

## COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第3版

(2020年5月8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。過去には重症急性呼吸器症候群（SARS）、中東呼吸器症候群（MERS）患者に対して既存の抗ウイルス薬が使用されている。これらの事実に基づいて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存在しない。よって行う事のできる治療は、国内で既に薬事承認されている薬剤を適応外使用することや治験・臨床研究の枠組みの中にて薬剤を使用することである。適応外使用にあたって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。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。

### 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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>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、低酸素血症を呈し継続的な酸素投与が必要となった段階で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。現時点で、治験もしくは臨床研究の枠組み以外での入手が困難な薬剤に関しては記載を割愛した。今後臨床の有効性や有害事象等の知見の集積に伴い、COVID-19 の治療のための抗ウイルス薬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

###### <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*・動物モデルの検討では、*in vitro*で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。

**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<sup>3)</sup>。

**国内での臨床報告：**国内での臨床試験、治験が進行中である。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<sup>4)</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）によるものである。

###### 投与時の注意点：

1. 以下の薬剤については、薬物相互作用の可能性がことから、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

2. 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。
3. 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。
4. 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。
5. 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ないこと。
6. 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。
7. 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。
8. 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。
9. 本剤投与前に患者の肝機能の状態を把握すること。
10. 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。

<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<sup>5)</sup>（EC<sub>50</sub> = 0.77 μM）。

**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<sup>6)</sup>、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<sup>7,8)</sup>。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、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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

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<sup>8)</sup>。
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>

#### <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>11)</sup>。EC<sub>50</sub> 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。韓国にて軽症のCOVID-19に対する臨床研究が進行中である<sup>12)</sup>。

**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<sup>13-16)</sup>。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」<sup>17)</sup>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<sup>18)</sup>。

***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<sup>19)</sup>。動物モデルにて予後改善効果があった<sup>20)</sup>。

**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<sup>21)</sup>。

**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<sup>22)</sup>。

#### 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。

#### <ヒドロキシクロロキン>

**機序：**クロロキンはかつてマラリアの治療薬として世界中で使用されていたが、近年はクロロキン耐性マラリアの増加によりマラリアの治療には使われなくなっている。日本でも現在は未承認薬の扱いとなっているが、クロロキンと類似した構造で抗炎症作用、免疫調節作用を持つヒドロキシクロロキン（プラケニル）は国内では全身性エリテマトーデス（SLE）などに使用されている。*In vitro*ではクロロキンはレムデシビルと同等の新型コロナウイルスの抑制効果が示されている<sup>5)</sup>（EC<sub>50</sub> = 1.13 μM）。

**海外での臨床報告：**単剤もしくは併用療法としての臨床試験が進行中である<sup>23-25)</sup>。フランスにおける COVID-19 患者 36 例に対する非ランダム化比較試験では、ヒドロキシクロロキン投与群において研究参加 6 日後のウイルス量が有意に低かった<sup>26)</sup>。ただしフランスからの別のランダム化比較試験（従来治療群 77 例 vs ヒドロキシクロロキン 84 例）では軽症～中等症の患者において予後に差がなかったとする査読前論文も掲載されている<sup>27)</sup>。

**国内での使用実績：**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<sup>28,29)</sup>。

**投与方法（用法・用量）：**

1. 200 mg 1日2回または400mg 1日1回, 14日間。

**投与時の注意点：**

1. COVID-19 に対する使用実績は限られているが、全身性エリテマトーデスに対して本剤を投与された 101 例中 31 例 (30.7%) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は 下痢 10 例 (9.9%) , 頭痛, 中毒性皮疹及び蜂巣炎各 3 例 (3.0%) 等であった<sup>30)</sup>。重篤な副作用は、蜂巣炎, 肝機能異常, 薬疹, スティーブンス・ジョンソン症候群 各 1 例 (1.0%) であった。
2. クロロキンは国内では使用できないが、ブラジルでの臨床研究ではクロロキン高用量群（600mg 1日2回、10日間）は低用量群（1日目 450 mg 1日2回、2～5日目 450 mg 1日1回）と比較して、QT延長（25%）、死亡（17%）が多かったと報告されている（査読前論文）<sup>31)</sup>。
3. ヒドロキシクロロキン投与においてもQT延長が問題になることがあり、投与前に心電図でのQT延長、家族歴、QT延長の原因となる薬剤投与の有無を確認し、投与開始後96時間は心電図モニタリングを行うことが望ましい<sup>32)</sup>。
4. アジスロマイシンとの併用が有用との報告<sup>26)</sup>もあるが、高用量クロロキンとの併用で心臓死による死亡率を高めるとの報告<sup>31)</sup>があり併用については慎重に判断すべきである。

② その他の薬剤

<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<sup>33)</sup>。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。

**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>34-37)</sup>。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いる<sup>33)</sup>。

**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>38)</sup>。
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<sup>39)</sup>。

**<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>40)</sup>、カモスタット<sup>41)</sup>、ナファモスタットなどがあるが、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. Qingxian Cai, Minghui Yang, Dongjing Liu, *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)
4. ファビピラビルを早期投与し軽快した 80 代後半の COVID-19 肺炎の 1 例 (船橋中央病院) (2020.3.31) .  
[http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content\\_id=31](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
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*.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).
10. 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>
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](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](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](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 in 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](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, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, *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):4875-84.
20. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, *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):1904-13.
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; 382:1787-1799.
22. 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](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
23. Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Hospitalized Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 (HAHPS). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329832>
24. Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04307693>
25. Hydroxychloroquine in Outpatient Adults With COVID-19.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333654>
26. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J*

Antimicrobial Agents 2020 : 105949.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

27. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, *et al.* No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv 2020.04.10.20060699; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>
28. COVID-19 を来した血液透析患者に対してヒドロキシクロロキンを投与した一例 (2020.3.10) [http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content\\_id=31](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
29. ヒドロキシクロロキンを使用し症状が改善した COVID-19 の 2 例 (2020.3.10) . [http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content\\_id=31](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
30. 日本皮膚科学会. ヒドロキシクロロキン適正使用のための手引き (簡易版) ./日本リウマチ学会. 皮膚エリテマトーデスおよび全身性エリテマトーデスに対するヒドロキシクロロキン使用のための簡易ガイドライン. 2015.
31. Mayla Gabriela Silva Borba, Fernando de Almeida Val, Vanderson Sousa Sampaio, *et al.* Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). medRxiv 2020.04.07.20056424; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>
32. 国立国際医療研究センター 国際感染症センター. COVID-19 に対するヒドロキシクロロキンの使用について. <http://dcc.ncgm.go.jp/information/index.html>
33. Xu X, Han M, Li T, *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. ChinaXiV 2020; 202003: v1.
34. 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](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
35. 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](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
36. 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](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
37. 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](http://www.kansensho.or.jp/modules/topics/index.php?content_id=31)
38. 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)

39. 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)
40. 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: 212-22.
41. 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.

(文責：国立国際医療研究センター)

一般社団法人 日本感染症学会