

COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 15.1 版

(2023年2月14日)

1. 目的

COVID-19に関する薬物治療の知見が集積されてきたことを踏まえ、本指針は、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 に対して治療の適応がある薬剤はレムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル／リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、カシリビマブ（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）、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）／シルガビマブ（遺伝子組換え）、トシリズマブ（遺伝子組換え）、バリシチニブ、デキサメタゾンの 10 種類となっている。

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、酸素投与が必要のない状態、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、重症は集中治療室への入室、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。

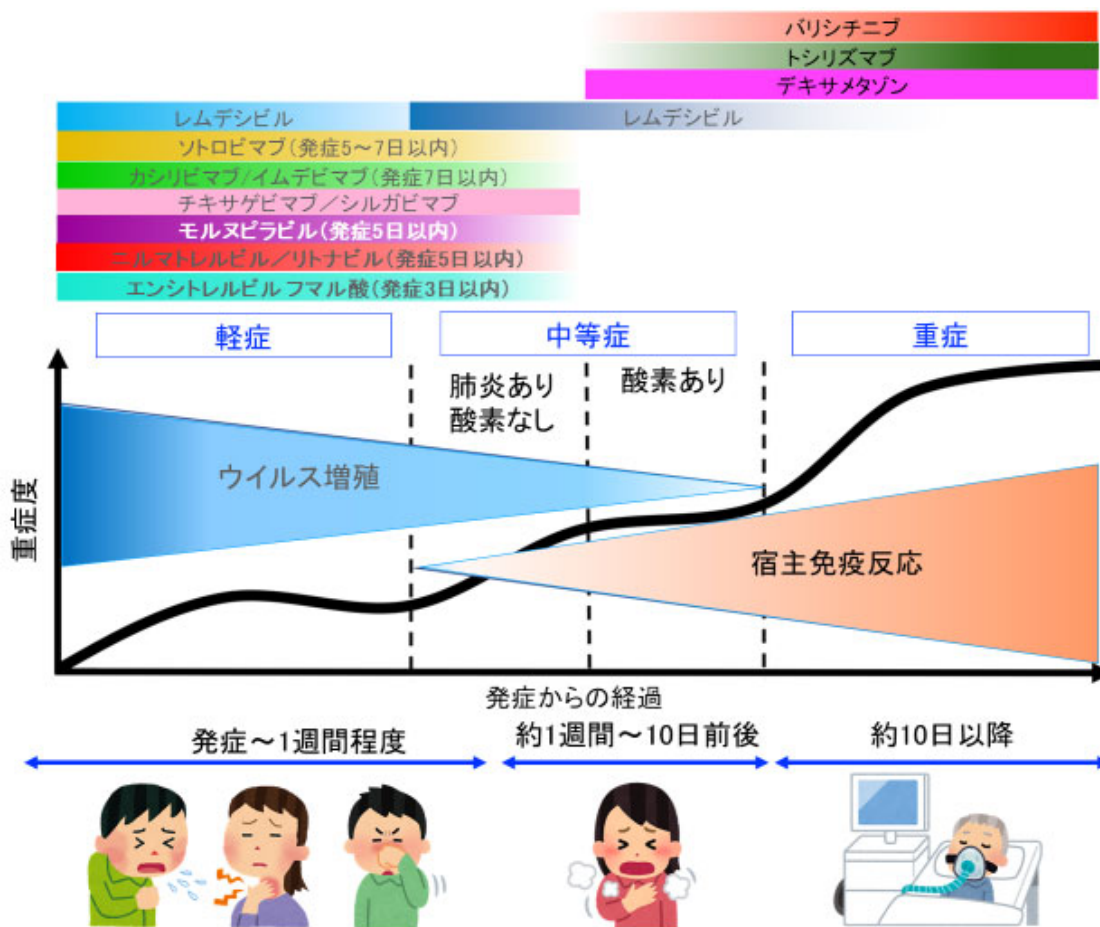


図. COVID-19の重症度と治療の考え方

※1カシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ、ニルマトレビル/リトナビル、モルヌピラビル、軽症者へのレムデシビルは重症化リスクの高い患者のみが適応

※2ワクチン及び治療薬の普及やウイルスの変異等によって重症化率は低下している

薬物治療の考え方につき、以下を参考基準として提示する³⁻⁶⁾。

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く、患者背景を十分に考慮して使用すること。
2. 主な重症化リスク因子（65歳以上の高齢者、悪性腫瘍、COPDなどの慢性呼吸器疾患、慢性腎臓病、糖尿病、高血圧、脂質異常症、心血管疾患、脳血管疾患、肥満[BMI 30 kg/m²以上]、喫煙、固形臓器移植後の免疫不全、妊娠後期、免疫抑制・調整薬の使用、コントロール不良のHIV感染症、AIDS[#]、慢性肝疾患、鎌状赤血球貧血、サラセミアなど）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。詳細については、各薬剤の記載を参照のこと。

3. 一般に、重症化リスク因子のない軽症例の多くは自然に改善することを念頭に、対症療法で経過を見ることができることから、エンシトレルビル等、重症化リスク因子のない軽症～中等症の患者に投与可能な症状を軽減する効果のある抗ウイルス薬については、症状を考慮した上で投与を判断すべきである。また、重症化リスク因子のある軽症～中等症の患者に投与する抗ウイルス薬は、重症化予防に効果が確認されているレムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル／リトナビルによる治療を検討すべきである。
 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（濃厚接触者に対する発症抑制の適応はカシリビマブ／イムデビマブでのみ、条件に適合する症例に限り承認されている）。
 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（表1参照）。
- # ここでのAIDSは免疫抑制された病態（CD4リンパ球数が200/μL以下、HIV RNA量が100,000 copies/μL以上等）を指す。

表1. 軽症～中等症 I で治療薬の使用を優先させるべきリスク集団⁷⁾（米国国立衛生研究所）

優先度	リスク集団
1	ワクチン接種歴に関わらず、基礎疾患等によりワクチン接種や感染に対する十分な免疫反応が期待できない免疫不全者 75歳以上のワクチン未接種者 65歳以上の重症化リスク因子を有するワクチン未接種者
2	65歳以上のワクチン未接種者 65歳未満の重症化リスク因子を有するワクチン未接種者
3	75歳以上のワクチン接種者 65歳以上の重症化リスク因子を有するワクチン接種者（特に3回目の追加接種を未実施の場合）
4	65歳以上のワクチン接種者 65歳未満の重症化リスク因子を有するワクチン接種者（特に3回目の追加接種を未実施の場合）

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、ニルマトレルビル／リトナビル、エンシトレルビル フマル酸等、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る。

軽症患者への抗ウイルス薬と中和抗体薬については、併用に関するリスク及びベネフィットに関する臨床的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ること^{8,9)}等を考慮の上、通常、併用療法は推奨されない。これまでの知見においては、高齢者、複数の重症化リスク因子がある患者、ワクチンの未接種者等では症状が進行しやすいことを踏まえ¹⁰⁾、患者ごとの評価において、中等症への急速な病状の進行等、非典型的な臨床経過の症例や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、併用投与又は逐次投与の適応を考慮する。また、承認薬でも、omicron株にはカシリビマブ／イムデビマブ、ソトロビマブ及びチキサゲビマブ／シルガビマブは、他の治療薬が使用できない場合に使用する（カシリビマブ／イムデビマブの曝露後の発症抑制の適応では、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討する。また、チキサゲビマブ／シルガビマブの曝露前の発症抑制の適応では、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討する）とされていることから、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、妊娠及び妊娠の可能性がある場合は、モルヌピラビル及びエンシトレルビル フマル酸は使用できない。

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¹¹⁾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¹²⁾。

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¹³⁾、国際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、レムデシビル治療群は標準治療群と比較して、全体の解析では院内死亡を減らさなかった (14.5% vs 15.6%, RR 0.91 [95% CI 0.82-1.02], p=0.12)。ただし、侵襲的人工呼吸器管理をしていない酸素投与中の患者に限定すると、院内死亡が有意に減少することが示された (14.6% vs 16.3%, RR 0.87, [95% CI 0.76-0.99], p=0.03)¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。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¹⁶⁾。

	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 4146 人 vs 標準治療群 4129 人	入院を要する 新型コロナ患者	院内死亡率に 有意差なし	NEJM PMID: 35512728
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 新型コロナ肺炎患者	臨床的改善に有意差なし	Lancet PMID: 34534511

表2. 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¹⁶⁾こと、及び前述の軽症肺炎を対象として3群でのRCT¹⁵⁾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（ $p=0.008$ ）¹⁷⁾。

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) 臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、以下の患者を対象に投与すること。
 - ・ 酸素投与を要しない患者であって、COVID-19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。
 - ・ 肺炎を有するCOVID-19患者（酸素投与の有無にかかわらず）。
- 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¹²⁾。
- 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。
- 4) 注射用水で溶解し、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) COVID-19の症状が発現してから速やかに投与を開始し、3日目まで投与する。ただし、肺炎を有するCOVID-19患者では、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。
- 7) 2022年1月21日の中央社会保険医療協議会（中医協）において、保険医の指示の下で看護師による在宅・療養施設等の患者へのレムデシビル投与が可能となった。

入手方法：

1) 2021年10月18日より一般流通が開始されている。

<モルヌピラビル(商品名：ラゲプリオカプセル 200 mg)>

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）の外来治療を対象にモルヌピラビル 800 mg 又はプラセボを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800 mg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、COVID-19 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 COVID-19 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) COVID-19 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、このグループ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) 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。
 - ・ 問診で直前の月経終了日以降に性交渉を行っていないことを確認する。妊娠の可能性が否定できない場合は、本剤を投与しないこと。
 - ・ 投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認することが望ましい。なお、妊娠初期は妊娠検査で陰性を示す可能性があることに注意する。
 - ・ 妊娠初期においては、妊娠しているにもかかわらず、妊娠検査で陰性を示す場合があることを患者に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
 - 7) 動物実験で胎児毒性が報告されている。妊娠ラットの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、N-ヒドロキシシチジン（NHC）の臨床曝露量の 8 倍に相当する用量で催奇形性及び胚・胎児致死が、3 倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊娠ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHC の臨床曝露量の 18 倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。
 - 8) 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、2022 年 8 月 18 日に薬価収載されたことから、一般流通が同年 9 月 16 日から開始され、同時に国購入品から一般流通品への切替えが行われた¹⁸⁾。

<ニルマトレルビル／リトナビル（商品名：パキロビッドパック）>

機序：ニルマトレルビルは、SARS-CoV-2のメインプロテアーゼに作用し、その働きを阻害することによりウイルスの増殖を阻害する。リトナビルは、ニルマトレルビルの代謝を遅らせ、体内濃度をウイルスに作用する濃度に維持する目的で併用される。

国内外での臨床報告：国内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において、重症化リスクのある非入院 COVID-19 患者の外来治療を対象にニルマトレルビル 300 mg／リトナビル 100 mg 又はプラセボを 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。主要有効性解析集団とされた mITT 集団（無作為化され、治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後から無作為化 28 日目までに少なくとも 1 回の Visit があり、ベースライン時点で COVID-19 に対するモノクローナル抗体が投与されておらず投与の予定もなく、かつ、COVID-19 の症状発現から 3 日以内に治験薬が投与された被験者）の 45%が投与 28 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、mITT 集団のうちプラセボ群（385 名）の 28 日目までの入院又は死亡が 27 名（7.0%）に対し、治療群（389 名）では 3 名（0.8%）と相対的リスクが 89%減少した（ $p < 0.0001$ ）。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、被験者登録が中止されるまでに組み入れられたすべての被験者（2,246 名）を対象とした解析の結果においては、mITT 集団のうちプラセボ群（682 名）の 28 日目までの入院又は死亡が 44 名（6.5%）に対し、治療群（697 名）では 5 名（0.7%）と、相対的リスクが 89%減少となった。

新型コロナウイルス感染症の既往歴または新型コロナウイルスワクチンの接種歴がある 85,381 人を含む、109,254 例の後方視コホート研究において、65 歳以上の高齢者ではニルマトレルビルの治療介入により入院の有意なリスク減少を認めた(HR 0.27, 95%CI 0.15-0.49)。一方で 40-64 歳では、有意なリスク減少を認めなかった(HR 0.74, 95%CI 0.35-1.58)¹⁹⁾。また、COVID-19 ワクチン接種済みの 18 歳以上の外来患者を対象とした後方視コホート研究では、ニルマトレルビル群はプラセボ群と比較して、複合エンドポイント（救急外来受診・入院・死亡）が有意に減少した（7.87% vs 14.4%, OR 0.5, [95%CI 0.39-0.67] $p < 0.005$ ）²⁰⁾。

投与方法（用法・用量）：

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には、ニルマトレルビルとして 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 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経験を踏まえ、COVID-19 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。

- ・ 60 歳以上
 - ・ BMI 25kg/m² 超
 - ・ 喫煙者（過去 30 日以内の喫煙があり、かつ生涯に 100 本以上の喫煙がある）
 - ・ 免疫抑制疾患又は免疫抑制剤の継続投与
 - ・ 慢性肺疾患（喘息は、処方薬の連日投与を要する場合のみ）
 - ・ 高血圧の診断を受けている
 - ・ 心血管疾患（心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全、ニトログリセリンが処方された狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、頸動脈内膜剥離術又は大動脈バイパス術の既往を有する）
 - ・ 1 型又は 2 型糖尿病
 - ・ 限局性皮膚がんを除く活動性の癌
 - ・ 慢性腎臓病
 - ・ 神経発達障害（脳性麻痺、ダウン症候群等）又は医学的複雑性を付与するその他の疾患（遺伝性疾患、メタボリックシンドローム、重度の先天異常等）
 - ・ 医療技術への依存（SARS-CoV-2 による感染症と無関係な持続陽圧呼吸療法等）、等
- 3) 重症度の高い COVID-19 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) COVID-19 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薬剤開発のための臨床試験で除外されているが、市販後の評価では、高齢者での重症化予防等の有効性が示唆されている。
- 6) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中の全ての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を追加する場合、相互作用を確認すること。リトナビルは CYP3A の強い阻害作用、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 の誘導作用、薬剤排出トランスポーター蛋白である P-glycoprotein (P-gp) 及び Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) の阻害作用などを有するため、薬物間相互作用に注意する。そのため、本剤を使用する際には、服薬中の薬剤や、新規に開始する薬剤との相互作用について、添付文書等を事前に確認する²¹⁾。なお、本剤による CYP の阻害作用によって併用禁忌となる薬剤（一部の薬剤ではトランスポーターの阻害作用も影響）には、キニジン、ベプリジル、フレカイニド、プロパフェノン、アミオダロン、ピモジド、エルゴット誘導体、PDE5 阻害薬、アゼルニジピン、リバーロキサバン、ジアゼパム、クロラゼパム、エスタゾラム、フルラゼパム、トリアゾラム、ミダゾラム、ルラシドンなどがある。また、

CYP3A 誘導薬であるフェノバルビタール、フェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品などは、本剤の血中濃度を低下させるため、併用禁忌である。カルバマゼピンならびにアパルタミドは本剤との併用でカルバマゼピンならびにアパルタミドの血中濃度が上昇するとともに、本剤の血中濃度が低下するため、併用禁忌である。本剤による治療を優先して上記に含まれる併用薬の中断をした場合、再開時にはリトナビルの代謝酵素への影響を加味して、本剤投与終了後少なくとも 2-3 日程度空けて再開を検討すること。なお、高齢者では代謝酵素への影響が長くなることも考慮する²²⁾。

参考として欧米における併用禁忌薬剤ならびに薬物相互作用の詳細については、下記の情報などを参考にされたい。

薬物相互作用に関する参考情報：

- ・日本医療薬学会 パキロビッド (ニルマトレルビル/リトナビル) の薬物相互作用マネジメントの手引き (<https://www.jsphcs.jp/news/2022/0228-11.pdf>)
- ・国立国際医療研究センター 薬剤部/DCC/ACC. パキロビッドパックとの併用に慎重になるべき薬剤リスト. (<http://www.hosp.ncgm.go.jp/phar/140/20220210.pdf>)
- ・アメリカ国立衛生研究所 (NIH) :
https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/?utm_source=site&utm_medium=home&utm_campaign=highlight
- ・イギリス・リバプール大学：<https://www.covid19-druginteractions.org/checker>
- ・カナダ・オンタリオ州：<https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid-what-prescribers-and-pharmacists-need-to-know-3-0/>

- 7) 中等度の腎機能障害患者 (eGFR [推算糸球体ろ過量] 30mL/min 以上 60mL/min 未満) には、ニルマトレルビルとして 1 回 150mg 及びリトナビルとして 1 回 100mg を同時に 1 日 2 回、5 日間経口投与すること。重度の腎機能障害患者 (eGFR 30mL/min 未満) への投与は推奨しない。なお、通常、eGFR は mL/min/1.73 m² で表記されるため、本剤の投与を検討する患者の体表面積が 1.73 m² から解離する場合、個々の患者の体表面積で補正する。(詳細は eGFR・CCr の計算 | 日本腎臓病薬物療法学会 (<https://jsnp.org/egfr/>) を参照)

腎機能評価の上での処方望ましいが、運用上測定が困難な場合は、上記を参考に、過去の検査結果や腎疾患に係る既往歴をもとに、適宜医師の判断により減量等を検討すること。

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。

<エンシトレルビル フマル酸（商品名：ゾコーバ錠）>

機序：エンシトレルビルは、SARS-CoV-2 のメインプロテアーゼに作用し、その働きを阻害することによりウイルスの増殖を阻害する。

国内での臨床報告：医学誌への査読された報告はないが、企業によるプレスリリースによれば、日本、韓国、ベトナムでの臨床第3相試験では、重症化リスク因子やワクチン接種の有無に関わらず、1,812例において、低用量と高用量で1日1回、5日間経口投与した際の臨床症状の改善効果を検証されている。主要評価項目である、発症から72時間未満に割付された患者集団における、omicron株流行期に国内で共通してみられる特徴的な5症状（鼻水または鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器症状、熱っぽさまたは発熱、倦怠感（疲労感））の消失までの時間は、低用量投与群において、プラセボ群と比較して約24時間短縮され、統計学的に有意な症状改善効果が確認された（ $p=0.04$ ）。症状消失までの時間の中央値は、本薬の申請用量投与群では167.9時間、プラセボ群では192.2時間であった。また、いずれの用量においても、重篤な副作用や死亡例の報告はなく、良好な忍容性と安全性が示された²³⁾。

投与方法（用法・用量）：通常、12歳以上の小児及び成人には、エンシトレルビルとして1日目は375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与する。

投与時の注意点：

- 1) 本剤は、COVID-19の5つの症状（鼻水または鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器症状、熱っぽさまたは発熱、倦怠感（疲労感））への効果が検討された臨床試験における成績等を踏まえ、高熱・強い咳症状・強い咽頭痛などの臨床症状がある者に処方を検討すること。また、本剤の処方の対象者に関しては、今後の臨床試験等の結果も踏まえた検討が必要となる。
- 2) 重症度の高いCOVID-19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。
- 3) 「3. 抗ウイルス薬等の対象と開始のタイミング」の項（p.2）にも記載している通り、一般に、重症化リスク因子のない軽症例では薬物治療は慎重に判断すべきということに留意して使用すること。
- 4) 本剤においては、重症化リスク因子のある軽症例に対して、重症化抑制効果を裏付けるデータは得られていない。
- 5) 本剤の有効性は症状発現から3日目までに投与開始された患者において推定されており、SARS-CoV-2による感染症の症状が発現してから遅くとも72時間以内に初回投与すること。

- 6) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中の全ての薬剤を確認すること。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を追加する場合、相互作用を確認すること。本剤は、CYP3A 誘導薬との併用に係る薬物相互作用、CYP3A に対する強い阻害作用、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 に対する阻害作用などを有するため、薬物間相互作用に注意する。
- 7) 妊婦又は妊娠する可能性のある女性には投与しないこと。
 - ・ 問診で直前の月経終了日以降に性交渉を行っていないことを確認する。妊娠の可能性が否定できない場合は、本剤を投与しないこと。
 - ・ 投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認することが望ましい。なお、妊娠初期は妊娠検査で陰性を示す可能性があることに注意する。
 - ・ 妊娠初期においては、妊娠しているにもかかわらず、妊娠検査で陰性を示す場合があることを患者に説明し、同意を得てから投与を開始すること。
ウサギにおいて、臨床曝露量の 5.0 倍相当以上で胎児に催奇形性が認められるとともに、臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産が、臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎児生存率の低下が認められている。
- 8) 授乳婦は、授乳しないことが望ましい。ラットにおいて、乳汁への移行が認められるとともに、母動物に毒性が認められた用量（臨床曝露量の 6.6 倍相当）で出生児の生後 4 日生存率低下及び発育遅延が認められている。
- 9) 腎機能の程度別 [eGFR (mL/min/1.73m²)、正常：90 以上、軽度障害：60 以上 90 未満、中等度障害：30 以上 60 未満] における血漿中 C_{max} 及び AUC に差異は認められていない。そのため軽度、中等度腎機能障害患者において用量調節は不要と考えられる。ただし、重度腎機能障害患者（eGFR 30mL/min/1.73 m² 未満）を対象とした臨床試験は実施されておらず、治療上の有益性が上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること
- 10) 軽度肝機能障害患者において、有害事象の発現状況に肝機能正常患者との差異は認められていない。中等度肝機能障害患者においては、現在実施されている軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者を対象とした臨床薬理試験結果が出るまで、治療上の有益性が上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること。

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。

中和抗体薬

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。

<カシリビマブ/イムデビマブ（商品名：ロナプリーブ注射液セット300、同1332）>

国外での臨床報告：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²⁴⁻²⁶。

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²¹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による入院又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²⁷。

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600mg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) omicron株では本剤の有効性が減弱するおそれがあることから²⁸⁻³⁰、他の治療薬が使用できない場合に投与を検討する（曝露後の発症抑制の適応では、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討する）。（下段の※1及びp.26の補遺も参照）

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、COVID-19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) COVID-19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。

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、このグループ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。

- 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）³¹⁾の組み入れ基準、COVID-19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) COVID-19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 COVID-19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、COVID-19の重症化リスク因子を有する者、
 - ③ COVID-19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、COVID-19の重症化リスク因子を有する者」及び③の「COVID-19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、COVID-19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。

＜COVID-19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＞

ワクチン接種歴を有する場合、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）、放射線治療中又は治療後半年以内、免疫抑制薬の長期投与中など]にある患者で、中和抗体薬を投与する意義が大きいと考えられる³²⁾。

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³³⁾。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、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。一方で懸念すべき変異株（VOC）のomicron株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の一定程度の低下が認められている³¹⁾。

※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³⁴⁾。

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³⁵⁾。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/>)」参照又は、ロナプリーブ専用ダイヤル（0120-002-621）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°Cまで）で最大16時間、又は2~8°C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。

<ソトロビマブ（商品名：ゼビュディ点滴静注液 500mg）>

国外での臨床報告：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日目までの入院又は死亡が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³⁶⁾。

投与方法：

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg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。

投与時の注意点

- 1) omicron株では本剤の有効性が減弱するおそれがあることから、他の治療薬が使用できない場合に投与を検討する³⁰⁾。（p.26の補遺も参照）

- 2) 臨床試験における主な投与経験を踏まえ、COVID-19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。
- 3) 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。
- 4) COVID-19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。

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、このグループ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。

- 5) 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）³¹⁾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。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。

<チキサゲビマブ／シルガビマブ（商品名：エバシエルド筋注セット）>

国内外での臨床報告：重症化リスク因子の有無を問わない、軽症～中等症IのCOVID-19外来患者822人を対象としたランダム化比較試験³⁷⁾では、発症から7日以内のチキサゲビマブ／シルガビマブの単回筋肉内投与により、プラセボと比較して、COVID-19の重症化または全死亡が50.5%（4.4%対8.9%、 $p=0.010$ ）有意に減少した。

COVID-19に対するワクチンの効果が不十分と考えられる若しくは接種が推奨されない、またはCOVID-19の感染リスクが高い場所若しくは状況に置かれる被験者5,172名を対象としたランダム化比較試験では、チキサゲビマブ／シルガビマブの単回筋肉内投与により、発症に至った被験者の割合は、本剤群8/3,441例、プラセボ群17/1,731例であり、プラセボ群と比較して、発症のリスクが76.7%（0.2%対1.0%、 $p<0.001$ ）有意に減少した³⁸⁾。

また、SARS-CoV-2感染者と接触した可能性があり、COVID-19を発症する差し迫ったリスクがある被験者1,121名を対象としたランダム化比較試験では、チキサゲビマブ／シルガビマブの単回筋肉内投与により、発症に至った被験者の割合は本剤群23/749例、プラセボ群17/372例であり、発症リスクに有意な差は認められなかった（3.1%対4.6%、 $p=0.212$ ）³⁹⁾。

投与方法（用法・用量）：

＜発症後＞

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300 mgを併用により筋肉内注射する。

＜曝露前の発症抑制＞

通常、成人及び12歳以上かつ体重40 kg以上の小児には、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ150 mgを併用により筋肉内注射する。なお、SARS-CoV-2変異株の流行状況等に応じて、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300 mgを併用により筋肉内注射することもできる。

投与時の注意点：

- 1) omicron株(BA.4系統及びBA.5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、他の治療薬が使用できない場合に本剤の投与を検討すること³⁰⁾。なお、曝露前の発症抑制の適応については、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討することとし、その際の用量は、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300 mgとすることを基本とすること。
(p.26の補遺も参照)
- 2) 本剤の添加物であるポリソルベート80はポリエチレングリコール（PEG）と構造が類似しているため、PEG含有のCOVID-19ワクチンと交差過敏症のリスクが指摘されている。

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、COVID-19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) COVID-19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。

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、このグループ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。

- 4) 重症化リスク因子については、その代表的な例として、COVID-19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」等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) COVID-19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) COVID-19患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者ではない者に投与すること。COVID-19患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者における有効性は示されていない。
- 3) 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、COVID-19に対するワクチン接種が推奨されない者又は免疫機能低下等によりCOVID-19に対するワクチン接種で十分な免疫応答が得られない可能性がある者とされているが、次に掲げる免疫抑制状態にあ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**。
 - ・ 抗体産生不全あるいは複合免疫不全を呈する原発性免疫不全症の患者
 - ・ B細胞枯渇療法（リツキシマブ等）を受けてから1年以内の患者
 - ・ ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬を投与されている患者
 - ・ キメラ抗原受容体T細胞レシピエント
 - ・ 慢性移植片対宿主病を患っている、又は別の適応症のために免疫抑制薬を服用している造血細胞移植後のレシピエント
 - ・ 積極的な治療を受けている血液悪性腫瘍の患者
 - ・ 肺移植レシピエント
 - ・ 固形臓器移植（肺移植以外）を受けてから1年以内の患者
 - ・ 急性拒絶反応でT細胞又はB細胞枯渇剤による治療を最近受けた固形臓器移植レシピエント
 - ・ CD4Tリンパ球細胞数が50 cells/ μ L未満の未治療のHIV患者

** 更なる詳細については、日本血液学会及び日本造血・免疫細胞療法学会より、新型コロナウイルス感染症予防のための中和抗体薬「チキサゲビマブ/シルガビマブ（エバシエルド筋注セット）」の血液腫瘍患者への投与について、より具体例に係わるガイダンス⁴⁰⁾が示されているため、参考にすること。

- 4) 3)の投与対象者については、チキサゲビマブ/シルガビマブを用いた発症抑制を行うことが望ましいと考えられる。

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、発症抑制としての投与について、対象となる免疫抑制状態にある者が希望した場合には、医療機関からの依頼に基づき、無償で譲渡される。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。

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、肺障害及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又は抑制する可能性が示唆されている。

国外での臨床報告：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⁴¹⁾。

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、 $P = 0.14$ ）。

国内での臨床報告：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⁴²⁾。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日以内の人工呼吸又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。
- 5) デキサメタゾンが使用できない場合には、概ね同力価の他のコルチコステロイド（プレドニゾン、メチルプレドニゾン、ヒドロコルチゾン）の使用を検討する⁷⁾。

<バリシチニブ（商品名：オルミエント錠4mg、同2mg）>

機序：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。

国内外での臨床報告： 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）又はプラセボを投与したRCT⁴³⁾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又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評価に関しては、人工呼吸器を使用していない呼吸不全を呈している入院COVID-19患者を対象とした二重盲検RCTでは、主要評価項目である29日までのmechanical ventilation-free survivalが同等であった（87.0% vs 87.6%，リスク差 0.6 [95%CI -3.6～4.8%]；p=0.91）⁴⁴⁾。この研究では両群でレムデシビルが併用された。また、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（1,525人）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（COV-BARRIER試験）が報告されている^{45]}。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。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^{46]}。その後、入院COVID-19患者（8,156人、90%以上の患者は低流量酸素管理または非侵襲的人工呼吸管理）に対して標準治療群にバリシチニブを追加することによる臨床効果を検証した大規模なオープンラベルRCT（RECOVERY試験）が実施され、バリシチニブ追加によって28日死亡が13%減少することが示された^{47]}。同論文では、バリシチニブの効果を検証した9つのRCTのメタ解析が行われ、死亡が20%減少することが示された。また、侵襲的人工呼吸器管理中のCOVID-19患者（101人）を対象とした小規模な二重盲検プラセボ対照RCTでは、バリシチニブ群はプラセボ群より28日死亡が有意に低下することが示された（39% vs 58%、ハザード比 0.54 [95%CI 0.31-0.96]; $p=0.030$ ）^{48]}。

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^{49]}。

<トシリズマブ（商品名：アクテムラ点滴静注用80mg、同200mg、同400mg）>

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。

国外での臨床報告：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⁵⁰⁾。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⁵¹⁾。

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⁵²⁾。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⁵³⁾。

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。

補遺

変異株の流行状況を踏まえた中和抗体薬の使用の考え方について

現在承認されている中和抗体薬は、SARS-CoV-2のスパイクタンパク質を標的としているため、その変異により中和活性が低下することが知られており、特に、omicron株の流行以降は、いずれの中和抗体薬も変異株によっては一定程度中和活性が低下することが報告されている。

中和活性の低下が臨床的な有効性に及ぼす影響の程度は、現時点では明らかではないものの、有効性が減弱している可能性を示唆するものであり、抗ウイルス薬の使用が可能であれば、それを検討することが望ましいと考えられる。一方、中和活性が一定程度低下することが知られている変異株の流行時期に実施された観察研究において有効性が保持されていることを示唆する報告もあり、中和抗体薬の使用が必ずしも一律に否定されるものではない。抗ウイルス薬は、催奇形性や薬物相互作用に基づき禁忌等が設定されている場合があること、剤形の特性から投与可能な患者が限られる場合があること、複数日投与の必要があり、患者の状況によっては服薬アドヒアランスの低下が懸念される場合（例えば、高齢者施設においてクラスターが発生した場合、訪問診療で投薬する場合等）があること等から、状況によっては、中和抗体薬の投与がより適切と考えられる場合もあると想定される。

こうした状況を踏まえ、中和抗体薬の投与については、個々の診療において判断されるべきものであるが、その判断に資するよう、個別の薬剤ごとに現在報告されている情報及びそれに基づいて取りうる考え方を日本感染症学会としてとりまとめたので参考にされたい。

なお、検討の対象とする変異株としては、2023年2月時点において我が国で流行している、又は流行の可能性のあるものとして、特にomicron株BA.2系統、BA.5系統、BQ.1系統、XBB系統に着目した。

※ 変異株の流行状況について

- 流行している変異株の情報については、公表されている情報を随時確認することが望ましい。例えば、国立感染症研究所が以下のウェブサイトにおいて公表している。

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10745-cepr-topics.html>

- ゲノムサーベイランスの情報は数週間前の情報となることから、特に流行株が変化しつつある時期においては、流行株の判断はより慎重になる必要がある。

1. カシリビマブ・イムデビマブ

(1) 中和活性について

- 添付文書においては、omicron株BA.5系統に対しては、*in vitro*の検討で、シュードウウイルス粒子に対する中和活性はD614G変異（野生株に相当）の201倍低下するとされている。

omicron株の亜系統に対する中和試験(FRNT₅₀)による抗体価は、野生株では29.4、BA.2では2606.9（野生株に対して88.7倍低下）、BA.5では2982（野生株に対して101倍低下）、BQ.1.1では5000以上、XBBでは5000以上と活性が低下しているとの報告がある⁵⁴⁾。

(2) 臨床的な有効性について

- omicron株BA.5系統、BQ.1系統、XBB系統に対する臨床的な有効性に関して特記すべき報告はない。

(3) 投与の考え方

- omicron株BA.2系統、BA.5系統、BQ.1系統、XBB系統の流行期には、抗ウイルス薬の投与を優先して検討する。
- 現時点では、カシリビマブ・イムデビマブに中和活性のある変異株の流行を認めないことから、2023年1月13日に改定されたWHOの治療ガイドラインにおいて同剤を使用しないことを強く推奨している⁵⁵⁾。
- omicron株に対して活性が保たれていないとみられることを理由に、現時点では米国EUAが停止されている⁵⁶⁾。

2. ソトロビマブ

(1) 中和活性について

- 添付文書においては、omicron株BA.5系統に対しては、*in vitro*の検討で、シュードタイプウイルスに対する中和活性は野生株の22.6倍低下するとされている。
- omicron株の亜系統に対する中和試験(FRNT₅₀)による抗体価は、従来株に対して1304.6、BA.2、BA.5、BQ.1.1、XBBに対してはいずれも5000以上と活性が低下しているとの報告がある⁵⁴⁾。

(2) 臨床的な有効性について

- 英国のOpenSAFELY-TPPプラットフォームを用いた観察研究において、2021年12月16日から2022年2月10日にソトロビマブ（3331例）又はモルヌピラビル（2689例）が投与された症例において、死亡又は入院に至った症例数はソトロビマブ投与群32例、モルヌピラビル投与群55例であり、ハザード比は0.54とされている。また、英国においてBA.2系統が主要な流行株であった2022年2月16日から2022年5月1日の間においても探索的な解析では同様の結果であったとされている。なお、omicron株BA.2系統に対する中和活性については、添付文書においては、*in vitro*の検討で、臨床分離株を用いた試験ではEC₅₀及びEC₉₀の平均値はそれぞれ野生型の15.7倍及び35.1倍、シェードタイプウイルスを用いた試験ではEC₅₀は野生型の16倍低下するとされている。

(3) 投与の考え方

- omicron株BA.2系統、BA.5系統、BQ.1系統、XBB系統の流行期には、抗ウイルス薬の投与を優先して検討する。
- 必要に応じて中和抗体薬の投与を検討する際には、最新の情報に基づいて慎重に検討する。
- 現時点では、ソトロビマブに中和活性のある変異株の流行を認めないことから、2023年1月13日に改定されたWHOの治療ガイドラインにおいて同剤を使用しないことを強く推奨している⁵⁵⁾。
- BA.2系統の変異株に効果がないと見込まれることを理由に米国EUAが停止され、現時点でも再開されていない⁵⁷⁾。

3. チキサゲビマブ・シルガビマブ

(1) 中和活性について

- 添付文書においては、omicron株BA.5系統に対しては、*in vitro*の検討で、シェードウイルス粒子に対する中和活性は野生型の33～65倍低下するとされている。
- omicron株の亜系統に対する中和試験(FRNT₅₀)による抗体価は、野生株では37.7、BA.2では188.1（野生株に対して5倍低下）、BA.5では633.6（野生株に対して16.8倍低下）、BQ.1.1では5000以上、XBBでは5000以上と活性が低下しているとの報告がある⁵⁴⁾。
- omicron株のBA.2系統及びBA.5系統に対する中和試験(IC₅₀)による抗体価は、野生株(D614G)では0.002、BA.2では0.022（野生株に対して11倍低下）、BA.2.12.1では0.031（野生株に対して15.5倍低下）、BQ.2.75では0.049（野生株に対して24.5倍低下）、

BA.5では0.068（野生株に対して34倍低下）との報告もある⁵⁸⁾。

- 米国FDAのFACTSHEETによると、omicron株の亜系統に対する中和試験による中和活性は、シュードタイプウイルスでの評価と比べて、BA.2では変化なし、BA.2.75では1.4-15倍の低下、BA.5では33-65倍の低下、BF.7では5000倍以上の低下、BQ.1.1では2000倍以上の低下、XBBでは1400倍以上の低下と評価されている⁵⁹⁾。

(2) 臨床的な有効性について

- omicron株BA.5系統、BQ.1系統、XBB系統に対する臨床的な有効性に関して特記すべき報告はない。

(3) 投与の考え方

- 治療目的の投与については、現在、厚生労働省の薬剤供給の対象とされていない。
- 発症抑制目的の投与については、同様の対象者に使用可能な他の治療薬がないことから、慎重に投与を検討することとし、その際の用量は、チキサゲビマブ（遺伝子組換え）及びシルガビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ300mgとすることを基本とする。
- 米国では感受性を示さない変異株全体の割合が90%を超えたことから、現時点ではEUAが停止されている⁶⁰⁾。（米国でのEUAは発症抑制のみ）

	エバシエルド® (チキサゲピマブ/シルガピマブ)	ベクルリー® (レムデシビル)	ラゲブリオ® (モルヌピラビル)	パキロビッド® (ニルマトレルビル/リトナビル)	ゾコーバ錠® (エンシトレルビル フマル酸)
投与経路	筋肉注射	点滴静注	内服	内服	内服
投与期間	各 1 回	3 日間(軽症)	5 日間	5 日間	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	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	高熱または咳嗽・咽頭痛等の症状が強いもの
発症後使用までの推奨日数	7 日以内	7 日以内	5 日以内	5 日以内	発症から 72 時間以内
投与量	それぞれ 300 mg を単回	初日 200mg、以後 100mg を 1 日 1 回	800mg を 1 日 2 回	300 /100 mg を 1 日 2 回	初日 375mg 以後 125mg を 1 日 1 回
対象年齢など	12 歳以上、40Kg 以上	12 歳以上、40Kg 以上	18 歳以上	12 歳以上、40kg 以上	12 歳以上
腎障害時の調整	不要	不要(腎障害時注意)	不要	必要(eGFR 30-60mL/min で 150/100mg に減量、eGFR <30mL/min で投与非推奨)	不要
妊婦/授乳婦への投与	可	可	禁忌、服用中と服用後 4 日間の避妊推奨	可	禁忌、服用中と服用後 14 日間の避妊推奨
omicron 株への有効性	△(発症抑制に代替薬なし)	○	○	○	○
入院 or 死亡の相対リスク減少率*	50.5% ^[37]	87% ^[17]	30% ^[54]	89% ^[55]	No data
注意を要する副作用	Infusion reaction	肝腎障害、徐脈	下痢、悪心、頭痛	味覚障害、下痢、高血圧、筋肉痛 ^[56]	HDL 減少、TG 増加、頭痛、下痢、悪心
一般流通(薬価収載)	なし	あり	あり	なし	なし
その他特徴 注意点	omicron 株に対しては、他の治療薬 が使用できない場合に投与を検討	3 日間の点滴治療が必要	外来での内服治療が可能	外来での内服治療が可能 併用に留意が必要	中等度以上の肝疾患(ALT.>上限の 3-5 倍)では使用経験なし

附表 1. 重症化リスクを有する軽症～中等症 I の COVID-19 患者への治療薬の特徴(2022 年 11 月時点)

*有効性は薬剤間で直接比較できるものではないこと、開発時点の流行株に対する評価であることに注意

附表 2. 中等症～重症患者の COVID-19 患者への治療薬の特徴(2022 年 2 月時点)

	ベクルリー® (レムデシビル)	デカドロン® (デキサメタゾン)	オルミエントブ® (パキシチニブ)	アクテムラ® (トシリズマブ)
投与経路	点滴静注	点滴静注/内服	内服	点滴静注
投与期間	5～10 日間	10 日間	14 日間	1 日間
治療対象患者	中等症 I (呼吸困難、肺炎があるが酸素需要のないもの)～	中等症 II (酸素需要が急激に増加している入院患者)～	中等症 II (酸素需要が急激に増加している入院患者)～	中等症 II (酸素需要が急激に増加している入院患者)～
発症後使用までの推奨日数	特になし	7 日以内	入院後 3 日以内	7 日以内
投与量	初日 200mg、以後 100mg を 1 日 1 回	6.6mg を 1 日 1 回点滴静注 6mg を 1 日 1 回内服	4mg を 1 日 1 回	8mg/kg を 1 日 1 回
対象年齢など	12 歳以上、40Kg 以上	40kg 未満は 0.15 mg/kg/日へ減量を考慮	18 歳以上	18 歳以上
腎障害時の調整	不要(腎障害時注意)	不要	必要:eGFR 30-60mL/min/1.73 m ² で 2mg に減量 eGFR 15-30mL/min/1.73 m ² で 2mg を 2 日に 1 回 eGFR <15mL/min/1.73 m ² で投与非推奨	不要
妊婦/授乳婦への投与	可	プレドニゾン 40 mg/日への変更を考慮	禁忌	可
omicron 株への有効性	○	—	—	—
入院 or 死亡の相対リスク減少率*	45% (低流量酸素のみでは 71%) ^{6]}	12% ^{41]}	38.2% ^{45]}	11.4% ^{50]}
主な副作用	肝腎障害、徐脈、Infusion reaction	電解質異常、白血球増多	悪心、腹痛、LDL コレステロール上昇	上気道炎、肝障害、白血球減少
一般流通(薬価収載)	あり	あり	あり	あり
その他特徴 注意点	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	酸素投与を要さない患者への投与は推奨しない	レムデシビルとの併用が必要 結核(抗酸菌)のスクリーニングを考慮	ステロイド薬との併用が必要 8 時間以上の間隔を開けて 1 回の追加投与が可能 結核(抗酸菌)のスクリーニングを考慮

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): 145-51. 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. National Institute of Health: Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19. In: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. **2022.2.1**
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults/hospitalized-adults--therapeutic-management/>
8. 厚生労働省. 2月10日(木)パキロビッドの特例承認について.**2022.2.10**
<https://www.mhlw.go.jp/content/11123000/000896563.pdf>
9. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症におけるゼビュディの医療機関への配分について(周知依頼) **2022.2.14**. <https://www.mhlw.go.jp/content/000897548.pdf>
10. 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード. 重症化リスク因子の保有数と「中等症Ⅱ以上」の割合(2022年1月1日~20日 HER-SYS データ) . **2022.2.2**
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000892304.pdf>
11. 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 **2022.1.13**
https://dcc.ncgm.go.jp/information/pdf/COVID-19_anticoag_therapy_ver_2_0.pdf
12. 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)

13. 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)
14. WHO Solidarity Trial Consortium.: Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. **2022**;399(10339):1941-53. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00519-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00519-0).
15. 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).
16. 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).
17. 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*. **2022**;386:305-15. DOI: [10.1056/NEJMoa2116846](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846).
18. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症における経口抗ウイルス薬（ラゲブリオ®カプセル）の薬価収載に伴う医療機関及び薬局への配分等について（その 2）（周知） **2022.9.8**. <https://www.mhlw.go.jp/content/000987768.pdf>
19. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, *et al.*: Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. **2022**. DOI: [10.1056/NEJMoa2204919](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204919).
20. Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, *et al.*: Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. **2022**: ciac673. DOI: [10.1093/cid/ciac673](https://doi.org/10.1093/cid/ciac673).
21. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ニルマトレルビル・リトナビル. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/62501B5>
22. Stader F, Khoo S, Stoeckle M, Back D, Hirsch HH, Battegay M, *et al.* : Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect. *J Antimicrob Chemother*. **2020**; 75(10): 3084-6. DOI:[10.1093/jac/dkaa253](https://doi.org/10.1093/jac/dkaa253)
23. 塩野義製薬株式会社. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療薬エンシトレルビル フマル酸（S-217622）の 第 2/3 相臨床試験 Phase 3 part における良好な結果について（速報） **2022.9.28**. <https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2022/09/20220928.html>
24. 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).
25. 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).
26. 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**; 385:e81. DOI: [10.1056/NEJMoa2108163](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108163).
 27. 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).
 28. 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).
 29. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Sakai-Tagawa Y, Fujisaki S, Ito M, *et al.* Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. *N Engl J Med.* **2022**; 385: 995-8. DOI: [10.1056/NEJMc2119407](https://doi.org/10.1056/NEJMc2119407).
 30. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, Pekosz A, Fukushi S, Halfman P, *et al.* Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med.* **2022**; 387: 468-70. DOI: [10.1056/NEJMc2207519](https://doi.org/10.1056/NEJMc2207519).
 31. 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. *medRxiv* **2021**. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257469>.
 32. 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>
 33. Bierle DM, Ganesh R, Tulledge-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**; 225(4): 598-602. DOI: [10.1093/infdis/jiab570](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab570).
 34. 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>
 35. 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症における中和抗体薬の医療機関への配分について(疑義応答集の修正). **2022.12.24**. <https://www.mhlw.go.jp/content/000836895.pdf>
 36. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, *et al.*: Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* **2021**; 385(21): 1941-50. DOI: [10.1056/NEJMoa2107934](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934).
 37. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, *et al.*: Efficacy and

- safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* **2022**; S2213-2600(22)00180-1. DOI: [10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1).
38. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, Launay O, Avila M, Templeton A, *et al.* : Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* **2022**;386(23):2188-200. DOI: [10.1056/NEJMoa2116620](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116620).
 39. AstraZeneca PLC: Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19. **2021.6.15**
 40. 一般社団法人日本血液学会. 新型コロナウイルス感染症予防のための中和抗体薬「チキサゲビマブ/シルガビマブ(エバシールド筋注セット)」の血液腫瘍患者への投与について (2022年9月13日). http://www.jshem.or.jp/uploads/files/covid-19_adc2.pdf
 41. 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).
 42. 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
 43. 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).
 44. Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, Gomz CA, Marconi VC, Jain MK, Y, *et al.*: Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* **2022**;10(9):888-99. DOI: [10.1016/S2213-2600\(22\)00088-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00088-1).
 45. 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).
 46. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF BARICITINIB. <https://www.fda.gov/media/143823/download>.
 47. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet.* **2022**; 400(10349):359-68. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)01109-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01109-6).
 48. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, *et al.*: Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* **2022**; 10(4):327-36. DOI: [10.1016/S2213-](https://doi.org/10.1016/S2213-)

- [2600\(22\)00006-6.](#)
49. 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/
 50. 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).
 51. 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).
 52. 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.
 53. 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
 54. Imai M, Ito M, Kiso M, Yamayoshi S, Uraki R, Fukushi S, *et al.* Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* **2023**; 388: 89-91. DOI: [10.1056/NEJMc2214302](https://doi.org/10.1056/NEJMc2214302)
 55. WHO. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. **2023**. p1-145.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>
 56. FDA. FDA STATEMENT Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant. **2022.1.24**.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron>.
 57. FDA. FDA updates Sotrovimab emergency use authorization. **2022.4.5**.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>.
 58. Wang Q, Iketani S, Li Z, Guo Y, Yeh AY, Liu M, *et al.* Antigenic characterization of the SARS-CoV-2 Omicron subvariant BA.2.75. *Cell Host Microbe.* **2022**;30(11):1512-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.09.002>
 59. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR EVUSHELD™ (tixagevimab co-packaged with cilgavimab).
<https://www.fda.gov/media/154701/download>.
 60. FDA. FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. **2023.1.26**.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us.>

61. 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.* **2022**; 386: 509-20. DOI: [10.1056/NEJMoa2116044](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044).
62. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, *et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* **2022**; 386: 397-408. DOI: [10.1056/NEJMoa2118542](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542)
63. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS: EMERGENCY USE AUTHORIZATION FOR PAXLOVIDTM. <https://www.fda.gov/media/155050/download>

版管理	
第 15 版	2022/11/22 (2023/02/14 一部修正)
第 14 版	2022/8/30 (2022/09/7, 9/30 一部修正)
第 13 版	2022/02/10 (2022/02/18 一部修正)
第 12 版	2022/01/21
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

2023 年 2 月 14 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、MSD 株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社より技術指導料を受けている。
- ・松元一明は Meiji Seika ファルマ株式会社、住友ファーマ株式会社より研究費を受けている。Meiji Seika ファルマ株式会社から講演料を受けている。
- ・忽那賢志はアース製薬株式会社と共同研究講座を設置している。QIAGEN、武田薬品工業株式会社、アボット社から研究費を受けている。ギリアド・サイエンシズ株式会社、MSD 株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、杏林製薬株式会社、塩野義製薬株式会社、中外製薬株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社から講演料を受けている。
- ・氏家無限、大曲貴夫、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。