

COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第12版

(2022年1月21日)

1. 目的

COVID-19の流行から約2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、バリシチニブ、カシリピマブ（遺伝子組換え）／イムデビマブ（遺伝子組換え）、ソトロビマブ（遺伝子組換え）、モルヌピラビルの5薬剤である。デキサメタゾン¹⁾は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い、有害事象の有無をみるために採血などで適宜評価を行う。

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¹⁾。したがって、発症早期には抗ウイルス薬又は中和抗体薬、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²⁾。ここでの重症度は、軽症は肺炎がなく、酸素投与が必要な状態、中等症は肺炎があるか、酸素飽和度94%（室内気）未満又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。

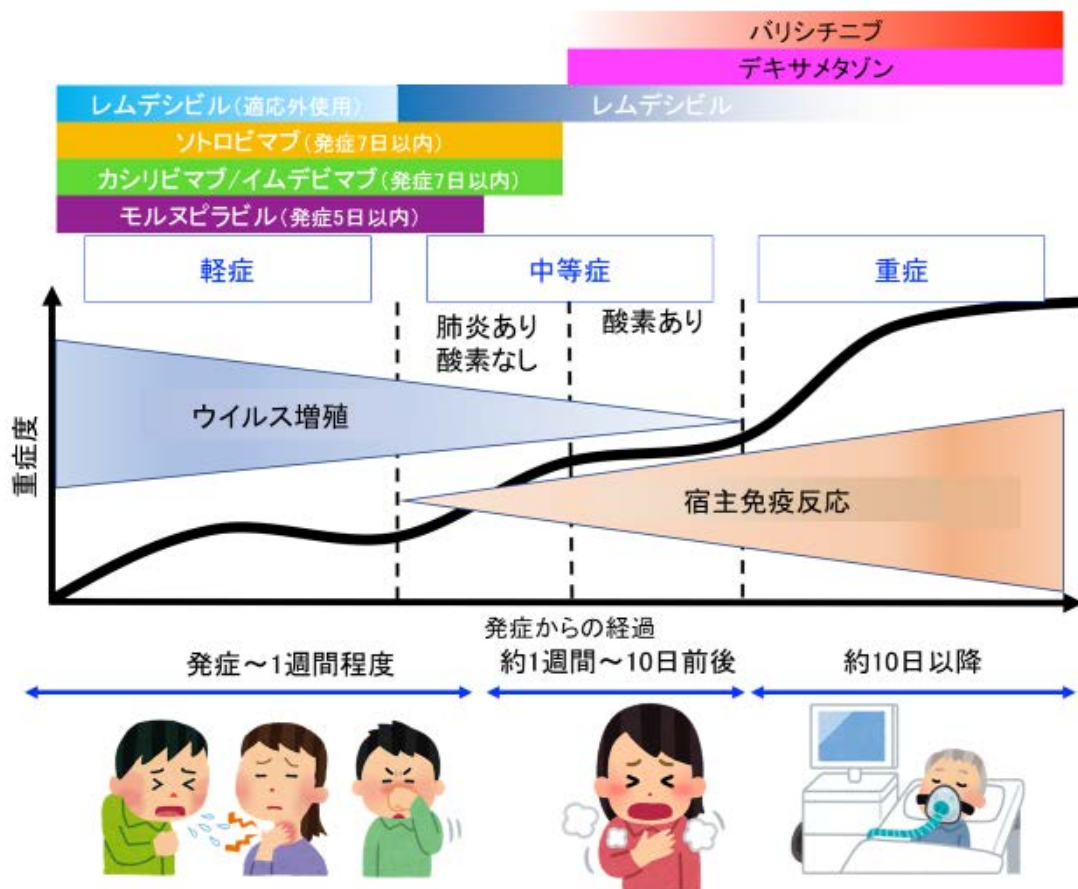


図. COVID-19の重症度と治療の考え方

※1 カシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ、モルヌピラビルは重症化リスクの高い患者のみが適応

※2 全ての患者が重症化するわけではなく、全体の約20%が中等症に、約5%が重症になると考えられるが、ワクチン接種の普及によってこの割合は変わることが予想される

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³⁻⁶⁾。既に承認されている薬剤においても、現時点では同様の考え方にに基づき、使用方法が示されている。

1. 軽症例の大半は自然治癒するため、各薬剤の適応に従い、重症化リスクが高い場合に薬物治療を検討する。重症化リスクが高い患者を対象とした治療薬の特徴については、巻末の附表を参考のこと。尚、軽症例での薬物治療の適応がある場合には、感染病態及び薬理作用の観点等からも、感染または発症から早期の治療開始が望ましい。また、中等症以上で全般的な薬物治療を検討する。
2. 重症化リスク（50歳以上、肥満[BMI 30 kg/m²以上]、心血管疾患[高血圧を含む]、慢性肺疾患、1型又は2型糖尿病、慢性腎障害[透析患者を含む]、慢性肝疾患、免疫抑制状

態[悪性腫瘍治療中、骨髄又は臓器移植後、原発性免疫不全症候群、コントロール不良のHIV感染症、AIDS[#]、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制薬の長期投与中など])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軽症であっても薬物治療を検討する。

3. 一般に、重症化リスク因子のない無症状病原体保有者では薬物治療は推奨しない。
4. 原則として、PCR、抗原検査などにより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（濃厚接触者の治療適応は条件に適合する症例に限り、カシリビマブ／イムデビマブでのみ承認されている）。
5. 薬剤開発の臨床試験では新型コロナウイルスワクチンの被接種者が除外されていることも多く、予防接種歴のみを以って治療薬の適応を判断することはできない。患者の病態、重症化リスク因子、年齢や基礎疾患等に伴う免疫原性等を総合的に勘案して適応を決定する。

ここでのAIDSは免疫抑制された病態（CD4リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ 以下、HIV RNA量が $100,000 \text{ copies}/\text{mm}^3$ 以上等）を指す。

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・抗体薬、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、モルヌピラビル等、中和抗体薬としてカシリビマブ／イムデビマブ、ソトロビマブ等、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。薬効の異なる治療薬は併用されうる。

抗ウイルス薬と中和抗体薬については、併用に関する知見は十分に集積していないこと、需要と供給のバランスから流通に制限が生じうることを考慮の上、通常、併用療法は推奨されない。ただし、患者ごとの評価において、軽症から中等症への病状の進行、典型的な臨床経過と異なる症状の進行、免疫抑制状態などの重症化リスクが特に高い症例等では、併用投与または逐次投与の適応となり得る。また、承認薬でも、omicron株にはカシリビマブ／イムデビマブは使用が推奨されないことなどから、地域での病原体の疫学情報や、病歴から適応を判断する必要がある。他にも、妊娠および妊娠の可能性がある場合は、モルヌピラビルは使用できない。

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⁷⁾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用100 mg）>

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SARS-CoV-2 に対し良好な活性を示す⁸⁾。

国内外での臨床報告：レムデシビルを投与した群とプラセボ群又はコントロール群と比較したランダム化比較試験（RCT）は、肺炎患者や入院患者を対象とするものとしては主に以下の5試験が報告されている。

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⁹⁾、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、標準治療群では臨床的改善まで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）⁶⁾。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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。挿管例を除く、COVID-19肺炎患者（SpO₂ 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¹²⁾。

	実施国	研究デザイン	対象	結果	掲載論文
NCT04257656	中国	レムデシビル群158人 vs プラセボ群79人	入院を要する 新型コロナウイルス肺炎患者	臨床的改善に 有意差なし	Lancet PMID: 32423584
ACTT1	欧米、アジア	レムデシビル群541人 vs プラセボ群521人	入院を要する 新型コロナウイルス肺炎患者	レムデシビル群で 臨床的改善が短縮された (10日 vs 15日)	NEJM PMID: 32445440
NCT04292730	欧米、アジア	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5日群197人 vs 10日群199人 vs 標準治療群200人	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	JAMA PMID: 32821939
SOLIDARITY trial	世界30カ国	レムデシビル群2743人 vs 標準治療群2708人	入院を要する 新型コロナウイルス患者	死亡率に 有意差なし	NEJM PMID: 33264556
DisCoVeRy	欧州5カ国	レムデシビル群429人 vs 標準治療群428人	入院・酸素投与を必要とする 新型コロナウイルス肺炎患者	臨床的改善に有意差なし	Lancet PMID: 34534511

表. これまでに行われた5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。

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¹²⁾こと、および前述の軽症肺炎を対象として3群でのRCT¹¹⁾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、個々の患者の背景に応じた判断を行う。

また、海外で実施された多施設共同、プラセボ対照、ランダム化二重盲検試験（GS-US-540-9012）において、発症から7日以内の重症化リスクのある酸素投与を要しない非入院COVID-19患者（目標症例数1,264例）を対象にレムデシビル（1日目に200 mg、2日目及び3日目に100 mg）又はプラセボを静脈内投与する群に1対1で無作為割付された。本試験は2020年9月18日に開始されたが、COVID-19の感染状況等を踏まえスポンサーにより2021年4月5日に組み入れ終了とされた。無作為化され、治験薬が投与された562名の被験者において、主要評価項目とされた28日目までの入院又は死亡の割合は、本剤群0.7%（2/279例）であり、プラセボ群5.3%（15/283例）と比べて87%有意に減少した（ $p=0.008$ ）¹³⁾。

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。

投与時の注意点：

- 1) 現時点での適応はSARS-CoV-2による肺炎を有する患者。
- 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。
- 5) 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。
- 6) 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。

入手方法：

1) これまで国が購入し配分されてきたが、2021年10月18日より一般流通が開始された。

10月18日以降における、国が購入し配分した本剤及び製造販売業者により一般流通される本剤の取扱い等については、下記の事務連絡に記載されている。

(参考)

「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薬価収載に伴う医療機関への配分等について（その3）（依頼）」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000843361.pdf>

<モルヌピラビル>

機序：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。

国内外での臨床報告：日本国内の3施設を含む20か国、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プラセボ群（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プラセボ群（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800mg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等、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等を踏まえ、1)の「重症度リスク因子を有する等、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、次に掲げる重症化リスク因子を有する者が、本剤を投与する意義が大きいと考えられる。

- ・ 61 歳以上
- ・ 活動性の癌（免疫抑制又は高い死亡率を伴わない癌は除く）
- ・ 慢性腎臓病
- ・ 慢性閉塞性肺疾患
- ・ 肥満（BMI 30kg/m² 以上）
- ・ 重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症）
- ・ 糖尿病
- ・ ダウン症
- ・ 脳神経疾患（多発性硬化症、ハンチントン病、重症筋無力症等）
- ・ コントロール不良の HIV 感染症及び AIDS[#]
- ・ 肝硬変等の重度の肝臓疾患
- ・ 臓器移植、骨髄移植、幹細胞移植後

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付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付けるデータは得られていない。

6) 動物での非臨床毒性試験において、胎児の体重減少、流産、奇形等の影響が報告されている。妊婦又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、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。尚、臨床試験では参加者に対して、服用中及び服用後 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上で、対象となる患者が発生した医療機関及び薬局からの依頼に基づき、無償で譲渡される。

<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SARS-CoV-2のEC50は61.88 μ M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：ロシアで行われたRCT¹⁴⁾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)。

インドで行われたRCTでは、主要評価項目であるPCR陰性化までの期間の中央値がファビピラビル投与群で5日、標準治療群で7日だった (P=0.129)。また副次評価項目である臨床的軽快までの期間の中央値が前者で3日、後者で5日だった (P=0.030)¹⁵⁾。

中国からロピナビル/リトナビル群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¹⁶⁾。

一方、イランでの肺炎像を伴い酸素投与を要する COVID-19 患者を対象に行われたランダム化比較試験では、ファビピラビル群とロピナビル/リトナビル群とで予後や症状期間に差はみられなかった¹⁷⁾。

また、米国などで行われた COVID-19 軽症・中等症患者の外来患者 1231 名が参加した二重盲検ランダム化試験では、主要評価項目である症状回復までの時間でファビピラビル群とプラセボ群に差がなかったとのプレスリリースがされている。

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¹⁸⁾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。

発熱から10日以内の呼吸不全のない肺炎患者156名を対象としたプラセボ対照単盲検RCT (企業治験) では、主要評価項目 (解熱、酸素飽和度改善、胸部画像改善、PCR陰性化の複合アウトカム) の達成がファビピラビル群で11.9日、プラセボ群で14.7日であった (P=0.0136)。また、この差は発症早期の患者でより強く見られた¹⁹⁾。

現在、重症化リスク因子をもつ発症早期COVID-19患者を対象とし、重症化抑制効果を主要評価項目としたプラセボ対照二重盲検RCT (企業治験) が実施されている。

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いたが、2021年12月27日にこの取り扱いは終了した。

中和抗体薬

<カシリビマブ/イムデビマブ>

機序：中和抗体薬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抗体であり、SARS-CoV-2に対して抗ウイルス作用を発揮する。

海外での臨床報告：中和抗体薬は、発症から時間の経っていない軽症例で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²⁰⁻²²⁾。

重症化リスク因子を1つ以上持つCOVID-19外来患者4,057人を解析対象としたランダム化比較試験²²⁾では、発症から7日以内のカシリビマブ/イムデビマブの単回点滴静注投与により、プラセボと比較して、COVID-19による入院または全死亡がそれぞれ71.3%（1.3%対4.6%、 $p<0.0001$ ）、70.4%（1.0%対3.2%、 $p=0.0024$ ）有意に減少した。また、症状が消失するまでの期間（中央値）は、両投与群ともプラセボ群に比べて4日短かった（10日対14日、 $p<0.0001$ ）。また、96時間以内に感染者と家庭内接触のあった被験者1,505名を対象としたランダム化比較試験では、カシリビマブ/イムデビマブの単回皮下投与により、発症に至った被験者の割合は、本剤群11/753例、プラセボ群59/752例であり、プラセボと比較して、発症のリスクが81.4%有意に減少した²³⁾。

投与方法（用法・用量）：

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（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（20分かけて）又は単回皮下投与する。

投与時の注意点：

- 1) 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。（下段の※1も参照）
- 2) omicron株（B.1.1.529系統）については、本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、厚生労働省の事務連絡等に基づき、適切な患者に対して投与すること。

発症後での投与時の注意点：

- 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を対象に投与を行うこと。
- 2) 高流量酸素又は人工呼吸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) 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付けるデータは得られていない。
- 4) 重症化リスク因子については、その代表的な例として、承認審査での評価資料となった海外第III相試験（COV-2067試験）²⁴⁾の組み入れ基準、新型コロナウイルス感染症に係る国内の主要な診療ガイドラインである「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き」又は特例承認の際に根拠とした米国の緊急使用許可（EUA）において例示されている重症化リスク因子が想定される。

発症抑制での投与時の注意点：

- 1) SARS-CoV-2による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。
- 2) 本剤の発症抑制における投与対象は、添付文書においては、
 - ① SARS-CoV-2による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者、又は無症状のSARS-CoV-2病原体保有者、
 - ② 原則として、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する者、
 - ③ SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者のすべてに該当する者とされている。

このうち、①の「濃厚接触者」、②の「原則として、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する者」及び③の「SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者」としては、次に掲げる者が中和抗体薬を投与する意義が大きいと考えられる。

<濃厚接触者>

無症候者に対する発症抑制に係る投与における濃厚接触者の範囲としては、「新型コロナウイルス感染症患者に対する積極的疫学調査実施要領」（国立感染症研究所感染症疫学センター）を参考にすることが考えられる。特に、添付文書における効能及び効果に関連する注意を踏まえ、濃厚接触者としては、同居家族、共同生活者に加え、高齢者施設や医療機関（特に免疫抑制薬を多く使用する診療科）などにおいてクラスターが発生した場合など、確認された感染者と日常生活を常時共にする場合に、中和抗体薬を投与する

意義が大きいと考えられる。

＜原則として、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する者＞

当該製剤の需要に対して供給が制限されている現状に鑑みると、当面は、重症化リスク因子を有する者に対して中和抗体薬を投与する意義が大きいと考えられる。

＜SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者＞

中和抗体薬の特性に鑑みると、特に3.2で示したハイリスク患者のうち、免疫抑制状態[悪性腫瘍治療中、骨髄又は臓器移植後、原発性免疫不全症候群、コントロール不良のHIV感染症、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、末期腎不全、肝硬変（非代償性）、放射線治療中または治療後半年以内、免疫抑制薬の長期投与中など]にある患者に対して、中和抗体薬を投与する意義が大きいと考えられる²⁵⁾。

なお、SARS-CoV-2の既感染やワクチン接種等により自己の抗体を有すると考えられる患者では中和抗体薬の必要性、有効性が低くなる可能性があると考えられるが、ブレイクスルー感染者においても、中和抗体薬の使用により入院のリスクが低減されるとの報告がある²⁶⁾。現時点では既存の抗体保有の臨床的意義は必ずしも明らかではなく、国内で使用可能な抗体検査薬は承認されていないため、今後の知見が待たれる。

※1 *In vitro*における検討において、懸念すべき変異株 (VOC) 及び注目すべき変異株 (VOI) のうち、alpha株 (B.1.1.7系統)、beta株 (B.1.351系統)、gamma株 (P.1系統)、delta株 (B.1.617.2系統及びAY.3系統)、epsilon株 (B.1.427及びB.1.429系統)、B.1.526.1系統、zeta株 (P.2系統)、eta株 (B.1.525系統)、theta株 (P.3系統)、iota株 (B.1.526系統)、R.1系統、kappa株 (B.1.617.1系統)、B.1.617.3系統及びmu株 (B.1.621及びB.1.621.1系統) のスパイクタンパク質の全配列又はその主要変異に対して本剤が中和活性を保持していることが示唆された。一方でomicron株 (B.1.1.529系統) のスパイクタンパク質の全配列に対しては本剤の中和活性は著しく減弱することが示唆された²⁷⁾。

※2 なお、米国FDAが公開している本剤のEUA（緊急使用許可）に係るFACTSHEETによると、本剤の投与に当たっては、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時間は観察することとされている。また、本剤の投与に伴い、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、投与中から投与後24時間後にかけて観察されている²⁸⁾。

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・入院待機施設での投与が可能となった (<https://www.mhlw.go.jp/content/000836895.pdf>)。厚生労働省から発出される事務連絡については最新のものを確認すること。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 若しくは 有床診療所 又は無床診療所（以下「対象医療機関」という。）である。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又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、「ロナプリーブ注射液セット 300」及び「ロナプリーブ注射液セット 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「ロナプリーブ注射液セット 1332」が対象医療機関に配分される。

「ロナプリーブ注射液セット 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、又は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及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。

備考：査読前報告を含め omicron 株に対して、中和活性が低下しているとの報告が複数ある。製薬会社も omicron 株に対する効力の低下を認めつつ、delta 株に対しては効力が維持されていることを報告している²⁷⁾。

<ソトロビマブ>

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（Sarbecovirus）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改変（M438LおよびN444S）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、中和抗体薬は、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を持つ軽症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、中間解析において発症から5日以内にソトロビマブ500 mg単回投与群（291名）では、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（ $p=0.002$ ）。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²⁹⁾。

投与方法：

通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg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。

備考：世界的に流行が拡大しつつあるomicron株に対しても、*in vitro*の評価で活性が維持されることが製薬企業等から報告されている²⁷⁾。中和抗体薬の評価では、50%阻害濃度(IC₅₀)は従来株等の2.8倍に上昇しているものの、唯一、有効性に変化なしと評価されている³⁰⁾

投与時の注意点

1) 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。

発症後での投与時の注意点：

- 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を対象に投与を行うこと。
- 2) 他の抗SARS-CoV-2モノクローナル抗体が投与された高流量酸素又は人工呼吸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) 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。症状発現から1週間までを目安に投与することが望ましい。
- 4) 重症化リスク因子については、その代表的な例として、ソトロビマブの承認審査での評価資料となった海外第Ⅱ/Ⅲ相試験（COMET-ICE試験）²⁴⁾の組み入れ基準、新型コロナウイルス感染症に係る国内の主要な診療ガイドラインである「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き」又は特例承認の際に根拠とした米国の緊急使用許可（EUA）において例示されている重症化リスク因子が想定される。

入手方法

本剤は、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上で、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。よって、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又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又はホームページ (<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。

<その他の抗体治療薬（回復者血漿、高度免疫グロブリン製剤）>

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。また中和抗体薬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。ただし、これらの製剤による中和活性が低い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必要がある。

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RCT³¹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³²、アルゼンチン³³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RCT³⁴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、抗ウイルス薬やモノクローナル抗体と同様に、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だけ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。

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（ITAC）が行われたが、発症後12日以内のCOVID-19入院患者を対象に高度免疫グロブリン製剤を投与しても評価項目は達成できなかったことがプレスリリースされている³⁵。

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。

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³⁶⁾。

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³⁷⁾。また、名古屋大学を中心に行われた、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ン（1～5日目が1 mg/IBW/日、6～10日目が0.5 mg/IBW/日）の併用療法の有効性と安全性を検討する特定臨床研究では、参加者69名のうち、主要評価項目である14日以内の人工呼吸またはこれに相当する呼吸状態の悪化が29.2%に見られた。

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（経口・経管・静注）

経口・経管：デカドロン錠4 mg 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6.6 mg＝デキサメタゾンリン酸エステルとして8 mg)

(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6 mg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0.15 mg/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40 mg/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RCT³⁸⁾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管理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³⁹⁾が、標準治療として約8割にデキサメタゾンなどのステロイドが投与されている入院患者に、加えてバリシチニブを追加投与した場合の有効性を検証したランダム化比較試験が報告されている⁴⁰⁾。主要評価項目である、28日目までに高流量酸素管理、非侵襲的人工呼吸管理、侵襲的人工呼吸管理、死亡のいずれかに移行した割合は有意差がなかったが、主要な副次的評価項目である28日目までの全死亡率は、バリシチニブ投与群で8.1%、プラセボ投与群で13.1%であり、38.2%の死亡率の低下が認められた (ハザード比0.57、95% CI 0.41-0.78、p=0.002)。特にベースラインで高流量酸素/非侵襲的換気を行っていた入院患者で最も顕著であった。入院患者1,525人を対象に標準療法 (副腎皮質ステロイド投与79%、レムデシビル投与19%) に加えて、バリシチニブ又はプラセボを投与したCOV-BARRIER (ランダム化二重盲検比較試験) において、主要評価項目である28日目までに非侵襲的若しくは侵襲的人工呼吸管理へ

移行又は死亡に至った患者の割合は、プラセボ群と比較してバリシチニブ群で低い傾向にあったが、統計学的有意差は認められなかった（オッズ比0.85；95%CI0.67～1.08；p=0.18）。バリシチニブ又はプラセボ投与開始28日以内の死亡に関しては、バリシチニブ群で8.1%、プラセボ群で13.1%とバリシチニブ群で低かった。米国食品医薬品局はこの結果を基にバリシチニブの単剤での使用についてEUAを発出した⁴¹⁾。

投与方法（用法・用量）：

通常、成人にはレムデシビルとの併用にて、バリシチニブ4 mgを1日1回経口投与し、総投与期間は14日間まで。

投与時の注意：

- 1) 本剤は、入院後から時間的経過が短く（3日以内）、炎症マーカーが増加し、高流量酸素療法や非侵襲的人工呼吸管理を必要とする等、酸素需要が急激に増加している患者を対象に入院下で投与を行うこと。
- 2) 他の生物学的製剤と同様、「全例市販後調査のためのバリシチニブ適正使用ガイド」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⁴²⁾。

<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、国内外で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きた。

海外での臨床報告：

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⁴³⁾。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、標準治療又はプラセボを投与した患者に対する IL-6 阻害薬を投与した患者の 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⁴⁴⁾。

WHOは上記の知見等を踏まえて、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）。

国内での使用実績：国内における使用事例の報告がある⁴⁵⁾。中外製薬が国内第III相臨床試験を実施され、トシリズマブ投与開始後28日時点において、治療群48例のうち、35例（72.9%）が退院又は退院待機状態に至り、5例（10.4%）が死亡。また、投与開始後28日時点の7カテゴリ順序尺度が投与開始時と比較して1段階以上改善した患者は39例（81.3%）、1段階以上悪化した患者は6例（12.5%）だった⁴⁶⁾。

上記等の知見を踏まえ、2022年1月に国内においても新型コロナウイルス感染症に対する適応が追加された。

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、人工呼吸器管理又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SpO₂が92%未満又は酸素投与中で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、本剤の有効性及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、有効性及び安全性は確立していない。

<シクレソニド>

海外での臨床報告：COVID-19 外来患者 400 名が参加した二重盲検ランダム化試験では、主要評価項目である症状軽快までの時間でシクレソニド群とプラセボ群に差がなかったとのプレスリリースがされている⁴⁷⁾。

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⁴⁷⁾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⁴⁸⁾、カモスタット⁴⁹⁾、ナファモスタット⁵⁰⁾、インターフェロン β ¹⁰⁾、イベルメクチン⁵¹⁾、フルボキサミン⁵²⁾、コルヒチン⁵³⁾、ビタミンD⁵⁴⁾、亜鉛⁵⁵⁾、ファモチジン⁵⁶⁾、HCV治療薬（ソフォスビル、ダクラタスビル）⁵⁷⁾などがある。これらの薬剤の効果や併用効果については臨床試験からの情報が得られつつあるところであり、臨床的な意義や役割については今後の知見が待たれる。

附表. 重症リスクを有する軽症 COVID-19 患者への治療薬の特徴(2022 年 1 月時点)

	ゼビュディ® (ソトロピマブ)	ロナプリーブ® (カシリビマブ/イムデビマブ)	ベクルリー® (レムデシビル)	ラゲブリオ® (モルヌピラビル)
投与経路	点滴静注	点滴静注	点滴静注	内服
投与期間	1 回	1 回	3 日間(軽症)	5 日間
治療対象患者	重症化因子を有する軽症～中等症 I	重症化因子を有する軽症～中等症 I	重症化因子を有する軽症(適応外使用)	重症化因子を有する軽症～中等症 I
発症後使用までの推奨日数	5-7 日以内	7 日以内	7 日以内	5 日以内
投与量	500mg を単回	それぞれ 600mg を単回	初日 200mg、以後 100mg を 1 日 1 回	800mg を 1 日 2 回
対象年齢など	12 歳以上、40Kg 以上	12 歳以上、40Kg 以上	12 歳以上、40Kg 以上	18 歳以上
腎障害時の調整	不要	不要	不要(腎障害時注意)	不要
妊婦/授乳婦への投与	可	可	可	禁忌、服用中と服用後 4 日間の避妊推奨
omicron 株への有効性	○	×	○	○
入院 or 死亡の相対リスク減少率*	85%[1]	70%[2]	87%[3]	30%[4]
主な副作用	Infusion reaction	Infusion reaction	肝腎障害、徐脈、Infusion reaction	下痢、悪心、頭痛
一般流通(薬価収載)	なし	なし	あり	なし
その他特徴 注意点	omicron 株に使用可	omicron 株へ使用不可	3 日間の点滴治療が必要	外来での内服治療が可能

1. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, *et al.* Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2021, 2021.11.03.21265533, DOI:10.1101/2021.11.03.21265533.

2. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, *et al.* REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021, DOI:10.1056/NEJMoa2108163.

3. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, *et al.* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med 2021; 384(3):238-51. DOI:10.1056/NEJMoa2116846.

4. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, *et al.* Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med 2021, DOI:10.1056/NEJMoa2116044.

*有効性は薬剤間で直接比較できるものではないことに注意

参考文献

1. Siddiqi HK, Mehra MR: COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* **2020**; 39(5): 405-7. DOI: [10.1016/j.healun.2020.03.012](https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012)
2. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C: Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. **2020**; 383(18): 1757-66. DOI: [10.1056/NEJMc2009249](https://doi.org/10.1056/NEJMc2009249)
3. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team: The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi*. **2020**; 41(2): 145-151. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003)
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. DOI: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648)
5. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki S, Ishihara T, *et al.*: Natural History of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* **2020**;383(9):885-6. DOI: [10.1056/NEJMc2013020](https://doi.org/10.1056/NEJMc2013020)
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. DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764)
7. 国立研究開発法人国立国際医療研究センター国際感染症センター. COVID-19 に対する抗凝固療法 ver2.0 2022.1.14 https://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/COVID-19_anticoag_therapy_ver_2_0.pdf
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. DOI: [10.1038/s41422-020-0282-0](https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0)
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. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
10. Pan H, Peto R, Henaó-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*. **2021**;384(6):497-511. DOI: [10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/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. DOI: [10.1001/jama.2020.16349](https://doi.org/10.1001/jama.2020.16349).
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. DOI: [10.1056/NEJMoa2015301](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015301).
13. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G., *et al.*: Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* **2021**. DOI: [10.1056/NEJMoa2116846](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846).
 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.* **2021**; 73(3): 531-4. DOI: [10.1093/cid/ciaa1176](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176).
 15. Udvardia ZF, Singh P, Barkate H, Rangwala S, Pendse A, Kadam J, *et al.*: Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* **2021**;103:62-71. DOI: [10.1016/j.ijid.2020.11.142](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.142).
 16. 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 (Beijing).* **2020**; 6(10): 1192-8. DOI: [10.1016/j.eng.2020.03.007](https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007).
 17. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, *et al.* Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol.* **2021**;95:107522. DOI: [10.1016/j.intimp.2021.107522](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107522).
 18. 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. DOI: [10.1128/AAC.01897-20](https://doi.org/10.1128/AAC.01897-20).
 19. Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, Hagiwara E, Tarumoto N, Kawada I, *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**:1-21. DOI: [10.1007/s40121-021-00517-4](https://doi.org/10.1007/s40121-021-00517-4).
 20. Gibas CF, Sigler L, Summerbell RC, Hofstader SL, Gupta AK: *Arachnomyces kanei* (anamorph *Onychocola kanei*) sp. nov., from human nails. *Med Mycol* **2002**; 40(6): 573-80. DOI: [10.1080/mmy.40.6.573.580](https://doi.org/10.1080/mmy.40.6.573.580).
 21. 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. DOI: [10.1056/NEJMoa2035002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002).
 22. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, *et al.*: REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* **2021**. DOI: [10.1056/NEJMoa2108163](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163).
 23. Meagan PO, Eduardo FN, Bret JM, Flonza I, Kuo-Chen C, Neena S, *et al.*: Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination for Covid-19 Prevention. *N Engl J Med.* **2021**; 385(13):1184-95. DOI: [10.1056/NEJMoa2109682](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109682).

24. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, *et al.*: REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. *N Engl J Med* **2021**; 385:e81. DOI: [10.1056/NEJMoa2108163](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163).
25. United Kingdom National Health Service.: Interim Clinical Commissioning Policy: Casirivimab and imdevimab for patients hospitalised due to COVID-19. 2021
<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/casirivimab-and-imdevimab-for-patients-hospitalised-due-to-covid-19>
26. Bierle DM, Ganesh R, Tullidge-Scheitel S, Hanson SN, Arndt LL, Wilker CG, *et al.* Monoclonal Antibody Treatment of Breakthrough COVID-19 in Fully Vaccinated Individuals with High-Risk Comorbidities. *J Infect Dis.* **2021**. DOI: [10.1093/infdis/jiab570](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab570).
27. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, *et al.* Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature.* **2021**. DOI: [10.1038/s41586-021-04389-z](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z).
28. FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab).
<https://www.regeneron.com/downloads/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf>
29. Crothers K, DeFaccio R, Tate J, Alba PR, Goetz M, Jones B, *et al.*: Early initiation of corticosteroids in patients hospitalized with COVID-19 not requiring intensive respiratory support: cohort study. medRxiv **2021**. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.07.06.21259982>
30. Aggarwal A, Stella AO, Walker G, Akerman A, Milogiannakis V, Brilot F, *et al.*: SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. medRxiv **2021**. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.12.14.21267772>.
31. 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. DOI: [10.1001/jama.2020.10044](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044).
32. 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. DOI: [10.1136/bmj.m3939](https://doi.org/10.1136/bmj.m3939).
33. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, 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.* **2021**;384(7):619-29. DOI: [10.1056/NEJMoa2031304](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304).
34. 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](https://doi.org/10.1101/2020.11.20.20234013).
35. CoVIg-19 Plasma Alliance. CoVIg-19 アライアンスにおける COVID-19 治療薬候補の高度免疫グロブリン製剤を評価するために NIH が実施した臨床試験の結果発表について. **2021.4.2**
<https://www.takeda.com/jp/newsroom/newsreleases/2021/20210402-8256/>

36. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, *et al.*: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* **2021**; 384:693-704. DOI: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436).
37. 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(福岡市立病院機構福岡市民病院) (2020.5.12)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200512_12.pdf
38. 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.* **2021**;384(9):795-807. DOI: [10.1056/NEJMoa2031994](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994).
39. Adaptive COVID-19 Treatment Trial 4 (ACTT-4). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04640168.
40. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, *et al.*: Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* **2021**; 12(9): 1407-18. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00331-3).
41. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BARICITINIB. <https://www.fda.gov/media/143823/download>
42. 一般社団法人日本リウマチ学会. 全例市販後調査のためのバリシチニブ適正使用ガイド (2020年2月1日改訂版).
https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_barishichinibu/
43. RECOVERY Collaborative Group: Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* **2021**; 397(10285): 1637-45. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0).
44. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, *et al.* Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* **2021**; 326(6): 499-518. DOI: [10.1001/jama.2021.11330](https://doi.org/10.1001/jama.2021.11330).
45. 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.
46. 中外製薬株式会社. 新型コロナウイルス感染症に伴う肺炎を対象としたアクテムラの国内第 III 相臨床試験結果について **2021.2.9**.
https://www.chugai-pharm.co.jp/news/detail/20210209150000_1078.html
47. 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.
48. Chong YP, Song JY, Seo YB, Choi J-P, Shin H-S, Team RR: Antiviral treatment guidelines for Middle East respiratory syndrome. *Infect Chemother.* **2015**;47(3):212-22. DOI: [10.3947/ic.2015.47.3.212](https://doi.org/10.3947/ic.2015.47.3.212).

49. 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.e8. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052).
50. 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): 1-4. DOI: [10.1186/s13054-020-03078-z](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03078-z).
51. Rajter JC, Sherman MS, Fattah 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. DOI: [10.1016/j.chest.2020.10.009](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009).
52. 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. DOI: [10.1001/jama.2020.22760](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22760).
53. Devereaux 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. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.13136](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136).
54. 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. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2020.105751](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751).
55. 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. DOI: [10.1099/jmm.0.001250](https://doi.org/10.1099/jmm.0.001250).
56. 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. DOI: [10.1053/j.gastro.2020.05.053](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.053).
57. 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. DOI: [10.1093/jac/dkaa334](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa334).

版管理	
第 12 版	20022/1/21
第 11 版	2021/12/24
第 10 版	2021/11/04 (2021/11/10 一部修正)
第 9 版	2021/10/11
第 8 版	2021/07/31 (2021/09/06 一部修正)
第 7 版	2021/02/01
第 6 版	2020/08/13
第 5 版	2020/07/20
第 4 版	2020/05/28
第 3 版	2020/05/08
第 2 版	2020/04/28
第 1 版	2020/02/26

2022 年 1 月 21 日

一般社団法人日本感染症学会 COVID-19 治療薬タスクフォース

氏家無限、大曲貴夫*、忽那賢志、黒田浩一、櫻井亜樹、佐村 優、高園貴弘、
谷口俊文、土井洋平、西 圭史、早川佳代子、藤田崇宏、松元一明

(五十音順、*リーダー)

利益相反自己申告

- ・高園貴弘は MSD 株式会社、大日本住友製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、大塚製薬株式会社、Fisher and Payker 社より研究費を受けている。
- ・谷口俊文はヴィーブヘルスケア株式会社より講演料を受けている。
- ・土井洋平は塩野義製薬株式会社より報酬を受けている。
- ・松元一明は MeijiSeika ファルマ株式会社より研究費を受けている。
- ・氏家無限、大曲貴夫、忽那賢志、黒田浩一、櫻井亜樹、佐村 優、西 圭史、早川佳代子、藤田崇宏は申告すべきものなし。