

抗インフルエンザ薬について

千里金蘭大学副学長

白木 公康

(聞き手 山内俊一)

抗インフルエンザ薬（アビガン等）について、最新の知見をご教示ください。

<匿名>

山内 抗インフルエンザ薬について、いろいろな知見を教示くださいということで、白木先生にお越しいただきました。先生はファビピラビルの著名な開発者でいらっしゃいますが、まず、ファビピラビルという物質に注目されたあたりの経緯からお話いただけますか。

白木 私たちは富士フィルム富山化学工業と一緒にこの抗ウイルス薬の開発をしていく中で、3万個の中で1個だけ、インフルエンザに効く薬が見つかりました。その構造を見たときに、今までのものと違って、どうも核酸として効きそうだと思った。今、抗ウイルス薬として一番よく使われているアシクロビルのような感じで効く化合物ではないかと予想しました。

山内 まず構造に注目されたのですね。

白木 はい。RNAに関して、今までのリバビリンとは全く違う形だということがわかったので、これがヒトで使えれば、新しい薬として注目されるだろうと思いました。私たちの大学ではインフルエンザの実験をしていたので、インフルエンザ感染動物で効くかどうかを調べてみたら、たいへんよく効いていました。本当にうれしかったというか、これで新しい抗インフルエンザ薬になるなど思いました。

ただ、マウスでは効くけれども、ヒトでは効かない化合物がたくさんあります。インフルエンザによくかかるイタチの仲間の、インフルエンザ感染フェレットでも効いていたので、おそらくこれはヒトでも効くだろうと、そこからヒトへ向けた開発が始まりました。

山内 従来の薬が幾つかありますが、これとの違いは、どういったあたりが

大きいのでしょうか。

白木 それまでの抗インフルエンザ薬は、ウイルス感染の広がりを抑えてインフルエンザに効くものの、RNA合成は抑えられません。要するに次の感染のための子孫の遺伝子はできてしまっているけれども、ファビピラビルは遺伝子を作らないことがわかりました。今までのオセルタミビルやバロキサビル、マルボキシルなどは、子どもが使っていると、5日目には10%ぐらいの子どもに耐性ウイルスができる。これはウイルスのRNA合成を止めずに子孫遺伝子を作った後で、ウイルス感染の広がりを止めるために耐性ウイルスが生じやすいようです。ファビピラビルは遺伝子を作らせないので、ウイルス量が少なく、致死性の感染症でオセルタミビルと比べてみると、オセルタミビルでは動物がほとんど死んでしまうようなところをファビピラビルは全部生き残らせるように、インフルエンザでも重症感染症に効くということがわかりました。それが他の薬との差異化という点です (図1)。

山内 ウイルスのRNAが作られなくなると考えてよいですね。

白木 作られなくなります。ファビピラビルは、ヘルペスウイルスでいうと、アシクロビルが遺伝子の合成を止めるのと同じように、ファビピラビルが取り込まれたところでRNA合成が止まってしまうということです。

山内 そうしますと、これは効果が出るのが非常に早いと考えてよいのでしょうか。

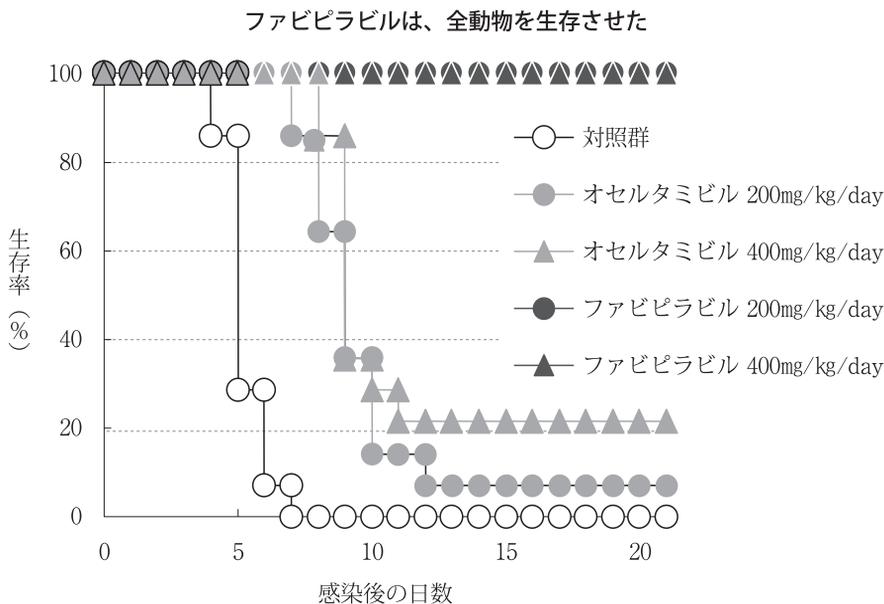
白木 細胞では早いのですが、インフルエンザにかかった方の体内では、6時間ぐらいで次の細胞へ順番に感染していきます。その際に細胞培養ですと、感染した細胞は順番に死んでいきます。ところが、体の中ではウイルスに感染した細胞は死なないうで、そのままウイルスを出し続け、最終的には正常の細胞に戻っていくようです。鼻咽頭でウイルスが増殖して炎症により発赤していても、感染粘膜上皮は脱落しないで正常粘膜に戻ります。

山内 確かにそうですね。

白木 粘膜の欠損ができるのだったら感染細胞は死ぬということなのですが、欠損ができないということは、いくら感染して細胞がやられても、正常の細胞に戻るということをウイルス感染で考えないといけないのです。抗ウイルス薬は、ウイルスRNAを産生するようになった感染細胞からの広がりは止める。しかし、RNAはToll like受容体を介してサイトカインやインターフェロン産生は続き、インフルエンザ症状は続く。そのため、インフルエンザでオセルタミビルなどを服用しても、ウイルスがサイトカイン産生をなくす1日半ぐらいは熱が出ているのだと思います。

山内 その点、このファビピラビル

図1 高力価インフルエンザウイルスによる重症感染症に対する治療効果



3×10^4 PFU A/PR/8/34 インフルエンザウイルス (経鼻感染)

オセルタミビルとファビピラビルのインフルエンザウイルスに対する作用は異なる。この作用の差異が感染動物ではどのように反映されるかを示した。致死性重症感染では、対照では感染5日ほどでマウスは死亡する。オセルタミビルでは3日ほどの延命効果はみられるが死亡する。ファビピラビルでは全例生存する。このように、重症感染症ではファビピラビルの治療効果の優位性が明らかになる。

Antiviral Chem Chemother 14, 235-241、2003を一部変更

は早々とそのRNAを抑えてしまい画期的ですね。

白木 画期的です。けれども、臨床試験でオセルタミビルと比べたところでは、オセルタミビルに対して、優位性は示さなかったということになって

います。オセルタミビルは多少解熱作用もあるのだらうと思います。

山内 ただ、オセルタミビルなどに関しては耐性ウイルスの問題も出てきていますが、この点、ファビピラビルはいかがでしょう。

白木 ファビピラビルに関しては、この化合物の特性がインフルエンザ以外のすべてのRNAウイルスに効くという特徴があります。すべてのRNAウイルスのRNA合成酵素に効くという事は、非常に共通性が高い部分に効いているので、耐性ができないということがわかりました。耐性変異は、酵素の共通性が高い重要部位に起こることになり、そのような耐性変異によって、RNA合成酵素としての活性がなくなるようです。だから、非常に広い範囲に効くという特性があるために耐性ウイルスができないことから、新型インフルエンザが流行し始めたとしても、最初の患者さんも、最後の患者さんにも有効に使えるだろうということです。

山内 非常に画期的ですね。ただ、実際にどうかをヒトで検証するということになりますと、COVID-19は特に、非常に早くからウイルスの増殖が始まるようですから、できれば症状が出たときにすぐ投与したほうがよいですね。

白木 インフルエンザが発症48時間以内、それから水痘が発症24時間以内、帯状疱疹が発症72時間以内に治療が開始されています。COVID-19は帯状疱疹並みの3日程度で使えるのが肺炎の予防とか、いろいろな合併症の予防に良いかと思います。ファビピラビルがそういう使い方ができるようになるのが理想で、現実には、今回の治験が行

われたのは軽症肺炎の方を対象にしています。

山内 それは何か理由があるのでしょうか。

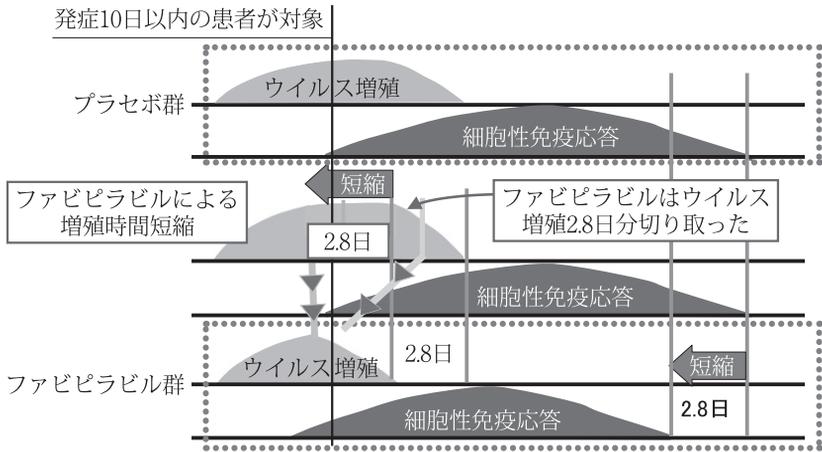
白木 それは入院患者さんの軽症肺炎しか対象にできなかったということだと思います。

山内 副作用への懸念ということで、これはまた後ほどお話をうかがいます。少し遅れてからの治療になると、ファビピラビルの有効性の検証はどうでしょうか。

白木 今回、有効性が15日ぐらいかかる病気がファビピラビル治療で11日ぐらいと、3日間ぐらい短縮しました(図2)。COVID-19肺炎は、ウイルス増殖とそれに対する細胞性免疫応答がほしい2週間続きますので、ウイルスが実際に体の中で増えているのは5日か6日ぐらいです。そうすると、ウイルスが増えている期間を3日短縮したということは、このウイルスの1回の増殖サイクルが6時間ですから、10回分ぐらいウイルスの増殖サイクルを阻止したことになります。ですから、すごく効いていると思うのですが、COVID-19に抗ウイルス薬は、もっと効くと思う方が多かったと思います。帯状疱疹の患者さんとなると、3週間、どなたも赤みが続きますから、まあそういうものかなと思っています。

山内 日本ではいろいろ制約もあるようですが、海外で今広く臨床試験が

図2 ファビピラビルの効果はウイルス増殖11サイクル分の時間短縮



ウイルス増殖と細胞性免疫応答によるCOVID-19肺炎の経過は帯状疱疹のように3週の経過を要する。富士フィルム富山化学工業が実施したファビピラビルの臨床試験では、臨床症状の改善までの時間が、ファビピラビル投与群で11.9日、プラセボ投与群では14.7日=2.8日短縮した。病変の回復までの時間は、図のように、ウイルスの増殖時間と免疫応答の時間からなる。ファビピラビルは抗ウイルス薬で、ウイルスに効くが、ウイルスに対する細胞性免疫応答時間には作用しない。したがって、ファビピラビルは、ウイルスの増殖時間を、2.8日短縮したことになる。この2.8日は、SARS-CoV-2の増殖の1サイクルは約6時間なので、ウイルス増殖を11サイクル分短縮した。このように帯状疱疹治療薬並みに著効と思われる。抗ウイルス薬は肺炎の炎症には効果はないが、免疫抑制薬であるデキサメタゾンが炎症を抑制するので、炎症の軽減には有効である。

なされていて、その中には非常に早期から使われるものもあると思いますから、今後、実際の臨床試験の成績が出てくると期待できると思います。一方、懸念されている副作用、先ほど日本の臨床試験の制約にも入ってくるのですが、こういったものが挙げられるでしょうか。

白木 やはり一つは妊婦さんには使

えないということです。その理由として最近わかってきたのは、受精して卵子から胎児になるまでの過程はsmall RNAが転写調節をしていて、そこでRNA合成を阻害する化合物はすべて胎児に影響を与える可能性が示唆されています。胎児に影響を与えるというのは、RNA合成阻害薬の宿命のようですので、妊婦さんに使わない、妊娠す

る可能性がある方は使わないというのはやむを得ないかと考えています。

山内 ただ、そのあたりは妊娠適齢期の女性に使わないということで、何となく乗り切れそうですが。

白木 乗り切っただけだったらと思います。

山内 それ以外の副作用としてはどういったものがありますか。

白木 今回COVID-19でもはっきりわかったのですが、尿酸値が上がる方がいるという点と、COVID-19自体で肝機能障害が出る可能性があるということです。肝機能障害はこの疾患の特徴でもあるので、今まで行われた臨床試験では両方の群に起こっています。あとは、男性の精液中にもファビピラ

ビルが入ってくるので、10日間ほどは妊娠を避けていただきたいということです。

山内 ただ、いずれにしても本体の病気に比べると特段大きな障害ではないので、これは注意点を守れば予防できそうな感じですね。そうなりますと、この薬剤の効果をもう少し広く臨床試験したいところですね。

白木 そうですね。早い段階で使えることを期待しています。

山内 これでファビピラビルに関してのいろいろなお話がかなり整理できたと思われれます。非常に期待を持って今後の試験を見守っていきたいと思います。ありがとうございました。