

薬のチェック 103

Vol. 22

Sep. 2022

103号（2022年9月発行）の記事要旨と参考文献

参考文献はアクセスが容易になるように、できる限りネットへのリンクをつけたものにしています
(特に PubMed アブストラクトへリンクできるよう)

COVID-19 診療の手引き モルヌピラビルの推奨は疑問

■ CONTENTS ■

Editorial

- 厚労省のワクチンの害評価は結論ありき 103

総 説

- 治療ガイドライン批判シリーズ（24）
COVID-19 診療の手引き 104
根拠が疑問のモルヌピラビルを推奨

New Products

- COVID-19 用抗ウイルス剤ニルマトレルビル / リトナビル 108
限定使用：効果あり、ただし相互作用がたいへん多い
併用禁忌薬剤のリスト 111
COVID-19 用：トリリズマブ（アクテムラ® 点滴静注用） 112
ステロイドとの併用で有効だが、使用は慎重に
COVID-19 用：レムデシビル（ベクルリー® 点滴静注用） 115
再評価：高リスク軽症例、入院中等症まで有効

害 反 応

- 帯状疱疹用剤バラシクロビル 116
常用量で腎・脳・血液毒性

Others

- コーヒー無礼区 119
薬剤師国家試験に挑戦しよう！（問題） 119
医薬品危険性情報 120
FORUM 喘息にクロモグリク酸は効かないのでは？ 121
SARS-CoV-2 はいつ風邪並みウイルスに？ 123
薬剤師国家試験に挑戦しよう！（解答と解説） 122
次号予告／編集後記 124

表紙のことば：大地の力強さを感じさせる石造りの建築。隈研吾氏設計の角川武蔵野ミュージアムです。

編集部 から

コロナ禍はいまだに収束に至らず、この文章を書いている時点（8月18日）でもオミクロン株BA.5は国内で猛威を振るっています。そんな中、今号の「総説」では7月22日に発表されたばかりの「新型コロナウイルス感染症診療の手引き(第8.0版)」(以後、「手引き」といいます)を取り上げました。「手引き」は厚生労働省の事業として発行されていて、「手引き」作成にあたった約25人の委員は感染症医や集中治療医、呼吸器内科医などで構成されており、薬剤の有効性を科学的に評価できる専門家は含まれていないようです。

「総説」本文にもあるようにモルヌピラビルは、その有効性が科学的根拠に乏しいにもかかわらず、同「手引き」での評価が非常に甘く、実地診療で安易に使用され、その結果、患者へのリスクが高いと思われます。このモルヌピラビルは特例承認されたモノですが、その薬価は1カプセル2357.80円（1日薬価1万8662.40円）と非常に高額で、これを5日間服用するように定められています。この高額な薬価は有用性加算が反映されているため、有用性の根拠として「手引き」で有効性が確立した承認薬として紹介されていることが理由になっています。

多くの医療従事者がこの「手引き」を参考に診療を行うことを考えると、「手引き」がもたらした弊害と言えるでしょう。「手引き」には、科学的に根拠がある内容だけを記載して欲しいものです。(た)

★今号のNew Productsは、本誌としては珍しく、「限定」や「慎重に」ではあるものの、「危険」「不要」といった×評価ではありません。今回、再検討し、評価レベルを上げた薬剤もあります。実地臨床で使っている、あるいは罹患してご自身が使ったなど読者のみなさまの経験談や、疑問、質問等をお待ちします。

P103 Editorial [Free](#)

厚労省のワクチンの害評価は結論ありき

P104-107

総説

2022年の年間テーマ：治療ガイドライン批判シリーズ（24）

COVID-19 診療の手引き

根拠が疑問のモルヌピラビルを推奨

薬のチェック編集委員会

まとめ

- 厚生労働省が2022年7月22日に公表した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き第8.0版(手引き8)の、主に薬物治療の項目について、批判的に吟味します。
- 手引き8は、オミクロン株による爆発的流行を受けてもなお、観察研究データを用い、SARS-CoV-2ワクチンが重症化を防ぐと主張し、ワクチンへの過剰な期待へと誘導しています。しかし、重症ほど効くように見えるのは、重症例ほど健康者接種バイアスの影響が大きいためです。
- 米国のガイドラインでは、モルヌピラビルの重症化防止効果証明は不十分との判断から、重症化リスクのある軽症例には、ニルマトレルビル／リトナビルを第一選択、レムデシビルを第二選択とし、モルヌピラビルはそれらが使えない場合の代替にすぎません。
- しかし、手引き8は、レムデシビル、モルヌピラビル、ニルマトレルビル／リトナビルの順に記載し、推奨は並列的ですが、効果を期待できないモルヌピラビルが多用されています。
- 抗体療法について手引き8では、ソトロビマブと抗体カクテルのどちらも、「抗ウイルス剤が使用できない場合に検討する」としていますが、米国のガイドラインではいずれも記載がなく、オミクロン株BA2～BA5亜型には無効で、有効なのは日本では未承認の製剤だけです。
- 重症例に使用して死亡を減らす効果があるデキサメタゾンと、デキサメタゾンとの併用で死亡を減らすトリズマブや、重症例に有効な酸素吸入療法に対する評価は、おむね妥当です。

結論：根拠の乏しいモルヌピラビル使用を誘導する「手引き8」に惑わされぬよう

キーワード：オミクロン株、レムデシビル、ニルマトレルビル、ソトロビマブ、抗体カクテル、トリズマブ

参考文献

- 1) 厚生労働省、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き、第8.0版
www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-0000936655.pdf
旧版：<https://www.ncgm.go.jp/covid19/ref Domestic.html>
- 2) 薬のチェック編集委員会、レムデシビル：COVID-19に無効の可能性が大きい、薬のチェック 2020；20（90）：76-79.
- 3) 同、レムデシビル：WHO試験で効果を認めず、薬のチェック 2021；21（93）：12-13.
- 4) 同、ファビピラビル（アビガン）：COVID-19にも無効・有害の可能性が大、薬のチェック 2020；20（90）：80-82.
- 5) 同、COVID-19の治療用剤バリシチニブ：データに深刻な矛盾あり、信頼できない。薬のチェック 2021；21（96）：82-85.
- 6) 同、ステロイド剤デキサメタゾンが重症患者に有効、薬のチェック 2021；20（91）：114-116.
- 7) 同、ステロイド補充：重症例の延命効果あり、薬のチェック 2021；21（93）：13-14.
- 8) 同、COVID-19用ワクチン：日本では有用か？薬のチェック 2021；21（94）：28-33.
- 9) 同、抗体カクテル療法：入院を減らすが非常に高価、薬のチェック 2021；21（98）：138--139.
- 10) 同、COVID-19用剤モルヌピラビル（商品名ラグブリオ）：入院半減は本当か？薬のチェック 2021；22（100）：46-48.
- 11) 同、editorial「ワクチン依存では感染は終息しない」、「薬のチェック 2022；22（101）：55.
- 12) Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med* 2022. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01792-5>
- 13) Iketani S, Liu L, Guo Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature* 2022;604:553-6.
- 14) Takashita E et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *NEJM* 2022; 387:468-470 DOI: 10.1056/NEJMc2207519
- 15) Buchan SA, Chung H, Brown KA, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against omicron or delta infection. *medRxiv*. 2022. doi:10.1101/2021.12.30.21268565
- 16) Hansen CH, Schelde AB, Moustsen-Helm IR, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the omicron or delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. *medRxiv*. 2022. doi:10.1101/2021.12.20.21267966 24
- 17) Arashiro T, Arima Y, Muraoka H, et al. [COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection during Delta-dominant and Omicron-dominant periods in Japan: a multi-center prospective case-control study \(FASCINATE study\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9790313/). *Clin Infect Dis*. 2022. PMID: 35918782

- 18) Dagan N, Barda N, Kepten E et al. [BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting](#). NEJM. 2021 Apr 15;384(15):1412-1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765. PMID: 33626250
- 19) 薬のチェック編集委員会、ワクチンが重症例を予防するように見えるのはなぜ？健康者接種バイアスの別の証拠、速報版205号2022.8.29 : <https://www.npojip.org/sokuho/220829.html>
- 20) US National Institutes of Health (NIH), Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines:
- 21) UK NHS: Interim Clinical Commissioning Policy: Antivirals or neutralising monoclonal antibodies for non-hospitalised patients with COVID-19 (Version 6) Published on: 30 May 2022 Effective from: 13 June 2022
- 22) 厚労省、新型コロナウイルス感染症治療薬の使用状況（政府確保分）について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00324.html

p 108-111

New Products

COVID-19 用抗ウイルス剤 ニルマトレルビル / リトナビル（パキロビッドパック®）

限定使用：効果あり、ただし相互作用がたいへん多い

薬のチェック編集委員会

まとめ

- 経口抗ウイルス剤ニルマトレルビル2錠とリトナビル1錠を組み合わせたパキロビッドパック®が、重症化リスクのある軽症・中等症のCOVID-19の治療に特例承認されました。
- 臨床試験の最終解析で、入院または死亡を治療群がプラセボ群よりも有意に抑制しました。
- しかし、併用薬剤がある場合、その種類によっては、リトナビルが併用薬剤の血中濃度を増やしたり、ニルマトレルビルの血中濃度が増えたり、逆に低下させる可能性のある薬剤もあります。いずれにしても、薬物相互作用には十分な注意が必要です（併用薬剤に関しては111頁の表参照）。
- また、ワクチン接種や感染の既往はないが、不顕性感染で抗体ができている人では、入院を減らす効果が目立たなくなります。

結論：ワクチン未接種者への効果は著しいが、抗体保有者での利点は减弱

キーワード：軽症・中等症 COVID-19、入院 / 死亡、重症化リスク、相対リスク減少、絶対リスク減少

参考文献

- 1) パキロビッドパック添付文書、インタビューフォーム
- 2) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. NEJM. 2022; 386(15): 1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. PMID: 35172054
- 3) 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知 薬生安発 0805 第1号（平成28年7月5日）
- 4) 日本医療薬学会、パキロビッド（ニルマトレルビル/リトナビル）の薬物相互作用マネジメントの手引き 第1.1版

New Products

COVID-19 用：トシリズマブ（アクテムラ® 点滴静注用）

ステロイドとの併用で有効だが、使用は慎重に

薬のチェック編集委員会

まとめ

- トシリズマブは関節リウマチなどに使う免疫抑制剤です。酸素を要する COVID-19 患者の治療にステロイドとの併用を条件に承認されました。根拠は、RECOVERY 試験を含めた総合解析の結果です。
- RECOVERY 試験では、ステロイド併用で 28 日目までの総死亡が約 24% 減り、17 人に使用して 1 人の死亡を減らせる効果がありました。しかし、ステロイド併用なしでは逆に悪化の傾向がありました。
- 評価項目が総死亡なので、害も含めた評価がなされており、死亡につながる害は大きくないでしょう。
- 個々の有害事象については、主に海外の 3 試験で評価され、感染症など免疫抑制剤としての重篤な害反応は、既知のものと異なる傾向は認められないと報告されていました。しかし、アナフィラキシーと腸管穿孔が 200 人に 1 人の頻度で認められ、臨床試験で 600 人に使用してアナフィラキシーで 2 人、腸管穿孔で 1 人が死亡していました。厳重な監視を怠らないよう慎重な使用が必要です。

結論：酸素吸入剤を要する COVID-19 患者にステロイド併用で死亡を減らすが、ステロイド併用を怠らないこと。重篤な感染と、アナフィラキシーや腸管穿孔に要注意

キーワード：IL-6、RECOVERY 試験、酸素吸入剤、ステロイド剤、アナフィラキシー、腸管穿孔、重症感染症

参考文献

- 1) アクテムラ審査報告書(2022 年 1 月 21 日)
- 2) RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10285):1637-1645. doi:10.1016/S0140-6736(21)00676-0 PMID: 33933206
- 3) WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2021 Aug 10;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330. PMID: 34228774

COVID-19用：レムデシビル（ベクルリー[®] 点滴静注用）

再評価：軽症例の入院を減らし、入院した中等症までの死亡を減らす

薬のチェック編集委員会

結論：再検討の結果、軽症例の入院を減らし、入院した中等症までの死亡を減らす有用な抗ウイルス剤と評価できます。ただし重症例には悪化させる傾向があり使えません。

参考文献

- 1) Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. (ACTT-1 Study Group Members) [Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report.](#) N Engl J Med. 2020 May 22. Online ahead of print. PMID: 32445440
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2007764?articleTools=true>
- 2) WHO Solidarity Trial Consortium Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results NEJM Dec 2 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2023184 PMID: 33264556
- 3) 薬のチェック編集委員会、レムデシビル：COVID-19 に無効の可能性が大きい、薬のチェック 2020 : 20 (90) : 76-79 4)
薬のチェック編集委員会、レムデシビル：WHO 試験で効果を認めず、薬のチェック 2021 : 21 (93) : 12-13.
- 5) 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(4):305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846. PMID: 34937145
- 6) WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. Lancet. 2022;399(10339): 1941-1953. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0. PMID: 35512728

害反応

帯状疱疹用剤バラシクロビル(バルトレックス[®]) 過剰な用量設定で腎・脳・血液障害

薬のチェック編集委員会

まとめ

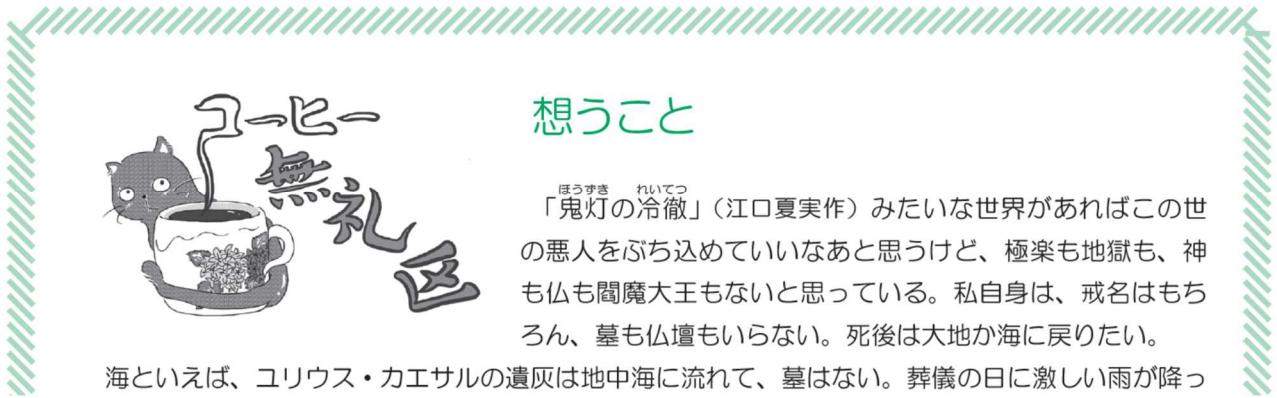
- SARS-CoV-2 ワクチン接種で帯状疱疹が増えることが報告されています。帯状疱疹の治療に用いられるバラシクロビルは、消化管から吸収されアシクロビルとして効果を発揮します。
- 添付文書通りの用量で用いても、腎、脳、血液系の中毒を引き起こしやすい薬剤です。原因は、①身長を考慮した適切な腎機能計算方法の記載が添付文書になく、②用量が体重で調整されていないことです。特に低身長、低体重の高齢者が中毒を起こしやすいのはこのためです。
- 痛みのために食欲が減り脱水になること、非ステロイド系鎮痛剤(NSAIDs)の併用も危険です。

結論：適切な腎機能計算方法で、体重に応じた用量調節を提案する。脱水とNSAIDsを避ける。

キーワード：アシクロビル、吸収率、生体利用率、高齢者、腎機能、身長、体重、修正 Cockcroft-Gault 法

参考文献

- 1) Hertel Hertel M, Heiland M, Nahles S et al. Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022 Aug;36(8):1342-1348 PMID: 35470920 DOI: 10.1111/jdv.18184
- 2) Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y et al. [Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting](#). N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1078-1090. doi: 10.1056/NEJMoa2110475 PMID: 34432976
- 3) 平田純生, 腎薬ニュース第5号 : 2007.6 (2012.1 加筆修正)
- 4) ザビラックス錠 200/400/顆粒 40%、インタビューフォーム
- 5) バルトレックス錠 500/顆粒 50%、インタビューフォーム
- 6) Soul-Lawton J, Seaber E, On N et al. [Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans](#). J Antimicrob Agents Chemother. 1995 Dec;39(12):2759-64. doi: 10.1128/AAC.39.12.2759. PMID: 8593015
- 7) 資料9:腎障害者への使用法、オーストラリア治療ガイドライン委員会、抗生物質治療ガイドライン第11版(日本語版:浜六郎ら監訳、医薬ビジランスセンター、2006年発行)
- 8) Wang LH, Schultz M, Weller S et al. [Pharmacokinetics and safety of multiple-dose valaciclovir in geriatric volunteers with and without concomitant diuretic therapy](#). Antimicrob Agents Chemother. 1996 Jan;40(1):80-5. doi: 10.1128/AAC.40.1.80. PMID: 8787884
- 9) Hellden A. et al: High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study: Nephrol Dial Transplant. 2003;18(6): 1135-41 DOI: [10.1093/ndt/gfg119](#) PMID:12748346



想うこと

「鬼灯の冷徹」(江口夏実作)みたいな世界があればこの世の悪人をぶち込めていいなあと思うけど、極楽も地獄も、神も仏も閻魔大王もないと思っている。私自身は、戒名はもちろん、墓も仏壇もいらない。死後は大地か海に戻りたい。

海といえば、ユリウス・カエサルの遺灰は地中海に流れて、墓はない。葬儀の日に激しい雨が降っ

p 119

れんさい

薬剤師国家試験に挑戦しよう！

池田 明子

今回から 2022 年 2 月 19、20 日に実施された 2021 年度第 107 回薬剤師国家試験からの出題です

(正解と解説は 122 頁)

P120

医薬品 安全危険性情報 あれこれ

厚生労働省が発行する医薬品・医療機器等安全性情報から紹介。コメントは本誌。

- ・レボチロキシンとシプロフロキサシンの相互作用
- ・プレガバリン：妊婦の使用で奇形の害
- ・デノスマブ：重篤な高カルシウム血症
- ・SARS-Co-2 ワクチン：接種後に授乳婦の乳汁分泌減少

FORUM

このコーナーでは、本誌の記事内容に関する疑問・質問・突っ込み、あるいは読者の声などにお答えします。

p 121-122

Q

喘息にクロモグリク酸は効かないのでは？

以前から気になっていたのですが、101号で、クロモグリク酸の吸入剤が有効となっています。インタルカプセル（吸入剤）が喘息に承認されたのは1975年ですが、当時としては非常に高価でした。

（同Fig5）、気管支拡張剤使用（同Fig6）は確かにShioda論文（1970）の影響が大きいように見えますが、たぶんShioda論文なしでも有意でしょう。それに、喘鳴スコア（同Fig4）はShioda論文は抜きでも総合解析でクロモグリク酸が有意に優れています。

A

発作の原因曝露直後に使用で有効

101号66頁の、「点眼剤と吸入剤のクロモグリク酸は有用」へのコメントと拝察します（下記に再掲）。

喘息発作時のβ作動剤とステロイドの効果は抜群ですから、発作時には、もちろんβ作動剤やステロイドは使用すべきですが、害の少ない（ほとんどない）クロモグリク酸は捨てがたいと思います。

P123

SARS-CoV-2はいつかぜ並みウイルスに？

本誌98号のFORUMでワクチンを二度接種したのに感染するのはなぜ？への回答で「蛇足」として「ふつうのかぜウイルスになるには20～30年くらい」と記しました。これは、オミクロン株大流行前の2021年10月初めの時点での意見でした。

数の世界最多国は4週連続で日本でした。8月19日、1日新規患者数が過去最高を更新しましたが、ピークアウトは近いようですから、7波の終了頃には、人口の5人に1人の罹患率になると推定されます。これでようやく欧米並みに近づき、流行に伴う死者数が徐々に減少に向かうと予想されます。



編集後記

★政府は6月17日「内閣感染症危機管理庁」の新設と「日本版CDC」新設の方針を決定した。国立感染症研究所と国立国際医療研究センターを統合し、米疾病予防管理センター(CDC)をモデルとした「日本版CDC」を新設して感染拡大時には連携して対処するという★米国CDCのミッションは、健康、安全、セキュリティの脅威から米国を守ることであり、感染症の危機対応に限定していない。また、米国公衆衛生士官部隊の隊員も勤務しており、準軍事組織ともいえる。米国CDCは国防省のマラリア対策部門の後継機関として立ち上がった★COVID-19対策には、感染症や疫学の専門家の養成、設備及び人材の拡充が必要だ。保健所や地方衛生研究所の機能の拡充と大幅な増員、感染症病棟の拡充と十分な人員の確保がまず優先されるべきだ。市民生活の安定を後回しにしてGDP比2%超の大幅軍事費拡大を図る岸田政権の動向をみると、日本版CDC創設は大変危険だ。(う)