

COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第4版

(2020年5月28日)

1. 目的

現時点では、COVID-19 の抗ウイルス薬による治療に関する知見は限られているが、現状の事実に基づいてCOVID-19 の抗ウイルス薬に関する本邦における暫定的な指針を示すのが本指針の目的である。日進月歩でCOVID-19 に関する知見が集積しつつあり、本指針はCOVID-19 の治療に関して新たに重要な知見が出てきた段階で改訂を予定している。尚、COVID-19 の原因ウイルスは SARS-CoV-2 であることから、本指針中でも厳密には用語としてSARS-CoV-2 を用いるべき箇所があるが、明瞭化のためCOVID-19 に統一した。

2. 使用にあたっての手続き

現在日本ではCOVID-19 に適応を有する薬剤は限られている。適応のある薬剤以外で、国内で既に薬事承認されている薬剤をやむなく使用する場合には、各施設の薬剤適応外使用に関する指針に則り、必要な手続きを行う事とする。適応外使用にあたっては基本的に compassionate useであることから、リスクと便益を熟慮して投与の判断を行う。また、治験・臨床研究の枠組みの中にて薬剤を使用する場合には、関連する法律・指針等に準じた手続きを行う。有害事象の有無をみるために採血などで評価を行う。

3. 抗ウイルス薬の対象と開始のタイミング

治験や臨床研究の枠組みの中での使用となる場合、そのプロトコールに従う必要がある。対象・使用開始のタイミングに関して現在臨床試験にて評価が行われているが、現時点では、以下を参考基準として提示する。

1. 概ね60歳未満の患者では肺炎を発症しても自然経過の中で治癒する例が多い²⁾ため、必ずしも抗ウイルス薬を投与せずとも経過を観察してよい。
2. 概ね60歳以上の患者では重篤な呼吸不全を起こす可能性が高く、死亡率も高いため、低酸素血症・酸素投与などの状況を考慮し抗ウイルス薬の投与を検討する。
3. 糖尿病・心血管疾患・慢性肺疾患・悪性腫瘍、喫煙による慢性閉塞性肺疾患、免疫抑制状態等のある患者においても上記2に準じる。
4. 年齢にかかわらず、酸素投与と対症療法だけでは呼吸不全が悪化傾向にある例では抗ウイルス薬の投与を検討する。
5. PCRなどによりCOVID-19 の確定診断がついていない患者は抗ウイルス薬の適応とはならない。

4. 抗ウイルス薬等の選択

本指針では現時点で日本での入手可能性や有害事象等の観点より以下の薬剤を治療薬として提示する。今後臨床的有効性や有害事象等の知見の集積に伴い、COVID-19 の治療のための薬剤の選択肢や用法用量に関しても新たな情報が得られる可能性が高い。

① 抗ウイルス薬

<レムデシビル（商品名：ベクルリー点滴静注液100mg 等）>

機序：レムデシビルはRNAウイルスに対し広く活性を示すRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬で、元来はエボラウイルス感染症の治療薬として開発されたが、*in vitro*でCOVID-19 に対し良好な活性を示す³⁾ ($EC_{50} = 0.77 \mu M$)。

海外および国内での臨床報告：現在、製造元による全世界治験（NCT04292730、NCT04292899）が進行中である。コンゴ民主共和国でエボラ出血熱に対して臨床研究として投与され⁴⁾、また新型コロナウイルス感染症に対してもアメリカでの第1例および日本・欧米の重症例53例にcompassionate useとして投与されている^{5,6)}。中国での237人の重症新型コロナウイルス感染症患者在登録されたRCTでは死亡、臨床的改善に有意差はなかったが、症例登録数が予定よりも少なかったためパワー不足であった可能性が残る⁷⁾。一方、多国間医師主導治験として実施され1,063人が登録されたNIHのRCTでは、プラセボ群では臨床的改善に15日であったのに対しレムデシビル群では11日と31%短縮されたという速報が発表されている⁸⁾。2020年5月1日に米国FDAにより緊急使用承認(EUA)を受け、2020年5月7日に国内で特例承認制度に基づき薬事承認された。

投与方法（用法・用量）：

1. 通常、成人及び体重 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。なお、本剤の最適な投与期間は確立していないが、目安として、ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されている患者では総投与期間は 10 日間までとし、ECMO 又は侵襲的人工呼吸器管理が導入されていない患者では 5 日目まで、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3.5kg以上40kg未満の小児には、点滴静注液は推奨されない。

投与時の注意点：

1. 現時点では原則として、酸素飽和度94%（室内気）以下、または酸素吸入を要する、または体外式膜型人工肺（ECMO）導入、または侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者を対象に投与を行うこと。
2. 肝機能障害、下痢、皮疹、腎機能障害などの頻度が高く、重篤な副作用として多臓器不全、敗血症性ショック、急性腎障害、低血圧が報告されている⁸⁾。
3. 急性腎障害、肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能・肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する。
4. 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。

入手方法：

1. 当面の間、日本への供給量が限定的なものとなる可能性があるため、製造販売業者から厚生労働省が薬剤提供を受け、厚生労働省から各医療機関へ配分を行う。医療機関の入力したWEB調査の投与対象者数にもとづき調整を行うため漏れずに入力すること。

（参考1）2020年5月7日付事務連絡「新型コロナウイルス感染症対策に係る病院の医療提供状況等の把握等について調査項目一部変更のお知らせ（その3）」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000628103.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/000628105.pdf>

（参考2）「新型コロナウイルス感染症対策における重症患者に対するレムデシビルの必要量等の把握について（依頼）」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000627568.pdf>

（参考3）新型コロナウイルス感染症対策に係る病院の医療提供状況等の状況把握について（協力依頼）

<https://www.mhlw.go.jp/content/000616507.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/000621266.pdf>

2. また、本剤の所有権については、各医療機関ではなく厚生労働省に帰属する整理となる点、及びレムデシビル投与に際して投与対象患者より、厚生労働省に対するレムデシビルの使用に係る申請書を医療機関に提出いただき、医療機関から当該申請書を厚生労働省に対してFAXにて送付が必要である点に留意すること。

（参考4）「新型コロナウイルス感染症におけるレムデシビル製剤の各医療機関への配分について（依頼）」 <https://www.mhlw.go.jp/content/000628102.pdf>

<ファビピラビル>

機序：ファビピラビルは効能・効果を「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（但し、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る）」に限定して、2014年3月に厚生労働省の承認を受けている。その作用機序は、生体内で変換された三リ

ン酸化体 (T-705RTP) が、ウイルスのRNA ポリメラーゼを選択的に阻害するものであることから、インフルエンザウイルス以外のRNA ウイルスへも効果を示す可能性がある。*in vitro* でのCOVID-19 のEC₅₀ は61.88 μM でありエボラウイルスに対する数値に類似している³⁾。

海外での臨床報告：中国からカレトラ®群45人と比較してファビピラビル投与群35人ではウイルス消失時間が短縮され、画像所見の改善も早かったという非ランダム化比較試験が報告されている⁹⁾。

国内での臨床報告：藤田医科大学が中心となって実施された観察研究において、2020年5月15日18時時点で、407の医療施設からファビピラビル投与患者2158例が登録された¹⁰⁾。このうち入院から約1か月後までに生じた転帰が入力されている症例が1,918例であった。重症度の割合は軽症患者が976名 (45.2%)、中等症患者が947名 (43.9%)、重症患者が235名 (10.9%) であった。投与開始から7日目での臨床的改善率は軽症例で73.8%、中等症例で66.6%、重症例で40.1%、14日目での臨床的改善率は軽症例で87.8%、中等症例で84.5%、重症例で60.3%だった。また、入院から1ヶ月時点での死亡率は軽症例で5.1%、中等症例で12.7%、重症例で31.7%であった。

また、入院から約1ヶ月後を目途の転帰については、生存退院した患者数914名 (47.7%)、軽快転院した患者数180名 (9.4%)、入院中490名 (25.5%)、増悪転院111名 (5.8%)、死亡退院223名 (11.6%) であった。(4月12日の時点では、生存退院した患者数34名 (18%)、軽快転院した患者数15名 (8%)、入院中101名 (54%)、増悪転院11名 (6%)、死亡退院26名 (14%))

また、日本感染症学会ホームページにも症例報告としてファビピラビル投与経験が多く共有されている。ただし、ファビピラビルの有効性を客観的に評価するには、同程度の重症度・リスクの患者がこれを内服した場合としない場合の臨床経過や転帰を比較することが必要である。頻度の高い有害事象は尿酸値上昇・高尿酸血症と肝障害・肝機能酵素上昇であった。これらはファビピラビルに既知の副作用であり、これまでに知られていない副作用の傾向などは見られなかった。

投与方法 (用法・用量)：

1. 3,600 mg (1,800 mg BID) (Day 1) + 1,600 mg (800 mg BID) (Day 2 以降)、10日間、最長14日間投与。

※この投与量の設定は重症熱性血小板減少症候群 (SFTS) に対するファビピラビルの臨床研究での投与量を参考にしている。なお添付文書に記載がある副反応については、インフルエンザに対する投与量 (1日目は1,600mgを1日2回、2日目から5日目は600mgを1日2回) またはこれを下回る投与量によるものである。

投与時の注意点：

1. 上記の観察研究で見られた有害事象は頻度の高い順に、高尿酸血症・尿酸値上昇335名（15.5%）、肝機能障害・肝機能酵素上昇159名（7.4%）、皮疹・中毒疹31名（1.4%）、下痢・軟便16名（0.7%）、腎機能障害・クレアチニン値上昇16名（0.7%）、嘔吐・嘔気・悪心11名（0.5%）、発熱9名（0.4%）、痛風8名（0.4%）、高カリウム血症7名（0.3%）であった。
2. 投与中は血中尿酸値が正常値上限を越えて増加することが多いが、投与終了と共に正常化することが知られている。
3. 本剤投与前に患者の肝機能の状態を把握すること。
4. 肝機能障害患者に投与する場合は、投与前にリスクを十分に検討の上、慎重に投与し、投与後は観察を十分に行うこと。
5. 以下の薬剤については、薬物相互作用の可能性があることから、ファビピラビルとの併用には注意して使用する：1) ピラジナミド、2) レパグリニド、3) テオフィリン、4) ファムシクロビル、5) スリンダク
6. 患者の状態によっては経口投与が極めて困難な場合も想定される。その場合は55°Cに加温した水を加えて試験薬懸濁液を調製する（簡易懸濁法）。被験者に経鼻胃管を挿入し、経鼻胃管が胃の中に入っていることを胸部X線検査で確認した後、ピストンを用いて懸濁液をゆっくりと注入する。その後、5 mLの水で経鼻胃管を洗浄する。
7. 動物実験において、本剤は初期胚の致死及び催奇形性が確認されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
8. 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で、投与を開始すること。また、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後10日間（エクスパートオピニオン）はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底するよう指導すること。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。
9. 本剤は精液中へ移行することから、男性患者に投与する際は、その危険性について十分に説明した上で、投与期間中及び投与終了後10日間（エクスパートオピニオン）まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）するよう指導すること。また、この期間中は妊婦との性交渉を行わないこと。
10. 治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に文書にて説明し、文書での同意を得てから投与を開始すること。
11. 特に生殖可能年齢の男女に対する投与については「3. 抗ウイルス薬の対象と開始のタイミング」を遵守する。

備考：ファビピラビルの薬剤提供に関しては、厚生労働科学研究費等において行われる観察研究の枠組みの中で行われており、当該研究への参加等の手続きについては、厚生労働省の事務連絡 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000625757.pdf>) を参照すること。

<シクレソニド>

機序：シクレソニドは気管支喘息に適応となる吸入ステロイド喘息治療剤であるが、国立感染症研究所よりCOVID-19に対し特異的な抗ウイルス作用を持つことが報告されている¹¹⁾。EC₅₀ 6.3μM (*in vitro*) を示す。

海外での臨床報告：現時点では、臨床的評価に関する公開された情報はない。韓国、米国、スウェーデンにて軽症のCOVID-19に対する臨床研究が進行中である¹²⁾。

国内での臨床報告：症例報告による使用例に関しては日本感染症学会のホームページ等に情報がある¹³⁻¹⁶⁾。現在、国内での臨床試験が進行中である。

投与方法（用法・用量）：

1. 1,200μg (400 μg TID)を最長14日間投与。

投与時の注意点：

気管内挿管中はスプレーを用いて投与する。その他日本感染症学会による「シクレソニド使用上のご注意」¹⁷⁾も参照のこと。

<ロピナビル・リトナビル>

機序：ロピナビルはHIV-1 に対するプロテアーゼ阻害剤として有効性が認められている。*in vitro* や動物モデルでMERS への有効性が示されており、COVID-19 に対してもバーチャルスクリーニングで有効である可能性が示されている¹⁸⁾。

***in vitro*・動物モデル：**ロピナビルは*in vitro* でMERS-CoV の抑制効果が認められた¹⁹⁾。動物モデルにて予後改善効果があった²⁰⁾。

海外での臨床報告：中国で重症COVID-19患者199名を対象としたロピナビル・リトナビルと無投薬のランダム化試験で、臨床的改善率、28日死亡率いずれも有意差が見られなかったとの報告がある²¹⁾。一方、インターフェロンβ-1b、ロピナビル・リトナビル、リバビリンの3剤を14日間併用した群とロピナビル・リトナビル単剤14日間投与群との比較したオープンラベルの多施設ランダム化比較試験では、3剤併用群は単剤投与群と比較して臨床的改

善までの期間、鼻咽頭スワブのPCR検査の陰性化までの期間が有意に短縮され、特に発症7日以内に投与が開始されたサブグループ解析において顕著であった²²⁾。

国内での臨床報告：症例報告による使用例に関しては日本感染症学会のホームページ等に情報がある²³⁾。

投与方法（用法・用量）：

1. ロピナビル・リトナビル（カレトラ[®]配合錠）：400 mg/100 mg 経口12時間おき、10日間程度

投与時の注意点：

1. 使用開始前にはHIV 感染の有無を確認し、陽性の場合には対応について専門家に相談する。
2. リトナビルによる薬剤相互作用があるため、併用薬に注意する。
3. 錠剤の内服困難者に内用液を使用する場合、アルコール過敏がないか確認する。

<トシリズマブ>

機序：ヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体で、インターロイキン-6 (IL-6) の作用を抑制し免疫抑制効果を示す分子標的治療薬である。関節リウマチなどの膠原病疾患に使用される薬剤であるが、海外では新型コロナウイルス感染症の治療の有効性について検討が行われている。

海外での臨床報告：中国から20人の患者に対して通常の治療に加えてトシリズマブを投与した結果、酸素需要量の減少、肺炎の画像所見の改善がみられたと報告されている²⁴⁾。対照群のない単群での研究であるが、重症度の高い20例（重症度をマッチさせた推定死亡率20%）が全員生存している。イタリアからはトシリズマブが投与された85例と、それ以前に入院し他剤が投与された23例とを比較したところ、トシリズマブ群で生存率が高かったとする観察研究が報告されている²⁵⁾。

国内での使用実績：国内における使用事例の報告がある²⁶⁻²⁹⁾。中外製薬が国内第III相臨床試験を実施中である。

投与方法（用法・用量）：

関節リウマチについては1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注している。新型コロナウイルス感染症に対する適切な投与量は不明だが、中国からの報告では400 mg 単回投与が行われてお

り²⁴、イタリアからの報告では大半の症例が324mg皮下投与または400mg静注の単回投与が行われている²⁵。

投与時の注意点：

1. 新型コロナウイルス感染症に対してトシリズマブを投与した際の副作用は不明である。キャッスルマン病、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎及び全身型若年性特発性関節炎の製造販売後調査の安全性解析対象症例計9,726例では、上気道感染546例（5.6%）、肝機能異常499例（5.1%）、白血球減少402例（4.1%）、肺炎281例（2.9%）、発疹230例（2.4%）が認められた³⁰。
2. 他の生物学的製剤と同様、「関節リウマチ（RA）に対するトシリズマブ使用ガイドライン」では投与前には結核・非結核性抗酸菌症のスクリーニングが推奨されている³¹。

<ナファモスタット>

機序：セリンプロテアーゼ阻害薬で、汎発性血管内血液凝固症（DIC）などに適応がある。ナファモスタットは、SARS-CoV-2のS2蛋白を切断するヒト細胞表面のセリンプロテアーゼであるTMPRSS2を阻害する。これによりSARS-CoV-2の細胞膜への融合を阻止する。

国内での使用実績：国内における使用事例の報告がある。また、肺炎を発症している患者を対象としたファビピラビルとナファモスタットメシル酸塩の併用療法の特定臨床研究が開始されている(jRCTs031200026)。

投与方法（用法・用量）：

DICに対しては、1日量を5%ブドウ糖注射液1,000mLに溶解し、ナファモスタットメシル酸塩として毎時0.06～0.20mg/kgを24時間かけて静脈内に持続注入する。新型コロナウイルス感染症に対する適切な投与量は不明である。

投与時の注意点：

1. ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、本剤に対するアレルギー歴について十分な問診を行う。
2. 高カリウム血症又は低ナトリウム血症があらわれることがあるので、定期的に血清カリウム値及び血清ナトリウム値の測定を行い、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。

<COVID-19 に対する他の抗ウイルス薬>

COVID-19 に対する治療に使用できる可能性のある抗ウイルス薬にはインターフェロン³²⁾、カモスタット³³⁾、イベルメクチン³⁴⁾などがあるが、それらの効果や併用効果に関しては今後の知見が待たれる。

版管理	
第 4 版	2020/05/28
第 3 版	2020/05/8
第 2 版	2020/4/28
第 1 版	2020/2/26

参考文献

1. Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi* 2020; 41(2): 145.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323: 1239-1242.
3. Wang M, Cao R, Zhang L, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30(3): 269-71.
4. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, *et al*. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303.
5. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, *et al*. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020; 382:929-936.
6. Grein J, Ohmagari N, Shin D, *et al*. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
7. Wang Y, Zhang D, Du G, *et al*. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
8. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19(April 29, 2020). <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

9. Cai Q, Yang M, Liu D, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* (18 March, 2020).<https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007> (accessed 2020-03-20)
10. 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 (2020年5月15日現在)
11. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, *et al.* The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv* 2020.03.11.987016; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>
12. A Trial of Ciclesonide in Adults With Mild COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330586>
13. 早期のファビピラビル、シクレソニド投与にて重症化せず軽快に至った COVID-19 肺炎の 1 例 (独立行政法人労働者安全機構旭労災病院) (2020.3.31)
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
14. 高血圧症・高度肥満を有しながらもシクレソニド吸入を行い、良好な経過を得た新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 肺炎 (大阪急性期・総合医療センター) (2020.3.30)
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
15. COVID-19 肺炎初期～中期にシクレソニド吸入を使用し改善した 3 例 (地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立足柄上病院) (2020.3.2)
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
16. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, *et al.* Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother.* <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.04.007>
17. 一般社団法人日本感染症学会. シクレソニド使用上のご注意 (2020年3月16日).
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_note_ciclesonide.pdf
18. Contini A. Virtual screening of an FDA approved drugs database on two COVID-19 coronavirus proteins. February 2020 DOI: 10.26434/chemrxiv.11847381.
19. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, *et al.* Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(8):4875-4884.
20. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, *et al.* Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1904-1913.
21. Cao B, Wang Y, Wen D, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(19):1787-1799.
22. Hung I F-N, Lung K-C, Tso E Y-K, *et al.* Triple Combination of Interferon beta-1b, Lopinavir-Ritonavir, and Ribavirin in the Treatment of Patients Admitted to Hospital

With COVID-19: An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *Lancet* . 2020 May 8;S0140-6736(20)31042-4.

23. 当院における新型コロナウイルス(2019-nCoV)感染症患者 3 例の報告 (国立国際医療研究センター) (2020.2.5)
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
24. Xu X, Han M, Li T, *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *ChinaXiv* 2020; 202003: v1.
25. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, *et al.* Impact of Low Dose Tocilizumab on Mortality Rate in Patients With COVID-19 Related Pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020 May 13. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
26. ファビピラビルが無効であった新型コロナウイルス治療にトシリズマブ投与を行った 2 症例についての検討 (2020.5.12)
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
27. COVID-19 肺炎に対してファビピラビル、シクレソニド、ナファモスタット併用にて改善せず増悪しトシリズマブ投与にて速やかな改善を得た 1 例 (2020.5.7)
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
28. 院内発症した新型コロナウイルス感染症に対しファビピラビル、トシリズマブ投与したが奏功せず死亡に至った 1 例 (2020.4.30)
http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
29. 重症 COVID-19 肺炎に対してトシリズマブ (アクテムラ®) を使用した 9 症例の報告 (2020.4.30) http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31
30. アクテムラ添付文書 https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00054586
31. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対するトシリズマブ使用ガイドライン (2017 年 3 月 21 日改訂版)
32. Chong YP, Song JY, Seo YB, Choi J-P, Shin H-S, Team RR. Antiviral Treatment Guidelines for Middle East Respiratory Syndrome. *Infection & chemotherapy* 2015; 47(3): 212-222.
33. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
34. Patel A. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness (April 19, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3580524>

(文責：国立国際医療研究センター)