

# COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第7版 (2021年2月1日)

## 1. 目的

COVID-19の流行から約1年が経過し、薬物治療に関する知見が集積しつつある。本指針はこれまでの知見に基づき、COVID-19に対する国内での薬物治療に関する考え方を示すことを目的としている。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COVID-19に対して適応のある薬剤はレムデシビルである。デキサメタゾンも重症感染症に関しての適応がある。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

COVID-19では、発症後数日はウイルス増殖が、そして発症後7日前後からは宿主免疫による炎症反応が主病態であると考えられている<sup>1)</sup>。したがって、発症早期には抗ウイルス薬、そして徐々に悪化のみられる発症7日前後以降の中等症・重症の病態では抗炎症薬の投与が重要となる<sup>2)</sup>。ここでの重症度は、軽症は酸素投与が必要のない状態、中等症は酸素飽和度94%（室内気）未満または酸素投与が必要な状態、重症は人工呼吸管理やECMO（体外式膜型人工肺）を要する状態を指す。



図. COVID-19の重症度と治療の考え方 文献1を元に作成

国内で未承認の治療薬が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<sup>3-6)</sup>。

1. 中等症・重症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・慢性腎障害・肥満・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、本指針では主に、①抗ウイルス薬としてレムデシビル、ファビピラビル、抗体治療（回復者血漿、高度免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体）、②免疫調整薬・免疫抑制薬としてデキサメタゾン、バリシチニブ、トシリズマブについて記載している。③抗凝固薬に関しては国立国際医療研究センターの治療指針<sup>7)</sup>などを参考にされたい。

#### 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）>

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。

**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<sup>8)</sup>。

**海外での臨床報告：**レムデシビルを投与した群とプラセボ群またはコントロール群と比較したランダム化比較試験（RCT）はこれまでに4つ報告されている。

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<sup>9)</sup>、多国間医師主導治験として実施された欧米・アジアでのRCT (ACTT-1) 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10日に短縮されたと報告されている (ただしサブグループ解析にて臨床的改善までの期間の短縮は、薬剤投与時に挿管もしくはECMO使用中の患者では認められなかった) <sup>6)</sup>。一方、WHOが主導したSOLIDARITY Trialではレムデシビルに生存率での有効性は示されなかった<sup>10)</sup>。

軽症肺炎例を対象にしたレムデシビル5日投与群、レムデシビル10日投与群、標準治療群の3群に割り付けられたRCTでは、11日目の評価にて5日投与群は標準治療群と比較し有意に臨床的改善を認めた患者が多かったものの、10日治療群ではプラセボ群に比し有意差が認められなかった<sup>11)</sup>。挿管例を除く、COVID-19肺炎患者 (SpO<sub>2</sub> 94%以下) を対象にしたコントロール群のない別の5日間と10日間投与を比較した試験でも14日目の評価にて、両群の臨床的改善に差は認められなかった<sup>12)</sup>。

	NCT04257656	ACTT1	NCT04292730	SOLIDARITY trial
実施国	中国	欧米、アジア	欧米、アジア	世界 30 カ国
研究デザイン	レムデシビル群 158 人 vs プラセボ群 79 人	レムデシビル群 541 人 vs プラセボ群 521 人	レムデシビル 5 日群 197 人 vs 10 日群 199 人 vs 標準治療群 200 人	レムデシビル群 2743 人 vs 標準治療群 2708 人
対象	入院を要する 新型コロナ肺炎患者	入院を要する 新型コロナ肺炎患者	入院を要する 新型コロナ軽症肺炎患者 (SpO <sub>2</sub> >94%)	入院を要する 新型コロナ患者
結果	臨床的改善に 有意差なし	レムデシビル群で 臨床的改善が 短縮された (10 日 vs 15 日)	投与 11 日目時点で、5 日治 療群は標準治療群よりも症 状の改善が早かった	死亡率に 有意差なし
掲載論文	Lancet PMID: 32423584	NEJM PMID: 32445440	JAMA PMID: 32821939	NEJM PMID: 33264556

表. これまでに行われた4つのレムデシビルのランダム化比較試験の概要

これまでの知見から、レムデシビルはすでに挿管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。令和3年1月7日には、本剤の添付文書の改

訂が行われ、本剤の投与対象が「酸素飽和度94%（室内気）以下、又は酸素吸入を要する、又は体外式膜型人工肺（ECMO）導入、又は侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者」から、「SARS-CoV-2による肺炎を有する患者」へと適応拡大された。

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<sup>12)</sup>こと、および前述の軽症肺炎を対象として3群でのRCT<sup>11)</sup>では10日間投与群と標準治療群は有意差が見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。

**国内での臨床報告：**Compassionate useとしての使用報告がある<sup>13)</sup>。

#### **投与方法（用法・用量）（添付文書抜粋）：**

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。

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) 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<sup>8)</sup>。
- 2) 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。
- 3) 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。配送対象は改訂後の添付文書に記載の投与対象と同じである。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。
- 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1) 2021年1月15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4)(依頼)」

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000721096.pdf>

(参考2) レムデシビル(販売名:ベクルリー点滴静注液100mg、同点滴静注用100mg)の投与をお考えの医療機関の皆さまへ

[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage\\_00021.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/newpage_00021.html)

### <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EC<sub>50</sub>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<sup>8)</sup>。

**海外での臨床報告:** ロシアで行われたRCT<sup>14)</sup>では、ファビピラビル投与群では投与5日目までウイルス消失率が62.5%でありプラセボ群と比較して有意差がみられた。また平熱になるまでの期間もファビピラビル群の方が早かった(中央値2日 vs 4日)。

中国からカレトラ<sup>®</sup>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<sup>15)</sup>。

**国内での臨床報告:** 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<sup>16)</sup>では、試験参加1日目からファビピラビルの内服を開始した群(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重症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<sup>17)</sup>。

### 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) ファビピラビル観察研究で報告さ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) 上記の多施設無作為化オープンラベル試験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69/82名（84.1%）、トリグリセリド値上昇9/82名（11.0%）、ALT値上昇7/82名（8.5%）だった。
- 3) 以下の薬剤については、薬物相互作用の可能性があるので、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
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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14日間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<sup>18)</sup>。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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 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。
- 10) 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。
- 11) 本剤投与前に患者の肝機能の状態を把握すること。

12) 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。

#### <抗体治療薬（回復者血漿、高度免疫グロブリン製剤、モノクローナル抗体）>

**機序：**回復者血漿はCOVID-19から回復した血漿を採取し保存したものを投与するものであり、高度免疫グロブリン製剤は回復者血漿からIgGを抽出・精製したものである。またモノクローナル抗体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抗体である。これらの抗体成分が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。

**海外での臨床報告：**新型コロナに対する回復者血漿療法は、中国やアメリカなどから複数の臨床研究が報告されている。最もエビデンスレベルの高いランダム化比較試験（RCT）はこれまでに5つ報告されており、中国からのRCT<sup>19)</sup>では、酸素投与が必要であり、人工呼吸器が必要なほどではない、中等症の患者グループでは有効性が示された一方で、患者全体および重症グループ（人工呼吸管理を必要とした患者）では有効性は示されなかった。インド<sup>20)</sup>、アルゼンチン<sup>21)</sup>からの中等症以上の症例を対象としたRCTでは回復者血漿の有効性は示されなかった。一方、高齢者や基礎疾患を持つ重症化リスクの高い症例を対象に発症3日以内に回復者血漿を投与したRCT<sup>22)</sup>では、重症化を予防する可能性が示されている。これら結果からは、抗ウイルス薬であるレムデシビルと同様に、すでに重症化してしまった病態には回復者血漿の効果は期待できず、抗体価の高い血漿を発症からできるから速やかに投与することで最も効果が期待できると考えられる。

モノクローナル抗体製剤でも同様に、発症から時間の経っていない軽症例では重症化を抑制する効果が示されており<sup>23,24)</sup>、また投与時にすでに自己の抗体を有する患者では効果が期待できないことが示されている<sup>24)</sup>。

2021年1月現在、高度免疫グロブリン製剤の有効性を検証する多国間医師主導治験が進行中である。

**国内での臨床報告：**国立国際医療研究センターで特定臨床研究として回復者血漿の有効性・安全性の検証が行われている。高度免疫グロブリン製剤の有効性を検証する多国間医師主導治験には日本からは国立国際医療研究センター、藤田医科大学病院が参加している。

## 免疫調整薬・免疫抑制薬

### <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<sup>25)</sup>。

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<sup>26)</sup>。また、名古屋大学を中心に、肺炎と低酸素血症を有する患者に対するファビピラビルとメチルプレドニゾロンの併用療法の有効性と安全性を検討する特定臨床研究が行われている。

### 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6.6 mg [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

1) 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。

- 2) 妊婦・授乳婦にはデキサメタゾンを使用しない。コルチコステロイド投与が必要な場合、プレドニゾロン40mg/日を考慮する。
- 3) 肥満・過体重では用量につき個別に検討する。
- 4) 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。

#### <バリシチニブ>

バリシチニブはヤヌスキナーゼ(JAK)ファミリーのJAK1及びJAK2分子に高い選択性を有するJAK阻害薬であり、国内では関節リウマチに適応がある。

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<sup>27)</sup>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<sup>28)</sup>。

#### <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：**以下の4つの大規模なRCTが行われており、そのうち1つで人工呼吸管理と死亡を減少させたが、総死亡率を減らしたものはない。

酸素投与が必要な中等症患者を対象とし243人の患者をトシリズマブ投与群とプラセボ群を2:1に割り付けた米国でのランダム化比較試験では、両群において人工呼吸管理の回避や死亡に有意差はみられなかった<sup>29)</sup>。

イタリアで行われた、P/F比200-300の重症患者を対象とし、126人の患者を1:1に割り付けた非盲検化ランダム化比較試験<sup>30)</sup>でも、投与後の予後改善効果はみられず中間解析後に中断となった。

フランスで行われた、酸素3L/分以上の投与が必要かつ人工呼吸管理されていない131人の患者を対象とした非盲検化ランダム化比較試験<sup>31)</sup>でも、人工呼吸管理の回避や死亡において有意差はみられなかった。

米国を中心に行われた、人工呼吸管理をされていない入院患者 389 人を対象とした二重盲検可ランダム化比較試験<sup>32)</sup>では、トシリズマブは人工呼吸管理または死亡を減少させたが、投与後 28 日の総死亡率は減らさなかった。

尚、プレプリントで結果が公開されたREMAP-CAP試験（国際共同臨床試験）では、ICUに入室し心肺支持療法の使用（昇圧剤もしくは酸素療法・人工呼吸管理）の開始された24時間以内のCOVID-19患者をトシリズマブ群（353名）、サリルマブ群（48名）、標準療法群（402名）の3群にランダム化して有効性を比較した。Organ support-free days（21日一心肺支持療法を要した日数）の中央値は標準療法群（0日）に比しトシリズマブ群（10日）・サリルマブ群（11日）で有意に長かった<sup>33)</sup>。なお、標準療法のうち大半（>80%）の患者にはステロイドが投与されていた。

**国内での使用実績：**国内における使用事例の報告がある<sup>34)</sup>。中外製薬が国内第III相臨床試験を実施中である<sup>35)</sup>。

#### **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、8mg/kg（最大800mgまで）を静脈内投与<sup>32)</sup>としているものが多い。

#### **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<sup>36)</sup>。
- 2) 他の生物学的製剤と同様、「関節リウマチ（RA）に対する IL-6 阻害薬使用の手引」では投与前には結核・非結核性抗酸菌症やB型肝炎のスクリーニングが推奨されている<sup>37)</sup>。

#### **<サリルマブ>**

**機序：**サリルマブは、ヒトモノクローナル抗体（IgG）1であり、ヒト IL-6 受容体  $\alpha$  サブユニット（IL-6R $\alpha$ ）に高い結合親和性を有し、可溶性及び膜結合型の両 IL-6 受容体（sIL-6R $\alpha$  及び mIL-6R $\alpha$ ）を介するシグナル伝達を阻害する。国内では既存治療で効果不十分な関節リウマチに対し承認されている。

**海外での臨床報告：**通常治療に加え、サリルマブ（200mg群161例、400mg群173例）、もしくはプラセボ群（86例）を比較した、新型コロナ重症入院患者420人を対象にした国際共同

第3相臨床試験では、入院期間の短縮や臨床的改善までの期間について、統計学的な有意差は認められなかったが、数値の減少傾向は確認された<sup>38)</sup>。トシリズマブの項で記載の REMAP-CAP試験では、サリルマブ治療（400mg 単回投与）の標準治療に比した優位性が示されている<sup>33)</sup>。

#### 投与時の注意点：

新型コロナウイルス感染症に対してサリルマブを投与した際の副作用は不明である。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・非結核性抗酸菌症やB型肝炎のスクリーニングが推奨されている<sup>37)</sup>。

#### <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<sup>39)</sup>。EC<sub>50</sub> 6.3μM（*in vitro*）を示す。

**海外での臨床報告：**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<sup>40)</sup>。

**国内での臨床報告：**国立国際医療研究センターが中心となり行ったランダム化比較試験<sup>41)</sup>では、肺炎増悪率は、シクレソニド吸入剤投与群41例中16例（39%）、対症療法群48例中9例（19%）であり [リスク差 0.20（90%信頼区間 0.05-0.36）、リスク比 2.08（90%信頼区間 1.15-3.75）、p=0.057]、p値は両側有意水準10%を下回り、対症療法群と比べてシクレソニド吸入剤投与群の方が有意に肺炎増悪が多かった。この結果からは、無症状・軽症の COVID-19患者に対するシクレソニド吸入剤の投与は推奨されない。

#### <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<sup>42)</sup>、カモスタット<sup>43)</sup>、ナファモスタット<sup>17)</sup>、インターフェロンβ<sup>10)</sup>、イベルメクチン<sup>44)</sup>、フルボキサミン<sup>45)</sup>、コルヒチン<sup>46)</sup>、ビタミンD<sup>47)</sup>、亜鉛<sup>48)</sup>、ファモチジン<sup>49)</sup>、HCV治療薬（ソフォスビル、ダクラタスビル）<sup>50)</sup>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 7 版	2021/02/01
第 6 版	2020/8/13
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. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371:m3862.
2. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66.
3. Novel CPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Chin J Epidemiol*. 2020;41(2):145-51.
4. 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(13): 1239-42.
5. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki SI, Ishihara T, *et al*. Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020; 383(9): 885-6.
6. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al*. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383(19): 1813-26.
7. Sato R, Ishikane M, Kinoshita N, Suzuki T, Nakamoto T, Hayakawa K, *et al*. A new challenge of unfractionated heparin anticoagulation treatment for moderate to severe COVID-19 in Japan. *Glob Health Med*. 2020; 2(3): 190-2.
8. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al*. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
9. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, *et al*. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.

10. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
11. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-57.
12. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37.
13. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(24): 2327-36.
14. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, *et al.* AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa1176.
15. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, *et al.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering.* 2020; 6(10): 1192-8.
16. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, *et al.* A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; 64(12): e01897-20.
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. *Crit Care.* 2020;24(1):392.
18. 新型コロナウイルス感染症に対するアビガン（一般名：ファビピラビル）に係る観察研究の概要及び同研究に使用するための医薬品の提供について。  
<https://www.mhlw.go.jp/content/000631044.pdf>
19. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, *et al.* Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-70.
20. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020;371:m3939.
21. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, *et al.* A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.

22. Libster R, Marc GP, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, *et al.* Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. medRxiv. 2020: doi: 10.1101/2020.11.20.20234013.
23. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, *et al.* SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(3): 223-37.
24. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, *et al.* REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(3): 238-51.
25. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
26. 南 順也、斧沢京子、小野雄一、柳田雄一郎、下野信行. 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 (2020.5.12) [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_200512\\_12.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200512_12.pdf).
27. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
28. Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04640168>
29. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(24): 2333-44.
30. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, *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.* 2021; 181(1): 24-31.
31. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181(1): 32-40.
32. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, *et al.* Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021; 384(1): 20-30.
33. The REMAP-CAP Investigators, Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *MEdRxiv.* doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>
34. 北島平太、橋本章司、永井崇之、田村嘉孝、新井 剛、平島智徳、他. 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)

- [https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_200430\\_2.pdf](https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200430_2.pdf).
35. 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](https://www.chugai-pharm.co.jp/english/news/detail/20200408170000_718.html).
  36. アクテムラ添付文書  
[https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic\\_med?japic\\_code=00054586](https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00054586).
  37. 日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対する IL-6 阻害薬使用の手引き (2020年2月1日改訂版) [https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline\\_IL-6.pdf](https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_IL-6.pdf)
  38. Sanofi provides update on Kevzara<sup>®</sup> (sarilumab) Phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S. 2020. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00>.
  39. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, *et al.* The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *BioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>
  40. A Trial of Ciclesonide in Adults With Mild COVID-19.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04330586>.
  41. 国立国際医療研究センター. 吸入ステロイド薬シクレソニド (販売名: オルベスコ) の COVID-19 を対象とした特定臨床研究結果速報について.  
[https://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20201223\\_1.html](https://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20201223_1.html).
  42. 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.
  43. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen 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(2): 271-80.
  44. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest*. 2021; 159(1): 85-92.
  45. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, *et al.* Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(22):2292-300.
  46. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, *et al.* Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136.
  47. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, *et al.* Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus

- best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;203:105751.
48. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol.* 2020;69(10):1228-34.
  49. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, Tracey KJ, Callahan MV, Abrams JA. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(3):1129-31.e3.
  50. Sadeghi A, Ali Asgari A, Norouzi A, Kheiri Z, Anushirvani A, Montazeri M, *et al.* Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75(11):3379-85.

(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