

COVID-19治療薬とワクチンの開発状況

◆拡大するCOVID-19、喫緊の課題となった治療薬とワクチンの開発

世界に猛威を振るっている新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）によって引き起こされる。感染者の約8割は、発熱や咳などの軽い風邪の症状で済むが、約2割が肺炎となり、適切な処置を施さなければ死に至る。2020年5月14日時点で、世界で約30万人、日本で約700人が亡くなっており、治療薬とワクチンの開発が喫緊の課題となっている。

SARS-CoV-2は、これまで人間界に存在しなかったウイルスであるため、特効薬やワクチンは存在しない。通常、医薬品の開発には数年以上の時間がかかるため、まずは類似の疾患に対する既存の治療薬や開発中の薬物が試されている。

◆初めての治療薬レムデシビルが米国と日本で承認

SARS-CoV-2は、インフルエンザやエボラウイルス感染症、AIDSと同じタイプのRNAウイルスに属する。そのため、これらのウイルス疾患に対する治療薬が最初の候補となる（表1）。SARS-CoV-2は、ヒトの細胞に感染する際に、一種のプロテアーゼ（タンパク分解酵素）が必要であるため、プロテアーゼの阻害剤が候補薬物となりうる。フサンやカレトラが該当する。

SARS-CoV-2は、感染した細胞内で増殖する。増殖に必要な酵素であるRNAポリメラーゼに対する阻害剤のレムデシビルやアビガンが候補となる。

COVID-19から回復した患者の血しょう中にはSARS-CoV-2に対する抗体が含まれることから、血しょうを医薬品として使用することも試されている。また、COVID-19から回復した患者の免疫細胞の遺伝子情報を基に抗体医薬品を作成する方法も試されている。この方法で作られた抗体医薬品は、エボラ出血熱に対する特効薬となっており、COVID-19に対しても期待できるだろう。

20年5月1日、FDAは、米国のギリアドサイエンシズの開発したレムデシビルを重症のCOVID-19に対する治療薬として緊急使用承認した。緊急使用承認は、有効性や安全性に関する科学的データが少なくても、緊急時の対応として特別に使用許可を与えるものである。また、20年5月7日、厚生労働省は、レムデシビルの特

ハイライト

例承認した。特例承認は、海外で承認されている医薬品に対し、海外のデータを用いて特別に承認を与えるものである。

米国で行われた、偽薬（プラセボ）を対照とした二重盲検臨床試験において、レムデシビルは、偽薬と比較して、重症のCOVID-19患者の回復を31%早める効果があることが確認されている。

表 1 主なCOVID-19治療薬および開発薬（ウイルスの細胞への感染や増殖を抑える薬剤）

| 商品名（一般名） | 本来の適応症 | COVID-19に対する開発状況 | 注記 |
|---------------------------|--------------|------------------------------|--|
| ベクルリー（レムデシビル） | エボラ出血熱（未承認） | 5/1 米国で緊急使用承認 5/7 日本で特例承認 | ・代謝物がウイルスのRNAポリメラーゼを阻害する。 ・偽薬を対象とした二重盲検臨床試験で、偽薬と比較して回復を31%早めた。 |
| アビガン（ファビピラビル） | インフルエンザ | 臨床試験中 | ・インフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを阻害する。 ・胎児に対する催奇形性があるため、妊娠した女性や妊娠可能な女性に対する投与は禁忌である。 |
| カレトラ （ロピナビル、リトナビル配合剤） | HIV感染症（AIDS） | 臨床試験中 | ・ロピナビルはHIVのプロテアーゼの活性を阻害し感染を抑制する。 ・リトナビルはロピナビルの代謝を抑制し、血中濃度を高める。 |
| フサン （メシル酸ナファモスタット） | 急性肺炎、抗凝固剤 | 臨床試験中 | ・SARS-CoV-2が細胞に感染するときに必要なプロテアーゼを阻害する。 |
| 患者から得た血しょう分画製剤 | 未承認 | 開発中 | ・COVID-19から回復した患者の血しょうには、SARS-CoV-2に対する中和抗体が含まれる。分画して血しょう製剤として用いる。 |
| 患者から得た免疫細胞の情報を元に作成した抗体医薬品 | 未承認 | 開発中 | ・COVID-19から回復した患者の免疫細胞は、SARS-CoV-2に対する中和抗体を産生する。その遺伝子情報を元に、抗体医薬品を作製する。 |

（20年5月11日時点の各種資料を元にARC作成）

◆サイトカインストームを抑える薬剤にCOVID-19の死亡率低減効果を期待

SARS-CoV-2に感染すると、身体はウイルスを異物と認識し、免疫細胞がウイルスやウイルスに感染した細胞を、抗体や活性酸素などで攻撃し排除する（免疫反応）。免疫細胞は、サイトカイン（免疫反応を伝達し活性化する物質）を放出し、お互いに活性化し、ウイルスに対抗する。しかし、大量のサイトカインの放出は、過度の免疫反応（サイトカインストーム）を引き起こし臓器を傷つけてしまう。このことが、COVID-19の高い死亡率の原因と考えられており、サイトカインストームを抑制する薬剤にCOVID-19の死亡率低減効果が期待されている。可能性のある多くの薬剤が臨床試験中である（表2）。

アクテムラは、サイトカインの1種であるインターロイキン6（IL-6）の受容体に対する抗体医薬品である。すでに、がんを遺伝子組み換え免疫細胞で治療するCAR-T療法を行う際に生じるサイトカインストームに対する薬剤として承認されている。また、サイトカインによる免疫の活性化やサイトカインの放出に関与するJAK（ヤヌスキナーゼ）の阻害剤にも期待が集まっている。重症化が避けられ、死亡率を下げることであれば、COVID-19の脅威は減少する。

表2 主なCOVID-19治療薬および開発薬（サイトカインストームを抑える薬剤など）

| 商品名（一般名） | 本来の適応症 | COVID-19に対する開発状況 | 注記 |
|---|---------------------|-------------------|--|
| ブラケニル （ヒドロキシクロキニン） | マラリア、SLE、 関節リウマチ | 臨床試験中 多数の副作用報告 | ・機序不明、サイトカインストームを抑えるとされている。 ・心臓に対する副作用で注意喚起されている。 |
| アクテムラ（トシリズマブ） | 関節リウマチなど | 臨床試験中 | ・サイトカインの一種であるIL-6の受容体に対する抗体医薬品。 ・フランスで、COVID-19に対して有効であったという報告がある。 |
| ケブザラ（サリルマブ） | 関節リウマチ | 臨床試験中 | ・サイトカインの一種であるIL-6の受容体に対する抗体医薬品。 ・フランスで、COVID-19に対して有効でなかったという報告がある。 |
| ジャカビ（ルキソリチニブ） ゼルヤンツ（田ファシチニブ） オルミエント（バリシチニブ） | 関節リウマチなど | 臨床試験中 | ・JAKを阻害することにより、IL-6やTNFなどの炎症性サイトカインの産生抑制効果が期待されている。 |
| ユルトミリス（ラブリズマブ） | 発作性夜間 ヘモグロビン尿症 | 臨床試験中 | ・補体C5に対する抗体薬。C5に結合することにより、補体系活性化を抑制し炎症を抑えることが期待されている。 |
| オルベスコ（シクレソニド） | 喘息 | 臨床試験中 | ・吸入ステロイド、免疫反応を抑えることが期待されている。 ・日本で、COVID-19の症状改善に有効であったという報告がある。 |
| ストロメクトール （イベルメクチン） | 胆管囊線虫症、疥癬 | 臨床試験中 | ・COVID-19に対する効果の機序不明。 ・豪州と日本で、COVID-19の症状改善に有効であったという報告がある。 |

（20年5月11日時点の各種資料を元にARC作成）

◆世界で100種類以上のワクチンが開発され、うち8種類が臨床試験中

治療薬は、COVID-19の症状の改善や回復の早期化、重症化の予防を行うことができるが、感染や発症を防ぐことはできない。COVID-19の流行を抑え込むには、身体にSARS-CoV-2に対する免疫を獲得させるワクチンが必要だ。

ワクチンは、健常者に接種する必要があるため、発症した患者を対象とする治療薬に比べ、はるかに安全性に対する要求が厳しい。また、SARS-CoV-2感染者の大多数は無症状あるいは軽い症状で済むことが明らかとなっているためなおさらである。通常、安全で有効なワクチンの開発には数年以上かかるとされるが、世界保健機構（WHO）によれば、世界で100種類以上のワクチンの開発がスタートし、8種類が臨床試験中にある（表3）。新しいワクチン技術を試す、有効性と安全性が確認される前に大量製造を開始するなど、開発期間の短縮が図られ、最速では20年末に医療従事者などへの接種が始まる可能性がある。

ワクチンには、いくつかの種類がある。インフルエンザなどで実績のあるワクチンは不活化したウイルスを用いる。現時点で中国企業が先行している。このワクチンは、確実に免疫を導入できる利点がある反面、どの株（すでにSARS-CoV-2にはいくつかの亜種が知られている）を用いれば良いのか判断が難しい。また、ウイルスを大量かつ安全に生産する難しさもある。

一方、新しいワクチン開発技術も試されている。SARS-CoV-2の遺伝子情報の一部をアデノウイルス（通常の風邪をおこすウイルスの一種）に移し、SARS-CoV-2

と同じ抗原（抗体が認識する部位）タンパクを持つ「ウイルスベクターワクチン」である。接種すると、SARS-CoV-2の抗原を持つ、害の少ないアデノウイルスが体内で自己増殖することで、人体はSARS-CoV-2に対する免疫を獲得する。

SARS-CoV-2の遺伝子情報そのもの（mRNAやDNA）をワクチンとしたものもある。接種すると、mRNAやDNAを取り込んだ体内の細胞が、SARS-CoV-2由来のタンパクを作り、これを抗原として、人体はSARS-CoV-2に対する免疫を獲得する。

これらの新しいワクチン技術は実績はないが、必要なワクチン量を比較的短期間に製造することが可能であるため、有効性と安全性が確認されれば、有望なワクチンとなりうる。他にも、遺伝子工学を用いてSARS-CoV-2の膜タンパクを生産し、接種する遺伝子組み換えタンパクワクチンも開発中である。複数の膜タンパクを混ぜたカクテルとして用いればより高い効果が期待できる。

表3 主なCOVID-19に対する開発中のワクチン

| ワクチンの種類・タイプ | 名称 | 現在の開発状況 | 開発会社 |
|-----------------|-----------------|----------|---------------------------------|
| ウイルス不活化ワクチン | 不明あるいは未定 | Phase1/2 | 北京科興中維生物技術（中国） |
| | 不明あるいは未定 | Phase1/2 | 武漢生物製品研究所（中国） 武漢ウイルス研究所（中国） |
| | 不明あるいは未定 | Phase1/2 | SinoVac Biotech（中国） |
| ウイルスベクターワクチン | 不明あるいは未定 | Phase2 | 軍事科学院軍事医学研究院（中国） 康希諾生物（中国） |
| | ChAdOx1 nCoV-19 | Phase1/2 | Oxford大学（英国） AstraZeneca（英国） |
| | 不明あるいは未定 | 9月臨床開始予定 | Johnson&Johnson（米国） |
| mRNAワクチン | mRNA1237 | Phase2 | Moderna（米国） |
| | BNT162 | Phase1/2 | BioNTech（ドイツ） Pfizer（米国） |
| DNAワクチン | INO-4800 | Phase1 | Inovio（米国） |
| | 不明あるいは未定 | 臨床試験準備中 | 大阪大学（日本） アンジェス（日本） |
| 遺伝子組み換えタンパクワクチン | NVX-CoV2323 | 5月臨床開始予定 | Novavax（米国） |
| | 不明あるいは未定 | 臨床試験準備中 | Sanofi（フランス） GSK（英国） |

（20年5月11日時点の各種資料を元にARC作成）

COVID-19の治療薬やワクチンの開発は始まったばかりで、世界の製薬企業や保健当局、研究機関が総力を挙げているが時間がかかることも想定される。特効薬やワクチンが開発されるまで、マスク着用や手指の消毒、社会的距離をとるなどの現在の感染拡大防止策を続ける必要がある。 【毛利光伸】