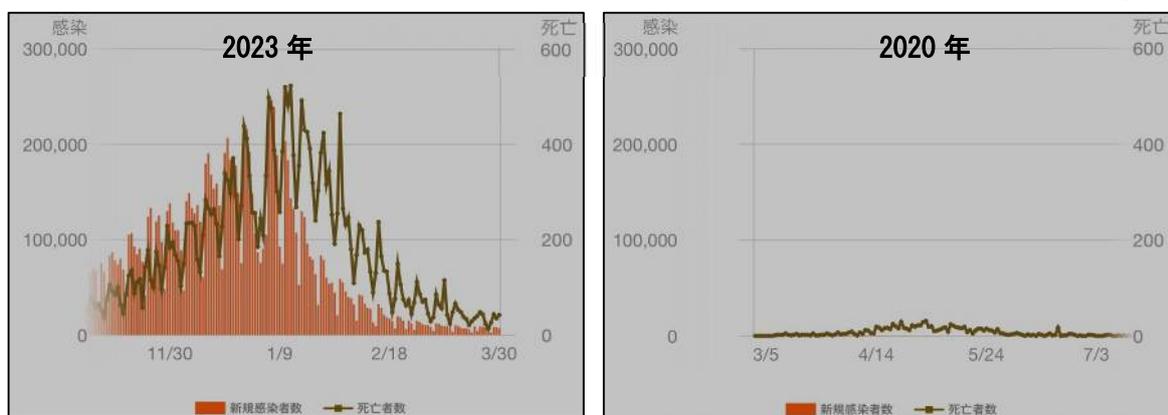


コロナウイルス感染用内服薬

コロナウイルス感染症も下火になってきた社会風潮がありますが、それでも感染する人は存在しますので医療・介護関係者はまだまだ気が抜けない状況だと思います。

直近の感染者数(赤)と死亡者数(黒っぽい)が下左図です。現在は感染者数の実数を反映していないとは言え3月末ではかなり減少しています。しかし下右図の3年前の3月からの第1波の感染者数と死亡者数のグラフと較べると当時より感染者数と死亡者数共に現在がはるかに多い事が分かります。当時は治療薬も予防ワクチンも無かつ感染した時の症状が強いコロナ株でしたから大騒動でした。



今さらという話題になった感はありますが今のような楽観的な気分させてくれた抗コロナウイルス内服薬について振り返って見ましょう。2023年3月末時点でPMDAの医療用医薬品情報検索を利用して「効能効果」に「Cov-2」を入力して検索すると21品目が表示されます(旧型除く)。

その内の12種類がワクチン製剤で感染予防に利用されます。治療薬としての抗ウイルス薬は注射薬が5種類、内服薬が4種類(モヌルピラビル「ラゲブリオ[®]」、ニルマトレビル/リトナビル「パキロビッド[®]」、エンシトレルビル「ゾコーバ[®]」、パリシチニブ「オルミエント[®]」)になります。今回は4種類の内服薬に絞ったまとめ(3頁以降に比較表)になります。

1) 適応症 (表中①)

ラゲブリオ、パキロビッド、ゾコーバは重症度の高い感染者への有効性が確立されていない。これらは作用機序からウイルス増殖を抑える薬なので感染ウイルス数が多くなりすぎると効果が見られなくなる。オルミエントは感染に伴う肺炎への適応であり作用機序からも抗炎症作用を期待して投与される薬で適応症からみても保険薬局でのコロナ対応の調剤はないはずの薬になる。

2) 作用機序 (表中④)

従来型ともいえる核酸類似体として抗ウイルス作用を示すのはラゲブリオのみで、最近抗ウイルス剤機序でよく見る前駆体タンパク質を機能別に切断するプロテアーゼの阻害薬がパキロビッドとゾコーバの2製品になる。オルミエントは炎症に関係するリン酸化酵素の阻害薬になる。

3) 用法・用量 (表中②)

抗ウイルス作用が期待できる3剤はいずれも5日間投与であり、ラゲブリオとパキロビッドは感染6日以降の有効性は確認されておらず、ゾコーバも感染3日以内の投与で有効との記載があり、いずれも

感染初期のなるべく早い投与が求められている。肺炎に対する抗炎症効果を期待するオルミエントは総投与期間が14日間と長めに設定されている。

用法ではラゲブリオとパキロビッドが1日2回、ゾコーバとオルミエントが1日1回となっている。投与間隔(τ)と半減期($t_{1/2}$)の関連からラゲブリオ($12/1.8=6.7$ →定常状態無し)、パキロビッド($12/6=2$ →定常状態有り)、ゾコーバ($24/51.4=0.5$ →定常状態有り)、オルミエント($24/6.39=3.8$ →微妙)

(定常状態有無の目安 $\tau/t_{1/2} \geq 4$: 定常状態無し、 $\tau/t_{1/2} \leq 3$: 定常状態有り)

4) 腎機能低下者への投与 (表中③)

排泄動態からみてラゲブリオとゾコーバは肝消失型薬で腎機能低下者でも利用可能と考えられるが、ゾコーバは腎・肝障害者での臨床試験を実施されていないとして明言は避けられている。パキロビッドは抗コロナウイルス作用のあるニルマトレビルが腎排泄型のため投与量制限がある。オルミエントも腎排泄型のため投与量制限あり。

5) 臨床試験結果 (表中⑤、⑥)

各インタビューフォームの記載のみでの判断。抗インフルエンザ薬の代表的な薬剤オセルタミビル(タミフル®)でもプラセボとの罹患期間の差は約1日短縮なので、パキロビッドの短縮データはないが、他の3剤はいずれもプラセボより症状回復では約1日短縮しているので抗インフルエンザ薬レベル程度の回復期間の短縮は見込めそうだが、後遺症残存期間の情報は添付文書等からは読みとれない。

6) 相互作用 (表中⑧)

代謝酵素関連からみるとラゲブリオとオルミエントは併用薬をあまり気にせずに利用できそうだが、パキロビッドとゾコーバは併用禁忌や併用注意が多数あり併用薬には注意が必要になる。

7) 妊婦授乳婦 (表中⑩)

パキロビッド以外はいずれも妊婦には禁忌となっている。パキロビッドも有益性が危険性を上回る時のみとされているので慎重さが求められるが、もし妊婦に投与するならばパキロビッドが選択肢になるのであろう。

8) 1日薬価 (表中⑪)

4月から新薬価になるが4種類の薬価とも旧薬価と同じ価格になった。薬局で取扱いのありそうな前3薬でみると5日間薬価ではラゲブリオとパキロビッドが9万円台、ゾコーバが約半分の5万円となっている。作用機序はパキロビッドとゾコーバが同じだがパキロビッドには2成分入っているのでゾコーバが半額となったのか等の詳細は不明。政府は5月8日からコロナ外来診察代を自己負担とし治療薬代は9月までは公費負担を続けるとしている。もし10月以降薬代も自己負担となり**3割負担**となると5日分しかないものの**1万5千円から3万円近く**の自己負担となる。コロナウイルス感染症は感染法上の第5類に引き下げられる予定だが同じ第5類の季節性インフルエンザ治療薬の単回投与のイナビル吸入の薬価は成人で4359円、経口薬のタミフルの5日間投与は2302円なので比較対象によるが1.1倍から4.3倍も高い値段になる。

9) 使用量

2023年1月末迄での報告でラゲブリオ(2021年12月承認)が約37万5千人分、パキロビッド(2022年2月承認)が約3万5千人分、ゾコーバ(2022年11月承認)が約1万7千人分処方されたそうだが、これは明らかに承認順で、そのため利用数も多いと考えられる。

10) まとめ

以上、もっともらしく比較してきたものの今回のニュースで最も言いたいことは8)の治療薬の値段が**高過ぎ!!**です。

商品名	ラゲブリオカゲル 200mg	パキロビッド・パック	ゾコーバ錠 125mg	オルミエント錠
一般名	モヌルピラビル	ニルマトレビル/リトナビル	エンシトレルビル	パリシチニブ
① 適応症	SARS-CoV-2 による感染症 注意に「重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は確立していない」	SARS-CoV-2 による感染症 注意に「重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は確立していない」	SARS-CoV-2 による感染症 注意に「重症度の高い SARS-CoV-2 による感染症患者に対する有効性は検討されていない」	SARS-CoV-2 による肺炎（ただし、 酸素吸入を要する患者に限る ） 他に関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、円形脱毛症に適応あり
②用法・用量	18歳以上。1回 800mg を 1日2回、5日間 投与。	成人、12歳以上（体重 40kg 以上）。1回ニルマトレビル 300mg（2錠）とリトナビル 100mg（1錠）、 1日2回、5日間 投与。eGFR30～60mL/分にはニルマトレビル 1回 150mg とリトナビル 100mg。eGFR30mL/分未満は推奨せず。	12歳以上の小児及び成人。 1日目 375mg、2～5日目 125mg を 1日1回 。	成人 1回 4mg、 1日1回 。総投与期間は 14日迄 。
③腎機能	特段の注意無し（但し標準化 eGFR30 未満への評価はない）。	標準化 eGFR30～60：ニルマトレビルを 150mg に減量、30 未満未推奨	腎・肝障害者への臨床試験は実施されていない。	腎機能別投与量設定あり（標準化 eGFR15 未満には投与しない）
④作用機序	活性代謝物（NHC）がリン酸化されウイルス RNA に取り込まれ複製エラーが生じて ウイルス増殖が阻害 される（核酸類似体）。	ニルマトレビルがウイルス複製に必要なタンパク質を切り出す プロテアーゼを阻害しウイルス増殖抑制 。リトナビルは CYP3A4 阻害しニルマトレビル濃度増加する。リトナビル自体は抗 HIV 薬であるが抗コロナウイルス作用はない。	ウイルス遺伝子翻訳ホリタンパク質から増殖に必要なタンパク質を 3CL プロテアーゼが切り出しウイルス複製に関与する。エンシトレルビルが 3CL プロテアーゼを阻害してウイルス複製を阻害 する。	サイトカインがその受容体に結合すると介在するヤヌスキナーゼ（JAK）が活性化され細胞内リン酸化が進み炎症性遺伝子転写が活性化され炎症が進行する。パリシチニブは JAK を阻害 して COVID-19 による 炎症を抑える 。
⑤陰性化期間	800mg14.0 日（95%CI;13.0-14.0）、プラセボ 15.0 日（95%CI;15.0-27.0）、中央値として 1日短縮 （P 値;0.0128）海外前期第Ⅱ相試験より	短縮日に関する記載はインタビューフォームに無し	COVID-19 の 12 症状快復時間：実薬 中央値 179.2 時間（95%CI;152.1-212.1）、プラセボ 中央値 213.2 時間（95%CI;185.8-253.8）、中央値として 1.5日短縮	ニルマトレビル併用下におけるプラセボとの二重盲検試験回復期間：軽症例：パリシチニブ群 7 日（95%CI;6-8）、プラセボ群 8 日（95%CI;7-9）で ハート 比で有意差あり。中央値として 1日短縮 。より重症例は有意差有り

商品名	ラゲブリオカプセル 200mg	パキロビッド・パック	ゾコーバ錠 125mg	オルミエント錠
				だが中間例に有意差は無い。
⑥入院死亡割合	800mg7.3%、プラセボ 14.1%、群間差 -6.8% (95% CI; -11.3 ~ -2.4)、入院・死亡率を 6.8% 下げる (P 値; 0.0012); 第II/III相試験	実薬 0.8%、プラセボ 7.0%、群間差 -6.3% (95% CI; -9.0 ~ -3.6) で入院・死亡を 6.3% 下げる (P 値 < 0.0001); 国際共同第II/III相試験		
⑦半減期	記載なし。グラフから活性代謝物の半減期は約 1.8 時間前後か	ニルマトレビル: 6.05 時間、リトナビル: 6.15 時間	5 日目: 51.4 時間	6.39 時間 (4mg)
⑧代謝	体内エステラーゼにより活性代謝物となった後、ピリミジン系(シジニン、ウリジン)に代謝され消失するため、CYPは関与せず相互作用禁忌・注意の記載がない。	両成分とも CYP3A4 で代謝。リトナビルは CYP3A4 の強力な阻害薬でもある。併用禁忌薬多数あり。	CYP3A の基質かつ強い阻害剤。P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 阻害作用あり。併用禁忌、注意薬多数あり。	CYP3A4 で代謝も関与は少ない。OAT3、P-gp 等の基質。OAT3 阻害薬プロパネドのみ併用注意。
⑨排泄	代謝活性物の尿中排泄率 3% であることから腎排泄型ではなく腎機能低下者に投与しても問題なし。体内広範に存在する酵素による代謝のため肝機能低下者への影響は低いと想定されている。	リトナビル併用時ニルマトレビルは主に腎排泄される(尿排泄率 49.6%)、リトナビルの尿中未変化体排泄率は 3.5% でこちらは肝消失型薬。	尿中排泄率 16.0~21.8% (主に未変化体が検出)。バイオアベイラビリティ 85.5% (ラット)。腎排泄寄与率=0.19~0.25 で肝消失型薬とみなせる。 ■腎障害、肝障害対象の試験は実施されていない。	未変化体尿中排泄率 69%。バイオアベイラビリティ 80% ⇒ 腎排泄寄与率=0.86 で腎排泄型薬と見なせる。
⑩妊婦・授乳婦	禁忌(動物実験で胎児毒性あり)	妊婦: 治療上の有益性が危険を上回る時のみ。授乳: 乳汁移行あり治療上の有益性と母乳栄養の有益性を考慮して判断。	妊婦: 禁忌(動物で催奇形性等) 授乳: 授乳しないことが望ましい(動物で移行確認、出生児の生存率低下等)	妊婦: 禁忌(動物で催奇形性)。授乳: 授乳しないことが望ましい(動物で移行確認)。
⑪薬価期間分	1カプセル: 2357.8円 5日分: 94312.0円	パック 600: 19805.5円 5日分: 99027.5円	1錠: 7407.4円 5日分: 51851.8円	4mg 錠: 5274.9円 14日分: 73848.6円

(終わり)