

COVID-19に対する治療薬

感染症指定医療機関における感染症の研修実施のための模擬セミナー
(一類感染症セミナー)

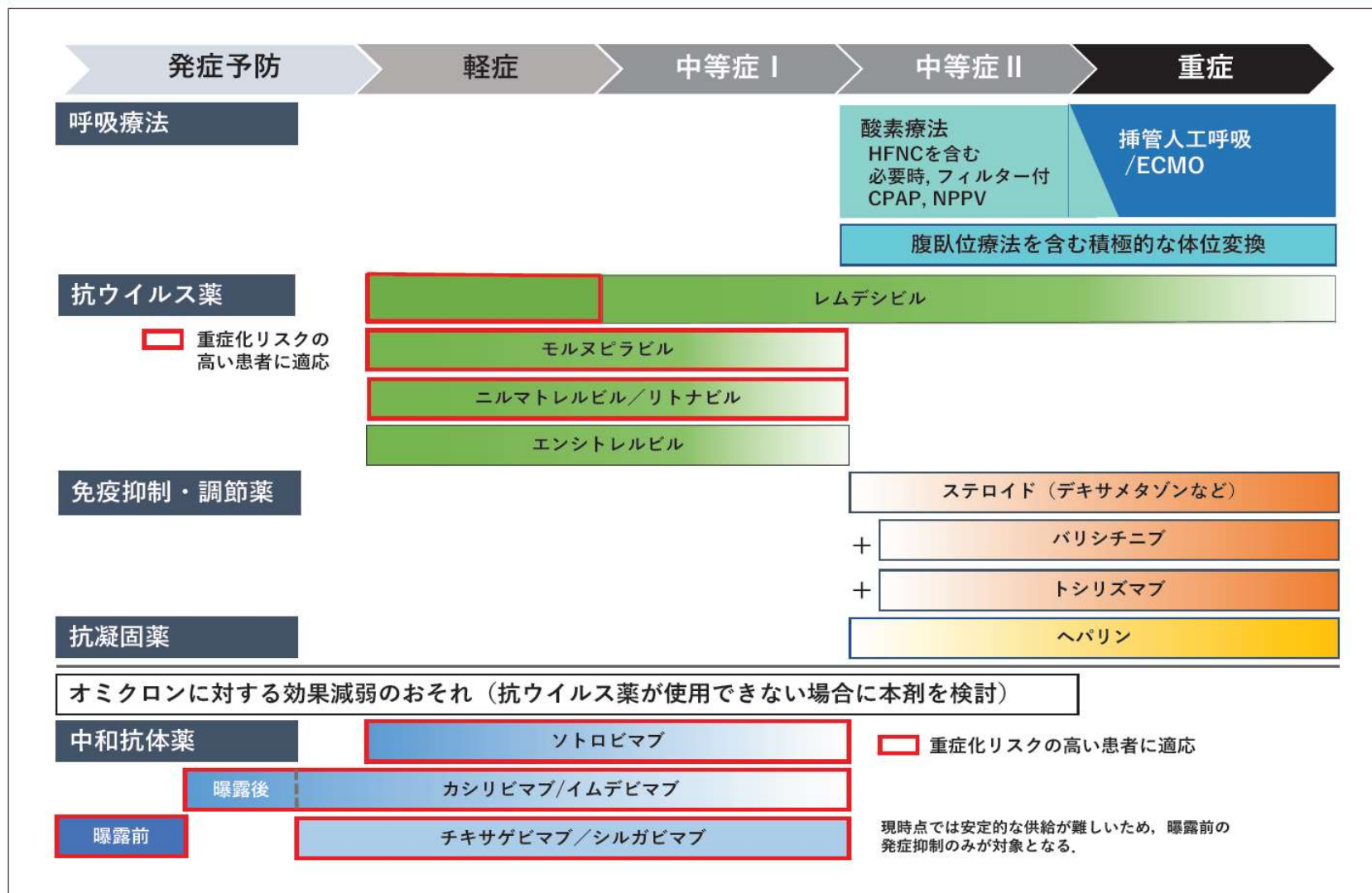
2023年1月28日(土) 13:40-14:10

国立国際医療研究センター

国際感染症センター

氏家 無限

図 4-1 重症度別マネジメントのまとめ



	エバシールド® (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300mgを単回	初日200mg、以後 100mgを1日1回	800mgを1日2回	300/100mg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(B.1.1.529/BA.4系統及 びBA.5系統))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® (バリシチニブ)	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% ^{4]}	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

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Interventions

Strong recommendations in favour

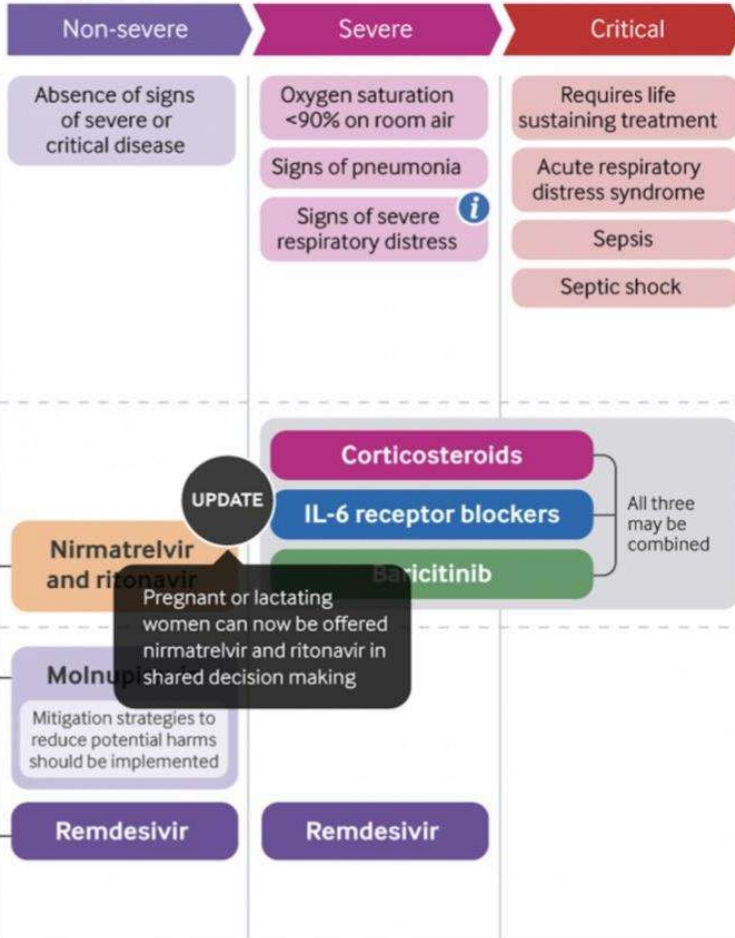
For those with highest risk of hospital admission

Weak or conditional recommendations in favour

Use the interactive multiple comparison tool to compare and choose treatments

MATCH-IT

Disease severity



Weak or conditional recommendations against



Strong recommendations against

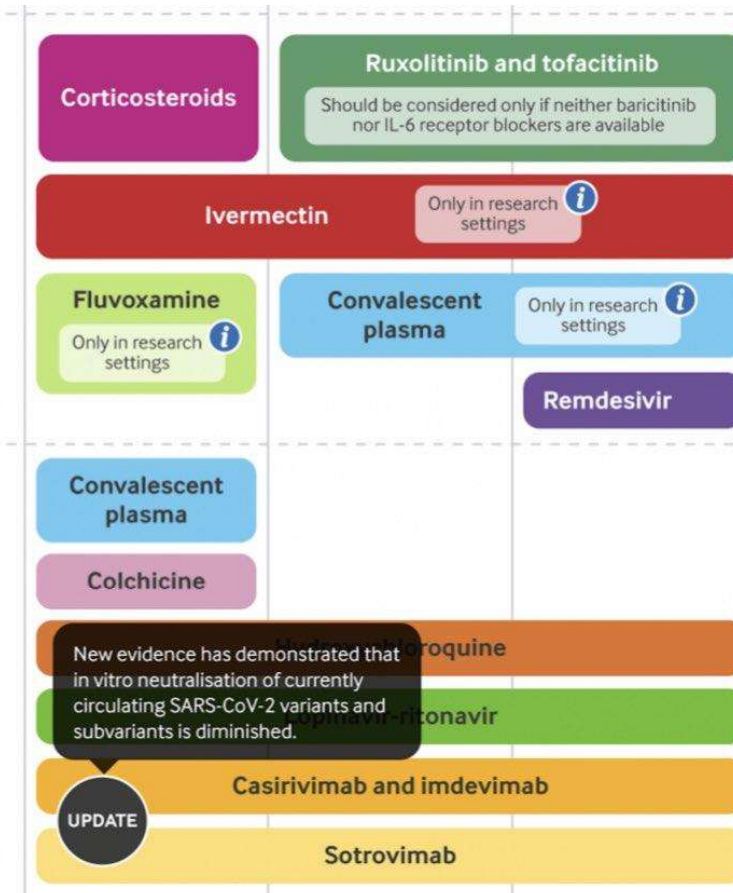


Table 2a. Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19

Table 2b. Therapeutic Management of Adults Hospitalized for COVID-19 Based on Disease Severity

Last Updated: December 28, 2022

Disease Severity	Recommendations for Antiviral or Immunomodulator Therapy		Recommendations for Anticoagulant Therapy
	Clinical Scenario	Recommendation	
Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19	Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progressing to severe COVID-19 ^{a,b}	See Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 .	For patients without an indication for therapeutic anticoagulation: <ul style="list-style-type: none"> • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (A1); (B111) for pregnant patients
Hospitalized but Does Not Require Oxygen Supplementation	All patients	The Panel recommends against the use of dexamethasone (A1a) or other systemic corticosteroids (A111) for the treatment of COVID-19. ^c	
	Patients who are at high risk of progressing to severe COVID-19 ^{a,b}	Remdesivir^d (B111)	
Hospitalized and Requires Conventional Oxygen^e	Patients who require minimal conventional oxygen	Remdesivir^f (B1a)	For nonpregnant patients with D-dimer levels above the ULN who do not have an increased bleeding risk: <ul style="list-style-type: none"> • Therapeutic dose of heparin^h (C1a)
	Most patients	Use dexamethasone plus remdesivir^f (B1a) . If remdesivir cannot be obtained, use dexamethasone (B1) .	For other patients: <ul style="list-style-type: none"> • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (A1); (B111) for pregnant patients
	Patients who are receiving dexamethasone and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation	Add PO baricitinib^g or IV tocilizumab^g to 1 of the options above (B1a).	

Table 2b. Therapeutic Management of Adults Hospitalized for COVID-19 Based on Disease Severity

Last Updated: December 28, 2022

Disease Severity	Recommendations for Antiviral or Immunomodulator Therapy		Recommendations for Anticoagulant Therapy
	Clinical Scenario	Recommendation	
Hospitalized for Reasons Other Than COVID-19	Patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of progressing to severe COVID-19 ^{a,b}	See Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19 .	For patients without an indication for therapeutic anticoagulation: <ul style="list-style-type: none"> • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (AI); (BIII) for pregnant patients
Hospitalized but Does Not Require Oxygen Supplementation	All patients	The Panel recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other systemic corticosteroids (AIII) for the treatment of COVID-19. ^c	
	Patients who are at high risk of progressing to severe COVID-19 ^{a,b}	Remdesivir^d (BIII)	
Hospitalized and Requires Conventional Oxygen^e	Patients who require minimal conventional oxygen	Remdesivir^f (BIIa)	For nonpregnant patients with D-dimer levels above the ULN who do not have an increased bleeding risk: <ul style="list-style-type: none"> • Therapeutic dose of heparin^h (CIIa) For other patients: <ul style="list-style-type: none"> • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (AI); (BIII) for pregnant patients
	Most patients	Use dexamethasone plus remdesivir^f (BIIa) . If remdesivir cannot be obtained, use dexamethasone (BI) .	
	Patients who are receiving dexamethasone and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation	Add PO baricitinib^g or IV tocilizumab^g to 1 of the options above (BIIa).	
Hospitalized and Requires HFNC Oxygen or NIV	Most patients	Promptly start 1 of the following, if not already initiated: <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasone plus PO baricitinib^g (AI) • Dexamethasone plus IV tocilizumab^g (BIIa) If baricitinib , tofacitinib , tocilizumab , or sarilumab cannot be obtained: <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethasoneⁱ (AI) Add remdesivir to 1 of the options above in certain patients (CIIa). ^j	For patients without an indication for therapeutic anticoagulation: <ul style="list-style-type: none"> • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (AI); (BIII) for pregnant patients For patients who are started on a therapeutic dose of heparin in a non-ICU setting and then transferred to the ICU, the Panel recommends switching to a prophylactic dose of heparin , unless there is another indication for therapeutic anticoagulation (BIII).

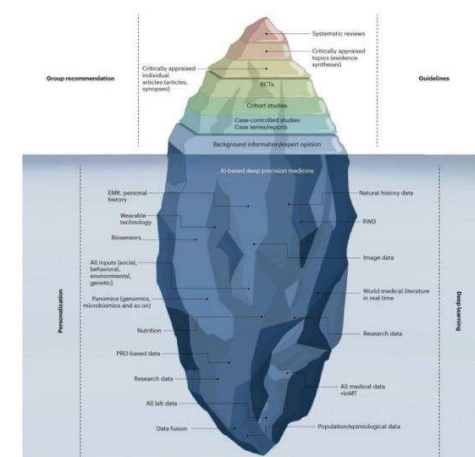
COVID-19に対する治療のポイント

1. 最新のエビデンスに基づいた治療を選択する
2. 患者の背景、病態の病期、重症度によって治療の選択が異なることを理解する
3. 重症患者では集中治療の適応となりうる
4. COVID-19に併存する疾患による問題について対処する
5. 予防は治療に勝る対応であることを心掛ける

COVID-19に対する治療のポイント

1. 最新のエビデンスに基づいた治療を選択する
2. 患者の背景、病態の病期、重症度によって治療の選択が異なることを理解する
3. 重症患者では集中治療の適応となりうる
4. COVID-19に併存する疾患による問題について対処する
5. 予防は治療に勝る対応であることを心掛ける

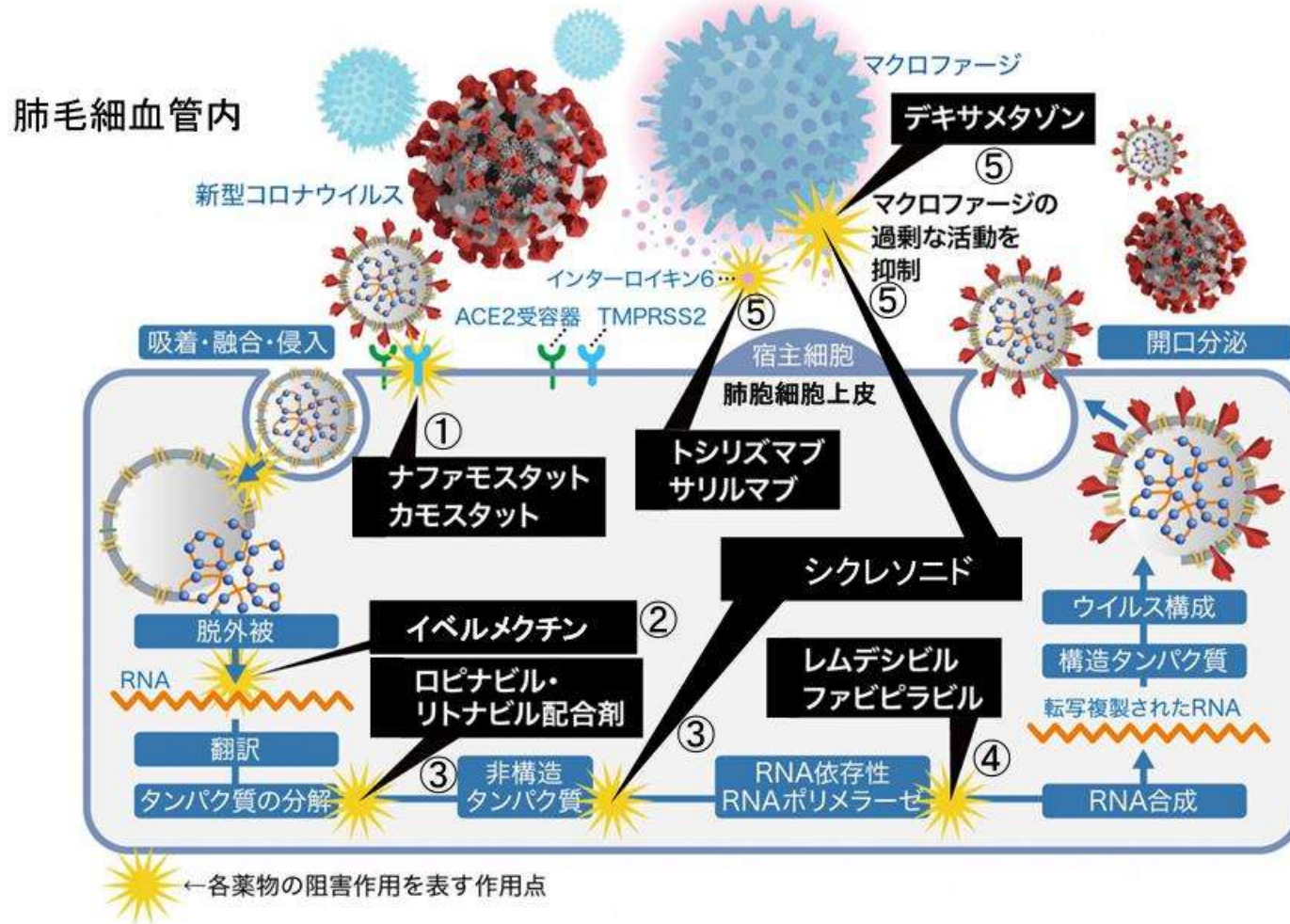
[Nature Medicine volume 29, pages49–58 \(2023\)](#)



新型コロナウイルス感染症治療薬候補について（作用機序）

薬物治療戦略

- ウイルスの細胞への侵入を阻害①
- ウイルスのRNA複製を阻害②③④
- 免疫反応を阻害⑤



• 2020.3時点で有望と考えられ治療薬の臨床試験をWHOが開始

[Science](#)

- レムデシビル
- クロロキン、ヒドロキシクロロキン
- リトナビル/ロピナビル (カレトラ)
- カレトラ+インターフェロンβ

城西国際大学薬学部薬理学研究室 田嶋公人准教授のHPより改変

[厚生労働省資料](#)

パンデミック時の医療提供と倫理的配慮

Table 2. Ethical Values to Guide Rationing of Absolutely Scarce Health Care Resources in a Covid-19 Pandemic.

Ethical Values and Guiding Principles	Application to COVID-19 Pandemic
Maximize benefits	
Save the most lives	Receives the highest priority
Save the most life-years — maximize prognosis	Receives the highest priority
Treat people equally	
First-come, first-served	Should not be used
Random selection	Used for selecting among patients with similar prognosis
Promote and reward instrumental value (benefit to others)	
Retrospective — priority to those who have made relevant contributions	Gives priority to research participants and health care workers when other factors such as maximizing benefits are equal
Prospective — priority to those who are likely to make relevant contributions	Gives priority to health care workers
Give priority to the worst off	
Sickest first	Used when it aligns with maximizing benefits
Youngest first	Used when it aligns with maximizing benefits such as preventing spread of the virus

- パンデミックにより医療資源が不足した場合、公平かつ一貫して適用できるガイドラインが必要となる
- 現場で診療に当たる個々の医師に医療資源の配分決定に関する責任を負わせるべきでない

医薬品適応外使用

Off-label use of medicines for COVID-19

Scientific brief

31 March 2020

No pharmaceutical products have yet been shown to be safe and effective for the treatment of COVID-19. However, a number of medicines have been suggested as potential investigational therapies, many of which are now being or will soon be studied in clinical trials, including the SOLIDARITY trial co-sponsored by WHO and participating countries.

- すぐに臨床試験を開始できないため、効果的な治療法が証明されていない限り、個々の患者に緊急時に実験的な介入を提供することは倫理的に適切。ただし、国内法を遵守する必要がある。

Table 2. Estimated Insurer Reimbursement per Ivermectin Prescription for COVID-19, December 1, 2020, Through March 31, 2021

Outcome	Private insurance	Medicare Advantage
No. of dispensed ivermectin prescriptions	4700	891
Out-of-pocket spending per prescription, \$		
Mean (SD)	22.48 (24.78)	13.78 (26.24)
Median (IQR)	15.00 (11.82)	2.33 (14.06)
Insurer reimbursement per prescription, \$		
Mean (SD)	35.75 (50.63)	39.13 (40.18)
Median (IQR)	21.31 (49.59)	29.57 (40.70)
Total spending per prescription, \$ ^a		
Mean (SD)	58.23 (51.47)	52.91 (42.47)
Median (IQR)	42.19 (38.76)	41.85 (44.12)
Aggregate insurer reimbursement across all prescriptions, \$	168 025.00	34 864.83
Aggregate total spending across all prescriptions, \$	273 681.00	47 142.81
% Of aggregate total spending accounted for by insurer reimbursement	61.4	74.0

^a Defined as the sum of insurer reimbursement and out-of-pocket spending.

- COVID-19に対するイベルメクチンの処方に対する米国保険会社の支出は、2021年8月13日の週に推定250万ドル、年間では1億3,000万ドル
- 保険適用の要件を事前承認を前提とする等の検討が必要

2021年10月12日

製造販売元 MSD 株式会社

COVID-19に対するイベルメクチンの処方について

平素より弊社製品の適正使用と安全性情報収集にご協力を頂き、厚くお礼申し上げます。

弊社製品のイベルメクチン（ストロメクトール[®]錠 3mg、以下本剤）は、腸管糞線虫症又は疥癬の治療薬として承認されている駆虫剤です。

現在、本邦において本剤が新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に使用（適応外使用）されていることを把握しており、通常の安全性監視活動を通じ COVID-19に対して適応外使用された際の安全性情報の監視を継続しています。

本剤は COVID-19の治療薬として承認されておらず、MSD 株式会社の米国本社である Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.においても、「規制当局によって承認された添付文書に記載されている用法・用量や適応症以外におけるイベルメクチンの安全性と有効性を支持するデータは、現時点では存在しないと当社は考えます」とステートメントを発表しています。

[PMDA, 2021](#)

- 米国ではヒトでのイベルメクチンの処方数がパンデミック前の24倍に増加
- オレゴン州の毒物センターに2021年8月に21例のイベルメクチンの中毒事例があり、6名が入院
- 4名はICU入室も死亡者なし

[Ruby Hoang, NEJM 2021](#)

Article

Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic

Ahmed Elgazzar, Abdelaziz Eltaweel, Shaimaa Abo Youssef, Basma Hany, and 2 more

This is a preprint; it has not been peer reviewed by a journal.

<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v3>
This work is licensed under a CC BY 4.0 License

Editorial Note

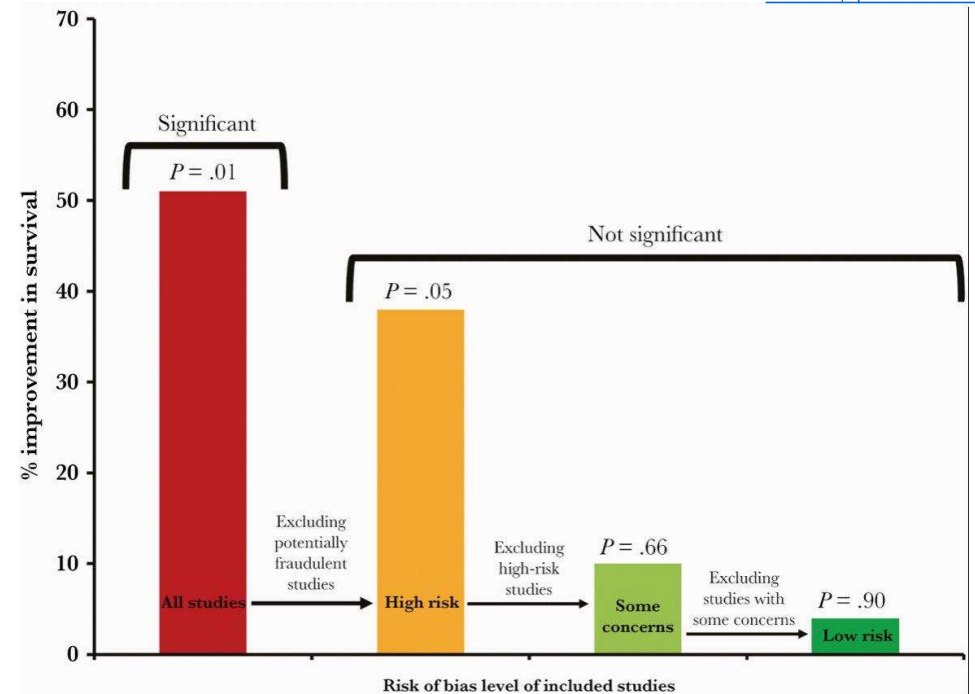
Research Square withdrew this preprint on 14 July, 2021 due to an expression of concern communicated directly to our staff. These concerns are now under formal investigation. Detailed information on the reasons for this withdrawal can be found [here](#).
(note updated 12 March, 2022)

イベルメクチンの有効性は報告されたメタ解析の論文から不正や欠陥の可能性のある研究を除外すると死亡抑制効果の有意差がなくなる

[Andrew Hill, OFID, 2022](#)

- イベルメクチンがCOVID-19の死亡を大幅に減少させると最初に報告したプレプリント研究データに広範な欠陥を認め撤回に
- 質の高い研究実施に課題も
- 国内では、興和が新型コロナウイルス感染症患者を対象としたイベルメクチンの臨床試験実施も有効性を見いだせず

[Kowa, press release](#)



医薬品評価への政治的介入は控えるべき

nature

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

nature > editorials > article

EDITORIAL | 23 March 2021 | Correction 25 March 2021

Politicians must dial down the rhetoric over COVID vaccines

Vaccine confidence will be the casualty of Europe's war of words over the AstraZeneca-Oxford vaccine.



A vaccination centre for vulnerable people and those over 75 in Paris. Credit: Kiran Ridley/Getty

- 医薬品は各国で独立した規制に基づき承認される
- 重要なことは、政治と独立し、科学的根拠に基づき決定される事である
- 政治家の思いつき発言は、本来の規制を損ない、医薬品の信頼性を低下させるリスクとなる
- 政治家は流行期に反ワクチンの言動は避けるべき
- 自身の発言力を見誤るなら、科学的助言が必要である

○ 緊急承認制度とは

今回の新型コロナの対応において、治療薬やワクチンを迅速に承認・供給するため、治療薬等について「特例承認」を行ってまいりました。一方で、**より早期に承認することができれば、さらに有効な感染症対策が行える可能性がある**ことから、**特例承認より更に迅速に承認を行うことができる制度**として、「緊急承認制度」を創設いたしました。

○ これまでの特例承認との違いは

これまでの特例承認では、海外で流通している医薬品等を対象に、有効性と安全性の両方を早急に「確認」し、迅速な承認を行ってきました。新たな緊急承認制度においては、海外でまだ流通していない医薬品等も対象とし、安全性の「確認」は前提とする一方で、**有効性が「推定」できれば承認**することができることとしました。

	通常承認	特例承認	緊急承認
対象	すべての医薬品等	海外で流通している医薬品等 (緊急時に健康被害の拡大を防止するため、当該医薬品等の使用以外に適切な方法がない場合)	すべての医薬品等 (緊急時に健康被害の拡大を防止するため、当該医薬品等の使用以外に適切な方法がない場合)
有効性	確認	確認	推定
安全性	確認	確認	確認
特例措置	—	GMP調査*・国家検定・容器包装の表示等	GMP調査*・国家検定・容器包装の表示等

※) GMP調査: 医薬品がきちんと製造できているか、工場ごとに調査して確認を行うもの。

○ 有効性の推定、安全性の確認とは

医薬品等の有効性・安全性は臨床試験(治験)を通じて確認を行いますが、裏面図1のように段階的に行われ、それぞれ被験者の数、試験期間、確認できる内容等が異なります。

緊急承認においては、通常の承認に必要な臨床試験が完了していないものについても、有効性が推定されれば、条件を付して承認することができます。

	通常承認	緊急承認
治療薬	検証的な臨床試験(第Ⅱ相試験)の実施。	探索的な臨床試験(後期第Ⅱ相試験)で有効性が認められれば承認可能。
ワクチン	人種差・地域差等がないことの確認のために国内治験を実施。	海外での大規模な検証的臨床試験の結果のみでも承認可能。

※) ワクチンについては、技術革新や医学の進歩等に伴い、疾患の特性やワクチンの特性に応じて大規模な検証的臨床試験以外の結果を用いて有効性を推定できる可能性もある。

緊急承認制度

- 欧米の緊急使用認可に準じた承認制度の必要性から、2022/5/13に改正薬機法が成立したことによって新設された制度
- 健康被害の広がりを防ぐために必要な医薬品や医療機器で、他に代替手段がないことが制度の発動要件
- 有効性推定で早期承認が可能
- 最大2年の期限付き承認
- この制度を用いて2022/11/22にゾコーバ錠(エンシトレルビル)が承認された

ゾコーバ錠（エンシトレルビル）

- 3CLプロテアーゼを選択的に阻害することで、SARS-CoV-2の増殖を抑制
- 5症状(鼻水/鼻閉、咽頭痛、咳の呼吸器症状、熱感/発熱、倦怠感)の消失までの時間の中央値は、治療群で167.9時間、偽薬群で192.2時間
- 有意な症状改善効果を確認($p=0.04$)
- 投与対象者は高熱・強い咳症状等の有症状者
- 72時間以内に開始
- 妊婦への投与は禁忌

- 過去に有効であった中和抗体製剤も、免疫逃避能の高い変異体の出現により、オミクロン BQ.1.1やXBBに対して中和活性が著しく低下
- 米国ではオミクロン変異体の流行状況に鑑みて、2023/1/26 エバシエルド(チキサゲビマブ・シルガビマブ)の緊急使用認可を取り消し

Table S1. Efficacy of Monoclonal Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron Subvariants In Vitro.*

WHO Label (Pango Lineage): Virus Strain	Neutralization Activity of Monoclonal Antibody†								Viral Susceptibility to Drug‡		
	FRNT ₅₀ (ng/ml)								IC ₅₀ (μmol/liter)		
	REGN10987	REGN10933	COV2-2196	COV2-2130	S309	LYCoV1404	REGN10987 plus REGN10933	COV2-2196 plus COV2-2130	GS-441524	EIDD-1931	PF-07321332
imdevimab	casirivimab	tixagevimab	cilgavimab	sotrovimab precursor	bebtelovimab			remdesivir§	molnupiravir¶	nirmatrelvir	
Ancestral strain (A): SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo	34.4	28.7	29.1	79.0	1304.6	16.5	29.4	37.7	1.8	2.5	2.2
Omicron BA.2: hCoV-19/Japan/UT-NCD1288-2N/2022	1840.6	>50,000	12867.9	76.9	>50,000	12.5	2606.9	188.1	2.3	3.5	3.2
Omicron BA.5: hCoV-19/Japan/TY41-702/2022	876.5	>50,000	>50,000	258.0	>50,000	14.3	2982.0	633.6	2.3	4.6	2.9
Omicron BQ.1.1: hCoV-19/Japan/TY41-796/2022	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	1.0	2.8	2.6
Omicron XBB: hCoV-19/Japan/TY41-795/2022	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	>50,000	1.4	1.2	2.9

* SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; WHO, World Health Organization.

† The antibodies used in this analysis were produced in the authors' laboratories and are not identical to the commercially available products. The individual monoclonal antibodies were tested at a starting concentration of 50,000 ng per milliliter as a 50% focus reduction neutralization test (FRNT₅₀) titer. The monoclonal antibody combinations were tested at a starting concentration of 25,000 ng per milliliter for each antibody. The FRNT₅₀ levels were determined by performing a focus reduction neutralization test in Vero E6-TMPRSS2-T2A-ACE2 cells. Data are the mean values for triplicate experiments.

‡ The drugs used were purchased from MedChemExpress. The in vitro 50% inhibitory concentration (IC₅₀) values were determined by performing a focus reduction assay in Vero E6-TMPRSS2-T2A-ACE2 cells. Data are the mean values for triplicate experiments.

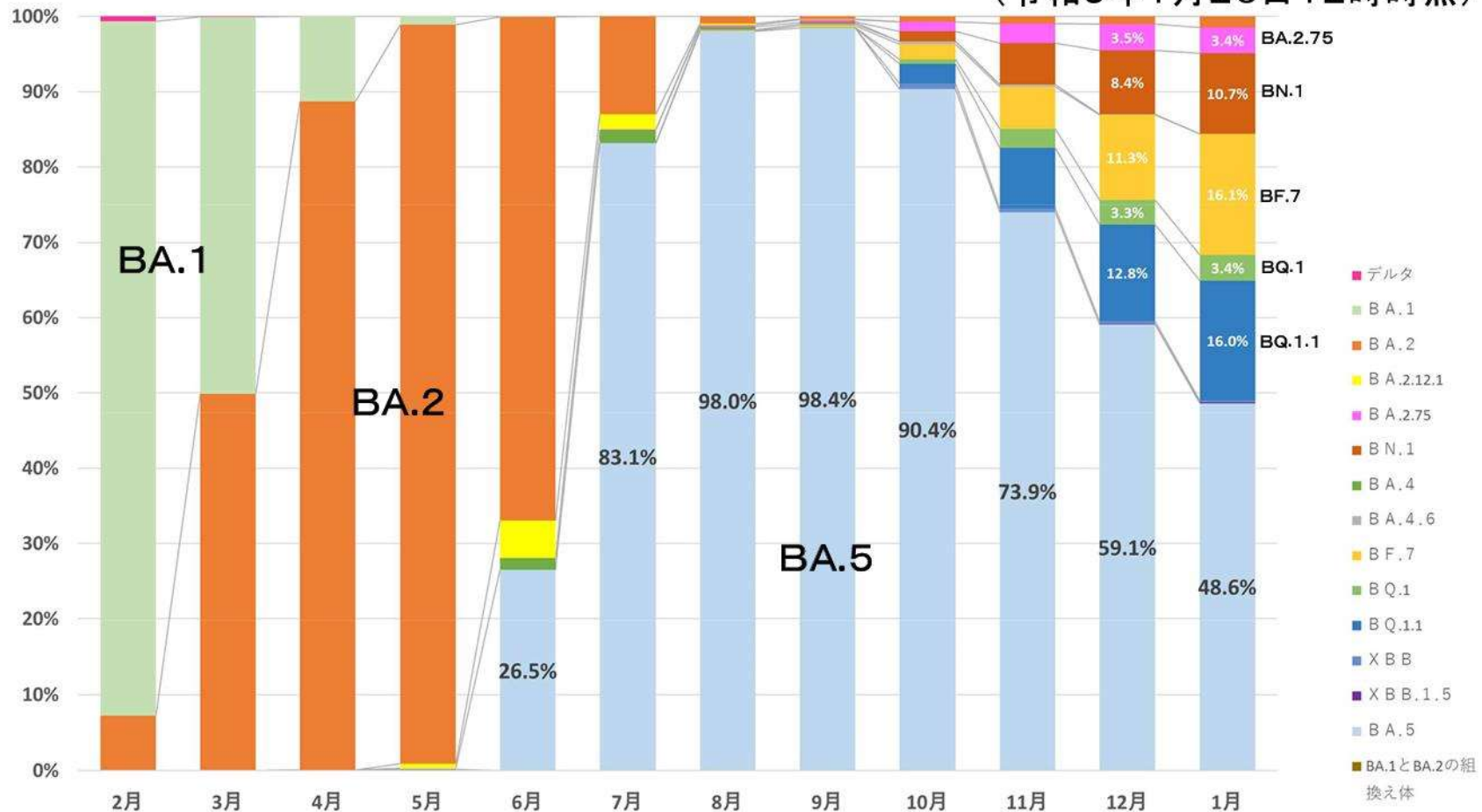
§ GS-441524 is the main metabolite of remdesivir, an RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

¶ EIDD-1931 is the active form of molnupiravir, an RNA-dependent RNA polymerase inhibitor.

|| PF-07321332, nirmatrelvir, is an inhibitor of the main protease of SARS-CoV-2 and is also called 3-chymotrypsin-like protease.

ゲノム解析結果の推移（月別）

（令和5年1月26日12時時点）



- ※ 都内検体の、過去1年間に報告を受けた、ゲノム解析の実績
- ※ 追加の報告により、更新する可能性あり
- ※ BA.2とBA.2.12.1とBA.2.75とBN.1は別々に計上。BA.4とBA.4.6は別々に計上。BA.5とBF.7とBQ.1とBQ.1.1は別々に計上。XBBとXBB.1.5は別々に計上。
- ※ 全数届出の見直しに伴い、9/27以降の報告分については、都内医療機関等の検体に対する解析結果の積み上げとする。

COVID-19に対する治療のポイント

1. 最新のエビデンスに基づいた治療を選択する
2. 患者の背景、病態の病期、重症度によって治療の選択が異なることを理解する
3. 重症患者では集中治療の適応となりうる
4. COVID-19に併存する疾患による問題について対処する
5. 予防は治療に勝る対応であることを心掛ける

1 重症度分類（医療従事者が評価する基準）

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	$SpO_2 \geq 96\%$	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	<ul style="list-style-type: none">・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある・高齢者では全身状態を評価して入院の適応を判断する
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	$93\% < SpO_2 < 96\%$	呼吸困難，肺炎所見	<ul style="list-style-type: none">・入院の上で慎重な観察が望ましい・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	$SpO_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要	<ul style="list-style-type: none">・呼吸不全の原因を推定・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	<ul style="list-style-type: none">・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類（L型，H型）が提唱・L型：肺はやわらかく，換気量が増加・H型：肺水腫で，ECMOの導入を検討・L型からH型への移行は判定が困難

治療の適応判断には様々な要素が関連

疾患関連の要素

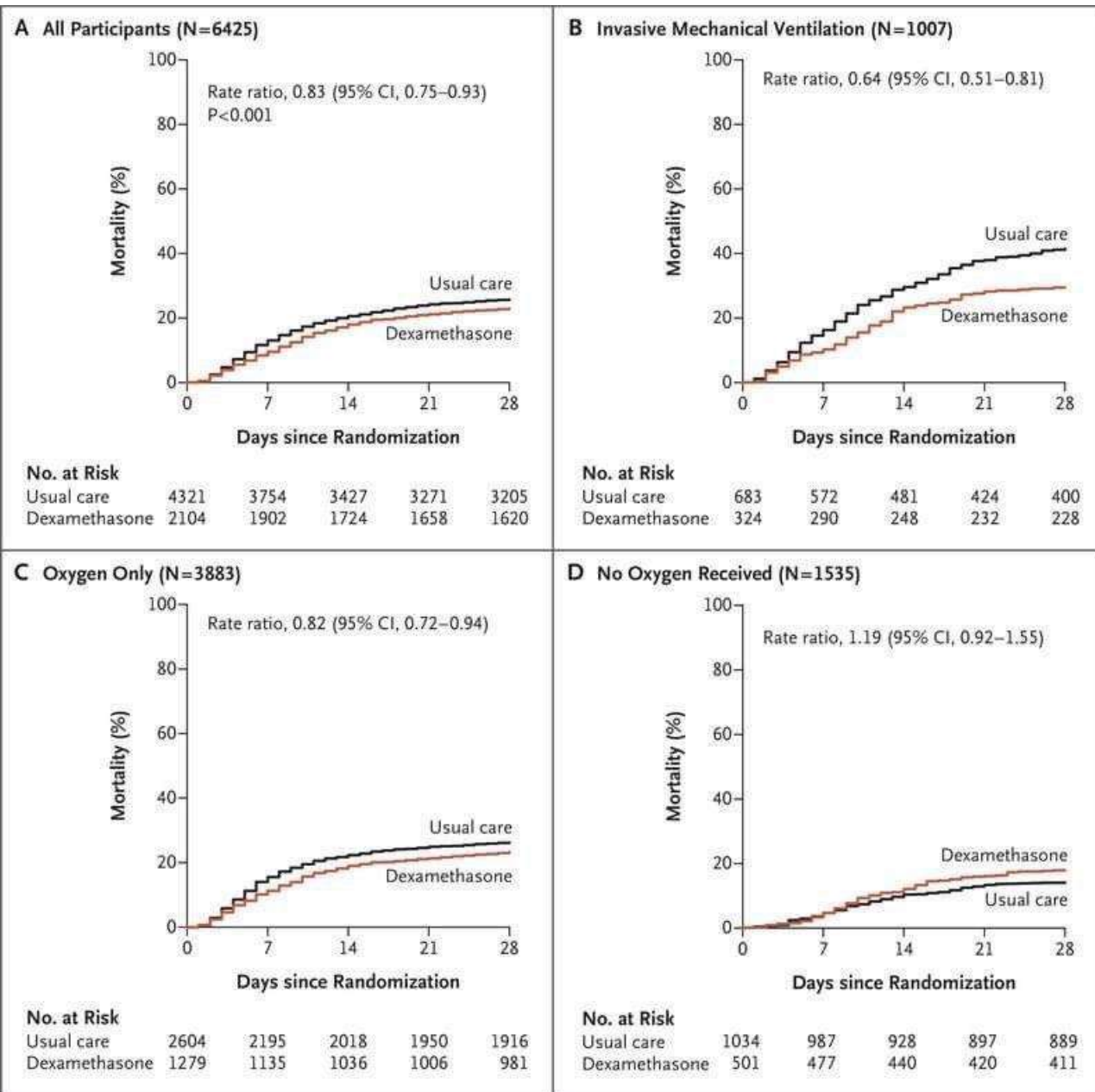
- 病期（曝露、感染、症状、酸素需要、人工呼吸器、体外式膜型人工肺等により規定）
- 変異体による免疫逃避

患者関連の要素

- 基礎疾患、内服薬、喫煙
- 年齢、肥満、妊娠、透析
- 日常生活動作のレベル
- 本人、家族の考えや希望

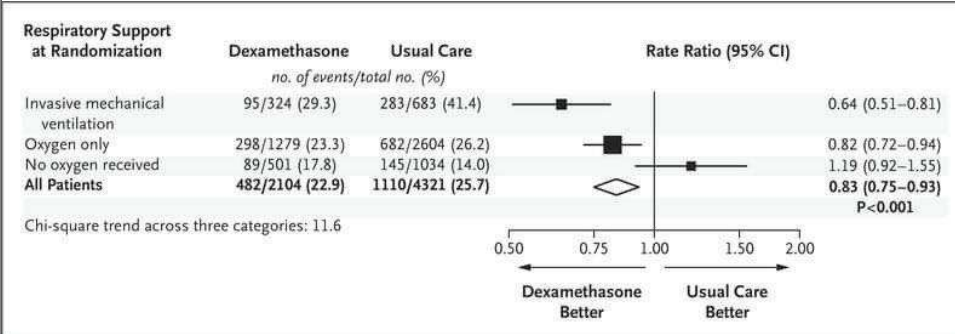
その他

- 流行状況、医療資源、承認状況、費用対効果



- デキサメタゾン使用で28日以内の死亡リスク低下 (aRR0.83; 95%CI 0.75-0.93)
 - 2020.7にRECOVERY Trialから報告された最初の死亡低減効果
- 挿管患者でaRR 0.64(0.51-0.81)ではその傾向が顕著だが、酸素不要な患者では1.19(0.92-1.55)と有意差ないが死亡リスクが高まる傾向

DOI:10.1056/NEJMoa2021436



COVID-19に対する治療のポイント

1. 最新のエビデンスに基づいた治療を選択する
2. 患者の背景、病態の病期、重症度によって治療の選択が異なることを理解する
3. **重症患者では集中治療の適応となりうる**
4. COVID-19に併存する疾患による問題について対処する
5. 予防は治療に勝る対応であることを心掛ける

COVID-19重症者におけるECMO装着数の推移

このグラフはCRISISに申告されたECMOが必要な重症患者さんの推移を地方別、都道府県別に示すものです。

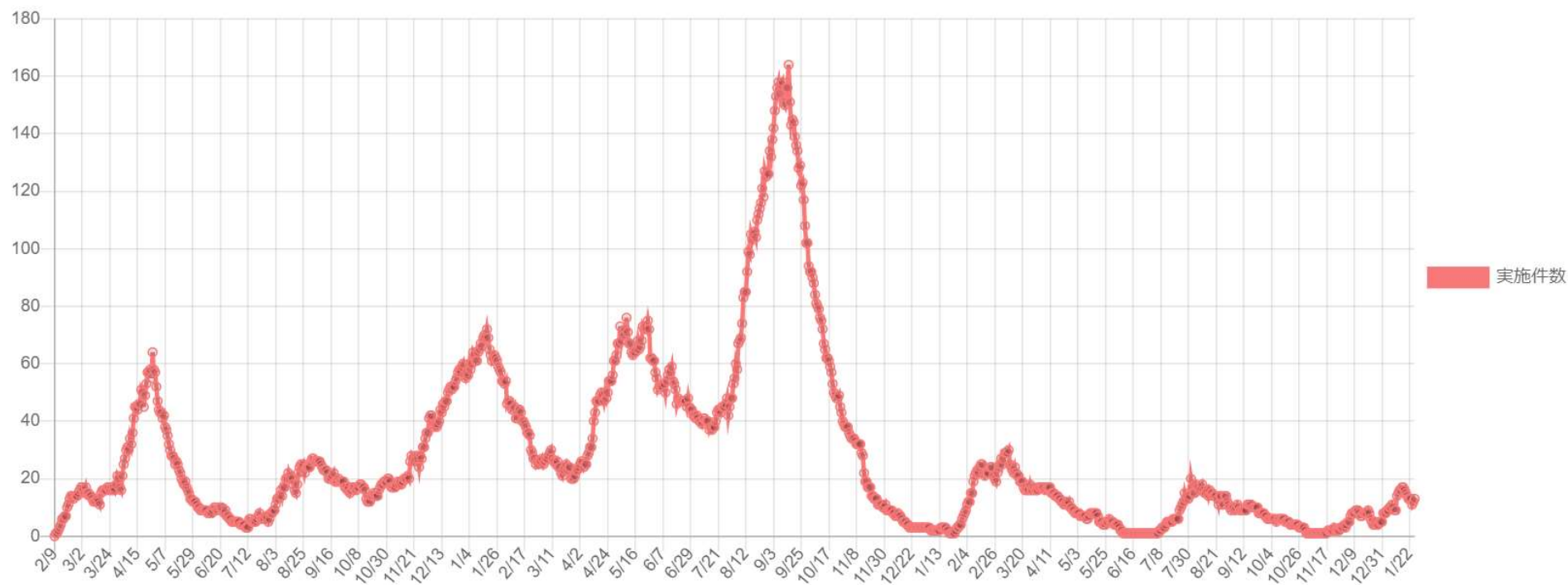
地方区分 都道府県
全国

グラフ表示開始日
2020-02-09

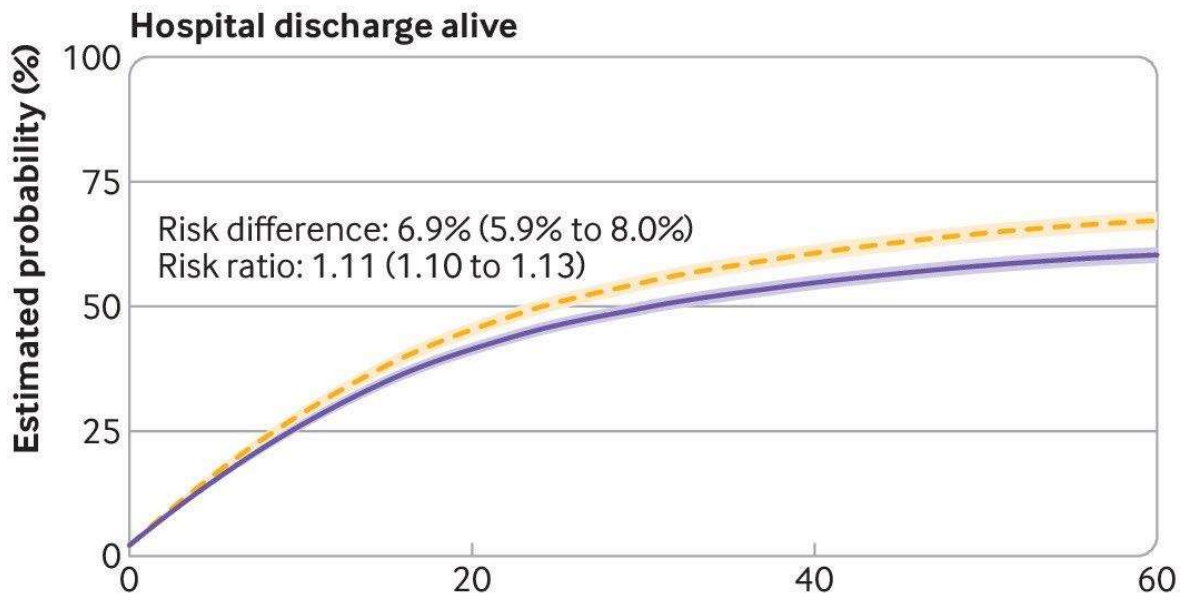
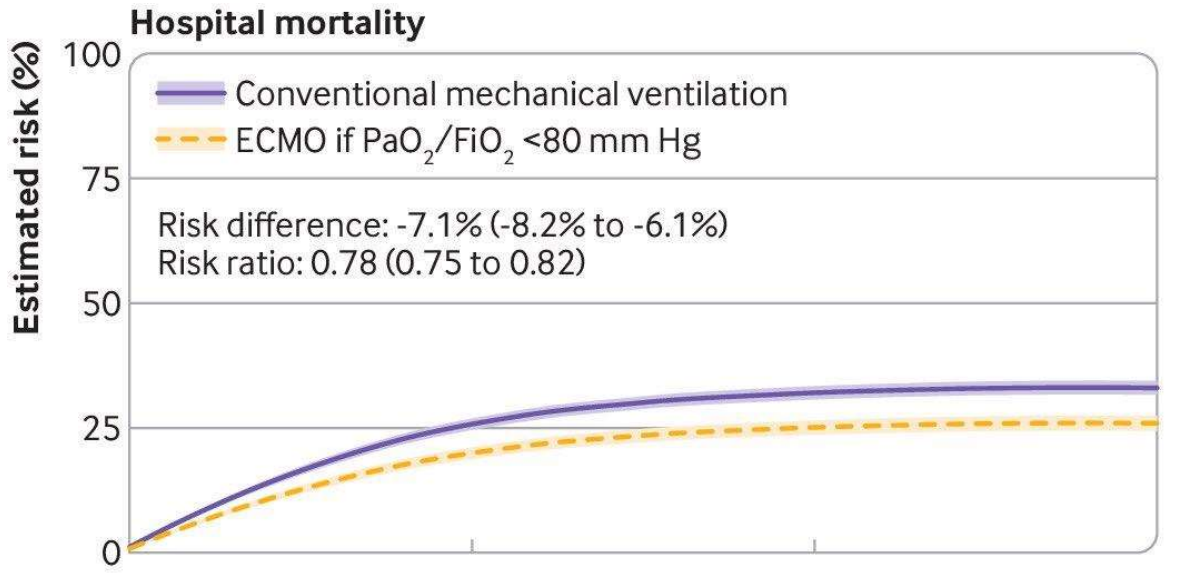
グラフ表示終了日
2023-01-26

グラフ表示期間リセット

1/26 現在 ■ 実施件数 13件



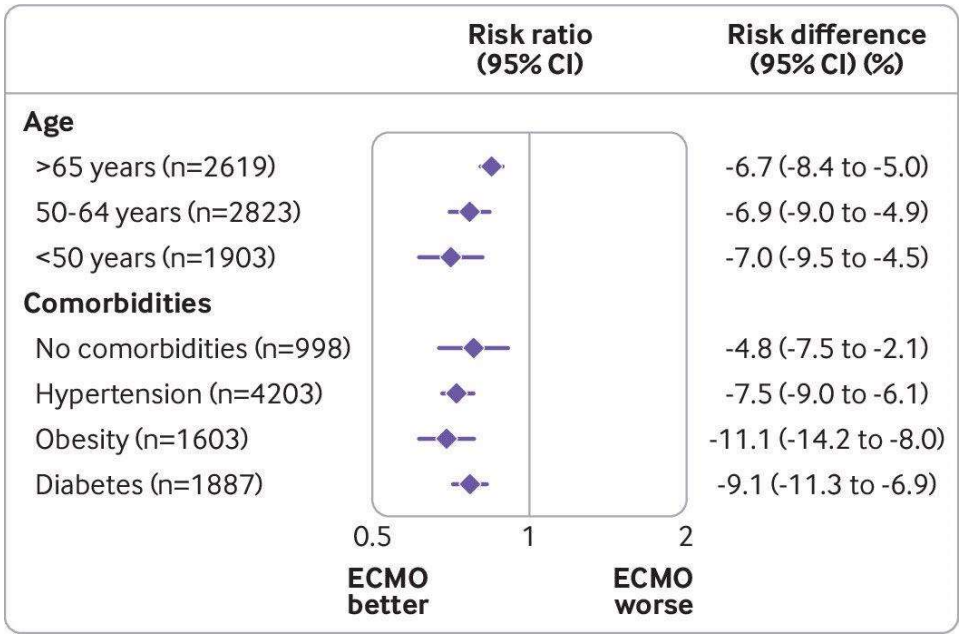
2023/01/26 更新



[BMJ 2022;377:e068723](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-068723)

Follow-up (days)

- COVID-19関連ECMO患者 7000人、P/F < 80の患者を ECMOの有無で後方視評価
- 60日死亡率に群間差無しも調整後病院死亡率は26 vs 33%
- 高齢、開始前の人工呼吸器装着期間の遷延で効果減少



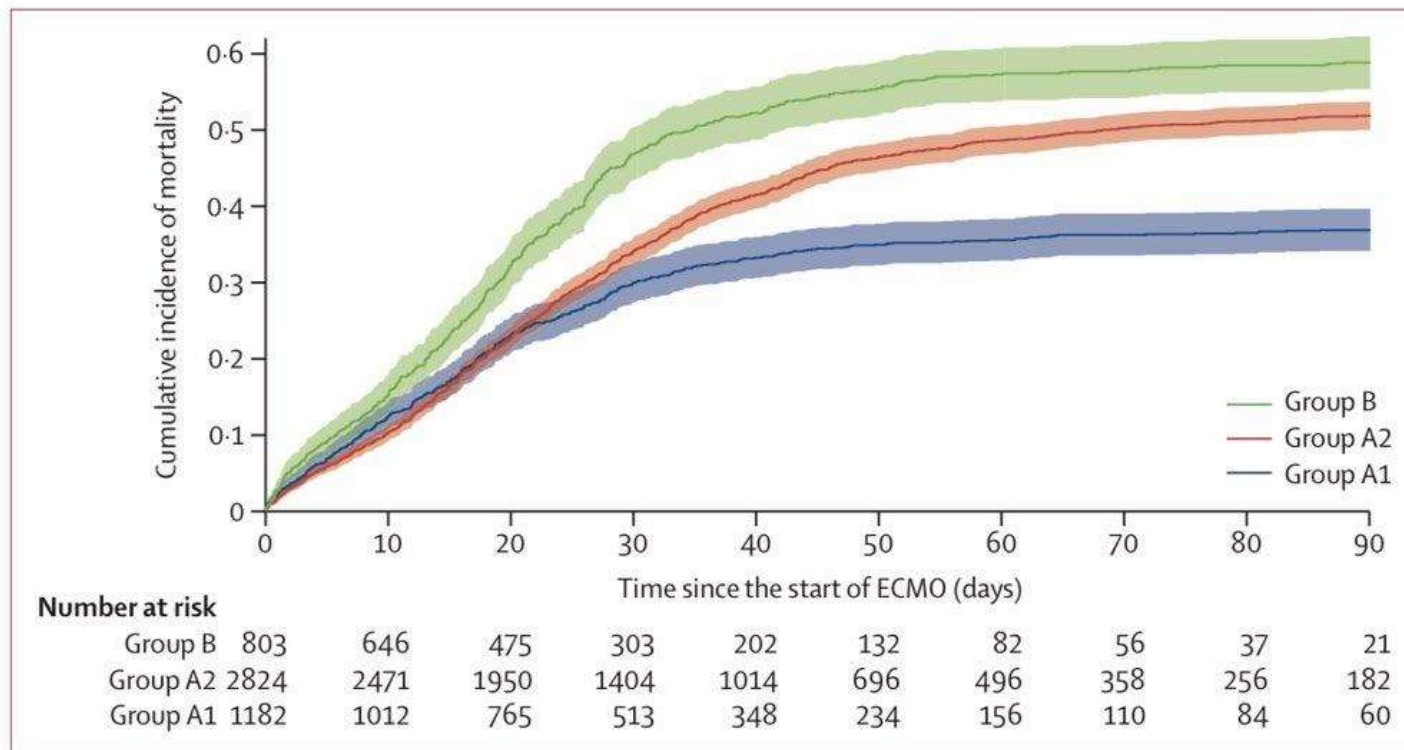


Figure 1: Cumulative incidence of mortality after ECMO initiation

ECMO=extracorporeal membrane oxygenation. Group A1 patients started ECMO on or before May 1, 2020, at early-adopting centres. Group A2 patients started ECMO between May 2 and Dec 31, 2020, at early-adopting centres. Group B patients received ECMO at late-adopting centres, which only provided ECMO for COVID-19 after May 1, 2020.

- 41カ国で治療を受けたCOVID-19患者約5000人のECMO登録を調査
- 2020年5月以降に体外式膜酸素療法(ECMO)を導入した医療機関(Group B)では、死亡率が50%を超過
- 重症患者では集中治療が必要となり、適切な専門性のあるチームとの連携が重要となる

【別紙2】新型コロナウイルス感染症の重症化率等について

		重症化率 (95%信頼区間)			致死率 (95%信頼区間)		
		60歳未満	60・70歳代	80歳以上	60歳未満	60・70歳代	80歳以上
新型コロナ	2021年7～10月	0.56% (0.47-0.65)	3.88% (3.12-4.77)	10.21% (7.65-13.27)	0.08% (0.05-0.12)	1.34% (0.90-1.91)	7.92% (5.66-10.70)
	2022年1～2月	0.03% (0.02-0.04)	1.22% (1.03-1.43)	5.04% (4.51-5.62)	0.01% (0.00-0.01)	0.70% (0.56-0.87)	4.57% (4.06-5.12)
	2022年3～4月	0.03% (0.02-0.04)	0.79% (0.63-0.99)	3.50% (2.91-4.17)	0.01% (0.00-0.01)	0.43% (0.31-0.58)	3.12% (2.56-3.76)
	2022年5～6月	0.01% (0.01-0.03)	0.34% (0.21-0.51)	1.66% (1.18-2.26)	0.00% (0.00-0.01)	0.14% (0.07-0.27)	1.53% (1.08-2.12)
	2022年7～8月	0.01% (0.01-0.02)	0.26% (0.22-0.31)	1.86% (1.68-2.06)	0.00% (0.00-0.01)	0.18% (0.15-0.23)	1.69% (1.51-1.88)

【参考】

季節性インフルエンザ	0.03%	0.37%	2.17%	0.01%	0.19%	1.73%
新型インフルエンザA (H1N1) pdm2009	0.01%	0.05% (60歳代)	0.07% (70歳以上)	0.001%	0.015% (60歳代)	0.028% (70歳以上)

※ 新型コロナの重症化率(致死率)は協力の得られた3自治体のデータを使用し、2021年7～10月(デルタ株流行期)、2022年1～8月(オミクロン株流行期)に診断された新型コロナウイルス感染者のうち、死亡または重症化(死亡)した割合であり、感染者が療養及び入院期間が終了した際のステータス又は期間の終了日から30日以上経過した時点でのステータスに基づき算出している。季節性インフルエンザの重症化率(致死率)はNDBにおける2017年9月～2020年8月までに診断または抗インフルエンザ薬を処方された患者のうち、28日以内に死亡または重症化(死亡)した割合である。新型インフルエンザA(H1N1) pdm2009については、2009年7月28日～2010年3月16日までに自治体から厚労省に報告された死亡例及び入院サーベイランスにより収集された重症例を、2009年7月27日～2010年3月23日までにインフルエンザ定点から報告された患者数から推計された推計受診患者数で除して算出している。95%信頼区間はClopper-Pearson's exact binomial confidence intervalにより算出。

※ それぞれの重症者や死亡者の定義については以下を参照。新型コロナと季節性インフルエンザ、新型インフルエンザの重症者の定義は厳密にはそれぞれ異なっている点に留意。

・新型コロナ <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000929082.pdf> ・季節性インフル <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000906106.pdf>
 ・新型インフル pdm2009 <http://idsc.nih.gov.jp/idwr/douko/2010d/10douko.html> <https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2010/03/dl/infuh0317-01.pdf>

疾患	重症者・重症化率の定義
新型コロナ(3自治体集計)	重症者:人工呼吸器を使用、ECMOを使用、ICU等で治療のいずれかの条件に当てはまる患者。 重症化率:経過中重症に至ったが、死亡とならなかった患者、重症化して死亡した患者、重症化せず死亡した患者の合計を、感染者数で割ったもの。
季節性インフルエンザ(NDBデータ)	重症者:ICU利用または人工呼吸器を使用した患者。 重症化率:死亡と重症化のいずれかが発生した患者の合計を、感染者数(インフルエンザ傷病名付与または抗インフルエンザ薬投与)で割ったもの。
新型インフルエンザA(H1N1)pdm2009(自治体集計・推計患者数)	重症者:入院サーベイランス(全数届出)のうち、急性脳症、人工呼吸器を使用、入院中の集中治療室入室のいずれかの条件に当てはまる患者。 重症化率:前述の重症者(重症化せず死亡した者は含まない)をインフルエンザ定点報告から算出された推計患者数で割ったもの。

※ 年齢階級別の重症化率においても概ね同様の傾向が見られるが、比較する際にはデータソースの違いや背景因子が調整されていない点等に留意が必要。

※ 新型コロナは療養及び入院期間が終了した際のステータス又は期間終了日から30日以上経過した時点でのステータスに基づき算出しており、特に致死率について過少である可能性がある。茨城県は医師の判断において明らかに別の死因によるもの(溺死や交通外傷等)は除外して集計している。また、新型コロナ・季節性インフルエンザ・新型インフルエンザは3者ともに分母に未受診者が含まれないため、重症化(致死)率が過大である可能性がある。特に新型コロナについては、検査キャンペーンや外来ひっ迫等により時期によっても変動がある点に留意。

<出典>・第90回厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード 事務局提出資料 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000964409.pdf>)

・第74回厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード 野田先生提出資料 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000906106.pdf>) を再集計

・国立感染症研究所 IDWR2010年10号 (<http://idsc.nih.gov.jp/idwr/douko/2010d/10douko.html>) 及び厚労省データ (<https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2010/03/dl/infuh0317-01.pdf>) を再集計

第111回(令和4年12月21日)新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料

COVID-19に対する治療のポイント

1. 最新のエビデンスに基づいた治療を選択する
2. 患者の背景、病態の病期、重症度によって治療の選択が異なることを理解する
3. 重症患者では集中治療の適応となりうる
4. **COVID-19に併存する疾患による問題について対処する**
5. 予防は治療に勝る対応であることを心掛ける

米国での死亡原因別死亡者数の推移

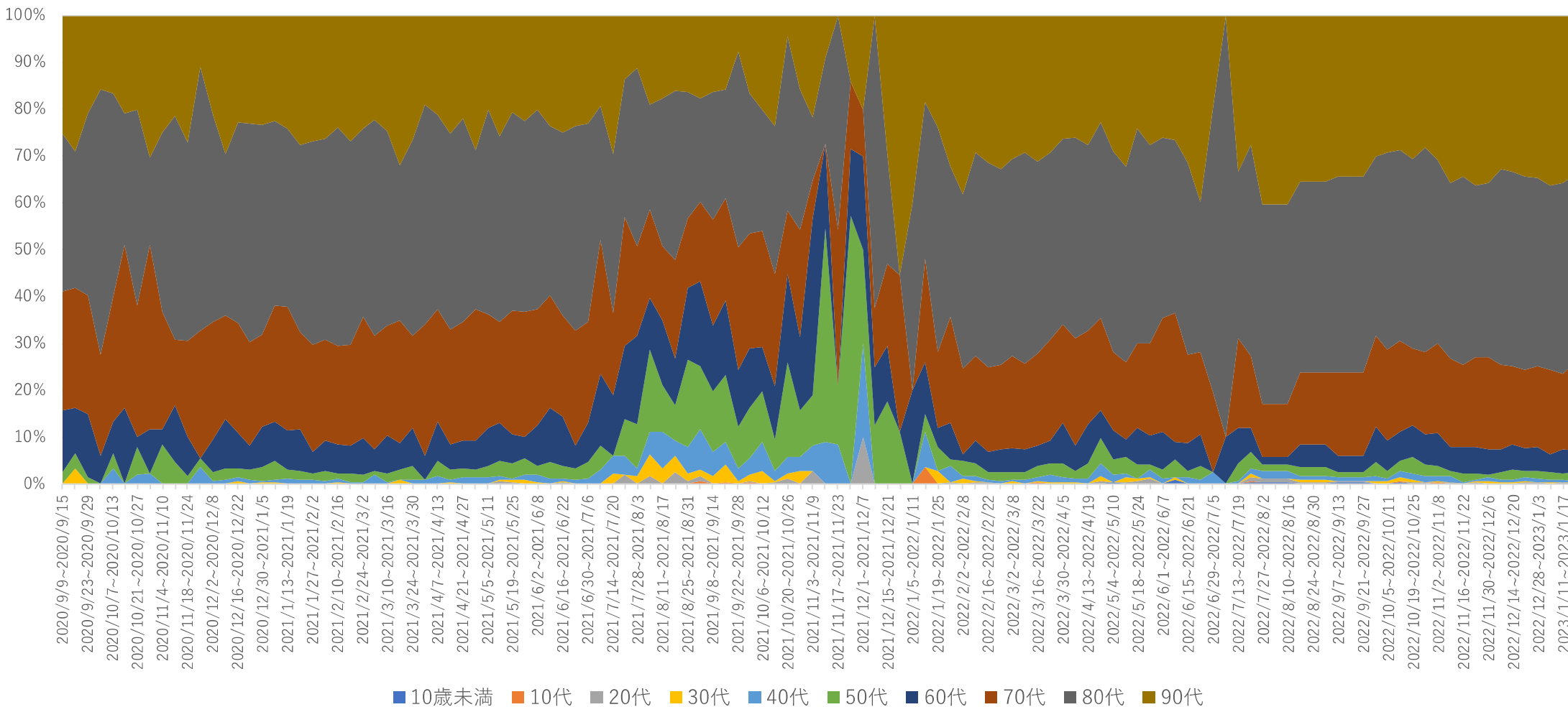
Table. Number of Deaths for Leading Causes of Death, US, 2015-2020^a

Cause of death	No. of deaths by year					
	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Total deaths	2 712 630	2 744 248	2 813 503	2 839 205	2 854 838	3 358 814
Heart disease	633 842	635 260	647 457	655 381	659 041	690 882
Cancer	595 930	598 038	599 108	599 274	599 601	598 932
COVID-19 ^b						345 323
Unintentional injuries	146 571	161 374	169 936	167 127	173 040	192 176
Stroke	140 323	142 142	146 383	147 810	150 005	159 050
Chronic lower respiratory diseases	155 041	154 596	160 201	159 486	156 979	151 637
Alzheimer disease	110 561	116 103	121 404	122 019	121 499	133 382
Diabetes	79 535	80 058	83 564	84 946	87 647	101 106
Influenza and pneumonia	57 062	51 537	55 672	59 120	49 783	53 495
Kidney disease	49 959	50 046	50 633	51 386	51 565	52 260
Suicide	44 193	44 965	47 173	48 344	47 511	44 834

^a Leading causes are classified according to underlying cause and presented according to the number of deaths among US residents. For more information, see the article by Heron.⁴ Source: National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System: mortality statistics (<http://www.cdc.gov/nchs/deaths.htm>). Data for 2015-2019 are final; data for 2020 are provisional.

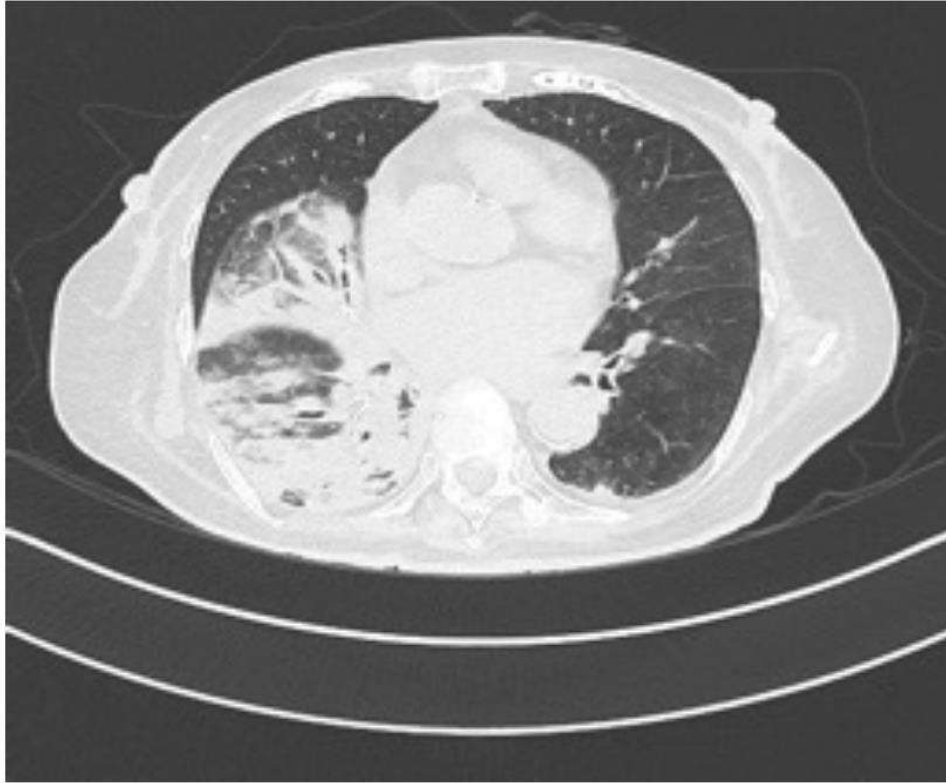
^b Deaths with confirmed or presumed COVID-19, coded to *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision* code U07.1 as the underlying cause of death.

年代別死亡年齢割合の推移 (2020/9/9-2023/1/24)



*遅れ報告による修正は前の報告と相殺するなどの調整を実施

[データからわかる - 新型コロナウイルス感染症情報 -](#)



Day 4



Day 14

- 高齢者では、うっ血性心不全、誤嚥性肺炎、二次性細菌性肺炎が呼吸不全の原因となることに留意する
- これらが呼吸不全の主な原因の場合、ステロイド投与は推奨されない

中国での医療機関での死亡者数

- 中国の衛生当局は、COVID-19対策の「ゼロコロナ」政策を緩和した直後の2022/12/8-2023/1/12にかけて、COVID-19関連の医療機関での死者数が5万9938人と発表
- 1/13-19のCOVID-19関連の医療機関での死者数が12,658人と発表、在宅の死亡は含んでいない
- 死因別ではCOVID-19起因の呼吸不全が681人、基礎疾患との併発が11,977人

https://www3.nhk.or.jp/nhkworld/en/news/20230122_14/

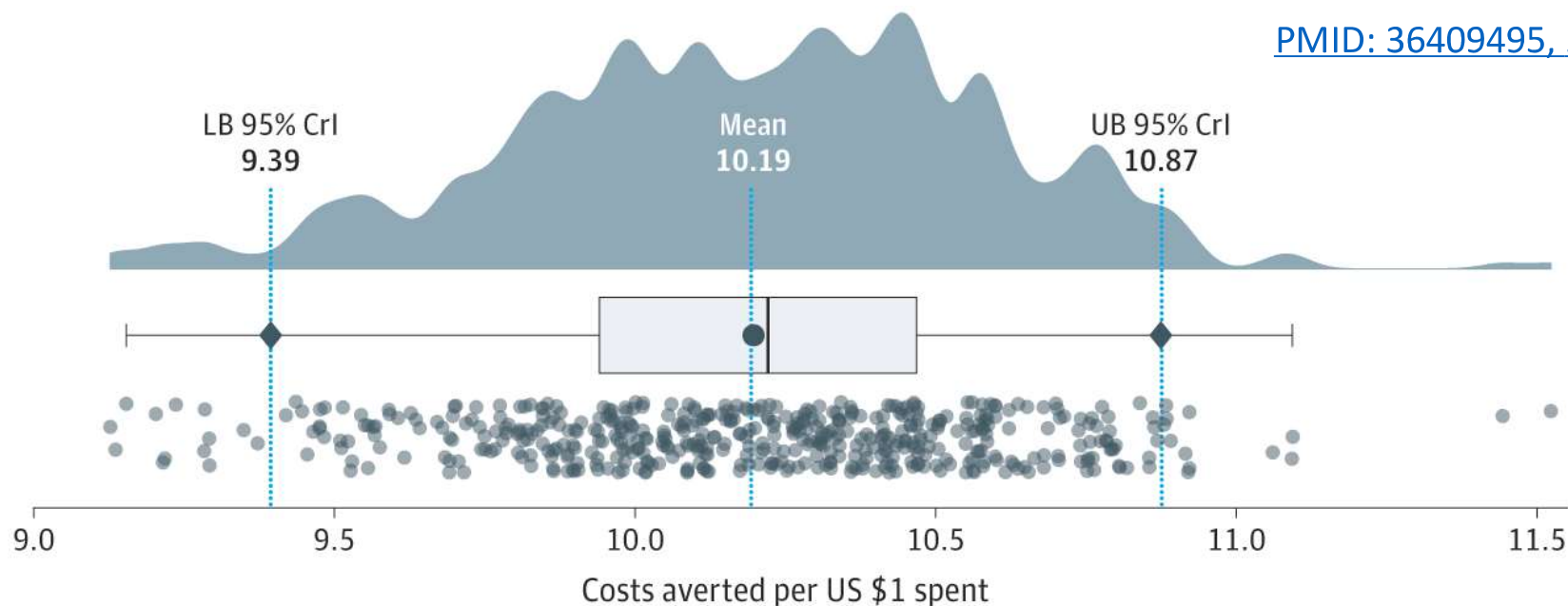
<https://www.reuters.com/world/china/china-reports-59938-covid-related-hospital-deaths-since-dec-8-2023-01-14/>

COVID-19に対する治療のポイント

1. 最新のエビデンスに基づいた治療を選択する
2. 患者の背景、病態の病期、重症度によって治療の選択が異なることを理解する
3. 重症患者では集中治療の適応となりうる
4. COVID-19に併存する疾患による問題について対処する
5. **予防は治療に勝る対応であることを心掛ける**

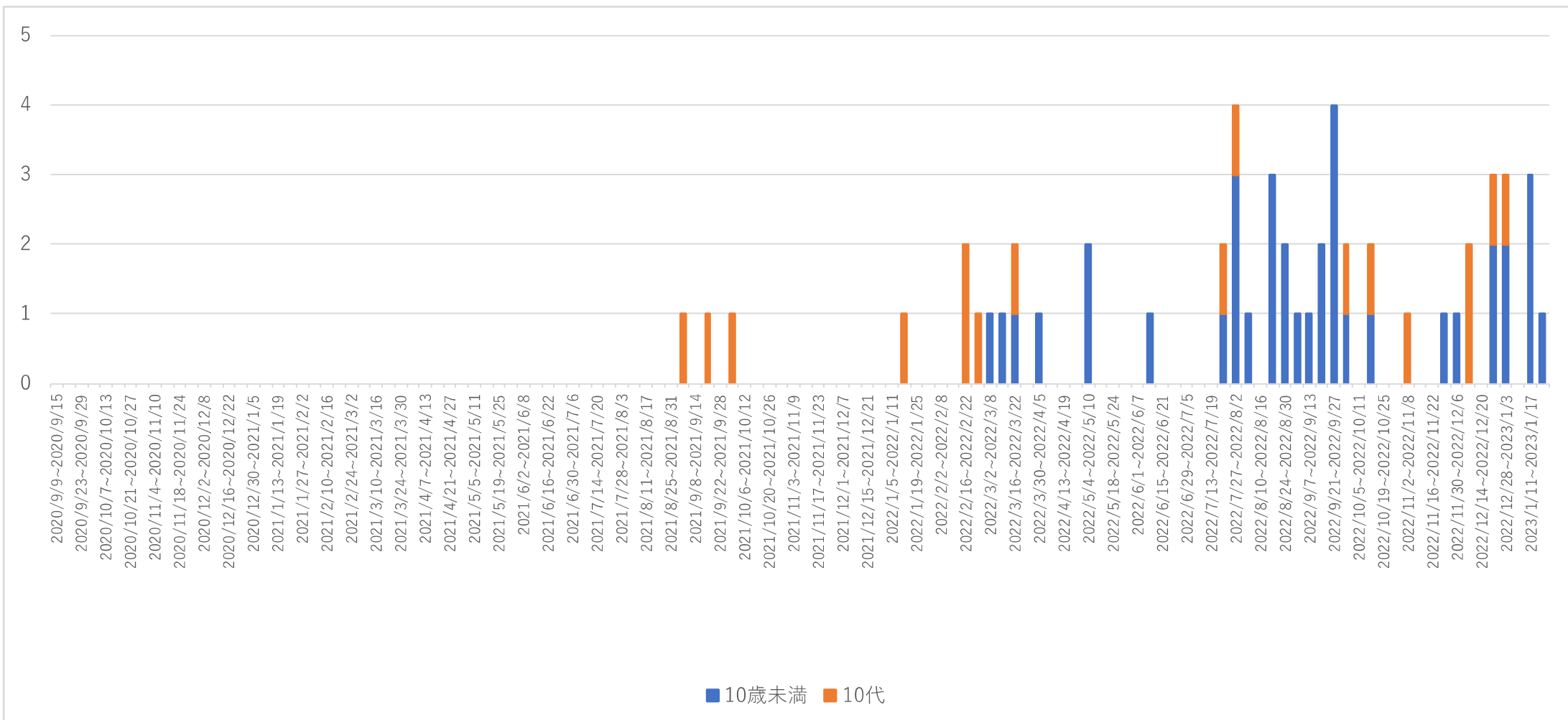
COVID-19ワクチンによる費用対効果試算

[PMID: 36409495, JAMA, 2022](#)



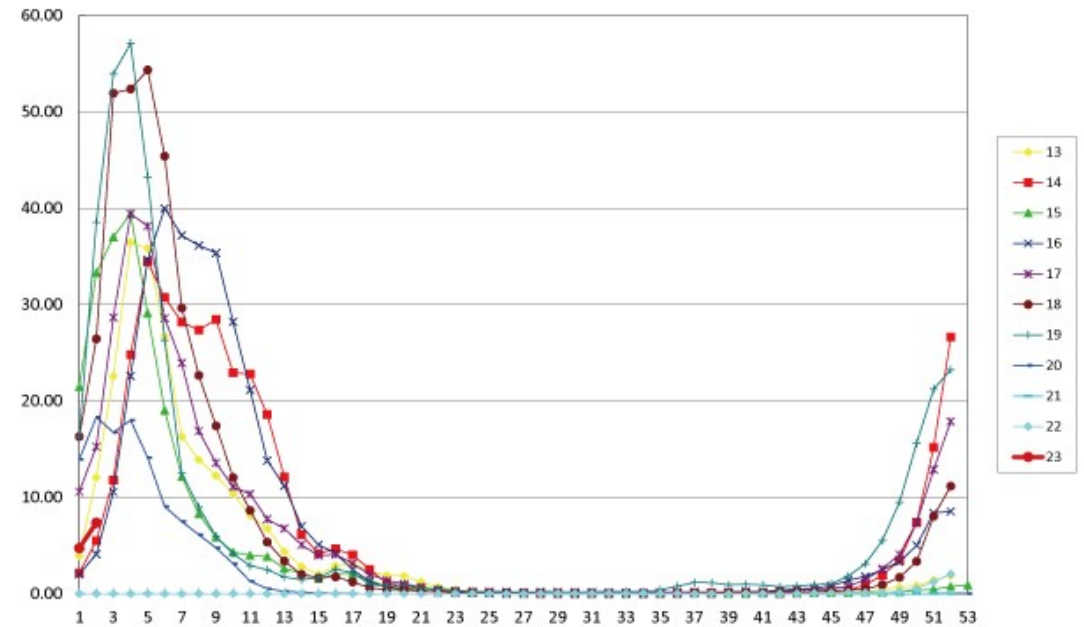
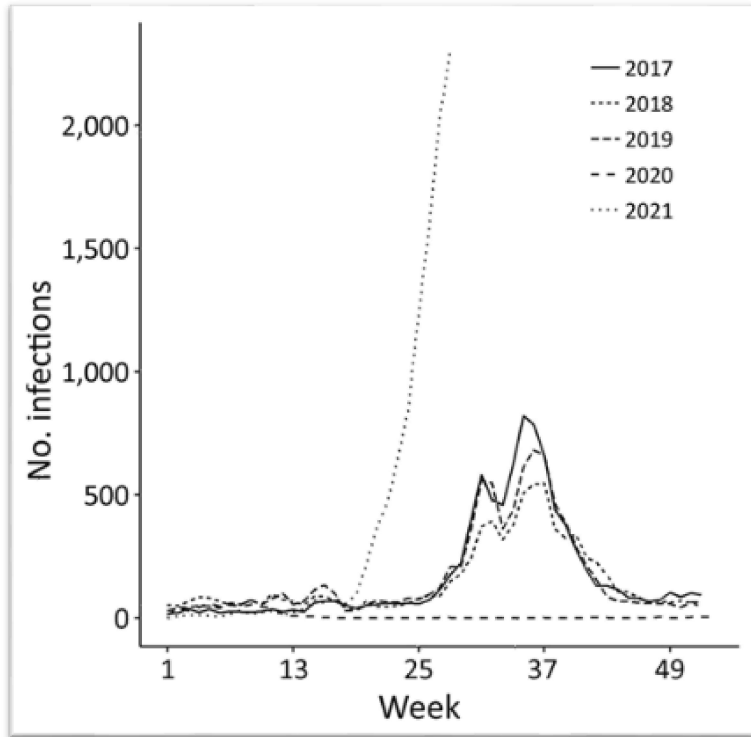
- NYCでは、ワクチン接種キャンペーンにより、推定279億6000万ドルの医療費と315,724年の潜在生命喪失年を回避
- 結果として、2627億ドルの統計的生命価値(VSL)の損失を回避することができた
- ワクチン接種に起因する推定純貯蓄額は 51.77 億ドル
- ワクチン接種に1ドル投資するごとに、ワクチン接種がなければ発生したであろう健康転帰に関する直接・間接費用が10.19ドル節約できたと推定されたと推定される

小児の年代別死亡報告数の推移 (2020/9/9-2023/1/24)



*遅れ報告による修正は前の報告と相殺するなどの調整を実施

[データからわかる - 新型コロナウイルス感染症情報 -](#)



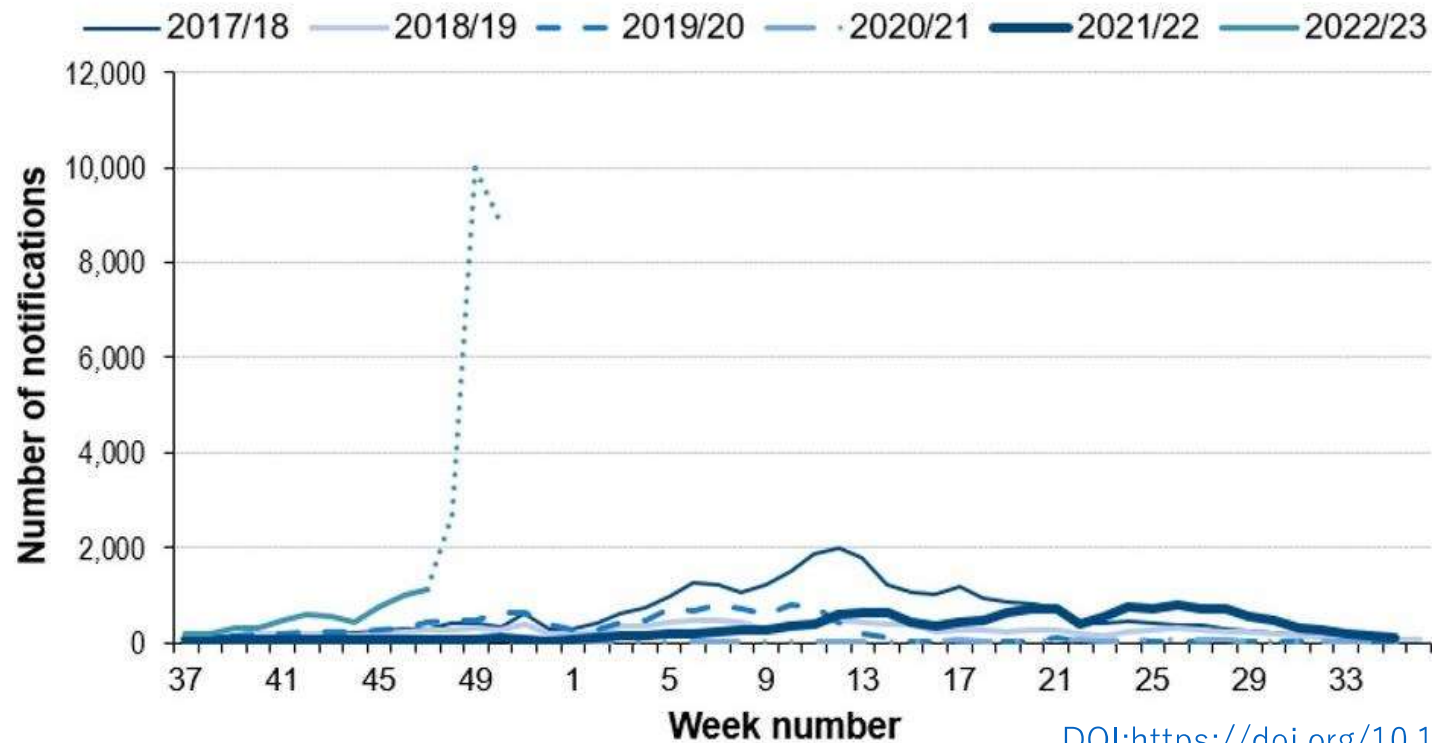
- 2021年の疫学第28週（7月12日～18日）時点において、2歳以上のRSV感染者の割合が有意に高い（ χ^2 検定により、2017、2018、2019、2020年は $p < 0.001$ 、 p 値はHolm法により補正）
- 生後0～11カ月児のRSV感染者の割合は、2018～2020年の32%～37%から2021年には17%と大きく低下した

- 2020-2021年、2021-2022年には流行を認めなかった季節性インフルエンザが、2022-2023年シーズンには流行入り

[DOI: 10.3201/eid2711.211565](https://doi.org/10.3201/eid2711.211565)

[インフルエンザ過去10年間との比較グラフ（第2週1/27更新）](#)

- 英国では2022年の第37週～50週に合計27,486件のA群溶連菌感染症の報告があり例年平均の10倍以上
- 1～4歳の感染者が全体の24%を占め、第37～50週で15歳未満の小児21名が死亡
- COVID-19流行中の免疫低下、ウイルス性感染者増加の影響(9/15例が陽性)、S. pyogenesの遺伝子変化の可能性等が示唆される



[DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00008-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00008-7)

[Group A streptococcal infections: third update on seasonal activity in England, 2022 to 2023](#)

予防は治療に勝る

**An ounce of
prevention is
worth a pound
of cure**



- 病気になる前に予防することで、起きてしまった影響を未然に防ぐことができる
予防介入は非常に効果的
- 基本的な感染対策の有効性はCOVID-19に限らない

Take home messages

- COVID-19の致死率はウイルスの病原性変化、ワクチン・治療薬の開発・普及で低下傾向
- 社会活動の再開、感染対策の解除、ウイルスの変異による免疫逃避能の強化により感染者数は増加
- 高齢者、疾患等による免疫不全者への感染予防が難しくなり、重症患者のハイリスク者の割合が増加
- 感染症法類型の見直しに伴い医療機関、診療科の連携が重要となる
- 最新の情報を基に適切なガイダンス・手引きを活用して治療を行う

ご質問は下記まで

E-mail: mgujiie@hosp.ncgm.go.jp

Twitter: [@carpe_diem0820](https://twitter.com/carpe_diem0820)