

抗ウイルス治療の2種のターゲットおよびそれらに結合するCOVID-19治療薬(ニュース)

[A tale of two antiviral targets — and the COVID-19 drugs that bind them \(News\)](#)

Cully M

【Nat Rev Drug Discov. 2021 Dec 2】-peer reviewed(査読済み)

(抜粋・要約)

米FDAはCOVID-19の最初の経口抗ウイルス薬として、ファイザー社の[‘Paxlovid’](nirmatrelvir/ritonavir)およびメルク社のmolnupiravirのEUA(緊急使用許可)を審査中である。



COVID-19がもたらしている数々の問題のため、医薬品開発がかつてないスピードで進められている。ワクチンとオーダーメイド抗体がCOVID-19治療の現場で最初に用いられたのは、SARS-CoV-2の塩基配列が発表されてからわずか11カ月足らずのことであった。低分子化合物の開発も、通常は8~10年かかるところ、異例の速さで進められている。

非入院患者にも使用できる経口抗ウイルス薬の登場が、感染症専門医らの期待を集めている。

経口抗ウイルス薬は、耐性の原因となるウイルス変異の影響を受けにくい。抗体は、変異の起こりやすいスパイクタンパク質を標的としているが、抗ウイルス薬は変異を許容しにくいウイルス複製プロセスをターゲットとしている。例えば、最近発見されたオミクロン変異株では、スパイクタンパク質に30カ所以上の変異が起きているが、nirmatrelvir/ritonavirおよびmolnupiravirが標的とするタンパク質部分にはそれぞれ1つしか変異が起こっていない。

◇2種の経口抗ウイルス薬の作用機序

◇メインプロテアーゼ(Mpro)阻害薬

SARS-CoV-2は、ウイルスの複製中に長いポリペプチドを合成し、これを切断してウイルスの構成タンパク質にするが、この切断のほとんどを行うのがメインプロテアーゼ(Mpro)である。このため、Mproを阻害することで、ウイルスが複製に必要なタンパク質を生成できなくなる。Mpro阻害薬の中で最も開発が進んでいるのがファイザー社のnirmatrelvir/ritonavir^Aである。

患者1,219例を対象としたトップラインの中間解析^Bでは、発症後3日以内にnirmatrelvir/ritonavirを投与した場合、患者の入院または死亡を89%減少させた。これらの結果にもとづきファイザー社はEUA申請を行った。

他にもSARS-CoV-2のMproを標的とした化合物が開発されている^C。

◇RNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)阻害薬

ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)はウイルスタンパク質への翻訳および自己複製のためのRNAを生成するウイルス酵素である。RdRpの構造は、ウイルスの種類を問わず比較的よく保存されている。ギリアド社の

^A Ritonavir(HIV治療薬)は、チトクロムP450を阻害することによってnirmatrelvirの代謝を遅らせるため、nirmatrelvirの血中濃度を維持する目的で用いられる。

^B <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>

^C S-217622(塩野義製薬), PBI-0451(パルデス), EDP-235(エンタナ), 13b(リューベック大学)など。

RdRp阻害薬であるremdesivirは、この広域スペクトルを利用したものである^D。

RdRp阻害薬がすべて同様の作用を有するわけではない。Remdesivirを含むRdRp阻害薬のほとんどは、伸長するRNAにウイルスが薬剤を取り込むことで伸長プロセスを停止させる。しかしmolnupiravirのメカニズムはそれとは異なり、RdRpによりウイルスRNAに同薬が取り込まれても伸長は止まらず、ウイルスはmolnupiravirを含むRNAを鋳型として再利用することで、再びmolnupiravirに遭遇したとき、誤った塩基を新しいウイルスRNAに組み込む。変異はサイクルを重ねるごとに蓄積され「エラー・カタストロフィー」およびウイルスの死に至る。

メルク社は2020年10月に第II/III相のMOVE-OUT試験を開始し、2021年10月にはFDAに中間試験結果を提出してEUAを申請した。患者1,433例を対象としたmolnupiravirのトップライン結果^Eでは、発症後5日以内に投与した場合、患者の入院または死亡を30%減少させた。FDAの諮問委員会は2021年11月30日に、13対10の僅差で承認を支持した。しかし反対票を投じた10名の委員は、ベネフィットはリスクを正当化しない、と考えていた。

MolnupiravirはウイルスRNAのエラーを誘発することから、一つの重要な懸念として、敵であるこのウイルスの進化を理論的に加速させる可能性がある。このリスクは、ウイルスの感染期間や排出期間が長くなりがちな免疫不全患者や、処方量を飲み切らず服用が少量または短期間となった患者において最も高くなる。また、molnupiravirがヒトのDNAに取り込まれ、胎児も含め分裂が盛んなヒト組織に変異を引き起こす可能性があること、Ames試験で変異原性が示され、また、ラット胎仔でも変異を誘発したことも懸念されている。

その他のRdRp阻害薬は、ほとんどが転用薬であり、現在開発中である^F。

◇早期抗ウイルス治療

Remdesivirは入院患者へのみ使用が許可されているが、外来患者に投与すればより効果的となる可能性がある。非入院患者562例を対象とした試験では、COVID-19の診断後4日以内、発症後7日以内に投与した場合、入院または死亡を87%減少させた。一方で入院患者では、回復までの期間は短縮されるものの、生存率には統計的に有意な差はみられなかった。

^D Remdesivir は EBV (エボラ出血熱ウイルス) 治療薬候補として開発された。

^E <https://www.fda.gov/media/154472/download>

^F Clevudine (Bukwang 社) は HBV (B 型肝炎ウイルス) 治療薬の転用、JGL-2020 (ギリアド/ジュービラン)、ODBG-P-RVn (カリフォルニア大学サンディエゴ校)、GS-621763 (ギリアド/ジョージア州立大学) はいずれも remdesivir の経口薬を開発中。