

COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第11版 (2021年12月24日)

1. 目的

COVID-19の流行から約2年が経過し、薬物治療に関する知見が集積しつつある。本指針はこれまでの知見に基づき、COVID-19に対する国内での薬物治療に関する考え方を示すことを目的としている。尚、COVID-19の原因ウイルスは SARS-CoV-2であることから、本指針中でも厳密には用語としてSARS-CoV-2を用いるべき箇所があるが、明瞭化のためCOVID-19に統一した。

2. 使用にあたっての手続き

現在日本でCOVID-19に対して適応のある薬剤はレムデシビル、バリシチニブ、カシリビマブ（遺伝子組換え）／イムデビマブ（遺伝子組換え）、ソトロビマブ（遺伝子組換え）の4薬剤である。デキサメタゾン¹⁾は重症感染症に関する適応がある。適応のある薬剤以外で、国内で既に薬事承認されている薬剤をやむなく使用する場合には、各施設の薬剤適応外使用に関する指針に則り、必要な手続きを行う事とする。適応外使用にあたっては基本的にcompassionate useであることから、リスクと便益を熟慮して投与の判断を行う。

また、治験・臨床研究の枠組みの中にて薬剤を使用する場合には、関連する法律・指針等に準じた手続きを行い、有害事象の有無をみるために採血などで適宜評価を行う。

3. 抗ウイルス薬等の対象と開始のタイミング

COVID-19では、発症後数日はウイルス増殖が、そして発症後7日前後からは宿主免疫による炎症反応が主病態であると考えられている¹⁾。したがって、発症早期には抗ウイルス薬又は抗体薬、そして徐々に悪化のみられる発症7日前後以降の中等症・重症の病態では抗炎症薬の投与が重要となる²⁾。ここでの重症度は、軽症は酸素投与が必要のない状態、中等症は酸素飽和度94%（室内気）未満又は酸素投与が必要な状態、重症は人工呼吸管理やECMO（体外式膜型人工肺）を要する状態を指す。

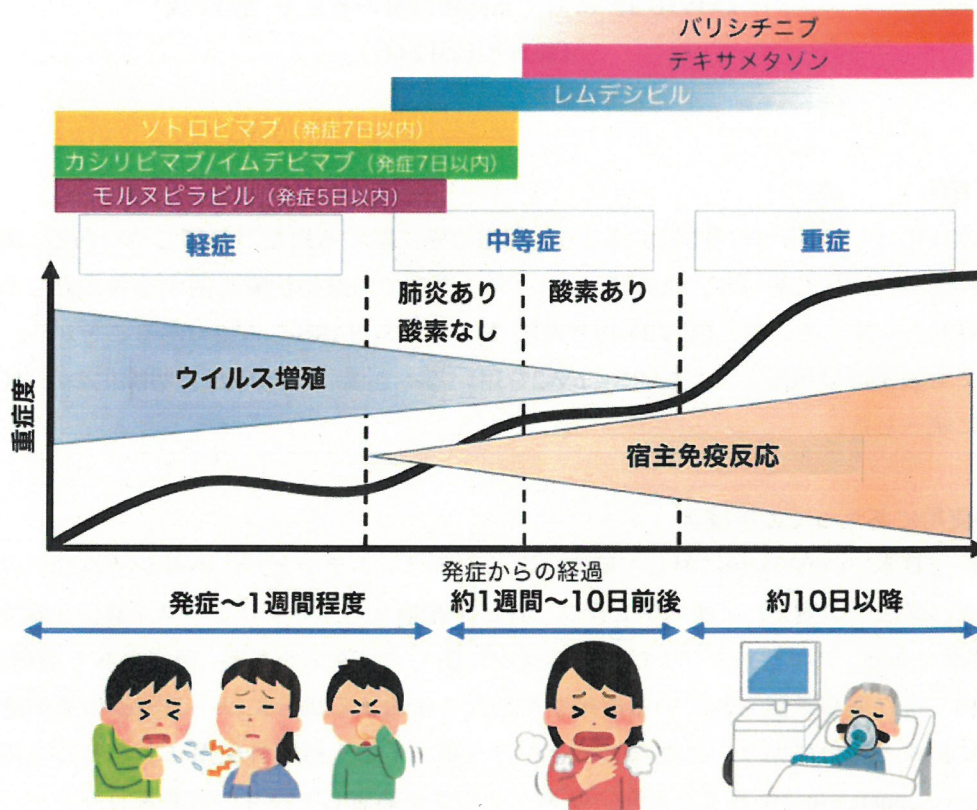


図. COVID-19の重症度と治療の考え方

※1 カシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブは重症化リスクの高い患者のみが適応

※2 全ての患者が重症化するわけではなく、全体の約20%が中等症に、約5%が重症になると考えられるが、ワクチン接種の普及によってこの割合は変わることが予想される

国内で未承認の治療薬が治験や臨床研究の枠組みの中での使用となる場合、そのプロトコルに従う必要がある。対象・使用開始のタイミングに関して現在臨床試験にて評価が行われているが、現時点では、以下を参考基準として提示する³⁻⁶⁾。

1. 軽症例の大半は自然治癒するため、中等症・重症の症例で薬物治療を検討する。
2. 重症化リスク (50歳以上、肥満[BMI 30 kg/m²以上]、心血管疾患[高血圧を含む]、慢性肺疾患、1型又は2型糖尿病、慢性腎障害[透析患者を含む]、慢性肝疾患、免疫抑制状態[悪性腫瘍治療中、骨髄又は臓器移植後、原発性免疫不全症候群、コントロール不良のHIV感染症、AIDS[#]、鎌状赤血球貧血、サラセミア、免疫抑制薬の長期投与中など])のある患者においては、特に重症化や死亡のリスクが高いため軽症であっても薬物治療を検討する。
3. 原則として、無症状病原体保有者では薬物治療は推奨しない。

投与方法（用法・用量）（添付文書抜粋）：

通常、成人及び体重40 kg以上の小児にはレムデシビルとして、投与初日に200 mgを、投与2日目以降は100 mgを1日1回点滴静注する。通常、体重3.5 kg以上40 kg未満の小児にはレムデシビルとして、投与初日に5 mg/kg を、投与2日目以降は2.5 mg/kgを1日1回点滴静注する。なお、総投与期間は10日までとする。

小児患者における国内承認用法・用量は、生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づいて決定されたものであることに留意する必要がある。
体重3.5kg以上40kg未満の小児には、点滴静注液は推奨されない。

投与時の注意点：

- 1) 現時点での適応はSARS-CoV-2による肺炎を有する患者。
- 2) 肝機能障害、下痢、皮疹、腎機能障害などの頻度が高く、重篤な副作用として多臓器不全、敗血症性ショック、急性腎障害、低血圧が報告されている⁸⁾。
- 3) 急性腎障害、肝機能障害があらわれることがあるので、投与前及び投与中は毎日腎機能・肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察する。
- 4) 生理食塩液に添加し、30分から120分かけて点滴静注すること。

入手方法：

- 1) これまで国が購入し配分されてきたが、2021年10月18日より一般流通が開始された。
10月18日以降における、国が購入し配分した本剤及び製造販売業者により一般流通される本剤の取扱い等については、下記の事務連絡に記載されている。

（参考）

「新型コロナウイルス感染症におけるレムデシビル製剤の薬価収載に伴う医療機関への配分等について（その3）（依頼）」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000843361.pdf>

<モルヌピラビル>

機序：モルヌピラビルは、リボヌクレオシドアナログであり、SARS-CoV-2 における RNA 依存性 RNA ポリメラーゼに作用することにより、ウイルス RNA の配列に変異を導入し、ウイルスの増殖を阻害する。

海外での臨床報告：日本国内の3施設を含む20か国、107施設で実施した多施設共同、プラセボ対照、ランダム化二重盲検試験。重症化リスクのある非重症 COVID-19 患者（目標症例数 1,550 例）の外来治療を対象にモルヌピラビル 800 mg またはプラセボを1日2回、5日

間経口投与する群に1対1で無作為割付した。目標症例数の50%が投与29日目を完了した時点で行うことと事前に計画されていた中間解析において、発症5日以内の治療開始で偽薬群(377名)の重症化(ここでの重症化は投与開始後29日目までの入院と死亡)が53名(14.1%)に対し、治療群(385名)では28名(7.3%)と相対的リスクが48%減少した($p=0.0012$)。この結果を受け、中間解析以降の被験者登録が中止されたが、組み入れられたすべての被験者(1,433名)を対象とした解析の結果においては、発症5日以内の治療開始で偽薬群(699名)の重症化が68名(9.7%)に対し、治療群(709名)では48名(6.8%)と、相対的リスクが30%減少となった。また、死亡例は治療群で1名(0.1%)に対して、プラセボ群では9名(1.3%)と治療群で少なかった。

投与方法(用法・用量)：

通常、18歳以上の患者には、モルヌピラビルとして1回800mgを1日2回、5日間経口投与する。

投与時の注意点：

- 1) 臨床試験における主な投与知見を踏まえ、SARS-CoV-2による感染症の重症化リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者に投与すること。
- 2) 本剤の有効性・安全性に係る情報は限られていること等を踏まえ、1)の「重症度リスク因子を有する等、本剤の投与が必要と考えられる患者」としては、臨床試験における選択基準等に基づき、次に掲げる重症化リスク因子を有する者が、本剤を投与する意義が大きいと考えられる。
 - ・ 61歳以上
 - ・ 活動性の癌(免疫抑制又は高い死亡率を伴わない癌は除く)
 - ・ 慢性腎臓病
 - ・ 慢性閉塞性肺疾患
 - ・ 肥満(BMI 30kg/m^2 以上)
 - ・ 重篤な心疾患(心不全、冠動脈疾患又は心筋症)
 - ・ 糖尿病
 - ・ ダウン症
 - ・ 脳神経疾患(多発性硬化症、ハンチントン病、重症筋無力症等)
 - ・ コントロール不良のHIV感染症及びAIDS[#]
 - ・ 肝硬変等の重度の肝臓疾患
 - ・ 臓器移植、骨髄移植、幹細胞移植後
- 3) 重症度の高いSARS-CoV-2による感染症患者に対する有効性は確立していない。なお、重症度が高いとは、概ね中等症Ⅱ以上が該当すると考えられる。

- 4) SARS-CoV-2 による感染症の症状が発現してから速やかに投与を開始すること。臨床試験において、症状発現から 6 日目以降に投与を開始した患者における有効性を裏付けるデータは得られていない。
- 5) 新型コロナウイルスワクチンの被接種者は臨床試験で除外されているため、ブレイクスルー感染での重症化予防等の有効性を裏付けるデータは得られていない。
- 6) 動物での非臨床毒性試験において、胎児の体重減少、流産、奇形等の影響が報告されている。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、授乳婦については、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。尚、臨床試験では参加者に対して、服用中及び服用後 4 日間の避妊を行い授乳を避けることが指示されていた。

入手方法：本剤は、現状、安定的な入手が可能になるまでは、一般流通は行われず、厚生労働省が所有した上で、対象となる患者が発生した医療機関及び薬局からの依頼に基づき、無償で譲渡される。

<ファビピラビル>

機序：ファビピラビルは効能・効果を「新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症（但し、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る）」に限定して、2014年3月に厚生労働省の承認を受けている。その作用機序は、生体内で変換された三リン酸化体（T-705RTP）が、ウイルスのRNAポリメラーゼを選択的に阻害するものであることから、インフルエンザウイルス以外のRNAウイルスへも効果を示す可能性がある。*In vitro*でのSARS-CoV-2のEC50は61.88 μ Mでありエボラウイルスに対する数値に類似している^{8]}。

海外での臨床報告：ロシアで行われたRCT^{14]}では、ファビピラビル投与群では投与5日目までウイルス消失率が62.5%でありプラセボ群と比較して有意差がみられた。また平熱になるまでの期間もファビピラビル群の方が早かった（中央値2日 vs 4日）。

インドで行われたRCTでは、主要評価項目であるPCR陰性化までの期間の中央値がファビピラビル投与群で5日、標準治療群で7日だった（ $P=0.129$ ）。また副次評価項目である臨床的軽快までの期間の中央値が前者で3日、後者で5日だった（ $P=0.030$ ）^{15]}。

中国からロピナビル／リトナビル群45人と比較してファビピラビル投与群35人ではウイルス消失時間が短縮され、画像所見の改善も早かったという非ランダム化比較試験が報告されている^{16]}。

一方、イランでの肺炎像を伴い酸素投与を要するCOVID-19患者を対象に行われたランダム化比較試験では、ファビピラビル群とロピナビル／リトナビル群とで予後や症状期間に差はみられなかった^{16]}。