

米国感染症学会からの新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療ガイドラインにおける推奨治療薬に関する紹介：

その後の改訂（Update）内容の変遷（2021年4月24日）

東北医科薬科大学医学部 感染症学 関 雅文

（緒言）

2020年4月20日に本 web 上で紹介したように、米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America）が2020年4月11日付けで、診療ガイドライン第1版を発表し、注目された（文献1）。

その内容は以下であった。

推奨1：COVID-19入院患者でのヒドロキシクロロキン（HCQ）

推奨2：COVID-19入院患者でのヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン（HCQ+AZM）

推奨3：COVID-19入院患者でのロピナビル/リトナビル

推奨4：COVID-19入院患者での副腎皮質ステロイド（但し、非推奨の立場）。

推奨5：ARDSを伴ったCOVID-19入院患者での副腎皮質ステロイド

推奨6：COVID-19入院患者でのトシリズマブ

推奨7：COVID-19入院患者での回復者血漿

* その他に現在評価進行中の治療薬（レムデシビルを含む）

その後、この1年に、合計22回、比較的大きなものだけでも4回の改訂（Update）が行われたため、その変遷を紹介、概説する。

（概説）

1) 2020年6月22日 第2.0.0版発表：

・ヒドロキシクロロキン（HCQ）とHCQ+アジスロマイシン（AZM）の推奨を改訂：

*本件はその後12/23/2020までに以下の内容で最新の改訂がなされている。
HCQ単独およびHDQにAZM併用による生存率上昇の結果を疑問視するとして、「推奨しない」としている。

・回復者血漿によるCOVID-19の治療推奨を改訂：

*本件はその後4/7/2021までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

入院患者に対する使用を「推奨しない」とした。一方、歩行可能患者へ発症早期の投与はベネフィットの可能性があるとしている。

- ・レムデシビルの新たな推奨を追加：

*本件はその後 4/8/2021 までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

多くの研究者、臨床医が周知のように、 $SpO_2 \leq 94\%$ の入院患者（酸素吸入、人工呼吸管理、ECMO 管理中の患者を含む）における多くのベネフィットを明示し、「推奨する」としている。

- ・ファモチジン（第 1 版では触れられていなかった）の新たな「非推奨」：

*本件はその後 6/20/2020 までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

H2 阻害薬が良いとの報告あったが、プロトンポンプ阻害薬との優位性を否定し、「推奨しない」としている。

2) 6 月 25 日 第 2.1.0 版発表

- ・副腎皮質ステロイド推奨の改訂を記載：

*本件はその後 9/25/2020 までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

重症 COVID-19 患者ではデキサメサゾン使用を「推奨する」。デキサメサゾンがない場合は、それに代わりうる副腎皮質ステロイド薬を使用すべきとした。一方で、酸素吸入を必要とせず、低酸素を呈していない COVID-19 患者への副腎皮質ステロイド薬の使用を「推奨しない」とした。

3) 8 月 20 日 第 3.0.0 版発表：内容は以下。

- ・HCQ+AZM 推奨の改訂を記載：

前記。*本件はその後 12/23/2020 までに最新の改訂がなされている。

4) 8 月 28 日 第 3.0.1 版発表

- ・小児感染症学会(PIDS)の承認を記載。

5) 9 月 4 日 第 3.1.0 版発表

- ・回復者血漿による治療の改訂と評価進行中の治療薬の要約の記載。

前期。*本件はその後 4/7/2021 までに最新の改訂がなされている。

6) 9月15日 第3.2.0版発表

- ・より中等度の患者へのレムデシビルの推奨を記載。

前記。*本件はその後4/8/2021までに最新の改訂がなされている。

7) 9月15日 第3.2.1版発表

- ・小児感染症学会(PIDS)の承認を記載。

8) 9月25日 第3.3.0版発表

デキサメサゾン使用に関する新たな推奨と改訂、およびトシリズマブ使用をルーチンでは推奨しない方向を記載。

・デキサメサゾンに関しては前記。*本件は9/25/2020までに最新の改訂がなされている。

・トシリズマブに関しては、*2/17/2021までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

トシリズマブについては、成人の入院患者での使用を「推奨する」。特に進行性、炎症マーカー高値症例（CRP7.5mg/dLを目安。文献2）で、副腎皮質ステロイドを含む標準治療に併用する方向で示している。但し、18歳未満でのデータがないことや、同じくIL-6阻害薬のサリムマブでの効果が報告されているが症例数が少なく（文献3）、レムデシビルとの併用など、今後のさらなるデータの蓄積が待たれている印象である。

11) 11月18日 第3.4.0版発表

- ・バムラニビマブの新たな推奨を記載。

但し、*その後、本薬に関しては中和抗体薬の欄に記載（後述：15）2021年2月3日第3.7.0版分）

12) 11月22日 第3.5.0版発表

ロピナビル/リトナビル、トシリズマブ、レムデシビルの項目を改訂。

・ロピナビル/リトナビルについては、その後11/22/2021までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

すなわち、ロピナビル/リトナビルの COVID-19 への使用はベネフィットが不明瞭で、副作用の懸念もあり、「推奨しない」と明示した。

- ・トシリズマブについては前記。*2/17/2021 までに最新の改訂がなされている。
- ・レムデシビルについても前記。*その後 4/8/2021 までに最新の改訂がなされている。

13) 12月2日 第3.5.1版発表

- ・小児感染症学会(PIDS)の承認を記載。

14) 2021年1月8日 第3.6.0版発表

バリシチニブの使用推奨とアップデートした HCQ の文献レビューを記載。

- ・バリシチニブについては、*その後 12/23/2020 までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

バリシチニブは、副腎皮質ステロイド薬を使用できない患者に代替薬として使用することを「推奨する」。レムデシビルとの併用は RCT によって、重症患者で有意に死亡率を下げる可能性が示唆されたが（文献 6）、同様にデキサメサゾンがレムデシビル併用できない場合の使用を推奨している。現時点ではデキサメサゾンなど副腎皮質ステロイド薬のエビデンスが確立している中では、まだデータ不十分として、あくまでもステロイドに準じる位置づけとしている印象である。

- ・HCQ については前記。*本件はその後 12/23/2020 までに最新の改訂がなされている。

15) 2月3日 第3.7.0版発表

- ・中和抗体薬に関する2つの新たな推奨を記載。

*本件はその後 4/11/2021 までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

中和抗体薬については、**bamlanivimab/etesevimab** もしくは、**casirivimab/imdevimab** を軽症から中等症の歩行可能な COVID-19 患者で、リスク因子を有する患者に「推奨する」としている。

リスク因子を有する患者とは BMI 35 以上、慢性腎不全、糖尿病、免疫抑制、65 歳以上、55 歳以上や 12-17 歳でも合併症あり、の患者群を挙げている。（文献 4, 5）。

16) 2月5日 第3.8.0版発表

- ・イベルメクチン使用に関する2つの新たな推奨を記載。

*本件はその後 2/13/2021 までに以下の内容で最新の改訂がなされている。

イベルメクチンを入院患者、および外来患者に対して使用することを「推奨しない」としている。良くデザインされた強力な臨床研究のデータ、エビデンスが必要とされている。

17) 2月10日 第3.9.0版発表

- ・アップデートしたトシリズマブの文献レビューを記載。

前記。 *本件はその後 2/17/2021 までに最新の改訂がなされている。

18) 2月18日 第3.10.0版発表

- ・イベルメクチンの適性に関するスタディの追加情報を記載。

前記。 *本件はこの 2/18/2021 までに最新の改訂がなされている。

19) 2月20日 第4.0.0版発表

- ・トシリズマブ使用に関する推奨の改訂を記載。

前記。 *本件はその後 2/17/2021 までに最新の改訂がなされている。

20) 3月5日 第4.1.0番発表

歩行可能患者に対する中和抗体薬 (bamlanivimab with etesevimab) に関する新たな推奨を記載。

前記。 *本件はその後 4/11/2021 までに最新の改訂がなされている。

20) 3月18日 第4.1.1版発表

- ・イベルメクチンに関するいくつかのスタディの修正情報を記載。

前記。*本件はこの 2/18/2021 までに最新の改訂となされている。

21) 4月5日 第4.1.2版発表

- ・レムデシビルの新たな推奨を追加：

前記。*本件はこの 4/8/2021 までに最新の改訂がなされている。

22) 4月14日 第4.2.0版発表

回復者血漿、中和抗体、レムデシビルの新たな推奨を追加：

- ・回復者血漿については前記。*本件はその後 4/7/2021 までに最新の改訂がなされている。

- ・中和抗体薬については前記。*本件はその後 4/11/2021 までに最新の改訂がなされている。

- ・レムデシビルについては前記。*本件はこの 4/8/2021 までに最新の改訂がなされている。

以上である。これらの概要を最後に(表)に一覧して呈示する。

(結語)

この1年で多くのエビデンスが蓄積され、一般に、レムデシビル、副腎皮質ステロイド薬の適応や位置づけが確立し、それ以外の多くの候補薬の効用に否定的、もしくは慎重となっている事がうかがえる。

その中で、トシリズマブなど IL-6 阻害薬、JAK 阻害薬のバリシチニブなど抗リウマチ薬として使用されている薬剤の有効性が大いに注目され、実臨床で応用されつつある(本邦では2021年4月23日バリシチニブの使用が正式承認された)。他にも中和抗体薬の可能性が、比較的有望な印象である。

今後も多くの抗ウイルス薬など治療薬候補、抗凝固薬の使用を含めたマネジメントに関するスタディの結果が報告、検討されると予想されるが、多くのCOVID-19患者を救う有効な手段がさらに確立され、実用化されることを強く希

望している。

(文献)

- 1 Bhimraj A et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2021Apr14, <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- 2 Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021].
- 3 Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 - Preliminary report. medRxiv 2021: Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full> [Preprint 9 January 2021].
- 4 U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/145802/download>. Accessed 9 April 2021.
- 5 U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Casirivimab and Imdevimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/143892/download>. Accessed 9 April 2021.
- 6 Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384: 795-807.

米国感染症学会(IDSA)COVID-19診療ガイドラインの概観 (4.2.0版、2021年4月14日時点)*

推奨番号	薬剤名	歩行可能:軽症から中等症	入院:軽症から中等症。但し酸素不要。	入院:重症から超重症(室内気でSpO2 94%未満)	入院:超重症(ICUで人工呼吸管理、ショック、ECMOなど)
1	ヒドロキシクロロキン(HCQ)	N/A(記載なし、査読なし)	推奨しない(3/4点)	推奨しない(3/4点)	推奨しない(3/4点)
2	HCQ+アジスロマイシン	N/A(記載なし、査読なし)	推奨しない(2/4点)	推奨しない(2/4点)	推奨しない(2/4点)
3	ロピナビル+リトナビル	N/A(記載なし、査読なし)	推奨しない(3/4点)	推奨しない(3/4点)	推奨しない(3/4点)
4,5,6	副腎皮質ステロイド薬	N/A(記載なし、査読なし)	使用しない事を示唆する(1/4点)	使用を示唆する(3/4点)	推奨する(3/4点)
7	トシリズマブ	N/A(記載なし、査読なし)	N/A(記載なし、査読なし)	使用を示唆する(1/4点)	使用を示唆する(1/4点)
8,9	回復者血漿	臨床研究レベルでの推奨(知識の乖離あり)	使用しない事を示唆する(2/4点)	使用しない事を示唆する(2/4点)	使用しない事を示唆する(2/4点)
10, 11, 12	レムデシビル	N/A(記載なし、査読なし)	ルーチンでは使用しない事を示唆する(1/4点)	使用を示唆する(2/4点)	使用を示唆する(3/4点)
13	ファモチジン	N/A(記載なし、査読なし)	臨床研究レベルを除いて使用しない事を示唆する(1/4点)	臨床研究レベルを除いて使用しない事を示唆する(1/4点)	臨床研究レベルを除いて使用しない事を示唆する(1/4点)
14	中和抗体薬 (bamlanivimab/etesevimab もしくは、 casirivimab/imdevimab)	使用を示唆する(2/4点)	N/A(記載なし、査読なし)	N/A(記載なし、査読なし)	N/A(記載なし、査読なし)
15	バムラニビマブ単剤	N/A(記載なし、査読なし)	N/A(記載なし、査読なし)	推奨しない(3/4点)	N/A(記載なし、査読なし)
16	バリシニチブ+レムデシビル	N/A(記載なし、査読なし)	N/A(記載なし、査読なし)	使用を示唆する(2/4点)	
17	バリシニチブ+レムデシビル +副腎皮質ステロイド薬	臨床研究レベルでの推奨(知識の乖離あり)	N/A(記載なし、査読なし)	N/A(記載なし、査読なし)	N/A(記載なし、査読なし)
18, 19	イベルメクチン	臨床研究レベルを除いて使用しない事を示唆する(1/4点)	N/A(記載なし、査読なし)	臨床研究レベルを除いて使用しない事を示唆する(1/4点)	N/A(記載なし、査読なし)

*いずれも4点満点で、その推奨度の強さを示している。