

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2022年7月22日

Science:

パクスロビドに耐性が生ずるおそれ

【松崎雑感】

VIPであるバイデン大統領は毎日抗原検査を行ってきました。陽性になったので、すぐにパクスロビドを飲み始めたと伝えられています。現在重症化リスクを持つ人々の唯一の効果的な経口薬と言われているパクスロビドですが、この薬の効きにくい変異株が出始めているようです。

HIVや結核では、一種類の薬ではなく、数種類の薬を同時に投与して、耐性を持つ変異ウイルスが出ないようにしています。新型コロナも同様の薬物治療の方向になるのかもしれませんが。

パクスロビドに耐性が生ずるおそれ

Service RF. **Bad news for Paxlovid? Resistance may be coming.** **Science.** 2022;377(6602):138-139. doi:10.1126/science.add8037

パクスロビドの効きにくい新型コロナ変異株が実験室と市中感染株で発見

ファイザーの開発した新型コロナウイルス特効薬パクスロビドの処方が増えている。これは多くの患者にとって朗報である。重症化を防止するからである。

しかし、コロナウイルスが様々な仕組みで、米国で使用承認を受けもっとも広く投与されている2種類の経口抗ウイルス薬の作用をすり抜けるように変異することが実験研究で分かってきた。

すでに市中流行株にも同様の所見があることが分かっている。臨床医は、新型コロナに最も効果のある薬剤が効かなくなるのではないかと心配している。

コロンビア大学のウイルス学者、デビッド・ホー氏は、ウイルスを攻撃したなら、必ずそれをかわす変異が起きると語った。

彼は30年前にHIV治療薬の耐性誘導に関する最初の報告者となっている。

彼のチームは、遅かれ早かれ、現在効果のある薬剤に対しても耐性が誘導されるだろうと考えている。

パクスロビドは、重症化のおそれのある感染者に限って投与するとされているが、通常の5日間投与で、一時軽快するが、その後症状が再燃する患者が少数いることが報告されている。

もう一つの臨床上の問題は、重症化リスクの少ない患者に投与した場合、重症化を減らすことができるかどうかである。

ファイザー社が、その臨床トライアルで統計学的有意差が見られなかったことを理由として、そのトライアルが中止された。

FDAは2021年12月にパクスロビドの緊急使用を承認した。この薬剤は抗ウイルス薬ニルマトレルビルと体内でのニルマトレルビルの分解を抑制するリトナビルという薬剤で構成されている。

ニルマトレルビルの生産が間に合わないため、パクスロビドの流通は遅れた。4月中旬まで、米国では週当たり4万人分の処方に限られていた。それ以降週当たり16万人分まで増産された。

パクスロビドの供給量が増えると、ウイルスの変異傾向が増強される。新型コロナに感染すると数兆個のウイルス粒子が複製されるため、様々な方向への変異が膨大に発生する。

現在のところ、パクスロビドの効果をそぐような変異は発生していないようだ。ニルマトレルビルにはウイルスが作り出した長大な前駆分子を切断する新型コロナウイルス・メインプロテアーゼ（Mpro）を阻害して、ウイルスの複製のための重要な段階を阻止する働きがある。

2月にファイザー社は、ニルマトレルビルが原初株のほかに、アルファ、ベータ、デルタ、ガンマ、ラムダ、オミクロンの各変異株のMpro活性を阻害する機能があることが証明されたと公表している。

しかし最近の研究では、新型コロナウイルスがこの薬剤に耐性を持ち始めているようだという成績が出ている。

これはどのような抗ウイルス薬でも必ずたどる運命である。新型コロナウイルスに低濃度のニルマトレルビルを添加して培養すると、急速に耐性が形成され、生き延びるウイルスが発生することが報告されている。

リアルワールドでは、免疫の低下している人々、あるいは、決められた量の薬を服用しない場合、耐性を持つウイルスが発生することになる。

実験室で半数の新型コロナウイルスを失活させる濃度のニルマトレルビルを12回投与すると、Mpro活性阻害作用をつかさどるアミノ酸に3か所の変異が発生して、ニルマトレルビルの効果が20分の1から80分の1となったことが報告されている。

1千万件以上の新型コロナウイルス遺伝子配列データベースを検索すると、パクスロビドがそれほど使用されていない時期に、ベルギーの市中感染者でMpro活性阻害作用をブロックする2種類のアミノ酸変異が過去に生じていたことが分かった。

新型コロナウイルスの変異のリストは増え続けている。最近の報告では、ニルマトレルビル耐性をもたらすおそれのある変異が66件見つかっているという。

大腸菌を用いた実験によれば、この66件の変異中11件はMpro活性が維持される変異であり、その11件中5件では、ニルマトレルビルに対する耐性を持っていることが分かった（半数のウイルスを失活させる濃度が10倍必要となる）。

専門家は、すでに様々な変異が始まっており、リアルワールドに現れるのは時間の問題だと語る。

それではなぜ、まだ新たな懸念変異株が出ていないのか？

一つはパクスロビド投与人数がそれほど多くないこと。もう一つは、Mproがウイルス複製に有利な特徴を保持しつつ、パクスロビドに対して完全な体制を持つためには、多くの段階の変異が必要なためであると考えられる。

ただしパクスロビド投与後症状の再燃する2%程度の人々については、今のところ、耐性ができたわけではないと解釈されている。ただしそれも今後どうなるかはわからない。

ファイザー社は、パクスロビドについて、高用量を短期間に限定して投与することで、生存できるウイルスを根絶して変異の起こる余裕がないようにデザインされているとしている。

HIV治療で行われたように数種類の抗ウイルス薬を同時投与して、残存ウイルスをできるだけ減らすという戦術もある。

別の経口薬モルヌピラビルはパクスロビドよりも効果は低く、かえって変異を促進する作用機序もあるので投与そのものが懸念されている。

レムデシビルは軽中等症に静脈内投与とされている。動物実験ではモルヌピラビルとニルマトレルビルの併用が有効だという成績が出ているが、ヒトの臨床効果は明らかでない。

現在製薬会社は、新たな抗ウイルス薬の開発を続けているが、当面有望な候補薬はないようだ。

Drugs for Neglected Diseases Initiativeがファイザー社に臨床トライアルに対して、パクスロビドを提供するよう要請しているが、ファイザー社は、自社で同じトライアルをするからと、提供に応じていないという。

結局、現在のところ頼りになる抗ウイルス薬はパクスロビドだけであるが、それもそのうちに効果が落ちるに違いない。

起きる可能性のあることは必ず起きる、少なくとも実験室ではすでに起きている、と専門家は語った。