

新型コロナウイルス感染症の治療薬に関する自己負担の変化等が 65歳以上の死亡者数などに及ぼす影響の簡易試算

1) 65歳以上の死亡者数の増減率

新型コロナウイルス感染症の治療薬に関する自己負担やその変更に伴う服用率の変化が、65歳以上のコロナ関連の死亡者数に及ぼす影響を以下の手順で分析する。

まず、新型コロナウイルス感染症の治療薬が存在しない状況の下で、65歳以上のコロナ関連の死亡者数(D0)を、「基本再生産数(R0)」などを用いて、簡単な数式で表現する。

周知のとおり、基本再生産数(R0)は、感染力の強度を示すもので、一人の感染者が(免疫の獲得あるいは死亡で感染力を喪失するまで)平均的に何人に感染させるかを表す値をいう。このR0が重要なのは、R0の値から「集団免疫率」が計算できるためである。また、集団免疫率をZとすると、一般的に集団免疫が機能するには「 $Z=1-1/R0$ 」という関係が成立する必要がある。

このとき、65歳以上高齢者の感染者数ほどの程度で、死亡者数はどうなるか。まず、日本の人口をP、高齢化率(65歳以上の高齢者割合)をmとすると、集団免疫率Zを用いて、65歳以上の感染者数Jは以下となる。

$$J = P \times m \times Z = P \times m \times (1 - 1/R0) \quad \dots \textcircled{1}$$

この式から、65歳以上の致死率を τ とすると、65歳以上の死亡者数D0は以下となる。

$$D0 = \tau \times J = \tau \times P \times m \times (1 - 1/R0) \quad \dots \textcircled{2}$$

では、感染症の治療薬が開発され、感染した時に一定割合が治療薬を服薬すると、②式はどうか。まず、「基本再生産数(R0)」が変わる。自己負担が ρ のとき、コロナ治療薬を服用する割合を θ (ρ)とする。また、ファイザー社の抗ウイルス薬・ニルマトレルビル/リトナビル等もある¹が、例えば、Mukae et alの分析では、塩野義製薬が開発した治療薬エンシトレルビルの服用で感染性ウイルスが陰性化するまでの時間が約45%短縮したとの報告がある²。このほか、アメリカ大手製薬会社メルクの日本法人MSDが販売する飲み薬モルヌピラビルを服用することで、薬剤投与で回復期間が40%減少したとの報告³や、感染性

¹ Hammond, Leister-Tebbe, Gardner, et al.(2022)の分析によると、外来治療の対象となる重症化リスクの高いCOVID-19患者において、ニルマトレルビル/リトナビルはプラセボと比較して、入院または死亡のリスクを89%(症状発現から3日以内)、および86%(症状発現から5日以内)減少させることが示されている。

² 迎らによると、重症化リスク有無いづれも含む80%以上がワクチン接種済の患者に対してエンシトレルビルを投与した結果、感染性ウイルス(ウイルス力価)が陰性化するまでの時間(中央値)がプラセボ群で111.1時間、エンシトレルビル群で61.3時間であり、約45%短縮したことが報告されている(Antimicrob Angets Chemother 2022)。迎らによる別の研究でも感染性ウイルス(ウイルス力価)が陰性化するまでの時間(中央値)がプラセボ群で91.9時間、エンシトレルビル群で51.3時間で、約44%短縮したことが報告されている(Clin Infect Dis 2023)。

³ 英国・オックスフォード大学で実施されたPANORMIC試験の結果によると、約2万6,000例(平均年齢56.6歳、ワクチン接種済約99%)において、(患者報告による)最初の完全回復までの期間(中央値)が、モルヌピラビル群は9日間、非モルヌピラビル群が15日間となり、本剤投与によって6日間(40%=6日間÷15日間)短縮されたことが認め

ウイルスが分離される期間が約 40%減少したとの報告がある⁴。また、ギリアド・サイエンシズが販売する点滴静注薬レムデシビルにおいても、入院患者を対象とした試験でプラセボ群に対して回復期間が 33.3%短縮されたとの報告がある⁵。一般的に発症 2 日前から感染性が認められることにも考慮すると、感染可能期間は 28.6%~45%減少する可能性がある⁶。

このような効果を前提にすると、感染力の強度を示す再生産数 $R(\theta(\rho))$ は、 $\beta = 28.6\% \sim 45\%$ として、以下のように変化すると考えるのが理論的に自然である。

$$R(\theta(\rho)) = \text{服用しないグループの再生産数} + \text{服用するグループの再生産数} \\ = R_0 \times (1 - \theta(\rho)) + R_0 \times \theta(\rho) \times (1 - \beta) \quad \dots \textcircled{3}$$

このとき、65 歳以上の死亡者数を $D(\theta(\rho))$ とすると、②式は以下の④式に修正される。

$$D(\theta(\rho)) = \tau \times P \times m \times (1 - 1/R(\theta(\rho))) \quad \dots \textcircled{4}$$

この④式から、自己負担が ρ から ρ' に変化したとき、65 歳以上の死亡者数の変化は以下の⑤式で表現できることが分かる。

$$D(\theta(\rho')) / D(\theta(\rho)) = (1 - 1/R(\theta(\rho'))) / (1 - 1/R(\theta(\rho))) \quad \dots \textcircled{5}$$

2) 具体的な数値計算

現在の新型コロナウイルスの「基本再生産数」(R_0) は不明だが、季節性インフルエンザの R_0 は 1.3 程度、スペイン風邪 (1918 年発生の型インフルエンザ) の R_0 は 1.8 程度で、新型コロナウイルスの R_0 は当初は 3 以上あったと言われており、取り敢えず、仮置きで、 $R_0 = 1.5$ とする (補足を参照)。また、第 74 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 (令和 4 年 3 月 2 日) の資料データ等から、自己負担がゼロ ($\rho = 0$) の

られている。

⁴ MOVE-OUT(002)試験では、本剤 800mg を 1 日 2 回、5 日間投与したとき、鼻咽頭ぬぐい液における感染性ウイルス検出率は、ベースライン時に感染性ウイルスが検出された集団(本剤群 96 例、プラセボ群 97 例)において、投与 3 日目では本剤群 0%(0/92 例)、プラセボ群 20.8%(20/96 例)、投与 5 日目では本剤群 0%(0/91 例)、プラセボ群 2.2%(2/89 例)で、10 日目ではいずれの群でも感染性ウイルスは検出されなかった。プラセボ群でも 5 日目には感染性ウイルスが十分に低下していることを考慮すると、本剤投与によって感染性ウイルスが分離される期間が 2 日間 (40%=2 日間÷5 日間) 短縮している。

⁵ NIAID ACTT-1 試験 (国際共同第 III 相試験) は、入院を要する新型コロナ肺炎患者を対象とした試験で、レムデシビルを点滴静注で初日に 200mg 投与した後、10 日目まで 1 日 1 回 100mg 投与することにより、回復 (8 点順序尺度のスコア 1~3 に該当) までの時間を 5 日間短縮した (ベクルリー群: 10 日 vs プラセボ群 15 日、33.3%=5 日間÷15 日間)

⁶ 一般的に発症 2 日前から感染性が認められる点を考慮して、各試験における感染可能期間の短縮期間と割合を同様に算出した。PANORMIC 試験では、感染可能期間はモルヌピラビル群が 11 日間 (9 日間+2 日間)、非モルヌピラビル群が 17 日間 (15 日間+2 日間) となり、短縮期間は 6 日間 (17 日間-11 日間)、35.3% (6 日間÷17 日間) となる。また、MOVE-OUT(002)試験では、感染可能期間は本剤群が 5 日間 (3 日間+2 日間)、プラセボ群が 7 日間 (5 日間+2 日間) となり、短縮期間は 2 日間 (7 日間-5 日間)、28.6% (2 日間÷7 日間) となる。MOVE-OUT(002)試験で感染可能期間が 40%短縮 (発症 2 日前を考慮しない場合) していることも含めると、感染可能期間の短縮期間は 28.6% から 40%の範囲と算出される。

とき、コロナ治療薬を服用する割合 $\theta(0)$ を 7 割とする⁷。すなわち、③式で $\theta(0) = 0.7$ となる。

だが、自己負担が 3 割 ($\rho = 0.3$) に変更になったときの服用割合 $\theta(0.3)$ は 7 割から低下するはずである。例えば、アメリカ大手製薬会社メルクの日本法人 MSD が販売する飲み薬モルヌピラビルの薬代は 9.4 万円（一日当たり約 1 万 8800 円で、5 日間の投与が必要）で、現役世代の自己負担は約 3 万円である。

この関係で、民間の調査結果⁸では、自己負担がゼロから 3 万円になると、「非常に服用したい」「服用したい」「やや服用したい」の割合は約 100%から 7%に低下する。自己負担がゼロのときの服用割合が 7 割だが、その 7%しか服用しないということを意味するから、②式で、 $\theta(0.3) = 0.7 \times 0.07 = 0.049$ になる。

まず、以上の前提および②式から、以下を得ることができる。

$$R(\theta(0)) = 1.5 \times (1 - 0.7) + 1.5 \times 0.7 \times (1 - \beta) = 1.028 \sim 1.1997$$

$$R(\theta(0.3)) = 1.5 \times (1 - 0.049) + 1.5 \times 0.049 \times (1 - \beta) = 1.4669 \sim 1.4790$$

このため、⑤式から以下を得る。

$$\begin{aligned} D(\theta(0.3)) / D(\theta(0)) &= (1 - 1/R(\theta(0.3))) / (1 - 1/R(\theta(0))) \\ &\Leftrightarrow (1 - 1/1.4790) / (1 - 1/1.1997) \\ &\leq D(\theta(0.3)) / D(\theta(0)) \leq (1 - 1/1.4669) / (1 - 1/1.028) \\ &\Leftrightarrow 1.94 \leq D(\theta(0.3)) / D(\theta(0)) \leq 11.68 \quad \dots \textcircled{6} \end{aligned}$$

これは、65 歳以上の死亡者数が 1.94 倍～11.68 倍になることを意味する。なお、以上では、65 歳以上の死亡者数の増減に及ぼす影響を分析したが、以下の分析なども同様に展開できる。

ア) 上記の分析にて、致死率 τ を重症化率に読み替えれば、重症者数でも⑤式に似た議論が展開でき、⑥式から、重症者数も 1.94 倍～11.68 倍になる。

⁷ 第 74 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（令和 4 年 3 月 2 日）の資料 3-10「日本の医療データベースから算出された季節性インフルエンザの重症化率」によると、NDB によるインフルエンザ受診者数集計（P.4 の表 3）において、国立感染症研究所の受診者推計値に基づく抗インフルエンザ薬処方割合は、2018-2019 は 80.3%（9715315÷12099000）、2019-20 は 84.1%（6125535÷7285000）であった。また、2023 年 5 月に PH コンサルティング合同会社が、「20 歳から 69 歳の自己負担 3 割の被保険者、新型コロナウイルスに感染した場合に新型コロナウイルスの治療薬の治療意向がある人」を対象に調査を行った（有効回答数は 10,300 サンプル）。その結果、コロナに感染して医療機関で治療を受けた者は 2,060 人であった。2020 年 9 月 2 日から 2023 年 5 月 2 日までの感染者数と年代別人口をもとに、年代別感染率（11-37%）を推算した。この年代別感染率から調査回答者（18,596 人）のうち、陽性者を推計すると 4,303 人であった。このことから、治療率は 47.9%（2,060 人÷4,304 人）と推計される。なお、本アンケートでの治療は抗ウイルス剤には限らず、対症療法等も含まれる。これらのデータから、コロナ治療薬を服用する割合は、抗インフルエンザ薬の処方率（84%）と新型コロナウイルスの治療率（48%）の平均である 66%（=(84+48)÷2）、約 7 割とした。

⁸ PH コンサルティング合同会社が株式会社マクロミルに委託して実施した調査で、3 割負担の被保険者本人 10,300 人に対し、自己負担が発生した場合のコロナ治療薬の服薬意向の変化を調査したもの。なお、この調査は MSD 株式会社が協賛している。

イ) 65 歳以上の感染者数 J は②式と同じ形状なので、⑤式と似た議論が展開でき、⑥式から、65 歳以上の感染者数も 1.94 倍～11.68 倍になる。

ウ) ①式から高齢化率 m を取り除くと、①式の J は日本全体の感染者数になる。また、高齢化率 m を、日本全体の人口に占める現役世代人口 (20 歳以上 65 未満) の割合と読み替えると、①式の J は現役世代の感染者数になる。これらの感染者数は②式と同じ形状なので、イ) と同様の議論から、日本全体の感染者数や現役世代の感染者数も 1.94 倍～11.68 倍になる。

特に上記のウ) のうち現役世代の一定割合が罹患後症状に悩むことがあれば、労働力の一部が棄損する可能性がある⁹が、Mukae, et al. (2023) 等によるとエンシトレルビルを服用することにより罹患後症状が 25%～45%低減することが報告されている¹⁰。さらには長期予後 (死亡) への効果も報告されている¹¹。そのため、治療薬を服用することにより感染者数の縮小や感染したとしても罹患後症状による経済損失を防ぐことができる。

⁹ McKinsey(2023)の試算 (アメリカにおけるコロナ後遺症による経済損失試算) によると、新型コロナウイルスによって 2022 年にアメリカの労働力が 0.8～2.6%棄損した可能性があることや、感染による症状や隔離などで働けなかった日は延べ 3 億～10 億日、このうち 15%程度は後遺症が関係している可能性を示唆している。

¹⁰ 迎らによると、エンシトレルビルの臨床試験に参加した患者を 169 日後まで継続調査した結果、呼吸器症状などの急性期症状が 25%抑制され、罹患後神経症状も 26%の発現リスク低下が見られたことが報告されている。また、治療開始時の症状が強い患者では、呼吸器症状などの急性期症状が 45%抑制され、罹患後神経症状も 33%発現リスクが低下したことが報告されている (Precision Medicine 2023)。

¹¹ 詳細は、Bajema, et al.(2023) "Effectiveness of COVID-19 Treatment With Nirmatrelvir-Ritonavir or Molnupiravir Among U.S. Veterans: Target Trial Emulation Studies With One-Month and Six-Month Outcomes," *Annals of Internal Medicine*, 176(6), 807-816. また、Xie, et al. (2023)では、重症化リスク因子を 1 つ以上有する COVID-19 患者におけるニルマトレルビル/リトナビルによる急性期の治療が Post-COVID-19 condition (PCC)のリスク低下につながるかを検討するため、レトロスペクティブコホート研究を実施している。この研究では、ニルマトレルビル/リトナビル治療群 35717 例、経口抗ウイルス薬または抗体薬非投与群 246076 例を比較し、180 日後の PCC リスクを比較した結果、ニルマトレルビル/リトナビル治療群では非投与群と比較して 26%減少したことを報告している。

【補足】

実効再生産数（effective reproduction number: Rt）は「(ある時刻 t における, 一定の対策下での) 1 人の感染者による二次感染者数」と定義されるが、国立感染研究所の「COVID-19 感染報告者数に基づく簡易実効再生産数推定方法」では、「Rt を推定する時の最も簡潔な考え方は、ある時刻における感染者数がすべて世代時間（ある患者が感染してから二次感染を起こすまでの時間）前の感染者からうつされたとするものであり、この考え方をを用いると Rt は「新規陽性者数 / (世代時間) 日前の新規陽性者数」で近似することができる」とし、「Bonifazi らは週末の受診者数・検査数の減少といった新規感染者報告数の週内変動を考慮するために、7 日間の移動平均を使うことを推奨しており、Rt は「直近 7 日間の新規陽性報告者数 / (世代時間) 日前 7 日間の新規陽性報告者数」で近似することを提案」している。

この方法を用いると、大雑把な計算だが、

- 第 18 週の R = 1.80 ÷ 1.78 = 1.01
- 第 19 週の R = 2.63 ÷ 1.80 = 1.46
- 第 20 週の R = 3.55 ÷ 2.63 = 1.35
- 第 21 週の R = 3.63 ÷ 3.55 = 1.02
- 第 22 週の R = 4.55 ÷ 3.63 = 1.25
- 第 23 週の R = 5.11 ÷ 4.55 = 1.12
- 第 24 週の R = 5.60 ÷ 5.11 = 1.10
- 第 25 週の R = 6.13 ÷ 5.60 = 1.09
- 第 26 週の R = 7.24 ÷ 6.13 = 1.18

と計算できる。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 定点当たり報告数推移

区分	第22週	第23週	第24週	第25週	第26週
	5/29-6/4	6/5-6/11	6/12-6/18	6/19-6/25	6/26-7/2
北海道	6.71	6.47	5.71	5.23	6.03
青森県	3.43	3.47	3.18	4.22	4.48
岩手県	6.44	4.87	4.75	5.59	6.27
宮城県	5.31	5.10	4.89	4.67	6.05

(略)

八戸市	2.37	3.40	4.00	4.14	6.28
宮崎県	3.02	4.14	5.88	7.22	9.66
鹿児島県	5.36	7.37	9.60	11.71	13.48
沖縄県	15.80	18.41	28.74	39.48	48.39
総数	4.55	5.11	5.60	6.13	7.24

(出所) <https://www.mhlw.go.jp/content/001118343.pdf>

新型コロナウイルス治療薬の社会的インパクト
評価に関する研究会・分析班

新型コロナウイルス感染症(COVID-19) 定点当たり報告数推移

区分	第17週	第18週	第19週	第20週	第21週
	4/24-4/30	5/1-5/7	5/8-5/14	5/15-5/21	5/22-5/28
北海道	3.75	3.32	4.36	5.44	5.72
青森県	2.70	2.47	3.27	2.75	3.07
岩手県	2.33	2.44	3.11	*5.75	5.97
宮城県	2.17	1.64	2.18	4.50	5.10
(略)					
奈良県	1.17	0.84	2.07	2.31	3.31
鹿児島県	1.22	0.89	1.62	2.64	3.48
沖縄県	5.63	6.52	6.07	10.80	10.35
総数	1.78	1.80	2.63	*3.55	3.63

(出所) <https://www.mhlw.go.jp/content/001103206.pdf>