緒言

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（以下，SARS-CoV-2）は，新型コロナウイルス感染症（以下，COVID-19）の原因病原体である[1]。

COVID-19 の主な臨床症状は，発熱，咳嗽，呼吸困難，筋肉痛および疲労であり[1]，無症候性感染から重度の肺炎，ARDS（以下，急性呼吸窮迫症候群），死亡に至るまで，幅広い様相を示す疾患である[2]。大部分（約 80%）の症例は無症候性または症状は軽度であるが[3]，COVID-19 で入院した患者は併存疾患数が多く高い死亡率を示し[4]，炎症性サイトカインの増加を伴う重度の炎症，ARDS，急性心損傷，血栓塞栓症，凝固性亢進，腎損傷，神経症状などの合併症を発現するリスクも高い[5,6,7,8]。

ニルマトレルビル（以下，PF-07321332）は，SARS-CoV-2 の 3C-like（以下，3CL）プロテアーゼ（SARS-CoV-2 の複製サイクルに不可欠なウイルスゲノムにコードされた酵素）を強力かつ選択的に阻害する経口治療薬である。3CL プロテアーゼはウイルス複製に不可欠なウイルスゲノムにコードされた酵素であり[9]，ウイルスの pp1a および pp1ab ポリタンパク質を複数の接合部位で消化し，RdRp，ヘリカーゼおよび 3CL プロテアーゼ自体などのウイルス複製および転写に重要な一連のタンパク質を生成する[10,11]。コロナウイルスの 3CL プロテアーゼに近縁のヒト類似体は知られていない[10,12]ことから，抗ウイルス薬の標的として有望視されている[13]。PF-07321332 は，生化学的酵素アッセイで SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼに対して有効であることを確認した（Ki = 0.00311 µmol/L）経口投与可能なペプチド模倣阻害薬であり，SARS-CoV-2 のみならず，その他のコロナウイルス（SARS-CoV-1，HCoV-229E，MERS-CoV，HCoV-OC43，HCoV-HKU1 および HCoV-NL63）に対して広範な抗コロナウイルス活性スペクトルを示した。本剤は，コロナウイルスの 3CL プロテアーゼに対して選択性を示し，一連のヒトプロテアーゼおよびヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼに対して，ほとんどまたは全く活性を示さなかった。

投与期間中に in vitro 抗ウイルス活性の EC_{90} 値を上回る PF-07321332 の曝露量に到達および維持させるために，PF-07321332 を薬物動態（以下，PK）ブースターとして作用するリトナビルと併用投与する。リトナビルは，CYP3A を介した PF-07321332 の代謝を阻害することにより血漿中 PF-07321332 濃度を上昇させる。リトナビルは SARS-CoV-2 の 3CL プロテアーゼに対して活性を示さず，SARS-CoV-2 に対して抗ウイルス活性を全く示さないと考えられる。

日本人を含む健康成人治験参加者を対象として本剤の安全性，忍容性および PK の評価を目的として C4671001 試験を実施した。また，PF-07321332/リトナビルの有効性と安全性を評価するため，重症化リスクの高い症候性の成人 COVID-19 外来患者を対象とした第 2/3 相試験（C4671005 試験）を実施した。その結果から， PF-07321332/リトナビルの極めて高い有効性および良好な安全性プロファイルを有することが示された。

COVID-19 パンデミックが進行中であり，ワクチンを接種できない免疫不全患者が存在し，ワクチン接種を完了した人においても SARS-CoV-2 の変異株が免疫系を回避する可能性があることから，ウイルス伝播を減少させ，臨床的回復までの期間を短縮し，重症化，入院および死亡を予防できる安全かつ有効な治療に対する緊急のアンメットメディカルニーズが存在する。経口抗ウイルス薬は，医療機関での管理を必要とせず，患者が服薬できる侵襲性のない投与方法である。また，抗ウイルス薬を感染早期に使用すれば，回復期間の短縮，入院加療および重症化

を防ぐことができ，SARS-CoV-2 感染が医療体制に及ぼす負荷（病院施設や集中治療室病床数の不足など）を抑制することができる。すなわち，経口抗ウイルス薬により COVID-19 に対する外来治療を提供することは，上述のニーズを満たすとともに，医療体制の逼迫を軽減すると考えられる。

米国では 2021 年 12 月 22 日に，SARS-CoV-2 ウイルスの直接検出検査が陽性で COVID-19 の重症化（入院または死亡など）のリスクが高い成人および小児患者（12 歳以上かつ体重 40 kg 以上）における軽度から中等度の COVID-19 の治療として緊急使用許可（Emergency Use Authorization：EUA）を取得した[14]。その後 2022 年 2 月 17 日に，本剤が重篤または生命を脅かす疾患のアンメットニーズを満たす可能性があるとして米国食品医薬品局（FDA）からファスト・トラックの指定を受け，2022 年 6 月 30 日に米国 FDA に新薬承認申請（NDA）を提出した。欧州では 2022 年 1 月 27 日に欧州医薬品庁（EMA）の欧州医薬品委員会（CHMP）より酸素補給を必要とせず，重症化リスクの高い COVID-19 の成人患者に対する本剤の使用について承認勧告が出され，2022 年 1 月 28 日に条件付き販売承認（Conditional Marketing Authorisation：CMA）を取得した。

本邦では 2022 年 2 月 10 日に，以下に示す効能・効果および用法・用量で PF-07321332/リトナビルの製造販売の特例承認を取得した。

【効能・効果】

SARS-CoV-2 による感染症

【用法・用量】

通常，成人及び 12 歳以上かつ体重 40 kg 以上の小児には，ニルマトレルビルとして 1 回 300 mg 及びリトナビルとして 1 回 100 mg を同時に 1 日 2 回，5 日間経口投与する。

参考文献

1 Sahin AR, Erdogen A, Agaoglu PM, et al. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. EJMO. 2020;4:1-7.

2 NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Available from: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/. Accessed on: 07 Dec 2021.

3 Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-42.

4 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020;323(20):2052-9.

5 Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368:m1091.

[6] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020;395(10239):1763-70.

[7] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683-90.

[8] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9.

[9] Kim JC, Spence RA, Currier PF, et al. Coronavirus protein processing and RNA synthesis is inhibited by the cysteine proteinase inhibitor E64d. Virology. 1995;208(1):1-8.

[10] Boras B, Jones RM, Anson BJ, et al. Discovery of a Novel Inhibitor of Coronavirus 3CL Protease for the Potential Treatment of COVID-19. bioRxiv : the preprint server for biology. 2021;10.1101/2020.09.12.293498.

[11] Hegyi A, Ziebuhr J. Conservation of substrate specificities among coronavirus main proteases. J Gen Virol. 2002;83:595-9.

[12] Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, et al. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. Science (New York, NY). 2003;300(5626):1763-7.

[13] Pillaiyar T, Manickam M, Namasivayam V, et al. An Overview of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) 3CL Protease Inhibitors: Peptidomimetics and Small Molecule Chemotherapy. J Med Chem. 2016;59(14):6595-628.

[14] FDA. Emergency Use Authorization 105. 6 July 2022. Available from: https://www.fda.gov/media/155049/download. Accessed on: 13 Jul 2022.