

# 新型コロナウイルスワクチン・治療薬開発状況Ⅲ

## ：経口抗ウイルス薬

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](mailto:gptqj197@ybb.ne.jp)

はじめに

新型コロナウイルスワクチンの接種が進みその効果が確認されるとともにブレイクスルー感染対策が課題となっている。今注目を集めているのがモルヌピラビルをはじめとする経口抗ウイルス薬である。

- 1) モルヌピラビル
- 2) モルヌピラビル製品化への課題
- 3) 日本における経口ウイルス薬開発状況

なお、既報の新型コロナウイルスワクチン・治療薬開発状況Ⅰ・Ⅱならびに新型コロナウイルス変異株への対応・対策を参考にして下さい。

### 1. モルヌピラビル

米製薬大手ファイザーは今年 11 月 16 日、新型コロナウイルス感染症の『経口治療薬』の緊急使用許可を米食品医薬品局（FDA）に申請した。早ければ年内にも、米国での投与が始まる可能性がある。この新しい『経口治療薬』は、新型コロナ感染者の重症化リスクを 89%低減するとされており、今後の世界の新型コロナ対策を一変させる「ゲームチェンジャー」として期待が高まっている。（2021. 11. 19 プレスリリース）

「経口治療薬」が「抗体カクテル療法」に比べ優れているのは、その取扱い、用法が容易な点にある。「抗体カクテル療法」は医師や看護師の管理のもとで点滴、ないしは注射を腹部や上腕、太ももなど計 4 カ所に打つ必要がある。一方、『経口治療薬』はその名の通り口から服用することができるため、医療現場や患者の負担を大きく減らすことができるものと期待されている。

加えて、ファイザー製『経口治療薬』の患者一人当たりの費用は約 5.7 万円に留まり、「抗体カクテル療法」の同費用 31 万円と比べて極めて安価で、メルク社の『経口治療薬』の薬価も下回っている。

モルヌピラビルは、点滴など医療関係者の関与が必要だった従来薬とは異

なり、自宅で服用できるため、医療機関の負荷が軽減されるとの期待もある。

軽症から中等症の患者向けで、増産しやすく、コストも抑制できることから、この冬に懸念される第6波を乗り切る新たな“切り札”として期待が高まる。

### (1) モルヌピラビルの化学

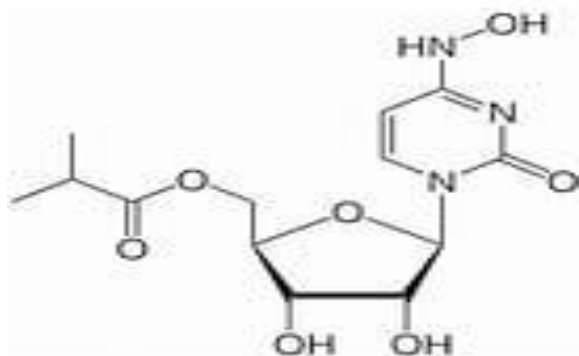
モルヌピラビル（英: Molnupiravir、開発コード: MK-4482、EIDD-2801）は、インフルエンザ治療のために開発された経口活性がある実験的段階の抗ウイルス薬である。合成ヌクレオシド誘導体 N4-ヒドロキシシチジンのプロドラッグであり、ウイルスの RNA 複製時に複製エラーを生じさせることで抗ウイルス作用を発揮する。

分子量: 329.31

別名: MK-4482, EIDD-2801

化学式:  $C_{13}H_{19}N_3O_7$

法的規制: US: Investigational drug



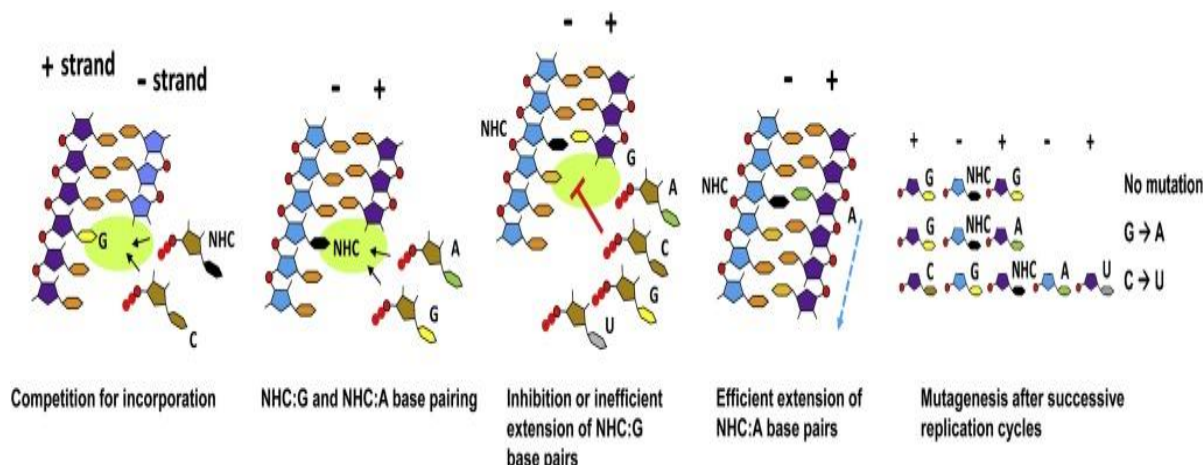
合成ヌクレオシド誘導体 N4-ヒドロキシシチジンのプロドラッグ（投与されると生体による代謝作用を受けて活性代謝物へと変化し、薬効を示す医薬品）である。

ヌクレオシドというのは、コロナウイルスの遺伝情報である RNA を構成する要素のことで、シチジンはその1つで、他にアデノシン、グアノシン、ウリジンの4つがある。

### (2) モルヌピラビルの作用機序・メカニズム

モルヌピラビルは、ウイルスの RNA 複製時に複製エラーを生じさせることで抗ウイルス作用を発揮する。

モルヌピラビルは、体内で異常な RNA 構成要素に変換され、ウイルスの RNA 合成を妨げることで、ウイルスの増殖を防ぐ薬である。



**Figure 1. Proposed model for the antiviral mechanism of molnupiravir, based on NHC-induced mutagenesis and inhibition of RNA synthesis.**

### (3) 臨床治験成績

2020年7月下旬、リッジバック・バイオセラピューティクスと提携して薬剤を開発していたドイツの製薬会社大手のメルクは、2020年9月からモルヌピラビルを後期試験に移行する意向を発表した。

2020年10月19日、メルクは、入院患者に焦点を当てた1年間の第II/III相試験を開始した。

2021年10月1日にメルク社は、COVID-19の治験を監視していた独立諮問委員会が、被験者の募集を早期に停止するように勧告したと発表した。その理由は、モルヌピラビルが重症化や死亡のリスクを48%低下させたという、有益性についての確信的な証拠が得られたためである。

メルク社は、FDAから緊急使用許可を得る計画と、他国の医薬品規制当局へ上市へ向けた申請を行う計画を発表した。さらに、入手性を高めるために、ジェネリック医薬品の製造会社へライセンスを与える計画を発表した。

メルクは、アメリカのリッジバック・セラピューティクスと共同開発しているモルヌピラビルが、臨床治験において、新型コロナウイルス感染症患者の体内からウイルス量を減らす効果を持つことが示されたと発表した。

米医薬品大手メルクなどは1日、開発中の新型コロナウイルス感染症の飲み薬について、患者の入院や死亡リスクを半減させる効果がみられたとの臨床試験（治験）結果を発表した。米国内での緊急使用許可の申請を急ぐとともに、世界各地でも製造販売承認の取得を目指したいとしている。承認されれば、ウ

ウイルスの侵入や増殖を防ぐ抗ウイルス薬で、コロナの飲み薬としては世界初となる可能性があるという。

8月までに得られた775人分の中間解析によると、服用から29日目時点で入院したり死亡したりした人の割合は、開発中の薬を飲んだグループは7・3%だったが、偽薬を投与されたグループは14・1%で、入院や死亡のリスクが半減した。

現在、フェーズ2aが終了し、有効性が示された。実用化までには、より多くの患者で行うフェーズ2b, 3をクリアする必要がある。

メルクはこの治験とは別に、患者と同居する人に投与して家庭内感染を防げるかどうか調べている。

### 【新型コロナ治療薬の比較】

タイプ	『経口治療薬』		抗体カクテル療法
製薬会社	ファイザー	メルク、 リジバック・バイオセラピューティクス	ロシュ、リジェネロン、中外製薬
医薬品名	パクスロピド	モルヌピラビル	カシビマブ、イムデビマブ
重症化予防効果	89%	約50%	約70~80%
服用方法	経口投与	経口投与	点滴、もしくは注射(4カ所)
1処方当たり費用	約5.7万円	約8万円	31万円

(注) 1処方当たり費用は、経口治療薬は米国での薬価、抗体カクテル療法は日本での薬価

(出所) 各種データ、プレスリリース、報道などを基に三井住友DSアセットマネジメント作成

[19日 ロイター] - 欧州医薬品庁(EMA)は19日、米製薬大手ファイザーが開発中の新型コロナウイルス感染症の経口薬「パクスロピド(Paxlovid)」の審査を開始したと発表した。

EMAは声明を発表し「より包括的なローリングレビューは販売承認申請に先立って開始すると思われるが、今回の審査を行うことで、欧州連合（EU）全体に向けた承認勧告を可能な限り短期間で提供することができる」と述べた。

ファイザーは16日、米食品医薬品局（FDA）に同薬の緊急使用許可（ EUA）承認を申請している。（202111.20 産経新聞）

## 2. モルヌピラビル製品化への課題

まずベネフィットと安全性面リスク、完全にクリアしないと条件付きの承認の可能性はある。

### （1）安全性面

2020年4月、米国生物医学先端研究開発局（BARDA）のリック・ブライト（英語版）前局長による内部告発により、類似薬が変異原性（DNA損傷）を持っていることを理由に、モルヌピラビルのさらなる開発に資金を提供することへの懸念が明らかになった。その薬の有効成分を調査していた米国ファーマセット（英語版）社は、薬の開発を断念した。これらの主張をDRIVEのCEOジョージ・ペインターは否定し、モルヌピラビルの毒性試験が実施され、データが米国と英国の規制当局に提供されたことで、2020年春からのヒトを対象とした安全性試験の実施が認められたとしている。また、DRIVE社とリッジバック・バイオセラピューティクス社は、今後、動物を用いた安全性試験を計画していると述べた。

同社によると、治験に参加したのは発症から5日以内の入院していない成人で、症状は軽度から中程度だった。肥満や高齢など一つ以上の重症化リスクがあった。

副作用は両者でほぼ差がなかった。治験は日本や欧米などの170カ所以上で実施された。

### （2）薬価

新型コロナウイルスワクチンでも、貧しい国の人々は接種が困難な状況であり恩恵を受けられない格差が顕著であり、経口抗ウイルス薬でも同じ格差の懸念がある。

モルヌピラビルの1パックが、700ドルは高価すぎると、イスラエルの俳優Topol 他がとんでもないと憤慨している。現行のモノクロナル抗体療法の1/3の価格であるが、高価である。

アメリカ政府は公正な価格に値下げする交渉を実施しなかったといわれる。

### 3. 日本における経口ウイルス薬開発状況

日本においても経口ウイルス薬の開発が精力的に進められている。

#### (1) モルヌピラビル

政府は、新型コロナウイルスの軽症者向け治療薬として、米製薬大手メルク社の経口薬（飲み薬）を日本国内で年内にも特例承認し、調達する方向で同社などと調整に入った。飲み薬タイプの抗ウイルス薬は自宅で服用できるなど扱いやすく、ワクチン接種とともに感染対策の切り札となる。今後の調整次第では年内にも国内で流通する可能性が出てきた。

政府関係者によると、年内調達を目指しているのは、メルクが開発する抗ウイルス薬「モルヌピラビル」。ウイルスが体内で増殖するために必要な酵素の働きを阻害する仕組みで、発熱やせきなどの初期症状がある患者が対象となる。1日2回、5日間服用することで重症化を防ぐ効果があるとされる。

菅義偉（元）首相は先月の記者会見で、軽症者用の飲み薬について早ければ年内にも実用化するとの考えを示していたが、調達先などについては明らかにしていなかった。

同社は、米国内外の約1500人を対象とした最終段階の国際共同治験を今年春から始めており、日本も参加している。治験は今月中に終わる計画で、11月にも米食品医薬品局（FDA）に緊急使用許可を申請する方針。認められれば、新型コロナ向けとしては世界初の飲み薬になる可能性がある。今月1日には、患者の入院や死亡リスクを半減させる効果があったとする治験結果を発表している。

米国政府は6月、170万人分を12億ドル（約1300億円）で購入する契約を結んでいる。日本も、医薬品の審査を担う独立行政法人「医薬品医療機器総合機構（PMDA）」がメルク社側と臨床データなどについてやりとりを開始した。日本政府関係者は「米国で緊急使用許可が出れば、日本国内での申請を経て、年末には特例承認されるだろう」との見通しを示す。

メルクの日本法人「MSD」のカイル・タトル社長と白沢博満 上級副社長はNHKのインタビューに応じ、日本国内でも承認申請に向けて審査当局と協議を進めていることを明らかにした。

タトル社長は「承認が得られれば国と契約を結び、必要な分量の薬を速やかに供給できるよう調整している」と述べ、承認申請を迅速に進め年内の供給を

目指す考えを示しました。会社側では年内に「モルヌピラビル」を世界で1000万人分供給できるとしている。

国内で承認済みの軽症・中等症患者向けの治療薬はいずれも点滴薬で、医療関係者の作業が必要になる。一方、モルヌピラビルは自宅で服用できるため医療機関の負担が軽減されるとの期待もある。

新型コロナの飲み薬を巡ってはメルクのほか、スイス製薬大手ロシュや米国のファイザーなどが開発を急いでいる。日本国内では塩野義製薬が来年1～3月の実用化を目指しているほか、富士フイルム富山化学も抗インフルエンザ薬を転用し、現在治験を進めている。（毎日新聞）

◇主なコロナ経口薬の候補◇		
企業名	薬剤名	開発状況
メルク	モルヌピラビル	最終段階。「可能な限り早く」緊急使用許可を申請の方針
塩野義製薬	S-217622	最終段階。年内の承認申請、年度内の供給目指す
中外製薬	AT-527	最終段階。スイス・ロシュ社から開発権と販売権を取得
富士フイルム	アビガン	抗インフルエンザ薬を転用。昨年承認申請も見送り。追加治験中

米メルクは、新型コロナウイルス感染症治療薬として開発中の抗ウイルス剤「モルヌピラビル」について、感染初期の患者を対象にした第3相臨床試験（P3）を日本でも開始する。同剤は在宅患者でも服用可能な経口剤で、富士フイルム富山化学の「アビガン」と同じ作用機序を持つ。5日間の服薬でウイルスが消滅したデータがあり、コロナ治療の「ゲームチェンジャー」になり得ると

して期待している。日本の研究開発を統括する白沢博満MSD日本法人上級副社長が、20日に開催した定例記者会見で明らかにした。

米メルクは先週、入院していない患者に対するモルヌピラビルの国際P3の開始を発表した。症状が出てから5日以内で、軽度～中等症の患者約1850例を組み入れる。約1カ月間で重症化・死亡した患者の割合などを評価し、9、10月に最終結果が出る予定。海外では年内の緊急使用申請などを旨とする。今月末から各国で症例登録に着手し、日本も参加する。日本では、健康成人に投与して初期の安全性などを確かめる国内P1も今月から行っている。

モルヌピラビルは新型コロナなどコロナウイルスの増殖を阻害するRNAポリメラーゼ阻害剤。白沢副社長によると、感染初期で自宅療養している患者に対する有望な治療薬候補という。P2では、5日間の投与でウイルスが100%消滅するデータを得た。同副社長は、「いわゆるゲームチェンジャーになるかもしれない。かなり高い期待が持てる」と話し、変異株についても「(同剤の)メカニズムから効果が期待できる」との認識を示した。濃厚接触者に予防投与する臨床試験も行う。

## (2) 塩野義製薬 S-217622

塩野義製薬は、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 治療薬 (開発番号: S-217622、以下、本治療薬) につきまして、経口投与の抗ウイルス薬として国内で第1相臨床試験を開始し、7月22日に初回投与を行いましたのでお知らせいたします。現状、初回投与後の安全性上の懸念は確認されておりません。

本治療薬は、当社が創製した3CLプロテアーゼ阻害薬です。新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は3CLプロテアーゼというウイルスの増殖に必須の酵素を有しています。本治療薬は、3CLプロテアーゼを選択的に阻害することで、SARS-CoV-2の増殖を抑制します。SARS-CoV-2感染動物を用いた非臨床試験において、ウイルス量を速やかかつ有意に低下させることが確認されております。本臨床試験では、健康成人を対象に本治療薬服用時の体内動態、安全性、忍容性の確認を行います。

COVID-19に対する当社の取り組みは、当社ホームページでも随時更新しております。また、各機関から発信されているCOVID-19に関する情報も同ページにまとめておりますので、ご参考までにご確認ください ([塩野義製薬ウェブサイト](#))。

## (3) 中外製薬 AT-527

AT-527は、ヒトフラビウイルスやコロナウイルスを含む、一本鎖RNAのゲノ



ムを有する複数のエンベロープウイルスに対し、*in vitro* および *in vivo* で抗ウイルス活性を示すプリンヌクレオチドの経口プロドラッグです。高い選択性を有し、RNA ウイルスの複製に不可欠な酵素であるウイルス RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを特異的に阻害するように設計されています。AT-527 の抗ウイルス活性および安全性は、C 型肝炎患者を対象とした第 II 相臨床試験および SARS-CoV-2 ウイルスを対象とした非臨床 *in vitro* 試験で確認されています。AT-527 はいずれの国でも、いかなる効能・効果でも承認されていません。

[中外製薬株式会社](#) はエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社（本社：スイス・バーゼル、CEO：セヴリン・シュヴァン）と、COVID-19 に対する経口の新薬候補品 AT-527 について、本日、日本における開発および販売に関するライセンス契約を締結しましたので、お知らせいたします。

現在、グローバルでは、入院を要する中等症 COVID-19 患者に対する第 II 相臨床試験並びに入院をしていない軽症から中等症 COVID-19 患者に対する第 II 相臨床試験が進行中です。2021 年上半期までに第 III 相臨床試験の開始が見込まれ、軽症から中等症の外来 COVID-19 患者に対する有効性・安全性を評価する予定です。

#### （4）富士フイルム富山化学株式会社 アビガン

富士フイルム富山化学株式会社は、このたび、抗インフルエンザウイルス薬「アビガン<sup>®</sup>錠」（一般名：ファビピラビル）（以下、「アビガン」）について、新型コロナウイルス感染症（以下、COVID-19）の患者を対象とした新たな臨床第 III 相試験を国内で開始しましたので、お知らせします。本試験は、重症化リスク因子を有する、発症早期の COVID-19 患者において有効性・安全性を検証する二重盲検プラセボ対照試験である。

富士フイルム富山化学は、COVID-19 の病態解明が進んでいない中でも有効な治療薬が早期に求められたため、2020 年 3 月に非重篤な肺炎を有する COVID-19 患者を対象とした「アビガン」の国内臨床第 III 相試験を開始しました。本試験にて、主要評価項目で統計学的有意差を確認したことから、「アビガン」の製造販売承認事項一部変更承認申請を行っている。

#### （5）その他 イベルメクチン

新型コロナ治療では、大村智・北里大学特別栄誉教授が発見し、米メルクが製品化した寄生虫病治療薬「イベルメクチン」も注目され、臨床研究などが行われている。日本企業として同剤の開発や薬事申請を考えるかについて「会社

としては合理的ではないと判断した」と話し、現時点で開発計画はないことを明らかにした。

おわりに

新型コロナウイルスのワクチン接種が世界的に進んでいるが、ブレイクスルー感染の問題もあり、ワクチンだけでは完全ではない。コロナ経口薬の早期承認により、治療方法の拡充に期待したい。

参考文献・資料

- ①新型コロナウイルスワクチン・治療薬開発状況 I・II (Web いきがい 2021 年 7月号)
- ②新型コロナウイルス変異株への対応・対策 (Web いきがい 2021年 6月号)