# 保健所技術職員研修会(2022.11.25)



## 新型コロナウイルス感染症の治療について

徳島大学病院 薬剤部 感染制御部 薬剤師 泉侑希

# 01. 第7波の振り返り

変異株、当院の処方状況など

# COVID19治療薬について

重症度と治療の考え方、治療薬など

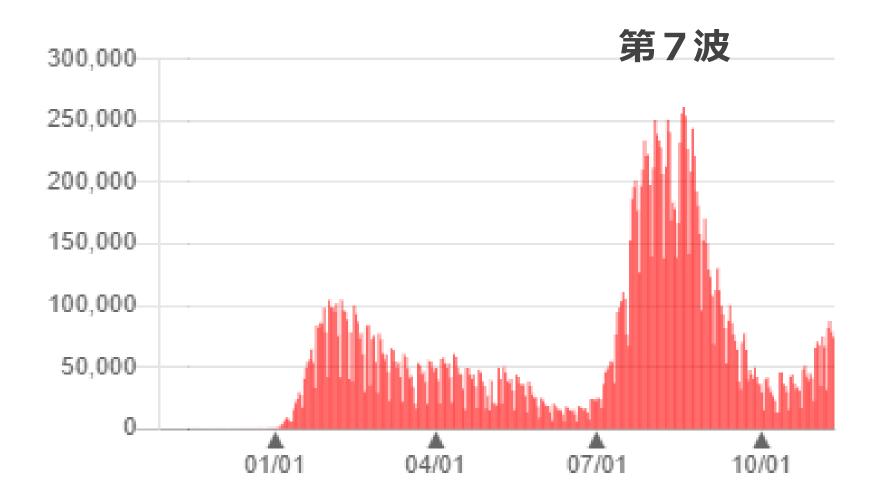
03.

## 第8波へ向けて

当院のCOVID治療薬フローなど

01. 第7波の振り返り

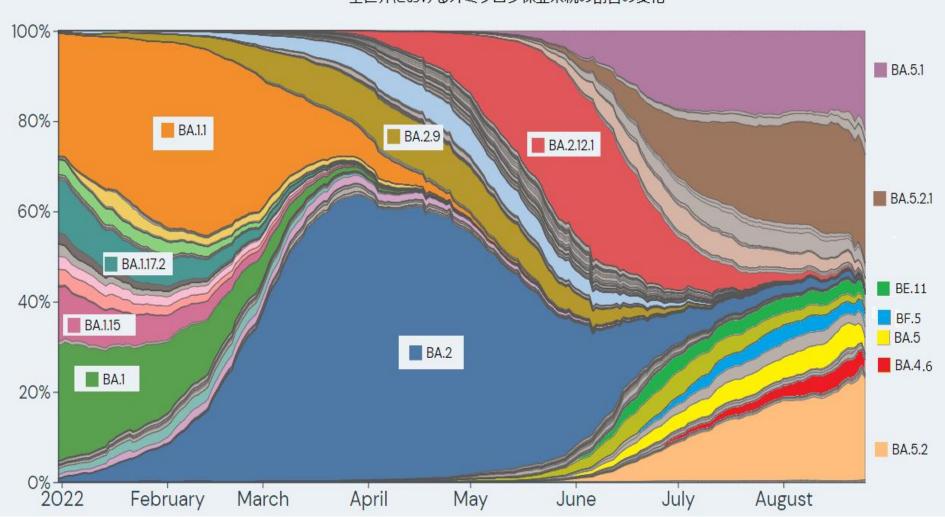
# 流行状況





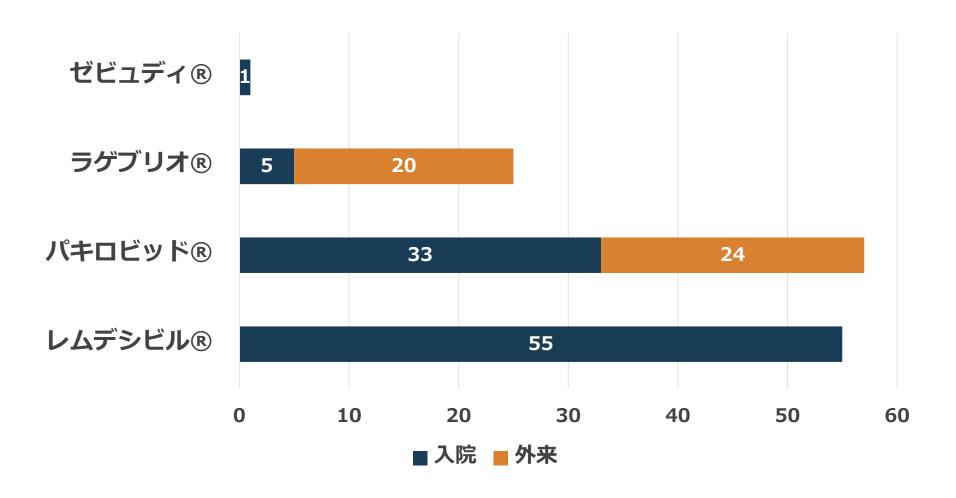
## 変異株の状況

全世界におけるオミクロン株亜系統の割合の変化





## 第7波(7/11~)における COVID19治療薬の使用件数



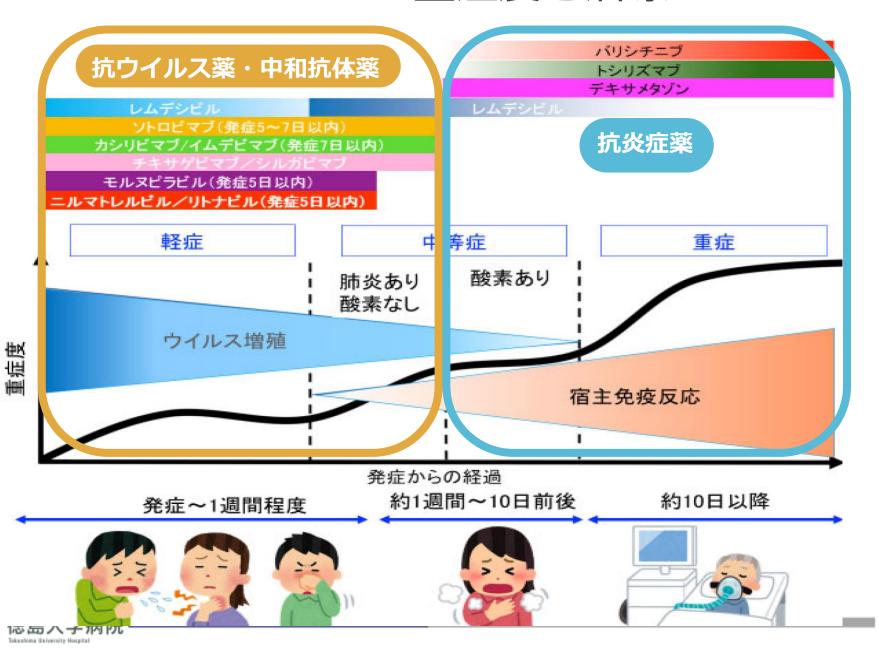


02. COVID19治療薬

# COVID19治療薬一覧 (2022.11.22時点)

		377
	レムデシビル(ベクルリー®)	注射
	モルヌピラビル(ラゲブリオ®)	経口
抗ウイルス薬	二ルマトレルビル/リトナビル (パキロビッド®)	経口
	エンシトレルビル (ゾコーバ®)	経口
	ロナプリーブ® (カシリビマブ/イムデビマブ)	注射
中和抗体薬	ゼビュディ®(ソトロビマブ)	注射
	エバシェルド® (チキサゲビマブ/シルガビマブ)	注射
	アクテムラ®(トシリズマブ)	注射
抗炎症薬	オルミエント®(バリシチニブ)	経口
	ステロイド(デキサメタゾンなど)	注射・経口

## COVID-19の重症度と治療



## 重症度について

重症

集中治療室への入室or人工呼吸管理や ECMO(体外式膜型人工肺)を要する状態

中等症Ⅱ呼吸不全あり

肺炎あり

SpO<sub>2</sub>94%未満or酸素投与が必要な状態

中等症 I 呼吸不全なし 肺炎あり

酸素飽和度93%~96%

軽症

SpO<sub>2</sub>96%以上

肺炎なし 酸素投与が必要のない状態

## 治療対象

- コロナ陽性者全員に治療は必要ない
- →重症化リスクが高い場合に薬物治療を検討する

- ・65歳以上の高齢者
- ・悪性腫瘍
- ・慢性呼吸器疾患 (COPD など)
- ・慢性腎臓病
- ・糖尿病

- ・高血圧
- ・脂質異常症
- ・心血管疾患
- ・脳血管疾患
- ·肥満 (BMI 30 以上)
- 喫煙

- ・固形臓器移植後の免疫不全
- ·妊娠後半期
- ・免疫抑制・調節薬の使用
- ・HIV 感染症 (特に CD4 <200/ μ L))

引用: COVID19診療の手引き第8.1版

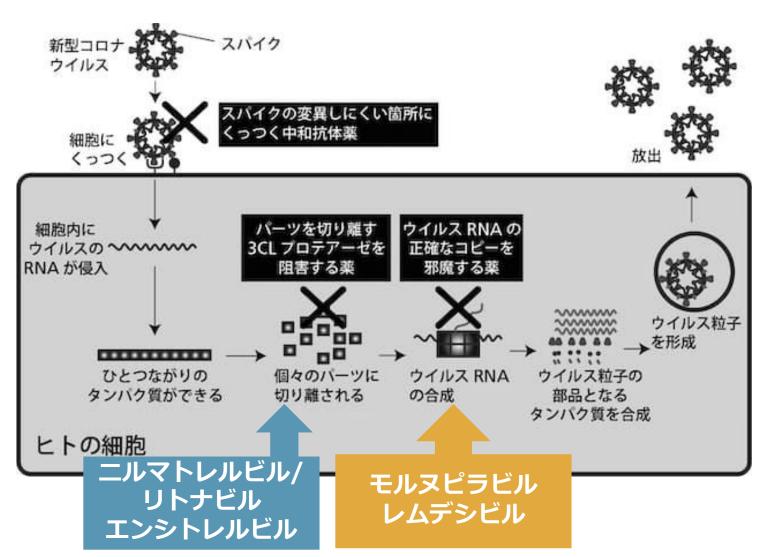
### ※ワクチン接種歴

薬剤開発の臨床試験ではワクチン接種者が除外されていることも多い 予防接種歴のみを以って治療薬の適応を判断することはできない

→患者の病態、重症化リスク因子、年齢や基礎疾患など 総合的に治療適応を決定する



## 抗ウイルス薬の作用機序



参考: 日経サイエンス2021年12月号

## レムデシビル (ベクルリー®)

2020.5.7 特例承認

2021.1.7 適応拡大

(重症患者からSARS-CoV-2による肺炎を有する患者が追加)

2021.8.12 保険適用:6万3342円/1瓶(100mg)

2021.10.18 一般流通開始

2022.3.18 適応拡大(重症化リスクをもつ軽症患者も可)

#### 《対象患者》軽症~重症

### 《副作用》

肝機能障害、腎機能障害、悪心、下痢、徐脈など。

重大な副作用としてInfusion reaction, アナフィラキシーを含む過敏症、 肝機能障害がある

#### 《備考》

2022年1月21日の中央社会保険医療協議会(中医協)において、保険医の 指示の下で看護師による在宅・療養施設等の患者へのレムデシビル投与が 可能となった



## レムデシビル (ベクルリー®)

### 《投与方法》

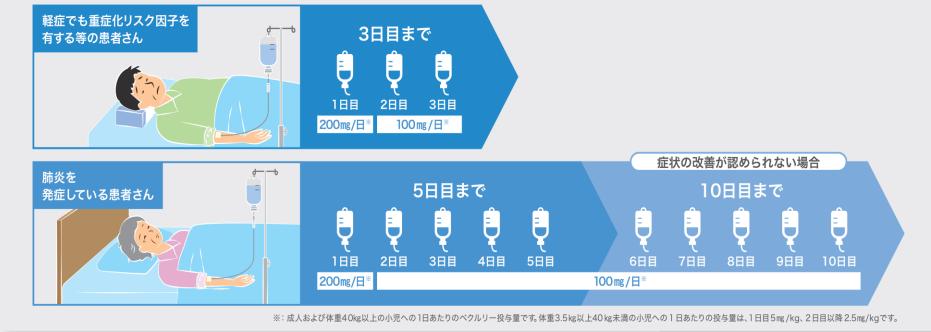
- ●投与期間の目安は、患者さんの状態によって異なります。 軽症でも重症化リスク因子を有する等の患者さん:
  - 3日目まで

肺炎を発症している患者さん:

▶5日目まで ▶症状の改善が認められない場合:10日目まで

	投与量	点滴の回数	
成人	初日:200mg		
小児 (体重40kg以上)	2日目以降:100mg	1日1回	
小児 (体重3.5kg以上40kg未満)	初日:5mg/kg 2日目以降:2.5mg/kg		

#### ベクルリーの投与期間(目安)



引用:「ベクルリー®点滴静注用100mgを投与される患者さん・そのご家族の方へ」(ギリアド)



## レムデシビル (ベクルリー®)

### 《腎機能障害のある患者への投与》

添加物スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムによる 尿細管障害のリスクがあり、重度の腎機能障害がある患者には投与は 推奨されない(添付文書より)

- →治療の有益性が上回ると判断される場合にのみ投与を考慮
- ・透析患者:ローディングを行わず、100mgを透析4時間前に投与、最大6回までなどの投与法が報告されている
- ・腎障害を有する患者:レムデシビル活性代謝物の血中濃度が測定され、母集団薬物動態解析モデルが構築、腎機能に応じた投与量設計が提案されている〈参考〉Sukeishi A, et al. Population pharmacokinetic modeling of GS-441524, active metabolite of remdesivir, in Japanese COVID-19 patients with renal dysfunction. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021.

引用: COVID19診療の手引き第8.1版

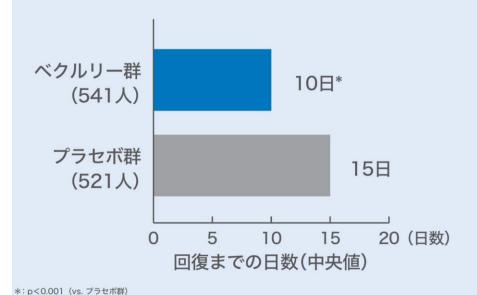
### 《相互作用》

- ・ヒドロキシクロロキン:レムデシビルの抗ウイルス活性が低下
- ・シクロスポリン:レムデシビル及び中間代謝物の血漿中濃度が上昇



## レムデシビル(ベクルリー®)の有効性

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による感染症で入院中の中等症~重症患者さんにベクルリーを投与したときの回復までの日数



- ●新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)による 感染症で入院中の中等症~重症患者さんに ベクルリーまたはプラセボ(偽薬)を10日間 投与しました。
- ●その結果、回復までの日数(中央値)は、プラセボを投与した人では15日間でしたが、ベクルリーを投与した人では10日間に短縮しました。

この臨床試験において、ベクルリー群で副作用は 8%の人に現れました。主な副作用はプロトロンビン 時間延長でした。

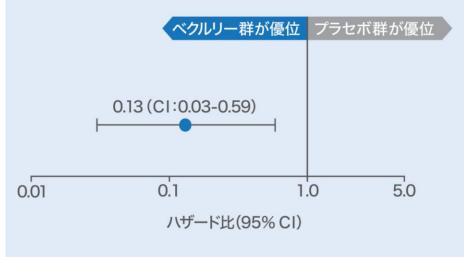
### 中等症~重症患者の回復までの期間を5日短縮

引用:「ベクルリー®点滴静注用100mgを投与される患者さん・そのご家族の方へ」(ギリアド)



## レムデシビル(ベクルリー®)の有効性

入院していない新型コロナウイルス感染症で、 重症化リスクが高い患者さんにベクルリーを 3日間投与したときの入院または全死亡の割合



- ●入院していない新型コロナウイルス(SARS-CoV-2) 感染症で、重症化リスクが高い患者さんに ベクルリーまたはプラセボ(偽薬)を3日間投与 しました。
- ●その結果、28日目までの新型コロナウイルス 関連の入院または全死亡の割合で、ベクルリー を投与した人のほうが、プラセボを投与した人 より87%リスクを低下させました。

この臨床試験において、投与下で発現した有害事象はベクルリー群で42.3%、プラセボ群で46.3%に現れました。

### 軽症で重症化リスクがある患者の入院・死亡を87%減少

引用:「ベクルリー®点滴静注用100mgを投与される患者さん・そのご家族の方へ」(ギリアド)



Cox 比例ハザードモデル

# モルヌピラビル(ラゲブリオカプセル®)

2021.12.24 特例承認

2022.8.10 保険適用→2357.80円/1カプセル(200mg)





2022.9.16 一般流通開始

※同意書必要

40カプセル入り

《対象患者》重症化リスクのある軽症~中等症 I

《投与方法》

18 歳以上の患者

1回4カプセルを

1日2回、5日間

服用してください。



### 《副作用》

下痢、悪心、浮動性めまい、頭痛など、重大な副作用:アナフィラキシー **《注意事項》** 

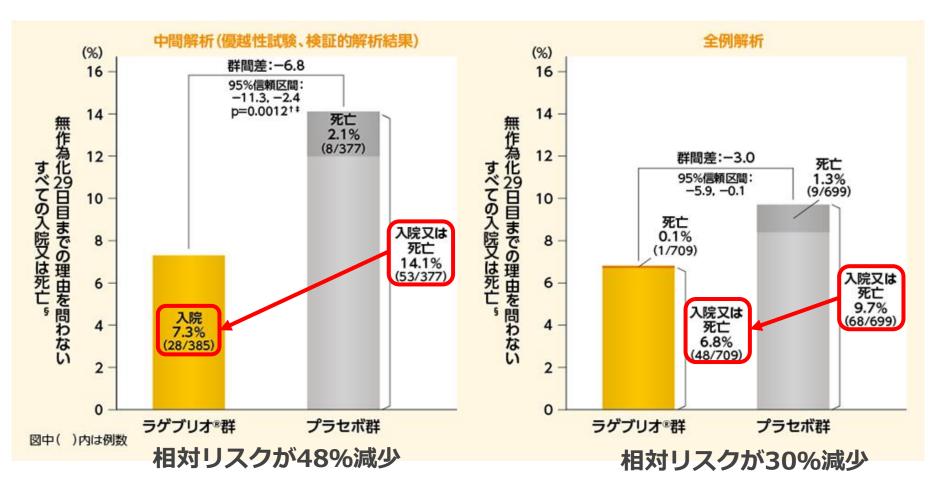
- ・症状発現から5日目以内に投与する
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない
- ・脱カプセルや簡易懸濁投与に関しては十分なデータがない

引用:ラゲブリオ®ホームページ(MSD)



# モルヌピラビル(ラゲブリオカプセル®)

## 《有効性》 入院・死亡を30-48%減少





ニルマトレルビル/リトナビル (パキロビッド®)

2022.2.10 特例承認

- ※一般流通になっていない
- ※同意書必要(院外には適格性情報チェックリストが必要)

《対象患者》重症化リスクの軽症~中等症 I 《副作用》

下痢、軟便、味覚不全、悪心、浮動性めまい

重大な副作用: 肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 **《注意事項》** 

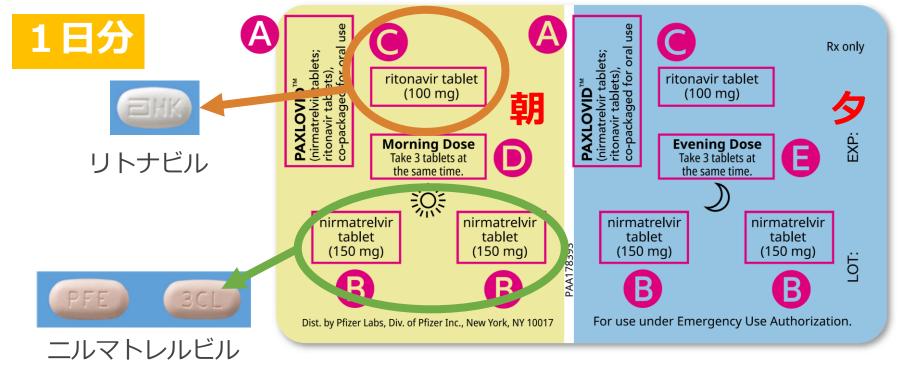
- ・腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者に禁忌
- ・重度の腎機能障害がある患者で投与は推奨しない中等度の腎機能障害がある患者では、ニルマトレルビルの減量が必要
- ・症状発現から5日目以内に投与する
- ・併用薬剤と相互作用を起こすことがある
  - →服薬中のすべての薬剤を確認すること(添付文書) また、本剤服用中に新たに他の薬剤を服用する際は、事前に相談する



# ニルマトレルビル/リトナビル (パキロビッド®)

### 《投与方法》

成人及び12歳以上かつ体重40kg 以上の小児 ニルマトレルビルとして1回300mg及びリトナビルとして1回100mg を同時に1日2回、5日間経口投与する



×5日分/箱

- $\triangle$  パキロビッド $^{\mathbb{R}}$ パック(ニルマトレルビル錠/リトナビル錠)
- ●朝服用分 同時に3錠を服用
- 夕方服用分 同時に3錠を服用

引用:パキロビッドくすりのしおり(ファイザー)



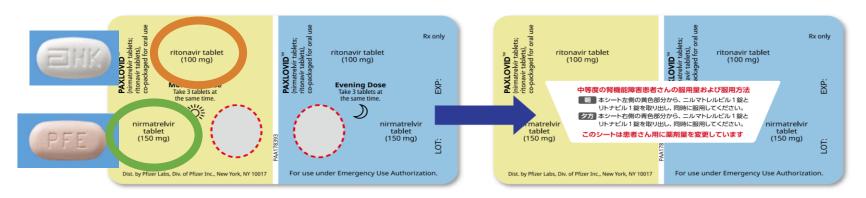
#### ●中等度の腎機能障害患者に対する調剤について

中等度の腎機能障害患者(eGFR:30mL/min以上60mL/min未満)にパキロビッド®パックを調剤する場合は、以下の手順を遵守してください。

①朝服用分及び夕方服用分のシートからそれぞれニルマトレル ビル錠1錠を取り除いてください。この時、シートの中央から最 も近い錠剤(赤丸部)を取り除いてください。 PAXLOVID"

(nirmatrelvir tablets;
ritonavir tablets),
co-packaged for oral u Rx only ritonavir tablet ritonavir tablet (100 mg) (100 mg) **Morning Dose** Evening Dose Take 3 tablets at the same time. Take 3 tablets at the same time 談 nirmatrelvir nirmatrelvi nirmatrelvi nirmatrelvir tablet tablet tablet tablet (150 mg) (150 mg) (150 mg) (150 mg) ij Dist. by Pfizer Labs, Div. of Pfizer Inc., New York, NY 10017 For use under Emergency Use Authorization.

②シートの空きポケットを覆うように、「中等度の腎機能障害患者における投与量 | シールを正確に貼り付けてください。



③処方するシート5枚すべてに手順①と②を繰り返してください。

中等度の腎機能障害患者に対しては、ニルマトレルビル錠1回1錠(ニルマトレルビルとして150mg)とリトナビル錠1回1錠(リトナビルとして100mg)を同時に1日2回(朝・夕方)、5日間の経口投与として指示してください。また、不要な錠剤を取り除いたことを必ず患者に伝えてください。

取り除いた錠剤は医療機関又は薬局の手順に従って、適切に廃棄ください。特段の記録は必要ありません。

引用:パキロビッドくすりのしおり(ファイザー)



### 《相互作用》

リトナビルはCYP3Aの強い阻害作用、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 の誘導作用、薬剤排出トランスポーター蛋白であるP-gp及びBCRPの阻害作用などを有する
→本剤を使用する際には、服薬中の薬剤や、新規に開始する薬剤との相互作用について、添付文書等を事前に確認する。

				予測される	影響の程度						予測される	影響の程度					
	薬効分類	併用禁忌	AUC著明增加 (>3倍)	AUC中等度增加 (1.5 ~ 3倍)	AUC中等度増加 あるいは減少		AUC減少の 可能性	薬効分類	併用禁忌	AUC著明增加 (>3倍)	AUC中等度增加 (1.5 ~ 3倍)	AUC中等度増加 あるいは減少	不明	AUC減少の 可能性			
	麻薬性鎮痛薬	-	フェンタニル アルフェンタニル	オキシコドン トラマドール ハイドロコドン プロポキシフェン	-	レポメタジル (LAAM)	コデイン モルヒネ ハイドロモルフォン メペリジン メサドン	alo III 2 calo I		アムロジピン ジルチアゼム フェロジピン ニカルジピン ニフェジピン							
	非ステロイド性 鎮痛薬	ピロキシカム アンピロキシカム	_	_	ジクロフェナク フルルビプロフェン イブプロフェン インドメタシン	ナブメトン スリンダク	ケトプロフェン ナプロキセン ケトロラク	・カルシウム 拮抗薬	ベブリジル アゼルニジピン	ニソルジピン ニトレンジピン ベラパミル ニルパジピン イスラジピン	_	_	_	_			
	抗不整脈用薬	アミオダロン フレカイニド プロパフェノン キニジン	リドカイン	ジンピラミド メキシレチン	_	トカイニド	_			イスラッピン ニモジピン タモキシフェン	エトポシド ビンプラスチン	シクロホスファミド	ダウノルビシン				
	6450 + 443F 85	エンカイニド	_		_	_	=+= .15.	腫瘍用薬	_	トレミフェン	ピンクリスチン パクリタキセル	イホスファミド	ドキソルビシン	_			
	気管支拡張薬 マクロライド系 抗生物質	_	エリスロマイシン	クラリスロマイシン	_	_	テオフィリン	麦角	ジヒドロエルゴタミン エルゴタミン								
	抗てんかん薬	_	カルバマゼピン	クロナゼパム エトスクシミド	_	フェノパルピタール		アルカロイド 誘導体	エルゴメトリン メチルエルゴメトリン	プロモクリプチン	_	_	メチセルジド				
							フェニトイン	循環改善薬	_	_	_	_	ペントキシフィリン	_			
			1	アミトリプチリン クロミプラミン		ドキセピン	<i>≥</i> –	血液凝固 阻止薬	リバーロキサバン	_	_	_	_	_			
これでも一部	• •	•	_	イミプラミン マプロチリン ノルトリプチリン トリミプラミン デシプラミン	_			糖尿病 治療用薬	_	_	_	トルプタミド グリメピリド グリビジド グリプリド	_	_			
	抗うつ薬	_	ネファゾドン セルトラリン	フルオキセチン パロキセチン ペンラファキシン	_	フルポキサミン	ブプロピオン	高脂血症 治療用薬	_	シンパスタチン ロパスタチン アトルパスタチン	_	_	ゲンフィブロジル	クロフィブラート			
	止消薬	_	_	_	_	_	ジフェノキシレート			シクロスポリン							
	制吐菜	_	イトラコナゾール	オンダンセトロン ドロナビノール	_	プロクロルペラジン プロメタジン	メトクロプラミド	免疫抑制薬	_	タクロリムス水和物 シロリムス エベロリムス	_	_	_	_			
	抗真菌薬	ポリコナゾール	ケトコナゾール ミコナゾール	_	_	_	_		ピモジド		クロルプロマジン ハロペリドール						
	抗ヒスタミン薬 血圧降下薬 排尿障害	アルフゾシン	ロラタジン	_	ロサルタン	ドキサゾシンプラゾシン	_		プロナンセリン	_	ペルフェナジン リスペリドン チオリダジン	_	_	クロザピン			
	改善薬	リオシグアト			2,000	テラゾシン			<b>パルデナフィル</b> シルデナフィル								
	抗結核薬	リファブチン	_	_	_	エチオナミド	_				シルデナフィル (Lパチオ)	シルデナフィル PDE5阻害薬 (レパチオ)		(パイアグラ) タダラフィル			_
	抗原虫薬					アルベンダゾール メトロニダゾール ピリメタミン		. 510/11	タダラフィル (アドシルカ)	(シアリス、ザルティア) アパナフィル							
	駆虫薬	_	キニーネ		プログアニル	クロロキン プリマキン トリメトレキセート	アトパクオン	催眠鎮静薬	クロラゼブ酸 ジアゼパム エスタゾラム	ブスピロン	ゾルピデム	_	_	ロラゼパム オキサゾラム			
	消化性潰瘍用薬	_	_	_	ランソプラゾール オメプラゾール	_	_	抗不安薬	フルラゼパム ミダゾラム トリアゾラム					プロポフォール テマゼパム			
				メトプロロール ペンプトロール	プロプラノロール	ベタキソロール		ステロイド薬	_	デキサメタゾン	プレドニゾン	_	_	_			
	β遮断薬	_	_	ピンドロール チモロール			_	中枢神経 興奮薬	_	_	メタンフェタミン デキスフェンフルラミン	_	メチルフェニデート	_			

セイヨウオトギリソウ(併用禁忌) タバコ

### 効果減弱

引用:パキロビッドホームページ(ファイザー)



# ニルマトレルビル/リトナビル (パキロビッド®)

### 《有効性》

### 入院・死亡を相対リスクが89%減少

		ニルマトレルビル及び リトナビル併用群	プラセボ群		
	イベント発現割合	0.717% (5/697例)	6.452% (44/682例)		
mITT集団	プラセボ群との差[95%信頼区間] <sup>a,b)</sup>	-5.807% [-7.777%, -3.837%]			
	p値 <sup>a,b,d)</sup>	p<0.0001			

引用:パキロビッド適正使用ガイド(ファイザー)

## エンシトレルビル (ゾコーバ®)

- 2022.11.22 緊急承認
- ※一般流通になっていない
- ※同意書必要

(院外には適格性情報チェックリストが必要)

《対象患者》SARS-CoV-2による感染症



### ※どのような患者を対象とするかはガイドラインの改訂を確認

重症度の高い患者に対する有効性は検討されていない 有効性は症状発現から 3日目までに投与開始された患者において推定された ※禁忌※

- ・腎機能又は肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- ・併用禁忌薬が多数あり

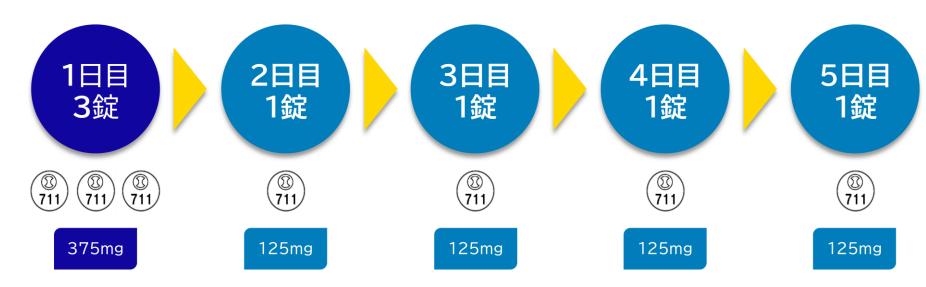
#### 《注意事項》

- ・腎又は肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない
- ・併用薬剤と相互作用を起こすことがある
  - →服薬中のすべての薬剤を確認すること また、本剤服用中に新たに他の薬剤を服用する際は事前に相談する

# エンシトレルビル (ゾコーバ®)

### 《投与方法》

通常、12歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして1日目は375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与する。



#### 《相互作用》

CYP3Aの基質であり、強いCYP3A阻害作用を有する また、P-gp、BCRP、OATP1B1及びOATP1B3阻害作用を有する

→本剤を使用する際には、服薬中の薬剤や、新規に開始する薬剤との相互作用について、添付文書等を事前に確認する

引用:ゾコーバ錠の使用にあたって(塩野義)

#### ○緊急承認制度とは

今回の新型コロナの対応において、治療薬やワクチンを 迅速に承認・供給するため、治療薬等について「特例承認」を 行ってまいりました。一方で、より早期に承認することができ れば、さらに有効な感染症対策が行える可能性がある。こと から、特例承認より更に迅速に承認を行うことができる制度 として、「緊急承認制度」を創設いたしました。

#### ○これまでの特例承認との違いは

これまでの特例承認では、海外で流通している医薬品等を対象に、有効性と安全性の両方を早急に「確認」し、迅速な承認を行ってきました。新たな緊急承認制度においては、海外でまだ流通していない医薬品等も対象とし、安全性の「確認」は前提とする一方で、**有効性が「推定」できれば承認**することができることとしました。

	通常承認	特例承認	緊急承認
対象	すべての 医薬品等	海外で流通している医薬品等 (緊急時に健康被害の拡大を防止するため、当該 医薬品等の使用以外に適当な方法がない場合)	すべての医薬品等 (緊急時に健康被害の拡大を防止するため、当該医薬品等 の使用以外に適当な方法がない場合)
有効性	確認	確認	<u>推定</u>
安全性	確認	確認	確認
特例措置		GMP調査*・国家検定・容器包装の表示等	GMP調査*・国家検定・容器包装の表示等

<sup>※)</sup> GMP調査: 医薬品がきちんと製造できているか、工場ごとに調査して確認を行うもの。



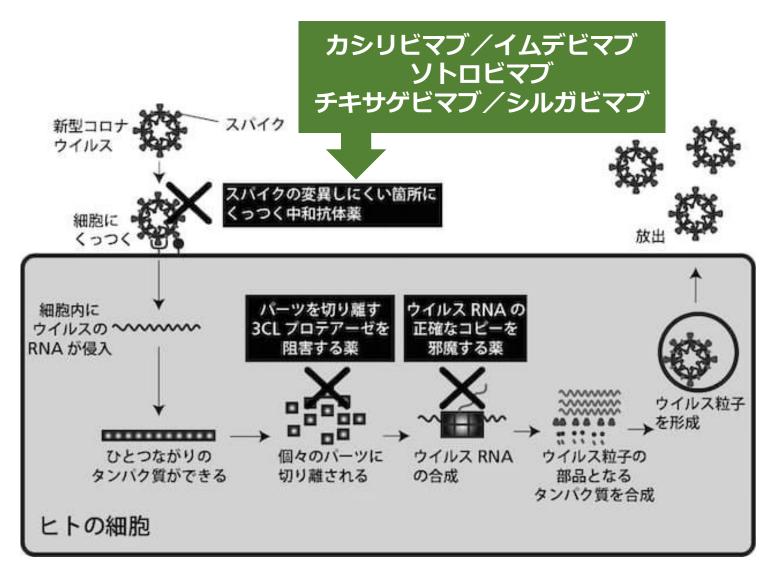
## エンシトレルビル (ゾコーバ®)

- 本剤は、新型コロナウイルス感染症(SARS-CoV-2による感染症)の治療薬として緊急承認されました
  - ▶ 本剤は、国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(T1221試験)の第Ⅲ相パートにおける主要評価項目に係る速報値に基づき、有効性が推定されました。
  - 承認時において有効性及び安全性に係る情報は限られています。
  - 投与に際しては、あらかじめ患者又は代諾者に有効性及び安全性に関する情報について文書をもって説明いただき、 文書による同意を得ていただく必要があります。
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パートの結果から、症状発現から3日目までに投与された 軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者において有効性が推定されました
  - 軽症/中等症のSARS-CoV-2感染者におけるCOVID-19の5症状が快復するまでの時間は、統計学的に有意な差が 認められました(p=0.0407)(検証的な解析結果)。
  - 中央値は、ゾコーバ<sup>®</sup>錠375/125mg群167.9時間、プラセボ群192.2時間であり、プラセボ群と比較して、ゾコーバ<sup>®</sup> 錠375/125mg群で中央値として24.3時間(約1日)の短縮がみられました。
- 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験[T1221試験]第Ⅲ相パートにおける副作用の発現率は、 ゾコーバ®錠375/125mg群 24.5% (148/604例)、ゾコーバ®錠750/250mg群 36.2%(217/599例)、プラセボ群9.9%(60/605例)でした
  - 主な副作用は、高比重リポ蛋白減少18.4%(111/604例)でした。
  - 本試験においていずれの群でも死亡は認められませんでした。また、重篤な有害事象としてゾコーバ<sup>®</sup>錠375/125 mg 群で重度月経出血、プラセボ群で急性胆嚢炎がそれぞれが1例に認められましたが、いずれも治験薬との因果関係なしと 判断されました。
  - 本剤の安全性情報については、電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照下さい。

引用:ゾコーバ錠の使用にあたって(塩野義)



## 中和抗体薬の作用機序



参考: 日経サイエンス2021年12月号

## カシリビマブ/イムデビマブ(ロナプリープ®)

2021.7.19 特例承認

- ※一般流通していない
- ※同意書必要





omicron株(B1.1.529系統/BA.2系統、BA.4系統及びBA.5系統) では 有効性が減弱するおそれがある

→他の薬剤が使用できない場合などに投与を慎重に検討すること

### 《適応》

発症後、発症抑制(濃厚接触者or無症状のSARS-CoV-2病原体保有者) **《副作用》** 

注入部位疼痛など

重大な副作用:過敏症、アナフィラキシーを含む重篤な過敏症

### 《備考》

条件付きで医療機関の外来や「臨時の医療施設」等でない宿泊療養施設

・入院待機施設、往診での投与が可能

## カシリビマブ/イムデビマブ(ロナプリープ®)

### 《投与対象》

- ●「発症後」での投与 重症化リスクのある軽症から中等症 I 症状発現から7日以内に投与する
- ●「発症抑制」での投与 COVID19患者の濃厚接触者or無症状のSARS-CoV-2病原体保有者
- ・重症化リスク因子を有する者
- ・コロナワクチン接種歴を有しない者 orワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者 免疫抑制状態

(悪性腫瘍治療、骨髄又は臓器移植、原発性免疫不全症候群、 コントロール不良のHIV、AIDS、鎌状赤血球貧血、サラセミア、 末期腎不全、肝硬変(非代償性)、半年以内の放射線治療、 免疫抑制剤の長期投与など)

※SARS-CoV-2による感染症の予防の基本は ワクチンによる予防であり、ワクチンに置き換わるものではない



### 使用回数

以下の投与量に基づき、1回の点滴 静脈注射を行います。 点滴静注できない場合は、皮下注射も可能

### 使用時間

体調に異常がないことを確認しながら、 20分~1時間程度で点滴します。



	投与量と投与方法
成人の患者さん	2種類の抗体をそれぞれ 600mg ずつ
小児の患者さん (12 歳以上かつ 40kg 以上)	混ぜ合わせて、1回の点滴静脈注射を 行います。

投与中は患者をモニターするとともに投与後少なくとも1時間は観察する 重篤な過敏症が投与中から投与24 時間後にかけて起きることがある

引用:ロナプリーブ®適正使用ガイド(中外)



## 《有効性》

### 発症後:入院・死亡を70%減少

### 投与29日目までに認められたSARS-CoV-2による感染症での 入院または理由を問わない死亡の割合

本剤投与群1.0%(7/736例)プラセボ群3.2%(24/748例)p=0.0024

→リスク減少率は70.4%(95%CI: 31.6%、87.1%)

### 濃厚接触者の発症抑制:発症の割合を32-81%減少

無症候性のSARS-CoV-2による感染症	本剤1200mg群 (n=100)	プラセボ群 (n=104)		
イベント発現例数および割合	29 (29.0%)	44(42.3%)		
リスク減少率(95%CI)	31.5%(0	).3%、53.4%)		
ロジスティック回帰分析に基づくオッズ比*(95%CI)、p値	0.54(0.298, 0.966), 0.0380			
SARS-CoV-2非感染者	本剤1200mg群 (n=753)	プラセボ群 (n=752)		
イベント発現例数および割合	11(1.5%)	59(7.8%)		
リスク減少率(95%CI)	81.4%(6	5.3%、90.1%)		
ロジスティック回帰分析に基づくオッズ比* (95%CI)、p値	0.17(0.090、	0.332)、<0.0001		

引用:ロナプリーブ®適正使用ガイド(中外)



## ソトロビマブ (ゼビュディ®)

2021.9.27 特例承認

※一般流通されていない



omicron株(B1.1.529系統/BA.2系統、BA.4系統及びBA.5系統) では 有効性が減弱するおそれがある

→他の薬剤が使用できない場合などに投与を慎重に検討すること

《投与対象》重症化リスクのある軽症から中等症 I 《投与方法》

成人および 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児に 1回 500 mg を単回点滴静注する 《**副作用**》

悪心、注入部位疼痛など

重大な副作用:重篤な過敏症、Infusion reaction など

《注意事項》

・症状発現から7日以内に投与

## ソトロビマブ (ゼビュディ®)

### 《有効性》

### 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験(COMET-ICE試験、214367試験)

イベント:無作為化後29日目までにSARS-CoV-2 による感染症の疾患進行 (24時間超の入院、又は理由を問わない死亡)

		ソトロビマブ群	プラセボ群		
中間解析	イベント発現割合	1%(3/291例)	7%(21/292例)		
	調整相対リスク低下率注1)、注2) (97.24%信頼区間)注2) 85% (44%, 96%)				
	p値 <sup>注3)</sup>	0.002			
最終解析	イベント発現割合	1%(6/528例)	6%(30/529例)		
-	調整相対リスク低下率 <sup>注1)、注2)</sup> (95%信頼区間) <sup>注2)</sup> 79%		%, 91%)		
	p値	<0.0	001		

### 入院・死亡を79-85%減少

引用:ゼビュディ®点滴静注液500mgに関するお知らせ(GSK)



## チキサゲビマブ/シルガビマブ(エバシェルド®)

2022.8.30 特例承認

- ※一般流通していない
- ※現在、発症抑制のみで使用可



### omicron株(BA.4系統及びBA.5系統)では有効性が減弱するおそれがある

→他の薬剤が使用できない場合などに投与を慎重に検討すること

《**適応**》発症後、曝露<mark>前</mark>の発症抑制

《副作用》

注射部位反応 等

重大な副作用:重篤な過敏症 等

### 《注意事項》

・添加物であるポリソルベート80はポリエチレングリコール(PEG)と構造が類似しているため、PEG含有のCOVID-19ワクチンと交差過敏症のリスクが指摘されている



## チキサゲビマブ/シルガビマブ(エバシェルド®)

#### 《投与対象》

- ●発症後(現在は使用不可)
- ・重症化リスクのある軽症~中等症 I
- ・症状発現から7日以内に投与

#### ●暴露前の発症抑制(COVID19感染症の濃厚接触者でない)

SARS-CoV-2による感染症に対するワクチン接種が推奨されない者 又は免疫機能低下等により ワクチン接種で十分な免疫応答が得られない可能性がある者

- ※SARS-CoV-2による感染症の予防の基本は
  - ワクチンによる予防であり、ワクチンに置き換わるものではない。
- ・抗体産生不全あるいは複合免疫不全を呈する原発性免疫不全症の患者
- ・B 細胞枯渇療法(リツキシマブ等)を受けてから 1 年以内の患者
- ・ブルトン型チロシンキナーゼ阻害薬を投与されている患者
- ・キメラ抗原受容体 T細胞レシピエント
- ・慢性移植片対宿主病を患っている、 又は別の適応症のために免疫抑制薬を服用している造血細胞移植後のレシピエント
- ・積極的な治療を受けている血液悪性腫瘍の患者
- ・肺移植レシピエント
- ・ 固形臓器移植(肺移植以外)を受けてから 1 年以内の患者
- ・急性拒絶反応で T 細胞又は B 細胞枯渇剤による治療を最近受けた固形臓器移植レシピエント
- ・CD4T リンパ球細胞数が 50 cells/µL 未満の未治療の HIV 患者

引用:日本感染症学 会の「COVID-19 に対する薬物治療の考え方 第 14.1 版」(2022 年 9 月 7 日)



## チキサゲビマブ/シルガビマブ(エバシェルド®)

#### 《投与方法》

#### ※omicron株(BA.4 系統及び BA.5 系統)の場合

成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児に チキサゲビマブ及びシルガビマブとしてそれぞれ300mg (計3ml)を 左右の臀部に筋肉内注射する

※発症抑制の場合は、SARS-CoV2変異株の流行状況を考慮する

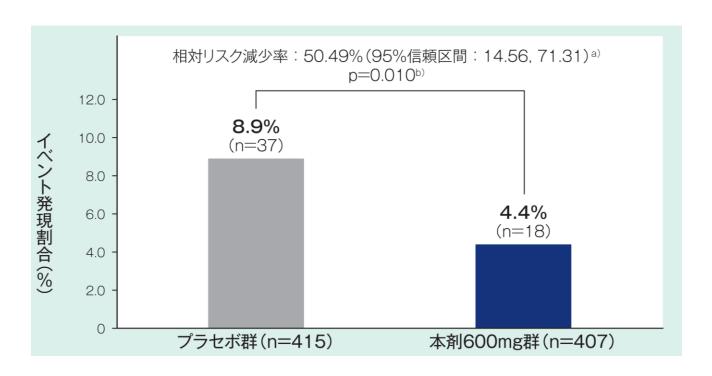


## ×2箱/人

	投与量	必要な バイアル数	バイアルからの 採取量
エバシェルド筋注セット	チキサゲビマブ 300mg	<u>2バイアル</u> (暗灰色の バイアルキャップ)	合計3.0mL (1.5mL× 2バイアル)
	シルガビマブ 300mg	<u>2バイアル</u> (白色の バイアルキャップ)	合計3.0mL (1.5mL× 2バイアル)

#### ●発症後

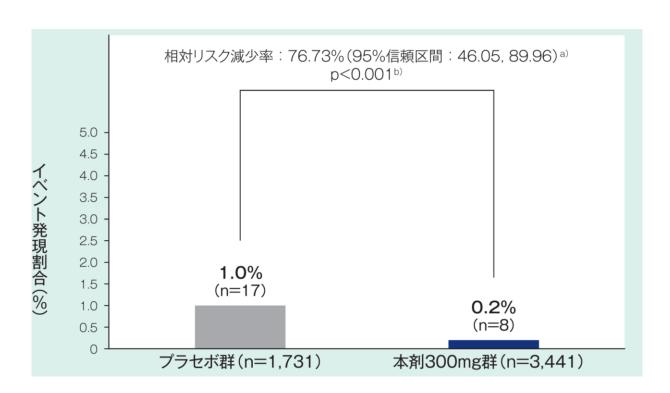
Day29までのCOVID-19の重症化又は理由を問わない死亡



重症化・死亡を50%減少

●曝露前の発症抑制

RT-PCR検査で陽性が確認された 初発のSARS-CoV-2による感染症の症状の発現



### 発症の割合を77%減少



## デキサメタゾン

#### 《作用機序》

重症COVID-19患者は、肺障害及び多臓器不全をもたらす全身性炎症反応を発現、ステロイドの抗炎症作用によって、これらの有害な炎症反応を予防又は抑制する可能性が示唆されている

《投与対象》中等症 Ⅱ ~重症

#### 《投与方法》

デキサメタゾンとして6 mg 1 日1 回 10 日間まで(経口・経管・静注)

- ・40kg未満ではデキサメタゾン0.15 mg/kg/日への減量を考慮する
- ・ 肥満・過体重では用量につき個別に検討する
- ・デキサメタゾンが使用できない場合には、 概ね同力価の他のステロイド使用を検討する

#### 《副作用》

誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等 **《注意事項》** 

- ・結核やB型肝炎のスクリーニングが必要
- ・血糖値測定やリスクに応じた消化性潰瘍の予防も検討する
- ・酸素投与を要しない患者には投与しない



- ●デキサメタゾンの投与群と標準治療群の比較で死亡率が減少 デキサメタゾン群21.6%、対照群24.6% (RR 0.83; 95%CI、0.74-0.92、P < 0.001)
- ●予後改善効果
- ・侵襲的人工呼吸管理を必要とした患者で最大 デキサメタゾン群29.0%、対照群40.7% (RR 0.65; 95%CI, 0.51-0.82, P < 0.001)
- ・酸素投与を必要とした患者にも有効 デキサメタゾン群21.5%、対照群25.0% (RR 0.80; 95%CI、0.70-0.92、P = 0.002)
- ・酸素投与を要しなかった集団では予後改善効果はみられなかった

N Engl J Med 2021; 384:693-704

●レムデシビル投与後、または同時が良い 挿管率、ICU入院率、ECMO導入率の割合が有意に低かった

PLoS One 2021 Sep 2;16(9):e0256977



## バリシチニブ (オルミエント®)

2021.4.23 追加承認

※保険収載品 5274.9円/錠

#### 《作用機序》

JAK-STATサイトカインシグナル伝達を阻害することによって増加したサイトカイン濃度を低下させ、抗炎症作用を示す

#### 《副作用》

悪心、腹痛、頭痛、ざ瘡、LDLコレステロール上昇、帯状疱疹など 重大な副作用:感染症(日和見感染を含む)、消化管穿孔、血球減少、肝 障害、間質性肺炎、<u>静脈血栓塞栓症</u>など

→血栓塞栓予防を検討する

#### ※警告※

結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の発現や悪化

➡結核やB型肝炎のスクリーニングが必要

#### ※禁忌※

- ・透析患者又は末期腎不全(eGFRが15mL/分/1.73m2未 満)の患者
- ・リンパ球数が200/mm3未満の患者
- ・活動性結核の患者
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性





## バリシチニブ (オルミエント®)

#### 《投与対象》

・中等症 II ~重症(酸素吸入、人工呼吸管理又は体外式膜型人工肺 (ECMO) 導入を要する)の患者

#### 《投与方法》

- ・レムデシビルと併用する
- ・総投与期間は14日間まで

プロベネシド併用時

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m²)		投与量
正常又は軽度	eGFR≧60		4mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60		2mgを1日1回投与
重度	15≦eGFR<30	2mgを48時間ごとに1回投与 (投与回数は最大7回)	
	eGFR<15	投与しない	



### レムデシビル(10日以内)に加えて, バリシチニブ(14日以内)VS プラセボ(対照)を投与したRCT

#### 表 1. ACTT-2試験における回復までの期間<sup>2</sup>

	PBO + RDV (N=518)	BARI + RDV (N=515)
回復した患者数、n	406	433
回復までの期間の中央値、日(95%CI)	8 (7.0, 9.0)	7 (6.0, 8.0)
回復率比(95%CI)、p値	1.15 (95%CI:1.00, 1.31)、p=0.047	

略語:BARI = バリシチニブ、PBO =プラセボ、RDV = レムデシビル、CI = 信頼区間

層別log-rank検定

### バリシチニブ群で回復までの期間を1日短縮



## トシリズマブ (アクテムラ®)

2022.1.21 追加承認(保険収載品)

#### 《作用機序》

ヒト化抗ヒトIL-6受容体モノクローナル抗体で、IL-6の作用を抑制する 国内外において複数の臨床試験が実施され、得られた試験成績等に基づき、

コロナ肺炎に対する臨床的有用性が確認された。

《投与方法》・副腎皮質ステロイド薬との併用

成人には、1回8mg/kgを点滴静注する。

(症状が改善しない場合には、初回投与終了から8時間以上の間隔をあけて8 mg/kgを1回追加投与できる)

#### 《投与対象》

・中等症 II ~重症(酸素投与,人工呼吸器管理またはECMO導入を要する患者) 《**副作用**》

下痢、胃腸炎、頭痛、易感染性、コレステロール血症、

重大な副作用:アナフィラキシーショック、感染症、間質性肺炎、腸管穿孔、

血球減少、心不全、肝機能障害など

※警告※重篤な感染症→結核やB型肝炎のスクリーニングが必要

#### 《注意事項》

- ・バリシチニブとの併用は有効性及び安全性が確立していない。
- ・海外医師主導治験は室内気SpO2が92%未満又は酸素投与中でCRP値7.5 mg/dL以上のSARS-CoV-2肺炎患者を対象→適応患者の選択を行うこと



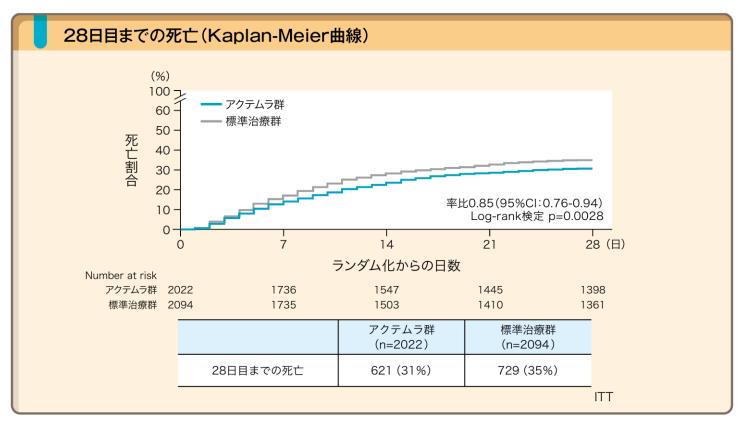


## トシリズマブ (アクテムラ®)

《有効性》

SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象に

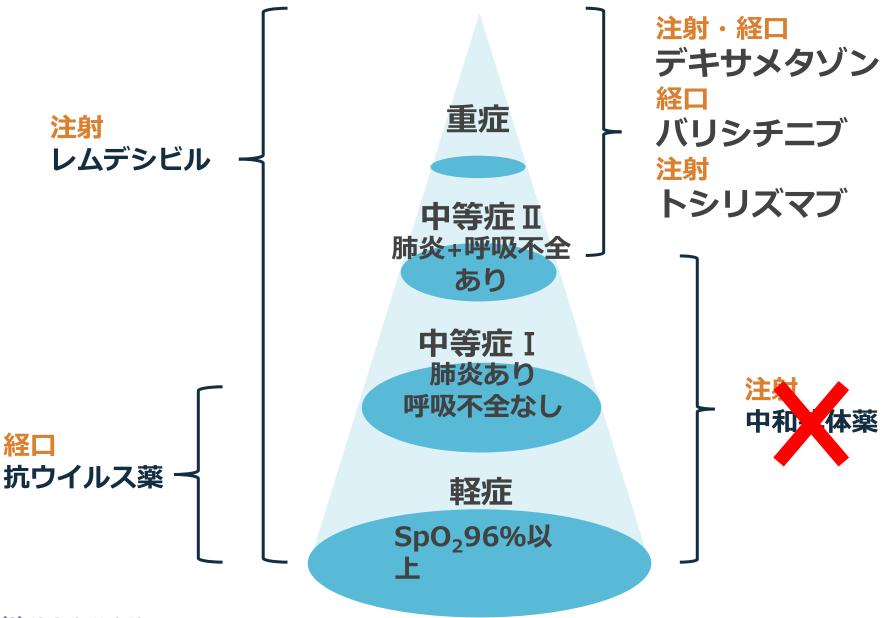
英国で実施された医師主導治験であるRECOVERY 試験(ランダム化非盲検試験)



### 死亡率を減少



## COVID19治療薬(日本)



03. 第8波へ向けて

### ・日本の変異株状況

Outbreak Info/Our World i	n Dataからの患者発生データ	(+直近約30日間の流行株)	20221116
---------------------------	------------------	----------------	----------

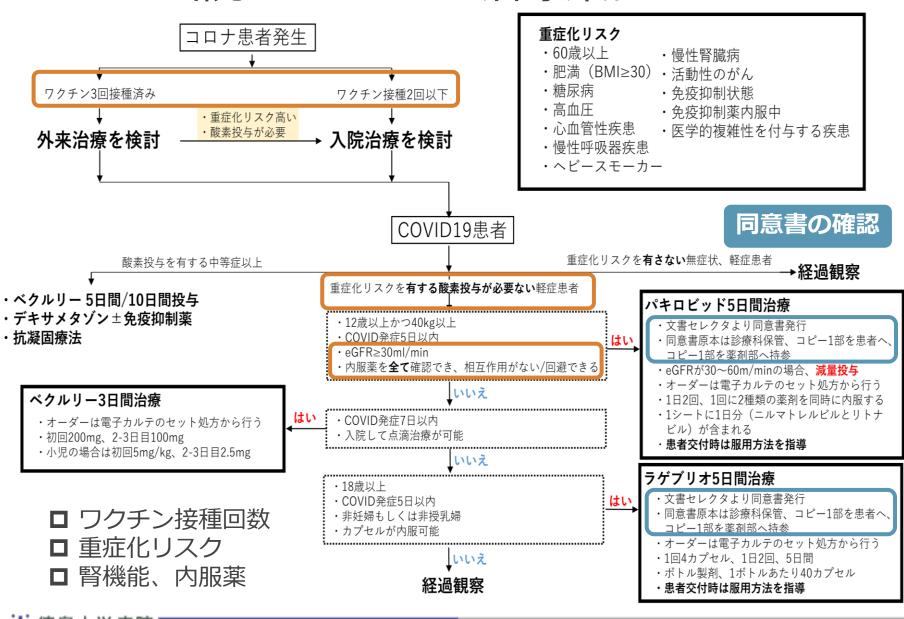
	一日新規感染者数*	一週間の	一週間の	各国の流行株		ゲノム解析
	(7日移動平均)	陽性数増減	相対的増減	型	亜型	結果報告総数
日本	2022年11月14日 72,488	11,699	+19%	オミクロン	BF.5	461,703
韓国	53,687	9,223	+21%	オミクロン	BA5.2	66,740
アメリカ	38,364	707	+2%	オミクロン	BA5.2.1	4,163,576
ドイツ	26,647	▲ 13,782	-34%	オミクロン	BF.7	824,209
イタリア	2022年11月11日 25,883	10,028	+63%	オミクロン	BA5.2	149,206

引用:東京都健康安全研究センター

- ・細菌感染との合併
- ・インフルエンザの同時流行



## 当院のCOVID19治療薬フロー







# コロナ第8波を乗り越えよう!/

