

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！

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)

感染力が強いオミクロン株 BA.1 型による感染第 6 波はピークを過ぎ、ダラダラとゆっくり減っていましたが、地域によっては徐々に下げ止まり第7波になるかもしれない上昇傾向になっています。さらに感染性の高いステルスオミクロン株 BA.2 型の感染が増加し、5月上旬にはすべて置き換わると言われています。また、オミクロン BA.1 感染者が BA.2 株に感染し、体内で組み替えが起こり更に感染力が高い XE 株も検出されています。更に新規な変異株が今後流行するかも知れず、予断が許せない状況が続きます。これらのウイルス株は、感染力は高いのですが、入院などの重症化率がそんなに高くはないと言われていまして、ワクチン接種を複数回行い体内で抗体を十分作ることで重症化を防ぐ必要があります。現状で使われているワクチンの重症化抑制率は依然と高いのですが、感染予防率はどんどん下がっていますので、感染に十分気をつけても感染する可能性があります。その場合は、すでに承認された経口投与可能な抗ウイルス薬を早期に服用して重症化を抑えなければなりません。

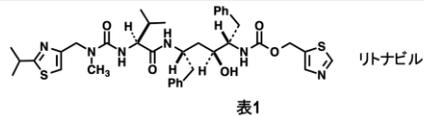
経口抗ウイルス薬として昨年暮れにモルヌピラビル(ラゲブリオ、MSD 社)が承認されました。その作用機序とそれから派生する催奇形性発現に対する注意喚起の記事を芳香 SCIENCE71-5 (2022)に書きましたがお読みいただけただけでしょうか。依然として日本の報道機関はモルヌピラビルの催奇形性については口をつぐんでいます。本来なら抗インフルエンザ薬ファビピラビル(アビガン)の添付文書の警告文章「動物による安全性試験で胎児に奇形が生じる可能性が認められた。妊婦および妊娠の可能性のある女性への投与は禁忌。また男女を問わず、投与期間中および投与終了後 7 日間においてはなるべく性交を行わず、行う場合は必ず避妊するように指示」をそのままモルヌピラビルに当てはめるべきだと思います(米国 FDA の文章にはそのように書かれています)。厚生省生活衛生局医薬品審査管理課は令和3年12月24日に無条件で特例承認しました。これはその当時、新型コロナウイルス対策に手詰まり感があり、それを打開するための何か政治的な圧力があつたのではないかと筆者は思っています(文末の付録参照)。新聞報道によるとモルヌピラビルは、すでに40万人に使われており、宅配や薬剤師自身による患者宅への配達が行われていますが、MSD 社が作成したチェックリスト以外の何を患者に説明しているのか、薬害防止の観点から説明が十分なされているのかが気になります。結局は薬剤師に責任転嫁されることとなります。ロイター社の記事によると、米国では「他に効果のある薬がない場合」にのみモルヌピラビルが使えること、また、催奇形性を示すこと、重症化抑制率が30%と低いことから、4つある新型コロナウイルス薬(2種類の抗体を含む)の中で最も使用率が低く、薬局の棚にうず高く積み重なっていると書いてありました。米国 FDA が最も推奨している薬は、プロテアーゼ阻害薬であるファイザー社が開発した経口投与可能なニルマトレルビル(パキロビッド、PF-07321332)です。日本ではこれに加えて、塩野義製薬からエンシトレルビル(Xocova, S-217622)が「条件付き早期承認」制度の適用を求めて2月末に申請したが、未だに承認されていません。既に1,200人以上が参加した第3相臨床試験が終了しておりデータ分析が終わり次第承認されると思われるので、本稿ではこれらのプロテアーゼ阻害剤について開発の経緯や作用機序などを説明します。

選択的な SARS-CoV-2 の M^{pro} 阻害剤が開発できれば、副作用の少ない抗ウイルス薬になる可能性があります。もう一つ、パパイン様プロテアーゼ (PL^{pro}) が *nsp3* にコードされており、NSP1 から NSP3 の生成に関与しますが、今のところ創薬標的とは考えられていないようです。

可逆的共有結合形成性メインプロテアーゼ (M^{pro}) 阻害剤・ニルマトレルビル+リトナビル (パキロビッドパック)

SARS-CoV-1 と今回猛威を振るっている SARS-CoV-2 では M^{pro} の基質結合部位のアミノ酸配列が全く同じです。ファイザー社は、2002-2003 年に SARS-CoV-1 が流行した際に注射薬として合成していた M^{pro} 阻害剤 PF-00835231³⁾ (1) (2003 年に患者がいなくなったので臨床試験はできませんでした) の構造を基にして、SARS-CoV-2 感染症 (COVID-19) に経口投与可能な治療薬として構造を最適化した 2 (PF-07321332、ニルマトレルビル) を合成しました⁴⁾。化合物 1 と 2 の構造式、*in vitro* での SARS-CoV-2 の M^{pro}

SARS-CoV2 M ^{pro}	K _i = 0.271 nM	K _i = 3.11 nM
VeroE6-enACE2 CPE	EC ₅₀ = 231 nM	EC ₅₀ = 74.5 nM
t _{1/2} (rat/monkey)	1.7 h/ ND	3.3 h/ 6.1 h
Oral F (rat/monkey)	1.4% / -	54% / 7.9%



に対する阻害活性 (K_i 値)、ヒト ACE2 化した VeroE6 細胞での抗 SARS-CoV-2 活性 (EC₅₀ 値)、ラットとサルで血中半減期 (t_{1/2})、および、ラットとサルでの経口吸収性 (F%) を表 1 に示しました⁴⁾。化合物 1 は、M^{pro} の活性部位にある Cys145 が His41 で活性化されて、赤点線丸で示したケトン基に付加して可逆的な共有結合を形成するタイプの阻害剤です。化合物 2 では、Cys145 はシアノ基の炭素に付加しますが可逆的です。M^{pro} に対する阻害活性は約 1/10 に低下しましたが、*in vitro* での抗ウイルス活性は 1 に比べて約 3 倍上昇し、ラットでの経口吸収性は 50% と十分に経口投与可能な化合物になっています。しかし、サルに 10 mg/kg の 2 を経口投与した時に、経口吸収性は 8.5% に低下し、その原因は消化管のチトクローム P450 酵素による初回通過代謝が起きたことが予想されました。種々の実験から、1) 2 の疎水性部分 (構造式中の太矢印) が水酸化を受けること、2) ケトコナゾール (CYP3A4/5 の阻害剤) がその代謝を阻害すること、3) リコンビナントの CYP3A4 で 2 が同様に代謝されることから、CYP3A4 の不活性化剤リトナビル (抗エイズウイルス作用を示すプロテアーゼの阻害剤ですが、今回は 2 の血中濃度を保つために使用します。これをブースター効果とも言います。) を併用することにしました。実際には、ニルマトレルビル (2) 150 mg 錠 2 錠とリトナビル 100 mg 錠 1 錠の計 3 錠を 12 時間おきに 1 日 2 回 5 日間経口投与します。臨床試験では重症化抑制率が 89% とかなりの効果を示しました。しかし、問題はリトナビルを併用することです。この併用薬との薬物相互作用を起こすことがあるので服用中の全ての薬剤を確認する必要があります。特に、HIV 感染者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、妊婦、授乳婦などは要注意です。併用してはいけない薬は 70 種類以上に上り (表 2)、場合によっては代替薬を探さなければなりません (著者の掛かり付け内科医が友人の呼吸器科医に聞いたところ、「併用薬はその 5 日間は休薬する」と言ったそうです。しかし、休薬できない薬もあ

りますよね。新聞報道によると4月12日時点で約4千人にしか投与されていないようで、その原因は併用薬の確認の手間だそうです)。副作用としては、肝機能障害、中毒性表皮壊死崩壊症、皮膚粘膜眼症などが現れることがあります。

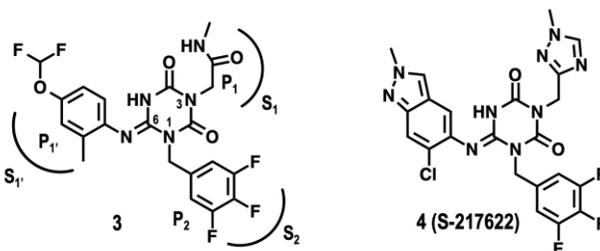
表2 併用してはいけない薬物

降圧薬	アゼルニジピン、アリスキレン、エブレレン		
肺高血圧症治療薬	シルデナフィル、ボセンタン、リオシグアト		
高脂血症治療薬	アトルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、ロミタビド		
抗凝固薬	アピキサパン、リバーロキサパン		
抗血小板薬	クロピドグレル、チカグレロル		
抗不整脈薬	アミオダロン、キニジン、ジソピラミド、フレカイニド、プロバフェノン、メキシレチン、ペプリジル		
心不全治療薬	イバブラジン		
鎮痛薬	アンピロキシカム、トラマドール、ピロキシカム		
抗不安薬	アルプラゾラム、ジアゼパム、エスタゾラム、クロラゼフ酸、トリアゾラム		
抗痙攣薬	ミタゾラム		
傾眠鎮静薬	エスタゾラム、クロラゼフ酸、スポレキシサント、トリアゾラム、フルラゼパム		
頭痛治療薬	エルゴタミン		
片頭痛治療薬	エレクトリプタン		
麻薬性鎮痛薬	オキシコドン、フェンタニル、ペチジン		
抗てんかん薬	カルバマゼピン、クロナゼパム、ジアゼパム、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン フルラゼパム、ホスフェニトイン		
抗精神病薬	クエチアピン、クロザピン、プロナンセリン、ルラシドン		
痛風治療薬	コルヒチン		
鎮咳薬	コデイン、ジヒドロコデイン		
気管支拡張薬	サルメテロール		
子宮収縮薬	エルゴメトリン、メチルエルゴメトリン		
mTOR阻害剤	シロリムス		
免疫抑制薬	シクロスポリン・タクロリムス		
抗悪性腫瘍薬	アバルタミド、エベロリムス、ベネトクラクス		
抗HCV薬	グレカプレビル・ピブレンタスビル、グラゾプレビル		
	胃腸機能調整薬	ドンペリドン	
	勃起不全改善薬	シルデナフィル、バルデナフィル	
	前立腺肥大・頻尿改善薬	シロドシン、タムスロシン	
	抗真菌薬	ポリコナゾール	
	抗結核薬	リファブチン、リファンピシン	
	麻酔薬	ミタゾラム	

日本発、非ペプチド性非共有結合性メインプロテアーゼ(M^{Pro})阻害剤・エンシトレルビル(Xocova, S-217622, 塩野義製薬)

プロテアーゼは蛋白質の特定の配列を切断するので、その阻害剤はペプチド様の構造を持つことが少なくないようです。しかし、ペプチド(アミド)結合には水分子を何層にも亘って結合する事が多いので親水性が大きくなり、細胞膜透過性が極めてよくありません(細胞膜の内側は疎水的なので水分子を除去するための多くのエネルギーが必要となり、前述した**1**はそのような構造をしています)。また、ペプチド結合部分の酵素分解が起きやすくなるために血中安定性が低下します。塩野義製薬は、このような観点から非ペプチド性で、共有結合を形成しないM^{Pro}阻害剤の探索を開始しました。まず、自社のライブラリー化合物の構造式を、すでに明らかになっているM^{Pro}の構造⁵⁾にコンピューターを用いてドッキング(virtual スクリーニングとも言います)し、それらを点数化して上位300化合物を選択しました。さらにM^{Pro}を用いる酵素アッセイを行いIC₅₀値が10 μM以下の化合物を選択し、これにPKプロファイル試験を併用してヒット化合物**3**を選択しました(M^{Pro}に対するIC₅₀=8.6 μM、表3)⁶⁾。この化合物は1,3,5-トリアジン-2,4-ジオン骨格の1,3,6位に側鎖を有

し、不斉炭素やペプチド結合を含まないので合成しやすく、夫々の側鎖の構造を適当に変化させれば多種類の化合物に誘導でき、しかも特許性がある優れたライブラリー化合物でした。もし、それぞれの側鎖構造を M^{pro} に強く結合するように最適化できれば COVID-19 の治療薬を創成できる可能性を持っています。また、代謝安定性が高く、ラットに対する経口吸収性が 111%と大きいのも特徴です。次に **3** と M^{pro} の共結晶を得て、夫々の



SARS-CoV2 M ^{pro}	K _i = 8600 nM	K _i = 13 nM
VeroE6/TMPRSS2	NT	EC ₅₀ = 370 nM
t _{1/2} (rat/monkey)	2.1 h / NT	2.4 h / 10.0 h
Oral F (rat/monkey)	111% / -	96.7% / 106%

表3

の側鎖がどの程度酵素のポケットにはまっているかを調べたところ、M^{pro} の活性部位の S₁, S₂ および S₁'位 (図 1c) に結合している事が分かりました。その後、側鎖誘導体合成と酵素アッセイを併用し、更に共結晶構造を用いる最適化で最終化合物 **4** (S-217622、エンシトレルビル) が選択されました⁶⁾。化合物 **4** は、*in vitro* で SARS-CoV-2 の各種変異体 (alpha (EC₅₀ = 46 nM), beta (35 nM), gamma (62 nM), delta (35 nM), omicron (24 nM)) の全てに対して抗ウイルス活性を示すばかりか、delta 株を感染させたハムスターを用いる *in vivo* 実験でも優れた経口活性を示しました⁷⁾。この時、ポジコンとしてモルヌピラビルを使用していますが、ほとんど強い効果を示さずまるでネガコンのようです。興味深いのは、感染させたハムスターと未感染のハムスターを同じケージに入れて飼育すると未感染ハムスターが感染しますが、未感染ハムスターに **4** を投与しておく予防効果があることが分かりました。感染者がいる家庭で自宅療養の場合に他の家族への感染を防ぐ効果があることや医療従事者へ予防的使用が予想されます (しかし、現状の臨床試験からすぐに予防的使用が可能になるかどうかは不明です)。一番の特徴は、一日一回一錠を5日間経口投与すれば良い事で、ニルマトレルビルのようにリトナビルを併用する必要がないので、他の病気で薬物治療中の患者でも問題なく使用できる点です。第2相臨床試験の中間的な結果ですが、体内のウイルス量の低下は確認できたが、疲労感や発熱などの症状改善では有意差が認められなかったとのことです。この後者のデータが問題になり承認が遅れているとも言われています。しかし、参加した患者がワクチン接種を受けている場合は、症状改善に有意な差が出るのかどうかよく考える必要があります。また、高度、重篤ならびに治験中止の原因となる有害事象は見られなかった、とのことです。副作用等の詳細については添付文書が公開されていないので現状では不明です。承認され次第添付文書をご覧ください。

さて、最近、mRNA ワクチンのデルタ株とオミクロン (BA.1) 株に対する効果に関する論文が出ました⁸⁾。カタルーでの 2,239,193 名の 2 回接種者と 3 回接種者で症状が出るような感染率を比べたものです。ビオンテック・ファイザー社の BNT162b2 のオミクロン (BA.1) 株に対する 3 回接種者の感染率は 2.4%であるのに対して、2 回接種者では 4.5%と約倍 (49.5%) です。一方、オミクロン (BA.1) 株に対する入院や死亡を抑制する効果は、3 回接種者では 76.5%ですが、デルタ株に対する効果は 86.1%と少し上回っていました。モデルナ社の mRNA-1273 でも効果はほぼ同様でした。ワクチン接種と抗ウイルス薬を上手に使用する事で入院や

重症化率を更に低下させる必要があります。しかし、少し気になるのはこれらの mRNA ワクチンのオミクロン (BA.1) 株に対する効果が低下しつつあることです。オミクロン (BA.2) 株の詳細はまだわかりませんが、例えば、抗体医薬であるが効かなくなったりしていますのでそろそろ、新しいワクチンに切り替え時なのではないかとも思います。すでに、**芳香 SCIENCE71-6 (2022)**に述べたように mRNA ワクチン開発のプラットフォームはすでにできているので、スパイクタンパク質の配列をアルファ型から、例えば、オミクロン (BA.2) 株に取り替えるだけで完成します。臨床試験に時間がかかるので早急に取り掛からなければなりません、その際には是非、副反応を少なくできて、冷蔵庫温度で保管・輸送が可能になる脂質誘導体を使うことを考えて欲しいものです。

日本政府は、日本医療研究開発機構 (AMED) を通じて日本の企業やアカデミックの研究者に COVID-19 の予防・治療効果を期待する研究にかなりの研究資金を配ってきました。塩野義製薬の治療薬が承認されると、これが初めての成果であり、安全保障上も重要なことです。日本でも mRNA ワクチンを開発している企業が幾つかありますので、上述した国産のワクチンを完成させることを待ち望んでいます。

参考文献

- 1) F. Robson, et al. *Molecular Cell* 79, 710-727 (2020).
- 2) K. Gao, et al. *J. Med. Chem.* 64, 16922-16955 (2021).
- 3) RL. Hoffman, et al. *J. Med. Chem.* 63, 12725-12747 (2020).
- 4) DR. Owen, et al. *Science* 374, 1586-1593 (2021).
- 5) AD. Mesecar, Structure of COVID-19 main protease bound to broad-spectrum non-covalent inhibitor X77. 2020, PDB ID 6W63.
- 6) Y. Unoh, et al. *bioRxiv*, doi:10.1101/2022.01.26.477782 (2022).
- 7) M. Sasaki, et al. *bioRxiv*, doi:10.1101/2022.02.14.480338 (2022).
- 8) LJ. Abu-Raddad, et al. *N. Engl. J. Med.* March 9, 2022, doi:10.1056/NEJMoa2200797 (2022).

付録: 経口投与可能なCOVID-19治療薬の審査期間

医薬品名	申請日	承認日	期間(日)
モルヌピラビル (ラゲガリオ)	2021 12月3日	2021 12月24日	21
ニルマトレルビル+リトナビル (バキロビッドパック)	2022 1月14日	2022 2月10日	28
エンシトレルビル (ラゲガリオ)	2022 2月25日	?	?

同窓会HP : 2022年4月28日公開

付録 : 2022年5月6日修正