

コロナウイルス文献情報とコメント(拡散自由)

2023年2月9日

Nature:

モルヌピラビル（ラゲブリオ®）がウイルスの変異を促進するおそれが見出されている：投与中止が必要との意見もあり

【松崎雑感】

発熱外来で新型コロナ感染が確認された高齢で基礎疾患のある方々には、モルヌピロビル（ラゲブリオ®）を投与しています。当初、この薬剤は重症化を「僅か30%」減らす効果があるとされ、とりあえず投与していました。ただしその後のトライアルで、それほどの重症化防止効果がないというデータも出され、この薬剤の洗礼を潜り抜けて、「さらに強くなった」新型コロナウイルスが悪さをする恐れがあると考える研究者もいます。われわれ第一線の医療者は、自転車操業で日々を切り抜けています。しっかりしたエビデンスは年単位でしかわからないのでしょうか。

松崎道幸 道北勤医協ながやま医院 matsuzaki-m@dohoku-kinikyo.or.jp

モルヌピラビル（ラゲブリオ®）がウイルスの変異を促進するおそれ：投与中止が必要との意見もあり

Callaway E. COVID drug drives viral mutations - and now some want to halt its use [published online ahead of print, 2023 Feb 7]. *Nature*. 2023;10.1038/d41586-023-00347-z. doi:10.1038/d41586-023-00347-z

抗ウイルス薬モルヌピラビル投与により、新型コロナウイルスの変異が増えているという研究結果が報告された。

モルヌピラビルはウイルスの遺伝子配列をかく乱し、突然変異を急増させることで、複製能力を削ぎ、ウイルスの排除をもたらすという仕組みの薬剤である。

しかし、1300万件の新型コロナウイルス遺伝子解析の結果、ウイルスにモルヌピラビルが作用してもたらされた変異が検出された。

この研究の著者は、モルヌピラビル投与により遺伝子配列の変異が促進され（ほとんどのウイルスは複製力を失うが：松崎）、生き残って周囲の人々に二次感染するものもあらわれる恐れがあると語った。

この研究は1月にプレプリントサーバーに投稿された。まだピアレビュー前である。

シアトルのフレッドハッチンソンがん研究センター進化ウイルス学者ジェシー・ブルーム氏は「この薬剤が懸念変異株を生み出すおそれがあるかどうかはまだわからない」と語った。

新型コロナウイルスのゲノムに変異が生ずると、免疫すり抜けや二次感染能力が高まることもあるが、ほとんどの場合、逆に作用することが多い。

分子模倣

モルヌピラビルはメルク社が開発し、イギリスとアメリカで2021年末、オーストラリアで2022年初頭に認可された。5日間毎日8カプセルを服用することで、入院と死亡リスクを有意に減らすことができるという臨床トライアルの結果が報告されている。

モルヌピラビルは、新型コロナウイルスのRNAを模倣した構造を持っている。モルヌピラビル投与により、新型コロナウイルスの遺伝子に突然変異が誘発され、複製能力を消失させるという作用機序である。

ヒト細胞とハムスターの動物実験では、本剤投与により、ウイルス量が激減したことが証明されている。

しかし、モルヌピラビル投与により新型コロナウイルスを完全に根絶させることはできず、複製力を保持した変異ウイルスが周囲の人々の感染する恐れもあると指摘する専門家もいる。

この恐れは以前から理論的にありうると考えられていたが、新型コロナウイルス変異株追跡グループに参加しているアメリカの教師ライアン・ヒスナー氏が、世界各地から、ひとつ前の株より多数の変異が共通して起きている株が採取されていることに気づいた。

その変異は一定の奇妙な傾向を持っており、モルヌピラビル投与によって発生したと考えられた。

専門家らは、この特徴的な変異がいつから始まったかを調査した。その結果、モルヌピラビル投与が広がった2022年から出現していることが分かった。特に、イギリス、アメリカ、オーストラリアなど、モルヌピラビルが多く投与されている国に多く見られ、フランスやカナダなど採用されていない国では少なかった。

この変異が多く出現しているのは、モルヌピラビル投与機会の多い高齢者層だった。ケアホームにモルヌピラビルが事前配布されていたオーストラリアでは、25か所の変異を持つウイルスが少なくとも20人の80代、90代の人々から検出されていた。

モルヌピラビルの影響を示していた系統の中で、オーストラリアの一例を含む数例から、二次感染能力を持っていることが示唆される多数の変異が検出された。

「我々のデータは、モルヌピラビルで突然変異したウイルスは感染力を失うという考えを完全に否定している」とロンドンのフランシスクリック研究所コンピュータ生物学者テオ・サンダーソン氏は述べている。

もうこれ以上変異しないのか？

メルク社は、状況証拠だけでモルヌピラビルが多数の突然変異を作り出すと主張されていると述べている。ステートメントでは「著者らは、モルヌピラビル投与がこれらの変異を作り出したと主張しているが、実際にモルヌピラビルを投与された患者からこれらの変異ウイルスが同定された証拠は提示していない」と述べている。

一方、ブルーム氏は、研究者らがモルヌピラビル投与で極めて高度に変異し感染力を保持したウイルスが発生したという妥当な主張を行っていると考えている。

しかし、モルヌピラビル投与により新たな変異株発生が促進されるのか、それとも逆にウイルスの病原性を弱めるかはまだわからないとしている。「新型コロナウイルスには、モルヌピラビル投与以前にすでに多くの変異が起きている」と彼は語った。

カリフォルニア工科大学の定量的生物科学者ラステム・イスマギロフ氏は、モルヌピラビル投与が新たな変異株を生み出すおそれがないかどうかを急いで調査し、この薬剤のベネフィットとの考量を行う必要があると述べた。

「ロシアンルーレットで勝つためには、先ずオッズを知ることが大事だ」

バンクーバーのブリティッシュコロンビア大学進化生物学者サラ・オットー氏は、今回の論文がモルヌピラビル投与を考え直すべき証拠を示していると語った。

彼女はイギリスでの大規模調査によれば、モルヌピラビル投与による入院と死亡リスク低下効果は見られなかったと指摘した。

「臨床効果が明らかでないのに、免疫すり抜け力と感染力を高めるような変異を速める薬剤である恐れがあるから、私はこの薬剤の投与を中止すべきだと考える」と語った。