

新型コロナウイルス感染症 *Up-to-date* 21

新型コロナウイルス感染症に関する治療薬のまとめ

Comprehensive review of COVID-19 therapeutics

ふじ くら ゆう じ
藤 倉 雄 二
Yuji FUJIKURA

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) が出現し 4 年以上が経過した。この間、既存薬の流用、あるいは様々な新規医薬品の開発が行われ、現在では複数の薬剤がエビデンスに基づいて使用されている。本稿では、COVID-19 の病態を振り返りながら、病態に基づいた治療戦略の基本的考え方、各クラスの薬剤についての現在の適応や考え方について解説する。なお、数多くの臨床試験が行われるなか、試験における主要評価項目も時期により変遷してきた。ここに取り上げる薬剤について、具体的にどのようなエビデンスを元に、どのような効果を期待するのかは意識する必要がある。なお、特にことわりのな

い限り、ここで提示する大半の臨床試験はオミクロン株流行期前に実施したものである。変異株など移り変わるウイルスにどこまで対応できるか、なども意識することが重要である。

I. 治療において考慮すべき要素

1. COVID-19 の基本的な病態 (図 1)

原因ウイルスである SARS-CoV-2 はコロナウイルス科ベータコロナウイルス属に分類される。アンギオテンシン変換酵素 2 (ACE2) を受容体とし、II 型膜貫通型セリンプロテアーゼの一種である TMPRSS2 により、S 蛋白の開裂を受けることで細胞内に侵入する¹⁾。

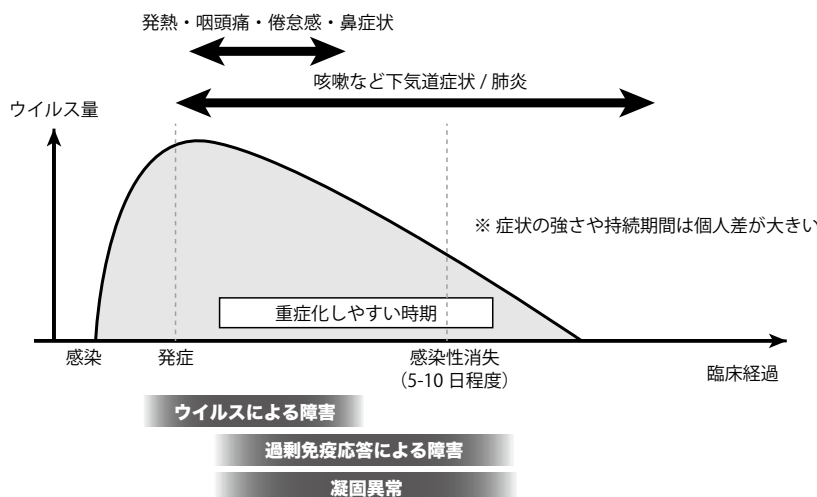


図 1 COVID-19 の臨床経過と SARS-CoV-2 ウイルス量

出典：厚生労働省「診療の手引き 第 10.0 版」新型コロナウイルス感染症 図 2-1「COVID-19 患者の臨床経過」を参考に作成

COVID-19では3つの主要なプロセスが病態を形成している。疾患経過の初期はSARS-CoV-2の複製が主体となり、細胞傷害をもたらす。その後の経過で、広範かつ重症の組織障害につながる過剰な免疫反応（あるいは免疫調整不全）が惹起され、これが重症呼吸不全をはじめとする様々な重症病態を形成している。また、ウイルスによる直接障害、あるいは過剰な免疫反応の存在下では血栓傾向が助長されることも、臓器障害を進展させる誘因となる。

以上の病態から考察するに、①ウイルスを直接標的とする治療、②免疫抑制/抗炎症作用を主とする治療、③抗凝固療法、が治療の重要な柱であり、特にウイルスを直接標的とする治療は疾患経過の初期に、免疫調整や抗凝固治療はCOVID-19の後期段階でより有益である可能性が高い。

2. 重症化リスク因子

多くの疫学調査により、COVID-19が重症化しやすいリスク因子が同定されている。現在流行しているSARS-CoV-2は、オミクロン株系統に属するものであり、一般的にはオミクロン株以前に流行していた株と比較すると、軽症で自然治癒することが多い。したがって、全例にCOVID-19特有の治療戦略をとる必要はなく、重症化リスクを有する患者を効率よく選定し、適切な治療を早期に講じるのが良い。以下に代表的な重症化リスク因子を列挙する。(表1)

3. 罹患後症状

COVID-19罹患後の一部の患者において、急性期症状が持続する、あるいは症状の再燃、新規発症例がみられることがある。代表的には倦怠感、関節・

筋肉痛、咳嗽、記憶障害、集中力低下、精神神経症状などである。これらはCOVID-19罹患後症状(Post COVID-19 condition)と呼ばれる。国内外で様々な呼称があり、疾患概念も概ね確立されているものの、定義には若干の差異がある。複数の病態の関与が指摘されており、COVID-19ワクチンやCOVID-19で行われる治療の一部では、後の罹患後症状リスクを減らすことが報告されている。

II. 病態に応じた治療薬の総論

1. SARS-CoV-2に直接作用する薬剤

1) 抗ウイルス薬

現在までに複数の抗ウイルス薬が開発されており、使用にあたっては適応や相互作用、宿主の臓器機能など様々な配慮が必要であることはもちろんのこと、どのような目的で使用するのかを理解する必要がある。上市の背景となった臨床試験における主要評価項目は時期によって変遷してきた。初期には治療効果を中心に報告されてきたが、その後は入院や死亡といった重大な転帰の回避(ここでは「重症化抑制効果」とする)、最近の臨床試験では症状改善効果を評価項目としている。このほかの評価項目として、ウイルス減少効果、さらには罹患後症状抑制効果なども知られる。また、一部の中和抗体薬では曝露前や曝露後発症予防効果も評価されている。

なお、一般的にはウイルス減少効果により二次感染予防も期待できるが、現状では十分なエビデンスは創出されていない。発症前からウイルス排泄が比較的多く、この時期に伝播してしまう症例があるた

表1 代表的な重症化リスク因子

-
- 悪性腫瘍(血液疾患)
 - 代謝疾患(糖尿病、BMI30以上の肥満など)
 - 心血管疾患(脳血管疾患、心不全、虚血性心疾患、心筋症など)
 - 呼吸器疾患(間質性肺疾患、肺塞栓症、肺高血圧、気管支喘息、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、結核、嚢胞性線維症など)
 - 肝疾患(肝硬変、非アルコール性脂肪肝、アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎など)
 - 腎疾患(慢性腎臓病、透析患者)
 - 精神神経疾患(気分障害、統合失調症、認知症など)
 - 運動不足
 - 妊娠
 - 喫煙
 - 基礎疾患のある小児
 - 遺伝性疾患(ダウン症候群など)
 - 免疫不全(HIV感染症、臓器移植・幹細胞移植、免疫抑制薬の投与、原発性免疫不全症候群)
-

出典:「CDC, underlying medical conditions, Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals」
(<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>を参考に作成)

め、臨床試験として発症後に投与される抗ウイルス薬の効果を十分に検証することが難しいのかもしれない。

2) 中和抗体薬

中和抗体薬は、ウイルス複製の抑制ではなく ACE2 への結合に競合することを目的とした薬剤である。主にスパイクタンパクの受容体結合部位などに非競合的に結合し、ウイルスに対する中和活性を有する。これら中和抗体薬は、作用部位の変異により活性が低下することが懸念されており、実際にオミクロン株における *in vitro* での活性は低下していることが示されている²⁾。活性の低下による実臨床上への影響は十分に検証されていないものの、一般にはオミクロン株に対する治療目的での使用は積極的には推奨されていない。

2. 免疫調整薬

SARS-CoV-2 感染が成立しウイルス増殖が進行すると、上皮細胞傷害にとどまらず、肺毛細血管内皮にも傷害が及び炎症が増強される。炎症が高度であれば間質の浮腫や硝子膜の形成、肺胞腔内への滲出など、初期の急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に合致した組織像がみられる³⁾。また、重症患者では TNF- α や IL-6 といった炎症性サイトカインのみならず、IL-10 といった抗炎症サイトカインも上昇しており⁴⁾、いわゆるサイトカインストームの状態を呈している。このように、ウイルス感染に対する過剰な炎症反応は重症化や予後不良の一因となる。

なお、SARS-CoV-2 と同様、コロナウイルスに属する重症急性呼吸器症候群 (SARS)、中東呼吸器症候群 (MERS) でも、COVID-19 と同様、臨床経過中に ARDS を呈することがある。COVID-19 が出現するまでに実施された多くのランダム化比較試験 (randomized controlled trials: RCT) やそのメタアナリシスでは、副腎皮質ステロイドの効果は認められず、一部では有害に働くことも示唆されていた⁵⁾。このため、COVID-19 流行初期にはステロイドの使用は推奨されていなかったものの、多くの RCT における有益性の報告をうけて、現在では副腎皮質ステロイドが一般的に用いられている。さらに過剰な免疫応答に関与するサイトカインや、シグナル伝達を標的とした治療も行われ、抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体や JAK 阻害薬が使用可能である。

3. 抗凝固薬

COVID-19 では直接的な血管内皮細胞の傷害、あるいはサイトカインストームによる過剰な炎症が誘因となり、血液凝固異常を発症しやすい。実際に、COVID-19 で入院した 3,334 例の観察研究では、何らかの血栓イベントが 16.0% に観察された。血栓症を認めた症例では死亡率が高く、多変量解析において独立した死亡リスクと同定された⁶⁾。このため、抗凝固薬は治療における補助的な役割を担うと考えられる。しかしながら、一律な抗凝固薬の予防的投与については、有害事象の観点から否定的な見解も多く、特に重症例においては出血の有害事象により、予後に悪影響を与えることも示唆されている。

Ⅲ. 抗ウイルス薬各論

1. レムデシビル

レムデシビルは核酸アナログのプロドラッグであり、細胞内で三リン酸化され活性化し、活性化レムデシビルは新規合成 RNA 鎖に取り込まれる際に一リン酸型となり、遊離した二リン酸 (ピロリン酸) とマグネシウムイオンの働きにより、核酸伸長反応が遅延することでウイルスの複製を阻害する。2020 年 5 月に特例承認され、2021 年 8 月に保険適用となった。

米国、欧州、日本を含む複数のアジアの国が参加した二重盲検国際共同研究 (ACTT-1)⁷⁾ では、①特に酸素投与を要する群で臨床的改善効果がみられ、入院期間短縮効果が顕著であること、②逆に酸素投与が不要な群や高濃度酸素投与、人工呼吸器管理や体外式膜型人工肺 (ECMO) 症例では効果が乏しいこと、③発症からランダム化まで 10 日以上経過した群では有意差が消失すること、が示された。すなわち、治療する場合は早期投与が重要であり、かつ低流量酸素症例に投与を行うのが最も臨床的ベネフィットが大きい。これは、疾患経過初期にはウイルスそのものの病原性が寄与していること、さらに引き続き起こる過剰な免疫応答がその後の重症化に寄与し、この部分に関しては抗ウイルス薬の果たす役割は大きくない可能性を示唆している。なお、この傾向は後に報告されたメタアナリシス⁸⁾でも同様

であり、レムデシビルによる全死亡の抑制効果も示されている。なお、5日間の投与と10日間の投与では、14日時点での臨床的な改善に差はないと報告されており⁹⁾。コストや有害事象の点から、通常は5日間投与となっている¹⁰⁾。

また、重症化リスク因子を有する発症7日以内の軽症～中等症IのCOVID-19外来患者562人に対する重症化抑制のRCT¹¹⁾も報告され、発症7日以内の早期投与により28日時点での入院ないしは死亡を87%減少させ、重症化抑制効果が示された。このように、レムデシビルは幅広い患者層に使用可能であり、現在、重症例まで含め幅広く適応を有するのは本剤のみである。なお、重症化抑制目的で投与する場合、投与は3日で終了する。

ところで、レムデシビルをはじめとする低分子抗ウイルス薬は、変異が起こりやすいS蛋白¹²⁾ではなく、高度に保存されたRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)やメインプロテアーゼを標的としており、ウイルス変異による活性低下は現状では顕著ではない^{2,13)}。抗ウイルス薬は、S蛋白を標的とした抗体治療薬やワクチンを補完し、今後も重要な役割を担うことが期待される¹⁴⁾。

なお、現在のオミクロン株期において種々の抗ウイルス薬の重要化抑制効果について直接比較したRCTは存在しないため単純比較は難しいが、ネットワークメタアナリシスの結果¹⁵⁾ではレムデシビルの高い有効性が示唆されている。

2. モルヌピラビル

モルヌピラビルはN-ヒドロキシシチジンのプロドラッグであり、活性本体であるリボヌクレオシド三リン酸化体がウイルス由来RdRpによりウイルスRNAに取り込まれた結果、ウイルスRNAの複製エラーが増加し、ウイルス増殖が阻害されることで抗ウイルス活性を示す。2021年12月に特例承認され、2022年8月から保険適用となった。

モルヌピラビルはニルマトレルビルに先立って使用可能となった経口抗ウイルス薬である。日本を含む15か国で実施されたRCT¹⁶⁾は、軽症から中等症で重症化リスクを有するワクチン未接種、発症5日以内の非入院患者に対し、そのアウトカムを28日時点での入院ないしは死亡、すなわち重症化抑制効果に設定して実施された。1,433人の患者を1:1に

無作為化したところ、最終解析にてプラセボと比較し30%のリスク減少を認めた。

なお、後述するニルマトレルビル同様、特例承認の根拠となった臨床試験はオミクロン株期前に実施されたものである。その後2022年4月～2023年2月までに実施されたオミクロン株流行期における、68,867名の患者について検証されたリアルワールドデータ¹⁷⁾では、死亡の調整ハザード比はニルマトレルビルで0.16、モルヌピラビルで0.23であった。モルヌピラビルはニルマトレルビルのように腎機能障害における調節が不要なこと、薬物相互作用がみられないことから、一般的にはより合併症が多い、あるいは臓器機能が低下した患者、すなわち元々重症化リスクのより高い患者に使用される傾向がある。ニルマトレルビルが使用可能であればそれを優先してよいが、他に選択肢がない場合、あるいは患者背景が十分にわからない場合は治療選択肢として考慮すべき薬剤である。

3. ニルマトレルビル/リトナビル

ニルマトレルビルはSARS-CoV-2のメインプロテアーゼ(3CLプロテアーゼ)を阻害し、ポリタンパクの切断を阻害することでウイルス複製を抑制する。また、ニルマトレルビルの代謝を遅延させる目的でリトナビルを併用する。2022年2月に特例承認され、2023年3月から保険適用となった。

国内外で実施されたRCT¹⁸⁾では、モルヌピラビルと同様、軽症から中等症で重症化リスクを有するワクチン未接種、発症5日以内の非入院患者に対し、アウトカムを28日時点での重症化抑制効果に設定して実施された。デルタ株流行期に実施された本試験では2,246人の患者を1:1に無作為化したところ、プラセボに対し89%の重症化抑制効果を認めた。高い臨床効果が認められる一方で、併用されるリトナビルは強力なCYP3A4阻害薬であり、併用薬禁忌あるいは注意が比較的多い。また、中等度の腎機能障害がある場合には減量が必要、重度腎機能障害では投与非推奨など、特に初診患者で背景が十分に把握できない患者については投与の判断は慎重に行う必要がある。

4. エンシトレルビル (表2)

エンシトレルビルは3CLプロテアーゼ阻害薬で

表2 抗 SARS-CoV-2 ウイルス薬のまとめ

	レムデシビル remdesivir	モルスピラビル molnupiravir	ニルマトレルビル/リトナビル nirmatrelvir/ritonavir	エンシトレルビル ensitrelvir
主な適応	軽症～重症	重症化リスクを有する 軽症～中等症 I	重症化リスクを有する 軽症～中等症 I	軽症～中等症 I
推奨される投与時期	発症7日以内 (重症化抑制の場合)	発症5日以内	発症5日以内	発症3日以内
投与量・投与期間	初日200mg、 2日目を以降100mgを1日1回	1回800mgを1日2回	1回300/100mgを1日2回	初日375mg、 2日目を以降125mgを1日1回
	最大で10日まで (重症化抑制では3日)	5日間	5日間	5日間
対象年齢	体重3.5kg以上の 小児～成人	18歳以上	12歳以上	12歳以上
腎機能障害時の用量調節	(不要だが注意して使用) 腎機能悪化のおそれがある	不要	減量	不要
妊婦/授乳婦への投与	有益性投与	禁忌	有益性投与	禁忌
注意すべき有害事象	徐脈、肝機能障害、 腎機能障害	下痢、悪心	味覚不全、下痢、軟便	HDLコレステロール減少、 TG上昇、ビリルビン上昇

各薬剤電子添文および臨床試験をもとに作成した。

あり、非構成タンパクの切り出しを阻害することでウイルス複製を抑制する。オミクロン株の大規模流行により多くの軽症患者が多発した時期に臨床試験が実施されており、2022年11月に緊急承認、2023年3月に保険適用となった。

軽症から中等症の外來患者を対象とした本剤の臨床試験^{19,20)}における主要評価項目は、重症化抑制効果ではなく、症状改善やウイルス減少効果とした点特徴的である。発症3日以内の患者を対象とし、倦怠感、発熱、鼻症状、咽頭痛、咳嗽といったCOVID-19の症状スコアの変化をプラセボと比較したところ、症状回復の時間を約1日(24.3時間)短縮した。なお、同試験ではウイルス減少効果も確認されている。

なお、エンシトレルビルも相互作用が多く知られており、投与前に十分な確認が必要である。さらに、妊婦への投与は禁忌である。本剤は若年に使われることが多い薬剤と考えられることから、この点には十分な注意が必要である。

5. 中和抗体薬

1) イムデビマブ/カシリビマブ

SARS-CoV-2スパイクタンパクの受容体結合ドメインに対するモノクローナル抗体で、国内で最も早期から使用され2021年7月に特例承認された。軽症～中等症で重症化リスク因子を有する非入院患者において、プラセボと比較し主要評価項目である入

院または死亡リスクを70.4%低減、さらに症状消失までの期間を4日間短縮させた²¹⁾。また、本剤はウイルス曝露後の発症予防に適応を有している点も特徴的である。家庭内接触96時間以内の投与により、81.4%のリスク減少が示されている²²⁾。

通常、成人および12歳以上かつ体重40kg以上の小児に対し、カシリビマブおよびイムデビマブとしてそれぞれ600mgを併用により単回点滴静注するが、オミクロン株における*in vitro*での活性低下が報告²⁾されており、優先して用いられる状況ではなくなっている。

2) ソトロビマブ

イムデビマブ/カシリビマブと同様の研究デザインにおいて、非入院患者、発症5日以内の患者において85%の重症化抑制効果を示し²³⁾、2021年9月に特例承認された。ソトロビマブはスパイクタンパク上のACE2受容体結合部位と異なる、比較的変異の少ない保存部位を標的として設計されているが、*in vitro*でのオミクロン株に対する活性は低下している²⁾。

一方で、オミクロン株期におけるリアルワールドのレジストリ研究²⁴⁾では、ニルマトレルビルに対するソトロビマブの効果は非劣性であった。その理由の一つは、抗体依存性細胞障害活性や抗体依存性細胞貪食活性といったエフェクター機能と考えられている²⁵⁾。

オミクロン株流行では抗ウイルス薬の投与を優先すべきであり、中和抗体は積極的には推奨されない

ものの、他に選択肢のない場合には一度の静脈内投与だけで治療が完結することはメリットにもなる。

成人および12歳以上かつ体重40kg以上の小児に対し、ソトロビマブとして500mgを単回点滴静注する。

3) チキサゲビマブ/シルガビマブ

重症化リスクの有無を問わず、ワクチン未接種、軽症～中等症の、発症7日以内の非入院患者を対象としたRCT²⁶⁾において、単回筋肉内注射によりプラセボに対し重症化または全死亡を50.5%有意に減少させた。また、重症化リスクの有無を問わず、軽症～中等症Iの非入院患者を対象としたRCT²⁷⁾において、免疫抑制状態、ワクチンの効果が期待できない被験者に対し、本剤の単回筋肉内注射により投与後6か月時点でのCOVID-19発症リスクを82.8%低減することが示され、曝露前予防としての発症予防効果も報告されている。本剤は2022年8月に特例承認された。

重症化抑制、発症予防いずれも成人および12歳以上かつ体重40kg以上の小児に対し、チキサゲビマブおよびシルガビマブを、それぞれ300mgを併用により筋肉注射する。原疾患ないしは治療により免疫不全となっている状況下では発症抑制として投与できるのがよい。

このように、本剤は重症化抑制効果だけではなく、曝露前発症予防にもエビデンスを有する点でユニークである。しかし、曝露後予防としての有効性は示されていないので注意が必要である。

IV. 抗炎症薬各論

1. 副腎皮質ステロイド

COVID-19では一般的にデキサメタゾンが用いられる。前述のごとく、当初はステロイド投与に否定的な見解もあったものの、COVID-19入院患者6,425名のRCTにおいてデキサメタゾン6mgを最大10日間投与することで、28日死亡率を改善させたというRECOVERY試験²⁸⁾の結果に基づき、WHOは8つの研究によるメタアナリシスの結果とともに、2020年9月2日にCOVID-19に対する副腎皮質ステロイド使用についてのガイダンスを公表した²⁹⁾。その後実施されたシステマティックレビュー³⁰⁾(表3)においても、副腎皮質ステロイド投与による30日死亡率のわずかな減少と、生存退院率のわずかな改善が確認されている。

COVID-19疾患経過後期でみられる免疫の過剰応答では、IL-6をはじめとした種々の炎症性サイトカインが誘導され、肺炎・肺障害の重症化に寄与する。特に酸素投与が必要な症例では、積極的かつ早期にステロイド投与を行うことが望ましい一方で、酸素投与が不要な症例では、抗ウイルス活性の低下や有害事象の観点から一律な投与は不要である。

副腎皮質ステロイドを使用する場合は、デキサメタゾン6mg/日を最大で10日間投与する方法が一般的である。これよりも多いステロイドの投与は有

表3 COVID-19に対するステロイド投与の効果のまとめ

アウトカム	相対効果 (95%信頼区間)	サンプル数 (研究数)	*エビデンスの強さ (GRADE)	コメント
ステロイド+標準治療 対 標準治療、入院かつワクチン未接種				
30日までの全死亡	RR 0.90 (0.84-0.97)	7898 (9 RCTs)	中程度(+++-)	全死亡をわずかに減少しうる
120日までの全死亡	RR 0.74 (0.23-2.34)	485 (3 RCTs)	非常に弱い(+---)	エビデンスが不確実
臨床的改善、生存退院 (28日後)	RR 1.07 (1.03-1.11)	6786 (3 RCTs)	弱い(++--)	臨床的改善、生存退院がわずかに増加しうる
臨床的悪化	RR 0.92 (0.84-1.01)	5586 (2 RCTs)	弱い(++--)	臨床的悪化(人工呼吸器使用、死亡)をわずかに減少しうる
重篤な有害事象 (治療期間中)	バイアスが大きく統合せず	678 (2 RCTs)	非常に弱い(+---)	エビデンスが不確実
有害事象 (治療期間中)	バイアスが大きく統合せず	447 (3 RCTs)	非常に弱い(+---)	エビデンスが不確実
院内感染 (治療期間中)	バイアスが大きく統合せず	598 (4 RCTs)	非常に弱い(+---)	エビデンスが不確実
侵襲性真菌感染症 (治療期間中)	バイアスが大きく統合せず	64 (1 RCT)	非常に弱い(+---)	エビデンスが不確実

*エビデンスの強さはGRADEシステムに基づく

RR: relative risk 相対リスク, RCT: randomized controlled trial ランダム化比較試験

(文献30)のSummary of findings表を基に作成

益性が証明されていない³¹⁾。また、デキサメタゾン以外のステロイドが用いられることもあるが、エビデンスは依然十分ではない。

2. トシリズマブ

トシリズマブはヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体として、関節リウマチやキャッスルマン病に使用される。IL-6 は COVID-19 において過剰な免疫応答を形成するうえで重要な役割を担うサイトカインの一つであり、これを阻害することで疾患経過後期における重症化を抑制することが期待できる。複数の RCT が実施されたものの結果は一定でなく、予後に悪影響を与える可能性も指摘されていたものの、最終的にはメタアナリシスの結果³²⁾や EMPACTA 試験³³⁾の結果より、ステロイド併用下において、全死亡の減少が期待されると報告された。

投与は酸素投与を要する症例に限られ、成人には、副腎皮質ステロイド薬との併用において、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8mg/kg を点滴静注する。症状が改善しない場合には、初回投与終了から 8 時間以上の間隔をあけて 8mg/kg を 1 回追加投与できる。

3. バリシチニブ

バリシチニブはヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬であり、関節リウマチやアトピー性皮膚炎などに用いられ、過剰な免疫反応の一端を担うシグナル伝達を抑制する。SARS-CoV-2 による肺炎に対するバリシチニブの有効性および安全性は、米国や日本など 8 か国の 67 施設で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験 (ACTT-2) において確認された³⁴⁾。この試験では中等症から重症患者に対し、レムデシビルとの併用における臨床的改善効果を比較したものであり、特に高濃度酸素投与時には回復日数が 8 日早くなるなど、比較的重症例に対し有効性が期待できる。実臨床では抗ウイルス薬 (レムデシビル)、バリシチニブに加え、さらにステロイドを併用する多剤併用療法が行われることがある。英国で実施されたオープンラベルの試験と、これに加えたメタアナリシス³⁵⁾では、多くの副腎皮質ステロイド使用例が含まれており、これにおいても 28 日死亡抑制効果が報告されている。ただし、高度の免疫抑制治療になるため、合併する二次感染には十分に注意する必

要がある。

通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして 4mg を 1 日 1 回経口投与し、総投与期間は 14 日間までとする。

V. 抗凝固薬

抗凝固薬として用いられるヘパリンには、低分子量ヘパリン、未分画ヘパリンなどが知られるが、COVID-19 の診療においては通常未分画ヘパリンが用いられる。また、一般にヘパリン投与量には「予防量」と「治療量」があり、未分画ヘパリンの場合には具体的には 10,000 単位/日程度の持続点滴静注ないしはヘパリンカルシウム 1 回 5,000 単位皮下注射を 1 日 2 回などが予防量として用いられ、APTT による調節を必要としない。

複数の臨床試験^{36~42)}において種々のヘパリンについての効果が検証されており、これらを (表 4) にまとめた。結果は一様ではないものの、一般的には中等症Ⅱや重症例については予防量のヘパリン投与のベネフィットが期待できる。一方で、重症患者や ICU に入院している患者には治療量での予後に対するベネフィットはなく、予防量と比較して出血のリスクが高い³⁸⁾。なお、日本静脈学会・肺塞栓症研究会・日本血管外科学会・日本脈管学会・日本循環器学会が定めた COVID-19 における血栓症予防および抗凝固療法の診療指針 (2023 年 2 月 25 日版 version 4.1)⁴³⁾では、軽症～中等症Ⅰにおけるヘパリンについての推奨は行っておらず、中等症Ⅱ以上でも未分画ヘパリンの予防量投与のみを推奨している。これは、臨床試験では相反するデータが出ていること、日本で認可されている未分画ヘパリンの治療用量での使用は頻回の採血、用量調節が必要になること、日本人では血栓症リスクは低い出血合併症が多いことを理由にしている。

しかしながら、高度に上昇した D-Dimer がみられる症例では血栓症による合併症を経験することはまれではない。重症例については個別対応になると思われるが、出血のリスク評価およびモニタリングをしながら治療量による抗凝固療法を行うことは十分に妥当であると考えられる。

なお、直接経口抗凝固薬 (DOAC) については臨床試験が少なく、積極的に使用を推奨するエビデン

表4 抗凝固治療に関する主なエビデンス

試験名	HEP-COVID	INSPIRATION	ACTION	ATTACC ACTIV-4a REMAP-CAP	RAPID	BEMICOP
対象患者	入院	ICU	入院	ICUレベル	入院	入院
D-Dimer	D-Dimer>4xUNL	-	D-Dimer>UNL	-	D-Dimer>UNL	D-Dimer上昇
投与薬剤	低分子量ヘパリン (エノキサパリン) 未分画ヘパリン	低分子量ヘパリン (エノキサパリン)	エノキサパリン リバーロキサパン 未分画ヘパリン	低分子量ヘパリン 未分画ヘパリン	低分子量ヘパリン 未分画ヘパリン	低分子量ヘパリン (ベミパリン)
比較投与量	治療量 vs. 予防~中間量	中間量 vs. 予防量	治療量 vs. 予防量	治療量 vs. 予防量	治療量 vs. 予防量	治療量 vs. 予防量
主要評価項目	ATE, VTE, 30日以内死亡	ATE, VTE, 30日以内死亡, ECMO	死亡,入院期間, 酸素投与の有無	Organ support-free days	ICU入室, IPPV/NPPV, 死亡	ICU入室, IPPV/NPPV, 死亡,ARDS, ATE, VTE
結果	非ICU患者では、治療量のエノキサパリン投与において血栓塞栓症と死亡の減少がみられた。	主要評価項目に有意差なし。中間量では血小板減少がみられた。	有意差なし。治療量では出血が増加した。	ICU群では有意差なし。非ICU群では治療量投与群でOrgan support-free daysは有意に増加した。(院内死亡は差なし)	主要評価項目では有意差なし。死亡は減少した。	主要評価項目では有意差なし。

UNL: upper normal limit, ATE: arterial thromboembolism, VTE: venous thromboembolism, ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, IPPV: invasive positive pressure ventilation, NPPV: non-invasive positive pressure ventilation

(文献36~42)を基に作成)

スはみられない。ACTION 試験³⁹⁾ではリバーロキサパンを含む治療用量の抗凝固治療は、予防用量の未分画ヘパリンを上回るベネフィットがないばかりか、出血の増加が見られた。簡便な薬剤ではあるが、一部のDOACでは他の抗ウイルス薬との薬物相互作用の懸念もあるため、積極的に使用を推奨しうる状況にはない。

おわりに

本稿ではCOVID-19の病態を解説しながら、病態に応じた治療戦略と具体的な使用薬剤について、エビデンスを元に解説した。特に抗ウイルス薬の領域では、臨床試験の評価項目が複数設定されており、「何に対して」効果が証明されたのかを十分に理解しておくことが重要である。現在流行しているオミクロン株では、重症度は総じて低下していると考えられることから、重症化抑制目的の薬剤投与は適切な患者層を選択して実施すべきである。一方で、症状改善やウイルス排泄抑制、罹患後症状の抑制などは多くの患者に恩恵があると考えられる。こちらについては今後さらなるエビデンスをもとに、投与患者の適正化を図ることが望まれる。

文 献

- 1) Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, *et al.* Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Jama* 2020; 324.
- 2) Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, *et al.* Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med* 2022.
- 3) Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8: 420-422.
- 4) Chen G, Wu D, Guo W, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130: 2620-2629.
- 5) Yang Z, Liu J, Zhou Y, *et al.* The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81: e13-e20.
- 6) Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, *et al.* Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *Jama* 2020; 324: 799-801.
- 7) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-1826.
- 8) Amstutz A, Speich B, Mentre F, *et al.* Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2023; 11: 453-464.
- 9) Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, *et al.* Remdesivir for 5 or

- 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
- 10) Kaka AS, MacDonald R, Greer N, *et al.* Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med* 2021; **174**: 663-672.
 - 11) Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, *et al.* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2022; **386**: 305-315.
 - 12) Saputri DS, Li S, van Eerden FJ, *et al.* Flexible, Functional, and Familiar: Characteristics of SARS-CoV-2 Spike Protein Evolution. *Front Microbiol* 2020; **11**: 2112.
 - 13) Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, *et al.* Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res* 2022; **198**: 105252.
 - 14) Torneri A, Libin P, Vanderlocht J, *et al.* A prospect on the use of antiviral drugs to control local outbreaks of COVID-19. *BMC Med* 2020; **18**: 191.
 - 15) Zur M, Peselev T, Yanko S, *et al.* Efficacy and safety of antiviral treatments for symptomatic COVID-19 outpatients: Systematic review and network meta-analysis. *Antiviral Res* 2024; **221**: 105768.
 - 16) Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, *et al.* Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med* 2022; **386**: 509-520.
 - 17) Lin DY, Abi Fadel F, Huang S, *et al.* Nirmatrelvir or Molnupiravir Use and Severe Outcomes From Omicron Infections. *JAMA Netw Open* 2023; **6**: e2335077.
 - 18) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, *et al.* Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2022.
 - 19) Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, *et al.* Efficacy and Safety of Ensitrelvir in Patients With Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019: The Phase 2b Part of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study. *Clin Infect Dis* 2023; **76**: 1403-1411.
 - 20) Yotsuyanagi H, Ohmagari N, Doi Y, *et al.* A phase 2/3 study of S-217622 in participants with SARS-CoV-2 infection (Phase 3 part). *Medicine (Baltimore)* 2023; **102**: e33024.
 - 21) Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, *et al.* REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 238-251.
 - 22) O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, *et al.* Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1184-1195.
 - 23) Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, *et al.* Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med* 2021; **385**: 1941-1950.
 - 24) Zheng B, Tazare J, Nab L, *et al.* Comparative effectiveness of nirmatrelvir/ritonavir versus sotrovimab and molnupiravir for preventing severe COVID-19 outcomes in non-hospitalised high-risk patients during Omicron waves: observational cohort study using the OpenSAFELY platform. *Lancet Reg Health Eur* 2023; **34**: 100741.
 - 25) Addetia A, Piccoli L, Case JB, *et al.* Neutralization, effector function and immune imprinting of Omicron variants. *Nature* 2023; **621**: 592-601.
 - 26) Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, *et al.* Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; **10**: 985-996.
 - 27) Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, *et al.* Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2022; **386**: 2188-2200.
 - 28) Horby P, Lim WS, Emberson JR, *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
 - 29) WHO. Corticosteroids for COVID-19. *Periodical Corticosteroids for COVID-19* 2020; Volume (Issue). <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1> (accessed 13th, Sep 2020).
 - 30) Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, *et al.* Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; **11**: CD014963.
 - 31) Snow TAC, Arulkumaran N, Singer M, Choi SH. Effect of dexamethasone dose on outcomes in acute COVID-19 disease: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2023; **87**: 490-497.
 - 32) Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, *et al.* Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021; **326**: 499-518.
 - 33) Salama C, Han J, Yau L, *et al.* Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021; **384**: 20-30.
 - 34) Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, *et al.* Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **384**: 795-807.
 - 35) Recovery Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet* 2022; **400**: 359-368.
 - 36) Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, *et al.* Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021; **375**: n2400.
 - 37) Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, *et al.* Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021; **181**: 1612-1620.

- 38) Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, *et al.* Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; **325**: 1620-1630.
- 39) Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet* 2021; **397**: 2253-2263.
- 40) Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, *et al.* Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **385**: 777-789.
- 41) Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, *et al.* Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; **385**: 790-802.
- 42) Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, *et al.* Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thromb Haemost* 2022; **122**: 295-299.
- 43) 日本静脈学会., 肺塞栓症研究会., 日本血管外科学会., *et al.* COVID-19における血栓症予防および抗凝固療法の診療指針 (2023年2月25日版 version 4.1). COVID-19における血栓症予防および抗凝固療法の診療指針 (2023年2月25日版 version 4.1) 2023; Volume (Issue). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/02/JCS_notice_20230224_V4.1.pdf (accessed 28th, Jan. 2024).