



2022年6月13日放送

「新型コロナウイルス感染症治療薬の現在と今後」

長崎大学大学院 呼吸器内科学分野教授 迎 寛

新型コロナウイルス感染症の治療上の特徴

新型コロナウイルス感染症のパンデミック発生から2年半が経過しました。これまでに世界では、5億人以上が罹患し、死者は600万人以上が、日本でも800万人が罹患し、死者は約3万人となっています。

日本でもようやく新型コロナワクチンが普及し、感染予防や重症化の抑制が得られ、第4波、第5波の様な医療情勢の逼迫は改善されつつあります。しかしながら、変異株が出現するたびに新たな世界的流行が起こる状況が続いています。現在は世界的にオミクロンのBA.2が流行の主体という状況ですが、今後も新たな変異株の出現とともに、また新たな脅威が訪れる可能性があります。

さて、本日の内容は、「新型コロナウイルス感染症治療薬の現在と今後」、この新型コロナウイルスパンデミック以降、様々な薬剤が短期間の間に開発、臨床応用がなされてきました。新型コロナウイルス感染症はこれまでの感染症と異なり、治療上の特徴があります。

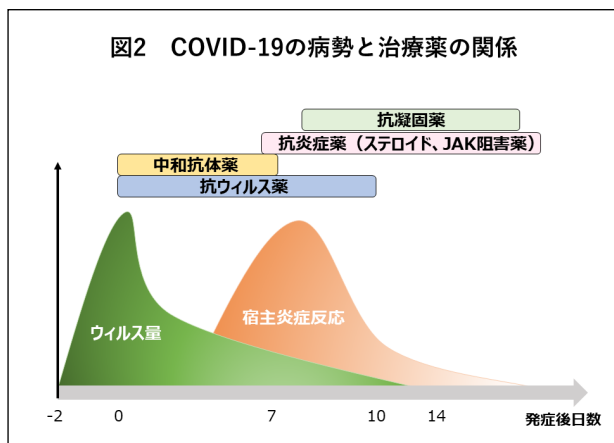
そのひとつは、患者さんの重症度に応じて治療内容が異なるという点です。新型コロナウイルス

図1 COVID-19診療の手引き：重症度分類とマネジメント

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸症状なし 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は認めない	・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 ・リスク因子のある患者は原則として入院勧告の対象となる
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難、肺炎所見	・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 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に入院 or 人工呼吸器が必要	・人工呼吸管理に基づく重症肺炎の2分類（L型、H型）が提唱 ・L型：肺は柔らかく、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

感染症診療の手引きの重症度分類では（図1）、低酸素がなく肺炎を認めない場合を軽症、肺炎像は認めるが酸素投与を要する低酸素を有さないものを中等症 I、酸素投与を有する症例を中等症 II、人工呼吸器管理を有する症例を重症と分類します。この患者さんの重症度が軽症・中等症 I までと中等症 II 以上では治療法が大きく異なります。

つまり、これは発症からのタイミング、感染症の病態とも大きく関連しています（図2）。発症2日前くらいからウイルスの排泄が始まり発症日にウイルス量のピークがみられます。また、オミクロン株では発症後にピークが来るともいわれています。その後、ウイルス排泄量が減少する中で、発症7日前後に一部のハイリスク患者に重症化がみられます。その機序はウイルスそのものというよりは、ウイルスに対する宿主の過剰な免疫反応が原因と考えられています。



つまり、重症になる前の感染初期にウイルスの増殖を抑制する必要があります。この時点で中和抗体薬や抗ウイルス薬が用いられます。発症後低酸素をきたす様な状態になったところで、過剰な炎症を抑制するためにステロイド薬、JAK 阻害薬、IL-6 受容体阻害薬などの出番になります。またこの頃より過凝固状態により起こる血栓症も病態の悪化に関与しており抗凝固薬の併用が推奨されます。

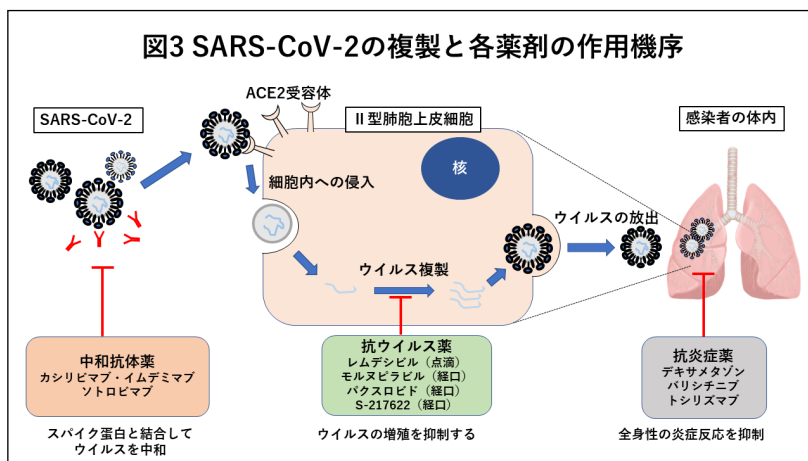
各薬剤の作用機序

次に、各薬剤の作用機序について説明します。（図3）

まず、新型コロナウイルスはヒトの細胞表面に存在する ACE2 受容体に結合し細胞内に侵入しますが、中和抗体薬は ACE2 受容体と結合する新型コロナウイルスの表面に発現しているスパイクタンパクに結合することで細胞内への侵入を防ぎ、その効果を発揮します。

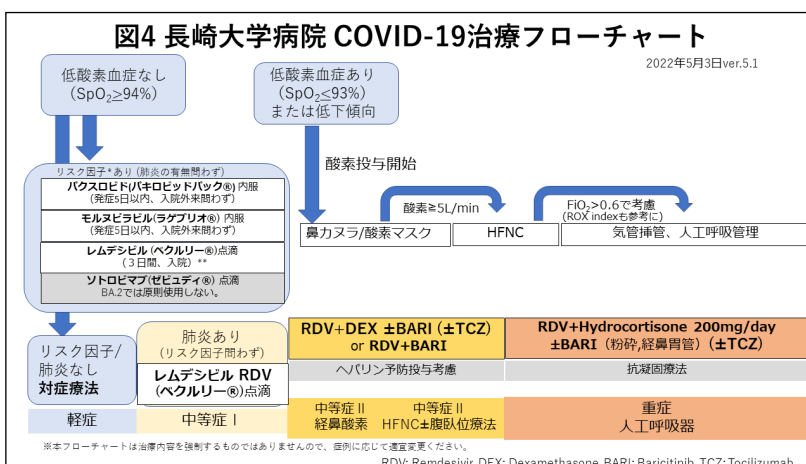
抗ウイルス薬は、細胞内でのウイルスの複製を阻害します。現在3種類のもので国内で承認されており使用されています。

そして、肺炎が出現し酸素化の悪化がみられた際には、デキサメ



サゾン、JAK 阻害薬であるバリシチニブ、IL-6 受容体阻害薬であるトシリズマブなどの抗炎症薬の出番となります。デキサメサゾンとバリシチニブは酸素投与を要する新型コロナウイルス感染症の予後を有意に改善することが示されています。トシリズマブに関しては、ステロイド併用下において予後を改善することが示されています。感染症に対して、免疫抑制薬を使用するところが新型コロナウイルス感染症治療の特徴といえます。そのため、治療経過中の日和見感染症の合併には注意を払う必要があります。実際、海外では重症例にアスペルギルスなどの真菌感染症を比較的高率に合併することが報告されています。

各重症度別の治療薬選択の例として、参考までに長崎大学病院の治療フローチャートをご紹介します。(図4) 各重症度別に治療法を分けており、軽症や中等症 I では抗ウイルス薬や中和抗体薬を中心とした治療を、中等症



II 以上ではレムデシビルとステロイドに加えて JAK 阻害剤や IL-6 阻害剤を併用し治療をしていきます。重症例では抗凝固薬も併用し集学的に管理を行います。

しかしながら、今回のパンデミックによる医療の逼迫や患者さんの予後を改善するのに最も有効なのは軽症例における重症化の予防です。ハイリスク軽症患者の治療がきわめて重要になります。

重症化リスクを有する軽症患者への治療薬

重症化リスクを有する軽症患者への治療薬はいくつかあります。(図5) レムデシビルはエボラ

図5 重症化リスクを有する軽症COVID-19患者への治療薬の特徴

	ゼビュディ® (ソトロビマブ)	ロナプリーブ® (カシリマブ / イムデビマブ)	ヘクルリー® (レムデシビル)	ラゲプリオ® (モルヌピラビル)	パキロビッド® (パクスロビッド: ニルマレルビル / リトナビル)
投与経路	点滴静注	点滴静注	点滴静注	内服	内服
投与期間	1回	1回	3日間 (軽症)	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 ~ 中等症 I	重症化因子を有する軽症 (適応外使用)	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
発症後使用までの推奨日数	5-7日以内	7日以内	7日以内	5日以内	5日以内
腎障害時の調整	不要	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)
妊婦/授乳婦への投与	可	可	可	禁忌、服用中と服用後4日間の避妊推奨	可
omicron株への有効性	○ BA.2では△	× BA.2では△	○	○	○
入院or死亡の相対リスク減少率	85%	70%	87%	30%	89%

ウィルス治療薬として開発されていた注射薬剤であり、RNA ウィルスのポリメラーゼ阻害薬です。当初は、中等症 I 以上の症例で承認されておりました。すでに重症化した症例での効果は弱く、特に低用量酸素投与、つまり重症化する前の状態で効果を発揮することがわかっています。通常 5 日間の点滴投与を行います。重症例では 10 日間の投与が推奨されます。その後の臨床試験の結果から、ハイリスク軽症患者への 3 日間投与が、入院あるいは死亡のリスクを低下させるという結果が得られ、現在ではハイリスクな軽症例にも使用できる様になっています。

モルヌピラビルは RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに作用することにより、ウィルス RNA の配列に変異を導入し、ウィルスの増殖を阻害する経口薬です。臨床試験では、発症 5 日間以内の内服で入院あるいは死亡を 30% 低下させています。奇形の問題があり、妊婦には使用できない点に注意が必要です。

パクスロビドは今年 2 月に特例承認されています。これは 3CL プロテアーゼに作用し、その働きを阻害することによりウィルスの増殖を阻害します。この薬剤に含まれているリトナビルは体内濃度を維持する目的で併用されます。臨床試験では、発症 5 日間以内の内服で入院あるいは死亡を 89% 低下させています。しかし、この薬剤は多くの薬剤との相互作用を有しています。例えば、キニジンやアミオダロンなどの抗不整脈や、ジアゼパムなどの睡眠導入剤など数多くの薬剤が併用禁忌となっています。また、中等度の腎機能障害患者には減量が必要であり、重度の腎機能障害患者での投与は推奨されていません。以上の様にパクスロビドは非常に高い有効率を示すものの、外来での使用にあたってはかなり制限の多い薬剤となっているのが現状です。

中和抗体薬であるカシリビマブ/イムデビマブは、デルタ株までは入院予防や発症予防等で良好な成績を示していましたが、オミクロン株ではその効果が減弱していることがわかっています。一方でソトロビマブは、オミクロン株でも有効性を保持していましたが、昨今流行しているオミクロン株の BA. 2 では有効性がやや低下していることが報告されています。

今、流行している Omicron の BA. 2 系統に対する各薬剤の有効性を武漢株と比較した報告があります。その論文では、多くのモノクローナル中和抗体薬の活性が低下しています。中和抗体薬は変異を来しやすいスパイク蛋白を標的としていることから、この様な現象が起こっていると考えられます。そのため、ソトロビマブも米国 NIH のガイドラインでは推奨から外れていますし、本邦でも積極的な使用は控える様になっています。今後も新たな変異株が発生し、流行する可能性は高いと考えられますので、確実性という点で中和抗体薬の使用には懸念があります。また、点滴薬であることやコストが高いという点からも、現在でも活性を維持している内服の抗ウィルス薬と比較すると、出番は減っていくことが考えられます。

今後に関してですが、塩野義製薬の経口の抗ウィルス薬の臨床応用に向けた Phase 3 試験が進行中です。パクスロビドと同様に 3CL プロテアーゼの阻害薬ですが、薬剤相

相互作用も少ない薬剤のようです。Phase 2 試験では、有意な感染性ウイルスの減少効果を示しており、有意差はありませんでしたが、臨床症状を改善する傾向も示しています。国産の治療薬なので供給の問題もクリアしやすくなると思われますので、今後の承認が非常に期待されます。

おわりに

今回は、治療薬ということで、ワクチンについては触れませんでした。何よりも今回のパンデミックを乗り越えていくにはワクチン接種が重要です。さらに、今後は曝露後の感染予防の点も社会活動の正常化に向けては非常に重要なポイントと考えます。パクスロビドは、曝露後の予防に関する治験で予防効果を示したものの、有意差を認めなかったと報告されています。モルヌピラビルも同様の治験を進行中であり、その結果にも今後注目したいと思います。