

新型コロナウイルス感染症の治療薬

COVID-19 therapeutics

ど い よう へい
土 井 洋 平
Yohei DOI

はじめに

2019年末に中国で初めて確認された新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は、その後全世界に拡散し、既に8千5百万人以上の感染者、180万人以上の死亡者が出る惨事となっている。SARS-CoV-2による感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の治療にあたっては、その緊急性ゆえ既存薬の中から SARS-CoV-2 に対する抗ウイルス活性があるものを取りあえず転用するアプローチが主流となっている。このため、通常であれば適切な臨床試験による有効性と安全性の検証を経て正式な適応承認に至るところを、適応外投与 (compassionate use) や拡大アクセス (expanded access) といった形でいきなり一般臨床に持ち込まれる例が多く見られる。そしてその後の臨床試験で有効性が確認されたもの、否定されたもの、あるいは臨床試験が遅れ結論が出ていないものなどが混在していることから、やや混沌とした状況になっている。また、COVID-19 に関しては日々新しいエビデンスが積み上げられているため、本稿のテーマである治療薬も含め、COVID-19 の最新の情報を把握しておくことが患者利益そして医療安全の観点からも重要となる。ここでは、現時点でのそれぞれの治療薬にまつわる主要なエビデンスを点検し、日常臨床に応用する際の注意点も含め記述する。

I. 既存の抗ウイルス薬

1. レムデシビル

レムデシビルは、元々 C 型肝炎などに対して開発

された RNA ポリメラーゼ阻害薬で、その後エボラ出血熱でも臨床試験が行われた経緯がある。SARS-CoV-2 に対し良好な活性を示すことから、COVID-19 に対しても早くから有効性の検討が行われた。投与量は初日が 200 mg 1 回点滴、2 日目以降は 100 mg 1 回点滴で、体内でプロドラッグから代謝され活性体となり、腎排泄される。肺炎を合併した COVID-19 患者 1,062 名を対象としたランダム化試験において、レムデシビルを 10 日間投与された群でプラセボ群に比べ、退院可能となるまでの日数が 15 日から 10 日に有意に短縮されたことから、まず米国で緊急承認された¹⁾。ただし、有症状期間の短縮は主に自発呼吸で低流量酸素投与を要する中等症患者で見られており、高流量酸素投与あるいは人工呼吸や ECMO による管理を必要とする重症患者に対する有効性は確認されていない。また、15 日総死亡率がプラセボ群で 11.9%、レムデシビル群で 6.7%、29 日総死亡率がプラセボ群で 15.2%、レムデシビル群で 11.4% と、いずれもレムデシビル投与群で低い傾向が見られた。この中でも、サブグループ解析ではあるものの、自発呼吸で低流量酸素投与を要する中等症患者では死亡率の有意な低下が見られている。

また、これとは別に行われた、レムデシビル 5 日間投与と 10 日間投与を比較したランダム化試験では、5 日間投与に対する 10 日間投与の優位性は明確に示されなかった²⁾。このことから、現時点での情報に基づけば、酸素投与を必要としているものの人工呼吸は要していない肺炎患者に対する 5 日間投与が臨床的適応となろう。レムデシビルは本邦でも COVID-19 に対し特例承認を受けているが、今のところ供給が限られることから、医療機関から厚生労働省に依頼し 5 日間分の薬剤提供を無償で受ける形

になっている。ただ、本来のレムデシビルの薬価は5日間で25万円を越えていることから、長期的に標準治療として定着するかどうかの点で課題が残る。

投与時には腎機能、肝機能をモニターすることが推奨される。また、腎機能低下患者や透析患者での薬物動態は不明のため、臨床的判断で利益がリスクを上回ると考えられる場合にのみ慎重投与を検討する。

2. ファビピラビル

ファビピラビルは、富山化学工業（現富士フィルム富山化学）が開発したRNAポリメラーゼ阻害薬で、新型または再興型インフルエンザ感染症に適応承認されているものの、催奇形性への懸念から医療機関には流通していない。本パンデミックの初期において、既存の各種抗ウイルス薬のSARS-CoV-2に対する増殖抑制効果を検討した *in vitro* の研究で抗ウイルス活性が報告されたほか³⁾、中国での非ランダム化臨床試験でロピナビル・リトナビル+インターフェロン- α よりもファビピラビル+インターフェロン- α を投与された症例でウイルスの早期陰性化が見られたことから⁴⁾、COVID-19の治療薬候補として注目された。

この頃ちょうど、クルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号における全乗客乗員のスクリーニングが行われ、無症状や軽症の感染者が多く存在することが認識されつつあった。そこで、内服薬であるファビピラビルによりウイルスの排出量を低減できるかどうかを検証するランダム化試験を、藤田医科大学を中心に多施設で実施することとなった。

この試験には無症状から軽症のCOVID-19患者86名を登録することを目標とし、参加当初からファビピラビルを内服する群（通常投薬群）と参加6日目からファビピラビルを内服する群（遅延投与群）に無作為割り付けするデザインを採用した⁵⁾。また、主要評価項目は投与6日目までのPCR陰性化率、副次評価項目はウイルス量の推移と減少率、探索的評価項目は発熱期間、症状の推移、重症化・死亡率と設定した。結果、患者89名が全国25施設から本試験に参加した。このうち参加1日目のPCRが陽性だった患者は69名で、6日目までにPCRが陰性化したのは通常投与群で66.7%、遅延投与群で56.1%だった（調整後ハザード比=1.42、95%信頼区間=

0.76-2.62）。一方、参加1日目に体温が37.5℃以上だった患者30人の解熱までの平均日数は通常投与群で2.1日、遅延投与群で3.2日だった（調整後ハザード比=1.88、95%信頼区間=0.81-4.35）。いずれも統計的有意差に達しなかったものの、通常投与群でPCR陰性化率が高く、発熱期間が短い傾向が見られた。重症化または死亡した患者はいなかった。

一方、ファビピラビルの開発元である富士フィルム富山化学が、肺炎患者の臨床的改善率を比較するプラセボ対照ランダム化試験を企業治験として行った⁶⁾。この試験の主要評価項目は症状（体温、酸素飽和度、胸部画像）の軽快かつウイルスの陰性化までの時間で、COVID-19肺炎患者156名が参加した。主要評価項目の中央値はファビピラビル投与群で11.9日、プラセボ投与群で14.7日となり、ファビピラビル投与群で統計的有意に症状が改善したと速報されている（調整後ハザード比=1.593、95%信頼区間=1.024-2.479）。また、富士フィルム富山化学はこの結果を元に、10月に承認申請を行い、1月現在継続審議となっている。

ファビピラビルについては中国、ロシア、インドなどでもそのジェネリック製剤が製造されており、様々な枠組みで患者への投与が行われているが、ランダム化試験としてはロシアでCOVID-19患者60名に高用量ファビピラビル（初日に1,800mg 2回、以後800mg 1日2回、国内の試験と同じ用量）、標準量ファビピラビル（初日に1,600mg 2回、以後600mg 1日2回、インフルエンザへの承認用量）、標準治療（ヒドロキシクロロキンなど）に20名ずつ無作為割り付けされた試験の結果が報告されている⁷⁾。この試験の主要評価項目であった投与10日目のPCR陰性化率はファビピラビル投与群で92.5%、標準治療群で80.0%と有意差には達しなかったが、投与5日目でのPCR陰性化率はファビピラビル投与群で62.5%、標準治療群で30.0%と、ファビピラビル投与群で有意に高かった。

ファビピラビルは現時点ではCOVID-19に適応承認されていないが、臨床的判断によりCOVID-19患者への適応外投与（compassionate use）を希望する場合、国立国際医療センターのレジストリ事務局、または藤田医科大学の観察研究事務局にコンタクトすることで、富士フィルム富山化学から薬剤の供給を受けることができる。この場合は各施設で適応外

使用としての同意書を当該患者から得ることが必要である。動物において催奇形性がみられていることから、妊婦または妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。ファビピラビルはプロドラッグであり、細胞内でリポシル化、リン酸化されて活性体となる。その後肝臓で代謝され、腎排泄される。投与量は薬物動態および安全性の観点から 1,800 mg 2回、以後 800 mg 1日2回が推奨されている。投与に伴う副作用としては一時的な尿酸値の上昇が比較的多く見られるほか、肝機能障害、皮疹などが報告されている^{5,8)}。

II. 抗ウイルス薬以外の既存薬

1. ネルフィナビル

ネルフィナビルは古典的な HIV のプロテアーゼ阻害薬で、HIV 感染症の治療にはほとんど使われなくなっているが、SARS-CoV-2 に対し増殖抑制活性があることが東京理科大学・国立感染症研究所のグループから報告された⁹⁾。現在長崎大学を中心に軽症患者の PCR 陰性化までの期間をネルフィナビル投与群と対症療法群で評価する RCT が開始されている。

2. シクレソニド

喘息の吸入治療薬であるシクレソニドには抗 SARS-CoV-2 活性があることが国立感染症研究所より報告されている¹⁰⁾。実際に COVID-19 患者で奏効したとの症例報告を元に、特に軽症患者での適応外使用が始まっている¹¹⁾。ただし、国立国際医療センターを中心に行われた患者 90 名の RCT では、対症療法群に比べシクレソニド吸入群で肺炎増悪率が高い傾向が見られた (https://www.ncgm.go.jp/pressrelease/2020/20201223_1.html)。

3. ナファモスタット

ナファモスタットは、国内で瘧疾、DIC に適応のあるプロテアーゼ阻害薬であるが、東京大学医科学研究所からナファモスタットが気道上皮細胞の TMPRSS2 を阻害し、SARS-CoV-2 のスパイク蛋白の活性化を防ぐことで、抗 SARS-CoV-2 活性を示すことが報告された¹²⁾。人工呼吸器患者や ECMO 患

者で良好な治療成績を得たとの症例報告があり¹³⁾、東京大学を中心にファビピラビルにナファモスタットを併用した際の臨床的軽快、ウイルス学的治癒への有効性を検証する RCT が開始されている。

4. カモスタット

慢性瘧疾などに適応のあるプロテアーゼ阻害薬であり、ナファモスタットと同じく抗 SARS-CoV-2 活性を示すことが報告されているが、経口薬である点が異なる。小野薬品工業による企業治験が開始されたと報じられているほか、カモスタットを含有するうがいによる新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染予防効果を検討する RCT の計画が東海大学より登録されている。

5. イベルメクチン

日本で開発され、世界的に糸状虫症などの治療に広く使われているマクロライド系抗寄生虫薬であるイベルメクチンに、抗 SARS-CoV-2 活性があることが報告されている。米国での査読前観察研究で、イベルメクチンを投与された COVID-19 患者で死亡率が低下している可能性が示唆されているほか¹⁴⁾、バングラデシュで行われた軽症・中等症患者 400 名の RCT において、イベルメクチン+ドキシサイクリン 5 日間内服群では、プラセボ内服群よりも 7 日目の症状改善率が有意に高く、14 日目のウイルス陽性率が有意に低かったことが報じられている¹⁵⁾。北里大学を中心に、軽症患者を対象にウイルス学的治癒への有効性を検証する RCT が行われている。

III. 抗炎症薬

1. デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン

英国で行われている大規模 RCT (リカバリー試験) の中の一試験として、COVID-19 患者 6 千名以上がデキサメタゾン 6 mg/日 10 日間投与と標準治療に無作為割り付けされた。28 日総死亡率が標準治療群に比べデキサメタゾン群で有意に (17%) 低下したことが報告された。特に酸素投与患者で死亡率が 20%、人工呼吸を要する患者では 35% 低下した¹⁶⁾。一方で、酸素投与を必要としない軽症例では逆にやや死亡率が高い傾向が見られた。この結果を

元に、厚生労働省の「COVID-19 診療の手引き第 2.2 版」にはレムデシビルと並んで承認薬として収載された。また、このリカバリー試験の結果が速報されたことで、それまで行われていたステロイド薬（デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン）の RCT の多くが早期中止となった。そこで、リカバリー試験を含む 7 つのステロイド薬 RCT に参加した重症患者 1703 名を対象としたメタアナリシスが行われた¹⁷⁾。その結果、ステロイド投与群の死亡が 678 名中 222 例、標準治療群の死亡が 1025 名中 425 名（オッズ比 0.66、95%信頼区間 0.53-0.82）となり、重症患者に対するステロイド投与の有効性が再確認された。

2. メチルプレドニゾロン

本邦では呼吸器疾患に対するステロイド薬としてメチルプレドニゾロンが用いられることが多い。ブラジルで患者 416 名が参加したメチルプレドニゾロンの RCT では、メチルプレドニゾロン投与群の 28 日総死亡率は標準治療群と差が見られなかったが、CRP 値が高い 60 歳以上の患者ではメチルプレドニゾロン投与群の死亡率が標準治療群より有意に低かった¹⁸⁾。国内では名古屋大学を中心にファビピラビル+メチルプレドニゾロン投与による重症化予防効果を検証する単群試験が行われている。

このように酸素投与や人工呼吸を要する COVID-19 重症例ではステロイド投与による死亡率低下のエビデンスが蓄積されていることから、標準治療として検討すべきと考えられる。ステロイド薬とその用量については、現時点ではリカバリー試験で用いられたデキサメタゾン 6 mg/日が適切であろう。

3. トシリズマブ、サリルマブ

重症 COVID-19 患者では、T 細胞や単球が IL-6 を大量に産生し、これがサイトカインストームに寄与し死亡率を押し上げているとの考え方にに基づき、IL-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブやサリルマブの投与が行われている。イタリアや米国の大規模な観察研究では、トシリズマブの投与と死亡率の低下の相関が示唆されているが^{19, 20)}、RCT ではトシリズマブの投与が重症化や死亡を減らさなかったとする報告²¹⁾と、集中治療の必要や死亡を有意に減らしたとする報告²²⁾があり、結論が出ていない。

IV. 有効性が示されなかった既存薬

1. ヒドロキシクロロキン

抗マラリア薬・免疫調節薬であるヒドロキシクロロキンは、SARS-CoV-2 に対して良好な活性を示すことから、一時は世界的に盛んに COVID-19 の治療に用いられたが、高用量の投与で心停止などの心毒性が見られたこと、またリカバリー試験を始めとする RCT で有効性が示されなかったことから、COVID-19 に対する治療薬としては用いられなくなりつつある¹⁶⁾。

2. ロピナビル・リトナビル

ロピナビル・リトナビルは、2000 年代前半にネルフィナビルと並び HIV 感染症の治療に頻用されたプロテアーゼ阻害薬で、SARS-CoV-2 に対して増殖抑制活性が見られたことから COVID-19 の治療薬としても期待されたが、リカバリー試験で有効性が示されず、また忍容性も低いことから使用されなくなってきている²³⁾。

V. COVID-19 臨床研究を巡る課題

ここまで紹介してきた治療薬の臨床データは、今年初めからの短期間に世界各地で行われた臨床研究の成果として積み上げられてきたものである。わが国で国内開発された既存薬に COVID-19 の治療薬候補が多くあることから、臨床研究についても積極的にエビデンスを示していくことが望ましいことは言うまでもないが、そこには数々のハードルがある。

まず、COVID-19 の治療法を考えると、もっとも望まれるアウトカムとは何だろうか。COVID-19 の多くを占める軽症患者においては、早く体調が改善する、重症化しない、家族への感染を防ぐ、長期的な症状の遷延を防ぐ、などが考えられる。一方、運悪くも重症化してしまった患者やその家族では、死亡の回避、生活の質の回復などが最も望まれるアウトカムであろう。さらに医療者の立場だと、入院の回避、人工呼吸の回避、早期退院など、医療機能維持に資するアウトカムを重視するかもしれない。治療法を開発するにあたっては、臨床的意義があり、

その薬剤の特性を反映し、かつ計量可能なアウトカムを選定する必要がある。COVID-19はその重症度スペクトラムが無症状から重篤まで幅広いことから、コンセンサスを得られるアウトカムの設定がどうしても難しくなる。

また、特に2020年3～4月のいわゆる第一波が収束して以降は、軽症者の比率が高くなっているが、軽症者はそのほとんどが経過観察のみでも軽快していく。自然軽快する感染症に対し薬物療法で明確な治療効果を示すことは容易ではない。また、軽症から重症化する割合も低くなってきているため、重症化予防効果を示すには大人数の試験が必要となる上、死亡回避効果を示すにはそれよりもさらに大規模な試験を行わなければならない。日本で患者数も死亡者数も比較的少ないことは歓迎すべきこととしても、このような疫学状況で数千人規模の臨床研究を行うことは現実味がないだろう。

さらに、COVID-19が急性疾患であり、かつ症例発生の予測がつかない点もネックとなる。突然ある地域でクラスターが発生し多くの患者が発生したとしても、それから臨床研究の申請手続きをしていては全く間に合わず、施設登録が完了した頃にはすでに患者はいなくなっている。かといって、全国津々浦々の医療施設があらかじめ施設登録することもリソース面で現実的ではない。

では日本のCOVID-19臨床研究はどうしたらよいのか。ひとつには、完璧な試験を目指すのではなく、現実的なアウトカムを設定し、地味ではあっても少しずつ有効性のデータを蓄積することが考えられる。場合によっては、PCR等によるフォローも行わず、症状やバイタルサイン、入院期間などの臨床的パラメーターのみでアウトカムを設定することも選択肢かもしれない。また、COVID-19患者が多く受診・入院している医療施設やCOVID-19を優先的に受け入れることが決まっている医療施設について情報を共有し、施設登録することができれば効率は上がるだろう。ここからさらに発展させ、種々の臨床研究に対応できるスタッフや設備をこれらの医療施設に投入し、複数の研究でインフラストラクチャーを共有することができれば、軽症患者は試験A、重症患者は試験B、濃厚接触者は試験C、といったように並行して臨床研究を走らせることも可能になるかもしれない。医師や看護師は試験の説明、同意取

得や試験薬の投与等には関与するが、それ以外は患者のケアに専念し、研究スタッフがその他の研究関連業務を引き受ければ、患者の増加局面を迎えた時に患者受け入れと研究対応を両立できることも現実味を帯びる。また、今後もしCOVID-19が終息に向かっていくとしても、今回の教訓を生かし、治療薬の開発の面でも、次のエピソードに対する備えを準備しておくことは危機管理の観点から重要である²⁴⁾。

おわりに

COVID-19はまだ出現から一年に満たない感染症だが、治療法の開発はかつてない速度で進み、特に重症患者については死亡を回避し臨床的改善を促すエビデンスが蓄積されつつある。一方で、軽症患者の治療、あるいは有効性が示された治療法をどう組み合わせていくかといった点は、まだこれからの研究成果を待たねばならないところが多い。COVID-19の治療に関するエビデンスは文字通り日進月歩であり、実臨床でのアプローチも刻々と変化していることから、最新の情報に常に注意を払っていきたい。

文 献

- 1) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020.
- 2) 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.
- 3) Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; **30**(3): 269-271.
- 4) Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*. 2020.
- 5) Doi Y, Hibino M, Hase R, et al. A prospective, randomized, open-label trial of early versus late favipiravir in hospitalized patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020.
- 6) 抗インフルエンザウイルス薬「アビガン®錠」新型コロナウイルス感染症患者を対象とした国内臨床第III相試験にて主要評価項目を達成[press release]. 2020.
- 7) Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2020.
- 8) 藤田医科大学ファビピラビル観察研究事務局. ファビピ

- ラビル観察研究中間報告(第2報)(2020年6月26日現在).
http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_0928.pdf. Published 2020. Accessed.
- 9) Ohashi H, Watashi K, Saso W, et al. Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19. *bioRxiv*. 2020.
 - 10) Matsuyama S, Kawase M, Nao N, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv*. 2020.
 - 11) Iwabuchi K, Yoshie K, Kurakami Y, Takahashi K, Kato Y, Morishima T. Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia: Report of three cases. *J Infect Chemother*. 2020; **26**(6): 625-632.
 - 12) Yamamoto M, Kiso M, Sakai-Tagawa Y, et al. The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 infection in vitro: an existing drug with multiple possible therapeutic effects. *bioRxiv*. 2020.
 - 13) Doi K, Ikeda M, Hayase N, Moriya K, Morimura N, Group C-US. Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series. *Crit Care*. 2020; **24**(1): 392.
 - 14) Rajter JC, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON(Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. *medRxiv*. 2020.
 - 15) ClinicalTrials.gov. Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523831>. Published 2020. Accessed.
 - 16) Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
 - 17) W. H. O. Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020.
 - 18) Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19(Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020.
 - 19) Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; **2**(8): e474-e484.
 - 20) Biran N, Ip A, Ahn J, et al. Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020.
 - 21) Stone JH, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; **383**(24): 2333-2344.
 - 22) UMC Utrecht & Imperial College London. recoverenrope. en. Tocilizumab effective in treating-sickest COVID-19 patients. (press release)
 - 23) Recovery Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19(RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020.
 - 24) North CM, Dougan ML, Sacks CA. Improving Clinical Trial Enrollment - In the Covid-19 Era and Beyond. *N Engl J Med*. 2020; **383**(15): 1406-1408.