

## ロピナビル・リトナビル合剤（カレトラ®）

**COVID-19 小児患者に対する治療薬としての位置付け：**HIV 感染小児への使用経験は豊富であるが、現時点では COVID-19 への有効性のエビデンスはなく、積極的に投与を検討することは推奨できない。

**本来の適応症：**HIV 感染症

**投与上の注意点：**

1. 使用開始前に HIV 感染の有無を確認し、陽性の場合には対応について専門家に相談する。
2. リトナビルによるチトクローム P450 (CYP) 阻害作用が強く、多くの薬剤と相互作用があるため併用薬には十分注意する。小児科領域でも使用頻度の高いミダゾラムは併用禁忌である。
3. 体重 40kg 未満の小児には内用液を使用するが、高濃度のエタノール (42.4%) を含有しているため過敏症などに注意する。

**小児への適応と用法・用量：**小児 HIV 感染症に対して、体重 7kg 以上 15kg 未満では体重 1kg あたりロピナビル(LPV) 12mg/リトナビル(r) 3mg、15kg 以上 40kg 未満で 1kg あたり 10mg/2.5mg を 1 日 2 回投与する。最大投与量は 400mg/100mg の 1 日 2 回投与。

**機序：**LPV/r は SARS-CoV-2 のプロテアーゼ 3CL<sup>pro</sup> の活性部位に結合し、その働きを阻害すると考えられている<sup>1)</sup>。

**in vitro 研究または動物実験の成績：**LPV は SARS-CoV、MERS-CoV、hCoV-229E に対して in vitro の実験で抗ウイルス活性を持つ (平均 EC<sub>50</sub> は 6.6~17.1μM)。r は抗ウイルス活性を持たない代わりに、生体利用効率を高める<sup>2)</sup>。MERS-CoV 感染動物において、LPV/r 投与によって予後改善効果が見られている<sup>3)</sup>。

SARS-CoV-2 に対しても LPV は in vitro で抗ウイルス活性を持つが EC<sub>50</sub> は 26.1μM であり<sup>4)</sup>、通常量投与した場合の最小血中濃度 9.4μM (IQR 7.2~12.1) はそれに全然及ばない<sup>5)</sup>。動物実験のデータはまだない。

**COVID-19 に対する臨床研究のまとめ：**

- 2つのランダム化比較試験で、LPV/r 治療群は標準的治療群と比べて有用性が証明されていない (一つの研究では比較的重症例に対して発症後だいぶ経ってから投与開始しているが<sup>6)</sup>、もう一つの研究では比較的軽症例に対して発症後短期間で投与開始している<sup>7)</sup>)。また 1つのランダム化比較試験で、LPV/r 単独治療群は LPV/r+リバビリン+IFNβ-1b 併用群と比べて治療成績が劣っていた<sup>8)</sup>。
- 3つの非ランダム化比較試験または後方視的コホート研究で、他の治療法 (ファビピラビル<sup>9)</sup>やアルビドール<sup>10)</sup>) または他の治療法 (アルビドール) の併用<sup>11)</sup> と比べて治療

成績が劣るという結果が出ている。

- 数多くの後方視的コホート研究や症例シリーズで LPV/r が投与されているが、他の治療法との比較検討はなされていない<sup>12-14)</sup>。

### 主な臨床研究の紹介：

(1) 著者：Cao B, et al.<sup>6)</sup>

国・地域：中国・武漢

雑誌名：N Engl J Med.

研究デザイン：オープンラベル・ランダム化比較試験（単施設）

研究対象：18 歳以上；PCR 陽性；肺炎あり；SpO<sub>2</sub> 94%以下または PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 300mmHg 以下

治療介入：LPV/r 400/100mg 12 時間毎、または標準治療のみ

治療開始時期：発症からの中央値 13 日（IQR 11～16 日）

主要評価項目：臨床的改善が見られるまでの時間

結果：LPV/r 治療群 99 人と標準治療群 100 人との比較で、臨床的改善が見られるまでの時間（ハザード比 1.31 [95%CI 0.95～1.80]）、致死率（19.2%対 25.0%；-5.8% [95%CI -17.3～5.7]）、経過中の PCR 陽性率のいずれにおいても有意差がなかった。治療群で消化管症状が多かったが、重篤な有害事象はむしろ少なかった。

コメント：統計的パワーが弱い（n が少ない）；重症例が多く、投与開始時期が遅いため、有効性が期待しにくい患者が多かった可能性がある。

(2) 著者：Li Y, et al.<sup>7)</sup>

国・地域：中国・広州

雑誌名：medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>

研究デザイン：探索的ランダム化比較試験（単施設）

研究対象：18～80 歳；PCR 陽性；軽症（肺炎なし）～中等症（肺炎あり）

治療介入：LPV/r 400/100mg 12 時間毎、またはアルビドール 200mg 1 日 3 回、または標準治療のみ

治療開始時期：発症からの中央値 3.5 日（IQR 2～6 日）

主要評価項目：PCR 陰性化までの時間や経過中の PCR 陽性率

結果：LPV/r 治療群 34 人、アルビドール治療群 35 人、標準治療群 17 人との比較で、PCR 陰性化までの時間や経過中の PCR 陽性率、および臨床症状や CT 画像の改善率に有意差はなかった。7 日の時点で LPV/r 治療群の 23.5%、アルビドール治療群の 8.6%、標準治療群の 11.8%が臨床的に増悪した。LPV/r 治療群の 35.3%、アルビドール治療群の 14.3%、標準治療群の 0%に有害事象が生じた。

コメント：統計的パワーが弱い（n が少ない）；軽～中等症に対し発症早期から投与。

(3) 著者名：Hung IF, et al.<sup>8)</sup>

国・地域：中国・香港

雑誌名 : Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)  
研究デザイン : オープンラベル・ランダム化比較試験 (多施設 ; Phase 2)  
研究対象 : 18 歳以上 ; ウイルス学的確定診断 ; 発症 14 日以内  
治療介入 : LPV/r 400/100mg 12 時間毎 (対照群)、または LPV/r+リバビリン 400mg  
12 時間毎+IFN  $\beta$ -1b 800 万国単位を隔日で 3 回吸入 (併用療法群)  
治療開始時期 : 対照群で発症後中央値 4 日 (IQR 3~8 日)、併用療法群で発症後  
中央値 5 日 (IQR 4~7 日)  
主要評価項目 : PCR 陰性化までの時間  
結果 : 併用療法群 86 人は対照群 41 人と比べて、臨床的改善が早く、入院日数が短  
く、PCR 陰性化までの時間が短かった。人工換気は対照群で 1 人、両群とも死  
亡例はなかった。  
コメント : 標準治療群がないので、そもそも LPV/r が有効かどうか分からない ; 軽  
~中等症に対し発症早期から投与。

(4) 著者名 : Cai Q, et al.<sup>9)</sup>

国・地域 : 中国・深圳  
雑誌名 : Engineering. <http://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>  
研究デザイン : 非ランダム化比較試験 (オープンラベル ; 単施設)  
研究対象 : 16~75 歳 ; PCR 陽性 ; 発症後 7 日以内  
治療介入 : LPV/r 400/100mg 12 時間毎+IFN  $\alpha$ -1b 60 $\mu$ g 1 日 2 回吸入、またはファ  
ビピラビル初日 1600mg・2 日目以降 800mg+IFN  $\alpha$ -1b 60 $\mu$ g 1 日 2 回吸入  
治療開始時期 : 発症後 7 日以内 (詳細不明)  
主要評価項目 : PCR 陰性化までの時間  
結果 : ファビピラビル治療群 35 人は LPV/r 治療群 45 人と比べて、PCR 陰性化まで  
の時間が短く (4 日 [IQR 2.5~9] 対 11 日 [8~13],  $p<0.001$ )、CT 画像の改善率  
が高かった (91.43%対 62.22%,  $p=0.004$ )。  
コメント : 標準治療群がないので、LPV/r が有効かどうか分からない ; ランダム化さ  
れておらず、n も小さい。

(5) 著者名 : Deng L, et al.<sup>11)</sup>

国・地域 : 中国・珠海 (広東省)  
雑誌名 : J Infect.  
研究デザイン : 後方視的コホート研究 (単施設)  
研究対象 : 18 歳以上 ; PCR 陽性 ; 肺炎あり ; 呼吸管理不要  
治療介入 : LPV/r 400/100mg 12 時間毎、または LPV/r 400/100mg 12 時間毎+アル  
ビドール 200mg 8 時間毎  
治療開始時期 : 不明  
主要評価項目 : PCR 陰性化率および CT 画像所見改善度  
結果 : LPV/r + アルビドール併用群 16 人は LPV/r 単独群 17 人と比べて、7 日後の  
PCR 陰性化率が高く (75%対 35%,  $p<0.05$ )、CT 画像所見改善度も高かった (69%

対 29%,  $p < 0.05$ 。

コメント：標準治療群がないので、LPV/r が有効かどうか分からない；ランダム化されておらず、n も小さい。

(6) 著者名：Zhu Z, et al.<sup>10)</sup>

国・地域：中国・常州（江蘇省）

雑誌名：J Infect.

研究デザイン：後方視的研究（2 施設）

研究対象：詳細記載なし

治療介入：LPV/r 400/100mg 12 時間毎、またはアルビドール 200mg 1 日 3 回

治療開始時期：不明

結果：アルビドール群 16 人は LPV/r 群 34 人と比べて、PCR 陰性化までの時間が短かった（9.5 日 [IQR 5.3~11.0] 対 11.5 日 [8.8~17.9],  $p < 0.01$ ）。両群とも肺炎の重症化や ARDS 発症は認めず、有害事象もなかった。

コメント：標準治療群がないので、LPV/r が有効かどうか分からない；ランダム化されておらず、n も小さい。

#### 文献：

- 1) Nutho B, Mahalapbutr P, Hengphasatporn, et al. Why are lopinavir and ritonavir effective against the newly emerged coronavirus 2019? Atomistic insights into the inhibitory mechanisms. *Biochemistry*. 2020; 59: 1769-79.
- 2) de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, et al. Screening of an FDA-approved compound library identified four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58: 4875-84.
- 3) Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon-beta improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 2015; 212: 1904-13.
- 4) Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. 29 March 2020. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>
- 5) Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Sanchez-Rivas E, et al. Lopinavir plasma concentrations and virological outcome with lopinavir-ritonavir monotherapy in HIV-1 infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57: 3746-51.
- 6) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1787-99.
- 7) Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>.

- 8) Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4
- 9) Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*. <http://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- 10) Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect*. doi.org/10.1016/j.inf.2020.03.060
- 11) Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona virus disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect*. doi.org/10.1016/j.inf.2020.03.002
- 12) Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395: 507-13.
- 13) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-62.
- 14) Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020; 323: 1488-94.