

COVID-19治療薬と今後の展望

福岡市民病院 感染症内科
原田由紀子

9月2日に医師会主催で開催された感染対策向上合同カンファで発表した内容を、一部改変し、お話ししたことの概要を記載して、お示しします。

東京都で検出された変異株の推移

(令和5年9月7日12時時点)

東京都の新型コロナ 変異株「エリス」が感染者の4割を占める

9/14(木) 17:20 配信

ABEMA TIMES



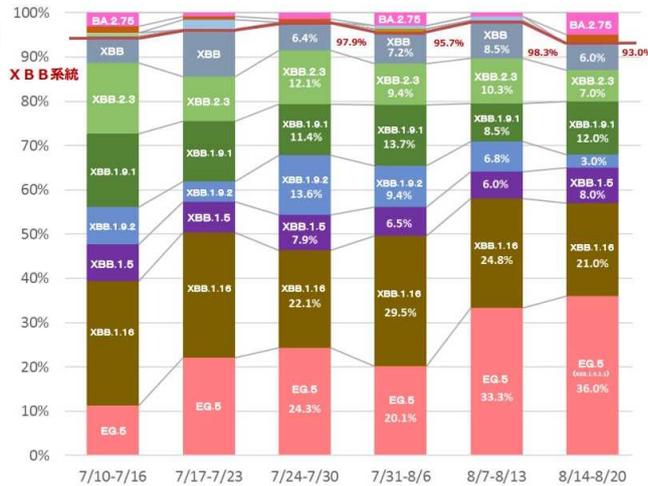
東京都の新型コロナなどの対策会議で、変異株の「EG5」通称「エリス」が、感染者の4割を占めている状況が報告されました。

【映像】都内の新型コロナ入院患者数“急増” 新変異株「ピロラ」も国内初確認

「学級閉鎖の報告が増加しています。また交通期間の遅れによって社会機能への影響が発生しております。インフルエンザの定点把握医療機関当たりの患者報告数も増加しています」（外部専門家）

東京都の新型コロナ患者の報告数は、10日までの1週間で1医療機関あたり「16.36人」と高い水準が続いています。ゲノム分析では変異株のEG5、通称「エリス」が感染者の4割を占めました。また、20日から始まるXBB株に対応したワクチン接種について「都内の変異株はXBB系統のEG5が主流となっていて、XBB対応ワクチンが効く可能性が高い。入院・死亡予防にさらに効果がある」と意見が出ました。（ANNニュース）

EG.5「エリス」が主流に



変異株	8/7-8/13	8/14-8/20	増減	8/7-8/13	8/14-8/20
EG.5	33.3%	36.0%	↑	39	36
XBB.1.16	24.8%	21.0%	↓	29	21
XBB.1.9.1	8.5%	12.0%	↑	10	12
XBB.1.5	6.0%	8.0%	↑	7	8
XBB.2.3	10.3%	7.0%	↓	12	7
XBB	8.5%	6.0%	↓	10	6
BA.2.75	0.9%	5.0%	↑	1	5
XBB.1.9.2	6.8%	3.0%	↓	8	3
BN.1	0.0%	2.0%	↑	0	2
BA.5	0.9%	0.0%	↓	1	0
組換え体	0.0%	0.0%	→	0	0
BA.2	0.0%	0.0%	→	0	0
BQ.1	0.0%	0.0%	→	0	0
BQ.1.1	0.0%	0.0%	→	0	0

※ 都内検体の、過去6週に報告を受けた、ゲノム解析の実績（速報）
 ※ 追加の報告により、更新する可能性あり

※ BA.2とBA.2.12.1とBA.2.75とBN.1は別々に計上。BA.4とBA.4.6は別々に計上。BA.5とBF.7とBQ.1とBQ.1.1は別々に計上。XBB.1.5とXBB.1.9.1とXBB.1.9.2とEG.5とXBB.1.16とXBB.2.3は別々に計上（XBBは左記以外のXBB系統）。（報告時点でのPango系統による）

※ 1.0%pt以上の増減 ↑ ↓
 0.5%pt以上の増減 ↕

東京都保健医療局のモニタリング分析より

夏始め頃には、流行している変異株のほとんどをXBB系統がほぼ占めていたが、8月後半になるとEG.5の割合が増加してきて、変異株のうち4割ほどを占めるようになった。この新規の変異株が今後の流行を引き起こす可能性について危惧されている。

GISAIDに登録された各国からのゲノムデータ報告数と国別流行株 (7/30-8/30)

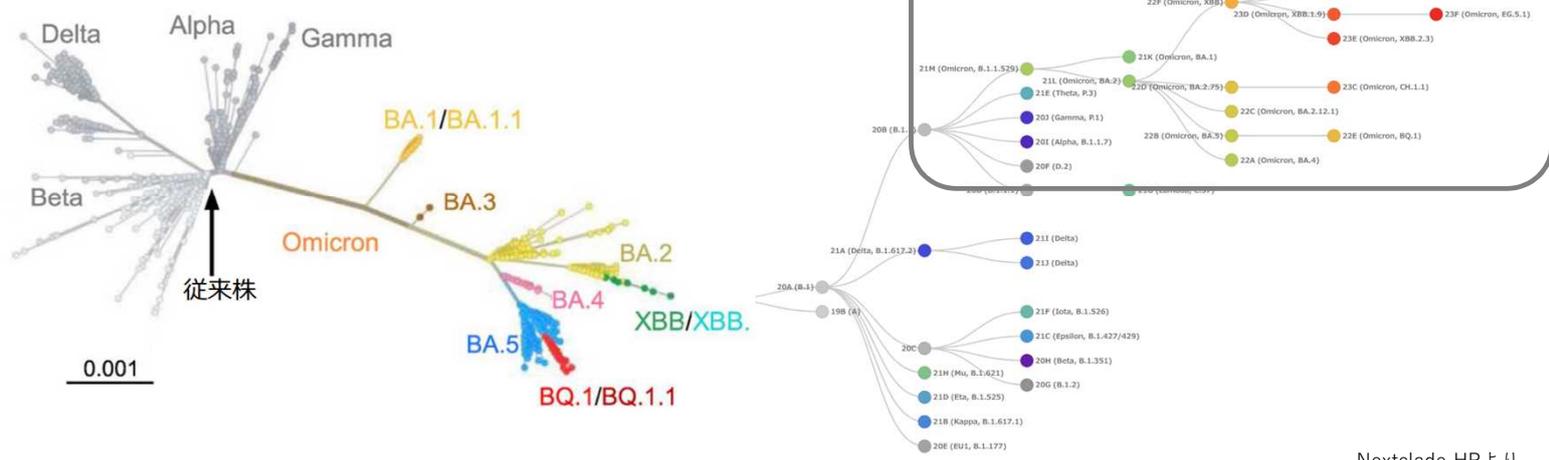
国・地域	期間内ゲノム報告数	各国の流行株				
		EG.5.1	XBB.1.16	EG.5.1	第4系統	第5系統
世界	24961	EG.5.1	XBB.1.16	EG.5.1	BB.1.16.6	FL.1.5.1
アメリカ	9384	XBB.1.16	XBB.1.16.6	FL.1.5.1	EG.5.1	EG.5.1.1
カナダ	2566	EG.5.1.1	EG.5.1.3	EG.5.1	FL.1.5.1	XBB.1.16.6
日本	2098	EG.5.1	EG.5.1.1	XBB.1.16	HF.1	GK.1.1
イギリス	1951	XBB.1.16	EG.5.1.1	EG.5.1	GE.1	XBB.1.16.6
韓国	1518	EG.5.1.1	EG.5.1	FL.10.1	BB.1.16	XBB.2.3.8
中国	1489	EG.5.1.1	HK.3	FY.3.1	FY.3.1	EG.5.1
スペイン	895	EG.5.1.3	DV.7.1	EG.5.1.1	B.1.16.11	XBB.1.16
フランス	662	EG.5.1.3	EG.5.1.1	XBB.2.3.11	B.1.16.11	EG.5.1
オーストラリア	589	XBC.1.6*	EG.5.1.1	XBB.1.16	BC.1.3*	HW.1#
ポルトガル	441	EG.5.1	EG.5.1.5	XBB.1.16.6	EG.5.1.1	XBB.1.5
スウェーデン	438	EG.5.1.1	EG.5.1.3	EG.5.1	FU.1	XBB.2.3.13
アイルランド	408	EG.5.1.1	XBB.1.16	DV.7.1	EG.5.1	XBB.2.3
デンマーク	367	EG.5.1.1	EG.5.1.3	EG.5.1	BB.1.16	XBB.1.16.6
シンガポール	351	EG.5.1.1	EG.2	XBB.2.3.11	BB.1.16	XBB.1.16.1
イタリア	223	EG.5.1.1	EG.5.1	XBB.2.3	BB.1.16	XBB.1.16.6
ベルギー	192	EG.5.1.1	EG.5.1.3	EG.5.1	BB.1.16	XBB.1.16.11
イスラエル	189	EG.6.1	EG.5.1.1	EG.5.1.3	FY.1.2*	XBB.1.16
オランダ	147	EG.5.1.3	EG.5.1	EG.5.1.1	BB.1.16	XBB.2.3.3
アイスランド	107	XBB.1.16.6	EG.5.1.1	GJ.1.2	BB.1.16	EG.5.1.1
タイ	105	XBB.1.16	GE.1	FL.4	GY.3	EG.5.1.1
台湾	86	EG.5.1.1	XBB.1.16	EG.5.1	HH.1	FL.15
フィンランド	80	XBB.1.16	EG.5.1.3	HK.3	GE.1	EG.5.1.1
ドイツ	63	EG.5.1.3	EG.10.1	EG.5.1	BB.1.16	EG.5.1.4
スイス	60	XBB.1.16.6	EG.5.1	EG.5.1.3	BB.1.5	XBB.2.3.11
グアテマラ	56	FU.2	XBB.1.5	EG.5.1	B.1.16.15	XBB.2.3
メキシコ	55	XBB.1.16	XBB.1.16.6	HY.1	FU.2.1	XBB.1.5

* : XBC.1.6はBA.2とB.1.617.2の混合株。 † : FY系統はXBB.1.22.1Cの混合株。
 ** : FE系統はXBB.1.18.1の子孫株。 # : XBC子孫株 (XBC.1.6.3.1)

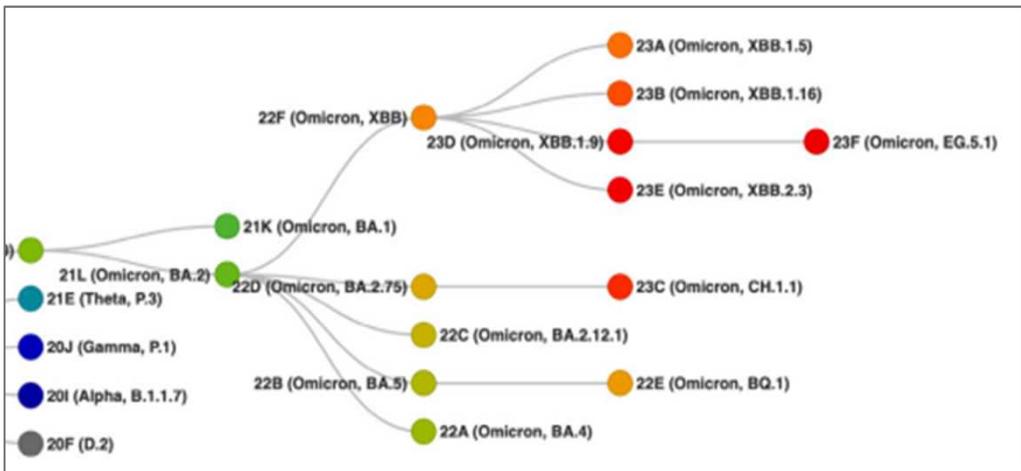
世界での流行状況を見てみても、やはり同様の傾向が見られており、EG5系統が主流になっている国が多い。

変異株の系統樹

SARS-CoV-2変異株の系統樹



Nextclade HPより



(グレー枠部分の拡大)

変異株の系統樹。
 スライド内のグレーの枠で囲んだ部分はオミクロン株。下方の黄色－黄緑の○が昨年流行したBA系統。上方のオレンジ色－赤色の○がXBB系統。EG.5はXBB1.92から更に派生した株になる。

次なる流行株…？ BA.2.86 「ピロラ」

日本で8月24日に1例検出。

注目される理由

この「BA.2.86系統」がBA.2系統と比較して30以上、XBB.1.5系統と比較して35以上の変異を、ワクチンや中和抗体薬の標的となるスパイク蛋白に生じているため。→大流行のリスク？

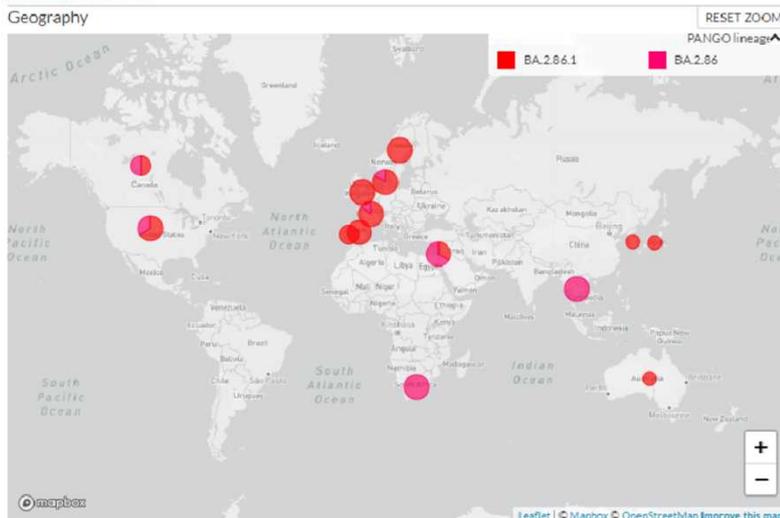
現時点での研究結果では、免疫逃避力はとても強いが、感染力はXBB.1.5系統よりも弱い可能性が考えられている

doi: <https://doi.org/10.1101/2023.09.01.555815>

doi: <https://doi.org/10.1101/2023.09.07.556636>

BA.2.86	pango-designation issue #2183	デンマーク、イスラエル
BA.2.86.1	ORF1a:K1973R, C12815T	主に欧州

現在、BA.2.86および子孫ウイルスの感染力の強さや重症度等についてはまだ情報が少なく、今後の研究が待たれるところです。



GISAID Tracking of hCoV-19 Variantsより

もう一つ、注目株としてニュースになっているのが、BA.2.86 「ピロラ」という株。

日本では8月24日に東京で初めて検出され、9月下旬には京都で3例目が検出され、ニュースとなっている。なぜここまで注目されているのかというと、この株が、これまでに流行してきた系統株と比較して、ワクチンや中和抗体薬などの標的となるスパイク蛋白に30を超える多くの変異を有しているため、今後大流行を引き起こすのではないかとWHOでも注目すべき株とされているからだ。

ただ、現在までの研究では、免疫逃避力は強いが感染力はそこまで強くないのではないかと考えられている。

COVID-19の治療薬

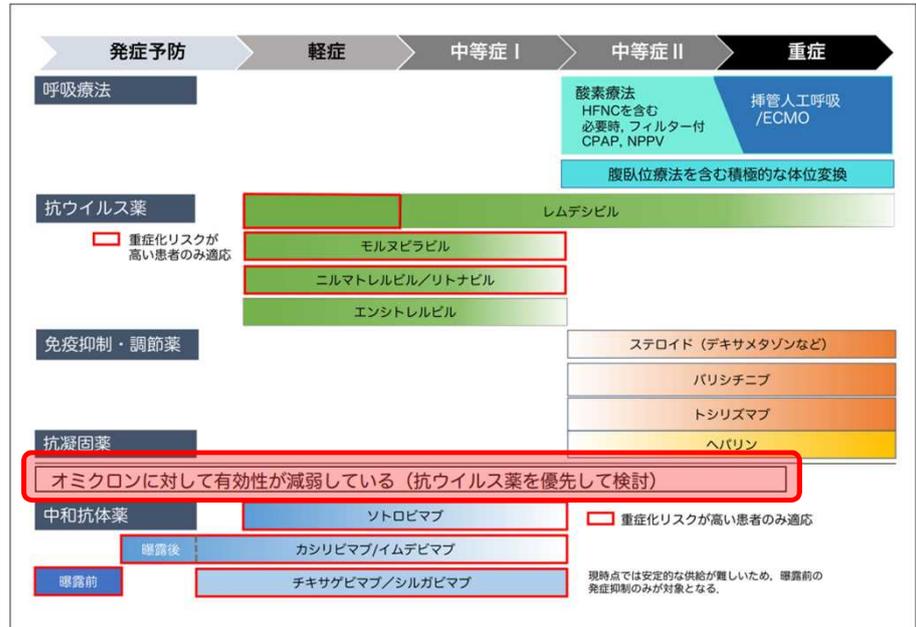
2023年8月21日



●第9.0版からの変更点

中和抗体薬

オミクロン株に対して効果減弱のおそれ（抗ウイルス薬が使用できない場合に本剤を検討）



治療薬について。

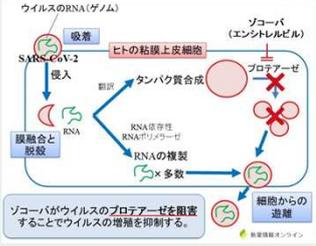
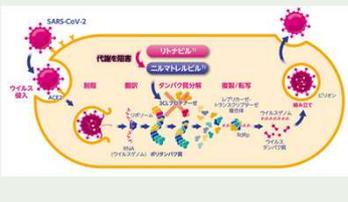
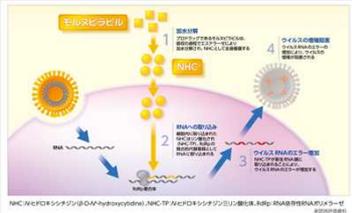
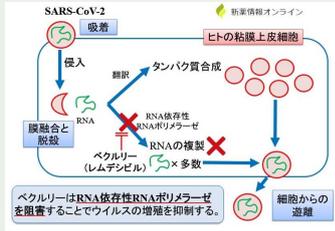
8月21日に診療の手引き第10版が公表された。スライドに示した重症度別マネジメントのまとめには治療法の選択が記載されており、第9版から大きな変更はないが、1点、中和抗体薬に対する考え方が「オミクロン株に対して効果減弱の可能性。（抗ウイルス薬が使用できない場合に検討）」→「オミクロン株に対して有効性が減弱している。（抗ウイルス薬を優先して選択）」と抗ウイルス薬を第一に選択することを強調されている。

主な治療薬の比較

	Ensitrelvir (ゾコーバ)	Nirmatrelvir/Ritonavir (パキロビット)	Molnupiravir (ラゲブリオ)	Remdesivir (ベクルリー)																																																																																								
	プロテアーゼ阻害薬		RNA合成酵素阻害薬																																																																																									
	 <table border="1"> <tr><td>販売名</td><td colspan="3">ゾコーバ錠 125mg</td></tr> <tr><td>性状・剤形</td><td colspan="3">白色～淡黄白色の円形の錠剤である。</td></tr> <tr><td>外形</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>大きさ</td><td>直径 約 6.0mm</td><td>厚さ 約 1.5mm</td><td></td></tr> <tr><td>質量</td><td colspan="3">約 230mg</td></tr> <tr><td>識別コード</td><td colspan="3">711 : 115</td></tr> </table>	販売名	ゾコーバ錠 125mg			性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の錠剤である。			外形				大きさ	直径 約 6.0mm	厚さ 約 1.5mm		質量	約 230mg			識別コード	711 : 115			 <table border="1"> <tr><td>販売名</td><td colspan="3">パキロビットパップ 600</td></tr> <tr><td>性状・色調</td><td colspan="3">白色～淡黄白色の円形の錠剤である。</td></tr> <tr><td>識別コード</td><td colspan="3">なし</td></tr> <tr><td>形状</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>導数</td><td colspan="3">0</td></tr> <tr><td>長径 (mm)</td><td colspan="3">21.7</td></tr> <tr><td>短径 (mm)</td><td colspan="3">7.64</td></tr> <tr><td>カプセル内容物の質量 (mg)</td><td colspan="3">285.7</td></tr> </table>	販売名	パキロビットパップ 600			性状・色調	白色～淡黄白色の円形の錠剤である。			識別コード	なし			形状				導数	0			長径 (mm)	21.7			短径 (mm)	7.64			カプセル内容物の質量 (mg)	285.7			 <table border="1"> <tr><td>販売名</td><td colspan="3">ラゲブリオ®カプセル200mg</td></tr> <tr><td>剤形・色調</td><td colspan="3">硬カプセル剤 赤茶色不透明</td></tr> <tr><td>識別コード</td><td colspan="3">なし</td></tr> <tr><td>形状</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>導数</td><td colspan="3">0</td></tr> <tr><td>長径 (mm)</td><td colspan="3">21.7</td></tr> <tr><td>短径 (mm)</td><td colspan="3">7.64</td></tr> <tr><td>カプセル内容物の質量 (mg)</td><td colspan="3">285.7</td></tr> </table>	販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg			剤形・色調	硬カプセル剤 赤茶色不透明			識別コード	なし			形状				導数	0			長径 (mm)	21.7			短径 (mm)	7.64			カプセル内容物の質量 (mg)	285.7			 <p>ギリアドHPより</p>
販売名	ゾコーバ錠 125mg																																																																																											
性状・剤形	白色～淡黄白色の円形の錠剤である。																																																																																											
外形																																																																																												
大きさ	直径 約 6.0mm	厚さ 約 1.5mm																																																																																										
質量	約 230mg																																																																																											
識別コード	711 : 115																																																																																											
販売名	パキロビットパップ 600																																																																																											
性状・色調	白色～淡黄白色の円形の錠剤である。																																																																																											
識別コード	なし																																																																																											
形状																																																																																												
導数	0																																																																																											
長径 (mm)	21.7																																																																																											
短径 (mm)	7.64																																																																																											
カプセル内容物の質量 (mg)	285.7																																																																																											
販売名	ラゲブリオ®カプセル200mg																																																																																											
剤形・色調	硬カプセル剤 赤茶色不透明																																																																																											
識別コード	なし																																																																																											
形状																																																																																												
導数	0																																																																																											
長径 (mm)	21.7																																																																																											
短径 (mm)	7.64																																																																																											
カプセル内容物の質量 (mg)	285.7																																																																																											
薬価	¥7,407.4/錠 ¥51,852	(600) ¥19,805.50/シート (300) ¥12,538.60/シート ¥99,028	¥2357.8/Cap ¥94,312	¥63,342/瓶(100mg) ¥253,368																																																																																								

薬剤の剤型については、ご存じのようにラゲブリオはサイズが大きく、高齢の方などではやや飲みにくいと思われる。

主な治療薬の特徴 – 作用機序 –

Ensitrelvir (ゾコーバ)	Nirmatrelvir/Ritonavir (パキロビット)	Molnupiravir (ラゲブリオ)	Remdesivir (ベクルリー)
プロテアーゼ阻害薬		RNA合成酵素阻害薬	
<p>SARS-CoV-2 3CLプロテアーゼを阻害し、ポリタンパク質の切断を阻止することでウイルス複製を抑制する</p>  <p>ゾコーバがウイルスのプロテアーゼを阻害することでウイルスの増殖を抑制する。</p>	<p>ニルマトレルビルはSARS-CoV-2に対してメインプロテアーゼに作用し、その働きを阻害することでウイルス増殖を阻害する。リトナビルは、ニルマトレルビルの代謝を遅らせ、体内濃度をウイルスに作用する濃度に維持する目的</p> 	<p>RNA依存性RNAポリメラーゼに作用することで、ウイルスRNAの配列に変異を導入し、ウイルス増殖を抑制する</p> 	<p>RNA依存性RNAポリメラーゼを選択的に阻害することでウイルスRNAの複製を阻止し、ウイルス増殖を抑制する</p>  <p>ベクルリーはRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害することでウイルスの増殖を抑制する。</p>

作用機序は、ゾコーバとパキロビットが、ウイルスのタンパク質合成に必要なプロテアーゼを阻害するプロテアーゼ阻害薬。ラゲブリオとベクルリーがRNA合成酵素阻害薬。

主な治療薬の特徴 – 対象・使用方法 –

	Ensitrelvir (ゾコーバ)	Nirmatrelvir/Rito navir (パキロビット)	Molnupiravir (ラゲブリオ)	Remdesivir (ベクルリー)
同意書	必要	不要	不要	不要
治療対象者	重症化因子－ 軽症～中等症1	重症化因子＋	重症化因子＋ 軽症～中等症1	重症化因子＋ COVID-19肺炎＋
	12歳以上	成人および 12歳以上かつ体重 40kg以上の小児	18歳以上	成人・小児 *小児は体重による投与 量設定あり
発症後使用までの 推奨日数	3日以内	5日以内	5日以内	7日以内
投与経路	内服	内服	内服	点滴
用法	1日1回 初日375mg(3T) 以降125mg(1T)	1日2回 ニルマトレルビル 300mg(2T)/回 リトナビル100mg(1T)/回	1日2回 800mg(4Cap)/回	1日1回
投与期間	5日間	5日間	5日間	3－5日(最大10日)

8月にパキロビットの同意書も不要となり、同意書が必要なのは、現時点ではゾコーバのみとなった。オミクロン株に対してはいずれの薬剤も有効とされているが、ラゲブリオに関しては、やや低めかもしれない。

主な治療薬の特徴 – 禁忌・注意点 –

	Ensitrelvir (ゾコーバ)	Nirmatrelvir/Ritonavir (パキロビット)	Molnupiravir (ラゲブリオ)	Remdesivir (ベクルリー)
腎障害時の調整	不要	必要 (30ml/min<eGFR<60ml/minは ニルマトレルビルとして1回150 mg・リトナビル100mgに)	不要	不要
妊婦/授乳婦への投与	禁忌 服用中と服用後14 日間の避妊推奨	可能	禁忌 服用中と服用後4日 間の避妊推奨	可能
omicron株への有効性	○	○	○	○
入院or死亡の相対 リスク減少率	No data	89%	30%	87%
その他注意点	・中等度以上肝障害(ALT上限の3-5倍)の使用経験なし ・併用禁忌/注意薬が多い	・腎機能による調整が必要 ・併用禁忌/注意薬が多い		

- ・調剤薬局などに確認を依頼する
- ・併用薬を一時中止する
内服終了後2-3日以上経過してから再開
- ・併用薬を別の薬剤にする
- ・注意しながら併用継続する
- ・別の抗ウイルス薬を選択する

(パキロビット使用する際の工夫例)

腎障害の有無で調整が必要なのはパキロビット。ゾコーバ、ラゲブリオは妊婦・授乳婦には禁忌となる。ゾコーバ・パキロには併用禁忌・注意薬が多いため、定期薬の多い高齢者などでは注意が必要。

COVID-19治療薬に期待される その他の効果

- ウイルス排泄量を早期に減少させる効果
- Long COVIDに対する予防効果

ウイルス排出量の減少を早める効果

ラゲブリオ

オミクロン株流行期に行われた試験

Molnupiravir plus usual care versus usual care alone as early treatment for adults with COVID-19 at increased risk of adverse outcomes (PANORAMIC): an open-label, platform-adaptive randomised controlled trial



Christopher C Butler*, F D Richard Hobbs*, Oghenekome A Gbinigie, Najib M Rahman, Gail Hayward, Duncan B Richards, Jienchi Dorward, David M Lowe, Joseph F Standing, Judith Breuer, Saye Khoo, Stavros Petrou, Kerenza Hood, Jonathan S Nguyen-Van-Tam, Mahendra G Patel, Benjamin R Saville, Joe Marion, Emma Ogburn, Julie Allen, Heather Rutter, Nick Francis, Nicholas P B Thomas, Philip Evans, Melissa Dobson, Tracie-Ann Madden, Jane Holmes, Victoria Harris, May Ee Png, Mark Lown, Oliver van Hecke, Michelle A Detry, Christina T Saunders, Mark Fitzgerald, Nicholas S Berry, Lazaro Mwandigha, Ushma Galal, Sam Mort, Bhautesh D Jani, Nigel D Hart, Haroon Ahmed, Daniel Butler, Micheal McKenna, Jem Chalk, Layla Lavalley, Elizabeth Hadley, Lucy Cureton, Magdalena Benysek, Monique Andersson, Maria Coates, Sarah Barrett, Clare Bateman, Jennifer C Davies, Ivy Raymundo-Wood, Andrew Ustianowski, Andrew Carson-Stevens, Ly-Mee Yu†, Paul Little†, for the PANORAMIC Trial Collaborative Group‡



Lancet 2023; 401: 281–93

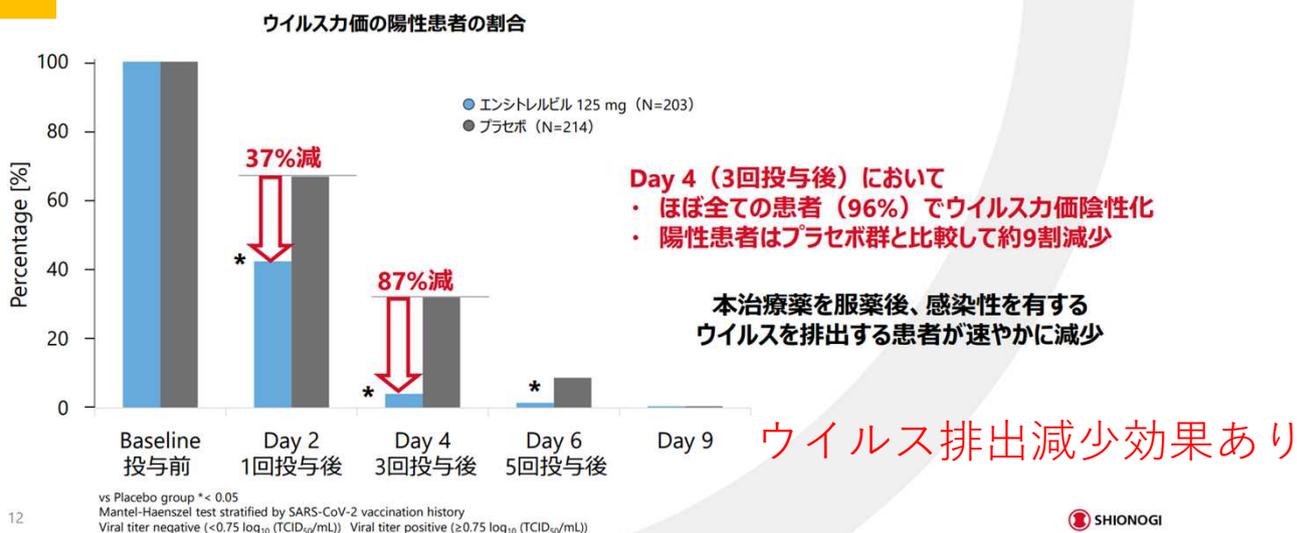
モルヌピラビルは、ワクチン接種を受けた、高リスクの市中成人におけるCOVID-19関連入院または死亡の頻度を減少させなかった

全体および主要な個々の症状に対する回復までの時間の短縮、医療機関受診の減少、ウイルス量の減少と関連していた

ウイルス排出減少効果あり

ウイルス排出量の減少を早める効果

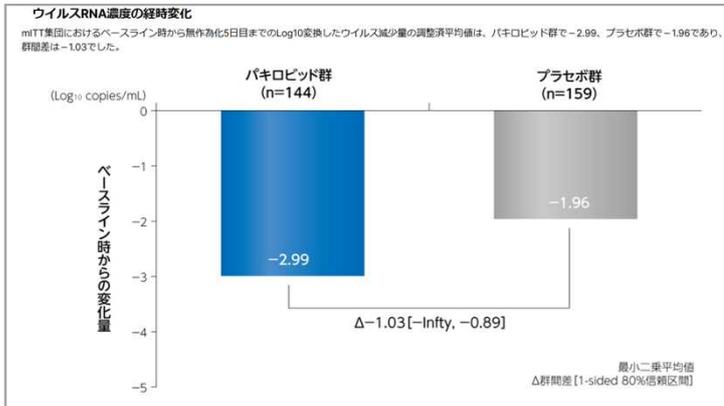
ゾコーバ



塩野義製薬資料「CROI 2023 フォローアップミーティング」より

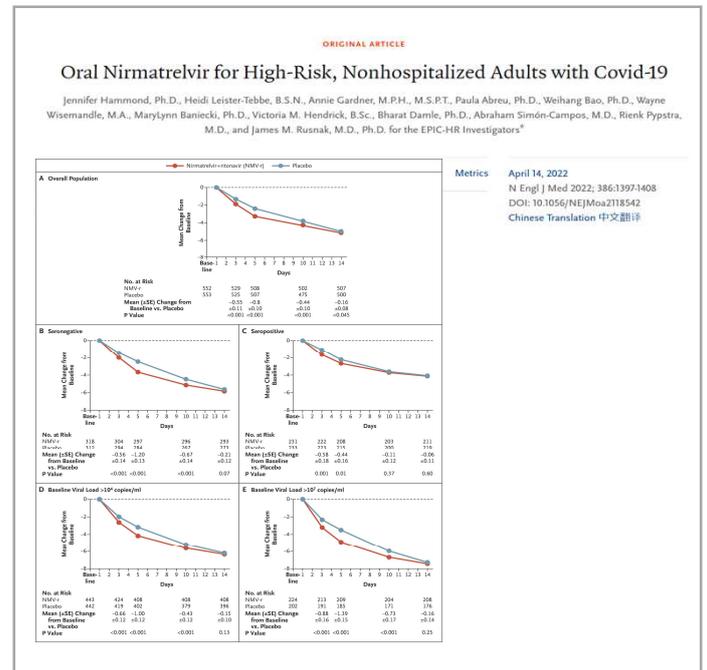
ウイルス排出量の減少を早める効果

パキロビット



ファイザー国際共同第II/III相試験 (EPIC-HR試験) より

ウイルス排出減少効果あり



DOI : 10.1056/NEJMoa2118542

ウイルス排出量の減少を早める効果

レムデシビル

ORIGINAL ARTICLE

Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients

Robert L. Gottlieb, M.D., Ph.D., Carlos E. Vaca, M.D., Roger Paredes, M.D., Ph.D., Jorge Mera, M.D., Brandon J. Webb, M.D., Gilberto Perez, M.D., Godson Oguchi, M.D., Pablo Ryan, M.D., Ph.D., Bibi U. Nielsen, M.D., Michael Brown, Ph.D., F.R.C.P., Ausberto Hidalgo, M.D., Yessica Sachdeva, M.D., et al., for the GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators†

Despite its beneficial clinical effects, the upper airway viral load was not lower in patients who received remdesivir than in those who received placebo, as measured by nasopharyngeal RT-PCR testing. Similar discordant findings between clinical effectiveness and viral loads in the upper respiratory tract were reported in rhesus macaques that were infected with SARS-CoV-2.²¹ In that study, remdesivir resulted in a clinical benefit and reduced SARS-CoV-2 replication in the lower respiratory tract compartment but did not significantly reduce viral load in the upper respiratory tract. These data support the hypothesis that SARS-CoV-2 nasopharyngeal viral loads do not reliably predict treatment outcomes in Covid-19.²²

DOI: 10.1056/NEJMoa2116846

治療開始7日目のウイルス量（鼻咽頭ぬぐい液）は、レムデシビル投与群とプラセボ群で同等であった。



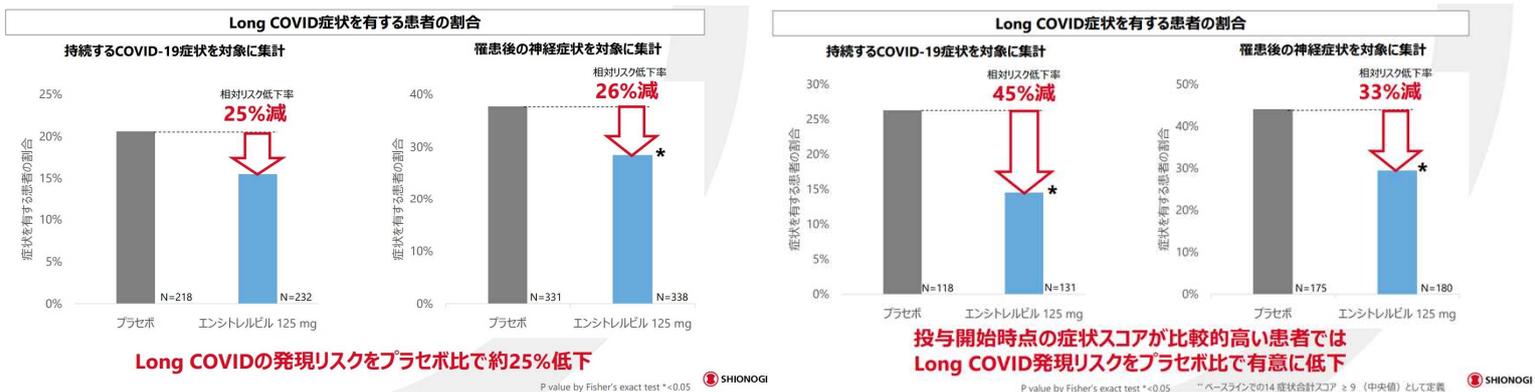
ウイルス排出量の減少なし→
感染伝播性の低下は期待できない可能性

治療開始7日目時点で、上気道（鼻咽頭）のウイルス量の減少は有意ではなく、感染伝播性の低下は期待できない可能性が考えられる。しかし、下気道のウイルス量は有意に減っており、肺炎などの治療にはやはり効果があるのだろうと思われる。

Long COVIDに対する効果

ゾコーバ

投与開始時の症状スコアが比較的高い患者



Long COVIDの発現が有意に減少した

エンシトレビルのLONG COVID発現リスクに対する効果（塩野義製薬資料「CROI 2023 フォローアップミーティング」より抜粋）

続いてLong COVID（COVID-19後遺症）に対する効果について。

高齢者や基礎疾患のある人ほど、そして新型コロナの急性期に重症であった人の方がコロナ後遺症になりやすいことが分かっている。

発症3日以内にゾコーバを開始した患者では Long COVIDの発生が有意に減少したという結果が示された。

この研究は前向き研究ではあるが、Long COVIDに対する有効性については、研究を計画した時点で予定された評価項目ではなく、科学的根拠としては十分ではない。より信頼性の高い研究結果が待たれる。

Long COVIDに対する効果

Long COVIDの発現が有意に低下した

パキロビット

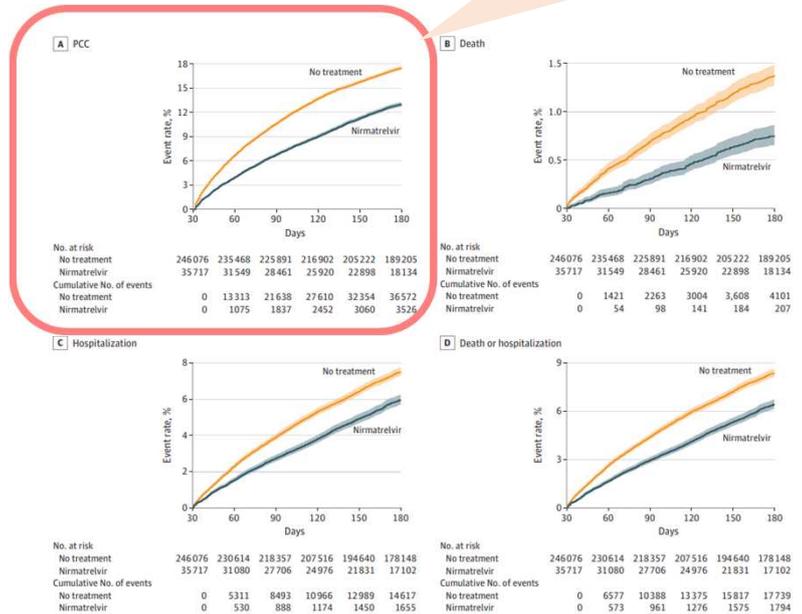
JAMA Internal Medicine | Original Investigation Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition

Yan Xie, PhD; Taeyoung Choi, MPH; Ziyad Al-Aly, MD

IMPORTANCE Post-COVID-19 condition (PCC), also known as long COVID, affects many individuals. Prevention of PCC is an urgent public health priority.

OBJECTIVE To examine whether treatment with nirmatrelvir in the acute phase of COVID-19 is associated with reduced risk of PCC.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This cohort study used the health care databases of the US Department of Veterans Affairs (VA) to identify patients who had a SARS-CoV-2 positive test result between January 3, 2022, and December 31, 2022, who were not hospitalized on the day of the positive test result, who had at least 1 risk factor for progression to severe COVID-19 illness, and who had survived the first 30 days after SARS-CoV-2 diagnosis. Those who were treated with oral nirmatrelvir within 5 days after the positive test (n = 35 717) and those who received no COVID-19 antiviral or antibody treatment during the acute phase of SARS-CoV-2 infection (control group, n = 246 076) were identified.



DOI:10.1001/jamainternmed.2023.0743

A. Post-COVID-19 condition (PCC). B. Death. C. Hospitalization. D. Composite outcome of death or hospitalization. Outcomes were ascertained 30 days after the SARS-CoV-2 positive test until the end of follow-up. Event rates in percentage presented for the nirmatrelvir group (blue, n = 35 717) and the control group (orange, n = 246 076). Shaded areas are 95% CIs.

パキロビットを発症5日以内に開始した患者では、内服しなかった患者と比較してコロナ後遺症のリスクが26%減った、という研究結果が示された。

この研究は後ろ向きコホート研究であり科学的根拠としての信頼性は前向き研究よりもやや劣る。ゾコーバ、パキロビットの両研究より、適切なタイミングで抗ウイルス薬を開始することで、Long COVIDの発生リスクを減少させることができる可能性が示されている。Long COVIDを予防するためにも、早期診断と早期治療が望まれる。

Long COVID治療法確立を目指した研究

Monday, July 31, 2023

NIH launches long COVID clinical trials through RECOVER Initiative, opening enrollment

Update: At the time of this announcement, RECOVER-VITAL had activated trial sites and had begun enrollment. As of September 5, 2023 RECOVER-NEURO clinical trial sites [have been activated and are enrolling](#).

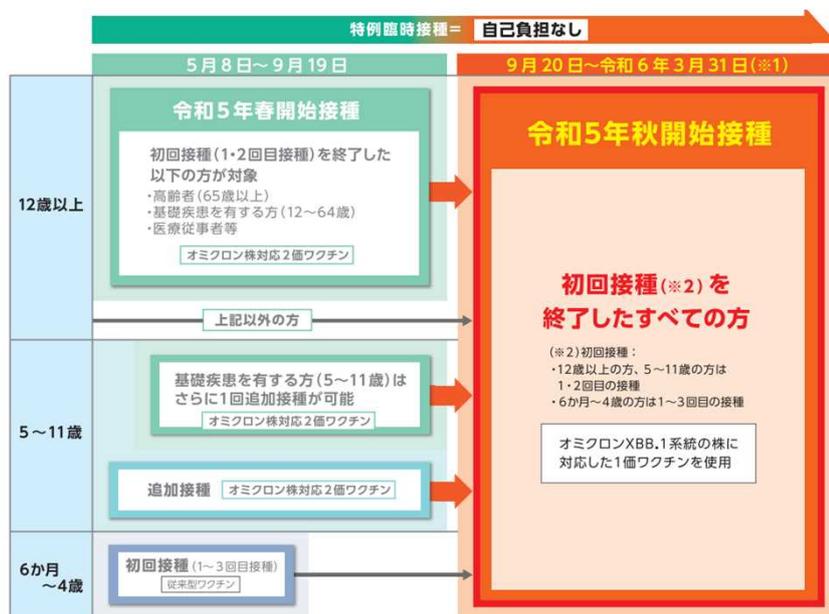
COVID-19の長期経過の把握、治療、予防を目指す米国国立衛生研究所（NIH）の取り組みであるResearching COVID to Enhance Recovery（RECOVER）の一環

RECOVER-VITAL試験でプラセボと比較される治療薬として、まずニルマトレルビル・リトナビル（パキロビッドパック）が選択された。より長期（25日間）の投与によるlong COVID症状改善効果の検討への被験者組み入れがすでに始まっている

実際、アメリカではLong COVID治療法確立に向けた研究がNIHにより進められているようである。

その研究に組み込まれる治療薬としてまずパキロビットが選択され、被験者組み入れもすでに始まっているよう。しっかりとした効果が認められるようであれば、今後は「治療薬」のみならず、Long COVID予防としての役割も担うようになるかもしれない。

秋接種開始のCOVID-19ワクチン



オミクロンXBB.1系統株に対応した1価ワクチンに統一される

- ◆ファイザーワクチン
 - ・生後6か月以上が対象
 - ・初回・追加免疫を目的
- ◆モデルナワクチン
 - (FDA 9月11日承認)
 - (厚労省 9月12日承認)
 - ・6歳以上が対象
 - ・追加免疫を目的

続いてはワクチンについて。

ちょうど今回の発表をした9月20日より、XBB.1系統株対応の一価ワクチンの接種が開始された。今後は使用されるのは全てこの一価ワクチンに統一される。使用されるのはファイザー製と、つい先日承認されたモデルナ社の2種類のワクチンとなる。

モデルナ社のXBB.系統1価ワクチン

moderna

NEWS RELEASE

9/13/2023

COVID-19 Vaccine Update

Following the June FDA VRBPAC meeting, the Company demonstrated potent neutralization and cross-reactivity with its monovalent XBB.1.5 vaccine, mRNA-1273.815, with similar neutralization for XBB.1.5, XBB.1.16, and XBB.2.3.2 sub-variants. Clinical trial data from research assays also confirmed mRNA-1273.815 showed an 8.7 to 11-fold increase in neutralizing antibodies against circulating variants, including BA.2.86, EG.5, and FL.1.5.1. With these data, Moderna has confirmed an antibody response against current strains of concern, suggesting that the updated vaccine is well-matched for the upcoming vaccination season.

On September 11, 2023, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved the supplemental Biologics License Application (sBLA) for Spikevax® for ages 12 years and above. Emergency Use Authorization (EUA) for the Moderna COVID-19 Vaccine was also received for individuals 6 months through 11 years of age. Moderna's updated COVID-19 vaccine contains spike proteins for the XBB.1.5 sublineage of SARS-CoV-2 to help prevent COVID-19 in individuals 6 months of age and older. Clinical trial data confirm mRNA-1273.815 showed a strong immune response in humans against BA.2.86, EG.5 and FL.1.5.1 variants. With the U.S. FDA's decision, Moderna has begun shipping doses to vaccination sites across the U.S., with updated vaccines expected to be available in the coming days.

In addition, the Company's next-generation, refrigerator-stable COVID-19 vaccine, mRNA-1283, demonstrated encouraging results in multiple clinical studies and has now completed enrollment of its Phase 3 trial.

CDCは、BA.2.86株（ピロラ）が過去のワクチン接種または感染による既存免疫を逃避する能力が高い可能性を危惧し、新規のCOVID-19ワクチン接種の必要性を強調。

臨床試験では、モデルナのXBB.1価ワクチンが、BA.2.86、EG.5、FL.1.5.1を含む現在流行している変異株に対して、強力な免疫反応を示した。

Moderna社HP News Detailsより抜粋

アメリカでも9月中旬の時点で、コロナ感染者や入院件数が増加しており、CDCは先ほどお話ししたピロラ株が過去のワクチン接種または感染による既存免疫を逃避する能力が高い可能性を危惧し、新規のワクチンを接種する必要性を強調している。

モデルナ社のXBB.系統1価ワクチンは臨床試験ではEG.5、BA2.86などについても免疫反応を示したようだ。

Follow this preprint

Safety and Immunogenicity of XBB.1.5-Containing mRNA Vaccines

Spyros Chalkias, Nichole McGhee, Jordan L. Whatley, Brandon Essink, Adam Brosz, Joanne E. Tomassini, Bethany Girard, Kai Wu, Darin K. Edwards, Arshan Nasir, Diana Lee, Laura E. Avena, Jing Feng, Weiping Deng, David C. Montefiori, Lindsey R. Baden, Jacqueline M. Miller, Rituparna Das

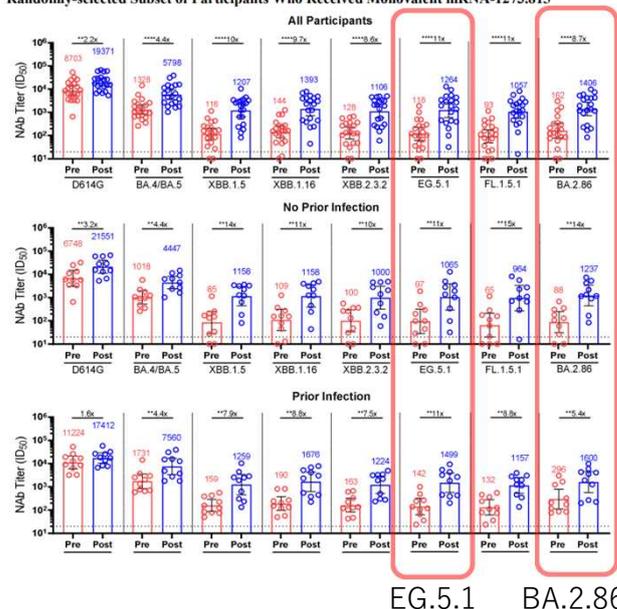
doi: <https://doi.org/10.1101/2023.08.22.23293434>

This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.

DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.08.22.23293434>

現在日本で流行中のEG.5.1や新たな変異株BA.2.86に対しても、中和抗体が8.7~11倍増加させることが確認された

Figure 2. Analysis of Neutralizing Antibody Titers Against Ancestral SARS-CoV-2 (D614G) and BA.4/BA.5, XBB.1.5, XBB.1.16, XBB.2.3.2, EG.5.1, FL.1.5.1 and BA.2.86 Variants in a Randomly-selected Subset of Participants Who Received Monovalent mRNA-1273.815



上記はその研究結果が示された論文だが、赤枠で囲った左側の部分が現在日本でも流行中のEG.5.1（エリス）、もう一つの右側の赤枠がBA.2.86.（ピロラ）についての研究結果だが、これらの株に対しても中和抗体が8.7~11倍ほど増加していることが確認できる。高齢の方、重症化リスクを持つ方などでは、追加接種を検討してもらえると良いだろう。

10月以降のCOVID-19対応

9月15日 厚生労働省の感染症部会で決定

患者さん

■抗ウイルス薬の自己負担開始

感染者の約1割で使用しているラゲブリオやパキロビッドなどの抗ウイルス薬は、所得に応じて自己負担となる。普段、窓口で3割負担の人は、定額9000円。来年4月以降は通常通り、原則1～3割の自己負担になる予定。

■入院費補助の減額

現在の入院費は、1カ月の医療費が上限額を超えた場合に支給する「高額療養費制度」を適用した上で、さらに最大2万円を補助している。10月以降は、半額の1万円の補助となる。

	Ensitrelvir (ゾコーバ)	Nirmatrelvir/Ritonavir (パキロビッド)	Molnupiravir (ラゲブリオ)	Remdesivir (ベクルリー)
現在	¥51,852	¥99,028	¥94,312	¥253,368
10月以降	最大 ¥9,000 (窓口2割負担: ¥6000、1割負担: ¥3000)			?

検査料など 約 ¥4,170 (政府試算) + 抗ウイルス薬 ¥9,000 → 約 ¥13,170



抗ウイルス薬の使用率低下により、状態悪化する患者さんの増加につながってしまう可能性があるのでは？

9月15日に、厚労省から10月以降の対応について発表があった。

患者さんサイドについては、抗ウイルス薬の自己負担が一律9000円で開始になり、入院費補助が減額される。厚労省の推計では、1回の診療で検査料など約4,170円かかるとされており、そこに今後かかってくる抗ウイルス薬の費用を足すと、約13,170円かかるようになる。このため、抗ウイルス薬の使用率低下が生じ、重症化するケースの増加につながってしまう可能性もあり得る。

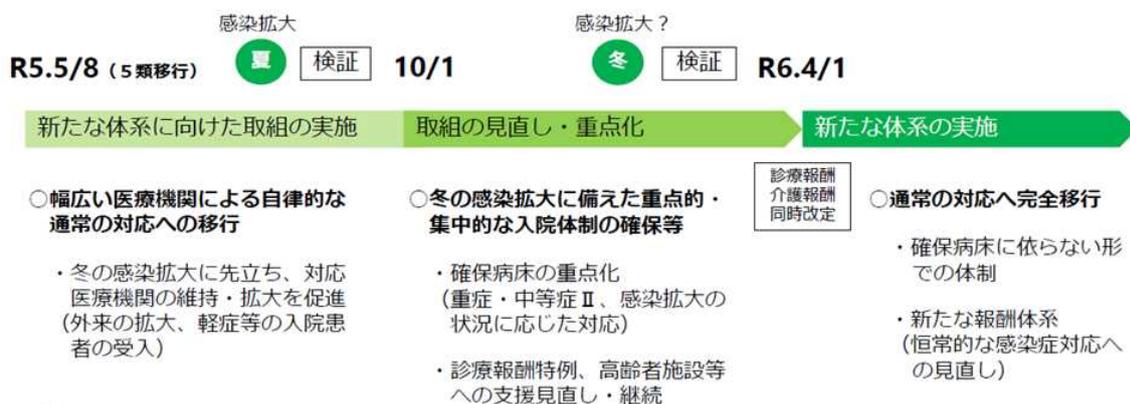
10月以降のCOVID-19対応

9月15日 厚生労働省の感染症部会で決定

医療機関側・高齢者施設など

医療提供体制等

通常医療との両立を更に強化し、重点的・集中的な支援により、冬の感染拡大に対応しつつ、通常の医療提供体制へ段階的に移行



コロナ陽性者を受け入れる医療機関の減少により、受け入れ医療機関の負担や搬送困難例が増加する可能性があるのでは？

医療機関などについても、来年の4月からコロナ禍以前の通常の診療体制に戻すことを目途に、段階的に補助などの見直しが図られている。

本日のまとめ

- 現在、EG5.系統株が主流の第9波。九州、沖縄地方は再度増加傾向となるか？動向に注意。
- 抗ウイルス薬治療により、症状改善・重症化予防のみならず、ウイルス排泄量減少による感染拡大防止も期待できる。
- 抗ウイルス薬によるLong-COVID予防効果も期待される。
- モデルナ社の新しいXBB.1価ワクチンは新たな変異株にも有効性がある可能性。
- 10月以降、COVID-19診療への補助・支援は段階的に縮小されるため、自治体とも協働しつつ各施設での対応見直しが必要になってくると思われる。

福岡市全体で、医療機関、高齢者施設、行政などの連携・協力体制を築いておくことは、今後新規の感染症が起きて、流行を生じるようなことがあっても、その時に必ず大きな力となる。今後も力を合わせて感染症に立ち向かっていけたら、と考えている。