

COVID-19 治療薬モルヌピラビルは経口投与で初期感染に 効果を示すが催奇形性に要注意

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)

新型コロナウイルスデルタ株感染症のピーク(第5波)が過ぎ、第6波の到来を心配していますが、南アフリカのエイズ感染者に起源を持つオミクロン株が流行し始めてその心配が現実になりそうです。2020年1月から流行し始めた新型コロナウイルス2型(SARS-CoV-2 またはその感染症をCOVID-19 と省略します)は、政府のお金をかけた対策にも関わらず、新しい変異株が流行する度に患者数が増加→減少を繰り返していますが、早期に mRNA ワクチン(詳細は別稿「COVID-19 に対する mRNA ワクチンの開発」参照)の開発・接種が進み、重症化患者数が減少したように思います。その中で、重症化への移行を少なくするために、感染初期に経口投与可能な抗ウイルス薬の必要性が叫ばれ、まず、現存する医薬から COVID-19 に効果を示す薬の探索が行われ、いくつかの候補について臨床試験が進みました。最初に緊急使用が認められたのは、C 型肝炎ウイルス感染症治療薬候補として最初合成され、その後、エボラウイルス感染症治療薬候補として臨床試験が行われ、さらに、COVID-19 治療薬として FDA に承認されたレムデシビル(RDV)です¹⁾(しかし、WHO が主導した同じ投与方法・量の人数を増やした Phase 3 試験では無効でした²⁾)。この化合物は入院患者に対する2時間の持続点滴での使用しか認められていないことから、医療体制の逼迫を解消できず、一方、日本で従来の抗インフルエンザ薬が無効の場合にのみ使用が許可されるファビピラビル(アビガン)は、経口剤ですがいくつかの臨床試験で、いずれも COVID-19 に対する効果は示されませんでした。

そんな中で出てきたのがモルヌピラビル(MPV)です。この化合物は図1に示すように、N⁴-ヒドロキシシチジン(NHC)の糖部 5'水酸基をイソブチリル化した化合物です。NHC が余りにも水溶性が高いために、経口投与可能な脂溶性誘導体として MPV が選択されたのだと思います。1日2回(800 mg x 2)5日間の投与で効果を示し、重症化移行抑制率は約 30%だと言われています。最初、MPV は入院患者(中等症・重症)を対象に臨床試験が行われましたが、途中で感染初期患者の治療に方針転換したようです。MPV はウイルス遺伝子(RNA)に変異をたくさん起こしウイルスを死滅させる薬です(後述)。もし、同じメカニズムが宿主細胞の DNA にも起きれば変異原性=催奇形性、発がん性につながる可能性があります。メルク社はごく最近 MPV を日本での感染初期患者に対する経口投与可能な治療薬として申請しました(追記2参照)。しかし、日本の報道は、MPV の催奇形性について一言も触れません。小生は、その点に危機感を持ち MPV の代謝・作用機

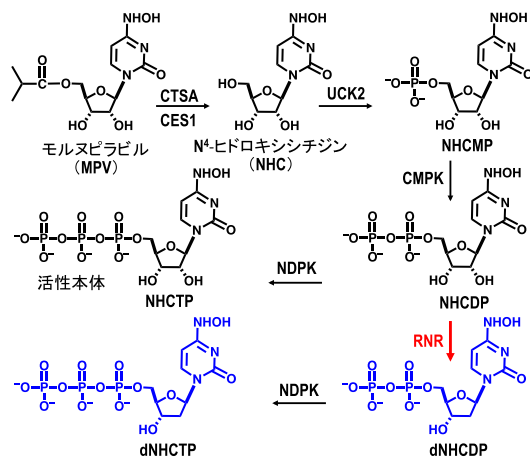


図1. 新規抗 SARS-CoV-2 薬モルヌピラビルの代謝と催奇形性

序を文献調査し、考えましたので以下に示します。すでに日本で承認されているヌクレオシド薬の中に催奇形性を示す化合物がいくつかありますので、それらから随分多く学んでいます(プレディニン、免疫抑制薬についての詳細は本稿では触れません)。

MPVを経口投与すると血中でほぼ全て NHC に代謝され、全身に分布し、標的となる肺組織にも分布し、ヌクレオシドトランスポーターを介して細胞質内に取込まれます。細胞質内ではシチジンによく似ているので速やかにリン酸化され活性本体である 5'-三リン酸体(NHCTP)に代謝されます。図2に抗ウイルス活性発現の機序を示します。シチジンの4位アミノ基の水素原子の一つを水酸基に置換すると、水酸基の電気陰性度が大きいために電子対移動が起きて、通常のアミノ(シチシン)型と異常なイミノ(ウラシル)型互変

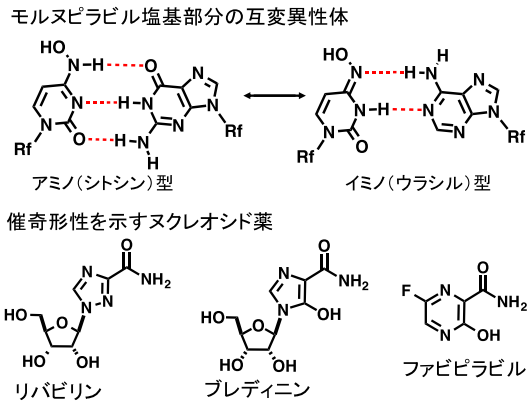


図2. モルヌピラビルの作用機序と催奇形性を示すヌクレオシド

異性をとります(図2、プロトン NMR スペクトルでは両者の混合物であることが分かります)。NHCTP が SARS-CoV-2 遺伝子 RNA 中にウイルスの RNA 依存 RNA ポリメラーゼ(RdRp)によって取り込まれた場合に、NHC がシチシン型をとる場合は、GTPと3本の水素結合でGが正常に取り込まれますが、ウラシル型をとる場合は、ATPと水素結合が可能になりAが異常に取り込まれます。これが繰り返されると数多くの変異がウイルス RNA に入り、ウイルスは正常なタンパク質を作ることができずに、死に至ると言われています。これを lethal mutagenesis と言います。

もう一度、図1に戻ってください。活性本体 NHCTP の一つ手前の代謝物 NHCDP は、DNA 合成の律速酵素の一つであるリボヌクレオチドレダクターゼ(RNR)の基質になるのではないかと考えられます(NHCDP の構造が天然の CDP の構造とよく似ているためです)。RNR は NHCDP を dNHCDP(語頭の d は 2-デオキシリボースを意味します)に代謝し、これが更にリン酸化を受けると dNHCTP になります。もし、宿主細胞が増殖期にある場合は、宿主の DNA ポリメラーゼ(DNApol)により dG や dA の向かいに dNHCTP が取り込まれ、更に、取り込んだ DNA が複製する際に、dGTPのみならず dATP が取り込まれ、抗ウイルス活性発現の作用機序と同様に、ヒト遺伝子に変異が数多く入ることになります。一般に、RNA 合成は M 期を除く細胞周期各期で起こり、多種類の RNA 合成に対応しなければなりませんので、必要な NTP(ATP, GTP, CTP, UTP の総称)濃度はかなり高くなりますが、DNA 合成は主に S 期でしか起きませんので、dNTP 量は NTP 量の数10分の1から100分の1しか必要ありません。従って、もし、NHCDP が RNR の良い基質でなくともごく少量の dNHCTP が生成すれば DNA 中に取り込まれて変異をひき起こすことになります。ヒト組織・細胞はそんなに頻りに増殖相には入っていないので、問題は「受精」期だと思われます。このような心配をしている時に、Zhou らは、動物細胞(CHO-K1 細胞)のヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HPRT)遺伝子での変異を NHC と、すでに変異を起こすことが知られているリバビリン(C 型肝炎治療薬)やファビピラビル(アビガン、インフルエンザウイルス感染症治療薬)(図2)と比較した

論文を発表しました³⁾。小生の予想通り、NHC はファビピラビルの約6倍、リバビリンの約9倍強い変異を示しました。この結果は、NHCDP が RNR によって dNHCDP に還元され、さらに、dNHCTP に代謝され、動物細胞の DNApol で DNA 中に取込まれることを意味しています。この実験は細胞を使った実験から得られた結果に過ぎず *in vivo* でどのような結果になるかを待たねばなりません、この論文には、催奇形性のみならず発がん性も疑われると書いてありました³⁾。催奇形性は投与期間の長短ではなく、投与期間内に DNA 複製が起きるかどうかに依存しますが、発がん性は変異の蓄積が必要になりますので、このような短期間の投与では問題にならず、さらに長期の投与が必要になるのではないかと考えます。

更に、抗インフルエンザ薬ファビピラビル(アビガン)の添付文書には次のように書かれています。「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」。モルヌピラビルは、上述したようにファビピラビルよりかなり強い催奇形性を示す可能性があります。一番心配なことは、昨年度の挨拶にも書きましたが、SARS-CoV-2 感染者には無症状患者が多いということです。感染者として認定されても元気だからといって上記の行為におよび、もし、受精した場合は大変なことになる可能性があることを、薬剤師諸君は患者に十分に注意喚起する必要があります(追記1参照)。多分、モルヌピラビルの添付文書(追記3参照)にも上記と同様のことが書かれると思います。しかし、小生は、1990 年の初めごろ起きた「ソリブジン」事件を忘れることはできません。ソリブジン(ユースビル)はヤマサ醤油が合成した抗水痘・帯状疱疹ウイルス(VZV)薬であり、極めて効果が強いヌクレオシド誘導体(アシクロビルの2千~3千倍強い抗ヘルペスウイルス活性を持つ)でした。その添付文書には「**本剤の代謝物プロモビニルウラシルは、ピリミジン代謝の律速酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼを阻害することが報告されており、フルオロウラシル系薬剤(5-FU,テガフルなど)との併用によりそれらの血中濃度を高め作用を増強する恐れがあるので、併用投与を避けること**」と記載されているにも関わらず(その後、「併用は行わないこと」に変更になった)、一部でフルオロウラシル系抗がん剤との併用が行われ(がん患者は免疫が低下しているのでウイルス感染しやすい)、臨床試験段階で3名、発売後1年間で15人の死者を出し、販売は自主的に中止になりました。後に作られたテレビ報道番組で、ある乳がん患者が担当医を訪ね、帯状疱疹で非常に痛い、自分はこのような抗がん剤を服用している(実際にフルオロウラシル系薬剤を医師に見せた)が、これらの薬と併用できる帯状疱疹を治す薬が欲しいと述べたところ、この医師は今、すごく良い薬が使えるようになったからと言ってソリブジンを処方したそうです。この患者は数日後に副作用でお亡くなりになりました。このような事件のために患者が死亡したばかりでなく、すばらしい薬が死んでしまいました。本文の趣旨の「催奇形性」とは異なりますが、添付文書に書かれていても無視されたり忘れられることが起きる例としてとりあげました。しかし、現在は、6年制を卒業した薬剤師が多数おり、「ソリブジン」事件の頃とは薬剤師の力量が格段に上がっていると思いますがこのような事件・事故を繰り返さないために老婆心で付け加えました。催奇形性を示すモルヌピラビルを使用するなど言っている訳ではありません。このコロナ禍の状況下で現状を打破するには、薬害の発生を抑える工夫をしながら使わねばならないことを訴えたいだけです。

なお、私達も北大人獣共通感染症国際共同研究所と共同で抗 SARS-CoV-2 薬(RpRd 阻害薬)の開発を行っています、その詳細は前仲先生の稿(芳香 SCIENCE 71-4)をご覧ください。

文献

- 1) JH. Beigel, et al. *N. Engle. J. Med.* 383, 1813-1826 (2020)
- 2) WHO solidarity trial consortium *N. Engle. J. Med.* 384, 497-511 (2021)
- 3) S. Zhou, et al. *J. Infect. Dis.* 244, 415-419 (2021)

追記1

この原稿を卒業生で薬剤師として働いている方に事前に読んでもらったところ次のようなご指摘がありました。「医療の現場では、コロナウイルス患者と接触できるのは医師と看護師(と検査スタッフ)に限られ、薬剤師が直接患者に会って服薬指導する場面はないのではないか」、というものです(この状況は病院毎に異なるようです)。確かに、無症状や軽症の患者が病院や薬局を訪ねて薬剤師から直接服薬指導を受ける局面はないのかもしれませんが。ニュースで「モルヌピラビルが実用化された場合、外来での処方に基づき薬局から患者の居宅に配送することも可能にするように準備をしている」と厚労相が述べたそうです。そのようになった場合、誰がどのように催奇形性の注意喚起をするのでしょうか。注意文書を添付しても果たして読まれるのでしょうか？

追記2

12月15日の朝のNHKニュースで、モルヌピラビルの審査が米国FDAで行われ、採決の結果13(賛成)対10(反対)で承認されたとのことでした。しかし、その結果はFDAからメルク社にはまだ届けられていないらしく、その理由は、1)重症化移行抑制率が30%と低いこと、および、2)催奇形性が考えられると述べていました。小生は、日本のニュースで初めてモルヌピラビルの催奇形性について報道されたのを聞きました(その後、NHKでは催奇形性については一切触れなくなりましたし、他社でもこの点については一切触れません)。その後、米国での承認は遅れ、パクスロビド(プロテアーゼ阻害剤、ファイザー)承認の直前に制限付き承認(他に使用できる治療薬がない、または、使えない場合に限る)となりました。この承認の仕方は、日本での抗インフルエンザ薬アビピラビル(アビガン)の場合とほぼ同じです(アビガンの場合には催奇形性のために申請から数年遅れて承認されましたが、いまだに、「他の抗インフルエンザウイルス薬が無効または効果不十分な新型または再興型インフルエンザウイルス感染症が発生し、本剤を当該インフルエンザウイルスへの対策に使用すると国が判断した場合にのみ、患者への投与が検討される医薬品である」と厳しい制限が付いています。一方、日本では12月24日にメルク社の申請に対する審査が行われるとのこと。処方された患者に催奇形性をどのように注意喚起するかを含めて十分な審議をして欲しいものです。なお、EUではモルヌピラビルの承認は見送られたようですが各国の自主性に任せるようです。フランスでは承認しませんでした。

追記3

12月24日に厚労省は全く制限なしにモルヌピラビルを特例承認しました。アビガンの場合とは全く異なる無条件承認です。何か、政治的な力が働いたとしか思えません。一方、MSD社の添付文書には、9.特定の背景を有する患者に関する注意の中の9.4生殖能を有する者の中に「妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること」とあり、9.5妊婦の項で、「妊娠又は、妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胎児毒性が報告されている。妊娠ラットの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、

N-ヒドロキシシチジン(NHC)の臨床暴露量の8倍に相当する用量で**催奇形性**および**胚・胎児致死**が、3倍以上に相当する用量で胎児の発育遅延が認められている。また、妊婦ウサギの器官形成期にモルヌピラビルを投与した実験において、NHC の臨床暴露量の18倍に相当する用量で胎児体重の低値が認められている。」と述べています。抗インフルエンザ薬ファビピラビル(アビガン)の場合は「男女を問わず、投与期間中及び投与終了後 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指示」と記載されていましたが、モルヌピラビルの場合は「男性」については全く無視です。前例主義の日本の官僚制度の中で前例を無視するほどのことがあったのでしょうか。日本の薬事行政の見識のなさ、レベルの低さを感じます。こうなったからには、この薬剤で「薬害」が起こらないことを祈るのみです。

2021 年 12 月 17 日 記
2022 年 1 月 11 日 追記