

薬剤師主導による COVID-19 の発症抑制を 目的とした tixagevimab および cilgavimab 投与における迅速な体制構築

高野 春樹^{1,2)}・山本 久史³⁾・石田 景子^{2,4)}・内田 直之³⁾・伊藤 忠明¹⁾・荒岡 秀樹^{2,4)}

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部*

²⁾ 同 感染対策チーム

³⁾ 同 血液内科

⁴⁾ 同 臨床感染症科

受付日：2023 年 4 月 5 日 受理日：2023 年 7 月 14 日

Tixagevimab および cilgavimab は SARS-CoV-2 に感染し回復した患者により提供された B 細胞に由来する長時間作用型抗体であり、COVID-19 の治療および発症抑制を目的に開発された。日本においては 2022 年 8 月に特例承認された。

本薬剤は厚生労働省が保有したうえで発症抑制目的に限って供給され、虎の門病院においては、血液悪性腫瘍患者を中心として多くの患者が対象となることが想定された。

投与を円滑に進めるためには部署横断的な連携が不可欠と考えられたため、感染対策チームの専従薬剤師 1 名が中心となり診療科、看護部、薬剤部、事務部門等、関係部署と協働して特例承認後早期に体制構築を行った。2023 年 2 月末時点で 352 名（入院 149 名、外来 203 名）に投与を行い、厚生労働省が公表している使用状況と比較すると、2022 年 11 月時点で東京都全体の 11.5%、同 12 月時点で 13.6% を当院が占めていた。多数の患者に迅速かつ安全に投与を進めることができ、今回の取り組みは本薬剤のみならず今後の新興・再興感染症に対する特例承認薬のように迅速かつ安全な投与が求められる新規薬剤の運用を検討するうえでも有用であると考えられた。

Key words: COVID-19, tixagevimab, cilgavimab, neutralizing antibodies

Tixagevimab および cilgavimab（販売名：エバシエルト[®]筋注セット、製造販売業者：アストラゼネカ株式会社、以下本剤）は SARS-CoV-2 に感染し回復した患者により提供された B 細胞に由来する長時間作用型抗体であり、併用投与薬として COVID-19 の治療および発症抑制を目的に開発された。日本においては 2022 年 8 月に「SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制」を効能または効果として特例承認された。

2022 年 9 月 1 日に厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部より事務連絡「新型コロナウ

イルス感染症における中和抗体薬「チキサゲビマブ及びシルガビマブ」の医療機関への配分について¹⁾（以下事務連絡）が発出され、当面の間一般流通は行わず、厚生労働省が所有したうえで発症抑制目的での投与についてのみ配分することとされた。また、発症抑制目的に限って配分をするため、計画的な投与が可能であることから在庫配置は認められず、対象者への投与分を都度発注する必要がある。多くの患者へ円滑に投与を進めるため、対象患者の抽出、投与スケジュールの調整、薬剤の発注・管理、払い出し等に関して、適切な手順を定め、体制を構築する必要があった。

*東京都港区虎ノ門 2-2-2

国家公務員共済組合連合会虎の門病院(以下当院)の感染対策チーム (ICT) は医師9名, 看護師5名, 薬剤師2名, 臨床検査技師2名, 事務職員3名で構成されており, このうち看護師2名, 薬剤師1名, 事務職員1名が感染対策室の専従者として他部署から独立して ICT 活動の中核を担っている。本剤を迅速かつ安全に投与するための体制構築にあたり, 部署横断的な連携が不可欠と考えられたため, 感染対策室専従の薬剤師1名が中心となり診療科, 看護部, 薬剤部, 事務部門等, 関係部署と協働して体制構築を行った。

I. 投与対象患者の抽出・スケジュール設定

添付文書上, SARS-CoV-2による感染症の発症抑制について「SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり, 本剤はワクチンに置き換わるものではない」とされており, 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」とされている²⁾。事務連絡ではこれらをふまえ, 投与対象として具体例が挙げられている。当院では血液悪性腫瘍患者, 造血細胞移植後のレシピエント, 腎移植後患者が中心になると考えられたため, 血液内科および腎センター内科・外科へ対象患者の抽出を依頼した。スケジュールを設定するにあたり, 血液内科, 腎センター内科・外科, および臨床感染症科の医師を交えて協議を行った。アナフィラキシーを含む過敏症, その他有害事象の出現の可能性を考慮して入院中の患者から投与を開始することとし, 院内における優先順位を以下のように設定した。

1. ワクチン未接種または1~2回接種済みの入院中の患者
2. ワクチン3回以上接種済みの入院中の患者
3. ワクチン未接種または1~2回接種済みの外来患者
4. ワクチン3回以上接種済みの外来患者

これに基づき, 各診療科でリストアップされた患者の優先順位を設定し, 上位の患者から投与を進めることとした。

II. 薬剤の発注・管理

本剤の所有権は厚生労働省に帰属し, エバシエルド登録センターを通じて対象医療機関に配分され, 投与対象者へ使用される時点で, 対象医療機関へ無償譲渡される。発症抑制(曝露前)に限って配分さ

れ, 計画的な投与が可能であることから医療機関における在庫配置は認められておらず, 対象者への投与分を都度発注する必要がある。当院では, スケジュールおよび管理の窓口を ICT の薬剤師へ一元化し, 薬剤の発注および投与スケジュールの調整, 投与後の実績報告を行うこととした。納品された薬剤は薬剤部にて保管し, オーダリングシステムによる注射処方箋に基づいて調剤・払い出しを行った。投与時の調製間違いや投与部位間違いを防ぐため, 注射処方箋は手入力せず予め設定したセット処方箋のみ入力可能とした。セット処方箋には添付文書の記載を参考に, 投与時の指示として「tixagevimab×2 V=3 mL, cilgavimab×2 V=3 mLをそれぞれ別のシリンジで抜き取る」「左右の臀部に筋注する」「2成分は混合しないこと」を記載した。あわせて調剤方法および注射手技に関して病棟薬剤師を通じて看護師へ情報提供を行った。

III. スケジュール調整・共有

発注・投与実績報告は1症例ずつ患者情報を入力する必要があり, 患者情報収集, 発注入力, 投与実績報告等で1患者あたり数分の時間を要すると想定し, 業務量を考慮して1日あたりの投与患者数は10名程度を上限とした。入院患者に関しては前述の優先順位に基づき予め診療科内で設定された投与順をもとに ICT 薬剤師が投与スケジュールを設定した。投与にあたっては, 投与目的および対象の適格性を ICT 薬剤師が確認し, 適切であると判断された場合には投与予定日, 投与目的, 適格性を確認した旨をカルテに記載した。投与スケジュールは薬剤部へ共有し, 調剤時にスケジュールおよびカルテ記載を確認することでダブルチェックが行える体制とした。

優先順位1および2として, 血液内科よりリストアップされた入院患者に対して2022年10月13日より投与を開始した。同年11月上旬までに62名の入院患者へ投与を実施した。本剤の市販直後調査は ICT 薬剤師が, 通常の副作用報告は薬剤部医薬情報科が窓口となっているが, 報告対象となる重篤な副作用・有害事象は認めなかった。

IV. 投与対象患者の拡大

入院患者への投与を大きな問題なく行えたことから, 優先順位3および4にも対象を拡大することとなり, 外来での投与手順を検討した。外来患者では入院中の患者と異なり, 受診日に合わせて投与を行

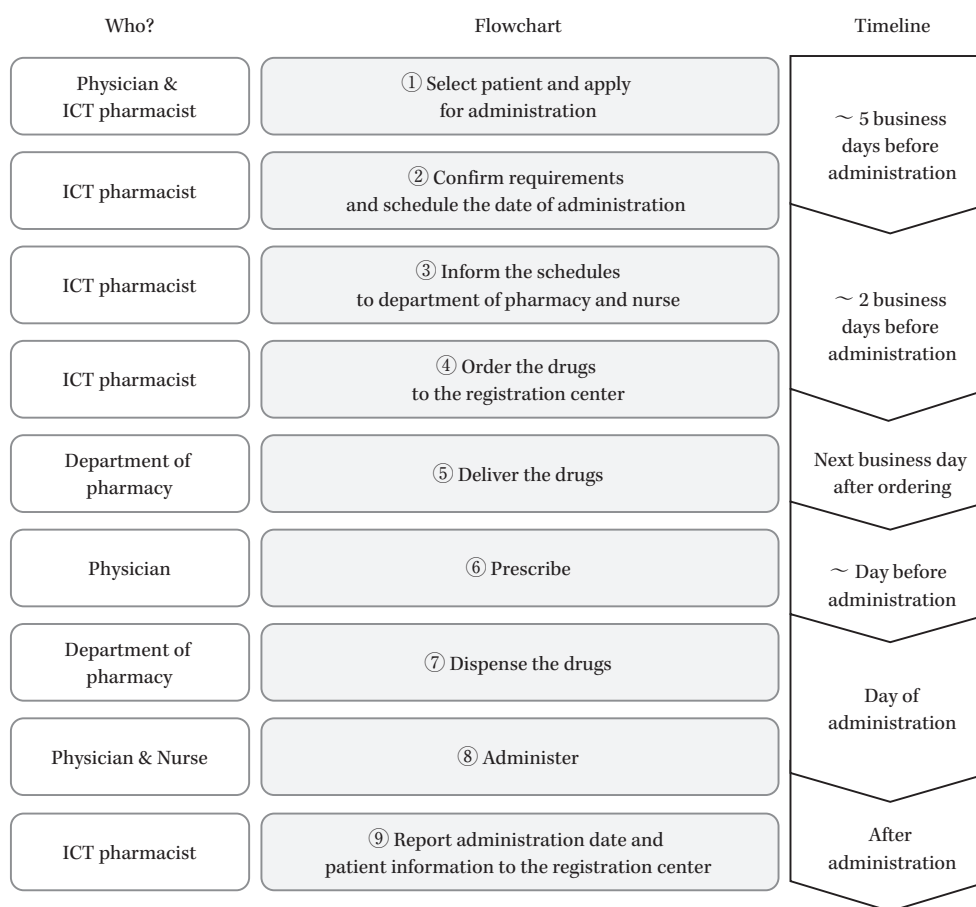


Fig. 1. Administration flowchart and timeline of this project.

う必要があることから ICT でスケジュール設定を行うのではなく主治医から随時希望日を申し込む形式へ変更した。登録センターへの発注は土日祝日を除く各営業日の 15 時時点で取りまとめられ、原則翌営業日に薬剤が配送される。発注から納品まで 1~2 営業日を要することをふまえ、投与を円滑に行うため関係診療科および薬剤部、看護部と入院・外来を問わず以下の手順に従うことを申し合わせた。(Fig. 1)

- ・投与希望は入院外来を問わず、原則 5 営業日以前までに担当医・主治医より ICT 薬剤師へ申し込む。
- ・1 日あたりの投与患者数は発注、実績報告等の諸手続き、および薬剤の払出し、調製、投与等の業務量を考慮し入院外来問わず合計 10 名程度を目安とし、同日の希望者数が多数の場合には個別に協議し日程を調整する。
- ・ICT 薬剤師は当該患者が投与の要件に該当す

るかを確認し、適切と判断された場合は投与予定日および確認済みの旨をカルテに記載する。

- ・投与要件に疑義が生じた場合には、ICT 薬剤師は申し込みをした医師へ連絡し確認する。
- ・ICT 薬剤師は投与予定リストを作成し、薬剤部および外来看護師へ共有する。
- ・担当医は投与前日までに注射処方を入力する。
- ・投与予定リストおよび注射処方箋に基づき、薬剤部から病棟もしくは外来へ薬剤を払い出す。
- ・看護師は注射処方に従い患者へ投与を行う。
- ・投与中止となった場合には、当日中に速やかに薬剤を薬剤部へ返却する。

この申し合わせに基づき、2022 年 11 月 24 日より外来患者にも投与を開始し、重篤な副作用・有害事象の発生なく現在も投与を継続している。

V. 結果

当院では、2023 年 2 月末時点で 352 名（入院患者 149 名、外来患者 203 名）の患者に投与を行った。

内訳は、血液内科 328 名（入院 140, 外来 188）、腎センター 20 名（入院 6, 外来 14）、臨床感染症科 4 名（入院 3, 外来 1）であった。投与理由は「積極的な治療を受けている血液悪性腫瘍の患者」が最多で 168 名（入院 86, 外来 82）、次いで「慢性移植片対宿主病を患っている、または別の適応症のために免疫抑制剤を服用している造血幹細胞移植後のレシピエント」102 名（入院 41, 外来 61）、「B 細胞枯渇療法（リツキシマブ等）を受けてから 1 年以内の患者」47 名（入院 12, 外来 35）、「固形臓器移植（肺移植以外）を受けてから 1 年以内の患者」18 名（入院 5, 外来 13）、「キメラ抗原受容体 T 細胞レシピエント」9 名（入院 3, 外来 6）、その他の理由が 8 名（入院 2, 外来 6）であった。1 例、投与時のインシデントとして、調製時に 2 成分を同一シリンジで吸い上げた事例があったが、注射処方箋に「それぞれ別のシリンジで抜き取り、2 成分は混合しない」と記載してあったため、患者に投与される前に調製間違いに気づき、適切に再調製された。

VI. まとめと考察

本剤は、特例承認時点ですでに SARS-CoV-2 変異株に対する有効性の減弱の可能性が指摘されており³⁾、有効性を最大限に活かすためには投与が必要と考えられる患者に対して可及的速やかに投与を進める必要があると考えられた。一般流通されている薬剤と異なり、在庫保有は認められず投与計画を設定して投与を行う必要があること、発注には登録センターを通じて都度患者情報を入力する必要があることから、スケジュール管理および発注管理の窓口を ICT 専従薬剤師に一元化し、医師からの申し込み後、原則 5 営業日、最短で 2 営業日で投与できる体制とした。特例承認から当院での投与開始まで、およそ 1.5 カ月を要したが、投与開始後は滞りなく投与が必要と考えられる患者へ投与を進めることができた。厚生労働省の公表している都道府県ごとの使用状況では、本剤の東京都における投与者数は 2022 年 11 月 30 日時点で 863 人、12 月 31 日時点では 1,716 人であった⁴⁾。当院での投与者数は 11 月末時点で東京都全体の 11.5%（99 人）、12 月末では 13.6%（234 人）を占めていた。同使用状況によると、全国の登録医療機関数は 11 月末時点で 1,070 施設、12 月末時点で 1,108 施設であったのに対し、納品実績のある医療機関数は 11 月末時点で 389 施

設（約 36%）、12 月時点で 498 施設（約 45%）であった。東京都ではそれぞれ 11 月末で 109 施設中 42 施設、12 月末では 109 施設中 56 施設にとどまっていた。発注や実績報告、投与対象の選択等、投与に係る運用が厳密に規定されている本剤の特殊性が投与実施施設および投与者数が伸び悩んだ要因の一つであった可能性が考えられる。当院においては、特例承認後早期より ICT 専従薬剤師を中心に運用を検討し、組織横断的な投与体制を確立したことで、本剤が必要と考えられた多くの患者に迅速かつ円滑に投与を進めることができた。また、薬剤師が主導となったことで、調製方法や注射手技に関する注意喚起を盛り込んだセット処方書の作成や、アナフィラキシーや過敏症への対応を考慮した優先順位設定等医療安全の面においても貢献できたと考える。2023 年 2 月時点で米国では感受性を示さない変異株の割合が 90% を超えたため緊急使用許可が停止⁵⁾されており、国内でも今後の変異株の流行状況によっては本剤の効果が期待できない可能性がある。しかしながら、東京都のゲノム解析結果によると 2023 年 3 月初頭時点で検出されている変異株の割合は、*in vitro* 試験において中和活性が低下してはいるもののある程度保たれている変異株 (BA.5, BN.1, BA.2.75, BA.2) が約半数を占めている^{6,7)}。そのため日本では本剤の投与は依然として一定の有効性が期待でき、本取り組みによって多くの患者に速やかに投与を行えたことには大きな意義があったと考えられる。今後、今回のように新興・再興感染症に対する特例承認薬のような迅速かつ安全な投与が求められる新規薬剤が投与対象を限定して供給された場合に、本報告が参考となれば幸いである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部：新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬「チキサゲビマブ及びシルガビマブ」の医療機関への配分について [cited 2022 Sep 1] <https://www.mhlw.go.jp/content/000983741.pdf>
- 2) アストラゼネカ：エバシエルド[®]筋注セット添付文書。2022 年 8 月第 1 版
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：審議結果報告書。2022 年 8 月 29 日
- 4) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症治療薬の使用状況（政府確保分）について [cited 2023 Jan 17]

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00324.html
- 5) FDA: FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. [cited 2023 Jan 26]
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us>
- 6) 東京都防災ホームページ：(第115回) 東京都
 新型コロナウイルス感染症モニタリング会議資料（令和5年3月16日）09 変異株検査 [cited 2023 Mar 23]
https://www.bousai.metro.tokyo.lg.jp/_res/projects/default_project/_page_/001/023/293/20230316_09.pdf
- 7) アストラゼネカ：エバシエルド®筋注セットインタビューフォーム。2023年3月第3版

Rapid pharmacist-led system for administering tixagevimab-cilgavimab to suppress the onset of COVID-19

Haruki Takano^{1,2)}, Hisashi Yamamoto³⁾, Keiko Ishida^{2,4)},
 Naoyuki Uchida³⁾, Tadaaki Ito¹⁾ and Hideki Araoka^{2,4)}

¹⁾ Department of Pharmacy, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Infection Control Team, Toranomon Hospital

³⁾ Department of Hematology, Toranomon Hospital

⁴⁾ Department of Infectious Diseases, Toranomon Hospital

Tixagevimab-cilgavimab is a long-acting antibody derived from B cells processed from the blood of patients who have recovered from SARS-CoV-2 infection, that is for the treatment and prevention of COVID-19.

This drug was approved in Japan in August 2022. Until now, this drug was owned by the Ministry of Health, Labour and Welfare and was supplied only for the purpose of preventing the onset of symptoms. Toranomon Hospital has many immunocompromised patients, especially patients with hematological malignancies. Therefore, it is conceivable that many patients at the hospital would be eligible to receive this drug.

In order to facilitate the selection of target patients, ordering, and reporting of the results observed after administration of the drug, a pharmacist in the infection control team played a leading role in establishing a series of procedures. As of February 2023, 352 patients (149 inpatients and 203 outpatients) had received this drug. It is estimated that as of November-December 2022, patients of our hospital accounted for 11.5-13.6% of the total number of patients administered this treatment in Tokyo. A large number of patients were given the drug quickly and safely, and this project is expected to be useful for future use of the new drug.