

ヒドロキシクロロキン（プラケニル[®]）

COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：現時点では成人 COVID-19 患者への有効性のエビデンスはなく、小児患者への使用経験は殆どなく、副作用への懸念からも、投与は推奨しない。

本来の適応症：全身性エリテマトーデス（SLE）、皮膚エリテマトーデス

クロロキンは国内で現在未承認薬であるが、クロロキンと類似した構造で抗炎症作用、免疫調節作用を持つヒドロキシクロロキンは国内で SLE などに使用されている。海外では、抗マラリア薬として使用されている。

投与時の注意点：QT 延長が問題になることがあり、投与前に心電図で QT 延長の有無、家族歴、QT 延長の原因となる薬剤投与の有無を確認し、投与開始後 96 時間は心電図モニタリングを行うことが望ましい。特にアジスロマイシンの併用時に顕著になるため、併用は勧められない。

小児への適応と用法・用量：

6 歳未満の幼児への安全性は確立していない（毒性を生じやすい）。

- (1) 理想体重が 31kg 以上 46kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠（200mg）を経口投与する。
 - (2) 理想体重が 46kg 以上 62kg 未満の場合、1 日 1 回 1 錠（200mg）と 1 日 1 回 2 錠（400mg）を 1 日おきに経口投与する。
 - (3) 理想体重が 62kg 以上の場合、1 日 1 回 2 錠（400mg）を経口投与する。
- 投与期間は 14 日間。

機序：抗炎症効果に加え、糖鎖付加を阻害することや食胞内の pH を上昇させることでウイルスのレセプターへの結合、細胞内への侵入を抑制し抗ウイルス作用を発揮すると考えられている¹⁾。

in vitro 研究または動物実験の成績：in vitro ではクロロキンはレムデシビルと同等の SARS-CoV-2 抑制効果を示しており（ $EC_{50} = 1.13 \mu M$ ）、推計では推奨された投与量でこの血中濃度に達すると考えられている¹⁾。さらに、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を解析した結果、クロロキン処理された細胞ではウイルス粒子が初期エンドゾームにとどまる割合が高いことが示されており、想定された作用機序が in vitro では確認されている²⁾。この他、クロロキンとアジスロマイシン併用による相乗効果が in vitro で確認されている³⁾。

COVID-19 に対する臨床研究のまとめ：

- ・ ヒドロキシクロロキン（あるいはクロロキン）の単独あるいはアジスロマイシンの併用臨床試験が海外で多数進行中であるが、成人を対象としたものが主体である。
- ・ 3 つのランダム化比較試験が報告されているが、クロロキン又はヒドロキシクロロキ

ンの有効性は証明されていない。一つは重症 COVID-19 患者におけるクロロキン高用量と低用量を比較したもので、高用量群で死亡率も有害事象発生率も高かった⁴⁾。もう一つは軽～中等症 COVID-19 患者におけるヒドロキシクロロキン投与と非投与を比較したもので、有効性は認められず、投与群で有害事象が高率に認められた⁵⁾。最後は英国における RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY) trial の予備的報告で、ヒドロキシクロロキンは対照群と比べて 28 日以内の死亡率、入院期間などいかなる点でも有益性を認めなかった⁶⁾。

- 2つの非ランダム化比較試験では有効性を示す報告も認められたが^{7) 8)}、一つは詳細なデータが欠如しており、もう一つは研究対象数が少なかった。
- 対照群を置かない2つの観察研究において、良好な臨床経過とウイルスの陰性化が得られたと報告されている^{9) 10)}。
- 一方、ヒドロキシクロロキン投与の有無を比較した3つの観察研究では、いずれも有用性は証明されず、投与群で心電図異常が非投与群に比べて高率に認められた¹¹⁻¹³⁾。
- システマティックレビューは、本薬剤の有効性についてはいまだ結論は出ていないとしている¹⁴⁾ (注：このレビューは文献6が発表される前のものである)。
- COVID-19 患者に濃厚曝露した後の予防薬としてのヒドロキシクロロキンの効果を二重盲検ランダム化比較試験では、発症率に有意差がなく、ヒドロキシクロロキン群で有意に副作用が発生した¹⁵⁾。
- 国内での成人に対しての使用例に関しては日本感染症学会のホームページに情報がある¹⁶⁻¹⁸⁾。
- 以上より、エビデンス・レベルが高い研究ではいずれもヒドロキシクロロキンの有効性は示されず、副作用を懸念する報告も多いことから、COVID-19 の治療薬としては推奨されないと考える。

主な臨床研究の紹介：

(1) 著者：Borba MGS, et al⁴⁾

国・地域：ブラジル・マナウス

雑誌名：JAMA Netw Open

研究デザイン：二重盲検ランダム化並行群間比較試験(Phase IIb)。

研究対象：ARDS を伴う COVID-19 入院患者 18 歳以上

治療介入：クロロキン高用量投与 (600 mg×2 回/日 10 日間) VS 低用量投与 (450 mg×2 回/日 初日、450 mg×1 回/日 4 日間) 全例にセフトリアキソンとアジスロマイシンを併用

治療開始時期：入院後ウイルス検査の結果を待たずに投与

主要評価項目：28 日以内の死亡率

結果：高用量投与群 (41 人) と低用量投与群 (40 人) を比較すると、死亡率は高用量群 (39%)、低用量群投与群 (15%) であった。安全性に関しては、クレアチン上昇 (50% VS 31.6%)、QT 延長 (18.9% VS 11.1%) は、高用量群で高率に認められた。

コメント：重症例に対するクロロキン高用量投与 (アジスロマイシン併用) は避けるべ

きである。

(2) 著者：Tang G, et al.⁵⁾

国・地域：中国

雑誌名：BMJ.

研究デザイン：オープンラベル・ランダム化比較試験

研究対象：18歳以上のCOVID-19感染症患者

治療介入：ヒドロキシクロロキン投与群（75人） VS 非投与群（75人）

投与量 1200 mg/日 3日間→800 mg/日 合計2週間（重症例 3週間）

治療開始時期：割付後24時間以内に投与開始。症状出現から割付までの期間は平均16.6日。

主要評価項目：28日以内のウイルス陰性化率

結果：28日以内のウイルス陰性化は、投与群の85.4%、非投与群の81.3%で有意差なし。有害事象発現率は、投与群30%、非投与群9%であった。臨床症状改善までの期間も投与群19日間、非投与群21日間で差は認めなかった。

コメント：軽症・中等症患者主体の検討であったが、ヒドロキシクロロキン投与の有効性は認められなかった。投与群で、有害事象（胃腸炎症状主体）が高率に認められた。

(3) 著者：Horby P & Landray M.⁶⁾

国・地域：イギリス

雑誌名：臨床研究ホームページ上の声明

研究デザイン：全国オープンラベル・ランダム化比較試験

研究対象：COVID-19入院患者

治療介入：標準治療群 VS ロピナビル/リトナビル群 VS 低用量デキサメサゾン群 VS ヒドロキシクロロキン群 VS アジスロマイシン群 VS トシリズマブ群 VS 回復期血漿群

投与量：詳細不明

治療開始時期：詳細不明

主要評価項目：28日以内の死亡率

結果（標準治療群3132人とヒドロキシクロロキン群1542人についての予備的解析）：28日以内の死亡率は標準治療群で23.5%、ヒドロキシクロロキン群で25.7%（ハザード比1.11 [95%信頼区間0.98~1.26], p=0.10）。入院期間やその他の転帰についても有意差なし。

コメント：この予備的解析の結果を受けて、RECOVERY trialではヒドロキシクロロキン群のリクルートを中止した（治療薬候補から外した）。

(4) 著者：Gao J, et al.⁷⁾

国・地域：中国

雑誌名：BioScience Trends, Letter

研究デザイン：多施設非ランダム化比較試験

研究対象：COVID-19 関連肺炎、10 病院 100 人以上、小児患者の有無不明

治療介入：クロロキシンまたはヒドロキシクロロキシン VS 対照

治療開始時期：不明

結果：対照群に比べ、画像所見の改善、病期短縮、ウイルス陰性化短縮が認められた。

重篤な副作用は認めなかった。

コメント：Letter のため詳細不明。

(5) 著者：Gautret P, et al.⁸⁾

国・地域：フランス

雑誌名：International Journal of Antimicrobial Agents

研究デザイン：オープンラベル非ランダム化比較試験

研究対象：平均 45.1 歳 (±22.0)、PCR 陽性入院患者 (症状は問わない)

治療介入：ヒドロキシクロロキシン投与群 (200 mg/回、1 日 3 回、10 日間) VS 対照群

治療開始時期：COVID-19 診断時

主要評価項目：介入 6 日目のウイルス消失率

結果：ヒドロキシクロロキシン投与群 (20 人) のうち、6 人はアジスロマイシン併用 (1 日目 500 mg、2 日目以降 250 mg を 4 日間)。介入 6 日目のウイルス消失率は、アジスロマイシン併用群 100%、ヒドロキシクロロキシン単独投与群 57.1%、コントロール群 (16 人) 12.5% であった。

コメント：臨床試験の中間報告 (ウイルス学的検討主体)

(6) 著者：Gautret P, et al.⁹⁾

国・地域：フランス

雑誌名：Travel Med Infect Dis.

研究デザイン：記述研究

研究対象：COVID-19 確定成人 80 人 (平均年齢 52 歳 [18~88 歳])

無症状 4 人・上気道炎 33 人・下気道炎 43 人

治療介入：ヒドロキシクロロキシン投与 (200 mg/回、1 日 3 回、10 日間) + アジスロマイシン併用 (1 日目 500 mg、2 日目以降 250 mg を 4 日間)。

治療開始時期：症状出現後平均 4.9 日

結果：81.3% (65/80) が良好な経過であった。15% 酸素投与必要。1 人死亡 (86 歳)。

83% の症例が治療開始 7 日目までにウイルスが陰性化した。

コメント：軽症者を主体としたパイロット研究

(7) 著者：Million M, et al.¹⁰⁾

国・地域：フランス・マルセイユ

雑誌名：Travel Med Infect Dis

研究デザイン：記述研究

研究対象：ヒドロキシクロロキシン + アジスロマイシンを投与した COVID-19 確定患者

治療介入：ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン投与（3日以上）

治療開始時期：発症から平均 6.4 日

結果：ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシンを投与した 1061 人（平均年齢 43.6 歳 [14~95 歳]）で、治療開始 10 日以内に良好な臨床経過とウイルスの陰性化が 973 人（91.7%）で得られた。

コメント：対象患者の主体は、軽症例。

(8) 著者：Mahevas M, et al. ¹¹⁾

国・地域：フランス

雑誌名：medRxiv

研究デザイン：分析的観察研究

研究対象：酸素投与を必要とする COVID-19 入院成人患者

治療介入：ヒドロキシクロロキン投与（600 mg/日）

治療開始時期：入院後 48 時間以内

結果：48 時間以内投与群（84 人）とコントロール群（ヒドロキシクロロキン非投与 89 人、48 時間以降投与 8 人）を比較すると、投与群では、7 日以内の ICU への転棟/死亡 20.5%、コントロール群では 22.1%であった。また、ARDS 発症率は、投与群 28.6%、コントロール群 24.2%であった。投与群の 9.5%で投与中止が必要な心電図異常を認めた。

コメント：実臨床での解析では、ヒドロキシクロロキン投与の重症化抑制効果は認められなかった。

(9) 著者：Geleris J, et al. ¹²⁾

国・地域：米国・ニューヨーク

雑誌名：N Engl J Med.

研究デザイン：分析的観察研究

研究対象：COVID-19 入院患者

治療介入：ヒドロキシクロロキン投与群 VS 非投与群

治療開始時期：救急外来受診後、24 時間以内（45.8%）、48 時間以内（85.9%）に投与開始した。

結果：ヒドロキシクロロキンを投与された 811 人と投与されなかった 565 人について調整を行い比較したところ、人工呼吸器の装着や死亡に関して差は認めなかった。アジスロマイシン併用でも差は認めなかった。

コメント：対象患者の主体は、重症例。

(10) 著者：Rosenberg ES, et al. ¹³⁾

国・地域：米国・ニューヨーク

雑誌名：JAMA

研究デザイン：多施設後方視的分析的観察研究

研究対象：25 病院に入院した COVID-19 患者 1438 人（18 歳未満 25 人）

治療介入：ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン投与（735人、うち18歳未満1人）
VS ヒドロキシクロロキンのみ投与（271人、うち18歳未満2人） VS アジスロマイシンのみ投与（211人、うち18歳未満3人） VS ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシン非投与（221人、うち18歳未満19人）

治療開始時期：入院日～入院翌日投与開始が主体

主要評価項目：入院中死亡率

結果：全体の死亡率20.3%、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン投与群25.7%、ヒドロキシクロロキン群19.9%、アジスロマイシン群10.0%、非投与群12.7%であった。心電図異常を認めた症例の割合は、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン群で27.1%、ヒドロキシクロロキン群27.3%、アジスロマイシン群16.1%、非投与群14.0%であった。心停止のリスクは、ヒドロキシクロロキン+アジスロマイシン投与群で非投与群に比べて有意に高かった。

コメント：後方視的検討であるが、ヒドロキシクロロキン、アジスロマイシンの投与は、入院中の死亡に影響を認めなかった。

(11) 著者：Boulware DR, et al.¹⁵⁾

国・地域：北米

雑誌名：N Engl J Med

研究デザイン：二重盲検ランダム化比較試験

研究対象：18歳以上でCOVID-19診断確定患者への濃厚曝露があった人

治療介入：ヒドロキシクロロキン投与群414人、プラセボ群407人

治療開始時期：

投与量：ヒドロキシクロロキンは初回量800mg、6-8時間後に600mg、その後は1日600mgを4日間（合計5日間）

主要評価項目：14日以内のCOVID-19発症率

結果：発症率はヒドロキシクロロキン群で11.8%、プラセボ群で14.3%（-2.4% [95%信頼区間 -7.0~2.2]，p=0.35）で有意差なかった。副作用はヒドロキシクロロキン群で40.1%、プラセボ群で16.8%だった（p<0.001）。

コメント：COVID-19発症はPCRによる確定診断よりも臨床診断の症例が多かった（診断キットが不足していたため）。

文献：

- 1) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020 Mar; 30(3): 269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- 2) Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov, 2020 Mar 18; 6: 16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0.
- 3) Andreani J, Bideau ML, Dufлот I, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect.

- Microb Pathog. 2020 Apr 25; 145: 104228. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104228.
- 4) Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. CloroCovid-19 Team. Hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Apr 1; 3(4): e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.
 - 5) Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 14; 369: m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849.
 - 6) Statement from the chief investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) trial on hydroxychloroquine. 5 June 2020. <https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf>
 - 7) Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16; 14(1): 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047. Epub 2020 Feb 19.
 - 8) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents*. 2020: 105949. doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 27.
 - 9) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May 5:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738.
 - 10) Million M, Lagier JC, Gautret P, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020 May 5:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738.
 - 11) Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020.04.10.20060699; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>
 - 12) Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7; NEJMoa2012410. doi: 10.1056/NEJMoa2012410.
 - 13) Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 May 11: e208630. doi: 10.1001/jama.2020.8630

- 14) Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Jun; 57: 279-283. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
- 15) Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 3 June 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638.
- 16) ヒドロキシクロロキンを使用し症状が改善した COVID-19 の 2 例.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200312_5.pdf
- 17) 小林俊介、赤羽美穂、北岡晃、他. COVID-19 に対してヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンを併用した 6 症例.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200519_1.pdf
- 18) 伊勢川拓也、古市基彦、加藤正二郎. ヒドロキシクロロキンを投与した新型コロナウイルス肺炎患者 30 例の検討.
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200519_2.pdf