

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2021年10月11日

モルヌピラビルはなぜ新型コロナ治療薬として踊り出たのか？

## 【松崎雑感】

「研究の目的」というのは、短期的なものです。とりあえず役に立たないように見える研究でも、その後役に立つことが多くありました。いや、どちらかと言うと、功利的な意図によるよりも、研究者の本能的な研究意欲に任せた方が後世に素晴らしい果実となる場合が多いことが示されています。抗ウイルス薬でも、過去に不調に終わった研究成果が、ゲームチェンジャーとなるという例が続々出ています。「レッセ・フェール」は経済分野ではだめだという事が証明されていますが、科学分野では真実のようです。

# モルヌピラビルはなぜ新型コロナ治療薬として踊り出たのか？

Willyard C. [How antiviral pill molnupiravir in the COVID drug hunt.](#) [Nature](#). 2021 Oct 8. doi: 10.1038/d41586-021-02783-1. Epub ahead of print. PMID: 34625735.

*メルク社の世界最初の新型コロナ用経口抗ウイルス薬は、新型コロナウイルスを変異させて破壊する作用を持つ*

メルク社の開発したモルヌピラビルは、新型コロナの初めての経口治療薬として承認された。入院と死亡リスクを半減させるという効果を持つ。

これまでに使用承認を受けた抗ウイルス薬はすべて注射製剤である。

この薬剤は感染早期に投与され、高い効果が得られる。外来治療ができるため、入院病床の不足を防止できる。

ワクチン接種率の低い低中所得国では特にメリットがある。モルヌピラビルは新型コロナ重症化につながる基礎疾患を持つ人々の重症化を明らかに防止することが分かったため、第Ⅲ相トライアルは、早期に終了となった。

しかしこの画期的薬剤が新型コロナパンデミックのゲームチェンジャーとなりうるかどうかはまだ明らかでない。

低所得国にこの薬剤が供給されても、早期診断のための検査能力がなければ、早期治療による効果を期待することはできない。

今週、モルヌピラビルのジェネリック品を中等症の新型コロナ患者に投与するトライアルを行ったインドの二つの製薬会社が、有意な効果が見られずトライアルを中止すると発表した(軽症例に対するトライアルは継続)。

メルク社のトライアル結果は、これからピアレビューを受けることになっているが、入院していない軽～中等症の患者を対象として得られたものである。

メルク社のスポークスマンは、インドの中等症の基準は米国では入院を要する重症例に匹敵すると述べている(ので治療効果が出なかった:松崎)。

## 早めにしっかり治療する

レムデシビルやロナプリーブなどの抗ウイルス薬は注射投与である。レムデシビルは入院患者だけに投与が認められている。

ジョージア州立大学ウイルス学者リチャード・プレンパー氏は、「抗ウイルス薬は早期にしっかり投与する方が望ましい」と述べた。

病状が重くなるほど、薬剤の効き目は落ちる。症状が出ても軽いうちに診断を受け、処方箋を持って薬局に貰いに行くという内服薬であれば、早期治療が簡単に始められる。

コロナウイルス属がヒトに重症な感染症をもたらしたのは、新型コロナが初めてではない。2002年～2004年のSARSはすぐに終息し、2012年のMERSは局地的流行にとどまった。

したがって、製薬企業が新薬開発をしようという動機が生まれなかった。

そのため、新型コロナ感染症が発見されたとき、手持ちの抗ウイルス薬候補はなかったと、リバプール大学の感染症医サイー・クー氏は語った。クー氏はモルヌピラビルの臨床トライアル責任者である。

既存薬の中で最初に新型コロナ治療に使用されるようになったのはデキサメサゾンである。重症患者の炎症を抑える作用がある。FDAの承認はなかったが、重症患者の治療に広く投与されている。

既存薬の再適応トライアルが始まったなかで、製薬企業とバイオテクノロジー企業は、新型コロナウイルスに効果がありそうな化合物の探索を始めた。

抗ウイルス薬は普通ブロードスペクトラムであり、新型コロナに特化した効果を持つ化合物ではない。しかし新型コロナに有効であるという可能性も持っている。

新型コロナ向けの抗ウイルス薬の開発を行っていたマサチューセッツ州のエナンタ製薬会社社長ジェイ・ルーリー氏は「新型コロナに効くはずだという科学的根拠のもとに開発を行った」と語る。

ギリアド社のレムデシビルは、既存薬の中でFDAが新型コロナ投与を認めた唯一の薬剤である。

入院患者への効果はそれほど高いものではない。第III相トライアルでは、回復までの期間を5日短縮したという結果が出ている[1]。

メルク社のモルヌピラビルは、緊急使用認可を受ける2番目の薬剤となるだろう。

## 熱心な追求

モルヌピラビルは当初ベネズエラ馬脳炎ウイルス治療薬としてエモリ—大学の非営利企業DRIVE (Drug Innovation Ventures at Emory)が開発した。しかし、2015年にDRIVEのジョージ・ペインター代表は、この薬剤を協力者のナッシュビル、バンダービルト大学のウイルス学者マーク・デニソン氏に託して、コロナウイルス属に対する効果の検証を要請した。

「私はとても驚いた」とデニソン氏は語っている。彼は、モルヌピラビルがMERSやマウス肝炎ウイルスなど多くのコロナウイルス科に有効であることを明らかにした[2]。

ペインター氏は共同研究者にプレンパー氏を招き、インフルエンザウイルスとRSウイルスに対する効果を検討した。

しかし、新型コロナパンデミック発生により、方針を変更した。DRIVE社はモルヌピラビルのライセンスをマイアミのリッジバック・バイオセラピューテイクス社に渡して、コロナウイルス科に対する効果をフェレットを用いた動物実験で検証した。

彼は、新型コロナウイルスが複製能力を失って「死ぬ」ことを発見した。

さらに、感染フェレットから他のフェレットへの感染も抑制されることを発見した[3]。メルク社のデータは、ヒトにも効果があるのではないかと示唆していた。モルヌピラビルはウイルスを投与された個体からの二次感染期間を短縮することが分かった。

モルヌピラビルは、レムデシビルと同様のヌクレオシド類似体で、RNA構成要素と似ている(ヌクレオシド類似体はDNAに組み込まれ、DNA複製を阻害する。ヌクレオシド類似体は抗ウイルスおよび抗癌治療薬として幅広い有用性を示す:松崎)。

しかしこの化合物は全く違う振る舞いを行う。新型コロナウイルスは細胞内に侵入すると、自己複製のためにRNAゲノムを必要とする。レムデシビルは「チェーン・ターミネータ(DNAからRNAを合成する転写を終結させる塩基配列)」として作用する。

一方、モルヌピラビルは、増殖中のRNAストランドに入り込んで、ウイルス自己複製を阻害する。モルヌピラビルは、ある時はシチジン、またある時はウリジンと似た形態に構造変化を起こす。

これらのRNAストランドはウイルス複製の欠陥ファイルとして働き、増殖をストップさせる。この化合物が入り込むと構造変化が起こり、ポイント突然変異が引き起こされる、とプレンパー氏は説明した。

ポイント変異が蓄積するとウイルス増殖が停止する。彼は「これを致死性突然変異誘発lethal mutagenesisと言う。

この変異蓄積はランダムに発生するため、ウイルスはモルヌピラビルに対する耐性を獲得することが困難となる。この薬剤の利点はそこにもある」と述べた。

しかし、この薬剤がヒト細胞に対して変異源となる事、そしてDNAに入り込む可能性があることが、安全上の懸念材料となっていることを指摘する研究者もいる。

メルク社は安全性に関するデータをまだ公表していないが、「適切に使用するならこの薬剤は極めて安全であると考え」とメルク社の感染症部門の副社長ダリア・ハズダ氏は先週の記者発表で述べている。

## 出番を待つ

この他に開発中の薬剤もある。ギリアド・サイエンス社はレムデシビルの経口薬を開発中である。



デニソン氏は、モルヌピラビルと同じように感染早期から抗ウイルス薬が投与されるなら、つまり、発病直後のウイルス量の最も多い時期に投与されるなら、同様の効果が期待できると考えている。

感染症専門家と疫学専門家のバーチャル・ミーティングIDWeekは、レムデシビルを発病直後から3日間投与したトライアルの結果を発表した。治験参加者数は少ないが、レムデシビルは新型コロナ重症化リスクを抱えた人々の入院を87%低下させたという。

ボストンのバイオテック企業Atea Pharmaceuticalsもまた抗ウイルス薬の開発中である。新型コロナパンデミックが始まった頃、この会社はC型肝炎ウイルスのヌクレオシド類似体のテストを行っていた。この会社は、開発方向を新型コロナウイルスに転換した。現在この会社はロシュと共同で新型コロナ向け薬剤の開発を行っている。

ニューヨーク市に本社を置くファイザー社は若干先行している。この会社は2000年代初頭からSARS向けの抗ウイルス薬を開発してきたが、SARSが収まったので、開発を棚上げとした。しかし新型コロナパンデミックが始まると、棚にたまったほこりを吹き飛ばして研究が再開された。

現在、元々の薬剤と同じ作用機序を持つ経口薬の開発を行っている。新規感染者を対象として、第II相～III相の臨床トライアルが進行中である。

## グローバルアクセス

新型コロナとのたたかいに信じられないほどの効果を持つ経口抗ウイルス薬が開発されたなら、素晴らしいことだが、問題はモルヌピラビルがそれを必要とするすべての人に行き渡るかどうかである。

Drugs for Neglected Diseases initiativeの北米エグゼクティブディレクター、レイチェル・コーエン氏は「低中所得国でも使用できるような低価格での供給が可能かどうか」と問いかける。

国連は170万人分のモルヌピラビルを12億ドルで購入すること決定した。この薬剤は5日投与で一人当たり700ドルかかる。

この価格は、レムデシビルやモノクローナル抗体よりもはるかに安い。それでも、世界の大半の国にとっては高額すぎる。

メルク社はこの薬剤をリッジバック社と共同で開発したが、インドの5企業とジェネリック薬品としての製造ライセンスの合意を行った。

これによりインドなど100か国以上の低中所得国が、それぞれの国の実情に合った価格設定で、抗ウイルス薬を供給することができるようになった。

しかし、貧しい国々がこれらの薬剤を安く入手できるようになったとしても、新型コロナに感染しているという確定診断のもとにこの薬剤の適切な投与ができる国が多いとは言えない。

もしモルヌピラビルが発病から5日以内に投与する必要があるなら、「できるだけ早く新型コロナに感染しているかどうかの診断検査を行う必要がある。低所得国に限らず、中所得国でもこの問題を解決することが必要だ。」とコーエン氏は述べている。