

## 日本は、経口抗新型コロナウイルス薬の使い方を間違えている！

創薬科学研究教育センター・招聘(名誉)教授、薬学部同窓会長 松田 彰(15期 1972年卒)

オミクロン株 BA.5 型による感染第 8 波はピークを迎えようとしています。今までの感染者全数報告を止めたので実際にどの程度の感染者数なのかは不明ですが、死者数は正確で、過去最高を記録しています。相変わらず、基礎疾患を持つ高齢者、特に 60 歳代で少し、70 歳代からは急激に多く死亡しています。著者の周りでも感染経験者が増えており、ほとんどが学生から中年の方で症状は軽微だったようですが、基礎疾患を持つ高齢者である著者は内心穏やかではありません。政府の行動規制がほぼなくなり、経済活性化を目的とする旅行補助が推進される中で、外国からの旅行者も増加しつつあります。同時に、米国で流行しつつあり、BA.5 型より感染力が強いオミクロン株 XBB.1.5 型や BQ.1.1 型が東京では増えている現状で、第 8 波はピークがふた山になるような流行が起きるように思います。さらに感染力が強い株が流行するとその後も流行が続く可能性があります。こんな状況の中で、テレビや新聞報道で専門家からパンデミックを克服するこれと言った具体的な提言があるわけではなく、従来の提言(ワクチン接種、マスク着用、うがい・手洗いの励行、人混みの中には行かない、や換気など)がおおむ返しに繰り返されるばかりです。確かに、mRNA ワクチンの威力はすごいと実感しています。きちんと接種していると、もし感染しても症状が軽く済むようですし、確かに重症化は抑制されていますが、**なぜ、パンデミックが終息の方向に向かわないのでしょうか？**感染力の強い変異型が流行するたびに新たな感染のピークを迎え、自己努力とワクチンだけでは、新型コロナウイルスとの「いたちごっこ」は終わらないことを意味しているのではないのでしょうか。もう一つ何かをしなければ次の段階には進まないように思います。ほとんどの識者や報道は、新型抗コロナウイルス薬について触れません。それほど抗ウイルス薬は効果がないのでしょうか？

## 抗ウイルス薬を有効に使おう！

抗ウイルス薬は元々感染者体内のウイルス量を減らす目的で使用されます。ウイルス量が減少すれば、それに伴ってウイルスと戦う感染者の免疫(炎症性サイトカイン)による作用が低下し、発熱、喉の痛み、咳などの症状も軽くなり、さらに、重症化を抑えることができます。しかし、SARS-CoV-2 感染者の約半数は元々無症状であり、オミクロン株ではますます症状が出にくくなっています。それは、感染者のウイルス量が少ないからではありません。ウイルスが作る蛋白質の一つである

ORF3b (Nsp1)<sup>1)</sup>や PLpro (papain-like プロテアーゼ)<sup>2)</sup>が感染した宿主細胞の 1 型インターフェロン遺伝子の活性化を抑制して、炎症性サイトカインである 1 型インターフェロン産生を抑えるからです。この時に、無症状または、軽症感染者の体内では、ウイルスに対する 1 型インターフェロンによる攻撃力が低下し、ウイルスの局所での増加が起りますが、症状が出にくいので社会・経済活動を通常通り行い感染の拡大が起ります。このように新型コロナウイルスはかなりずる賢くできています。従って、感染者の症状軽減に加えて、抗ウイルス薬にもう一つ使用目的を加える必要があります。即ち、無症状・軽症感染者体内のウイルス量を減らすことです。PCR をもって組織的に行い SARS-CoV-2 ポジティブの患者を見つけ、抗ウイルス薬(感染初期に投与しなければ高い効果が得られません)を投与し感染者体内のウイルス量を減少させる必要があります。このようにして初めて無症状・軽症感染者がウイルスをばらまかなくなるのです。これを達成するには、まず、PCR ポジティブな無症状・軽症感染者に医師が抗ウイルス薬を処方する必要があります。これによって、催奇形性を示すかもしれない患者を除くことができ、さらに薬剤師が抗ウイルス薬を渡す段階で薬物相互作用のチェックを行えます。経口抗ウイルス薬は、これらの 2 つの目的を持って使われるべきであり、このように安全に使われることによって初めてパンデミックが終息の方向に向かう可能性がでてくるように思います。

日本では依然として PCR 検査数が多くありません。初期の頃は、厚労省がなぜ症状がない患者を PCR で調べなければならないのか？と使用を渋ったそうです<sup>3)</sup>が、それが長期に亘って尾を引いているようです。抗原検査でポジティブな場合はすでにウイルスをばらまけるほど多い状態なので遅すぎます。少ないウイルス量を PCR で増幅して調べて、ポジティブな場合は抗ウイルス薬を即座に投与してこそ伝染を阻止できるのです。老健施設では頻りにクラスター感染が起こり高齢者の死亡に繋がっています。勤務者や外来者からの感染が最も考えやすいので、頻りに PCR 検査を行うとともに、抗ウイルス薬投与によりウイルス量を低下させ高齢者への伝染を効率的に防ぐ必要があります。

## 国産の抗ウイルス薬がようやく緊急承認された

最近、塩野義製薬の経口抗コロナウイルス薬ゾコーバ(エンソトレビル)錠<sup>4)</sup>が緊急承認(最終承認ではありません)されました。昨年 2 月 25 日に申請して、331 日

目の11月22日によろやくです。米国製のラゲブリオ(モルヌピラビル)<sup>5)</sup>は21日間、パキロビッドパック(ニルマトレビル、リトナビル)<sup>4)</sup>は28日間の審査で特例承認されています。こんなに審査が速いのは、すでに米国で承認されていたからでしょうか。ゾコーバは、6月22日のPMDAでの審査で、「本薬によりウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず、当該試験の第III相パートの結果等を踏まえて改めて検討する必要があると考える」と評価されました<sup>6)</sup>。委員から「ウイルス量は減少するが臨床症状の改善は認められない結果であり、ウイルス量が減少することで感染を抑えたり、重症化を抑えたりするとの主張は想像にすぎない」とも言われています。しかし、上述したようにオミクロン株では症状が出にくいので、症状改善を臨床試験で示すのは極めて困難であったと推測できますが、何より感染者体内のウイルス量を低下させることがもっと重要であるはずです。もし、この委員会に参加していた委員やPMDAが、上述した抗ウイルス薬の2つの使用目的をきちんと理解していれば、この段階で緊急承認されてよかったです。結局、第III相試験で臨床症状の改善を示し、11月22日によろやく緊急承認となりました。

### 抗ウイルス薬を無症状・軽症感染者にも使ってパンデミックを終息させよう！

しかし、問題はその先にもありました。2022年11月22日に厚生省新型コロナウイルス感染症対策推進本部、医薬・生活衛生局総務課から各都道府県衛生主管部(局)に送られた事務連絡です。「製造販売業者(「塩野義製薬株式会社」をいう。以下同じ。)からゾコーバが供給され、国内での使用が可能となりましたが、現状、安定的な供給が難しいことから、一般流通は行わず、当面の間、厚生労働省が所有した上で、ゾコーバを配分することとします。」となり、別紙1には、投与時の注意点として、「本剤は、COVID-19の5つの症状(鼻水または鼻づまり、喉の痛み、咳の呼吸器症状、熱っぽさまたは発熱、倦怠感(疲労感))への効果が検討された臨床試験における成績等を踏まえ、**高熱・強い咳症状・強い咽頭痛などの臨床症状がある者**に処方を検討すること。」と書かれています。これでは、感染者にこの薬を使ってくれるな言わんばかりです。即ち、厚生労働省は、パンデミックを終息させる気は全くなく、単に、感染者のうち、臨床症状が強い患者の症状緩和を行えば良いと思っているようです。症状のない感染者をPCRで調べるのは意味がないとの考えの延長上の発想です。著者の周りの感染者がいずれも抗ウイルス薬

を処方されなかったのはこのような理由があったからだ後から気がつきました。また、なぜ、特定の薬局だけに配分する必要があるのでしょうか。塩野義製薬は国内メーカーなので他の米国製の新型コロナ薬とは異なって、必要なら増産をお願いすることは簡単なのではないのでしょうか。

以上述べたように、今やSARS-CoV-2感染症は、行政や政治が無策なためにひき起こされている「行政・政治病」と化しているように思われてなりません。政府はこのような状況でSARS-CoV-2感染症を第2類から第5類に変更しようとしています。過去最高の死者数を記録し、パンデミックを終息させる手立てもないのにです。本当にパンデミックを終わらせる気があるならPCRをもっと組織的に行いSARS-CoV-2ポジティブの患者を見つけ、抗ウイルス薬を投与し感染者体内のウイルス量を減少させる必要があります。このようにしてこそ、社会・経済活動を規制せずにコロナと共に生きてゆくことが可能になります。なぜこのような視点からの提言が専門家と称する人達から得られないのでしょうか？不思議でなりません。

私たちは、薬学で生きています。薬学は薬を創る技術を高めたり、創薬標的を見つけるだけでなく、薬の合理的な使用法も検討する、薬に関する総合的な学問を研究・教育する場であると思います。日本薬剤師会や日本薬学会などが上記の点について行政・政治に強く訴えて実現させ、パンデミックを早急に終息させることが薬学の一つの使命ではないのでしょうか。

### 参考文献

- 1) Y. Konno, et al. *Cell Rep.* 32, 108185 (2020)
- 2) D. Shin, et al. *Nature* 587, 657-662 (2020)
- 3) 黒木登志夫著「新型コロナの科学」中公新書、2020.
- 4) 松田 彰「ワクチンのブースター接種と抗ウイルス薬を上手に使いコロナ禍を無事に乗り切ろう！」**芳香 SCIENCE 72-2 (2023)**
- 5) 松田 彰「COVID-19 治療薬モルヌピラビルは経口投与で初期感染に効果を示すが催奇形性に要注意」**芳香 SCIENCE 71-5 (2022)**
- 6) PMDA 審査報告書:ゾコーバ錠 125 mg、塩野義製薬株式会社\_\_審査報告書、資料 No1 & 3.

同窓会 HP:2023年1月24日公開  
2023年1月27日修正