

# コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2021年12月15日

## メルク社のモルヌピラビルの効果は予想より低かった

### 【松崎雑感】

10月11日のコロナ情報で、安い飲み薬で新型コロナ重症化、死亡を50%低下させる新薬をメルク社が開発したことを紹介しました。1人分700ドルですから、モノクローナル抗体薬より二桁近く安いのに効果絶大だと期待されました。しかし、どうもデルタ株の流行後に行われた後半治験では有効率が30%に落ちたという事です。ややがっかりさせる情報ですが、カクテル療法の重要なパートナーとなる可能性があるという事で、今後のトライアルが期待されます。

## メルク社のモルヌピラビルの効果は予想より低かった

Kozlov M. [Merck's COVID pill loses its lustre: what that means for the pandemic.](#) [Nature](#). 2021 Dec 13. doi: 10.1038/d41586-021-03667-0. Epub ahead of print. PMID: 34903873.

## ゲームチェンジャーと期待されたモルヌピラビルの効果は当初の予想ほど高くなかった

最近2か月間に新型コロナの重症化と死亡リスクを低下させるとしてFDAから緊急使用が承認された二つの薬剤の一つにモルヌピラビルが含まれていた。諮問委員会では13対10という僅差の承認だった。

FDAが使用承認まで長く慎重な審議を行ったのは、この薬の有効性と安全性について不確実な面が多かったためである。その後FDAに提出された臨床トライアルの全データを見ると、当初、安価で経口投与できるという利点を持つこの薬がこのパンデミック収束に大きく貢献できるという専門家の期待を裏切る内容だった。

今回のFDA諮問委員会に先立って公表された臨床トライアルの成績では、入院リスク低下率が、当初の50%から30%にダウンしていた。

メリーランド大学の抗ウイルス薬専門家キャサリン・セリー・ラドケ氏は「かなり不十分な有効性だ」と述べた。メルク社の医学化学分野担当副社長エリアフ・バー氏は、この入院リスク低下率でも、感染が急速に広まっている時期には、有用性が高いと語った。

一方、モノクローナル抗体は重症化を85%低下させるが、極めて高価で静脈内投与が必要なため、医療資源の不足している地域では、安く投与が簡単な抗ウイルス薬の登場が待たれているとラドケ氏は指摘している。

## 期待度の低下

この5～8月に、メルク社は762名の治験参加者にモルヌピラビルあるいはプラセボを1日2回4錠ずつ、5日間経口投与（合計80錠）した。参加者の80%はヨーロッパ、ラテンアメリカ市民であり、発病から5日以内に投薬を受けた。その後参加者の入院あるいは死亡状況を追跡した。治験の第一グループでは、実薬投与群の入院と死亡リスクはプラセボ群より半減していた。しかし、第二グループでは、両群に有意差が見られなかったという。

メルク社の臨床研究分野副代表ニコラス・カツニス氏は11月30日に、この違いがどこから生まれたのかわからないと述べている。

諮問委員から、トライアルの前半ではデルタ変異株の流行が始まっていなかったが、トライアルの後半ではこの変異株が広がっていたためではないかと考察している。

モルヌピラビルのレビューを行ったFDA諮問委員会メンバー、ユタ大学の感染症主任サンカール・スワミナタン氏は、対象集団の人口統計学的指標、出身国、医療システムの違いによって、このような結果が出たのかもしれないと考えている。

諮問委員会の13対10という採血結果は、メルク社が先行発表した高い有効性への期待とはおよそ三合わないものだった。委員会メンバーは、モルヌピラビルのベネフィットと未知のリスクのどちらが大きいかを判断するという困難な課題に直面したのである。

## リスクの比較検討

メルク社はモルヌピラビル投与群とプラセボ群の間に明らかな副反応の違いはなかったと報告しているが、モルヌピラビルは今までの薬剤に見られない作用機序を持つため、長期的安全性に問題が潜んでいると考える専門家もいる。

この薬剤は、ウイルスのRNAを改変させて、複製能力を停止するという仕組みで、ウイルスの増殖を防ぐ仕組みとなっている。

ウイルスのRNAを突然変異させることにより、より病原性の強いウイルスが出現するおそれがあると指摘する専門家もいる。

変異がスパイク蛋白に発生した場合、より感染力の強いウイルスに変化し、免疫をすり抜けるようになる恐れもある。スワミナサン氏は、この点を懸念して、モルヌピラビルの承認に反対票を投じた。もし5日間に40錠の服用を完了することができなければ、生き残ったウイルスが増殖して二次感染を引き起こす恐れさえあるという。

しかし、大半の遺伝子変異は、ウイルスにとっては有害であり、感染力を強める方向には作用しないと考えられるため、病原性の強くなったウイルスが生き残って感染の悪化をもたらすことはありそうにもないと考える専門家もいる。

カツニス氏は、メルク社がトライアルを完了した治験者にはウイルスの残存が検出されていないと報告していることについて、免疫低下疾患を持つ人々では、抗ウイルス薬を使ってもウイルスを完全にクリアできないおそれがあるため、これらの人々における追跡をすべきであると主張している。

FDAの諮問委員会は、社会全体へのリスクのほかに、個人個人におけるリスクについても懸念を表明している。

モルヌピラビルが血液細胞や精子など活発に再生する細胞におけるヒトDNAも変異させるという実験データがあるが、動物実験ではこのリスクは低いとされている。

しかし、諮問委員会のメンバーの多くは、安全性が確認されるまで、18歳未満の人々あるいは妊婦に対してモルヌピラビルを投与しないようにという重要警告文を付けるように要望している。

CDCの医療幹部ジャネット・クラガン氏は「妊婦への投与可能とすることは倫理的に許されないと考える。ただし、新型コロナウイルスに感染した妊婦がこの薬の投与を希望した場合、それを拒否することはできないように思われる」と述べている。

## 希望はまだある

これまでに500万人以上が死亡し、さらにオミクロン株も出現する状況であるため、公衆衛生専門家は、モルヌピラビルのような抗ウイルス薬が一刻も早く治療オプションに加えられることを望んでいる。

オミクロン株がワクチン免疫と治療効果にどれほどの抵抗を示すかを世界中の研究者が調査中だが、この変異株の出現が、モルヌピラビルの承認を後押しした可能性はあるとスワミナサン氏は考えている。

彼は、原理的には、どのような新型コロナウイルスでも、モルヌピラビルは効くはずだと考えている。しかし、デルタ株に対する効果が低そうだという事で、この考えは当たっていない可能性もある。

既存のモノクローナル抗体薬がオミクロン株などの変異株に効かない場合、どのようなコロナウイルスにも有効である薬剤が使えるようになれば、まさに朗報である。彼は、もしモルヌピラビルが承認されなければ、入院リスクを減らす治療法が極めて限定されることになるだろうと語った。

米国はモルヌピラビルの最初の承認国ではない。11月4日にイギリスが米国に先行して承認している。バングラデシュの製薬企業はこの薬剤のジェネリック版の国内販売を開始している。

モルヌピラビルの効果と安全性に対する疑問を受けて、公衆衛生担当者は、代替薬の開発に注力している。11月はじめに、ファイザー社抗ウイルス薬パクスロビドが入院リスクを89%低下させたと発表した。

しかしフルデータに関する論文は未発表あるいはピアレビューが済んでいない。パクスロビドの作用機序はモルヌピラビルと異なっている。

ラドケ氏は、モルヌピラビルの効果が下がったとはいえ、パクスロビドとこの薬剤のカクテル療法によって新型コロナの治療に活用する研究を進めるべきだと考えている。

「このような多段階攻撃によってウイルスの増殖を防ぐことができれば、耐性の増加を防ぐことも可能となる。1種類の薬よりも多くの薬で同時攻撃した方が良い結果が得られるだろう」と彼女は語った。