

中国の COVID-19 臨床治療における抗ウイルス薬使用状況と効果

2023.10.16 吉川淳子（中国執業医師）

現在中国本土で上市されている COVID-19 経口治療薬（抗ウイルス薬）は、上市日順に、

- ・ 2022.2.11 Paxlovid
- ・ 2022.7.25 国産 RdRp 阻害剤アズブジン Azvudine（抗 HIV 薬としては 2021.7 月上市）
- ・ 2022.12.29 LAGEVRIO
- ・ 2023.1.29 国産 3CL プロテアーゼ阻害剤シエンヌオシン（シムノトレビル/リトナビル, SIM0417）
- ・ 2023.1.29 国産 RdRp 阻害剤ミンダビル（レムデシビルの経口類似体、VV116）
- ・ 2023.3.23 国産 3CL プロテアーゼ阻害剤ラルイリン（RAY1216）

の 6 種がある。その使用状況と効果について、論文と報道の記載を簡単に整理した。

1. 上海第 1 波（BF.7）重症患者の 60 日間の転帰

上海健康医学院附属嘉定区中心病院、上海交通大学医学院らの研究グループは、第 1 波期間中の 2022.12.8～2023.2.9 に上海嘉定区中央病院に入院した 1,082 人の重症、重篤¹の COVID-19 患者の 60 日間の効果についてまとめ、2023.7.23 付けの『Microorganisms』オンライン版で発表した²。

重症、重篤患者への抗ウイルス治療

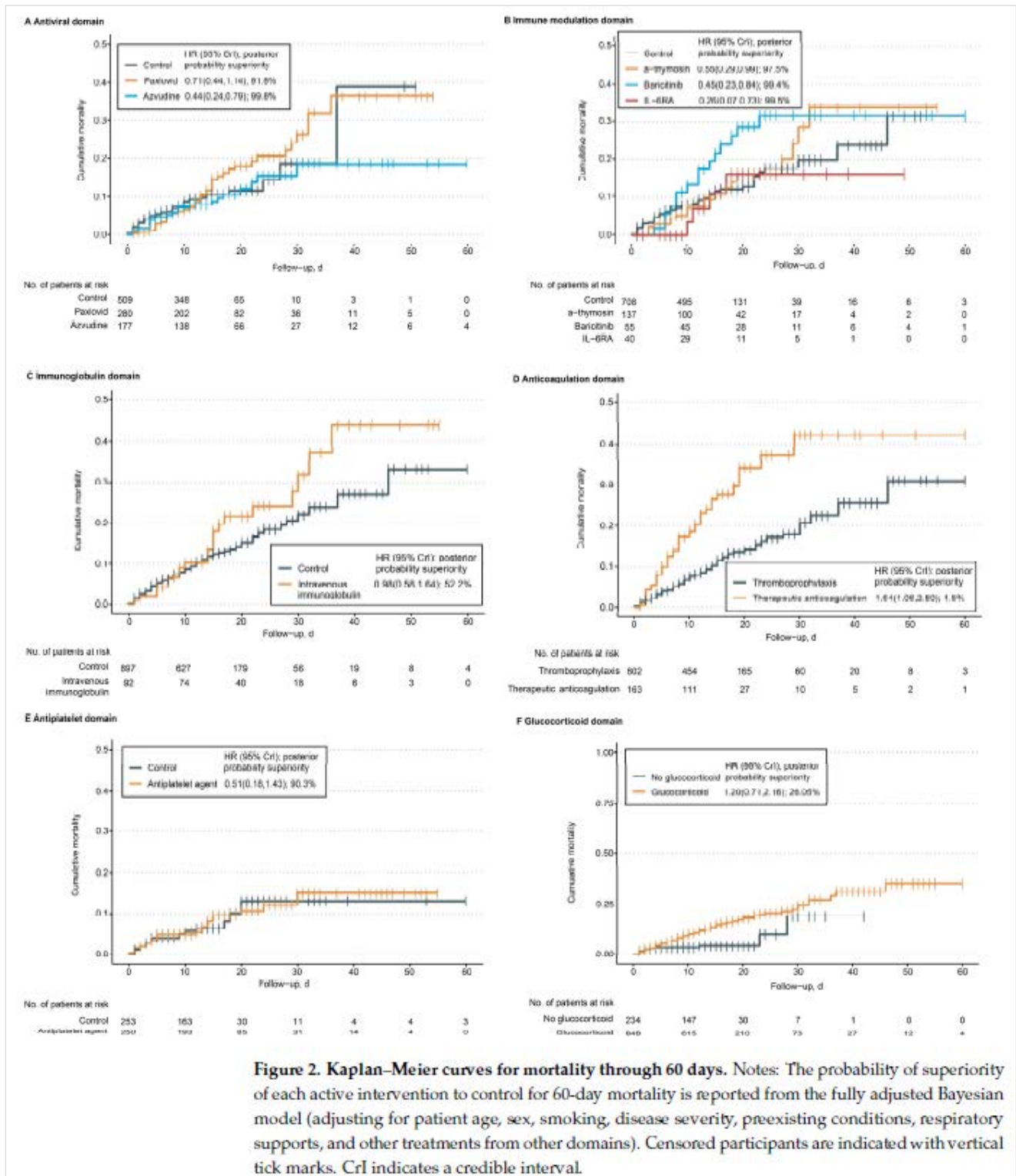
この期間中同院に入院した COVID-19 患者は 4,119 人で、うち 3,037 人は軽症または中等症であり除外された。1,082 人の重症、重篤患者のうち、抗ウイルス治療領域に組み入れられたのは 996 人で、内訳は抗ウイルス治療なし（対照群）が 509 人（52.7%）、Paxlovid 投与が 280 人（29.0%）、Azvudine 投与が 177 人（18.3%）であった。

このことから、重症、重篤患者 1,082 人のうち、少なくとも 280 人（25.9%）が Paxlovid 投与、少なくとも 177 人（16.4%）が Azvudine 投与、計 457 人（42.2%）がどちらかの抗ウイルス薬投与を受けていたことになる。

1,082 人のうち 60 日以内に 139 人（重症、重篤患者の 12.9%）が亡くなり、抗ウイルス治療領域では、850 人の患者が EQ-5D-5L、854 人が EQ-VAS、854 人が WHODAS を完成させた。

¹ 中国の COVID-19 中等症（原文：普通型）は日本の中等症Ⅰ、重症（同：重型）は日本の中等症Ⅱ、重篤（同：危重症）は日本の重症に相当する。

² Shao, J., Liou Cao, et al, "Composite Interventions on Outcomes of Severely and Critically Ill Patients with COVID-19 in Shanghai, China" [J]. Microorganisms, 2023, 11, 1859. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071859>



治療開始 60 日時点での死亡予防効果

主要評価項目である治療開始 60 日時点での死亡予防効果は、Paxlovid が 91.9%(調整 HR,0.71 [95%CI, 0.44–1.14])、Azvudine が 99.8%(調整 HR,0.44 [95%CI,0.24–0.79])であった (Figure 2,3)。

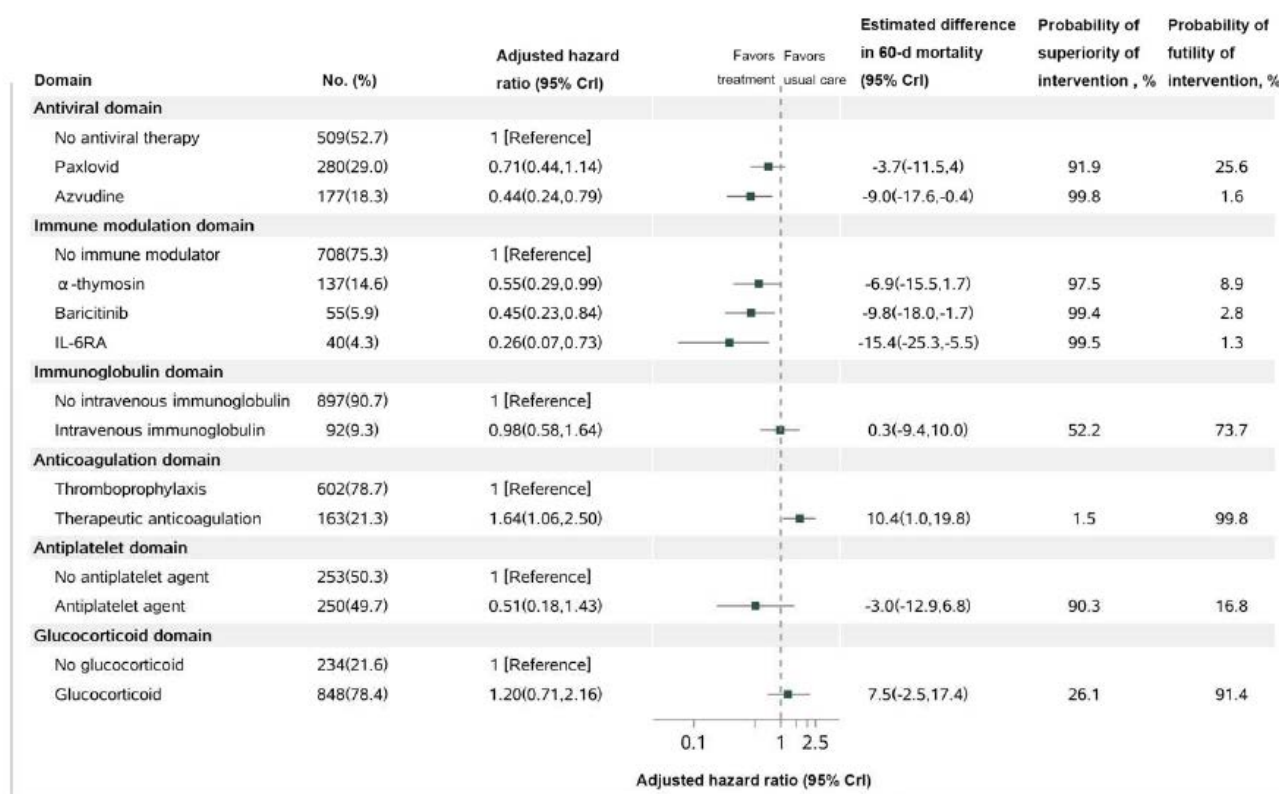


Figure 3. Mortality at 60 days.

治療開始後 60 日の健康関連の生活の質に及ぼした影響

副次評価項目では、追跡調査中の生存者 943 人中 941 人（99.8%）を対象に、EQ-5D-5L、EQ VAS、WHODAS 2.0 スコアを評価した。

941 中 516 人（54.83%）が 60 日目の時点で中等度、重度、または完全な障害を抱えていた。

Paxlovid、Azvadine、および治療的抗凝固療法による介入群で、障害の大幅な減少がみられ

Table 3. Day 60 EQ VAS results.

	n	Mean (SD)	Median (IQR)
Antiviral domain			
No antiviral therapy	456	69.5 (14.9)	70 (60–80)
Paxlovid	241	64.4 (16)	65 (50–75)
Azvadine	157	67.3 (15.4)	70 (60–80)
Immune modulation domain			
No immune modulator	629	67.8 (15.9)	70 (60–80)
α-thymosin	116	68.6 (14.8)	70 (60–80)
Baricitinib	39	65.1 (12.7)	65 (55–75)
IL-6 receptor antagonist	38	60 (14.9)	52.5 (50–70)
Immunoglobulin domain			
No immunoglobulin	788	67.3 (15.8)	70 (60–80)
Intravenous immunoglobulin	70	65.4 (14)	70 (50–75)
Anticoagulation domain			
Thromboprophylaxis	528	67.4 (15.1)	70 (55–80)
Therapeutic anticoagulation	121	62 (16.3)	60 (50–70)
Antiplatelet domain			
No antiplatelet agent	234	72.5 (15.1)	75 (60–85)
Antiplatelet agent	228	65.3 (13.8)	65 (55–75)
Glucocorticoid domain			
No glucocorticoid	224	69.1 (15.3)	70 (60–80)
Glucocorticoid	719	66.4 (15.6)	70 (55–80)

SD: standard deviation; IQR: interquartile range.

た($p < 0.05$)

(Table4,5)。

(原文より)

The adjusted mean difference in the EQ-5D-5L utility score in the α -thymosin group was 0.08 (95% CrI, 0.01–0.16) units higher compared with the control, with a posterior probability of superiority of 97.7%; among all patients (survivors and non-survivors), the adjusted mean difference in the EQ-5D-5L utility score

was also 0.08 (95% CrI, 0.00–0.16), with a probability of superiority of 97.6% (Figure 4). Based on the results, the mean EQ-5D-5L utility score in the Paxlovid group was lower than the control group, and the posterior probability of harm was 100.0% among survivors and all patients. Similarly, the mean EQ-5D-5L utility score in the Azvudine group was also lower compared to the control group, with a posterior probability of harm of 95.1% among survivors and 95.9% among all patients. The mean difference in EQ-5D-5L utility scores between each remaining intervention and their control group is presented in Figure 4.

Table 4. Day 60 disability categories.

	Complete Disability n/N (%)	Severe Disability n/N (%)	Moderate Disability n/N (%)	Mild Disability n/N (%)	No Disability n/N (%)
Antiviral domain					
No antiviral therapy	1/458 (0.2)	175/458 (38.2)	112/458 (24.5)	155/458 (33.8)	15/458 (3.3)
Paxlovid	3/236 (1.3)	53/236 (22.5)	56/236 (23.7)	107/236 (45.3)	17/236 (7.2)
Azvudine	1/157 (0.6)	39/157 (24.8)	45/157 (28.7)	66/157 (42)	6/157 (3.8)
Immune modulation domain					
No immune modulator	2/629 (0.3)	201/629 (32)	144/629 (22.9)	249/629 (39.6)	33/629 (5.2)
α -thymosin	2/117 (1.7)	35/117 (29.9)	38/117 (32.5)	38/117 (32.5)	4/117 (3.4)
Baricitinib	0/40 (0)	9/40 (22.5)	5/40 (12.5)	25/40 (62.5)	1/40 (2.5)
IL-6 receptor antagonist	0/36 (0)	5/36 (13.9)	6/36 (16.7)	23/36 (63.9)	2/36 (5.6)
Immunoglobulin domain					
No intravenous immunoglobulin	3/785 (0.4)	236/785 (30.1)	190/785 (24.2)	323/785 (41.1)	33/785 (4.2)
Intravenous immunoglobulin	2/71 (2.8)	20/71 (28.2)	16/71 (22.5)	29/71 (40.8)	4/71 (5.6)
Anticoagulation domain					
Thromboprophylaxis	4/527 (0.8)	162/527 (30.7)	125/527 (23.7)	209/527 (39.7)	27/527 (5.1)
Therapeutic anticoagulation	0/120 (0)	22/120 (18.3)	30/120 (25)	59/120 (49.2)	9/120 (7.5)
Antiplatelet domain					
No antiplatelet agent	2/235 (0.9)	128/235 (54.5)	53/235 (22.6)	46/235 (19.6)	6/235 (2.6)
Antiplatelet agent	0/228 (0)	53/228 (23.2)	61/228 (26.8)	103/228 (45.2)	11/228 (4.8)
Glucocorticoid domain					
No glucocorticoid	0/223 (0)	74/223 (33.2)	57/223 (25.6)	81/223 (36.3)	11/223 (4.9)
Glucocorticoid	5/717 (0.7)	205/717 (28.6)	175/717 (24.4)	298/717 (41.6)	34/717 (4.7)

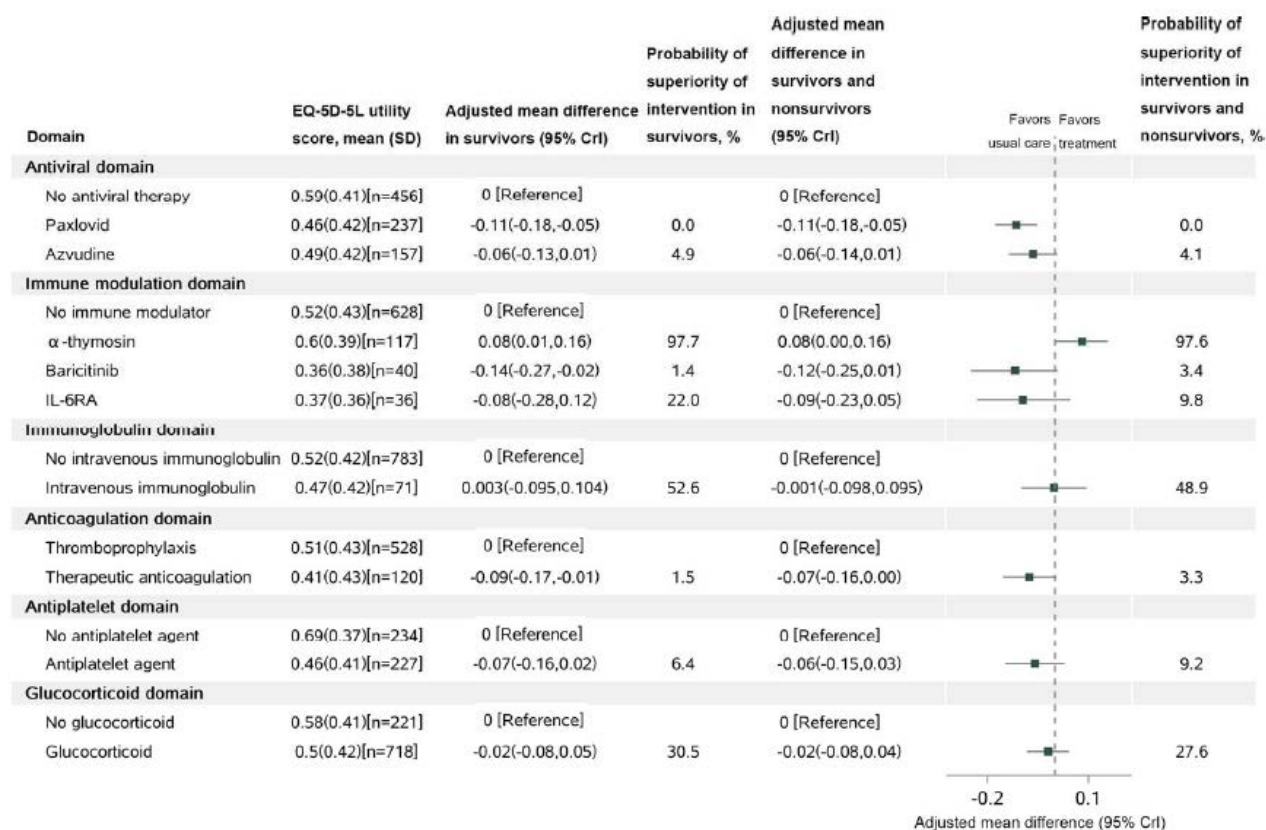


Figure 4. Health-related quality of life at 60 days.

Table 5. Day 60 disability comparison.

	N (Survivors at Day 60)	WHODAS Score, Median (IQR) [N]	Adjusted Odds Ratio (95% CrI)	p Value
Antiviral domain				
No antiviral therapy	458	86.5 (59–132)	1.00 (reference)	
Paxlovid	236	109 (73–147)	0.45 (0.32, 0.62)	<0.001
Azvadine	157	102 (71–141)	0.68 (0.47, 0.97)	0.034
Immune modulation domain				
No immune modulator	629	98 (65–144)	1.00 (reference)	
α -thymosin	117	92 (67–124)	1.43 (0.94, 2.18)	0.095
Baricitinib	40	135.5 (79–156)	0.68 (0.33, 1.37)	0.282
IL-6 receptor antagonist	36	120 (99–133)	0.75 (0.25, 2.30)	0.621
Immunoglobulin domain				
No immunoglobulin	785	99 (65–141)	1.00 (reference)	
Intravenous immunoglobulin	71	102 (67–143)	1.68 (1.00, 2.82)	0.052
Anticoagulation domain				
Thromboprophylaxis	527	99 (65–141)	1.00 (reference)	
Therapeutic anticoagulation	120	114.5 (81–156)	0.65 (0.44, 0.96)	0.03
Antiplatelet domain				
No antiplatelet agent	235	69 (56–102)	1.00 (reference)	
Antiplatelet agent	228	107.5 (75–144.5)	0.62 (0.38, 1.02)	0.06
Glucocorticoid domain				
No glucocorticoid	223	96 (61–129)	1.00 (reference)	
Glucocorticoid	717	101 (68–145)	1.16 (0.84, 1.60)	0.355

Notes: IQR: interquartile range; CrI: credible interval Odds ratio parameters are for the analysis of WHODAS disability category; An OR < 1 indicates reduced disability. *p* value is computed from an ordinal mixture model.

健康関連の生活の質（HRQoL）の指標では、Paxlovid 群、Azvadine 群とも改善がみられなかった。

本研究の限界性として、追跡調査の期間が長期的有効性の評価には不十分なこと、入院時に患者さんの重症、重篤段階での正確なベースライン HRQoL、障害スコアが収集できていないことが経時的変化の評価の正しさに影響していることなどが挙げられている。

附) α -thymosin 治療について

本研究では免疫調節領域で α -thymosin が使用され、良好な効果をあげている。

中国ではCOVID-19流行当初から治療にThymalfasinが用いられており、中等症、重症患者の末梢血T細胞数が上昇し、病状改善につながる（軽症と重篤患者では統計的有意差なし）という報告がある³。

『2022 版上海市 COVID-19 治療規範とレベル別診療の流れ⁴』によると、「毎週 2～3 回 Thymalfasin を皮下注射することで重症化を防ぎ、陰性までの時間の短縮に一定の効果がある」と記載され、『中南大学湘雅病院 COVID-19 診療ガイドライン⁵』には、免疫調節治療の項目に「リンパ球絶

³ 邢燕, 魏微霄, et al 『胸腺法新对不同亚群 COVID-19 患者外周血 T 淋巴细胞亚群的影响』 [J]当代医学 2022.1.16,28,2 <http://www.cmcd.org.cn/news/82991/1/article>

⁴ 上海市新型冠状病毒病临床救治专家组, 国家传染病医学中心 《上海市新型冠状病毒感染诊治规范与分级诊疗流程》 [J/OL] 2023.1.6 <https://mp.weixin.qq.com/s/nGXNDkpDFhfSSscPHOYtg>

⁵ 中南大学湘雅医院, 《中南大学湘雅医院新型冠状病毒感染诊疗方案（试行）》 [J/OL] ,2023-01-04 <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1754464070100531837&wfr=spider&for=pc>

対値 $<0.8 \times 10^9/L$ の場合、免疫機能のモニタリングと評価の下、 α -thymosin やガンマグロブリン静脈内投与などで免疫力を増強する」と書かれている。

しかし国家の診療ガイドラインをはじめその他のガイドラインには記載がない。首都医科大学の研究者による『Thymosin 類薬物による COVID-19 治療のエビデンス評価⁶』によると、COVID-19 治療における α -thymosin の評価は定まっていないため、さらに質の高い RCT 研究で効果と安全性が立証される必要があるとしている。

2. 2022.10～11月、山西省のCOVID-19患者330例の治療状況⁷

山西医科大学第一病院の医師らがまとめた2022.10.7～11.10山西省運城市のCOVID-19患者330例の内訳は、無症状感染者157例（47.6%）、軽症145例（43.9%）、中等症17例（5.2%）、重症11例（3.3%）、ワクチン接種率は、無症状感染者77.1%、軽症81.4%、中等症88.2%、重症36.4%であった。治療状況は下表のとおりである。

表 4 治療状況 [例(%)]
Tab. 4 Treatment status [case(%)]

項目	無症状感染者 (n = 157)	軽症 (n = 145)	中等症 (n = 17)	重症 (n = 11)	χ^2 値	P 値
薬物治療未実施	22(14.0) ^a	5(3.4)	1(5.9)	0	12.047	0.007
中薬	133(84.7)	136(93.8)	16(94.1)	9(81.8)	7.412	0.059
Thymalfasin	30(19.1) ^a	41(28.3) ^a	3(17.6) ^a	8(72.7)	17.604	0.001
Paxlovid	32(20.4) ^a	44(39.5) ^a	8(47.1) ^a	6(54.5)	11.892	0.008
Azvadine	9(5.7)	7(4.8)	2(11.8)	2(18.2)	4.214	0.238
回復期血漿	2(1.3) ^a	0 ^a	1(5.9) ^a	4(36.4)	66.763	<0.001

注：重症との比較，^a $P < 0.05$ 。

3. 2022.4 月、上海の BA2.2 流行での医師へのインタビュー⁸

上海では、2022.2.26～6.20 の期間に約 63 万人が感染、4.1～5 月末日は全市がロックダウンされた。この流行での死亡者は 588 人であった。

その渦中の 4 月 26 日、閔行老年医学センター定点病院 ICU に支援に来ていた復旦大学附属中山医院の呉軼喆医師は取材に対し、「Paxlovid は現在約半数の患者に使用しています。投与条件にあてはまり、重症化する可能性のある患者さん皆さんに使うことができます。」と語った。

⁶ 韦石凤, 赵志刚. 胸腺肽类药物治疗新型冠状病毒感染的循证评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2023, 21(3):6.

<http://www.lcywzjzz.com/CN/abstract/abstract2982.shtml>

⁷ 张宏, 曹大伟, 张新日. 运城市新型冠状病毒肺炎 330 例临床特征及治疗分析[J]. 中国临床研究, 2023, 36(7):1060-1064.

http://zgclcyj.ijournals.cn/zgclcyj/ch/reader/view_abstract.aspx?file_no=20230719&flag=1

⁸ 第一财经 2022.4.26 『新冠小分子药物怎么用？一线重症医生：应用尽用』

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1731184423952966472&wfr=spider&for=pc>

4. 中国COVID-19経口治療薬（抗ウイルス薬）の販売量

薬剤名	販売集計期間	販売量	単価		売上高	
アズブジン	2022.7.25-12.31 (5か月間)	674万瓶	270元 ^①	(5,400円)	18.2億元	(364.0億円)
シエンヌオシン	2023.1.29-6.30 (5か月間)	39.7万箱	630元 ^②	(12,600円)	2.5億元	(50.0億円)
ミンダビル	2023.1.29-6.30 (5か月間)	17.5万箱	630元 ^②	(12,600円)	1.10億元	(22.0億円)
ラルエイリン	2023.3.23-6.30 (3か月余)	12.2万箱	628元	(12,560円)	7,647万元	(15.3億円)
中国国産計		743.3万箱			22.6億元	(451.3億円)
Paxlovid	2022.3-11.30 (9か月間)	<17.4万箱	2,300元 ^③	(46,000円)	<4億元（推計値）	
LAGEVRIO	2022.12.29-	不詳	1,500元 ^④	(30,000円)	不詳	

注：表は中国の報道をもとに筆者作成。（）内は日本円（1人民元20円として換算）

①アズブジン：2023.1月からの医療保険価格は175元/瓶（7日分）、最大投与期間は14日。

②2023.1-3月までの臨時医療保険価格はシエンヌオシンが750元、ミンダビルが795元、4月からはともに630元であるが、詳しい販売日が不明のため、すべて630元/箱として計算。

③Paxlovid：2023.1-3月は臨時医療保険価格1,890元、4月からは1,790元（保険適用外）。

④LAGEVRIO：2023.1-3月までの臨時医療保険価格は1,500元、4月からは1,426元（保険適用外）。

結語

中国のCOVID-19 経口治療薬（抗ウイルス薬）は、2022.2.11 に Paxlovid がまず承認され（国内販売会社である中国医薬との契約は 2022.3.9）、2022 年春季の上海での流行で用いられた。2022.7.25 には抗 HIV 薬のアズブジンが COVID-19 治療薬として承認されたため、上記の山西省での流行や、2022 年 12 月からの第 1 波では、この 2 つの経口治療薬が主に使われた。2022.12.29 に LAGEVRIO、2023.1.29 にシエンヌオシンとミンダビル、2023.3.23 にはラルエイリンが加わったが、第 1 波は 2022 年 2 月にはピークアウト、5 月の第 2 波は小規模で、その後は目立った流行がなく推移している。

第 1 波は、中国 CDC の公式発表によると、ピーク時の発熱外来受診者は 286.7 万人/日（2022.12.23）、在院感染者数は 162.5 万人/日、在院重症、重篤者数は 12.8 万人/日（いずれも 2023.1.5）、在院死者数は 4,273 人/日（2023.1.4）、2022.12.8～2023.2.23 までに在院の 83,255 人が死亡するという大流行であり、医療が逼迫したため、抗ウイルス薬は重症化リスクの高い患者に優先的に使用された。

2023 年 4 月からは Paxlovid と LAGEVRIO が医療保険適用にならず、国産薬が主に使われていくことになった。第 1 波収束後の需要の低下に伴い製薬各社の経営戦略が問われ、また臨床試験中のいくつかの新薬開発についても経営的に厳しい判断が迫られる現状となっている。