

# COVID-19の薬物治療ガイドライン version 4

作成：神戸市立医療センター中央市民病院 感染症科・呼吸器内科 2023.4.6  
感染症科 黒田浩一・土井朝子、呼吸器内科 富井啓介

## version 4 では...

- ・「最適なワクチン接種状況」の定義を修正した
- ・治療適応を一部修正した

## 1. 軽症・中等症Ⅰの場合

軽症・中等症Ⅰの COVID-19 に対する重症化予防効果（入院予防効果）が示された薬剤は **5 剤** があるが（表 1）、2022 年 4 月以降、国内ではオミクロン BA.2、7 月以降は BA.5 とその亜系統が流行中であり、効果が期待される薬剤はそのうちの **3 剤**（パキロビッド®パック、ベクルリー®、ラゲプリオ®）である。

各患者の重症化リスクなどを検討した上で、薬剤治療の適応を考え、さらに、3 つの治療薬の中から 1 つを選択する。その際、以下の **9 点** を検討する：(1) 年齢、(2) 重症化リスク因子の数、(3) 免疫不全の有無、(4) 臨床試験で示された治療効果、(5) 発症からの日数、(6) 静脈注射が可能な医療環境かどうか（COVID-19 患者の点滴を行う外来スペースがある、または、入院ベッドが空いている）、(7) 内服中の薬剤との薬物相互作用、(8) 流行している変異体（variant）、(9) 薬剤の需要と供給のバランス（流通制限の有無）。

なお、2022 年 11 月にエンシトレルビル（ゾコーバ®）が緊急承認されたが、その効果を示すエビデンスは不足しており、現時点（2023 年 4 月 6 日）で、他薬剤との使い分けや投与適応ははっきりしていない。そのため、採用は見送っている状態である。今後、エビデンスが集積して、院内で採用することになれば、本ガイドラインを改訂して、その使用方法を提示する予定である。

表 1：軽症・中等症Ⅰの COVID-19 に対する重症化予防効果（入院予防効果）が示された薬剤

薬剤	効果（入院＋死亡の減少）
パキロビッド®パック（ニルマトレルビル/リトナビル）	88%（0.8% vs 6.3%）
ベクルリー®（レムデシビル）	87%（0.7% vs 5.3%）
ラゲプリオ®（モルヌピラビル）	30%（6.8% vs 9.7%）
ゼビュディ®（ソトロビマブ）	85%（1% vs 7%）
ロナプリーブ®（カシリビマブ/イムデビマブ）	70.4%（1.0% vs 3.2%）

※これらの効果を示した研究は、ワクチン未接種者を対象としている

## (1) 重症化予防効果のある薬剤の適応

表2の1-4のすべてと5-10のいずれかを満たす場合により治療適応と考える。ただし、これらの条件を満たさない場合でも、重症化リスク因子が1つ以上あり、主治医が必要と考える場合、投与することは可能である。特に、進行した重度の基礎疾患がある患者では、治療閾値を下げたほうがよい可能性がある。適宜、治療適応と治療薬の選択について、感染症科医師にコンサルテーションを検討する。

表2；重症化予防効果のある薬剤の適応

必須条件（すべてを満たす必要がある）
1. 発症早期に投与開始できる パキロビッド®パック・ラゲブリオ®：5日以内、ベクルリー®・ゼビュディ®：7日以内
2. 呼吸不全がない
3. 服用薬との薬物相互作用がない（特に、パキロビッド®パックで注意）
4. 禁忌がない パキロビッド®パック：eGFRが30 mL/min未満の場合は使用不可 ラゲブリオ®：妊婦では使用不可、使用中と使用終了後4日間は授乳を中断する必要がある
下記のいずれかを満たす場合に治療適応とする
5. 免疫不全者（その他の重症化リスク因子の数とワクチン接種の有無は関係なし）
6. 重症化リスク因子のない65歳以上、かつ、最適なワクチン接種状況でない
7. 重症化リスク因子が1つ以上ある40～64歳、かつ、最適なワクチン接種状況でない
8. 重症化リスク因子が3つ以上ある40歳未満、かつ、最適なワクチン接種状況でない
9. 重症化リスク因子が2つ以上ある60歳以上、かつ、最適なワクチン接種状況
10. 妊婦、かつ、最適なワクチン接種状況でない （特に、他の重症化リスク因子がある場合により適応である）
「最適なワクチン接種状況」の定義
・3回以上接種、かつ、最終接種から12ヶ月以内
COVID-19の重症化リスク因子
肥満（BMI 30kg/m <sup>2</sup> 以上）、心血管疾患（心不全、冠動脈疾患、高血圧）、慢性肺疾患（COPD、喘息など）、1型又は2型糖尿病、慢性腎障害（eGFR < 60 mL/分）、慢性肝疾患（例：Child Pugh Class B または C の肝硬変）、悪性腫瘍、慢性神経疾患（認知症、脳卒中、てんかん、など）、重度の学習障害、ダウン症、ケアホーム居住者、重度の精神疾患、妊娠、免疫抑制状態（抗癌薬、造血幹細胞移植後、固形臓器移植後、原発性免疫不全症候群、HIV感染症、免疫抑制薬使用中、など）

## (2) 選択する薬剤の優先順位

当院では、表3の順に推奨する。使用する際の注意点を、表4にまとめた。

表3：軽症・中等症IのCOVID-19に対する治療薬の推奨順位

推奨度	薬剤	投与期間
第1選択薬	パキロビッド®パック	5日間内服
第2選択薬	ベクルリー®	3日間点滴
第3選択薬	ラゲブリオ®	5日間内服
投与しない薬剤	ゼビュディ®、ロナプリーブ®、デキサメタゾン、アビガン®	
方針が未定の薬剤	ゾコーバ®	

表4：各薬剤の注意点

薬剤	注意点
<p>パキロビッド®パック</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ニルマトレルビル(N)</li> <li>・リトナビル(R)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与可能年齢：成人、または、12歳以上かつ40kg以上</li> <li>・妊婦への使用は可能</li> <li>・発症5日以内に開始する必要がある</li> <li>・薬物相互作用のある薬剤が多いため、必ず服用中の薬剤を確認</li> <li>・在庫の確認が必要</li> <li>・投与量：1回 N 300mg/R 100mg 1日2回 5日間</li> <li>・eGFR 30-60 mL/分の場合は減量が必要（Nの1回量が150mg）</li> <li>・eGFR 30 mL/分未満の場合は使用不可</li> </ul>
ベクルリー®	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与可能年齢：成人、または、12歳以上かつ40kg以上</li> <li>・妊婦への使用は可能（当院での使用経験はない）</li> <li>・発症7日以内に開始する必要がある</li> <li>・通常入院が必要（3泊4日程度）</li> <li>・投与量；初日 200mg、2-3日目 100mg/日</li> <li>・腎不全（eGFR 30 mL/分未満）の場合は投与量調整が必要（表6）</li> <li>・一般流通している（薬価収載済み）ので、在庫の不安はない</li> </ul>
ラゲブリオ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与可能年齢：18歳以上</li> <li>・妊婦には禁忌</li> <li>・発症5日以内に開始する必要がある</li> <li>・服用中と服用後4日間の避妊と授乳中止が必要</li> <li>・投与量；1回 800mg 1日2回 5日間</li> <li>・腎機能・肝機能による投与量の調整は不要</li> <li>・効果は、上記2剤と比較すると低い</li> <li>・既感染者（or ワクチン接種者）には効果が期待できない可能性がある</li> </ul>
ゼビュディ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与可能年齢：成人、または、12歳以上かつ40kg以上</li> <li>・発症7日以内に開始する必要がある</li> <li>・オミクロン BA.2 に効果が期待できない</li> </ul>
ロナプリーブ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与可能年齢：成人、または、12歳以上かつ40kg以上</li> <li>・発症7日以内に開始する必要がある</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・オミクロンに効果が期待できない</li> </ul>
ゾコーバ®	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与可能年齢：12歳以上（体重は関係なし）</li> <li>・発症72時間以内に開始する必要がある</li> <li>・妊婦、妊娠している可能性のある女性には禁忌</li> <li>・薬物相互作用のある薬剤が多いため、必ず服用中の薬剤を確認</li> <li>・投与量；初日 375mg、2-5日目 125mg（1日1回内服）</li> <li>・腎機能・肝機能による投与量の調整は不要</li> <li>・効果：症状の改善が約24時間早まる</li> <li>・2023/4/6時点で院内採用なし</li> </ul>

### ※パキロビッドと内服薬の薬物相互作用の調べ方

- 併用禁忌薬は、アゼルニジピン、アミオダロン、リバーロキサバン、ジアゼパム、トリアゾラム、ポリコナゾール、カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシンなど。禁忌とはなっていないが、併用注意薬は、クラリスロマイシン、コルヒチン、クエチアピン、カルシウム拮抗薬、アトルバスタチン、ワルファリン、シクロスポリン、タクロリムス、バルプロ酸ナトリウム、ラモトリギン、トラゾドンなど。
- まず「添付文書」の禁忌薬に当たらないか確認する
- 米国 NIH のサイト (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ritonavir-boosted-nirmatrelvir--paxlovid-/paxlovid-drug-drug-interactions/>)、または、リバプール大学のサイト (<https://covid19-druginteractions.org/checker>) を参考にして、併用薬の休薬または減量の必要性を検討する。リバプール大学のサイトでは、減量が必要な場合の、具体的な投与量がわかる。
- 添付文書またはリバプール大学のサイトで判断できない場合は、UpToDate の「Lexicomp® Drug Interactions」で禁忌かどうか確認する。

## 2. 中等症Ⅱ（低流量システムで酸素投与）の場合（表5）

鼻カニューラまたは簡易マスクで酸素投与している患者の場合、デキサメタゾン（1回6mg1日1回、内服または点滴）を開始する。発症から7-10日以内や中等度以上の免疫不全者であれば、ベクルリー®（初日200mg、その後100mg/日、合計5-10日間）を併用する。急速に呼吸状態が悪化（目安は酸素マスクでO<sub>2</sub>5L/分以上）、かつ、高炎症反応（目安はCRP7.5mg/dL以上）がみられる患者に対して、トシリズマブまたはバリシチニブの追加を考慮してもよい（次項の表6と同様参照）。DVT/PE予防のためのヘパリンCa皮下注を行う。

レムデシビルの効果は、eGFR30mL/分以上の患者でのみ示されているが、レムデシビルのPK/PDを検討した報告では、減量すれば重度の腎障害があっても、安全に使用可能な可能性が示された（表6）。

表5；中等症Ⅱ（低流量システムで酸素投与）の場合の治療

薬剤	投与量・投与日数	注意点
デキサメタゾン 静注：デキサート® 内服：デカドロン®	1回6.6mg1日1回10日間 1回6mg1日1回10日間	・投与日数： <u>10日間</u> または退院するまで ・投与終了時点で重度の呼吸不全が残存する場合は、延長することがある
レムデシビル (ベクルリー®)	1日目200mg 2日目以降100mg/日	・投与日数： <u>5日間</u> が基本 ・投与日数は最長10日間まで延長可 ・発症から10日以内に開始 ・高度免疫不全者の場合は、発症から時間が経過していても使用することがある ・eGFR30mL/未満の場合、減量が必要
ヘパリンCa	1回5000単位1日2回	・抗凝固薬を内服している場合は不要

表6：腎不全患者におけるレムデシビルの投与量

腎機能	投与方法	補足
eGFR ≥ 30 mL/分	初日200mg 2日目以降100mg/日	臨床試験で効果が示されている
eGFR < 30 mL/分	初日200mg 2日目以降100mg48時間おき	PK/PDについての研究で検討
透析 血液透析①または② 腹膜透析②	①血液透析4時間前または透析後に100mg投与 ②通常投与量	loading doseは不要 著明な副作用は増加しない

参考文献

1. J Antimicrob Chemother. 2021;76(3):825-827. doi:10.1093/jac/dkaa500
2. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2022;11(1):94-103. doi:10.1002/psp4.12736
3. Clin Case Rep. 2022;10(2):e05467. Published 2022 Feb 24. doi:10.1002/ccr3.5467
4. 新型コロナウイルス感染症 COVID-19 診療の手引き 第8.0版. [最終アクセス 2022.9.15]
5. Remdesivir prescribing guideline. Department of Health v2.1, Queensland, Australia (19/5/2022)

### 3. 中等症 II (High-Flow Nasal Cannula または Noninvasive Ventilation) の場合 (表 7)

デキサメタゾン (1 回 6mg 1 日 1 回 10 日間) を投与する。ベクルリー® (初日 200mg、その後 100mg/日、合計 5 日間) は、発症 10 日以内、または、中等度以上の免疫不全患者の場合に考慮する。迅速にトシリズマブ (アクテムラ®) (8mg/kg 静注、単回投与、最大 800mg)、または、バリシチニブ (1 回 4mg 1 日 1 回、内服、最長 14 日間) の併用を開始する。2022.8 に更新された INH の COVID-19 診療ガイドラインで、トシリズマブ (BIIa) よりバリシチニブ (AI) の推奨度が高くなった。トシリズマブとバリシチニブの 4 剤併用治療も考慮できるが (WHO COVID-19 治療ガイドライン, 2022.9.16 版, <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5>)、感染症科医師または呼吸器内科医師による評価が必要である。DVT/PE 予防のためのヘパリン Ca 皮下注を行う。

表 7: 中等症 II (HFNC または NIV) の場合の治療

薬剤	投与量・投与日数	注意点
デキサメタゾン 静注: デキサート® 内服: デカドロン®	1 回 6.6mg 1 日 1 回 10 日間 1 回 6mg 1 日 1 回 10 日間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与日数: <b>10 日間</b>または退院するまで</li> <li>・投与終了時点で重度の呼吸不全が残存する場合は、延長することがある</li> </ul>
レムデシビル (ベクルリー®)	1 日目 200mg 2 日目以降 100mg/日 ※eGFR 30 未満の場合、2 日目以降 100mg 48-96 時間おき	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与日数: <b>5 日間</b>が基本</li> <li>・投与日数は最長 10 日間まで延長可</li> <li>・発症から 10 日以内、または、高度免疫不全者の場合に考慮する</li> </ul>
バリシチニブ (オルミエント®)	1 回 4mg 1 日 1 回 (内服)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与日数: 退院まで (最長 14 日間)</li> <li>・eGFR 30~60 mL/分の場合: 2mg/日</li> <li>・eGFR 15~30 mL/分の場合: 非推奨</li> <li>・HBV 感染をチェック (HBs 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体) し、いずれかが陽性の場合には HBV-DNA を測定する</li> <li>・T-SPOT の測定を検討する</li> </ul>
トシリズマブ (アクテムラ®)	8mg/kg 静注、単回投与 ※最大 800mg/回	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイドは必ず併用する</li> <li>・早期投与が望ましい (ICU 入室 24 時間以内が目安)</li> <li>・生食 100ml に溶解して 1 時間点滴</li> <li>・HBV 感染をチェック (HBs 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体) し、いずれかが陽性の場合には HBV-DNA を測定する</li> <li>・T-SPOT の測定を検討する</li> </ul>
ヘパリン Ca	1 回 5000 単位 1 日 2 回	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗凝固薬を内服している場合は不要</li> </ul>

#### 4. 重症（人工呼吸器または ECMO）の場合（表 8）

デキサメタゾン（1回 6mg 1日 1回 10日間）を投与する。レムデシビルは、原則使用しない。迅速に、トシリズマブ（8mg/kg 単回投与、最大 800mg）、または、バリシチニブ（1回 4mg 1日 1回、内服、最長 14日間）の併用を開始する。デキサメタゾン・トシリズマブ・バリシチニブの3剤併用治療も考慮できるが（WHO COVID-19 治療ガイドライン, 2022.9.16 版, <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5>）、感染症科医師または呼吸器内科医師による評価が必要である。DVT/PE 予防のためのヘパリン Ca 皮下注を行う。

表 8：重症（人工呼吸器または ECMO）の場合の治療

薬剤	投与量・投与日数	注意点
デキサメタゾン 静注：デキサート® 内服：デカドロン®	1回 6.6mg 1日 1回 10日間 1回 6mg 1日 1回 10日間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与日数：<u>10日間</u>または退院するまで</li> <li>・投与終了時点で重度の呼吸不全が残存する場合は、延長することがある</li> </ul>
バリシチニブ (オルミエント®)	1回 4mg 1日 1回 (内服)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与日数：退院まで (最長 14日間)</li> <li>・eGFR 30~60 mL/分の場合：2mg/日</li> <li>・eGFR 15~30 mL/分の場合：非推奨</li> <li>・HBV 感染をチェック (HBs 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体) し、いずれかが陽性の場合には HBV-DNA を測定する</li> <li>・T-SPOT の測定を検討する</li> </ul>
トシリズマブ (アクテムラ®)	8mg/kg 静注、単回投与 ※最大 800mg/回	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイドは必ず併用する</li> <li>・早期投与が望ましい (ICU 入室 24 時間以内が目安)</li> <li>・生食 100ml に溶解して 1 時間点滴</li> <li>・HBV 感染をチェック (HBs 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体) し、いずれかが陽性の場合には HBV-DNA を測定する</li> <li>・T-SPOT の測定を検討する</li> </ul>
ヘパリン Ca	1回 5000 単位 1日 2回	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗凝固薬を内服している場合は不要</li> </ul>

#### 5. ステロイドの種類と投与量について（表 9）

基本は、デキサメタゾン 6mg/日だが、体重が 80-100kg の肥満患者の場合は、12mg/日への増量を考慮してもよい。また、重症呼吸不全例では、メチルプレドニゾロン (mPSL) 高用量 (1-2mg/kg/日) を検討してもよいが、これらの効果を示した evidence は限定的である、ステロイドパルス療法は、効果を否定した無作為化比較試験の結果 (DOI: 10.1183/13993003.00025-2022) が発表されており、原則として、行わないことを提案する。ただし、この指針は、個別の症例において、専門医の臨床判断 (ステロイド使用方法) を制限するものではない。例えば、標準治療に対して不応性の場合や呼吸不全再燃例では、細菌性または真菌性肺炎の除外が前提となるが、mPSL 250 mg/日 3日間を投与し、その後、mPSL 1 mg/kg/日に変更 (2-3週間かけて漸減)、という方法を検討してもよい。

標準量のデキサメタゾン以外のステロイドを選択する場合、または、10日間を超えてステロイドを使用する場合は、感染症科医師または呼吸器内科医師による評価と承認が必要である。

表9：ステロイドの種類と投与量

ステロイドの種類	投与量	補足
デキサメタゾン	6mg/日 10日間	・標準治療（RCTで死亡抑制効果あり）
デキサメタゾン	12mg/日 10日間	・6mg/日との差は認めなかった（RCT）
メチルプレドニゾン	1~2mg/kg/日	・投与期間や漸減方法が決まっていない ・投与期間は2~3週間以内を目安とする
メチルプレドニゾン	250 mg/日 3日間 1000mg/日 3日間	・初期治療として、デキサメタゾンに追加しても効果がないというevidenceがある ・標準治療に不応性の場合は検討してもよいかもしれない

## 6. 抗菌薬の考え方

デルタ流行期以前の文献では、入院を必要とする COVID-19 患者が市中肺炎を合併する頻度は5%未満であると報告されている（ただし、ICU入室患者では15%程度）。そのため、ICUに入室しない COVID-19 患者に対する抗菌薬は、原則不要であった。

第6波以降（オミクロン流行期）、COVID-19 ワクチン接種済みの高齢者の軽症 COVID-19 患者が、著明な喀痰増加を呈する細菌性肺炎で入院する事例が増加（明らかに5%以上）した。一方で、免疫不全者やワクチン未接種者を除くと、典型的な呼吸不全を呈する COVID-19 肺炎の患者は稀であった。そのため、文献的なデータは乏しいが、高齢の呼吸不全を呈している COVID-19 患者では、細菌性肺炎を合併している可能性が高いことを念頭におき、初期評価を行う。

経験的治療の対象は、(1) 症状（膿性痰）、画像所見（浸潤影あり）、炎症マーカー（CRP 高値）などが、細菌感染症を示唆する、(2) 高度免疫不全者、が挙げられる。「ICU入室」という条件のみで、抗菌薬投与の判断は行わないが、その他の臨床情報を踏まえて、特に人工呼吸器管理が必要な患者では、経験的抗菌薬投与の閾値を下げる。

治療開始前に、喀痰培養・血液培養を提出する。非定型肺炎・レジオネラ肺炎を疑う病歴や検査異常があれば、多項目 PCR 検査（FilmArray®呼吸器パネル 2.1 には、マイコプラズマ・クラミジア PCR が含まれている）とレジオネラ尿中抗原提出する。抗菌薬選択は、市中肺炎のガイドラインに従うが、非定型肺炎のカバーは原則不要である。