

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の治療 Q&A

今後 COVID-19 移植患者は増加することが予測されるため、対策法の提示が喫緊の課題であると考えた。日本移植学会「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の移植医療における基本指針」第3版では2020年4月25日の時点で収集しえた国内外の情報（日本移植学会ホームページ「COVID-19 関連最新情報」（<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/>）に掲載）をもとに、COVID-19 診断時の検査プロトコール、免疫抑制療法の調整、抗ウイルス薬、抗炎症薬について、日本移植学会 COVID-19 対策委員会で検討した対策（案）を、Clinical Question に対する返答の形式で提示することとした。この内容は、臓器移植患者において早期診断・早期介入することでウイルス増殖の阻止、サイトカインストームによる臓器不全を回避することに焦点を絞ったあくまでエキスパートオピニオンである。したがって、流動的であり、今後公表されるエビデンスに則り時々刻々と修正されるものである。

現時点で COVID-19 について免疫抑制療法の調整や治療薬について確定的なものはない。現在、国内外で臨床研究が実施されている治療薬剤の中には、日本国内で入手可能な薬剤もあるが COVID-19 は適応外となる。したがってそれらの薬剤の使用にあたっては、臨床研究または観察研究に参加することを強く推奨する。さらに、1) 効果は、国内では現段階で不明であること、2) 予期される副作用について十分に説明して患者に同意を得てから行うこと、また、適応外薬使用に関する施設規則を遵守すること留意されたい。

自施設で移植後 COVID-19 患者の治療を行う場合、移植患者感染症治療に習熟した日本移植学会認定医が担当し、かつ、十分な院内感染対策のもと、外来通院中の患者や入院患者の急変に備えた集中治療体制のバックアップを含む COVID-19 対策を自施設あるいは連携施設で構築しておく必要がある。

日本移植学会 COVID-19 対策委員会は、患者のために死力を尽くしている会員に寄り添う労を惜しまないが、患者を目の前にしている現場の判断こそ最優先されることは言うまでもない。

リアルタイムな返答は保証しかねるが、e-mail : covid19.jst@gmail.com に相談いただければ日本移植学会 COVID-19 対策委員会として可能な限り助言する。

Clinical Questions

【薬品名の略語】 MMF：ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト®）
EVL：エベロリムス（サーティカン®）
CNI：カルシニューリン阻害薬

I.免疫抑制薬の調節について

CQ1：救命のための移植を行う場合、導入免疫抑制薬の変更を検討すべきですか？

A1：院内感染がないことが前提

- 1) 心臓：拒絶反応がない範囲で減量できるところを模索する。
 - 代謝拮抗薬をあまり増量しないことを心がける。
 - MMF は低めに、EVL に早期にスイッチする。
 - ATG は使用しない。
 - 今後はバシリキシマブ（シムレクト®）を投与して、CNI のスタートを遅くして、かつ初期量を少なくする。その分ステロイドの減量をおそくする。
- 2) 肝臓：肝臓は腎臓・心臓に比較して免疫抑制のレベルは低めであり、むしろ移植時の全身状態にあわせて調整することが感染予防に重要である。
 - 拒絶と感染がないように基本的な使い方は変えない。
 - CNI とステロイドを基本に移植時の全身状態にあわせるなかで低めに設定する。
 - MMF を使用する場合も低めに設定し早期に終了する。
 - 代謝拮抗薬が必要であれば EVL にスイッチする。
- 3) 肺：免疫抑制剤の減量についてのエビデンスはなく、基本的な使い方は変えないが、肺は外界と通じる臓器であるため、移植後の感染には十分に注意する。
 - CNI のトラフ値などが高くなりすぎないように注意する。
 - 移植時の全身状態に合わせて調節することも考慮する。

豆知識

導入に ATG を使用するとウイルス感染、細菌感染が多い。Kumar の論文の中ではバシリキシマブ（シムレクト®）が推奨されている¹⁾。

CQ2 : 移植後 3 か月以内に COVID-19 を発症した場合、免疫抑制薬はどのように調整したらよいですか？（臓器別）

A2 :

- 1) 心臓 : CNI を通常より低く維持して MMF を減量/中止するが、拒絶の可能性が高まるので MMF を EVL にスイッチするか、ステロイドを増量する。
- 2) 肺 : MMF の減量や中止を考慮する。拒絶がおこらない範囲で、慎重に CNI やステロイドの減量を考慮する。
- 3) 肝臓 : MMF は中止する。CNI はワンランク減量する。拒絶がおこれば CNI やステロイドを増量する。
- 4) 膵臓・膵腎 : MMF を中止して膵炎になり死因になることがあるので、MMF は中止することはなく 500 mg に減量する
- 5) 腎臓 : MMF をまず 500mg に減量し EVL を add on する（目標トラフ 3 - 4 ng/dl）。感染が改善しなければ MMF を中止する。ST 合剤を 1 年間は継続する。
- 6) 小腸 : 小腸単独であれば下げられない。
- 7) 肝腎 : 腎臓に準じるが、腎臓単独に比較して減量に耐える。

@豆知識 : ブレディニン（ミゾリビン®）を MMF の代わりに投与することも選択肢である。高容量で MMF に匹敵する効果があり、抗ウイルス作用もあるとの報告あり¹²⁾。ただし、尿酸値が上昇することが多い。

CQ3 : 移植維持期で COVID-19 を発症した場合、どのように免疫抑制薬を調整したらよいですか？

A3 :

- 1) 臓器によって減量時の拒絶惹起リスク、また拒絶の長期的経過へのインパクトが異なる。
- 2) CNI は、維持もしくは少し減量する。MMF を中止した際に増量することがある。
- 3) MMF は、減量もしくは中止する。
- 4) ステロイドは、MMF 減量の場合に増量することがある。
- 5) EVL 投与中であれば維持する。MMF から EVL にスイッチするという選択肢もある。
- 6) ブレディニン（ミゾリビン®）は抗ウイルス効果が報告されているが、COVID-19 患者に対する情報は無い。

CQ4 : DSA ハイリスク症例の場合の免疫抑制薬をどのように調整したらよいですか？

A4 : CQ3 に準じ、拒絶を極力起こさないように免疫抑制薬を調整しながら COVID-19 の治療を優先する。

CQ5 : サイトカインストームが起こってしまった時の免疫抑制薬はどのように調整したらよいですか？

A5 : 維持する。

CQ6 : 免疫抑制薬を減量・中止した場合の拒絶のモニタリングはどのように行ったらよいでしょうか？

A6 : 生検をする状況ではないことが予測されるのでサロゲートマーカーを駆使する。



豆知識

広島大学が Immune monitoring を指標に免疫寛容に成功しているが汎用に向けて開発中である。測定が必要な場合、広島大学消化器・移植外科に相談可能である。



豆知識

試みられている COVID-19 治療薬が免疫抑制薬に及ぼす影響 (図 1)

URL : <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Liverpool Drug Interactions Group UNIVERSITY OF LIVERPOOL

Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

Charts updated 9 April 2020 Page 26 of 29

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.
Please note that if a drug is not listed it cannot automatically be assumed it is safe to coadminister. No recommendation to use experimental therapy for COVID-19 is made. Drug interaction data for many agents are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Immunosuppressants

	ATV	LPV/r ♡	RDV	FAVI	CLQ ♡	HCLQ ♡	RBV	TCZ	IFN-β
Adalimumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Anti-thymocyte globulin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Azathioprine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔
Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclosporin	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↓	↔
Mycophenolate	↔	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Pirfenidone	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
Sirolimus	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↓	↔
Tacrolimus ♡	↑	↑♡	↔	↔	↑♡	↑♡	↔	↓	↔

図 1 Interactions with Experimental COVID-19 Therapies

II.COVID-19 の治療について

CQ7 : COVID-19 を疑った時の、検査のプロトコールはどのようにすればよいですか？

A7 : 1) 図 1 のマイアミ大学プロトコールより改変した、COVID-19 診断時の検査項目を参照してください (図 2)。

1. PCR 検査用鼻咽頭スワブ
2. 血液検査
 - 血算 (血液像)
 - 一般生化学 (CPK、LDH を含む)
 - CRP
 - プロカルシトニン
 - フェリチン
 - 凝固系 (PT、INR、D-ダイマー、フィブリノゲン)
 - 心筋障害のマーカー (トロポニンまたは BNP または NT-proBNP)
 - CMV 抗原 (今後は PCR)
 - β -D グルカン
 - 免疫抑制剤血中濃度
 - HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ab、HCV-Ab (肝機能異常時、肝炎検査未検時)
 - 可能であれば、IL-6 などのサイトカインレベル
3. 画像 : 胸部 Xp または胸部 CT (CT が望ましいが施設の基準に準じる)
4. 12 誘導心電図 (ヒドロキシクロロキン使用時)
5. 血液培養 2 セット (有熱時または CRP 上昇時)

図 2 COVID-19 診断時の検査項目

- 2) COVID-19 で最も留意すべきは肺炎の進行である。生化学検査のみならず、倦怠感、呼吸器症状、酸素飽和度、必要酸素量の変化に注意を払い、胸部レントゲンあるいは院内運用上可能であれば胸部単純 CT で肺炎初期像とその進行を見逃さない努力が重要である。

CQ8 : 移植患者で COVID-19 の治療を開始する条件は何ですか？

A8 : 呼吸器症状に限らず有症状で PCR 陽性であればできるだけ早く開始する。

豆知識



呼吸器症状がなくても肺炎が進行していることがある。クルーズ船（Diamond Princess 号）乗客の報告から、無症状でも 54%に肺野に異常所見があった（図 3）。

胸部CTの所見	全症例（104例）	無症状（76例）	有症状（26例）	P値
肺野の異常陰影 （浸潤影/すりガラス陰影）				
あり	63(61%)	41(54%)	22(79%)	
なし	41(39%)	35(46%)	6(21%)	0.023
気管・気管支の異常 （気管支拡張/気管支壁の肥厚）				
あり	29(28%)	15(20%)	14(50%)	0.0023
なし	75(75%)	61(82%)	14(50%)	
既存の呼吸器疾患				
肺気腫	7(7%)	4(5%)	3(11%)	有意差なし
肺線維症	3(3%)	2(3%)	1(4%)	有意差なし
その他の疾患				
空洞病変	0	0	0	
縦隔病変	0	0	0	
リンパ節腫大	0	0	0	
胸水	0	0	0	

図 3 クルーズ船乗客における症状と胸部 CT 異常所見の関連

CQ9：文献などで新型コロナウイルスに対する薬剤としてどのような薬剤が報告されていますか？

A9：COVID-19の治療薬として候補に挙がっている薬物リスト（ただし、まだ実際に効果が立証されているわけではない。）（表1）。

表 1

薬剤名	コメント	参考文献
ファビピラビル(アビガン®)	抗ウイルス薬 国内で臨床研究，企業治験が進行中 適応外使用で使用可能	3), 4)
ロピナビル、リトナビル(カレトラ®)	抗ウイルス薬 適応外使用で使用可能 海外の結果では無効	3), 5)
レムデシビル	抗ウイルス薬 近々国内承認予定、供給少ない	3), 6), 8), 12), 13)
イベルメクチン(ストロメクトール®)	駆虫薬 適応外使用で使用可能	7)
ヒドロキシクロロキン(プラケニル®)	抗マラリア薬 適応外使用で使用可能	3), 8), 9)
ドキシサイクリン(ビブラマイシン®)	テトラサイクリン系抗菌薬 適応外使用で使用可能	10)
アジスロマイシン(ジスロマック®)	マクロライド系抗菌薬 適応外使用で使用可能 ヒドロキシクロロキンとの併用でQT 延長に注意	3), 11)

上記のうち、ファビピラビル（アビガン®）は藤田医科大学で特定臨床研究が行われ、国立国際医療研究センターと藤田医科大学とで観察研究がおこなわれており、参加が可能である。（手続き等詳細は日本移植学会 HP「COVID-19 関連最新情報」URL：

<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/>を参照のこと。）また富士フィルム富山化学で企業治験も進行中であり、特定臨床研究と企業治験については、6月末に結果が出る予定である。

レムデシビルが近々国内承認予定であるが供給量が少なく入手は容易ではないと予測される。統計的有効性は証明されてはいない¹²⁾。

この他に、サイトカインストームによる臓器障害に対する効果を期待されて米国で臨床研究段階の薬剤であるトシリズマブについても国内では施設限定で治験予定である。

臨床研究・観察研究・施設の適応外使用のいずれの場合でも、移植後感染症と薬剤の副作用の管理に習熟した日本移植学会認定医が担当すること。観察研究と自施設での適応外使用の場合、副作用を含めて十分に患者とその家族に説明して同意をとって記録に残すこと。投与の責任を担当医と施設が負うことになる。

ファビピラビル（アビガン®）について

（新型インフルエンザ薬として開発された。中国で COVID-19 に使用され有効性が報告されている。日本では臨床研究中。）

CQ10：ファビピラビル（アビガン®）の臨床的有効性は証明されていますか？

A10：有効性の報告はありますがまだ証明されていない¹²⁾。国内では2020年6月末に企業治験・特定臨床研究が終了する予定である。

CQ11：移植患者に投与する場合に注意すべき副作用は何ですか？

A11：尿酸値上昇（4.79%）、下痢（4.79%）、好中球減少（1.8%）、AST 増加（1.8%）、ALT 増加（1.6%）等がある。

CQ12：ファビピラビル（アビガン®）を使用することはできますか？使用する際にはどのような手続きが必要ですか？

A12：可能です。手続き方法については、日本移植学会 HP「COVID-19 関連最新情報」を確認してください。

URL：<https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/>



2020年5月1日時点の国内のファビピラビル（アビガン®）を用いた研究・治験

- 藤田医科大学：特定臨床研究（早期投与・晩期投与比較試験）と観察研究
- 国立国際医療研究センター：観察研究
- 富士フイルム富山化学：企業治験
- 東京大学：特定臨床研究（アビガン® VS アビガン®+フサン®）

CQ13：移植患者に投与する時期はどのように考えるべきですか？

A13：日本感染症学会「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第2版」には、「糖尿病・心血管疾患・慢性肺疾患・悪性腫瘍、喫煙による慢性閉塞性肺疾患、免疫抑制状態等のある患者」においては「重篤な呼吸不全を起こす可能性が高く、死亡率も高いため、低酸素血症を呈し継続的な酸素投与が必要となった段階で抗ウイルス薬の投与を検討する」と記載されている。移植患者ではこれらの因子を複数持つことが多いことから、本回答は、「臨床的に重症化するおそれがあると判断される場合においてファビピラビル（アビガン®）の使用を考慮することができる」とした。エビデンスはないが移植患者では病状の進行が速い可能性も否定できないので十分な説明と同意のもと適切なタイミングで使用することが肝要である。

日本感染症学会「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第2版

http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_drug_200430.pdf

CQ14：移植患者に投与する投与量はどのように考えるべきですか？

A14：投与量：Day1-10にファビピラビル（アビガン®）を1日目1回1800mgを2回、2日目以降1回800mgを2回。

CQ15：移植患者に投与する治療期間はどのように考えるべきですか？

A15：投与期間：入院患者のみを対象として、原則10日間投与する。症状によって5～10日間の投与が可能（臨床研究のプロトコールに従う）。ただし最長14日間とする。PCR検査に関しては、退院の基準として実施する（厚労省健感発0402第1号令和2年4月2日）。

CQ16：移植患者に投与する場合に注意すべき薬物相互作用はありますか？

A16：添付文書より作成。

薬剤名	薬物相互作用
ピラジナミド（ピラマイド®）	血中尿酸値上昇
レパクリニド（シュアポスト®）	血中レパクリニド濃度上昇
テオフィリン	血中テオフィリン濃度上昇
ファムシクロビル	効果減弱

CQ17：無症状でもPCR陽性の場合、ファビピラビル（アビガン®）を投与したほうがよいでしょうか？

A17：現時点では、CMVのような preemptive treatment の有効性は証明されていません。スクリーニングでPCR陽性の場合、注意深く観察して臨床的に重症化するおそれがあると判断される場合においてファビピラビル（アビガン®）の使用を考慮する。

CQ18：ファビピラビル（アビガン®）の投与時期による効果の違いはありますか？

A18：現時点ではわかっていない。

CQ19：ファビピラビル（アビガン®）投与の有効性はどのように判定するのでしょうか？

A19：臨床症状改善により判定する。RNA量の症例報告はあるが治療結果との関連を示す情報はない。

CQ20：腎機能障害、あるいは透析患者に対しファビピラビル（アビガン®）の投与量に違いがありますか？

A20：腎排泄だが、容量調節の必要性については不明である。

CQ21：肝機能障害、あるいは肝硬変患者に対しファビピラビル（アビガン®）の投与量に違いがありますか？

A21：肝代謝される。海外での臨床試験において肝機能障害患者において血中濃度が上昇した事が認められている。

CQ22：年齢によってファビピラビル（アビガン®）の投与量、投与法に違いがありますか？

A22：小児の投与経験はある。

CQ23：ファビピラビル（アビガン®）は妊婦、授乳中に投与できますか？

A23：禁忌である。

CQ24：ファビピラビル（アビガン®）投与中は避妊が必要ですか？

A24：男女とも投与中、投与後10日までの避妊が必要である。

CQ25：ファビピラビル（アビガン®）と他のウイルス剤（CMV、HIV、HBV、HCVに対する抗ウイルス剤など）の併用の注意点はありますか？

A25：他のウイルス剤との相互作用の記載はない。

CQ26：感染早期でファビピラビル（アビガン®）を開始する場合、抗菌薬、抗真菌薬、ガンマグロブリン製剤は併用する方がよいですか？

A26：

- 1) 抗菌薬の併用を推奨する。
- 2) 日本では肺移植はイトラコナゾールを推奨する。
- 3) ST合剤は臓器ごとのプロトコールに従う。

CQ27：サイトカインストームのときでも抗ウイルス薬は効果があるのでしょうか？

A27：サイトカインストームの治療が重要であり、ウイルス除去をしても状況を好転できない可能性があるが、投与はするだろうと思われる。

レムデシビルについて

新規ヌクレオチドアナログのプロドラッグで、エボラ出血熱及びマールブルグウイルス感染症の治療薬として、後に、一本鎖RNAウイルス（RSウイルス、フニンウイルス、ラッサ熱ウイルス、ニパウイルス、ヘンドラウイルス、コロナウイルス（MERSおよびSARSウイルスを含む））に対して抗ウイルス活性を示すことが見出された。2020年5月1日、アメリカ合衆国で緊急使用を認めた新薬であり、日本で「特例承認制度」を用いて、5月上旬に承認予定。有効性が報告されているが統計的には証明されていない¹²⁾。

臨床的転帰はコントロール群と比較して優位性が見られなかったが、viral loadの軽減は有意であったという報告もある^{12),13)}。

供給量が少なく日本では施設が限定される。重症患者に投与される。

トシリズマブ（アクテムラ®）について

（抗 IL-6R 抗体であり、海外では施設限定で治験中。国内でも施設限定での治験予定である。適応外使用として使用可能。）

CQ28：移植患者に投与する時期、投与量、治療期間はどのように考えるべきですか？

A28：有効性が報告された中国の論文¹⁴⁾では以下の記載がある。

- 1) 時期：次の条件のどれか①呼吸数 30 回以上、②空気で SpO₂93%以下、③ PaO₂/FiO₂ 300 mm Hg 以下、の 1 つが当てはまる場合、あるいは①人工呼吸器管理が必要な呼吸不全、②ショック、③他臓器不全を合併し、ICU 管理が必要な場合。
- 2) 投与量：400mg。
- 3) 投与期間：1 回。改善なければもう 1 回投与することがある。

これで臨床症状が改善し、重症化を防げたとの報告された¹⁴⁾。

炎症を沈静化する機序であることから、組織破壊が進行する前、例えば、呼吸数が増加したり、酸素飽和度が低下したり、必要な酸素濃度が上昇するなどの呼吸状態が悪化するきざしがみられたとき（CRP 上昇が目安になる）に投与を考慮することも選択肢である。

CQ29：移植患者に投与する場合に注意すべき副作用は何ですか？

A29：

- 1) 創傷治癒遅延がある。
- 2) HBV の再活性化の可能性はある。
- 3) 結核、真菌感染が起こる可能性がある。

CQ30：移植患者に投与する場合に注意すべき薬物相互作用は何ですか？

A30：報告はない。

CQ31：IL-1 阻害薬のアナキンラは、サイトカインストームの際に投与が検討されますか？

A31：使用経験に乏しく、国内未承認となっている。

その他の COVID-19 に対する治療薬・治療法について

CQ32：シクレソニドは効果がありますか？

A32：国立国際医療研究センターで臨床研究中のため、まだ効果は不明である。

CQ33：ナファモスタット（フサン®）は効果がありますか？

A33：東京大学病院で臨床研究中のため、まだ効果は不明である。

CQ34：回復期患者の血清投与（Convalescent serum）あるいは精製グロブリンは検討されますか？

A34：海外で投与が行われていますが、効果は不明である。

CQ35：サイトカインストームが起こった際のアフェレシス治療は検討されますか？

A35：すでに全身状態が悪化している状態が、全身状態からまずは薬剤療法を試みるのが良いと思われる。

CQ36：血栓形成傾向にある COVID-19 患者に、未分画ヘパリンの予防投与は検討されますか？

A36：観察研究のため、まだ効果は不明である。肺塞栓が報告されているので血栓に対して警戒が必要である。

CQ37：補体制御薬は効果がありますか？

A37：イタリアからエクリズマブ（ソリリス®）の1例報告があり、アレクシオンも臨床試験を開始している。

併用薬について

CQ38：ACEI と ARB が投与されている場合は、中止するべきでしょうか？

A38：

- 1) 高血圧症の治療は継続する。
- 2) 腎機能が保たれている場合は中止しないことが推奨されているが、急性腎障害、高カリウム血症や血行動態が不安定な場合はその限りではない。

III.患者の退院について

CQ39：COVID-19 移植患者が退院できる基準は何ですか？

A39：厚生労働省の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律における新型コロナウイルス感染症患者の退院及び就業制限の取扱いについて(一部改正)」（厚労省 健感発 0402 第 1 号 令和 2 年 4 月 2 日）にて、次の通り退院の基準が示されている。

- 1) 症状が消失してから 24 時間以後に検査を行い陰性であること。
- 2) さらに 24 時間以後に再検査を行い、陰性なら退院することができる。

<参考文献>

- 1) Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH, Fernandez-Ruiz M, Humar A. COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic AJT doi: 10.1111/ajt.15876 2020
- 2) Ushigome H, Uchida K, Nishimura K, Akioka K, Fukuda Y, Yuzawa K, Fujisawa M, Sugitani A, Ito S, Nakatani T, Horimi T, Yoshimura N. Efficacy and Safety of High-Dose Mizoribine Combined With Cyclosporine, Basiliximab, and Corticosteroids in Renal Transplantation: A Japanese Multicenter Study. *Transplant Proc.* 2016 Apr;48(3):794-8. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.117.
- 3) Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.6019. doi:10.1001/jama.2020.6019
- 4) Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;10.1002/cpt.1844. doi:10.1002/cpt.1844
- 5) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282
- 6) Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2007016. doi:10.1056/NEJMoa2007016
- 7) Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Antiviral Res.* 2020;178:104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
- 8) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271.
- 9) Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. Published 2020 Mar 18. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
- 10) Sodhi M, Etminan M. Therapeutic Potential for Tetracyclines in the Treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Pharmacotherapy.* 2020;10.1002/phar.2395. doi:10.1002/phar.2395
- 11) Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, et al. Guidance On Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Can J Cardiol.* 2020;S0828-282X(20)30325-1. doi:10.1016/j.cjca.2020.04.003
- 12) Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
- 13) Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9

- 14) Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. PNAS. 2020 <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>

その他の薬剤情報

American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)

<https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/resource-centers/Coronavirus/docs/ASHP-COVID-19-Evidence-Table.ashx>