

新型コロナウイルスワクチン・治療薬開発状況Ⅱ

千葉県健生東葛会所属、財団スタッフ（学術・研修担当）

医学博士 橋爪 武司 gptqj197@ybb.ne.jp

はじめに

新型コロナウイルスに対する抗ウイルス薬や治療薬の開発・承認競争が世界的に激化している。期待は大きいが開発には莫大な資金と時間を要する。

2020年10月時点での抗ウイルス薬および重症肺炎や急性呼吸窮迫症候群治療薬候補について記載する。

1. 新型コロナ抗ウイルス薬候補
2. 重症肺炎や急性呼吸窮迫症候群治療薬候補

なお、新型コロナウイルスに対するワクチンや抗ウイルス薬の開発については日々変化しているので、その都度確認をお願いします。

1. 新型コロナ抗ウイルス薬候補

レムデシビルは、5月7日に日本で新型コロナウイルス感染症治療薬として承認（製品名・ベクルリー）。デキサメタゾン COVID-19 治療薬としての承認は取得していませんが、厚生労働省の「診療の手引き」に標準的な治療法として掲載されている。

1) レムデシビル（米ギリアド）

レムデシビルはもともとエボラ出血熱の治療薬として開発されていた抗ウイルス薬。コロナウイルスを含む一本鎖 RNA ウイルスに抗ウイルス活性を示す。

米 FDA（食品医薬品局）は5月1日、レムデシビルについて、COVID-19 の重症入院患者を対象に緊急時使用許可を与えた。許可の根拠となったのは、米国立アレルギー・感染症研究所（NIAID）主導で中等症から重症の患者を対象に行われた臨床第3相（P3）試験と、ギリアドが行っている重症患者対象の P3 試験。NIAID 主導の試験では、回復までの期間をプラセボに比べて 31%早めることが示され（レムデシビル群 11 日、プラセボ群 15 日）、死亡率も有意差はつかなかったものの改善傾向が示された（レムデシビル群 8.0%、プラセボ群 11.6%）。

COVID-19に対する抗ウイルス薬として 候補に挙がっている主な薬剤

オレンジはCOVID-19の治療薬として日本で承認された薬剤

一般名	販売名 (先発品)	製造販売元	薬効	対象疾患
レムデシビル	ベクルリー	ギリアド	抗ウイルス薬	エボラ出血熱*
デキサメタゾン	デカドロン	日医工 など	ステロイド	重症感染症 など
ファビピラビル	アビガン	富士フイルム 富山化学	抗ウイルス薬	新型・再興インフル エンザ感染症
シクレソニド	オルベスコ	帝人ファーマ	ステロイド	気管支喘息
ナファモスタット	フサン	日医工 など	タンパク分解 酵素阻害薬	急性膵炎など
カモスタット	フオイパン	小野薬品工業 など	タンパク分解 酵素阻害薬	急性膵炎など
イベルメクチン	ストロメク トール	MSD	駆虫薬	腸管糞線虫症 など

*は開発中の疾患。臨床試験登録サイトに掲載されている情報やWHO（世界保健機関）の情報、企業の発表情報などをもとに作成

前田雄樹（公開：2020年2月28日/最終更新：2020年8月7日）

日本では、FDAによる使用許可を受けて特例承認を適用する方針が示され、ギリアドが5月4日に承認申請。同7日に開かれた厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会が特例承認を了承し、厚労省は即日承認した。

ギリアドは2本のP3試験を行っており、4月末に公表された重症患者対象の試験の主要結果（対象患者約6000人のうち397人分の解析結果）では、5日間の投与で10日間投与と同等の効果が得られる可能性が示された。中等症患者1600人を対象としたもう1本の試験は、6月1日に初期の結果（584人分の解析結果）が発表。レムデシビルを5日間投与した患者は、標準治療のみの患者に比べて投与11日目に臨床症状の改善が見られた患者の割合が有意に高かった一方、10日間投与した患者と標準治療のみの患者では有意差はなかった。

現在使われているレムデシビルは点滴薬ですが、ギリアドは吸入薬の開発にも着手している。P1試験に入っており、安全性が確認できれば8月にCOVID-19患者を対象とした試験を開始する予定。成功すれば、軽症患者にも外来や自宅で投与しやすくなり、同社のダニエル・オデイ CEOは「パンデミックを食い止めるのに重要な意味を持つ」とコメントしている。

ベクルリー（レムデシビル）の概要

販売名	ベクルリー点滴静注液100mg/同点滴静注用100mg
一般名	レムデシビル
作用機序	RNAポリメラーゼ阻害薬
適応	<p>SARS-CoV-2による感染症</p> <p>臨床試験等における主な投与経験を踏まえ、現時点では原則として、酸素飽和度94%（室内気）以下、または酸素吸入を要する、または体外式膜型人工肺（ECMO）導入、または侵襲的人工呼吸器管理を要する重症患者を対象に投与を行うこと。</p>
用法・用量	<p>成人および体重40kg以上の小児には、投与初日に200mgを、投与2日目以降は100mgを1日1回点滴静注する。</p> <p>体重3.5kg以上40kg未満の小児には、投与初日に5mg/kgを、投与2日目以降は2.5mg/kgを1日1回点滴静注する。</p> <p>総投与期間は10日までとする。</p>
重大な副作用	急性腎障害、肝機能障害、Infusion Reaction
申請/承認	2020年5月4日/2020年5月7日（特例承認）
製造販売元	ギリアド・サイエンシズ

ベクルリーの添付文書をもとに作成

2) デキサメタゾン(日医工など)

デキサメタゾンは重症感染症や間質性肺炎などの治療薬として承認されているステロイド薬。先発医薬品「デカドロン」(日医工)のほか、複数の後発医薬品が販売されている。英国で行われた大規模臨床研究で重症患者の死亡を減少させたと報告され、厚生労働省の「診療の手引き」にレムデシビルとともに標準的な治療法として掲載されている。

英国の臨床研究では、人工呼吸器を装着した患者と酸素投与が必要な患者で死亡率を有意に低下させた一方、酸素投与の必要ない患者では効果が見られなかった。米NIHのガイドラインでも、人工呼吸器や酸素投与を必要とする患者に対する治療薬として推奨されている。

3) ファビピラビル(富士フイルム富山化学)

ファビピラビルは2014年に日本で承認された抗インフルエンザウイルス薬。新型インフルエンザが発生した場合にしか使用できないため、市場には流通していないが、新型インフルエンザに備えて国が備蓄している。

ファビピラビルは、インフルエンザウイルスの遺伝子複製酵素であるRNAポリメラーゼを阻害することでウイルスの増殖を抑制する薬剤。COVID-19を引き起こす新型コロナウイルスもインフルエンザウイルスと同じRNAウイルスであることから、効果を示す可能性があるかと期待されている。ただし、動物実験で催奇形性が確認されているため、妊婦や妊娠している可能性がある人には使うことができず、妊娠する可能性がある場合は男女ともに避妊を確実に行う必要がある。

藤田医科大は7月10日、新型コロナウイルス感染症の無症状・軽症患者を対象に全国47医療機関で行った多施設非盲検ランダム化試験の結果を発表。患者89人を、1~10日目にアビガンを投与する群(通常投与群)と6~15日目に投与する群(遅延投与群)に割り付け、評価を行った結果、通常投与群は遅延投与群に比べて、ウイルスの消失や解熱に至りやすい傾向が見られたものの、統計学的な有意差は示されなかった。これとは別に、富士フイルム富山化

学が3月から国内で臨床試験を行っており、米国でも4月からP2試験を実施中である。

4) シクレソニド(帝人ファーマ)

シクレソニドは、日本では2007年に気管支喘息治療薬として承認された吸入ステロイド薬。国立感染症研究所による実験で強いウイルス活性を持つことが示され、実際に患者に投与したところ肺炎が改善した症例も報告されている。

国内では、無症候または軽症のCOVID-19患者を対象に、対症療法と肺炎の発症または増悪の割合を比較する多施設共同の臨床試験が国立国際医療研究センターを中心に行われている。

5) その他

タンパク分解酵素阻害薬ナファモスタットや同カモスタットは、COVID-19の原因ウイルスであるSARS-CoV-2の細胞内への侵入を阻止する可能性があると考えられ、日本では東京大付属病院などでファビピラビルとナファモスタットの併用療法を検討する臨床研究が進行中である。

ナファモスタットをめぐっては、先発医薬品「フサン」の製造販売元である日医工に、第一三共、東京大、理化学研究所を加えた4者が、共同で吸入製剤の開発に着手。7月から非臨床試験を始め、来年3月までの臨床試験開始を目指しています。カモスタットの先発医薬品「フオイパン」を製造販売する小野薬品も、6月5日からCOVID-19を対象とした臨床試験を開始しました。

腸管糞線虫症と疥癬の治療薬として承認されている駆虫薬イベルメクチン(MSDの「ストロメクトール」)もウイルスの増殖を阻害する可能性があると考えられており、日本では北里大病院が医師主導治験の実施を検討している。

一方、一時、治療薬の候補として期待された抗HIV薬ロピナビル/リトナビル(米アッヴィの「カレトラ」)は、中国の研究グループが3月に有効性が認められなかったとする臨床試験結果を米医学誌ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシンで報告。同じく治療薬候補として注目された抗マラリア

薬のクロロキンとヒドロキシクロロキンも、治療効果が乏しいとして米 FDA が緊急使用許可を取り消し、WHO（世界保健機関）も臨床試験を中止すると発表した。

2. 重症患者に対する治療薬

COVID-19 が重症化すると、サイトカインストームと呼ばれる過剰な免疫反応に重篤な臓器障害を起こしたり、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）という重度の呼吸不全を起こしたりすることが知られている。

こうした重症患者に対する治療薬としては、サイトカインの一種である IL-6（インターロイキン-6）の働きを抑える抗体医薬や、サイトカインによる刺激を伝える JAK（ヤヌスキナーゼ）を阻害する薬剤が候補に挙げられている。

**COVID-19による重症肺炎や急性呼吸窮迫症候群
の治療薬として候補に挙がっている主な薬剤**

一般名	販売名	社名	作用機序	対象疾患
トシリズマブ	アクテムラ	中外製薬/ スイス・ロシュ	抗IL-6R抗体	関節リウマチなど
サリルマブ	ケブザラ	仏サノフィ/ 米リジェネロン	抗IL-6R抗体	関節リウマチ
トファシチニブ	ゼルヤンツ	米ファイザー	JAK阻害薬	関節リウマチなど
バリシチニブ	オルミエント	米イーライ リリー	JAK阻害薬	関節リウマチ
ルキシソリチニブ	ジャカビ	スイス・ノ バルティス	JAK阻害薬	骨髄線維症など
アカラブルチニブ	国内未承認	英アストラ ゼネカ	BTK阻害薬	白血病
ラブリズマブ	ユルトミリス	米アレクシオン	抗補体（C5） 抗体	発作性夜間ヘモ グロビン尿症
エリトラン	未承認	エーザイ	TLR4拮抗薬	重症敗血症* （開発中止）
イブジラスト	（ケタス）	米メディシノバ	PDE阻害薬	多発性硬化症など*
LY3127804	未承認	米イーライ リリー	抗Ang2抗体	がんなど*
オチリマブ	未承認	英グラクソ・ スミスクライン	抗GM-CSF 抗体	関節リウマチ*
HLCM051	未承認	ヘリオス /米アサシス	体性幹細胞	脳梗塞など*
ADR-001	未承認	ロート製薬	間葉系幹細胞	肝硬変*
イカチバント	フィラジル	武田薬品工業	ブラジキニンB2 受容体拮抗薬	遺伝性血管性浮腫
アプレミラスト	オテズラ	米アムジェン	PDE4阻害薬	乾癬
cenicriviroc	未承認	米アッヴィ	CCR2/5 拮抗薬	非アルコール性脂肪 肝炎など*

*は開発中の疾患。臨床試験登録サイトに掲載されている情報やWHO（世界保健機関）の情報、企業の発表情報などをもとに作成

1) 抗 IL-6 受容体抗体

スイス・ロシュは4月から、中外製薬が創製した抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ（製品名「アクテムラ」）の P3 試験を米国、カナダ、欧州などで実施していたが、7月29日、有効性を示すことができなかつたと発表した。ロシュは進行中のレムデシビルとの併用療法との併用療法を含め、抗ウイルス薬との併用の可能性を探る方針。日本では中外が重症患者を対象に P3 試験を行っている。

米リジェネロン・ファーマシューティカルズと仏サノフィも、共同開発した抗 IL-6 受容体抗体サリルマブ（同「ケブザラ」）の臨床試験を行っているが、ジェネロン主導で行われた米国 P3 試験は、有効性を示せず中止となった。サノフィ主導で行われている米国外での試験は続いており、今年9月までに結果が明らかになる見込みである。

2) JAK 阻害薬

JAK 阻害薬では、関節リウマチ治療薬バリシチニブ（米イーライリリーの「オルミエント」）が米 NIAID 主導のアダプティブデザイン試験の一部としてレムデシビルとの併用療法に関する国際共同臨床試験を開始。同試験には日本も参加している。6月15日からは、リリー主導で単剤療法の P3 試験も行われている。

JAK 阻害薬ではこのほか、トファシチニブ（米ファイザーの「ゼルヤンツ」）も欧州で医師主導臨床試験が行われているほか、スイス・ノバルティスも骨髄線維症などの適応で承認されているルキシソリチニブ（製品名「ジャカビ」）の P3 試験を準備していることを明らかにしている。

日本新薬は、骨髄線維症を対象に開発中の JAK 阻害薬 NS-018 を COVID-19 による重症肺炎や ARDS の治療薬に転用することを検討。同社は、肺動脈性肺高血圧症治療薬セレキシパグ（製品名「ウプトラビ」）を COVI-D19 で生じる血栓症の治療薬として開発することも検討している。

3) その他

エーザイは、かつて重症敗血症を対象に開発していたものの、P3 試験で主要評価項目を達成できずに開発を中止した TLR4 拮抗薬エリトランの臨床試験を開始。試験は、Global Coalition for Adaptive Research による国際共同治験「REMAP-COVID」として行われ、米国で開始したあと、日本を含むグローバルへと拡大する予定である。エリトランは、サイトカイン産生の最上流に位置する TLR4 (Toll 様受容体 4) の活性化を阻害する薬剤で、サイトカインストームの抑制を狙う。

イーライリリーは、がんなどを対象に開発中の抗アンジオポエチン 2 (Ang2) 抗体 LY3127804 について、ARDS を発症するリスクの高い COVID-19 入院患者を対象とする P2 試験を開始。Ang2 は ARDS を呈する患者で増加することがわかっており、試験では Ang2 を阻害することで ARDS の発症や人工呼吸器の使用を減らせるかどうかを検証している。

英アストラゼネカは海外で白血病治療薬として承認されている BTK (ブルトン型キナーゼ) 阻害薬アカラブルチニブの臨床試験を実施中。このほかにも、糖尿病治療薬の SGLT-2 阻害薬ダパグリフロジン (製品名「フォシーガ」) について、米セントルーク・ミッドアメリカ・ハートインスティテュートと臓器不全などの重度の合併症を発症する危険性のある患者を対象とした P3 試験を行っている。

武田薬品工業と米アッヴィ、米アムジェンは8月3日から、武田の遺伝性血管性浮腫治療薬イカチバント (製品名「フィラジル」) とアムジェンの乾癬治療薬アプレミラスト (同「オテズラ」)、アッヴィが非アルコール性脂肪肝炎などを対象に開発中の cenicriviroc の3つの薬剤について、重症入院患者を対象とした臨床試験を始めた。

おわりに

新型コロナウイルスの抗ウイルス・治療薬の開発競争が激化している。陽性となった患者にとってはワクチンよりも抗ウイルス・治療薬への期待が高まっているが、特効薬はなく、高齢者の死亡者も多い。

参考文献・資料

- ①新型コロナウイルス感染症に対する治療薬及びその候補①（厚生労働省）
- ②新型コロナウイルスの治療薬に「レムデシビル」承認 国内初（NHK）
- ③3例目の新型コロナ治療薬 使用可能に 「バリシチニブ」承認（NHK）