

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2023年10月1日

JAMA:

新型コロナの外来治療：現状と今後の方向

【松崎雑感】

発熱外来で、コロナ感染の重症化リスクのある方に処方することの多いラゲブリオ（モルヌピラビル）の薬価は、通常5日間投与で9万4千円です。先月まで「タダ」でしたが、今月から、当面は3割負担で9千円となりますが、何も言わなければ、来年は3万円台になります。さて…。

新型コロナの外来治療：現状と今後の方向

Chew KW, Malani PN, Gandhi RT. **COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients-Updates and Future Directions** [published online ahead of print, 2023 Sep 29]. **JAMA**. 2023;10.1001/jama.2023.19542. doi:10.1001/jama.2023.19542

新型コロナの抗ウイルス薬には、外来患者の重症化、入院、死亡を防ぐ役割がある。有効性が確認されているにもかかわらず、臨床の場での活用は少ない。米国における新型抗ウイルス治療の現状をまとめ、どのような患者に投与すべきか、免疫低下疾患を持つ人々への対応、新たな薬剤の開発状況などを紹介する。

現在投与可能な薬剤の現況

オミクロン株流行前に行われたRCT（ランダム化臨床試験）の結果、発病から5～7日以内に投与されたなら、重症化リスクを持つ人々の重症化と死亡を大きく低下させることが分かっている。現在米国で認可されている抗ウイルス薬はパクスロビド（ニルマトレルビル＋リトナビル）、レムデシビル、モルヌピラビルである。感染者の回復期血漿を投与する向きもあるが、異説もある。モノクローナル抗体薬は、すでに現在の変異株に対する耐性が出来ているため投与されない。

ニルマトレルビル+リトナビル：1日2回5日間投与薬である。ワクチン未接種で重症化リスクを持つ人々に対するRCTでは、プラセボと比較して入院と死亡リスクを86%低下させた。副作用として味覚障害と下痢が多く見られた

。2022年初めから緊急使用許可（EUA）のもとに投与可能となった。2023年5月FDAは本剤を重症化リスクを持つ人々の軽症～中等症者に投与することを承認した。

発症から5日以内投与が原則である。小児への投与はEUAのもとでの投与となっている。

リトナビルは、チトクロームP3A4を阻害するため、本剤投与にあたっては極めて多くの薬剤との相互作用を考慮する必要がある。

しかし、ほとんどの場合、投与禁忌となることはないので、投与をあきらめる必要はない。NIHなどの薬物相互作用チェッカー [Drug Interaction Checker](#) で検討を行うことが便利である。本剤は妊娠中でも投与が可能な事は多くの臨床例によって確認されている。

レムデシビル：ウイルスのRNAポリメラーゼをブロックするプロドラッグで、静脈内投与である。重症化リスクを持つ人々の入院リスクを87%低下させるとされている。

重症化リスクを持つ人々に対して発病から7日以内に投与する。生後28日以降で体重が3キロ以上ある小児にも投与可能である。妊娠中の本剤投与に関してはデータが十分でないが、現在までに重篤な副作用は報告されていない。

モルヌピラビル：本剤は、ウイルスのRNA合成プロセスをかく乱して増殖を阻害する。1日2回5日間投与である。

ランダム化試験では入院と死亡を30%低下させることが報告されている。前二剤よりも効果は劣る。

本剤はE U Aのもとで、18才以上の人々に発病から5日以内に投与する。動物実験では、胚胎児および骨と軟骨に対する毒性が確認されているため、妊婦と小児は投与すべきでない。妊娠可能期の女性に投与する場合は、このリスクをしっかりと説明し、避妊を確実に行うようアドバイスする必要がある。

どの薬剤を選ぶか

パクスロビドは、経口投与であるためほとんどすべての適応のある患者に投与可能である。薬物相互作用があるため、しばしば投与対象が制限される。特に重症腎不全の人々（ $GFR < 30 \text{ mL/分}$ ）への投与は避けるべきである。

パクスロビドが投与できない場合、レムデシビル投与を考慮する。ただし、3日間の静脈内投与が必要であるため、必要量を迅速に入手できるかどうかがかぎとなる。発病から5日以内に間に合わない、あるいは必要量が足りない場合、適切なカウンセリングを行う必要がある。

ワクチン接種済みの人々に対する投与

これ等の薬剤の効果を検証したRCTは、オミクロン流行前に重症化リスクを持つワクチン未接種者を対象として行われた。オミクロン株は以前の株より重症化リスクが低いこと、そしてワクチン免疫あるいは既感染免疫を持つ人々が激増したため、これらの薬剤が実際にどれくらいのベネフィットをもたらすかを評価することが難しくなった。

しかし、ワクチン接種者においてもパクスロビドが重症化を防ぐことを示したコホート調査成績も出されている。

例えば、6歳以上の人々4万人以上を調査した結果、本剤が入院リスクを73%低下させていた。また、50才以上の人々および18歳以下の基礎疾患を持つ人々約70万名を対象とした調査でも、ワクチン接種者の入院リスクを有意に低下させたと報告されている。以上をまとめると、ワクチン接種の有無にかかわらず、中高年の人々とりわけ65才以上の人々および、基礎疾患を持つ人々にこれらの抗ウイルス薬を投与することにベネフィットがあると言える。言うまでもなく重症化リスクの高いほどこれらの薬剤投与がベネフィットをもたらすことは明らかだ。

再治療と投与期間延長

パクスロビドやモルヌピラビル投与後に、一時おさまった症状が再発することがしばしばある。こうなると、多くの患者は大丈夫かと心配するが、医療の場では、そうなっても重症化する心配がないことを説明することが必要である。発病時に抗ウイルス薬を投与しなかった人々でも、症状の再発がゼロでないことを知らせるのも良いだろう。次に、抗ウイルス薬の投与期間を通常より延ばしたり、再投与することにベネフィットがあるかどうかの問題となるが、これらの点については、十分な知見がない。したがって、現時点のガイドラインでは投与期間の延長や再投与はリコmendされていない。

免疫低下状態にある人々の治療

免疫低下状態の人々に対する治療は、免疫低下状態にない人々の治療と同じく、パクスロビド、レムデシビル、モルヌピラビルを通常プロトコールで投与する。

これらの薬剤の投与でも症状がおさまらず、ウイルス排出が続く場合、単剤でなく二剤の併用療法を通常より長期間行うことを推奨する専門家もいる。

しかし、これらRCTでなく、システマティックでない症例報告を基にした知見に基づいている。回復期血漿投与に効果があるかどうかを判断するには、その時点で流行中の株に対して十分な抗体価を持っているかどうかを確認する必要がある。

パクスロビドやレムデシビルを長期間投与されている免疫低下状態にある人々では、これらの抗ウイルス薬に対する耐性が発生することがある。

複数の抗ウイルス薬の併用療法が（HIV治療のように：松崎）耐性防止に役立つかどうかはまだ解明されていない。

早急に行うべきこと、そして今後のために何が必要か

米国は現在も、そして今後も新型コロナウイルス感染が増えることが予測される。患者も医療者も重症化を防ぐための治療にもっと関心を向ける必要がある。

効果の確かめられた抗ウイルス薬の治療があるにもかかわらず、高齢者、基礎疾患のある人々、介護施設入所者、貧困層の人々が、これらの治療のベネフィットを受けることができないという深刻な問題があることを指摘したい。

この問題を解決する積極的な取り組みをすすめることが喫緊の課題である。

この点で、現在、免疫低下のある人々に通常よりも長く抗ウイルス薬を投与することがより良い結果をもたらすかどうか、そして、複数の抗ウイルス薬投与が、耐性防止に有用かどうかを確認する臨床トライアルが進行中であることを紹介しておきたい。

新型コロナウイルスの抗ウイルス薬治療は前進してきたが、パクスロビドの薬物相互作用の問題、静注が必要なレムデシビルの問題などが、受療者を広げるうえでのバリアとなっている。

新たな薬剤の開発も切実に待たれる。プロテアーゼ阻害薬エンシトレビル、レムデシビルの経口プロドラッグのオベルデシビルが第Ⅲ相トライアル中である。

抗ウイルス薬治療がロングコロナを減らすという観察研究成績がある。

この知見を確認するための臨床調査が必須である。

今後、新型コロナウイルスとその後遺症の治療ケアに関して多くの有益なデータが得られることは間違がないが、そのためには関係機関のコロナ問題に対する関心と意識の醸成および資金援助が何よりも必要である。