

ファイザーの新薬パクスロピドについて

● 金曜日 - 24 12 月 2021

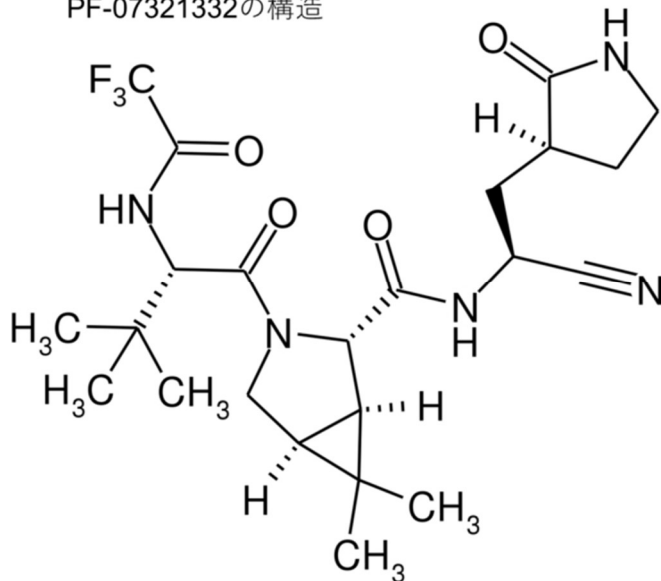
一昨日アメリカの FDA がコロナ感染症の治療薬としてファイザー製薬のパクスロピドを緊急使用を許可したというニュースがありました。これまで先行していたメルクのモルヌピラビルも緊急使用申請をしていましたが、まだ許可がでておらず、服用薬としてはこのパクスロピドがアメリカで初めての許可薬となります。重症化防止効果はなかなか優れたもののようです。今日はこのパクスロピドについてご紹介します。なお、日本ではモルヌピラビルの申請が先行しており近々承認がおりそうと予測されていますが、パクスロピドは未申請であり近々申請が行われる予定だそうです。

本日の内容は、すべて「りんブログ」(下記 url)から引用させていただきました。知りたいことがすべて書いてありました。感謝申し上げます。青字部分が引用部分です。

<https://www.lynn-pharma.com/pharmacist-news/2021/11/07/paxlovid/>

このパクスロピドは、**プロテアーゼ阻害薬である「PF-07321332」と HIV の治療薬として承認されている、リトナビルという薬の合剤**(二つの薬を同時に使用)です。現在、**日本を含む国際共同第Ⅲ相試験を実施中で、対象は予防、軽症～中等症Ⅰ(第Ⅲ相)**となっています。

PF-07321332の構造



PF-07321332は、ファイザー社が開発した抗ウイルス剤で、経口活性のある3C様プロテアーゼ阻害剤として作用する。酵素の触媒システイン

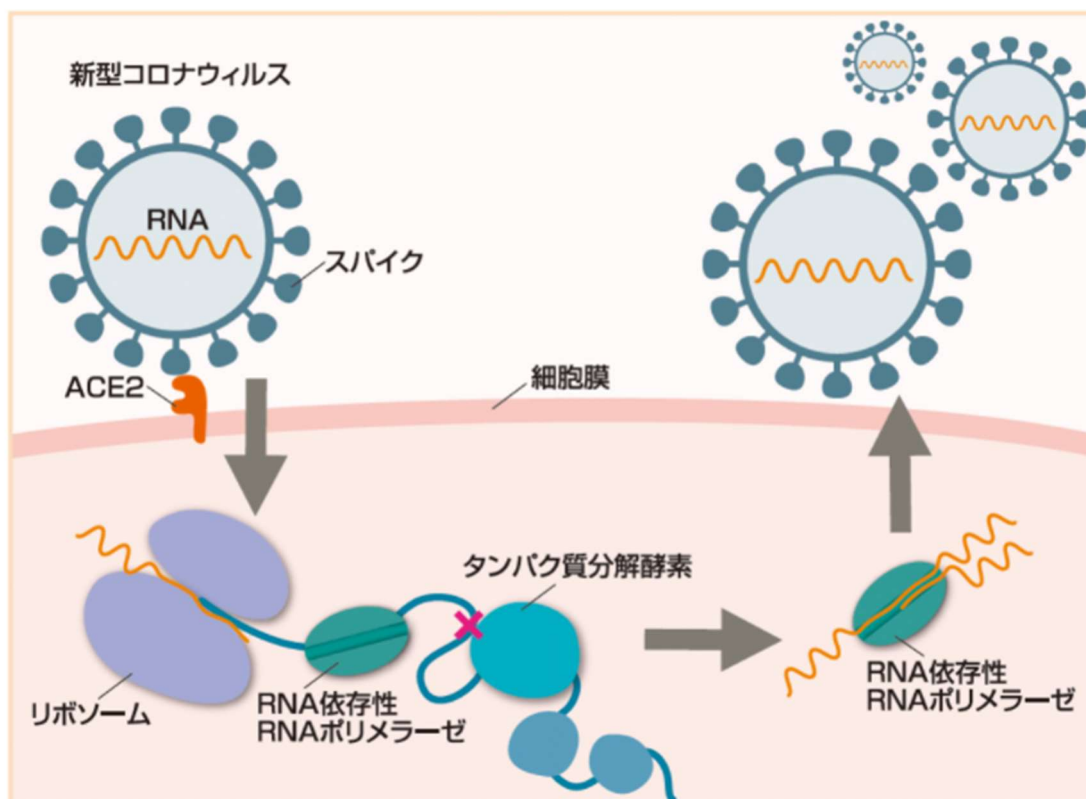
(Cys145) 残基に直接結合する共有結合型の阻害剤である。

化学式 C₂₃H₃₂F₃N₅O₄
分子量 499.54 g·mol⁻¹

CAS番号 2628280-40-8

Wikipedia より引用

PF-07321332 の作用機序



新型コロナウイルスの細胞への侵入と複製（国立研究開発法人理化学研究所「Spring-8で新型コロナウイルスと闘う」より）

上記図をもとに、コロナウイルスがヒトの体内で増殖する過程を大まかに分けると次の通りです。

1. 体内に侵入後、ヒト細胞膜にスパイクタンパクでくっつき、ウイルス RNA が侵入する
2. ウイルス RNA をヒト細胞内のタンパク質合成装置(リボソーム)で翻訳し、複数のウイルスタンパク質つながったものが作られる
3. 複数の繋がったウイルスタンパク質の中に**タンパク質分解酵素(プロテアーゼ)**があり、必要な部分に切り分けられる
4. 作られたタンパク質のうち RNA ポリメラーゼがウイルス RNA を複製し、増殖する
5. 増殖したウイルスは細胞外へ放出され、さらに増殖する。

PF-07321332 は上記の3の部分のタンパク質分解酵素(プロテアーゼ)を阻害します。新型コロナウイルスのタンパク質分解酵素は「**3CL プロテアーゼ**」というもので、**PF-07321332** はこの **3CL プロテアーゼ** という酵素を阻害することで、複数の繋がったウイルスタンパク質の切断ができず、結果ウイルスの増殖を防ぐようです。」

あえて追加説明は不要かと思いますが、ウイルスが細胞内に侵入し、増殖する際に複数のたんぱく質が繋がった形で複製され、それを酵素で切り分けて増殖していくのだが、この薬は切り分ける酵素の働きを阻害するため、ウイルスは増殖することができなくなる、ということのようです。なおメルクの本モルヌピラビルの場合には上記増殖過程の4、ウイルス RNA の増殖を阻害する作用機序であり、パクスロピ

ドとは異なるとのこと。しかしいずれの場合も、ワクチンとは異なり、変異株に対する効果は期待できるようです。

それでは、合剤のもうひとつの成分であるリトナビルはどのような働きをするのでしょうか？これも「りんブログ」から引用させていただきます。

リトナビルの作用機序

リトナビルは薬というよりは、「リトナビルブースト」という、併用する薬剤の効果の増強を期待して加えられているようです。リトナビルの Wikipedia には次の記載がありました。

リトナビルは、元々は HIV プロテアーゼ阻害薬として開発された。**2015 年では、抗ウイルス活性を期待して用いることは稀で、他のプロテアーゼ阻害薬の効果増強を目的に併用される。**具体的には、リトナビルは患者の肝臓での CYP3A4 によるプロテアーゼ阻害薬代謝を阻害するため、低用量のリトナビルは他のプロテアーゼ阻害薬の効果を増強する。これは 1997 年に発見されたもので、プロテアーゼ阻害薬および HAART 療法の副作用が大幅に減少した。この効果は他の様々な医薬品の効果にも影響を与えるが、その大きさを正確に予測することは困難である。[リトナビル - Wikipedia](#) 作用機序より

臨床試験結果

症状発現後3日以内に治療	無作為化28日目まで			
	参加者 (人)	入院 (人)	入院率	死亡 (人)
PAXLOVID投与群	389	3	0.80%	0
プラセボ投与群	385	27	7%	7
症状発現後5日以内に治療	無作為化28日目まで			
	参加者 (人)	入院 (人)	入院率	死亡 (人)
PAXLOVID投与群	607	6	1%	0
プラセボ投与群	612	41	6.70%	10

治験の詳細は省略させていただきましたが、パクスロピド投与群が、偽薬投与群に比べて入院率、死亡率が顕著の低いことは明らかです。また安全性の観点からも治療上の緊急有害事象についても、重篤な有害事象、有害事象による投薬の中止も偽薬投与群と比較してむしろ少なかったということでした。

この結果、**新型コロナウイルスに感染してから 5 日以内にパクスロピドを服用することで、入院や重症化、死亡リスクが 89%低下した**としています。

この結果を見るとメルクの本ルムスプラビルよりも有効性が高いようにも思われます。コロナがインフルエンザ並みになる条件として、一般医から処方される有効な服用薬の使用があると思われそうですが、現時点では、このファイザーのパクスロピドがそうした有効な服用薬に対して最も近い位置にあるのではないかと思います。