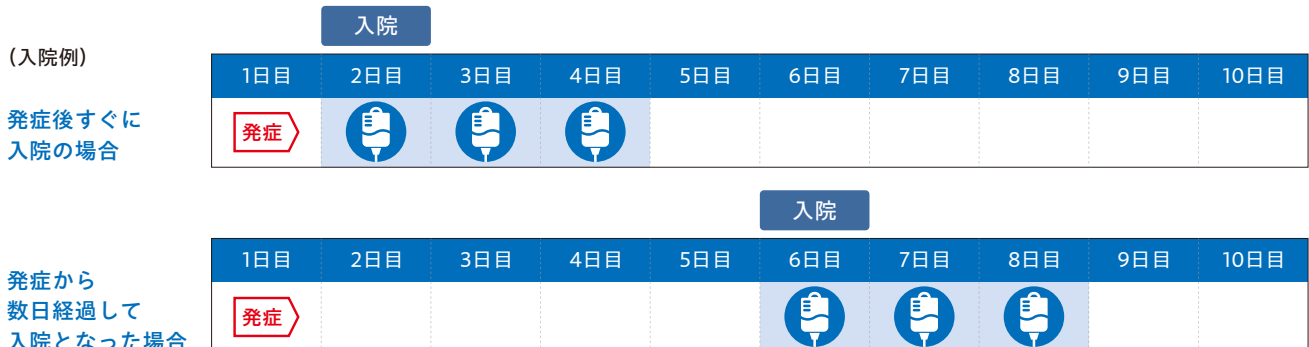


図6 重症化リスク因子を有する軽症例のベクルリー入院投与

ベクルリーは軽症患者の場合、3日間投与



軽症患者において、発症からの日数にかかわらず3日間投与が可能



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。

ベクルリー一点滴静注用100mg 電子添文2023年5月改訂(第9版)

軽症例に対するベクルリー3日間投与の治療成績： オミクロン時代の早期ベクルリー投与のRWD(海外データ)²⁾：

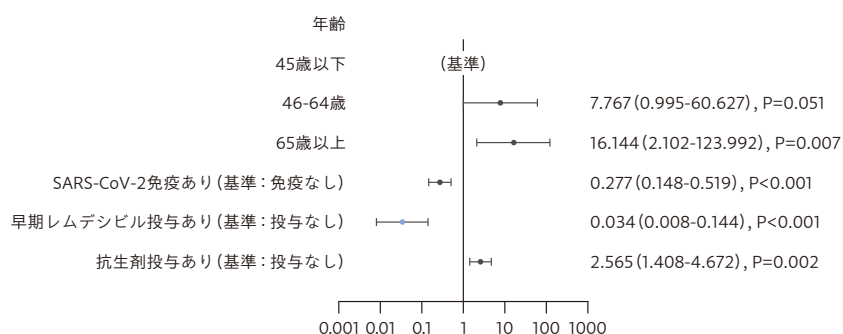
- 重症化リスク因子を有するオミクロン株流行期のmild, moderate COVID-19外来患者で発症7日未満でベクルリー3日間投与(初日200mg、2・3日目100mg、静脈内投与)を受けた316例と未治療365例のコホートでは多変量解析により早期ベクルリー投与が酸素需要および入院を抑制する因子として示された(図7,8)。
- 有害事象はベクルリー群5例(全てグレード1の腹部不快感・吐気)のみで重篤な有害事象は認められなかった。
- オミクロン株流行期かつワクチン接種率が上昇した状況下においても、ベクルリー早期投与は酸素需要や入院のリスクが低下し、症状およびSARS-CoV-2陰性化までの期間が短縮するなどのベネフィットが示唆された。

図7 酸素供給への移行と関連する因子

酸素供給への移行と関連する因子 (海外データ)

- 多変量解析の結果、早期ベクルリー投与(aOR:0.034、95%CI:0.008-0.144、 $P<0.001$ 、ノンパラメトリック検定)とSARS-CoV-2免疫あり(aOR:0.277、95%CI:0.148-0.519、 $P<0.001$ 、ノンパラメトリック検定)は、酸素供給へ移行するリスクの低下に独立して関連する因子でした。

酸素供給への移行と関連する因子の調整オッズ比(n=681)



有意に関連する結果が得られなかった共変量: 性差、免疫不全、患者あたりの併存疾患数、COVID-19発症から診断までの時間

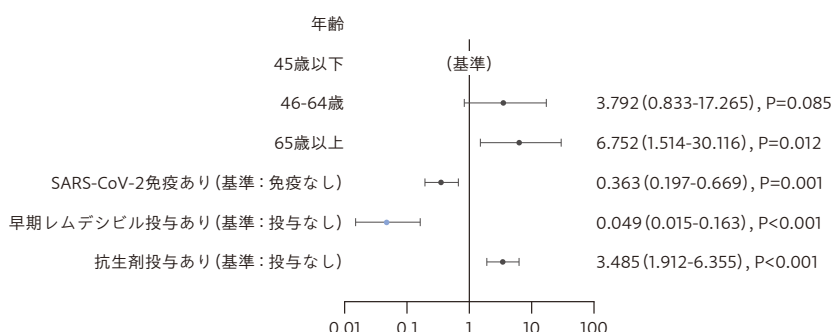
Mazzitelli M, et al.: J Med Virol. 2023 Mar;95(3):e28660. doi: 10.1002/jmv.28660.

図8 入院と関連する因子

入院と関連する因子(海外データ)

- 多変量解析の結果、早期ベクルリー投与(aOR:0.049、95%CI:0.015-0.163、 $p<0.001$ 、ノンパラメトリック検定)とSARS-CoV-2免疫あり(aOR:0.363、95%CI:0.197-0.669、 $P=0.001$ 、ノンパラメトリック検定)は、入院リスクの低下に独立して関連する因子でした。

入院と関連する因子の調整オッズ比(n=681)



有意に関連する結果が得られなかった共変量: 性差、免疫不全、患者あたりの併存疾患数、COVID-19発症から診断までの時間

Mazzitelli M, et al.: J Med Virol. 2023 Mar;95(3):e28660. doi: 10.1002/jmv.28660.

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40 kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200 mgを、投与2日目以降は100 mgを1日1回点滴静注する。通常、体重3.5 kg以上40 kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5 mg/kgを、投与2日目以降は2.5 mg/kgを1日1回点滴静注する。なお、総投与期間は10日までとする。

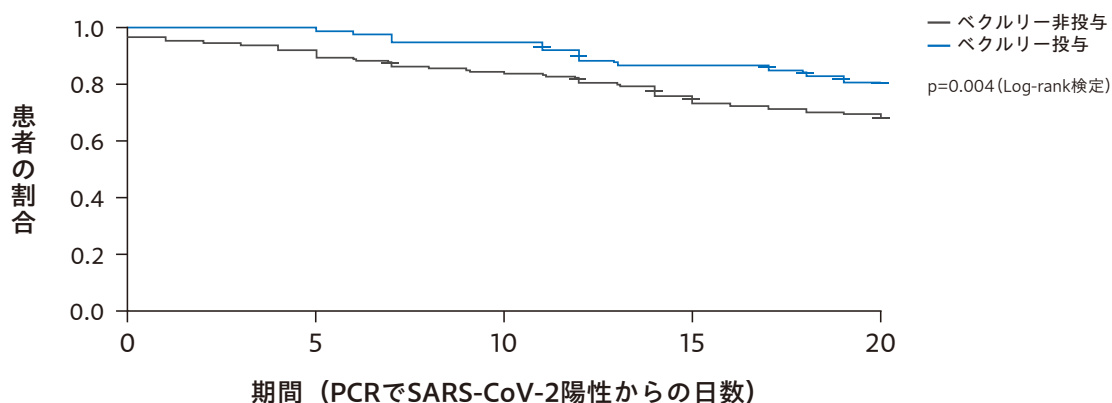
5類感染症移行後に起こったこと

- 米国糖尿病学会 (ADA) は、適切な血糖コントロールが困難な要因の1つとしてクリニカルイナーシャ (臨床的惰性「適切なタイミングで効果的な治療を開始・変更しないこと」) を示し、原因の50%が医師によるものと考えられている³⁾。
- COVID-19診療においてもクリニカルイナーシャが存在し、重症化リスクがあっても抗ウイルス薬が投与されない、適切な投与タイミングを過ぎた先延ばし (例; 症状が悪化したら治療しましょう) 症例が散見され、重症化している事例もある。
- ベクルリー投与による血液透析症例の生存期間の延長が報告され (図9)⁴⁾、基礎疾患や重症化リスク、アドヒアランス、社会的背景にも配慮した個別の医療が求められている。

図9 | 透析例における生存期間の延長

透析患者におけるベクルリーの投与データ

- ベクルリー投与群では、ベクルリー非投与群と比較して全生存期間の有意な延長が認められました (HR 0.45, 95%CI 0.26~0.80, $p=0.004$)。



リスク患者数

| | | | | | |
|----------|-----|-----|-----|-----|----|
| ベクルリー非投与 | 294 | 272 | 228 | 155 | 92 |
| ベクルリー投与 | 98 | 96 | 84 | 54 | 31 |

対象: COVID-19の透析患者1,010例 (新型コロナウイルス感染対策合同委員会)。2020年4月8日~2021年6月19日までに登録された患者。

方法: 年齢、性別、合併症、酸素供給量、COVID-19の治療などの情報を収集して解析。年齢と酸素供給量の傾向スコアでベクルリー投与群と非投与群で1:3にマッチングした。

Kikuchi K, et al. Ren Replace Ther. 2021;7(1):59. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

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尿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、15.2、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、17.1.1、17.1.2参照]

国内外のガイドラインにおけるベクルリーの位置づけ

- 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が5類感染症へ変更され、2023年8月にCOVID-19 診療の手引き第10版が発行された⁵⁾。ベクルリーは中等症Ⅰ～重症例だけでなく、重症化リスクの高い軽症例にも適応が示されている (図2)。
- IDSA (Infectious Diseases Society of America) のCOVID-19 Real-time Learning Network⁶⁾の外来治療ロードマップは、発症から7日目までの有症状患者に対する治療選択肢の1つとしてベクルリー投与が記載され、COVID-19 診療の標準化、クリニカルイナーシャの抑制にも寄与できる可能性がある。
- NIH (National Institutes of Health : US) の非入院患者 (酸素吸入を必要としない軽症～中等症患者) ガイドライン⁷⁾では、重度COVID-19に進行するリスクが高い患者にベクルリーが推奨されている。また、免疫不全患者 (HIV、CVID)、悪性腫瘍、ステロイド剤/免疫抑制薬使用例などでは、ベクルリーの治療期間の延長・追加治療の記載がある。

インフラとしての「教育」との関わり

- 八王子市でのweb会議には、教育委員会や小中学校校長も参加し、パンデミック渦における教育機関での問題を共有した。
- 校外学習や合唱コンクール、運動会などの教育イベントが軒並み中止となる中で、「子供たちの学びを止めない」をスローガンに、「不安だからやめる」ではなく「どうしたら実施できるか」との方向性で、職種を越えた議論を行った。
- その結果、2022年度、東京都の修学旅行を実施できた中学校96校のうち、33校が八王子市の教育機関 (八王子市38校の中学校のうち33校が修学旅行を実施) であった。
- 適切な知識を職種を越えて共有することは、COVID-19感染者の救済だけでなく、子供たちの「学び」を活かすことにも協力できる。

最後に

- いずれまた起こる事態に備え、その状況に応じたマネジメント、各々の施設に応じた柔軟な「診療デザイン」を検討する機会が必要である。
- 施設、職種を越えたワークシェアおよびCOVID-19のパンデミックで得られたスキルは、災害医療や医療以外にも活かすことができる。

参考

- 1) JMAP地域医療情報システム 八王子市 <https://jmap.jp/cities/detail/city/13201> (2023年11月6日閲覧)
- 2) Mazzitelli M, et al.: J Med Virol. 2023 Mar;95(3):e28660.
- 3) ADAホームページ <https://www.therapeuticinertia.diabetes.org> (2023年11月6日閲覧)
- 4) Kikuchi K, et al. Ren Replace Ther. 2021;7(1):59.
- 5) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第10.0版
- 6) IDSA COVID-19 OUTPATIENT TREATMENT GUIDELINES ROADMAP <https://www.idsociety.org/globalassets/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/outpatientroadmap-v2629.pdf> (2023年11月6日閲覧)
- 7) NIH COVID-19 Treatment Guidelines: Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 Hospitalized Adults: Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov) (2023年11月6日閲覧)

- 詳細は製品電子添文をご参照ください。
- 「禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

注意一特例承認医薬品

抗ウイルス剤

処方箋医薬品^注

ベクルリー[®] 点滴静注用 100mg

VEKLURY[®] for Intravenous Injection [薬価基準収載]

(レムデシビル・注射用凍結乾燥製剤)

^注 注意一医師等の処方箋により使用すること

| | |
|------------|------------------|
| 日本標準商品分類番号 | 87625 |
| 承認番号 | 30200AMX00455000 |
| 承認年月 | 2020年5月 |
| 薬価基準収載年月 | 2021年8月 |
| 販売開始年月 | 2020年5月 |
| 国際誕生年月 | 2020年5月 |
| 貯法 | 室温保存 |
| 有効期間 | 48ヵ月 |

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|----------------------------|--|
| 販売名 | ベクルリー点滴静注用100mg |
| 有効成分 | レムデシビル |
| 含量 ^{注1)} (1バイアル中) | 100mg |
| 添加剤 ^{注2)} | 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3146mg、pH調節剤 |

^{注1)} 本品は注射液吸引時の損失を考慮して、5%過量充填されているので、実充填量は105mgである。

^{注2)} 実充填量を示す。

3.2 製剤の性状

| | |
|---------------------|------------------------|
| 販売名 | ベクルリー点滴静注用100mg |
| 性状・剤形 | 白色～微黄白色～黄色の塊 |
| pH | 3.0～4.0 ^{注1)} |
| 浸透圧比 ^{注2)} | 約1.1(日局生理食塩液に対する比) |

^{注1)} 本品1バイアルに19mLの注射用水を加えて溶かした液

^{注2)} 100mg又は200mgのレムデシビルを生理食塩液(250mL)に溶かした液

4. 効能又は効果

SARS-CoV-2による感染症

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。

6. 用法及び用量

通常、成人及び体重40kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。

通常、体重3.5kg以上40kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。

なお、総投与期間は10日までとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。[8.2、14.1 参照]

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。

8. 重要な基本的注意

8.1 腎機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、11.1.1 参照]

8.2 Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察するとともに、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、これらの発現

を回避できる可能性があるため、本剤の緩徐な投与を考慮すること。[7.1、11.1.2 参照]

8.3 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により腎機能障害があらわれるおそれがあるので、投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[9.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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、15.2、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、17.1.1、17.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 ALTが基準範囲上限の5倍以上の患者

投与しないことが望ましい。肝機能障害が悪化するおそれがある。肝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。[8.1、11.1.1、16.6.3、17.1.1、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)において、レムデシビル及びその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている。

*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]

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多くみられる。

10. 相互作用

レムデシビルは有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1の基質である。また、中間代謝物(GS-704277)はOATP1B1及びOATP1B3の基質である。[16.7.1 参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--------------------|--|--|
| ヒドロキシクロロキン硫酸塩 | レムデシビルの抗ウイルス活性が低下する可能性がある。 | レムデシビルの活性代謝物の生成及び抗ウイルス活性をクロロキンが阻害する可能性がある。 |
| クロロキン(国内未承認) | | |
| シクロスポリン[16.7.2 参照] | レムデシビル及び中間代謝物(GS-704277)の血漿中濃度が上昇するおそれがある。 | シクロスポリンの強力なOATP1B1/3阻害作用による。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT上昇に加えて、肝機能障害の徴候又は検査値異常(抱合型ビリルビン、ALP又はINRの異常)が認められた場合には、投与を中止すること。[8.1、9.3.1 参照]

11.1.2 過敏症(Infusion Reaction、アナフィラキシーを含む)

低血圧、血圧上昇、頻脈、徐脈、低酸素症、発熱、呼吸困難、喘鳴、血管性浮腫、発疹、悪心、嘔吐、発汗、悪寒等があらわれることがある。[8.2 参照]

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 4%未満 | 0.1%以上1%未満 | 頻度 不明 |
|-------------------|--------------|---|----------|
| 血液およびリンパ系障害 | | 貧血 | |
| 心臓障害 | | | 徐脈 |
| 胃腸障害 | 悪心 | 嘔吐、便秘、下痢 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | 注入部位疼痛、疲労、発熱、悪寒 | |
| * 肝胆道系障害 | | 高トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症 | |
| * 臨床検査 | ALT増加、AST増加 | プロトロンビン時間延長、肝酵素上昇、肝機能検査値上昇、糸球体濾過率減少、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、ヘモグロビン減少 | |
| 代謝および栄養障害 | | 高トリグリセリド血症 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | 関節痛 | |
| 神経系障害 | | 頭痛、浮動性めまい | |
| 精神障害 | | 不眠症 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | | 発疹、そう痒症、斑状皮疹 | |
| 血管障害 | | 静脈炎 | |

14. 適用上の注意

* 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 再溶解には、注射用水のみを用いること。

14.1.2 バイアルに19mLの注射用水を加え、直ちに30秒間攪拌し、2～3分間静置した後、澄明な溶液であることを確認する(濃度5mg/mL)。内容物が溶解しきれない場合は、攪拌及び静置を繰り返す。

14.1.3 容器施栓系に欠陥・変色がなく、溶液中に微粒子がないことを目視で確認する。欠陥・変色や微粒子がみられた場合は使用しないこと。

14.1.4 成人及び体重40kg以上の小児については、初日の投与(レムデシビルとして200mg)の場合は、2バイアルを用い、各バイアルから20mLずつ(合計40mL)を、2日目以降(レムデシビルとして100mg)の投与の場合は、1バイアルから20mLをとり、生理食塩液に添加して全量を100mL又は250mLとする。体重3.5kg以上40kg未満の小児については、表1及び表2を参考に調製する。

14.1.5 静かに20回を目安に反転させて混和させるが、振とうは避けること。

14.1.6 注射用水で溶解してから、20～25℃で24時間又は2～8℃で48時間以内に使用すること。

表1 初日の投与(体重3.5kg以上40kg未満の小児)

| 体重(kg) | 初日の投与量(mg) | バイアル数 | 希釈後のバイアルから抜き取る量(mL) | 生理食塩液に添加後の全量(mL) |
|--------|------------|-------|---------------------|------------------|
| 3.5 | 17.5 | 1 | 3.5 | 25 |
| 4 | 20 | 1 | 4 | |
| 5 | 25 | 1 | 5 | |
| 7.5 | 37.5 | 1 | 7.5 | 50 |
| 10 | 50 | 1 | 10 | |
| 15 | 75 | 1 | 15 | |
| 20 | 100 | 1 | 20 | 100 |
| 25 | 125 | 2 | 25(20+5) | |
| 30 | 150 | 2 | 30(20+10) | |
| 35 | 175 | 2 | 35(20+15) | 250 |

表2 2日目以降の投与(体重3.5kg以上40kg未満の小児)

| 体重(kg) | 体重40kg未満の小児における維持用量(mg) | バイアル数 | 希釈後のバイアルから抜き取る量(mL) | 生理食塩液に添加後の全量(mL) |
|--------|-------------------------|-------|---------------------|------------------|
| 3.5 | 8.8 | 1 | 1.8 | 25 |
| 4 | 10 | 1 | 2 | |
| 5 | 12.5 | 1 | 2.5 | |
| 7.5 | 18.8 | 1 | 3.8 | 50 |
| 10 | 25 | 1 | 5 | |
| 15 | 37.5 | 1 | 7.5 | |
| 20 | 50 | 1 | 10 | 100 |
| 25 | 62.5 | 1 | 12.5 | |
| 30 | 75 | 1 | 15 | |
| 35 | 87.5 | 1 | 17.5 | |

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 他の薬剤と同時に投与しないこと。生理食塩液以外との適合性は不明である。

14.2.2 本剤は保存剤を含有しないため、調製後の未使用の希釈液及び使用後の残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

SARS-CoV-2による感染症患者を対象とした臨床試験(NIAID ACTT-1)では、プロトロンビン時間延長又は国際標準化比(INR)増加の発現割合はプラセボ群と比較して本剤投与群で高かった。なお、両投与群間で出血イベントの発現に差は認められなかった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

アカゲザルを用いた7日間静脈内投与試験の20mg/kg/日群で腎毒性に伴う死亡、5mg/kg/日以上以上の群で血中尿素窒素・クレアチニンの増加等の腎機能障害、腎尿管の組織傷害性、ラットを用いた14又は28日間静脈内投与試験において、臨床曝露量未満(10mg/kg/日以上)で血中腎機能マーカー異常・尿素窒素及びクレアチニンの増加、並びに尿中電解質・タンパク異常、腎尿管の組織傷害性が認められた。なお、カニクイザルを用いた28日間静脈内投与試験で、最高用量10mg/kg/日群で腎毒性は認められていない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル

製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー

<https://www.gilead.co.jp/>

文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル: 0120-506-295 9:00-17:30(土日祝日及び会社休日を除く)

**2023年5月改訂(第9版)

*2023年2月改訂(第8版)

製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2 グラントウキョウサウスタワー

<https://www.gilead.co.jp/>

文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル: **0120-506-295** 9:00-17:30(土日祝日及び会社休日を除く)