

(抜粋)

ニュージーランドで使用が承認されているCOVID-19治療薬の種類は増加している。本稿では、それらがどの時点で使用されるのか、またどのような作用機序を有するのかについて、医薬品のクラス毎に例を挙げる。



◇感染の病期別の COVID-19 治療薬

COVID-19感染早期には、ウイルスの複製が初期の徴候・症状の多くを引き起こすと考えられている。そのため、細胞へのウイルスの付着や侵入を防ぐ中和抗体、およびウイルスの複製を阻害する低分子の直接作用型抗ウイルス薬(DAA)^Aが、疾患重症化の抑制において最も大きな効果を発揮することが予想される¹⁾。

感染後期に、特に免疫調節障害によって過剰な炎症に至った場合には、免疫調節薬が有効である可能性が高い^{1,2)}。

◇SARS-CoV-2スパイクタンパク質を標的とした中和抗体薬

SARS-CoV-2の表面にあるスパイク(S)タンパク質は、宿主細胞へのウイルスの付着と侵入を媒介する。モノクローナル抗体などの中和抗体を用いてこの相互作用を標的にすることで、ウイルスの宿主細胞への侵入を阻害することができる³⁾。

ウイルスの複製時に、ウイルスのコードに偶発突然変異^Bが生じる。薬剤存在下で変異が生存に有利となる場合、これらの変異が選択される(選択圧と呼ばれる)⁴⁾。Sタンパク質は強い選択圧下にあるため、変異株での変異は主としてSタンパク質に生じている⁵⁾。

例えば、感染力の強いオミクロン変異株では、Sタンパク質に最大32カ所の変異を有する。中和抗体は、さまざまなSARS-CoV-2の変異株に対する活性が低下している可能性がある。中和抗体薬を処方する際には、蔓延している変異株の感受性を考慮する必要がある⁶⁾。

一部の医薬品では、単剤療法に伴う耐性リスクを低減するために、2種類の中和モノクローナル抗体を組み合わせている⁷⁾。

◇低分子の直接作用型抗ウイルス薬(DAA)による治療

低分子のDAAは、ウイルスの複製サイクルの重要な段階を標的として、ウイルスの複製を抑制または阻害する⁷⁾。

^A direct-acting antivirals

^B spontaneous mutation

このクラスの医薬品の標的としては、ウイルスのメインプロテアーゼ (M^{pro}) やRNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp)^Cがある。

◇メインプロテアーゼ (M^{pro}) 阻害薬

SARS-CoV-2ウイルスのM^{pro}は、3C様プロテアーゼ (3CL^{pro})^Dとも呼ばれ、ウイルス複製において初期の主要な段階を担う³⁾。M^{pro}は、ウイルスの複製複合体を形成するために必要なタンパク質を活性化する。したがって、M^{pro}を阻害することで、ウイルスの複製が阻止される。

SARS-CoV-2ウイルスのM^{pro}の構造は、ヒトのプロテアーゼとは異なるため、治療薬の標的として特異性が高く、重度の副作用のリスクが低減される³⁾。Nirmatrelvir (ritonavir と同時に使用)は、SARS-CoV-2 の M^{pro} 阻害薬である。

◇ヌクレオシドアナログ

RdRpはSARS-CoV-2のRNAゲノムを複製する役割を担う酵素である。複製後、RdRpはRNAを構造タンパク質やアクセサリタンパク質に翻訳・転写する³⁾。

RdRpはヌクレオシドアナログをウイルスRNA鎖に取り込む。RemdesivirはRNA鎖の伸長反応を終了させることによってRNA合成を停止させる。Molnupiravirは変異を誘発し、その変異が複製サイクルを重ねるごとに蓄積されて、ウイルスの「エラー・カタストロフィー」(すなわち、変異が多発しウイルスが生存できなくなる状態)に至る⁷⁾。

◇耐性

M^{pro}やRdRpの酵素はコロナウイルス属全体で高度に保存されており、薬剤耐性への障壁は高くなっている。というのは、これらの酵素における重大な変異は病原性を低下させると考えられるためである³⁾。しかしながら、SARS-CoV-2がこれらの酵素を標的とする治療に対して耐性を獲得する可能性について、公表されているエビデンスはほとんどない。他のウイルス感染では、ヌクレオシドアナログの単剤療法に対する耐性は極めて容易に出現するが、プロテアーゼ阻害剤の阻害活性は耐性に対してより強固である⁷⁾。

◇免疫調節薬

免疫調節薬は、感染後期で、過剰な炎症反応が起きた場合、重要な役割を果たす¹⁾。インターロイキン (IL) -1 およびIL-6は、この炎症反応に関連する最も重要な炎症性サイトカインであると考えられる⁸⁾。調節薬の選択は、コルチコステロイドのような非特異的で広範なものから、特定の1種のサイトカインを阻害するなど非常に標的選択性の高いものまで、多岐にわたる⁸⁾。

承認された医薬品の処方および有害事象に関する情報については、医薬品データシート^Eを参照のこと。

^C RNA-dependent RNA polymerase

^D 3C-like protease

^E <https://www.medsafe.govt.nz/Medicines/infoSearch.asp>

表1: 医薬品クラス別のCOVID-19治療薬の例

医薬品クラス	医薬品 ^a	備考 ^b
Sタンパク質を標的とした中和抗体	Casirivimab + imdevimab	[‘Ronapreve’]のデータシート を参照。 <ul style="list-style-type: none"> 2021年12月21日付で承認 Sタンパク質の互いに重複しない領域に結合する2種類のモノクローナル抗体 COVID-19の治療および曝露後の発症予防を適応とする オミクロン株に対する中和活性の低下
	Tixagevimab + cilgavimab	Sタンパク質の互いに重複しない領域に結合する2種類の長時間作用型モノクローナル抗体 ^c
	Sotrovimab Bebtelovimab	Sタンパク質に結合するモノクローナル抗体の単剤療法 ^d
M ^{pro} 阻害薬(低分子のDAA)	Nirmatrelvir + ritonavir	[‘Paxlovid’]のデータシート を参照。 2022年3月2日付で暫定承認 <ul style="list-style-type: none"> Nirmatrelvirはritonavirにより薬物動態が増強される 発症後5日以内に5日間経口摂取 中等度の腎機能障害では用量調節を要する 重度の腎機能および肝機能障害がある場合は禁忌 チトクロムP450 3A阻害による薬物相互作用への考慮
ヌクレオシドアナログ(低分子のDAA)	Molnupiravir	[‘Lagevrio’]のデータシート を参照。 <ul style="list-style-type: none"> 2022年4月14日付で暫定承認 発症後5日以内に5日間経口摂取 ウイルスゲノムの致死変異^Fを引き起こす 動物実験によれば、妊婦へのmolnupiravir投与は、胎児に有害となる可能性がある
	Remdesivir	承認審査中。RNA鎖の伸長反応の停止作用が提唱されている。NFZ ^G の remdesivirの医薬品モノグラフ を参照。
免疫調節薬	Tocilizumab	[‘Actemra’]のデータシート を参照。 <ul style="list-style-type: none"> 2022年5月12日付でCOVID-19治療への適応拡大を承認 IL-6受容体を阻害するモノクローナル抗体^e
	Baricitinib	JAK ^H 阻害薬 ^e であり、抗ウイルス作用も有すると考えられる。NFZの baricitinibの医薬品モノグラフ を参照。
	Dexamethasone	Dexamethasoneのデータシート を参照。 <ul style="list-style-type: none"> 2020年11月16日付でCOVID-19治療への適応拡大を承認 補助酸素療法を要する成人および青少年の患者(12歳以上、体重40 kg以上)への使用を適応とする

a 表に記載された医薬品は、ニュージーランドでは使用が承認されていない場合がある。2022年5月12日時点の情報にもとづいている。新たなVOC(懸念される変異株)の出現および特定の医薬品の有効性低下が起こり得る。最新情報は、国または地域のガイドラインを参照。

b 特に記載のない限り、医薬品情報はニュージーランドの各データシートから引用されている。

c AstraZeneca社(2022年) *Summary of Product Characteristics for Evusheld* 17 March 2022.
<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-evusheld-tixagevimab-cilgavimab/summary-of-product-characteristics-for-evusheld> (accessed 14 April 2022)

d National Institutes of Health. 2022. *NIH COVID-19 Treatment Guidelines* (2022年): *Therapeutic Management of Nonhospitalized Adults With COVID-19*. 8 April 2022.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/> (accessed 14 April 2022)

e Kim AY and Gandhi RT. (2022年) *COVID-19: Management in hospitalized adults*. In: *UpToDate* 24 January 2022.
<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults> (accessed 13 April 2022).

^F lethal mutagenesis

^G New Zealand Formulary(ニュージーランド処方集)

^H Janus kinase(ヤヌスキナーゼ)

文献および関連資料

- 1) Gandhi RT. 2021. The multidimensional challenge of treating coronavirus disease 2019 (COVID-19): Remdesivir Is a foot in the door. *Clinical Infectious Diseases* 73(11): e4175–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa1132 (accessed 17 April 2022).
- 2) Ragab D, Haitham SE, Mohamed T, et al. 2020. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Frontiers in Immunology* 16(11): 1446. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01446 (accessed 27 April 2022).
- 3) Krumm ZA, Lloyd GM, Francis CP, et al. 2021. Precision therapeutic targets for COVID-19. *Virology Journal* 18(1): 66. DOI: doi.org/10.1186/s12985-021-01526-y (accessed 13 April 2022).
- 4) World Health Organization. 2022. *Therapeutics and COVID-19: Living Guideline* 22 April 2022. URL:<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.3> (accessed 29 April 2022).
- 5) Rosales R, McGovern L, Rodriguez ML, et al. 2022. Nirmatrelvir, molnupiravir, and remdesivir maintain potent *in vitro* activity against the SARS-CoV-2 Omicron variant. *bioRxiv* preprint 19 January 2022. DOI: doi.org/10.1101/2022.01.17.476685 (accessed 19 April 2022).
- 6) Cohen P and Gebo K. 2022. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults. In: *UpToDate* 15 April 2022. URL:<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults> (accessed 19 April 2022).
- 7) New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group (NERVTAG). 2021. *NERVTAG: Antiviral drug resistance and the use of directly acting antiviral drugs (DAAs) for COVID-19, 8 December 2021* 8 December 2021. URL:<https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-antiviral-drug-resistance-and-the-use-of-directly-acting-antiviral-drugs-daas-for-covid-19-8-december-2021/nervtag-antiviral-drug-resistance-and-the-use-of-directly-acting-antiviral-drugs-daas-for-covid-19-8-december-2021> (accessed 13 April 2022).
- 8) van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, et al. 2022. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nature Medicine* 28(1): 39-50. DOI: doi.org/10.1038/s41591-021-01643-9 (accessed 19 April 2022).

関連情報

- [New Zealand Formulary: COVID-19 treatments](#)
- [Ministry of Health: COVID-19: Advice for all health professionals](#)
- [Pharmac: COVID-19 treatments portfolio](#) and [Access criteria](#)