5 学会による

新型コロナウイルス感染症

診療の指針

日本感染症学会
日本呼吸器学会
日本化学療法学会
日本臨床微生物学会
日本環境感染学会

2025

＊本指針は，2025 年 9 月の情報を基に作成しました．今後の知見に応じて，内容に修正が必要となる場合があります．
厚生労働省等のホームページから最新の情報を得るようにしてください．

編集委員会（順不同，執筆時）

長谷川　直樹（一般社団法人日本感染症学会／慶應義塾大学医学部　感染症学）
迎　寛　（一般社団法人日本呼吸器学会／長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　呼吸器内科学分野　第二内科）
佐々木　結花（一般社団法人日本呼吸器学会／東京病院 呼吸器センター 呼吸器内科）
松本　哲哉　（公益社団法人日本化学療法学会・一般社団法人日本臨床微生物学会／国際医療福祉大学　感染症学）
泉川　公一　（一般社団法人日本環境感染学会／長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　臨床感染症学分野）

執筆者（五十音順，執筆時）

相澤（小峯）志保子（日本大学医学部　病態病理学系 微生物学分野）
石井　潤貴　（広島大学大学院　救急集中治療医学）
石和田　稔彦（千葉大学真菌医学研究センター　感染症制御分野）
泉川　公一　（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　臨床感染症学分野）
井手口　周平（琉球大学大学院医学研究科　感染症・呼吸器・消化器内科学講座）
伊藤　功朗　（京都大学大学院医学研究科　呼吸器内科学）
大下　慎一郎（広島大学大学院　救急集中治療医学）
大城　健哉　（那覇市立病院　医療技術部　検査科）
太田　賢治　（長崎大学病院　検査部）
大曲　貴夫　（国立国際医療センター　国際感染症センター）
冲中　敬二　（国立がん研究センター東病院　感染症科）
柿内　聡志　（長崎大学病院　感染制御教育センター）
掛屋　弘　（大阪公立大学大学院医学研究科　臨床感染制御学）
忽那　賢志　（大阪大学大学院医学系研究科・医学部　感染制御学講座）
小泉　祐介　（和歌山県立医科大学　臨床感染制御学講座）
小宮　幸作　（大分大学医学部　呼吸器・感染症内科学講座）
坂尾　誠一郎（国際医療福祉大学　呼吸器内科）
坂本　史衣　（板橋中央総合病院）
静野　健一　（千葉市立海浜病院　臨床検査科）
志馬　伸朗　（広島大学大学院　救急集中治療医学）
進藤　有一郎（名古屋大学医学部附属病院　呼吸器内科）
高園　貴弘　（長崎大学病院　第二内科（呼吸器内科・腎臓内科）
時松　一成　（昭和医科大学医学部　内科学講座臨床感染症学部門）
長尾　美紀　（京都大学大学院医学研究科　臨床病態検査学）
南宮　湖　（慶應義塾大学医学部　感染症学教室）
西　順一郎　（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　微生物学分野）
藤村　茂　（東北医科薬科大学大学院薬学研究科　臨床感染症学教室）
文屋　尚史　（札幌医科大学　救急医学）
保富　宗城　（和歌山県立医科大学　耳鼻咽喉科学教室）
堀野　哲也　（東京慈恵会医科大学　感染制御科）
松元　一明　（慶應義塾大学薬学部　薬効解析学講座）
三﨑　貴子　（川崎市健康安全研究所）
宮入　烈　（浜松医科大学　小児科学講座）
宮下　修行　（関西医科大学　内科学第一講座　呼吸器・感染症科）
迎　寛　（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　呼吸器内科学分野　第二内科）
森岡　慎一郎（国立国際医療センター病院　国際感染症センター 総合感染症科）
矢寺　和博　（産業医科大学　医学部　呼吸器内科学）
栁原　克紀　（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　展開医療科学講座病態解析・診断学分野）
山本　和子　（琉球大学大学院医学研究科　感染症・呼吸器・消化器内科学講座）
吉藤　歩　（慶應義塾大学医学部　腎臓内分泌代謝内科）

〔編集協力〕studio 0510

令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金　新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業　新型コロナウイルス感染症診療の指針作成のための研究
研究代表者　長谷川直樹（日本感染症学会　理事長）

5 学会による 新型コロナウイルス感染症　診療の指針 2025
2025 年 9月26 日発行

目次

序

1 新型コロナウイルスと COVID-19：流行状況の推移と政府の対応　6

2 新型コロナウイルス感染症：検査と診断　11

1. 検査：適用，採取，取り扱いにおける注意点／ 2. 核酸増幅検査／ 3. 抗原定量検査／ 4. 抗原定性検査

3 新型コロナウイルス感染症：臨床像と経過　20

1. COVID-19 の臨床像／ 2. 重症化に関連する要因と重症度の評価／ 3. 重症度と治療薬の選択および開始のタイミング／
4. 小児の臨床像と病態／ 5. 妊産婦の病態と臨床像の特徴

4 新型コロナウイルス感染症：治療と予防　40

1. 抗ウイルス薬：作用機序，薬物動態・代謝／ 2. 抗ウイルス薬：抗ウイルス薬の選択／重要：妊婦，授乳婦への注意事項／
3. 抗ウイルス薬：有害事象と薬物間相互作用／ 4. 免疫抑制薬・調整薬：コルチコステロイド／
5. 免疫抑制薬・調整薬：生物学的製剤など／ 6. 免疫抑制薬・調整薬：抗凝固療法，抗血小板療法／
7. 抗体療法／ 8. 新型コロナワクチン

5 新型コロナウイルス感染症：重症例の管理　84

1. 総論／ 2. 入院のタイミングと酸素療法／ 3. HFNC, NPPV ／ 4. 挿管人工呼吸管理／ 5. ECMO

6 新型コロナウイルス感染症：患者背景や基礎疾患による治療の留意点　101

1. 高齢者の治療と留意点／ 2. 二次感染症対策（CAPA を含む）／ 3. 血液がん患者における治療と留意点／
4. 悪性腫瘍患者における治療と留意点／ 5. その他の免疫抑制者における治療と留意点／
6. 透析患者における治療と留意点／ 7. 小児患者の治療における留意点／ 8. 妊産婦の治療における留意点

7 新型コロナウイルス感染症：罹患後症状　129

8 新型コロナウイルス感染症：施設内感染対策　130

1. 感染対策の基本的考え方／ 2. 外来患者への対応／ 3. 入院患者への対応／ 4. 職員の健康管理／

附表　各抗ウイルス薬に関する文献一覧表

序

2019 年 12 月に中国で発生した SARS-CoV-2 による新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，ウイルスの変異を伴いながら流行を繰り返し，多数の感染者，死亡者を認めながらも次第に制御され，2023 年 5 月 8 日からは感染症法の位置づけが 5 類感染症になりました．COVID-19 について十分に明らかになっておらず，治療が手探り状態であった 2020 年 3 月に『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第 1 版』が発出され，以後，最新のエビデンスや情報を取り入れて改訂が繰り返されながら，わが国における COVID-19 の診療の道標として大きな役割を果たしてきました．本手引きは，計 22 回の改訂が行われましたが，2024 年 4 月に改訂された『第 10.1 版』をもって医療機関にも社会全体にも新型コロナという新興感染症を受け入れる経験が積まれてきたため，迅速性を重視した本手引きの役割は終えるときが来たものと考え，今回の改訂を最後の改訂とするとして，追加改訂は行われないこととなりました．

一方，2024 年以後も COVID-19 はウイルスの変異を続けながら流行を繰り返し，2024 年 8 月にはいわゆる第 11 波がみられました．その背景には抗体保有率が低いことも関連していると思われます．厚生労働省の人口動態統計によると，5 類感染症へ移行後の 2023 年 5 月から 2024 年 3 月までの 11 カ月間におけるわが国の COVID-19 による死亡者数は 28,325 人であり（5 類移行前の 3 年 4 カ月間では 74,096 人；厚生労働省．データからわかる―新型コロナ感染症情報―https://covid19.mhlw.go.jp/.），依然として，その疾病負荷は大きいと考えられます．

これらを鑑みると，今後も規模の変動はありながらも，COVID-19 の流行が繰り返されることが懸念され，医療者へ科学的知見に基づく検査・診断・治療・予防などに関する情報を更新し，提供していくことは重要であると考えました．そこで本疾患の診療に深く関わる日本感染症学会，日本呼吸器学会，日本化学療法学会，日本臨床微生物学会，日本環境感染学会の 5 学会が協働し，COVID-19 の主に急性期を想定した診療指針を取りまとめることとなりました．作成にあたっては，各国における医療体制，使用可能な検査試薬，治療薬が異なる点を鑑み，国際的なガイドラインや指針を参照しながら，わが国の医療の実情に即した内容になるよう編纂を進めました．本指針を日常の COVID-19 の診療にお役立ていただければ幸いです．なお，罹患後症状についての詳細は，2025 年 2 月に発出された『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第 3.1 版』をご参照ください．

最後に，本指針の作成にあたり，多大なるご尽力，ご協力をいただきました編集委員会の皆さま，執筆者の先生方，編集事務局を担当された日本感染症学会，後藤編集事務所に，心より感謝申し上げます．

2025 年 9 月

編集委員会，著者を代表して　長谷川直樹

COI 一覧 (2024 年 12 月時点)

	①顧問	②株保有・利益	③特許使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費 (*医学助成)	⑦寄附金	⑧寄附講座	⑨その他
石井潤貴						広島大学			
石和田稔彦				MSD, ファイザー, Meiji Seikaファルマ		MSD, サノフィ, ファイザー			
泉川公一				旭化成ファーマ, MSD, 住友ファーマ, ファイザー		キリンホールディングス , ネオファーマEP	旭化成ファーマ, 塩野義製薬, 住友ファーマ		
冲中敬二				旭化成ファーマ, グラクソ・スミスクライン		エーザイ*, MSD*, ファイザー*			
掛屋　弘				旭化成ファーマ, MSD, 杏林製薬, グラクソ・スミスクライン, 塩野義製薬, 住友ファーマ, ファイザー					
忽那賢志				塩野義製薬, ファイザー		栄研化学, サイエンス, 塩野義製薬		塩野義製薬	
坂尾誠一郎				アストラゼネカ, 持田製薬					
志馬伸朗				旭化成ファーマ, 日本BD			旭化成ファーマ		
進藤有一郎				杏林製薬, グラクソ・スミスクライン					
高園貴弘				インスメッド, MSD, 塩野義製薬, 住友製薬, ファイザー		旭化成ファーマ, GSK, 塩野義製薬			
時松一成							旭化成ファーマ, 塩野義製薬, 第一三共		
長尾美紀						シノテスト			
南宮　湖				インスメッド		武田薬品工業			
西　順一郎				MSD, サノフィ, 塩野義製薬, ファイザー, Meiji Seika ファルマ					
長谷川直樹				ファイザー		ドリームメディカルパートナーズ			
藤村　茂				MSD, 杏林製薬, Meiji Seikaファルマ					
保富宗城				杏林製薬, Meiji Seikaファルマ		杏林製薬, ツムラ, 富士フィルム富山科学	塩野義製薬		
松元一明				Meiji Seikaファルマ		アース製薬, 杏林製薬, 住友ファーマ, Meiji Seikaファルマ	塩野義製薬		
松本哲哉				MSD, 杏林製薬, 塩野義製薬, ファイザー, Meiji Seika ファルマ					
宮入　烈				サノフィ, 第一三共, , 田辺三菱製薬, Meiji　Seika ファルマ					
宮下修行				アストラゼネカ, MSD, ファイザー, 杏林製薬, グラクソ・スミスクライン, 塩野義製薬, 第一三共, 大正製薬, 武田薬品工業					
迎　寛				旭化成ファーマ, アストラゼネカ, インスメッド, MSD, 杏林製薬, ギリアド・サイエンシズ, グラクソ・スミスクライン, 塩野義製薬, 大正製薬, 中外製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ, ファイザー		大塚製薬, 杏林製薬, 塩野義製薬, 大正製薬, 富士フイルム富山化学, ベーリンガーインゲルハイム	大正製薬, 大鵬薬品工業		
森岡慎一郎						国立研究開発法人日本医療研究開発機構			
矢寺和博				アストラゼネカ, インスメッド, 杏林製薬, グラクソ・スミスクライン, 日本ベーリンガーインゲルハイム		インスメッド, グラクソ・スミスクライン, 大鵬薬品工業, 富士フィルム富山化学			
柳原克紀				MSD, 杏林製薬, グラクソ・スミスクライン, Gram Eye, 塩野義製薬, 第一三共, 日本BD, ビオメリュージャパン, ファイザー, 富士フイルム富山化学		杏林製薬, 塩野義製薬, 東洋紡, 日油, 日本BD, 富士フイルム富山化学, Meiji Seikaファルマ株式会社	栄研化学, 杏林製薬, 大鵬薬品工業, 東ソー, 富士フイルム富山化学, 日本電子, ロシュダイアグノスティクス		
山本和子				アストラゼネカ, MSD, 杏林製薬, ギリアド, グラクソ・スミスクライン, 塩野義製薬, 第一三共, ファイザー, モデルナ		キリンホールディングス, Fisher & Paykel Healthcare			
吉藤　歩						オックスフォード・イムノテック, グラクソスミスクライン			

あてはまるものなし: 相澤志保子, 井手口周平, 伊藤功朗, 大下慎一郎, 大城健哉, 太田賢治, 大曲貴夫, 柿内聡志, 小泉祐介, 坂本史衣, 佐々木結花, 静野健一, 文屋尚史, 堀野哲也, 三崎貴子

1 新型コロナウイルスと COVID-19 流行状況の推移と政府の対応

● Executive Summary ●

・2019 年末～ 2020 年 5 月：中国で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症が発生し，2020 年 1 月に日本で初の感染者が確認され，2 月には指定感染症に指定された．その後，感染が広がり，4 月には全国対象の緊急事態宣言が発令された．

・2020 年 6 月～ 2021 年 2 月：2020 年夏に都市部を中心に感染者が増加し，地域・業種ごとの外出自粛や飲食店の時短要請が行われた．2020 年秋より感染が拡大し，2021 年 1 月には 11 都府県で 2 回目の緊急事態宣言が発令された．

・2021 年 3 月～ 10 月：流行株がアルファからデルタへ置き換わって感染が急拡大し，夏にはデルタの流行で医療提供体制が逼迫した．

・2021 年 11 月～ 2022 年 5 月：オミクロンの出現で 2022 年初頭に感染が拡大し，病床が逼迫した．ワクチンの 3 回目接種や新たな治療薬の確保が進み 2022 年 5 月には 4 回目接種が開始された．

・2022 年 6 月～ 11 月：流行株が BA.5 系統へ置き換わって感染が拡大し，これに対応するため抗原検査キットの OTC（Over The Counter）化や医療提供体制の強化が進められ，二価ワクチンの接種や接種間隔の短縮も実施された．

・2022 年 12 月～ 2023 年 5 月：COVID-19 が感染症法上「5 類感染症」に移行し，5 月 8 日に政府対策本部が廃止され，マスク着用の判断が個人に委ねられるなど通常医療体制へ移行した．

はじめに

本稿では，日本における新型コロナウイルス感染症対策の経過をまとめた．対応時期の分類は，政府の新型インフルエンザ等対策推進会議で用いられた参考資料内の区分を用いている．ここに書かれている事実は，原則として同じく政府の新型インフルエンザ等対策推進会議で用いられた参考資料から引用しているので，具体的な点についてはこの資料を参照いただきたい [1,2]．

1 COVID-19 の発生と初動対応

2019 年末，中国で新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症の患者が確認され，日本国内では 2020 年 1 月 16 日に初めて患者が報告された．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，2020 年 1 月 28 日に政令により「指定感染症」に指定され，2 月 1 日からこの政令が施行された．また，同日には武漢市のある湖北省からの外国人渡航者，および同省発行のパスポートを有する者を対象に，特段の事情が無い限り入国を拒否することとなった．世界保健機関（WHO）は，2020 年 2 月 11 日に SARS-CoV-2 による感染症を「COVID-19」と命名した．2 月 25 日には，政府の新型コロナウイルス感染症対策本部により「新型コロナウイルス感染症対策の基本方針」が定められた．

その後，国内では感染者が徐々に増加し，政府は 2020 年 3 月 2 日から学校等の臨時休校を要請し，

政府は「3 密」（密閉，密集，密接）を避ける行動を国民に呼びかけた．3 月 13 日には「新型インフルエンザ等対策特別措置法」（以下，特措法）が改正され，3 月 14 日から施行された．これにより，COVID-19 が同法の適用対象となり，政府は緊急事態宣言の発令など，より強力な対策を講じることができるようになった．3 月 21 日から水際対策強化に係わる新たな措置として査証の制限や入国の制限が始まった[3)]．

感染の拡大を受けて，4 月には緊急事態宣言が発令された．当初は 7 都府県を対象に発令されたが，感染拡大が続く中で対象地域は全国に拡大された．不要不急の外出自粛や大規模イベントの中止が求められ，飲食店や商業施設には営業時間短縮や休業要請が行われた．医療現場では感染者受け入れのための病床確保や，軽症者を宿泊施設に収容する新たな体制の導入が進められた．政府は，雇用調整助成金，持続化給付金，特別定額給付金等の制度で国民の生活･雇用や事業者等を守る努力を行った．5 月には患者数は減少傾向を見せた．

2　新型コロナウイルスの特性や，感染が起きやすい状況についての知見が深まり，地域・業種を絞った対策を講じた時期（2020 年 6 月頃～ 2021 年 2 月頃）

2020 年夏，日本では感染者数が再び増加した．この流行では若年層を中心とする感染が多く，都市部でクラスター発生が顕著であった．政府と自治体は地域ごとに外出自粛や飲食店の営業時間短縮を要請するとともに，検査体制を強化し，発熱外来の設置や宿泊療養施設の活用を進めた．7 月には，GoTo トラベル事業が感染が続く東京都を発着する旅行を除外する形で開始された．10 月 1 日には，水際対策が緩和され，ビジネストラック・レジデンストラック等が開始された．

2020 年の年末から 2021 年の年始には再び感染が拡大し（いわゆる第 3 波），2020 年夏の流行よりもはるかに多い感染者，重症者，死亡者が発生し，医療現場の逼迫が社会問題となった．2021 年 1 月 7 日，政府は，埼玉県，千葉県，東京都および神奈川県の 4 都県を対象に，2 回目の緊急事態宣言を行うことを決定した．対象地域はその後 11 都府県に拡大された．

この経験を通じ，医療体制の強化と柔軟な対策の必要性が改めて認識され，医療提供体制の強化策として，病床数の追加確保や医療従事者への支援が実施された．1 月 22 日，感染拡大防止に向けて，より実効性のある施策を実施するために，政府は「まん延防止等重点措置」の創設，営業時間変更等の要請に応じない場合の命令，命令違反に対する過料の規定等を内容とする特措法等改正案を国会に提出した．本法律案は 2 月 3 日に可決・成立し，同月 13 日に施行された．

3　アルファからデルタの変異株に対応した時期（2020 年 3 月頃～ 2021 年 10 月頃）

2021 年春から夏にかけて，従来株より感染しやすいアルファからデルタへと流行株が置き換わり，これとともに急速に感染者が増加した（いわゆる第 4 波）．特にデルタは，それまでの株と比較して重症化しやすいことが指摘された．

3 月上旬以降，大都市部を中心に新規感染者数の増加が続き，重症者数も増加した．また，関西地方からアルファの感染者が増加し，急速に従来株からの置き換わりが進んだ．2021 年 4 月 1 日には，大都市を中心に新規陽性者数・重症者数ともに増加したため（いわゆる第 4 波），「まん延防止等重点措置」が開始された．しかし，感染が更に拡大し医療提供体制の逼迫もみられたことから，4 月 23 日，政府は，東京都，京都府，大阪府および兵庫県の 4 都府県を対象に，緊急事態宣言を決定した．

医療提供体制については，都道府県が「病床･宿泊療養施設確保計画」を 2021 年 5 月に見直した．

ワクチン接種は 2 月に医療従事者等を対象とした先行・優先接種がはじまり，2021 年 4 月 12 日から高齢者の優先接種が開始された．7 月末までにワクチン接種を希望する高齢者への 2 回接種という目標はおおむね達成された．さらに，夏以降，職域接種等の実施により青壮年層への接種も進められた．

6 月 17 日，政府は緊急事態措置区域を沖縄県のみに変更することを決定したが，7 月～ 8 月にか

けて，流行株がアルファからデルタへ急速に置き換わり，これまでにない急速な感染拡大がみられた（いわゆる第５波）．これを受け，埼玉県，千葉県，東京都，神奈川県および大阪府の５都府県なども緊急事態措置区域に追加する変更を行い，緊急事態措置期間を８月末までとすることを決定した．

デルタの国内への侵入をできる限り遅らせるため水際対策が強化され，３日間の検疫施設待機に加え，６日間・10 日間の検疫施設待機を開始し，またデルタの発生国および周辺国からの外国人再入国を一時停止した．

夏には 40 ～ 50 歳代を中心に重症者が増加した（いわゆる第５波）．地域によっては，救急搬送の受入先が見つからない事例や，宿泊・自宅療養中に酸素投与が必要となり，十分な医療サービスが得られないまま死亡に至る事例が発生し，COVID-19 に関する医療以外の通常医療も含めて，医療提供体制の逼迫が生じた．政府は，「入院待機ステーション」「酸素ステーション」の整備や，臨時の医療施設の設置推進，これらの施設で活用する酸素濃縮装置の無償貸付などを行った．また自宅や宿泊療養施設で療養する患者も含めて中和抗体薬を活用した治療が行われた．

2021 年７月には東京 2020 オリンピック・パラリンピック競技大会が開催された．オリンピックについては一部会場を除いて無観客，パラリンピックについては学校連携観戦を除いて無観客となった．

4　オミクロンに対応した時期（2021 年 11 月頃～ 2022 年 5 月末頃）

2021 年秋頃の感染状況は沈静化していた．

11 月，政府は「次の感染拡大に向けた安心確保のための取組の全体像」を取りまとめ，同年夏のピーク時における急速な感染拡大に学び，今後，感染力が２倍となった場合にも対応できるよう，医療提供体制の強化，ワクチン接種の促進，治療薬の確保に努めることとした．ワクチン接種者に対する入国後の行動制限，および停止していた外国人の新規入国に係る制限について見直し，新しい入国者管理制度を開始した．厚生労働省は各都道府県の「保健・医療提供体制確保計画」を取りまとめ，病床については，同年夏のピーク時の３割増しに当たる約 3.7 万人分を確保した．

また政府は，11 月，ワクチン・検査パッケージ制度の適用による行動制限の緩和を行い，12 月には，感染に不安を有する者が検査を受けられる環境を整備することなどを目的に検査無料化に取り組んだ．さらにワクチンの追加接種（３回目接種）について対応を進めた．その一方で，翌 2022 年１月には，ワクチン・検査パッケージ制度については，原則として当面適用しないこととした．

2021 年秋，海外でオミクロンが確認された．12 月には国内でオミクロンの感染者が確認され，急速に感染拡大した（いわゆる第６波）．連日，過去最多の新規陽性者数を記録し，その感染力が強いことが指摘された．

2022 年１月，政府は，広島県，山口県および沖縄県の３県を対象にまん延防止等重点措置を実施した．その後，重点措置区域に東京都など 13 都県が追加された．感染の拡大とそれに伴う病床の逼迫等を踏まえ，重点措置区域に大阪府など 18 府県が追加され，まん延防止等重点措置を実施する期間は延長された．

2022 年３月，新型コロナウイルス感染症対策分科会は，「これまでの感染動向を踏まえた今後の対応の考え方について」を示し，「新規陽性者数が微増傾向又は高止まりしていても，病床使用率が低下し，医療への負荷が低下する見込みであれば終了できるのではないか」「病床使用率，重症病床使用率が 50%を超えていても，急激な増加が見られず，かつ，新規陽性者数が減少傾向であり，今後，病床使用率，重症病床使用率が減少し，医療への負荷が低下する見込みであれば終了できるのではないか」等の，まん延防止等重点措置終了の考え方などを示した．これを踏まえ，感染状況や医療提供体制・公衆衛生体制に対する負荷の状況について分析・評価を行い，政府は，３月 21 日をもってまん延防止等重点措置を終了した．

ワクチン接種に関しては，2021 年 11 月末時点で人口比で 76.9%の人が２回接種を完了した．

厚生労働省は，12 月中旬以降，オミクロンに対する最新のエビデンスや感染状況等を踏まえ，初回接種から 3 回目接種までの間隔は概ね 8 カ月以上としたものの，地域の感染状況等を踏まえて 6 カ月以上の間隔をあけて実施することも可能とした．さらに，2022 年 2 月のできるだけ早期に 1 日 100 万回接種まで加速化することをめざしてワクチン接種の取組を強化することとされ，2 月中旬に 1 日 100 万回の接種が実現した．加えて，5 月 25 日から，重症化予防を目的として 60 歳以上の者や 18 歳以上で重症化リスクの高い者などを対象に 4 回目接種が開始された．

5　BA. 5 系統の感染拡大に対応した時期（2022 年 6 月頃～ 2022 年 11 月頃）

2022 年夏，既存のオミクロンである BA.1 系統，BA.2 系統から，より感染者数増加の優位性が示唆されていた BA.5 系統への置き換わりが進んだ．7 月以降，全国各地で新規陽性者数が増加に転じ（いわゆる第 7 波），多くの地域で急速に感染が拡大したが，8 月 19 日に 1 日の新規陽性者数が 26 万人を超えた後は減少傾向となり，9 月上旬には 1 日 10 万人を下回った．

2022 年 7 月 29 日に開催された政府対策本部会議で，まん延防止等重点措置に至らない場合であっても，一定以上の医療の負荷の増大が認められる場合に，都道府県が「BA.5 対策強化宣言」を行い，国が当該都道府県を「BA.5 対策強化地域」に位置づけて，国・都道府県が連携して，特措法第 24 条第 9 項に基づく感染拡大防止の要請・呼びかけを行う枠組みを創設することが決定された．

感染の急拡大に伴う医療の逼迫に対応するため，感染者数の全数届出は見直された．8 月には抗原定性検査キットの OTC 化が行われた．重症化リスクが低いと考えられる有症状者などに対して抗原定性検査キットを配布し，陽性となった場合には健康フォローアップセンターなどに連絡して医療機関の受診を待つことなく健康観察を受けるなど，発生届の対象外となる若い軽症者等が安心して自宅療養できるよう対応がなされた．

2022 年 9 月 8 日に開催された政府対策本部において，「With コロナに向けた政策の考え方」が決定された．これは高齢者・重症化リスクのある者への保健医療の重点化と患者の療養期間の見直しを行うなど，保健医療システムを機能させながら社会経済活動を維持できるようにする方針を示したものである．全数届出の見直しに伴い陽性登録が可能な者も限られることとなったため，接触確認アプリ（COCOA）の効果が限定的になることが見込まれたことから，その機能は停止された．

9 月 20 日からはオミクロン（BA.1 型）対応二価ワクチンの接種が開始され，10 月から 11 月にかけては，オミクロン（BA.4-5 型）対応二価ワクチンの接種が開始された．10 月 21 日からはオミクロン対応ワクチンの接種間隔について，「5 カ月以上」から「3 カ月以上」に短縮された．

10 月 11 日からは，G7 並みの円滑な入国が可能となるよう，SARS-CoV-2 への感染が疑われる症状がある者を除き入国時検査を行わないこととする，入国者総数の上限を撤廃する，等の緩和が行われた．

2022 年夏に南半球において季節性インフルエンザが流行したため，日本国内でも COVID-19 と季節性インフルエンザとの同時流行が懸念された．そこで重症化リスク等を踏まえた外来受診・療養の流れが整理され，同時検査キットの確保や，重症化予防に資する COVID-19 の治療薬の円滑な供給がすすめられた．都道府県に対して 10 月 17 日に新たに「外来医療体制整備計画」を策定するよう依頼がなされた．外来医療体制の診察能力の把握，住民各位への情報提供と協力の呼びかけ等が要請された結果，11 月末時点において，発熱患者の受診見込者数である 75 万人を上回る 90 万人の最大診療能力の確保が実現した．11 月 21 日には，入院医療体制について，各都道府県に「保健・医療提供体制確保計画」の改定が依頼され，重症度やリスク因子等患者の優先度に応じた入院調整・療養体制の考え方の周知や，COVID-19 病床確保の維持・対応医療機関の機能強化等について体制構築が図られた．

さらに，感染防止策として個人の責任が重視され，マスク着用の判断も個人に委ねられるようになった[4]．

6　5類感染症への移行期（2022年12月頃～2023年5月）

2022年12月以降，新規陽性者数は全国的に増加傾向が続き，12月中旬には1日の新規陽性者数が15万人を超えた（いわゆる第8波）．2023年1月中旬以降は，全国的に新規感染者数の減少が継続し，2月下旬頃には，冬の感染拡大前の水準を下回る状況となった．

2022年12月上旬以降，厚生労働省のアドバイザリーボード，および厚生科学審議会感染症部会においてCOVID-19の感染症法上の位置づけについて議論が行われた．2023年1月20日に内閣総理大臣から2023年春に類型を新型インフルエンザ等感染症から，5類感染症とする方向で専門家に議論を依頼する旨が表明された．1月27日の厚生科学審議会感染症部会において，「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は，感染症法に基づく私権制限に見合った『国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれ』がある状態とは考えられないことから，新型インフルエンザ等感染症に該当しないものとし，5類感染症に位置づけるべきである」等のとりまとめがなされた．同日の政府対策本部で，特段の事情が生じない限り，2023年5月8日からCOVID-19を感染症法上の5類感染症に位置づけることが決定された．

2月10日の政府対策本部では，マスクの着用について3月13日（学校は4月1日）から着用は個人の判断に委ねることを基本とする方針が示された．3月10日の政府対策本部においては，医療提供体制は入院措置を原則とした行政の関与を前提とした限られた医療機関による対応から，幅広い医療機関による自律的な通常の対応に移行していく方針とすることが示された．

4月27日の厚生科学審議会感染症部会において，病原性が大きく異なる変異株の出現等の特段の事情は生じていないことが確認され，COVID-19は2023年5月8日から感染症法上の5類感染症に位置づけることとなった．同日の政府対策本部において，5月8日に基本的対処方針を廃止することが決定された．4月28日の閣議において，5月8日に政府対策本部を廃止することを決定した．5月8日に政府対策本部及び基本的対処方針が廃止された．

7　5類感染症移行後[5]（2023年5月8日～）

2023年5月8日，COVID-19は，感染症法上の分類が，「新型インフルエンザ等感染症」から「5類感染症」へと変更された．これにより，政府による一律の外出自粛要請や，感染者・濃厚接触者への行動制限は廃止され，個人の判断と自主的な取り組みによって，この感染症に対処していくことになった．

医療体制も見直され，これまでCOVID-19は限られた医療機関でのみ行われていた患者の診療が，一般の医療機関でも可能となった．これに伴い，COVID-19に係る医療費は健康保険の適用となり，自己負担が生じるようになったが，経過措置として，入院費用や治療薬に関しては，2023年9月末まで公費支援が継続された．

ワクチン接種については，2023年度末までは65歳以上の高齢者や基礎疾患をもつ人などに年2回の接種が推奨された．それ以外の人には年1回秋冬に接種機会が提供された．いずれも自己負担なく接種が可能であった．2024年4月以降は，予防接種法上の定期接種（B類）に位置づけられた．対象者は，65歳以上の人および60～64歳までの一定の基礎疾患を有する人であり，接種は毎年秋冬に1回行われる．2024年4月以降の接種接種には原則自己負担が発生することとなった．

感染状況の把握方法も変更され，定点医療機関からの報告に基づき，毎週の患者数が公表されている．

◆引用・参考文献◆

1）内閣官房．第1回 新型インフルエンザ等対策推進会議　資料5－2_新型コロナウイルス感染症対応について（～2022年6月から2023年5月8日まで～）https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/taisakusuisin/dai1_2023/gijisidai_7.pdf [2025年1月13日アクセス]
2）内閣官房．第1回 新型インフルエンザ等対策推進会議　参考資料3－2_新型コロナウイルス感染症対応について（保健・医療の提供体制や新型インフルエンザ等対策特別措置法の運用等を中心とした政府のこれまでの取組～2019年12月末から2022年5月まで～）https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/taisakusuisin/dai1_2023/gijisidai_12.pdf [2025年1月13日アクセス]
3）内閣官房．新型コロナウイルス感染症対策本部（第20回）．資料2水際対策強化に係る新たな措置．https://www.kantei.go.jp/jp/content/000061171.pdf [2025年5月23日アクセス]
4）厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部．マスク着用の考え方の見直し等について．https://www.mhlw.go.jp/content/001056974.pdf [2025年5月23日アクセス]
5）厚生労働省．新型コロナウイルス感染症の5類感染症移行後の対応について．https://www.mhlw.go.jp/stf/corona5rui.html [2025年5月23日アクセス]

2 新型コロナウイルス感染症 検査と診断

1．検査：適用，採取，取り扱いにおける注意点

● Executive Summary ●

・最も信頼度の高い検査は鼻咽頭拭い液を用いた核酸増幅検査である．
・検査の精度は，検査のタイミング，検体採取法，検体輸送法の影響を大きく受ける．
・鼻咽頭，鼻腔からの検体採取では，フロックスワブの使用が推奨される．

SARS-CoV-2 検査は，ウイルス遺伝子を増幅し検出する核酸増幅検査，ウイルス抗原を化学発光酵素免疫測定法（chemiluminescent enzyme immunoassay：CLEIA 法）により検出する抗原定量検査とイムノクロマトグラフィー法等により検出する抗原定性検査に分かれる．検査材料は鼻咽頭拭い液，鼻腔拭い液，唾液が主に使用されるが，鼻腔拭い液，唾液は鼻咽頭拭い液に比べ感度がやや劣る[1,2]．

最も検出感度が優れる検査は，気道上皮細胞が密集する鼻咽頭の拭い液を使用した核酸増幅検査であり，2 ～ 3 時間を要する従来法の他，15 分程度で実施できる小型で簡便化した機器も普及している．一方，いずれの検査においても発症の有無，検査のタイミング，検体採取方法，検体輸送法などが結果に影響を及ぼすことを考慮して検査結果を解釈する．各種検査の特徴について表 2-1[2,3] に示す．

1．検査の適用と注意点

① COVID-19 を疑う有症状者

【核酸増幅検査】

・鼻咽頭拭い液，鼻腔拭い液，唾液のいずれも推奨される．ただし唾液は，発症 10 日目以降は検出感度が低くなるため推奨されない．
・ウイルス不活化剤を含む輸送液により偽陰性化する検査試薬があり，検査前に確認する．
・有症状者に実施し陰性であれば通常再検査は推奨されないが，実施する場合は 24 ～ 48 時間経過後が推奨され，下気道感染症の兆候がある場合には下気道検体を用いての実施が推奨される[2]．
・感染歴がある場合，数カ月検出が持続することがあるため，問診を行い結果を慎重に解釈する．90 日以内に陽性歴がある場合，核酸増幅検査ではなく抗原定性検査の実施が推奨される[4]．
・陽性と判定する際の閾値（例：Cycle Threshold；Ct 値）は，測定原理により評価方法が異なるため，異なる検査方法で得られた結果の比較を行わない．低値であれば感染（発症）が強く疑われるが，高値で陽性の場合には，発症早期，感染歴による検出で非感染期，不適切な検体採取などが推測される．

表 2-1　各種検査の特徴

COVID-19 にかかる各種検査

検査の対象者		核酸増幅検査			抗原検査（定量）			抗原検査（定性）		
		鼻咽頭	鼻腔	唾液	鼻咽頭	鼻腔	唾液	鼻咽頭	鼻腔	唾液
有症状者（症状消退者を含む）	発症から 9 日目以内	◎	○	○	◎	○	○	○ ＊1	○ ＊1	△ ＊2
	発症から 10 日目以降	○	○	— ＊3	○	○	— ＊3	△ ＊4	△ ＊4	— ＊3
無症状者		○	△	○	○	— ＊5	○	— ＊5	— ＊5	— ＊3

〔新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針 第 6 版．より引用・改変〕

＊1：発症 5 日以内が推奨される（5 日より後では 54.3% に低下するとの報告あり）[5]．
＊2：唾液検体での薬事承認を得た製品で適用だが鼻咽頭検体に比し感度は低い（44.8-60.0%との検討報告あり）[7]．
＊3：推奨されない．
＊4：使用可能だが，陰性の場合は必要に応じて核酸増幅検査や抗原定量検査を行うことが推奨される．
＊5：確定診断としての使用は推奨されないが，スクリーニングに使用することは可能．ただし，結果が陰性の場合でも感染予防策を継続する．有病率が低い場合，陽性的中率は低下する．

【抗原定量検査】

・核酸増幅検査同様，鼻咽頭拭い液，鼻腔拭い液，唾液のいずれも推奨される．感度はやや劣るが，発症 9 日以内の鼻咽頭拭い液では核酸増幅検査と同等との報告がある[5]．
・測定結果は定量値で示され，低値（判定保留域）の場合は，患者背景を考慮して判断する．

【抗原定性検査】

・鼻咽頭拭い液検査時，発症 5 日を過ぎると陽性率が 54.3% まで低下したとの報告を認めるため，発症早期での検査が推奨される[6]．
・唾液検体では，薬事承認を得た製品を使用しても鼻咽頭検体に比し感度は低いとの報告を認める[7]．
・他の検査法に比べ感度が低く，ヒトの感染実験において核酸増幅検査陽転時の陽性率が 50% であったとの報告があることから[8]，発症日の検査が陰性の場合には注意が必要である．
・陽性的中率は高いため，陽性時に他の検査法による確認検査は基本的には不要である．

②濃厚接触者（無症状者）

【核酸増幅検査】

・鼻咽頭拭い液が最も推奨され，無症状者での鼻腔拭い液は感度が低い（表 2-2）[9]．
・曝露直後は潜伏期にあり核酸増幅検査であっても偽陰性となるため，曝露後 5 日後の検査（ただし発症した場合は直ちに検査）が推奨される[3]．
・感染の既往歴がある場合は数カ月陽性となることがあるため，無症状で陽性となった場合には問診を行い，結果解釈は慎重に行う．90 日以内に陽性歴がある場合，核酸増幅検査ではなく抗原定性検査の実施が推奨される[4]が，その場合には陰性でも必要に応じて感染対策を継続する．

【抗原定量検査】

・核酸増幅検査と同様だが感度はやや劣る．

【抗原定性検査】

・感度が劣るため推奨されない．実施した場合，陰性であっても必要に応じて感染対策を継続する．
・無症状者で陽性の場合，医師が必要と認めれば核酸増幅検査などを追加する．

表 2-2　有症状・無症状者における鼻腔検査の感度・特異度

【有症状者】

		鼻咽頭 PCR (+)	鼻咽頭 PCR (−)
鼻腔抗原定性	(+)	50	0
	(−)	9	274

感度：　84.7%　陽性的中率：100%
特異度：100%　陰性的中率：96.8%

		鼻咽頭 PCR (+)	鼻咽頭 PCR (−)
鼻腔PCR	(+)	56	0
	(−)	3	274

感度：94.9%　陽性的中率：100%
特異度：100%　陰性的中率：98.9%

【無症状者】

		鼻咽頭 PCR (+)	鼻咽頭 PCR (−)
鼻腔抗原定性	(+)	30	0
	(−)	21	416

感度：　58.8%　陽性的中率：100%
特異度：100%　陰性的中率：95.2%

		鼻咽頭 PCR (+)	鼻咽頭 PCR (−)
鼻腔PCR	(+)	39	0
	(−)	12	416

感度：　76.5%　陽性的中率：100%
特異度：100%　陰性的中率：97.2%

（Akashi Y，et al．A prospective clinical evaluation of the diagnostic accuracy of the SARS-CoV-2 rapid antigen test using anterior nasal samples. J Infect Chemother 2022;28:780-785. より引用・作成）

表 2-3　フロックスワブ・レーヨンスワブの性能比較

健常者	気道上皮細胞平均回収数 /hpf（×400）フロックスワブ	(95% CI.) レーヨンスワブ
鼻咽頭（n = 15）	58.6（45.7-75.1）	23.9（13.2-43.5）
鼻腔（n = 16）	31.3（20.1-48.6）	15.2（9.1-25.5）

	細胞回収数（total）/hpf（95% CI.） フロックスワブ	細胞回収数（total）/hpf（95% CI.） レーヨンスワブ	感染細胞回収数 /hpf（95% CI.） フロックスワブ	感染細胞回収数 /hpf（95% CI.） レーヨンスワブ
Influenza A（n = 20）	67.2 (55.6-78.8)	29.3 (19.9-38.7)	15.8 (9.7-21.9)	7.2 (3.6-10.8)
RSV（n = 21）	51.7 (36.9-66.6)	19.6 (12.9-26.3)	32.6 (18.7-46.7)	11.0 (6.1-15.9)

（Peter D，et al．Comparison of flocked and rayon swabs for collection of respiratory epithelial cells from uninfected volunteers and symptomatic patients．J Clin Microbiol 2006;44: 2265-2267. より引用・作成）

2．検体採取・検体の取り扱いにおける注意点 [10)]

①鼻咽頭拭い液

1）スワブを母子と示指で軽く挟んで持つ（何かに当たるとずれる程度の強さ）．
2）鼻孔より下鼻道の底部に沿って挿入する（外耳道口の高さを目安とする）．
3）最深部に到達後に数秒待ち，その後，軽く回転させ細胞・粘液を擦過する．
4）輸送容器に入れ搬送．施設内で速やかに検査を行う場合には輸送液に漬けなくても問題はない．やむを得ず一時的に保存する場合には冷蔵（2 ～ 8℃）保存する．
　搬送・検査を行うまでに時間がかかる場合には，滅菌生理食塩水，ウイルス輸送液などの使用が推奨されるが，ウイルス不活化剤含有の輸送液の場合，核酸増幅検査に影響（偽陰性化）する場合があり注意する．

注）・スワブは従来使用されていたレーヨンスワブより，細胞回収率が 2 ～ 3 倍高いフロックスワブの使用が推奨される（表 2-3）[11)]．
・鼻汁が多い場合には事前に鼻をかむ．
・鼻中隔彎曲により挿入困難な場合には，無理に挿入せず反対側より試みる．
・くしゃみを誘発する可能性が非常に高いため，換気の良い場所で採取する．
・個人防護具，特に採取者自身の粘膜を保護するためマスク，フェイスシールド（ゴーグル）を着用して採取する．

②鼻腔拭い液

1）鼻孔より 2cm 程度スワブを挿入する．
2）鼻甲介付近をゆっくり 5 回程度回転させる．
3）5 秒程度静置し，湿らせる．
4）採取後の流れ・主な注意点は，鼻咽頭拭い液と同様である．
　注）無症状者に対する鼻腔検査は，抗原定性検査，核酸増幅検査共に感度が低く不十分な成績であるため推奨されず（表 2-2），有症状者のみに推奨される．

③唾　液

1）蓋で密閉できる容器を渡し，1 ～ 2mL 程度の唾液を患者が自己採取する．医療従事者または検体採取の注意点を理解した者による管理下においての採取が望ましい．
2）蓋がしっかりと閉まっていることを確認し，容器表面は汚染されているものとして受け取る．
　注）・飲食や歯磨きのあとは最低 10 分以上，できれば 30 分ほど空けた後に採取する．
　　・容器は蓋が閉まる広口の滅菌容器（50mL チューブなど）や，唾液採取キットの使用が推奨される．

◆引用・参考文献◆

1）Tsang NN，et al．Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis．Lancet Infect Dis 2021;21:1233-1245.
2）Hayden MK, et al．The Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: molecular diagnostic testing (December 2023)．Clin Infect Dis 2024;78:e385-e415.
3）国立感染症研究所，ほか．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針 第 6 版．2022 年 12 月 22 日．https://www.mhlw.go.jp/content/000843685.pdf [2024 年 12 月 1 日アクセス]
4）CDC．Overview of Testing for SARS-CoV-2．https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/overview-testing-sars-cov-2.html [2024 年 12 月 2 日アクセス]
5）Fujiya Y，et al．Viral load may impact the diagnostic performance of nasal swabs in nucleic acid amplification test and quantitative antigen test for SARS-CoV-2 detection．J Infect Chemother 2022;28:1590-1593.
6）Hayden MK，et al．The Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: antigen testing (January 2023) Clin Infect Dis 2024;78:e350-e384.
7）Terada N，et al．Prospective study of three saliva qualitative antigen testing kits for the detection of SARS-CoV-2 among mainly symptomatic patients in Japan．J Infect Chemother 2023;29:654-659.
8）Killingley B，et al．Safety，tolerability and viral kinetics during SARS-CoV-2 human challenge in young adults．Nat Med 2022;28:1031-1041.
9）Akashi Y，et al．A prospective clinical evaluation of the diagnostic accuracy of the SARS-CoV-2 rapid antigen test using anterior nasal samples．J Infect Chemother 2022;28:780-785.
10）日本臨床微生物学会 検査法ガイド等作成委員会．検体採取・輸送・保存方法および POCT 検査法ガイド作業部会 編．検体採取・輸送・保存方法および POCT 検査法ガイド．日本臨床微生物学会，東京，2022.
11）Peter D，et al．Comparison of flocked and rayon swabs for collection of respiratory epithelial cells from uninfected volunteers and symptomatic patients．J Clin Microbiol 2006;44:2265-2267.

2. 核酸増幅検査

● Executive Summary ●

- ゴールドスタンダードは逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）アッセイであるが，loop-mediated isothermal amplification（LAMP）法や transcription mediated amplification（TMA）法などの等温核酸増幅法も臨床現場では用いられる．
- 核酸増幅検査は感度・特異度ともに優れている検査法であるが，検査試薬・機器や検査のタイミングの影響を受けるため，結果の解釈には注意が必要である．
- 感染早期の診断や無症状者のスクリーニング検査，確定診断目的での使用など，幅広く活用可能である．

SARS-CoV-2 に特異的な RNA 遺伝子配列を増幅し検出する検査法である．一般的なタイプの核酸増幅検査としては，逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）アッセイがある．リアルタイム RT-PCR はウイルスのコピー数の推移が推定でき，適切に検査を実施すれば精度が高いが，反応時間が 1 ～ 5 時間と長い．一方で，LAMP 法や TMA 法などの等温核酸増幅法は，RT-PCR アッセイと比較して検査精度は劣るものの，反応時間が 15 ～ 50 分と短い，という利点がある．

1 測定対象

COVID-19 を疑う症状がある患者，無症候性ウイルス保有者．

2 測定機器

リアルタイム PCR 装置，LAMP 法・TMA 法などの専用機器．
それぞれの機器に対応した医療用検査薬は以下の URL を参照すること．
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html#Nucleic
〔厚生労働省 HP 新型コロナウイルス感染症の体外診断用医薬品（検査キット）の承認情報核酸増幅法〕

3 測定可能検体

鼻咽頭拭い液，鼻腔拭い液，唾液を用いることができる．
各種検査の特徴（表 2-1），有症状・無症状者における鼻腔検査の感度・特異度（表 2-2）を参照のこと．

4 性　能

核酸増幅検査は，感度ならびに特異度が高く，偽陽性や偽陰性の報告は稀であるとされている．しかしながら，検査の精度は，試薬や機器，検体の種類と質，発症からの期間や検査手技などに影響される．検査の感度については，研究間で異質性が高いため単純に比較することは困難であるが，医療従事者が採取した鼻咽頭検体がもっとも感度が高いとされている．また，発症早期は上気道検体でもウイルス量が多く，重症例では下気道検体のほうがウイルス量が多い場合がある [1)]．

5 活用方法

核酸増幅検査は，抗原定量検査や抗原定性検査と比べて検査所要時間が長い傾向にあるが，感度・特異度が高く，以下のような場面での有用性が高い．

①**感染初期**：抗原検査に比べウイルス量が少なくても検出可能であることから，発症直後や無症状の感染者であっても検出できる可能性が高く，感染初期の診断に適している．

②**重症化リスクの高い患者のスクリーニング**：入院前や手術予定の患者，免疫抑制状態の患者など，感度の高さが求められる場合．

③**集団感染の迅速な封じ込め**：医療機関や介護施設，学校などでクラスター発生が疑われ，検査結果によって感染対策の方針が変わる場合．

④**確定診断の補助**：抗原検査で陰性と出た場合や診断が曖昧な場合に，確定診断として使用可能である．

6 注意点

SARS-CoV-2 の核酸増幅検査が陽性の場合，通常は COVID-19 の診断が確定する．しかしながら，COVID-19 患者は，症状発現後数週間にわたり上気道検体で SARS-CoV-2 RNA が検出される可能性がある．ウイルス RNA の検出が長期にわたることは必ずしも感染力が持続していることを意味しないことから，患者自身の罹患状況，周囲の流行状況などを踏まえて総合的に結果を解釈する必要がある．また，核酸増幅検査であっても偽陰性になることがあるため，COVID-19 の疑いが残り，診断をすることが患者の管理または感染制御にとって重要である場合には，再検査も考慮される．一部の機器では標的遺伝子の陽性結果が得られるまでの遺伝子増幅のサイクル数（Ct 値）を確認することができるが，機器・試薬間差や，検体の質や量による差があることから，Ct 値の比較を行う場合には同じ検査系で検査を行う．

◆引用・参考文献◆

1）Hanson KE, et al. Self-collected anterior nasal and saliva specimens versus health care worker-collected nasopharyngeal swabs for the molecular detection of SARS-CoV-2. J Clin Microbiol 2020;58:e01824-20.
2）国立感染症研究所，ほか．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針 第 6 版．2022 年 12 月 22 日．https://www.mhlw.go.jp/content/000843685.pdf [2024 年 12 月 1 日アクセス]
3）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf [2024 年 12 月 1 日アクセス]
4）Matsumura Y，et al．Analytical and clinical performances of seven direct detection assays for SARS-CoV-2．J Clin Virol Plus 2023;3:100138.
5）日本臨床検査医学会 感染症に関する委員会．新型コロナウイルス感染症検査に関する日本臨床検査医学会からの提言．2022 年 3 月 27 日．https://www.jslm.org/committees/infection/20220327.pdf [2024 年 12 月 1 日アクセス]

3. 抗原定量検査

● Executive Summary ●

- 抗原定量検査は自動測定機器を用いる病原体検査であり，抗原定性検査より感度が高く，使用条件やカットオフ値によっては核酸増幅検査に近い性能を示す．
- 大量検体の処理が可能であり，スクリーニング目的の使用を検討することができる．
- 検体前処理や結果の解釈には注意を要し，必要に応じて再検査または核酸増幅検査を行う．

SARS-CoV-2 病原体検査の一種であり，CLEIA 法や電気化学免疫測定法（electro chemiluminescent immuno assay：ECLIA 法），免疫光導波検出法などを原理とする自動測定機器を用いて，検体中に含まれるウイルスの抗原（タンパク質）を約 30 分以内に検出する．定量性があり，イムノクロマトグラフィー法を原理とする抗原定性検査よりも検出感度が高い．

1 測定対象

COVID-19 を疑う症状がある患者，無症候性ウイルス保有者．

2 測定機器

化学発光酵素免疫測定法，電気化学免疫測定法，免疫光導波検出法などを原理とする自動測定機器．それぞれの機器に対応した医療用検査薬は以下の URL を参照すること．

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html#Antigen

3 測定可能検体

鼻咽頭拭い液，鼻腔拭い液，唾液を用いることができる．

4 臨床的性能

検出感度は抗原定性検査より高く，核酸の精製を実施しない簡易核酸検査と同等とされる [1]．

5 活用場面

日常の臨床検査で使用する自動測定機器を用いて測定することができるため，既に対象機器を有する医療機関で導入を検討しやすい．機器によっては大量の検体処理が可能であるため，比較的多くの検査数を必要とする場合に有用な選択肢となる．唾液検体は自己採取可能であるという利点もあり，大量スクリーニングにおける活用が評価された [2]．また，測定の操作も比較的簡便であるため，わが国では空港での検疫や東京オリンピックでの検査でも用いられた．

6 注意点

粘性の高い試料を使用する際には遠心処理を行い，上清を測定に用いる．遠心処理をする際には，感染対策を実施する．また，試薬によっては判定保留域が定められているものもあるため，結果の解釈には注意を要し，必要に応じて再検査または核酸増幅検査を行う．

◆引用・参考文献◆

1）日本臨床検査医学会 感染症に関する委員会．新型コロナウイルス感染症検査に関する日本臨床検査医学会からの提言．2022 年 3 月 27 日．
2）Yokota I, et al. A novel strategy for SARS-CoV-2 mass screening with quantitative antigen testing of saliva: a diagnostic accuracy study. Lancet Microbe 2021;2:E397-E404.

4．抗原定性検査

● Executive Summary ●

- 抗原定性検査は，簡便かつ迅速に結果が得られるため，即時的な対応が求められる状況で有用である．
- 核酸増幅検査や抗原定量検査と比較して検出感度は低く，陰性結果で非感染と判断しない．
- 症状の有無や発症からの経過日数，検体採取部位によって検出感度が異なる．
- 陰性の場合は，必要に応じて核酸増幅検査や抗原定量検査を行うことが推奨される．

抗原定性検査（簡易キット法）は，イムノクロマトグラフィー法にてウイルスの抗原（タンパク質）を 5 ～ 30 分程度で検出する検査法である．核酸増幅検査や抗原定量検査と比較して検出感度は低いものの，特殊な機器を必要とせず，簡便で迅速性に優れている [1]．

1　測定対象

COVID-19 を疑う症状がある患者．

無症候性ウイルス保有者の確定診断としての使用は推奨されないが，スクリーニングに使用することは可能（表 2-1）．

2　測定試薬

体外診断用医薬品として承認された抗原定性検査試薬を用いる [1]．

該当する医療用検査薬は以下の URL を参照すること．

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_11331.html#Antigen

〔厚生労働省 HP 新型コロナウイルス感染症の体外診断用医薬品（検査キット）の承認情報 抗原検査法〕

3　測定可能検体（表 2-1）

症状の有無や発症からの経過日数，検体採取部位によって検出感度が異なる．陰性の場合には，必要に応じて核酸増幅検査や抗原定量検査を行うことが推奨される [1]．

①鼻咽頭拭い液，鼻腔拭い液

- 有症状者の確定診断として使用可能．
- 無症状者の確定診断としての使用は推奨されないが，スクリーニングに使用することは可能．ただし，結果が陰性でも感染の可能性は否定できないため，必要に応じて感染予防策を実施する．

②唾　液

- 発症から 9 日目以内の有症状者に限り，唾液検体での薬事承認を得た製品に用いることができる．
- 発症から 10 日目以降の有症状者や，無症状者への使用は推奨されない．

4　臨床的性能

抗原定性検査の感度は，核酸増幅検査や抗原定量検査より低いとされているが，対象者の背景によって異なる．

152 の研究をまとめたレビュー [2] によると，平均感度は，無症状者の 54.7%（95% CI. 47.7-61.6；

50 評価, 40,956 検体, 2,641 例）と比較して有症状者は 73.0%（95% CI. 69.3-76.4; 109 評価 , 50,574 検体 , 11,662 例）と高かった.

発症後経過日数による平均感度は，症状発現後 1 週間目で 80.9% (95% CI. 76.9-84.4; 30 評価 , 2,408 例) で，2 週間目の 53.8% (95% CI. 48.0-59.6; 40 評価 , 1,119 例) よりも高かった.

検査時に無症状であった人の感度は，SARS-CoV-2 への疫学的曝露が疑われた場合は 64.3% (95% CI. 54.6-73.0; 16 評価 , 7,677 検体 , 703 例) で，COVID-19 検査が誰でも受けられる状況で実施された場合の 49.6% (95% CI. 42.1-57.1; 26 評価 , 31,904 検体 , 1,758 例) よりも高かった.

特異度は有症状者で 99.1%，無症状者でも 99.7%と高い値を示した.

5 活用場面

核酸増幅検査や抗原定量検査に比べ，簡便かつ迅速に結果が得られるため，特に即時的な対応が求められる状況で有用である．一方で，感度の低さや検査適用範囲に制限があるため，臨床状況に応じた活用が重要となる.

①迅速診断が必要な場面

発熱外来や救急部門では，患者の SARS-CoV-2 感染の有無を迅速に判断することが重要である．発症から 9 日以内のウイルス量が多い時期には検出感度が高く，検査結果が 15 ～ 30 分程度で得られるため，症状がある患者のトリアージや隔離措置の開始の判断に有用である.

インフルエンザ流行期には季節性インフルエンザウイルスと SARS-CoV-2 の両方の検査を行うことが推奨される．なお，インフルエンザについては，発症初期にはウイルス量が少なく偽陰性になる可能性が比較的高いとされているため，偽陰性が疑われる場合には 6 ～ 12 時間程度の時間を空けて再検査を行うことが推奨される [1].

②集団スクリーニング

職場や学校などの集団に対するスクリーニング検査として，簡便で迅速性に優れ，有用である．特に，症状のある者を迅速に隔離対象とするかを判断する手段として有用であり，大規模イベント前の感染防止策としても使用されてきた．しかし，COVID-19 が 2023 年 5 月に 5 類感染症に移行 [3] してからは，集団スクリーニングの実施頻度は大幅に減少したと考えられる.

③医療機関や高齢者施設等での管理

無症状者に対する確定診断には推奨されていないものの，感染拡大地域の医療機関や高齢者施設などで, 入院患者（入所者）やスタッフを対象に広くスクリーニングを行う際には使用できる．ただし，陰性結果でも感染の可能性は否定できないため，必要に応じて感染予防策を実施する．また，陽性結果であっても，医師が必要と判断した場合には，核酸増幅検査や抗原定量検査で確認することが推奨される．感染拡大地域の医療機関や高齢者施設等以外において有病率が低い場合には，スクリーニングの陽性的中率が低下するため，注意が必要である [1].

6 注意点

無症状者や発症から 10 日目以降では，ウイルス量が少ないため偽陰性を考慮すべきである．陰性結果を非感染とせず，接触歴や臨床症状などから感染の疑いが強い場合には，核酸増幅検査や抗原定量検査での確認が推奨される [1].

◆引用・参考文献◆

1）国立感染症研究所，ほか．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）病原体検査の指針 第 6 版．2022 年 12 月 22 日．
https://www.mhlw.go.jp/content/000843685.pdf [2024 年 12 月 1 日アクセス]
2）Dinne J，et al．Rapid，point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection．Cochrane Database Syst Rev 2022;7:CD013705.
3）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日 .
https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf [2024 年 12 月 1 日アクセス]

3 新型コロナウイルス感染症 臨床像と経過

1. COVID-19 の臨床像

● Executive Summary ●

- デルタは起源株やアルファと同様の強毒株であったが，高齢者を中心としたワクチン接種の結果，重症化率も死亡率も低下した．
- オミクロンでは病原性が低下し，死亡率は低下したものの，高齢者の死亡数は過去最多となった．その大きな要因は基礎疾患の悪化や誤嚥性肺炎の増加である．
- COVID-19 に特異的な症状はないが，嗅覚・味覚障害を伴う場合には COVID-19 を疑う．
- 胸部画像の典型的な所見は，両側性の胸膜下の非区域性すりガラス陰影および円形の多巣性のすりガラス陰影である．

1 変異株の臨床的特徴

1．起源株（いわゆる第１～３波）の特徴

COVID-19 起源株の疾患重症度は，80% が軽症（肺炎がない，もしくは軽度），15%が重症（呼吸困難，低酸素血症，24 ～ 48 時間以内に肺炎像が肺面積の 50%以上を占める），5%が重篤（呼吸不全，ショック，多臓器不全）であった．すなわち，80% 以上の患者は無治療で治癒することから，重症急性呼吸器症候群（severe acute respiratory syndrome:SARS）や中東呼吸器症候群（middle-east respiratory syndrome:MERS）と比較して感染頻度や疾患重症度，致死率などが大きく異なっていた〔致死率（致命率）は SARS で約 10%，MERS で約 34%〕．

COVID-19 は，40 歳代までは重症化は少なく，50 歳代から年齢が高くなるに従って致死率も高くなった．また，基礎疾患のある患者では基礎疾患のない患者と比べて明らかに致死率が高かった．肺炎のタイプ別では，医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare associated pneumonia:NHCAP）患者において市中肺炎（community-acqured pneumonia:CAP）患者よりも有意に重症化率や死亡率が高かった（表 3-1）[1-5]．

2．アルファ（いわゆる第４波）の特徴

いわゆる第２波ではレムデシビルが抗ウイルス薬として初めて特例承認され，その後デキサメタゾンの臨床的有効性が確認され，重症例に対しては抗ウイルス薬とステロイド治療が標準療法となった．さらにワクチンの速やかな開発に伴い，2021 年２月以降，メッセンジャー RNA（mRNA）ワクチンとウイルスベクターワクチンが接種可能となった．しかし，高齢者へのワクチン接種が開始（2021 年４月 12 日）される前にアルファによる，いわゆる第４波が襲来した．医療体制の整備が間に合わず，重症者が集中治療室に入室できず，重症者を軽症・中等症病床で管理を行わざるを得ない地域もあった．さらに，重症者の増加に伴う医療逼迫のため，80 歳代の高齢者では，致死率が ICU 入室率を上回る逆転現象も発生した [6]．

3. デルタ（いわゆる第 5 波）の特徴

デルタは強毒株であったが，アルファ流行期に高齢者に対する mRNA ワクチン接種が進んだため，肺炎を併発する高齢者が減少し，年齢中央値は起源株流行期で 65 歳，アルファ流行期で 64 歳であったのに対し，デルタ流行期（いわゆる第 5 波）では有意に年齢層が低下した（表 3-1）[1-5]．高齢者介護施設ではクラスターが多発していたが，デルタ流行期にはワクチン効果もあり，重症化率，死亡率は共に減少に転じた（表 3-1）[1-5]．この時期に新たな治療薬である抗体製剤（カシリビマブ／イムデビマブ）が特例承認されたことも影響した可能性があると考えられる [7]．

4. オミクロン（いわゆる第 6 ～ 11 波）の特徴

オミクロン（BA.1，BA.2，BA.5，XBB 系統，JN.1，KP.3 変異株）は，デルタまでと異なり，感染性は強くなったものの，病原性は低下した [8,9]．さらに新たな抗体製剤 [10] や経口抗 SARS-CoV-2 薬が使用可能となり，重症化率や死亡率は共に減少した（表 3-1）[1-5]．しかし，新たに出現する変異株は免疫逃避するため，感染者の母数は急増し，これに伴い死亡者も増加した．また，デルタ流行期には有効であった mRNA ワクチンの効果が減衰したため，肺炎を併発する感染者の年齢層は再び上昇し，オミクロンが主な流行株になった，いわゆる第 6 波以降では 70 歳代となった（表 3-1）[1-5]．このため重症者や死亡者は高齢者に偏り，オミクロン感染後に誤嚥性肺炎の併発や基礎疾患が増悪する症例が増加した（図 3-1）[11]．一方，デルタまでと異なり，オミクロンそのものによる重症化リスクは減少した [12]．

2 COVID-19 と代表的な呼吸器病原体の臨床的相違点

COVID-19 と代表的な呼吸器病原体（肺炎球菌，マイコプラズマ，レジオネラ）の臨床像を表 3-2 に示した [13-19]．COVID-19 に特異的な症状はないが，嗅覚・味覚障害を伴う場合には COVID-19 を疑う．しかし，オミクロンに置き換わってから，その頻度は著明に低下した．また，オミクロンでは動物実験で示された炎症の主座の変化を反映するように [8,9]，咽頭痛や鼻汁など上気道の症状が増加し，呼吸困難感など下気道の症状が減少した．検査成績にも特異的なものはないものの，白血球数が 10,000/μL 未満，CRP 値が 5 mg/dL 未満，プロカルシトニン値が 0.1 μ/L 未満など，非定型肺炎と類似し，症例によって細菌性肺炎との鑑別は可能である．

日本呼吸器学会の『成人肺炎診療ガイドライン 2024』では，マイコプラズマとレジオネラを臨床像から推定する診断予測スコアを設定している [13-19]．COVID-19 において本スコアの有用性が検証されているが，起源株，アルファ，デルタ，オミクロンすべてで合致頻度が低かった（表 3-2）[13-19]．また，COVID-19 肺炎は，細菌との混合感染率は低く，純ウイルス性肺炎が主体であることから [20,21]，症例によって細菌性肺炎との鑑別は可能である．

3 COVID-19 の画像所見

1. 典型的な CT 画像所見と発症後の画像経過

典型例は，両側性の胸膜下（背側または下葉優位）の非区域性すりガラス陰影および円形の多巣性のすりガラス陰影である（図 3-2）[22,23]．胸部 CT 所見は発症からの経過時間とともに変化する．無症状期や病初期には多発円形すりガラス陰影や斑状影を認めることが多く，その後コンソリデーションに移行する [22,23]．この際，肺の容積減少を伴い器質化肺炎様の所見を呈する場合や，小葉間隔壁肥厚を伴い，いわゆる crazy-paving pattern をとることも多い．

2. 変異株とワクチン接種に伴う CT 画像所見の変化

CT 画像所見はデルタ ⇒アルファ⇒起源株の順で，コンソリデーションを伴ったすりガラス陰影を示す頻度が高く，病初期においてデルタの胸部 CT の重症度スコアは，アルファや起源株より高かったと報告されている [24]．また，オミクロンはデルタに比べて，胸部 CT の重症度スコアが低く，より軽度の画像所見であったとされている [25]．ワクチン未接種者と比較した場合，ワクチン接種後のブレークスルー感染者では，肺炎の頻度や重症度が有意に低かったと報告されている [26]．

表 3-1　COVID-19 肺炎患者の変異株別特徴

	いわゆる 第1～3波 起源株	いわゆる 第4波 アルファ	いわゆる 第5波 デルタ	いわゆる 第6～11波 オミクロン
患者数	502	338	304	1,744
年齢中央値 (IQR), 歳	65 (47–76)	64 (51–74)	50 (39–58)	73 (62–82)
男性/女性	312/190	229/109	171/133	1,116/628
肺炎のタイプ（%）				
市中肺炎（CAP）	422 (84.1)	262 (77.5)	274 (90.1)	1,083 (62.1)
医療介護関連肺炎（NHCAP）	80 (15.9)	76 (22.5)	30 (9.9)	661 (37.9)
厚生労働省の重症度基準（%）				
中等症 I	230 (45.8)	112 (33.1)	213 (70.1)	986 (56.5)
中等症 II	105 (20.9)	58 (17.2)	33 (10.9)	487 (27.9)
重症	167 (33.3)	168 (49.7)	58 (19.1)	271 (15.5)
予後（%）				
CAP： 人工呼吸器管理, ICU入室	123 (29.1)	121 (46.2)	50 (18.2)	109 (10.1)
死亡	9 (2.1)	10 (3.8)	2 (0.7)	26 (2.4)
NHCAP： 人工呼吸器管理, ICU入室	46 (57.5)	47 (61.8)	8 (26.7)	135 (20.4)
死亡	15 (18.8)	17 (22.4)	3 (10.0)	62 (9.4)

表 3-2　COVID-19 と代表的な呼吸器病原体による市中肺炎の臨床像

	COVID-19 起源株, アルファ, デルタ	COVID-19 オミクロン	肺炎球菌	マイコプラズマ	レジオネラ
臨床症状					
発熱（%）	87.8	86.3	94.3	97.3	98.8
咳嗽（%）	66.4	77.0	80.1	98.3	40.2
喀痰（%）	13.2	38.6	70.4	61.4	50.0
呼吸困難感（%）	40.9	18.4	30.0	16.0	61.8
咽頭痛（%）	24.9	40.4	14.3	35.2	12.6
頭痛（%）	12.7	14.2	10.0	26.0	11.8
精神神経症状（%）	1.9	1.2	18.2	9.8	37.3
味覚障害（%）	19.6	3.8	0	0	0
嗅覚障害（%）	17.7	2.8	0	0	0
検査成績（中央値）					
WBC（/μL）	5,200	5,700	11,800	6,500	11,300
CRP（mg/dL）	4.2	3.6	14.3	6.3	27.1
AST（U/L）	26	25	24	27	62
病原体診断予測スコア（中央値）					
マイコプラズマ	3	3	1	5	1
レジオネラ	2	1	2	1	4

図 3-1　SARS-CoV-2 変異株別の肺炎タイプ

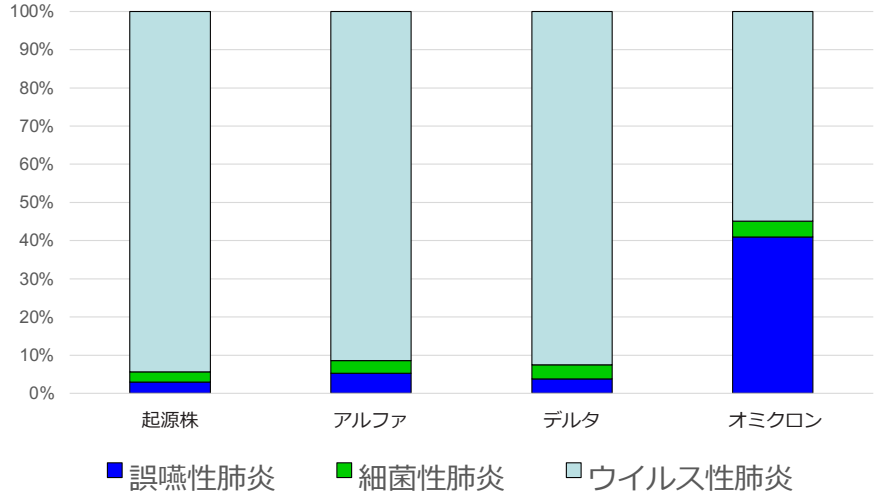
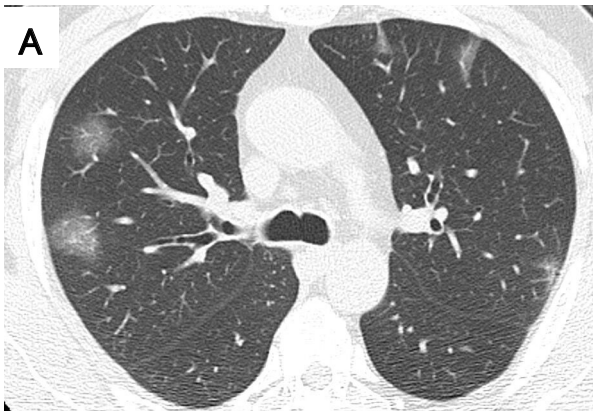
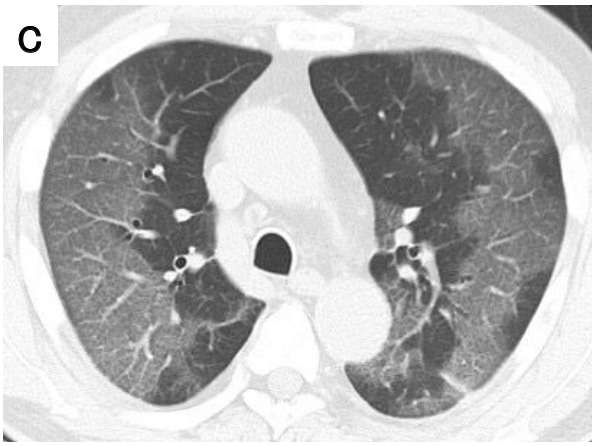


図 3-2　COVID-19 肺炎の胸部 CT 画像

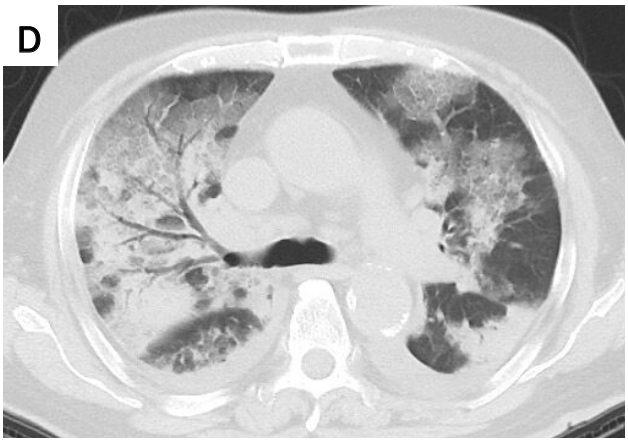


A：22 歳の男性，無症状．円形のすりガラス陰影散在

B：31 歳の男性，中等症 I．円形の多巣性のすりガラス陰影



C：61 歳の男性，中等症 II．両側性の胸膜下（背側または下葉優位）の非区域性すりガラス陰影



D：72 歳の男性，重症．両側性の胸膜下の非区域性コンソリデーション

4 COVID-19 治癒後の身体変化

1．高齢者肺炎と健康寿命

COVID-19 肺炎後（起源株とアルファ）の身体機能低下を年齢別に評価した結果では，1 年後の身体機能低下率は，60 歳代では 0%，70 歳代では 11.0%，80 歳代では 42.5% と年齢とともに高率となり，特に 80 歳代では寝たきりとなる患者が多くみられた[27]．高齢者では，肺炎が治癒してもフレイルの状態となり，後に誤嚥性肺炎を併発しやすくなる．また，1 年後の身体機能低下率は NHCAP 患者で CAP 患者よりも高率であった[28]．

2．弱毒株が高齢者に及ぼす影響

デルタから病原性の低いオミクロンに置き換わり，死亡率は低下したものの，高齢者の死亡数は過去最多となった．その大きな要因は基礎疾患の悪化や誤嚥性肺炎の増加である（図 3-1）．事実，オミクロンによる純ウイルス性肺炎による身体機能低下率はデルタ以前と比較して有意に低下した．一方で，誤嚥性肺炎による身体機能低下が著明となった[29,30]．このように，COVID-19 は依然として高齢者にとっては脅威であり，高齢者特有の合併症を考慮した総合的なケアが求められる．

◆引用・参考文献◆

1）Miyashita N，et al．A warning related to predicting the severity of COVID-19 pneumonia using the A-DROP scoring system. J Infect Chemother 2022;28:359-360.
2）Miyashita N，et al．Clinical features of nursing and healthcare-associated pneumonia due to COVID-19．J Infect Chemother 2022;28:902-906.
3）Miyashita N，et al．Assessment of the pneumonia severity score in community-acquired and nursing and healthcare-associated pneumonia due to COVID-19．J Infect Chemother 2023;29:437-442.
4）Miyashita N，et al．Nursing and healthcare-associated pneumonia due to SARS-CoV-2 Omicron variant．Respir Invest 2024;62:252-257.
5）Miyashita N，et al．Comparison of pneumonia severity scores for COVID-19 patients with the Omicron variant．J Infect Chemother 2024;30:463-466.
6）Hayashi K，et al．Time-dependent risk of COVID-19 death with overwhelmed health-care capacity in Japan，2020–2022．BMC Infect Dis 2022;11:933.
7）Miyashita N，et al．Clinical efficacy of casirivimab-imdevimab antibody combination treatment in patients with COVID-19 Delta variant．J Infect Chemother 2022;28:1344-1346.
8）Hui KPY，et al．SARS-CoV-2 Omicron variant replication in human bronchus and lung ex vivo．Nature 2022;603:715-720.
9）Suzuki R，et al．Attenuated fusogenicity and pathogenicity of SARS-CoV-2 Omicron variant．Nature 2022;603: 700-705.
10）Miyashita N，et al．Clinical efficacy of the neutralizing antibody therapy sotrovimab in patients with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 subvariant infections．Viruses 2023;15:1300.
11）Miyashita N，et al．Aspiration pneumonia was the most frequent cause of death in older patients with SARS-CoV-2 Omicron-related pneumonia．J Am Geri Soc 2024;72:2234-2236.
12）第 16 回新型コロナウイルス感染症対策分科会　資料 3　https://www.cas.go.jp/jp/seisaku/ful/taisakusuisin/bunkakai/dai16/gijisidai_1.pdf [2024 年 12 月 20 日アクセス]
13）Miyashita N，et al．Clinical differentiation of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pneumonia using the Japanese guidelines. Respirology 2022;27:90-92.
14）Miyashita N，et al．Changes in diagnostic usefulness of the JRS scoring system in COVID-19 pneumonia by SARS-CoV-2 vaccination．J Infect Chemother 2022;28:1375-1379.
15）Miyashita N，et al．Validation of JRS atypical pneumonia score in patients with community-acquired Chlamydia psittaci pneumonia．J Infect Chemother 2023;29:863-868.
16）Miyashita N，et al．Is the JRS atypical pneumonia prediction score useful in detecting COVID-19 pneumonia under nursing or healthcare settings? Respir Invest 2024;62:187-191.
17）Miyashita N，et al．Invalidity of JRS atypical pneumonia prediction score in Omicron variant of COVID-19 pneumonia．Respir Invest 2024;62:384-387.
18）Miyashita N，et al．Usefulness of the legionella score for differentiating from COVID-19 pneumonia to legionella pneumonia．J Infect Chemother 2022;28:1353-1357.
19）Miyashita N，et al．Evaluation of legionella diagnostic prediction score in patients with SARS-CoV-2 Omicron pneumonia．J Infect Chemother 2025;31:102566.
20）Patton MJ，et al．Community-acquired bacterial coinfections and COVID-19．Physiol Rev 2024;104:1-21.
21）Langford JB，et al．Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis．Lancet Microbe 2023;4: e179–e191.
22）Miyashita N，et al．Clinical differences between community-acquired Mycoplasma pneumoniae pneumonia and COVID-19 pneumonia．J Clin Med 2022;11:964.
23）Miyashita N，et al．Early identification of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia using clinical and radiographic findings．J Infect Chemother 2022;28:718-721.
24）Inui S，et al．Comparison of CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia caused by different major variants．Jpn J Radiol 2022;40:1246-1256.
25）Tsakok MT，et al．Reduction in chest CT severity and improved hospital outcomes in SARS-CoV-2 Omicron compared with Delta variant infection. Radiology 2023;306:261-269.
26）Vicini S，et al．Pneumonia frequency and severity in patients with symptomatic COVID-19 : Impact of mRNA and adenovirus vector vaccines. AJR Am J Roentgenol 2022;219:752-761.
27）Miyashita N，et al．Functional outcomes in elderly patients with hospitalized COVID-19 pneumonia: a 1 year follow-up study．Influenza Other Respir Viruses 2022;16:1197-1198.
28）Miyashita N，et al．Prognosis of activities of daily living function in hospitalized patients with nursing and healthcare-associated pneumonia due to COVID-19．Influenza Other Respir Viruses 2023;17:e13045.
29）Miyashita N，et al．Functional decline at 1 year in hospitalized elderly pneumonia with SARS-CoV-2 Omicron variant: comparison with the ancestral strain and Alpha variant．Influenza Other Respir Viruses 2024;18:e13251.
30）Miyashita N，et al．Aspiration pneumonia after SARS-CoV-2 Omicron infection frequently induced physical functional decline in Japan．J Med Microbiol 2024;73:001872.

2．重症化に関連する要因と重症度の評価

● Executive Summary ●

・重症化に関連する要因として，年齢，基礎疾患，ワクチン接種歴を把握する．
・ワクチン未接種者では COVID-19 の重症化リスクが高い．
・重症度は，「酸素飽和度」と「臨床状態」に基づいて判断する．

1　重症化に関連する要因

COVID-19 は，発症初期には軽症例から重症例まで幅広い病態を示す感染症である．そのため，重症化に関与するリスク因子を把握することは，患者管理および治療戦略の策定において臨床的に重要である．

1．年　齢

年齢は COVID-19 の重症化における最も重要なリスク因子であり，特に高齢者は重篤な経過をたどる可能性が高い [1)]．

2．基礎疾患

高齢に加え，複数の基礎疾患が COVID-19 の重症化リスクを高めることが示されている．メタアナリシスまたは系統的レビューが報告されている疾患，または CDC の系統的レビューのプロセスを経た基礎疾患やリスク因子を表 3-3 にまとめる [2)]．ワクチン接種や新たな変異株の出現により，臨床像および重症化のリスク因子は今後の疫学研究結果によって変更される可能性がある．

表 3-3　メタアナリシスまたは系統的レビューが報告されている疾患，または CDC の系統的レビューのプロセスを経た基礎疾患や重症化リスク因子

悪性腫瘍／肥満／喫煙歴／心疾患（心不全，冠動脈疾患，心筋症等）／脳血管疾患／慢性腎臓病（透析を含む）／COPD ／喘息／間質性肺炎／肺高血圧症／肺塞栓症／気管支拡張症／肝硬変／ NASH ／アルコール性肝障害／自己免疫性肝炎／ 1 型糖尿病／ 2 型糖尿病／ HIV ／結核／精神疾患（うつ病を含む気分障害，統合失調症）／認知症／パーキンソン病／固形臓器移植・造血幹細胞移植／身体活動不足／妊娠および最近の妊娠／原発性免疫不全症／コルチコステロイドまたはその他の免疫抑制剤の使用

＊化学療法や免疫抑制剤の使用による高度な免疫不全に加え，重症化リスク因子の数，基礎疾患のコントロール状況，当該シーズンのワクチン接種状況，および臨床経過などを踏まえ，重症化リスクを総合的に判断する．

3．性　別

複数のメタアナリシスにより，COVID-19 における男性の重症化・死亡リスクは女性より高いことが報告されている．この性差は，男性ホルモンによる免疫応答の差，喫煙率や飲酒率の差，予後悪化に関連する併存疾患の有病率などの男女差が要因として指摘されている [3)]．

4．ワクチン接種歴

SARS-CoV-2 に対するワクチン未接種は，COVID-19 の重要な重症化リスクであり，アウトカムとしての入院や死亡などのリスクが増大することが多くの研究で報告されている [4)]．オミクロン対応ワクチンは 60 歳以上の高齢者における入院予防効果が 44.7% あり，海外では 70.7% の入院予防効果があると報告されている [5,6)]．

2 重症度の評価

表 3-4　酸素飽和度にもとづく重症度分類

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	・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	・入院を考慮するなど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	・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	・ウイルス性肺炎と ARDS に移行したものがみられる ・個々の患者に応じた治療が重要

・COVID-19 の死因は呼吸不全が多いため，重症度は呼吸器症状（特に呼吸困難）と 酸素化を中心に分類した．
・SpO_2 を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい．
・呼吸不全の定義は $PaO_2 \leqq 60$ mmHg であり $SpO_2 \leqq 90\%$ に相当するが，SpO_2 は 3% の誤差が予測されるので $SpO_2 \leqq 93\%$ とした．
・肺炎の有無を確認するために，可能な範囲で胸部 CT を撮影することが望ましい．
・酸素飽和度と臨床状態で重症度に差がある場合，重症度の高い方に分類する．
・重症の定義は厚生労働省の事務連絡に従った．ここに示す重症度は WHO や米国 NIH 等の重症度とは異なっていることに留意すること．
・この重症度分類は SARS-CoV-2 による肺炎の医療介入における重症度である．入院に関しては，この分類で軽症に該当する患者であっても，特に高齢者の場合には，全身状態などを考慮する必要がある．

（診療の手引き編集委員会. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き. 第 10.1 版. 2024 年 4 月 23 日. より引用）

上記は『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 10.1 版』に掲載されている重症度の定義である．ただし，ここに示す重症度は，WHO や米国 NIH などの重症度とは異なることに留意する必要がある．重症度によって抗ウイルス薬，ステロイド，その他の免疫抑制薬や生物学的製剤などの治療内容が異なるため，適切に判断する必要がある．

重症度評価の目的は，患者の診療にあたり，治療の場所や治療内容の決定，予後を予測することである．呼吸器感染症である COVID-19 において予後に関連する臨床的指標として酸素飽和度は簡便かつ重要である．酸素飽和度を用いる重症度分類は，COVID-19 が席巻してトリアージが逼迫した当初から簡便な指標として用いられ，広く認知された．実際には，年齢や基礎疾患など複数の因子が複雑に関連して重症化や予後に関与するとされており [7]，オミクロン出現後の現在でも同様である．わが国の市中肺炎では A-DROP システムが認知されており [8]，オミクロンにおける COVID-19 の予後予測においてもデルタ以前と同様に A-DROP の有用性が報告されていること [9]，デルタ以前では死亡例の多くをウイルス性肺炎が占めていたが，オミクロンではそれが誤嚥性肺炎に置き換わってきたこと，さらに誤嚥性肺炎が COVID-19 に罹患した高齢者のもっとも多い死因であること [10] などを考慮すると，酸素飽和度のみで COVID-19 の重症度分類を行うことの是非については議論が分かれるが，初期評価における酸素飽和度に基づく重症度分類は，過去の研究エビデンスとの一貫性を保つ意味では意義があると考えられる．特に，COVID-19 を契機とした呼吸器疾患や心疾患の増悪，誤嚥性肺炎の合併など，他の疾患の増悪に留意する必要がある．

◆引用・参考文献◆

1）国立感染症研究所感染症疫学センター，新型コロナウイルス感染症対策本部．新型コロナウイルス感染症重症例および死亡例，重症化に関連する因子 2023.9.26．https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/PDF/covid_severe_death_2.pdf [2024 年 12 月 24 日アクセス]
2）CDC. Underlying conditions and the higher risk for severe COVID-19. https://www.cdc.gov/covid/hcp/clinical-care/underlying-conditions. [2024 年 12 月 24 日アクセス]
3）Islam N，et al．Excess deaths associated with COVID-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries．BMJ 2021;373:n1137.
4）The HDR UK COALESCE Consortium．Undervaccination and severe COVID-19 outcomes: meta-analysis of national cohort studies in England, Northern Ireland, Scotland, and Wales．Lancet 2024.403:10426.
5）VERSUS Study．Vaccine effectiveness real-time surveillance for SARS-CoV-2 (VERSUS) study，第 11 報．2024 年 5 月 24 日．https://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/versus/results.html [2024 年 12 月 24 日アクセス]
6）van Werkhoven CH, et al．Early COVID-19 vaccine effectiveness of XBB.1.5 vaccine against hospitalisation and admission to intensive care, the Netherlands, 9 October to 5 December 2023 separator. Euro Surveill 2024;29:2300703.
7）Knight SR，et al．Risk stratification of patients admitted to hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: development and validation of the 4C mortality score．BMJ 2020;370:m3339.
8）日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2024 作成委員会編．成人肺炎診療ガイドライン．2024 年 4 月 5 日．
9）Miyashita N，et al．Comparison of pneumonia severity scores for COVID-19 patients with the Omicron variant．J Infect Chemother 2024;30:463-466.
10）Miyashita N，et al．Aspiration pneumonia was the most frequent cause of death in older patients with SARS-CoV-2 Omicron-related pneumonia in Japan. J Am Geriatr Soc 2024;72:2234-2236.

3. 重症度と治療薬の選択および開始のタイミング

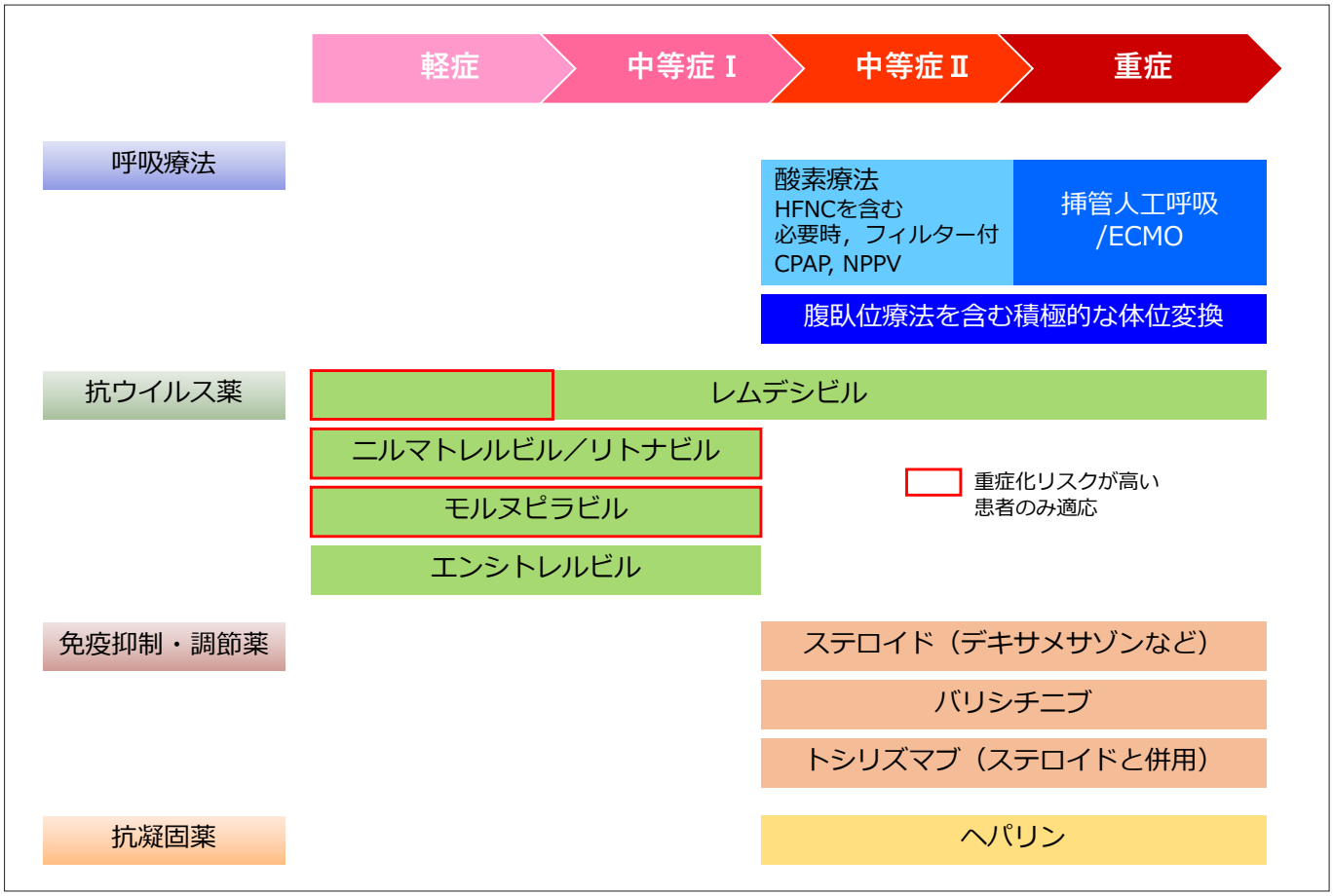
● Executive Summary ●

- ワクチンの普及やオミクロンの流行により，COVID-19 の臨床像は変化してきた．リスクの低い患者では，重症化率が低下した一方，リスクの高い患者では入院管理を要することも多く，重症化することもあるため，リスクの評価が重要である．
- 高齢者の COVID-19 では，しばしば細菌性肺炎（誤嚥性肺炎を含む）の合併がみられ，全身状態の悪化・重症化の原因となっている．
- 主にオミクロン，ワクチン接種者の臨床データをふまえて，治療薬の使用について提唱する．

1 重症度分類

ワクチンの普及やオミクロンへの置き換わりに伴い，成人では典型的なウイルス性肺炎を呈する患者が減少した．一方で，ワクチン非接種者やワクチンの最終接種から時間が経過している者，基礎疾患のある患者などでは，依然としてウイルス性肺炎を呈する場合がある．また，高齢者では，誤嚥性肺炎，うっ血性心不全などを合併し，入院治療が必要となる患者は少なくない．個々の患者の症状，重症度に応じた適切な対症療法や図 3-3 に示すようにさまざまな治療を選択する [1)]．

図 3-3　重症度別マネジメントのまとめ



（診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．より引用）

2 抗ウイルス薬の選択

1. 軽　症

・軽症患者は主として外来にて治療もしくは経過観察するが，全身状態が悪い場合には入院治療を考慮する．
・重症化リスクの高い患者では，診断時は軽症と判断されても，発症後数日から2週目までに病状が進行することがあるため，注意を要する．
・重症化リスクの高い患者に対して，早期に抗ウイルス薬を投与することは，オミクロンにおいても入院や死亡を減らすことが期待される．
・一方，重症化リスクの低い軽症の患者では，特別な医療によらなくても，経過観察のみで自然に軽快することが多いため，治療の主たる目的は，症状の早期改善であるが，排出ウイルス量の抑制も期待される．
・解熱鎮痛薬や鎮咳薬などの対症療法を必要に応じて行う（非ステロイド性抗炎症薬がCOVID-19の予後を悪化させるというエビデンスはない）．
・軽症～中等症Ⅰの患者に対し，ステロイド薬を使用すべきではない．ただし，他疾患で使用中のステロイド薬を中止する必要はない．
・発症から5日間，かつ症状軽快から1日以上経過するまで，人との接触はできるだけ避けるよう指導する．同居家族がいる場合には生活空間を分けること，患者本人・同居者ともにマスク着用や手洗いの励行を指導する．
・急性期の症状が遷延したり再燃したりする場合には，医療機関を受診するよう指導する．発症から3カ月を経過しても，何らかの症状が2カ月以上持続しており，他に明らかな原因がない場合には，罹患後症状を疑う．（7章参照）

①軽症患者における抗ウイルス薬治療（図3-4，4章参照）

COVID-19が5類感染症に分類されて以来，抗ウイルス薬処方に自己負担額が課された．自己負担金支払い開始前と開始後の4カ月間の抗ウイルス薬の処方率を比較した医療経済学的研究では，予算影響モデルを使用して，COVID-19関連の入院，死亡，抗ウイルス薬の処方と入院が医療費に与える影響が評価された．患者100人あたりの抗ウイルス薬処方率は，自己負担金支払い開始前の17.5%から11.5%に減少した．処方率が40%，60%，80%減少すると，入院はそれぞれ年間22,533人（3.3%），33,800人（5.0%），45,066人（6.6%）増加し，総費用はそれぞれ95億円，143億円，190億円増加すると試算され，自己負担金の増加により抗ウイルス薬処方率が低下し，臨床的および経済的損失につながる可能性があることが指摘されている[2)]．

入院を要しない重症化リスク因子を有するCOVID-19患者に対する入院・重症化予防効果が，レムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレルビル／リトナビルの3剤に認められている．病状の進行が予期される重症化リスクの高い患者に対して，これらの抗ウイルス薬をできるだけ早期に使用することは予後の改善に役立つと考えられる．

ただし，その根拠となった臨床試験はオミクロン出現前にワクチン未接種者を対象に実施されたものであった．オミクロンは毒力が低下し，ワクチンも普及していることから，入院・重症化予防・症状改善効果を証明するには，より大規模な臨床試験が必要となるため，無作為化比較試験（randomized controlled trial:RCT）は少ない[3,4)]．このため，オミクロン流行期においては観察研究を主体としたリアルワールドデータに基づくエビデンスが中心となっている．なお，こうした報告では主に外来治療患者（日本の重症度における軽症～中等症Ⅰ相当）が含まれている．2023年6月21日，モルヌピラビルの開発企業は欧州医薬品庁（EMA）に対して承認申請を取り下げた．

エンシトレルビルが承認を受ける根拠となったSCORPIO-SR試験では，症状の早期改善を評価項目とし，主要5症状（①倦怠感，または疲労感，②熱っぽさ，または発熱，③鼻水，または鼻づまり，④喉の痛み，⑤咳）の早期改善効果が示された．この試験では重症化リスク因子のある患者が

約 30%組み入れられたが，リスク因子としては喫煙歴，肥満，脂質異常症が中心であった．一方，65 歳以上の高齢者の組み入れは 1 %に満たなかった[4]．その後，オミクロン流行下におけるリスク因子を少なくとも 1 つ有する患者を対象とした保険データベース研究（65 歳以上は 9%）が実施され，エンシトレルビル群と抗ウイルス治療なし群との間であらゆる原因による入院のリスクの低下が示され，呼吸および心拍数のモニタリングと酸素療法の両方を要する率はエンシトレルビル群の方が低かった[5]．症状抑制については，3 回以上のワクチン接種者を 94% 含む PANORAMIC 試験の Secondary outcome では，モルヌピラビルはプラセボに比して症状回復までの期間を短縮した[6]．

2. 中等症 I

- オミクロン流行期における中等症 I の患者の薬物療法の根拠については，前述のごとく，観察研究を主体としたリアルワールドデータに基づくエビデンスが中心である．
- 入院の適応は COVID-19 の重症度だけでなく，全身状態を評価して総合的に判断する．
- 中等症 I 以上の患者は入院して加療を行うことが望ましい．薬物療法を行うとともに，さらなる増悪に対して，酸素療法などを含め適切な対応を早期に行うためである．
- 画像所見や誤嚥のリスクなどから細菌感染の合併が疑われる場合，喀痰塗抹・培養検査を行ってから，経験的に抗菌薬を開始する．
- 感染性がある時期には，適切な感染予防策を実施する（8 章参照）．
- 安静にし，十分な栄養摂取が重要である．また，脱水に注意し水分を過不足なく摂取させるよう留意する．
- 入院の場合にはバイタルサインおよび SpO_2 を 1 日 2 回程度測定する．低酸素血症を呈する状態に進行しても呼吸困難を訴えないこともある．
- 重症化リスク因子を有する場合，特にワクチン接種を受けていない患者，最後のワクチン接種から 1 年以上経過している患者では病状の進行に注意する．
- 一般血液・尿検査，生化学検査，血清検査，凝固検査，血液培養などを必要に応じて行う．
- 血清 KL-6 値は，肺障害の程度，および炎症の程度と関連し，また肺の換気機能を反映することから，肺病変の進行の程度を反映するマーカーとなりうる．
- 発熱，呼吸器症状や基礎疾患に対する対症的な治療を行う．

3. 中等症 II ～重症

抗ウイルス治療としては，レムデシビルが主体となる．オミクロン流行前に行われた ACTT-1 試験において，人工呼吸器や体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation:ECMO）を装着している患者群ではレムデシビルは回復までの期間を有意に短縮しなかった[7]．SOLIDARY 試験を含め，「すでに人工呼吸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」とされたため[8]，WHO のガイドラインでは侵襲的人工呼吸器（intermittent mandatory ventilation:IMV）や ECMO 使用例への投与は推奨されていなかった[9]．しかしながら，IMV/ECMO 症例のサブ解析は検出力が十分でなかった可能性があった．レムデシビル投与についてはオミクロン出現前後に関わらず，リアルワールドデータで死亡率の低下が示されている[10-12]．米国の保険コホート研究では，軽症から人工呼吸・ECMO 使用例を含む重症までのすべての患者層で死亡率の低下が示された[12]．

中等症 II 以上での観察研究では，レムデシビル単剤と比較してレムデシビルとステロイド剤（デキサメタゾン）の併用によりすべての重症度で死亡率が低く[13]，重症化予防に有用であった[14]．

デキサメタゾン＋レムデシビルとバリシチニブ＋レムデシビルを比較した ACTT-4 試験は，IMV を使用していない呼吸不全を呈した患者を対象とした RCT で，mechanical ventilation-free survival は両者で同等であったが，治療関連有害事象は前者で多かった[15]．

高齢者では，うっ血性心不全，誤嚥性肺炎，二次性細菌性肺炎の合併が呼吸不全の原因となりうることに留意する．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．

COVID-19 関連肺アスペルギルス症，急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS），敗血症，心筋障害，急性腎障害，消化管出血の併発にも注意する．

3 治療薬投与開始のタイミング

表 3-5　抗ウイルス薬投与開始のタイミング

抗ウイルス薬	ニルマトレルビル／リトナビル	モルヌピラビル	エンシトレルビル	レムデシビル
投与開始のタイミング	診断後，可能な限り早期に投与する			
	5 日以内	5 日以内	3 日以内	7 日以内が望ましい

ニルマトレルビル／リトナビル投与を受けた患者に関する 18 件のリアルワールドデータを解析した文献レビューでは，感染後の全原因および COVID-19 関連の入院および死亡率のリスクを低減した．その有効性は，症状発現から 5 日以内に治療を受けた場合に高く，検査と同じ日に治療が開始された場合にさらに有効であった [16]．

モルヌピラビルやニルマトレルビル／リトナビルの使用に関するオミクロン流行期の代表的なリアルワールドデータでは，発症から 5 日以内の投与で，両薬とも死亡リスク，入院＋死亡リスクを低減させた [17]．また，平均年齢 78 歳と高齢者を多数含む研究では，両薬ともに死亡抑制効果，入院抑制効果がみられた．4 日以上経過してからの投与開始した場合には，やや死亡抑制効果が低かった [18]．

エンシトレルビルは発症 3 日以内に開始する．オミクロン流行期に行われた SCORPIO-SR 試験では，発症 3 日以内に投与開始した群では，プラセボ群と比較して主要 5 症状消失までの時間が短縮した [4]．

レムデシビルは可能な限り早期に投与開始されるべきである．PINETREE 試験において，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患者が対象とされたため [19]，発症 7 日以内の投与開始が望ましいが，現実的には酸素投与を要する中等症 II 以上の患者においては，それ以降でも投与開始されることがある．なお，本薬の添付文書では投与開始日についての制限はない．

◆引用・参考文献◆

1）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．[2024 年 12 月 20 日アクセス]
2）Nagano M, et al．Impact of patient's financial burden of COVID-19 treatment on antiviral prescription rates and clinical and economic outcomes. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2025;25:215-225.
3）Hammond J，et al．Nirmatrelvir for vaccinated or unvaccinated adult outpatients with COVID-19．N Engl J Med 2024;390:1186-1195.
4）Yotsuyanagi H, et al．Efficacy and safety of 5-day oral ensitrelvir for patients with mild to moderate COVID-19: The SCORPIO-SR randomized clinical trial. JAMA Network Open 2024;7:e2354991.
5）Takazono T，et al．Real-world effectiveness of ensitrelvir in reducing severe outcomes in outpatients at high risk for COVID-19．Infect Dis Ther 2024;13:1821-1833.
6）Bultler C，et al．Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes(PANORAMIC): an open-label，platform-adaptive randomised controlled trial．Lancet 2023;401:281-293.
7）Beigel JH，et al．Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report．N Engl J Med 2020;383:1813-1826.
8）Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: Final results of the WHO solidarity randomised trial and updated meta-analyses．WHO solidarity trial consortium, Lancet 2022.399:1941-1953.
9）WHO．Therapeutics and COVID-19．World health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373975/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.2-eng.pdf [2024 年 12 月 20 日アクセス]
10）Mozaffari E，et al．Remdesivir treatment in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a comparative analysis of In-hospital all-cause mortality in a large multicenter observational cohort．Clin Infect Dis 2022;75:e450-e458.
11）Mozaffari E, et al．Remdesivir Is associated with reduced mortality in COVID-19 patients requiring supplemental oxygen including invasive mechanical ventilation across SARS-CoV-2 variants．Open Forum Infect Dis 2023;10:ofad482.
12）Chokkalingam AP，et al．Association of remdesivir treatment with mortality among hospitalized adults with COVID-19 in the United States. JAMA Netw Open 2022;5:e2244505.
13）Mozaffari E，et al．Lower mortality risk associated with remdesivir + dexamethasone versus dexamethasone alone for the treatment of patients hospitalized for COVID-19．Clin Infect Dis. 2025; 80: 63-71.
14）Bernal E，et al．Remdesivir plus dexamethasone is associated to improvement in the clinical outcome of COVID-19 hospitalized patients regardless of their vaccination status．Med Clin (Barc) 2023;161:139-146.
15）Wolfe CR，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;10:888-899.
16）Cha-Silva AS，et al．Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for the prevention of COVID-19-related hospitalization and mortality: a systematic literature review. Am J Ther 2024;31:e246-e257.
17）Lin DY，et al．Nirmatrelvir or molnupiravir use and severe outcomes from Omicron infections．JAMA Netw Open 2023;6:e2335077.
18）van Heer C，et al．Effectiveness of community-based oral antiviral treatments against severe COVID-19 outcomes in people 70 years and over in Victoria，Australia, 2022: an observational study．Lancet Reg Health West Pac 2023.41:100917.
19）Gottlieb RL，et al．Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients．N Engl J Med 2022;386:305-315.

4．小児の臨床像と病態

● Executive Summary ●

- 小児の COVID-19 の典型的な臨床像は，発熱，乾性咳嗽，咽頭痛を主体とする急性上気道炎である．また，熱性痙攣やクループ症候群を併発する傾向がみられる．
- 重症例は稀だが，急性脳症，急性心筋炎，肺炎を発症する場合がある．基礎疾患のある小児や乳児は重症化リスクが高いが，死亡例の多くは生来健康な小児である．
- 罹患後症状は小児の数％に認められ，主に倦怠感を訴える．これが原因で不登校に至る例も少なくない．
- 小児多系統炎症性症候群（multisystem inflammatory syndrome in children：MIS-C）を 2022 ～ 23 年にかけて国内小児感染者 1 万人あたり 1 ～ 2 例程度が発症した．特徴的な症状として，SARS-CoV-2 感染後 2 ～ 6 週間の発熱，皮疹，腹痛，循環不全があげられる．川崎病との類似性があるが，学童期の発症が多く，消化器症状や心不全の合併といった異なる臨床像を呈する．
- 小児では感染時の自然免疫応答が強く，有害な炎症反応が弱いことが重症化を抑制する一因と考えられている．
- 一部の MIS-C 症例では，免疫系遺伝子の変異が確認されており，異常な T 細胞活性化や自己抗体産生がみられる．さらに，SARS-CoV-2 スパイクタンパク質のスーパー抗原様機能が，病態に関与している可能性が示唆されている．

1　小児の急性感染症の典型的な経過

小児 COVID-19 の臨床像は流行株により変遷してきたが，典型的には軽症の上気道炎として発症することが多い．日本小児科学会の調査によれば，オミクロン流行期以降，15 歳未満の小児では，37.5℃以上の発熱（86.3%），倦怠感（9.8%），頭痛（15%）に加え，咽頭痛（17.8%），乾性咳嗽（29.1%）といった急性咽頭炎の症状が認められる．一部の症例では犬吠様咳嗽や吸気性喘鳴など，喉頭炎（クループ）に特徴的な症状もみられる[1]．また，早期乳児の発熱で入院に至る事例も少なくない．

下気道症状として喘鳴（2.1%）や呼吸困難（2.0%）を呈する例は少なく，人工呼吸管理を要する重症例は 0.3% と報告されている．また，悪心・嘔吐（16.4%）や腹痛（5.1%）などの消化器症状を訴える例もあるが，下痢は一般的ではない．嗅覚や味覚の異常はそれぞれ 0.4%，0.2%と稀だが，思春期の小児ではしばしば訴えがきかれる．

2023 年末時点で，国内小児の 8 割以上が既感染と推定され，再感染例も報告されている[2]．再感染の症状は初感染時より軽度とされるが，発熱や上気道炎症状は共通してみられる[3]．

2　合併症・重症例

乳児や基礎疾患を有する小児患者では，重症化リスクが高いことが確認されている[4]．急性期における主な合併症は，中枢神経系，循環器系，呼吸器系に関連し，日本集中治療医学会小児集中治療委員会の調査によると，2022 年夏から秋に報告された 424 例の入院理由として，痙攣（25.9%），肺炎（18.9%），急性脳症（17.9%）があげられている．

急激な発熱に伴い，熱性痙攣を呈する患者は比較的多く，流行株による差も報告されている[5]．脳症に至る例の病型としては，痙攣重積型（二相性）急性脳症が最も多く，31 例中 19 例（約 61%）は後遺症なく回復したが，4 例が死亡し，5 例が重度の後遺症を残した[6]．

急性心筋炎の発生率は，小児においても SARS-CoV-2 感染者で非感染者に比べ 30 倍以上高いことが確認されており，ウイルス由来の核酸が心筋から検出された例も報告されている[7,8]．また，

MIS-C のように，遠隔期に発症する例もみられる．

国立感染症研究所の調査では，2022 年 1 月～ 9 月の間に報告された COVID-19 関連死亡例のうち，内因性死亡とされた 46 例中 27 例（59%）は基礎疾患のない生来健康な小児であった [9]．死因としては，中枢神経系異常が 35% と最も多く，循環器系異常（心筋炎・不整脈）が 20%，呼吸器系異常が 9%，その他（多臓器不全など）が 17%，原因不明が 20%であった．発症時の症状は，悪心・嘔吐，意識障害，痙攣，経口摂取不良など非特異的なものが多く，心肺停止や死亡までの日数は 2 日以内が多く，7 ～ 8 割が 1 週間未満で死亡しており，約半数が院外での死亡であった．

この死亡者数は，2009 年の A/H1N1pdm09 流行時の 40 例を上回る．また，2022 年の小児全死亡者に占める割合は，0 ～ 4 歳で 24/1,852 例（1.3%），5 ～ 9 歳で 20/311 例（6.4%）に上る [10]．また米国の調査（2021 年 8 月 1 日～ 2022 年 7 月 31 日）でも，COVID-19 関連死亡が 0 ～ 19 歳全死亡の約 2% を占めているように，単一の病原体による疾病負荷としては少なくない [11]．

3　重症度に関する所見

SARS-CoV-2 に限らず，初感染による感染症の重症度は，新生児から乳児期において比較的高く，小児期から思春期を通じて軽症であることが多い．しかし，加齢とともに重症化する傾向が認められる [12]．COVID-19 において，小児では局所免疫応答が迅速であり，自然免疫における抗ウイルス作用が比較的強い一方，有害な炎症反応が抑えられていることが確認されている．また，小児では感染後の抗体が持続することも報告されている [13]．その他，SARS-CoV-2 が侵入する際に利用する宿主細胞の ACE 2 受容体の発現が小児では比較的低いことが，重症度に関連する要因として提唱されているが，因果関係は証明されていない [14]．

4　罹患後症状と MIS-C

①罹患後症状

急性期から回復後，あるいは連続して倦怠感が長期間にわたって持続する罹患後症状（Long COVID）は，小児においても認められる．WHO はこれを「COVID-19 後の症状として，新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に罹患した人にみられ，少なくとも 2 カ月以上持続し，他の疾患による説明がつかないもの」と定義している．

日本小児科学会の調査によると，小児の年齢別発生率は学童以下で 1 ～ 2%，12 歳以上で 3 ～ 7% 程度とされている [1]．思春期小児を中心とした報告では，流行期ごとに主訴が異なり，デルタ期には味覚障害・嗅覚障害や咳が主体であったのに対し，オミクロン流行期以降は強い倦怠感を訴えるケースが増加した [15]．症状は多彩だが，長期間にわたる倦怠感が日常生活や学校生活に身体的・精神的なストレスを与え，不登校や抑うつ状態に至ることも少なくない [15]．国内小児例の報告では，症状の持続期間の中央値は 4.5 カ月とされている [16]．『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き　別冊　罹患後症状のマネジメント 3.1 版』[17] を参照．

② MIS-C

SARS-CoV-2 感染から 2 ～ 6 週間後に発熱，消化器症状（腹痛，嘔吐，下痢），皮疹，循環不全など，複数の臓器に異常を認める新たな症候群が確認され，MIS-C と命名された．この疾患は世界各国から報告され，診断基準が提唱された．日本国内では日本小児科学会を中心にコンセンサスガイドラインが作成され，診断アルゴリズムが公表されている [18]（図 3-4）．

MIS-C は川崎病と類似した症状や所見を示すが，好発時期は学童期であり，消化器症状や循環不全が目立つ点，血液学的にはリンパ球減少を伴う一方血小板増加は軽度である点が特徴である．

日本国内では 2022 年以降，オミクロンの流行に伴い MIS-C 患者が増加した．全国調査では 398 例が登録され，そのうち中央レビューにより 129 例が MIS-C と確認された [19]．患者の 80% はオミ

クロンが主流の時期に発生していたが，発生率の試算では COVID-19 症例 10 万件あたりデルタ以前の 12.3 例からオミクロン流行期の 1.3 例へと減少した．

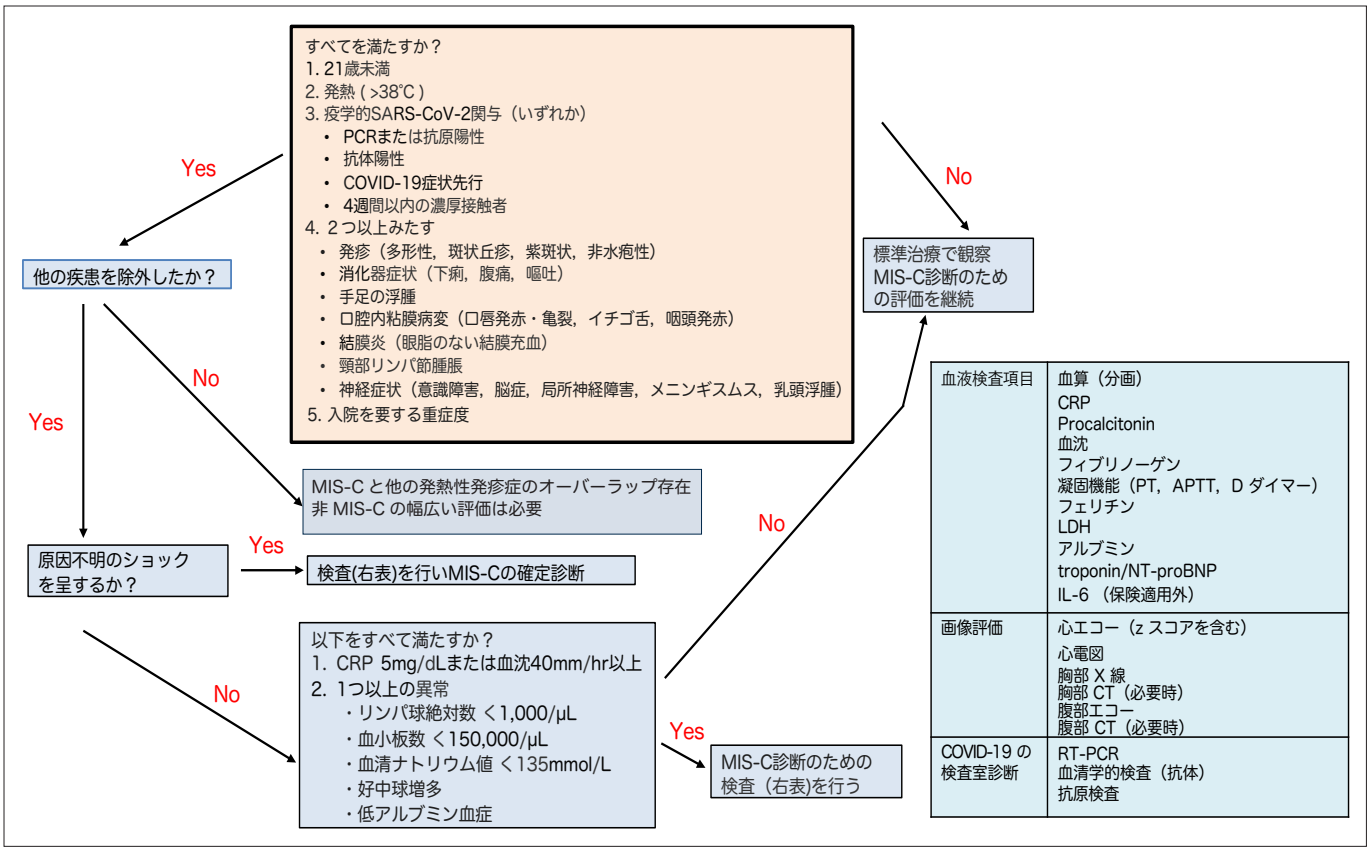
平均年齢は 8.8±3.7 歳で，男児が 68% を占めた．全例で発熱が認められ，結膜炎（86%），口腔粘膜病変（81%），皮疹（76%），頸部リンパ節腫脹（74%），四肢の変化（34%）が報告されており，72% が川崎病の診断基準を満たした．心血管系（88%），消化器系（90%），血液系（80%）の関与が頻繁に認められる一方，中枢神経系（34%），呼吸器（21%），腎（14%）にも病変が認められた．国内 MIS-C 症例の臨床的特徴は諸外国と比べ軽度であるものの，ショックを 29%，集中治療室への入室を 12% で認めた．冠動脈病変は 15 例（11.6%）にみられ，ショックの有無にかかわらず発生している．死亡例は報告されていない．世界各国の報告と多くの共通点がある一方で，人種差，流行株の違い，早期介入などが国内症例の特性に影響を与えている可能性が指摘されている．川崎病との鑑別ポイントとしては，MIS-C では年齢が高く，循環不全や強い腹痛を伴うことがある点，また川崎病診断基準において 4 項目以下しか満たさないものが多い点があげられる．

諸外国ではオミクロン流行期以降，MIS-C の発生が大幅に減少し，国内でも 2023 年後半以降は発生が稀となった．MIS-C が学童期小児の初感染後に発生する疾患であれば，今後の発生はきわめて稀になると想定される．また，SARS-CoV-2 の先行感染を証明することが困難になりつつあるため，先行症状や抗体検査などの傍証を基に診断を行う必要がある．

5　MIS-C の病態

MIS-C は SARS-CoV-2 感染から数週間後に発症し，川崎病の臨床像と多くの共通点をもつこと，また免疫グロブリンやステロイドが奏功することから，感染後の過剰な免疫応答を主病態とする疾患

図 3-4　MIS-C/PIMS＊診断のアルゴリズム



＊疾患名について，米国では MIS-C と一般化しているのに対し，本疾患の発生初期に報告した英国などの研究グループでは，paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 の略称で ‘PIMS-TS’ あるいは ‘PIMS’ と呼んでいる．

（日本小児科学会．小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）診療コンセンサスステートメント 2021.9.16．改訂）

と考えられている．SARS-CoV-2 感染者に占める MIS-C の発症割合は少なく，特定の宿主因子の存在が示唆されてきた．これに関連し，複数の研究で自然免疫系遺伝子の機能喪失型バリアントが確認されている[20]．

さらに，患者検体を用いた免疫学的プロファイリングでは，SARS-CoV-2 特異的な獲得免疫の障害，活性化された CD8 陽性 T 細胞の存在，そして自己抗体の産生が確認されている[21]．また，SARS-CoV-2 スパイクタンパク質には T 細胞を広く活性化するスーパー抗原様の特徴が認められており，これが疾患発症の一因と考えられている．具体的には，自然免疫系の異常による不完全な免疫応答を背景に，腸管などに持続的に感染しているウイルスのスパイクタンパク質が血中に漏出し，T 細胞を過剰に刺激するメカニズムが提唱されている[22]．

また，SARS-CoV-2 出現以前の川崎病ショック症候群患者を対象とした研究では，同様の免疫学的プロファイルが確認されている[23]．これにより，誘因は異なるものの，MIS-C と川崎病ショック症候群は本質的に同一疾患である可能性が指摘されている．このように，新たな疾患概念の登場に伴い，小児の免疫応答に関する知見が大幅に増えたことは特筆すべきことである．

◆引用・参考文献◆

1）日本小児科学会予防接種･感染症対策委員会．「データベースを用いた国内発症小児 Coronavirus Disease 2019（COVID-19）症例の臨床経過に関する検討」の中間報告：第３報 オミクロン株流行に伴う小児 COVID–19 症例の臨床症状・重症度の変化．2022.
2）厚生労働省，国立感染症研究所．小児における検査用検体の残余血液を用いた新型コロナウイルスの抗体保有状況実態調査 報告（2024 年 8 月 21 日）．2024.
3）Medic S，et al．Incidence，risk，and severity of SARS-CoV-2 reinfections in children and adolescents between March 2020 and July 2022 in Serbia．JAMA Netw Open 2023;6:e2255779.
4）Götzinger F，et al．COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational，multicentre cohort study．Lancet Child Adolese Health 2020;4:653-661.
5）Ikuse T，et al．Comparison of clinical characteristics of children Infected with coronavirus disease 2019 between Omicron variant BA.5 and BA.1/BA.2 in Japan．Pediatr infect Dis J 2023;42:503-509.
6）Sakuma H，et al．Severe pediatric acute encephalopathy syndromes related to SARS-CoV-2．Front Neurosci 2023;17:1085082.
7）Boehmer TK，et al．Association between COVID-19 and myocarditis using hospital-based administrative data - United States，March 2020-January 2021．MMWR Morb Motal Wkly Rep 2021;70:1228-1232.
8）Kesici S，et al．Fulminant COVID-19-related myocarditis in an infant．Eur Heart J 2020;41:3021.
9）Mitsushima S，et al．Fatal SARS-CoV-2 infection among children，Japan，January-September 2022（1）．Emerg Infect Dis 2024;30:1589-1598.
10）厚生労働省．日本におけるインフルエンザ A（H1N1）の死亡者の年齢別内訳 / 死亡例まとめ（平成 22 年 2 月 16 日現在）．2010.
11）Flaxman S，et al．Assessment of COVID-19 as the underlying cause of death among children and young people aged 0 to 19 years in the US．JAMA Netw Open 2023;6:e2253590.
12）Glynn JR，et al．Systematic analysis of infectious disease outcomes by age shows lowest severity in school-age children．Sci Data 2020;7:329.
13）Wimmers F，et al．Multi-omics analysis of mucosal and systemic immunity to SARS-CoV-2 after birth．Cell 2023;186:4632-4651.e23.
14）Patel AB，et al．Nasal ACE2 levels and COVID-19 in children．JAMA 2020;323:2386-2387.
15）Sakurada Y，et al．Trends in long COVID symptoms in Japanese teenage patients．Medicina（Kaunas）2023;59:261.
16）Horikoshi Y，et al．Post coronavirus disease 2019 condition in children at a children's hospital in Japan．Pediatr Int 2023;65:e15458.
17）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第 3.1 版．2025 年 2 月 26 日．https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001422904.pdf [2025 年 3 月 1 日アクセス]
18）小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）診療コンセンサスステートメント作成のためのワーキンググループ．小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）診療コンセンサスステートメント（2021 年 9 月 16 日改訂）．2021.
19）Matsubara D，et al．Nationwide survey of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019 in Japan．J Clin Immunol 2024;45:51.
20）Lee D，et al．Inborn errors of OAS-RNase L in SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children．Science 2023;379:eabo3627.
21）Morita A，et al．Time course of peripheral immunophenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children．Clin Immunol 2022;236:108955.
22）Yonker LM，et al．Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier．J Clin Invest 2021;131:e149633.
23）Benezech S，et al．Pre-COVID-19，SARS-CoV-2-negative multisystem inflammatory syndrome in children．N Engl J Med 2023;389:2105-2107.

5．妊産婦の病態と臨床像の特徴

● Executive Summary ●

- 国内外の臨床統計から，妊婦が同年齢の女性と比較して COVID-19 に罹患しやすいとは言えない．
- また，妊婦が重症化しやすいということもなく，特にオミクロンが流行の主流となった，いわゆる第 6 波以降は重症の症例が激減し，いわゆる第 8 波以降は 99% が軽症である．
- COVID-19 発症中の分娩では胎盤からウイルスが検出されることもあるが，母子感染（子宮内感染）は稀である．
- 母体の症状の重症度に関わらず，流死産をきたす例があり，ワクチン未接種者に多いとされている．

1　妊婦の重症化の頻度

日本産科婦人科学会（周産期委員会）の事業である「COVID-19 妊婦レジストリ」によると，2023 年 3 月までに 2,010 例の妊婦の感染例が登録された．2,010 例中，軽症 85%，中等症 I 8.2%，中等症 II 6.2%，重症 0.65% であった．重症の 13 例のうち，人工呼吸管理を行った例が 10 例，ECMO を要した例が 3 例であった．妊婦の死亡例の登録はなかった．なお，感染時期によって重症化の頻度は大きく異なり，いわゆる第 5 波までは軽症が 64%，中等症以上が 36% であったが，オミクロンが主流となった，いわゆる第 6 波以降は軽症が 95% 以上となり，いわゆる第 8 波以降は 99% が軽症であった [1)]．

2　妊婦における COVID-19 重症化リスク

1．ウイルスの流行株

上記のごとく，「COVID-19 妊婦レジストリ」に報告された症例ではオミクロンが主流となった，いわゆる第 6 波以降，重症例の頻度が 1% 未満まで激減しており，妊婦が重症化する頻度は，流行しているウイルスの株の影響が大きいと考えられる．

2．ワクチン未接種

ワクチン接種情報が得られている 1,611 例の解析では，ワクチンを 1 回以上接種した妊婦では中等症 II ～重症の頻度は 0.39% であり，非接種者の 10% よりも有意に低かった．国際共同研究（INTERCOVID-2022 試験) における，4,618 例の妊婦を対象とした前向き観察研究では，COVID-19 と診断された妊婦において，ICU 入院や死亡などの重篤な合併症のリスクは，複数回ワクチン接種した場合には 74%（95% CI. 48-87）減少，さらに追加接種した場合には 91%（95% CI. 65-98）減少し，最終接種からの時間が短いほど重症化しにくいことが報告されている [2)]．

3．その他の因子

「COVID-19 妊婦レジストリ」では，妊婦の年齢 31 歳以上，BMI 30 以上が重症化のリスクであった [1)]．国外からの報告では，人種や喫煙歴，妊娠高血圧症候群，妊娠糖尿病，血栓傾向などが重症化のリスク因子としてこれまで報告されている [3-5)] が，流行株の変化によってリスク因子にも変化がみられる．

3 母子感染

「COVID-19 妊婦レジストリ」の解析によれば，COVID-19 発症中の分娩例では約 50% の症例で胎盤から SARS-CoV-2 が検出された．しかし，妊娠中に COVID-19 を発症しても，軽快後に分娩となった場合では胎盤からウイルスが検出された症例はなかった．「COVID-19 妊婦レジストリ」には，母子感染（子宮内感染）を否定できない例が 3 例（0.24%）報告された [1]．国外からの報告でも，流行初期の 2020 年，2021 年には母子感染例の報告が散見されたが，近年は減少しており，2024 年に掲載されたシステマティックレビューでは，重症の母体感染時でも胎盤はバリア機能を維持しているため，胎児への SARS-CoV-2 の垂直感染による胎児へのリスクは最小限であり，SARS-CoV-2 が催奇形性を有するとの証拠はないとしている [6-8]．しかし，妊娠中に SARS-CoV-2 に感染した母体から出生した児では，軽度から中等度の神経発達症の頻度が 10 倍程度上昇するとの報告もある [9]．その機序は炎症性サイトカインによる中枢神経系の形成障害が考えられている．

4 妊娠合併症との関連

1．流死産

「COVID-19 妊婦レジストリ」で妊娠帰結が判明している 1,272 例のうち 12 週未満の流産は 10 例（0.79%），12 週以降の流死産は 13 例（1.0%）であった．流死産はすべて軽症群の妊婦から発生しており，母体の重症化と流死産には関連がなかった．米国のコホート研究で収集した 57,563 例の妊娠帰結では，65 例（0.1%）が自然流産，310 例（0.5%）が死産であった [10]．

2．切迫早産，早産

「COVID-19 妊婦レジストリ」の解析によると，早産と切迫早産（最終的に早産になったか，入院加療を要した患者）を合併した妊婦の頻度は，重症群の方が軽症群より有意に高かった．しかし，前述した通り，いわゆる第 6 波以降は重症の妊婦は報告されておらず [1]，いわゆる第 8 波以降は 99% が軽症である．国外の報告では，COVID-19 の発症が早産に著しく影響しているとは言えないとしている [7,8]．

3．その他の妊娠合併症

胎児機能不全，妊娠高血圧症候群，妊娠糖尿病，胎児発育不全，羊水過少，絨毛膜羊膜炎，常位胎盤早期剥離，血栓症，羊水過多などの産科合併症の発生頻度は，COVID-19 を発症しても影響されなかった [1]．

5 COVID-19 と胎盤

SARS-CoV-2 感染妊婦では，一過性に胎盤にウイルスが感染する場合があるが [11]，母体の重症度や胎児の生命予後には関連せず，胎盤がバリアとなっている可能性が示唆された [12]．

一方，ウイルスの検出の有無に関わらず，妊娠中に SARS-CoV-2 に感染した妊婦の胎盤では，梗塞，血栓，合胞体節（syncytial knots）の増加，フィブリン沈着増加などの母体灌流障害（maternal vascular malperfusion）や，胎児血管の閉塞，血栓，絨毛低形成，avascular villi などの胎児灌流障害（foetal vascular malperfusion）などのさまざまな形態学的な異常がみられることが報告されている [11,13,14]．また，絨毛間に好中球やリンパ球の浸潤がみられ，胎盤炎を呈する症例の報告もある [11,13,14]．SARS-CoV-2 感染妊婦では，流産や子宮内胎児死亡を来した症例が報告されているが [1,13,15]，必ずしも胎盤からウイルスは検出されず，胎盤の高度な炎症所見や灌流異常を認めることが多い [15]．子宮内胎児死亡や死産の発生は母体の症状の重症度とは相関せず，母体が軽症であることも多いが，重篤な胎盤炎から流産や子宮内胎児死亡をきたす例は，ワクチン未接種者に多いことが報告されている [16]．

◆引用・参考文献◆

1）出口雅士，ほか．日本における妊婦新型コロナウイルス感染症．産婦人科感染症学会誌 2024;81:5-22.
2）Villar J，et al．Pregnancy outcomes and vaccine effectiveness during the period of Omicron as the variant of concern，INTERCOVID-2022: a multinational，observational study．Lancet 2023;40:447-457.
3）Allotey J, et al．Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ 2020; 370: m3320.
4）Berumen-Lechuga MG, et al．Risk factors for severe-critical COVID-19 in pregnant women. J Clin Med 2023;12: 5812.
5）Celewicz A, et al．Pregnancy as a risk factor of severe COVID-19. J Clin Med 2021;10:5458.
6）Parums DV．A review of emerging viral pathogens and current concerns for vertical transmission of infection．Med Sci Monit 2024;30:e947335.
7）Palaska E, et al．Risk of transmission of COVID-19 from the mother to the foetus: a systematic review．J Mother Child 2024;28:94-101.
8）Abbasi F，et al．COVID-19's effect in pregnancy and vertical transmission: a systematic review．Int J Prev Med 2024;15:25.
9）Fajardo-Martinez V，et al．Neurodevelopmental delay in children exposed to maternal SARS-CoV-2 in-utero．Sci Rep 2024;14:11851.
10）Reeves EL，et al．Pregnancy and infant outcomes following SARS-CoV-2 infection in pregnancy during delta variant predominance-surveillance for emerging threats to pregnant people and infants．Am J Obstet Gynecol MFM 2024;6:101265.
11）Heeralall C，et al．The effects of COVID-19 on placental morphology．Placenta 2023;138:88-96.
12）Takada K，et al．Restriction of SARS-CoV-2 replication in the human placenta．Placenta 2022;127:73-76.
13）佐藤勇一郎．COVID-19 と胎盤病理．病理と臨床 2022;40:815-817.
14）Di Girolamo R，et al．Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis．Am J Obstet Gynecol MFM 2021;3:100468.
15）Kato M，et al．Intrauterine fetal death during COVID-19 pregnancy:typical fetal heart rate changes，coagulopathy and placentitis．J Obstet Gynaecol Res 2022;48:1978-1982.
16）Stock SJ，et al．SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland．Nat Med 2022;28:504-512.

4 新型コロナウイルス感染症 治療と予防

1．抗ウイルス薬：作用機序，薬物動態・代謝

● Executive Summary ●

- 新型コロナウイルスに抗ウイルス活性を示す薬物のうち，日本で薬事承認されているのは，経口薬のモルヌピラビル，ニルマトレルビル／リトナビル，エンシトレルビルと点滴静注用のレムデシビルの 4 剤である．
- モルヌピラビルとレムデシビルは，ウイルス RNA の核酸アナログとして RNA 合成を阻害し，ニルマトレルビル／リトナビルとエンシトレルビルは 3CL プロテアーゼ阻害が作用機序である．
- モルヌピラビルは肝で代謝されないが，他の 3 剤は肝の CYP 分子種により代謝される．特にニルマトレルビル／リトナビルとエンシトレルビルは相互作用に注意すべき薬物等が多数あるため，処方時に確認が必要である．

1 モルヌピラビル

モルヌピラビル（ラゲブリオ®：MSD）は米国で開発され，2021 年 11 月に英国，医薬品・医療製品規制庁（MHRA）の Conditional Marketing Authorisation を取得，同年 12 月に米国食品医薬品局（FDA）の緊急使用許可（Emergency Use Authorization:EUA）ならびにわが国の特例承認を取得した薬剤である．なお，わが国の特例承認は 2023 年 4 月に解除となっている．モルヌピラビルはカプセル剤が臨床使用されているが，2025 年 3 月には錠剤が承認された．錠剤は従来のカプセル剤と比較して大きさが小さくなり，1 錠に含まれる有効成分は 200mg から 400mg へと 2 倍量となるため，1 回あたりの服用数を 4 カプセルから 2 錠へと減らすことが可能である．服用日数は現在と同じく 5 日間となる．

1．作用機序

モルヌピラビルは細胞内に吸収する過程でエステラーゼによる加水分解を受け N- ヒドロキシシチジン（NHC）となる．細胞内に取り込まれた NHC はリン酸化により活性本体の三リン酸化体（NHC-TP）となり RNA 依存性 RNA ポリメラーゼのシチジン三リン酸（CTP）の代替基質としてウイルス RNA に取り込まれる．NHC-TP は主に RNA のシチジンの代替基質であるが，ウリジンの代替としても機能することから，ウイルス RNA 複製の際に，NHC-TP がグアノシンおよびアデノシンに対合することになり複製エラーを生じさせる．これがエラーカタストロフと呼ばれ SARS-CoV-2 の増殖を阻害する[1]．なお，エラー誘発された SARS-CoV-2 による感染は確認されていない[2]．

薬剤耐性に関し，注射用薬レムデシビル耐性関連変異 nsp12（RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ）F480L，D484Y，V557L，E802D，F480L -V557L を導入した SARS-CoV-2 レプリコンに対して，モルヌピラビルは EC_{50} 値に変化は認められなかった．このほか NHC 存在下で SARS-CoV-2 を Vero E6 細胞培養系にて 30 回継代しても EC_{50} 値の変化は 2 倍未満で耐性株は出現しなかった．

NHC の抗ウイルス力は，これまで確認されたアルファ，デルタ，オミクロン（BA.1，BA.2，BA.4 系統および BA.5 系統）などの変異株に対して同等である．最近の報告では，モルヌピラビルは，XBB1.5 と JN.1 に対する抗ウイルス活性も確認されている[3]．また，適応外であるが，NHC は A 型インフルエンザ，B 型インフルエンザ，H7N9，エボラウイルスなどにも抗ウイルス作用を示す．

2．体内動態・代謝

モルヌピラビルは 18 歳以上の患者に 1 回 800mg（200mg/ カプセルを 4 カプセル服用）を 1 日 2 回 5 日間服用するが，症状発現から 6 日目以降に投与を開始した場合の有効性を示すデータは得られていないため，できるだけ早期に服用を開始する．800mg 内服後およそ 1.5 時間で C_{max} に到達する．高脂肪食摂取後内服の場合，空腹時投与に比し T_{max} が 1.5 ～ 2 時間遅延し，C_{max} は 36% 減少するが，AUC は同程度であることから食事と関係なく投与可能である[4]．モルヌピラビルは組織中のカルボキシエステラーゼによる加水分解を受け NHC に変換され，細胞内で活性体の NHC-TP に変わる．その後，Mitochondrial amidoxime reducing component（mARC）1，mARC2 およびシチジンデアミナーゼなどによりシチジンおよびウリジンへ代謝され，異化作用によるピリミジンヌクレオチドの分解とともに消失する．すなわちモルヌピラビルおよび NHC は肝代謝を受けず，腎排泄による消失経路でもない[5] ことから，腎機能ならびに肝機能障害の患者への用量調節は不要である[6]．

2　ニルマトレルビル／リトナビル

ニルマトレルビル／リトナビル（パキロビットパック®：ファイザー）は，2021 年 12 月に FDA より EUA を，2022 年 1 月に欧州医薬品庁（EMA）より条件付き販売承認をそれぞれ取得し，同年 2 月に本邦でも特例承認を受けた薬剤である．成人および 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児にはニルマトレルビル 1 回 300mg およびリトナビル 1 回 100mg を同時に 1 日 2 回，5 日間服用する（パキロビットパック 600®）．推算糸球体ろ過量（eGFR）：30mL/min 以上 60mL/min 未満の中等度腎機能障害患者には，ニルマトレルビル 1 回 150mg およびリトナビル 1 回 100mg（パキロビットパック 300®）が選択される．

1．作用機序

ニルマトレルビル／リトナビルは合剤であるが，SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性はニルマトレルビルが有する．SARS-CoV-2 ウイルスのメインプロテアーゼ（Mpro）である 3CL プロテアーゼを阻害し，ポリタンパク質の切断を阻止することによりウイルス複製を抑制する[7,8]．ニルマトレルビルは肝の CYP3A により代謝されることから，血漿中濃度を増加・維持する目的からリトナビルを併用する必要がある．なおリトナビル自体は抗 SARS-CoV-2 活性を示さない．ニルマトレルビルは 2024 年に流行したオミクロンから派生した JN.1 に対して抗ウイルス活性が報告されている[9]．

2．体内動態・代謝[7,8]

成人にニルマトレルビル 300mg とリトナビル 100mg を併用にて単回内服後のニルマトレルビルの T_{max} は 3 時間（中央値）であり，半減期は約 6 時間であった．1 日 2 回の反復経口投与によりニルマトレルビルの血漿中濃度は 2 日目までに定常状態に到達し，単回投与時に比し C_{max} が約 2 倍に増加する．食事の影響は，高脂肪食摂取後のニルマトレルビルの C_{max} の平均値は，空腹時投与と比較して約 60%増加（外国人データ）したが，食事の有無にかかわらず投与できる．

ニルマトレルビルは主に CYP3A4 で代謝され，リトナビルは CYP3A および CYP2D6 により代謝される．ニルマトレルビル／リトナビルの主な消失経路は腎排泄であり，糞便および尿中から，それぞれ投与量の約 35.3%，49.6%が薬物関連物質として排泄された．したがって，中等度の腎機能障害者（eGFR：30mL/min 以上 60mL/min 未満）はニルマトレルビルの血中濃度が上昇するおそれがあり，1 回投与量をニルマトレルビル 150mg およびリトナビル 100mg に減量する必要がある．

重度の腎機能障害患者（eGFR： 30mL/min 未満）への投与は臨床推奨用量が検討されていないことから推奨されない．

一方，リトナビルは主に肝臓で代謝されるため肝機能障害のある患者に注意が必要であり，トランスアミナーゼの上昇を合併している患者は肝機能障害を増悪させるおそれがある．

3 エンシトレルビル

2022 年 11 月 22 日に緊急承認されたエンシトレルビル（ゾコーバ®：塩野義製薬）は，当初，患者または代諾者からの同意取得が必要だったが，2024 年 3 月より，その手続きが不要となった．本剤は，臨床試験において重症化予防効果だけでなく，症状の早期改善を評価項目として承認を受けており，12 歳以上が適応となる．呼吸困難や肺炎所見を認めない比較的軽症例から症状の早期改善が期待される薬剤である．

1．作用機序

エンシトレルビルは，細胞内で SARS-CoV-2 のゲノム RNA から翻訳されたポリタンパク質をプロセシング（非構造タンパク質を切り出し）する機能を有する 3CL プロテアーゼに結合し阻害する．これによりウイルス粒子の複製が抑制される．非構造タンパク質は RNA 依存性 RNA ポリメラーゼや 3CL プロテアーゼなどであり，ウイルス増殖に必要な酵素である [10]．ウイルスゲノム上，3CL プロテアーゼと感染に関わるスパイクタンパク質は異なる領域によりコードされているため，これまで多数確認されているスパイクタンパク質の変異に影響を受けず抗ウイルス効果が示されている [11]．JN.1.5 に対する IC_{50} 値は，抗ウイルス薬 4 剤の中で最も低く 0.27±0.08 μM との報告がある [12]．

2．薬物動態・代謝

本剤は初回に 375mg（1 錠 125mg）1 回内服のローディング投与されることにより，成人に投与後 2.5 時間（空腹時投与）で最高血中濃度（C_{max}）に達する．2 日目から最終の 5 日目まで 1 日 1 回 125mg を服用することにより C_{max} が維持される．なお空腹時と食後の投与比較において，食後投与の場合 C_{max} への到達時間（T_{max}）が 6.0 時間とやや遅くなり，C_{max} が 15％減少するものの AUC に影響を与えないことから食事に関係なく投与できる [12]．半減期が約 50 時間と長いことが他の抗 SARS-CoV-2 薬と異なる点であり，安全かつ忍容性が高く [13]，100％のコンプライアンスが期待される 1 日 1 回の投与を実現している．エンシトレルビルは主に尿中に未変化体として排出されるが，一部肝ミクロソームの CYP3A4/5 を含む CYP 分子種により代謝される．また CYP3A の阻害ならびに CYP2B6 と CYP3A の誘導能を示すほか P 糖タンパク（P-gp）や薬物トランスポーター BCRP，OATP1B1 および OATP1B3 の阻害作用を有する [14]．したがって，これらに影響される薬剤の併用時に当該薬物の血中濃度を上昇もしくは低下させることから，併用禁忌の薬剤が多数存在するので注意が必要である．

4 レムデシビル

MERS-CoV および SARS-CoV に対し抗ウイルス活性が認められていたレムデシビル（ベクルリー®：ギリアド・サイエンシズ）は COVID-19 が世界中に広がり始めた 2020 年 2 月から米国で臨床試験が始まり，同年 5 月に FDA より COVID-19 治療に対する EUA を取得した．わが国でも 2020 年 5 月に特例承認を受け，臨床使用されるようになり，2021 年に重症者だけでなく中等症の肺炎患者，2022 年に酸素投与を要しない患者で重症化リスク因子を有する患者が対象に記載された．COVID-19 の抗ウイルス薬では唯一の点滴静注製剤である．

1．作用機序

SARS-CoV-2 は増殖の過程で SARS-CoV-2 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼによって RNA 鎖を新たに合成する．核酸アナログのレムデシビルは 80%が肝のカルボキシルエステラーゼ I により加水分解等の代謝を経て，活性代謝物のレムデシビル三リン酸（RDV-TP）に変換される．この RDV-TP がアデノシンヌクレオチド類似体として RNA 鎖の伸長反応で利用される ATP と置き換わり，引き続き 3 個のヌクレオチドによる鎖が伸長した後，4 個目のヌクレオチドの取り込みが阻害されウイルス RNA 鎖の伸長反応が停止する（遅延型チェーンターミネーション）[15,16]．RDV-TP はウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに迅速に取り込まれるが，ヒト由来のポリメラーゼに対し，約 500 倍の濃度でも阻害しないことから基質として適合しないと考えられている [17,18]．

2．体内動態・代謝

成人における本剤の用量は，投与初日に 200mg ローディング投与し，2 日目以降は 100mg を 1 日 1 回点滴静注する．レムデシビルは，投与 1 日目の C_{max} と AUC 値は，5 日目および 10 日目の値の約 2 倍を示す．一方，活性型の RDV-TP の脱リン酸化により生成されたヌクレオチド類似体の C_{max} はレムデシビルの 1/15 ～ 1/30 である．しかしながら AUC 値は 1 日目と 5 日目・10 日目でほぼ変わらず，5 日目・10 日目のレムデシビルの AUC 値より 1.4 倍高く，ほとんど代謝されない [19]．レムデシビルのおよそ 10%は CYP3A4，CYP2C8，CYP2D6 により代謝されるが，静脈内投与後のレムデシビルはほとんどが加水分解され，未変化体の濃度が低いことから CYP3A4 阻害による臨床的な薬物相互作用が発現する可能性は限定的である [19]．

レムデシビルの尿中および糞便中排泄率は，それぞれ約 74%，約 18%であり，尿中に回収された大部分が前述のヌクレオチド類似体である [19]．

◆引用・参考文献◆

1）Kabinger F, et al．Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis．Nat Struct Mol Biol 2021;28:740-746.
2）Strizki JM, et al．Virologic outcomes with molnupiravir in non-hospitalized adult patients with COVID-19 from the randomized，placebo-controlled MOVe-OUT trial．Infect Dis Ther 2023;12:2725-2743.
3）Rosales R, et al．Nirmatrelvir and molnupiravir maintain potent in vitro and in vivo antiviral activity against circulation SARS-CoV-2 Omicron subvariants．Antiviral Res 2024;230:105970.
4）Painter WP, et al．Human safety，tolerability，and pharmacokinetics of molnupiravir，a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2．Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e02428-20.
5）Maas BM, et al．Molnupiravir: mechanism of action，clinical，and translational science．Clin Transl Sci 2024;17:e13732.
6）Duncan KE, et al．Assessment of pharmacokinetics and tolerability following single-dose administration of molnupiravir in participants with hepatic or renal impairment．Clin Transl Sci 2024;17:e70073.
7）FAD．Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid. Dec.2021.Revised May 2023.
8）Lamb YN．Nirmatrelvir plus ritonavir: first approval．Drugs 2022;82:585-591.
9）Rosales R, et al．Nirmatrelvir and molnupiravir maintain potent in vitro and in vivo antiviral activity against circulation SARS-CoV-2 Omicron subvariants．Antiviral Res 2024;230:105970.
10）Unoh Y, et al．Discovery of S-217622，a noncovalent oral SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor clinical candidate for treating COVID-19．J Med Chem 2022;65:6499-6512.
11）Kawashima S, et al．Ensitrelvir is effective against SARS-CoV-2 3CL protease mutants circulating globally．Biochem Biophys Res Commun 2023;645:132-136.
12）Takashita E, et al．Antiviral susceptibility of SARS-CoV-2 and influenza viruses from 3 co-infected pediatric patients．Int J Infect Dis 2024;146:107134.
13）Shimizu R, et al．Safety，tolerability，and pharmacokinetics of the novel antiviral agent ensitrelvir fumaric acid，a SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor, in healthy adults．Antimicrob Agents Chemother 2022;66:e00632-22.
14）Shimizu R, et al．Evaluation of drug-drug interactions of ensitrelvir，a SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor，with transporter substrates based on in vitro and clinical studies．J Clin Pharmacol 2023;63:918-927.
15）Gordon CJ, et al．Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency．J Biol Chem 2020;295:6785-6797.
16）Kokic G, et al．Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. Nat Commun 2021;12:279.
17）Warren TK, et al．Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkey．Nature 2016;53:381-385.
18）藤田靖久．レムデシビルの開発の経緯と臨床成績．日薬理誌 2022;157:31-37.
19）ベクルリー®点滴静注用 100mg インタビューフォーム．VII．薬物動態に関する項目．ギリアド・サイエンシズ　pp.56-62, 2024.

2．抗ウイルス薬：抗ウイルス薬の選択

● Executive Summary ●

- 感染症，特にウイルス感染症における診療の基本は早期診断・早期治療であり，それが，個人にあっては，重症化予防，症状の軽減，早期の社会復帰に繋がる可能性があり，社会にあっても，蔓延の防止，入院する患者を減らすなど負担の軽減に繋がる可能性がある．
- 特に高度免疫不全の因子を保有する症例，重症化リスクが高い症例では抗ウイルス薬の投与が推奨される．
- 重症化リスクが低い症例においても，症状の強い症例においては，症状軽減を目的とした抗ウイルス薬投与についても患者の希望にあわせて検討する．
- 曝露後感染予防については，今後のエビデンス集積が望まれる．
- 患者背景，抗ウイルス薬の特性，適応に鑑みて，各薬剤のエビデンスを勘案の上で抗ウイルス薬を選択する．

はじめに

SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス薬は，ウイルス量を減少させる薬剤であり，副次的な薬効として，重症化予防，症状改善をもたらすエビデンスがある．オミクロン流行前，ワクチン普及前は重症化をきたす頻度が高く，重症化予防が抗ウイルス薬投与の主たる目的であり，各臨床試験でも重症化（入院・死亡）予防が評価項目であった．現在ではウイルス株の変異やワクチン接種により，重症化率が低下するなど病態が変化しており，症状軽減も投与目的の一つとなっている．それ以外にも，曝露後感染予防，伝播抑制への効果が期待され，今後の知見の集積が期待される．また，現時点で 12 歳未満の小児適応を有する経口剤はなく，今後の開発が待たれる．本指針では，現在の各抗ウイルス薬に関するエビデンスを整理するとともに，現時点における実臨床に鑑み，一般医家に向けて，「成人の外来診療における抗ウイルス薬の選択フローチャート（図 4-1）」を作成した．さらに，抗ウイルス薬の選択においては，重症化予防目的においては，重症化リスク因子（免疫不全を含む）（別項目参照）を保有する症例を対象として，それぞれの薬剤の特性・適応〔年齢，腎機能による調整，併用禁止薬，妊婦，授乳婦への禁忌，服薬コンプライアンス（表 4 -2），詳細については，別項目参照〕を総合的に検討して，症例にあった薬剤を投与することを推奨する．

1　各抗ウイルス薬のエビデンス

各臨床効果に関する主要なエビデンスをそれぞれ下記に示す．詳細なエビデンスに関しては，巻末の「附表 各抗ウイルス薬に関する文献一覧表」を参照されたい．

1．重症化予防

①オミクロン流行以前

エンシトレルビル以外の各抗ウイルス薬による COVID-19 重症化予防に関する二重盲検無作為化比較試験（randomized controlled trial:RCT）は，いずれも SARS-CoV-2 ワクチン開発前，かつオミクロン流行より前の時期に実施されている．

ニルマトレルビル／リトナビルに関しても，EPIC-HR 試験において，発症 5 日以内の mild-moderate COVID-19 に対して，ニルマトレルビル 300mg およびリトナビル 100mg 併用を 1 日 2 回 5 日間の投与により，28 日目以内の COVID-19 関連の入院あるいは死亡をプラセボと比較し 88.9%減少させた [1)]．

レムデシビルは，PINETREE 試験において，症状発現 7 日以内ハイリスク軽症患者に対する 3 日間の点滴投与により，28 日目以内の COVID-19 関連の入院あるいは死亡をプラセボと比較し 81% 減少させた [2)].

モルヌピラビルは，MOVe-OUT 試験において，発症 5 日以内の mild-moderate COVID-19 に対するモルヌピラビル 800mg 1 日 2 回，5 日間の投与により，主要評価項目である発症 29 日目までの COVID-19 関連の入院あるいは死亡をプラセボと比較し 30%（9.7%→ 6.8%）抑制することを示している [3)].

上述の 3 薬剤の重症化抑制を直接比較した研究はないため，各薬剤の重症化の相対減少率を直接比較することはできない．また，エンシトレルビルに関しては，開発時期が他剤よりも後の時期であったため，重症化予防に関する RCT は実施されていない．

②オミクロン流行以降

流行株がオミクロンとなって以降，重症化率が低下したため，臨床試験の規模では，重症化予防の効果を検証することが難しくなった．そのため代替手段の一つとして，ビッグデータなどを用いたリアルワールドデータベース研究が用いられることが多くなった．

ニルマトレルビル／リトナビルは，症状発現から 5 日以内の成人 COVID-19 患者 1,288 例（治療群 654 例 vs. 無治療群 634 例，時期：2021 年 8 月 25 日～ 2022 年 7 月 25 日）を対象とした二重盲検 RCT（EPIC-SR 試験）において，28 日までの COVID-19 関連入院あるいは全死因死亡において，有意差を示すことはできなかった（リスク比：–0.81% [95% CI. –2.00-0.37]）[4)]．しかしながら，ニルマトレルビル／リトナビルは，オミクロン流行下（2022 年 1 月～ 3 月）のイスラエルでのデータベース研究において，背景をマッチングした抗ウイルス薬非投与群と比較し，65 歳以上に対しては入院ハザード比（HR）:0.27（95% CI. 0.15-0.49），死亡 HR:0.21（95% CI. 0.05-0.82）と有意に低下させた．一方で，40 ～ 64 歳においては，入院 HR:0.74（95% CI. 0.35-1.58），死亡 HR:1.32（95% CI. 0.16-10.75）と明らかな効果は確認できなかった [5)].

モルヌピラビルに関しては，50 歳以上もしくは基礎疾患を有する 18 歳以上の約 26,000 例を登録した非盲検 RCT（PANORAMIC 試験）が実施された．主要評価項目である無作為割付後 28 日後の入院・死亡において，モルヌピラビル群 :105/12,529（0.83%），通常治療群 :98/12,525（0.78%），オッズ比（OR）1.06（95% CI. 0.81-1.41）と有意差は認められなかった [6)].

一方で，モルヌピラビルは，2022 年 2 月 26 日～ 4 月 26 日までに SARS-CoV-2 感染確定から 3 日以内で酸素投与を要しないで入院したハイリスク患者（ワクチン接種率：10%程度）を対象とした香港のデータベース研究で，背景をマッチングした抗ウイルス薬非投与群と比較し，全死亡の HR:0.48（95% CI. 0.40-0.59，P ＜ 0.0001），病状悪化の HR:0.60（95% CI. 0.52-0.69，P ＜ 0.0001）と有意に低下していた [7)]．また，2022 年 9 月～ 2023 年 5 月の症例を対象とした国内の後ろ向き研究では，モルヌピラビル投与群（187 例）が，背景をマッチングした非投与群（143 例）と比較して，28 日以内の入院あるいは死亡を HR:0.35（95% CI. 0.13-0.90）と低下させたとの報告がある [8)].

エンシトレルビルは，日本の健康保険組合（JMDC）データベースを用いた研究で，オミクロン流行下（2022 年 11 月 22 日～ 2023 年 7 月 31 日）の重症化リスク因子を保有する 18 歳以上の症例で背景をマッチングした抗ウイルス薬非投与群と比較し，発症から 28 日までの理由を問わない入院を HR:0.63（95% CI. 0.42-0.94）と有意に低下させた [9)].

レムデシビルは，メキシコの三次医療機関において実施された単施設の前向きコホート比較研究において，レムデシビル投与群（54 例）は非投与群（72 例）と比較し，症状発現後 28 日目までの入院または死亡の HR:0.18（95% CI. 0.07-0.45）と低下させていた [10)].

2. 症状の軽減

症状の軽減には，患者のQOL改善や社会活動を制限する期間の短縮などの効果が期待できる．また，高齢者においては，発熱，呼吸困難，倦怠感が強い症例は，オミクロン以降でも重症化リスクが高いと報告されており，症状も抗ウイルス薬投与の目安といえる[11]．

エンシトレルビルに関しては，軽症および中等症Ⅰの患者（オミクロン以降の時期，12歳以上70歳未満）を対象にして，症状をCOVID-19の5症状（鼻水または鼻づまり，喉の痛み，咳，熱っぽさまたは発熱，倦怠感・疲労感）が回復するまでの時間を主要評価項目としたSCORPIO-SR試験（二重盲検RCT）が実施された．なお，対象患者の90%以上がワクチン接種済みで，約30%が重症化リスク因子を保有していた．主要評価項目である症状の回復は，エンシトレルビル125mg投与群では，プラセボ群と比較して24.3時間（P=0.0407）短縮した[12]．

モルヌピラビルは，オミクロン以前に実施されたMOVe-OUT（二重盲検RCT）の副次評価項目として，症状についても評価している．その結果，症状により差はあるものの，モルヌピラビル群ではプラセボ群と比較して，症状のfirst resolution（18日 vs. 20日）およびfirst alleviation（13日 vs. 15日）までの時間の中央値が有意に短かった[13]．さらに，オミクロン以降に実施された前述のPANORAMIC試験において，症状回復までの時間（中央値）がモルヌピラビル群：10.4日，通常治療群 14.6日 (HR:1.36 [95% CI. 1.32 -1.40]) と短縮していた[6]．しかしながら，本試験は症状回復までの時間は副次評価項目であり，かつ非盲検であることに留意が必要である．

ニルマトレルビル／リトナビルは，前述のEPIC-SR試験（二重盲検RCT）において，症状改善までの期間（中央値）は，ニルマトレルビル／リトナビル群は12日，プラセボ群は13日であり，有意差を認めなかった（P=0.60）[4]．なお，オミクロン以前に実施されたEPIC-HR試験において症状の改善に関するサブ解析として実施された研究では，28日目までの持続的緩和（中央値13日 vs.15日，HR:1.27，P＜0.0001）および解消（16日 vs.19日，HR:1.20，P=0.0022）までの時間を短縮していた[14]．

3. 罹患後症状の抑制効果

抗ウイルス薬による罹患後症状抑制を主要評価項目とした臨床試験は，現時点では報告されていない．

ニルマトレルビル／リトナビルに関しては，米国退役軍人データベースにおいて，診断後30日以上生存した症例（対象期間：2022年1月3日～12月31日）を対象に，ニルマトレルビル／リトナビル投与群と抗ウイルス薬や抗体薬の非投与群の背景を逆数重み推定法（Inverse Probability Weighting; IPW）で調整し比較検討されている．投与群では，罹患後症状に関連する心血管疾患，凝固および血液障害，筋肉痛，神経障害，息切れ，腎疾患などのさまざまなイベントが非投与群に比べて有意に抑制されていた (HR:0.74 [95% CI. 0.72 -0.77])[15]．

モルヌピラビルでも同じく米国退役軍人データベースを用いて，診断後30日以上生存した症例（対象期間：2022年1月5日～2023年1月15日）を対象に，モルヌピラビル投与群と抗ウイルス薬や抗体薬の非投与群の背景をIPWで調整し比較検討されている．投与群では，post-acute sequelaeに関連する心血管系，倦怠感，骨格筋，消化器，腎疾患などのさまざまなイベントが有意に抑制されていた〔リスク比（RR）：0.86（95% CI. 0.83-0.89）〕[16]．また，前述のPANORAMIC試験（非盲検RCT）の後追い調査として，3カ月，6カ月後のCOVID-19関連の遷延する症状，健康関連QOL，入院期間などの比較がなされている．その結果，モルヌピラビル投与群においては，罹患後症状の頻度や程度，仕事や学校の欠勤・欠席の頻度が有意に低減しており，健康関連QOL（EQ-5D-5L）も良好であった．しかし，入院頻度には有意差はなかった[17]．

エンシトレルビルに関しては，SCORPIO-SR試験（二重盲検RCT）の副次評価項目として，割り付け後Day 85，169，337時点の罹患後症状（咳嗽，息切れ，易疲労感，集中力低下，記憶力低下，鼻閉，頭痛，筋力低下）が普段の状態に戻るかについて，プラセボ群と比較評価している．その結果，全体的にエンシトレルビル投与群は，プラセボ群よりも改善割合が高く，息切れ，集中力低下，

記憶力低下，鼻閉，頭痛，筋力低下では観察時点によっては有意差を認めていた[18]．

なお，罹患後症状を有する患者に対する治療目的での抗ウイルス薬の効果については，中等度から重度の罹患後症状が３カ月以上持続する成人を対象に，ニルマトレルビル／リトナビルを 15 日間投与した際の 10 週目における６つの罹患後症状の重症度（疲労, ブレインフォグ, 息切れ, 身体の痛み, 消化器症状，心血管症状）をプラセボと比較する二重盲検 RCT が実施されている．その結果，いずれの症状においても，ニルマトレルビル／リトナビルの有効性は確認されなかった[19]．

4. 予　防

曝露後感染予防 として，ニルマトレルビル／リトナビル予防投与の有効性を検討する試験として，EPIC-PEP 試験（二重盲検 RCT）が実施された．家族が感染し, PCR で陰性が確認された参加者が，5 日間投与群，10 日間投与群，プラセボ群に分けられた．有症状 SARS-CoV-2 感染が 14 日目までに確認されたのは，5 日間投与群：2.6%，10 日間投与群：2.4%，プラセボ群：3.9% であった．ニルマトレルビル／リトナビル投与群とプラセボ群とに有意差はなく，プラセボ群と比較したリスク減少は, 5 日間投与群では 29.8%（95% CI. −16.7-57.8, P=0.17), 10 日間投与群では 35.5%（95% CI: −11.5-62.7，P=0.12）であった[20]．

モルヌピラビルに関しても，同じく曝露後感染予防投与の有効性を検討する試験として，MOVe-AHEAD 試験（二重盲検 RCT）が実施された．5 日間投与群とプラセボ群において，14 日間までの COVID-19 発症率は, それぞれ, 6.5%, 8.5%（P=0.0848）とリスク減少（23.5%）を認めたものの，有意差は認められなかった[21]．

エンシトレルビルに関しては，COVID-19 の発症抑制効果の検証を目的としたグローバル第 III 相曝露後発症予防試験（SCORPIO-PEP 試験）において主要評価項目を達成（投与後 10 日までの COVID-19 症状発症リスク比 :0.33［95% CI. 0.22-0.49]，P ＜ 0.0001）したことがプレスリリースで報告されている（ https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2025/03/20250313.html）．

2　成人の外来診療における抗ウイルス薬選択のフロー

重症化予防，症状軽減を抗ウイルス薬の投与目的として考えた場合の，抗ウイルス薬選択フローを上述のエビデンスをもとに作成した．罹患後症状抑制に関しては，質の高いエビデンスが不足しており，さらにいずれの薬剤も適応症として承認されていないため，このフローには含めていない．

本指針では, まず高度の免疫不全を保有する症例（表 4-1）においては, 症状の程度や経過を問わず，抗ウイルス薬の投与を強く推奨する．高度の免疫不全がない場合にも, 重症化リスクが高い症例(「3-2 重症化に関連する要因と重症度の評価」の「表 3-3」*, 図 4-2）は抗ウイルス薬の投与が推奨される．重症化リスクが低いと判断された場合にも，症状が強い場合には，患者の希望や患者背景を考慮して症状改善を目的としての抗ウイルス薬の投与を検討する．

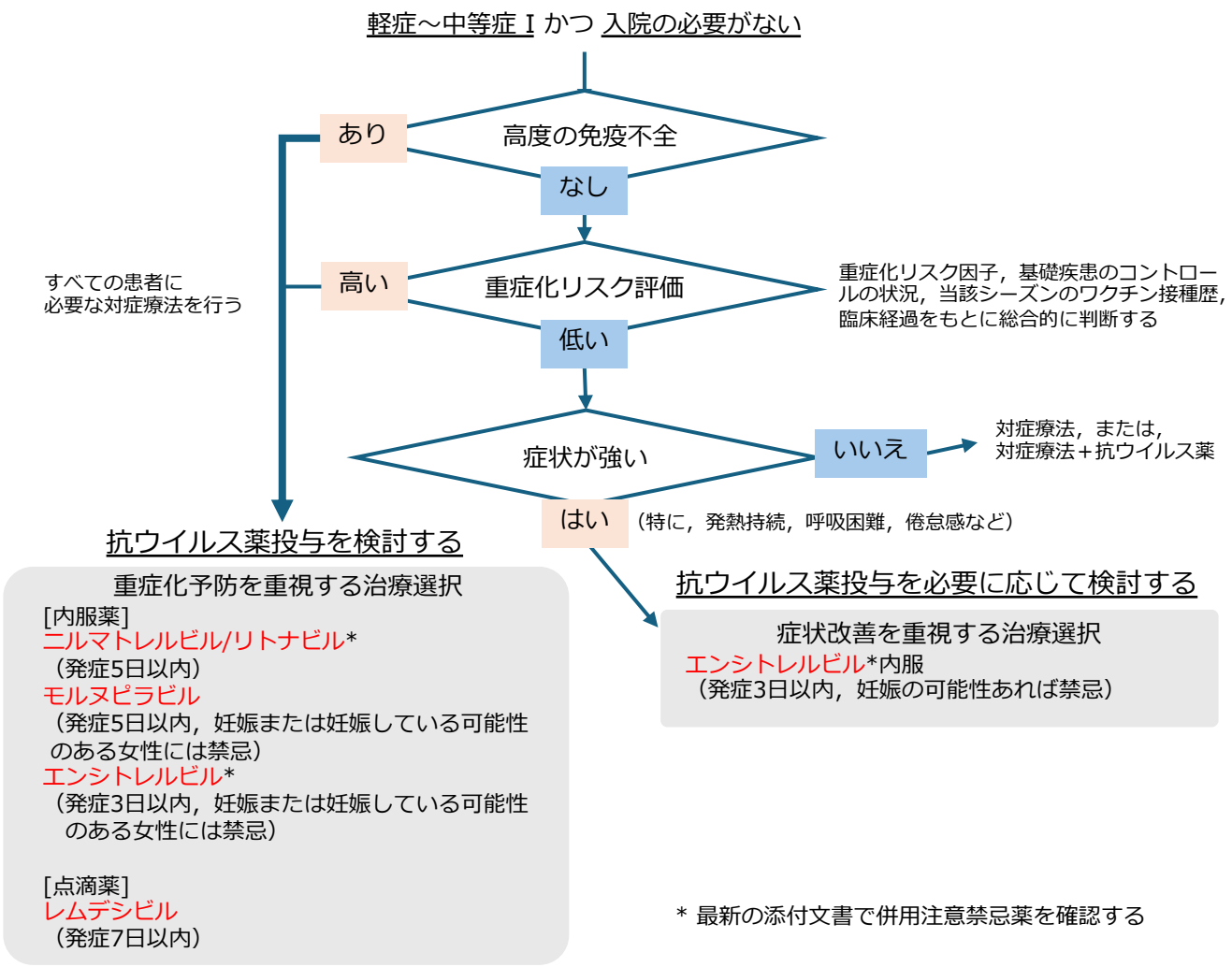
＊【再掲】「3-2 重症化に関連する要因と重症度の評価」の「表 3-3」

表 3-3　メタアナリシスまたは系統的レビューが報告されている疾患，または CDC の系統的レビューのプロセスを経た基礎疾患や重症化リスク因子

悪性腫瘍／肥満／喫煙歴／心疾患（心不全，冠動脈疾患，心筋症等）／脳血管疾患／慢性腎臓病（透析を含む）／COPD ／喘息／間質性肺炎／肺高血圧症／肺塞栓症／気管支拡張症／肝硬変／ NASH ／アルコール性肝障害／自己免疫性肝炎／１型糖尿病／２型糖尿病／ HIV ／結核／精神疾患（うつ病を含む気分障害，統合失調症）／認知症／パーキンソン病／固形臓器移植・造血幹細胞移植／身体活動不足／妊娠および最近の妊娠／原発性免疫不全症／コルチコステロイドまたはその他の免疫抑制剤の使用

＊化学療法や免疫抑制剤の使用による高度な免疫不全に加え，重症化リスク因子の数，基礎疾患のコントロール状況，当該シーズンのワクチン接種状況，および臨床経過などを踏まえ，重症化リスクを総合的に判断する．

図 4-1　成人の外来診療における抗ウイルス薬の選択



注意：抗ウイルス薬選択の際には，患者背景と薬剤の特性，適応も考慮する（表4-2）

表 4-1　COVID-19 診療における免疫不全者

- 固形腫瘍および造血器悪性腫瘍に対して積極的な治療を受けている者
- 造血器悪性腫瘍（例：慢性リンパ球性リンパ腫，非ホジキンリンパ腫，多発性骨髄腫，急性白血病）を有する者
- 固形臓器移植または膵島移植を受け，免疫抑制療法を受けている者
- キメラ抗原受容体 T 細胞（CART 細胞）療法または造血細胞移植（HCT）を受け，移植後 2 年以内である，または，免疫抑制療法を受けている者
- 中等度または重度の原発性免疫不全症（重症複合免疫不全症，DiGeorge 症候群，Wiskott-Aldrich 症候群，共通可変性免疫不全症など）を有している者
- 進行性または未治療の HIV 感染症（HIV 感染者で $CD4^{+}$ T リンパ球数が 200 個 /μL 未満，免疫再構成を伴わない AIDS 指標疾患の既往，または症候性 HIV）の者
- 高用量コルチコステロイド（1 日あたり 20mg 以上のプレドニゾロンまたは同等品が 2 週間以上投与された場合），アルキル化剤，代謝拮抗剤，移植関連免疫抑制剤，重度の免疫抑制に分類されるがん化学療法剤，または免疫抑制または生物学的製剤（例：B 細胞枯渇剤）による積極的治療を受けている者

（鈴木忠樹，ほか．免疫不全者における臨床対応指針案第 1.0 版．2024.9.20. より引用）

図 4-2　重症化のリスク評価

		リスク低い	リスク高い
重症化リスク因子 （「3-2 重症化に関連する要因と重症度の評価」参照）	年　齢	60 歳未満	80 歳以上
	基礎疾患等	なし	複数あり
	基礎疾患等の管理	良好	不良

〈重症化リスク因子に加えて考慮する点〉

新型コロナワクチン接種状況	発症の 6 カ月以内に追加接種	未接種
症状	咽頭痛・鼻汁のみ	呼吸困難 高熱の持続 強い倦怠感

（診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．より引用）

表 4-2　各抗ウイルス薬の特徴

	レムデシビル（ベクルリー®）	モルヌピラビル（ラゲブリオ®）	ニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッド®）	エンシトレルビル（ゾコーバ®）
投与方法・期間	点滴 軽症：3日間 中等症 Ⅰ 以上：5-10日間	経口・5日間	経口・5日間	経口・5日間
対象	成人・40kg以上の小児 **発症7日以内**	18歳以上 **発症5日以内** ＋リスク因子 軽症～中等症 Ⅰ	12歳（40kg）以上 **発症5日以内** ＋リスク因子 軽症～中等症 Ⅰ	12歳以上 **発症3日以内** リスク因子問わず 軽症～中等症 Ⅰ
妊婦 授乳婦	有益性のある場合，投与	胎児に影響の可能性 妊娠：不可 授乳：有益性投与	有益性のある場合，投与	胎児に影響の可能性 妊婦：不可 授乳：しないことが望ましい
腎障害	添付文書に減量に関する記載なし	添付文書に減量に関する記載なし	eGFR 60未満　減量 eGFR 30未満　非推奨	添付文書に減量に関する記載なし 腎障害＋コルヒチンでは投与不可
薬剤相互作用	併用禁忌薬はなし	なし	あり （最新の添付文書で併用注意・禁忌薬を確認）	あり （最新の添付文書で併用注意・禁忌薬を確認）

◆引用・参考文献◆

1）Hammond J，et al．Oral nirmatrelvir for high-risk，nonhospitalized adults with COVID-19．N Engl J Med 2020;386:1397-1408.
2）Gottlieb, RL，et al．Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients．N Engl J Med 2022;386:305-315.
3）Bernal JA，et al．Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients．N Engl J Med 2022;386:509-520.
4）Hammond J，et al．Nirmatrelvir for vaccinated or unvaccinated adult outpatients with COVID-19．N Engl J Med 2024;390:1186-1195.
5）Arbel R，et al．Nirmatrelvir use and severe COVID-19 outcomes during the Omicron surge．N Engl J Med 2022;387:790-798.
6）Butler CC，et al．Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label，platform-adaptive randomised controlled trial．Lancet 2023;401:281-293.
7）Wong CKH，et al．Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's Omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study．Lancet Infect Dis 2022: 22:1681-1693.
8）Kimura Y, et al．Molnupiravir for high-risk adults with COVID-19: target trial emulation in a Japanese cohort．J Infect Chemother 2024;31:102587.
9）Takazono T，et al．Real-world effectiveness of ensitrelvir in reducing severe outcomes in outpatients at high risk for COVID-19．Infect Dis Ther 2024;13:1821-1833.
10）Rajme-Lopez S，et al．Early outpatient treatment with remdesivir in patients at high risk for severe COVID-19: a prospective cohort study. Open Forum Infect Dis 2022;9:ofac502.
11）Nakakubo S，et al．Associations of COVID-19 symptoms with Omicron subvariants BA.2 and BA.5，host status，and clinical outcomes in Japan: a registry-based observational study. Lancet Infect Dis 2023;23:1244-1256.
12）Yotsuyanagi H，et al．Efficacy and safety of 5-day oral ensitrelvir for patients with mild to moderate COVID-19: The SCORPIO-SR randomized clinical trial．JAMA Netw Open 2023;7:e2354991.
13）Guan Y，et al．Impact of molnupiravir treatment on patient-reported COVID-19 symptoms in the phase 3 MOVe-OUT trial: a randomized, placebo-controlled trial．Clin Infect Dis 2023;77:1521-1530.
14）Hammond J，et al．Alleviation of COVID-19 symptoms and reduction in healthcare utilization among high-risk patients treated with nirmatrelvir/ritonavir (NMV/R): a phase 3 randomized trial．Clin Infect Dis 2025;80:323-330.
15）Xie Y，et al．Association of treatment with nirmatrelvir and the risk of post-COVID-19 condition．JAMA Intern Med 2023;183:554-564.
16）Xie Y，et al．Molnupiravir and risk of post-acute sequelae of COVID-19: cohort study．BMJ 2023;381:e074572.
17）Harris V, et al. Health outcomes 3 months and 6 months after molnupiravir treatment for COVID-19 for people at higher risk in the community（PANORAMIC）: a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2025;25:68-79.
18）Yotsuyanagi H，et al．Prevention of post COVID-19 condition by early treatment with ensitrelvir in the phase 3 SCORPIO-SR trial．Antiviral Res 2024;229:105958.
19）Geng LN，et al．Nirmatrelvir-ritonavir and symptoms in adults with postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: The STOP-PASC randomized clinical trial．JAMA Intern Med 2024;184:1024-1034.
20）Hammond J，et al．Oral nirmatrelvir-ritonavir as postexposure prophylaxis for COVID-19．N Engl J Med 2024;391:224-234.
21）Alpizar SA，et al．Molnupiravir for intra-household prevention of COVID-19: The MOVe-AHEAD randomized，placebo-controlled trial．J Infect 2023;87:392-402.

【重要】妊婦，授乳婦への注意事項

● Executive Summary ●

- モルヌピラビル，エンシトレルビル投与開始前に，チェックリストを用いて十分な問診により患者が妊娠していないこと，および妊娠している可能性がないことを確認する．
- モルヌピラビル，エンシトレルビル服用中に，妊娠が判明した，または疑われる場合には，直ちに服用を中止し，医師，薬剤師等に相談するように説明する．
- モルヌピラビル最終服用後 4 日間，エンシトレルビル最終服用後 2 週間以内に妊娠が判明した，または疑われる場合には，速やかに医師，薬剤師等に相談するように説明する．
- エンシトレルビル服用中，および最終服用後 2 週間は授乳しないことが望ましい．

1　妊娠する可能性のある女性への確認事項

モルヌピラビルとエンシトレルビルは，妊婦に禁忌である（表 4-A）[1-4]．しかし，投与後に妊娠が判明した報告数は，モルヌピラビルで 2021 年 12 月 24 日～ 2024 年 10 月 31 日までに 19 件，エンシトレルビルで 2022 年 11 月 22 日～ 2024 年 10 月 31 日までに 54 件あった [5]．このことに伴い，2024 年 12 月 4 日にモルヌピラビルとエンシトレルビルの添付文書における「重要な基本的注意」で注意喚起がなされ，①投与開始前に十分な問診により患者が妊娠していないこと，および妊娠している可能性がないことを確認すること，②投与開始前に患者に説明することが追記された（表 4-B）[2,4]．さらに，モルヌピラビルまたはエンシトレルビルを服用する際の事前チェックリストが改訂された（表 4-C）[6]．妊娠する可能性のある女性に投与する際には，チェックリストを使用し，患者が妊娠していないこと，および妊娠している可能性がないことを，医師および薬剤師が必ず患者と一緒に確認する必要がある．避妊に関しては，モルヌピラビルは服用中，および服用後 4 日間の避妊が推奨され，エンシトレルビルについては服用中および服用後 14 日間の避妊が推奨されている．これは，それぞれの薬物が生体内から消失するまでの時間で設定されており，半減期の約 5 倍に相当する時間になっている．

2　各薬剤の生殖発生毒性試験

モルヌピラビル [2] は，N- ヒドロキシシチジン（NHC）のプロドラッグである．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，NHC の臨床曝露量の 8 倍に相当する用量で催奇形性および胚・胎仔致死，3 倍以上に相当する用量で胎仔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仔体重の低値が認められている．

エンシトレルビル [4] は，ウサギにおいて，臨床曝露量の 5.0 倍相当以上で胎仔に催奇形性が認められている．また，臨床曝露量の 5.0 倍に相当する用量で流産，臨床曝露量の 7.4 倍に相当する用量で胚・胎仔生存率の低下が認められている．

レムデシビル [1] は，妊娠ラットおよびウサギを用いた胚・胎仔への影響に関する試験で，レムデシビル 20 mg/kg までを静脈内投与した場合〔主要血中代謝物（ヌクレオシド類似体）の全身曝露量（AUC）が国内承認用量投与時曝露量の 4 倍に相当〕，胚･胎仔発生に対する影響は認められなかった．雌ラットを用いた受胎能および初期胚発生への影響に関する試験において，レムデシビル 10 mg/kg を静脈内投与した場合〔主要血中代謝物（ヌクレオシド類似体）の全身曝露量（AUC）が国内承認用量投与時曝露量の 1.3 倍に相当〕，黄体数・胚着床数・生存胚数の減少が認められている．

ニルマトレルビル／リトナビル [3] は，妊娠ウサギにニルマトレルビルを投与した実験において，

臨床曝露量（AUC）の 11 倍に相当する用量で胎仔体重の減少が認められている．また，妊娠ラットにリトナビルを投与した実験において，胎盤を通過して胎仔へ移行することが報告されている．

表 4-A　抗ウイルス薬の妊婦・授乳婦に対する適用

抗ウイルス薬	妊婦	授乳婦
レムデシビル	有益性投与	有益性投与
モルヌピラビル	禁忌	有益性投与
ニルマトレルビル／リトナビル	有益性投与	有益性投与
エンシトレルビル	禁忌	授乳しないことが望ましい

＊有益性投与とは，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することである．

〔ベクルリー点滴静注用 100mg. 添付文書，ラゲブリオカプセル 200mg．添付文書，パキロビッドパック．添付文書，ゾコーバ®錠 125mg．添付文書を引用し改変〕

表 4-B　モルヌピラビルとエンシトレルビルの「重要な基本的注意」

①本剤投与開始前に十分な問診により患者が妊娠していないこと及び妊娠している可能性がないことを確認すること．
②次の事項について，本剤投与開始前に患者に説明すること．
- 妊娠中に本剤を服用した場合，胎児に影響を及ぼす可能性があること．
- 本剤服用中に妊娠が判明した又は疑われる場合は，直ちに服用を中止すること．
- 本剤服用中及び最終服用後モルヌピラビルで 4 日間，エンシトレルビルで 2 週間以内に妊娠が判明した又は疑われる場合は，速やかに医師，薬剤師等に相談すること．

〔ラゲブリオカプセル 200mg．添付文書，ゾコーバ®錠 125mg．添付文書を引用し改変〕

表 4-C　モルヌピラビルとエンシトレルビルの「服用する際の事前チェックリスト」

【モルヌピラビル】
□妊娠している女性，又は妊娠している可能性のある女性はこの薬を服用できません．
この薬は，動物実験で，投与した動物の胎仔に形態の異常などが認められており，ヒトでの影響はわかっていませんが，妊娠中に服用することで，胎児の形態に異常を起こす可能性があります．

【エンシトレルビル】
□妊娠している女性，又は妊娠している可能性のある女性はこの薬を服用できません．
この薬は，動物実験で，ウサギの胎児に催奇形性が認められており，ヒトでの影響はわかっていませんが，妊娠中に服用することで胎児奇形を起こす可能性があります．

【モルヌピラビル，エンシトレルビル】
□現在，妊娠中，又は妊娠している可能性がある場合には，この薬を服用できません．少しでも可能性がある場合は，必ず医師，薬剤師，または看護師に申し出てください．
- 前回の月経後に性交渉を行った場合は妊娠している可能性があります．避妊をしていても妊娠していないとは限りません．
- 妊娠初期の妊婦では，妊娠検査で陰性を示す場合があります．
- 実際に，この薬を服用した後で妊娠していたことがわかった事例があります．

【モルヌピラビル】
□妊娠する可能性のある女性は，この薬を服用中，および最終服用後 4 日間に性交渉を行う場合は，パートナーと共に適切な避妊を行ってください．

【エンシトレルビル】
□妊娠する可能性のある女性は，この薬を服用中，および最終服用後 2 週間以内に性交渉を行う場合は，パートナーと共に適切な避妊を行ってください．

【モルヌピラビル】
□この薬を服用中，および最終服用後 4 日間における妊娠が判明した，あるいは疑われる場合には，直ちに服用を中止して，医師，薬剤師，または看護師に相談してください．

【エンシトレルビル】
□この薬を服用中，および最終服用後 2 週間における妊娠が判明した，あるいは疑われる場合には，直ちに服用を中止して，医師，薬剤師，または看護師に相談してください．

【モルヌピラビル，エンシトレルビル】
□症状が良くなった場合でも，5 日間は飲みつづけ，飲み切ってください．
- 万が一，薬が残ってしまった場合でも，絶対に他の人に譲らないでください．
- 残った薬は保管せず，患者さん自身で廃棄，または薬剤師にお渡しください．
- 副作用などで中止する場合は，医師，薬剤師，または看護師に相談してください．

〔厚生労働省医薬局医薬安全対策課．新型コロナウイルス感染症に対する経口抗ウイルス薬（ゾコーバ®錠 125mg 及びラゲブリオカプセル 200mg）の妊娠する可能性のある女性への投与に係る情報提供（電子化された添付文書の改訂及び資材の活用徹底等について）引用し改変〕

3 授乳婦への投与

表 4-A に示すように，レムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレルビル／リトナビルは有益性投与となっており，治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続または中止を検討することと添付文書に記載されている[1-4]．レムデシビルおよび代謝物のヌクレオシド類似体がヒト乳汁中に移行することが報告されている[1]．モルヌピラビルを授乳期のラットに投与した場合に，新生児の血漿中に NHC が検出されている[2] が，ヒト乳汁中への移行の有無および乳汁産生への影響に関するデータはない．ニルマトレルビル 300 mg をリトナビル 100 mg 併用下で 3 回投与した場合に，母乳中に移行することが認められており，ニルマトレルビルおよびリトナビルの母乳および血漿の AUC 比（母乳 / 血漿）はそれぞれ 0.26，0.07 であった[3]．相対的乳児投与量（RID）は，それぞれ 1.8%，0.2% であった．

エンシトレルビル使用時には，授乳しないことが望ましいと添付文書に記載されている（表 4-A）．エンシトレルビルは，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）で新生児の生後 4 日生存率低下および発育遅延が認められている[4]．エンシトレルビルの生体内からの消失を考慮すると服用後 14 日間の授乳は推奨されない．

◆引用・参考文献◆

1）ベクルリー®点滴静注用 100mg．添付文書　[2024 年 12 月 29 日アクセス]
2）ラゲブリオ®カプセル 200mg．添付文書　[2024 年 12 月 29 日アクセス]
3）パキロビッド®パック．添付文書　[2024 年 12 月 29 日アクセス]
4）ゾコーバ®錠 125mg．添付文書　[2024 年 12 月 29 日アクセス]
5）厚生労働省医薬局医薬安全対策課．新型コロナウイルス感染症に対する経口抗ウイルス薬（ゾコーバ錠 125mg 及びラゲブリオカプセル 200mg）の「使用上の注意」の改訂について．[2024 年 12 月 4 日アクセス]
6）厚生労働省医薬局医薬安全対策課．新型コロナウイルス感染症に対する経口抗ウイルス薬（ゾコーバ錠 125mg 及びラゲブリオカプセル 200mg）の妊娠する可能性のある女性への投与に係る情報提供（電子化された添付文書の改訂及び資材の活用徹底等について）．[2024 年 12 月 17 日アクセス]

3. 抗ウイルス薬：有害事象と薬物間相互作用

● Executive Summary ●

・システマティックレビュー，メタアナリシス，市販直後調査などにおいて，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，エンシトレルビルは安全性に優れていることが示されている．しかしながら，副作用が発現することはあり，患者への副作用の説明並びにモニタリングは必要である．

・レムデシビルについては緩徐な投与により infusion reaction，アナフィラキシーを含む過敏症を回避できる可能性がある．また，肝・腎機能障害を早期に見つけるために投与中は定期的な肝機能，腎機能検査を行う必要がある．

・レムデシビル，モルヌピラビルに併用禁忌薬はないが，ニルマトレルビル／リトナビル，エンシトレルビルには併用禁忌薬があり薬物間相互作用に注意が必要である．

・ニルマトレルビル／リトナビル，エンシトレルビルの薬物間相互作用による副作用発現のリスク軽減を支援するために，利用可能なツールがある．これらを参考に各施設で薬物間相互作用をチェックする方法をあらかじめ決めておくことにより安全に使用できる可能性がある．

1　抗ウイルス薬の有害事象

COVID-19 治療薬の有害事象発現率，重篤な有害事象発現率，有害事象発現後の投与中止率に関するシステマティックレビュー，メタアナリシスを調査した．

レムデシビルは，Tan-Lim ら[1] による，システマティックレビュー，メタアナリシスにより有効性および安全性が評価されている．入院患者において，レムデシビル投与群ではプラセボまたは標準治療群と比較して，有害事象の発現率，重篤な有害事象発現率に有意差は示されていない．外来患者においても，有害事象の発現率に両群間で有意差はなく，重篤な有害事象の発現率では，レムデシビル群はリスク比（RR）:0.26（95% CI. 0.10-0.70）と有意に減少することが報告された．また，Angamo ら[2] は，有害事象発現後の投与中止率について，システマティックレビュー，メタアナリシスにより，レムデシビル群はプラセボまたは標準治療群と比較して有意差はないことを示した．一般的な有害事象として，発熱，発疹，過敏反応（血管浮腫，発疹），貧血，リンパ球数減少，好中球増加，低アルブミン血症，クレアチニン値増加，糸球体濾過量減少，AST,ALT の上昇などが報告されている[1]．

モルヌピラビルの有効性および安全性に関するシステマティックレビュー，メタアナリシスは数件あり，プラセボまたは標準治療群と比較して有害事象発現率，重大な有害事象発現率，有害事象発現後の投与中止において有意差がないことが示されている[3-6]．さらに，Sukaina ら[7] は，心臓，呼吸器，腎臓，消化器，中枢神経系などのさまざまな臓器における有害事象発現率についてもプラセボまたは標準治療群と比較して有意差がないことを報告している．

Zheng ら[8] は，抗ウイルス薬の有効性と安全性に関するネットワークメタアナリシスを実施した．有害事象発現率については，プラセボまたは標準治療群と比較して，レムデシビルは RR:0.97（95% CI. 0.75-1.25），モルヌピラビルは RR:1.09（95% CI. 0.83-1.44）であり上記と同様に有意差は示されなかったが，ニルマトレルビル／リトナビルは RR:2.14（95% CI. 1.40-3.29）と有意に高いことが示された．さらに，抗ウイルス薬同士も比較しており，レムデシビルとモルヌピラビルの有害事象発現率に有意差はなかったが，ニルマトレルビル／リトナビルはレムデシビル，モルヌピラビルよりも有意に有害事象発現率が高いことが示された．Amani ら[9] もシステマティックレビュー，メタアナリシスにより，モルヌピラビルよりもニルマトレルビル／リトナビルの方が有害事象発現率が有意に高いことを報告している．

Zheng ら[8] は，有害事象発現後の投与中止率について，プラセボまたは標準治療群と比較し，レムデシビルは RR:0.90（95% CI. 0.46-1.77），モルヌピラビルは RR:0.81（95% CI. 0.40-1.65），

ニルマトレルビル／リトナビルは RR:0.69（95% CI. 0.31-1.54）と有意差がないことを示している．抗ウイルス薬同士の比較において，レムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレルビル／リトナビルの 3 者間で投与中止率に有意差は示されなかった．Amani ら[9] もシステマティックレビュー，メタアナリシスにより，モルヌピラビルとニルマトレルビル／リトナビルの投与中止率には有意差がないことを報告している．Pitre ら[10] もネットワークメタアナリシスを実施し，レムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレルビル／リトナビルのそれぞれの群間比較において投与中止率に有意差がないことを示している．

Zheng ら[8] は，重篤な有害事象発現率について，プラセボまたは標準治療群と比較し，レムデシビルは RR:0.81（95% CI. 0.66-1.00），モルヌピラビルは RR:0.76（95% CI. 0.54-1.07），ニルマトレルビル／リトナビルは RR:0.24（95% CI. 0.14-0.44）であることを報告した．Petersen ら[11] もシステマティックレビュー，メタアナリシスにより，重篤な有害事象発現率はプラセボまたは標準治療群よりもレムデシビル，モルヌピラビル，ニルマトレルビル／リトナビルの方が有意に低いことを示している．

以上より，レムデシビル，モルヌピラビルはプラセボまたは標準治療群と比較して同等の有害事象発現率であり，ニルマトレルビル／リトナビルは有意に高かった．これはリトナビルによるブースター効果によるものと考えられる．しかしながら，有害事象発現後の投与中止率は 3 剤共にプラセボまたは標準治療群と同等であった．また，重篤な有害事象発現率に関しては低い傾向にあり，プラセボ群と比べ抗ウイルス薬による治療効果の影響で低くなった可能性が考えられた．

エンシトレルビルの有効性および安全性に関するシステマティックレビュー，メタアナリシスは実施されていない．

エンシトレルビルの第 II b/ III 相臨床試験における安全性のデータセットにおいて，有害事象発現率は 125mg 群で 43.8%（88 例），250mg 群で 56.9%（115 例），プラセボ群で 21.4%（43 例）であった[12]．HDL コレステロール低下が最も多く発現し，125mg 群で 30.3%（61 例），250mg 群で 45.0%（91 例），プラセボ群で 2.0%（4 例）であった．エンシトレルビル 250mg 群で重篤な有害事象が 2 件（憩室炎および悪心）発現したが，いずれもエンシトレルビルに関連するものではなかった．同様の結果が第 III 相試験でも報告されている[13]．

2022 年 11 月～ 2023 年 12 月にエンシトレルビルの市販直後調査が実施された[14]．有害事象として 379 件が報告され，そのうちの 5 件が重篤であったが，死亡に至った例はなかった．最も多かった有害事象は下痢（91 件）であり，次いで吐き気（43 件），頭痛（42 件），嘔吐（24 件），発疹（20 件）であった．348 件が 5 日以内に発現し，2 日目の発現が最も多かった．安全性に関するデータセットを用いたサブグループ解析において，有害事象の発現率は 7.2%であった．その発現率は，女性において男性より有意に高く（9.3% vs. 5.0%）．特に，吐き気（1.6% vs. 0.7%），頭痛（1.5% vs. 0.8%），掻痒感（0.4% vs. 0.1%）で有意に高かった．また，併存疾患のある患者では，併存疾患のない患者と比べて有害事象の発現率は有意に高く（10.2% vs. 6.4%），特に，下痢（3.7% vs. 2.1%），吐き気（1.8% vs. 1.0%），冷や汗（0.2% vs. 0.0%）で有意に高かった．

添付文書に示された抗ウイルス薬の重大な副作用と発現頻度が 1% 以上の副作用を表 4-3 に示す[15-18]．レムデシビルには副作用に応じて次のような定期検査と投与に関する注意事項の記載がある．① 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開始後は定期的に肝機能検査を行う．ALT 上昇に加えて，肝機能障害の徴候又は検査値異常（抱合型ビリルビン，ALP または INR の異常）が認められた場合には投与を中止する，② 添加剤のスルホブチルエーテル β - シクロデキストリンナトリウムにより腎機能障害があらわれるおそれがあるので投与前及び投与開始後は定期的に腎機能検査を行う，③ infusion reaction，アナフィラキシーを含む過敏症があらわれることがあるので緩徐な投与によりこれらの発現を回避できる可能性がある．

以上より，COVID-19 治療薬は 4 剤共に安全性に優れていることが示唆された．しかしながら，副作用が発現することはあり，患者への副作用の説明並びにモニタリングは必要である．

表 4-3　抗ウイルス薬の重大な副作用と発現頻度 1% 以上の副作用

抗ウイルス薬	重大な副作用	発現頻度 1% 以上の副作用
レムデシビル	肝機能障害，過敏症 (infusion reaction，アナフィラキシーを含む)	【1 ～ 4%】悪心，ALT 増加，AST 増加
モルヌピラビル	アナフィラキシー	【1 ～ 2%】下痢，悪心，浮動性めまい
ニルマトレルビル／リトナビル	肝機能障害，中毒性表皮壊死融解症， 皮膚粘膜眼症候群，アナフィラキシー	【1 ～ 5%】味覚不全，下痢・軟便
エンシトレルビル	ショック，アナフィラキシー	【16.6%】 HDL コレステロール低下 【1 ～ 5%】トリグリセリド上昇， ビリルビン上昇， 血中コレステロール低下

2. 抗ウイルス薬の薬物間相互作用

COVID-19 治療薬の薬物間相互作用について，レムデシビル，モルヌピラビルには併用禁忌薬がなく，特に，モルヌピラビルには併用注意薬もない．レムデシビルは，レムデシビルの活性代謝物の生成および抗ウイルス活性を阻害する可能性があるためクロロキンと併用注意となっている. さらに，強力な OATP1B1/3 阻害作用により，レムデシビルおよび中間代謝物（GS-704277）の血漿中濃度を上昇させるおそれがあるためシクロスポリンと併用注意となっている.

一方，ニルマトレルビル／リトナビル，エンシトレルビルには併用禁忌薬がある（表 4-4,5）．まずニルマトレルビル／リトナビルについて，リトナビルはチトクローム P450（CYP）3A 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）および Breast Cancer Resistance Protein（BCRP）の阻害作用などを有する．表 4-4 に機序ごとの併用禁忌薬を示した [17]．リトナビルによる CYP の阻害作用によって血中濃度が上昇し，併用禁忌となる薬には，降圧薬のアゼルニジピン，エプレレノン，抗不整脈薬のアミオダロン，ベプリジル，フレカイニド，プロパフェノン，不眠症治療薬のスポレキサント，抗凝固薬のリバーロキサバンなどがある．一方，リトナビルによる CYP の誘導作用によりボリコナゾールの血中濃度が低下するため併用禁忌となっている．また，CYP 誘導薬であるフェニトイン，フェノバルビタール，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品などは，ニルマトレルビル／リトナビルの血中濃度を低下させるため併用禁忌となっている．アパルタミドおよびカルバマゼピンはニルマトレルビル／リトナビルとの併用でアパルタミドおよびカルバマゼピンの血中濃度が上昇すると共に，ニルマトレルビル／リトナビルの血中濃度が低下するため併用禁忌となっている．表には示していないが，併用注意薬も多く，タクロリムス，シクロスポリン，ジゴキシン，テオフィリンなど治療薬物血中濃度域の狭い薬との併用時にはこれら薬物の血中濃度モニタリングが重要となる．モニタリングが不可能な場合には，併用の回避を考慮すべきである．

Hendrick ら [19] は，ファイザーのグローバル安全性データベースを用いて，リアルワールドにおけるニルマトレルビル／リトナビルの薬物間相互作用による有害事象発現に関する調査を行った．ニルマトレルビル／リトナビルが投与された 19,617,670 例のうち，966 例を薬物間相互作用による有害事象として報告した．966 例において非重篤および重篤症例はそれぞれ 66.8%，33.2% であった．併用薬で多かった薬物は，シンバスタチン（234 例），タクロリムス（212 例），アトルバスタチン（75 例），アムロジピン（72 例）であり，重篤な有害事象は，それぞれ 25 例，141 例，32 例，32 例であった．味覚障害, 下痢, 吐き気の有害事象が多く, タクロリムスでは急性腎障害が最も多かった．Bihan ら [20] は, フランスのファーマコビジランスデータベースを用いて調査した結果, 最も多かっ

表 4-4　ニルマトレルビル／リトナビルの併用禁忌薬

①：CYP 競合的阻害により併用薬の血中濃度上昇
アゼルニジピン，アゼルニジピン・オルメサルタンメドキソミル，アナモレリン塩酸塩，アミオダロン塩酸塩，イバブラジン塩酸塩，エスタゾラム，エプレレノン，エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン，エルゴメトリンマレイン酸塩，エレトリプタン臭化水素酸塩，クロラゼプ酸二カリウム，キニジン硫酸塩水和物，ジアゼパム，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，シルデナフィルクエン酸塩，スボレキサント，タダラフィル，チカグレロル，トリアゾラム，バルデナフィル塩酸塩水和物，ピモジド，フィネレノン，フルラゼパム塩酸塩，フレカイニド酢酸塩，ブロナンセリン，プロパフェノン塩酸塩，ベネトクラクス（再発または難治性の慢性リンパ性白血病の用量漸増期），ベプリジル塩酸塩水和物，ミダゾラム，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，リバーロキサバン，リファブチン，ルラシドン塩酸塩，ロミタピドメシル酸塩

②：CYP 誘導作用により併用薬の血中濃度低下
ボリコナゾール

③：併用薬・食品の CYP 誘導作用により本剤の血中濃度低下
フェニトイン，フェノバルビタール，フェノバルビタール・メペンゾラート臭化物，ホスフェニトインナトリウム水和物，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品

④：①と③のため
アパルタミド，カルバマゼピン

⑤：その他
腎機能または肝機能障害のある患者でコルヒチンを投与中の患者

＊下線はエンシトレルビルも禁忌

た薬物間相互作用による有害事象発現は，免疫抑制薬（タクロリムス，シクロスポリン）の過量投与で，高血圧，急性腎障害であったことを報告した．これらの論文では併用注意薬において，薬物間相互作用による有害事象が多く報告されている．一方，COVID-19 に対する抗ウイルス薬の治療は短期間であり，薬物間相互作用による有害事象の発現率は低いことも示されている[19, 21]．

Stader ら[22] は，ニルマトレルビル／リトナビルの CYP3A 阻害効果は，最終投与から，20 ～ 50 歳の成人では 48 時間後に，60 歳以上の成人では 72 時間後に平均で 80% 減少することを示した．しかしながら，個体間変動があり，特に高齢者では代謝酵素への影響が長くなるため，すべての患者で 80% 減少するためには 120 時間を要することを報告した．この報告から投与終了 120 時間後においては，ほぼすべての患者に，薬物間相互作用のリスクのある薬物を安全に再開できることが示唆されている．Han ら[23] は，後ろ向き研究によりニルマトレルビル／リトナビルが投与された入院患者 332 例のうち，150 例で薬物間相互作用のリスクのある薬物が併用され，40 例においてニルマトレルビル／リトナビル投与中止後 3 日以内に，そのうち約半数は 1 日以内に薬物間相互作用のリスクのある薬物が再開されていたことを報告した．個体間変動があるため，投与終了後の再開時期を一律にすることはできないが，ニルマトレルビル／リトナビルによる治療を優先して併用薬の中断をした場合，投与終了後 48 ～ 72 時間空ければ多くの患者において再開可能である．ただし，特に高齢者では，投与終了 120 時間後の再開を考慮すべきである．

表 4-5　エンシトレルビルの併用禁忌薬

①：チトクローム P450 競合的阻害により併用薬の血中濃度上昇
アゼルニジピン，アゼルニジピン・オルメサルタンメドキソミル，アナモレリン塩酸塩，イバブラジン塩酸塩，イブルチニブ，エプレレノン，エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン，エルゴメトリンマレイン酸塩，キニジン硫酸塩水和物，ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩，シンバスタチン，スボレキサント，タダラフィル，チカグレロル，トリアゾラム，バルデナフィル塩酸塩水和物，ピモジド，ベネトクラクス（再発または難治性の慢性リンパ性白血病の用量漸増期），ベプリジル塩酸塩水和物，ブロナンセリン，メチルエルゴメトリンマレイン酸塩，リファブチン，フィネレノン，ルラシドン塩酸塩，ロミタピドメシル酸塩

②：①と P-gp 阻害作用により併用薬の血中濃度上昇
リバーロキサバン

③：①と P-gp/BCRP 阻害作用により併用薬の血中濃度上昇
リオシグアト

④：併用薬・食品のチトクローム P450 誘導作用により本剤の血中濃度低下
エンザルタミド，フェニトイン，ホスフェニトインナトリウム水和物，ミトタン，リファンピシン，セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品

⑤：①と④のため
アパルタミド，カルバマゼピン

⑥：その他
腎機能または肝機能障害のある患者でコルヒチンを投与中の患者

＊下線はニルマトレルビル／リトナビルも禁忌

表 4-6　薬物間相互作用に関する参考情報（2024 年 12 月 29 日参照）

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/document/20220228/

日本医療薬学会 ●「ゾコーバ®（エンシトレルビル）の薬物相互作用マネジメントの手引き」
https://www.jsphcs.jp/document/20230119/

国立国際医療研究センター病院薬剤部 ●「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」
https://www.hosp.ncgm.go.jp/phar/140/20220210.pdf

University of Liverpool ●「COVID-19 Drug Interactions」
https://www.covid-19-druginteractions.org/

Toronto General Hospital ●「Paxlovid Prescribing & Drug Interaction Information」
https://hivclinic.ca/paxlovid-prescribing-drug-interaction-information/

US Food and Drug Administration ●「PAXLOVID Patient Eligibility Screening Checklist Tool for Prescribers」
https://www.fda.gov/media/158165/download

ニルマトレルビル／リトナビルおよびエンシトレルビルの薬物間相互作用による副作用発現のリスク軽減を支援するために，利用可能なツールがいくつかある（表 4-6）．これらを参考に各施設において薬物間相互作用のチェック方法を決めておくことにより，ニルマトレルビル／リトナビル，エンシトレルビルを安全に使用できる可能性がある[25]．大規模調査の結果を上述したが，薬物間相互作用による副作用発現率は低かった[19,,21]要因として，このようなツールをうまく利用し，チェック機能が働いていた可能性が考察されている．

◆引用・参考文献◆

1）Tan-Lim CSC, et al. Among patients with COVID-19, should remdesivir be used for treatment? A systematic review and meta-analysis. Acta Med Philipp 2024;58:50-66.
2）Angamo MT, et al. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Infection 2022;50:27-41.
3）Tian F, et al. Efficacy and safety of molnupiravir treatment for COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Antimicrob Agents 2023;62:106870.
4）Malin JJ, et al. Efficacy and safety of molnupiravir for the treatment of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2023;78:1586-1598.
5）Gao Y, et al. Molnupiravir for treatment of adults with mild or moderate COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Microbiol Infect 2023:29:979-999.
6）Huang PY, et al. Clinical efficacy and safety of molnupiravir for nonhospitalized and hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. J Med Virol 2023;95:e28621.
7）Sukaina M, et al. Virology and safety profile of molnupiravir at three different doses for treatment of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. APMIS 2024;132:139-151.
8）Zheng B, et al. Small-molecule antiviral treatments for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. Int J Antimicrob Agents 2024;63:107096.
9）Amani B, et al. Comparative efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2023;95:e28889.
10）Pitre T, et al. Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. CMAJ 2022:194: E969–E980.
11）Petersen JJ, et al. Drug interventions for prevention of COVID-19 progression to severe disease in outpatients: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). BMJ Open 2023;13:e064498.
12）Ohmagari N, et al. Efficacy and safety of ensitrelvir for asymptomatic or mild COVID-19: an exploratory analysis of a multicenter, randomized, phase 2b/3 clinical trial. Influenza Other Respir Viruses 2024:18:e13338.
13）Yotsuyanagi H, et al. Efficacy and safety of 5-day eral ensitrelvir for patients with mild to moderate COVID-19: The SCORPIO-SR randomized clinical trial. JAMA Netw Open 2024;7:e2354991.
14）Hayashi N, et al. Ensitrelvir for the treatment of COVID-19: final analysis of a post-marketing surveillance from Japan. J Infect Chemother 2025;31:102574.
15）ベクルリー®点滴静注用 100mg. 添付文書 [2024 年 12 月 29 日アクセス].
16）ラゲブリオ®カプセル 200mg. 添付文書 [2024 年 12 月 29 日アクセス].
17）パキロビッド®パック . 添付文書 [2024 年 12 月 29 日アクセス].
18）ゾコーバ®錠 125mg. 添付文書 [2024 年 12 月 29 日アクセス].
19）Hendrick V, et al. Pharmacovigilance of drug-drug interactions with nirmatrelvir/ritonavir. Infect Dis Ther 2024;13:2545-2561.
20）Bihan K, et al. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®): French pharmacovigilance survey 2022. Therapie 2023;78:531-547.
21）Quercia R, et al. Ritonavir: 25 years' experience of concomitant medication management. a narrative review. Infect Dis Ther 2024;13:1005-1017.
22）Stader F, et al. Stopping lopinavir/ritonavir in COVID-19 patients: duration of the drug interacting effect. J Antimicrob Chemother 2020;75:3084-3086.
23）Han Y, et al. Potential drug interaction after withdrawal of nirmatrelvir-ritonavir in hospitalized patients with COVID-19 infection. J Glob Antimicrob Resist 2025;42:151-153.
24）Naganawa H, et al. Influence of ensitrelvir or nirmatrelvir/ritonavir on tacrolimus clearance in kidney transplant recipients: a single-center case series. J Pharm Health Care Sci 2024;10:37.
25）Tomida T, et al. Evaluation of the drug-drug interactions management system for appropriate use of nirmatrelvir/ritonavir: a retrospective observational study. J Pharm Health Care Sci 2024;10:54.

4．免疫抑制薬・調整薬：コルチコステロイド

● Executive Summary ●

- コルチコステロイドは酸素投与を要する COVID-19 患者に対して有効である．
- デキサメタゾン 6mg/ 日，10 日間の投与が推奨される．
- デキサメタゾン 10 日間投与を完了する前に退院可能な状態になった場合は，退院時に投与を終了してもよい．
- デキサメタゾンが使用できない場合，同力価のコルチコステロイド（ヒドロコルチゾン，メチルプレドニゾロン，プレドニゾロン）を代替薬として使用を検討できる．

1　コルチコステロイドの役割

COVID-19 の重症化の際，肺障害および多臓器機能障害をもたらすサイトカインストームに代表される全身性炎症反応を呈する．コルチコステロイドは，その抗炎症作用により過剰な免疫応答を抑制することが期待され使用されているが，その機序は十分に解明されていない．最近では，デキサメタゾンには，TNFSFR4，IL21R を含む T 細胞活性化遺伝子発現を低下させる効果，MHC クラス II シグナル，セレクチン P リガンドシグナル，細胞間接着因子とインテグリン活性化による T 細胞のリクルートメントを抑制する効果などが報告されている [1)]．

2　デキサメタゾン

1．対象患者群，投与方法

酸素投与を要する中等症 II 以上の COVID-19 患者に対して，デキサメタゾンとして 6mg，1 日 1 回，10 日間もしくは退院まで（投与開始 10 日間以内に退院する場合）投与することを推奨する（表 4-7）．一方，酸素投与を要しない COVID-19 患者に対してはデキサメタゾンまたはその他のコルチコステロイドの投与は推奨されない．

① デキサメタゾンが使用できない場合の代替薬

デキサメタゾンが使用できない場合，同力価のヒドロコルチゾン，メチルプレドニゾロン，プレドニゾロンを代替薬として用いることができる（表 4-7）．ただし，デキサメタゾンと比べて，これらのコルチコステロイド投与の有効性を支持する臨床研究の結果は限定的である．

表 4-7　コルチコステロイドの投与

薬剤名	投与量	投与方法	投与期間
デキサメタゾン	6 mg	1 日 1 回（経口・経管・静注）	10 日間 または 退院まで （投与開始 10 日間以内に退院する場合）
実際の処方例：			
・デカドロン®錠	6 mg＊1	1 日 1 回（経口・経管）	
・デキサート®注射液	6.6 mg＊2	1 日 1 回（静注）	
デキサメタゾンが使用できない場合の代替薬＊3			
ヒドロコルチゾン	150 mg		
メチルプレドニゾロン	32 mg		
プレドニゾロン	40 mg		

＜注釈＞
＊1：4 mg 錠の場合，1.5 錠処方．経管投与時などを要する場合には粉砕する．
＊2：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，利便性の点を考慮して 1 バイアル投与を推奨した．しかし臨床試験ではデキサメタゾン 6 mg で有効性が示されているため，1 回投与量については各施設で判断されたい．
＊3：デキサメタゾン 6mg と同力価の投与量を示す．1 日の投与回数や投与期間はデキサメタゾンと同様に考える．

2. 投与時の注意点

・40kg 未満ではデキサメタゾン 0.15mg/kg/ 日への減量を考慮する.
・妊婦・授乳婦にはデキサメタゾンを使用しない．プレドニゾロン 40mg/ 日を考慮する.
・肥満・過体重では用量につき個別に検討する.

3. 有害事象のモニタリングと対策

コルチコステロイド投与時には有害事象のモニタリングが重要である．以下の点に留意する.
・血糖値測定を検討し，適切に血糖コントロールを行う.
・細菌や真菌などの日和見病原体による重複感染に留意する.
・リスクに応じて消化性潰瘍対策を行う.
・ステロイドミオパチーが起きる可能性に留意する.

重症例などで肺の線維化等の陰影が残存する例では，コルチコステロイドの投与期間が長期に及ぶ場合があるが, プレドニゾロン換算で 20mg/ 日以上の投与期間が 1 カ月以上となる場合には, ニューモシスチス肺炎予防のためにスルファメトキサゾール･トリメトプリム等の投与を検討する [2)]．また，低用量でもステロイドの投与期間が 3 カ月以上と見込まれる場合にはリスクに応じてステロイド性骨粗鬆症の予防を検討する [3)].

4. 有効性に関する報告

複数の臨床試験により，コルチコステロイド投与は酸素投与を要する COVID-19 患者の予後改善に寄与することが示されている [4-6)]．1,703 例の重症 COVID-19 患者を対象としたメタアナリシスでは，コルチコステロイドは標準ケアまたはプラセボ投与と比較して 28 日死亡率を減少させ（OR:0.66 [95% CI. 0.52–0.82]），重篤な有害事象を増加させなかったと報告されている [4)]．また，RCT を対象とした別のメタアナリシスでは，標準ケアに比べてコルチコステロイドは人工呼吸管理のリスクを減少させる（OR: 0.74 [95% CI. 0.58–0.92]）と報告されている [5)].

これらのメタアナリシスにおけるコルチコステロイドの有効性に関するデータの多くは，英国の大規模多施設無作為化オープンラベル試験（RECOVERY 試験）結果に由来している [7)]．この臨床試験は 6,425 例を対象に行われ，主要評価項目である試験登録後 28 日以内の死亡率（28 日死亡率）はデキサメタゾン群 22.9%，対照群 25.7%であった（RR:0.83 [95% CI. 0.75–0.93]）．予後改善効果は，ランダム化時に侵襲的人工呼吸管理または体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation:ECMO）を要した患者群において明らかであり，28 日死亡率はデキサメタゾン群で 29.3%，対照群では 41.4%であった（36% の減少効果．RR: 0.64 [95% CI. 0.51–0.81]）．また，登録時に酸素投与を要した例の 28 日死亡率はデキサメタゾン群では 23.3%，対照群では 26.2%であった（18% の減少効果．RR:0.82 [95% CI. 0.72–0.94]）．しかし，登録時に酸素投与を要さなかった患者群ではデキサメタゾンによる予後改善効果はみられなかった（RR:1.19 [95% CI. 0.92–1.55]）.

5. 投与期間

デキサメタゾン 10 日間投与を完了する前に退院可能な状態になった患者に対しては，退院時にデキサメタゾンの投与を終了してもよい.

15 施設 1,164 例を対象とした後方視的研究において，692 例（59.5%）はデキサメタゾンが退院時に中止されたが，退院後 14 日以内の再入院または死亡はデキサメタゾン退院時中止群において増加しなかった（調整 OR: 0.87 [95% CI. 0.58–1.30]）と報告されている [8)].

6. 最適な投与量は？

RECOVERY 試験によりデキサメタゾン 6mg/ 日の有効性は証明されているが [7)]，さらなる高用量がよいか，など最適な投与量に関しては明確でない.

欧州とインドで行われた 1,000 名の高流量酸素投与，または，人工呼吸管理を要する COVID-19 患者を対象とした RCT において，デキサメタゾン 10 日間投与で 12mg/ 日と 6mg/ 日が比較され，12mg/ 日群のほうが人工呼吸管理なしでの生存日数が長く（調整平均差 :1.3 日［95% CI. 0–2.6］），28 日死亡率が 27% vs. 32% と低い傾向にあった（14% の減少効果．RR: 0.86［95% CI. 0.68–1.08］）が，統計学的な有意差は得られなかった[9]．他の小規模な臨床試験で，高用量群と低用量群（6mg/ 日）が比較されているが，人工呼吸管理や死亡の減少効果は高用量群において確認されなかった[10-12]．一方，RECOVERY グループが行った 1,272 名の低流量酸素を要する COVID-19 患者を対象とした RCT において，28 日死亡率は高用量群（デキサメタゾン 20mg/ 日 ×5 日間 → 10mg/ 日 ×5 日間）で 19% と，低用量群（6mg/ 日 ×10 日間）の 12% より高い傾向にあった（RR:1.59［95% CI. 1.20–2.10］）[13]．以上より，特定の患者群における高用量ステロイドの優越性が明確に示されない限りは，デキサメタソンの投与量は 6 mg/ 日が妥当である．

3　その他のコルチコステロイド

デキサメタゾン以外のコルチコステロイドの有効性に関しては，小規模の臨床試験に限定される．いくつかの試験は RECOVERY 試験のプレリミナリーデータの公表[14] に基づき早期中止となっており[15-17]，明らかな有益性は示されていない．デキサメタゾンを評価した大規模な臨床試験と，ヒドロコルチゾンやメチルプレドニゾロンなどを評価した臨床試験の結果との差については，臨床試験に参加した患者背景，研究デザイン，試験が行われた際の流行株などの相違をはじめ複数の要因が影響しているために，コルチコステロイドの種類や量の違いが予後に及ぼす影響については不明である．

1．ヒドロコルチゾン

2 つの臨床試験では，重症 COVID-19 患者に対するヒドロコルチゾンの明確な有益性は示されなかった[15,16]．3 つの臨床試験を統合したメタアナリシスにおいても，通常ケアやプラセボと比較して，ヒドロコルチゾンによる 28 日死亡率の有意な減少は認められなかった[4]．

2．メチルプレドニゾロン

びまん性肺疾患領域や膠原病領域では抗炎症作用が期待され，使用機会の多い薬剤であるが，COVID-19 においてメチルプレドニゾロンを評価した臨床試験では，明らかな有益性が証明されていない．ブラジルで行われた 393 例の COVID-19（疑い例を含み，77% は酸素投与または人工呼吸管理を要する患者）を対象とした RCT では，28 日死亡率はメチルプレドニゾロン群 37%，プラセボ群 38% であり，両者に有意差は認められなかった[18]．

◆引用・参考文献◆

1）Neyton LPA，et al．Distinct pulmonary and systemic effects of dexamethasone in severe COVID-19．Nat Commun 2024;15:5483.
2）Limper AH，et al．An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients．Am J Respir Crit Care Med 2011;183:96-128.
3）日本骨粗鬆症学会，日本骨代謝学会，骨粗鬆症財団．骨粗鬆症予防と治療ガイドライン 2015 年版．東京：日本骨粗鬆症学会，218p.
4）WHO rapid evidence appraisal for COVID-19 therapies working group．Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically Ill patients with COVID-19: a meta-analysis．JAMA 2020;324:1330-1341.
5）Siemieniuk RA，et al．Drug treatments for COVID-19: living systematic review and network meta-analysis．BMJ 2020;370:m2980.
6）Wagner C，et al．Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19．Cochrane Database Syst Rev 2021;8:CD014963.
7）Recovery Collaborative Group．Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19．N Engl J Med 2021;384:693-704.
8）Huang CW，et al．Association between dexamethasone treatment after hospital discharge for patients with COVID-19 infection and rates of hospital readmission and mortality．JAMA Netw Open 2022;5:e221455.
9）Covid Steroid Trial Group．Effect of 12 mg vs 6 mg of dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: The COVID STEROID 2 randomized trial．JAMA 2021;326:1807-1817.
10）Taboada M，et al．Effect of high versus low dose of dexamethasone on clinical worsening in patients hospitalised with moderate or severe COVID-19 pneumonia: an open-label，randomised clinical trial．Eur Respir J 2022;60:2102518.
11）Maskin LP，et al．High- versus low-dose dexamethasone for the treatment of COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: a multicenter，randomized open-label clinical trial．J Intensive Care Med 2022;37:491-499.
12）Bouadma L，et al．High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: The COVIDICUS randomized clinical trial．JAMA Intern Med 2022;182:906-916.
13）Recovery Collaborative Group．Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised，controlled，open-label，platform trial．Lancet 2023;401:1499-1507.
14）Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report．N Engl J Med 2020;384:693-704.
15）Angus DC，et al．Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial．JAMA 2020;324:1317-1329.
16）Dequin PF，et al．Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically Ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial．JAMA 2020;324: 1298-1306.
17）Tomazini BM，et al．Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: The CoDEX randomized clinical trial．JAMA 2020;324:1307-1316.
18）Jeronimo CMP，et al．Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19; Metcovid): a randomized，double-blind，phase IIb，placebo-controlled trial．Clin Infect Dis 2021;72:e373-e381.

5．免疫抑制薬・調整薬：生物学的製剤など

● Executive Summary ●

・トシリズマブは，高濃度酸素～非侵襲的換気を要し，かつ炎症の顕著な患者に，標準治療（ステロイドなど）に加えて併用を考慮する．

・バリシチニブは，重症入院患者で標準治療（ステロイドなど）に加えて，あるいはステロイドが使用できない場合に代替薬としてレムデシビルとの併用を考慮する．

1　インターロイキン -6（IL-6）関連薬

1．IL-6 の生物学

IL-6 は，TNF- αなどの炎症カスケード上流のサイトカインに反応して，単球，T 細胞，B 細胞，線維芽細胞，ケラチノサイト，血管内皮細胞，脂肪細胞など多くの細胞によって産生され，その受容体（IL-6R）は主に，好中球，単球，T 細胞，活性化 B 細胞などの免疫細胞，造血細胞，肝細胞，破骨細胞など各所の細胞に存在し，下流シグナルである JAK，STAT 3 を介して免疫・造血・血管新生・骨代謝などさまざまな生理活性を発現する．特に炎症に及ぼす IL-6 の影響は大きく，さまざまな炎症性疾患で治療標的として注目されてきた．

2．COVID-19 と IL-6

パンデミック初期から COVID-19 では感染に伴う過剰免疫反応（サイトカイン放出症候群：cytokine release syndrome：CRS）が注目されたが，CRS は異なる病因を含む症候群としての総称であって治療法は画一的でない．このため臨床判断にあたっては，COVID-19 の特殊性として，①主病巣が気道であること，②リンパ球減少を伴う特殊な病態であること，③凝固亢進・血栓症の合併を考慮すべき病態であること，④血中 IL-6 値が他疾患ほど高くないこと，などに留意すべきである．実際，重症・致死的 COVID-19 患者における血清・血漿 IL-6 値は異常値を呈するが，他疾患に伴う急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome:ARDS）や敗血症，CRS における値に比較すると低い[1]．COVID-19 に限ったメタアナリシス（多くが中国の後方視的解析）では死亡例, 重症例では非重症例に比して IL-6 高値が示され[2], IL-6 阻害を支持する論拠となっている．

3．IL-6 受容体阻害薬　トシリズマブ（アクテムラ®点滴静注用 80mg，200mg，400mg）

① 概　要

トシリズマブ（TCZ）は IgG1 サブクラスのヒト化 IL-6 受容体モノクローナル抗体であり，日本では点滴静注製剤は関節リウマチ, 若年性特発性関節炎, 成人 Still 病, 悪性腫瘍治療に伴う CRS, キャスルマン病，皮下注射製剤は高安動脈炎，巨細胞性動脈炎に適応があり，2022 年 1 月から「SARS-CoV-2 による肺炎（ただし，酸素投与を要する患者に限る）」が新たに保険適応となった．

② 投与方法（用法・用量）

通常，成人には，副腎皮質ステロイド剤（CS）との併用において，TCZ（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, 初回投与終了から 8 時間以上の間隔をあけて, 8 mg/kg を 1 回追加投与できる．

③ 投与時の注意点[3]

・酸素投与, 人工呼吸管理または ECMO 導入を要する患者を対象に入院･CS 併用下に投与する．
・バリシチニブとの併用について，有効性および安全性は確立していない．
・Infusion reaction に注意する．
・結核の悪化，HBV の再活性化に注意する．

④ 解　説

TCZ は，酸素投与を要する入院重症者に対して標準治療に加えて投与されるべき薬剤で，その根拠の一つが 2021 年時点で WHO により発表された 10,930 例，27 件の IL-6 阻害薬に関する RCT を統合したメタアナリシス[4]である．このうち TCZ 関連の試験 19 件では 28 日死亡率関連 OR は 0.83（95% CI. 0.74-0.92; P＜0.001）と有効だった．含まれた試験の多くは小規模であったが，本薬剤のベネフィットを示した大規模試験は RECOVERY [5] と REMAP-CAP [6] である．

RECOVERY 試験は，酸素飽和度＜ 92% もしくは酸素投与が必要で，かつ CRP ≧ 7.5 mg/dL の患者を対象に標準治療と TCZ 併用を比較した医師主導非盲検 RCT であり，28 日目までの全死亡割合（主要評価項目）は TCZ 群 31%（621/2,022 例）で標準治療群 35%（729/2,094 例）より有意に死亡割合が低く（比率 0.85［95% CI. 0.76–0.94］，P=0.0028），呼吸器補助なし群でその差が有意であった（19% vs. 23%，RR:0.81［95% CI. 0.67–0.99］）．本試験で 8 割を超える CS 投与患者では TCZ 投与群で 28 日死亡率 29%と有意に低かった（vs. 標準治療群 35%, RR:0.79［95% CI. 0.70-0.89］）．CS 非投与のコホートでは TCZ 投与群の死亡割合は 39%と，有意ではないが標準治療群の 35%をむしろ上回る傾向にあった（RR:1.16［95% CI. 0.91-1.48］）．なお，この研究は前述の WHO メタアナリシスにおける TCZ 投与患者 960 例中 621 例を占めている[5]．

大規模国際プラットフォーム試験 REMAP-CAP では ICU で臓器補助を開始した COVID-19 患者（TCZ 353 例，サリルマブ 48 例，対照群 402 例）を比較した．21 日以内の臓器補助回避期間が対照群 0 日（中央値, IQR –1 ～ 15 日）に対して TCZ 群では 10 日（IQR –1 ～ 16 日），補正後累積オッズ比は 1.64〔中央値（95% CI. 1.25-2.14）〕で，サリルマブを加えた 2 剤のプール解析では 90 日生存 HR:1.61（95% CI. 1.25-2.08）であり，いずれも優越性の事後確率は 99.5% 超だった[6]．

これら 2 研究の特徴として RECOVERY では 2 日以内[5]，REMAP-CAP では臓器補助を開始して 24 時間以内[6] と，炎症カスケードの早期抑制という点が熟慮された研究計画のもとで行われた結果であることを認識しておかなければならない．COVID-19 以外の TCZ 適応疾患は概ね非感染性疾患である一方で，日単位で悪化する感染症において IL-6 の役割は「適正な防御反応」→「過剰炎症」→「組織障害トリガー」→「修復機転」と次第に変化してゆくため，投与のタイミングが遅れるとむしろ生体には悪影響となりうる．特に標準治療（デキサメタゾンと抗ウイルス薬）が確立された現時点では，本薬剤の立ち位置について更なる検証が必要である．

2　Janus kinase（JAK）阻害薬

1．JAK の生物学

JAK は非受容体型チロシンキナーゼであり，隣接したサイトカイン受容体にリガンドが会合し立体構造変化を起こすと自己リン酸化を経て転写因子 STAT など，さらに下流のシグナル伝達を活性化し（JAK-STAT 系），サイトカインに関連する遺伝子群の転写が亢進する．JAK ファミリーには JAK1，JAK2，JAK3，TyK2 の 4 種類があり，例えば IL-2, 4, 7, 13 は JAK1 と JAK3，IL-6, 12 は JAK1, JAK2, TyK2 の 3 者が，造血サイトカイン（IL-3, G-CSF, GM-CSF）・造血ホルモン（エリスロポエチン，トロンボポエチン）・成長ホルモンは JAK2，IFN γ は JAK1 と JAK2 がそれぞれの受容体に会合している[7]．JAK は他にもさまざまなサイトカイン，成長因子，ホルモン等の生理活性を仲介しており，免疫・ホメオスタシスに必須で，その完全欠損マウスは造血不全（JAK2）や免疫不全（JAK3）を引き起こし，致死的（JAK1, 2）である．このため JAK の完全な阻害は生体にとって望ましくなく，可逆的・部分的に活性を減弱させることが目標となる．

2．COVID-19 と JAK，JAK 阻害薬

JAK-STAT 経路はウイルス感染呼吸器上皮細胞で補体の過剰活性化や T 細胞・NK 細胞・単球の活性化，各種サイトカインを通じて炎症を増幅させる．複数のサイトカイン・細胞内シグナルに関

わる JAK に対する阻害剤は COVID-19 の重度肺損傷に対する治療薬候補にあがった[8]．特にバリシチニブは，通常治療用量で 2 型肺胞上皮細胞のエンドサイトーシスに関わる AP2 関連キナーゼ 1（AAK1）に対しても阻害効果をもち，抗炎症作用以外に SARS-CoV-2 の細胞内侵入を抑制する効果も当初から期待されていた[9]．

3．JAK 阻害薬　バリシチニブ（オルミエント®錠 2mg，4mg）

① 概　要

バリシチニブは JAK1，JAK2 に特に高い選択性を持つ阻害薬であり，日本では関節リウマチ，アトピー性皮膚炎，若年性特発性関節炎，円形脱毛症（難治性）などに適応がある．これらに加えて 2021 年 4 月に SARS-CoV-2 による肺炎（ただし，酸素吸入を要する患者に限る）も適応疾患に加わった．バイオアベイラビリティは 79%，血中蛋白結合率は 50% 前後，消失半減期は約 6 ～ 7 時間で，健常人では 75%（未変化体 69%）が尿中に，20%（未変化体 15%）が糞便中に排泄される[10]．

② 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おいてバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する．なお，総投与期間は 14 日間まで（14 日間または退院日までのどちらか早い日まで）とする．

③ 投与時の注意点

- 入院後早期に（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など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．
- 結核の悪化，B 型肝炎の再活性化に注意する．
- 静脈血栓塞栓症リスクに留意し，投与時には血栓塞栓予防を行う．
- 好中球減少，リンパ球減少およびヘモグロビン減少に注意する．
- 末梢血好中球数 200 /μL 未満では本剤を投与開始しない．
- 透析患者または末期腎不全（eGFR が 15 mL/ 分 /1.73 m^2 未満）の患者には投与しない．
- 重度腎機能障害患者（15 ≦ eGFR ＜ 30 mL/ 分 /1.73 m^2）に治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には，2 mg，48 時間毎に減量し慎重に投与する．
- 本剤の経口投与が困難な場合，懸濁して経口，胃瘻，経鼻または経口胃管での投与を考慮する．

④ 解　説

＜レムデシビル単剤（10 日以内）vs．バリシチニブ併用（14 日以内）＞

ACTT-2 試験は入院患者 1,033 例（半数近くが酸素，約 2 割が非侵襲的換気（non-invasive ventilation:NIV）/ 高頻度振動換気（high-frequency oscillation:HFO），1 割が機械換気（mechanical ventilation:MV）/ECMO）を対象としたプラセボ二重盲検 RCT で，併用群 vs. 単剤群で，回復までの期間が 7 日 vs. 8 日（回復比率：1.16［95% CI. 1.01-1.32］，P ＝ 0.03），特に NIV/HFO 群では 10 日 vs.18 日（回復比率：1.51［95% CI. 1.10-2.08］）と顕著であった．この研究では副腎不全・喘息発作等の絶対適応を除く COVID-19 治療目的のステロイド投与は認められていない[12]．

＜デキサメタゾン（DXM）vs. バリシチニブ（レムデシビル投与下）＞

ACTT-4 試験は機械換気以外の酸素投与患者 1,010 例を対照としたプラセボ二重盲検 RCT で，29 日までの機械換気回避生存率は DXM 群 87.0%，バリシチニブ群 87.6% と同等だが副作用は DXM 群で有意に多かった[13]．

＜標準治療 vs. バリシチニブ追加＞

第 III 相二重盲検プラセボ対照 RCT である COV-BARRIER 試験では標準治療＋バリシチニブの併用効果について検討した．

機械換気なし（1,525 例）の患者群では（6 割強が酸素投与あり，約 1/4 が NIV/HFO 使用あり），28 日目までの複合イベント発生率（HFO ＋ NIV ＋ MV ＋死亡）は併用群と非併用群で有意差がなかったが，28 日全死亡率はバリシチニブ併用群で 8.1%（vs.13.1%，HR:0.57［95% CI. 0.41-0.78］，P=0.002）と死亡率が 38.2% 低下した．これは特に割付時 HFO/NIV であった患者で最も顕著であっ

た（17% vs. 29%，P＜0.0065）．約 8 割にステロイド全身投与，2 割弱にレムデシビルが投与されていた[14]．同研究の機械換気患者（101 例）のみで行った比較でも併用群の 28 日死亡率が有意に低下した（39% vs. 58%，HR:0.54［95% CI. 0.31-0.96］，P=0.030）．ここでも両群とも割付時点で 9 割近くにステロイドが 投与されていた[15]．

RECOVERY 試験（入院患者 8,156 人，9 割以上が NIV まで）では，バリシチニブ追加により 28 日死亡率が 12%（vs.14%）と 13% 減少（P=0.028）し，割付時 NIV 例で最も有効だった〔20% vs. 25%, RR:0.75(95% CI. 0.62-0.90)〕．約 4 割がワクチン接種済みで, 95% 以上にステロイド，約 2 割にレムデシビル，トシリズマブが投与され，標準治療が確立しつつある時期で併用効果が示された[16]．同報告では既報 8 本（うちバリシチニブは上述した 4 件のみで 4 件は他剤）と併せてメタアナリシスされ, 既報 8 本の解析では死亡率が 43% 減少（死亡比率：0.57［95%CI. 0.45-0.72］）し，サンプルサイズの大きい本試験を含めた解析でも JAK 阻害薬併用で死亡率が 20% 減少することが示された（死亡比率：0.80［95% CI. 0.72-0.89］，P ＜ 0.0001）[16]．

まとめ

トシリズマブ，バリシチニブは，いずれも高濃度酸素投与～非侵襲的人工呼吸管理患者で併用効果があるが，軽症例ではエビデンスが不十分である．2025 年現在，同様に広範な免疫抑制作用を持ち安価なデキサメタゾンが標準治療となっていること，両剤の使用が検討された 2020 ～ 2022 年とは流行株と重症度が異なること，各種臨床試験の緊急性が低下し今後は新たなエビデンスが創出されづらいこと，両剤が高額であることなどを勘案し，使用にあたっては適応を厳格に判断すべきである．

◆引用・参考文献◆

1）Leisman DE, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. Lancet Respir Med 2020;8:1233-1244.
2）Udomsinprasert W, et al. Circulating levels of Interleukin-6 and Interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha,as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: Systematic review with meta-analysis. J Clin Immunol 2021;41:11–22.
3）中外製薬　アクテムラ®インタビューフォーム　2024 年 11 月改訂（第 33 版）[2024 年 12 月 20 日アクセス]
4）WHO rapid evidence appraisal for COVID-19 therapies（REACT）working group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. JAMA 2021;326: 499-518.
5）RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19（RECOVERY）: a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397:1637-1645.
6）The REMAP-CAP investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically Ill patients with COVID-19. N Engl J Med 2021;384:1491-1502.
7）Choy EH, et al. Clinical significance of janus kinase inhibitor selectivity. Rheumatology 2019;58:953-962.
8）Meletiadis J, et al. Interleukin-6 blocking vs. JAK-STAT inhibition for prevention of lung injury in patients with COVID-19. Infect Dis Ther 2020; 9:707–713.
9）Richardson P, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet 2020;395: e30-e31.
10）日本イーライリリー株式会社　オルミエント®インタビューフォーム　2024 年 8 月改訂（第 17 版）[2024 年 12 月 20 日アクセス]
11）日本イーライリリー株式会社　オルミエント®適正使用ガイド [2024 年 12 月 20 日アクセス]
12）Kalil AC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. N Engl J Med 2021;384: 795-807.
13）Wolfe CR, 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: 888-899.
14）Marconi VC, 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;12:1407-1418.
15）Ely EW, 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 tria. Lancet Respir Med 2020;10:327-336.
16）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 2020;400:359-568.

6．免疫抑制薬・調整薬：抗凝固療法，抗血小板療法

● Executive Summary ●

- SARS-CoV-2 感染は血管内皮細胞機能障害をもたらし，その結果，微小血管障害を伴う肺胞毛細血管微小血栓が生じる．
- COVID-19 で観察される両側びまん性の肺炎は，播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation:DIC）とは異なる肺血管内凝固症候群（pulmonary intravascular coagulopathy; PIC）と呼ばれる新規の肺特異的血管障害と関連する．
- 海外と本邦では COVID-19 における血栓症発症頻度が異なり，その違いが結果的に人種間における重症化や死亡率の違いに寄与している可能性が示唆されている．
- 本邦での静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism:VTE）発症率は海外に比べ明らかに低値である．重症例では発症率が上昇するが，死因となる重篤な VTE 発症は認められない．
- 本邦では，COVID-19 中等症 II での抗凝固療法として予防用量ヘパリンが推奨されている．
- COVID-19 症例では，抗凝固療法への抗血小板療法の上乗せ効果は認められていない．

はじめに

『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第 10.1 版」[1] では，「血栓症対策」の項で以下の記載がある．

- 重症感染症および呼吸不全は，深部静脈血栓症の中等度リスク因子である．
- さらに，COVID-19 患者においては，サイトカインストームや血管内皮障害などにより凝固亢進および線溶抑制が合併していると推定される．
- 肥満，不動，男性，D ダイマーが正常上限の 3～4 倍を超えるような場合には，ヘパリン（低分子ヘパリンは適応外使用）などによる抗凝固療法が推奨される．
- 未分画ヘパリンの投与量は確立していないが，低用量（10,000 単位 / 日，あるいは 200 単位 / kg/ 日）が用いられる．適宜，APTT や血小板数を測定する．

これらの内容は，日本静脈学会，肺塞栓症研究会，日本血管外科学会，日本脈管学会，日本循環器学会合同で作成された『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防および抗凝固療法の診療指針 Ver.4.1（2023.2.25）』[2] を参考にし，記載されている．本項では，上記『診療指針』を参考に，COVID-19 診療における抗凝固療法，抗血小板療法について解説する．

1　COVID-19 における血栓形成のメカニズム

1．血管内皮細胞障害

COVID-19 の原因ウイルス SARS-CoV-2 が細胞に侵入するには，細胞表面にある受容体タンパク質 ACE2（angiotensin converting enzyme-2）受容体に結合する必要がある [3]．ACE2 受容体は全身の血管内皮細胞に発現し，ACE2 受容体を介して血管内皮細胞にウイルスが感染すると，びまん性の内皮細胞炎症が生じ，酸化ストレスや DNA ダメージにより内皮細胞の機能不全が誘導される [4]．その結果，血管作動性物質の放出や血小板凝集抑制，血管作動性物質の放出，炎症細胞接着，血管透過性調節など，また，血液凝固抑制や線溶活性化，線溶不活化などの凝固線溶のコントロールなど，それらの機能が障害される．血管内皮細胞への SARS-CoV-2 感染は，単球および好中球の周辺組織への浸潤を誘導し，内皮細胞のアポトーシスを誘導する [5]．その結果，IL-6 などによるサイトカインストーム [6] や血管内皮細胞機能障害 [5] など，全身にわたる臓器障害をもたらす．これらは，線溶亢進および線溶抑制が併存する病態であり，その結果，微小血管障害を伴う肺胞毛細血管微小血栓が生じる．さらに，重症 COVID-19 の主要な合併症である ARDS における反応は，肺血管内

のびまん性微小血栓形成（肺微小血栓については以下に詳述）につながる[7]．また，重症感染症および呼吸不全はそれのみで深部静脈血栓症の中等症リスク因子でもある．

2．COVID-19 と肺微小血栓

COVID-19 感染に関連するサイトカインストームは，トロンビンの生成と肺内のフィブリン沈着により肺血流動態を悪化させる．その 1 つである IL-6 の血清レベルは，COVID-19 では早期から上昇し，重症化に関与している．最近の報告では，この IL-6 が血管内皮細胞から血液凝固促進因子 plasminogen activator inhibitor-1（PAI-1）を放出させ，肺を含む多臓器で微小血栓を誘発し，重症化する可能性が示唆されている[8]．しかし，COVID-19 での血栓症発症機序にはいまだ不明な点が多く，サイトカインストームや血管内皮細胞障害などによる凝固亢進および線溶抑制の関与が推定される．前述したように，COVID-19 の原因となる SARS-CoV-2 は，気道細胞のエンベロープに存在するスパイクタンパク質（S タンパク質）が細胞膜の受容体（ACE2 受容体）に結合し，気道細胞への侵入を開始する．さらに，ウイルス感染の進展により，全身の血管内皮細胞障害が生じ，凝固線溶系の異常から微小血栓が発症すると考えられている．特に，COVID-19 で観察される両側びまん性の肺炎は，DIC とは異なる PIC と呼ばれる新規の肺特異的血管障害と関連し，直接的な血管内皮細胞障害により肺微小血栓を誘導する可能性が示唆されている[9]．実際，COVID-19 剖検症例における肺病変の組織学的分析によると，微小血管障害を伴う広範囲の肺胞毛細血管微小血栓は，インフルエンザ症例より 9 倍高い（P＜0.001）と報告されている[10]． COVID-19 の肺では，血管新生もインフルエンザの肺より 2.7 倍高く（P＜0.001），血管新生が進むことも COVID-19 の病理学的特徴とされる[10]．

2　COVID-19 における VTE を含めた血栓症

1．実臨床における海外からの報告

『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における VTE 予防および抗凝固療法の診療指針 Ver.4.1（2023.2.25）』[2] によれば，欧米の初期の剖検例にて，深部静脈血栓症（deep venous thrombosis:DVT）は 12 例中 7 例に，肺塞栓症（pulmonary embolism:PE）は 4 例に認められ，さらに，入院患者の 4.4%，重症者の 8.3 ～ 31％に VTE が発症するとの報告が続いた[11-14]．その後の 2 つのメタアナリシスによると，全症例における VTE の発症率は 21%，一般病棟症例では 5%，ICU 症例では 31% と報告され，さらに中枢型 DVT は 6.2%，亜区域単独を除いた PE は 5.5% と報告された[15,16]．

COVID-19 症例では，アウトブレイク初期から凝固障害が予後不良因子として注目され，特に D ダイマー上昇は，死亡予測因子とされた[17]．正確な定義とは言えないが，正常の 3 倍から 4 倍程度 D ダイマーが上昇する症例では，他の重篤な症状がない場合でも，入院を検討する必要があるとされ[18]，4 倍以上の D ダイマー上昇症例では，ヘパリンによる抗凝固療法により死亡率減少が報告された[17]．しかし，欧州白人症例では，標準的な血栓予防治療例でも，動静脈問わず 31％に合併し，うち DVT が 27%，肺血栓症は 13.5%，動脈血栓イベントが 3.7%と報告された[19]．

急性および慢性ともに血栓症の発症には人種差が指摘されており，アジア人では欧米人に比べ 1/3 ～ 1/4 の発症頻度とされている．VTE の頻度が高い欧米では，重症呼吸不全，心不全，集中治療患者には積極的に予防的抗凝固療法を実施しており[20]，理学療法中心の本邦[21] とは異なる背景がある．COVID-19 の感染状況や死亡率も海外と日本で大きく異なり，その要因として医療システムの違いのほかに人種差も示唆されている．この違いが COVID-19 における血栓症発症頻度と関連し，結果的に人種間における重症化や死亡率の違いに寄与している可能性がある[10]．そのため，本邦では海外からのデータをそのまま受け入れるのではなく，本邦におけるデータを集積し，COVID-19 に発症する血栓症に対処する必要がある．

2. 本邦からの報告

本邦における各調査結果は，『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防および抗凝固療法の診療指針 Ver.4.1（2023.2.25）』[2] において以下のようにまとめられている．

＜日本静脈学会・肺塞栓症研究会合同のアンケート調査[22-24]＞

・VTE 7 例 /1,243 例 :0.6%，PE 5 例 /1,243 例 :0.4%

・海外と比較すると低い発症率で，VTE 発症例はすべて重症例であった．

＜厚生労働省研究班・日本血栓止血学会・日本動脈硬化学会の調査[25,26]＞

・血栓症（全症例）105 例 /5,687 例 :1.9%，血栓症（重症例）:13%，DVT 41 例 /5,687 例 :0.7%，PE 29 例 /5,687 例 :0.5%

上記同様に，発症率は海外に比べ低く，重症症例に多いという結果であった．

＜大学病院の入院患者を対象とした 516 例の検討[27]＞

・VTE 22 例 /516 例 :4.3%，動脈血栓症 20 例 /516 例 :3.9%

＜ CLOT-COVID 研究（他施設コホート研究）[28-30]＞

・予防のための抗凝固療法実施症例　1,245 例 /2,894 例 :43%（軽症・中等症 I:9.8%，中等症 II:61%，重症 :97%）

血栓症（VTE 71%）発症した入院症例　55 例 :1.9%（血栓症発症率：軽症・中等症 I:0.2%，中等症 II:1.4%，重症 :9.5%，血栓症発症のリスク因子は男性，D ダイマー高値）

以上，本邦での VTE 発症率は，海外に比べて低く，重症例で発症率は上昇するが，死因となる重篤な VTE の発症は認められなかった[22,23,28]．

3. 実臨床における抗凝固療法

欧米では，国際血栓止血学会や米国血液学会からの提言にあるように，禁忌（アクティブな出血と明らかな血小板減少）がない場合には，すべての COVID-19 入院例に低分子ヘパリン（LMWH）が検討される[31]．実際，抗凝固療法は，全患者におよび人工呼吸管理例において，生存率を改善させた[32]．本邦では 2021 年 1 月に，日本静脈学会，肺塞栓症研究会，日本血管外科学会，日本脈管学会から『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防の診療指針 Ver.1.0，（2021.1.25）』[33] が発出され，「中等症 II（酸素投与が必要）」の，特に D ダイマー高値例（正常上限の 3 ～ 4 倍以上）には低用量未分画ヘパリン（10,000 単位 / 日あるいは 200 単位 /kg/ 日の持続点滴）が提言された．また「重症（ICU 管理あるいは人工呼吸器）」症例では，予防用量の未分画ヘパリンが推奨された．

抗凝固療法の用量には予防用量と治療用量があり，高用量となる後者では，出血のリスクは高まる一方，血栓症予防に加え幅広い抗炎症作用，微小血栓症の予防により重症化を抑制する可能性もある．両用量についてランダム化比較介入試験が海外から複数報告されているが，治療用量には重症化を抑制するとの報告[34-36]も，抑制しないとする報告[37,38]もある．しかし，人種差など組み入れ基準はさまざまであり，評価は難しいため，National Institutes of Health は出血リスクのない中等症の患者には短期間のヘパリン治療を慎重に弱く推奨している．上記背景を踏まえ，「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防および抗凝固療法の診療指針 Ver.4.1，2023.2.25」[2] では，COVID-19 中等症 II における抗凝固療法として，Ver.1 同様予防用量ヘパリンが推奨されている．しかし，COVID-19 の予後改善効果を期待し，「COVID-19 中等症 II 患者，D ダイマー高値患者，病状が悪化して重症化リスクが高い症例でかつ低出血リスク患者には，治療用量の未分画ヘパリンを担当医師の臨床判断にて個々の症例で使用する事を否定するものではない」との記載がある[2]．

基本的に，予防量投与では APTT 測定による用量調節は不要であるが，過剰延長や血小板減少には注意する．また，投与期間には明確なエビデンスはなく，症状改善や D ダイマー低下が一つの指標と考える．COVID-19 患者の診療では，D ダイマー，プロトロンビン時間（PT），血小板数の測定

が重要である．これらの指標を基に，常に微小血栓の存在と重症化との関連を念頭におくことが重要で[39]，経口抗凝固薬（DOAC）について現在エビデンスはないが，心疾患にすでに DOAC を内服している 70 歳以上の COVID-19 例の後方視的検討では，生命予後（P=0.01）の改善が報告されている[40]．

3　COVID-19 における抗凝固療法への抗血小板療法上乗せ効果

1．血小板機能亢進と抗血小板療法

前述したように，COVID-19 症例への抗凝固療法のエビデンスは蓄積されてきたが，治療用量でも血栓塞栓症発症を完全に抑制できない[41]．COVID-19 患者では，剖検症例や臨床データより血小板の活性化が重症化や血栓症発症，死亡リスクに関連することが報告されている[42-44]．また，COVID-19 患者からの血小板は骨髄細胞や血管内皮細胞を活性化することが報告されており[45-47]，これらのことから，COVID-19 患者では，抗凝固療法への抗血小板療法の上乗せが，臨床の転帰を改善する可能性が示唆された．これを背景に，非重症 COVID-19 入院患者の抗凝固療法に抗血小板薬 P2Y12i を上乗せする有用性が，国際的ランダム化臨床試験で検討された．有効性は 21 日目までの臓器サポート不要期間などにより評価されたが，両群において有意差は認められなかった[48]．

現状 COVID-19 症例では，抗凝固療法への抗血小板療法上乗せ効果は認められていないが，今後上記以外の抗血小板薬の有用性を検討する余地があると考えられる．

◆引用・参考文献◆

1）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf [2025 年 1 月 30 日アクセス]
2）日本静脈学会，肺塞栓症研究会，日本血管外科学会，日本脈管学会．日本循環器学会「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防および抗凝固療法の診療指針 Ver.4.1」，2023.2.25. [2025 年 1 月 30 日アクセス]
3）Hoffmann M，et al．SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020;181:271-280.e8.
4）Provencher S，et al．COVID-19 and the pulmonary vasculature. Pulm Circ 2020;10:2045894020933088.
5）Varga Z，et al．Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet 2020;2;395:1417-1418.
6）Vaduganathan M，et al．Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19．N Engl J Med 2020;382:1653-1659.
7）Poissy J，et al．Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence．Circulation 2020;142:184-186.
8）Zhou F，et al．Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan,China: a retrospective cohort study. Lancet 2020;395:1054–1062.
9）McGonagle D，et al．The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev 2020;19:102537.
10）Fogarty H，et al．COVID19 coagulopathy in caucasian patients．Br J Haemato 2020;189:1044-1049.
11）Lodigiani C，et al．Humanitas COVID-19 task force．Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. Thromb Res 2020;191:9-14.
12）Cui S，et al．Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia．J Thromb Haemost 2020;18:1421-1424.
13）Klok FA，et al．Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19．Thromb Res 2020;191:145-147.
14）Wichmann D，et al．Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study．Ann Intern Med 2020;173:268-277.
15）Malas MB，et al．Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2020;29:100639.
16）Jiménez D，et al．Incidence of VTE and bleeding among hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. Chest 2021;159:1182-1196.
17）Tang N，et al．Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia．J Thromb Haemost 2020;18:844-847.
18）Klok FA，et al．Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. Thromb Res 2020;191:148-150.
19）Kollias A，et al．Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action．Br J Haematol 2020;189:846-847.
20）Kahn SR，et al．Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis，9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines．Chest 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
21）肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン（2017 年改訂版）https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
22）「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と静脈血栓塞栓症」の緊急のアンケート結果について – 日本静脈学会 https://js-phlebology.jp/?cat=35 [2025 年 1 月 30 日アクセス]
23）Yamashita Y，et al．The primary prevention of venous thromboembolism in patients with COVID-19 in Japan: current status and future perspective. Ann Vasc Dis 2021;14:1-4.
24）Yamashita Y，et al．Clinical features of venous thromboembolism in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Japan - a case series study．Circ J 2021; 25;85:309-313.

25）COVID-19 関連血栓症アンケート調査結果報告，厚生労働省難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班
http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2020/12/COVID-19%E9%96%A2%E9%80%A3%E8%A1%80%E6%A0%93%E7%97%87%E3%82%A2%E3%83%B3%E3%82%B1%E3%83%BC%E3%83%88%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%9B%B8%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0%E3%83%9A%E3%83%BC%E3%82%B8%E6%8E%B2%E8%BC%89%E7%89%88.pdf [2025 年 1 月 30 日アクセス]
26）Horiuchi H，et al．Questionnaire-survey joint team on The COVID-19-related thrombosis．COVID-19-related thrombosis in Japan: final report of a questionnaire-based survey in 2020．J Atheroscler Thromb 2021;28:406-416.
27）Oba S，et al．Arterial and venous thrombosis complicated in COVID-19: a retrospective single center analysis in Japan．Front Cardiovasc Med 2021;19;8:767074.
28）Nishimoto Y，et al．The current status of thrombosis and anticoagulation therapy in patients with COVID-19 in Japan: from the CLOT-COVID study．J Cardiol 2022;80:285-291.
29）Yamashita Y，et al．Influence of sex on development of thrombosis in patients with COVID-19: from the CLOT-COVID study．Thromb Res 2022;213:173-178.
30）Ikeda N，et al．D-dimer values and venous thromboembolism in patients with COVID-19 in Japan—From the CLOT-COVID study. Circ Rep 2022;4:215-221.
31）Thachil J，et al．ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19．J Thromb Haemost 2020;18:1023–1026.
32）Paranjpe I，et al．Association of treatment dose anticoagulation with In-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. J Am Coll Cardiol 2020;76:122-124.
33）日本静脈学会，ほか．「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防の診療指針 Ver.1.0，2021.1.25. [2025 年 1 月 30 日アクセス]
34）ATTACC Investigators，et al．Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically Ill patients with COVID-19．N Engl J Med 2021;385:790-802.
35）Sholzberg M，et al．Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death，mechanical ventilation，or intensive care unit admission in moderately ill patients with COVID-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial．BMJ 2021;375:n2400,
36）Spyropoulos AC，et al．Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: The HEP-COVID randomized clinical trial．JAMA Intern Med 2021;181:1612-1620.
37）INSPIRATION Investigators，et al．Effect of intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation on thrombotic events, extracorporeal membrane oxygenation treatment，or mortality among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit : the INSPIRATION randomized clinical trial．JAMA 2021;325:1620-1630.
38）Lopes RD，et al．Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label，multicentre，randomised，controlled trial．Lancet 2021;397:2253-2263.
39）Gattinoni L，et al．COVID-19 does not lead to a ‘‘typical’’ acute respiratory distress syndrome．Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1299–1300.
40）Rossi R，et al．Protective role of chronic treatment with direct oral anticoagulants in elderly patients affected by interstitial pneumonia in COVID-19 era. Eur J Intern Med 2020;77:158-160.
41）Lawler PR，et al．ATTACC Investigators; ACTIV-4a investigators; REMAP-CAP investigators．Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritically ill patients with COVID-19．N Engl J Med 2021;385:790-802.
42）Taus F，et al．Platelets promote thromboinflammation in SARS-CoV-2 pneumonia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 40:2975-2989, 2020.
43）Rapkiewicz AV，et al．Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series. EClinicalMedicine 2020;24:100434.
44）Barrett TJ，et al．Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease. Circ Res 2020;127:945-947.
45）Manne BK，et al．Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. Blood 2020;136:1317-1329.
46）Barrett TJ，et al．Platelets amplify endotheliopathy in COVID-19. Sci Adv 2021;7:eabh2434.
47）Hottz ED，et al．Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. Blood 2020;136:1330-1341.
48）Berger JS，et al．Effect of P2Y12 inhibitors on survival free of organ support among non-critically Ill hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial．JAMA 2022;18;327:227-236.

7．抗体療法

● Executive Summary ●

- COVID-19 に対する抗体療法には，中和抗体薬，回復者血漿療法，高度免疫グロブリン療法などがある．
- 中和抗体薬は，オミクロンが拡大して以降は試験管内での活性が低下しており，使用が推奨されない．
- 新興再興感染症の流行初期における治療の選択肢として，抗体療法は考慮されるべきである．

抗体療法とは，抗体を利用して特定の病気を治療するアプローチの総称であり，大きく 4 つの機序で作用すると考えられる [1]．

・ウイルスの中和
・抗体依存性ウイルス分解
・抗体を介した抗原提示
・抗体依存性細胞障害

COVID-19 においては，SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質に結合する抗体が中和作用を発揮する．抗体療法はウイルス増殖がみられる発症早期に投与することにより効果を期待できると考えられている．

抗体治療薬には，中和抗体薬，回復者血漿，高度免疫グロブリン製剤がある．それぞれの利点・欠点を表 4-8 にまとめた．

表 4-8　各抗体療法の特徴

	利点	欠点
中和抗体薬	多くの回復者を要さない 高力価 輸血副作用がない	高価
回復者血漿	簡便さ 迅速性 変異株への対応	抗体価の不均一性 用量が多い 輸血による副作用
高度免疫グロブリン製剤	高力価 用量が少ない 輸血副作用が少ない 変異株への対応	製造までの時間 多くの回復者を要する

1　モノクローナル抗体（中和抗体薬）

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 スパイクタンパク質の受容体結合領域（receptor binding domain:RBD）に対するモノクローナル抗体である．特に，オミクロンが出現する以前まで軽症・中等症 I の COVID-19 患者の治療薬として用いられた．これまでに日本国内で承認された中和抗体薬として，カシリビマブ／イムデビマブ（ロナプリーブ®），ソトロビマブ（ゼビュディ®），チキサゲビマブ／シルガビマブ（エバシェルド®）がある．これらの薬剤の配分については，2024（令和 6）年 5 月 31 日をもって終了となっており，2025 年 3 月時点ではすでに使用できなくなっている．

1. カシリビマブ／イムデビマブ（ロナプリーブ®）

日本国内で最初に特例承認された COVID-19 に対する中和抗体薬である.

重症化リスク因子を 1 つ以上もつ COVID-19 外来患者 4,057 例を解析対象とした RCT 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 による入院または全死亡がそれぞれ 71.3%（1.3% vs. 4.6%，P ＜ 0.0001），70.4%（1.0% vs.3.2%，P=0.0024）有意に減少した [2]．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 vs.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 例を対象とした RCT 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 [3]．

特にオミクロンが出現する 2021 年 12 月までは，軽症・中等症 I の COVID-19 患者の治療薬および濃厚接触者の曝露後の予防薬として用いられた．しかし，多くのスパイクタンパク質の変異が起こっているオミクロンに対しては試験管内での活性が低下していることが報告されており [4,5]，オミクロンが拡大して以降は，治療・予防ともに使用されなくなった.

2. ソトロビマブ（ゼビュディ®）

2021 年 9 月に特例承認された中和抗体薬である.

少なくとも 1 つ以上の重症化リスク因子をもつ軽症 COVID-19 患者を対象とした第 III 相の RCT 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 例）では，プラセボ投与群（292 例）と比較して，主要評価項目である投与 29 日目までの入院または死亡が 85% 減少した（P=0.002）[6]．カシリビマブ／イムデビマブと同様に，BA.5 以降のオミクロンでは試験管内での活性が低下しており，現在は使用されていない.

3. チキサゲビマブ／シルガビマブ（エバシェルド®）

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 910 例を対象とした RCT 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%有意に減少した（P=0.010）.

被験者として，COVID-19 に対するワクチンの効果が不十分と考えられる，もしくは接種が推奨されない者，または COVID-19 の感染リスクが高い場所もしくは状況におかれる者 5,172 例を対象とした RCT 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% vs.1.0%，P＜0.001）有意に減少した [7]．

本邦では 2022 年 8 月に特例承認となったが，治療薬としては供給されておらず，以下に対する発症予防のために曝露前予防薬として厚生労働省から配分された.

- 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（リツキシマブなど）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，また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がんの患者
- 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 細胞または 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/μL 未満の未治療の HIV 患者

4. ペミビバート（ペムガルダ®）

2024 年 3 月に FDA はワクチンに十分な反応が得られない免疫不全患者に対する COVID-19 の曝露前予防としてペミビバートに EUA を発出した.

免疫ブリッジング法という手法でペミビバートの有効性を検証した研究では，ペミビバート投与後の中和抗体価を測定しプラセボと比較しウイルス抑制効果を確認し，さらに既存の中和抗体薬の臨床研究のデータと比較することでペミビバートの有効性を外挿し評価している[8]. この結果, ペミビバートはこれまでの中和抗体薬と同等以上の効果が期待できるとされている.

変異株に対するペミビバートの中和活性を評価した研究では，*in vitro* で JN.1 と KP.2 の両方に対して同程度の中和活性を示したが，LB.1，KP.2.3，および KP.3 に対してはわずかに低下し，KP.3.1.1 に対しては大幅に低下した[9].

5. シパビバルト（カビゲイル®）

長時間作用型モノクローナル抗体であり，免疫不全患者の曝露前予防投与の適応について 2024 年 12 月に承認された.

血液がん患者，臓器移植患者，透析を必要とする末期腎疾患患者，過去 1 年以内に B 細胞減少療法を受けている患者，免疫抑制薬を服用している患者などの免疫不全患者に対して，シパビバルトを投与した群は，対照群（チキサゲビマブ／シルガビマブまたはプラセボ）と比較して症候性 COVID-19 の発症率を統計学的に有意に低下させたとプレスリリースされている.

（https://www.astrazeneca.co.jp/media/press-releases1/2024/2024122701.html）

2 回復者血漿療法

回復者血漿とは，特定の感染症から回復した人の血漿をさす．血漿とは，血液の中から赤血球・白血球・血小板などの血球成分を取り除いたものであり，この血漿の中にはウイルスなどの病原体を不活化するさまざまな抗体が含まれる．回復者血漿と一般的な血漿との最大の違いは，回復者血漿は特定の感染症（例えば COVID-19）から回復したドナー（献血者）から得られることである．感染症から回復した人は，その感染症に対する抗体を有しているため，回復者に血漿を提供してもらい，これを新たに罹患した感染者に投与することにより治療に役立てることができる.

軽症例を対象とした RCT のうち，アルゼンチンで行われた臨床研究では，重症化リスクの高い患者に発症 3 日以内に高力価の回復者血漿を投与することにより重症化が予防された[10]．同様に，アメリカのジョンズ・ホプキンス大学が主導した臨床研究では，発症から 9 日目までに回復者血漿を投与すると重症化リスクを減少させた[11]．一方で，アメリカで行われた別の臨床研究では，発症 7 日以内に重症化リスクの高い COVID-19 患者に高力価の回復者血漿を投与したが有効性が示されなかった[12]．これらの結果からすると，回復者血漿の効果が期待されるのは，できる限り発症早期に高力価の回復者血漿を投与した場合に限られると推測される.

日本国内でも当時国立国際医療研究センター（現国立国際医療センター），国立感染症研究所，日本赤十字社を中心に回復者血漿採取の体制を構築し[13]，有効性を検証するための臨床研究が行われたが，中和抗体薬が承認された時期に重なったことから症例が集積されず有効性を評価できなかった[14].

3 高度免疫グロブリン製剤

高度免疫グロブリン製剤は，特定の感染症や毒素に対する高い抗体濃度をもつ免疫グロブリン製剤である．通常の免疫グロブリン製剤（IVIG）がさまざまな抗体を含むのに対し，高度免疫グロブリン製剤は特定の抗原に対する抗体を高濃度で含むように作られている.

COVID-19 から回復した患者の血漿から抽出した高度免疫グロブリン製剤の有効性を検証した ITAC 試験では，発症から 12 日以内の COVID-19 患者に高度免疫グロブリン製剤を投与した患者とプラセボ群を比較したところ重症化予防効果は示されなかった[15].

中和抗体薬は，高力価で多くの回復者を要さないという利点がある一方で，変異を繰り返すSARS-CoV-2 には長期的な有効性が担保されないという欠点がある．一方で，回復者血漿療法や高度免疫グロブリンは，変異株への対応はしやすい一方で体制の構築や精製に労力やコストを要するという欠点がある．しかしながら，今後の新興再興感染症に対しても，特に特異的な治療法が確立されるまでの流行初期には，治療の選択肢として抗体療法は考慮されるべきである．

◆引用・参考文献◆

1）Devasenapathy N，et al．Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis．CAMJ 2020;192:e745-e755.
2）Weinreich DM，et al．REGEN-COV antibody combination and outcomes in outpatients with COVID-19．N Engl J Med 2021;385: e81.
3）O'Brien MP，et al．Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent COVID-19．N Engl J Med 2021;385:1184-1195.
4）Takashita E，et al．Efficacy of antibodies and antiviral drugs against COVID-19 Omicron variant．N Engl J Med 2022;386:995-998.
5）Takashita E，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;387:468-470.
6）Gupta A，et al．Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab．N Engl J Med 2021;385:1941-1950.
7）Levin MJ，et al．Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of COVID-19．N Engl J Med 2022;386:2188-2200.
8）Schmidt P，et al．Immunobridging for Pemivibart，a monoclonal antibody for prevention of COVID-19．N Engl J Med 2024;391:1860-1862.
9）Wang Q，et al．Activity of research-grade pemivibart against recent SARS-CoV-2 JN.1 sublineages．N Engl J Med 2024;391:1863-1864.
10）Libster R，et al．Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults．N Engl J Med 2021;384:610-618.
11）Sullivan DJ，et al．Early outpatient treatment for COVID-19 with convalescent plasma．N Engl J Med 2022;386:1700-1711.
12）Korley FK，et al．Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19．N Engl J Med 2021;385:1951-1960.
13）Terada M，et al．How we secured a COVID-19 convalescent plasma procurement scheme in Japan．Transfusion 2021;61:1998-2007.
14）Saito S，et al．Efficacy of convalescent plasma therapy for COVID-19 in Japan: an open-label, randomized, controlled trial．J Infect Chemother 2023;29:869-874.
15）Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. Lancet 2022;399:530-540.

8. 新型コロナワクチン

● Executive Summary ●

- 2024 年度から COVID-19 は 65 歳以上を対象とした定期接種 B 類疾病となった.
- 65 歳以上および 65 歳未満でも重症化リスクが高い基礎疾患をもつ者には，重症化予防のために変異株に対応した新型コロナワクチンを少なくとも年 1 回接種することが検討される.
- 既感染者を含む 65 歳未満の健常成人にも，一定の発症予防効果が報告されていることから接種が検討される.

1 接種体制

COVID-19 は 2024 年度から定期接種 B 類疾病となり，年に 1 回行うこととなった．対象は 65 歳以上の者および 60 ～ 64 歳で心臓，腎臓または呼吸器の機能に障害があり，身の回りの生活が極度に制限される者などである．また，定期接種の対象ではない生後 6 カ月以上の者も，任意接種として新型コロナワクチンを受けることができる.

接種費用について，定期接種は経済的に負担が困難な方は自己負担無く接種が可能であり，それ以外の方や任意接種の場合でも，市町村等からの助成を受けられることがある．自治体によっては接種券などが送付されない場合があるが，接種券がなくても接種可能である．他のワクチンとの接種間隔の制限はなく，インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンなどとの同時接種は，医師が特に必要と認めた場合に行うことができる.

2 5 種類の新型コロナワクチン

わが国で 2024 年秋に使用された新型コロナワクチンを表 4-9 に示す [1]．2024 年度以降の定期接種で用いる新型コロナワクチンの抗原組成については，最新の WHO の推奨する抗原組成を用いることを基本とするとされ，2024 年度はオミクロン系統の JN.1 に対応したワクチンが使用された．2025 年度は，5 月時点の流行株が海外でオミクロン系統の LP.8.1，日本で同系統の XEC が中心であったことをふまえ，ファイザー・モデルナ・武田薬品工業は LP.8.1 対応ワクチン，第一三共・Meiji Seika ファルマは XEC 対応ワクチンを供給する予定である [2].

1. コミナティ®

① 有効性

新型コロナウイルスのスパイクタンパク質（SP）の全長 mRNA を脂質ナノ粒子で包んで筋肉内注射し，体内で mRNA が翻訳されて SP が作られ，それに対して特異的抗体が産生される．2021 年から国内でも広く使用されている mRNA ワクチンで，その効果にはすでに実績がある．起源株対応ワクチンの海外臨床試験では，初回免疫（2 回接種）による接種後 4 カ月間の発症予防効果が 16 歳以上で 95.0% と高い有効率がみられた [3].

ワクチン導入直後は実社会でも高い有効性が認められたが [4]，オミクロン出現後は発症予防効果が低下した．米国の 18 歳以上を対象とした症例対照研究では，オミクロン対応二価（起源株／ BA.4-5）ワクチンの救急受診予防効果が 35%，入院予防効果が 39% [5]，XBB.1.5 対応ワクチンの救急受診予防効果が 40%，入院予防効果が 57% と報告されている [6]．また，2024/25 シーズンに米国で用いられた KP.2 対応ワクチンについては，米国退役軍人保険データをもとにした研究で，18 歳以上の救急受診予防効果が 57%，入院予防効果が 68%と報告されている [7].

2025 年度に供給予定の LP.8.1 対応コミナティは，JN.1 対応コミナティに比べて LP.8.1 に対する中和抗体価が，ワクチン未接種マウスへの初回免疫で 15.6 倍，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で 5.2 倍高かった [2]．XEC に対する中和抗体価も，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で JN.1 対応コミナティに比べて 2.1 倍高かった [2].

② 安全性

わが国のコホート調査によるとコミナティの 2 回目接種における発熱（37.5℃以上）の頻度は 38.1%だったが[8]，XBB.1.5 対応ワクチンが用いられた 2023 年度秋開始接種では 17.4%に減少した[9]．また，2023 年度秋開始接種におけるブライトン分類 1 ～ 3 の心筋炎・心膜炎の報告は，100 万回接種当り 0.08 件ときわめて少なく[10]，2024 年度はみられなかった[11]．JN.1 対応コミナティでは，健康成人 53 例において，全身性の有害事象は 18 ～ 55 歳で発熱（38℃以上）3.7%，倦怠感 44.4%，56 歳以上で 38℃以上の発熱 4.0%，倦怠感 23.1%であった[12]．

表 4-9　わが国で 2024 年秋に使用された新型コロナワクチン[1]

製剤名	製薬会社	種類	接種年齢	用量	容量	保管・有効期間	創製・製造	初回承認日（JN.1 ワクチン承認日）
コミナティ筋注 シリンジ 12 歳以上用	ファイザー	mRNA (JN.1 SP)	≧ 12 歳	30 μg 0.3 mL	1 人用プレフィルドシリンジ	2 ～ 8℃・8 カ月	海外・海外	2021 年 2 月 14 日（2024 年 8 月 8 日）
コミナティ RTU 筋注 5 ～ 11 歳用 1 人用			5 ～ 11 歳	10 μg 0.3 mL	1 バイアル 0.3 mL（1 人用）	医療機関では 2 ～ 8℃・10 週間 -90 ～ -60℃では 18 カ月		2022 年 1 月 21 日（2024 年 8 月 8 日）
コミナティ筋注 6 カ月～ 4 歳用 3 人用			6 カ月～ 4 歳	3 μg 0.3 mL	1 バイアル 1.1 mL で希釈（3 人用）			2022 年 10 月 5 日（2024 年 8 月 8 日）
スパイクバックス® 筋注	モデルナ・ジャパン	mRNA (JN.1 SP)	≧ 12 歳	50 μg 0.5mL	1 バイアル 2.5 mL（≧ 12 歳以上で 5 人分）	-20 ± 5℃・12 カ月 解凍後 2 ～ 8℃で 30 日間	海外・海外	2021 年 5 月 21 日（2024 年 8 月 23 日）
			5 ～ 11 歳	25 μg 0.25mL				
			6 カ月～ 4 歳 初回免疫					
ヌバキソビッド®筋注 1mL	武田薬品工業	組換えタンパク質[a] (JN.1 SP)	≧ 12 歳	5 μg 0.5mL	1 バイアル 1.0 mL（2 人分）	2 ～ 8℃・9 カ月	海外・国内	2022 年 4 月 19 日（2024 年 9 月 5 日）
			6 ～ 11 歳 初回免疫					
ダイチロナ®筋注	第一三共	mRNA (JN.1 SP RBD)	≧ 12 歳	60μg 0.6mL	1 バイアル 1.5 mL（2 人分）	2 ～ 8℃・7 カ月	国内・国内	2023 年 8 月 2 日（2024 年 9 月 2 日）
コスタイベ®筋注用	Meiji Seika ファルマ	mRNA レプリコンタイプ (JN.1 SP)	≧ 18 歳	5 μg 0.5 mL	1 バイアル 100μg 10 mL で溶解（16 人分）	-20±5℃・18 カ月 解凍後 2 ～ 8℃で 1 カ月	海外・国内	2023 年 11 月 28 日（2024 年 9 月 13 日）

＊わが国での初回承認順に記載，a：アジュバントとして Matrix-M 50 μg を添加，SP：スパイクタンパク質，RBD：受容体結合部位

2. スパイクバックス®

① 有効性

SP の全長 mRNA を脂質ナノ粒子で包んだ構造はコミナティと同じであるが，mRNA 量はコミナティの 30 μg に比べて 50 μg と多い．2021 年から若い世代を中心に広く使用された mRNA ワクチンで，効果についてはすでに実績がある．起源株対応ワクチンの海外臨床試験では，初回免疫（2 回接種）による接種後 4 カ月間の発症予防効果が 18 歳以上で 94.1% と高い有効率がみられた[13]．実社会でも，デルタに対する発症予防効果のメタアナリシスで，有効率 91% と高い効果が報告されている[14]．デルタとオミクロンの流行期の英国のコホート研究では，スパイクバックス群のコミナティ群に対するハザード比が，感染率で 0.95（95% CI. 095-0.96），入院率で 0.89（95% CI. 0.82-0.95）と，いずれもスパイクバックスの方が有意に感染・入院のリスクを下げていた[15]．

オミクロン対応二価（起源株／ BA.4-5）ワクチンの有効性は，米国における症例対照研究で，接種後 4 カ月までの 6 歳以上の救急受診予防効果が 55.0%，入院予防効果が 70.3% であった[16]．XBB.1.5 対応ワクチンの有効性は，同じく米国の症例対照研究で，18 歳以上の接種後 3 カ月間の発症予防効果が 33.1%，入院予防効果が 60.2% と報告されている[17]．また，JN.1 対応ワクチンの有効性は．65 歳以上を対象としたデンマークの全国コホート研究で，接種後 4 カ月までの入院予防効果が 84.9%，死亡予防効果が 95.8%であった[18]．

2025 年度に供給予定の LP.8.1 対応スパイクバックスは，JN.1 対応スパイクバックスに比べて LP.8.1 に対する中和抗体価が，ワクチン未接種マウスへの初回免疫で 6.0 倍，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で 2.0 倍高かった．XEC に対する中和抗体価も，JN.1 対応スパイクバックスに比べてワクチン未接種マウスへの初回免疫で 1.7 倍，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で 1.3 倍高かった[2]．

② 安全性

わが国のコホート調査によるとスパイクバックスの 2 回目接種における発熱（37.5℃以上）の頻度は 76.8%であったが[19]，XBB.1.5 対応ワクチンが用いられた 2023 年度秋開始接種では 39.1% に減少した[9]．また，心筋炎・心膜炎の報告数は，2023 度秋開始接種では 100 万回接種当り 0.3 件と少なく[20]，2024 年度は 49,855 回接種され報告はなかった[21]．

3. ヌバキソビッド®

① 有効性

ポリソルベート 80 を核に遺伝子組換え SP の 3 量体が配置されたナノ粒子に，サポニンをベースにしたアジュバント Matrix-M が添加されている[22]．起源株ワクチンの海外臨床試験では，初回免疫後の発症予防効果が 90.4%[23] と mRNA ワクチンとほぼ同等の効果がみられた．国内臨床試験では，ヌバキソビッド初回免疫後の起源株に対する IgG 抗体価は 6 カ月後には減衰するものの，1 年後にも過去の臨床試験から 65% の発症予防効果が期待されるレベルを上回っていた[24]．また，mRNA ワクチンと同様に液性免疫だけでなく細胞性免疫も誘導されることが報告されている[25]．

実社会での有効性については，2022 年 2 ～ 9 月のオミクロン流行期に行われたイタリアの後方視的コホート研究で，接種後 4 カ月までの発症予防効果が 50% であった[26]．

2022 年 2 ～ 12 月に行われた韓国の後方視的コホート研究では，接種後 180 日間のヌバキソビッド群のコミナティ群に対する感染に関するハザード比が，初回免疫で 0.90（95% CI. 0.87-0.93），追加免疫で 1.15（95% CI. 1.01-1.30）とほぼ同等であったが，重症化に関するハザード比は，初回免疫で 0.65（95% CI. 0.48-0.88），追加免疫で 0.39（95% CI. 0.20-0.75）とヌバキソビッド群の重症化予防効果の方が高かったことが報告されている[27]．さらに同じ研究で，3 回目と 4 回目接種におけるヌバキソビッドのコミナティに対するハザード比は，それぞれ感染に関して 0.78（95%CI. 0.76-0.79）と 0.86（95% CI. 0.86-0.87），重症化に関して 0.73（95% CI. 0.53-1.00）と 1.21（95% CI. 1.03-1.42）と，コミナティに劣らない効果が報告されている[28]．

2025 年度に供給予定の LP.8.1 対応ヌバキソビッドは，JN.1 対応ヌバキソビッドに比べて，LP.8.1

に対する中和抗体価がワクチン既接種マウスへの追加免疫で 1.8 倍高かった[2]．また，XEC に対する中和抗体価も，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で JN.1 対応ヌバキソビッドに比べて 1.8 倍高かった[2]．

② 安全性

国内臨床試験における起源株ワクチン 2 回目接種後の発熱（37.5℃以上）の頻度は，20 歳以上全体で 6.0%[29]，国内追加接種試験でも 20 歳以上で 0.7%と，mRNA ワクチンに比べて発熱の副反応は少ない[30]．国内コホート調査による起源株ワクチン接種後の発熱（37.5℃以上）の頻度は，3 回目接種後 10.9%[31]，4 回目以上の接種後 7.8%であった[32]．米国とカナダの観察研究では，ヌバキソビッド追加接種後の 38℃以上の発熱と倦怠感の頻度は，いずれも mRNA ワクチンより少なかった（発熱：8.2% vs. 17.9%，倦怠感：47.8% vs. 66.5%）[33]．副反応のために mRNA ワクチンを接種できない者にとっては，重要な選択肢である．

4. ダイチロナ®

① 有効性

わが国の新型コロナワクチンでは，唯一，創製も製造も国内である．他の mRNA ワクチンが SP の全長 mRNA を使用しているのに対して，SP の受容体結合部位（RBD）の塩基配列だけを用いている．そのため，RBD のタンパク質量が多くなり中和抗体価が高まる．また，マウスにおいては起源株対応ダイチロナ 2 回接種後には，脾臓中に起源株やオミクロン BA5 に特異的な $CD4^+$ および $CD8^+$ の T リンパ球が増加していることが報告されており，RBD も細胞性免疫に関与していることが示されている[34]．

起源株ワクチンの国内臨床試験では，中和抗体価の平均上昇倍率はコミナティの 1.46 倍，スパイクバックスの 1.77 倍であった[35]．また，二価（起源株 /BA.4-5）ワクチンの国内臨床試験でも，BA.5 に対する中和抗体価はコミナティの 1.72 倍であった[36]．健常な日本人 19 例を対象に JN.1 対応ワクチンの免疫原性をみた研究では，接種前後の中和抗体価の幾何平均が JN.1 に対して 12.8 倍，KP.3 に対して 8.7 倍，XEC に対して 8.7 倍上昇しており，いずれも JN.1 対応のコミナティ接種前後（JN.1　7.4 倍，KP.3　6.6 倍，XEC　6.9 倍）よりも高い上昇率がみられた[37]．

2025 年度に供給予定の XEC 対応ダイチロナは，JN.1 対応ダイチロナに比べて，XEC に対する中和抗体価がワクチン未接種マウスへの初回免疫で 1.0 倍，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で 1.9 倍高かった[2]．また，LP.8.1 に対する中和抗体価も，ワクチン未接種マウスへの初回免疫で 1.2 倍，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で 1.9 倍高かった[2]．

② 安全性

国内臨床試験における二価のダイチロナ追加接種後の発熱（37.5℃以上）の頻度は 13.2%で，二価のコミナティの 12.5%と変わらず，その他の有害事象も同程度であった[36]．XBB.1.5 対応のダイチロナの臨床試験でも，発熱（37.5℃以上）の頻度はコミナティと差がなかった（16.0% vs. 16.7%）[38]．また，国内コホート調査での XBB.1.5 対応ダイチロナの有害事象の頻度も XBB.1.5 対応コミナティとほぼ同等で，発熱（37.5℃以上）は 15.7%であった[39]．

5. コスタイベ®

① 有効性

米国で創製され，国内で開発したレプリコンタイプ（自己増幅型）の次世代 mRNA ワクチンである．アルファウイルス属由来の RNA レプリカーゼの mRNA を SP の mRNA に結合している[40]．ワクチンの mRNA がレプリカーゼで複製されるため，少ない投与量で SP が発現される．自己増幅するのは SP の mRNA であり，感染力のあるウイルスは含まれておらず，被接種者が周囲の人に感染させるリスク（シェディング）はない．マウスを用いた研究では，ワクチン由来の SP は接種部位の大腿直筋内では 3 日目をピークに 7 日目には消失するが，鼠経リンパ節では 28 日目まで検出され，44 日目までに消失することが報告されている[41]．一方，ワクチン由来のレプリカーゼは筋肉およびリンパ節で 15 日目まで検出されていた．

起源株ワクチン初回免疫の海外臨床試験では，発症予防効果 56.6%，重症化予防効果 95.3% と良好な結果がみられた[42]．わが国で行われた追加接種の臨床試験では，コミナティに比べて中和抗体価が 1.43 倍, 中和抗体応答率も 13.6% 高かった[43]．また, 追加接種による中和抗体価の持続がより長く，接種 12 カ月後の中和抗体価はコミナティ接種 1 カ月後に匹敵する高い抗体価を維持していた[44]．

2024 年度は JN.1 対応コスタイベが使用され，新型コロナワクチン既接種の 12 歳以上の小児および成人を対象とした臨床試験で，接種前に比べて JN.1 に対する中和抗体価が 15.4 倍まで上昇し，中和抗体価の上昇がみられ，中和抗体応答率も 80.9% であった[2]．

2025 年度に供給予定の XEC 対応コスタイベは，JN.1 対応コスタイベに比べて，XEC に対する中和抗体価がワクチン未接種マウスへの初回免疫で 0.9 倍，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で 1.7 倍であった[2]．また，LP.8.1 に対する中和抗体価は，ワクチン未接種マウスへの初回免疫で 1.1 倍，ワクチン既接種マウスへの追加免疫で 1.9 倍高かった[2]．

② 安全性

国内臨床試験における起源株ワクチン接種後の有害事象は，発熱（37.5℃以上）20.0%，倦怠感 44.8%で，対照群とされたコミナティと差はなかった[43]．また，因果関係のある重篤な有害事象は認められていない．二価ワクチンの国内臨床試験では，発熱（38.0℃以上）9%，倦怠感 38%で，コミナティ二価ワクチンとほぼ同等であった[45]．これらの有害事象はすべて 2 ～ 3 日以内に改善しており，症状の遷延はみられていない[45]．国内コホート調査での JN.1 対応コスタイベの有害事象の頻度も XBB.1.5 対応コミナティとほぼ同等で，発熱（37.5℃以上）は 21.8%であった[46]．

3 COVID-19 既感染者への接種

新型コロナウイルスは免疫回避力を高める変異を繰り返しており，再感染者が多くみられている．ワクチン接種を行わなかった既感染者では, ワクチン接種を完了した既感染者に比べて再感染が 2.34 倍起こりやすかったことが報告されており[47]，再感染予防にはハイブリッド免疫（自然感染とワクチンによる免疫）が重要である．

わが国の JN.1 感染者の回復期に比べて，JN.1 対応のコミナティ接種後の XEC に対する中和抗体価は 4.5 倍（715 vs. 160），JN.1 対応のダイチロナ接種後は 3.5 倍（566　vs. 160）高いことが報告されており[37,48]，自然感染より JN.1 対応ワクチンを接種した方がより高い中和抗体価を獲得できる[37]．

したがって，COVID-19 既感染者でも，今後の流行に備えるために JN.1 系統変異株対応ワクチンを少なくとも年 1 回の追加接種することが検討される．COVID-19 発症からワクチン接種までの期間は定められてはいないが，発症後すぐの再感染はまれであり，おおむね発症から 3 カ月経過してからの接種が望まれる[49]．

4 新型コロナワクチン接種の重要性

COVID-19の流行は続いており，高齢者を中心に重症患者も少なくない．厚生労働省の人口動態調査によると COVID-19 による死亡者は 2023 年が 38,086 人，2024 年も概数で 35,865 人であり[50]，疾病負荷は依然として大きい．特に年齢が高い者は疾病負荷が高く，予防接種が基本的な予防方法の一つと考えられる．米国で 2024 年秋に接種された JN.1/KP.2 対応ワクチンの接種後 4カ月以内の評価では有効性が認められ，COVID-19 による救急受診を 18 ～ 64 歳で 30%，65 歳以上で 35%，また，65 歳以上の COVID-19 による入院を免疫正常者で 45 ～ 46%，免疫不全者で 40% 減少させた[51]．わが国でも 2024 年 10 月から 2025 年 3 月 31 日までの期間に実施された長崎大学の VERSUS 研究で，JN.1 対応ワクチンの発症予防効果が 18 ～ 64 歳で 60.0%，65 歳以上で 52.5%，60 歳以上の入院予防効果は 63.2%であったことが報告されている[52]．

したがって，65 歳以上の人や重症化リスクが高い基礎疾患をもつ人には，重症化予防のために少なくとも年 1 回の変異株に対応した COVID-19 ワクチンの接種が検討される．また，65 歳未満の健常成人でも重症例[53]や死亡例[50]がみられ, 罹患後症状が持続する例もあるため[54], 接種が検討される．

◆引用・参考文献◆

1）日本感染症学会ワクチン委員会・COVID-19 ワクチンタスクフォース．COVID-19 ワクチンに関する提言（第 10 版）．
https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=43 [2025 年 7 月 27 日アクセス]
2）厚生労働省．第 3 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会 季節性インフルエンザワクチン及び COVID-19 ワクチンの製造株について検討する小委員会　各社説明資料（2025 年 5 月 28 日）．
https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/newpage_00149.html [2025 年 7 月 27 日アクセス]
3）Polack FP, et al．Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603-2615.
4）Dagan N, et al．BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. Table S6. N Engl J Med 2021;384:1412-1423.
5）Tartof SY, et al．Effectiveness of BNT162b2 BA.4/5 bivalent mRNA vaccine against a range of COVID-19 outcomes in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. Table S3. Lancet Respir Med 2023;11:1089-1100.
6）Tartof SY, et al．Effectiveness of BNT162b2 XBB vaccine against XBB and JN.1 sublineages. Open Forum Infect Dis 2024;11:ofae370.
7）Appaneal HJ, et al．Early effectiveness of the BNT162b2 KP.2 vaccine against COVID-19 in the US Veterans Affairs Healthcare System. Nat Commun 2025;16:4033.
8）厚生労働省．第 68 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 2　COVID-19 ワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）健康観察日誌集計の中間報告（13）スライド 25（2021 年 9 月 10 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000830659.pdf [2025 年 7 月 25 日アクセス]
9）厚生労働省．第 106 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 1 － 4 特例臨時接種終了・定期接種化を見据えた国産 COVID-19 ワクチンを含むコホート調査　スライド 13（2025 年 4 月 14 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001475827.pdf [2025 年 7 月 25 日アクセス]
10）厚生労働省．第 104 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 1 － 4 － 1　COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎又は心膜炎疑いとして報告された事例の概要（コミナティ筋注）P2（2024 年 10 月 25 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001321070.pdf [2025 年 7 月 24 日アクセス]
11）厚生労働省．第 107 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 1 － 3 － 1　COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎又は心膜炎疑いとして報告された事例の概要（コミナティ筋注シリンジ 12 歳以上）P2（2025 年 7 月 25 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001522556.pdf [2025 年 7 月 27 日アクセス]
12）Diya O, et al．A phase 2/3 trial to investigate the safety and immunogenicity of monovalent Omicron JN.1-adapted BNT162b2 COVID-19 vaccine in adults ≥18 years old. Vaccine 2025;52:126869.
13）Baden LR, et al．Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2021;384:403-416.
14）Kow CS, et al．The effectiveness of mRNA-1273 vaccine against COVID-19 caused by Delta variant: a systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2022;94:2269-2274.
15）Hulme WJ, et al．Comparative effectiveness of BNT162b2 versus mRNA-1273 COVID-19 vaccine boosting in England: matched cohort study in OpenSAFELY-TPP. BMJ 2023;380:e072808.
16）Tseng HF, et al．mRNA-1273 bivalent (original and Omicron) COVID-19 vaccine effectiveness against COVID-19 outcomes in the United States. Nat Commun 2023;14:5851.
17）Kopel H, et al．Effectiveness of the 2023-2024 Omicron XBB.1.5-containing mRNA COVID-19 vaccine (mRNA-1273.815) in preventing COVID-19-related hospitalizations and medical encounters among adults in the United States. Open Forum Infect Dis 2024;11:ofae695.
18）Hansen CH, et al. Effectiveness of the BNT162b2 and mRNA-1273 JN.1-adapted vaccines against COVID-19-associated hospitalisation and death: a Danish, nationwide, register-based, cohort study. Lancet Infect Dis, 2025.
19）厚生労働省．第 73 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 2　COVID-19 ワクチンの投与開始初期の重点的調査（コホート調査）健康観察日誌集計の中間報告（17）スライド 25（2021 年 12 月 3 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000862143.pdf [2025 年 7 月 25 日アクセス]
20）厚生労働省．第 104 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 1 － 4 － 2 COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎又は心膜炎疑いとして報告された事例の概要（スパイクバックス筋注）P4（2024 年 10 月 25 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001321071.pdf [2025 年 7 月 25 日アクセス]
21）厚生労働省．第 107 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 1 － 3 － 4 COVID-19 ワクチン接種後の心筋炎又は心膜炎疑いとして報告された事例の概要（スパイクバックス筋注）P2（2025 年 7 月 25 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001522560.pdf [2025 年 7 月 27 日アクセス]
22）Bangaru S, et al．Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. Science 2020;370:1089-1094.
23）Dunkle LM, et al．Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. N Engl J Med 2022;386:531-543.
24）Kuriyama K, et al．One-year follow-up of the immunogenicity and safety of a primary series of the NVX-CoV2373 (TAK-019) vaccine in healthy Japanese adults: final report of a phase I/II randomized controlled trial. Vaccine 2024;42:1319-1325.
25）Zhang Z, et al．Humoral and cellular immune memory to four COVID-19 vaccines. Cell 2022;185:2434-2451.
26）Mateo-Urdiales A, et al．Estimated effectiveness of a primary cycle of protein recombinant vaccine NVX-CoV2373 against COVID-19. JAMA Netw Open 2023;6:e2336854.
27）Gwak E, et al. Relative effectiveness of homologous NVX-CoV2373 and BNT162b2 COVID-19 vaccinations in South Korea. Vaccine 2025;43:126503.
28）Gwak E, et al. Real-world effectiveness of NVX-CoV2373 and BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in South Korea. Vaccine 2025;62:127496.
29）Masuda T, et al. Safety and immunogenicity of NVX-CoV2373 (TAK-019) vaccine in healthy Japanese adults: interim report of a phase I/II randomized controlled trial. Vaccine 2022;40:3380-3388.
30）Kuriyama K, et al. Immunogenicity and safety of a single booster dose of NVX-CoV2373 (TAK-019) in healthy Japanese adults who had previously received a primary series of COVID-19 mRNA vaccine: primary analysis report of a phase 3 open-label trial. Vaccine 2023;41:3763-3771.
31）厚生労働省．第 102 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 1 － 6　新規 COVID-19 ワクチンを含むコホート調査並びに副反応シグナル全国調査　スライド 87（2024 年 7 月 29 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001281089.pdf [2025 年 7 月 27 日アクセス]
32）厚生労働省．第 106 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料 1 － 4 特例臨時接種終了・定期接種化を見据えた国産 COVID-19 ワクチンを含むコホート調査　スライド 70（2025 年 4 月 14 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001475827.pdf [2025 年 7 月 27 日アクセス]
33）Rousculp MD, et al．Reactogenicity differences between adjuvanted, protein-based and messenger ribonucleic acid (mRNA)-based COVID-19 vaccines. Vaccines (Basel) 2024;12:802.
34）Uraki R, et al. An mRNA vaccine encoding the SARS-CoV-2 receptor-binding domain protects mice from various Omicron variants. NPJ Vaccines 2024;9:4.
35）医薬品医療機器総合機構．ダイチロナ筋注審査報告書（2023 年 7 月 31 日）．
https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230803003/430574000_30500AMX00171_A100_2.pdf [2025 年 7 月 24 日アクセス]
36）医薬品医療機器総合機構．ダイチロナ筋注審査報告書（2023 年 11 月 16 日）．
https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20231128001/430574000_30500AMX00171_A100_3.pdf [2025 年 7 月 24 日アクセス]
37）Uriu K, et al．Antiviral humoral immunity induced by JN.1 monovalent mRNA vaccines against SARS-CoV-2 Omicron subvariants including JN.1, KP.3.1.1, and XEC. Lancet Infect Dis 2025;25:e61.
38）Kawamoto A, et al．Immunogenicity and safety of DS-5670d, an mRNA-based COVID-19 vaccine targeting omicron XBB.1.5: results from a phase 3, randomized, active-controlled study in adults and children aged ≥12 years. medRxiv, 2024.

39）厚生労働省．第 106 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料１－４ 特例臨時接種終了・定期接種化を見据えた国産 COVID-19 ワクチンを含むコホート調査　スライド 43（2025 年 4 月 14 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001475827.pdf [2025 年 7 月 27 日アクセス]
40）Wayne CJ, et al. Self-amplifying RNA COVID-19 vaccine. Cell 2024;187:1822-1822.
41）Kanechi R, et al. Differential clearance rate of proteins encoded on a self-amplifying mRNA COVID-19 vaccine in muscle and lymph nodes. Biochem Biophys Rep 2025;42:101999.
42）Ho NT, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of the self-amplifying mRNA ARCT-154 COVID-19 vaccine: pooled phase 1, 2, 3a and 3b randomized, controlled trials. Nat Commun 2024;15:4081.
43）Oda Y, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a self-amplifying RNA COVID-19 vaccine (ARCT-154) versus BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis 2024;24:351-360.
44）Oda Y, et al. 12-month persistence of immune responses to self-amplifying mRNA COVID-19 vaccines: ARCT-154 versus BNT162b2 vaccine. Lancet Infect Dis 2024;24:e729-e731.
45）Okada Y, et al. Immunogenicity of a booster dose of a bivalent (Asp614Gly and omicron BA.4/5 variant) self-amplifying mRNA SARS-CoV-2 booster vaccine versus the BNT162b2 Omicron BA.4/5 mRNA vaccine: a randomised phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2025;25:290-300.
46）厚生労働省．第 106 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会　資料１－４ 特例臨時接種終了・定期接種化を見据えた国産 COVID-19 ワクチンを含むコホート調査　スライド 13（2025 年 4 月 14 日）．
https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/001475827.pdf [2025 年 7 月 27 日アクセス]
47）Cavanaugh AM, et al. Reduced risk of reinfection with SARS-CoV-2 after COVID-19 vaccination - Kentucky, May-June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:1081-1083.
48）Kaku Y, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XEC variant. Lancet Infect Dis 2024;24:e736.
49）CDC. Interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines in the United States: COVID-19 vaccination and prior SARS-CoV-2 infection. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/interim-considerations-us.html#routine-vaccination-guidance. [2025 年 6 月 24 日アクセス]
50）厚生労働省 . 人口動態統計 . https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html [2025 年 8 月 11 日アクセス]
51）Link-Gelles R, et al. Interim estimates of 2024-2025 COVID-19 vaccine effectiveness among adults aged ≥18 years - VISION and IVY Networks, September 2024-January 2025. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2025;74:73-82.
52）長崎大学熱帯医学研究所．新型コロナワクチンの有効性に関する研究 ～国内多施設共同症例対照研究～第 12 報．
https://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/versus/results/20250610.html.　[2025 年 6 月 25 日アクセス]
53）厚生労働省 . 新型コロナウイルス感染症に関する報道発表資料（発生状況）2025 年 .
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00474.html [2025 年 8 月 11 日アクセス]
54）Sugiyama A, et al. Natural course of post-COVID symptoms in adults and children. Sci Rep 2024;14:3884.

5 新型コロナウイルス感染症 重症例の管理

1. 総　論

● Executive Summary ●

・個々の重症度の評価に加え，重症化リスクのある症例の早期発見に努める．
・重症例の救命には呼吸サポートと薬物療法のエビデンスに基づいた適用が重要である．
・重症例は ICU あるいはそれに準じた施設で管理する．
・流行拡大時への備えが重要である．

本稿では重症 COVID-19 への対応の総論をまとめ，医療調整や症例レジストリにも言及する．

1 重症例の評価とトリアージ

『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き（第 10.1 版）』では [1]，COVID-19 患者の重症度を，酸素化能（SpO_2）とそれに応じた呼吸補助介入の有無により分類した（表 3-4）．重症例とは $SpO_2 \leq 93\%$ で ICU に入室したあるいは人工呼吸が必要な患者と定義された．この分類は簡便でわかりやすいが，肺の酸素化能を重症度分類に単独で用いるには限界がある [2]．

より重要なことは，“ 重症化する可能性がある症例 ” を早期に発見し，対応することである．複数の機械学習ツールを用いた重症化予測スコアが提案されている [3,4]．

2 重症例の患者治療

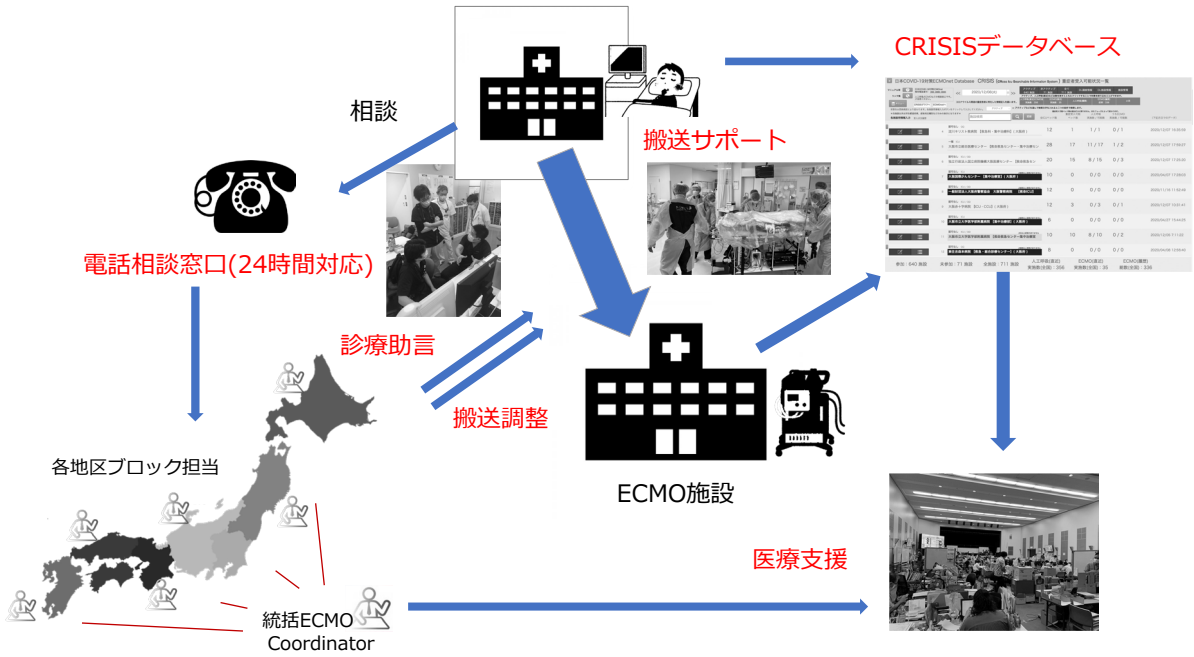
重症例への個別治療には，致死的な低酸素血症に対する救命的呼吸補助（人工呼吸，ECMO）と，抗ウイルス薬および感染に関連する過剰炎症制御のための薬物療法がある．呼吸補助については別項に記述される．

薬物療法は，重症度に応じて使い分ける．COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations では [5]，重症例に対してはステロイド（デキサメタゾン 6 mg/ 日，メチルプレドニゾロン 40 mg 12 時間毎あるいはヒドロコルチゾン 200 mg / 日）と抗凝固薬（未分画ヘパリン 5,000 単位皮下注，12 時間毎）が強く推奨され，トシリズマブ〔4 ～ 8 mg/kg（最大 800 mg），単回投与〕とバリシチニブ（4 mg/ 日，最大 14 日間）が弱く推奨されている．レムデシビルは推奨されていない．ステロイドパルス療法の効果は不明であり推奨はない．ヘパリン療法は重症例において明確な予後改善効果は示されない一方で，出血性合併症増加に関連する [6]．

COVID-19 流行期における重症例の予後について NPO 法人日本 ECMO ネットの横断的 ICU 情報探索システム（CRoss Icu Searchable Information System: CRISIS）[7] の 9,418 例の人工呼吸患者データからは，人工呼吸のみの患者の死亡率は 21%（689/8,204 例）,ECMO 患者の死亡率 35%（429/1,214 例）であった [8]

図 5-1　日本 ECMO ネットの活動

＊重症例診療においては三次医療圏を越えた全国的な対応を行う．



3　院内の診療体制

重症 COVID-19 症例は，ICU あるいはこれに準じた病床（特定集中治療室管理料および救命救急入院料 2・4 を算定する病床等）で管理する．日本のデータでは，人工呼吸を要する患者の ICU における診療は良い生命予後と有意に関連していた（調整後の死亡率：ICU 18.3% に対して，それ以外の高密度ユニット 24.2%）[9]．

ECMO を要する COVID-19 患者に関する日本の知見で，過去の ECMO 経験数が COVID-19 パンデミックにおける良い治療成績と関連していることがわかっており [8]，呼吸 ECMO 施行症例を地域で集約化しておくことは重要である．

4　流行時への備え

診療体制は，①重症例が少数発生し，個々の院内や地域の医療提供体制で対応可能な場合，および②重症例が増加し，地域の医療提供体制で対応困難になってきた場合に分けて考える．

①では，地域において人工呼吸特に ECMO の経験豊富な病院に集約化して診察する．

②では，医療需要，特に ICU 需要の急増と供給の不均衡が重症 COVID-19 患者の不良な転帰に関連した可能性があるとの報告がある [10]．COVID-19 パンデミック時, NPO 法人日本 ECMO ネットでは，流行の即時データに基づいた，①専門家による重症呼吸不全管理に関するコンサルト，② ECMO カー等を用いた診療可能な施設への搬送，③診療支援チームの派遣，④ ECMO 実施困難施設への個別支援などを実施した（図 5-1）[11,12]．

5 データベース

COVID-19 重症例のデータベース（前述の CRISIS[7] など）を平時より稼働し，有事にすばやく利活用できるように備える．

◆引用・参考文献◆

1）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．[2024 年 12 月 17 日アクセス] https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf
2）Yoshimura S, et al．Predictive Value of the PaO2/FIO2 Ratio for mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis．Intern Med 2025;64:1955-1964.
3）Govindan S．Development and validation of a machine learning COVID-19 veteran（COVet）deterioration risk score．Crit Care Explor 2024;6:e1116.
4）Kamran F．Early identification of patients admitted to hospital for COVID-19 at risk of clinical deterioration: model development and multisite external validation study．BMJ 2022;376:e068576.
5）Yamakawa K．Special committee of the Japanese clinical practice guidelines for the management of sepsis and septic shock 2020（J-SSCG 2020），the COVID-19 task force．Japanese rapid/living recommendations on drug management for COVID-19: updated guidelines（July 2022）．Acute Med Surg 2022;9:e789.
6）Reis S, et al．Anticoagulation in COVID-19 patients - an updated systematic review and meta-analysis. Thromb Res 2024; 238:141-150.
7）Crisis 公開データ https://www.ecmonet.jp/crisis [2025 年 8 月 18 日アクセス]
8）Ohshimo S. Japan ECMO network．Trends in survival during the pandemic in patients with critical COVID-19 receiving mechanical ventilation with or without ECMO: analysis of the Japanese national registry data．Crit Care 2022;26 :354.
9）Ohbe H．Intensive care unit versus high-dependency care unit for COVID-19 patients with invasive mechanical ventilation．Ann Am Thorac Soc 2023;20:102-109.
10）Kikutani K．Increased national critical care demands were associated with a higher mortality of intubated COVID-19 patients in Japan: a retrospective observational study．J Intensive Care 2024;12 :46.
11）小倉崇以．ECMO の活用・展開．救急医学 2023;47:1248-1249.
12）日本 ECMO ネット活動内容 https://www.ecmonet.jp/activity [2025 年 8 月 18 日アクセス]

2．入院のタイミングと酸素療法

● Executive Summary ●

- 外来診療では，COVID-19 の重症化リスクの評価と，パルスオキシメーターを用いた SpO_2 の測定を含む重症度分類を行う．
- 重症化リスクの高い患者では，COVID-19 の診断時には軽症でも病状が急速に進行することがあるため，パルスオキシメーターを用いた SpO_2 測定やバイタルサインの評価などの適切な経過観察が必要である．
- 入院の適応については，低酸素状態や COVID-19 の重症度のみならず，重症化リスクや基礎・併存疾患の状態も考慮して決定する．特に高齢者では個々の病状に加え，社会的背景も含めた総合的な評価が望ましい．
- パルスオキシメーターによる測定で SpO_2 が 93% を下回る場合には，酸素療法を開始するが，酸素療法開始前に，酸素投与なしの状態における動脈血液ガス分析により呼吸状態を詳細に評価することが望ましい．
- ベースラインから SpO_2 値を参考にしながら，酸素流量の調整や酸素の投与方法選択を含めた呼吸管理を行う．

1　入院のタイミング

外来診療では，重症化に関連する要因（「3 COVID-19 の臨床像と経過」参照）を用いて重症化リスクを評価し，重症度評価のため，頻回にパルスオキシメーターで SpO_2 を測定して増悪しないかどうかを評価する．重症化リスクの低い軽症患者では，経過観察のみで自然に軽快する患者も多いが，重症化リスクの高い患者では，COVID-19 の診断時は軽症でも病状が急速に進行することがあるため，頻回（1 日 2 回程度）のパルスオキシメーターでの SpO_2 測定やバイタルサイン評価などの適切な経過観察が必要となる（外来治療については「4-2 抗ウイルス薬の選択」参照）．また，発熱や咳嗽などの急性期の症状が遷延したり，新たに咳嗽，喀痰，発熱などの症状がみられたりする場合には，速やかに医療機関を受診するよう指導する．発症から 5 日間，かつ症状軽快から 1 日以上経過するまでは [1]，同居家族がいる場合には生活空間を分けることなど，人との接触はできるだけ避けるよう指導する．マスク着用や手洗いの励行と体温測定や脈拍・呼吸数測定など自己で可能な健康観察を指導する．

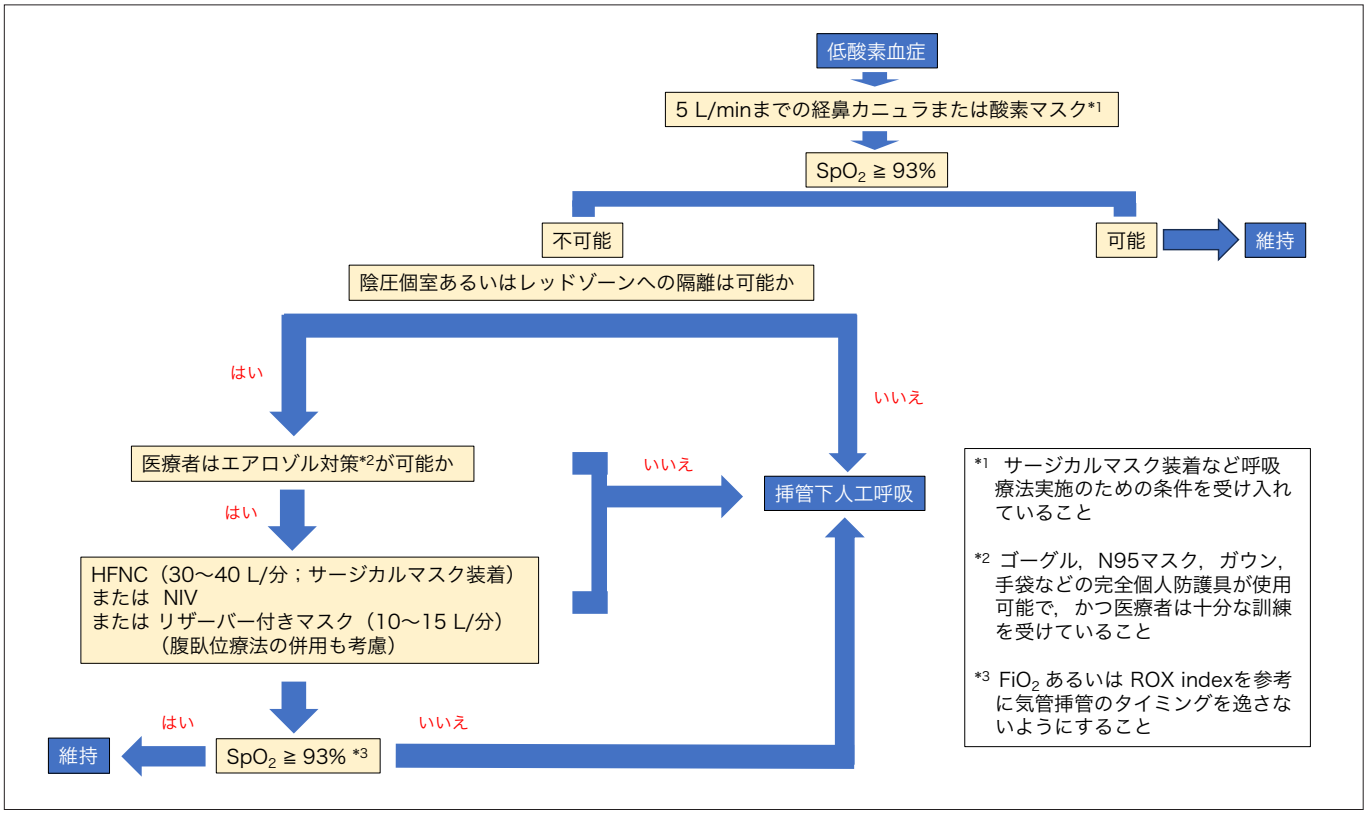
入院の適応については，主に酸素投与や呼吸管理の必要性により評価する．受診時の COVID-19 の重症度のみならず，重症化リスクの評価や呼吸不全や全身状態の増悪が予測されるかについて，および基礎疾患や併存疾患の状態や対応の必要性について評価する．なお，COVID-19 の重症度としては，中等症以上の患者では原則として入院治療が望ましい．

特に高齢者では，併存症が多い患者が多くなるため，誤嚥性肺炎を含めた肺炎やうっ血性心不全，二次性細菌性肺炎などの合併が呼吸不全の原因となることに留意し，個々の患者の病状に加えて，一人暮らしなどの社会的背景などを含め総合的に評価して入院の適応を判断する．

2　酸素療法

外来，入院にかかわらず，酸素療法の適応については，呼吸数およびパルスオキシメーターによる SpO_2 の測定をもとに，呼吸不全の有無と酸素投与の必要性について適宜検討する．なお，低酸素血症を呈する状態でも呼吸困難を訴えないこともあることや，基礎・併存疾患の呼吸不全への影響もあることに十分留意する．

図 5-2　呼吸療法のアルゴリズム



（診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．より引用）

呼吸不全の定義は PaO_2 ≦ 60 mmHg（SpO_2 ≦ 90%）に相当するが，SpO_2 は 3% 程度の誤差が予測されるため，パルスオキシメーターで SpO_2 93% を下回る場合は酸素療法を開始する．なお，酸素療法の開始前には酸素投与なしの状態で動脈血液ガス分析（PaO_2，$PaCO_2$）を行い，呼吸不全の状態を評価する．

酸素投与は，エアロゾル発生抑制のためサージカルマスクを着用しながら経鼻カニュラ（O_2 5 L/min まで）で適宜酸素流量を調節して SpO_2 ≧ 93 % 維持を試みる．経鼻カニュラによる酸素投与で SpO_2 ≧ 93 % を維持できない場合には，適宜酸素マスクやリザーバー付き酸素マスクに変更した上で酸素流量を調節して SpO_2 ≧ 93 % を維持する．

酸素マスクやリザーバー付き酸素マスクによる酸素投与でも SpO_2 ≧ 93 % を維持できない場合には，医療機関の医療体制によりネーザルハイフロー（HFNC：high-flow nasal cannula），非侵襲的換気〔NIV: noninvasive ventilation，continuous positive pressure ventilation（CPAP）/ noninvasive positive pressure ventilation（NPPV）〕，人工呼吸管理や ECMO が適応となるが，治療に協力可能な患者が適応となる．なお，これらに対応できない場合には医療体制が整っている医療施設への転院を考慮する．

◆引用・参考文献◆

1）厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策本部．新型コロナウイルス感染症の感染症法上の位置づけの変更後の療養期間の考え方等について（令和 5 年 5 月 8 日以降の取扱いに関する事前の情報提供）https://www.mhlw.go.jp/content/001087453.pdf [2025 年 2 月 4 日 アクセス]
2）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf [2024 年 12 月 15 日 アクセス]

3. HFNC, NPPV

● Executive Summary ●

- 通常の酸素療法から HFNC/NPPV へ切り替える目安として P/F 比 ≦ 200 がある.
- HFNC と NPPV の優劣はつけがたいが，心原性肺水腫や慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）増悪の併存例では NPPV を選択する.
- HFNC 使用中は腹臥位療法を検討する.
- 呼吸悪化時には遅滞なく侵襲的人工呼吸へ移行する.

本稿では，COVID-19 における HFNC と NPPV の立ち位置と実際を，COVID-19 による呼吸不全を対象とした無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）を中心に述べる.

1 HFNC / NPPV への切り替え

通常の酸素療法から HFNC または NPPV への切り替えは，P/F 比 ≦ 200 を 1 つの指標とする.

2021 年の COVID-19 による急性低酸素性呼吸不全で P/F 比が 200 未満となった成人 220 例を対象とした研究では，HFNC 群は通常酸素群より 28 日目までの気管挿管率が少なかった〔34% vs. 51%，ハザード比（HR）:0.62［95% CI. 0.39-0.96］，P=0.03〕[1]．2022 年の同様の患者を対象とした RCT（n=782）でも HFNC 群と通常酸素群を比較し同様の結果だった（45% vs. 53%，絶対差：−7.7%［95% CI. −14.9%- −0.4%］，P=0.04）[2]．P/F 比 200 ～ 300 のより軽症な COVID-19 患者を対象とした RCT では両群に差がなかった[3].

以上より，P/F 比 ≦ 200 は通常の酸素療法から HFNC または NPPV へ移行する目安となる.

2 モダリティ・モードの選択

1. HFNC vs. NPPV

NPPV が有用な病態（心原性肺水腫，COPD など）の増悪に伴う急性高二酸化炭素性呼吸不全が併存する患者では，NPPV を選択することが適切である.

それ以外の症例では，現時点で一方の優位性を示す頑健なエビデンスは存在しない．NPPV 群で合併症が多いことも踏まえ[4]，患者の忍容性，合併症のリスクを考慮して選択する.

2020 ～ 2021 年の成人 COVID-19 患者で F_IO_2 0.4 で SpO_2 94% 以下となった 1,273 例を対象とした RCT で，CPAP モードでの NPPV〔呼気終末陽圧（positive end expiratory pressure: PEEP）平均値 8.3 cmH_2O [IQR 8.1-8.5]）のほうが HFNC（フロー平均値 52.4 L/ 分 [IQR 51.4-53.5]）よりも気管挿管を減らす可能性（気管挿管率 35% vs. 44%）が示唆されたが[4]，本研究には，気管挿管のプロトコルがない，早期に組入れが中止された，などの重要な限界がある.

2021 年の 110 例の RCT では，Spontaneous/Timed（S/T）モードでの NPPV（PEEP 10-12 cmH_2O, Pressure Support 10-12 cmH_2O）で HFNC（60 L/ 分）よりも気管挿管が少なかった（30% vs. 51%，絶対差 −21%（95% CI. −38-−3，P = 0.03）[5]．一方，NPPV と HFNC で気管挿管率に差がなかった研究もある[6].

以上より，HFNC と NPPV の効果の優劣には結論が出ていない．有害性に関して，NPPV 群における主要な合併症には，閉所恐怖（12.1%），血行動態不安定（11.3%），皮膚傷害（8.4%），口渇（6.6%），インターフェイス認容不能（5.8%）があり[4]，重大な合併症 4 例（皮下気腫，気胸，縦隔気腫，気管挿管を要する嘔吐）はすべて NPPV 群で生じていた[4] との報告もあり注意する.

2. NPPV のモード：CPAP vs. S/T

CPAP モードは，患者の吸気・呼気に関わらず一定の陽圧（PEEP）をかける．S/T モードは，PEEP に加え吸気時にはさらに上乗せした陽圧をかける（pressure support: PS）．2 つのモードのいずれが優れるかを明らかにした質の高いデータは現時点で存在しない．COPD が併存する場合や呼吸性アシドーシスが進行する場合に換気サポートを考慮して S/T モードを用いることは生理学的には妥当である[7]．

3 HFNC / NPPV 使用中の腹臥位療法

腹臥位療法は背側肺のリクルートメント，換気分布の改善により酸素化を改善し，ARDS での死亡を減少させる[8]．非挿管 COVID-19 患者では，腹臥位療法は気管挿管率を減らすことが複数のメタアナリシスで示されており[9,10]，この効果は HFNC または NPPV を用いている COVID-19 患者に限定しても示されている〔リスク比（RR）：0.83［95% CI. 0.71-0.97］〕[9]．腹臥位の施行時間がより長い方が気管挿管率が減る（12 時間 vs. 5 時間：17% vs. 27%，相対リスク 0.62（95% CI. 0.42-0.9）〕[11]．一方，不快感などのために姿勢保持が困難な症例が一定数あることや[12]，腹臥位の禁忌と施行中の合併症にも留意する[13,14]．主要な研究における腹臥位継続期間は 3 ～ 7 日であり[11,15]，F_IO_2 をベースラインから 40% 減らせたら終了する[15] プロトコルもある．NPPV 中の腹臥位は現実的に施行が難しいが，HFNC 中にはなるべく腹臥位を適用する．

4 侵襲的人工呼吸への移行

HFNC/NPPV 中は努力呼吸の程度，呼吸数，SpO_2 などの非侵襲的モニタリングを行う．P/F 比を正確に評価するためには動脈ラインを確保し動脈血液ガス分析を行う．

HFNC 使用患者において気管挿管の決断を補助するスコアとして ROX index がある（表 5-1A）．COVID-19 に伴う低酸素性呼吸不全では 5.23 が至適カットオフとされ，これを下回ると気管挿管を要する可能性が高い[16]．カットオフは HFNC 導入後の経過時間も踏まえて選択する[16]（表 5-1B）．

HFNC 導入後 48 時間以上経過して気管挿管された群では 48 時間未満の群と比較して死亡が多いとするデータがあり[17]，呼吸悪化時には遅滞なく侵襲的人工呼吸へ移行する．

表 5-1　ROX index

A. ROX indexの算出方法

$$\text{ROX index} = \frac{SpO_2 / F_IO_2}{\text{呼吸数, 回/分}} \qquad \text{例）} \frac{90 / 0.4}{25} = 9.0$$

B. HFNC治療失敗のカットオフ

HFNC開始からの時間	sAUC	ROX index カットオフ	カットオフでの感度	カットオフでの特異度
2-6h	0.754 (0.604-0.863)	5.71	0.635 (0.411-0.813)	0.769 (0.465-0.927)
6-12h	0.795 (0.287-0.908)	6.50	0.835 (0.389-0.976)	0.659 (0.192-0.940)
12-24h	0.821 (0.713-0.894)	5.78	0.749 (0.575-0.868)	0.759 (0.511-0.905)

（Yau CE. Performance of the ROX index in predicting high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 27:320, 2023. を参考に著者作成）

5 エアロゾル産生による感染リスク

COVID-19 パンデミックの初期には，HFNC や NPPV はエアロゾル産生リスクのある処置とされ医療従事者の健康を保護するために限定的に使用するよう提案されていた[18]．しかし，その根拠となるデータは乏しく，その後集積した観察研究を元にした系統的レビュー・メタアナリシスでは HFNC や NPPV エアロゾル産生や空中の病原体の同定と関連しないことが示された[19]．現時点で HFNC や NPPV を使用している患者に対応する際に，眼球保護や N95 マスクを含むマキシマルバリアプリコーションの推奨を支持する頑健なデータは存在しない．

◆引用・参考文献◆

1）Ospina-Tascon GA．Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial．JAMA 2021;326:2161-2171.
2）Frat JP．Effect of high-flow nasal cannula oxygen vs standard oxygen therapy on mortality in patients with respiratory failure due to COVID-19: The SOHO-COVID randomized clinical trial．JAMA 2022;328:1212-1222.
3）Crimi C．High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial．Thorax 2023;78:354-361.
4）Perkins GD．Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: The RECOVERY-RS randomized clinical trial．JAMA 2022;327:546-558.
5）Grieco DL．Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: The HENIVOT randomized clinical trial．JAMA 2021;325:1731-1743.
6）Bouadma L．High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: The COVIDICUS randomized clinical trial．JAMA Intern Med 2022;182:906-916.
7）Crimi C．Lessons from COVID-19 in the management of acute respiratory failure．Breathe（Sheff）2023;19:230035.
8）Guerin C．Prone position in ARDS patients: why，when，how and for whom．Intensive Care Med 2020;46:2385-2396.
9）Li J．Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis．Lancet Respir Med 2022;10:573-583.
10）Qin S．Awake prone position in COVID-19-related acute respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials．BMC Pulm Med 2023;23:145.
11）Liu L．Prolonged vs shorter awake prone positioning for COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter，randomised controlled trial．Intensive Care Med 2025;50:1298-1309.
12）Coppo A．Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19（PRON-COVID）: a prospective cohort study．Lancet Respir Med 2020;8:765-774.
13）Ryan DW．The prone position in acute respiratory distress syndrome．BMJ 1996;312:860-861.
14）Guerin C．Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome．N Engl J Med 2013;368:2159-2168.
15）Alhazzani W．Effect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure:a randomized clinical trial．JAMA 2022;327:2104-2113.
16）Yau CE．Performance of the ROX index in predicting high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis．Crit Care 2023;27:320.
17）Kang BJ．Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality．Intensive Care Med 2015;41:623-632.
18）WHO．Infection prevention and control during healthcare when coronavirus disease（COVID-19）is suspected or confirmed．June 29,2020．https://iriswhoint/bitstream/handle/10665/332879/WHO-2019-nCoV-IPC-20204-engpdf．2020．[2024 年 12 月 15 日アクセス]
19）Zhang MX．Generation of aerosols by noninvasive respiratory support modalities: a systematic review and meta-analysis．JAMA Netw Open 2023;6:e2337258.

4．挿管人工呼吸管理

● Executive Summary ●

＜気管挿管手技＞
・気道管理の経験豊富な専門医を含む医療チームが行う．
・フェイスシールドあるいはゴーグル（眼球保護），N95 マスクを装着し，感染対策を行った上で施行する．

＜人工呼吸管理＞
・急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）の有無について判定を行う．
・肺保護換気戦略を遵守する．
　・一回換気量制限：4 ～ 8mL/kg（理想体重）
　・プラトー圧制限：＜30 cmH_2O
　・PEEP 設定：重症の ARDS であれば高めの PEEP を推奨
　・駆動圧制限：＜15 cmH_2O
　・自発呼吸の制御：特に重症の ARDS においては早期の筋弛緩薬使用を考慮
・腹臥位療法の施行：特に重症の ARDS においては長時間（12 時間以上）の腹臥位を行うことを推奨
・重症例では ARDS の人工呼吸管理の経験豊富な施設への転院を考慮

1　気管挿管手技

急速に呼吸状態が悪化することに留意し，あらかじめ気道管理について幅広い経験をもった手技者（救急科専門医，麻酔科専門医，集中治療専門医など）を治療チームに含める．気管挿管はエアロゾルが発生する手技であることを留意し，眼球保護（フェイスシールドあるいはゴーグル装着）に加えて空気感染予防策（N95 マスク装着）が必要である．また，エアロゾル感染のリスクを減らすために，前酸素化に引き続き，鎮静薬および筋弛緩薬をほぼ同時に連続投与し，バッグマスク換気を行わない迅速導入挿管（rapid sequence induction：RSI）を選択し，さらに直視下での挿管に比べ患者との距離を保ち，口腔内を直接のぞき込まずにモニター画面を見て挿管手技を行えるビデオ喉頭鏡の使用を考慮する．

2　人工呼吸管理

1．COVID-19 による呼吸不全の患者に対して ARDS の有無について判定を行う

急性呼吸不全の患者に対して ARDS を診断することは重要である[1]．ARDS と診断がつくと，ARDS 診療におけるエビデンスに基づいた治療戦略が実施可能となるため予後が改善される可能性がある．診断には ARDS の新定義（Global 定義）を用いる[2]．エビデンスに基づくいくつもの治療戦略の実践を要するとの観点から，ARDS 症例は人工呼吸管理の経験が豊富な施設で管理することが好ましい．

2．肺保護換気戦略

人工呼吸管理自体が肺傷害を悪化させ，死亡率を上昇させる一因となっており，人工呼吸器関連肺傷害（ventilator-induced lung injury：VILI）と呼ばれている．「肺傷害」の対義語は「肺保護」であり，ARDS の治療戦略の 1 つとして VILI を起こさないように肺保護換気が重要になる．広い意味で解釈すると，肺保護換気戦略には一回換気量制限，プラトー圧制限，駆動圧（driving pressure）制限，適切な PEEP の設定，強い自発呼吸努力の制御などが含まれる．

① 一回換気量制限とプラトー圧制限

一回換気量を 4 ～ 8mL/kg（理想体重）に制限し，プラトー圧を 30 cmH_2O 未満に維持することが推奨される [1,3,4]．

これまでのいくつかの ARDS のガイドラインと同様に，『ARDS 診療ガイドライン 2021』においても，肺保護換気として一回換気量制限（4 ～ 8mL/kg）は強く推奨されている [1]．

プラトー圧制限については上記ガイドラインでは条件付きで推奨されている [1,3,4]．プラトー圧は，一回換気量の高低により差が生じている場合と，一回換気量は同等で PEEP 設定の高低により差が生じている場合で解釈が異なることが知られており，また日本の ARDS ガイドラインだけでなく，米国胸部学会，欧州集中治療学会のガイドラインにおけるメタアナリシスでもプラトー圧により転帰に有意差は示されなかった．しかし，大規模な RCT で有意な結果が出ているものもあり，プラトー圧 < 30 cmH_2O は人工呼吸管理において考慮されるべきである．

② PEEP 設定

中等度から重症の ARDS 症例では，低めの PEEP よりも高めの PEEP を使用することが条件付きで推奨されている [1,3]．

PEEP は呼気時に開放されている肺胞を虚脱しないように維持することで，無気肺を予防し，酸素化の上昇に寄与し，また呼吸器系コンプライアンスを改善することにより，肺にかかる圧負荷や容量負荷を減少させる．一方で過剰な PEEP は正常な肺を過伸展させ，圧損傷や容量損傷をもたらす可能性がある．これまで ARDS 症例の PEEP の設定に使用されてきた PEEP/ 吸入酸素濃度（F_IO_2）テーブルはエキスパートオピニオンに基づき設定されたもので [5]，高い F_IO_2 を必要とする酸素化障害が強ければ強いほど高い PEEP を要することになるが，これは虚脱した肺胞が高い圧をかければ開くという前提で成り立つものであった．高い気道内圧をかけると肺胞が開放されるかどうかをリクルータビリティというが [6]，リクルータビリティのない肺に高い圧を加え続けることは，VILI を生じる可能性を高めるだけでなく，循環動態の悪化につながる．さらに，PEEP は静脈還流，左室の後負荷，右室の後負荷（肺血管抵抗）の観点から循環動態に影響を及ぼすことが知られている．

一方，侵襲的人工呼吸管理を行う上で PEEP 設定は必須であるが，重症であればあるほど，患者に適した PEEP 設定が必要である．一回の換気ごとのベースとなる．PEEP 設定は VILI の最小化，循環動態の観点からきわめて重要である．ARDS 管理の経験豊富な施設ではリクルータビリティをベッドサイドで測定することが可能である [7]．経験豊富な施設で人工呼吸管理を行うことが望まれる理由の一つである．

③ 駆動圧制限（駆動圧 = プラトー圧 - PEEP）

駆動圧が 14 cmH_2O 以下となっているか設定した一回換気を確認する [1]．

この駆動圧は，VILI と関連するストレイン（構造物の変形の程度）の指標である．呼吸器系コンプライアンス = 一回換気量 / 駆動圧であり，同一の換気量であれば駆動圧の低い方がコンプライアンスは大きいことになる．駆動圧は予後を予測する指標ではあるものの，駆動圧を指標に換気設定を行うことで予後が改善するかに関しては明らかではない．このため一回換気量，PEEP を設定した上で，駆動圧が 15 cmH_2O を越えていないかを確認し，駆動圧が 15 cmH_2O 以上であれば，一回換気量をより低く設定するなどの見直しを行う [8]．

④ 自発呼吸努力の評価・制御と筋弛緩薬

中等症または重症の ARDS 患者において，早期に筋弛緩薬を使用することが条件付きで推奨される [1,3]．

メタアナリシスにおいて，筋弛緩薬の投与により死亡率が減少する可能性が示された [3]．筋弛緩薬が転帰に影響を及ぼした要因として，主に強い自発呼吸努力の制御と患者人工呼吸器不同調の制御が考えられている．重症の ARDS ほど自発呼吸による傷害を受ける可能性が高いことが報告されており，自発呼吸の評価も含め，経験豊富な施設における人工呼吸管理が望まれる．

3. 腹臥位療法

中等症および重症の ARDS 患者において，長時間（1 回 12 時間以上）の腹臥位を行うことが条件付きで推奨されている [1,3,4]．

腹臥位療法には，① 圧によらないリクルートメント効果，② 換気の均一化，③ 換気血流比不均衡の改善，④ 機能的残気量の増加，などの生理学的に有利な点があり，中等度以上の ARDS 症例に対しては推奨度の高い治療である．しかしながら，褥瘡，神経障害や神経叢障害も報告されており，実施には腹臥位にある程度習熟した施設で行う必要がある．

◆引用・参考文献◆

1）讃井將満ら．ARDS 診療ガイドライン 2021．人工呼吸 2024;39:81-121.
2）Matthay MA，et al．A new global definition of acute respiratory distress syndrome．Am J Respir Crit Care Med 2024;209:37-47.
3）Qadir N，et al．An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an official American Thoracic Society clinical practice guideline．Am J Respir Crit Care Med 2024;209:24-36.
4）Grasselli G，et al．ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition，phenotyping and respiratory support strategies．Intensive Care Med 2023;49:727-759.
5）NIH NHLBI ARDS Clinical network．Mechanical ventilation protocol summary. http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf [2024 年 12 月 20 日アクセス]
6）Gattinoni L，et al．Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome．N Engl J Med 2006;354:1775-1786.
7）Chen L，et al．Potential for lung recruitment estimated by the recruitment-to-Inflation ratio in acute respiratory distress syndrome. a clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:178-187.
8）Amato BP，et al．Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome．N Engl J Med 2015;372:747-755.

5. ECMO

● Executive Summary ●

- ECMO 導入は発症後 7 日以内，COVID-19 では発症後 3 日以内が望ましい．
- 肺の可逆性は HRCT で評価し，不可逆性病変が出現する前に ECMO を導入する．
- ECMO 開始前の重度アシデミアでは，急激な pH 補正を避けるべきである．
- ECMO ＋腹臥位管理は生存率を改善しうるため，発症早期からの実施が重要である．
- ECMO の長期管理には，多職種チーム体制と適切な設備の確保が必要である．

COVID-19 の世界的流行は，医療現場にかつてない負担をもたらし，多くの重症者が ARDS を発症した．ARDS に対する人工呼吸管理は治療の中核だが，不適切な機械的換気は VILI を引き起こし，また不適切な自発呼吸は自発呼吸惹起性肺傷害（patient self-inflicted lung injury：P-SILI）を増悪させる．これにより，肺機能の回復が遅延し，治療が困難になる [1]．

このような場合，ECMO は，肺を休息させつつ臓器の酸素化を維持する強力な治療手段として注目される．一方で，侵襲的治療であるため，適応判断と管理がきわめて重要であり，長期管理に伴う合併症リスクへの対応も必要である．本稿では COVID-19 患者を中心に，ECMO の適応基準，導入時期，管理法，および今後の展望について述べる．

1　呼吸 ECMO の導入基準と開始時期

2000 年代に確立された「肺保護換気法」は，① 一回換気量の制限，② 高二酸化炭素血症の許容，③ 高めの PEEP を 3 要素とした [2]．その後の研究により，駆動圧 [3] や経肺圧 [4] の最適化，横隔膜機能維持 [5] の重要性が明らかとなった．加えて，肺胞の虚脱・再開通（タイダル・リクルートメント）を防ぐため，電気インピーダンス・トモグラフィ（electrical impedance tomography：EIT）などの新技術も導入されている [6]．ECMO の導入は，このような人工呼吸管理の限界に達した重症呼吸不全患者を対象とし，ELSO ガイドライン [7] や日本 ECMOnet 基準 [8] が用いられている（表 5-2）．

導入時期の適切な判断は予後を左右する．人工呼吸管理が長引くことにより VILI が進行し，肺線維化が不可逆的になるため，人工呼吸開始から 7 日以内の導入が推奨される [9]．特に COVID-19 患者では人工呼吸開始から 3 日以上経過すると生存率が低下するため [10]，早期判断が求められる．一方，重症度が低い段階での導入はリスクがベネフィットを上回る可能性があるため [11]，予後予測スコア（RESP[12]，PRESERVE[13]，ECMOnet スコア [14] など）を活用して客観的に評価することが重要である．また，ARDS は急激に悪化することが多く，早期から専門チームが関与し，状態変化に即応する体制の構築が必須である．

表 5-2　ECMO 導入基準

	日本 ECMOnet*	ELSO
1）	PEEP > 10cmH_2O	PaO_2/F_IO_2 比 < 50 が 3 時間以上持続
2）	PaO_2/F_IO_2 < 100	PaO_2/F_IO_2 比 < 80 が 6 時間以上持続
3）	低酸素血症が進行性に増悪する	pH < 7.25 かつ $PaCO_2$> 60 mmHg が 6 時間以上持続

＊ Murray スコア 3.0 ～ 3.5 に相当
＊ 日本 ECMOnet の基準では 3 項目すべてを満たした場合，また，ELSO の基準では 3 項目中 1 項目を満たした場合に ECMO 導入基準を満たすと判断される．

2　肺の可逆性評価と個別化治療

ECMO 適応の判断には肺の可逆性評価が最も重要である．高分解能 CT（HRCT）はその有用な指標である．ARDS 初期にはすりガラス陰影や浸潤影が認められ，これらは可逆性を示唆する．牽引性気管支拡張像や蜂巣性変化の出現は，進行した不可逆性病変を示唆し，予後不良となる[15]．

J-CARVE study[16] では，牽引性気管支拡張像や皮下気腫が 90 日死亡リスクと強く相関していることが示された．このことから，不可逆性所見が出現する前に ECMO を導入することが，治療効果を最大化する鍵となる．また，CT 所見を経時的に評価することにより，肺の回復や重症化を継続的に把握できる．

機械学習による分類では，ARDS 患者はリクルート可能型と不能型に分類され，リクルート可能型では肺が不均一に虚脱しやすく，VILI が進行し，死亡率が高いことが示されている[17]．今後はこれらの知見を基に，ECMO 導入や治療の個別最適化が課題となる．

3　ECMO 導入の具体的処置

1．準　備

ECMO 導入には適切な環境，設備，人員の確保が必要である．処置を行う部屋は，十分な室内面積を持つ陰圧室が良い．導入時は，飛沫感染防止策を行い，長期耐久型 ECMO と太径カニューラ（22 ～ 26 Fr）を使用する．一度 ECMO を開始すれば人工肺やポンプ，カニューラの交換は困難であるため，事前に自施設の ECMO 機器と備品が呼吸 ECMO に適合していることを確認する必要がある（旧式の PCPS 用機器は不適である場合が多い）．また，呼吸 ECMO を開始すると通常 2 ～ 4 週間，あるいはそれ以上の長期管理が必要となるため，十分な人員と多職種チームワーク（医師・看護師・臨床工学技士等）が不可欠である．

2．具体的手技

カニュレーションの際には，メスによる皮膚切開を行わずに処置する．皮膚切開は後に制御不能な出血を引き起こすリスクがあるためである．カニュレーションには複数の方法があるが，自施設のカニューラ特性（側孔の数や素材）を考慮し，確実に実施可能な方法を選択する．

ECMO 開始前に著明な呼吸性アシデミアがある場合には，急激な pH 補正を避ける．急激な pH 変化は脳出血や脳梗塞を起こしうるためである[18]．二酸化炭素の除去は Sweep gas を漸増して調整する．ECMO 開始時の血圧不安定には，輸液やカテコラミンで対応する．

4　ECMO 管理の実際と腹臥位の役割

1．管理目標と設定

ECMO 管理の目標は肺の保護と全身の酸素化維持である．人工呼吸器による酸素化・換気はほぼ不要であり，これらはすべて ECMO によって賄う．ECMO 血液流速を理想体重あたり 60 ～ 80 mL/kg/ 分（小児 80 ～ 100 mL/kg/ 分，乳児 120 mL/kg/ 分）に設定する．SaO_2 は 85 ～ 95% を目標とし，過剰な酸素化を避ける．酸素供給量（DO_2）は酸素消費量（VO_2）の 3 倍以上を維持するよう調整する[19]（表 5-3）．

人工呼吸器設定は，強制換気モード，F_IO_2 0.21 ～ 0.40，駆動圧 10 cmH_2O，PEEP 5 ～ 10 cmH_2O，呼吸回数 5 ～ 10 回 / 分がしばしば用いられる．とくに，駆動圧 14 cmH_2O 以上は予後不良と相関するため（LUNG SAFE study[20]），駆動圧を低く抑える．患者の SpO_2 が急速に低下した場合には，安易に人工呼吸器設定を変更せず，表 5-4 に示す鑑別を十分に行う．

ECMO 管理中は，脱血圧（肺前圧），肺後圧，送血圧などの回路内圧をモニタリングし，回路内血栓・血漿リークなどの異常の早期発見に努める．COVID-19 関連呼吸不全の急性期には，覚醒や早期リハビリは通常不要である．十分な鎮静・鎮痛を行い，呼吸仕事量の軽減に努めることが最重要である（図 5-3）．

表 5-3　ECMO 使用中の酸素の需要・供給バランス計算

評価項目	計算式	標準値
酸素含有量 CaO_2 [mL/dL]	= (1.34×Hb [g/dL] × SaO_2) + (0.003 × PaO_2 (Torr))	10～20
酸素供給量 DO_2 [mL/ 分]	= CaO_2 [mL/dL] × 心拍出量 [L/ 分] × 10（単位補正）	800～1,000
酸素消費量 VO_2 [mL/ 分]（予測式）	= 体表面積 [m^2] × 120 ≒ 3 [mL/kg/ 分]	200
酸素消費量 VO_2 [mL/ 分]（実測法）	=〔1.34×Hb [g/dL] × (人工肺後 $SatO_2$ − 人工肺前 $SatO_2$)〕×ECMO 流量 [L/ 分] × 10（単位補正）	200

CaO_2, oxygen content; DO_2, oxygen delivery; VO_2, oxygen consumption;
SaO_2, arterial oxygen saturation; PaO_2, partial pressure of arterial oxygen
$SatO_2$, oxygen saturation

表 5-4　ECMO 使用中の患者 SpO_2 低下の鑑別

原因	病態	送血 PaO_2	患者 SpO_2	患者 SvO_2	脱血 SvO_2
ECMO 血液流量↓	脱水・貧血・出血・脱血カニュラ位置異常	➡	⬇	⬇	⬇
自己肺機能↓	水分過剰・原疾患増悪	➡	⬇	⬇	⬇
酸素消費量↑	覚醒・疼痛・発熱・震え・敗血症	➡	⬇	⬇⬇	⬇
再灌流（リサキュレーション）↑	カニュラ先端距離↓・右心機能↓	➡	⬇	⬆	⬆
回路性能↓	血栓形成・血漿リーク	⬇	⬇	⬇	⬇
心拍出量↑	覚醒・疼痛・発熱・震え・敗血症	➡（～⬇）	⬇	⬇	⬆

2. 腹臥位管理

腹臥位管理は ECMO 中の酸素化改善に有用とされ，メタアナリシスでは 28 日死亡率の低下が示された [21]．一方で，2023 年の PRONECMO study[22] では ECMO 離脱率や 90 日死亡率に有意差はなかったものの，腹臥位群では 30 日死亡率が低下しており，有益性を完全には否定できない．さらに，COVID-19 関連 ARDS 患者では腹臥位に対する反応性が高いことも報告されている [23]．ARDS では時間とともに肺の線維化が進む．腹臥位施行が遅れると死亡率が上昇するため，発症早期から腹臥位管理を開始することが重要である．

腹臥位管理の実施時間は 16 ～ 20 時間 / 日が一般的である．午前中に仰臥位に戻し，日常ケア後に再度腹臥位にする．終了時期は，胸部 X 線・CT における肺病変の改善，PaO_2 値や呼吸仕事量を確認して判断される．腹臥位管理中は，カニューレ位置異常や出血，静脈還流量の減少が起こりうるため，事前シミュレーションやプロトコル遵守，多職種連携が不可欠である．

5　ECMO 開始から離脱までの流れ

ECMO 開始から離脱までの流れを図 5-4 に示す．呼吸 ECMO は適切な患者選択と導入タイミングが重要である．胸部 CT や予後予測スコアを活用し，不可逆性病変出現前に導入することが望ましい．今後は機械学習などの新技術を取り入れた個別化治療が期待される．また，管理長期化に伴うリスク軽減には，院内診療体制や多職種連携の強化が不可欠である．

図 5-3　日々のモニタリングと管理法

呼吸 ECMO 使用中の呼吸管理，出血・凝固・水分管理，その他の管理についてまとめた．呼吸 ECMO 使用時には，多くの項目を毎日確認する必要があるため，多職種連携によるチーム医療が必須である．呼吸生理学のみでなく，全身管理のスキルが重要である．

呼吸管理

ECMO 回路

- 非常用電源
- 回転数・血液流量
- 回路内圧（ポンプ前，人工肺前，人工肺後，ΔP）
- Sweep gas流量・F_IO_2
- 血栓形成
- プラズマリーク
- 送血ガス分析
- カニューラ固定・コネクタ
- 異常音の有無
- 恒温水槽
- 流量センサー
- 非常用ハンドクランクの配置

呼吸仕事量

- 呼吸数（メカニカルパワー）
- $P_{0.1}$
- ΔPocc

人工呼吸器

- 超肺保護換気法（図5-4を参照）

出血・凝固・水分管理

脳出血

- 急激なPaCO_2変化を避ける
- 瞳孔径

その他の出血

- 各種カニューラ刺入部
- 膀胱（尿の色調）
- 鼻腔・口腔
- 消化管（栄養チューブ）

血液凝固管理

- ヘモグロビン
- 血小板
- APTT
- D-dimer
- フィブリノゲン
- ヘパリン投与量

水分バランス

- Day 3から積極的除水
- 入院時よりマイナスバランスを目指す
- 体重や下大静脈径のみを指標としない

その他の管理

感染対策

- 予防的抗菌薬不要
- 気道・血流感染多い
- 緑膿菌，肺炎桿菌，腸内細菌科，ブドウ球菌，アシネトバクター，カンジダ属など

鎮静・鎮痛

- 急性期の深鎮静（RASS -5）
- モルヒネ（フェンタニルは回路吸着）

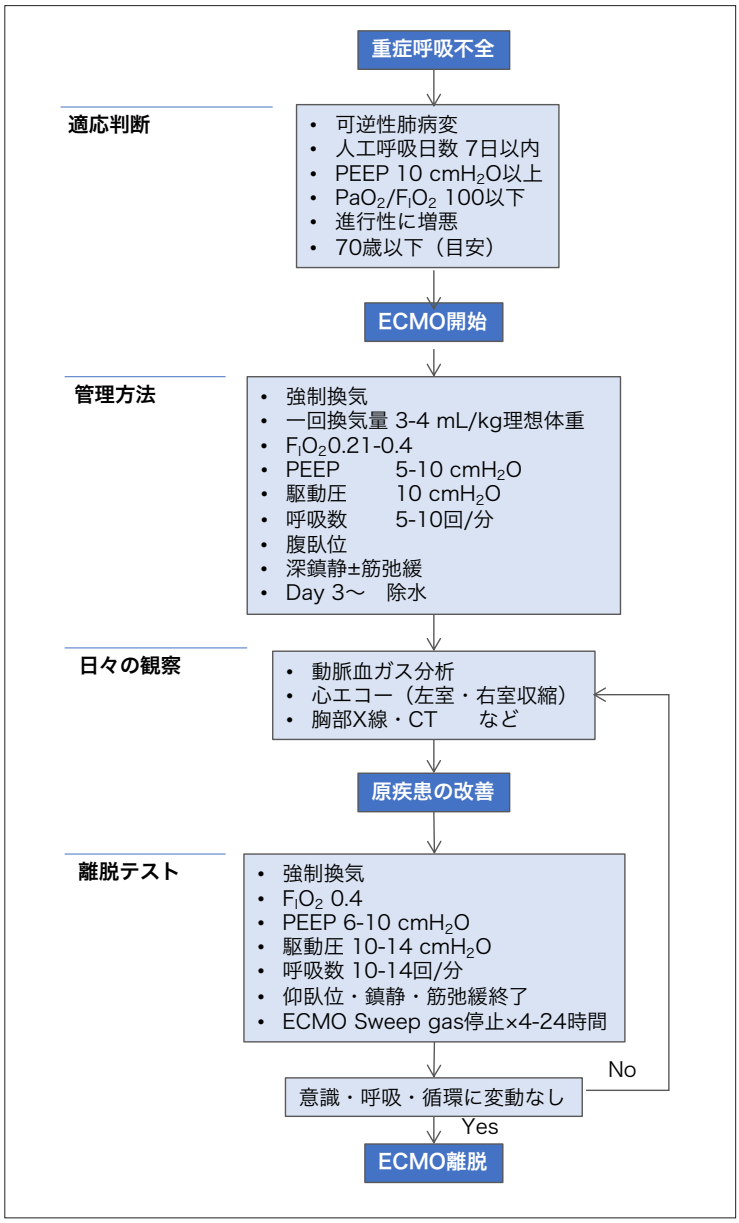
薬物動態

- ECMO回路への吸着（一部の抗菌薬，フェンタニル等）
- 分布容積の増大
- クリアランスの変化

リハビリテーション

- 関節拘縮の予防
- 褥瘡予防
- 実施時期と運動負荷量のバランス

図 5-4　ECMO 開始から離脱までの流れ



重症呼吸不全患者の ECMO 適応判断・具体的管理方法・離脱テストの流れを示す．適切に患者を選択し，適切なタイミングで ECMO 導入・離脱をすることが重要である．

◆引用・参考文献◆

1）Montenegro F，et al．Acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel coronavirus disease (COVID-19): a practical comprehensive literature review．Expert Rev Respir Med 2021;15:183-195.
2）Acute Respiratory Distress Syndrome Network．Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome．N Engl J Med 2000;342:1301-1308.
3）Amato MB，et al．Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome．N Engl J Med 2015;372:747-755.
4）Gattinoni L，et al．Physiologic rationale for ventilator setting in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients．Crit Care Med 2003;31(4 Suppl):S300-S304.
5）Itagaki T．Diaphragm-protective mechanical ventilation in acute respiratory failure．J Med Invest 2022;69:165-172.
6）Songsangvorn N，et al．Electrical impedance tomography-guided positive end-expiratory pressure titration in ARDS: a systematic review and meta-analysis．Intensive Care Med 2024;50:617-631.
7）Badulak J，et al．Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the extracorporeal life support organization．ASAIO J 2021;67:485-495.
8）Ogura T，et al．Establishment of a disaster management-like system for COVID-19 patients requiring veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in Japan．Membranes (Basel) 2021;11:625.
9）Wu MY，et al．Is there a preinterventional mechanical ventilation time limit for candidates of adult respiratory extracorporeal membrane oxygenation．ASAIO J 2017;63:650-658.
10）Ohshimo S，et al．Trends in survival during the pandemic in patients with critical COVID-19 receiving mechanical ventilation with or without ECMO: analysis of the Japanese national registry data．Crit Care 2022;26:354.
11）Urner M，et al．Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute COVID-19 associated respiratory failure: comparative effectiveness study．BMJ 2022;377:e068723.
12）Schmidt M，et al．Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure．The respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction (RESP) score．Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1374-1382.
13）Schmidt M，et al．The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome．Intensive Care Med 2013;39:1704-1713.
14）Pappalardo F，et al．Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score．Intensive Care Med 2013;39:275-281.
15）Piciucchi S，et al．From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? BMC Pulm Med 2016;16:87.
16）Nishikimi M，et al．Chest CT findings in severe acute respiratory distress syndrome requiring V-V ECMO: J-CARVE registry．J Intensive Care 2024;12:5.
17）Wendel Garcia PD，et al．Latent class analysis to predict intensive care outcomes in acute respiratory distress syndrome: a proposal of two pulmonary phenotypes．Crit Care 2021;25:154.
18）Cavayas YA，et al．The early change in $PaCO_2$ after extracorporeal membrane oxygenation initiation is associated with neurological complications．Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1525-1535.
19）Ficial B，et al．Physiological basis of extracorporeal membrane oxygenation and extracorporeal carbon dioxide removal in respiratory failure．Membranes (Basel) 2021;11:225.
20）Bellani G，et al．Epidemiology，patterns of care，and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in Intensive care units in 50 countries．JAMA 2016;315:788-800.
21）Papazian L，et al．Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis．Intensive Care Med 2022;48:270-280.
22）Schmidt M，et al．Prone positioning during extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe ARDS: The PRONECMO randomized clinical trial．JAMA 2023;330:2343-2353.
23）Textoris L，et al．Response to prone position in COVID-19 and non-COVID-19 patients with severe ARDS supported by vvECMO．J Clin Med 2023;12:3918.

6 新型コロナウイルス感染症 患者背景や基礎疾患による治療の留意点

1．高齢者の治療と留意点

● Executive Summary ●

- COVID-19 罹患にて入院する患者の大多数は高齢者である．
- ワクチン接種によって，入院，重症化，死亡を効果的に抑制することが可能である．
- COVID-19 罹患を契機に誤嚥性肺炎を発症しやすく，日常活動度が継続的に低下する可能性がある．
- 診断後早期に抗ウイルス薬を投与することにより，入院，重症化，死亡の抑制を期待できる．
- 誤嚥性肺炎が主な病態の場合，積極的治療を行っても予後が改善しない可能性があり，全人的な対応が必要となる．

1 高齢者 COVID-19 の疫学と特徴

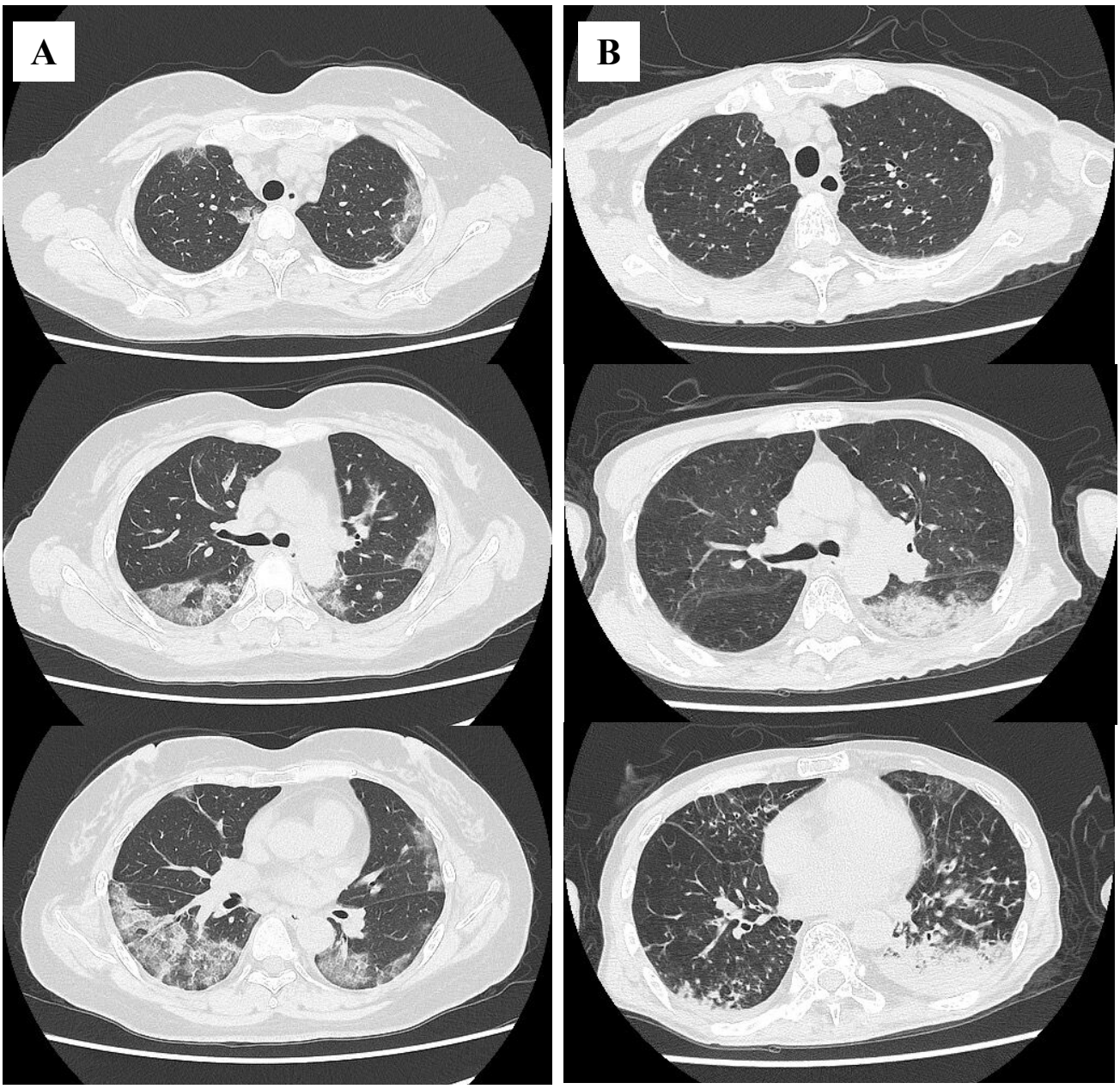
COVID-19 罹患によって入院および死亡した患者の大多数は高齢者で占められる[1)]．COVID-19 が 5 類感染症に移行した後の統計（2023 年 5 月～ 2024 年 4 月）によると，死亡例の 95% 以上が高齢者であり，80 歳代，90 歳以上がそれぞれ 40% 程度であったことが報告されている[2)]．この傾向が顕著になったのはオミクロンが拡大した 2022 年 1 月以降であり，ワクチン接種が国内に拡大した時期に一致している．それまでは，60 ～ 70 歳代の重症例や死亡例も一定数占めていたものの，この時期からは特に疾病負荷が高い 80 歳以上が中心となった．これは，ワクチン接種によって COVID-19 そのものによる重症化は防ぎ得たものの，続発症によって重症化あるいは死亡に至る例が増加したと推測される．実際に，この時期の COVID-19 にて入院した患者のほとんどはウイルス性肺炎の悪化ではなく，発熱や日常活動度の低下に伴う誤嚥性肺炎が多くを占めていたことが報告されている[3)]．本邦の死因統計によると，オミクロン流行以降は COVID-19 による直接死亡に加え，関連死亡の増加が示されている[4)]．すなわち，オミクロン流行期以降は，COVID-19 に罹患した高齢者が続発症によって死亡していることが推測される．

SARS-CoV-2 によるウイルス性肺炎は，末梢優位に分布する斑状のすりガラス陰影が典型である一方，誤嚥性肺炎は背側や肺底部といった重力方向に浸潤影を呈する（図 6-1）．COVID-19 と診断した場合でも，誤嚥性肺炎に矛盾しない所見で呼吸状態が悪化している状況では，COVID-19 による重症例とは考えないのが適切である．また，高齢者では基礎疾患の存在が年齢に独立して重症化と関連することが報告されている[5-7)]．基礎疾患を有する高齢者では，COVID-19 罹患を契機に続基礎疾患の悪化や続発症をきたしやすいと考えられる．したがって，高齢者 COVID-19 の診療では，基礎疾患の管理とともに続発症への対応が主体になることが多い．

高齢者においては，ワクチン接種により COVID-19 の重症化を抑制することが重要である．ワクチン接種後の抗体価については若年者と比較してわずかに上昇しにくいことが示されているものの，ワクチン接種によって重症化や入院を抑制する効果は高齢者で最も高い[8, 9]．オミクロンが拡大した 2022 年初めには，COVID-19 に罹患した高齢者の多くが続発症により入院を要し，医療体制が逼迫した．その状況を繰り返さないためにも，重症化リスクを有する高齢者には，定期的かつ流行株に応じたワクチン接種が有効である．

図 6-1　SARS-CoV-2 による肺炎（A）と SARS-CoV-2 感染後に誤嚥性肺炎を主病態とした肺炎（B）

SARS-CoV-2 による肺炎は斑状の非区域性のすりガラス陰影が多発するのに対し，誤嚥性肺炎は重力方向（背側や肺底部）に浸潤影を呈し，気管支壁の肥厚や粒状影を伴うことが多い．



2 重症の患者

米国では，高齢になるほど COVID-19 への抗ウイルス薬の処方が少ないことが示されている[10]．これは，高齢者では COVID-19 による症状が典型的でないことや医療機関へのアクセスが不良であることなどが考えられている[11,12]．現在，本邦で使用可能な抗ウイルス薬は，点滴薬としてレムデシビル（ベクルリー®），内服薬としてニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッドパック®），モルヌピラビル（ラゲブリオ®），エンシトレルビル（ゾコーバ®）である．いずれも可能な限り早期に投与することが望ましいため，重症化リスクを有する高齢者においても早期診断が重要である．各薬剤の承認に至った臨床試験では，ワクチン未接種の高齢者を含む重症化リスクのある軽症 COVID-19 患者に対し，レムデシビルでは発症 7 日以内の投与で 87%[13]，ニルマトレルビル／リトナビルでは発症 5 日以内の投与で 88%[14]，モルヌピラビルでは発症 5 日以内の投与で 30%[15] の入院または死亡を抑制する効果が示された．一方，ワクチン接種者においては，ニルマトレルビル／リトナビル，モルヌピラビルのいずれも重症化抑制効果は示されていない[16,17]．しかし，ワクチンの最終接種から長期間経過している場合にはワクチンの効果が減弱している可能性が高いため，重症化抑制効果を期待できる可能性がある．観察研究ではあるものの，高齢者 COVID-19 へはワクチン接種の状況にかかわらず，抗ウイルス薬の投与により入院や死亡が抑制されたことが報告されている[18,19]．

高齢者では，基礎疾患に対して薬剤を常用していることが多い．ニルマトレルビル／リトナビルとエンシトレルビルでは，代謝酵素である CYP3A に影響する常用薬との相互作用が示されている．モルヌピラビルでは相互作用にて問題となる薬剤は少ないものの，各抗ウイルス薬の効果の違いを踏まえると，ニルマトレルビル／リトナビルを優先して使用することが複数の指針で示されている[20,21]．高齢者の薬剤管理として『お薬手帳』を用いられることが多いが，ニルマトレルビル／リトナビルやエンシトレルビルに対し薬物相互作用を検索できるウェブサイトが存在する．これらを有効に活用することにより，相互作用のある薬剤の内服状況を速やかに把握し，適切な抗ウイルス薬を選択する必要がある．加えて，可能であれば相互作用を有する常用薬を一時的に休薬することも検討する．また，腎機能が低下している場合にはニルマトレルビル／リトナビルは減量する必要がある（表 6-1）．透析などの重度腎障害がある場合には，ニルマトレルビル／リトナビルは推奨されていない．

表 6-1　成人における抗ウイルス薬の肝・腎機能による調節

	レムデシビル（ベクルリー®）	ニルマトレルビル／リトナビル（パキロビッドパック®）	モルヌピラビル（ラゲブリオ®）	エンシトレルビル（ゾコーバ®）
発症からの日数	7日以内	5日以内	5日以内	72時間以内
投与期間	3日間（肺炎患者では5日間～最大10日間）	5日間	5日間	5日間
投与量	初日200mg，2日目以降100mgを1日1回（点滴）	ニルマトレルビル／リトナビル 300mg/100mgを1日2回（内服）	800mgを1日2回（内服）	1日目375mg，2日目以降125mgを1日1回（内服）
腎機能障害患者	eGFR<30：有益性次第だが非推奨 透析患者：忍容性は一般に高い（欧米における添付文書では腎機能障害に対する用量調節不要と記載）	30≦eGFR<60：150mg/100mg eGFR<30：非推奨	調整不要（eGFR<30や透析患者は薬物動態未評価）	30≦eGFR：調整不要 eGFR<30：有益性次第
肝機能障害患者	ALTが基準範囲上限の5倍以上：非推奨	Child-Pugh C：臨床試験の対象外	調整不要（薬物動態は未評価）	Child-Pugh B：有益性次第 Child-Pugh C：非推奨
高齢者への言及	患者の状態を観察しながら慎重に投与すること	なし	高齢者における本剤代謝物の薬物動態は若年者と同等（外国人データ）	なし
その他注意点	ニルマトレルビル／リトナビルが使用できない場合に考慮	複数の薬物相互作用	ニルマトレルビル／リトナビルが使用できない場合に考慮	複数の薬物相互作用

高齢者 COVID-19 の特徴として，SARS-CoV-2 の直接的な肺炎以外に誤嚥性肺炎を発症することがある[3]．これは，意識障害や日常活動度の低下などの誤嚥のリスクを有している場合に多いと考えられる．ワクチン接種による免疫能が維持されている宿主において，画像所見から誤嚥性肺炎に矛盾しない状況であれば抗菌薬のみによる治療選択も可能である．この場合，広域抗菌薬を用いる必要はなく，スルバクタム・アンピシリンなどのペニシリン系抗菌薬を基本とする[22,23]．また，日常活動度が低下した高齢者の場合，予後を考慮すると状況により気管挿管などの侵襲的行為を慎むこともある[24]．いわゆる老衰に近い状態であれば，積極的治療によっても予後の改善を期待できないため，緩和ケアを含めた全人的な対応が重要となる[25,26]．

◆引用・参考文献◆

1）CDC．Risk for COVID-19 infection, hospitalization, and death by age group. https://archive.cdc.gov/www_cdc_gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html [2024 年 12 月 27 日アクセス]
2）厚生労働省．人口動態統計．https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html [2024 年 12 月 27 日アクセス]
3）Miyashita N, et al．Aspiration pneumonia was the most frequent cause of death in older patients with SARS-CoV-2 omicron-related pneumonia in Japan．J Am Geriatr Soc 2024;72:2234-2236.
4）厚生労働省．第 114 回 (令和 5 年 1 月 17 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 3-6. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001039367.pdf [2024 年 12 月 27 日アクセス]
5）Romero Starke K, et al. The age-related risk of severe outcomes due to COVID-19 infection: a rapid review，meta-analysis，and meta-regression. Int J Environ Res Public Health 2020;17:5974.
6）Valero-Bover D, et al．Is age the most important risk factor in COVID-19 patients? The relevance of comorbidity burden: a retrospective analysis of 10,551 hospitalizations．Clin Epidemiol 2023;15: 811-825.
7）Asai Y, et al．Comorbidities as risk factors for severe disease in hospitalized elderly COVID-19 patients by different age-groups in Japan. Gerontology 2022;68:1027-1037.
8）Jo N, et al．Impaired CD4(+) T cell response in older adults is associated with reduced immunogenicity and reactogenicity of mRNA COVID-19 vaccination．Nat Aging 2023;3:82-92.
9）Hansen CH, et al．Short-term effectiveness of the XBB.1.5 updated COVID-19 vaccine against hospitalisation in Denmark: a national cohort study. Lancet Infect Dis 2024;24:e73-e74.
10）Quinlan CM, et al．Differences in COVID-19 outpatient antiviral treatment among adults aged ≥65 years by age group - national patient-centered clinical research network，United States，April 2022-September 2023．MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2024;73: 876-882.
11）Nakakubo S, et al．Associations of COVID-19 symptoms with omicron subvariants BA.2 and BA.5，host status，and clinical outcomes in Japan: a registry-based observational study．Lancet Infect Dis 2023;23:1244-1256.
12）Benchimol-Elkaim B, et al．Oral antiviral therapy utilization among adults with recent COVID-19 in the United States．J Gen Intern Med 2023; 38: 1717-1721.
13）Gottlieb RL, et al．Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients．N Engl J Med 2022;86:305-315.
14）Hammond J, et al．Oral nirmatrelvir for high-risk，nonhospitalized adults with COVID-19．N Engl J Med 2022;386:1397-1408.
15）Jayk Bernal A, et al．Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients．N Engl J Med 2022;386:509-520.
16）Hammond J, et al．Nirmatrelvir for vaccinated or unvaccinated adult outpatients with COVID-19．N Engl J Med 2024;390:1186-1195.
17）Butler CC, et al．Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label，platform-adaptive randomised controlled trial．Lancet 2023;401:281-293.
18）Lai FTT，et al. Efficacy of COVID-19 oral antivirals in hospitalised oldest-old with high morbidity burden: a target trial emulation study．Age Ageing 2024;53:afae180.
19）van Heer C, et al．Effectiveness of community-based oral antiviral treatments against severe COVID-19 outcomes in people 70 years and over in Victoria，Australia，2022: an observational study．Lancet Reg Health West Pac 2023;41:100917.
20）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き　第 10.1 版，2024 年 4 月 23 日．[2024 年 12 月 27 日アクセス]
21）World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023 https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2 [2024 年 12 月 27 日アクセス]
22）日本呼吸器学会，成人肺炎診療ガイドライン 2024．メディカルレビュー社，東京，2024.
23）Komiya K, et al．Treatment strategy for older patients with pneumonia independent of the risk of drug resistance in the world's top country for longevity．Respir Investig 2024;62:710-716.
24）Miyashita N, et al．Aspiration pneumonia after SARS-CoV-2 Omicron infection frequently induced physical functional decline in Japan．J Med Microbiol 2024;73.
25）Mastrorosa I, et al．Incidence and predictors of clinical failure after early treatment for mild-to-moderate COVID-19 in high-risk individuals: a multicentric cohort study．J Intern Med 2025;297:328-334.
26）Komiya K, et al．Physicians' attitudes toward the definition of "death from age-related physical debility" in deceased elderly with aspiration pneumonia．Geriatr Gerontol Int 2013;13:586-590.

2. 二次感染症対策（CAPA を含む）

● Executive Summary ●

- COVID-19 では，細菌性肺炎，菌血症，肺アスペルギルス症の合併や二次感染がみられる．
- 高齢者，担がん患者，免疫抑制患者，ICU に入室を要する重症者では，感染症の合併に注意する．
- 薬剤耐性のリスクを誘導するため，経験的な抗微生物薬の投与をしない．
- 細菌性や真菌性の感染の合併を疑い，抗微生物薬の経験的抗菌薬を開始する際には，微生物検査や血液・生化学的検査，感染症バイオマーカー検査を行い，二次性感染が除外されれば，抗微生物薬を中止する．
- ICT や AST の活動は，病院内での二次感染予防や薬剤耐性の制御に有用である．
- 高齢者や免疫不全者の共感染による重症化予防のため，日常診療において，肺炎球菌ワクチン，インフルエンザワクチン，RS ウイルスワクチンなどの接種も検討する．

1 細菌感染

COVID-19 の細菌による混合感染や二次感染症の発生率は，オミクロン出現前後で異なる．COVID-19 発生の初期には，海外から高率に細菌の混合感染が報告され，その中でも呼吸器感染症では肺炎球菌が最も多かった[1]．人工呼吸器関連肺炎（ventilator-associated pneumonia：VAP）やカテーテル関連血流感染症（catheter-related bloodstream infection:CRBSI）では，主な原因菌は黄色ブドウ球菌であったとの報告もある[2,3]．オミクロンの出現前では，COVID-19 による細菌性混合感染の頻度は 1.2 ～ 43% とばらつきがあるが[4]，全体の解析では同時感染率は 8%，二次感染率は 20%[5] とされ，インフルエンザと比較して細菌性混合感染は少ない[6]．日本国内でのレジストリ研究では，二次感染を含む細菌性肺炎は 5.3%であり，海外に比べて低率であることが報告されている[7]．一方，オミクロンの出現後，入院を要する患者の多くが高齢者や基礎疾患を複数もつ患者であり，入院時の細菌性肺炎の混合感染や院内肺炎（hospital-acquired pneumonia：HAP）の発生率が国内外とも多くなっている[8-10]．

混合感染や二次感染は，COVID-19 の死亡率上昇に影響する[5,11-13]．COVID-19 と細菌感染症の合併の懸念から，入院，外来を問わず，抗菌薬が広く経験的に使用されたとの報告もある．海外では COVID-19 の外来患者の約 30%に[14]，入院患者の 60 ～ 100% に[15] 抗菌薬が処方されていた．日本でも 51% の患者に経験的な抗菌薬治療を行ったとのアンケート調査がある[16]．一方，2020 年 1 月～ 2021 年 11 月までを対象とした診療群分類包括評価（DPC）を用いた調査では，全体として 13.2%（外来患者 10.5%，入院患者 16.2%）に処方されており，海外やアンケート調査に比べれば多くない[17]．COVID-19 患者への経験的な抗菌薬投与が入院期間の短縮や全死亡率の減少につながることを明確にした報告はなく，むしろ，耐性菌（antimicrobial resistance：AMR）の出現，VAP などの二次感染率と死亡率の増加，医療コストの増加などに対して影響を及ぼす可能性が高いとする報告が多い[18-21]．

AMR 発生予防の観点からも COVID-19 に対する経験的抗菌薬の過剰投与を避けるべきである．抗菌薬を投与した場合には微生物検査を実施し，細菌感染がない場合には抗菌薬の中止を検討する必要がある．なお，細菌感染症の除外や抗菌薬の中止のマーカーとしてプロカルシトニンを活用できるとの報告もある[22,23]．米国感染症学会のガイドラインでは，COVID-19 患者の入院時に経験的な抗菌薬投与を継続していると AMR による重複感染を引き起こす可能性があり，白血球数や抗菌薬開始後の CRP の減少などを参考にして抗菌薬投与の開始や中止を検討することを勧めている[24]．

二次感染の発生因子として，年齢，慢性疾患，COVID-19 の重症度などが報告されている[11]．

COVID-19 で入院したがん患者の市中肺炎（community-acquired pneumonia：CAP）の合併率は 66% であり [25]，高齢患者では COVID-19 診断から 14 日以内の細菌感染症の合併率は 43%[26] と報告されている．高齢者，担がん患者，免疫不全患者などの特定の高リスク患者群には，COVID-19 以外に感染症が合併していないかを慎重に評価し，感染症の疑いがある場合には，適切な微生物検査を行いながら経験的治療を開始し，その後，抗菌薬を定期的に見直す取り組みを要する．

日本呼吸器学会による『成人肺炎診療ガイドライン 2024』では，疾患末期や老衰と考えられる状態や繰り返す誤嚥性肺炎では，個人の意思や QOL を考慮した治療を検討することを推奨している [27]．誤嚥性肺炎にはスルバクタム・アンピシリンが第一選択となることや，MRSA は高頻度に認められるが，抗 MRSA 薬を併用しても予後は改善しないことが記載されている [27]．オミクロン出現後，COVID-19 は高齢者や基礎疾患を有する患者の誤嚥性肺炎，医療・介護関連肺炎（nursing and healthcare associated pneumonia：NHCAP）として発症することが多くなっている．成人市中肺炎ガイドラインの基本的な考え方に基づく抗菌薬の開始や選択も参考にする．

2　真菌感染

1．カンジダ血症

オミクロン出現前の COVID-19 に罹患したカンジダ血症の発生率や死亡率は，非 COVID-19 患者に比べ，有意に上昇したと報告されている [28-30]．COVID-19 の真菌血症の大部分は CRBSI であり，発症因子として，年齢，副腎皮質ステロイド剤の使用，ICU への入院，広域抗菌薬使用があり，死亡因子としては，高齢，免疫抑制薬の使用，腎機能障害，中心静脈カテーテルの留置，カンジダ血症の診断の遅れ，適切な抗真菌治療の開始の遅れなどがある [29,30]．一方，オミクロン出現後は，非 COVID-19 患者との間でカンジダ血症の発生率や死亡率に差がなくなっている [31,32]．

2．アスペルギルス症

COVID-19 の経過中に発症した侵襲性肺アスペルギルス症は「COVID-19 関連肺アスペルギルス症（COVID-19 associated pulmonary aspergillosis：CAPA）」と称され [33]，欧州では診断基準が提示されている [34]．重症急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）を呈するインフルエンザでも侵襲性肺アスペルギルス症を合併することがあり，副腎皮質ステロイド剤の使用と重度のインフルエンザによる肺上皮損傷が要因とされている [35,36]．オミクロン出現前の重症 COVID-19 の 3.3 ～ 34.4%で発症し [37]，死亡率も高かった [38,39]．免疫抑制状態，人工呼吸器使用，長期副腎皮質ステロイド剤投与が CAPA の発症因子や予後不良因子とされている [37,40]．日本呼吸器学会の調査では，人工呼吸管理例の 0.54%に CAPA が認められたが，海外と比較し高率ではなかった [41]．一方，ICU に入室した COVID-19 症例の 4.1% にアスペルギルス感染が疑われたとの報告もある [42]．海外ではオミクロン出現後 CAPA の有病率は減少している [39]．オミクロンでは上気道炎が主体で ARDS が少なかったことや，免疫調整薬の使用減少が CAPA の発生率減少に影響していると考えられる．なお，CAPA のリスク因子を有する患者に対する抗真菌薬の予防投与 [43] や，β -D- グルカン検査やアスペルギルス抗原検査による定期的なスクリーニング検査が試みられているが [44]，その有用性は明らかにされていない．

3．ムーコル症

ムーコル目真菌による COVID-19 の二次感染症は「COVID-19 関連ムーコル症（COVID-19 associated mucormycosis：CAM）」と呼ばれ [45]，2020 ～ 2021 年，インドでアウトブレイクがあった [46,47]．日本国内では CAM の増加についての報告はない．インドではもともとムーコル症が多かったことに加え，糖尿病患者が多いことや副腎皮質ステロイド剤の多用が原因とされている [48]．一般に，侵襲性真菌症の発生には，環境や入院する患者の基礎疾患，医療施設の空調，感染対策，予防的抗微生物薬の投与などの複数の要因が影響する．国や地域，さらに，医療施設での真菌症発生率を把握しておくことが必要である．

3 感染対策

COVID-19 の二次感染対策には，インフェクションコントロールチーム（infection control team：ICT）や抗菌薬適正使用支援チーム（antimicrobial stewardship team： AST）の活動が重要である．CRBSI や VAP の予防には，標準予防策の徹底，日常でのサーベイランスが望まれる．また，COVID-19 病棟における AST の介入により，過剰な抗菌薬の回避，多剤耐性菌の抑制などの好ましい結果が報告されている[10]．日本国内では COVID-19 パンデミックの間，侵襲性肺炎球菌感染症は減少したが[49,50]，東京都の発生動向調査によると COVID-19 が 5 類に移行した 2023 年には，増加している[51]．また，SARS-CoV-2 とインフルエンザウイルスや RS ウイルスとの共感染が報告されている[52]．社会的活動が盛んになった状況では，これらの飛沫感染をおこす病原体についてもワクチンの接種などにより COVID-19 との混合感染や重症化に備える必要がある．

◆引用・参考文献◆

1) Zhu X，et al．Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases．Virus Res 2020;285:198005.
2) Garcia-Vidal C，et al．Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study．Clin Microbiol Infect 2021;27:83-88.
3) Ruiz-Bastián，et al．Bacterial coinfections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: surfing the first wave．Diagn Microbiol Infect Dis 2021;101:115477.
4) Granata G，et al．Antibiotics use in COVID-19 patients: a systematic literature review．J Clin Med 2022;11:7207.
5) Musuuza JS，et al．Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS- CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis．PLoS One 2021;16:e0251170.
6) Hedberg P，et al．Bacterial co-infections in community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2，influenza virus and respiratory syncytial virus．BMC Infect Dis 2022;22:108.
7) Matsunaga，N．et al．Clinical characteristics of the first three waves of hospitalised patients with COVID-19 in Japan prior to the widespread use of vaccination: a nationwide observational study．Lancet Reg Health West Pac 2022;22:100421.
8) Wei YY，et al．Differential characteristics of patients for hospitalized severe COVID-19 infected by the Omicron variants and wild type of SARS-CoV-2 in China．J Inflamm Res 2023;16:3063–3078.
9) Corriero A，et al．COVID-19 variants in critically ill patients: a comparison of the delta an Omicron variant profiles．Infect Dis Rep 2022;14: 492–500.
10) Murakami Y，et al．Difference in the impact of coinfections and secondary infections on antibiotic use in patients hospitalized with COVID-19 between the Omicron-dominant period and the pre-Omicron period．J Infect Chemother 2024;30:853-859.
11) Vaughn VM，et al．Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019（COVID-19）: a multi- hospital cohort study．Clin Infect Dis 2021;72:e533–e541.
12) Martins-Filho PR，et al．Factors associated with mortality in patients with COVID-19．A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data．Eur J Intern Med 2020;76:97-99.
13) Beltran C，et al．Association of coinfections with differences in outcomes across COVID-19 variants．PROC（BAYL UNIV MED CENT）2024; 37:750–754.
14) Tsay SV，et al．Antibiotic prescriptions associated with COVID-19 outpatient visits among medicare beneficiaries，April 2020 to April 2021．JAMA 2024;327:2018-2019.
15) Chong WH，et al．State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia．Infection 2021;49:591–605.
16) Takazono T，et al: Empirical antibiotic usage and bacterial superinfections in patients with COVID-19 in Japan: a nationwide survey by the Japanese Respiratory Society．Respir Investig 2022;60:154-157.
17) Hamada S，et al．Prevalence and characteristics of antibiotic prescription for acute COVID-19 patients in Japan．Sci Rep 2022;12: 22340.
18) Yin X，et al．Evaluation of early antibiotic use in patients with non-severe COVID-19 without bacterial infection．Int J Antimicrob Agents 2022;59:106462.
19) Alshaikh FS，et al．Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis．PLoS One 2022;17:e0272375.
20) Langford BJ，et al．Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis．Clin Microbiol Infect 2023;29:302–309.
21) Granata G，et al．The evolving challenge of appropriate antibiotics use in hospitalized COVID-19 patients: a systematic literature review．Antibiotics（Basel）2024;13:545.
22) Hessels LM，et al．Procalcitonin-guided antibiotic prescription in patients with COVID-19: a multicenter observational cohort study．Chest 2023;164:596-605.
23) Williams A，et al．Are C-reactive protein and procalcitonin safe and useful for antimicrobial stewardship purposes in patients with COVID-19？A scoping review．Antimicrob Steward Healthc Epidemiol 2024;12:e129.
24) Infectious Diseases Society of America．IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19．https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#BacterialCo-InfectionsandAntibioticUse［2024 年 12 月 22 日 アクセス］
25) Maki KR，et al．Bacterial infections and antibiotic utilization varies by coronavirus disease 19（COVID-19）severity in hospitalized cancer patients: Analysis from the first phase of the pandemic．Infect Control Hosp Epidemiol 2023;44:413–419.
26) Bilan J，et al．Occurrence and outcomes of possible superadded infections in older adults with COVID-19 - Cohort study．Eur Geriatr Med 2022;13: 1161–1167.
27) 日本呼吸器学会．成人肺炎診療ガイドライン 2024．メディカルレビュー社，東京，2024.
28) Seagle EE，et al．The landscape of candidemia during the coronavirus disease 2019（COVID-19）pandemic．Clin Infect Dis 2020;74:802-811.
29) Mastrangelo A，et al．Candidemia in coronavirus disease 2019（COVID-19）patients: incidence and characteristics in a prospective cohort compared with historical non-COVID-19 controls．Clin Infect Dis 2021;73:e2838.
30) Nakagawara K，et al．Diagnostic significance of secondary bacteremia in patients with COVID-19．J Infect Chemother 2023;29:422-426.

31）Lin GL，et al．Clinical characteristics and outcomes of patients with candidemia during the COVID-19 pandemic: insights from experience in the Omicron era．J Microbiol Immunol Infect 2024;57:812-821.
32）Bauer A，et al．Morbidity and mortality of hospitalised patients with candidemia during the various severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic waves: a multicentre evaluation of 248 US hospitals．Mycoses 2023;66:483-487.
33）Verweij PE，et al．Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis．Lancet Microbe 2020;1: e53-e55.
34）Koehler P，et al．Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance．Lancet Infect Dis 2021;21:e149-e162.
35）Schauwvlieghe AFAD，et al．Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study．Lancet Respir Med 2018;6:782–792.
36）Wauters J，et al．Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study．Intensive Care Med 2012;38:1761–1768.
37）Chong WH，et al．Comparing the clinical characteristics and outcomes of COVID-19-associate pulmonary aspergillosis（CAPA）: a systematic review and meta-analysis．Infection 2022;50:43–56.
38）Krzych ŁJ，et al．Mortality in critically ill COVID–19 patients with fungal infections: a comprehensive systematic review and meta–analysis．Pol Archives Intern Med 2022;132:16221.
39）Bay P，et al．COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically-ill patients: a prospective multicenter study in the era of Delta and Omicron variants．Ann Intensive Care 2024;14:65.
40）Xu J，et al．Risk factors for invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with coronavirus disease 2019: a multicenter retrospective study．Front Med 2012;8:753659.
41）Takazono T，et al．COVID-19 associated pulmonary aspergillosis: a nationwide survey by the Japanese Respiratory Society．ERJ Open Res 2021;7:00402-2021.
42）Ogawa Y，et al．Clinical characteristics of patients with coronavirus disease 2019-associated pulmonary aspergillosis on mechanical ventilation: a single-center retrospective study in Japan．J Infect Chemother 2023;29:239-243.
43）Hatzl S，et al．Antifungal prophylaxis for prevention of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: an observational study．Crit Care 2021;25:335.
44）Pavone P，et al．Active screening of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis with serum beta-glucan and endotracheal aspirates galactomannan and fungal culture．Mycoses 2023;66:219-225.
45）Gaeg D，et al．Coronavirus disease（COVID-19）associated mucormycosis（CAM）: case report and systematic review of literature．Mycopathologia 2021;186:289–298.
46）Gambhir RS，et al．COVID-19 and mucormycosis（Black Fungus）: an epidemic within the pandemic．Rocz Panstw Zakl Hig 2021;72:239-244.
47）Pasquier G．COVID-19-associated mucormycosis in India: why such an outbreak? J Mycol Med 2023;33:101393.
48）Das S，et al．Diagnosis and management considerations in steroid-related hyperglycemia in COVID-19，a position statement from the endocrine society of India，Indian J Endocrinol Metab 2021;25:4-11.
49）Ghaznavi C，et al．Effect of the COVID-19 pandemic and state of emergency declarations on the relative incidence of legionellosis and invasive pneumococcal disease in Japan．J Infect Chemother 2022;29:90–94.
50）Tamura K，et al．Unveiling the role of preceding seasonal influenza in the development of bacteremic pneumococcal pneumonia in older adults before the COVID-19 pandemic in Japan．Int J Infect Dis 2024;143:107024.
51）東京都感染症情報センター．感染症発生動向調査事業報告書 令和 5 年（2023 年）https://idsc.tmiph.metro.tokyo.lg.jp/assets/year/2023/2023.pdf [2024 年 12 月 22 日アクセス]
52）Cong B，et al．The role of respiratory co-infection with influenza or respiratory syncytial virus in the clinical severity of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis．J Glob Health 2022;12:05040.

3．血液がん患者における治療と留意点

● Executive Summary ●

- オミクロン流行期に血液がん患者の重症化率は低減したが，依然として健常者より高く，予防が重要である．
- ワクチンのブースター接種が COVID-19 重症化予防のために検討される．
- ワクチン接種後患者でも COVID-19 罹患時は抗ウイルス薬の速やかな処方が推奨される．
  - ニルマトレルビル／リトナビル，モルヌピラビル，レムデシビルのいずれも効果が示されている．
  - 2022 年までは抗体薬の効果が示されており，有効な抗体薬の登場が期待される．
- 血液がん患者は長期ウイルス排泄のリスクがあるが適切なマネジメントは未解決の問題である．

1　オミクロン流行期の血液がん患者における COVID-19 の特徴

- 血液がん患者の重症化率も低下したが，依然死亡率は 3 ～ 4%と高い．
- 重症化における年齢の影響は桁違いに高い．
- COVID-19 罹患後症状はがん患者の予後悪化因子である．
- オミクロン流行期でも感染予防が重要である．

欧州の血液がん患者データベース研究 (EPICOVIDEHA) によると 2020 年当初 20% を超えた血液がん（HM）患者における COVID-19 罹患後死亡率は，オミクロン流行期には約 4% まで減少した [1]．しかし，ブースターワクチン接種後の成人の中でも HM を基礎疾患とする患者では健常者と比較して死亡リスクは有意に高く [3,4]，オミクロン流行期の EPICOVIDEHA 解析においては ICU 入室率は 8.4% と報告された [5]．特に原疾患の病勢が不安定であったり，抗がん剤治療中は重症化リスクが高い [1,5,6]．しかし，最も強く影響するのが年齢である（表 6-2）[7]．スペインの HM 患者の報告（2022 年）では 15 ～ 44 歳の年齢調整死亡率は 0.27（0.12 ～ 0.18)/10 万人だが，65 ～ 74 歳で 12.98（12.68 ～ 13.29)/10 万人，75 歳以上では 37.68（37.16 ～ 38.2)/10 万人と年齢とともに急上昇している [8]．その他，抗 CD20 抗体治療やワクチン未接種なども死亡リスクとして報告されている [5,9]．

がん患者における罹患後症状（いわゆる Long COVID) の頻度は，オミクロン流行期に移行後，減っている（オミクロン流行期以前 17 ～ 19%，オミクロン流行期 6.2%)[10] が，COVID-19 罹患後症状を合併すると，がんへの精神的負担に加えて更なる心的負担を強いることが懸念される [11]．また，罹患後症状は，がん患者の予後を悪化させる〔死亡のハザード比（HR）:1.39 [95% CI. 1.10-1.74]〕[10]．その原因の一つとして，罹患後症状による原疾患への治療中断があげられる．特に HM 患者では治療中断率が高く，罹患後症状合併患者の 2/3 に及んだとの報告もある [12]．

以上より，重症化率の下がったオミクロン流行期でも感染予防対策の継続が不可欠と考えらえる．

表 6-2　がん患者の COVID-19 感染時における病院内死亡の年齢別オッズ比）

	症例数（死亡 / 全数）	オッズ比（95% CI.）	
非がん患者			
50 歳未満	786/37,043	1 (reference)	
50-69 歳	4,572/48,134	5.13 (4.77–5.53)	
70-79 歳	6,021/34,546	9.81 (9.10–10.57)	
80 歳以上	11,988/51,510	14.62 (13.59–15.73)	
がん患者			
50 歳未満	51/763	2.71 (2.02–3.65)	
50-69 歳	404/2,280	10.79 (9.48–12.27)	（英国，2020 年 4 月～ 2022 年 2 月と非オミクロン流行期を中心としたデータ，多変量ロジスティック回帰モデル）[7]
70-79 歳	497/2,001	16.48 (14.57–18.63)	
80 歳以上	459/1,522	21.34 (18.68–24.38)	

2 予防について

・ワクチン
　・ブースター接種を繰り返すことでより高い抗体価を獲得できる.
　・ブースター接種は高い重症化予防効果を有し，接種を繰り返すことが有効である.
　・CDC は 2024 年の秋冬も 6 カ月毎の接種を推奨している.

1．ワクチンについて

健常者と比較すると HM 患者はワクチン接種による獲得抗体価は低いが[13]，ブースター接種によって，より高い抗体価を獲得できる可能性が示され[14]，特に有効抗体価獲得が難しい慢性リンパ性白血病患者でも，5，6 回のワクチン接種で健常者と同等の抗体価が得られたとの報告もある[15]．

HM 患者でも獲得抗体価が高いほど重症感染のリスクが低く，ブースター接種によって重症 COVID-19 のリスクが低下すること（HR:0.27［95% CI. 0.11-0.7］）がリトアニア（2021 年 8 月～ 2022 年 12 月）から報告された[16]．2022 年 12 月までの EPICOVIDEHA（COVID-19 死亡率：0 回 20.8%，1 ～ 2 回 10.2%，3 回 6.3%，4 回 2.9%）[1] でも同様の結果が報告されている．

英国からのリンパ系悪性腫瘍患者の報告（2021 年 12 月～ 2022 年 6 月）では，ホジキンリンパ腫と比べると非ホジキン B 細胞性リンパ腫では抗体陽性率が示されているが〔Indolent リンパ腫ではオッズ比（OR）は 0.50（95% CI. 0.37-0.69），Aggressive リンパ腫では OR は 0.58（95% CI. 0.43-0.77）〕，ブースター接種を繰り返すことにより抗体陽性化率が高くなったと報告されている．3 回接種と比較すると，5 回以上接種の OR は 1.96（95% CI. 1.42-2.71）であった[17]．新型コロナワクチン研究（mRNA ワクチン）では，抗 CD20 抗体投与から 12 カ月以上経過していないとワクチンによる十分な抗体産生が難しい可能性が複数の研究で示されている[16-18]．しかし，抗 B 細胞治療後にみられたワクチン接種後の抗体価の有意差は，ブースター接種後に消失したという報告もある[19]．

2024 年秋冬も CDC は中等度から高度の免疫不全者には 6 カ月ごとのワクチン接種を推奨しているが，米国ではがん患者におけるブースター接種率は減少してきている[19]．がん患者においても 6 カ月以内にワクチン接種を受けている方が，COVID-19 罹患後の全生存率が良いことが報告されている[20]．

2．チキサゲビマブ／シルガビマブについて

国内では 2024 年 5 月末で配布が終了し，米国では 2023 年 1 月から流行しているオミクロンへの有効性が乏しい可能性を理由として緊急使用承認が中断されている．

2022 年 10 月～ 2023 年 1 月の国内 HM 240 例報告（年齢中央値 73 歳，90 日時点の重症者 4 例のみで死亡なし）[21] をはじめ，HM 患者を対象に複数の研究で重症化予防効果を示している[22-24]．2023 年に入り，HM患者に対する効果低下を懸念する米国からの単施設報告（2022 年 1 月～ 7 月と 2022 年 11 月～ 2023 年 2 月にチキサゲビマブ／シルガビマブを投与された患者のうち，ブレイクスルー感染による入院割合を比較すると 8.2% から 21% へ増加[25,26]）がある．その一方で，スイスからの報告では 2021 年 1 月～ 2023 年 6 月までの同種造血幹細胞移植（HSCT）1 ～ 3 カ月後の患者 21 例（対照群 26 例）へのチキサゲビマブ／シルガビマブ投与（観察中央値 267 日）によって，有意にブレイクスルー感染が減少した（OR: 0.26［95% CI. 0.07-0.91］）[27]．抗 CD20 抗体投与後患者での検討では（2022 年 2 月～ 6 月，年齢中央値 63.3 歳），チキサゲビマブ／シルガビマブは全死亡のリスクを低下させた（HR 0.26［95% CI. 0.08-0.84］）が，ワクチンのブースター接種には効果が見られなかった．

3．シパビバルト

単独もしくはシルガビマブとの併用で，免疫不全患者における COVID-19 の曝露前予防効果が SUPERNOVA 試験で評価されており（ClinicalTrials.gov: NCT05648110），その安全性が示されている[28]．*In vitro* のデータでは JN.1 には中和効果を有するが，F456L 変異を含む XBB 系統への活性低下が示された[28]．また，KP.1.1 や KP.3.3 への活性低下の可能性も示されている[29]．2024 年 12 月 27 日に国内承認された．

3 オミクロン流行期の血液がん患者への COVID-19 治療

- ワクチン接種済みでも，罹患時には速やかな抗ウイルス薬治療が推奨され，速やかに医療機関を受診するように指導することが望ましい．
- 『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第 10.1 版』[28] では，重症化リスクを有する患者では重症化予防目的の抗ウイルス薬としてニルマトレルビル／リトナビルが第 1 選択薬，レムデシビル，モルヌピラビルが第 2 選択薬として推奨されている．
  - 血液がん患者でもこれらの薬剤の効果が示されている．
  - 2022 年までは抗体薬の効果が示されており，有効な抗体薬の登場が望まれる．

オミクロン流行期でも HM 患者の死亡率は高く，3 ～ 4% 以上とする報告が多い [1,3,9]．このため，2023 年以降に報告された PANORAMIC 研究（モルヌピラビル）[29] や EPIC-SR 研究（ニルマトレルビル／リトナビル）[30] など，プラセボ群の死亡率が 0.1% 前後の無作為化比較試験（randomized controlled trial: RCT）[29,30] の結果を HM 患者に外挿することは困難と考えられる．抗ウイルス薬の開発に際し，HM 患者のような免疫不全者は臨床試験から除外されており情報が乏しかった [31] が，近年リアルワールドデータに基づく報告が増えてきた．

オミクロン流行期のワクチン接種済みの患者でも抗ウイルス薬の効果が示されており，例えば米国の高齢 HM 患者への抗ウイルス薬（ニルマトレルビル／リトナビルもしくはモルヌピラビル）処方によって，オミクロン流行期でも重症化リスクの低下 (OR:0.12 [95% CI. 0.08-0.20], P < 0.001) が示されている [32]．このため，HM 患者は COVID-19 に罹患した際には速やかに医療機関を受診し，抗ウイルス薬の処方を受けることが推奨される．

『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 第 10.1 版』[28] では，HM のような重症化リスクを有する患者では重症化予防目的の抗ウイルス薬の第一選択薬としてニルマトレルビル／リトナビルが，第二選択薬としてレムデシビル，モルヌピラビルが推奨されている．『NCCN（National Compre-hensive Cancer Network）ガイドライン Ver.3.2024』では，外来患者にはニルマトレルビル／リトナビル，レムデシビルが優先され，モルヌピラビルがその他の薬剤として推奨されている．一方，入院患者にはレムデシビルが推奨されている．

1．レムデシビルについて

米国でオミクロン流行期の免疫不全患者を対象とした後方視的研究（2021 年 12 月～ 2024 年 2 月，約 8,800 例ずつの傾向スコア解析，77% が 65 歳以上，非投与群の 28 日死亡率 15.4%の集団）では，レムデシビル投与の効果として死亡の HR が 0.78(95% CI. 0.72-0.86) と報告された [33]．この研究における HM 患者でも表 6-3 に示す通り死亡抑制効果が示されている．

表 6-3　血液がん患者におけるレムデシビルの効果 (28 日死亡率)

	非投与群	投与群	調整 HR
血液がん全体 (n=2,846)	21.2%	14.1%	0.64(0.54-0.74)
白血病 (n=1,248)	21.4%	14.7%	0.65(0.51-0.83)
リンパ腫（n=968）	20.8%	15.2%	0.72(0.56-0.92)
多発性骨髄腫（n=607）	22.0%	10.6%	0.41(0.28-0.61)

表 6-4　免疫不全の程度によるニルマトレルビル／リトナビル投与による入院もしくは死亡のリスク比および Number needed to treat（NNT）

	症例数年齢（中央値）	リスク比（95% CI.）	NNT
高度免疫不全	280 例 (61 歳)	− 2.5% (− 4.8 - − 0.2)	40
中等度免疫不全	1,314 例 (63 歳)	− 1.7% (− 2.9 - − 0.5)	60
非免疫不全・合併症リスクあり	1,050 例 (73 歳)	− 1.3% (− 2.8 - − 0.1)	75

高度免疫不全：診断もしくは治療 1 年以内の血液がん，2 年以内の造血幹細胞移植もしくは 5 年以内の造血幹細胞移植かつ 3 カ月以内に免疫抑制薬投与あり，2 年以内の抗 B 細胞治療，固形臓器移植歴，診断 5 年以内の原発性重症免疫不全.
中等度免疫不全：治療中固形がん（6 カ月以内の化学療法もしくは免疫療法，3 カ月以内の放射線治療），免疫抑制薬投与中（例：1 カ月以内のプレドニゾロン換算 20mg/ 日投与），未治療 HIV（CD4 ≦ 200/μL もしくは CD4 が 15% 以下）もしくは治療中 HIV，中等度原発性免疫不全，透析中もしくは 2 年以内の高度腎機能障害（GFR ＜ 15mL/min）.
非免疫不全・合併症リスクあり：嚢胞性線維症，肺高血圧，間質性肺疾患，1 年以内入院歴のある喘息もしくは慢性閉塞性肺疾患，稀な血液疾患（鎌状赤血球症など），稀な代謝性疾患，脾摘後，インスリン治療中の糖尿病，上記に当てはまらない血液疾患，重大な神経発達症（ダウン症など），重篤な心疾患を伴う妊婦，筋力低下をきたす神経性疾患.

2. ニルマトレルビル／リトナビルについて

2022 年 1 月～ 9 月の EPICOVIDEHA 試験（それぞれ HM102 例の 3 群間における傾向スコア解析（ニルマトレルビル／リトナビル投与群，それ以外の治療群，治療なし，年齢中央値 66-67 歳）の報告では，ニルマトレルビル／リトナビル投与群の 30 日死亡率（2%）は，その他の治療群の死亡率（10.8%）より有意に低かった [34]．カナダ（2022 年 2 月～ 2023 年 2 月）からのオミクロン流行期の報告では，HM や HSCT 患者が含まれる高度な免疫不全患者においても，ニルマトレルビル／リトナビル投与群は，その他の治療群に比して入院もしくは死亡をより多く減少させたことが報告されている（表 6-4）[35]．その他にもがん患者を含む免疫不全患者における重症化抑制効果を示す報告は複数ある [36,37]．

オミクロン流行期でも発症 5 日以内の方が効果が高いとする報告があり [38]，早期の医療機関受診が推奨される．しかし，発症 5 日以降のニルマトレルビル／リトナビル投与でも，病院内挿管／死亡のリスクを減少させた（OR:0.50 [95% CI. 0.28-0.87]）と報告されており [39]，発症から 5 日目以降に症状の持続を主訴に来院した場合でも処方を検討すべきと考えられる.

3. モルヌピラビルについて

2022 年 1 月～ 2023 年 2 月のイスラエルからの，リアルワールドで何らかの理由でニルマトレルビル／リトナビルを投与できない患者のうち，モルヌピラビルを処方された患者（FDA intended-use population）群約 4,000 例と，非投与約 2 万例の傾向スコア解析によるモルヌピラビルの効果を評価した研究では, 入院もしくは死亡のリスク比（RR）を 0.50（95% CI. 0.39-0.64）と有意に低下させた [40]．

2021 年 10 月～ 2023 年 1 月の EPICOVIDEHA のモルヌピラビルとニルマトレルビル／リトナビル投与群を比較した報告（HM 116 例ずつの matched pair 解析，年齢中央値 64 歳）では，30 日死亡（5.2% vs. 1.7%），重症感染（49.1% vs. 56.9%），入院（33.6% vs. 34.5%）の割合に有意差はなかった [41]．2022 年 1 月～ 9 月の米国からのモルヌピラビルとニルマトレルビル／リトナビル投与群を比較した報告（モルヌピラビル 80 vs. ニルマトレルビル／リトナビル 160 例，年齢中央値 66-67 歳）では，重症化率（6.9% vs. 2.6%）や死亡率（3.8% vs. 0%）に差はみられなかった．一方, 薬物相互作用や副作用は有意にニルマトレルビル／リトナビル投与群で多かった（0% vs. 30%）[42]．

4. エンシトレルビルについて

2022 年 11 月～ 2023 年 7 月の日本での報告（がん患者を 7.4% 含む重症化リスク因子を一つ以上ある患者約 5,100 例，64 歳以下が約 9 割）では，投与 4 週間以内の入院の RR を 0.63 (95%CI. 0.42-0.94) と低下させたが，治療必要数（number needed to treat: NNT）が 344 と大きかった [43]．

4 COVID-19 罹患後症状について

ワクチン接種が罹患後症状のリスクを減ずる可能性が HM 患者でも指摘されている [10]．

経口抗ウイルス薬治療による罹患後症状減少を報告するネットワークメタアナリシス（がん患者に限定した報告ではない；ニルマトレルビル／リトナビル：RR： 0.75 [95% CI. 0.65-0.88]；モルヌピラビル：RR: 0.88 [95% CI. 0.82-0.94]）もあり [44]，HM 患者において同様の効果が期待される．

5 抗体薬について

国内では治療薬としては抗ウイルス薬のほか，2024 年 9 月まではソトロビマブ（Sot）などの抗体薬が使用できた．米国では *in vitro* の研究結果などを参考にして，オミクロン BA.2 に対しては Sot の効果を期待できないと判断され，2022 年 4 月に Sot の緊急使用承認が取り消された．HM 患者を対象とした 2021 年 1 月～ 2022 年 3 月の EPICOVIDEHA 解析（オミクロン約 7 割，年齢中央値 66 歳，ワクチン接種済み約 1,500 例，死亡率 9% の集団）では，抗ウイルス薬治療よりも抗体薬治療の方が有意に臨床転帰が優れていることが示された [45]．2022 年 1 月～ 10 月にかけてのスペインからの HM 患者等の免疫不全者への治療報告では，特に SARS-CoV-2 に対する抗 S IgG 抗体が 750BAU/mL 未満の場合には抗ウイルス薬に Sot を併用した方が治療成績が優れていた [46]．HM 患者に限定した研究ではないが，スコットランドのデータベース研究では，米国での承認取り消し後の BA.5 の流行期においても Sot の入院抑制効果がニルマトレルビル／リトナビルと同等（OR: 0.96［95%CI. 0.40-2.29］）で，モルヌピラビルよりも高い，OR：0.40［95%CI. 0.18-0.87］）と報告されている [47]．

6 長期ウイルス排泄について

- HM 患者は長期ウイルス排泄のリスクが高い．
- 長期ウイルス排泄患者への適切なマネジメントは不明である．

1．長期ウイルス排泄について

米国からの HM 患者・HSCT 後 12 名の検討では，ウイルス培養クリアランスまでの中央値は 40 日と長く，非免疫不全者と比較したクリアランスの HR は 0.29（95% CI. 0.11-0.74）と報告され，HM 患者ではウイルスが長期排泄されることが知られる [48]．ドイツ（2022 年 3 月～ 2023 年 4 月，144 例うち HM 患者 28.5%）でも，HM 患者は長期ウイルス排泄者が多く（OR:3.5 [95% CI. 1.2-9.9]），治療開始が発症 5 日以降となった場合がウイルス排出遅延のリスクとして報告されている（OR:18.46 [95% CI. 8.93-27.99]）[49]．国内からも 1 年以内に化学療法を受けた HM 患者 26 名（2022 年 7 ～ 12 月）での感染 21 ～ 28 日目の鼻咽腔 PCR 陽性持続率は 65.3%，ウイルス分離率は 19.2% と HM 患者では長期間ウイルスが排泄されることが報告されている [50]．スペインからは特に悪性リンパ腫患者（aOR:5.44 [95% CI. 1.24-23.84]）でそのリスクが高いことが報告され [51]，オミクロン流行期の国内 HM 患者の検討では，投与 2 年以内の長期ウイルス排泄に関する OR がベンダムスチン投与では 15.27 (95% CI. 2.26-306.56)，CD20 抗体投与では 5.33(95% CI. 1.51-21.32) と報告されている [52]．

長期ウイルス排泄症例への治療として，抗ウイルス薬の長期投与や抗体薬との併用療法のケースシリーズが複数報告されている．英国からのニルマトレルビル／リトナビルを 10 日以上投与した 11 例の報告（9 例が HM，7 名が重症，7 名で Sot 等他剤との併用あり) では，全例が軽快した [53]．イタリア（2022 年 2 月～ 10 月オミクロン中心，22 例中 19 例が HM 患者）からの報告では，抗ウイルス薬の併用のみより，抗体薬を併用した方が 30 日目の PCR 検査陰性率が高かった（30 日目の奏効率：併用群 15/18 [83%] vs. 1/4 [25%]，P=0.046）[54]．イタリア（2022 年 1 月～ 2023 年

12 月，免疫不全者 81 例うち HM 患者 50 例）からの抗ウイルス薬単剤と Sot との併用を比較した報告では，30 日死亡率には差がなかったが，鼻咽腔スワブ検査陰性化までの日数が併用によって有意に短縮した（単剤群 7 日，併用群 5 日，P=0.044）ことが報告されている[46]．いずれの抗ウイルス薬，抗体薬の併用が優れるかは不明だが[49]，中国（2022 年 3 月～ 12 月，年齢中央値 75 歳，死亡率 12.8%の各群 1.8 万例の target trial emulation 研究）においてニルマトレルビル／リトナビル単剤，レムデシビル単剤，2 剤併用群の全死亡率を評価した研究では，レムデシビル単剤治療を比較対象とした 90 日全死亡の HR はニルマトレルビル／リトナビル単剤では 0.18（95% CI. 0.15-0.20），二剤併用では 0.66（95% CI. 0.49-0.89）であり，ニルマトレルビル／リトナビル単剤が最も治療成績が優れると報告されている[55]．

◆引用・参考文献◆

1）Salmanton-Garcia J，et al．Decoding the historical tale: COVID-19 impact on haematological malignancy patients-EPICOVIDEHA insights from 2020 to 2022．EClinicalMedicine 2024;71:102553.
2）Ward IL，et al．Risk of COVID-19 death in adults who received booster COVID-19 vaccinations in England．Nat Commun 2024;15:398.
3）Lund LC，et al．Mortality and clinical outcomes following SARS-CoV-2 infection among individuals with haematological malignancies: a Danish population-based cohort study．Eur J Haematol 2023;111:946-950.
4）Evans RA，et al．Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: insights from the observational population-based INFORM study．Lancet Reg Health Eur 2023;35:100747.
5）Lahmer T，et al．Need for ICU and outcome of critically ill patients with COVID-19 and haematological malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey．Infection 2024:52:1125–1141.
6）Leston M，et al．Disparities in COVID-19 mortality amongst the immunosuppressed: a systematic review and meta-analysis for enhanced disease surveillance．J Infect 2024;88:106110.
7）Turtle L，et al．Changes in hospital mortality in patients with cancer during the COVID-19 pandemic (ISARIC-CCP-UK): a prospective，multicentre cohort study．Lancet Oncol 2024;25:636-648.
8）Garcia-Carretero R，et al．Outcomes and patterns of evolution of patients with hematological malignancies during the COVID-19 pandemic: a nationwide study (2020-2022)．J Clin Med 2024;13:5400.
9）Pinana JL，et al．Omicron SARS-CoV-2 infection management and outcomes in patients with hematologic disease and recipients of cell therapy．Front Oncol 2024;14:1389345.
10）Cortellini A，et al．SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529)-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry．Lancet Oncol 2023;24:335-346.
11）Debie Y，et al．Long-term effects of the COVID-19 pandemic for patients with cancer．Qual Life Res 2024;33:2845-2853.
12）Pinato DJ，et al．Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the onCOVID retrospective，multicentre registry study．Lancet Oncol 2021;22:1669-1680.
13）Barriere J，et al．Third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine for patients with cancer: should humoral responses be monitored? a position article．Eur J Cancer 2022;162:182-193.
14）Voutouri C，et al．Mechanistic model for booster doses effectiveness in healthy，cancer，and immunosuppressed patients infected with SARS-CoV-2．Proc Natl Acad Sci U S A 2023;120:e2211132120.
15）Roberts T，et al．Enhancement of Omicron-specific immune responses following bivalent COVID-19 booster vaccination in patients with chronic lymphocytic leukaemia．Blood Cancer J 2024;14:22.
16）Kevlicius L，et al．Immunogenicity and clinical effectiveness of mRNA vaccine booster against SARS-CoV-2 Omicron in patients with haematological malignancies: a national prospective cohort study．Br J Haematol 2024;204:497-506.
17）Pearce FA，et al．Antibody prevalence after three or more COVID-19 vaccine doses in individuals who are immunosuppressed in the UK: a cross-sectional study from MELODY．Lancet Rheumatol 2023;5:e461-e473.
18）Maneikis K，et al．Immunogenicity of the BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccine and early clinical outcomes in patients with haematological malignancies in Lithuania: a national prospective cohort study．Lancet Haematol 2021;8:e583-e592.
19）Figueiredo JC，et al．Low booster uptake in cancer patients despite health benefits．iScience 2021;27:110596.
20）Kirkwood MK, et al．Differential survival among patients with cancer by COVID-19 vaccination status: an analysis of the ASCO COVID-19 registry．JCO OA 2025;1: OA-24-00066
21）Kawashima I，et al．Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab for coronavirus disease 2019 (COVID-19) during the Omicron BA.5 wave at a single institution in Japan．Int J Hematol 2023;118:731-736.
22）Demel I，et al．Effectiveness of tixagevimab/cilgavimab in patients with hematological malignancies as a pre-exposure prophylaxis to prevent severe COVID-19: a Czech retrospective multicenter study．Ann Hematol 2024;103:981-992.
23）Davis JA，et al．Efficacy of tixagevimab-cilgavimab in preventing SARS-CoV-2 for patients with B-cell malignancies．Blood 2023;141:200-203.
24）Reimann P，et al．Efficacy and safety of tixagevimab/cilgavimab as passive immunisation against COVID-19 infections in patients with hematological malignancies．Ann Hematol 2024;103:2123-2131.
25）Kamboj M，et al．Outcomes of hematologic malignancy patients with SARS-CoV-2 breakthrough infections after tixagevimab-cilgavimab during community transmission of monoclonal antibody resistant variants．J Infect 2023;87:282-285.
26）Laracy JC，et al．Predictors of SARS-CoV-2 Omicron breakthrough infection after receipt of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for pre-exposure prophylaxis among hematologic malignancy patients．Haematologica 2023;108:3058-3067.
27）Trepl J，et al．Evaluating tixagevimab/cilgavimab prophylaxis in allogeneic haematopoietic cell transplantation recipients for COVID-19 prevention．Br J Haematol 2024;204:1908-1912.
28）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き　第 10.1 版，2024 年 4 月 23 日．https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf［2024 年 12 月 20 日アクセス］
29）Butler CC，et al．Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label，platform-adaptive randomised controlled trial．Lancet 2023;401:281-293.
30）Hammond J，et al．Nirmatrelvir for vaccinated or unvaccinated adult outpatients with COVID-19．N Engl J Med 2024;390:1186-1195.
31）Boeckh M，et al．How immunocompromised hosts were left behind in the quest to control the COVID-19 pandemic．Clin Infect Dis 2024; 79:1018-1023.

32）Anand ST，et al．Severe COVID-19 in vaccinated adults with hematologic cancers in the veterans health administration．JAMA Netw Open 2024;7:e240288.
33）Mozaffari E，et al．Remdesivir-associated survival outcomes among immunocompromised patients hospitalized for COVID-19: real-world evidence from the Omicron dominant era．Clin Infect Dis 2024;79（suppl 4）:S149-S159.
34）Salmanton-Garcia J，et al．Nirmatrelvir/ritonavir in COVID-19 patients with haematological malignancies: a report from the EPICOVIDEHA registry．EClinicalMedicine 2023;58:101939.
35）Dormuth CR，et al．Nirmatrelvir-ritonavir and COVID-19 mortality and hospitalization among patients with vulnerability to COVID-19 complications．JAMA Netw Open 2023;6:e2336678.
36）Faust JS，et al．Oral nirmatrelvir and ritonavir for coronavirus disease 2019 in vaccinated, nonhospitalized adults aged 18-50 years．Clin Infect Dis 2023;77:1257-1264.
37）Kabore JL，et al．Real-world effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir on coronavirus disease 2019-associated hospitalization prevention: a population-based cohort study in the province of Quebec，Canada．Clin Infect Dis 2023;77:805-815.
38）Lewnard JA，et al．Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system．Lancet Infect Dis 2023;23:806-815.
39）Luo W，et al．Real-world application of nirmatrelvir/ritonavir in hospitalized COVID-19 patients with onset of symptoms beyond 5 days: a comparative study．Infection 2024;52:1519-1525.
40）Abu Ahmad W，et al．Effectiveness and safety of molnupiravir in the intended-use population: an observational cohort study．Clin Microbiol Infect 2024;30:1305-1311.
41）Salmanton-Garcia J，et al．Molnupiravir compared to nirmatrelvir/ritonavir for COVID-19 in high-risk patients with haematological malignancyin Europe．A matched-paired analysis from the EPICOVIDEHA registry. Int J Antimicrob Agents 2023;62:106952.
42）Haddad AJ，et al．Comparing molnupiravir to nirmatrelvir/ritonavir（Paxlovid）in the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in immunocompromised cancer patients．Cancers (Basel) 2024;16:1055.
43）Takazono T，et al．Real-world effectiveness of ensitrelvir in reducing severe outcomes in outpatients at high risk for COVID-19．Infect Dis Ther 2024;13:1821-1833.
44）Jiang J，et al．Early use of oral antiviral drugs and the risk of post COVID-19 syndrome: a systematic review and network meta-analysis．J Infect 2024;89:106190.
45）Pagano L，et al．Breakthrough COVID-19 in vaccinated patients with hematologic malignancies: results from the EPICOVIDEHA survey．Blood 2022;140:2773-2787.
46）Calderon-Parra J，et al．Efficacy and safety of antiviral plus anti-spike monoclonal antibody combination therapy vs．monotherapy for high-risk immunocompromised patients with mild-to-moderate SARS-CoV2 infection during the Omicron era: A prospective cohort study．Int J Antimicrob Agents 2024;63:107095.
47）Tibble H，et al．Real-world severe COVID-19 outcomes associated with use of antivirals and neutralising monoclonal antibodies in Scotland．NPJ Prim Care Respir Med 2024;34:17.
48）Li Y，et al．SARS-CoV-2 viral clearance and evolution varies by type and severity of immunodeficiency．Sci Transl Med 2024;16:eadk1599.
49）Orth HM，et al．Early combination therapy of COVID-19 in high-risk patients．Infection 2024;52:877-889.
50）Ichikawa T，et al．Prolonged shedding of viable SARS-CoV-2 in immunocompromised patients with haematological malignancies: A prospective study．Br J Haematol 2024;204:815-820.
51）Garcia-Vidal C，et al．Prolonged viral replication in patients with hematologic malignancies hospitalized with COVID-19. Haematologic 2022;107:1731-1735.
52）Ikeda D，et al．Clinical and immunological characteristics of prolonged SARS-CoV-2 Omicron infection in hematologic disease．Blood Cancer J 2023;13:133.
53）Snell LB，et al．A multinational case series describing successful treatment of persistent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection caused by Omicron sublineages with prolonged courses of nirmatrelvir/ritonavir．Open Forum Infect Dis 2024;11:ofad612.
54）Mikulska M，et al．Triple combination therapy with 2 antivirals and monoclonal antibodies for persistent or relapsed severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in immunocompromised patients．Clin Infect Dis 2023;77:280-286.
55）Choi MH，et al．Comparative effectiveness of combination therapy with nirmatrelvir-ritonavir and remdesivir versus monotherapy with remdesivir or nirmatrelvir-ritonavir in patients hospitalised with COVID-19: a target trial emulation study．Lancet Infect Dis 2024;24:1213-1224.

4．悪性腫瘍患者における治療と留意点

● Executive Summary ●

- 診断から 1 年未満の悪性腫瘍患者では，COVID-19 に罹患しやすい．
- 高齢，男性，1 年以内に診断された悪性腫瘍，血液がん，肺がんでは，COVID-19 の重症化リスクが高い．
- 悪性腫瘍治療中の患者では，COVID-19 の死亡リスクが高くなる．
- 悪性腫瘍患者には，ワクチン接種を検討し，適切な感染予防策を指導する．
- 悪性腫瘍患者では，感染時には速やかな治療を開始し重症化を予防することが重要となる．
- COVID-19 に罹患した患者では，十分な感染治療・感染予防を講じて，慎重に悪性腫瘍に対する治療を行うことが肝要である．

1　悪性腫瘍における COVID-19 のリスク：罹患率と重症化

1．悪性腫瘍における罹患リスク

悪性腫瘍患者では，COVID-19 に罹患しやすいことが報告されている．また，罹患リスクは悪性腫瘍の種類により異なる．

悪性腫瘍患者における罹患リスクとして，以下のものがあげられる[1]．

- 化学療法を受けている，または過去 3 カ月間に化学療法を受けたことがある．
- 広範囲な放射線療法を受けている．
- 過去 6 カ月間に骨髄移植または幹細胞移植を受けた，または，免疫抑制薬を服用している．
- 血液がんの罹患歴がある．
- 白血球減少症
- 免疫グロブリンが低値
- 長期にわたる免疫抑制状態（ステロイド投与，生物学的製剤）

悪性腫瘍患者では，COVID-19 の罹患リスクが高くなることが報告されている（OR:1.46 [95%CI. 1.42-1.50])[2]．特に，1 年以内に悪性腫瘍と診断された患者では，COVID-19 の罹患リスクは高くなる（OR: 7.14 [95% CI. 6.91-7.39]）．また，1 年以内に悪性腫瘍と診断された患者において検討した結果では，白血病，非ホジキンリンパ腫，肺がんで COVID-19 の罹患リスクが高くなることが報告されている〔白血病 OR: 12.16 [95% CI. 11.03-13.40], 非ホジキンリンパ腫 OR:12.16 [95% CI. 7.80-9.36]，肺がん OR: 7.66 [95% CI. 7.07-8.29]）[2]．

2．悪性腫瘍における COVID-19 の重症化リスク

COVID-19 の重症化リスクは，高齢，男性，1 年以内に診断された悪性腫瘍で高い．特に悪性腫瘍では，血液がん，肺がんにおいて COVID-19 の重症化リスクが高い．

英国の大規模データでは，確定診断から 1 年未満の固形がん患者で COVID-19 の死亡リスクが高いことが報告されている（HR:1.72 [95% CI. 1.50-1.96]）．一方，診断から 5 年以上経過している患者では，死亡リスクは変化しない（HR: 0.96 [95% CI. 0.910-1.03]）．また，特に，血液がんにおいては，診断から 1 年未満の症例は診断から 5 年以上経過した症例より死亡リスクが高くなることが報告されている〔診断 1 年未満の症例 (HR:2.80 [95% CI. 2.08-3.78]), 5 年以上経過した症例 (HR:1.61 [95%CI. 1.39-1.87])〕[3]．

本邦におけるデータ（2022 年 1 月～ 2023 年 10 月　オミクロン流行期）では，COVID-19 による死亡リスクは，固形がん（OR:1.82），血液がん（OR:1.75）で高くなることが報告されている．また，年齢では 50 ～ 64 歳（OR:5.08），65 歳以上（OR:20.35）で COVID-19 による死亡リスクが高くなることが報告されている[4]．

3. 悪性腫瘍の治療歴と COVID-19 の死亡リスク

悪性腫瘍の治療歴，なかでも悪性腫瘍を治療中の患者では，COVID-19 の死亡リスクが高くなることが報告されている．

英国のデータでは，がん罹患歴のない 50 歳未満の対象者と比較すると，がん治療中の患者では COVID-19 の死亡リスクが高い（HR:50 歳未満：2.71，50 ～ 69 歳：10.79，70 ～ 79 歳：16.48，80 歳以上：21.34）[5]．

COVID-19 の死亡リスクは，罹患時期すなわち SARS-CoV-2 の変異株により異なる．英国のデータでは，悪性腫瘍患者における COVID-19 の入院率は，2021 年初めの 30.58%から 2022 年のオミクロン流行期には 7.45%に低下したと報告されている．同様に，COVID-19 の死亡率も 2021 年初めには 0.53% であったが，2022 年のオミクロン流行期には 3.25%に低下した．しかし，オミクロンの流行期でも悪性腫瘍患者では非悪性腫瘍患者と比べて，COVID-19 の入院リスクは 2.1 倍，死亡リスクは 2.54 倍となることから，悪性腫瘍患者においては COVID-19 に注意を要する [6]．

2 悪性腫瘍における COVID-19 の留意点

1. 悪性腫瘍における COVID-19 の治療における留意点

悪性腫瘍患者は免疫抑制状態にあり，また多くのがん治療が患者の免疫状態に影響を及ぼす．そのため，悪性腫瘍患者では COVID-19 の罹患リスクおよび重症化リスクが高い．

COVID-19 罹患後にがん治療を安全に再開できる時期については，確立された見解はない．しかし，抗がん剤治療は，特に SARS-CoV-2 感染による肺炎の重症化のリスクとなることから，治療再開時期については慎重な判断を要する．COVID-19 に関連する症状が完全に消失したのち，ウイルス検査が陰性となっているなど，病状を十分に評価することが重要と考える．

COVID-19 の流行期には，悪性腫瘍患者における悪性腫瘍以外の死因の約 40 ～ 50％が COVID-19 であると報告されており，SARS-CoV-2 への感染予防対策が重要となる [8]．

悪性腫瘍患者では，ワクチンをはじめとした感染予防のみならず，SARS-CoV-2 に感染した場合には速やかに治療を開始し，重症化を予防することが重要となる．

2. COVID-19 による悪性腫瘍治療への留意点

COVID-19 に罹患した患者に対する悪性腫瘍治療においては十分な感染治療・感染予防を講じ，慎重に行うことが肝要となる．

肝がん，肺がん，食道がん，口腔がん，胃がん，卵巣がんでは，3 カ月の診断の遅れによって 10 年生存率が年齢によっては 15%以上低下する危険性が指摘されている [9]．

外科手術は，がん標準治療において重要な位置を占める．手術を延期した場合の治療方針は，がんの悪性度や代替治療の有無，集学的治療の有無を，キャンサーボードなど多職種での検討することが肝要である．

放射線治療については，COVID-19 の治療が優先されるが，根治的放射線治療では放射線療法の延期は推奨されない．治療を遅らせることによる不利益と，疾患や病状，治療目的とを比較して十分に考慮する必要がある．

薬物治療については，細胞傷害性抗腫瘍薬は好中球減少による液性免疫不全を引き起こす．細胞傷害性抗腫瘍薬と COVID-19 の重症化については，14 日から 1 カ月以内の治療歴が COVID-19 の重症化リスクとされる一方，近年では，重症化リスクとはならないとの報告もあり，個々の症例において慎重に適応を判断することが肝要である [10]．一方，分子標的治療薬による重症化リスクの上昇は報告されていない（mTOR 阻害薬，JAK2.3 阻害薬，BTK 阻害薬では感染症を助長する可能性があり注意を要する）．免疫チェックポイント阻害薬（ICI）については，中止を推奨する根拠は報告されていない．

3. 悪性腫瘍における COVID-19 罹患後症状の留意点

本邦における研究では，COVID-19 で入院歴があった患者（2020 年 1 月～2021 年 2 月）において，約 30%の症例で COVID-19 の診断から 12 カ月以降も何らかの症状が認められた [11]．

COVID-19 に罹患した悪性腫瘍患者の約 15%で 4 週間以上続く罹患後症状を認めたことが報告されている [12]．オミクロン以降では悪性腫瘍患者における COVID-19 罹患後症状は 10%以下に減少している．しかし, COVID-19 罹患後症状は, 抗がん剤治療の中断頻度を 12%から 18%へと増加させ, 死亡リスクを高めることが示されており，ワクチン接種は，罹患後症状の発症と発症による治療中断リスクを軽減することが報告されている [13]．

◆引用・参考文献◆

1）Curigliano G，et al．Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus．Ann Oncol 2020;31:1320-1335.
2）Wang Q，at al．Analyses of risk，racial disparity，and outcomes among US patients with cancer and COVID-19 infection．JAMA Oncol 2021;7:220-227.
3）Williamson EJ，et al．Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY．Nature 2020;584:430-436.
4）Nomura S，et al．Impact of the COVID-19 pandemic on cancer death locations in Japan: an analysis of excess mortality through February 2023．J Epidemiol 2024;34:349-355.
5）Turtle L，et al．Changes in hospital mortality in patients with cancer during the COVID-19 pandemic（ISARIC-CCP-UK）: a prospective, multicentre cohort study．Lancet Oncol 2024;25:636-648.
6）Starkey T，et al．A population-scale temporal case-control evaluation of COVID-19 disease phenotype and related outcome rates in patients with cancer in England（UKCCP）．Sci Rep 2023;13:11327.
7）Bi J，et al．Does chemotherapy reactivate SARS-CoV-2 in cancer patients recovered from prior COVID-19 infection? Eur Respir 2020;56:2002672.
8）Henley SJ，et al．COVID-19 and other underlying causes of cancer deaths — United States，January 2018–July 2022．MMWR Morb Motal Wkly Rep 2022;71:1583-1588.
9）Sud A，et al．Effect of delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study．Lancet Oncol 2020;21:1035-1044.
10）Jee J，et al．Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer．J Clin Oncol 2020;38:3538-3546.
11）診療の手引き編集委員会. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き　別冊罹患後症状のマネジメント・第 3.0 版．［2024 年 12 月 20 日アクセス］
12）Pinato DJ，et al．Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective，multicentre registry study．Lancet Oncol 2021;22:1669-1680.
13）Cortellini A，et al．SARS-CoV-2 omicron（B.1.1.529）-related COVID-19 sequelae in vaccinated and unvaccinated patients with cancer: results from the OnCovid registry．Lancet Oncol 2023;24:335-346.

＊引用資料：国立がん研究センター東病院　がんと新型コロナウイルス感染症（COVID-19）について
https://www.ncc.go.jp/jp/ncce/division/infectious_control/040/02/index.html

5．その他の免疫抑制者における治療と留意点

● Executive Summary ●

・免疫抑制状態の程度を分類し，免疫抑制薬の調整や抗ウイルス薬の選択を行う．
・免疫抑制薬と抗ウイルス薬との薬物相互作用に注意する．

はじめに

免疫抑制者であっても，重症度および重症化リスクに応じた標準的な治療方針は非免疫抑制者と変わりない．本項ではその他の免疫抑制者として自己免疫疾患，people living with HIV（PWH），固形臓器移植レシピエント取り上げ，COVID-19 の治療上の留意点を述べる．

1 自己免疫疾患

免疫抑制の程度は，治療薬としての免疫抑制薬の影響が大きい（表 6-5）．米国リウマチ学会では，COVID-19 発症時には多くの免疫抑制薬，抗 IL-6 抗体を除く生物学的製剤，JAK 阻害薬は 2 週間前後をめどに一時的に中断すべきとしている[1)]．特にカルシニューリン阻害薬（タクロリムス，シクロスポリンなど）やコルヒチン，ラパマイシン標的薬（シロリムス，エベロリムスなど）は，併用禁忌ではないがニルマトレルビル／リトナビルあるいはエンシトレルビルによる CYP3A 阻害作用により血中濃度が上昇し，副作用が発現しやすくなる可能性に留意する必要がある．

2 PWH

免疫抑制の程度は CD4 陽性 T リンパ球数により異なる（表 6-5）．COVID-19 治療においては，ニルマトレルビル／リトナビルおよびエンシトレルビルは CYP3A 阻害によりいくつかの抗 HIV 薬との薬物相互作用を有するため，毎回，薬物相互作用の確認を要する．また，PWH において未治療あるいはコントロール不良であった場合，ニルマトレルビル／リトナビルの投与は抗 HIV 薬として用いられるプロテアーゼ阻害薬（ダルナビル，リトナビルなど）に耐性が出現する可能性があるため留意する．

3 固形臓器移植レシピエント

複数の免疫抑制薬を併用していることが多く，免疫抑制の程度は中等度以上と考える．COVID-19 発症時の免疫抑制薬の調整については，2021 年に日本移植学会より指針が出されており，移植臓器および COVID-19 重症度に応じたミコフェノール酸モフェチル（MMF）の減量・中止，タクロリムス・エベロリムスの減量について記載されている[2)]．一方，2020 ～ 2022 年の国内腎移植レシピエントの SARS-CoV-2 感染をまとめた報告（282 例）では，オミクロン以降に MMF を減量・中止された患者の割合は低下傾向にあった[3)]．国内でのいわゆる第 7 波の流行期には SARS-CoV-2 感染時に MMF を減量あるいは中止された腎移植レシピエントは 27.6%（35/127 例）であり，多くの COVID-19 軽症例において MMF は同量で継続されていた．したがって，免疫抑制薬の調整に関しては症例ごとに判断する必要があると考えられる．

抗ウイルス薬については自己免疫疾患の項で述べたように薬物相互作用に留意する．

表 6-5　免疫抑制の程度

免疫抑制状態	HIV/AIDS	薬剤例
軽度	CD4陽性Tリンパ球数≧200/μL	プレドニゾロン＜20mg/日
		タモキシフェン
		メトトレキサート＜20mg/週 アザチオプチン＜3mg/kg/日
		ウステキヌマブ イキセキズマブ セクキヌマブ
		ヒドロキシクロロキン サラゾスルファピリジン イグラモチド ブシラミン レフルノミド テリフルノミド
		ベドリズマブ ナタリズマブ
		ベリムマブ
		フマル酸ジメチル グラチラマー酢酸塩 インターフェロンβ-1a
中等度	CD4陽性Tリンパ球数＜200/μL	プレドニゾロン≧20mg/日 かつ≧2週
		シクロフォスファミド
		メトトレキサート≧20mg/週 アザチオプチン≧3mg/kg/日 タクロリムス シクロスポリン ミコフェノール酸モフェチル ミゾリビン
		アバタセプト トシリズマブ サリルマブ エタネルセプト セルトリズマブ ゴリムマブ インフリキシマブ アダリムマブ
		バリシチニブ ペフィシチニブ トファチニブ
		フィンゴリモド シポニモド
高度	CD4陽性Tリンパ球数＜50/μL	イネビリムマブ リツキシマブ オファツムマブ

（AMED．新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業の研究班「免疫不全者における COVID-19 の臨床対応指針案　第 1.0 版」を改変）

おわりに

免疫抑制者では複数の免疫抑制薬や，他の感染症治療に伴う抗微生物薬が使用されている場合がある．ニルマトレルビル／リトナビルやエンシトレルビルは CYP3A 阻害作用を有するため併用注意薬が多く，毎回，薬物相互作用を確認することが重要である．また，主として血液悪性疾患となるが，高度免疫不全者における難治例や再発例には複数の抗ウイルス薬や抗ウイルス薬と抗体製剤の併用が奏功したとの報告があり，上記基礎疾患においても検討を要する[4)]．

◆引用・参考文献◆

1）American College of Rheumatology．COVID-19 clinical guidance for adult patients with rheumatic diseases．version 2．Revised February 1，2021．https://assets.contentstack.io/v3/assets/bltee37abb6b278ab2c/blted7f2a5f94f2453b/covid-19-clinical-guidance-adult-patients-rheumatic-disease.pdf [2024 年 12 月 20 日アクセス]
2）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 5 版．2021 年 11 月 8 日．https://square.umin.ac.jp/jst-covid-19/images/guidance5.pdf [2024 年 12 月 20 日アクセス]
3）Sekido E，et al．Outcomes of kidney transplantation in recipients with SARS-CoV-2 infection: a 282-case single-center experience in Japan．Clin Exp Nephrol 2024;29:182-191．
4）Sepulcri C，et al．Antiviral combination treatment strategies for SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients．Curr Opin Infect Dis 2024;37:506-517．

6. 透析患者における治療と留意点

● Executive Summary ●

- 慢性腎臓病・透析患者は，一般人口と比較し，SARS-CoV-2 に罹患すると重症化しやすく，致死率が高い．
- 慢性腎臓病や透析患者の重症化予防のため，早期の抗ウイルス薬が重要である．透析患者において，用量調節なく使用できる抗ウイルス薬として，モルヌピラビル，エンシトレルビル，レムデシビルがある．
- 透析患者のサイトカインストームのコントロールとしては，ステロイドおよびトシリズマブを用量調節なく使用できる．長期間投与時には感染症などの合併症に注意する．

はじめに

慢性腎臓病は，COVID-19 の重症化因子である．また，慢性腎臓病患者，特に透析患者では，2 型糖尿病・高血圧・脂質異常症などの併存疾患を有するため，重症化のリスクが非常に高い [1]．実際，日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会（以下，新型コロナウイルス感染対策合同委員会）からの報告によれば，2023 年 5 月 24 日までの透析患者における COVID-19 の罹患者数は 19,939 例，死亡者数は 858 例であり，致死率は 4.3%（透析人口を 34 万人と規定）と一般人口の致死率と比較して著しく高い [2]．そこで，COVID-19 の重症化を防ぐために発症早期からの抗ウイルス薬による治療が推奨され，ワクチン接種が検討される．

1 抗ウイルス薬

透析患者は重症化リスクが高いため，抗ウイルス薬を発症早期から投与することが推奨される [1]．腎機能による用量調節の必要ない薬剤として，レムデシビル，モルヌピラビル，エンシトレルビルがあげられる．透析患者における各抗ウイルス薬の特徴と注意点についてまとめる．

1. モルヌピラビル

・モルヌピラビルは用量調節なく使用することができる．

経口投与されたモルヌピラビルは，全身循環に到達する前に肝臓で主要代謝物である N- ヒドロキシシチジン（NHC）に分解されるが，この NHC の尿中排泄率は 3%程度で腎排泄ではない [3]．したがって，腎機能障害によらず投与可能とされている．日本の透析患者におけるモルヌピラビルの有効性は，2021 年 1 月～ 5 月（オミクロン BA.1 および BA.2 流行期）に新型コロナウイルス感染対策合同委員会に登録された患者を対象として検討され，同剤投与群は非投与群と比較して有意に生存率が高いと報告された [4]．

2. ニルマトレルビル

・ニルマトレルビルは，eGFR 30 mL/min/1.73m^2 未満の重度腎機能障害患者において投与は推奨されていない．

重度腎機能障害を有する患者では，ニルマトレルビルの血中濃度の半減期が延長し，有害事象も増加するとの報告がある [5]．ただし，海外からの報告では透析患者に対して，減量により安全に使用できたとする報告も散見される [6,7]．

3. エンシトレルビル

・エンシトレルビルは用量調節なく投与できる.

エンシトレルビルを健常成人に単回投与すると，64.8%が糞便中に，25.8%が尿中に排泄されると報告されている．しかし，腎機能障害患者に投与しても濃度上昇は認められず，用量調節なく投与が可能とされる[8]．エンシトレルビルには重症化抑制のエビデンスがほとんどないが，透析患者にも使用され，有害事象の増加はなく，予後も良好であったとの報告も散見され[9]，日本では，透析患者の治療としても頻用されている．今後エビデンスの創出が待たれる．

エンシトレルビルは強い CYP3A 阻害作用を有するため，透析患者が頻用する降圧剤や脂質異常症治療薬との相互作用には注意を要する．

4. レムデシビル

・レムデシビルは用量調節なく使用できる.

レムデシビルの添付文書には，2024 年 12 月まで，「添加剤スルホブチルエーテルβ - シクロデキストリンナトリウムの尿細管への蓄積により，腎機能障害が悪化する可能性がある．非臨床試験でレムデシビルに腎尿細管への影響が認められている．腎機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない」「重度の腎機能障害〔成人, 乳児, 幼児及び小児は eGFR が 30 mL/min/1.73m^2 未満, 正期産新生児（7 ～ 28 日）では血清クレアチニン 1mg/dL 以上〕の患者投与は推奨しない．治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること」と記載されており[10]，投与は医師の判断に委ねられてきた．しかし，重度腎機能障害患者へのレムデシビルの安全性および薬物動態に関する GS-US-540-5912（REDPINE）試験の結果が発表され, 用量調整なく投与しても, 有害事象は増加せず安全に使用できることが明らかになり[11]，日本でも 2024 年 12 月に添付文書の改訂が行われ，腎機能障害を認めてもレムデシビルを減量なく投与することが可能となった[12]．

なお，日本の透析患者へのレムデシビルの有効性と安全性についての検討も行われ，透析患者における予後規定因子に関する多変量解析にて，レムデシビル投与が HR:0.60（95% CI. 0.37-0.98）と予後規定因子の一つとして同定された．また，レムデシビル投与群と非投与群の全生存期間の比較では，レムデシビル投与群で有意に全生存期間が延長したことが明らかになった[13]．

2 透析患者における抗炎症薬

透析患者では免疫が低下しており，感染症が重症化しやすいことが知られているが，血液透析自体が補体カスケード，好中球，単球などを介するさまざまな免疫経路を活性化し，全身炎症を誘発する[14]ことが報告されており，これらが透析患者では COVID-19 が重症化しやすい一因と考えられてきた．したがって，COVID-19 の重症化予防のためにサイトカインストームを適切に抑制することがきわめて重要である．

① ステロイド

英国で行われた COVID-19 入院患者を対象とした非盲検比較試験（randomized evaluation of COVID-19 therapy: RECOVERY）により，酸素投与が必要な COVID-19 患者におけるステロイドの有効性が報告され[15]，中等症 II 以上の患者では投与が推奨されてきた．透析患者におけるデキサメタゾンの有効性について検討した報告は非常に少ない．Toçoglu らは，中等症 II の COVID-19 透析患者におけるデキサメタゾンの有効性について検討し，デキサメタゾン投与群は非投与群と比較し 28 日死亡率に有意差を認めなかったと報告しているが[16]，実臨床においては，透析患者においてもデキサメタゾン投与は予後の改善に重要と考えられる．

② 免疫調整薬

サイトカインストームの抑制を期待してさまざまな免疫調節薬が使用されてきた．その中で, 現在, 本邦ではバリシチニブとトシリズマブ が使用可能である．バリシチニブに関しては腎機能障害を有する患者には有益性が上回る場合のみ投与が推奨され，腎機能に応じた用量調節が必要である．透析

または eGFR15 mL/min/1.73m^2 未満の重度の腎機能障害患者には禁忌とされている[17]．トシリズマブは腎機能に応じた用量調節なく使用が可能である．

ステロイドおよび免疫調整薬の長期間の投与は，感染症のリスクを高め合併症をきたすリスクもあり，注意が必要である．

おわりに

透析患者は免疫が低下しており，COVID-19 が重症化しやすい．診断後，速やかに抗ウイルス薬を投与することが重要である．

◆引用・参考文献◆

1）日本透析医会「透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン」改訂に向けたワーキンググループ . 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（六訂版）．2023 年 12 月 31 日
2）日本透析医会・日本透析医学会・日本腎臓学会 新型コロナウイルス感染対策合同委員会「透析患者における累積の新型コロナウイルス感染者の登録数（2023 年 5 月 24 日）」 http://www.touseki-ikai.or.jp/htm/03_info/doc/infected_number_20230526.pdf [2024 年 12 月 21 日アクセス]
3）ラゲブリオ ® カプセル 200mg 添付文書（2024 年 12 月改訂 ; 第 9 版）[2024 年 12 月 21 日アクセス]
4）Kikuchi K, et al．Efficacy of molnupiravir and sotrovimab in Japanese dialysis patients with COVID-19 in clinical practice during the Omicron (BA.1 and BA.2) pandemic．Ther Apher Dial 2023;27:1064-1069.
5）Toussi SS，et al．Pharmacokinetics of oral nirmatrelvir/ritonavir，a protease inhibitor for treatment of COVID-19，in subjects with renal impairment．Clin Pharmacol Ther 2022;112:892-900.
6）Yan J，et al．Nirmatrelvir/Ritonavir for patients with SARS-CoV-2 infection and impaired kidney function during the Omicron surge．Front Pharmacol 2023;22;14:1147980.
7）Chan GCK，et al．Safety profile and clinical and virological outcomes of nirmatrelvir-ritonavir treatment in patients with advanced chronic kidney disease and coronavirus disease 2019．Clin Infect Dis 2023;77:1406-1412.
8）Katsube T，et al．Effect of renal impairment on pharmacokinetics and safety of ensitrelvir，a SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor．Infect Dis Ther 2024;13:597-607.
9）Yamato M，et al．Ensitrelvir in patients with SARS-CoV-2: a retrospective chart review．J Infect Chemother 2024;30:946-950.
10）ベクルリー ® 点滴静注用 100㎎ 添付文書（2024 年 5 月改訂 ; 第 10 版）[2024 年 12 月 21 日アクセス]
11）Sise ME，et al．Efficacy and safety of remdesivir in people with impaired kidney function hospitalized for COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial．Clin Infect Dis 2024;79:1172-1181.
12）ベクルリー ® 点滴静注用 100mg 添付文書（2024 年 12 月改訂 ; 第 11 版）[2024 年 12 月 21 日アクセス]
13）Kikuchi K，et al．Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study.Ren Replace Ther 2021;7:59.
14）Angeletti A，et al．Immunological effects of a single hemodialysis treatment．Medicina (Kaunas) 2020;56:71.
15）Horby P，et al．Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19．N Engl J Med 2021;384:693-704.
16）Toçoglu A, et al. The effectiveness of dexamethasone on the prognosis of dialysis patients with severe COVID-19. Rev Assoc Med Bras (1992) 2021;67:1299-1304.
17）オルミエント ® 錠　添付文書（2024 年 8 月改訂 ; 第 10 版）[2024 年 12 月 21 日アクセス]

7．小児患者の治療における留意点

● Executive Summary ●

・小児患者の多くは軽症であり，特異的な治療が必要となることは稀である．
・12 歳未満の小児に使用可能な薬剤は，レムデシビルとデキサメタゾンに限られる．
・中等症・重症例においては合併症の存在に留意する．
・小児では COVID-19 罹患後に小児多系統炎症性症候群を発症することがある．
・小児においても罹患後症状は存在し，多角的なアプローチによる診療が求められる．
・診断，治療にあたっては，他の流行する感染症との鑑別も重要である．
・小児に対する新型コロナワクチン接種も引き続き検討される．

1　小児に対する COVID-19 治療薬と留意点

小児においては，COVID-19 の多くは軽症であり，対症療法以外の治療が必要になることは稀である[1]．積極的な治療を行う場合には，症状，重症度，重症化リスク因子に応じて治療薬の適応を考える．現状として 12 歳未満の小児に使用可能な薬剤は，レムデシビルとデキサメタゾンに限られる．

国内の小児患者を対象としたレジストリデータを用いたレムデシビル治療に関する検討では，投与群と非投与群で発症 4 日時点での解熱に関して有意差は認められなかったが，制約のある状況下における検討であり，有効性を否定するものではない[2]．また，国内の 20 症例の安全性に関する検討では，年齢中央値 2 歳で基礎疾患を有する者を 17 例含んでいたが，全例回復し重篤な副作用は認められなかった[3]．12 歳以上の小児に対しては，抗ウイルス薬としては，ニルマトレルビル／リトナビル（12 歳以上かつ 40kg以上），エンシトレルビル（12 歳以上）が使用可能であるが，小児における使用経験は限定的である．中和抗体薬は，12 歳以上かつ 40kg以上の小児に対して使用することは可能であるが，現在主流となっているウイルス株に対しては有効性が減弱していると考えられることから，抗ウイルス薬の投与を優先して検討する．

小児では年齢だけでなく体重により使用できる薬剤が限定されることに留意する．免疫抑制・調節薬であるバリシチニブとトシリズマブに関しては，小児の COVID-19 を対象とした臨床試験は実施されておらず，COVID-19 には保険適応はない．小児で使用可能な主な薬剤の一覧と投与量を表 6-6 に示す．重症度分類は，成人の基準に準ずる．なお，「小児における COVID-19 治療薬に対する考え方」が日本小児科学会から発出されている[4]．

2　小児の COVID-19 の合併症とその治療

小児の COVID-19 において，基礎疾患を有する小児には重症化リスクがあることが知られている[5]．国内においては，流行株がオミクロンに置き換わって以降，クループ症候群，肺炎，痙攣，悪心･嘔吐，脱水，脳症，心筋炎を合併した中等症例・重症例が報告されている[6-9]．さらに，小児感染例の増加に伴い死亡報告も増えており，その半数は生来健康な小児が占めている[10]．小児患者の治療にあたっては，COVID-19 の診断に加えて，クループ症候群，肺炎，痙攣，脱水症，脳症，心筋炎などの重篤な症状や合併症を見逃さずに対応することが重要である．日本小児科学会は，「小児 COVID-19 軽症から中等症の治療フローチャート」を公開している[11]．

表 6-6　小児で使用可能な主な COVID-19 治療薬剤一覧

薬剤名	分類	適応 年齢 / 体重	対象	投与量	投与期間 / 経路	使用上の注意点
レムデシビル	抗ウイルス薬	体重 3.5kg 以上	軽症	投与初日： 5mg/kg 1 回投与	3 日間　静注	eGFR<30mL/min の場合使用不可
			中等症から重症	2 日目以降： 2.5mg/kg 1 日 1 回	5 ～ 10 日間 静注	
デキサメタゾン	免疫抑制・ 調節薬		重症例	体重 40kg 未満： 0.15mg/kg/ 日 体重 40kg 以上： 6mg/ 日	7 ～ 10 日間 （酸素需要が 消失するまで）	活動性消化管出血に注意
ニルマトレビル／ リトナビル	抗ウイルス薬	12 歳以上 体重 40kg以上	重症化因子を 有する軽症例 発症 5 日以内	ニルマトレビル 300mg ＋ リトナビル 100mg 1 日 2 回	5 日間　内服	腎機能または肝機能障害を有し，コルヒチンを投与中の患者には禁忌 本剤を使用する場合には相互作用のある薬物の確認を行う
エンシトレルビル	抗ウイルス薬	12 歳以上	COVID-19 の 症状発現後， 72 時間以内に 投与開始	投与初日 375mg 2~5 日目 125mg 1 日 1 回	5 日間　内服	腎機能または肝機能障害を有し，コルヒチンを投与中の患者には禁忌 本剤を使用する場合には相互作用のある薬物の確認を行う

3　小児多系統炎症性症候群

COVID-19 罹患 2 ～ 6 週間後に，小児では，小児多系統炎症性症候群（multisystem inflammatory syndrome in children : MIS-C/pediatric inflammatory multisystem syndrome : PIMS）を発症することがある．MIS-C/PIMS の診断と治療は，日本小児科学会から公表されている「小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）診療コンセンサスステートメント」を参考にして行う [12]．詳細については，「3-4 小児の臨床像と病態」を参照．

4　小児の COVID-19 罹患後症状

COVID-19 罹患後に遷延または新たに発症する症状を認めることがあり，罹患後症状と呼ばれる．成人では少なからず認められるとされるが，国内でも小児 COVID-19 のレジストリ調査の結果，嗅覚障害（1.1%），味覚障害（1.0%），発熱（0.8%），倦怠感（0.7%）などの症状が遷延し，なかには登園や登校の中断を余儀なくされている症例も認められ，罹患後症状の存在が疑われる [13]．『新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 3.1 版』[14] を参照．

5 他の流行性疾患との鑑別

小児では COVID-19 に加えて，インフルエンザ，RS ウイルス，ヒトメタニューモウイルス，パラインフルエンザウイルス，アデノウイルスなどのウイルス感染症や肺炎マイコプラズマ，A 群レンサ球菌感染症などが流行している場合には鑑別が必要となる．COVID-19 を含め，感染症の流行状況，受診までの症状経過，家族歴，既往歴などの基本的な病歴聴取，バイタルサインの確認，丁寧な身体診察を行い，全身状態の把握や鑑別診断を進める．

6 小児への新型コロナワクチンの接種

新型コロナワクチンは，小児においても，一定レベルの感染予防効果，重症化予防効果が報告されている[15-20]．なお，特例臨時接種期間中の接種率は低かった．日本小児科学会では，国内小児に対する COVID-19 の疾病負荷は依然として存在することから，入院を含む重症化を予防する手段としてワクチン接種は有効であると考え，生後 6 カ月～ 17 歳のすべての小児への新型コロナワクチン接種（初回シリーズおよび適切な時期の追加接種）が望ましいとしている．また，日本小児科学会からは，特に重症化リスクが高い基礎疾患のある児への接種が推奨されている[21]．

◆引用・参考文献◆

1）Shoji K，et al．Clinical characteristics of hospitalized COVID-19 in children: report from the COVID-19 registry in Japan．J Pediatric Infect Dis Soc 2021;10:1097-1100. [2024 年 12 月 20 日アクセス]
2）Shoji K，et al．Clinical efficacy of remdesivir for COVID-19 in children: a propensity-score-matched analysis．J Infect Chemother 2023;29:930-933. [2024 年 12 月 20 日アクセス]
3）Manabe S，et al．Safety of remdesivir in 20 children with COVID-19-case series- Biol Pharm Bull 2022;45:1853-1856.
4）日本小児科学会．小児における COVID-19 治療薬に対する考え方（第 2 版）．https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=346 [2024 年 11 月 20 日アクセス]
5）Tsankov BK，et al．Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis．Int J Infect Dis 2021;103:246-256.
6）Shoji K，et al．Clinical characteristics of COVID-19 in hospitalized children during the Omicron variant predominant period．J Infect Chemother 2022;28:1531-1535.
7）Iijima H，et al．Epiglottitis-like symptoms of COVID-19 in the omicron wave．Indian J Pediatr 2022;89:1152-1153.
8）星野直，他．千葉県における小児新型コロナウイルス感染症入院例に関する検討．感染症誌 2023;97:18-25.
9）Kasai M，et al．Clinical characteristics of SARS-CoV-2-associated encephalopathy in children: nationwide epidemiological study．J Neurol Sci 2024;457:122867.
10）Mitsushima S，et al．Fatal SARS-CoV-2 infection among children，Japan，January-September 2022．Emerg Infect Dis 2024;30:1589-1598.
11）日本小児科学会．小児 COVID-19 軽症から中等症の治療フローチャート．（2023 年 2 月 20 日改訂）．https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2023-2-20Covid-FC.pdf [2024 年 11 月 20 日アクセス]
12）日本小児科学会．小児 COVID-19 関連多系統炎症性症候群（MIS-C/PIMS）診療コンセンサスステートメント．https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20210916_mis-c_c_s.pdf [2024 年 11 月 23 日アクセス]
13）Katsuta T，et al．Acute and postacute clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in children in Japan．Pediatr Infect Dis J 2023;42:240-246.
14）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第 3.1 版．2025 年 2 月 26 日．https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001422904.pdf [2025 年 3 月 1 日アクセス]
15）Lin DY, et al. Effects of COVID-19 vaccination and previous SARSCoV-2 infection on omicron infection and severe outcomes in children under 12 years of age in the USA: an observational cohort study. Lancet Infect Dis 2023; 23:1257-1265.
16）Watanabe A, et al. Assessment of efficacy and safety of mRNA COVID-19 vaccines in children aged 5 to 11 years: a systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2023;177:384-394.
17) Muñoz FM, et al. Evaluation of BNT162b2 COVID-19 vaccine in children younger than 5 years of age. N Engl J Med 2023;388:621-634.
18）Ikuse T, et al. Comparison of clinical characteristics of children infected with coronavirus disease 2019 between Omicron variant BA.5 and BA.1/BA.2 in Japan. Pediatr Infect Dis J 2023;42:503-509.
19）Oliveira EA, et al. Association of prior COVID-19 vaccination with SARS-CoV-2 infection and death in children and young persons during the Omicron variant period in Brazil. JAMA Pediatr 2023;177:1100-1102.
20）Ikuse T, et al. Incidence of Omicron variant reinfection and reduction of reinfection risk after coronavirus disease 2019 vaccination in children. J Pediatric Infect Dis Soc 2023;12:634-637.
21）日本小児科学会 予防接種・感染症対策委員会．2024/25 シーズンの小児への新型コロナワクチン接種に対する考え方．https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=621 [2024 年 11 月 22 日アクセス]

8. 妊産婦の治療における留意点

● Executive Summary ●

- COVID-19 に感染した妊婦の多くは無症状もしくは軽症で軽快し，分娩に至る．しかし，一部の妊婦で流早産や子宮内胎児死亡が起きることがある．
- 薬物療法においては，催奇形性を有する薬物は使用禁忌である．

1 妊産婦に対する薬物療法 [1,2)]

	薬剤	妊産婦への投与（添付文書での扱い）	備考
抗ウイルス薬	レムデシビル	有益性投与	・ヒトでの疫学研究は少ないが，妊娠中期以降に使用した 100 例程度の報告では，薬剤に関連すると考えられる母児への有害事象は認められていない．
	モルヌピラビル	禁忌	・動物実験で催奇形性や胎児毒性を認める．
	ニルマトレルビル／リトナビル	有益性投与 高度腎機能障害では禁忌	・オミクロン流行期の米国における調査（47 例）では，2 例が副作用のため内服を中断した．母児への有害事象は認められていない．
	エンシトレルビル	禁忌	・動物実験で催奇形性や胎児毒性を認める．
免疫抑制薬・調整薬	副腎皮質ステロイド デキサメタゾン プレドニゾロン	有益性投与	・デキサメタゾンは胎盤通過性が高いため，妊娠中には胎盤通過性の低いプレドニゾロンの使用が勧められる． ・プレドニゾロン 40mg/ 日を考慮する．
	バリシチニブ	禁忌	・動物実験で催奇形性や胎児毒性を認める．
	トシリズマブ	有益性投与	・関節リウマチ合併妊娠において，児における有害事象の増加は認めないが早産が増加したとの報告がある．動物試験で胎盤を通過することが報告されている．

2 妊産婦の管理

- COVID-19 に感染した妊婦の多くは無症状もしくは軽症で軽快し，分娩に至る．しかし，一部の妊婦で流早産や子宮内胎児死亡が起きることがある．
- 妊娠の時期を問わず，性器出血，持続する・あるいは周期的な腹部緊満感・子宮収縮感，破水感・胎動の減少などがある場合には，妊婦健診を受けているかかりつけの産科医に直接相談するように指導する．
- 当該妊婦の COVID-19 ワクチン接種歴（接種回数，最終接種からの期間）を聴取し，未接種者はハイリスク者として留意する．
- 妊娠中は増大した子宮が横隔膜を挙上するため，機能的残気量は約 20%減少する．一方で酸素消費量は増加するために，妊婦は低酸素血症になりやすい．酸素飽和度を適切に保つように留意する．
- 妊婦に対する薬物療法については，産婦人科医，感染症内科医，呼吸器内科医の連携が重要である．
- COVID-19 感染のみで帝王切開の適応となることはないが，児の娩出時期や分娩方法については産婦人科医，小児科医と密接な連携をとる．

◆引用・参考文献◆

1）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．
https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf [2024 年 12 月 20 日アクセス]
2）【医療関係者向け】新型コロナウイルス感染症の主な治療薬の詳細解説（国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター）．
https://www.ncchd.go.jp/kusuri/covid19_yakuzai_medical.html [2024 年 12 月 20 日アクセス]

7 新型コロナウイルス感染症
罹患後症状

COVID-19 は，2023 年 5 月に「新型インフルエンザ等感染症」から「5 類感染症」へと感染症法上の分類変更がなされた．しかし，COVID-19 の罹患後症状（long COVID）は，その病態や原因が明確ではなく，パンデミック後に残された重要な課題の一つである．罹患後症状では，倦怠感や呼吸器症状をはじめ多様な症状が認められる. 罹患後症状は 50 種類以上の症状が報告されている[1)].

診療においては，COVID-19 の急性期後に遷延する症状や新たに出現する症状がないかを確認することが重要である．罹患後症状に関する詳細な疫学, 具体的な診療上の注意点, 各症状へのアプローチに関しては,『新型コロナウイルス感染症（COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第 3.1 版』[2)] を参照されたい.

◆引用・参考文献◆

1）Lopez-Leon S, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis．Sci Rep 2021;11:16144.
2）診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVD-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第 3.1 版 . 2025 年 2 月 26 日.
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001422904.pdf［2025 年 3 月 26 日アクセス］

8 新型コロナウイルス感染症 施設内感染対策

1．感染対策の基本的考え方

● Executive Summary ●

- 標準予防策の実践，良好な換気の維持，定期的な高頻度接触面の清浄化は，COVID-19 に限らず，さまざまな医療関連感染を予防する基本的な対策である．
- COVID-19 については，隔離前の感染者が感染拡大の発端となりやすいことから，COVID-19 の疑いの有無に関わらず，飛沫を顔に浴びることが予想される場合には，サージカルマスクと目の防護具で粘膜汚染を防ぎ，効果的な手順とタイミングで手指衛生を日常的に行うことが勧められる．
- 市中あるいは医療機関で COVID-19 感染者の増加がみられる際には，ユニバーサル・マスキングを実施し，粘膜汚染とエアロゾル吸入を防ぐための追加的対策を行うことを検討するとよい．

1 日常の感染対策

COVID-19 の主要な感染経路は，感染性飛沫による粘膜汚染と感染性エアロゾルの吸入である．汚染された環境や物品の表面を介した接触感染も起こるが，頻度は低いとされる．感染性は発症 1 ～ 2 日前から認められ，数日間でピークを迎える [1]．こうした特徴に加え，高い伝播力や免疫逃避能をもつ変異株の流行により，隔離を行う前の無症状あるいは発症初期の感染者からの伝播が水面下で起こりやすい状況が日常的に存在する [2,3]．こうした把握されていない感染源からの伝播を防ぐために，下記に示す標準予防策をあらゆる医療現場で日常的に実践することが勧められる [4]．

1．咳エチケット

咳やくしゃみがある患者，医療従事者には，咳エチケットとして，サージカルマスクを着用するか，ティッシュなどで口元を覆うように指導する．

2．手指衛生

医療従事者は，患者および患者周囲環境面との接触前後，清潔操作の前，手指の血液・体液曝露後に手指衛生を行う．手指衛生は，エタノール濃度が 80% 前後の手指消毒剤を使用し，病室の入口，診察机の上など，使用頻度が高く，手が届きやすい場所にアルコール製剤を配置する．有機物による汚染がある場合には，石鹸と流水による手洗いを行う．また，手指衛生は，医療従事者のみではなく患者も協力することにより，さらに感染対策効果が高くなるだけではなく，医療従事者の手指衛生遵守率も上がることが知られている [5]．

3．個人防護具の活用

咳やくしゃみの症状がある患者の診察や，咳嗽などの際に生じる飛沫を顔に浴びることが予想される場合，サージカルマスクと目の防護具（アイガード）を着用して粘膜汚染を防ぐ．その他の個人防護具も予想される汚染の程度や部位に応じて活用する．

表 8-1　代表的なエアロゾル産生手技

気管切開術・チューブ交換／気管支鏡検査（覚醒下）*／上部消化管内視鏡検査（覚醒下）* 気道／副鼻腔の手術・解剖／耳鼻咽喉科的気道処置（気道吸引含む）*／喀痰誘発開放式気管吸引／ 胸骨圧迫／歯科処置（回転切削器具使用）
* 意識下鎮静法を含む

表 8-2　ユニバーサル・マスキングの段階的緩和の例

マスク着用者	医療機関内での着用条件	無症状者からの伝播防止	職員間の伝播防止	受容・遵守のしやすさ	マスク消費量
有症状者	有症状期間	×	×	最も容易	最小
職員	患者と直接接触時	×	×	↑	↑
職員	患者区域で勤務中	△	△		
★全員	流行期のみ	△	△		
★全員	通年	○	○	最も困難	最大

★の運用が一般的にユニバーサル・マスキングと呼ばれる
× 期待できない，△ 限定的，○ 期待できる

COVID-19 の疑いがある患者を診察する際には，サージカルマスクを着用する．エアロゾルが発生する手技（エアロゾル産生手技）の際は，サージカルマスクの代わりに N95 マスクを使用し，アイガードの併用を考慮する(表 8-1)．N95 マスクを使用する際には，着用後にユーザー・シールチェックを行い，リークがないことを確認する．ガウンやキャップは，頭部・腕・身体の前面への血液・体液汚染が想定されない限り，不要である．

2　感染者が増加している時期の感染対策

市中あるいは医療機関で COVID-19 感染者の増加がみられる際には，以下の対策を，前述した咳エチケット，手指衛生，個人防護具の活用などの標準予防策に追加することを検討する．

1．ユニバーサル・マスキング

ユニバーサル・マスキングとは，市中や医療機関で COVID-19 やインフルエンザなどの呼吸器感染症の流行が見られる際に，特定されていない感染源からの飛沫やエアロゾルの排出を防ぐために，医療機関や学校等の特定の場所にいるすべての人が，常時，マスクを着用する対策である．使用するマスクは，サージカルマスクと同等か，それ以上のフィルター性能のあるマスクを使用することが望ましい[6]．流行状況に応じて段階的に緩和することを検討してもよい[7]（表 8-2）．

2．粘膜汚染とエアロゾルの吸入を防ぐための追加的対策

患者の近くで処置やケアを行う職員が，KN95 または N95 マスクに加え，アイガードを標準的に着用することにより，特定されていない感染源から排出される飛沫への粘膜曝露，粘膜汚染やエアロゾルの吸入が起こりにくくなることを期待できる[3]．また，エアロゾル産生手技を実施する職員や，エアロゾルを吸入するリスクが多い空間に滞在する職員が標準的に N 95 マスクを着用することも有用な可能性がある[8]（表 8-2）．

エアロゾル産生手技を実施する空間や換気が不良となりやすい空間には，機械換気を補助する目的で，HEPA フィルターを搭載した空気清浄機，簡易陰圧装置，紫外線照射装置などの設置を検討することも勧められる[9,10]．こうした装置は，製造元の推奨に従って使用し，メンテナンスと清掃を確実に行う．

3 医療環境管理

1. 換気の評価と改善

良好な換気は，COVID-19 のようにエアロゾルを介して伝播する感染症の予防に貢献するため，施設部門の協力を得て，平時より評価と改善を推進することが勧められる[10,11]．機械換気効率が悪い場所では，補助的に HEPA フィルターを搭載した空気清浄機の併用も検討して良いが，空気清浄機単独ではなく前述の感染予防策との併用を推奨する[12,13]．病室では室圧バランスを考慮し，室圧バランスが損なわれる開窓による換気は原則推奨されない[13,14]．診療所など，利用者の滞在時間が短く，人の出入りが多い場所では窓による換気も考慮される．ただし，汚染エリアから清潔エリアに向かって空気が流れないよう，サーキュレーターなどを活用して気流を制御する必要がある．室内の換気状況を評価するには，簡易 CO_2 モニターの使用が簡便である[15]．目安として 700~1,000ppm を下回るように換気を行う[16,17]．

2. 高頻度接触面の清浄化

医療機関において，手で触れる機会が多い環境や物品の表面（高頻度接触面）は，SARS-CoV-2 に限らず，薬剤耐性菌をはじめとするさまざまな病原体で汚染されており，環境清拭は一般的な院内感染対策の一つとして推奨されている[18]．各医療機関で高頻度接触面に該当する場所を決定し，日常的な清掃の一環として，環境清拭クロスなどを用いて１日１回など定期的に清掃することが望ましい．

SARS-CoV-2 は環境表面で一定の時間生存することが知られている[19]．しかし，SARS-CoV-2 の主要な感染経路は飛沫・エアロゾルであり，汚染環境への接触が原因となる感染の成立についてはエビデンスが乏しく，環境消毒のみによる感染予防効果については限定的である[20,21]．また，環境表面の清拭や消毒がいつも完全に病原体を除去しているとは限らない[22,23]．したがって，COVID-19 感染予防の目的において，患者飛沫が直接接触したと考えられる場所を除き，通常の清拭以上の頻回の清拭，消毒の必要性は低い．

◆引用・参考文献◆

1) CDC．COVID-19: CDC yellow book 2024．https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/COVID-19. [2024 年 9 月 27 日アクセス]
2) Kaku Y, et al．Virological characteristics of the SARS-CoV-2 KP.3，LB.1，and KP.2.3 variants．Lancet Infect Dis 2024;24:e482-e483.
3) Keehner J, et al．Integrated genomic and social network analyses of SARS-CoV-2 transmission in the healthcare setting．Clin Infect Dis 2024;78:1204-1213.
4) CDC. Standard precautions for all patient care．https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/basics/standard-precautions.html [2024 年 9 月 27 日アクセス]
5) Landers T, et al．Patient-centered hand hygiene: the next step in infection prevention．Am J Infect Control 2012;40 (4 Suppl 1):S11-S17.
6) CDC. Masks and respiratory viruses prevention．https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/prevention/masks.html [2024 年 9 月 27 日アクセス]
7) Landelle C, et al．Considerations for de-escalating universal masking in healthcare centers．Antimicrob Steward Healthc Epidemiol 2023;3:e128.
8) NHS England. A rapid review of aerosol generating procedures (AGPs)．9 June 2022. https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/04/C1632_rapid-review-of-aerosol-generating-procedures.pdf [2024年9月27日アクセス]
9) CDC. About germicidal ultraviolet (GUV)．https://www.cdc.gov/niosh/ventilation/germicidal-ultraviolet/index.html [2024 年 9 月 27 日アクセス]
10) 京都府．エアロゾル感染対策ガイドブック 医療施設向け．https://www.pref.kyoto.jp/shisetsucluster/clustersample_iryoukikan.html [2024 年 9 月 27 日アクセス]
11) 日本医療福祉設備協会．病院設備設計ガイドライン (空調設備編)：病院空調設備の設計・管理指針・HEAS-02-2022:2022.
12) Ueki H, et al．Effectiveness of HEPA filters at removing infectious SARS-CoV-2 from the air．mSphere 2022;7:e0008622.
13) Uhde E, et al．Effectiveness of air-purifying devices and measures to reduce the exposure to bioaerosols in school classrooms．Indoor Air 2022;32:e13087.
14) Atkinson J, et al. Natural ventilation for infection control in health-care settings．Geneva: World Health Organization; 2009. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143284/ [2024 年 9 月 27 日アクセス]
15) Wilson NM, et al．Quantifying hospital environmental ventilation using carbon dioxide monitoring - a multicentre study．Anaesthesia 2024;79:147–155.
16) Ventilation in Buildings Internet. U.S. CDC. https://www. cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/ventilation.html [2024 年 9 月 27 日アクセス]
17) 厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生課．建築物衛生管理に関する検討会 報告書 Internet．厚生労働省. https://www.mhlw.go.jp/content/11130500/000813283.pdf [2024 年 9 月 27 日アクセス]
18) Environmental Infection Control Guidelines [Internet]．U.S．Centers for diesase control and prevention. https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/environmental-control/index.html [2024 年 10 月 2 日アクセス]
19) van Doremalen N, et al．Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1．N Engl J Med 2020;382:1564–1567.
20) Zhou J, et al．Investigating severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in London．Clin Infect Dis 2021;73:e1870–e1877.
21) National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of viral diseases. science brief: SARS-CoV-2 and surface (fomite) transmission for indoor community environments．In: CDC COVID-19 Science Briefs．Atlanta (GA): CDC (US); 2020. [2024 年 10 月 2 日アクセス]
22) Christenson EC, et al．Evidence map and systematic review of disinfection efficacy on environmental surfaces in healthcare facilities．Int J Environ Res Public Health 2021;18:11100.
23) Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection．J Hosp Infect 2007;65（Suppl 2）:50–54.

2.　外来患者への対応

● Executive Summary ●

- 病院や診療所において，COVID-19 が疑われる患者の外来受診は，適切な対策を取ることで患者間の伝播やスタッフへの伝播を抑制することが可能である．
- すべての有症状患者はマスクを着用して来院してもらう．
- COVID-19 にのみ適用される特別な対応は不要であり，屋内の換気を十分に行うこと，受診者の咳エチケットを中心とした感染予防策を行う．
- 環境や物品の頻回な清拭は不要であり，患者の在院時間を極力短くするよう努める．

外来における感染対策のポイントは，「8-1 感染対策の基本的考え方」と同様である．平時には，咳エチケット，手指衛生，必要時の個人防護具の活用，適切な換気が中心であり，流行時には，ユニバーサル・マスキングといった対応となる．環境消毒についても「感染対策の基本的考え方」と同様である．

1．在院時間や動線

有症状者が外来を受診する場合，マスクを着用して来院してもらうが，可能であれば時間的動線を分けることを考慮する [1]．例として，有症状者が受診する前に，電話で受診希望を相談してもらい，有症状者とその他の患者が外来で交差しないよう，診察時間を分けることを検討する [2]．時間的に動線を分けることが困難な場合には，換気が十分に行える待合場所をパーティションで分けたり，診察室を（一般の患者と）分けるなど，空間的動線を分けることも一つの方法である．患者が自家用車で来院している場合には，できる限り有症状者の在院時間を短くし，飛沫・エアロゾルへの曝露リスクを下げるため，患者の状態が許せば診察の順番がくるまで車内で待機してもらう [3]．

2．環境整備

換気の徹底は非常に重要である．具体的な対策については，本書「8-1-3 医療環境管理」内にある換気の評価と改善の項を参照する．

受付カウンター，マイナンバーカード受付機など，環境や無機物の清拭についても，患者がマスクを装着し，手指衛生が徹底され，直接的な飛沫汚染がない状況であれば，頻回の清拭は不要である．受付のビニールカーテンや仕切り板はエアロゾル感染予防の効果は低く，適切な換気の妨げになったり，十分な清拭も難しいことからむしろ不潔となりやすいため除去を推奨する．

3．検体採取

外来での検体採取は，症状を有する患者の飛沫が離散するリスクを伴う．そのため，標準予防策に加えて飛沫予防策を徹底する．飛沫・エアロゾルへの直接の曝露を防止するため，検査者はサージカルマスク（特に飛沫が多く離散し検査者が吸入するリスクが高い場合には N95 マスク）を装着することに加え，アイガードを着用して目への曝露を予防する．鼻咽頭拭い液を採取する場合には，患者は鼻のみを出して，口部はマスクで覆い，飛沫の飛散を防ぐことも有用である．検体採取時には，患者の顔の真正面に検査者が立たないようにする．検査者が右利きであれば，患者の右側に位置し，安全に検査を行いつつ，検体採取時に発生する飛沫・エアロゾルを直接浴びないようにする．検査時は手指衛生を行った上で手袋を装着して検査を行い，手袋を外した後も必ず手指衛生を行う．患者の飛沫を直接浴びないようであれば，検査者のエプロン・ガウン着用は必須ではないが，咳嗽が強い場合や喀痰が多い場合などでは着用を考慮して良い．

4. 検体採取を行う場所

検体採取は，検査時の飛沫拡散による残留エアロゾルのリスクを考慮すると，診療中の診察室以外の場所で行うことが望ましい．検体採取用の場所の確保が難しい場合には（特に疑い症例の検査の場合），通常の診察室で検査を行うこととなるが，その際は，検査時には検査者・有症状者はマスクを着用（鼻咽頭検体採取時）し，十分な換気を確保する．診療室・検体採取用の部屋の換気は，本書「8-1-3 医療環境管理」内にあるように機械換気・空気清浄機を用いて行うことが推奨されるが，難しい場合には空気の流れを考慮して窓を開けて外気を入れることも考慮する（ただし，空気清浄機を用いる場合はフィルターを通らない空気の汚染は除去されないことには留意する）[4,5]．通常の診察室の診察室で検査を行う場合には、飛沫付着が疑われる環境表面を次の患者の診療を開始する前に環境清拭用クロスなどを用いて清拭することが望ましい[6]．

◆引用・参考文献◆

1) CDC．Operational considerations for infection prevention and control in outpatient facilities: Non-U.S. Healthcare Settings. https://www.cdc.gov/covid/hcp/non-us-settings/sop-triage-prevent-transmission.html [2024 年 12 月 27 日アクセス]
2) CDC．Standard operating procedure (SOP) for triage of suspected COVID-19 patients. https://www.cdc.gov/covid/hcp/non-us-settings/outpatient.html [2024 年 12 月 27 日アクセス]
3) Dancer SJ．Reducing the risk of COVID-19 transmission in hospitals: focus on additional infection control strategies. Surgery 2021;39:752–758.
4) Morawska L，et al．It Is time to address airborne transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19)．Clin Infect Dis 2020;71:2311-2313.
5) Ueki H，et al．Effectiveness of HEPA filters at removing infectious SARS-CoV-2 from the air．mSphere 2022;7:e0008622.
6) Sharafi SM，et al．Environmental disinfection against COVID-19 in different areas of health care facilities: a review．Rev Environ Health 2020;36:193–198.

3.　入院患者への対応

1　一般患者および COVID-19 疑い例への対応

・入院患者は，外来と異なり外部から遮断されていることから，病原体を持ち込まない限り感染拡大リスクは低い．

・ひとたび持ち込まれ，高齢者や小児，免疫低下患者などが罹患すると重症化する患者が多い．そのため，入院患者への感染対策は，病原体の持ち込みを防ぐスクリーニングと感染者（疑い含む）を早期に発見し速やかに対応することが重要となる．

入院患者への対応において，個人防護具の使用や換気については，先述した「8-1 感染対策の基本的考え方」と同様である．以下に，スクリーニングや病室隔離についての考え方を述べる．

1．症候スクリーニング

院内に COVID-19 をはじめとする病原体の持ち込みを遮断することは難しい．持ち込みリスクを低減するためには，患者が入院する際にスクリーニングシートなどを用いて，咽頭痛，鼻閉・鼻水，発熱・悪寒，倦怠感，筋肉痛，頭痛，咳嗽，息切れ・呼吸困難，味覚や嗅覚の低下，嘔気・嘔吐，下痢などの症状や COVID-19 感染歴などの問診を行う．感染症が疑われる場合には，速やかに検査，感染対策を実施する．患者が適切に症状を訴えることができない場合には，バイタルサインを参考にする．また，家族や近親者に感染症を疑う症状がないかを確認することにより入院後に感染が判明した場合でも，その後の感染対策の判断材料となる．

2．検査スクリーニング

パンデミック初期には PCR 検査による入院時スクリーニングが広く行われたが，現在は一律の入院時検査スクリーニングは推奨されない．無症状者でのスクリーニング検査はコストがかかる反面，病原体保有者の検出には限界があり効果的ではないことが理由である[1)]．ただし，特定の病床（ICU など）への持ち込みを最小限とするために限定的に使用することは検討してもよい．その場合，PCR 検査は数カ月以内の感染でも陽性化する可能性があるため，抗原定量検査を推奨する[2)]．

3．有症状者の病室管理

COVID-19 の主な感染経路は，飛沫感染・エアロゾル感染である．カーテンやスクリーンのような仕切りではエアロゾル感染を防ぐことは困難であり[3)]，多床室で感染者が出た場合には同室者の感染を経験した施設が多い[4)]．発症前から感染性があるため，少なくとも，発熱，咳嗽，咽頭痛など，COVID-19 を含む感染症を疑う症状がある場合には速やかに検査を行い，結果が判明するまで感染拡大が生じないようにサージカルマスクの着用を促し，可能であれば，隔離を検討する．

2　面会の考え方

面会は患者・入所者やその家族（家族以外の介護者，患者・入所者が大切に思う人を含む）の生活の質を保つ上で重要である．患者等が家族等と面会する機会が大きく損なわれることは，患者等及び家族等に精神的不安をもたらし，患者等の権利を制約している可能性があり，医療機関等には，それぞれの施設が COVID-19 流行前に設定していた通常の面会方法（頻度，時間など）へ段階的に戻す検討が求められる．

2025 年現在，面会の判断については医療機関や施設の判断に任せられているが，その時々の感染拡大状況ならびに社会的合理性も踏まえ，過度な面会制限にならないよう院内・施設内のルールを決定し，また必要に応じてルールを変更する等の柔軟な対応が必要である．

面会者が感染症を示唆する症状（発熱，咳嗽，咽頭痛，腹痛，下痢など）を呈しておらず，かつ10 日以内に COVID-19 罹患歴がない場合には，マスク着用および手指衛生をお願いしたうえで一般的に面会は可能と考えられる．なお患者や入所者が易感染性である等の場合には制限の追加を検討する．

医療機関等は，患者等及び家族等から面会に関する相談があった場合には，現状とともに，面会の可否及び面会時の注意点，制限の状況等を丁寧に説明する．対面での面会が適当でないと判断される場合には，医療機関等は患者等及び家族等に対してその理由を十分に説明し，例えばオンライン面会等の具体的な代替策を提示することが望ましい．

3　COVID-19 確定患者への対応

- COVID-19 確定患者からの感染を抑制するために，COVID-19 確定患者は他者への感染リスクが低減したと判定されるまでは個室での管理とする．
- 対応する職員はサージカルマスクを着用し，エアロゾル産生手技を実施する際やネーザルハイフロー（high flow nasal cannula：HFNC）や非侵襲的陽圧換気（NPPV）を装着する際にはN95 マスクとアイガードを着用する．
- 院内の換気が十分に行われているか，日頃から換気の状況を確認しておく．

COVID-19 確定患者への対応に関する考え方で，個人防護具の使用や換気については，先述した「8-1 感染対策の基本的考え方」と同様である．以下に，病室や隔離解除についての考え方を述べる．

1．病　室

COVID-19 確定患者は専用病棟で管理する必要はないが個室での管理とし，エアロゾル産生手技を実施する頻度の高い患者は陰圧空調を備えた病室に収容することが推奨される．特に呼吸管理が必要な重症者では喀痰吸引や気管内挿管などのエアロゾル産生手技を要することが多く，陰圧個室での管理が望ましい．陰圧個室を確保できない場合には，HEPA フィルターを搭載した空気清浄機や簡易陰圧装置の設置も検討する．

COVID-19 と診断された妊婦にも同様に対応し，陣痛室や分娩室，回復室を個室化し，換気を十分に行う．COVID-19 に罹患した母体からは，胎内，分娩時，分娩後に新生児に感染するリスクがあり，児の陽性率は約 2%である[5]．新生児の罹患が確認された場合には，新生児は個室隔離もしくは保育器に収容して他の保育器とは間隔を 2m 以上あける[6]．新生児の感染が確認されている場合には母子の分離は不要である．新生児の感染が確認されていない場合には，新生児への感染リスクが低いことや感染しても軽症あるいは無症状である[5]ことなどを考慮して，母子の分離は症例ごとに検討する[6]．

2．隔離解除

COVID-19 確定患者の隔離解除はウイルスの排泄期間を考慮して決定する[7]．無症状者では診断から 5 日間経過，有症状者では原則発症後 10 日間経過し，症状が改善していれば隔離を解除して多床室へ移動することが可能である[5]．ただし，血液がん[8]やキメラ抗原受容体 T 細胞療法，抗CD20 モノクローナル抗体による治療を受けている患者，造血幹細胞移植や固形臓器移植後，CD4 陽性リンパ球数 200/μL 未満の HIV 感染者[9]などの免疫不全の背景を有する患者ではウイルス排出が長期間持続しうることが報告されており，必要に応じて核酸増幅検査や抗原定量検査を実施して隔離解除を決定する[10,11]．

4 クラスター対応

- 「一般患者および COVID-19 疑い例への対応」および「8-4 職員の健康管理」を参考に院内へのウイルスの持ち込み対策を実施するとともに，持ち込まれたウイルスが院内で拡散しないようにユニバーサル・マスキングを推奨する．
- 特に流行期は入院患者による院内談話室などの共有スペースの利用方法や職員の食堂利用時の感染対策などをあらかじめ設定する．
- クラスター発生時に適切に対応するために院内感染の定義および感染リスクの評価とその対応を確認しておく．

1．院内感染対策

「8-1 感染対策の基本的考え方」に準じた感染対策に加え，特に流行期では患者から患者への感染リスクを低減するために，入院患者による病棟内の談話室や院内の喫茶室などの共用スペースの利用時間や利用人数を制限することも検討する．また，職員が利用する休憩室や食堂の換気を保ち，流行期には対面での食事を避けるなど，職員から職員への感染対策を実施する．

2．入院患者の陽性判明時の対応

① 感染経路の確認

入院後一定期間経過した後に，COVID-19 確定患者との明らかな接触歴のない患者が COVID-19 と診断された場合には，無症状者からの院内感染を疑って感染経路の確認やさらに感染者が増加する可能性を考慮して対策を立てておく必要がある．入院 8 日目以降や退院 2 日以内に陽性となった場合[12]や，潜伏期間を考慮して入院 3 ～ 5 日目以降に陽性となった場合など，あらかじめ院内感染の判定基準を設定して対応を確認しておく．クラスターは接触歴などが明らかとなる 5 人程度の感染者が確認された場合とされてきたが，5 人未満であっても同一病棟で感染経路不明の院内感染が複数確認された場合には，他病棟などへのさらなる感染拡大を防止するために，当該病棟患者の移動制限や手術の延期，新規入院患者の受け入れ制限なども検討する．

② 感染リスクの判定

COVID-19 と診断された患者の入院病室や診療および看護，検査などで曝露された可能性のある患者や職員を確認し，感染リスクの有無を判定する．同室者は感染リスクありと判断し，それぞれの患者を個室へ移動することが望ましいが，個室が不足している場合には，感染リスクありの患者を移動せずに同室でコホーティングする．ただし，複数の部屋で発生した感染源が異なる可能性のある濃厚接触者を同室でコホーティングすることは避けた方が良い．また，サージカルマスクを着用している職員であっても，マスクを着用していない患者と近い距離で接触があった場合やサージカルマスクで喀痰吸引などのエアロゾル産生手技を実施した場合には，感染リスクありと判断する．

③ 感染リスクのある方への対応

オミクロンの潜伏期間を考慮し，感染リスクありと判定された患者や職員は，曝露後 5 日間は発症の有無を注意深く観察し，発熱や呼吸器症状が認められた場合には COVID-19 を疑って積極的に SARS-CoV-2 検査を実施する．また，無症状の患者では曝露後 4 日目に 66.7% が核酸増幅検査で陽性となることが報告されており[13]，感染リスクありと判定された患者の個室管理やコホーティングを解除する前に抗原検査や核酸増幅検査により陰性を確認することも検討する．

◆引用・参考文献◆

1）Nakamura I，et al．Universal PCR screening for coronavirus disease 2019 in asymptomatic patients on admission．Clin Microbiol Infect 2021; 27:658-659.
2）Chu VT，et al．Comparison of home antigen testing with RT-PCR and viral culture during the course of SARS-CoV-2 Infection．JAMA Intern Med 2022;182:701-709.
3）Guo ZD，et al．Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan，China，2020. Emerg Infect Dis 2020;26:1583-1591.
4) Jo HJ, et al. Risk of nosocomial coronavirus disease 2019: comparison between single-and multiple-occupancy rooms. Antimicrob Resist Infect Control 2024; 13: 95.
5）WHO．Clinical management of COVID-19: Living guideline，18 August 2023. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372288/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2-eng.pdf?sequence=1[2024 年 11 月 11 日アクセス]
6）日本新生児成育医学会．新型コロナウイルス感染症に対する出生後早期の新生児への対応について第 6 版. https://jsnhd.or.jp/doctor/pdf/COVID19JSNHD20230731.pdf [2024 年 11 月 12 日アクセス]
7）Oordt-Speets AM，et al．Duration of SARS-CoV-2 shedding: a systematic review．J Glob Health 2024;14:05005.
8）Mitsuyuki S，et al．Trajectories of the SARS-CoV-2 RNA load in patients with hematological malignancy．Eur J Haematol 2023;111:57-62.
9）Meiring S，et al．Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）at high viral loads among hospitalized immunocompromised persons living with human immunodeficiency virus (HIV), South Africa．Clin Infect Dis 2022;75:e144-e156.
10）Kamegai K，et al．A novel protocol for de-isolating moderately and severely immunocompromised COVID-19 patients．Glob Health Med 2023;5:366-371.
11）鈴木忠樹，ほか．免疫不全者における COVID-19 の臨床対応指針案 第 1.0 版 . https://www.niid.go.jp/niid/images/PDF/covid19/covid19-rinsyoutaiou.pdf [2024 年 11 月 14 日アクセス]
12) Dave N, et al．Nosocomial SARS-CoV-2 infections and mortality during unique COVID-19 epidemic waves．JAMA Netw Open 2023;6:e2341936.
13）Herbert C，et al．Performance of and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 diagnostics based on symptom onset and close contact exposure: an analysis from the test US at home prospective cohort study．Open Forum Infect Dis 2024;11:ofae304.

4.　職員の健康管理

● Executive Summary ●

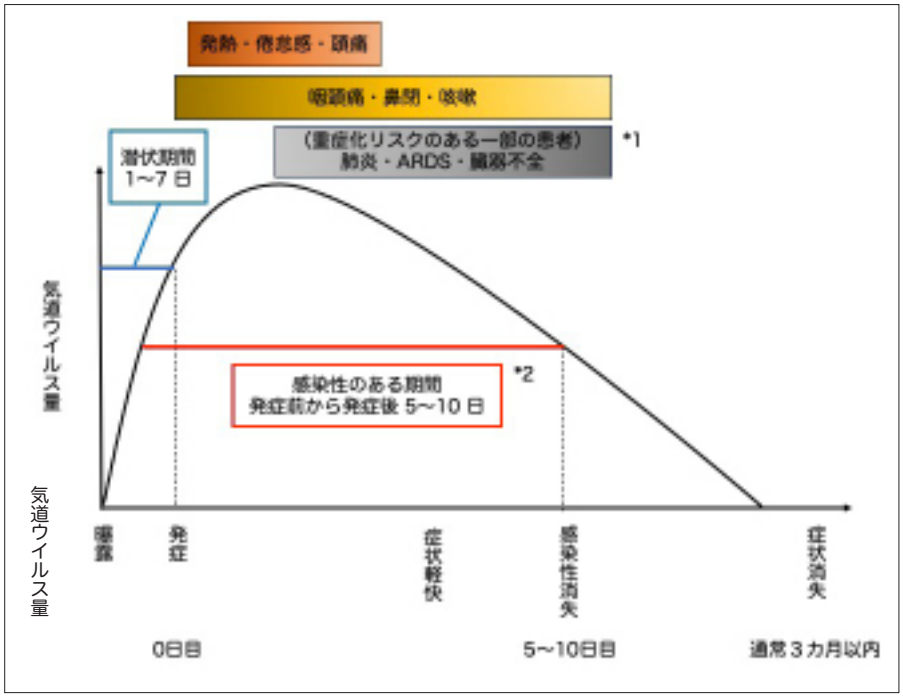
- 職員は日頃から体調管理を十分に行い，体調不良が判明した段階ですぐに上司や管理者に報告し，速やかに受診や検査を実施できる体制を確立しておく．・
- 少なくとも発症後 10 日間は感染性の SARS-CoV-2 を排泄する可能性が高いため，他人へ感染させるリスクを考慮して，就業の可否を含めて業務内容を検討する必要がある．
- ブレイクスルー感染はあるものの，重症化予防効果を十分に期待できることや，罹患後症状予防の観点からもワクチンの積極的な接種は推奨される．

1　報告体制

医療従事者の健康管理は院内感染対策上も重要である．職員*は日頃から体調管理を十分に行い，体調不良が判明した段階ですぐに上司や管理者に報告する．就業前の早朝や夜間であっても，上司や管理者に連絡が取れる体制を整えておくことが望ましい．咽頭痛，鼻閉・鼻水，発熱・悪寒，倦怠感，筋肉痛，頭痛，咳嗽，息切れ・呼吸困難，味覚や嗅覚の低下，嘔気・嘔吐，下痢などの症状がみられた場合には[1]，一旦業務を中止あるいは自宅待機とし，上司や管理者に報告する．発症前後に気道のウイルス量が増加することを考慮して（図 8-1），管理者は，速やかに受診や検査を実施できる体制を確立しておく．また，上司や管理者が報告を受けた際の対応についても予め検討する．自宅待機となった場合には，待機者は症状の経過等を随時上司や管理者に報告する体制を整えておく．オミクロンによる COVID-19 の潜伏期間は 2.9 ～ 3.6 日程度と，それ以前に流行した株と比較して短期間であり[2-4]，多くの感染者が 5 日以内に発症する[5]．そのため，感染性を有すると判断される COVID-19 患者に接触後 5 日間は体調に充分注意する．

＊正規職員だけでなく，患者と接触する可能性のある非正規職員（派遣職員等）及び清掃業者，医薬品・医療機器の卸業者等についても，有症者が院内に立ち入ることがないように予め体制を整えておく．

図 8-1　COVID-19 患者の臨床経過



（診療の手引き編集委員会．新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き．第 10.1 版．2024 年 4 月 23 日．（https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf）図 2-1 を引用）

＊1：日本国内のオミクロン流行期（2021 年 12 月～ 2023 年 5 月）における重症例の重症化まで，死亡例の死亡までの日数は，それぞれ 3 日と 7 日（中央値）であった．

＊2：特殊な免疫不全（例：血液悪性腫瘍，キメラ抗原受容体 T 細胞療法，造血幹細胞移植，抗 CD20 モノクローナル抗体による治療などで B 細胞が枯渇した状態，固形臓器移植後）がある患者ではウイルス排出が長期間持続しうることが報告されている．

2 就業制限

COVID-19 患者との濃厚接触があった医療従事者であっても，無症状の場合には，ワクチン接種の有無に関わらず就業制限の対象とはならない．しかし，発症した場合には COVID-19 の症状が軽度であっても，少なくとも 10 日間は感染性のウイルスを排泄する可能性が高いため[6]，症状の有無に関わらず他人へ感染させるリスクを考慮する必要がある．特に発症後 5 日間はウイルスの排泄量が多いことから[7]，発症後 5 ～ 7 日間は病棟での勤務を控え，10 日間経過するまでは COVID-19 に罹患した際の重症化リスクが高い患者（例：移植患者やそれに準ずるような免疫抑制患者など）が入院する病棟あるいは外来処置をする部署での勤務を控えることが望ましい．なお，抗原検査や核酸増幅検査では感染性を明確に判定できないことから，就業再開時に必ずしも検査で陰性を確認する必要はないが，現場の判断により陰性確認を行うことは妨げない．ただし，いずれにしても 発症 10 日目まではサージカルマスクの着用や手指衛生などを徹底する．また，感染者の増加などにより就業制限が困難な場合は，N95 マスクあるいはサージカルマスクを正しく装着して勤務することも院内の状況等を鑑みて検討する[8]．

3 ワクチン接種

COVID-19 のワクチンは，当初の臨床研究報告では感染予防，発症予防，重症化予防のそれぞれの点において有効性が示されている．『日本環境感染学会のワクチンガイドライン第 4 版』では，医療従事者は個人予防に加え，他者に伝播させないために，新型コロナワクチンを接種することが推奨されている[9]．また，WHO は，『医療従事者は 12 カ月毎の接種』としている[10]．ただし，いわゆるブレイクスルー感染が少なからず起こることから，ワクチンを複数回接種していても感染には十分注意する必要がある[11]．

一方，ワクチン接種によって免疫を有するヒトの体内ではウイルス量がより早く減少することは証明されており，重症化予防効果を十分に期待できる．また，ワクチン接種者における体内のウイルス量の減少が非接種者に比べて早ければ，感染を広げるリスクも下がることが示唆され，実際にワクチン接種者は他の人に感染させる指標となる実行再生産数が，非接種者に比べて 38% 減少しているとの報告もある[12]．

◆引用・参考文献◆

1）CDC. COVID-19. For professionals. Information for healthcare workers about COVID-19. 25 June 2024.
https://www.cdc.gov/covid/signs-symptoms/index.html [2024 年 11 月 11 日アクセス]
2）Galmiche S，et al．SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. Lancet Microbe 2023;4: e409–e417.
3）Wu Y, et al．Incubation period of COVID-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: a systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 2022;5:e2228008.
4）国立感染症研究所．SARS-CoV-2 の変異株 B.1.1.529 系統（オミクロン株）の潜伏期間の推定：暫定報告（2022 年 1 月 13 日）.
https://www.niid.go.jp/niid/ja/2019-ncov/2551-cepr/10903-b11529-period.html [2024 年 11 月 11 日アクセス]
5）Ogata T, et al．SARS-CoV-2 incubation period during the Omicron BA.5-dominant period in Japan. Emerg Infect Dis 2023;29: 595-598.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html [2024 年 11 月 11 日アクセス]
6）Keske Ş et al．Duration of infectious shedding of SARS-CoV-2 Omicron variant and its relation with symptoms. Clin Microbiol Infect 2023;29:221-224.
7）第 120 回 (令和 5 年 4 月 5 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 3-8.
https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001084525.pdf [2024 年 11 月 11 日アクセス]
8）CDC．Strategies to mitigate healthcare personnel staffing shortages.
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/mitigating-staff-shortages.html [2024 年 11 月 11 日アクセス]
9）日本環境感染学会．医療関係者のためのワクチンガイドライン第 4 版 .
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_04-2.pdf [2025 年 1 月 16 日アクセス]
10）WHO．COVID-19．COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated．8 October 2024.
https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice [2025 年 1 月 16 日アクセス]
11）Gopinath S，et al．Characteristics of COVID-19 breakthrough infections among vaccinated individuals and associated risk factors: a systematic review．Trop Med Infect Dis 2022;22;7:81.
12）Ge Y, et al．Untangling the changing impact of non-pharmaceutical interventions and vaccination on European COVID-19 trajectories．Nature Commun 2022;13:3106.

5 学会による 新型コロナウイルス感染症　診療の指針　2025

附表　各抗ウイルス薬に関する文献一覧表

（2024.12. 時点でのデータを基に作表）

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
1	レムデシビル	臨床試験 無作為化比較試験	中等症Ⅰ～重症（入院）	2020年2月-5月 日本, デンマーク, ドイツ, ギリシャ, 韓国, メキシコ, シンガポール, スペイン, イギリス, アメリカ，10カ国，73施設で実施	接種なし	回復までの期間［期間：1日目から29日目］	臨床症状の改善［期間：1日目から15日目］	回復までの期間を短縮し，臨床症状の改善や病態進行の抑制に効果があること，さらに低流量の酸素補給を受けている患者の死亡率を低下させた．	Beigel JH et al. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.
2	レムデシビル	臨床試験 無作為化比較試験	中等症Ⅱ～重症（入院）	2020年3月−5月 アメリカ，ドイツ，イタリア，中国，シンガポール，スペイン	接種なし	7段階順序尺度による 14日目の臨床状態		重症患者においてレムデシビルの5日間投与と10日間投与の有効性 (非機械換気) が同様であった．	Goldman JD, et al. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837.
3	レムデシビル	臨床試験 無作為化比較試験	中等症Ⅰ（入院）	2020年3月−5月 アメリカ，ドイツ，イタリア，スペイン，オランダ，中国，台湾	接種なし	7 段階の順序尺度による 11 日目の臨床状態		中等症患者においてレムデシビルの5日間投与は，標準治療と比較して治療開始11日目に有意に臨床的改善を示した．	Spinner CD, et al. JAMA. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057.
4	レムデシビル	臨床試験 無作為化比較試験	酸素補給なし～IMV（入院）	2020年8月-2021年4月 カナダ	接種なし	院内死亡率 ［期間：28日時点］		レムデシビル投与群の患者の院内死亡率は18.7%，標準治療群では22.6%（RR: 0.83，95% CI 0.67～1.03）	Ali K, et al. CMAJ. 2022 Feb 22;194(7):E242–E251.
5	レムデシビル	臨床試験 無作為化比較試験	酸素補給なし～IMV（入院）	2020年3月-2021年1月 35カ国	接種なし	院内死亡率		レムデシビルは死亡や人工呼吸器装着への移行（またはその両方）に対してわずかな効果あり．	WHO Solidarity Trial Consortium, Lancet. 2022 May 21;399(10339):1941-1953.
6	レムデシビル	臨床試験 無作為化比較試験	SpO_2＜94％or 酸素補給有（入院）	2020年3月-2021年1月 EU諸国	接種なし	7 段階の順序尺度による 15 日目の臨床状態		レムデシビルは入院患者の死亡率を減少させる効果が認められなかった．	Amstutz A, et al. Lancet Infect Dis. 2022 May 25;22(6):764–765.
7	レムデシビル	臨床試験 無作為化比較試験	過去7日以内に症状が発現し，病気の進行の危険因子（年齢60歳以上，肥満，または特定の併存疾患）を少なくとも1つ有する入院していないCOVID-19患者（外来）	2020年9月-2021年5月 デンマーク，スペイン，英国，米国，	接種なし	28日目までのCOVID-19関連の入院またはあらゆる原因による死亡の複合	COVID-19関連の医療的ケアを受けた受診またはあらゆる原因による死亡の複合	COVID-19のリスクが高い入院していない患者では，レムデシビルの3日間投与は許容できる安全性プロファイルを示し，PBOに比べて入院または死亡のリスクが87%低下した．	Gottlieb R, et al. N Engl J Med 2022;386:305-315
8	レムデシビル	臨床試験 無作為化比較試験	重度腎機能障害患者	2021年3月-2022年3月 ブラジル，ポルトガル，スペイン，英国，米国	12.8	29日目までの全死亡率または侵襲的機械的人工呼吸器使用率の複合		レムデシビルの薬物動態学的血漿曝露は腎機能の影響を受けない．	Sise M, et al. Clin Infect Dis. 2024 Nov 22;79(5):1172-1181.
9	レムデシビル	RWD	酸素補給なし～IMV/ECMO（入院）	2020年8月-11月 米国	情報なし	入院後2日以内にレムデシビル治療を受けた米国患者の生存転帰		レムデシビルで治療した患者は，レムデシビルで治療しなかった患者と比較して死亡リスクが低かった．	Mozaffari E, et al. Clin Infect Dis. 2022 Aug 24;75(1):e450-e458.
10	レムデシビル	RWD	酸素補給なし～IMV/ECMO（入院）	2020年12月-2022年4月 米国	情報なし	入院患者におけるレムデシビルの院内死亡率への影響		レムデシビルを投与された患者では，変異型(VOC)期間全体を通じて死亡リスク低下	Mozaffari E, et al. Open Forum Infect Dis. 2023 Sep 22;10(10):ofad482.
11	レムデシビル	RWD	酸素補給なし（入院）	2020年12月-2022年5月 米国	情報なし	14日および28日の院内死亡率またはホスピス退院		レムデシビル治療は，非投与群と比較して，院内死亡率の統計的に有意な低下と関連していた．	Mozaffari E, et al. Open Forum Infect Dis. 2024 Apr 16;11(6):ofae202.
12	レムデシビル	RWD	COVID-19で入院した成人	2021年12月-2024年2月 米国	情報なし	院内死亡率		酸素投与を受けていない患者（NSOc）では，レムデシビルを投与した場合と受けていない場合とで死亡率が有意に低下した（aHR [95% CI]：14日，0.75 [0.69-0.82]，28日，0.77 [0.72-0.83]）．酸素投与を受けた患者（SOc）では，14日，0.76 [0.72-0.81]，28日，0.79 [0.74-0.83]）（すべてp<0.0001）．	Mozaffari E, et al. Clin Infect Dis. 2024 Oct 19:ciae512.

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
13	Obeldesivir	臨床試験 無作為化比較試験	軽症（リスク無）	2023年2月-2024年1月 米国，日本	73	症状回復までの時間		症状緩和までの時間の中央値の Kaplan-Meier 推定値は，ODV では 5.9 日 (95% CI，5.4-6.1)，PBO では 6.0 日 (95% CI，5.8-6.3) (P = 0.068)．ODV は 3 日目と 5 日目にウイルス量を減らし，最小二乗平均治療差はそれぞれ -0.31 (P <0.0001) と -0.18 (P = 0.0037) $\log_{10}$コピー/mL	学会発表情報（ID Week 2023）
14	Obeldesivir	臨床試験 無作為化比較試験	軽症（リスク有）	2022年11月-2023年11月 米国，台湾，ブラジル，イタリア，メキシコ	58	29日目までの入院または死亡の複合		29日目までのCOVID-19関連の入院または全死亡は，ODVで0%（参加者211人中0人），PBOで0.5%（参加者207人中1人，P = 0.3161）15 日目までに症状緩和までの中央時間が 2 日改善 (ODV: 7.3 日，PBO: 9.3 日，P = 0.0859)．ODV はベースラインから 5 日目までのウイルス量の減少が大きく (–0.58 $\log_{10}$ コピー/mL，P <0.0001)，5 日目に感染力価が陰性となる割合も高かった (ODV: 68/68 [100%]，PBO: 56/69 [81%]，P = 0.0001).	学会発表情報（ID Week 2024）
15	モルヌピラビル	臨床試験 無作為化比較試験	中央値 (範囲): 43.0(18-90) 歳	2021年5月6日-11月4日，20カ国 107サイト(日本含む)	N/A，除外基準	29日目までの全原因による入院または死亡の発生率	WHO 11ポイント臨床進行尺度および29日目までに患者が報告したCOVID-19の徴候および症状	中間解析:29日目までの総入院または死亡のリスクは，モルヌピラビル群 (7.3%)の方がPBO群 (14.1%)よりも低かった(差, -6.8ポイント;95%CI, -11.3～-2.4; P=0.001)．全無作為化修正ITT集団: モルヌピラビル群6.8%対PBO群9.7% (差, -3.0ポイント; 95%CI, -5.9～-0.1).	Bernal A, et al. N Engl J Med . 2022 Feb 10;386(6):509-520
16	モルヌピラビル	RWD	60歳以上 モルヌピラビル:88.7%, ニルマトレルビル/リトナビル:85.9%	2022年2月26日-6月26日，香港	完全接種モルヌピラビル:16.1%ニルマトレルビル/リトナビル:33.4%	(1)総死亡，(2)COVID-19による入院，(3)院内疾患進行の複合アウトカム	0	モルヌピラビルの使用は非使用と比較して死亡 (HR 0·76 [95%CI 0·61-0·95]) および入院(0·57 [0·43-0·76]) のリスクが低かったが，入院のリスクは両群で同程度であった (0·98 [0·89-1·06]).	Wong CKH, et al. Lancet 2022;400:1213–1222
17	モルヌピラビル	RWD	54,672	2022年2月16日-3月31日(2022年4月25日)，香港	20.9%(すべて)	一次エンドポイントは初回入院までの期間	入院患者の疾患進行の複合アウトカム (ICU入院，IMVの使用，および/または死亡)	入院リスクの低下 (モルヌピラビル, wHR: 0.46; 95% CI, 0.37-0.57; P<.001) および入院中の病気の進行 (モルヌピラビル, wHR: 0.35; 95% CI, 0.23-0.51; P<.001	Ma BHM, et al. JAMA Netw Open . 2023 Apr 3;6(4):e2310887.
18	モルヌピラビル	RWD	モルヌピラビル患者の平均年齢69.2歳	2022年1月5日-9月30日[BA.1またはBA.2]，米国	59.2%3回以上	30日後の入院または死亡の複合	-	モルヌピラビルは無治療と比較して，30日目の入院または死亡の減少と関連 (RR 0.72 (95% CI, 0.64～0.79)．30日目の入院または死亡のイベント発生率は，モルヌピラビル群で2.7% (95% CI, 2.5～3.0%)，無治療群で3.8% (3.7～3.9%)	Xie Y, et al. BMJ . 2023 Mar 7:380:e072705.
19	モルヌピラビル	RWD	モルヌピラビル患者の平均年齢70.0歳	2022年1月1日-7月31日，米国	2回以上接種： 0-4カ月:20.7% >4カ月:32.5%	すべての入院または総死亡 (30日)	-	モルヌピラビル治療 (n=3504) 入院または死亡 30日時点: 被験者1,000人当たり3.14 vs 13.56, risk difference (RD): -10.42　(95% CI, -13.49～-7.35) 31～180日時点: HR , 0.67 (95% CI, 0.48～0.95)	Bajema KL, et al. Ann Intern Med . 2023 Jun;176(6):807-816.
20	モルヌピラビル	RWD	モルヌピラビル患者の平均年齢65.8歳	2022年4月1日-2023年2月20日[BA.2, BA.4/BA.5，BQ.1/BQ.1.1, XBB/XBB.1.5]，米国	追加免疫:78% 既感染:8%	COVID-19診断後の死亡までの期間	入院または死亡までの期間	死亡の補正後HR: モルヌピラビル 0.23 (95% CI, 0.16～0.34) 入院・死亡の補正後HR: モルヌピラビルで0.59 (95%CI, 0.53～0.66)	Lin DY, et al. JAMA Netw Open . 2023 Sep 5;6(9):e2335077.

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
21	モルヌピラビル	RWD	モルヌピラビル患者の平均78歳	2022年7月11日-10月31日[BA.4およびBA.5]，オーストラリア	1～2回:4.2% 3回:21.0% 4回:74.8%	あらゆる原因による死亡および入院	-	治療は，死亡のオッズを57% (OR=0.43，95%CI: 0.36-0.51) 低下させ，モルヌピラビルでは55% (OR=0.45，95%CI: 0.38-0.54) 低下させた. 治療は，入院のオッズを31% (OR=0.69，95%CI: 0.55-0.86) 低下させ，モルヌピラビルでは29% (OR=0.71，95%CI: 0.58-0.87) 低下させた.	Heer CV, et al. Lancet Reg Health West Pac. 2023 Oct 3:41:100917.
22	モルヌピラビル	RWD	モルヌピラビル使用者の年齢:平均73.36歳ニルマトレルビル/リトナビル使用者の年齢:平均72.16歳	2022年1月-12月，韓国	モルヌピラビル使用例:2人(5.11%)，3人(44.92%)，4人以上(44.21%) ニルマトレルビル/リトナビル使用例:2人(5.75%)，3人(53.26%)，4人以上(35.48%)	高度な呼吸補助を必要とする重篤なCOVID-19への進行	重症COVID-19への進行，酸素補給の必要性，およびCOVID-19発症から30日以内の死亡	モルヌピラビルは，重症 severe (補正後オッズ比[aOR] 0.895; 95% CI, 0.856-0.937), 重篤 critical (aOR，0.672; 95% CI, 0.559-0.807)および致死的fatal 症例 (aOR, 0.679; 95% CI, 0.592-0.779) のリスクを低下させた.	Huh K, et al. J Korean Med Sci. 2024 Nov 4;39(42):e272.
23	モルヌピラビル	後ろ向きコホート研究	モルヌピラビル:平均76.7 (SD 10.8) 歳 ニルマトレルビル/リトナビル:平均71.7 (SD 11.5) 歳 対照:平均71.9 (SD 11.6) 歳	2022年2月26日-10月23日，香港	ワクチン２回接種例: (モルヌピラビル:27.3%，ニルマトレルビル/リトナビル:36.4%), ブースター接種例: (モルヌピラビル:14.8%，ニルマトレルビル/リトナビル：22.1%)	総死亡および (または) 入院の複合	入院患者の疾患進行	追跡期間中央値102日(IQR, 56～225日)で，モルヌピラビルの使用は，非使用と比較して，総死亡および/または入院 (HR, 0.71 [95% CI, 0.64～0.79]; P<.001) および院内疾患進行 (HR, 0.49 [95% CI, 0.35～0.69]; P<.001) のリスク低下と関連していた.	Lui DTW, et al. JAMA Netw Open. 2023 May 1;6(5):e2314393.
24	モルヌピラビル	RWD	65歳以上 経口抗ウイルス薬 (52.1%) 経口抗ウイルス薬なし (54.4%)	2022年1月1日-2022年2月6日，米国	1回以上のワクチン接種を受けた経口抗ウイルス薬(75.6%)，経口抗ウイルス薬を投与されなかった (76.9%)	診断から30日以内の入院または死亡の複合	(1) 何らかの入院，(2) 死亡，(3) 集中治療の必要性，および(4) 使用された経口抗ウイルス薬およびワクチン接種状況	複合主要評価項目: 経口抗ウイルス療法を受けた患者では受けなかった患者に比べて有意に低く [23/390例 (5.9%) vs 57/390例 (14.6%), オッズ比0.37, 95% CI: 0.22-0.61], この差は主に経口抗ウイルス療法群で死亡が少なかったことによるものであった [1/390例 (0.3%) vs 19/390例 (4.9%),オッズ比 0.05, 95% CI: 0.007-0.38].	Gentry CA et al. Clin Infect Dis. 2024 Feb 17;78(2):330-337.
25	モルヌピラビル	RWD	平均 (SD): 88.34(5.29) 歳	経口抗ウイルス薬が入手可能になった日(モルヌピラビル: 2022年2月26日，ニルマトレルビル/リトナビル:2022年3月16日)から2022年12月26日まで．香港	1回:9.0%，2回(18.8%)，3回以上(49.0%)	総死亡	-	モルヌピラビル (HR: 0.895, 95% CI:0.826～0.970)	Lai FTT, et al. Age Ageing. 2024 Aug 6;53(8):afae180.
26	モルヌピラビル	日本人透析患者におけるCOVID-19レジストリ（学会）	モルヌピラビル/ソトロビマブ/併用/Control 10-59歳: 99/138/76/49 60-69歳: 74/79/55/42 70-79歳: 85/133/55/59 80歳: 45/103/45/43	2022年5月26日現在の登録，日本	モルヌピラビル/ソトロビマブ/併用/Control なしまたは1: 19/40/15/19 2: 215/345/158/137 3: 69/68/58/37	死亡率	酸素飽和に関するSubgroupanalyses	抗ウイルス療法はCOVID-19を有する透析患者の生存を改善 (HR: モルヌピラビル群で0.184).	Kikuchi K, et al, Ther Apher Dial. 2023 Dec;27(6):1064-1069.

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
27	モルヌピラビル	多施設後ろ向き試験（福島）	モルヌピラビル使用者: 平均64.1歳 非使用者: 平均64.7歳	2022年1月-4月，日本	ワクチン２回以上を接種:モルヌピラビル使用者(82.2%), 非使用者(81.7%)	臨床症状の悪化，人工呼吸器の必要性，および総死亡	治療と入院後の臨床的悪化との関連	臨床悪化率は，モルヌピラビル使用者の方が非使用者よりも有意に低かった (3.90% 対8.40%; P=0.034)．多変量ロジスティック回帰分析では，モルヌピラビルの投与は，独立した重症化予防因子であることが示された(OR 0.448; 95%CI, 0.206-0.973; P=0.042).	Suzuki Y, et al. Clin Exp Med. 2023 Oct;23(6):2715-2723.
28	モルヌピラビル	単施設後ろ向き観察研究	平均71.7歳	2022年6月-10月，日本	3回以上:71.7%	種類別の入院，死亡及び有害事象の発現状況	-	モルヌピラビル投与ではCOVID-19関連の入院(2.8%)または死亡(0.4%)であった.	Mutoh Y, et al. Vir米国es . 2023 Mar 22;15(3):811.
29	モルヌピラビル	臨床試験 無作為化比較試験 副次	中央値 (範囲): 43.0 (18-90) 歳	2021年5月6日-11月4日，20カ国107サイト　(日本含む)	N/A，除外基準	MOVe-OUT試験で事前に定義)症状の持続的消失/改善までの時間,症状進行までの時間 (事後解析) 最初の症状が消失するまでの時間	-	ほとんどの標的COVID-19症状について，モルヌピラビル群とPBO群では，29日目までの持続的な消散/改善の可能性が高く，進行の可能性は低かった. モルヌピラビル群の被験者は，PBO群と比較して，症状のfirst resolution（18日 vs 20日)および first alleviation (13日 vs 15日)までの時間の中央値が短かった.	Guan Y, et al. Clin Infect Dis. 2023 Nov 30;77(11):1521-1530.
30	モルヌピラビル	臨床試験，非盲検 プラットフォーム適応無作為化比較試験	平均 (SD): 56.6(12.6) 歳	2021年12月8日-2022年4月27日，英国	1回以上:99% 3回以上:94%	無作為化後28日以内の全原因による入院または死亡	自己報告による回復までの時間早期の持続的な回復までの時間持続的な回復までの時間自己報告による健康，症状の最初の緩和までの時間症状の持続的な緩和までの時間症状の重症度の最初の低下までの時間，保健または社会サービスとの接触，入院を伴わない病院評価，酸素投与，新たな家庭内COVID-19感染，および安全アウトカム	入院または死亡は，モルヌピラビル+通常治療群の被験者12,529人中105人(1%)に記録されたのに対し，通常治療群では12,525人中98人 (1%)であった．(補正後OR 1·06　[95% Bayesian credible interval 0·81-1·41]; 優越性の確率 0·33). 通常治療群と比較して，モルヌピラビル+通常治療群の被験者は，早期の持続的な回復，自己評価による健康の向上，持続的な回復までの時間の短縮，すべての症状の緩和までの時間の短縮，すべての症状の持続的な緩和までの時間の短縮，症状の重篤度の低下までの時間の短縮，7日目，14日目および28日目の中等度または重度の症状の減少，および一般開業医との接触の減少を報告することが多かった.	Butler CC, et al. Lancet. 2023 Jan 28;401(10373):281-293.
31	モルヌピラビル	臨床試験，非盲検 プラットフォーム適応無作為化比較試験	年齢の中央値:モルヌピラビル(30)，ニルマトレルビル/リトナビル(29)，治験薬なし(29)	2022年6月6日-2023年2月23日，タイ	99～100%接種	0日目から7日目までのウイルスクリアランス率	臨床症状の悪化による入院事前に規定されたエンドポイント(解熱までの時間及び症状消失までの時間)	治験薬を投与しなかった群と比較して，ウイルス クリアランス率は，モルヌピラビル群で37% (95%CI16～65)) 高かった．症状が消失するまでの時間は，モルヌピラビルの方が，治験薬を投与しなかった群よりも速かった.	Schilling WHK, et al.Lancet Infect Dis 2024 Jan;24(1):36-45.
32	モルヌピラビル	非盲検 プラットフォーム適応無作為化比較試験	平均 (SD): 57.2 (12.2) 歳	2021年12月8日-2022年4月27日，英国	1回以上:99% 3回以上:95%	無作為化後28日以内の全原因による入院または死亡	長期アウトカム (健康に関する自己報告の評価，重度または持続性と評価された症状の経験，健康および社会的ケアの使用，健康関連の生活の質，仕事または学校の休暇，新規感染，および入院)	モルヌピラビルと通常ケアの併用群では，3カ月目および6カ月目に，重度または持続性の症状の重篤度が低下し，健康関連の生活の質が改善した．健康，より重度の症状の経験，および医療の利用の評価は，モルヌピラビル治療の方が優れている可能性が高かった．6カ月目の症状の持続に有意差があり，3カ月目および6カ月目の欠勤が報告された．長期追跡調査時の入院に差はなかった.	Harris V, et al. Lancet Infect Dis. 2024 Sep 9:S1473-3099(24)00431-6.

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
33	モルヌピラビル	RWD	平均 (SD): 69.78 (11.66) 歳	2022年1月5日-2023年1月15日，米国	1　(2.81%)，2 (21.19%)，3　(63.30%)	急性期後の死亡と急性期後の入院，および急性期後の死亡または入院と急性期後の後遺症の複合	-	モルヌピラビル使用は無治療と比較し，PASC (RR 0.86(95% CI0.83～0.89); 180日目の絶対リスク低下2.97% (95% CI 2.31～3.60%))，急性期後死亡 (HR 0.62(0.52～0.74); 0.87% (0.62～1.13%)) および急性期後入院 (0.86 (0.80～0.93); 1.32% (0.72～1.92%)) のリスク低下と関連していた．	Xie Y, et al. BMJ. 2023 Apr 25:381:e074572.
34	モルヌピラビル	市販後調査 (PMS)	69.0 (18–107)歳	2021年12月27日−2023年5月2日，日本	82.38%	有害事象	全死亡，COVID-19関連死亡	合計205件の有害事象が患者の5.50%（175/3179）に発生し，患者の0.5%に発生．有害事象は下痢（1.86%（59/3179））および発疹（0.69%（22/3179））であった．7人の患者に7件の重篤な有害事象が報告． 有効性解析対象集団における29日目までの全死因死亡率は1.14%（34/2988）であり，29日目までの死亡のうち COVID-19に関連するものは0.40%（12/2988）であった．	Shinozaki S, et al. Infect Dis Ther (2024) 13:189–205
35	ニルマトレルビル/リトナビル	臨床試験 Phase Ⅱ/Ⅲ 無作為化二重盲検	高リスク患者における COVID-19に対するプロテアーゼ阻害の評価	デルタ アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，インド，韓国，メキシコ，ポーランド，南アフリカ，スペイン，タイ，ウクライナ，米国を含む 20 カ国以上の計画	接種なし	28日目のCOVID-19関連の入院または死亡	COVID-19 関連の入院またはあらゆる原因による死亡を経験した参加者の割合 (mITT1 および mITT2) ・その他 TEAE の発生率 SAE および中止に至った AE の発生率 COVID-19 の各兆候 / 症状の持続期間 PF-07321332 血漿および全血中の PK	・主要評価項目 完全解析(N=379) ニルマトレルビル/リトナビル(n=697) vs PBO(n=682): 絶対的減少率: 5.81% (95% CI: −7.78%, −3.84%; P<0.001) RRR: 88.9% 入院: 5 (0.72%) vs 44 (6.45%) 死亡: 0 vs 9 ・主要副次評価項目 ニルマトレルビル/リトナビル(n=1,039) vs PBO(n=1,046): 絶対的減少率: −5.62% (95% CI: −7.21%, −4.03%; P<0.001) RRR: 87.8% イベント発生者: 8 (0.77%) vs 66 (6.31%) 入院: 8 (0.77%) vs 65 (6.21%) 死亡: 0 (0%) vs 12 (1.15%)	Hammond J, et al. N Engl J Med. 2022;386:1397–1408
36	ニルマトレルビル/リトナビル	臨床試験 Phase Ⅱ/Ⅲ 無作為化二重盲検	標準リスク患者における COVID-19に対するプロテアーゼ阻害の評価	デルタ アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，インド，韓国，メキシコ，ポーランド，南アフリカ，スペイン，タイ，ウクライナ，米国を含む 20 カ国以上の計画	接種なし	すべてのCOVID-19による兆候/症状が持続的に緩和されるまでの時間	・鼻腔スワブでRT-PCR法で測定したウイルス力価 ・有害事象を経験した参加者の割合 ・投与中止につながる有害事象または重篤な有害事象を経験した参加者の割合 ・死亡（全死因）した参加者の割合	・主要評価項目は達成されなかった ・副次評価項目の有効性アウトカム結果 事前に指定された追加の記述的分析では，PBOと比較して，ニルマトレルビル/リトナビルを投与された患者の平均入院日数が72% 減少したことが示された PBO群では 3 名の患者が集中治療室に入院したのに対し，ニルマトレルビル/リトナビル投与群で，入院した患者はいなかった	Hammond J, et al. N Engl J Med. 2024;390:1186–1195

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
37	ニルマトレルビル/リトナビル	臨床試験 Phase Ⅱ/Ⅲ 無作為化二重盲検	COVID-19の曝露後予防におけるプロテアーゼ阻害の評価（感染者の家庭内接触者）	デルタ アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，インド，韓国，メキシコ，ポーランド，南アフリカ，スペイン，タイ，ウクライナ，米国を含む 20 カ国以上の計画	接種なし	症状が出て，RT-PCRまたは迅速抗原検査（RAT）でSARS-CoV-2感染が確認された参加者の割合	・症状があり，RT-PCR または RAT で SARS-CoV-2 感染が確認され，重度の COVID-19 疾患のリスクが高い参加者の割合 ・登録時の RT-PCR ステータスによる，症状があるか無症状で，RT-PCR または RAT で SARS-CoV-2 感染が確認された参加者の割合 SARS-CoV-2 感染までの時間 ・鼻腔スワブで RT-PCR によって測定されたウイルス力価	PBOと比較して，14日目までに症状があり，RT-PCRまたはRATでSARS-CoV-2感染が確認された参加者の割合（mITT集団）の主要評価項目は達成されなかった．	Hammond J, et al. N Engl J Med. 2024;391:224–234
38	ニルマトレルビル/リトナビル	臨床試験 Phase Ⅱ/Ⅲ 無作為化二重盲検	入院していない免疫不全患者におけるCOVID-19に対するプロテアーゼ阻害の評価	オミクロン アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，インド，韓国，メキシコ，ポーランド，南アフリカ，スペイン，タイ，ウクライナ，米国を含む 20 カ国以上の計画	一部接種	デルタ 持続的に鼻咽頭スワブ SARS-CoV-2 RNA が LLOQ 未満 (<2.0 $\log_{10}$ コピー/mL と定義) であった参加者の割合	・最初の鼻咽頭スワブまでの時間 ・持続的な鼻咽頭スワブ ・鼻咽頭スワブおよび血漿中の SARS-CoV-2 RNA レベルのベースラインからの経時的変化 ・フォローアップ時の鼻咽頭スワブ中の SARS-CoV-2 RNA レベルのリバウンド ・TEAE の発生率 ・中止に至った SAE および AE の発生率 ・COVID-19 関連の入院患者の入院日数および ICU 滞在日数 ・ニルマトレルビルおよびリトナビルの血漿濃度 ・44 日目から 24 週目までの COVID-19 関連の医療訪問回数 ・対象となる各 COVID-19 の兆候/症状の持続期間	分析中	EPIC-IC NCT05438602
39	ニルマトレルビル/リトナビル	臨床試験 Phase Ⅱ/Ⅲ 無作為化二重盲検	COVID-19に対するプロテアーゼ阻害の評価，COVID-19リバウンド患者における5日間の繰り返しコース	オミクロン アルゼンチン，ブラジル，ブルガリア，コロンビア，インド，韓国，メキシコ，ポーランド，南アフリカ，スペイン，タイ，ウクライナ，米国を含む20カ国以上が参加する予定	有	鼻咽頭（NP）スワブで測定されたウイルス SARS-CoV-2 RNA レベルの変化	・28 日目までに少なくとも 24 時間間隔で 2 回連続して陰性の迅速抗原検査結果が得られるまでの時間 ・すべての対象徴候および症状が持続的に緩和されるまでの時間. ・治療中に発生した有害事象の発生率 ・重篤な有害事象および中止につながる有害事象の発生率	・主要評価項目 ニルマトレルビル300mg+リトナビル100mg vs PBO+リトナビル100mg = -3.871(0.129) vs -3.166(0.171) 推定値=0.705，p=0.0004 (95%CI -1.093～-0.316)	Retreatment NCT05567952

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
40	ニルマトレルビル/リトナビル	レムデシビル	ワクチン接種率90.3%の非入院COVID-19患者	オミクロン 米国	n＝44,551 接種済み (n=41,147)	COVID-19による入院または死亡		RR(95% CI) ニルマトレルビル/リトナビル ニルマトレルビル/リトナビルなし ワクチン接種済み: 0.96(0.50-0.94) 完全ではない: 0.19(0.08-0.49)	Dryden-Peterson S, et al. Ann Intern Med 2023;176:77–84
41	ニルマトレルビル/リトナビル	レムデシビル	ニルマトレルビル/リトナビル投与可能な，非入院高リスクCOVID-19患者	オミクロン イスラエル	n＝180,351 ワクチン接種済み (135,482)	28日目以内の重症COVID-19またはCOVID-19特有の死亡率		ニルマトレルビル/リトナビル vs ニルマトレルビル/リトナビルによる治療無 ワクチン接種: 0.62 (0.39–0.98) ワクチン未接種:0.52 (0.31–0.82) (P-interaction=0.129)　HR (95% CI)	Najjar-Debbiny R, et al. Clin Infect Dis 2023;76:e342–e349
42	ニルマトレルビル/リトナビル	レムデシビル	ニルマトレルビル/リトナビルの投与可能な非入院COVID-19患者	オミクロン 米国	≥3 mRNA 2 mRNA 未接種 699,848; 接種済み (n=481,306)	COVID-19による入院		ニルマトレルビル/リトナビル治療によるaHR（95% CI） ≥3 mRNA: 0.50 (0.45–0.55) 2 mRNA: 0.50 (0.42–0.58) 未接種: 0.50 (0.43–0.59)	Shah MM, et al. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022;71:1531–7
43	ニルマトレルビル/リトナビル	レムデシビル	ニルマトレルビル/リトナビルの投与可能な非入院COVID-19患者	オミクロン 米国	ワクチン接種回数: ≥2回 ≥3回 133,426 接種済み (n=114,208)	COVID-19による入院または死亡		推定有効性 (95% CI) ニルマレルビル/リトナビル vs ニルマレルビル/リトナビルなし ワクチン2回以上接種：55.3% (6.6–78.7) ワクチン3 回以上接種: 66.5% (24 ～ 85.3)	Lewnard JA, et al. Lancet Infect Dis 2023;23(7):806–815
44	ニルマトレルビル/リトナビル	レムデシビル	ニルマトレルビル/リトナビルの投与を可能な非入院COVID-19患者	オミクロン 香港	完全に予防接種済，ワクチン接種が完全に完了していない929,166例，ワクチン接種済み（バキロビッドグループ，n=19,988）	死亡，COVID-19関連の入院，入院中の病状の進行		HR (95% CI) ニルマトレルビル/リトナビル vs ニルマトレルビル/リトナビルなし ワクチン接種済み: 0.71 (0.51–1.01) 完全ではない: 0.76 (0.66–0.87)	Wong CKH, et al. Lancet 2022;400:1213–1222
45	ニルマトレルビル/リトナビル	レムデシビル	非入院，クチン接種済みのCOVID-19患者	オミクロン 米国	全員がワクチン接種済み n＝111,588	30日以内に救急外来受診，入院，または死亡		(95%) ルマトレルビル/リトナビル vs ルマトレルビル/リトナビルなし 0.51 (0.39–0.67); RRR: 45%	Ganatra S, et al. Clin Infect Dis 2023; 76:563–572
46	ニルマトレルビル/リトナビル	レムデシビル	オミクロン流行期間中にCOVID-19に感染し，ニルマトレルビル/リトナビルまたはモルヌピラビルの投与対象となった12歳以上の非入院患者	オミクロン 米国	ワクチンブースター接種: はいまたはいいえ (n=62,324); ワクチンブースター接種を受けた (n=60,935)	COVID-19後の死亡リスク		HR (95% CI) ニルマトレルビル/リトナビル vs 未治療 ワクチンブースターあり: 0.13 (0.08–0.21) ワクチンブースターなし: 0.22 (0.12–0.40)	Lin DY, et al. JAMA Netw Open 2023;6(9):e2335077

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
47	ニルマトレルビル/リトナビル	RWD	非入院重症化リスクが高いCOVID-19患者	オミクロン 米国	n ＝77,674; 未接種/不完全な一次接種シリーズ (n=943); ブースターなしの一次接種シリーズ (n=918); ブースターありの一次接種シリーズ (n=1,850); 3 カ月以上前の一次接種とブースター接種 (n=388)	30日以内の入院または死亡		ニルマトレルビル/リトナビルありとなしの絶対リスク差 (95% CI) ワクチン未接種/不完全な一次シリーズ: −2.5 (−2.92 〜 −2.07) ブースターなしの一次シリーズ: −1.83 (−2.25 〜 −1.42) ブースターありの一次シリーズ: −2.56 (−2.87 〜 −2.25) 3 カ月以上前の一次およびブースター: −2.75 (−3.03 〜 −2.47)	Butt AA, et al. J Infect Dis 2023:jiad393
48	ニルマトレルビル/リトナビル	前向き観察研究	COVID-19の成人患者（外来患者と入院患者の両方）	オミクロン マレーシア	未接種，初回接種完了，追加接種完了	28日目以内の入院		OR (95% CI) ニルマトレルビル/リトナビル vs 対照ワクチン未接種: 6.33 (1.39–28.8); P=0.017 初回接種完了: 1.97 (1.00–3.88); P=0.049 追加接種完了: 1.00	Chew LS, et al. Med J Malaysia 2023;78:602–608
49	ニルマトレルビル/リトナビル	RWD	COVID-19に感染した成人入院患者	オミクロン 香港	未接種，部分接種または完全接種（コロナバックまたはコミナティワクチンのいずれか） 39,627; 未接種（n=10,291）；コロナバック1〜2回接種（n=10,346）；コロナバック3〜4回接種（n=10,166）；コミナティ1回接種（n=576）；コミナティ2〜4回接種（n=8,248）	全死亡率，重篤/危篤/致命的なケースへの病気の進行		経口抗ウイルス薬とワクチン接種の相互作用効果は，全死亡率（P=0.280）と重篤な疾患への進行（P=0.341）には有意ではなかったが，それらの共同効果は相加的であった.	Cheung YY, et al. Emerg Infect Dis 2024;30(1):70–78
50	ニルマトレルビル/リトナビル	RWD	ニルマトレルビル/リトナビルで治療されたSARS-CoV-2感染の非入院成人患者（主要解析コホート）	オミクロン 米国	未接種; 1〜2回接種; 3回以上接種 37,136; 未接種 (n=6,657); 1〜2回接種 (n=6,877); 3回以上接種 (n=23,602)	28日以内のあらゆる原因による入院		OR (95% CI) BA.2/BA2.12.1/BA.4/BA.5 優勢期とBQ.1/BQ.1.1/XBB.1.5 期 第7波 におけるニルマトレルビル/リトナビルの全原因入院率 未接種: 0.68 (0.43–1.06); P=0.093 1〜2 回のワクチン接種: 0.90 (0.55–1.46); P=0.67 ≥3 回のワクチン接種: 0.75 (0.52–1.09); P=0.14	Aggarwal NR, et al. The Lancet Regional Health–Americas 2024;100693 , Appendix

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
51	ニルマトレルビル/リトナビル	RWD	40歳以上で，SARS-CoV-2感染が確認され，2022年2月24日以前に外来患者としてCOVID-19の診断を受け，重症化リスクが高いと評価され（リスクスコアが2点以上），ニルマトレルビル投与可能と判断された．合計＝109,254 ニルマトレルビル＝3,902 対照＝105,352	オミクロン イスラエル	以前に免疫がない＝22% 以前にワクチン接種，感染，またはその両方によって免疫が誘発された＝78%	COVID-19による入院	COVID-19による死亡	65歳以上の患者42,821人のうち，COVID-19による入院は，治療を受けた患者11人（10万人日あたり14.7件），治療を受けなかった患者766人（10万人日あたり58.9件）であった． 40～64歳の患者66,433人のうち，COVID-19による入院は，治療を受けた患者7人（10万人日あたり15.2件），治療を受けなかった患者327人（10万人日あたり15.8件）であった	Ronen Arbel, et al.N Engl J Med 2022;387:790-798
52	ニルマトレルビル/リトナビル	RWD	SARS-CoV-2 感染で非入院患者 ニルマトレルビル/リトナビル投与＝7,274 ニルマトレルビル/リトナビル未投与＝126,152	オミクロン 米国	これまでのCOVID-19ワクチン接種 0回接種＝394 (5.4%) 1回接種＝49 (0.7%) 2回接種＝965 (13.3%) 3回接種＝4,433 (60.9%) 4回接種＝1,433 (19.7%)	30日以内の何らかの原因で入院または死亡	陽性検査後60日以内にICU入院，人工呼吸器の使用，死亡	治療を受けた症例と治療を受けなかった症例のリスク状態の違いを調整した後，症状発現後0～5日でニルマトレルビル/リトナビルを投与された場合，主要評価項目の進行に対する有効性は79.6%（33.9%～93.8%）と推定された	Lewnard,et al.Lancet Infect Dis. 2023 Jul;23(7):806-815.
53	ニルマトレルビル/リトナビル	RWD	ワクチン接種済，その後少なくとも1カ月後にCOVID-19を発症した18～50歳の非入院患者 合計: 86,119 ニルマトレルビル/リトナビル: 2,547 対照: 83,572	オミクロン 米国	研究に参加した患者全員がワクチン接種済.	30日間の追跡調査におけるあらゆる原因による救急外来（ED）受診，入院，または死亡の複合アウトカム		複合アウトカムはニルマトレルビル/リトナビルの4.9%，非ニルマトレルビル/リトナビルの7.0%で検出された（OR0.683 [95%CI..540–.864]; P = .001）．相対リスクが30%減少したことを示している	Faust J ,et al.Clin Infect Dis. 2023 Nov 11;77(9):1257-1264
54	エンシトレルビル	臨床試験 Phase Ⅲ 無作為化二重盲検	SARS-CoV2の感染が確認され，軽症及び中等症Iに該当する臨床症状を有する12歳以上70歳未満の男女1,821例	2022年2月～8月（オミクロン），日本・ベトナム・韓国	91.8～92.8%	COVID‐19の5症状が快復するまでの時間	①Day4におけるウイルスRNA量のベースラインからの変化量②ウイルス力価陰性が最初に確認されるまでの時間	[主要評価項目] PBO群と比較して中央値として24.3時間（約1日）短縮（P=0.0407）「副次評価項目」 ①PBO群と比較して1.47$\log_{10}$（copies/mL）減少（P<0.0001）②中央値として29.1時間（約1日）短縮（P<0.0001）	Yotsuyanagi H, et al. JAMA Netw Open. 2024;7(2):e2354991.
55	エンシトレルビル	臨床試験 Phase IIb/Ⅲ 無作為化二重盲検	SARS-CoV2の感染が確認され，無症候および軽症に該当する臨床症状を有する12歳以上70歳未満の男女572例	2022年1月～8月（オミクロン），日本・ベトナム・韓国	91.8～92.1%	①無症候性者における14のCOVID-19症状または発熱の発症 ②軽度の症状の患者における14のCOVID-19症状の悪化または発熱	ウイルスのRNA，ウイルスの力価，および感染性ウイルスクリアランスまでの時間	［主要評価項目］ ①発症リスクを77%減少（P=0.1293） ②悪化リスクを29%減少(P=0.1210) ［副次評価項目］ いずれの項目もPBO群に比較して有意に減少した(p<0.0001)	Ohmagari N, et al. Influenza Other Respir Vir米国es. 2024 Jun;18(6):e13338.

	薬剤	研究デザイン	投与対象	時期（流行株），実施国	ワクチン接種率	主要評価項目	副次項目（必要に応じて）	主要な結果	文献，引用情報
56	エンシトレルビル	臨床試験 Phase IIb 無作為化二重盲検	SARS-CoV2の感染が確認され，軽症及び中等症Iに該当する臨床症状を有する12歳以上70歳未満の男女428例	2022年1月～3 月（オミクロン），日本・韓国	85.1～87.4%	①SARS-CoV-2 による感染症の12 症状合計スコアの治験薬投与開始（Day 1）から 120 時間（Day 6）までの単位時間当たりの変化量57）及び ②Day 4 における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量の co-primary endpoint		［主要評価項目］ ①PBO群と比較し有意差を示さなかった（P＝0.4171）②PBO群と比較して有意に減少した（P<0.0001）［追加解析］PBO群に比較して嗅覚障害が減少（P <0.001），PBO群に比較して味覚障害を減少(P<0.001)	Mukae H, at al., Clin Infect Dis. 2023 Apr 17;76(8):1403-1411.
57	エンシトレルビル	臨床試験 Phase IIa 無作為化二重盲検	SARS-CoV2の感染が確認され，軽症及び中等症Iに該当する臨床症状を有する12歳以上70歳未満の男女69例	2021年9月～2022 年 1 月（オミクロン），日本	70.6～87.5%	各時点における SARS-CoV-2 のウイルス力価のベースラインからの変化量		［主要評価項目］Day4におけるウイルス力価はPBO群と比較して有意に低かった（P=0.0333）	Mukae H, et al. Antimicrob Agents Chemother 2022 Oct 18;66(10):e0069722.
58	エンシトレルビル	RWD	COVID-19の初回診断を受け，診断日の6カ月前から診断日の1カ月後までJMDCレセプトデータベースで追跡された，重症化リスクを有する18際以上の高リスク外来患者167,310例	2022年11月～2023年7月（オミクロン），日本	不明	2日目から28日目までの理由を問わない　入院		[主要評価項目]エンシトレルビル群の方が抗ウイルス薬未治療群よりも有意に低かった（リスク比：0.629［95% CI：0.420，0.943］，リスク差：-0.291［95% CI：-0.494，-0.088］	Takazono T,et al. Infect Dis Ther. 2024 Nov;13(11):2463-2467.
59	エンシトレルビル モルヌピラビル レムデシビル	後ろ向きコホート研究	COVID-19と診断され，入院時に指定された抗ウイルス薬治療（レムデシビル，モルヌピラビル，エンシトレルビル）のいずれかを受けた患者154例	2022年7月～2023年9月（オミクロン），日本	69.4～88%	SARS-CoV-2の抗原レベル（投与10日後），抗原陰性化率，入院期間，解熱までの時間		［SARS-CoV-2の抗原レベル（投与10日後）］レムデシビル群20%，モルヌピラビル群4.54%，エンシトレルビル群40%［抗原陰性化率］治療介入後に抗原レベルが上昇する例が，レムデシビル群22.3%，モルヌピラビル群20.4%，エンシトレルビル群8%［入院期間］エンシトレルビル群でモルヌピラビルよりも有意に入院期間が短かった（p<0.005）［解熱までの時間］レムデシビル群3.493±0.1784日，モルヌピラビル群3.432±0.1958日，エンシトレルビル群2.882±0.3417日	Yoshida R, et al. Cureus.2024 May 25;16(5):e61048.
60	エンシトレルビル	後ろ向きコホート研究	入院し，3日間以上のレムデシビル治療後にエンシトレビルによる治療を受けた すべてのCOVID-19患者52例	2022年11月～2023年4月（オミクロン），日本	50～76.2%	治療後のウイルス学的転帰	①臨床転帰 ②有害事象	[主要評価項目]エンシトレルビル治療翌日までに66.7%の患者のウイルス抗原陰性化を達成	Yamato M, et al, J Infect Chemother . 2024 Sep;30(9):946-950.
61	エンシトレルビル	前向き観察研究	COVID-19と診断された医療従事者633例（エンシトレルビル投与：206例，対症療法：427例）	2022年11月～2023年9月（オミクロン），日本	92～95.1%	Leicester Cough Questionnaire (J-LCQ)		エンシトレルビル投与群と対症療法群のJ-LCQの差は，Day4で3.17，Day7で3.24，Day14で2.46であり，有意な差が認められた	Miyashita N, et al. Antimicrob Agents Chemother 5.19; 2024 Oct 8;68(10):e0106424.
62	エンシトレルビル	市販後調査 (PMS)	エンシトレルビル市販後に投与された3760例	2022年11月～2023年12月（オミクロン），日本	73.40%	安全性	解熱までの時間，症状消失までの時間	379件の副作用が報告され，そのうち374件は非重篤，5件が重篤であった．転帰が後遺症や死亡の事象はなかった．	Hayashi N, et al.J Infect Chemother. 2024 Dec 2:S1341-321X(24)00321-0.