

腎機能障害を有する COVID-19 患者における レムデシビルの安全性に関する検討

村瀬 大翔^{1,2)}・段林 正明³⁾・山田 正実¹⁾・村木 優一⁴⁾・高橋 一栄¹⁾

¹⁾ 大阪府済生会野江病院薬剤科*

²⁾ 京都薬科大学履修証明プログラム

³⁾ 神戸大学医学部附属病院薬剤部

⁴⁾ 京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

受付日：2024 年 1 月 29 日 受理日：2024 年 7 月 3 日

Remdesivir (RDV) は腎機能障害患者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が考慮されている。本研究では、Cockcroft-Gault (CG) 式を用いた推算クレアチニンクリアランス (Ccr) で RDV 投与患者を分類し、安全性を調査した。

2020 年 10 月から 2021 年 12 月に RDV が投与された患者 (n=84) を対象に投与前の Ccr を用いて 3 群に分類し、急性腎障害、肝機能障害および白血球減少の発現状況を比較した。Ccr が 30 mL/min 未満の群 (n=10) は急性腎障害の発現の有無で患者背景を比較した。

Ccr が 30 mL/min 未満の群は急性腎障害を発現した患者の割合が高かったが、肝機能障害や白血球減少は 3 群間に差を認めなかった。Ccr が 30 mL/min 未満の群において急性腎障害を発現したすべての患者は糖尿病の基礎疾患があり、糖尿病が急性腎障害の発現に影響している可能性が考えられた。

CG 式を用いて推算した Ccr が 30 mL/min 未満の患者に RDV を使用する場合、基礎疾患に糖尿病を有している患者は急性腎障害の発現に注意する必要性が推察された。

Key words: remdesivir, COVID-19, renal dysfunction, creatinine clearance

Remdesivir (RDV) は新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の治療薬として用いられる抗ウイルス薬の一つであり、軽症から重症の患者に幅広く使用されている¹⁾。しかし、RDV は可溶化を目的として sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD) を添加物として含んでいる。SBECD は人体に投与されると尿細管および移行上皮に空胞変性などの毒性所見が認められ、蓄積することで腎機能障害を増悪させる可能性が報告されている²⁾。そのため、RDV の臨床試験では、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) が 30 mL/min/1.73 m² 未満あるいはクレアチニンクリアランス (Ccr) が 50 mL/min 未満の患者に対して実施され

ておらず、RDV の添付文書では重度の腎機能障害を有する患者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を考慮することとされている³⁾。

RDV は、尿中排泄率が 74%、糞中排泄率が 18% であり、主に腎臓から排泄される³⁾。これまでの研究では、有害事象の発生は腎機能障害患者においても大きく影響しなかったことが報告されている⁴⁾。しかしながら、これらの研究では腎機能の評価として eGFR が用いられているが、Cockcroft-Gault (CG) 式を用いて推算した Ccr により腎機能の評価し、有害事象を評価した国内の報告はほとんどない。本研究では、RDV を投与した患者において CG 式を用

*大阪府大阪市城東区古市 1-3-25

いた推算 Ccr により腎機能を評価し、腎機能障害の有無で RDV を投与した際の安全性を調査した。

2020 年 10 月から 2021 年 12 月の期間に、大阪府済生会野江病院（当院）にて COVID-19 治療のために RDV を投与した患者の電子カルテを後方視的に調査した。そのうち、RDV 投与以前の身体情報および治療データが不足している患者、当院に入院する前に RDV の投与歴がある患者は除外した。患者背景は年齢、体重、性別、BMI、基礎疾患、COVID-19 重症度⁵⁾について調査した。基礎疾患は COVID-19 の重症化および死亡率に影響すると報告されている 2 型糖尿病、慢性呼吸器疾患、高血圧とした⁶⁾。検査データは血清クレアチニン値 (Scr)、AST、ALT、白血球数 (WBC) について調査した。RDV 投与前の Ccr を CG 式を用いて算出し、数値別に 30 mL/min 未満を A 群、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満を B 群、60 mL/min 以上を C 群の 3 群に分類した。

評価項目は RDV の有害事象について評価を行っている既報⁵⁾を参考とし、急性腎障害 (acute kidney injury: AKI)、肝機能障害、白血球減少について調査した。AKI は KDIGO 分類の診断基準を用いて、投与後 48 時間以内の Scr 値の 0.3 mg/dL 以上の上昇、および投与前の Scr 値から投与期間中に 1.5 倍以上上昇したもの、肝機能障害は AST および ALT の 5 倍以上の上昇、白血球減少は 2,000/mm³ 以下への低下と有害事象共通用語規準 v 5.0 の grade 3 相当と定義した。調査対象における RDV 初回投与直前と投与後の採血結果を比較してこれらの副作用の有無を調査し、統計学的に有意な差を認めたものについては、患者背景を比較した。

統計解析において、連続変数は Kruskal-Wallis 検定を使用し、名義変数はフィッシャーの正確確率検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。多重比較検定は Mann-Whitney U 検定、補正に Bonferroni 法を用いた。統計解析には EZR ver 1.54 を用いた。本研究は当院の倫理委員会および京都薬科大学の倫理委員会で審査され承認を得た（承認番号 当院：阪済野倫 2022-33、京都薬科大学：E-00012）。

本研究では 91 名の患者が対象となり、そのうち RDV 投与以前の身体情報・採血データが不足している患者 6 名、当院に入院する前に RDV を投与されたことがある患者 1 名を除く 84 名が解析対象患

者となった。登録された患者はそれぞれ腎機能別に A 群 10 名、B 群 17 名、C 群 57 名に分類された。これらの患者背景と副作用の発現状況を Table 1 に示す。年齢、体重、BMI は 3 群間で有意差が認められた。A 群および B 群は C 群と比較して高齢で体重が少ない患者が多く含まれた。BMI は B 群と C 群の間に有意差が認められ、B 群は C 群と比較して BMI の低い患者が多く含まれた。性別では群間で有意差は認められなかったが、A 群は女性が 80% と多くを占めていた。合併症では高血圧の有無では有意な差を認めなかったが、糖尿病、慢性呼吸器疾患の有無で有意差が認められ、慢性呼吸器疾患においては、B 群が C 群より有意に慢性呼吸器疾患をもつ患者が多く含まれた。重症度は各群において有意差を認めなかった。AKI の発現頻度は 3 群間で有意差を認め、A 群は B 群、C 群とそれぞれ比較して AKI の発現頻度が有意に高かった。AKI は A 群で 3 例 (30%)、B 群および C 群では AKI を発現した患者は含まれなかった。肝機能障害 (AST および ALT の上昇) および白血球減少の発現頻度はいずれも有意差を認めなかった。

A 群における AKI 発現群と非発現群の患者背景と臨床的特徴を Table 2 に示す。AKI 発現群と非発現群では年齢、体重、BMI、性別には有意差を認めなかった。基礎疾患に糖尿病を有する患者は AKI 発現群で 3 例 (100%) と非発現群の 1 例 (14.3%) に比べ有意に多かったが、高血圧、慢性呼吸器疾患は有意差を認めず、重症度においても有意差を認めなかった。

本研究では、CG 式で推算した Ccr を用いて腎機能別に分類し、副作用の発現状況を調査した結果、Ccr が 30 mL/min 未満の患者は AKI の発現率が他と比べて高く、糖尿病を有している患者が多かった。CG 式で推算した Ccr を基準に腎機能障害があると判断される患者に対して RDV を使用する場合、特に糖尿病を合併している患者は AKI の発現に注意する必要性が推察された。

SBECD を添加物として含む voriconazole (VRCZ) における国内の腎機能障害患者に対する安全性評価試験は CG 式で推算した Ccr を基準に実施されている⁷⁾。今回、VRCZ と同じく SBECD を含む RDV に関して Ccr を基準に腎機能を評価し、安全性を調査した結果、Ccr が 30 mL/min 未満の

Table 1. Patient background factors and risk of occurrence of adverse effects among patients receiving remdesivir

		(A) Ccr < 30 (mL/min) n = 10	(B) 30 ≤ Ccr < 60 (mL/min) n = 17	(C) Ccr ≥ 60 (mL/min) n = 57	p value
	n = 84				
Age (years) -Median (IQR)	60.5 (49.0-74.5)	82.5 (80.3-85.8)	77.0 (70.0-86.0)	53.0*# (44.0-63.0)	<0.001
Weight (kg) -Median (IQR)	65.0 (51.8-75.3)	50.1 (48.5-59.5)	51.0 (46.0-63.0)	70.0*# (60.0-77.6)	<0.001
BMI (kg/m ²) -Median (IQR)	23.6 (21.2-26.3)	22.2 (20.5-24.2)	20.6 (18.2-22.4)	24.3 # (22.3-27.3)	0.002
Sex (%)					
Male	50 (59.5)	2 (20.0)	10 (58.8)	38 (66.7)	0.026
Comorbidities (%)					
Diabetes mellitus	22 (26.2)	4 (40.0)	8 (47.0)	10 (17.5)	0.030
Hypertension	21 (25.0)	5 (50.0)	4 (23.5)	12 (21.0)	0.180
Respiratory disease	10 (11.9)	1 (10.0)	6 (35.3)	3 # (5.3)	0.004
Severity of COVID-19					
Mild	6	0	2	4	0.615
Moderate I	32	4	4	24	
Moderate II	42	5	10	27	
Severe	4	1	1	2	
Side effects (%)					
AKI		3 (30.0)	0 (0)	0 (0) *	0.001
Hepatotoxicity (AST)		1 (10.0)	3 (17.6)	3 (5.3)	1.000
Hepatotoxicity (ALT)		0 (0)	0 (0)	6 (10.5)	0.327
Leukopenia		0 (0)	0 (0)	3 (5.3)	0.198

IQR, interquartile range; BMI, body mass index; AKI, acute kidney injury

Regarding the results of Bonferroni correction, a p value of less than 0.0167 is denoted by the mark * between A and B and between A and C, and # between B and C.

Table 2. Comparison of the clinical characteristics and patient background factors between patients with Ccr < 30 mL/min who developed/did not develop AKI

	n = 10	AKI n = 3	Non-AKI n = 7	p value
Age (years) -Median (IQR)	82.5 (80.3-85.8)	85.0 (82.5-85.5)	82.0 (79.0-86.0)	0.833
Weight (kg) -Median (IQR)	50.1 (48.5-59.5)	50.1 (49.1-61.6)	50.0 (49.0-57.0)	0.731
BMI (kg/m ²) -Median (IQR)	22.2 (20.5-24.2)	22.5 (21.8-27.1)	22.2 (19.9-23.5)	0.360
Sex (%)				
Male	2 (20.0)	1 (33.3)	1 (14.3)	1.000
Comorbidities (%)				
Diabetes mellitus	4 (40.0)	3 (100.0)	1 (14.3)	0.033
Hypertension	5 (50.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	1.000
Respiratory disease	1 (10.0)	1 (33.3)	0 (0)	1.000
Severity of COVID-19				
Mild	0	0	0	1.000
Moderate I	4	1	3	
Moderate II	5	2	3	
Severe	1	0	1	

IQR, interquartile range; BMI, body mass index; AKI, acute kidney injury

群と他の群との間で AKI の発現頻度に有意な差が認められた。Umemura らは日本人の eGFR が 30

mL/min 未満の患者では腎機能障害の有意な増加は認められなかったと報告している⁴⁾。その報告では、

傾向スコアマッチングを用いて年齢などの患者背景を揃えていることが影響していることが考えられる。本研究において AKI の発現に差がみられた群間では、年齢、体重に有意差が認められ、A 群では女性が 80% を占めていた。これらのことから CG 式を用いて Ccr を算出した場合、Ccr が 30 mL/min 未満の患者には高齢あるいは低体重の患者や女性が多く含まれることとなり、AKI の発現頻度に影響を与える要因と考えられた。一方、Sunny らは、Ccr を用いて 30 mL/min 未満と以上の 2 群間に AKI の発現率、肝機能障害の発現に差がみられなかったことを報告している⁸⁾。この研究では対象患者のほとんどが黄色人種以外であり、BMI も 25 kg/m² 以上と本研究の対象患者群と身体的特徴が異なっていたことから、本研究の結果と異なった可能性がある。また、腎機能障害の程度により肝機能障害および白血球減少の頻度に有意差は認められず、これまで報告されている結果と同様であった。

A 群で AKI を発現した 3 例はいずれも基礎疾患として慢性腎臓病と診断されていたが、それぞれ糖尿病性腎症、腎嚢胞、心不全に伴う腎機能障害と診断されており要因に関連はみられなかった。RDV 投与前の Scr 値は腎嚢胞の 1 例を除きいずれも 1.2 mg/dL 以上であった。腎嚢胞の 1 例は投与開始前は 0.84 mg/dL であったが過去 3 年間の平均 Scr 値は 1.2 mg/dL 以上であった。糖尿病性腎症の患者は、急性心筋梗塞を発症しており抗血小板薬が新規で開始されていたものの、他の 2 例はいずれも腎障害を来す新規薬剤の開始や AKI となる要因はみられなかったが、すべて基礎疾患として糖尿病を有していた。COVID-19 感染症における AKI 発現のリスク因子として糖尿病が報告されている⁹⁾。糖尿病は合併症として腎症が知られており、糖尿病による腎機能の低下や蛋白尿が AKI 発現のリスクを上昇させる¹⁰⁾。以上のことから、糖尿病の既往があり、Ccr が 30 mL/min である COVID-19 患者に対して RDV を使用する場合、AKI の発現に注意する必要性が推察された。

本研究ではいくつかの限界がある。AKI の診断基準として KDIGO 分類を用いたが、対象患者は感染対策の観点から尿量測定がされていなかったため、尿量を用いた評価が行えなかった。また、RDV の投与期間が 7 日に満たない場合があったため、AKI

と診断された症例が過少評価された可能性がある。さらに、単一施設による調査であり、AKI の発現者数が少なく、多変量解析によるリスク因子の同定はできなかった。このような限界はあるものの、本研究で得られた結果は CG 式を用いて推算した Ccr により腎機能障害を評価した患者に対して RDV を安全に使用するための有益な知見の一つとなることが期待される。

本研究では CG 式を用いて推算した Ccr により腎機能を評価し、腎機能別に RDV の安全性を調査した。CG 式を用いて推算した Ccr が 30 mL/min 未満の患者に対して RDV を使用する場合、基礎疾患に糖尿病を有している患者は AKI の発現に注意する必要性が推察された。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) Gottlieb R L, Vaca C E, Paredes R, Mera J, Webb B J, Perez G, et al: Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386: 305-15
- 2) Luke D R, Wood N D, Tomaszewski K E, Damle B: Pharmacokinetics of sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBECD) in subjects on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1207-12
- 3) ギリアド・サイエンシズ：ベクルリー[®]点滴静注用 100 mg インタビューフォーム（2024 年 5 月改訂 第 7 版）
- 4) Umemura T, Mutoh Y, Mizuno T, Hagihara M, Kato H, Yamada T, et al: Safety Evaluation of Remdesivir for COVID-19 Patients with eGFR <30 mL/min without Renal Replacement Therapy in a Japanese Single-Center Study. *Healthcare* 2022; 10: 2299
- 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 5.2 版。2021 [cited 2023 Sep 8]
<https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf>
- 6) Galloway J B, Norton S, Barker R D, Brookes A, Carey I, Clarke B D, et al: A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J Infect* 2020; 81: 282-8
- 7) ファイザー：ブイフェンド[®]200 mg 静注用 インタビューフォーム（2023 年 8 月改訂 第 25 版）
- 8) Sunny S, Samaroo-Campbell J, Abdallah M, Luka A, Quale J: Is remdesivir safe in patients with renal impairment? Experience at a large tertiary urban medical center. *Infection* 2023; 51: 247-52
- 9) Cai X, Wu G, Zhang J, Yang L: Risk Factors for Acute Kidney Injury in Adult Patients With

COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med* 2021; 8: 719472

リスク因子。透析会誌 2018; 51: 123-8

10) 山村雄太, 古市賢吾, 和田隆志: AKI の疫学と

A study on the safety of remdesivir in COVID-19 patients with renal dysfunction

Hiroto Murase^{1,2)}, Masaaki Dambayashi³⁾, Masami Yamada¹⁾,
Yuichi Muraki⁴⁾ and Kazushige Takahashi¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Saiseikai Noe Hospital, 1-3-25 Furuichi, Joto-ku, Osaka, Osaka, Japan

²⁾ Kyoto Pharmaceutical University Certificate Programme

³⁾ Department of Pharmacy, Kobe University Hospital

⁴⁾ Laboratory of Clinical Pharmacoepidemiology, Kyoto Pharmaceutical University

In patients with renal dysfunction, remdesivir (RDV) is only considered when the therapeutic benefit is expected to outweigh the risks. In this study, we investigated the safety of RDV in patients with renal dysfunction by classifying patients treated with RDV according to the estimated creatinine clearance (Ccr) using the Cockcroft-Gault (CG) formula.

Patients who received RDV between October 2020 and December 2021 (n=84) were divided into three groups according to the Ccr levels measured prior to the RDV administration, and the incidences of acute kidney injury (AKI), liver dysfunction, and leukopenia were compared among the three groups. The backgrounds of the patients with Ccr <30 mL/min (n=10) who developed AKI were compared.

A relatively high percentage of patients in the Ccr <30 mL/min group developed AKI, although no significant differences among the three groups were observed in the incidence of liver dysfunction or leukopenia. All the patients in the Ccr <30 mL/min group who developed AKI had underlying diabetes mellitus, suggesting that diabetes mellitus may be a risk factor for the development of AKI in patients with poor kidney function receiving RDV.

Our findings suggest that particular caution needs to be exercised against the risk of AKI in patients with underlying diabetes mellitus with Ccr <30 mL/min who are scheduled to receive RDV.