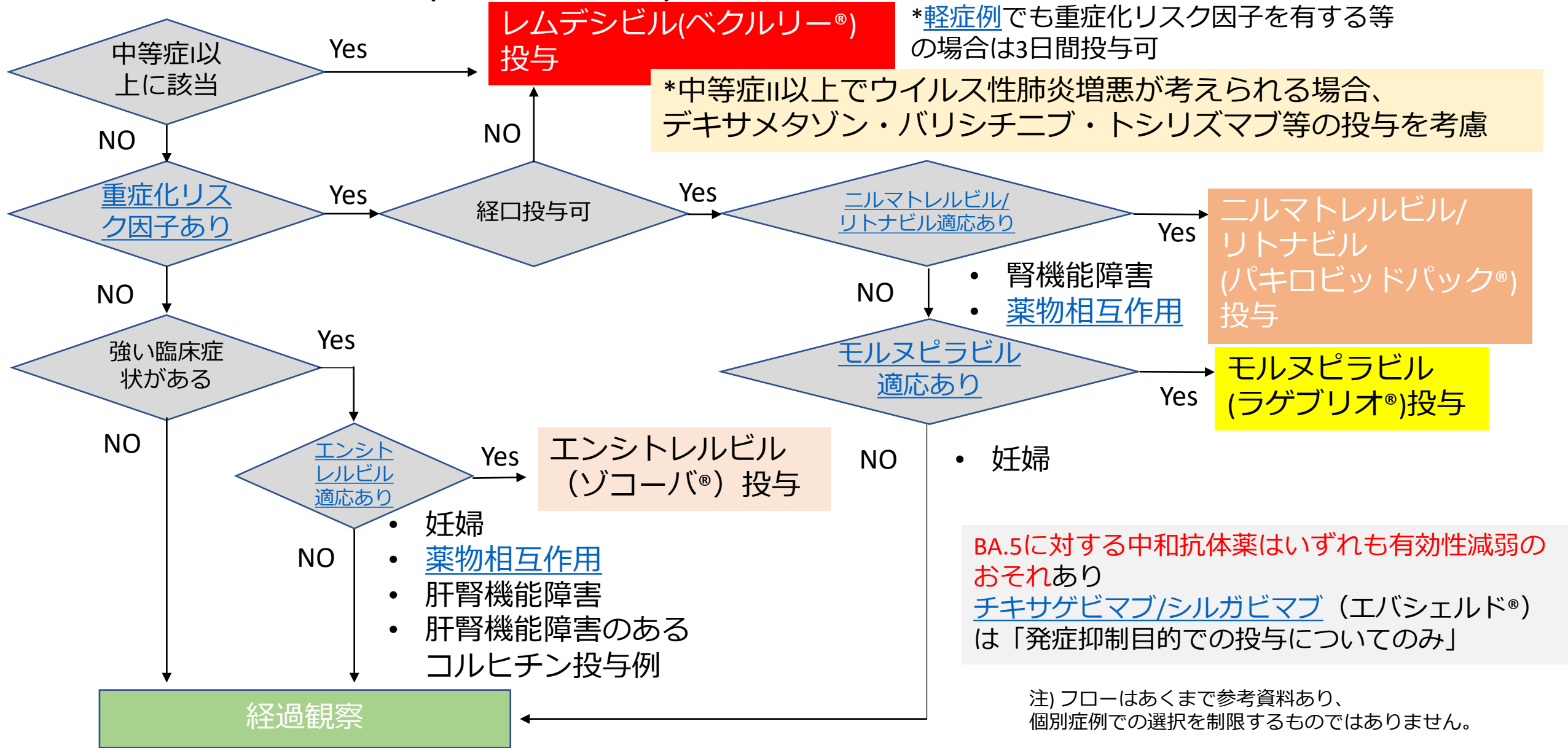


オミクロン株流行期(BA.5流行期)における患者治療フロー 改訂版



軽症～中等症 I で治療薬の使用を優先させるべきリスク集団（米国NIH）

優先度	リスク集団
1	ワクチン接種歴に関わらず、基礎疾患等によりワクチン接種や感染に対する十分な免疫反応が期待できない 免疫不全者 75歳以上 の ワクチン未接種者 65歳以上 の 重症化リスク 因子を有する ワクチン未接種者
2	65歳以上 のワクチン未接種者 65歳未満 の重症化リスク因子を有するワクチン未接種者
3	75歳以上のワクチン接種者 65歳以上の重症化リスク因子を有するワクチン接種者（特に3回目の追加接種を未実施の場合）
4	65歳以上のワクチン接種者 65歳未満の重症化リスク因子を有するワクチン接種者（特に3回目の追加接種を未実施の場合）

軽症～中等症 I で治療薬の使用を優先させるべきリスク集団（米国NIH）

優先度	免疫不全	75歳以上	65歳以上	65歳未満 +重症化リスク
1	○	ワクチン未接種者	重症化リスク +ワクチン未接種者	
2			ワクチン未接種者	ワクチン未接種者
3		ワクチン接種者	重症化リスク +ワクチン接種者 (特に3回目未接種)	
4			ワクチン接種者	ワクチン接種者 (特に3回目未接種)

表 2-1 主な重症化のリスク因子

- | | | |
|------------------------|------------------|-------------------------|
| ・ 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 |
| ・ 糖尿病 | ・ 肥満 (BMI 30 以上) | (特に CD4 <200/ μ L)) |
| | ・ 喫煙 | |

表 2-3 COVIREGI-JP/REBIND における重症化リスク因子

n=3376 ; 16 Jan 2020 - 31 May 2020

入院時に酸素投与が必要な患者割合が大きい
(多変量解析) オッズ比

- | | |
|----------------|----------------|
| ・ 慢性肺疾患 : 2.51 | ・ 心血管疾患 : 1.48 |
| ・ 男性 : 2.09 | ・ 糖尿病 : 1.34 |
| ・ 肥満 : 1.75 | ・ 高血圧 : 1.33 |

入院時に重症と診断された患者のうち死亡率が高い ($\geq 15\%$)

- | | | |
|---------|------------|---------|
| ・ 慢性腎臓病 | ・ 慢性肺疾患 | ・ 肝疾患 |
| ・ 心血管疾患 | (COPD を含む) | ・ 高血圧 |
| ・ 脳血管疾患 | ・ 固形腫瘍 | ・ 脂質異常症 |
| | ・ 糖尿病 | |

・ Terada M, et al. Risk factors for severity on admission and the disease progression during hospitalisation in a large cohort of patients with COVID-19 in Japan. BMJ Open 2021.

表 2-2 重症化に関連する基礎疾患など（米国 CDC まとめ）

エビデンスレベル	高 低		
悪性腫瘍	悪性腫瘍		
代謝	1 型および 2 型糖尿病 肥満（BMI ≥ 30）	肥満（25 ≤ BMI <30）	
心血管	脳血管疾患 心不全 虚血性心疾患 心筋症		高血圧
肺	間質性肺疾患 肺塞栓症 肺高血圧 気管支喘息 気管支拡張症 慢性閉塞性肺疾患（COPD） 結核 嚢胞性線維症		気管支肺異形成
肝臓	肝硬変 非アルコール性脂肪肝 アルコール性肝障害 自己免疫性肝炎		B 型肝炎 C 型肝炎
腎臓	慢性腎臓病		
精神神経	不動 気分障害 統合失調症 認知症などの神経疾患 身体・精神障害	薬物中毒	
妊娠	妊娠・産褥		
喫煙	喫煙		
小児		基礎疾患のある小児	
遺伝	ダウン症候群	鎌状赤血球症	α1-アンチトリプシン欠乏症 サラセミア
免疫	HIV 感染症 臓器移植・幹細胞移植 免疫抑制薬の投与 原発性免疫不全症候群		

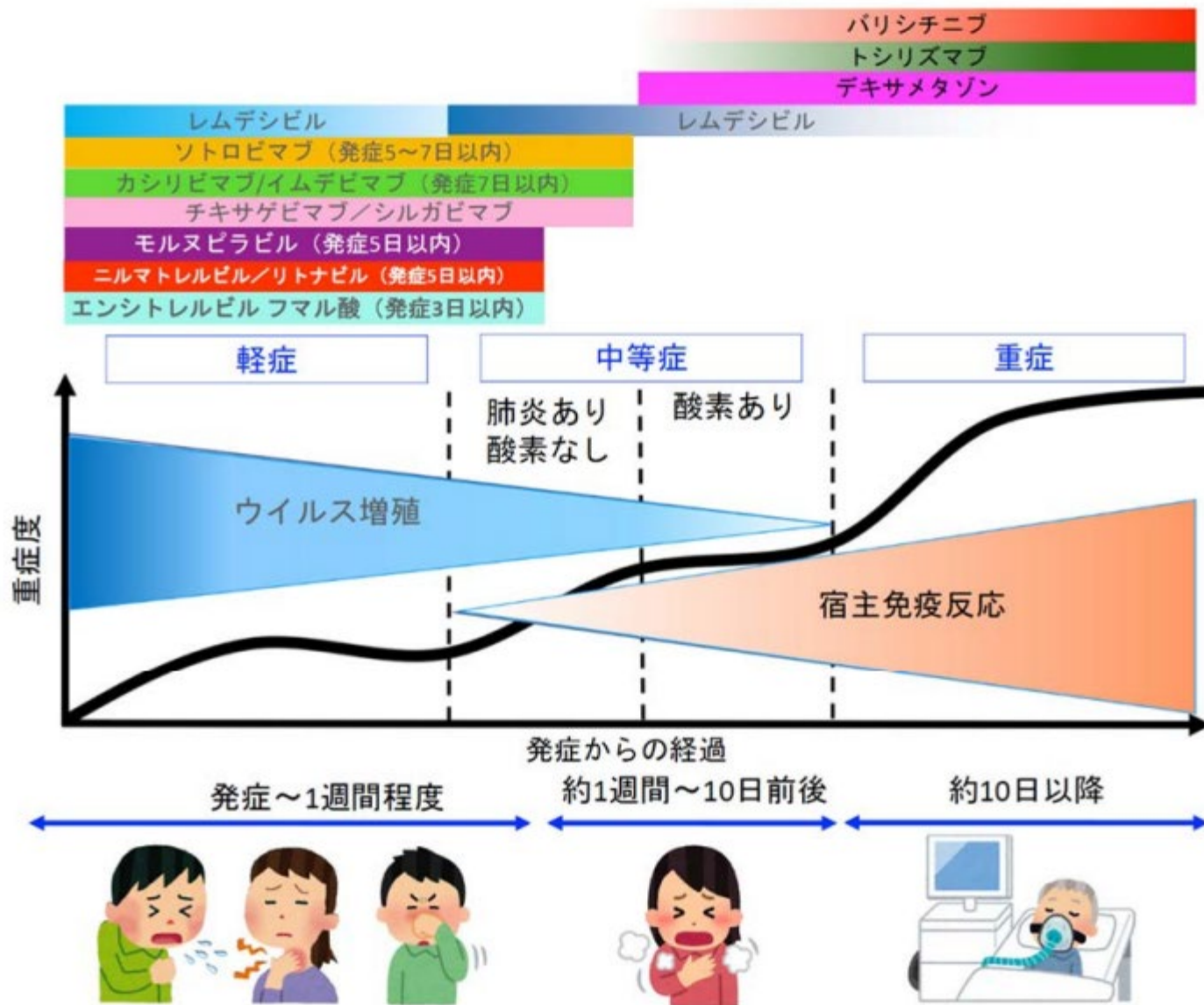


図. COVID-19の重症度と治療の考え方

※1カシリビマブ/イムデビマブ、ソトロビマブ、ニルマトレルビル/リトナビル、モルヌピラビル、軽症者へのレムデシビルは重症化リスクの高い患者のみが適応

※2ワクチン及び治療薬の普及やウイルスの変異等によって重症化率は低下している

オミクロン株に対する中和抗体薬・抗ウイルス薬の有効性

Table 1. Efficacy of Monoclonal Antibodies and Antiviral Drugs against Omicron Subvariants in Vitro.*

Subvariant	Mean Neutralization Activity of Monoclonal Antibody†						Susceptibility to Antiviral Drug‡				
	Imdevimab	Casirivimab	Tixagevimab	Cilgavimab	Sotrovimab Precursor	Bebtelovimab	Imdevimab+ Casirivimab	Tixagevimab+ Cilgavimab	Remdesivir	Molnupiravir	Nirmatrelvir
					ng per milliliter					μmol	
Reference§	7.4	6.1	6.1	7.0	95.1	2.5	3.4	6.3	1.7	2.8	2.7
BA.1	>50,000	>50,000	1552.7	2916.9	40727.1	5.8	>10,000	351.1	1.9	7.5	4.8
BA.1.1	>50,000	>50,000	603.5	>50,000	3769.2	3.9	>10,000	1296.8	2.0	6.0	3.9
BA.2	329.0	>50,000	2756.6	16.9	>50,000	3.3	835.1	34.6	5.9	8.7	6.9
BA.2.12.1	238.1	>50,000	335.2	21.0	>50,000	4.0	452.7	38.1	0.5	3.2	1.8
BA.4	132.6	>50,000	>50,000	53.6	>50,000	2.9	459.1	37.8	1.2	3.3	2.9
BA.5	583.4	>50,000	>50,000	56.8	>50,000	3.3	1093.1	192.5	2.0	4.1	4.4

* The antibodies that were used in this analysis are listed by their commercial names for readability although they were produced in the authors' laboratories in their generic formulations. Omicron subvariants of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) are listed according to the World Health Organization labels for the Pango lineage.

† Individual monoclonal antibodies were tested at a starting concentration of 50,000 ng per milliliter on 50% focus reduction neutralization testing. The monoclonal antibody combinations were tested at a starting concentration of 10,000 ng per milliliter for each antibody.

‡ The susceptibility to antiviral drugs was measured as the 50% inhibitory concentration of the mean micromole value of triplicate reactions. GS-441524 is the main metabolite of remdesivir and EIDD-1931 is the active form of molnupiravir, both of which are RNA-dependent RNA polymerase inhibitors. Nirmatrelvir (PF-07321332) is a protease inhibitor.

§ The reference strain was SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo.

- BA.5株に対する中和抗体薬の有効性は減弱している
- BA.5株に対する抗ウイルス薬の有効性は保たれている

ニルマトレルビル/リトナビル（パキロビッド®）の適応 (発症から5日以内)

- 年齢(60歳以上)/肥満(BMI $\geq$ 25)
- 喫煙者/慢性腎臓病/糖尿病
- 免疫抑制疾患, 免疫抑制剤の投与
- 心血管性疾患, 高血圧
- 慢性呼吸器疾患(薬物治療の喘息含)
- 活動性の癌(限局性の皮膚癌除く)
- 神経発達障害(脳性麻痺, ダウン症等)
- 鎌状赤血球症/遺伝子疾患/重度の先天異常/メタボリックシンドローム等
- 医療技術への依存（COVID-19発症と無関係な持続陽圧呼吸療法等）

いずれか一つでも当てはまる場合

EPIC-HR試験組み入れ基準

モルヌピラビル(ラゲブリオ®)の適応(発症5日以内)

- 61歳以上¹ ●活動性の癌（免疫抑制又は高い死亡率を伴わない癌は除く）
- 慢性腎臓病 ●慢性閉塞性肺疾患
- 肥満（BMI>30） ●重篤な心疾患（心不全、冠動脈疾患又は心筋症）
- 糖尿病 ●ダウン症 ●脳神経疾患（多発性硬化症、ハンチントン病、重症筋無力症等）
- コントロール不良の HIV 感染症及び AIDS（CD4リンパ球数 $\leq 200/\text{mm}^3$ 、HIV RNA量 $\geq 1 \times 10^6$ copies/ mm^3 等）肝硬変等の重度の肝臓疾患・臓器移植、骨髄移植、幹細胞移植後

PANORAMIC 試験組み入れ基準

いずれか一つでも当てはまる場合

レムデシビル(ベクルリー®)の軽症例の適応 (発症から7日以内)

- 年齢(60歳以上)/肥満($BMI \geq 30$)
- 喫煙者/慢性腎臓病(軽度・中等度) /糖尿病
- 免疫抑制
- 心血管性疾患, 脳血管疾患, 高血圧
- 慢性呼吸器疾患
- 活動性の癌
- 鎌状赤血球症

いずれか一つでも当てはまる場合

エンシトレルビル（ゾコーバ®）投与時の注意点 （発症から72 時間以内）

- ・ 高熱・強い咳症状・強い咽頭痛などの臨床症状がある者に処方を検討すること。また、本剤の処方の対象者に関しては、今後の臨床試験等の結果も踏まえた検討が必要となる。
- ・ 重症度の高い（中等症Ⅱ以上）COVID-19 患者に対する有効性は確立していない。
- ・ 重症化リスク因子のない軽症例では薬物治療は慎重に判断すべきということに留意して使用すること。
- ・ 重症化リスク因子のある軽症例に対して、重症化抑制効果を裏付けるデータは得られていない。
- ・ 併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中の全ての薬剤を確認すること。
- ・ 妊婦又は妊娠する可能性のある女性には投与しないこと。投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認することが望ましい。
- ・ 重度腎機能障害患者（eGFR 30mL/min/1.73 m² 未満）・中等度肝機能障害患者においては治療上の有益性が上回ると判断される場合にのみ投与を考慮すること
- ・ 肝腎機能障害のあるコルヒチン投与患者には投与しない

治療以外での中和抗体薬の適応

- カシリビマブ/イムデミマブ* (ロナプリーブ®)

* 濃厚接触者で重症化リスク因子があり、ワクチン未接種または効果が不十分と考えられる場合の発症抑制に適応あり

- チキサゲビマブ/シルガビマブ** (エバシエルド筋注セット®)

**感染症の発症抑制に関する適応あり

チキサゲビマブ/シルガビマブ感染症の発症抑制の適応

投与する意義が大きいと考えられる症例(日本感染症学会 COVID-19に対する薬物治療の考え方第14版)

- ✓ 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
- ✓ T細胞又はB細胞枯渇剤による急性拒絶反応で最近治療を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/ μ L未満の未治療のHIV患者