

COVID-19 の経口治療薬「モルヌピラビル」と「パクスロビド」の効果について

愛知県がんセンター感染症内科部 伊東直哉

静岡県立静岡がんセンター感染症内科 倉井華子

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の経口治療薬は、今後の世界の新型コロナ対策を一変させる「ゲームチェンジャー」として期待が高まっています。経口治療薬が使用可能となれば、入院の必要性が少なくなり、自宅で加療できるというメリットがあります。また「入院リスクを減らせることで、医療逼迫リスクを軽減させる」可能性があります。本稿では、新型コロナの経口治療薬のファイザー社のパクスロビド、メルク社のモルヌピラビルについて解説します。

1. モルヌピラビル、パクスロビドとは

モルヌピラビル、パクスロビドは共に経口の新型コロナ治療薬です。モルヌピラビルは、新型コロナウイルスの複製を阻害する抗ウイルス薬です[1]。日本においては、2021年11月11日に、MSD社がモルヌピラビルの供給に関して日本政府と合意したと発表しています。一方、パクスロビドは次の2種類の薬を組み合わせて作られています。一つは「PF-07321332」という、コロナウイルスの複製に必要な酵素(3CLプロテアーゼ)の活性を阻害することでウイルスの増殖を抑える抗ウイルス薬で、もう一つは HIV 治療薬として知られているリトナビルです。リトナビルと組み合わせることによって、「PF-07321332」の血中濃度を高く維持する効果があります[2]。

2. モルヌピラビルの効果

モルヌピラビルは発症5日以内に服用すると、重症化リスクがある外来患者の入院または死亡を約50%減らすとされています。大まかにいうと「入院や死亡を半分ほどに減らす」ことになります。もう少し掘り下げて、2021年10月1日のメルク社のニュースリリースによるモルヌピラビルの臨床試験の中間解析の概要をまとめると、以下の通りです[3,4]。

【第3相 MOVE-OUT 試験】

- 対象: 新型コロナ外来患者 775 例が最初に登録
18 歳以上、発症から無作為化まで 5 日以内、重症化のリスク因子 1 つ以上
- 方法: 385 例はモルヌピラビルを 1 日 2 回、5 日間内服。377 例はプラセボを同じ期間内服。
- 結果: 29 日後、プラセボ群では 14.1% (53/377 例) が入院したのに対し、モルヌピラビル群では 7.3% (28/385 例) と、およそ半分になっていました。プラセボ群では 8 例が死亡したのに対し、モルヌピラビル群では死亡例がありませんでした。変異株に対する効果も調べたところ、ガンマ・デルタ・ミュー株などに対しても有効性は変わりませんでした。

	例数	入院	死亡
モルヌピラビル群	385	28 (7.3%)	0
プラセボ群	377	53 (14.1%)	8

また、モルヌピラビル投与群とプラセボ群で、薬剤による有害事象にも差はありませんでした。まだ正式に論文化されていないため結果の解釈には注意が必要です。

3. パクスロビドの効果

パクスロビドは発症 3 日以内に服用すると、重症化リスクがある外来患者の入院または死亡を 89%減らすとされています。2021 年 12 月 14 日のファイザー社のニュースリリースによるパクスロビドの臨床試験の最終解析の概要は以下のとおりです[5]。

【第 2/3 相 EPIC-HR 試験 最終結果】

- 対象: 症状発現後 5 日以内の新型コロナ外来患者 2246 例
18 歳以上、発症から無作為化まで 5 日以内、重症化のリスク因子 1 つ以上
- 方法: パクスロビドを 1 日 2 回、5 日間内服。対照はプラセボを同じ期間内服
- 結果: 発症 3 日以内の患者を対象にした場合、28 日間の入院が、パクスロビド群が 0.7% (697 例中 5 例が入院、死亡はなし)、プラセボ群は 6.5% (682 例中 44 例が入院、うち 9 例が死亡)。発症 5 日以内の患者を対象にした場合、28 日間の入院が、パクスロビド群で 0.8% (1039 例中 8 例が入院、死亡はなし)、プラセボ群は 6.3% (1046 例中 66 例が入院、うち 12 例が死亡) (p<0.0001)。

内服時期		例数	入院	死亡
発症3日 以内	パクスロビド群	697	5 (0.7%)	0
	プラセボ群	682	44 (6.5%)	9
発症5日 以内	パクスロビド群	1039	8 (0.8%)	0
	プラセボ群	1046	66 (6.3%)	12

また、安全性コホートにおいて、パクスロビド群およびプラセボ群の有害事象は 23%および 24%で、臨床試験中止に至った有害事象はそれぞれ 2.1%,4.2%となっていました。

こちらはまだ正式に論文化されていません。発症 3 日以内の患者を対象にすると、新型コロナに起因する入院またはあらゆる原因による死亡のリスクが、プラセボと比較して 89%減少したという結果で、11 月 5 日に示された中間解析と同様でした。

4. モルヌピラビルとパクスロビドは今後どのような症例に使われるか

今回紹介したモルヌピラビルとパクスロビドのデータは、重症化リスクが少なくとも 1 つはある患者に対するものでした。これらの薬剤が認可された場合、当面は重症化リスクのある患者に対し限定的に使われることになるものと思われます。

現在、新型コロナウイルスの家庭内感染予防におけるモルヌピラビルの有効性と安全性をプラセボと比較する MOVE-AHEAD 試験が行われています[3]。また、パクスロビドにおいても重症化リスクのない新型コロナ患者を対象とした臨床試験(EPIC-SR)や、家庭内感染予防におけるパクスロビドの有効性と安全性を評価するため EPIC-PEP が進行中です[6]。これらの臨床試験の結果次第では、持病のない人に対する治療や曝露後の予防戦略の幅が広がることが期待されます。

追記:2021.12.3 モルヌピラビルについて、日本法人の MSD が厚生労働省に承認申請しました
パクスロビドについて、米国ファイザー社は米食品医薬品局(FDA)に緊急使用許可を申請中です。

参考文献:

1. Kabinger F, et al. Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. Nat Struct Mol Biol. 2021 Sep;28(9):740-746.
2. Owen DR, et al. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. Science. 2021 Nov 2:eabl4784.
3. Merck 社ホームページ: Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study (2021.11.22 閲覧) <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
4. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Molnupiravir (MK-4482) in Non-Hospitalized Adult Participants With COVID-19 (MK-4482-002)(2021.11.22 閲覧)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04575597>
5. Pfizer 社ホームページ: Pfizer Announces Additional Phase 2/3 Study Results Confirming Robust Efficacy of Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate in Reducing Risk of Hospitalization or Death (2021.12.15 閲覧)
<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results>
6. ClinicalTrials.gov: A Study of PF-07321332/Ritonavir in Nonhospitalized High Risk Adult Participants With COVID-19(2021.11.22 閲覧)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04960202>