症　例

レムデシビルで治療された呼吸不全合併 COVID-19 7 例において観察された臨床的効果と有害事象について

[1] 済生会宇都宮病院救急・集中治療科，[2] 同　呼吸器内科，[3] 同　総合診療科

木村　拓哉[1]　馬塲　里英[2]　岡部　太郎[3]　藤井　遼[1]
皆川　裕祐[1]　藤田　健亮[1]　角谷　隆史[1]　加茂　徹郎[1]
高井　千尋[1]　山田　宗[1]　鯉沼　俊貴[1]　萩原　祥弘[1]
三角　香世[1]　小林　孝臣[1]　山中　隆広[1]　髙橋　秀徳[2]
小村　賢祥[3]　荒井　大輔[2]　長尾　元太[2]　小西駿一郎[2]
神元　繁信[2]　仲地　一郎[2]　小倉　崇以[1]

（令和 2 年 9 月 3 日受付）
（令和 2 年 12 月 25 日受理）

Key words：remdesivir, COVID-19, respiratory failure

序　文

全世界で猛威を振るう新型コロナウイルス感染症 COVID-19 の制圧に向け，治療薬の開発が進んでいる[1)2)]．抗ウイルス薬レムデシビルは大規模国際共同試験を経て 2020 年 5 月に本邦において特別承認されたが[3)]，実臨床レベルでの治療経過報告は乏しい．今回我々は様々な臨床的背景を有する 7 例の呼吸不全合併 COVID-19 の診療に当たり，レムデシビル投与の機会を得た．他の治療薬投与後，あるいは併用下にレムデシビルを導入し，発生した有害事象に対してアセスメントを施し，臨床的効果の有無を評価したのでここに報告する．

症　例

レムデシビルが導入された 7 症例の年齢中央値は 66 歳（48 歳から 87 歳）で，男性が 4 名であった（Table 1）．厚生労働省が定めた新型コロナウイルス感染症の重症化リスク 7 因子[4)]において，高齢者（65 歳以上）と糖尿病がそれぞれ 4 例，高血圧 3 例，心血管疾患，慢性腎臓病，肥満（BMI 30 以上）がそれぞれ 1 例で，慢性呼吸器疾患合併例はいなかった．上記いずれかのリスク因子を有する症例数は 5 で，そのうち 4 例では 2 つ以上のリスク因子を合併していた．全症例において，COVID-19 発症以前は酸素吸入のない自立生活を送っていた．レムデシビル開始時点で侵襲的人工呼吸器管理下にあったのは 4 例で，それ以外の 3 例は酸素吸入を要する急性呼吸不全の症例であった（Fig. 1）．発症からレムデシビル投与までに要した日数の中央値は 12 日（9 日から 40 日）であった．2020 年 8 月までにコロナウイルス感染症に対する治療薬として有効性が検討されたファビピラビル，デキサメタゾン，ナファモスタットメシル酸塩が，それぞれレムデシビル前の治療薬あるいは併用薬として全 7 症例において使用されていた．これら 3 剤以外に，有効性が証明あるいは検討されている薬剤の使用はなかった．

各症例の治療経過について以下に述べる（Fig. 1）．

（症例 1）倦怠感を契機に診断に至り，発症 9 日目に肺炎と呼吸不全で前医に入院した．入院を契機にファビピラビルとナファモスタットメシル酸塩を導入し侵襲的人工呼吸器管理としたが，重症肺炎に改善が見られないため当院に転院となり，発症 40 日目にしてレムデシビル投与を開始した．有害事象は認められず 10 日間投与出来たものの，人工呼吸器からの離脱にはいたらなかった．その後 *Candida albicans* による真菌性肺炎を合併して呼吸状態が更に悪化し，発症 56 日目に死亡した．

（症例 2）発熱を主訴に診断に至り前医に入院した．発症 9 日目にファビピラビルを導入したが呼吸不全は進行したため，発症 12 日目に当院に転院し侵襲的人工呼吸器管理とした．呼吸不全の改善は認められず 25 日目にレムデシビルを開始した．明らかな有害事象は確認されなかったが，一方で 10 日間投与を終えた発

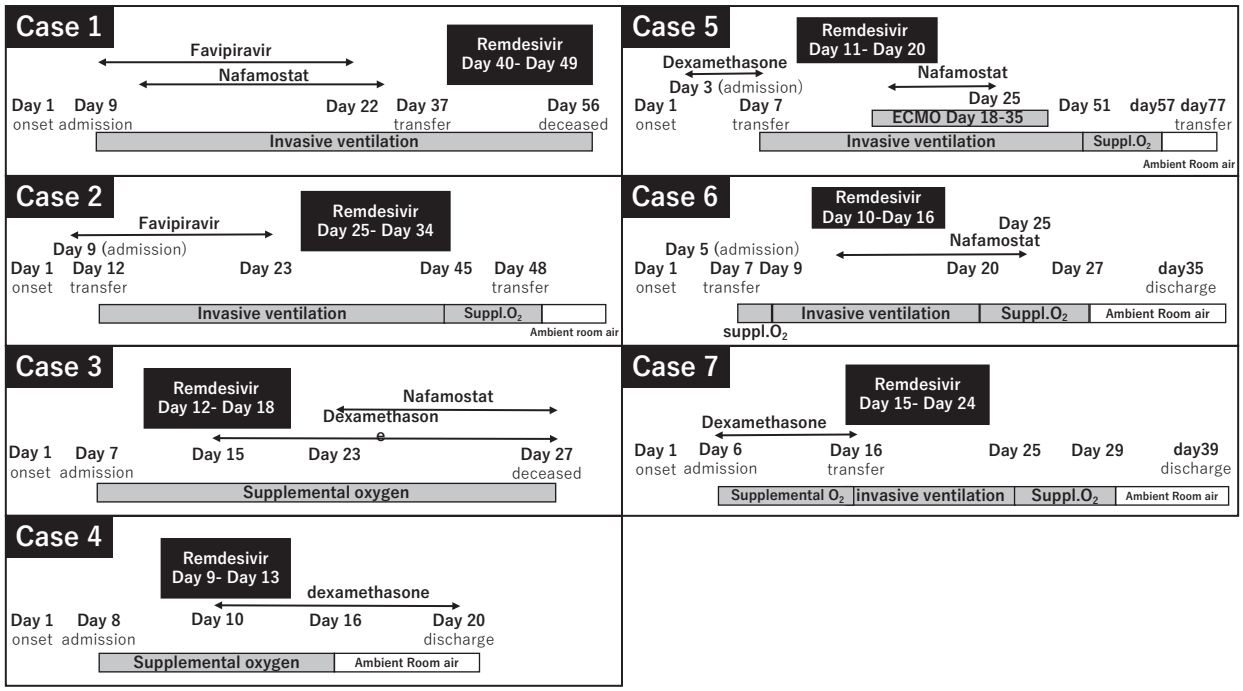
責任著者：（〒321–0974）栃木県宇都宮市竹林町 911–1
済生会宇都宮病院呼吸器内科　仲地　一郎
E-mail：nichiro4747@gmail.com

令和 3 年 3 月20日

Table 1 Patient characteristics

Case	Age	Gender	Comorbidities	Body Mass Index	Days until remdesivir administration from onset
Median (range)	60s (48-87)	Male: 4 Female: 3		24 (15.5-31.1)	12 (9-40)
1	70s	female	hypertension, diabetes mellitus	23.7	40
2	80s	female	-	15.5	25
3	80s	female	chronic kidney disease, hypertension, coronary artery disease	21.4	12
4	40s	male	-	26	9
5	50s	male	diabetes mellitus, dyslipidemia	31.1	11
6	60s	male	diabetes mellitus	24.3	10
7	60s	male	diabetes mellitus, hypertension	26.2	15

Fig. 1 Clinical course in each case treated with remdesivir



症 35 日目の時点で明らかな臨床的効果も見られなかった．その後徐々に呼吸状態は回復傾向となり，発症 45 日目（レムデシビル投与開始から 21 日目）にようやく人工呼吸器から離脱した．

（症例 3）鼻腔カニューレでの酸素吸入下，発症 7 日目に入院した後，酸素需要が増し重症化した．本人・家族には侵襲的人工呼吸器の導入希望は無かった．レムデシビル治療については，慢性腎疾患（推定糸球体濾過量 19mL/分/1.73m^2）を合併しているため慎重に討議した．早期治療によりウイルス増殖抑制効果が得られる可能性を考慮し，十分に説明し同意を得た後で最終的に導入した（発症から 12 日目）．その後デキサメタゾンも併用した．しかし投与 7 日目に乏尿が生じ推定糸球体濾過量が 11mL/分/1.73m^{2}まで低下したことから，腎障害が明らかとなりレムデシビルは 7 日間で投与終了とした．利尿剤を併用して尿量を確保し，ナファモスタットメシル酸塩を導入して全身管理を継続したところ病状は一時安定化した．しかしその後細菌性肺炎を合併して呼吸不全は進行し，発症 27 日目に死亡した．

（症例 4）発熱と味覚異常で発症し，鼻腔カニューレによる補助的酸素吸入のもと発症 8 日目に入院した．入院後酸素需要が増したため，発症 9 日目にレムデシビルを導入し，10 日目にデキサメタゾン併用とした．レムデシビル開始 5 日目には明らかに酸素需要が減少し呼吸状態に改善が見られたため，同薬投与は

Table 2　Clinical outcomes in patients treated with remdesivir

Case	Treatment duration (days)	Reason for treatment discontinuation	Recovery from respiratory failure	Days required for recovery (from the first administration)	Adverse events	Final outcome
1	10	-	no	-	no	deceased by fungal infection
2	10	-	yes	21	no	discharge without oxygen inhalation
3	7	adverse event	no	-	yes acute kidney injury	deceased by bacterial pneumonia
4	5	recovery	yes	8	no	discharge without oxygen inhalation
5	10	-	yes	41	no	recovery to no oxygen support
6	7	adverse event	yes	11	yes acute kidney injury	discharge without oxygen inhalation
7	10	-	yes	11	no	recovery to no oxygen support

5日間で終了とした．投与中に有害事象は見られなかった．開始8日目にして補助的酸素吸入は不要になるまで回復した．

（症例5）発熱を契機に診断に至り発症3日目に前医に入院した．同時にデキサメタゾンが導入された．呼吸状態悪化に伴い7日目に当院に搬送され，侵襲的人工呼吸器管理となった．発症11日目にレムデシビルが開始されたものの，呼吸不全は更に進行し体外式膜型人工肺（Extracorporeal membrane oxygenation：ECMO）が導入された．有害事象は観察されずに10日間投与を終えた．その後消化管出血などを併発したが呼吸不全からは回復傾向となり，発症51日目（レムデシビル開始41日目）に侵襲的人工呼吸器から離脱した．

（症例6）鼻汁にて発症し，診断が確定した発症5日目に前医に入院した．重症化し始めた発症7日目に当院に転院した．呼吸不全は更に進行し発症9日目に侵襲的人工呼吸器管理となり，10日目にレムデシビルとナファモスタットメシル酸塩が導入された．投与前推定糸球体濾過量は98mL/分/1.73m^{2}であったが，その後55mL/分/1.73m^{2}に低下し腎障害を合併したため，レムデシビルは7日間投与で終了した．投与中止後5日目に腎障害からは回復した．ナファモスタットメシル酸塩は継続し，レムデシビル開始後11日目に侵襲的人工呼吸器から離脱した．

（症例7）発熱を契機に診断に至り，発症6日目に前医に入院し補助的酸素吸入が開始された．同時にデキサメタゾン導入となったが呼吸状態に改善が見られないため，発症15日目にレムデシビルが開始された．その翌日に当院に転院となり侵襲的人工呼吸器装着に至った．レムデシビル投与は継続し，その後特に有害事象なく10日間投与を終えた．呼吸不全からの回復が見られ，開始11日目に侵襲的人工呼吸器から離脱した．

全症例の治療経過をTable 2にまとめた．最終転帰として，回復もしくは改善に至った症例は7例中5例であった．レムデシビル投与開始後の呼吸不全回復までの回復期間中央値は11日（8日から41日）であった．

投与推奨期間とされる5日間以内に有害事象が発現した症例は無かったが，7例中2例においては投与開始7日後に腎障害が発生したため中止とした．症例6において，中止後腎障害は改善した．一方で症例3では血清クレアチニン値は3mg/dL台で推移し尿量減少が見られたため，利尿剤投与を必要とした．その他Infusion reactionや肝機能障害など重篤な有害事象を併発した症例は無かった．

考　察

抗ウイルス薬レムデシビルは，エボラウイルスやコロナウイルス類（中東呼吸器症候群 Middle East Respiratory Syndromeや重症急性呼吸器症候群 Severe Acute Respiratory Syndrome）による新興感染症を治療対象に開発された静脈注射薬である．RNAポリメラーゼ阻害により広範な抗ウイルス活性を示す核酸アナログで，SARS-CoV-2の細胞内侵入を防ぐとの中国からの基礎研究報告[5]を皮切りに，2020年4月には多施設共同研究によって導入され，臨床効果や安全性が公表された[3)6)]．本邦では同年5月に特定薬事承認となり[7)]，投与対象は，室内気で酸素飽和度94％以下または酸素吸入を要する呼吸不全患者，またはECMOや侵襲的人工呼吸器管理を要する最重症COVID-19患者となっており，5日間（最長で10日間）の投与期間が規定されている．使用にあたっては，医療機関より申請書を厚生労働省に提出する事前手続きが必要である．当院では，導入前には対象となる患者または患者家族に特定承認薬であることを十分説明し，同意

を得た後に投与開始とする手順を踏んだ．

有効性の評価は，先の臨床試験では投与前後の呼吸状態の変化を基準にして被験者の健康状態を8段階に分類して行われている[3]．本報告において最終的に呼吸不全からの回復・改善が確認できたのは5症例である．しかし，先の臨床試験においてレムデシビル投与群で観察された回復までの日数（中央値）11日という期間内に，呼吸状態の改善が認められ，レムデシビル治療の有効性ありと判定できたのは症例4，6，7の3例に絞られた．ただし，レムデシビルと同時にデキサメタゾンなどの他薬剤も併用されて改善していることから，単剤での客観的治療効果判定とはならず，治療全体を通しての有効性評価であることに留意すべきと考えられる．

また，実臨床において新規薬剤の有効性を引き出すための工夫として，治療薬の早期導入を可能にする医療体制の整備や医療機関間の連携強化の必要性が高いと考えられた．抗ウイルス薬が一般的に効果を発揮しやすいとされる感染発症早期（発症からおよそ10日以内）[8][9]に投与できたのは2例のみであった．早期導入が出来なかった原因として，重症化の確認後，高度医療施設に改めて転院するまでに数日間が経過していたこと，または軽症から重症化しレムデシビル投与適応基準を満たすまでに一定の日数経過を要した症例があること（計5例），が挙げられた．

COVID-19からの回復がかなわず死亡した2症例（症例1と症例3）については，いずれもCOVID-19後，二次的に呼吸器感染症（それぞれ真菌性肺炎と細菌性肺炎）を合併し不可逆的な呼吸不全に至るという経過をたどっていた．いずれの症例にも抗真菌薬や抗菌薬は投与されていたものの奏功せず，全身状態は悪化した．抗ウイルス薬や抗炎症薬の投与可否や至適投与時期の判断は重要だが，二次的に生じ得る感染症についても対策を講じながらCOVID-19治療を進めていくべきと考えられた．

レムデシビルの安全性に関して，既報されているinfusion reactionや肝機能障害などの有害事象は観察されず[3][6][10]，腎障害が7例中2症例（29%）で観察された．腎障害発生率に着目すると，先の2つの臨床試験において，レムデシビルにて腎障害を合併した割合はそれぞれ13%[6]，16% であった[11]．いずれの試験においても，重症度別あるいは年齢別の詳細な有害事象発現率は明示されていないため，本報告での各症例の臨床的背景や治療経過の提示は，実臨床レベルでのレムデシビルの安全性を検討する上で有用な情報になり得ると考えられた．今回腎障害を合併した2症例のうち，症例6については侵襲的人工呼吸器管理下でレムデシビル治療が開始された重症例であった．全身管理下において多くの薬剤が導入されていることから腎障害の被疑薬は複数挙げられるものの，レムデシビル中止後に5日間で腎機能が回復している事実から，同薬による腎障害であった可能性が高いと考えられる．もう1例の症例3は80代の高齢者で，レムデシビルとの同時併用薬は少ないものの，慢性腎疾患を合併していたことから有害事象を生じやすい状況にあった可能性がある．腎障害発生は，レムデシビル製剤に含まれる添加物（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）の腎尿細管への蓄積に起因することが非臨床試験で指摘されている[12]．このためレムデシビルの添付文書では，高度腎障害患者では危険性より有益性が上回るときのみ投与が推奨されている．一方で，中等症を中心とした慢性腎障害合併COVID-19　46症例の検討において，重篤な有害事象の発生が無くレムデシビル治療を遂行し得たとの報告もある[13]．実臨床レベルにおいて，腎障害の発生機序や発生時の適切な管理についてはいまだに多くの検討課題が残されている．

レムデシビル治療の安全性，有効性については今後さらなる症例集積が必要である．特に安全性については，侵襲的人工呼吸器またはECMO管理下にある重症例や多剤併用例，更には高齢者や日本人での有害事象発生について未だ十分な知見が得られていない．本報告では腎障害が比較的高頻度に生じたことから，投与前の患者選択や投与中のモニタリングには更に細心の注意を払うべきと考えられた．また，多剤併用下にあるCOVID-19重症例においては，レムデシビル単剤としての有効性を客観的に評価することは困難である．実臨床においては，レムデシビルの早期導入に向けた医療体制強化は検討していくべき事案と考えられた．

本症例報告は，済生会宇都宮病院倫理委員会の承認を得てオプトアウト形式にて症例を集積し取りまとめた（承認番号 2019-76）．

謝　辞

本症例報告作成にあたりご尽力いただきました，済生会宇都宮病院医療技術部　萩原繁広技師，同院薬剤部　大野凛太郎薬剤師には心より御礼申し上げます．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文　献

1) World Health Organization：Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from：https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports

2) Ito K, Ohmagari N, Mikami A, Sugiura W：Major Ongoing Clinical Trials for COVID-19 Treat-

ment and Studies Currently Being Conducted or Scheduled in Japan. Global Health & Medicine. 2020；2：96–101.
3) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.*：Remdesivir for the Treatment of Covid-19 Preliminary Report. N Engl J Med. 2020；383：992–4.
4) 診療の手引き検討委員会：新型コロナウイルス感染症 COVID-19　診療の手引き　第 2.1 版. 令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金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 [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 24]. Available from：https://www.mhlw.go.jp/content/000641267.pdf
5) Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.*：Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020；30：269–71.
6) Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, *et al.*：Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020；382：2327–36.
7) 医薬・生活衛生局：レムデシビル製剤の使用に当たっての留意事項について. 厚生労働省 [Internet]. 2020 May 7 Available from：https://www.mhlw.go.jp/content/000628073.pdf
8) Siddiqi HK, Mehra MR：COVID-19 illness in native and immunosuppressed states：A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020；39：405–7.
9) Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi R：COVID-19：discovery, diagnostics, and drug development. J Hepatol. 2020；74：168–84.
10) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, *et al.*：Remdesivir in adults with severe COVID-19：a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020；395：1569–78.
11) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.*：Remdesivir for the Treatment of Covid-19 Final Report. N Engl J Med. 2020；383：1813–26.
12) ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療用医薬品：ベクルリー [Internet]. 2021 Available from：https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00068750
13) Thakare S, Gandhi C, Modi T, Bose S, Deb S, Saxena N, *et al.*：Safety of Remdesivir in Patients with Acute Kidney Injury or CKD. Kidney Int Rep. 2021；6：206–10.

Clinical Efficacy and Adverse Event of Remdesivir Treatment in Seven COVID-19 Cases with Respiratory Failure

Takuya KIMURA[1)], Rie BABA[2)], Taro OKABE[3)], Ryo FUJII[1)], Yusuke MINAGAWA[1)], Kensuke FUJITA[1)], Takashi KADOYA[1)], Tetsuro KAMO[1)], Chihiro TAKAI[1)], Sou YAMADA[1)], Toshiki KOINUMA[1)], Yoshihiro HAGIWARA[1)], Kayo MISUMI[1)], Takaomi KOBAYASHI[1)], Takahiro YAMANAKA[1)], Hidenori TAKAHASHI[2)], Masayoshi KOMURA[3)], Daisuke ARAI[2)], Genta NAGAO[2)], Shunichiro KONISHI[2)], Shigenobu KAMIMOTO[2)], Ichiro NAKACHI[2)] & Takayuki OGURA[1)]

[1)]Department of Emergency & Intensive care, [2)]Department of Respiratory medicine and [3)]Department of General medicine, Saiseikai Utsunomiya Hospital

A preliminary report from a global study showed that remdesivir, a nucleoside analog pro-drug that was originally developed as a therapeutic drug against Ebola virus, may exert clinical efficacy in cases of COVID-19, by shortening the time to recovery. We had the opportunity to use this new drug in the treatment of 7 COVID-19 patients with respiratory failure. The median age of the patients was 66 years, and four were men. At the time of initiation of remdesivir, four patients were already intubated and 3 were on supplemental oxygen. Five patients had at least one of comorbidity associated with the disease severity. Remdesivir was given either concomitantly with other drugs, or after other therapeutic agents had been initiated. Improvement of the respiratory status was observed by day 11 of remdesivir administration in 3 patients. Eventually, 5 cases recovered to no longer requiring oxygen supplementation, and the remaining 2 patients died due to complicating fungal or bacterial infection. In regard to the drug safety, acute renal injury was observed in 2 cases on day 7 of treatment, necessitating discontinuation of the drug：one of the patients had severe respiratory compromise, while the other had chronic renal impairment. In COVID-19 patients with respiratory failure, remdesivir may show a certain degree of clinical efficacy when administered in combination with other agents. In real-world settings, the necessity for treatment interruption on account of kidney-related adverse events may arise more frequently than reported from clinical studies. Careful initiation and close monitoring of the clinical condition is needed when using remdesivir, especially in patients with severe disease and complications.

〔J.J.A. Inf. D. 95：147～152, 2021〕