https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/

2023 年 5 月 22 日放送

「新型コロナウイルス感染症の治療薬」

国立国際医療研究センター国際感染症センタートラベルクリニック医長 氏家無限

はじめに

2023 年 5 月 8 日で新型コロナ感染症の対策が変更され、今後は指定感染症医療機関以外の医療機関でも、新型コロナウイルス感染症の診療を求められる機会が増えることが予想されます。ここでは、軽症の新型コロナウイルス感染症の治療を中心に、考え方の要点を説明していきたいと思います。

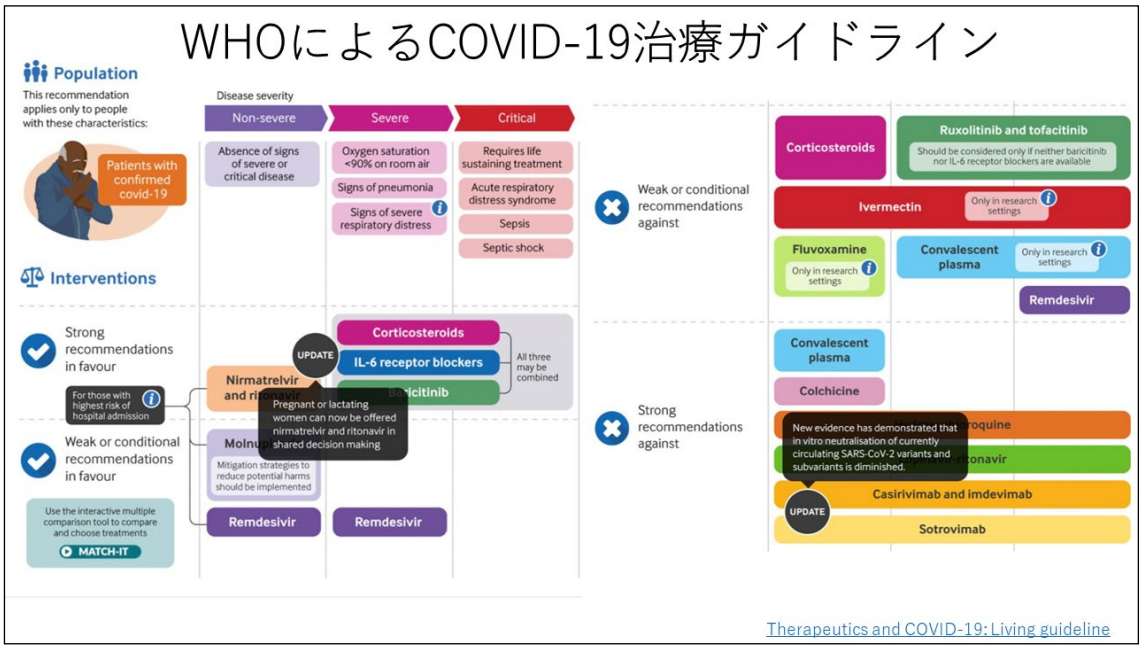
最新のエビデンスに基づいた治療を選択する

まず、新型コロナウイルス感染症の治療においては、「最新のエビデンスに基づいた治療を選択する」ことが重要です。新たな感染症であるため、流行の開始時点においては、有効性が確立した治療薬はありませんでした。そのため、医師が有効と判断する未承認の医薬品が処方する裁量権が認められてきましたが、現在では複数の承認された医薬品がありますので、有効性と安全性が確認された承認薬を選択する、承認された用法や用量を遵守することが大切となります。そうすることで、予期しない副作用があった場合にも、患者さんは医薬品副作用被害救済制度を利用することができます。

次に、中和抗体薬を処方する場合には、ウイルスの変異によって中和活性が低下することがあるため、流行しているウイルスに対して選択する製剤が有効であることを確認しましょう。残念ながら、2023 年 5 月時点では、新規感染者の半数以上を占めるオミクロン系統の XBB 変異に対して、有効な中和抗体薬は承認されていません。免疫不全者でのチキサゲビマブ/シルガビマブ（商品名エバシェルド）による曝露前予防等、他に代替薬がない場合を除いて、治療目的に中和抗体薬の処方は、現在の流行下においては勧められません。

加えて、治療薬に複数の選択肢がある場合には、最新の情報を参照して治療を選択することが重要です。具体的には、米国国立衛生研究所（NIH）や WHO のガイドライン、

厚生労働省研究班の診療の手引きや日本感染症学会の薬物治療の考え方など、信頼性の高い情報源を活用しましょう。



例えば、抗ウイルス薬の中でも、実際の診療と同様に、ワクチン接種を受けた人が多く含まれた臨床研究においても、重症化リスク因子を要する軽症患者で、重症化の予防効果を認めているのはニルマトレルビル/リトナビル（商品名パキロビッド）です。この薬剤は、米国 NIH や WHO のガイドラインで、その他の抗ウイルス薬よりも強い推奨となっています。また、重症化予防効果とも関連しますが、査読された論文報告の中で、罹患後の持続する症状（通称、Long COVID）の発症リスクの低減と関連することも報告されています。一方で、これまでの臨床研究で安全性や有効性が確立しておらず、日本を含めた厳しい条件を承認に求める欧米等の規制当局で緊急使用を含めた承認に到っていない薬剤、抗寄生虫薬であるイベルメクチンや抗うつ薬のフルボキサミン等は臨床研究以外での処方は行わないことが推奨されています。

ここで、注意が必要となるのはエンシトレルビル（商品名ゾコーバ）で、欧米の緊急使用承認に準じた日本での承認制度の必要性から、2022 年 5 月に薬機法が改正され、新設された緊急承認制度によって、2022 年 11 月に承認に到った経口の抗ウイルス薬です。有効性の推定に基づく早期承認制度であるため、最大 2 年間の期限付き承認となっており、欧米のガイドラインでの記載はありません。一方で、適応は重症化因子がない人においても、高熱や咳嗽・咽頭痛等の症状が強い新型コロナ感染症患者に処方が可能であるため、有症状期間の短縮化や二次感染リスクの低減を目的に重症化リスク因子のない軽症患者が処方を検討する対象になると考えられます。

	エバシェルド® （チキサゲビマブ／シルガビマブ）	ベクルリー® （レムデシビル）	ラゲブリオ® （モルヌピラビル）	パキロビッド® （ニルマトレルビル／リトナビル）	ゾコーバ錠® （エンシトレルビル フマル酸）
投与経路	筋肉注射	点滴静注	内服	内服	内服
投与期間	各 1 回	3 日間（軽症）	5 日間	5 日間	5 日間
治療対象患者	重症化因子を有する軽症～中等症Ⅰ	重症化因子を有する軽症	重症化因子を有する軽症～中等症Ⅰ	重症化因子を有する軽症～中等症Ⅰ	高熱または咳嗽・咽頭痛等の症状が強いもの
発症後使用までの推奨日数	7 日以内	7 日以内	5 日以内	5 日以内	発症から 72 時間以内
投与量	それぞれ 300 mg を単回	初日 200mg、以後 100mg を 1 日 1 回	800mg を 1 日 2 回	300 /100 mg を 1 日 2 回	初日 375mg 以後 125mg を 1 日 1 回
対象年齢など	12 歳以上、40Kg 以上	12 歳以上、40Kg 以上	18 歳以上	12 歳以上、40kg 以上	12 歳以上
腎障害時の調整	不要	不要（腎障害時注意）	不要	必要(eGFR 30-60mL/min で 150/100mg に減量、eGFR <30mL/min で投与非推奨)	不要
妊婦/授乳婦への投与	可	可	禁忌、服用中と服用後 4 日間の避妊推奨	可	禁忌、服用中と服用後 14 日間の避妊推奨
omicron 株への有効性	△(発症抑制に代替薬なし)	○	○	○	○
入院 or 死亡の相対リスク減少率*	50.5%[37]	87%[17]	30%[54]	89%[55]	No data
注意を要する副作用	Infusion reaction	肝腎障害、徐脈	下痢、悪心、頭痛	味覚障害、下痢、高血圧、筋肉痛 [56]	HDL 減少、TG 増加、頭痛、下痢、悪心
一般流通（薬価収載）	なし	あり	あり	なし	なし
その他特徴 注意点	omicron 株(B.1.1.529/BA.4 系統及び BA.5 系統))に対しては、他の治療薬が使用できない場合に投与を検討	3 日間の点滴治療が必要	外来での内服治療が可能	外来での内服治療が可能 併用に留意が必要	中等度以上の肝疾患(ALT>上限の 3~5 倍)では使用経験なし

附表 1. 重症化リスクを有する軽症～中等症Ⅰの COVID-19 患者への治療薬の特徴（2022 年 11 月時点）

*有効性は薬剤間で直接比較できるものではないこと、開発時点の流行株に対する評価であることに注意

COVID-19に対する薬物治療の考え方　第15版

患者の背景、病態の進行や重症度によって治療の選択が異なることを理解する

次に、「患者の背景、病態の進行や重症度によって治療の選択が異なる」ことについてお話しします。それぞれの薬剤は作用機序が異なり、これまでの臨床試験で有効性を示した対象患者、病気のステージや重症度等が異なるため、正しい選択が求められます。例えば、コルチコステロイドは、酸素需要のある中等症Ⅱ以上の患者での使用により死亡抑制に繋がることが初めて示された薬剤であり、強く推奨される薬剤です。一方で、軽症患者では転帰を悪化させることがあり、使用しないことが推奨されます。また、ウイルスの増幅を抑制する機序の抗ウイルス薬は、発症初期で効果を発揮しやすいため、発症から一定期間内で処方することが求められます。加えて、ニルマトレルビル／リトナビルやエンシトレルビルには相互作用のある薬剤が多いため、併用薬の有無を確認することが求められます。また、モルヌピラビル（商品名ラゲブリオ）やエンシトレルビルには催奇形性の懸念があるため、妊婦や妊娠している可能性のある女性には使用が禁忌となり、一定期間、避妊が推奨されます。このように薬剤の特徴を理解し、患者に合わせて適切に選択を行うことが求められます。

新型コロナウイルス感染症に併存する疾患や重症化時等の問題に対処する

新型コロナウイルス感染症患者に併存するその他の疾患や重症化した場合等に適切に対処することも重要となります。オミクロン変異の流行以降では、重症化のリスクは低下傾向であると報告されているものの、酸素を必要とする中等症Ⅱ以上の病態では、血栓症のリスクが増加するため、ヘパリン等の投与が推奨されます。また血栓症の評価も同様に必要とされます。その他、重症患者では痙攣等の中枢神経障害や小児での多系

統炎症性症候群などの合併症を併発することもあるため注意を要します。高齢者を中心に糖尿病、高血圧、心不全等の既存の併存疾患に対する病態が増悪したり、誤嚥性肺炎を併発するなど、別の病態が治療の中心となることもよくあるため、並行して治療を行う必要があります。

重症患者の場合、専門的な集中治療が必要となることがあるため、集中治療科や救急科と適切な連携が重要となります。普段からの連携体制を構築しておくことで、円滑に診療の移行が可能となります。

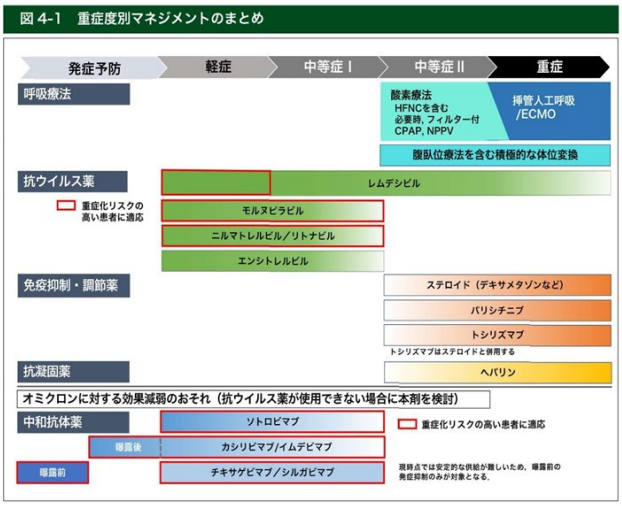
COVID-19 診療の手引き

1 重症度分類（医療従事者が評価する基準）

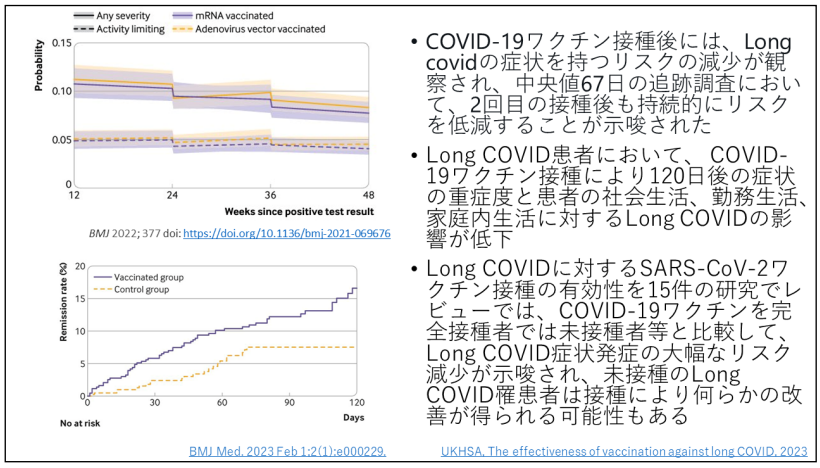
重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽 症	$SpO_2 \geq 96\%$	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	・多くが自然軽快するが，急速に病状が進行することもある ・高齢者では全身状態を評価して入院の適応を判断する
中等症 I 呼吸不全なし	$93\% < SpO_2 < 96\%$	呼吸困難，肺炎所見	・入院の上で慎重な観察が望ましい ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある
中等症 II 呼吸不全あり	$SpO_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重 症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の２分類（L 型，H 型）が提唱 ・L 型：肺はやわらかく，換気量が増加 ・H 型：肺水腫で，ECMO の導入を検討 ・L 型から H 型への移行は判定が困難

【参考】軽症から中等症 I の患者に対する薬物療法の考え方：薬剤選択において考慮すべき点

地域で流行している変異株：
・中和抗体薬の有効性に影響する（有効性は試験管内レベルの実験結果で判断されることが多い）
・2022 年 12 月現在，オミクロンに対して，中和抗体薬（日本国内で入手可能な製剤）の有効性は減弱している
点滴治療が可能か：
・レムデシビルは点滴投与が３～５日間必要である
常用薬があるか：
・ニルマトレルビル／リトナビルやエンシトレルビルには相互作用のある薬剤が多い
腎機能障害があるか：
・レムデシビル，ニルマトレルビル／リトナビルは，腎機能障害がある場合，減量または投与を避ける必要がある
妊娠をしているか：
・モルヌピラビルやエンシトレルビルには催奇形性の懸念があり，妊婦や妊娠している可能性のある女性には禁忌



新型コロナウイルス感染症罹患後には、治療法が確立していないものの、様々な症状が長期間にわたって遷延する「Long COVID」の病態が発生することがあります。この病態に対しても注意を払い、必要に応じて、認知療法、理学療法、薬物療法など、多職種の専門的な支援が必要とされます。また、新型コロナワクチン接種が病態の改善に繋がるとの報告もあり、予防接種の適切なキャッチアップが考慮され得ます。



予防は治療に勝る

最後に、予防についても少しお話しておきたいと思います。「予防は治療に勝る」という言葉がありますが、新型コロナワクチンも他の予防接種と同様に、費用対効果の高い重要な予防的手段です。そのため、年齢や基礎疾患などの重症化リスクに応じて推奨される接種方法にキャッチアップしておくことが重要です。流行の初期から新型コロナウイルス感染症の診療は、感染症法に基づき、公費でカバーされてきましたが、法的位置づけが 5 類に変更され、医療費の支払いが保険診療に移行する際には、抗ウイルス薬の治療は高額であるため、一定の自己負担が発生します。そのため、適応を決める上では、患者に対して適切な判断ができるよう十分な説明を行うことが求められます。最後に、2020 年からのパンデミック対応で、社会に広く浸透した手洗いや必要時のマスク着用などの基本的な感染対策は、今後も他の感染症を含めて予防に有効な手段です。実際に、パンデミック中には感染対策が強化されたことで、毎シーズン 1000 万人以上が罹患するとされる季節性インフルエンザの流行がほとんど認められなくなる等、その他の感染症においても小さくない間接的な予防効果を認めました。普段からの予防対策や体調不良時の適切な診断と早期の治療介入が、重症化や合併症を予防したり、二次感染を防いだりすることに繋がります。一度、身についた基本的な感染症対応は、無理のない範囲で継続していただくことが良いだろうと考えています。

WHO Facts,Detail, Immunizations

おわりに

本日は、新型コロナウイルス感染症の治療薬について概説しました。最新のエビデンスに基づいた診療、患者の背景や病態・重症度に応じた治療法の選択、合併症や重症化した場合の問題への対処、そして予防対策の重要性について説

新型コロナウイルス感染症に対する治療のポイント

1. 最新のエビデンスに基づいた治療を選択する
   ✓国内承認された医薬品を選択することが原則
   ✓ウイルスの変異により疾病の特性が変化する（特に中和抗体薬）
2. 患者の背景、病態の進行や重症度によって治療の選択が異なる
   ✓患者の重症化因子、発症からの日数、腎機能障害、併用薬、妊娠・授乳等の確認
   ✓使用する薬剤剤型、肺炎の有無、酸素需要等の条件を確認
3. 併存する疾患による問題について対処する
   ✓血栓症の予防や合併症（誤嚥性肺炎、不整脈、血栓症等）への対応
   ✓重症患者では集中治療の適応となりうる
   ✓臓器不全（肺炎/ARDS、循環器障害、腎機能障害、肝機能障害、神経障害、小児での多系統炎症性症候群等）
   ✓罹患後のLong COVID
4. 予防は治療に勝る対応であることを理解する
   ✓治療薬処方時の医療費の負担への配慮
   ✓ワクチンの有効活用
   ✓基本的な感染予防対策の継続

明しました。
感染症法上の制度がインフルエンザ等と同じ５類感染症に移行しましたが、まだまだ多くの人が感染し、重症化して死に到ることがある重要な感染症であり、感染の拡大を抑え、適切な治療を提供するために、社会全体での連携と協力がますます重要となります。
この解説が、皆様の理解に少しでもお役に立てれば幸いです。

番組ホームページは　https://www.radionikkei.jp/kansenshotoday/です。
感染症に関するコンテンツを数多くそろえております。