

第99回（令和4年9月14日） 新型コロナウイルス感染症対策 アドバイザリーボード	資料3-10
古瀬先生提出資料	

## COVID-19 パンデミックの出口戦略における抗ウイルス薬の役割

2022年9月14日

押谷仁、河岡義裕、舘田一博、古瀬祐気、脇田隆字

COVID-19 パンデミックからの脱却のためには、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する集団レベルでの免疫の獲得が必要であると考えられる（1）。ここで「集団レベルでの免疫の獲得」とは、英語で“herd immunity”と呼ばれる「集団内において感染を防御する免疫を持つ人の割合が、流行収束を達成するために必要な閾値を超えた状態」のことではなく、「感染を防ぐことができる、もしくは感染しても重症化したり死亡したりするリスクが十分に低くなるような免疫を多くの人が獲得した結果、罹患率や重症化率・死亡率が低下し、たとえ流行が起こっても医療の提供体制が逼迫せず社会機能が維持できる状態」を指す。

私たちは、SARS-CoV-2 に自然感染するか、あるいは COVID-19 ワクチンを接種するかのどちらかもしくは両方によって新型コロナウイルスへの免疫を得ることができる。しかしながら、自然感染による免疫獲得には重症化、死亡、長期的な後遺症のリスクを伴う。さらに、爆発的な感染拡大を許してしまうと医療の提供体制が逼迫してしまうことはこれまでも経験してきたとおりであるし、社会機能の維持にも支障がでかねない。

**そのため、COVID-19 のリスクを抑えつつ集団レベルでの免疫を高めていくことがパンデミックに対する出口戦略として求められる。本提言では、この戦略において抗ウイルス薬が重要な役割を果たす可能性について述べる。**

これまでに知られている一般的なヒトの呼吸器感染症ウイルスに対しては、個人が複数回の感染を経験することで集団レベルでの免疫を獲得してきた。ほぼすべての子供は、10歳までに RS ウイルスやヒトメタニューモウイルスといった一般的なヒト呼吸器感染症ウイルスに少なくとも 1 回は感染する。その後も、獲得した免疫の減衰やウイルスの抗原性の変化によって一生涯にわたってこれらのウイルスの再感染が起こる。しかし、繰り返しの感染は再感染を完全には防がないまでも重症化を抑制するような免疫細胞の応答と記憶を誘導するため、高齢者や免疫不全のある人を除くと、多くの場合再感染による症状は軽度となる。

現在普遍的に存在するヒト呼吸器感染症ウイルスの中にも、かつてはパンデミックを引き起こしたウイルスがある。例として、1918年・1957年・1968年・2009年にパンデミックを引き起こしたインフルエンザウイルスが挙げられる。自然感染やワクチン接種によって集団レベルでの免疫が獲得されることに伴って、以前のパンデミックウイルスは一般的

な呼吸器感染症ウイルスとなった。

新型コロナウイルスについても、同様の経過を辿ることが予想される。すなわち、長期的には集団レベルでの免疫の獲得によって罹患率や死亡率がある程度抑えられ、生涯にわたって再感染を繰り返し起こすような一般的な呼吸器感染症ウイルスになっていくだろうということである。

2022年3月までに110億回以上のCOVID-19ワクチン接種が行われたが、世界人口の3分の1はいまだにワクチンを接種できていない(2)。血清疫学調査のメタアナリシスによると、ワクチン接種と自然感染の両方を反映した世界的な血清有病率(seroprevalence)は2021年9月には59.2%であった。その後、国によって差が大きかったりデータの不足しているところもあるが、オミクロン株の流行によって多くの国において血清有病率は80%以上まで上昇している(3)。

しかしながら、広範囲に反応する(broadly reactive)B細胞およびT細胞の免疫応答の誘導には、異なるウイルス株の抗原に複数回曝露することが必要であると考えられているが、ほとんどの人はまだそれを経験していない。感染者の重症化や全体の超過死亡を抑えながらこれを達成するにはどうしたらいいだろうか。

ワクチン接種は今後も重要である。今秋から供給が開始されるオミクロン株由来の抗原(遺伝子情報)を用いたワクチンは、同株に対する免疫反応を増強し、さらに広範囲な変異株に反応するより質の高い免疫の獲得にも貢献すると期待される。また、ワクチン接種によってある程度の免疫がある状態でウイルスに自然感染した場合は、さらに反応性が高く広域の免疫が得られるとする研究も報告されている(4,5)。

しかし、世界中の人が複数のSARS-CoV-2変異株に対するワクチン接種をすぐに受けることは困難である。自然感染は今後も発生し続けるが、それによって結果として集団レベルでの免疫は上昇していく。ただし、自然感染には重症化や後遺症のリスクが伴うことを忘れてはならない。

**我々は、パンデミックからの出口戦略において、抗ウイルス薬が集団レベルでの免疫を構築しながら重症化を軽減するために重要な役割を担う可能性があると考えている。**

SARS-CoV-2に対する抗ウイルス薬であるレムデシビル(ベクルリー)は、静脈内投与であるため外来診療での使用に限度がある。モルヌピラビル(ラゲブリオ)とニルマトレルビル/リトナビル(パキロビッド)は、高リスクの患者においてCOVID-19関連の入院または

死亡のリスクを 31% (モルヌピラビル; (6)) または 89% (ニルマトレルビル/リトナビル; (7)) 減少させた。いずれの抗ウイルス薬も経口投与であるため外来診療での投薬が可能であるが、発症から診断・処方までのタイムラグや、適応の範囲、薬剤相互作用の課題もあり、確保されている薬剤量 (ラゲブリオ約 160 万人分、パキロビッド約 200 万人分) や感染者数に比して現在までの処方数は少ない。例えば、2022 年 7~8 月に日本で報告された累計の感染者数は約 850 万人、重症化するリスクの高い 60 歳以上だけでも約 130 万人であるが (8)、同期間の薬剤投与実績報告数はラゲブリオが約 35 万人分、パキロビッドが約 3 万人分である (9)。

臨床的に意義のある抗ウイルス効果を期待するためには、インフルエンザでも COVID-19 においても、発症・診断からできるだけ早期に抗ウイルス薬が投与されることが望ましい。日本では、インフルエンザ様疾患の患者は迅速抗原検査で検査されており、インフルエンザに対する抗ウイルス薬は広く処方されている。一方で COVID-19 に関しては、前段落で述べた課題に加えて、抗ウイルス薬を処方する際の同意書取得や登録センターへの手続きなど事務的な作業が煩雑であるといったハードルもある。処方の遅れによるリスクを低減するためには、迅速な診断と抗ウイルス薬へのアクセスが重要であり、今後は COVID-19 においても抗ウイルス薬をインフルエンザに対するものと同じ様に用いていくことが想定される。核酸検査 (PCR 法・LAMP 法) や抗原検査といった微生物学的な検査の結果によらない臨床診断にもとづいた処方についても、検討の余地があるかもしれない。

また、ワクチン接種済みであっても高齢者などのハイリスク群が感染した場合には、それ以外の一般集団よりも重症化する可能性が高くなる。さらに、ワクチンを接種することのできないハイリスク者も一定数いる。こういった観点から、ハイリスク層を守るために予防的に用いることのできる薬剤も重要であると考えられる。実際、インフルエンザ・HIV 感染症・水痘/帯状疱疹・サイトメガロウイルス感染症といったウイルス感染症に対しては予防内服が行われることもある。日本では注射薬であるチキサゲビマブ/シルガビマブ (エバシエルド) が COVID-19 に対して予防的に用いられる抗ウイルス薬として承認を得ているが、濃厚接触者やハイリスク患者に対して、より簡便に用いることのできる予防的な経口薬の開発が待たれる。

抗ウイルス薬を広く処方することで懸念されるのは、薬剤耐性変異株の出現である。実験条件下では、ニルマトレルビル/リトナビルに対する耐性変異株が出現したことが報告されている。同様の薬剤耐性変異が臨床現場で生じる頻度は恐らく低いものの (7)、それが検出された事例はあり、伝播によって薬剤耐性変異株の感染が広がる恐れもある (10)。薬剤耐性変異の生じにくい抗ウイルス薬の開発が必要であり、変異株の出現や広がりを監視するサーベイランスも求められる。

パンデミックからの脱却には、ワクチン接種だけではなく自然感染による免疫を含め、集団レベルでの免疫を高めることが必要である。そのためには、新型コロナウイルスに対する抗ウイルス薬が今よりも広く利用でき、流行が拡大しても重症者・死亡者を最小限にできる体制を構築することが重要になってくる。ワクチン接種を継続し、COVID-19患者やその周囲のハイリスク者に抗ウイルス薬を広く処方して、罹患率や死亡率を増加させずに集団レベルでの免疫を獲得させることは、現在のパンデミックからの出口戦略として有効であろう。

繰り返しになるが、集団レベルでの免疫を獲得する際に、自然感染は一定の役割を果たすものの、それには重症化・死亡・後遺症の発生、医療提供体制の逼迫、社会インフラの機能不全などのリスクが伴う。これらのリスクを正しく評価しながら、公衆衛生的な対策の実行や緩和を考えていくべきである。

ここまで述べたような考え方の多くは、新型コロナウイルスに特有のものではない。抗ウイルス薬についても、このパンデミックで経験したことを活かし、次のパンデミックを見据えたうえで長期的な視野で基礎研究ならびに創薬のための開発研究を行っていかねばならない。

#### 【参考文献】

1. Furuse Y, Oshitani H. Viruses That Can and Cannot Coexist With Humans and the Future of SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2020 Sep 18;11.
2. Strategic preparedness, readiness and response plan to end the global COVID-19 emergency in 2022 <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2022.1>
3. Bergeri I, Whelan M, Ware H, Subissi L, Nardone A, Lewis HC, et al. Global SARS-CoV-2 seroprevalence: a systematic review and meta-analysis of standardized population-based studies from Jan 2020-May 2022. *medRxiv* 2021121421267791
4. Tuekprakhon A, Huo J, Nutalai R, Djokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell.* 2022 Jul 7;185(14):2422-2433.e13.
5. Rössler A, Knabl L, von Laer D, Kimpel J. Neutralization Profile after Recovery from SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med.* 2022 May 5;386(18):1764-6.
6. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022 Feb 10;386(6):509-20.
7. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al.

Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1397-408.

8. Visualizing the data: information on COVID-19 infections  
<https://covid19.mhlw.go.jp/en/>

9. 新型コロナウイルス感染症治療薬の使用状況（政府確保分）について  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431\\_00324.html#h2\\_free1](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00324.html#h2_free1)

10. Service RF. Bad news for Paxlovid? Resistance may be coming. Science. 2022 Jul 8;377(6602):138-9.

【本提言に関連する可能性のある過去3年間の利益相反開示】 ※2022年12月5日更新  
押谷仁：

1. 抗ウイルス薬関連

- ・ GSK Japan のソトロビマブに関するアドバイザリーボード（謝金なし）
- ・ GSK Global の高齢者の RSV サーベイランスに関するアドバイザリーボード（謝金なし）
- ・ 塩野義製薬株式会社の抗ウイルス薬やデータ解析に関する助言（謝金なし）
- ・ 一般財団法人シオノギ感染症研究振興財団・理事（謝金あり）

2. 抗ウイルス薬以外

- ・ ヤンセンファーマ株式会社

河岡義裕：

1. 抗ウイルス薬関連

- <共同研究> ・ 富士フイルム富山化学株式会社（様々なウイルスを対象）
  - ・ 塩野義製薬株式会社（インフルエンザウイルスのみ）
- <その他> ・ GSK Japan のソトロビマブに関するアドバイザリーボード（謝金なし）
- ・ アストラゼネカ株式会社の治療用抗体に関する助言（謝金なし）
- ・ 一般財団法人シオノギ感染症研究振興財団・理事（謝金なし）

2. 抗ウイルス薬以外

- <共同研究> 第一三共株式会社、大塚製薬株式会社、KM バイオロジクス株式会社、  
共立製薬株式会社、富士レビオ株式会社、株式会社マツバラ
- <その他> 先進的研究開発戦略センター（SCARDA）におけるワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業関連：第一三共株式会社、塩野義製薬株式会社、KM バイオロジクス株式会社、グローバルライフサイエンステクノロジー ジャパン株式会社、シスメックス株式会社、日本電気株式会社

舘田一博：

1. 抗ウイルス薬関連 なし
2. 抗ウイルス薬以外
  - ・アボットジャパン合同会社
  - ・ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社
  - ・日水製薬株式会社
  - ・デンカ株式会社
  - ・株式会社日立ハイテク
  - ・塩野義製薬株式会社

古瀬祐気：

1. 抗ウイルス薬関連 なし
2. 抗ウイルス薬以外

先進的研究開発戦略センター（SCARDA）におけるワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業関連：日本電気株式会社、KM バイオロジクス株式会社、塩野義製薬株式会社

脇田隆字：

1. 抗ウイルス薬関連 なし
2. 抗ウイルス薬以外 なし