

開発が進むCOVID-19経口治療薬

◆重症者を治療する抗炎症薬と軽症者の重症化を防ぐ抗体医薬品

COVID-19は世界で約2億4千万人の感染者と約500万人の死者を引き起こし、現在も流行中である。幸い、有効なワクチンが相次いで開発され、世界で約38億人が接種した（いずれも2021年10月14日時点）。しかし、感染力の強いデルタ株が登場し、ワクチンの感染予防効果が数ヵ月から半年で減少、接種後に感染し、重症化する例が増えるなど、ワクチンだけに頼ることの限界も見えてきた。

COVID-19感染者の多くは重症化しないが、高齢者や基礎疾患を持つ人は重症化リスクが高く、重症化の抑制や重症者の治療に薬剤が必要である。20年5月に米国食品医薬品局（FDA）がベクルリーに緊急時使用許可を与えて以来、各国は、いくつかの治療薬を承認・許可してきた（表1）。

表 1 世界で承認・許可されている主なCOVID-19治療薬

適応	商品名（一般名）	開発会社	メカニズム、臨床試験結果	承認・許可・推奨			
				日本	米国	欧州	その他
重症・中等症	（デキサメタゾン）	ジェネリック医薬品	・抗炎症作用によりサイトカインストームを抑制する。 ・偽薬と比較して重症患者の致死率を約2割抑制した。	○	○	○	WHO推奨
	アクテムラ（トシリズマブ）	ロッシュ	・抗炎症作用によりサイトカインストームを抑制する。 ・標準治療と比較して重症患者の致死率を15%抑制した。	—	○	○	WHO推奨
	オルミエント（バリシチニブ）	イーライリリー	・抗炎症作用によりサイトカインストームを抑制する。 ・標準治療と比較して入院期間を短縮（8日→7日）した。	○	○	○	—
	ベクルリー（レムデシビル）	ギリアードサイエンシズ	・RNAポリメラーゼを阻害しウイルスの増殖を抑制する。 ・偽薬と比較して入院期間を短縮（15日→10日）した。	○	○	○	—
軽症・中等症	ロナプリーブ（カシリビマブ/イムデビマブ）	ロッシュ/リジェネロン	・Sタンパク質に対する2種類の抗体のカクテル。 ・偽薬と比較して重症化を70%抑制した。	○	○	○	WHO推奨
	（Bamlanivimab/Etesevimab）	イーライリリー	・Sタンパク質に対する2種類の抗体のカクテル。 ・偽薬と比較して重症化を70%抑制した。	—	○	○	—
	ゼビュディ（ソトロビマブ）	グラクソスミスクライン	・Sタンパク質に対する抗体医薬品。 ・偽薬と比較して重症化を79%抑制した。	○	○	○	—
	Regkirona（regdanvimab）	セルトリオン	・Sタンパク質に対する抗体医薬品。 ・偽薬と比較して重症化を70%抑制した。	—	—	審査中	韓国承認

（各種資料を参考にARC作成 2021.10.14）

当初は、既存品や別用途で開発中の医薬品の転用であったが、20年12月に、FDAは、抗体医薬品Bamlanivimabに緊急時使用許可を与えた。これはCOVID-19を引き起こすSARS-CoV-2（以下コロナウイルス）のSプロテインに結合し、コロナウイルスが細胞に接着・侵入することを阻害する。

Bamlanivimabは、当初、軽症者の重症化を約70%抑制するという画期的な効果を示したが、変異株に対する効果の減少が明らかとなり、緊急時使用許可は取り消された。その後、単一抗体の弱点をカバーできる、Sプロテインの異なる部位

を認識する2種類の単一抗体を混ぜたロナプリーブなどの抗体カクテルが登場している。20年9月、厚生労働省は、Sプロテインの変異しにくい部位を認識する単一抗体医薬品ゼビュディを軽症者の治療薬として承認した。

◆複数のCOVID-19経口治療薬の開発が最終段階に

抗体医薬品は、優れた効果を示すが高価であり、病院での点滴投与が必要である。また、新たな変異株の登場により効果が著しく減少する可能性もある。そこで、経口投与可能で安価な低分子化合物医薬品の開発が進んでいる（表2）。

経口治療薬は、主として、2つの分子メカニズムに基づく。コロナウイルスは細胞に侵入後、RNA依存性RNAポリメラーゼを用いて自らを複製（以下RNA合成）する。RNA合成を阻害すれば、ウイルスの増殖が阻害される。また、複製したRNAからコロナウイルスを構成するタンパク質の製造を手助けする3CLプロテアーゼに対する阻害剤の開発も進んでいる。

表2 現在開発中の主なCOVID-19経口治療薬

種類	薬剤名	開発会社	用途	開発状況
RNA合成阻害剤	モルヌピラビル	米メルク	軽症者の重症化予防と非感染者の感染予防	FDAへ緊急時使用許可を申請
	AT-527	ロッシュ/アテア/中外製薬	軽症者の重症化予防	国際第3相臨床試験を実施中
3CLプロテアーゼ阻害剤	PF-07321332	ファイザー	軽症者の重症化予防と非感染者の感染予防	国際第3相臨床試験を実施中
	S-217622	塩野義製薬	軽症者の重症化予防	国内第2/3相臨床試験を実施中

（各種資料を参考に ARC 作成 2021.10.14）

21年4月、米国のアテアとスイスのロッシュ（日本は中外製薬が担当）がAT-527の国際第3相臨床試験を開始した。続いて21年6月、米国のメルクがモルヌピラビルの、21年7月には、米国のファイザーがPF-07321332の国際第3相臨床試験を開始した。その中でいち早く、メルクはモルヌピラビルが軽症者の重症化を約50%抑制したとして、21年10月にFDAへ緊急時使用許可を申請した。今後、日本を含む各国でも承認申請を行う予定である。日本企業では、21年9月、塩野義製薬が3CLプロテアーゼ阻害剤S-217622の国内第2/3相臨床試験を開始した。

軽症者や非感染者を対象とする経口治療薬には高い安全性が要求され、開発の成功に予断はできない。しかし、これまでインフルエンザやエイズの経口治療薬で成し遂げてきた実績もある。経口治療薬の登場に期待したい。 【毛利光伸】