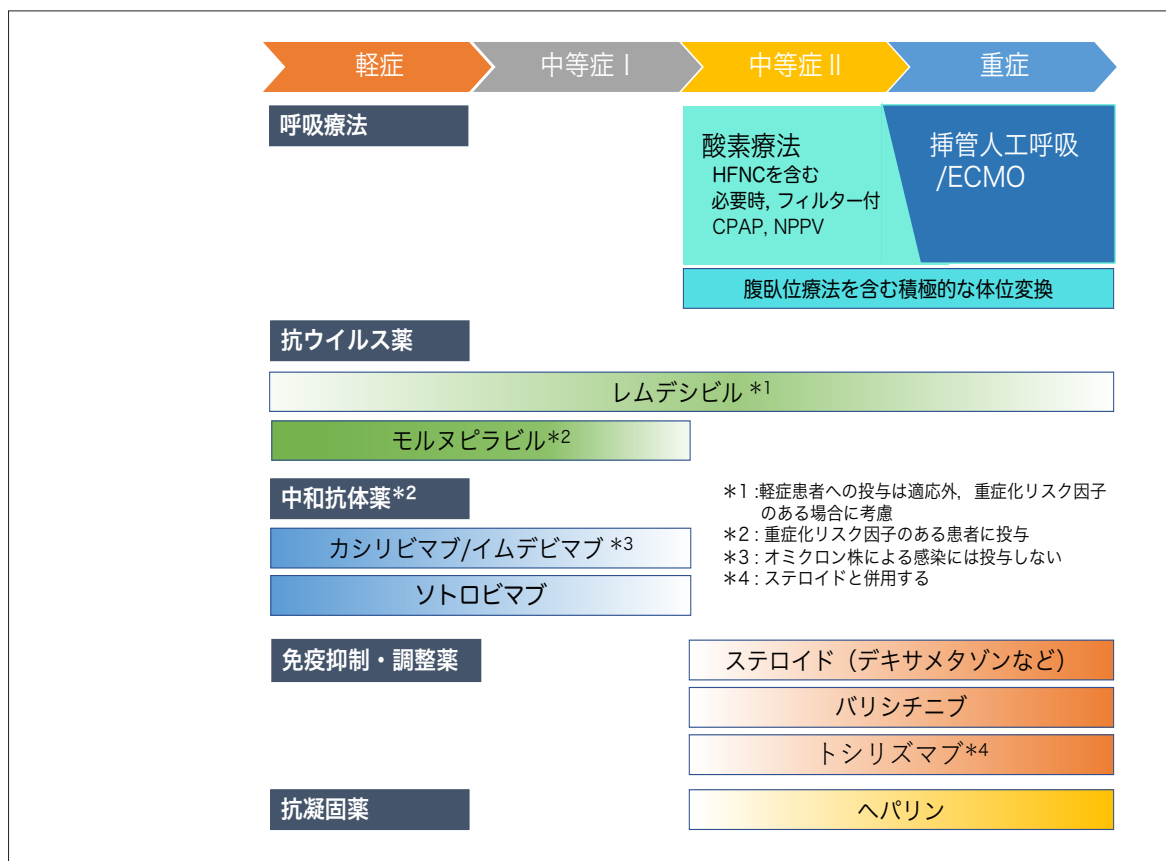


図 4-1 重症度別マネジメントのまとめ



- ・重症度は発症からの日数、**予防接種歴**、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。詳細な用法は、添付文書などを参照すること。

## 2. 軽 症

- 特別な医療によらなくても、経過観察のみで自然に軽快することが多い。
- 内服による解熱薬や鎮咳薬などの対症療法を必要に応じて行う。飲水や食事が可能なら、必ずしも輸液は必要ない。
- 診察時は軽症と判断されても、発症 2 週目までに急速に病状が進行することがある。病状悪化はほとんどの場合、低酸素血症の進行として表れる。
- 病状が進行しているにもかかわらず、呼吸困難を自覚しない症例（silent hypoxia）があることに留意する。可能な限りパルスオキシメーターによる SpO<sub>2</sub> 測定が求められる。
- **重症化リスク因子のある患者では、中和抗体薬とモルヌピラビルの適応がある。また、適応外ではあるがレムデシビルの投与も考慮される。**
- **ワクチン接種を 2 回受けた患者では重症化リスクは低減されるが、リスク因子があり病状の進行が予期される場合には薬物療法を考慮する。**
- 宿泊療養施設や自宅で療養・健康観察とする場合、体調不良となったらどのように医療機関を受診したらよいか、あらかじめ患者に説明しておく。
- 軽症患者で**あっても**発症前から感染性があるため、人との接触はできるだけ避けること。同居家族がいる場合には生活空間を分けること、マスク着用や手洗いの励行を指導する。

### 3. 中等症

- 中等症の患者は入院して加療を行うことが原則である。レムデシビル等の治療を行うとともに、さらなる増悪に対して、酸素療法など早期に対応するためである。入院加療に際しては、隔離された患者の不安に対処することも重要である。

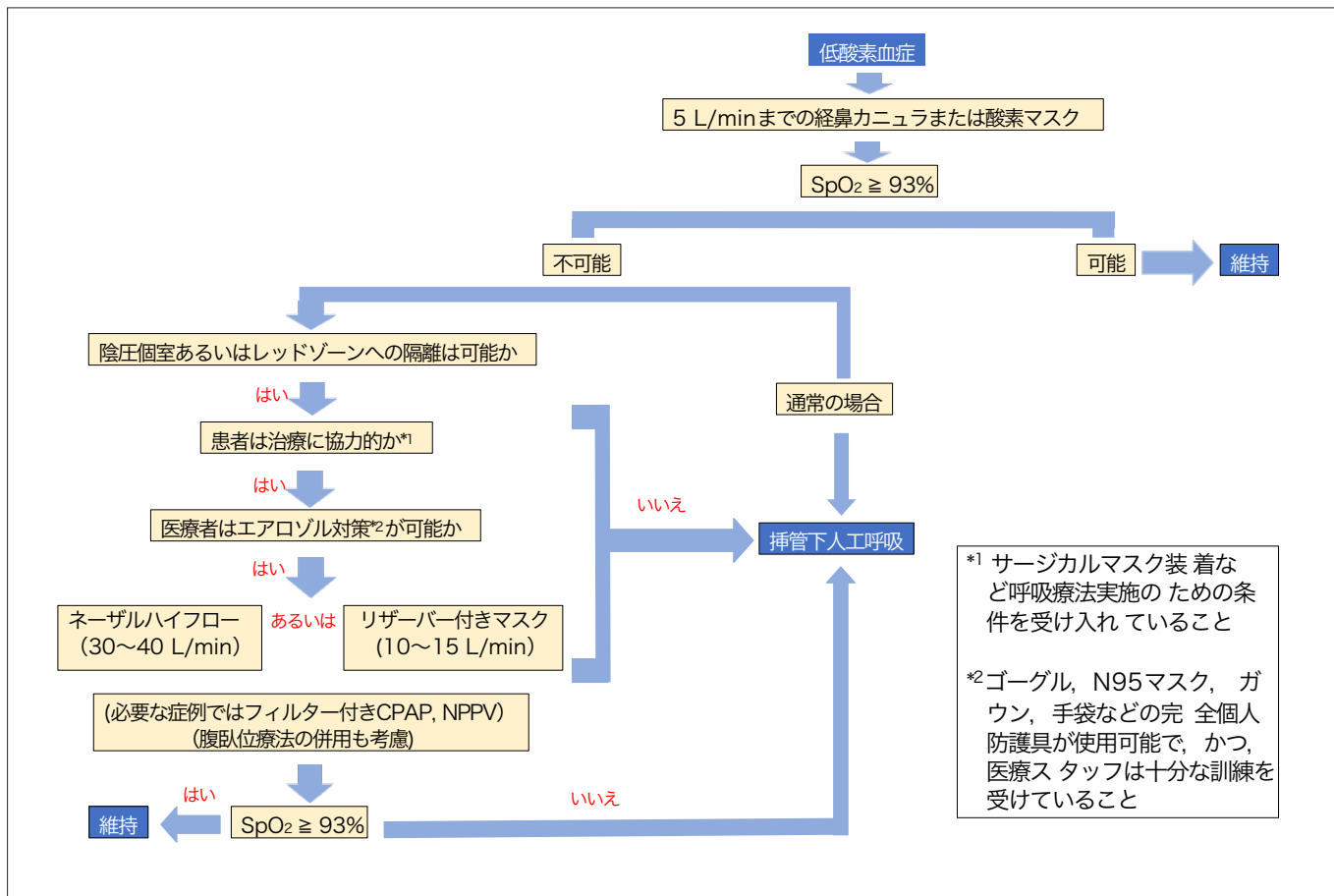
#### 【中等症Ⅰ 呼吸不全なし】

- 安静にし、十分な栄養摂取が重要である。また、脱水に注意し水分を過不足なく摂取させるよう留意する。
- バイタルサインおよび酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）を 1 日 3 回程度測定する。低酸素血症を呈する状態に進行しても呼吸困難を訴えないこともある。
- 重症化リスク因子を有する場合、特に予防接種を受けていない患者では注意が必要である。
- 喫煙者は禁煙が重要である。
- 一般血液・尿検査、生化学検査、血清検査、凝固関連、血液培養などを必要に応じて行う。リンパ球数の低下、CRP、フェリチン、D ダイマー、LDH、KL-6、IFN- $\lambda$ 3 などの上昇は重症化あるいは予後不良因子として知られている。
- 血清 KL-6 値は、肺傷害の程度、および炎症の程度と関連し、また肺の換気機能を反映することから、肺病変の進行の程度を反映するマーカーとなりうる。
- 血液検査や肺炎の画像所見から細菌感染の併発が疑われる場合は、喀痰検査ののち、エンピリックに抗菌薬を開始する。
- 発熱、呼吸器症状や基礎疾患に対する対症的な治療を行う。
- レムデシビルの投与が考慮される。また、重症化リスク因子のある患者には、モルヌピラビル、中和抗体薬の投与が考慮される（「5 薬物療法」を参照）。
- 現時点では、酸素投与が必要のない患者ではステロイド薬は使用すべきではない。中等症Ⅱ以上とは対照的に、予後の改善は認められず、むしろ悪化させる可能性が示唆されている。ただし、継続使用中のステロイド薬を中止する必要はない。

## 【中等症Ⅱ 呼吸不全あり】

- 呼吸不全のため、酸素投与が必要となる。呼吸不全の原因を推測するため、酸素投与前に動脈血液ガス検査（PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>）を行う。また、必要に応じて人工呼吸器や ECMO の医療体制の整う施設への転院を考慮する。
- 肺の浸潤影が拡大進行するなど急速に増悪する場合がある。このような場合、ステロイド薬を早期に使用すべきであり、さらにレムデシビルの使用も考慮する。また、バリシチニブやトシリズマブ（~~適応外使用であることに留意~~）が用いられることもある（「5 薬物療法」の項を参照）。
- 中等症Ⅱ以上では、ステロイド薬の使用によって予後改善効果が認められるため、強く推奨されている。ステロイド薬としてはデキサメタゾン 6 mg が最もエビデンスがあり、最長 10 日間使用する。同じ力価の他の薬剤、プレドニゾロン 40 mg、メチルプレドニゾロン 32 mg も代替使用可能と考えられる。ただし、高用量ステロイド投与（ステロイドパルス療法）の有効性と安全性は明らかになっていない。
- レムデシビルをステロイドと併用する場合は、先行または同時投与が良いとする報告がある（~~「5 薬物療法」の項を参照~~）。
- 通常の場合、O<sub>2</sub> 5 L/min までの経鼻カニューラあるいは O<sub>2</sub> 5 L/min まで酸素マスクにより、SpO<sub>2</sub> ≥ 93% を維持する。  
 \*注：経鼻カニューラ使用時はエアロゾル発生抑制のため、サージカルマスクを着用させる。
- 酸素マスクによる O<sub>2</sub> 投与でも SpO<sub>2</sub> ≥ 93% を維持できなくなった場合、ステロイド薬やレムデシビルなどの効果をみつつ、人工呼吸への移行を考慮する。  
 \*注：この段階では、ネーザルハイフロー（HFNC: High-Flow Nasal Cannula）、リザーバー付きマスク（10～15 L/min）、必要に応じて覚醒下腹臥位療法などの体位管理が考慮される。エアロゾル発生による院内感染のリスクがあるため、陰圧個室あるいはレッドゾーンでの使用とする（「6 院内感シグを逸すると治療成績を悪化させる場合があることに十分留意する」。
- CPAP 使用中の睡眠時無呼吸患者においては、感染力がある場合、呼気ポートのないマスク（Non-Vent mask）および呼気ポートとマスクとの間に HEPA フィルター、人工鼻を装着可能な CPAP 機器を用いて治療を継続する。その他、HFNC では呼気終末圧付加が不十分な患者もしくは肺泡低換気がある患者に対しては、同様のフィルター付き CPAP/ NPPV の使用を考慮する。いずれも治療に協力可能な患者で、陰圧室、レッドゾーンを原則とする。ただしマスクフィットが悪いとマスク周囲から漏れが生じることや、吸気相で圧が上昇する NPPV は CPAP よりエアロゾル飛散リスクが大きくなる点など、環境汚染に十分注意する必要がある。ヘルメットタイプのインターフェイスの使用に関しては、使用経験が豊富な施設が望ましい。いずれの機器に対しても、内部汚染の管理にも注意する。
- 血栓塞栓症の合併に注意し、D ダイマー測定などの評価を行い、抗凝固療法も考慮する。
- 細菌性肺炎、ARDS、敗血症、心筋障害、急性腎障害、消化管出血の併発にも注意する。

図 4-2 呼吸療法のアプローチ



## 5

## 薬物療法

COVID-19 に対する治療薬は開発が進められているところである。薬物療法を検討するに際しては、日本感染症学会が取りまとめる『COVID-19 に対する薬物治療の考え方』等も参照することが望ましい。

有効性の確立した承認薬も増加しており、これらの薬剤を重症度等に応じて適切に使用することは、患者の予後改善と医療提供体制の確保の点からも重要と考えられる。

## 1. 抗ウイルス薬

**【レムデシビル】**（RNA 合成酵素阻害薬）：

2020.5.7 特例承認、2021.1.7 適応拡大、2021.8.12 保険適用、2021.10.18 一般流通開始

中等症・重症の COVID-19 を対象とした 5 つのランダム化比較試験の結果から、レムデシビルはすでに人工呼吸や高流量の酸素投与に至った重症例では効果が期待できない可能性が高いが、サブグループ解析の結果からは、そこまでに至らない酸素需要のある症例では有効性が見込まれる。また、国内の臨床試験成績に基づき、中等症 I の患者にも投与可能となっている。

投与期間に関しては、挿管例を除く低酸素血症のある COVID-19 肺炎患者では 5 日間治療群と 10 日間治療群とでは有効性・副作用に差がなかったこと、および前述の軽症肺炎を対象とした 3 群での臨床試験では有意差がみられなかったことから、原則として 5 日間の投与が推奨されるが、個別の患者の背景に応じた判断を行う。

また、重症化リスク因子のある発症 7 日以内の軽症・中等症 I の COVID-19 を対象に行われたランダム化比較試験（PINETREE）において、レムデシビルを 3 日間投与した治療群では、プラセボ群と比較して COVID-19 に関連した入院または死亡を 87% 減少させた。この結果を受けて、欧州では 2021 年 12 月 24 日に酸素投与を要さない重症化リスク因子のある患者への適応拡大が承認されている（表 5-1 参照）。

2022 年 1 月、保険医が投与可能な薬剤に追加され、医師の指示下で訪問看護師が在宅投与できる。

**（投与方法（用法・用量））（添付文書抜粋）**

通常、成人および体重 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。

生理食塩液に添加し、30 ～ 120 分かけて点滴静注すること。

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。

小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意する必要がある。体重 3.5 kg 以上 40 kg 未満の小児には、点滴静注液は推奨されない。

妊婦にも有益性が危険性を上回ると判断される場合、投与できる。

### （軽症患者への投与方法（用法・用量））（適応外使用）

PINETREE 試験では、12 歳以上の 40 kg 以上の患者に対して投与初日に 200 mg を、投与 2 日目・3 日目には 100 mg を 1 日 1 回点滴静注している。

### （投与時の注意点）

- 1) 急性腎障害、肝機能障害があらわれることがあるので、投与前および投与中は定期的に腎機能・肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。
- 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。
- 3) 軽症例に対する 3 日間投与は適応外使用になるため、各医療機関で必要な手続きを取ること。

### （腎機能障害のある患者への投与）

添加物スルホブチルエーテル $\beta$ -シクロデキストリンナトリウムによる尿細管障害のリスクがあり、重度の腎機能障害がある患者には投与は推奨されないが、治療の有益性が上回ると判断される場合のみに投与となっている。日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会によると、これまでに透析患者の少なくとも 227 名にレムデシビルが投与されている（2021 年 8 月 26 日時点）。

透析患者におけるレムデシビルの有効性のエビデンスは限られているが、忍容性は一般に高いと考えられる。健常成人に比して、半減期は約 2 倍、初回投与後最高血中濃度は約 3 倍（その代謝産物 GS-441524 は 6 倍）になる。なお、血液透析により GS-441524 の血中濃度は約 50% にまで低下する。ローディングを行わず、100 mg を透析 4 時間前に投与、最大 6 回まで、などの投与法が報告されている。

## 【モルヌピラビル】（RNA 合成酵素阻害薬） 2021.12.24 特例承認

モルヌピラビルは、リボヌクレオシドアナログであり、SARS-CoV-2 における RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに作用することにより、ウイルス RNA の配列に変異を導入し、ウイルスの増殖を阻害する。

日本国内の 3 施設を含む 20 カ国、107 施設で実施した多施設共同、プラセボ対照、ランダム化二重盲検試験。重症化リスクのある非重症 COVID-19 患者（目標症例数 1,550 例）の外來治療を対象にモルヌピラビル 800 mg またはプラセボを 1 日 2 回、5 日間経口投与する群に 1 対 1 で無作為割付した。目標症例数の 50% が投与 29 日目を完了した時点で行うことと事前に計画されていた中間解析において、発症 5 日以内の治療開始で偽薬群（377 名）の重症化（ここでの重症化は投与開始後 29 日目までの入院と死亡）が 53 名（14.1%）に対し、治療群（385 名）では 28 名（7.3%）と相対的リスクが 48% 減少した（ $p=0.0012$ ）。この結果を受け、中間解析以降の被験者登録が中止されたが、組み入れられたすべての被験者（1,433 名）を対象とした解析の結果においては、発症 5 日以内の治療開始で偽薬群（699 名）の重症化が 68 名（9.7%）に対し、治療群（709 名）では 48 名（6.8%）と、相対的リスクが 30% 減少となった。また、死亡例は治療群で 1 名（0.1%）に対して、プラセボ群では 9 名（1.3%）と治療群で少なかった。

## （投与方法（用法・用量））

通常、18 歳以上の患者には、モルヌピラビルとして 1 回 800 mg を 1 日 2 回、5 日間経口投与する。

## （投与時の注意点）

- 1) 臨床試験における主な投与知見を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有するなど、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。
- 2) 本剤の有効性・安全性に係る情報は限られていることなどを踏まえ、1) の「重症度リスク因子を有するなど、本剤の投与が必要と考えられる患者」としては、臨床試験における選択基準等に基づき、重症化リスク因子（表 5-1 参照）を有する者が、本剤を投与する意義が大きいと考えられる。
- 3) 重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は確立していない。なお、重症度が高いとは、概ね中等症Ⅱ以上が該当すると考えられる。
- 4) 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すること。臨床試験において、症状発現から 6 日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏づけるデータは得られていない。
- 5) 動物での非臨床毒性試験において、胎児の体重減少、流産、奇形などの影響が報告されている。妊婦または妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、授乳婦については、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討すること。なお、臨床試験では参加者に対して、服用中および服用後 4 日間の避妊を行い授乳を避けることが指示されていた。

## （入手方法）

本剤は、現状、安定的な入手が可能になるまでは、一般流通は行われず、厚生労働省が所有したうえで、対象となる患者が発生した医療機関および薬局からの依頼に基づき、無償で譲渡される。詳細は下記の事務連絡を参照すること。

<https://www.mhlw.go.jp/content/000885823.pdf>

## 2. 中和抗体薬

### 【カシリビマブ/イムデビマブ】（中和抗体薬） 2021.7.19 特例承認

本剤は単一の抗体産生細胞に由来するクローンから得られた SARS-CoV-2 スパイク蛋白の受容体結合ドメインに対するモノクローナル抗体であり、SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス作用を発揮することが期待されている中和抗体薬である。中和抗体薬は、発症から時間の経っていない軽症例ではウイルス量の減少や重症化を抑制する効果が示されている。また、同居家族等の濃厚接触者や無症状病原体保有者における発症抑制効果もある。

重症化リスク因子（表 5-1 参照）を 1 つ以上もつ COVID-19 外来患者を対象としたランダム化比較試験では、入院または死亡に至った被験者の割合は、カシリビマブ/イムデビマブを各 600 mg 単回投与した群（736 例）において 1.0% であり、プラセボ群（748 例）の 3.2% と比較して、70.4 % 有意に減少した。

なお、オミクロン株に対する中和活性が低下しているという報告があり、本変異株に感染していることが明らかな場合やその蓋然性が高い場合には本薬剤の投与は推奨されない。

(Wilhelm A, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 Omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. medRxiv 2021.)

#### （投与方法（用法・用量））

通常、成人および 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）およびイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ 600 mg を併用により単回点滴静注する。

#### （発症後投与時の注意点）

- 1) 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者（本手引きにおける軽症から中等症 I）を対象に投与を行うこと。
- 2) 高流量酸素または人工呼吸器管理を要する患者において症状が悪化したとの報告がある。
- 3) 本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。
- 4) 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すること。臨床試験において、症状発現から 8 日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏づけるデータは得られていない。
- 5) **新型コロナウイルスワクチンの被接種者は臨床試験で除外されているため、ブレイクスルー感染での重症化予防等の有効性を裏づけるデータは得られていない。**
- 6) 本剤の投与中は患者をモニターするとともに、投与完了後少なくとも 1 時間は観察する。また、アナフィラキシーや急性輸注反応を含む重篤な過敏症が、投与中から投与 24 時間後にかけて起きることがある。

#### （入手方法）

本剤は当初投与対象が入院患者に限定されていたが、条件付きで医療機関の外来や「臨時の医療施設」等でない宿泊療養施設・入院待機施設、往診での投与が可能となった  
(<https://www.mhlw.go.jp/content/000836895.pdf>).

本剤の配分・投与対象等については、適宜変更を伴うため、厚生労働省から示されている最新の事務連絡・通知を参照のこと（<https://www.mhlw.go.jp/content/000875185.pdf>）。

本剤の配分を希望する対象医療機関は、厚生労働省が本剤の供給を委託した製造販売業者が開設する「ロナプリーブ登録センター」に登録し、同センターを通じ、配分依頼を行うことになる。具体的な登録方法・依頼方法については、製造販売業者からの案内または中外製薬ホームページ「PLUS CHUGAI」（<https://chugai-pharm.jp/doctor/>）参照、または、ロナプリーブ専用ダイヤル（0120-002621）に問い合わせること。

本剤の所有権については、厚生労働省に帰属し、ロナプリーブ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、対象医療機関に無償譲渡されることとなる。対象医療機関への譲渡に当たっては、新型インフルエンザ等対策特別措置法第六十四条の規定による医薬品等の譲渡等の特例の手続に関する省令（平成 25 年厚生労働省令第 60 号）に基づく手続きを行う必要があるが、当面の間は、ロナプリーブ登録センターへの配分依頼をもって、同手続きに代えることができる。

本剤は、「ロナプリーブ点滴静注セット 300」および「ロナプリーブ点滴静注セット 1332」の 2 つの規格容量が特例承認されているが、当面の間は「ロナプリーブ点滴静注セット 1332」が対象医療機関に配分される。

「ロナプリーブ点滴静注セット 1332」には、2 回投与分の溶液が含まれている。1 回分の溶液を抜き取った後のバイアルは、室温（25℃ まで）で最大 16 時間、または 2～8℃ で最大 48 時間保存可能であり、所定の温度で保存されている場合には、当該最大保存期間内に、2 症例目投与分として使用することが可能である。当該所定の温度での最大保存期間を超えた場合は、使用せず廃棄すること。なお、配分依頼時には使用予定のなかった 2 症例目に使用した場合および使用せずに廃棄した場合は、ロナプリーブ登録センターへ登録が必要となる。

## 【ソトロビマブ】（中和抗体薬） 2021.9.27 特例承認

本剤は SARS（重症急性呼吸器症候群）に感染した患者から得られた抗体を基にしたモノクローナル抗体であり、SARS-CoV-2 を含むベータコロナウイルス属サルベコウイルス亜属に対して抗ウイルス作用を発揮することが期待されている中和抗体薬である。Fc 領域に LS と呼ばれる修飾が入ることで長い半減期を達成している。カシリビマブ／イムデビマブと同様に、発症から時間の経っていない軽症例において重症化を抑制する効果が示されている。

少なくとも 1 つ以上の重症化リスク因子（表 5-1 参照）をもつ軽症 COVID-19 患者を対象とした第Ⅲ相のランダム化比較試験では、中間解析においてソトロビマブ 500 mg 単回投与群（291 名）は、プラセボ投与群（292 名）と比較して、主要評価項目である投与 29 日目までの入院または死亡が 85% 減少した（8% vs 1%）。また重篤な有害事象は、ソトロビマブ投与群で 2%，プラセボ投与群で 6%と、ソトロビマブ投与群のほうが少なかった。

なお、オミクロン株に対する中和活性は若干の減弱に留まり、引き続き有効性が期待できるものと考えられる。

### 【投与方法（用法・用量）】

通常、成人および 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ソトロビマブ（遺伝子組換え）として 500 mg を単回点滴静注する。

### 【投与時の注意点】

カシリビマブ／イムデビマブの項を参照のこと。

### 【入手方法】

本剤は、現状、安定的な供給が難しいことから、一般流通は行わず、厚生労働省が所有したうえで、対象となる患者が発生した医療機関からの依頼に基づき、無償で譲渡される。本剤の適応は「SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有し、酸素投与を要しない患者」であるが、現時点ではこのうち入院患者が対象となる。したがって、本剤の配分を受けられる医療機関は、投与対象者を入院患者として受け入れている病院または有床診療所となる。本剤の配分を希望する対象医療機関は、厚生労働省が本剤の供給を委託したゼビュディ製造販売業者が開設する「ゼビュディ登録センター」に登録し、同センターを通じ、配分依頼を行う。

具体的な登録方法・依頼方法については、製造販売業者からの案内またはホームページ（<https://gskpro.com/ja-jp/products-info/xevudy/>）、専用ダイヤル（0120-126-993）に問い合わせること。

表 5-1 軽症・中等症患者を対象とした治療薬の主な臨床試験

| 薬剤名<br>(臨床試験名)                         | 中和抗体薬   |                         | 抗ウイルス薬  |                         |
|--|---|-------------------------|---|-------------------------|
|  | カシリビマブ /<br>イムデビマブ<br>(COV-2067)  | ソトロビマブ<br>(COMET-ICE)   | モルヌピラビル<br>(MOVE-OUT)   | レムデシビル<br>(PINETREE)    |
| 29 日目までの<br>入院・死亡率<br>(試験薬 vs<br>プラセボ) | 1.0 % vs 3.2 %  | 1 % vs 7 %              | 7.3 % vs 14.1 %   | 0.7 % vs 5.3 %          |
| 発症からの日数                                | 7 日以内   | 5 日以内                   | 5 日以内   | 7 日以内                   |
| ワクチン                                   | 新型コロナウイルスワクチン接種済の場合、いずれの試験も対象から除外されている                                    |                         |   |                         |
| 重症化リスク因子（1 つ以上あれば組入）                   |   |                         |   |                         |
| 高齢                                     | ≥ 50 歳  | ≥ 55 歳                  | ≥ 60 歳  | ≥ 55 歳                  |
| 肥満                                     | BMI ≥ 30  | BMI > 30                | BMI ≥ 30  | BMI ≥ 30                |
| 慢性腎臓病                                  | ○<br>(透析患者を含む)  | ○                       | ○   | ○                       |
| 糖尿病                                    | ○   | 薬物治療が必要                 | ○   | ○                       |
| 免疫抑制状態                                 | 悪性腫瘍治療,<br>骨髄・臓器移植,<br>免疫不全,<br>コントロール不良<br>の HIV/AIDS,<br>免疫抑制剤の<br>長期投与 |                         | 臓器移植,<br>骨髄移植,<br>幹細胞移植後,<br>コントロール不良<br>の HIV/AIDS           | 免疫抑制                    |
| 心血管疾患                                  | 心血管疾患,<br>高血圧   | うっ血性心不全<br>(NYHA ≥ II)  | 重篤な心疾患<br>(心不全, 冠動脈疾患,<br>心筋症)                                | うっ血性心不全<br>(NYHA ≥ II)  |
| 呼吸器疾患                                  | 慢性呼吸器疾患<br>(喘息を含む)  | COPD,<br>喘息<br>(中等症～重症) | COPD  | COPD,<br>喘息<br>(中等症～重症) |
| 肝疾患                                    | 慢性肝疾患   |                         | 肝硬変など重篤な<br>肝疾患   |                         |
| その他                                    | 鎌状赤血球症,<br>サラセミア  |                         | 活動性の癌,<br>ダウン症,<br>脳神経疾患<br>(多発性硬化症,<br>ハンチントン病,<br>重症筋無力症など) | 活動性の癌,<br>鎌状赤血球症        |

### 3. 免疫抑制・調整薬

#### 【デキサメタゾン】（ステロイド薬）

英国で行われた入院患者を対象とした大規模多施設無作為化オープンラベル試験では、デキサメタゾンの投与を受けた患者は、標準治療を受けた患者と比較して致死率が減少したことが示された。この研究は 6,425 人の参加者を対象に行われ、デキサメタゾン群 2,104 人、対照群 4,321 人が参加した。デキサメタゾン群の 21.6%，対照群の 24.6%が、試験登録後 28 日以内に死亡した。予後改善効果は、無作為化時に侵襲的人工呼吸管理を必要とした患者で最大であり、この集団の 29.0%が試験登録後 28 日以内に死亡したのに対し、対照群では 40.7%であった。また登録時に酸素投与を必要としたデキサメタゾン投与群の 21.5%が登録後 28 日以内に死亡したのに対し、対照群では 25.0%であった。しかし、登録時に酸素投与を要しなかった集団では予後改善効果はみられなかった（RR 1.22；95% CI, 0.93～1.61, P = 0.14）。

#### （投与方法（用法・用量））

デキサメタゾンとして 6 mg 1 日 1 回 10 日間まで（経口・経管・静注）

#### （投与時の注意点）

- ・ 40 kg 未満の小児等ではデキサメタゾン 0.15 mg/kg/ 日への減量を考慮する。
- ・ 肥満・過体重では用量につき個別に検討する。
- ・ 血糖値測定やリスクに応じた消化性潰瘍の予防も検討する。
- ・ 妊婦への使用は「2. 妊婦に対する薬物療法」参照。

#### 【バリシチニブ】（ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤）：2021.4.23 追加承認

COVID-19 と診断された入院患者 1,033 人を対象にレムデシビル（10 日以内）に加えて、バリシチニブ（14 日以内）またはプラセボ（対照）を投与した RCT では、バリシチニブを投与された患者の回復までの期間の中央値は 7 日、対照群では 8 日であり（回復率比, 1.16；95% CI, 1.01～1.32; P = 0.03), 15 日目の臨床状態の改善のオッズは 30%高かった（オッズ比, 1.3；95% CI, 1.0～1.6）。また、部分解析集団において登録時に高流量酸素または非侵襲的人工呼吸を受けた患者の回復までの期間は、併用療法で 10 日、対照群で 18 日であった（回復率比, 1.51；95% CI, 1.10～2.08）。デキサメタゾンとバリシチニブの優位性の検証は現在行われているところである。

入院患者 1,525 人（標準療法としてステロイド投与 79%，レムデシビル投与 19%）を対象とした二重盲検試験（COV-BARRIER）において、主要評価項目の人工呼吸管理／死亡に至った割合に差は認められなかったが、治療開始 28 日以内の死亡はバリシチニブ群で有意に低かった（8.1 % vs 13.1 %）。

#### （投与方法（用法・用量））

バリシチニブとして、4 mg 1 日 1 回 最長 14 日間（経口）

#### （投与時の注意点）

- ・ 中等症Ⅱ～重症の患者に入院下で投与すること。
- ・ レムデシビルと併用する（添付文書）。2021 年 7 月、米国 FDA は緊急使用許可（EUA）の条件を改訂し、レムデシビルを併用しない本薬剤の使用を認めた。
- ・ 中等度の腎機能障害（ $30 \leq \text{eGFR} < 60$ ）のある患者には、2 mg 1 日 1 回経口投与とする。

重度の腎機能障害（ $15 \leq \text{eGFR} < 30$ ）では 2 mg を 48 時間ごとに 1 回投与（最大 7 回まで）。  
 なお、 $\text{eGFR} < 15$  では投与しない。  
 ・血栓塞栓予防を行うこと。

## 【トシリズマブ】（抗 IL-6 受容体抗体）：2022.1.21 追加承認

SARS-CoV-2 による肺炎患者 4,116 人を対象に英国で実施された医師主導治験である RECOVERY 試験（ランダム化非盲検試験）では、28 日目までの全死亡割合はトシリズマブ群で 31%（621/2,022 例）であり、標準治療群の 35%（729/2,094 例）と比較し有意に死亡割合が低かった。当該試験におけるステロイド薬併用有無別の全死亡割合は、ステロイド薬併用ありの集団では本剤群で 29%（489/1,664 例）であり標準治療群の 35%（600/1,721 例）と比較し死亡割合が低かったが、ステロイド薬併用なしの集団では本剤群で 39%（139/357 例）であり標準治療群の 35%（127/367 例）を上回る死亡割合であった。

また、WHO において実施された SARS-CoV-2 による感染症の入院患者における全死亡と IL-6 阻害薬投与との関連性を推定するためのメタアナリシス（27 のランダム化比較試験）において、標準治療またはプラセボを投与した患者に対する IL-6 阻害薬（本剤またはサリルマブ）を投与した患者の 28 日目までの全死亡のオッズ比 [95%信頼区間] は、全体集団で 0.86 [0.79, 0.95]、ステロイド薬併用ありの集団で 0.78 [0.69, 0.88]、ステロイド薬併用なしの集団で 1.09 [0.91, 1.30] であった。このうち、本剤が用いられた 19 試験における当該オッズ比 [95%信頼区間] は、全体集団で 0.83 [0.74, 0.92]、ステロイド薬併用ありの集団で 0.77 [0.68, 0.87]、ステロイド薬併用なしの集団で 1.06 [0.85, 1.33] であり、ステロイド薬との併用下で本剤投与により全死亡割合が低下することが示唆されている。

(Shankar-Hari M, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. JAMA 2021.)

WHO は上記の知見などを踏まえて、2021 年 7 月にトシリズマブとサリルマブについては酸素投与を要する入院患者にステロイド薬と併用することを新たに推奨した（死亡リスク低減効果は 1,000 例あたり 16 例と推計）。

## （投与方法（用法・用量））

通常、成人には、副腎皮質ステロイド薬との併用において、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を点滴静注する。症状が改善しない場合には、初回投与終了から 8 時間以上の間隔をあけて、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 8 mg/kg を更に 1 回追加投与できる。

## （投与時の注意点）

- ・酸素投与、人工呼吸器管理または体外式膜型人工肺（ECMO）導入を要する患者を対象に入院下で投与を行うこと。
- ・海外医師主導治験は室内気  $\text{SpO}_2$  が 92%未満または酸素投与中で CRP 値 7.5 mg/dL 以上の SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象として実施され、副腎皮質ステロイド薬併用下で本剤の有効性が確認されている。当該試験の内容を熟知し、本剤の有効性および安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・海外医師主導治験では副腎皮質ステロイド薬を併用していない患者において本剤投与により全死亡割合が高くなる傾向が認められた。
- ・バリシチニブとの併用について、有効性および安全性は確立していない。

## 4. 妊婦に対する薬物療法

### 1) 有益性投与

**【レムデシビル】** 妊娠中使用のデータは少なく、各国の指針でも定まった記述はされていない。米国 NIH の指針では投与可能とされている。

**【中和抗体薬】** カシリビマブおよびイムデビマブ、ソトロビマブのいずれも妊婦中使用のデータは少ない。米国 NIH の指針では中等度の推奨（専門家の意見）と記載されている。

**【デキサメタゾン（ステロイド）】** 適応は中等症Ⅱ～重症のみである。デキサメタゾンは成人患者の死亡率低下に最も実績があるが、胎盤通過性を有する。短期投与なら胎児に与えるリスクは小さいと考えられ、米国 NIH の指針では人工呼吸を要する患者に強い推奨（専門家の意見）、人工呼吸を要しないが酸素投与を要する患者に中等度の推奨（専門家の意見）と記載されている。プレドニゾロンは胎盤通過性は低いとされ、英国産婦人科学会の指針では、胎児肺成熟の必要性に応じた使い分けが示されている。

#### 〈米国 NIH 指針〉

デキサメタゾン 6 mg 内服または静注 1 日 1 回 10 日間 または 退院までの早い方\*

#### 〈英国産婦人科学会指針〉

- ・胎児肺成熟の適応がない場合：プレドニゾロン 40 mg 内服 1 日 1 回／またはヒドロコルチゾン 80 mg 静注 1 日 2 回／10 日間 または 退院までの早い方\*
- ・胎児肺成熟の適応がある場合：①デキサメタゾン 6 mg 筋注 12 時間毎 4 回投与／②次いで、プレドニゾロン 40 mg 内服 1 日 1 回、または ヒドロコルチゾン 80 mg 静注 1 日 2 回、①②を合わせて 10 日間 または 退院までの早い方\*

\*日本の退院基準は「症状軽快後 72 時間経過」が要件であることから、「10 日間または症状軽快までの早い方」と考えてもよい。

**【トシリズマブ】** 動物実験で胎盤関門を通過することが報告されている。

### 2) 禁忌

**【バリシチニブ】** 催奇性が報告されるため妊婦への投与は禁忌である。

**【モルヌピラビル】** 動物実験で胎児毒性が報告されており、妊婦への投与は禁忌である。

#### 〈参考〉

- ・ NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 19 Oct 2021.
- ・ Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 14. 25 Aug 2021.
- ・ 国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター。【医療関係者向け】妊婦さんの新型コロナウイルス感染症について。  
[https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/perinatal/bosei/covid\\_bosei\\_kusuri\\_medical.html](https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/perinatal/bosei/covid_bosei_kusuri_medical.html)

## 【参考】日本国内で開発中の薬剤

厚生労働省が公表している開発中の薬剤を示す（2021.9.27 および 10.1 公表リストに基づく）。これらの薬剤は有効性や安全性が確立していないため、臨床試験に登録の上で使用されるべきである。

| 薬品名         | 分類                            | 開発対象          | 参考情報  |
|-------------|-------------------------------|---------------|---|
| ファビピラビル     | RNA ポリメラーゼ阻害薬（経口薬）            | 軽症～中等症Ⅰ       | 2020.10.16 に承認申請されたが薬食審で継続審議の判断。2021.12.28 に厚生労働科学研究による観察研究が終了。企業治験は継続中 |
| PF-07321332 | プロテアーゼ阻害薬（経口薬）                | 予防<br>軽症～中等症Ⅰ | 国際共同第Ⅲ相試験   |
| S-217622    |                               | 無症候～軽症        | 国内第Ⅱ / Ⅲ相試験   |
| イベルメクチン     | 抗寄生虫薬の転用（経口薬）                 | 軽症～中等症Ⅰ       | 国内第Ⅲ相試験   |
| AZD7442     | 中和抗体薬（注射薬）                    | 予防<br>軽症～中等症Ⅰ | 米国で曝露前予防として2021.12.8 に緊急使用許可  |
| サリルマブ       | ヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体（注射薬） | 中等症Ⅱ～重症       | 重症患者を対象とした企業主導の国際共同試験では十分な有効性が示されず                                      |
| アドレノメデュリン   | 生理活性ペプチド（注射薬）                 |               | 国内医師主導治験  |
| サルグラモストム    | GM-CSF 製剤（吸入薬）                | 無症候～軽症        | 国内第Ⅱ / Ⅲ相試験   |
| シクレソニド      | ステロイド製剤（吸入薬）                  | 無症候・軽症        | 特定臨床研究結果速報によれば、対症療法群と比較して有意に肺炎増悪が多かった（2020.12.23）                       |
| ナファモスタット    | セリンプロテアーゼ阻害薬の転用（注射薬）          |               | 特定臨床研究<br>吸入薬は開発中止  |
| ネルフィナビル     | HIV プロテアーゼ阻害薬の転用（経口薬）         | 無症候・軽症        | 国内医師主導治験  |

## 【参考】国内外で開発が中止された薬剤

下記の薬剤は COVID-19 に対する有効性が示されず，使用すべきでない。

| 薬品名         | 分 類                   | 参考情報                                       |
|-------------|-----------------------|--|
| ヒドロキシクロロキン  | 抗マラリア薬の転用（経口薬）        | 国外での大規模な臨床試験において，有効性が示されず                  |
| ロピナビル・リトナビル | HIV プロテアーゼ阻害薬の転用（経口薬） | 中国や英国における大規模な臨床試験において，有効性が示されず             |
| カモスタット      | セリンプロテアーゼ阻害薬の転用（経口薬）  | 国内で企業治験を実施されたが，主要評価項目を達成せず                 |
| 高度免疫グロブリン製剤 | 抗体治療薬                 | 米国 NIH 主導の国際共同治験が実施され，日本も参加したが，主要評価項目を達成せず |

## ◆引用・参考文献◆

- ・厚生労働省. 現在開発中の新型コロナウイルス治療薬. 2021.10.1.
- ・日本感染症学会. COVID-19 に対する薬物治療の考え方 (第 12 版). 2022.1.21.
- ・日本救急医学会, 日本集中治療医学会. 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別編, COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 【第 4.0 版】2021.9.9.
- ・Chen P, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2020.
- ・Davis MR, et al. Remdesivir and GS-441524 plasma concentrations in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. J Antimicrob Chemother 2021.
- ・Diaz GA, et al. Remdesivir and mortality in patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2021.
- ・Doi Y, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. Antimicrob Agents Chemother 2020.
- ・FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization for Actemra (Tocilizumab) for Treatment of COVID-19. 24 June 2021.
- ・FDA. Frequently Asked Questions on the Emergency Use Authorization of Baricitinib for Treatment of COVID-19. 28 Jul 2021.
- ・Goldman JD, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med 2020.
- ・Gupta A, et al. Early Covid-19 treatment with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. medRxiv 2021.
- ・Horby PW, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med 2020.
- ・Horby PW, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) : preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021.
- ・Kalil AC, et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. N Engl J Med 2020.
- ・Marconi VC, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. medRxiv 2021.
- ・Mozaffari E, et al. Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. Clin Infect Dis 2021.
- ・NIH. Coronavirus diseases 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Oct 2021.
- ・Nithya G, et al. A clinical study on the changing dynamics of disease severity, management strategies and outcomes of COVID-19 in patients requiring haemodialysis. J Nephrol 2021.
- ・Pan H, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - Interim WHO solidarity trial results. N Engl J Med 2020.
- ・Salama C, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. N Engl J Med 2020.
- ・Salvarani C, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia : a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2020.
- ・Shinkai M, et al. Efficacy and safety of favipiravir in moderate COVID-19 pneumonia patients without oxygen therapy: A randomized, phase III clinical trial. Infect Dis Ther 2021.
- ・Siemieniuk RA, et al. Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021.
- ・Somers EC, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. Clin Infect Dis 2020.
- ・Stone JH, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020.
- ・Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021.
- ・Weinreich DM, et al. REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in Covid-19 outpatients. medRxiv 2021.
- ・WHO. Therapeutics and COVID-19 : living guidance. 24 Sep 2021.