

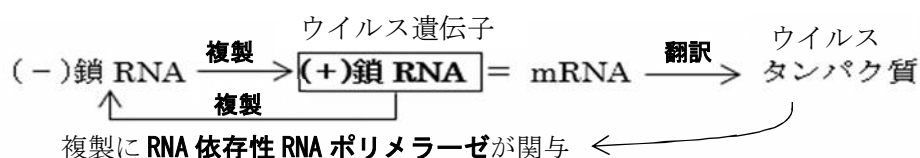
モルヌピラビル



新型コロナウイルス(以下、COVID-19)対応の待望の飲み薬第一号で、商品名はラゲブリオ[®]カ[®]セルです。すでに様々な情報があふれていると思いますので、ここではこれまで本ニュースで取り上げてきた視点で本剤の添付文書(インタビューフォームは現在、未公開)を見てみましょう。

1) COVID-19とは

COVID-19が流行する前は、風邪(上気道炎)の原因は90%がウイルス性で原因ウイルスとしてライノウイルスやコロナウイルスが上位を占めていましたが、当時コロナウイルスは普通の風邪ウイルスとして扱われていました。約2年前からコロナウイルスはなぜか突然変異を繰り返し始め今に至ります。とは言え、過去にもコロナウイルスは変異をしてSARSやMERSとして日本以外の国々で大流行した突然変異の実績をもっています。コロナウイルスの遺伝子は蛋白質情報をもつ一本鎖RNAで、カプシドと呼ばれるウイルス由来蛋白質と結合し、さらにエンベロープと呼ばれるスパイク蛋白質を含む脂質二重膜で覆われています。エンベロープ上のスパイク蛋白質が人の細胞膜上の受容体蛋白質と結合するとウイルスは人細胞内に取り込まれます。人細胞内で放出された遺伝子RNAはmRNAと同じ働きをするので人細胞の蛋白質合成場のリボソームに向かい、人の道具を使って何種類かのウイルス蛋白質を合成し始めます。その中の1つに**RNA依存性RNAポリメラーゼ**(人細胞内には無い)があり、これが遺伝子RNAを複製します。つまりウイルスの増殖が開始されます。ただ第一段階での複製は遺伝子RNAと相補的な塩基をもつRNAの合成になり、これは蛋白質情報を持たない(-)鎖RNAになります。そこで(-)鎖RNAを鋳型として先ほどのRNAポリメラーゼを利用して蛋白質情報をもった(+)鎖RNA(遺伝子本体)を複製します。この(+)鎖RNAがたくさん作られるとウイルスの増殖が進みます。



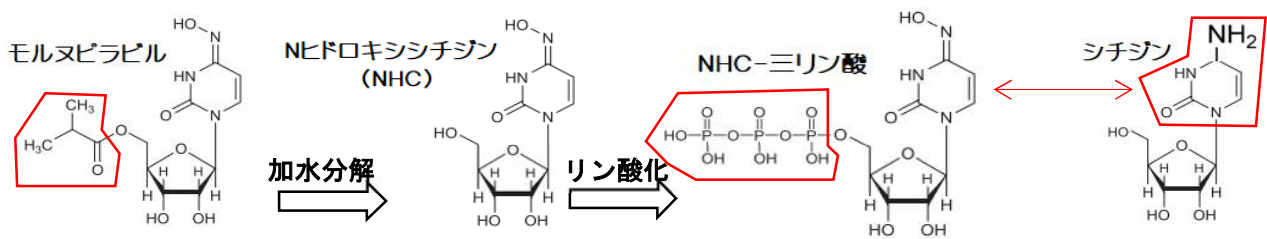
2) モルヌピラビル(ラゲブリオ[®])の添付文書から考える~()内は添付文書割り振り番号~

①一般名のステム(19)

一般名の Molnupiravir のステムは「-vir」で抗ウイルス薬を意味します。アビガン[®](Favipiravir)と同じような機序で共通する語尾の「-piravir」がRNA依存性RNAポリメラーゼ阻害薬のステムとも思われますが、WHOの一般名ステム表2018年にはその記載はありませんでした。

②作用機序(18.1、19)

モルヌピラビルはプロドラッグで、吸収後加水分解されN-ヒドロキシシチジン(NHC)となり、さらに細胞内でリン酸化されN-ヒドロキシシチジン5'-三リン酸(NHC-TP)となります。このNHC-TPがCOVID-19のRNA依存性RNAポリメラーゼの基質となり、ウイルス複製の際に取り込まれ、ウイルス遺伝子の変異割合を増加させてウイルスの複製を阻害します。RNAはアデニン(A)、グアニン(G)、ウラシル(U)、シトシン(C)の4つの塩基の組み合わせになりますから、おそらくシトシンのリボース体のシチジンの代わりにN-ヒドロキシシチジン(NHC)が組み込まれ合成阻害が起こるのでしょう。



③血中濃度半減期(16.1)

添付文書には NHC としての T_{max} 、 C_{max} 、AUC の記載はあるものの $t_{1/2}$ の記載はありません。しかし、1 日 2 回の反復投与で得られた NHC の AUC の累積係数が 1.09 だったので有効半減期は 3.3 時間とあります。本ニュース 245 号でも取り上げましたが、累積係数は蓄積率のことで定常状態の C_{max} が初回 C_{max}

の何倍になるかを示しており蓄積率 $= \frac{1}{1 - e^{-Ke1 \cdot \tau}}$ で現わせました。ここで蓄積率=1.09、 $Ke1$ (消失速度係数)= $0.693/t_{1/2}$ 、 τ (投与間隔)=12 時間として半減期を求めるために式を変形すると $t_{1/2} = -(8.316)/\ln(1-1/1.09) = 3.33$ 時間となり添付文書の半減期もこの計算式を利用したのだと分かります。

ところで投与間隔(12h)の中に半減期(3.3h)が 3.6 個あります。3 個以下が定常状態有りの目安になりますが、モルヌピラビルは蓄積率も 1 割未満の増加でしたから、定常状態はほぼ無いと考えてよく、服用した日から何らかの効果がでるタイプの薬になります。従って「感染症状が発現したら速やかに服用することで何らかの効果が期待できるはず」と理論上はなります。

※本薬の添付文書の C_{max} や AUC の平均値は「幾何平均値」で表現されています。例数は 6 例や 5 例と少ないのですが、数値の分布が小さな値の人が大勢いて、かなり大きな値の人が少なからずいるような分布をしている可能性があります。よく見かける正規分布ではなさそうです。

④代謝(16.4)

モルヌピラビルは消化管付近で加水分解、感染細胞内でリン酸化の変化を受けるので薬物代謝酵素 CYP の関与はなさそうです。また NHC は内因性ピリミジン(ウリジンやシチジンなど)と同じ経路で代謝され消失するとありますので、ここでも CYP は関係なさそうです。そのため肝機能障害者に影響する可能性は低いとしています(16.6.2)。つまり肝消失型薬ではないように見えます。ただピリミジンは β アラニンを経てアセチル CoA へと代謝されますが、この反応は主に肝臓で起こるとする文献もあり、重篤な肝障害時には影響が出てくるかもしれない広い意味での肝消失型薬と言えるかもしれません。

⑤排泄(16.5)

モルヌピラビル投与後の NHC 尿中排泄率は 3%であったとの記載がありますが、おそらく尿中 NHC 量のモルヌピラビル投与量に対する比だと思われます。インタビューフォームがまだ公開されていないのでバイオアベイラビリティは不明ですが、腎排泄型薬ではなさそうです。添付文書は腎機能障害者には腎排泄ではないため本剤が影響を及ぼす可能性は低いとしています(16.6.1)。

⑥妊婦(9.5)

RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ自体は人を含む真核細胞内にはないので、その酵素に特異性のある阻害薬(基質)であれば人への影響は無さそうですが、動物実験では奇形、致死を含む胎児毒性が報告されています。真核細胞には DNA 依存性 RNA ポリメラーゼが存在し mRNA を合成します。このポリメラーゼは基本的に NHC を基質としないようですが、NHC が大量になると誤ってシチジンの代わりに NHC も取り込んでしまい、生体に必須の蛋白質量が減り胎児毒性につながるのかもしれません。妊娠・妊娠の可能性のある女性には禁忌となっています(2.2)。

以上、スペースの関係で一部の紹介ですが、新しい薬なのでしっかり見守りたいものです。(終わり)