

調査報告

実地診療における軽症～中等症 I の COVID-19 外来症例のモルヌピラビルとエンシトレルビル フマル酸の有効性と安全性に関する観察研究

平田貴文* 太路亜紀**

要旨：新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するモルヌピラビルとエンシトレルビル フマル酸の治療経験について報告する。2022年1月7日～2023年8月21日の期間、当院で COVID-19 と診断した患者のうち 275 例にモルヌピラビルを処方した。平均年齢 65.3 歳（20～98 歳）で、診断時の重症度分類は全例軽症～中等症 I で重症化リスク因子を平均 2.2 個有していた。施設入所の高齢者 3 例に死亡例を認めたが、その他重篤な有害事象は認めなかった。同期間中に COVID-19 と診断した軽症患者 204 例にエンシトレルビル フマル酸の投与を行った。平均年齢は 37.3 歳（12～91 歳）、全例治療終了後も入院や死亡例などは認めなかった。抗ウイルス薬の役割としてハイリスク患者の重症化予防、ウイルス増殖抑制・消失時間の短縮に伴う周囲への感染リスクの低減、COVID-19 の罹患後症状発生抑制などが期待されると考えられた。

キーワード：新型コロナウイルス感染症、経口抗ウイルス薬、モルヌピラビル、エンシトレルビル フマル酸

はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）流行第 6 波以降、一般外来でも経口抗ウイルス薬が使用できるようになった。「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き」（以下、手引き）第 10.1 版¹⁾では治療薬選択指針が示されているが、臨床現場では治療薬選択に難渋することがある。2022 年 1 月 7 日～2023 年 8 月 21 日に当院で COVID-19 と診断し、モルヌピラビル（ラゲブリオ®）を投与した 275 例とエンシトレルビル フマル酸（ゾコーバ®）を使用した 204 例について、患者背景、重症化予防効果、有害事象の有無、罹患後症状¹⁾を評価し、抗ウイルス薬投与の意義と治療薬選択指針を考

察した。なお、ニルマトレルビル/リトナビル（パキロビッド®パック）は使用経験が少なく検討を行っていない。

I. 方法

モルヌピラビル、エンシトレルビル フマル酸、いずれの薬剤も投薬適応基準^{1,2)}に沿って外来処方した。投与終了後 2 か月以上経って電話や手紙を用いて服薬状況、有害事象、罹患後症状の有無について確認した。なお、患者の重症化リスク因子は手引き 第 9.0 版²⁾を参考にした（表 1）。コロナウイルスワクチン接種の有無は、接種回数や接種時期が不明なため検討対象から除外した。

II. モルヌピラビル投与群（表 2）

当院で COVID-19 と診断し初診時の重症度分類が軽症～中等症 I、重症化リスク因子を 1 つ

*ひらた・たかふみ：田原坂クリニック 院長、**おおじ・あき：田原坂クリニック

表 1 重症化リスク因子

・ 65 歳以上の高齢者	・ 高血圧	・ 固形臓器移植後の免疫不全
・ 悪性腫瘍	・ 脂質異常症	・ 妊娠後半期
・ 慢性呼吸器疾患 (COPD など)	・ 心血管疾患	・ 免疫抑制・調節薬の使用
・ 慢性腎臓病	・ 脳血管疾患	・ HIV 感染症 (特に CD4<200/μL)
・ 肥満 (BMI>30)	・ 糖尿病	・ 喫煙

表 2 患者背景

	モルヌピラビル 275 例	エンシトレルビル フマル酸 204 例
年齢 (歳)	65.3 (20~98)	37.3 (12~91)
男性/女性 (人)	132/143	83/121
初診率	58.2% (160/275)	91.2% (186/204)
軽 症 (人)	272	204
中等症 I (人)	3	0
重症化リスク因子 (例)	高血圧 156, 年齢 152, 脂質異常症 72, 糖尿病 46, 心疾患 45, CKD 41, 肥満 29, 呼吸器疾患 15, 脳血管疾患 9, 免疫抑制・調整 11, 喫煙 11, 悪性疾患 10, その他 7	年齢 5, 高血圧 4, 肥満 2, CKD 1
有害事象	湿疹 7, 気分不良 1	下痢 1, 気分不良 2
死亡 (例)	3	0
罹患後症状 (例)	0	1

以上有する症例に、臨床症状の程度の有無にかかわらずモルヌピラビルを処方した。

患者数 275 例の初診率は 58.2%、平均年齢 65.3 歳 (20~98 歳) で、80 歳以上は 46 例、そのうち 90 歳以上が 17 例であった。内服困難 15 例に脱カプセルで投薬を行った¹⁾。重症化リスク因子は平均 2.2 個有した。内服中止は 8 例で、7 例は内服開始後に湿疹が出現し内服中止、1 例は症状改善のため内服自己中止した。その他の有害事象として気分不良 1 例を認めたが、すみやかに改善した。

重篤な有害事象は、施設入所者 3 例に死亡を認めた。86 歳男性はモルヌピラビル投与開始後より感染症状は改善したが、投薬 4 日目に誤嚥性肺炎を発症し死亡した。94 歳男性は投薬終了後 3 日目に基礎疾患である肺気腫の悪化に伴う気胸再発を認め、最終的に死亡した。97 歳女性は投薬終了し感染症状は改善したが、罹患後より出現した食欲不振が持続した。精査で異常所

見は認めなかったが、体力低下により発症から 2 か月後に衰弱し死亡したため罹患後症状¹⁾による死亡と考えた。

III. エンシトレルビル フマル酸投与群 (表 2)

当院で COVID-19 と診断し、発熱や強い咳、咽頭痛などを認めた患者で重症度分類が軽症の患者にエンシトレルビル フマル酸投与を行った。

患者 204 例の初診率は 91.2%、平均年齢は 37.3 歳 (12~91 歳) で、80 歳以上の症例が 5 例、90 歳以上が 2 例であった。重症化リスク因子を有する症例を 7 例認めたが、重症化リスクが高い症例 (ハイリスク患者) にはエンシトレルビル フマル酸以外の抗ウイルス薬の投与が推奨されている¹⁾。しかし高齢感染者は嚥下能力が低下しており日常生活全般に介護を要することが多い。そのため、嚥下しやすい錠剤で 1 日 1 回投与のエンシトレルビル フマル酸を選択した症例が 5 例あった。2 例に内服途中中止

を認めたが、1例は気分不良、1例は症状改善し内服自己中止していた。その他有害事象は下痢1例、気分不良2例を認めたが、すみやかに改善した。重篤な有害事象は認めなかったが1例に罹患後3か月間持続する咳を認め、罹患後症状¹⁾と考えた。

IV. 考 察

2023年12月31日現在、日本で流行しているSARS-CoV-2オミクロン株は、重症化率、死亡率は低下したが、COVID-19流行第8波では最多の死亡者数を認めた³⁾。これは高齢者の感染者数が増加したこと³⁾、医療・介護施設で利用者やスタッフにクラスターが発生し医療・介護施設の負荷が増大したことなどが要因である³⁾。高齢者の死因としてウイルス性肺炎は減少したが誤嚥性肺炎などの合併症、基礎疾患悪化に伴う心肺機能の低下が死亡者数増加の要因になった^{1,3)}。当院ではモルヌピラビル投与後3例に死亡を認めた。治療期間中に誤嚥性肺炎を発症した症例、治療終了後に基礎疾患が悪化し死亡した症例、罹患後より経口摂取ができず最終的に衰弱から死亡した症例である^{1,3)}。

抗ウイルス薬の意義として高齢者やハイリスク患者の重症化予防がある。高齢者の重症化予防のためにはウイルス性肺炎の有無にかかわらず抗ウイルス薬の投与が推奨されている¹⁾。外来診療での抗ウイルス薬の選択は、ハイリスク患者に対してニルマトレルビル/リトナビルの投与を最初に考慮¹⁾するようになっているが、初診患者が多いCOVID-19ではお薬手帳の持参がないケースや腎機能などの確認ができないことが多々ある。そこで、ほかの薬剤との併用禁忌がなく腎機能による用量調整が不要なモルヌピラビル^{1,2)}は初診患者が多いCOVID-19で選択しやすいと考える。

ただカプセルサイズが大きく1回4カプセルを1日2回内服する必要があるため、嚥下能力が低下している高齢者には慎重に投与する必要

がある。なお、脱カプセル¹⁾投与に関しても自験例では嚥下が容易ではなかった。また高齢者および基礎疾患のあるCOVID-19患者に対して、WHOならびに米国NIHのモルヌピラビル推奨度は弱い推奨¹⁾であり、症例の蓄積と解析が必要と考える。

エンシトレルビル フマル酸は、重症化リスク因子やワクチン接種の有無にかかわらず臨床症状の消失時間を24時間短縮する^{1,2,4)}。ただオミクロン株での臨床試験では、重症化リスク因子のある軽症患者への重症化抑制効果は認めなかった⁴⁾。しかしエンシトレルビル フマル酸を投与した患者ではウイルスRNA量、力価が早期に減少している⁴⁾。またモルヌピラビルも同様にウイルスRNA量の早期減少を認めている⁵⁾。COVID-19の重症化例ではウイルス量が多いと考えられており^{6,7)}、COVID-19患者に抗ウイルス薬の早期投与を行いウイルス増殖を抑制することで重症化予防できれば、投薬に意義があると考え⁶⁾。また、エンシトレルビル フマル酸、モルヌピラビルにはCOVID-19罹患後症状を抑制する可能性がある⁸⁾と報告されており^{8,9)}、抗ウイルス薬には重症化予防と罹患後症状抑制が期待される。

COVID-19流行第8波では、高齢者の感染者数増加や医療・介護施設でのクラスター発生が患者死亡者数の増加につながった³⁾。COVID-19は感染症法上の取り扱いが5類に変更されたが、オミクロン株では発症後7～10日目まではウイルス排出を認める¹⁰⁾ため、医療・介護職員が感染した場合、高齢者やハイリスク患者との接触の制限を考慮するように求められている¹⁰⁾。それでは結果的に社会活動が制限され、医療・介護崩壊を起こしてしまう。抗ウイルス薬が早期にウイルス排出を減少できれば^{4,5)}、医療や介護従事者ならびにハイリスク患者のケアをしている同居家族などがCOVID-19に感染した際、職場や家庭での感染拡大防止目的、早期社会復帰を目的に、抗ウイルス薬を使用するこ

とに意義があるかもしれない。

抗ウイルス薬を使用する際、どのような患者に何を期待して投与するかを検討したうえで、薬を選択することが重要と考える。

おわりに

抗ウイルス薬投与の目的として重症化予防、罹患後症状の抑制ならびに感染拡大防止と医療・介護崩壊の予防が期待されると考えられた。

[COI 開示] 本論文に関して筆者らに開示すべき COI 状態はない

文 献

- 1) 診療の手引き編集委員会：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き。第 10.1 版。2024 年 4 月 23 日。 <https://www.mhlw.go.jp/content/001248424.pdf> (2024 年 5 月 9 日閲覧)
- 2) 診療の手引き検討委員会：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き。第 9.0 版。2023 年 2 月 10 日。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf> (2024 年 4 月 15 日閲覧)
- 3) 厚生労働省：第 117 回 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 3-8。令和 5 年 2 月 22 日。 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001062650.pdf> (2024 年 3 月 21 日閲覧)
- 4) Mukae H, Yotsuyanagi H, Ohmagari N, *et al* : Efficacy and safety of ensitrelvir in patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 : the phase 2b part of a randomized, placebo-controlled, phase 2/3 study. *Clin Infect Dis* 2023 ; 76 : 1403-1411.
- 5) Fischer WA 2nd, Eron JJ Jr, Holman W, *et al* : A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med* 2022 ; 14 : eabl7430.
- 6) 大曲貴夫：病態解明はどこまで進んだか。日内会誌 2021 ; 110 : 2355-2360.
- 7) Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, *et al* : SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med* 2020 ; 8 : e70.
- 8) 迎 寛, 四柳 宏, 大曲貴夫他：エンシトレビルフマル酸による COVID-19 罹患後症状 (Long COVID) 抑制の可能性。 *Precis Med* 2023 ; 6 : 291-299.
- 9) Xie Y, Choi T, Al-Aly Z : Molnupiravir and risk of post-acute sequelae of covid-19 : cohort study. *BMJ* 2023 ; 381 : e074572.
- 10) 厚生労働省：新型コロナウイルス感染症の 5 類感染症移行後の対応について。 <https://www.mhlw.go.jp/stf/corona5rui.html> (2024 年 3 月 21 日閲覧)

受付日 2024 年 2 月 13 日

連絡先 〒861-0165 熊本市北区植木町平原 212
田原坂クリニック
平田貴文