

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からです。
- 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シリズマブや、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」に惑わされぬように

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、トシリズマブ

はじめに

厚生労働省（厚労省）は2020年3月17日に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引きを発行し、以来改訂を重ね、2022年2月28日の第7版（同年5月9日7.2版）の後、7月22日に、第8.0版（以下、手引き8と略）を公表しました [1]。

本誌では、手引きが扱っている主な薬剤について、批判的に吟味を行ってきました [2-10] が、再評価が必要と考えました。SARS-CoV-2（いわゆる新型コロナウイルス）が変異を繰り返し、流行初期の武漢株を標的としたワクチン（SARS-CoV-2 ワクチン：註）やモノクローナル抗体製剤は変異株への効果が著しく減弱しているからです。また、抗ウイルス剤のニルマト

レルビル／リトナビル（パキロビッド®：内服）、軽症例に対するレムデシビル（ベクルリー®：注射）や免疫抑制剤のトシリズマブ（アクテムラ®：注射）、モノクローナル抗体のソトロビマブ（ゼビュディ®：注射）は、本誌で未検討（未掲載）でした。さらには、治療時の薬剤選択順位について、これまで扱っていません。そこで、これらの問題についてまとめるとともに、手引き8のSARS-CoV-2 ワクチンと、薬物治療の項目について批判的に吟味をします。

註：本誌ではこれまで「COVID-19 ワクチン」を使っていた。COVID-19 ワクチンはSARS-CoV-2 による感染症 COVID-19 を予防（防御）するためのワクチンを意味している。一方、「SARS-CoV-2 ワクチン」は、ウ

ウイルス SARS-CoV-2 の一部を抗原とするように働くワクチンを意味している。「COVID-19 ワクチン」としては無効になっていても、なんとなく COVID-19 を予防してくれるというような誤解をもたらす可能性がある。「HPV ワクチン」でなく、「子宮頸がんワクチン」を使うことでこのワクチンが子宮頸がんを予防してくれるとの錯覚を起こすように誘導している関係に似ている。したがって、本誌では、今後、中立的用語である「SARS-CoV-2 ワクチン」を使用する。

手引き 8 はワクチン接種を過剰に推奨

世界的に接種が進む SARS-CoV-2 ワクチンは、初期に流行した SARS-CoV-2 の武漢株のスパイクタンパクを体内に作り出し、これに対する中和抗体を体内に作り出します。実際、アルファ株（以下α株）とデルタ株（以下δ株）には、一定の効果がありました。

しかし、2021 年末から 2022 年前半にかけて世界的に大流行したオミクロン変異株（以下オミクロン株）に対してはほとんど効果がなくなっています。本誌 101 号の Editorial[11] で示したように、追加接種が約 70%に達していたシンガポールで、ピーク時には日本の人口換算 1 日 150 万人が感染した事実は、ワクチンが効かなかったことを示しています。

ワクチンがオミクロン株の予防に無効なことは、武漢株をもとにして製造したモノクローナル抗体、特に抗体カクテルのカシリビマブ / イムデビマブ（ロナプリーブ®）が、オミクロン株には、ほぼ無効になっていること、ソトロビマブがオミクロン株の BA1 亜型にある程度有効でしたが、BA2 以降の亜型には無効であること [12-14] から確認できます。

しかし、疫学調査では、オミクロン株でも高い効果ありと報告され [15-17]、日本においても、δ株感染には 90%近く、オミクロン株感染に対しても、2 回接種後約 50%、3 回目接種後は 74%と軒並み高い効果が報告されています [17]。特に、死亡例を含む重症例の有効率が 99%（δ株）、95%（オミクロン株）と報告され、それを根拠に手引き 8 ではワクチンを強く推奨しています。これは、健康者接種バイアス（102 号 98 頁）を考慮しないまま、観察研究データを用いているために、効いていなくても効いているように見えているだけです。

顕著な証拠が、イスラエルからの報告 [18] を分析することで得られました [19]。ワクチン

接種当日における COVID-19 の罹患率はワクチン接種者が、非接種者よりも著しく低かったのです。しかも、非症候性感染（無症状感染）の危険度は 0.62（95% 信頼区間 0.47,0.82）、症候性感染（症状のある感染）は 0.40（0.31,0.51）、入院は 0.27、重症化は 0.18、死亡は 0.13 と、重症になるほどワクチン接種者が健康である影響が大きくなりました（図 1）。

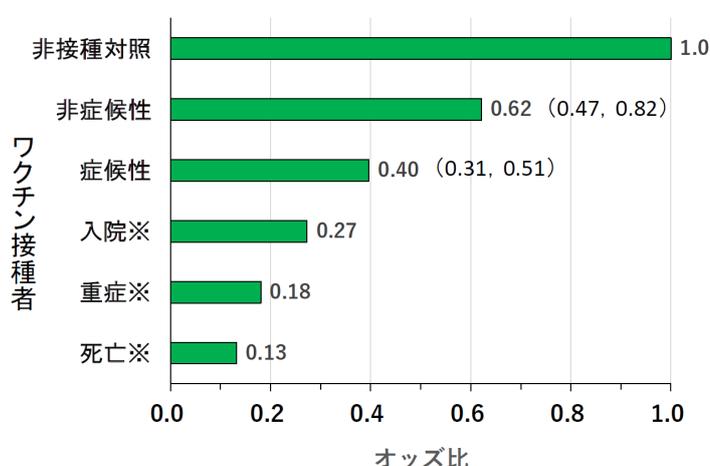
これを、ワクチン有効率で表すと、非症候性感染を 38%減少、症候性感染は 60%減少、入院減少効果は 73%、重症化防止効果は 82%、死亡防止効果は 87%ということになります。ワクチン接種初日からこれだけの効果はあり得ません。この「効果」はすなわち、接種者がそれだけ健康であった、ということを示しているだけですが、みかけ上、ワクチンがよく効くように錯覚させる原因になります。

英米のガイドラインではモルヌピラビルは劣る

COVID-19 に罹患した患者で最も多いのは、入院の必要のない軽症から中等症の患者です。ほとんどの軽症患者は、特別な治療はいりません。何らかの治療が必要になるのは、軽症であっても、高齢者、特に基礎疾患をもつ重症化リスクのある患者です。

米国 NIH（国立衛生研究所）[20] や英国 NHS（国民保健サービス）の暫定ガイドライン [21] 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・中等症例には、ニルマトレルビルが第一選択、レムデシビル（静脈注射）を

図 1: ワクチン接種日の COVID-19 罹患危険度



Dagan[18] のデータから、ワクチン接種日の感染危険度、入院～死亡の危険度を推定。※：初日の死亡はいずれも 0 人であるので、接種後 1 週間～2 週間のデータから初日の危険度を推定した。ワクチン接種当日からワクチンが効果を発揮することは不可能であるので、この危険度が小さいことは、非接種者に比較したワクチン接種者の病気の危険度が小さいこと、すなわち、ワクチン接種者が非接種者よりも健康であることを表している。

第二選択として、これらが使えない場合にのみ、モルヌピラビルを代替選択肢としています（図2に米国の例を翻訳して記載）。推奨の強さと根拠の程度についても明示している点にも注意してください（ニルマトレルビルについては本誌108頁）。

また、米国では、抗体カクテル（カシリビマブ/イムデビマブ）だけでなく、ソトロビマブも、推奨選択肢にありません。オミクロン変異株に対しては無効になったと結論付けられたからです。

一方、手引き8では、レムデシビル（静脈注射）、モルヌピラビル（経口）、ニルマトレルビル（経口）の順に記載してあります（図3）。この図の解説文には「発症早期（5～7日以内）かつ重症化リスク因子のある患者では、抗ウイルス薬の適応がある。中和抗体薬

図2：軽症例に対する薬物療法（米国CDC）

入院を要しないか、
酸素吸入を要しない
患者の場合

COVID-19が重症化しやすいハイリスク患者^aに対しては、以下の選択肢のうち一つを用いる。

第一選択（以下の順序で）

- ・ニルマトレルビル/リトナビル（パキロビッド[®]）^{b,c}（AIIa）
- ・レムデシビル^{c,d}（BIIa）

代替療法

以下の使用は、第一選択が利用できない、使えそうにない、あるいは適切でない場合にのみ考慮する。アルファベット順に記載

- ・ベプテレビマブ^e（CIII）
- ・モルヌピラビル^{e,f}（CIIa）

デキサメタゾンなどステロイド剤の軽症例への使用^g：
他に何らかの適応症がなければ使用しないこと。

- a：危険因子のリスト：CDCのCOVID-19重症化に関連する基礎疾患を参照：
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
- b：ニルマトレルビル/リトナビルは相互作用が顕著なので併用薬剤のチェックを綿密に。
- c：治療開始後に入院を要するようになれば、残りの薬剤の使用は処方医の裁量で判断を。
- d：レムデシビルは、連続3日間の点滴静注が必要。
- e：ベプテレビマブは、試験管内の実験では、オミクロンのどの亜型にも活性があるが、プラセボ対照試験は実施されていない。
- f：モルヌピラビルは、第一選択よりも有効性が低い。
- g：安全性と効力のデータはない。外来での全身ステロイドは患者に害を及ぼしうる。

<p>推奨の強さ</p> <p>A:強い推奨</p> <p>B:中等度の推奨</p> <p>C:弱い推奨</p>	<p>推奨の根拠</p> <p>I：一つ以上の重大な問題点がないRCT</p> <p>IIa：RCT、またはRCTのサブグループ解析</p> <p>IIb：他の臨床試験、観察研究</p> <p>III：専門家の意見</p>
---	--

は、他の治療薬が使用できない場合に検討する（オミクロン株に対する効果減弱のおそれ）」[1]と記載されているのみです。

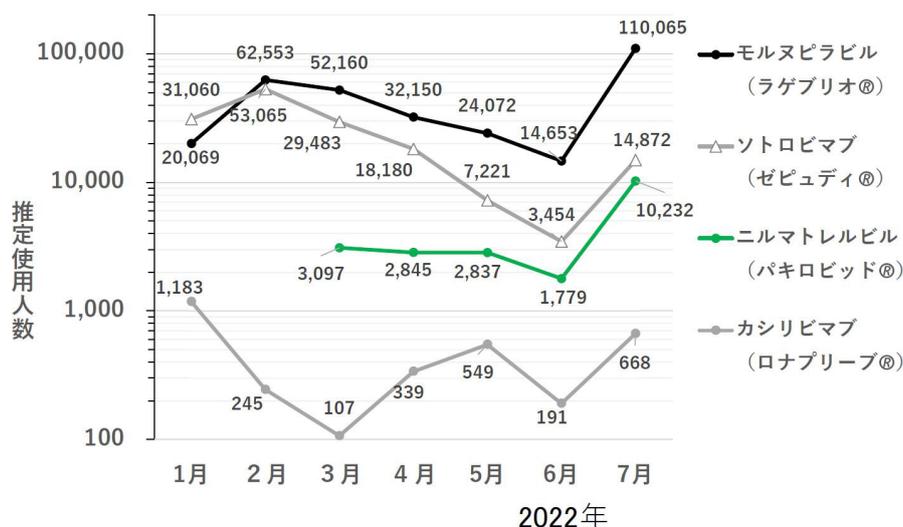
各薬剤の根拠文献は、別項に記載されているものの、じっくり読まなければ、経口剤としてニルマトレルビルよりも先に記載されているモルヌピラビルが、相互作用に関する注意もほとんどない分、優先して推奨されているような印象を受けます。

実際、このことを反映して、日本の臨床現場では、重症化リスクがあり発症から5日以内の軽症・中等症のCOVID-19患者には90%近い入院・死亡防止効果があるニルマトレルビル（108頁参照）よりも、効果をほとんど期待できないモルヌピラビルが10倍以上使われています（図4）。ニルマトレルビルは薬物相互作用が多く使いづらいとはいえ、モルヌピラビルの使用数の多さは異常で

図3：重症度別マネージメントのまとめ（手引き8より）



図4：抗ウイルス剤、抗体製剤使用人数の推移（日本）



す。モルヌピラビルの使用を減らし、相互作用をチェックし、ニルマトレルビルを安全に使用できる方法の工夫が必要でしょう。

抗体療法は実質的にすべて無効

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（オミクロン株に対する効果減弱のおそれ）」としています。

ソトロビマブはオミクロン株のBA1型亜型までは有効でしたが、その後流行の主流となったオミクロン株BA2型には、試験管内の実験で無効となっています[11,12]。抗体カクテルはBA1型には無効でしたが、その成分の1つイムデビマブが、BA2[11,21]やBA5[21]にはむしろ少し効果がある可能性がうかがえます。しかし、十分な有効性が期待できるレベルではなく、米国ではプラセボを対照にした臨床試験が未実施ながら、代替療法としての抗体療法では、bebtelovimab（日本では未承認）のみを推奨しています。臨床試験未実施で（仮）承認するというのは安全性の面から疑問ですが、それほどに、他の抗体療法に効果が期待できないということを示しているでしょう。

オミクロン株BA4/5型に対して、ソトロビマブはまったく無効です[21]。抗体カクテルも実質的には無効です[21]。

重症者へのステロイド療法は適切

酸素飽和度（SpO₂）が93以下で、酸素吸入を要する中等症II以上の重症度の患者に対して、デキサメ

タゾン6mg（プレドニゾン40mg相当）を10日間用いるステロイド療法は有効です[6,7]なので、手引き8[1]が推奨していることは適切です。また軽症例には無効（むしろ有害）[6,7]ですので、薦めない[1]としているのも適切です。高用量のステロイド剤を推奨していないのも適切です。

しかし、レムデシビルについて本誌は、入院例に対して有効との根拠はない[2,3]と

してきました。今回、最近の臨床試験を再評価した結果、重症例を除いて入院を減らし、死亡率を低下させる効果が認められました（115頁）。重症例には無効というより、死亡率を高める傾向があり有害です。ところが手引き8では「すでに人工呼吸や高流量の酸素投与に至った重症例では効果が期待できない可能性が高い」とあいまいに記載し、まとめの図（図3）では重症例まで効果があるように記載しています。誤解を与えるこの記載は間違いです。

また、レムデシビルと併用したバリシチニブも試験に大きな矛盾があります[5]ので、これを推奨しているのは不適切です。

トシリズマブはステロイド併用でのみ有効

免疫抑制剤であるトシリズマブ（本誌112頁）は、ステロイド併用でのみ有効です。この点も明瞭に記載されていて、問題はないと考えます。

総合的にみて

ほとんど効力の証拠がないモルヌピラビルが突出して多用されている背景に、「手引き8」の記載のあいまいさがあるでしょう。薬物相互作用が多く使いづらいニルマトレルビル/リトナビル（パキロビッド®）を、より安全に使えるようにするための工夫が必要でしょう。

現在承認されているモノクローナル抗体製剤は無効であるため、代替製剤の承認・検討を要すると考えます。

（参考文献は123頁）