

新型コロナウイルス感染症治療におけるプレアボイド報告

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 小林 仁（社会医療法人社団正志会南町田病院）

会員の方々には、日々の業務多忙なか、プレアボイドの報告にご協力をいただきありがとうございます。今回のプレアボイド広場では、新型コロナウイルス感染症治療に関して報告されたプレアボイドを紹介致します。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、2019年12月に中華人民共和国湖北省武漢市で確認され、瞬く間に世界各地に感染が拡大しました。本邦においても2020年1月に1症例目が報告されて以降、爆発的な勢いで感染者数が増大しました。会員の皆様方の施設におきましても感染対策にはじまり、新型コロナウイルス感染症の外来および入院患者への対応と息つく暇もないくらいの忙しい日々が、この3年間続いたのではないのでしょうか。

令和3年に報告された新型コロナウイルス感染症治療に関するプレアボイドは、レムデシビルによる肝機能障害が最も多く4件、次いでヘパリンによる出血傾向回避の3件、バリシチニブのリンパ球減少、ファビピラビルの肝機能障害等が各1件ずつ報告されています。今回のプレアボイド広場では、報告の多かったレムデシビルとファビピラビルによる肝機能障害とヘパリンによる出血傾向回避についての事例を紹介致します。

◆事例1

レムデシビルによる肝機能障害

【患者情報】

20歳代、男性

【既往歴】

なし

【処方】

レムデシビル点滴静注用 初日200 mg, 2日目以降100 mg (Day 1-3)

デキサメタゾン錠 6 mg 1回1錠, 1日1回朝食後 (Day 1-7) Day 1は夕食後

ヘパリンカルシウム注5000単位 皮下注射 1回1本, 1日2回 (Day 2-9)

【臨床経過と薬剤師の対応】

新型コロナウイルス感染症治療目的で入院。入院時に中等症と診断、同日よりレムデシビルおよびデキサメタゾンによる治療を開始した。Day 4担当薬剤師が生化データを確認したところアラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase: 以下, ALT) の上昇に気付いた。この患者は肝機能障害の既往がなく、常用薬もないことからレムデシビルによる肝機能障害の可能性を疑った。カンファレンスにてALTの上昇傾向を担当医に報告。呼吸状態が改善し酸素投与を終了しているから、レムデシビルの投与も中止となった。投与中止3日目までALTは上昇を続けたが、投与中止5日目以降は低下傾向となり、症状が軽快したため退院となった。

	Day 1 入院	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9 退院
AST (U/L)	66	152	122		117		118		106
ALT (U/L)	97	170	232		269		292		262
レムデシビル	200 mg	100 mg	100 mg	中止					

AST: アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ

【アウトカム】

COVID-19病棟において、レムデシビル投与中の患者の肝機能を定期的にモニターすることで、肝機能障害の重篤化を回避することができた。

◆事例2

レムデシビルによる肝機能障害

【患者情報】

60歳代、男性

【既往歴】

2型糖尿病, 逆流性食道炎, 高血圧

【処方】

レムデシビル点滴静注用 初日200 mg, 2日目以降100 mg (Day 1-3)

【併用薬】

ランソプラゾールOD錠15 mg 1回1錠, 1日1回朝食後

酪酸菌製剤錠 1回3錠, 1日3回毎食後

アルファカルシドールカプセル1.0 μg 1回1C, 1日1回朝食後

【臨床経過と薬剤師の対応】

新型コロナウイルス感染症治療目的にて入院。入院時アスパラギン酸-アミノトランスフェラーゼ (aspartate amino-

transferase：以下，AST) 90 U/L，ALT 147 U/Lであったが，同日よりレムデシビルによる治療を開始。Day 2，AST 118 U/L，ALT 182 U/Lと上昇傾向となり，Day 4，AST 123 U/L，ALT 241 U/LでALTが基準範囲上限の5倍以上となった。投与継続の指示となっていたため，担当薬剤師が主治医に確認，4日目以降投与中止となった。投与中止後，肝機能は改善傾向となった。

【アウトカム】

レムデシビル投与開始後，臨床検査値（以下，検査値）をモニターすることで，早期に肝機能障害に気が付き，医師に投与中止の提案を行ったことで，重篤化を回避することができた。

【委員のコメント】

中国において新型コロナ感染症で入院中の21.5%にAST，ALT値が基準範囲上限の3倍以上ないしγ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-glutamyl-trans-peptidase：γ-GTP），アルカリフォスファターゼ（alkaline phosphatase：以下，ALP），総ビリルビン値が基準範囲上限の2倍以上の肝機能障害が認められ，ウイルス自体による傷害，全身性の炎症やサイトカインストーム，虚血や低酸素，薬物などが原因と考えられています¹⁾。レムデシビルにおいては，ALTおよびASTの増加が，1%以上4%未満に認められ，ALT上昇に加えて，肝機能障害の徴候または検査値異常（抱合型ビリルビン，ALPまたは国際感度指標（international normalized ratio：INR）の異常）が認められた場合には，投与を中止することとなっています²⁾。

レムデシビルの臨床試験において，肝関連の有害事象およびGrade 3または4の臨床検査値異常の発現頻度が，本剤および標準治療のみの治療群で同様であったことから，レムデシビルとの因果関係が否定できない有害事象として，RMPで肝機能障害が重要な特定されたりリスクに指定されています³⁾。この2事例においても，入院時すでに肝機能検査値の上昇を認めましたが，新型コロナ感染症の中等症であることからレムデシビル投与が必須と判断され，投与を開始しました。担当薬剤師は，肝機能悪化のリスクを考慮し随時モニターすることで，早期に肝機能障害の増悪に気が付き主治医に報告，レムデシビルの投与が中止されました。ともにレムデシビル投与中止後に肝機能が改善してきていることから，肝機能悪化にレムデシビルが関与したと思われます。新型コロナ感染症患者の治療において，レムデシビルを投与する際，肝機能を随時モニターすることが肝機能障害の重篤化回避に有益と思われます。

◆事例3

ファビピラビルによる肝機能障害

【患者情報】

70歳代，男性

【合併症】

イレウス・S状結腸捻転，尿路感染症

【併用薬】

クエチアピン錠25 mg 1回1錠，1日1回

ランソプラゾールOD錠30 mg 1回1錠，1日1回

クロナゼパム錠1 mg 1回1錠，1日3回

モサプリド錠5 mg 1回1錠，1日3回

酸化マグネシウム錠330 mg 1回1錠，1日3回

ジフェンドール錠25 mg 1回1錠，1日3回アセト

アミノフェン200 mg 1回2錠，発熱疼痛時

メロペネム点滴静注用0.5 g 1回0.5 g，1日2回

【臨床経過と薬剤師の対応】

施設入所中に発熱を認めたが，呼吸器症状を認めないため経過観察していた。施設職員が新型コロナウィルスに感染したため，抗原検査を施行したところ陽性であったため入院となり，ファビピラビルによる治療を開始した。

	Day 1	Day 2	Day 12	Day 13	Day 16	Day 21
AST (U/L)	17		689	227	164	53
ALT (U/L)	9		430	293	328	122
ファビピラビル	3,600 mg分2	1,600 mg分2	中止			

Day 12にALTおよびASTが上昇し，主治医よりファビピラビルによる肝機能障害について担当薬剤師が相談を受けた。ファビピラビルによる肝機能障害の発現頻度は7～8%で，投与開始3～8日後に発現することから，ファビピラビルによる可能性が高いと伝え，ファビピラビルの投与が中止となった。またファビピラビルによる肝機能障害は，投与中止後に加療せず経過観察で改善するケースが多いと情報提供した。

投与中止翌日からALTおよびASTは低下し，Day 26に症状が軽快したため退院となった。

【アウトカム】

主治医より，ファビピラビルによる肝機能障害について，担当薬剤師は情報提供を依頼された。肝機能障害発現までの経過および頻度，対応についての情報提供を行い，ファビピラビルを中止，肝機能障害の重篤化を回避することができた。

【委員のコメント】

ファビピラビル観察研究中間報告（第4報）によると，ファビピラビルとの因果関係が疑われる有害事象は

25.4%に認められ、高尿酸血症の17.2%が最も多く、続いて肝機能障害の7.3%となっています⁴⁾。日本の承認用量と同程度の曝露量で実施したファビピラビルの海外第Ⅲ相臨床試験において、投与前100 IU/L未満患者が投与後の観察期間に100 IU/L以上となった割合は、ALT増加1.7%、AST増加0.7%と割合で、ほかの抗インフルエンザ薬で劇症肝炎等の重篤な肝機能障害が報告されていることより、RMPで重要な潜在的リスクに設定されています⁵⁾。

この事例について医師から情報提供を依頼され、肝機能障害が発現するまでの期間、中止後の対応について詳細な情報を提供することにより、被疑薬であるファビピラビルを中止することで肝機能障害の重篤化回避に貢献することができました。

◆事例4

ヘパリンNa投与による出血回避

【患者情報】

50歳代、男性

【臨床経過と薬剤師の対応】

新型コロナウイルス感染症による呼吸状態悪化し緊急入院。抗凝固薬としてヘパリンNa 2万単位/日持続静注開始。

治療開始1日目：ヘパリンNa 2万単位/生食50 mL 3 mL/hrに増量。(D-dimer：34.2 µg/mL 活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time：以下、APTT) 比：0.8)

治療開始2日目：ヘパリンNa 3万単位/生食50 mL 2 mL/hrに増量。(D-dimer：30.3 µg/mL APTT比：1.2)

治療開始3日目：ヘパリンNa 3万単位/生食50 mL 2 mL/hr継続投与。(D-dimer：23.0 µg/mL APTT比：1.5)

治療開始6日目：担当薬剤師がAPTT比：4.2となっていることを発見。中止を主治医に提案し、投与中止となった。投与中止10時間後の採血にてAPTT比：1.3へ低下していることを確認。

【薬学的ケアによるアウトカム】

新型コロナウイルス感染症による血栓症予防としてヘパリンNa注を投与していたが、APTT比が過延長となったのを発見し、医師へ中止を提案することで、出血を未然に回避した。

【委員のコメント】

新型コロナウイルス感染症は、静脈血栓症を含めた血栓症を多く合併することから、「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における血栓症および抗凝固療法の診断

指針」では、酸素投与が必要な中等症以上で未分画ヘパリンの使用を推奨しています⁶⁾。予防用量での低用量の未分画ヘパリンの投与は、APTTによる用量調節を行わず、APTTの過剰延長、血小板減少の適宜モニターを行います。治療での高用量の未分画ヘパリンの投与は、連日採血を行いAPTTが正常値の1.5 - 2.5倍になるよう用量の調節を行います。この症例においても、担当薬剤師がヘパリンNa投与中の患者のAPTT値を連日モニターし、APTTの過剰延長を早期に発見し、出血のリスクを未然に回避しました。薬剤師が検査値をモニターすることは、薬物療法の適正化だけでなく医師の業務のタスク・シフト/シェアにもつながると思います。

おわりに

本邦で初めて新型コロナウイルス感染症患者が確認されてから、すでに3年間の経過しました。医師や看護師をはじめとする医療スタッフの多くは、日々増え続ける新型コロナウイルス感染症患者の対応に迫られ、さらに院内クラスターと新型コロナ病棟は阿鼻叫喚の様相だったに違いありません。今回のプレアボイド広場では、新型コロナウイルス感染症病棟において対物的な業務から一步踏み込んだプレアボイド事例を紹介しました。新型コロナウイルス感染症は、呼吸器だけに留まらず全身性の炎症、サイトカインストームを引き起こし薬物代謝・排泄にかかわる腎や肝臓を障害することから、新型コロナ病棟での薬剤師の関与は投与量適正化や副作用の重篤化回避に繋がり、さらに医師の業務軽減に貢献できると思われます。今回の事例を参考に新型コロナウイルス感染症におけるプレアボイドの報告にご協力いただければと思います。

引用文献

- 1) 日本肝臓病学会.
https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/news/2020/0602_01_04.pdf, 2023年3月4日参照
- 2) ギリアド・サイエンシズ株式会社：ベクルリー®点滴静注用100 mg添付文書.
- 3) ギリアド・サイエンシズ株式会社：ベクルリー®点滴静注用100 mgに係わる医薬品リスク管理計画書.
- 4) 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局：ファビピラビル観察研究中間報告 (第4報) (2021年7月1日現在).
- 5) 富士フィルム富山化学株式会社：アビガン錠200 mgに係る医薬品リスク管理計画書.
- 6) 日本静脈学会、肺塞栓症研究会、日本血管外科学会ほか：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) における血栓症および抗凝固療法の診断指針 (2022年6月版).