




## 学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ①・論	第 689 号	氏名	中村圭介
審査委員会委員	主査氏名	伊東 弘樹 	
	副査氏名	平松 和史 	
	副査氏名	小宮 幸介 	
論文題目			
<p>A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Study of Molnupiravir in Healthy Japanese to Support Special Approval in Japan to Treat COVID-19  (COVID-19 治療薬モルヌピラビルの日本における特例承認取得をサポートする日本人健常人における第 1 相プラセボ比較ランダム化試験)</p>			
論文掲載雑誌名 Clinical and Translational Science			
論文要旨			
<p>【目的】モルヌピラビルは我が国で最初に開発された COVID-19 経口治療薬であり、COVID-19 パンデミック下において我が国で特例承認を取得した薬剤である。モルヌピラビルは、リボヌクレオシド核酸アナログである N-hydroxycytidine (NHC) の経口プロドラッグで、NHC の互変異性体が RNA 複製の際に致死突然変異生成をもたらす、抗ウイルス効果を発揮する。そのため SARS-CoV-2 を含む RNA ウイルスに対して抗ウイルス活性を持ち、ウイルス変異の影響も受けにくい。そこで申請者は、グローバル第 2/3 相試験を実施しながら、特例承認に不可欠なモルヌピラビルの安全性および薬物動態データを取得した。【方法】日本人健常成人男性を対象に、モルヌピラビルの安全性及び食事の影響を含む薬物動態を評価する第 1 相試験を実施した。試験は 2 パートに分け、パート 1 において単回投与での評価及び食事の影響を検討し、パート 2 では連続投与での評価を行った。モルヌピラビルは体内において即座に加水分解され NHC となるため、NHC-TP の薬物動態を評価するべく、両パートにおいて治験参加者より血漿および末梢血単核球のサンプルを採取した。【結果】モルヌピラビルの 1600mg までの単回投与及び 1 日 2 回 400mg 並びに 800mg の 5.5 日連続投与は良好な忍容性を示した。また、NHC は速やかに最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) に到達した。NHC の薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) 及び C<sub>max</sub> はモルヌピラビルの投与量依存的に増加した。NHC-TP についても末梢血単核球内濃度で評価したところ、おおよそモルヌピラビルの投与量依存的に増加した。モルヌピラビル投与時の食事の影響として、NHC の C<sub>max</sub> が空腹時と比較して軽度減少し、AUC はほぼ変わらなかった。【考察】本試験で得られたデータは、非日本人健常成人で実施した試験データと比較して、似た安全性及び薬物動態プロファイルであった。本試験において 1 例の中止例を含む 3 例の中毒性皮疹が、臨床用量 (800mg) での連続投与において報告された。これらの事象はいずれも軽度から中程度であった。なお、患者を対象とした試験では皮膚の有害事象は高頻度には認められていない。また、本試験のパート 2 において通常より例数を増やして臨床用量の安全性データを取得し、モルヌピラビルの特例承認取得をサポートした。</p>			
<p>本研究では、COVID-19 治療薬モルヌピラビルの日本人健常人における第 1 相プラセボ比較ランダム化試験を実施し、臨床用法・用量の結果から安全性、忍容性および薬物動態を評価し、パンデミック下における新薬開発における特例承認を速やかに取得する方法を示した。そのため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験  
の結果の要旨  
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第689号	氏名	中村圭介
審査委員会委員	主査氏名	伊東 弘樹 (伊東)	
	副査氏名	平松 和史 (平松)	
	副査氏名	小宮 幸作 (小宮)	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 創薬のシーズの検討は、どのようにしているのか。</li> <li>2. Phase1 で日本人を対象としているが、アジア人でのこの時点でのデータはなかったのか。</li> <li>3. 人種で差が生じるとしたら、何が予想されたのか。</li> <li>4. スパイクタンパクに対しての薬剤ではないということは、変異株に対して優越性があるが、NHC-TP が効かなくなる可能性はありうるか。それはどのような状況か。</li> <li>5. モルヌピラビルの代謝、排泄の経路について説明しなさい。</li> <li>6. 他のウイルスへの効果はあるのか。またどのようなウイルスに対して効果があるのか。</li> <li>7. なぜ被験者は男性なのか。男女で意味のある差がなかったと記載しているが、何が意味がなかったのか。女性だけではなぜいけないのか。</li> <li>8. モルヌピラビル食後服用群における高脂肪食とは、どの程度のカロリーや脂肪量か。</li> <li>9. <i>in vitro</i> における SARS-CoV-2 への有効なモルヌピラビルの濃度は、どの程度か。</li> <li>10. 連続投与の期間は、どのように設定したか。</li> <li>11. 対象数は一般的なのか。Phase1 では対象数が少ないために、有害事象が生じた際にどのように有意かどうか決定しているのか。</li> <li>12. No clinically meaningful trends (論文を通して多用) とあるが、どのような意味か。</li> <li>13. 空腹時と食後服用の薬物動態の検討で、空腹時服用群で Cmax が高いのに対して、AUC は食後服用群の方が高い結果となっているのはなぜか。</li> <li>14. 中毒性皮疹が発生した要因は、何が考えられるか。</li> <li>15. 気道分泌物など局所での薬物動態の解析はなされているか。</li> <li>16. モルヌピラビルの投与対象となる高齢者や腎機能障害のある患者での薬物動態の解析はなされているか。</li> <li>17. 予防投与の検討はどうなっているか。</li> <li>18. 変異株への効果も期待できるのか。</li> <li>19. ウイルスの RNA ポリメラーゼの変異に伴う耐性化のリスクはないか。</li> <li>20. ワクチン接種者では効果が有意でないといわれているが、今後の課題はどのようなものか。</li> </ol> <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 中村 圭介

## 論 文 題 目

A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Study of Molnupiravir in Healthy Japanese to Support Special Approval in Japan to Treat COVID-19

(COVID-19 治療薬モルヌピラビルの日本における特例承認取得をサポートする日本人健常人における第 1 相プラセボ比較ランダム化試験)

## 要 旨

## ア. 緒言 (目的)

モルヌピラビルは我が国で最初に開発された COVID-19 経口治療薬であり、COVID-19 パンデミック下において米国食品医薬品局(FDA) の緊急使用許可 (EUA)、及び我が国の医薬品医療機器等法に基づいた特例承認を取得した極めて重要性の高い薬剤である。モルヌピラビルは、リボヌクレオシド核酸アナログである N-hydroxycytidine (NHC) の経口プロドラッグである。その作用機序は極めてユニークで、NHC の互変異性体がシチジン(C)及びウラシル(U)に構造的に類似していることから、その活性代謝物である三リン酸化体 (NHC-TP) がシチジン三リン酸化体 (CTP) やウラシル三リン酸化体 (UTP) と代替可能となることによって RNA 複製の際に致命的突然変異生成をもたらし、抗ウイルス効果を発揮する。そのため SARS-CoV-2 を含む RNA ウイルスに対して抗ウイルス活性を持ち、ウイルス変異の影響も受けにくい。本研究では、COVID-19 パンデミックに対応した経口治療薬の迅速な開発を目指し、グローバル第 2/3 相試験を実施しながら、特例承認に不可欠なモルヌピラビルの安全性および薬物動態データを取得した。

## イ. 研究対象及び方法 (材料を含む)

日本人健常成人男性を対象に、モルヌピラビルの安全性及び食事の影響を含む薬物動態を評価する第 1 相試験を実施した。試験は 2 パートに分け、パート 1 において単回投与での評価 (各用量、実

薬投与 6 例、プラセボ投与 2 例の計画)、及び食事の影響の評価を行い、パート 2 では連続投与での評価を行った(各用量、実薬投与 15 例、プラセボ投与 5 例の計画)。モルヌピラビルは体内において即座に加水分解され NHC となるため、NHC-TP の薬物動態を評価するべく、両パートにおいて治験参加者より血漿および末梢血単核球 (PBMC) のサンプルを採取した。

#### ウ. 結果

モルヌピラビルの 1600mg までの単回投与、及び 1 日 2 回 400mg 並びに 800mg の 5.5 日連続投与は良好な忍容性を示した。また、NHC は中央値 1 時間から 2 時間の間で速やかに最高血漿中濃度 (Cmax) に到達した。NHC の薬物血中濃度時間曲線下面積(AUC)及び Cmax はモルヌピラビルの投与量依存的に増加した。モルヌピラビルを 1 日 2 回 400mg 投与と 800mg 投与を比較することによって計算された蓄積比は約 1 であった。NHC-TP についても末梢血単核球内濃度で評価したところ、おおよそモルヌピラビルの投与量依存的に増加した。モルヌピラビル投与時の食事の影響として、NHC の Cmax が空腹時と比較して軽度 (24%) 減少し、AUC はほぼ変わらなかった。

#### エ. 考察

本試験で得られたデータは、非日本人健常成人で実施した試験データと比較して、似た安全性及び薬物動態プロファイルであった。本試験において比較的多くみられた有害事象として、1 例の中止例を含む 3 例の中毒性皮疹が、臨床用量 (800mg) での連続投与において報告されたが、非日本人健常成人を対象とした試験においても 1 例の皮疹による中止が報告されていた。これらの事象はいずれも軽度から中程度であり、ステロイド及び抗ヒスタミン薬治療で回復した。なお、患者を対象とした試験では皮膚の有害事象は高頻度には認められていない (2%未満)。また、本試験のパート 2 において通常より例数を増やして臨床用量の安全性データを取得したことは、患者を対象とした試験で日本人組み入れ数が少なかったことを補い、モルヌピラビルの特例承認取得をサポートした。

#### オ. 結語 (まとめ)

本試験の薬物動態プロファイル、並びに良好な安全性プロファイルのデータから、日本人でのモルヌピラビルの臨床用法・用量 (食事の制限なく投与可能) が支持され、特例承認の取得をサポートした。パンデミック下における新薬開発において、グローバル試験参加による日本の患者データが集めにくい場合、日本人健常成人でデータを多めに取り、特例承認制度を利用することによって、薬事承認を速やかに取得する方法は 1 つの開発手段となり得ると考えられた。