

COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第5版

(2020年7月20日)

1. 目的

現時点では、COVID-19 の薬物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本邦における暫定的な考え方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. 抗ウイルス薬等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¹⁻⁴⁾。

1. 酸素吸入・侵襲的人工呼吸器管理・体外式膜型人工肺 (ECMO) を要する低酸素血症、酸素飽和度94% (室内気) 以下、等の症例では薬物治療の開始を検討する。
2. 高齢 (およそ60歳以上) ・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は、特に重症化や死亡のリスクが高いため慎重な経過観察を行いながら開始時期につき検討する。
3. 無症状者や低酸素血症を伴わない軽症者では薬物治療は推奨しない。
4. PCRなどにより COVID-19 の確定診断がついていない患者は薬物治療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。COVID-19に対する薬物治療は、①抗ウイルス薬、②免疫調整薬・免疫抑制薬、③抗凝固薬、④その他に大別されるが、③に関しては本指針の対象外とするため、参考文献などを参照されたい⁵⁻⁷⁾。

<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⁸⁾ ($EC_{50} = 0.77 \mu\text{M}$)。

海外での臨床報告：中国での237人の重症新型コロナウイルス感染症患者が登録されたRCTでは死亡、臨床的改善に有意差はなかったが⁹⁾、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³⁾。また5日治療群と10日治療群とでは有効性・副作用に差がなかった¹⁰⁾。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。

国内での臨床報告：Compassionate useとしての使用報告がある¹¹⁾。

投与方法（用法・用量）：

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^{3,11)}。
- 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7月6日付事務連絡「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(その3)(依頼)」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000646664.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把握等について調査項目一部変更のお知らせ (その9)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000646718.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>

<デキサメタゾン>

機序：重症COVID-19患者は、肺障害および多臓器不全をもたらす全身性炎症反応を発現する。コルチコステロイドの抗炎症作用によって、これらの有害な炎症反応を予防または抑制する可能性が示唆されている。

海外での臨床報告：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死亡率が減少したことが示された¹²⁾。

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参加者の21.6%、対照群の24.6%が、試験登録後28日以内に死亡した（RR 0.83；95%CI、0.74-0.92、 $P < 0.001$ ）。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（RR 0.65；95%CI、0.51-0.82、 $P < 0.001$ ）。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（RR 0.80；95%CI、0.70-0.92、 $P = 0.002$ ）。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、 $P = 0.14$ ）。

日本での臨床報告：本邦ではデキサメタゾンが使用された報告はないものの、プレドニゾンなど他の種類のステロイド薬が使用された症例報告は散見される¹³⁾。なお、デキサメタゾンは現在の承認の範囲内で新型コロナウイルス感染症に対しても使用可能である

投与方法（用法・用量）

デキサメタゾンとして6mg 1日1回 10日間（経口・経管・静注）

経口・経管：デカドロン錠4mg 1.5錠（必要時粉砕）

静注：デキサート注射液6.6 mg/2mL 1バイアル全量

（デキサメタゾンとして6.6mg＝デキサメタゾンリン酸エステルとして8mg）

（本邦で発売されている注射剤は1バイアル6.6mg[デキサメタゾンとして]であり、利便性の点より1バイアル投与の推奨とした。しかし、臨床報告ではデキサメタゾン6mgが使用されていたため、1回投与量については各施設で判断されたい）

投与時の注意点

- ・ 40kg未満ではデキサメタゾン0.15mg/kg/日への減量を考慮する。
- ・ 妊婦・授乳婦にはデキサメタゾンは使用しない。コルチコステロイド投与が必要な場合、プレドニゾン40mg/日を考慮する。
- ・ 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。

＜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⁸⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。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、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かった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。

また、藤田医科大学が中心となって無症状・軽症患者89名に実施された多施設無作為化オープンラベル試験の速報¹⁶⁾では、試験参加1日目から内服を開始した群（通常投与群）と6日目から内服を開始した群（遅延投与群）で、参加6日目までのPCR陰性化率が通常投与群で66.7%、遅延投与群で56.1%（aHR 1.42；95%CI、0.76-2.6、P=0.27）、また発熱患者の試験参加1日目から解熱までの時間が通常投与群で2.13日、遅延投与群で3.15日（aHR 1.88；95%CI、0.81-4.35、P=0.14）と報告されており、有意差には達しなかったものの早期のPCR陰性化、解熱傾向が見られた。

またファビピラビルをナファモスタットと併用した11例のケースシリーズも報告されており、11名中10名が救命されている¹⁷⁾。

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) 以下の薬剤については、薬物相互作用の可能性のあることから、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
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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（エキ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。
- 6) 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（エキ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せないこと。
- 7) 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。
- 8) 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。

- 9) 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。
- 10) 本剤投与前に患者の肝機能の状態を把握すること。
- 11) 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。

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¹⁸⁾。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¹⁹⁾。

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²⁰⁻²³⁾。現在、国内での臨床試験が進行中である²⁴⁾。

投与方法（用法・用量）：

1,200μg (400 μg TID)を最長14日間投与。

投与時の注意点：

気管内挿管中はスパーサ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」²⁵⁾も参照のこと。

<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：イタリアにおける重症COVID-19患者544人を対象とした後ろ向き観察研究では、トシリズマブ投与群（n = 179）は、侵襲的人工呼吸管理および死亡のリスクを低下させたという（調整後HR 0.61）²⁶⁾。またアメリカの後ろ向き観察研究では、人工呼吸管理を要した重症COVID-19患者154名のうち、トシリズマブ投与を受けた78名の患者は、投与を受けなかった76人よりも致死率を低下させた（HR 0.55）²⁷⁾。一方、イタリアからの別の観察研究では、重症COVID-19患者65人のうち32人にトシリズマブが投与されているが、28日目の臨床的改善および予後に差はなかった²⁸⁾。

国内での使用実績：国内における使用事例の報告がある²⁹⁾。中外製薬が国内第III相臨床試験を実施中である³⁰⁾。

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、Guaraldiらの報告では8mg/kg（最大800mgまで）を2回に分けて静脈内投与、または静脈内製剤が入手できない場合には162mgを各大腿部に1回ずつ2回同時に皮下投与（324mg/日）している。

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³¹⁾。
- 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³²⁾。

<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：ファビピラビルと併用し重症COVID-19患者11人に投与したケースシリーズが報告されている¹⁷⁾。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³³⁾。

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³⁴⁾、カモスタット³⁵⁾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5版 | 2020/7/20 |
| 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

- 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323: 1239-1242.
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al*. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 May 22;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
 4. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, *et al*. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 12;NEJMc2013020. doi: 10.1056/NEJMc2013020.
 5. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, *et al*. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(1): 122-4.
 6. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18(5): 1094-9.
 7. Sato R, Ishikane M, Kinoshita N, *et al*. A new challenge of unfractionated heparin anticoagulation treatment for moderate to severe COVID-19 in Japan. *Global Health & Medicine* 2020;2:190-192.
 8. Wang M, Cao R, Zhang L, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 2020; 30(3): 269-71.
 9. Wang Y, Zhang D, Du G, *et al*. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1569-78.
 10. Goldman JD, Lye DC, Hui DS, *et al*. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 27;NEJMoa2015301. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
 11. 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.
 12. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, *et al*. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* . 2020 Jul 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
 13. 少量ステロイド投与により挿管回避可能であった COVID-19 の 6 症例（福岡市立病院機構福岡市民病院）（2020.5.12）
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200512_12.pdf.

14. 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)
15. 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) .
16. 藤田医科大学. ファビピラビル(アビガン)特定臨床研究の最終報告について (202007/10). <https://www.fujita-hu.ac.jp/news/j93sdv0000006eya.html>
17. Doi K, Ikeda M, Hayase N, Moriya K, Morimura N. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Critical Care* **2020**; 24(1): 1-4.
18. 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>
19. A Trial of Ciclesonide in Adults With Mild COVID-19.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330586>.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. 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>
24. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の無症状・軽症患者に対するシクレソニド吸入剤の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検ランダム化比較試験. [jRCTs031190269](https://doi.org/10.1186/jRCTs031190269).
25. 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.
26. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, *et al.* Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2020.
doi:[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)

27. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, *et al.* Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa954>
28. Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med* **2020**; 76: 43-9.
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. Chugai Starts Phase III Clinical Trial of Actemra for COVID-19 Pneumonia in Japan. Apr 08, 2020. https://www.chugai-pharm.co.jp/english/news/detail/20200408170000_718.html.
31. アクテムラ添付文書 https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00054586.
32. 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） https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TCZ.pdf.
33. 肺炎を有する新型コロナウイルス感染症（COVID-19）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有効性及び安全性を検討する多施設共同単盲検ランダム化比較試験. jRCTs031200026.
34. 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): 212-22.
35. 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**. Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

（文責：国立国際医療研究センター・藤田医科大学）

一般社団法人 日本感染症学会