

## COVID-19 に対するヒドロキシクロロキンの使用上の注意

2020 年 4 月 30 日

### 1. 使用対象者

おおむね以下のような対象者に対して使用を検討するが日本感染症学会の「COVID-19 に対する抗ウイルス薬による治療の考え方」等も参照のこと。

発症（発熱）14 日以内で下記を満たす場合に投与を検討する。

- ・低酸素血症（概ね室内気で  $SpO_2 < 95\%$ ）
- ・下記重症化の危険因子を有する（1, 2）
  - a. 高齢（概ね 65 歳以上）
  - b. 糖尿病（投薬中もしくは  $HbA1c > 7.5\%$ ）
  - c. 心血管疾患（投薬中の高血圧を含む）
  - d. 慢性肺疾患
  - e. 肥満（ $BMI \geq 30$ ）
  - f. 免疫抑制状態/治療不応の悪性腫瘍

有効性に関して *in vitro*（3）や臨床報告（4）があるが、否定的な報告（5）もあり、現時点では有効性に関して評価は定まっていないため、投与に関しては慎重に判断すること。予防に関する検討（6）も行われているが今回は言及しない。

### 2. 薬剤について

<ヒドロキシクロロキン（プラケニル®錠 200mg 426.7 円/錠）>

投与方法（用法・用量）：

Loading を推奨（7, 8），海外の報告を日本人の体格を考慮し改変した。

ヒドロキシクロロキン硫酸塩（プラケニル錠 200mg/錠）

- a. 体重  $\geq 80\text{kg}$ ：  
初日 4 錠（800mg/日） $2\times$ ，2 日目以降 2 錠（400mg/日） $2\times$  合計 7 日
- b. 体重  $< 80\text{kg}$ ：  
初日 3 錠（600mg/日） $2\times$ （2T, 1T），2 日目以降 2 錠（400mg/日） $2\times$  合計 7 日
- c. 体重  $< 31\text{kg}$ ：投与はリスクベネフィットで検討，投与時は小児用量参照理想体重を使用： $(\text{身長 (cm)} - 100) \times \text{係数}$ （女性 0.85，男性 0.9）

投与期間は臨床症状に合わせて 14 日間まで延長可能だが下記副作用に注意。

アジスロマイシンとの併用：

有用との報告 (9) もあるが，その方法論に懸念が表明されており (10)，高用量ヒドロキシクロキンの併用で心臓死による死亡率を高めるとの報告 (11) から推奨しない。

特別な配慮を要する集団：

- a. 腎障害：透析（維持透析・腹膜透析・CRRT）患者を含めて短期使用なら調整不要
- b. 肝障害：短期使用では用量調整不要
- c. 小児：小児の知見はまだなく，安全性，有効性とも確立されていない。  
本邦では添付文書上，6歳以上，体重31kg以上である。  
ただし使用する場合，造血幹細胞移植に準じて以下の量を推奨  
初日 6.5mg/kg/dose×2, 2-4日 3.25mg/kg/dose×2
- d. 産褥婦：現時点で知見はないが，SLEやマラリアでは投与可能である。

投与時の注意点：

American Academy of Cardiology の statement や Yale University の guidance を参照し一部改変した (12, 13)。

投与前：家族歴 (QT 延長症候群，突然死)，心電図，電解質 (K, Mg)，腎機能，肝機能を確認。

1. QTc 延長の可能性のある薬剤をできる限り中止 (表 2 参照)
2. 電解質異常は補正 (K > 3.4 mEq/L, Mg > 1.7mg/dL)
3. 心電図：QTc  $\geq$  500ms では基本投与しない

投与中：ECG モニタリングを投与開始約 96 時間は行う

12 誘導心電図を投与開始 48 時間と 96 時間を目安に行う

心血管疾患や不整脈既往からリスクが高い症例は高頻度に心電図 (例：2 回目投与 2-3 時間後+連日 ECG)

投与中止：フォロー心電図で QTc が 60ms 以上上昇もしくは 500ms 以上  
その場合，半減期が長いいため心電図モニタを中止後も継続

スコアリングによりリスクを層別化する方法もある(14)。

低リスク  $\leq$  6 点，中等度リスク 7-10 点，高リスク  $\geq$  11 点

危険因子	スコア
年齢：68 歳以上	1
性別：女性	1

薬剤：ループ利尿薬	1
検査：血清カリウム $\leq 3.5\text{mEq/LL}$	2
検査：入院時 QTc $\geq 450\text{ ms}$	2
臨床：急性心筋梗塞	2
薬剤：QTcを延長させる薬剤2剤以上	3
薬剤：QTcを延長させる薬剤1剤	3
臨床：敗血症	3
臨床：心不全	3

QTcを延長させる可能性のある薬剤の一例 (15, 16)			
薬効群名	一般名	薬効群名	一般名
麻酔薬/ 筋弛緩薬	デクスメデトミジン	抗うつ薬	アミトリプチリン
	プロポフォール		エスシタロプラム
	セボフルラン		イミプラミン
	チザニジン		炭酸リチウム
鎮痛剤	ブプレノルフィン		マプロチリン
	メサドン		ミアンセリン
	トラマドール		ミルタザピン
抗不整脈薬	アミオダロン★		ノルトリプチリン
	ベプリジル★		トリミプラミン
	ジソピラミド		ベンラファキシン
	フレカイニド★		抗精神病薬
	メキシレチン★	クロルプロマジン	
	キニジン	クロザピン	
抗菌薬	アジスロマイシン	ハロペリドール	
	クラリスロマイシン	レボメプロマジン	
	エリスロマイシン	ペルフェナジンフェン	
	ベダキリン	ピモジド	
	シプロフロキサシン	リスペリドン	
	レボフロキサシン	スルピリド	
	モキシフロキサシン	チアプリド	
	オフロキサシン	ゾテピン	

	クロファジミン	Ca チャネル遮断薬	ニカルジピン
	デラマニド	胃腸薬/ 制吐薬	シサプリド
抗真菌薬	フルコナゾール		ドンペリドン
	イトラコナゾール		グラニセトロン
	ケトコナゾール		オンダンセトロン
	ポサコナゾール	免疫抑制剤	タクロリムス
	ボリコナゾール		

★は併用を避けるべきとされる

#### 参考文献

1. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(12):343–346. PMID: 32214079
2. Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. PMID: 32171076. Erratum (PMID: 32192581, 32171424)
3. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. [Epub ahead of print] PMID: 32150618
4. Sarma P, Kaur H, Kumar H, et al. Virological and Clinical Cure in Covid-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Med Virol. 2020 Apr 16. doi: 10.1002/jmv.25898. [Epub ahead of print] PMID: 32297988
5. Joseph M, Siddharth N, Felipe P, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1?fbclid=IwAR3eFVtPBNK3c02\\_v5XmjGcSLrppALrKae6mgLK1q5dVB29O3RfsCIoRO4I](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v1?fbclid=IwAR3eFVtPBNK3c02_v5XmjGcSLrppALrKae6mgLK1q5dVB29O3RfsCIoRO4I) [cited on Apr 30, 2020]
6. Principi N, Esposito S. Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020 Apr 17:S1473-3099(20)30296-6. Epub ahead of print. PMID: 32311322.
7. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published online ahead of print,

- 2020 Apr 13]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.6019. PMID: 32282022
8. Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers É, et al. Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 7. pii: ciaa394. [Epub ahead of print] PMID: 32255489.
  9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. PMID: 32205204
  10. <https://www.isac.world/news-and-publications/official-isac-statement> [cited on Apr 30, 2020]
  11. Mayla GSB, Fernando de Almeida V, Vanderson SS, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2> [cited on Apr 30, 2020]
  12. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19> [cited on Apr 30, 2020]
  13. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc*. 2020 Apr 7. Epub ahead of print. PMC7141471.
  14. Tisdale JE1, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, Kovacs RJ. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):479-87. PMID: 23716032
  15. <https://www.covid19-druginteractions.org/> [cited on Apr 30, 2020]
  16. <https://crediblemeds.org/index.php/drugsearch> [cited on Apr 30, 2020]