

治療薬と臨床試験

要旨

新型コロナウイルスは中国から全世界に拡散し、その後も大規模なパンデミックが続いている。新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の治療法の開発にあたっては、主に既存薬で抗ウイルス活性を有する薬剤の転用 (drug repositioning) が試みられているほか、重症例に対しては、過剰免疫の抑制も大きなテーマとなっている。COVID-19に対する治療法は未だ黎明期にあるが、臨床研究等に基づく知見がつかない速度で蓄積されつつある。

[日内会誌 109 : 2319~2322, 2020]

土井 洋平



Key words 新型コロナウイルス (SARS-CoV-2), 抗ウイルス薬, 既存薬, 抗炎症薬

はじめに

2019年末に中国で確認された新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2) は全世界に拡散し、その後も大規模なパンデミックが続いている。SARS-CoV-2による新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) の治療法の開発にあたっては、時間的制約から、まずは既存薬で抗ウイルス活性を有する薬剤の転用 (drug repositioning) が試みられているほか、重症例等に対しては、病態への関与が疑われる過剰免疫の抑制も大きなテーマとなっている。本稿では、現時点で国内においてCOVID-19を治療する際に考慮される治療法を概説する。

1. 既存の抗ウイルス薬

1) レムデシビル

レムデシビルは、元々はC型肝炎、その後、エボラ出血熱に対して開発されたRNA (ribonucleic acid) ポリメラーゼ阻害薬で、SARS-CoV-2に対しても良好な活性を示す。COVID-19に対する抗ウイルス薬としては、現時点で最もエビデンスが蓄積されている薬剤である。肺炎を合併したCOVID-19患者を対象としたランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) では、退院可能となるまでの日数が15日から11日に有意に短縮された¹⁾。ただし、本剤の投与による院内死亡率の低下への効果は示されていない²⁾。原則的には、5日間の投与が推奨される。COVID-19に対して特例承認を受けているが、今のところ供給に限られるため、医療機関

藤田医科大学微生物学講座・感染症科、ピッツバーグ大学感染症科
COVID-19. Topics : XIII. Pharmacotherapy and clinical trials.

Yohei Doi : Departments of Microbiology and Infectious Diseases, Fujita Health University School of Medicine, Japan and Division of Infectious Diseases, University of Pittsburgh School of Medicine, United States.

から厚生労働省に依頼し、薬剤提供を受ける形になっている。

2) ファビピラビル

ファビピラビルは、日本で開発された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ウイルス感染症に適応承認されている。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。ロシアで製造されたファビピラビルによるCOVID-19患者のRCTでは、投与5日目でのPCR (polymerase chain reaction) 陰性化率が無投薬群の30%に対し、62.5%と有意に低かった³⁾。

藤田医科大学を中心に、無症状から軽症のCOVID-19患者を対象に行われたRCTでは、投薬群で投与6日目までのPCR陰性化率が高く、発熱期間が短い傾向があったものの、事前に規定された統計解析では有意差には達しなかった。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156名において症状(体温、酸素飽和度、胸部画像)の軽快且つウイルスの陰性化までの時間を比較した企業治験では、ファビピラビル投与群で11.9日、プラセボ投与群では14.7日と、統計的有意差(調整後ハザード比1.593, 95%信頼区間1.024 - 2.479)が得られた。この結果をもって承認申請を予定することがプレスリリースで発表されている。

ファビピラビルは執筆時点ではCOVID-19には未承認であるが、臨床的判断によりCOVID-19患者にファビピラビルを適応外投与する場合、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。この際には、投与後の転帰情報等を集積するために、国立国際医療研究センターが行うレジストリ研究と藤田医科大学が行う抗ウイルス薬研究への参加をお願いしている。

2. 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 (human immunodeficiency virus) 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に対して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⁴⁾。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⁵⁾。実際にCOVID-19患者で奏効したとの症例報告をもとに、特に軽症患者での適応外使用が始まっている⁶⁾。また、肺炎発症の予防効果を検証するためのRCTが国立国際医療研究センターを中心に進められているほか、米国でも外来患者の重症化予防を評価するRCTが進行中である。

3) ナファモスタット

ナファモスタットは、国内で瘰癧、DIC (disseminated intravascular coagulation) 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⁷⁾。人工呼吸器患者やECMO (extracorporeal membrane oxygenation) 患者で良好な治療成績を得たとの症例報告があり⁸⁾、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

慢性膵炎等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検討されている他、国際医療福祉大学を中心として、他の既存薬との併用効果を検討するRCTが計画されている。

5) イベルメクチン

日本で開発され、世界的に糸状虫症等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おり⁹⁾、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が開始されている。

3. 抗炎症薬

1) デキサメタゾン

英国でCOVID-19患者6千名以上が参加した大規模RCT（リカバリー試験）で、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%、挿管患者では35%低下した¹⁰⁾。この結果をもとに、厚生労働省の「新型コロナウイルス感染症（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記載されていることから、中等症以上の症例では当面の標準治療となる可能性がある。

2) メチルプレドニゾロン

ブラジルで行われたRCTで、メチルプレドニゾロン群の28日総死亡率は標準治療群と差が

みられなかったが、60歳以上ではメチルプレドニゾロン群で有意に低かったとの報告がある¹¹⁾。国内では、名古屋大学を中心に、重症化予防効果を検証する単群試験が行われている。

3) トシリズマブ

重症COVID-19患者では、T細胞や単球がIL（interleukin）-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、その後発表された中等症患者を対象としたRCTでは、挿管や死亡、臨床的悪化のリスクは低減されなかった¹²⁾。

4. 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等の心毒性が多発したこと、また、リカバリー試験をはじめとする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。

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みられたことから、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。

5. 臨床研究のあり方

COVID-19は発生から未だ1年に満たない疾患であるが、低分子、抗体ならびに血液製剤等さまざまな治療法が急ピッチで臨床研究に供されている。このなかには、RCTで有効性が検討されているもの、観察研究で有効性の類推を試みているもの等、さまざまなエビデンスレベルのものが混在している。公衆衛生上の緊急性を考慮すると、全ての有望な治療法をRCTで検証することは現実的でないかもしれないが、医療者としては、それぞれの治療法を巡るエビデンス

レベルをよく理解したうえで治療法を選択していく必要があると考える。

おわりに

COVID-19に対する治療法は未だ黎明期にあるが、臨床研究等に基づく知見がかつてない速度で蓄積されつつある。実臨床でのアプローチも、特に中等症以上の患者では刻々と変化していることから、最新の情報に注意を払いつつ、診療にあたっていきたい。

著者のCOI (conflicts of interest)開示：土井洋平；研究費・助成金（関東化学，ヤンセンファーマ）

文献

- 1) Beigel JH, et al : Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. Reply. N Engl J Med, 2020. doi : 10.1056/NEJMc2022236.
- 2) Pan H, et al : Repurposed antiviral drugs for COVID-19-interim WHO SOLIDARITY trial results. medRxiv, 2020. doi : <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
- 3) Ivashchenko AA, 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. doi : 10.1093/cid/ciaa1176.
- 4) Ohashi H, et al : Multidrug treatment with nelfinavir and cepharanthine against COVID-19. bioRxiv, 2020. doi : 10.1101/2020.04.14.039925.
- 5) Matsuyama S, et al : The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. bioRxiv, 2020. doi : 10.1101/2020.03.11.987016.
- 6) Iwabuchi K, et al : Therapeutic potential of ciclesonide inhalation for COVID-19 pneumonia : report of three cases. J Infect Chemother 26 : 625-632, 2020.
- 7) Yamamoto M, et al : The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-CoV-2 infection in vitro : an existing drug with multiple possible therapeutic effects. bioRxiv, 2020. doi : 10.1101/2020.04.22.054981.
- 8) Doi K, et al : Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19 : a case series. Crit Care 24 : 392, 2020.
- 9) Rajter JC, et al : ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study : use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID19. medRxiv, 2020. doi : 10.1101/2020.06.06.20124461.
- 10) RECOVERY Collaborative Group : Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med, 2020. doi : 10.1056/NEJMoa2021436.
- 11) Jeronimo CMP, et al : Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Met-covid) : a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis, 2020. doi : 10.1093/cid/ciaa1177.
- 12) Stone JH, et al : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. N Engl J Med, 2020. doi : 10.1056/NEJMoa2028836.