

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年6月6日

モルヌピラビルは、本当に、どれくらい効くのか？

【松崎雑感】

メルク社のモルヌピラビルは、入院せず5日間飲むことで、新型コロナ重症化を50%減らすことができるという「メーカーの前のめりの情報発表」により、一挙に世界中から注目が浴びせられました。しかし、のちの正式発表では、重症化リスク低下はせいぜい30%かそれ以下で、それも本当なのかという疑問が上がっています。30%の死亡リスク低下でも、それなりに有用性はあると思いますが、専門医師の管理下でしっかり投与をすることが必要とされています。ところが、中南米では、この「ジェネリック製剤」（力価は全く不明）をネットで10倍の値段で売るという商売がはびこっています。この問題は明日触れる予定です。新薬の効能が企業の思惑とかSNSの影響を大きく受けるという古くて新しい問題について、塾講しなければなりません。

松崎道幸 道北勤医協ながやま医院 matsuzaki-m@dohoku-kinikyo.or.jp

モルヌピラビルは、本当に、どれくらい効くのか？

Extance A. **Covid-19: What is the evidence for the antiviral molnupiravir?**. **BMJ**. 2022;377:o926. Published 2022 Apr 13. doi:10.1136/bmj.o926

モルヌピラビルはどのような薬か

モルヌピラビルは2003年にエモリー大学のチームが開発したNHC (β -D-N4-hydroxycytidine)を若干改変して作られた抗ウイルス薬である[1]。

入院して静脈内投与の必要なトシリズマブ、レムデシビルと違って、腸溶カプセル剤であり自宅で服用できる。昨年10月イギリス政府は48万人分を確保した。当初インフルエンザ薬として開発されたが、新型コロナパンデミックの到来にあわせて、新型コロナ向けに改変され、メルク社の製品として発売された[3]。

急性ウイルス性呼吸器感染症による入院と死亡を防ぐには、発病からできるだけ早く、通常3日以内に抗ウイルス薬を投与する必要がある。

しかし、本剤は発病から5日以内に投与することで、重症化と死亡を減らすことができるかとされている。投与量と期間：1日あたり8錠（1600mg）/分2を5日間投与。

モルヌピラビルの作用機序

多くの抗ウイルス薬と同様、本剤の構造はウイルスの遺伝子に似た長鎖のヌクレオチド塩基から成っている。

服用されたモルヌピラビルは体内で分解して、新型コロナウイルスの複製に必要なRNA dependent RNA polymerase (RdRP)に入り込み、ウイルスのゲノム複製にミスコピーをもたらす「error catastrophe」により複製をストップさせる[6]。

ちなみにレムデシビルはRdRP' s 機能を停止させて複製を阻止する。

これらの「ヌクレオチド類似薬剤」が抱える大きな難点は、正常細胞がこのヌクレオチドをRNAに取り込んでしまうために、健全細胞が破壊されることである。

事実、C型肝炎の治療薬として開発されたBMS-986094の臨床トライアル中にひとりが死亡し、複数の人々が心臓と肝臓障害を発症したため、このトライアルが中止された例がある[7,8]。

モルヌピラビルデータのピアレビュー結果はどうだったのか？

本剤の効果に関する詳細データは、軽～中等症患者を対象としたMOVE-OUTのⅡ，Ⅲ相トライアルの中間報告から得られた。

メルク社は2020年10月からのトライアルデータを2021年10月に発表した[10]。メルク社は762名の検討対象者において、プラセボ群と比較して、モルヌピラビル群で入院リスクと死亡リスクがおよそ半減したと報告した。

しかし、その後全対象者1433名のデータがNEJMに発表されたが、入院と死亡リスク低下率は30%に留まっていた[11]。プラセボ群との副作用の差はなかった。

後者の報告で有効率が低下していたことが懸念される。実薬群がプラセボ群よりも重症化リスクが高かったのではないかと指摘する専門家もいる[12]。

医療経済に関する独立の評価組織NPO代表スチーブン・ピアソン氏は、たった一つのトライアルの結果で、この薬剤の有効性をあれこれ言うことはできないだろうと本誌に語った。

さらに、臨床トライアル成績のいかんにかかわらず、この薬剤が懸念変異株を作り出すおそれがあるのではないかとの指摘がなされてきた。

これは、アメリカ政府の生物医学先端研究開発機構の元代表リック・ブライト氏が、モルヌピラビル開発にあたって研究費が不正な使い方をされたという警告を行ったことに端を発したものだ[13]。

2020年5月にサイエンス誌はエモリー大学の研究者がブライト氏に対して、ヒトに対するモルヌピラビルのトライアルを開始する前に、研究費を出せという圧力行為を行ったと、彼自身が不快感をもって明らかにしたと報じた。

エモリー大学の開発担当者レイモンド・シナジー氏はサイエンス誌に、以前勤務していた製薬企業ファーマセツ社が、モルヌピラビルの原初薬NHCに変異原性があるために人に対する治療薬としての開発を断念した経過があると語った。

彼は、NHCを若干改変することで、この問題を解決できたかどうか疑わしいと述べた。

しかし、モルヌピラビルの商品化を推進した別のエモリー大学の研究者ジョージ・ペインター氏は、サイエンス誌に、彼のチームはモルヌピラビルに変異原性があるという確実な証拠は見つかっていないと語った[14]。

2021年8月、シナジー氏は、専門誌にNHKがマウスの培養細胞に遺伝子変異をもたらしたと報告した[15]。

メルク社は、この専門誌に、細胞培養でそのような結果が出たからと言って、生体に対して同様の影響をもたらされるという証明にはならないというレターを投稿した[16]。

オクスフォード大学のプライマリケア教授クリス・バトラー氏は本誌に、モルヌピラビルがヒトに対して遺伝子毒性をもたらすという証拠はないと本誌に述べた。

モルヌピラビルは高いか安い？

米国で、モルヌピラビルの1人分のコストは700ドルだが、それによって回避できる入院コストは63000ドルであると、臨床経済レビュー研究所は試算している[17]。

ピアソン氏は「治療コストと、それによって回避できる重症化や死亡コストとの比較が重要だ。オミクロン株が主流となった現在、高まる入院リスクをこの薬で低下させることには実質的意義がある。もし入院リスクの低い株が流行したなら、この高薬価と見合わなくなるだろう」と語った。

臨床トライアルと並行して、メルク社は、グローバルサプライチェーンの整備とジェネリック製品の製造を促進するために医薬品パテントプールとの交渉に入った。

これによって、低所得国での薬価を一人当たり10ドルまで下げることができる。

WHOは現在のところ、モルヌピラビルが世界で広く使用されてはいないが、特許関係の合意が進めば、使用量は増えるだろうと考えている。

WHOのAccess to COVID-19 Tools Acceleratorを通じて、必要性の高い地域にこの薬を優先的に供給できる仕組みもある。

モルヌピラビルを使っている国、使っていない国

イギリス医薬品およびヘルスケア製品規制庁は2021年11月4日に、条件付きながら、世界で最初にモルヌピラビルを承認した[18]。

次いでFDAも早期使用を認可した[19]。

その際、基礎疾患を持つ軽～中等症の患者で、本剤以外の有効な治療へのアクセスができない場合にのみ投与するという縛りが付けられた。

次いで日本の厚労省も「特例的認可」を行った[文末★参照 20]。

しかし、これらの承認は厳密な科学的根拠と透明性を欠いたものであるという批判が起きている[21]。

韓国は3月に感染者が急増したことを受けて、ファイザー社のパクスロビドと同様に、緊急使用を許可した[22]。

フランスは昨年10月に5万人分を注文したが、有効性に問題があるとして12月に契約を破棄した[23]。

欧州医薬品庁は条件付き販売許可さえも出していない。ファイナンシャルタイムズは許可する見通しはないと報道している[24]。

2022年1月13日、インドの医学研究評議会は毒性を理由としてモルヌピラビルを治療ガイドラインから除外している[25]。

2022年3月、WHOは入院リスクを高める基礎疾患を持つ軽症患者に限定してモルヌピラビルを投与すべきと言明している[26]。

つまり、ワクチン未接種の高齢者および免疫低下を持つ慢性病患者に限定すべきであるという事だ。

小児と妊婦への投与も行うべきでなく、投与する場合には避妊対策を実施すべきであるとWHOは述べている。

追加トライアルの予定はあるのか？

2021年12月、本剤の有効性をより大規模な対象について検討するために、イギリス政府はPanoramicという有効性検証研究に資金を出した。

ワクチン接種済みの人々における実臨床の場で、最初のトライアルで示された有効性がどれくらい再現されるのかされないのかを検討することがこのトライアルの目的だと、調査を主宰するバトラー氏は述べている。

Panoramicは、通常ケア群で3%である入院率を、モルヌピラビル群で2%に減らせるかどうかを明らかにするために1万人をリクルートする予定とされた。

現在Panoramicには2万2744名がリクルートされている。

28日間の追跡を行い、5月末までには最初のデータが発表されるようだ。

その後、変異原性の検証のために6か月後まで追跡される。

バトラー氏は、このトライアルによって今のパンデミックだけにとどまらず、今後の世代の為にも、この薬がどれほど有効なのかをできるだけ早く明らかにする必要があると述べている。

WHOは2022年3月に低中所得国において、モルヌピラビルの安全性監視プログラムを開始した[27]。

【★厚労省のモルヌピラビル特例承認文書】

[211224 モルヌピラビル承認プレス \(mhlw.go.jp\)](https://www.mhlw.go.jp)