

図 32-3 アシクロビル(ACV)の抗ウイルス機序

アシクロビル(ACV)はHSVやVZVのチミジンキナーゼ(TK)により一リン酸になったのち、細胞のキナーゼにより二リン酸を経て三リン酸となる。ACV三リン酸はウイルスのDNAポリメラーゼの基質となり合成途中のウイルスHSV DNAに取り込まれるが、その際に3'-OHを持たないため、ここでDNAの合成が停止する(chain termination)。

も有効性を示すので、CMV網膜炎の治療薬として用いられるが、活性が弱く(有効濃度が高い)、副作用として腎毒性がある。

そのほかの抗ヘルペス薬としては、デオキシグアノシン誘導体のペンシクロビルやそのプロドラッグであるファミシクロビル、ヌクレオチド誘導体であるシドホビルなどがある(ペンシクロビルとシドホビルは国内未承認)。

## 6 抗インフルエンザウイルス薬

インフルエンザは特に高齢者が罹患すると重篤になることが多く、ワクチン接種とともに抗ウイルス化学療法の重要性が高い。2019年1月現在、抗インフルエンザウイルス薬として使用可能なものには、**アマンタジン**、**ザナミビル**、**オセルタミビル**、**ペラミビル**、**ラニナミビル**(図 32-2)に加え、RNAポリメラーゼ阻害作用を持つ**ファビピラビル**、そして新たに認可された**バロキサビル・マルボキシル**がある。なお、ファビピラビルは通常のインフルエンザウイルス感染に対する使用は認められていない。

### A アマンタジン amantadine

アマンタジンは本来、脳梗塞に伴う意欲・自発

性低下の改善薬やパーキンソン症候群の治療薬として使用されてきたが、A型インフルエンザウイルスのみがコードするM2タンパク質のイオンチャネル活性を阻害することにより、抗ウイルス効果を発揮する。したがって、本剤はA型のみ有効で、B型およびC型には効果を示さない。また、薬剤耐性ウイルスも比較的出現しやすいという欠点を有している。

### B ザナミビル zanamivir, オセルタミビル oseltamivir, ペラミビル peramivir, ラニナミビル laninamivir

この4つはいずれも、ウイルスが感染細胞から放出される時に必要な**ノイラミニダーゼ**を阻害する薬剤である。したがって、アマンタジンと異なりB型インフルエンザウイルスに対しても有効である。一方、投与方法においてザナミビルとラニナミビルが吸入薬、オセルタミビルは経口薬、そしてペラミビルは静注薬として用いられるという違いがある。これらの薬剤はインフルエンザ症状出現後、24~36時間以内に投与されると、症状の軽減や病期の短縮などの臨床効果を発揮する。しかし使用頻度の増加に伴って、薬剤耐性ウイルスの出現も報告されている。

## C バロキサビル・マルボキシル baloxavir marboxil

バロキサビル・マルボキシルは、インフルエンザウイルスの酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼに作用し、ウイルスの mRNA 合成を選択的に阻害する薬剤である。他の薬剤と異なり、単回投与で治療効果を発揮するという特長を有している。

## 7 抗 HIV 薬

抗ウイルス化学療法のなかで最も研究が進み、また最も多くの薬剤が開発されているのが**抗 HIV 薬**である。図 32-4 に HIV-1 のライフサイクルと抗 HIV 薬の標的、そして現在認可されている抗 HIV 薬を示す。また、図 32-2 にそのなかの代表的な薬剤の構造を示す。現在、臨床使用が認められている抗 HIV 薬は、① **侵入阻害薬**、② **核酸系逆転写酵素阻害薬** nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)、③ **非核酸系逆転写酵素阻害薬** non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)、④ **インテグラーゼ阻害薬**、そして⑤ **プロテアーゼ阻害薬** protease inhibitor (PI) の 5 種類である。通常の治療では、薬剤耐性ウイルスの出現を防ぎ、治療効果を持続させるために、2 種類の NRTI+1 種類のインテグラーゼ阻害薬もしくは 2 種類の NRTI+1 種類の PI による併用療法から開始され、**ART (antiretroviral therapy)** と呼ばれている。また最近ではこれら 3 剤を 1 錠にした合剤が広く用いられている。

### A 侵入阻害薬

HIV-1 の細胞への侵入は、ウイルスエンベロープ抗原である gp120 が標的細胞の CD4 分子および**ケモカインレセプター** (CCR5 および CXCR4) に結合することで開始される。その後、もう 1 つのエンベロープ抗原である gp41 が作用して、エンベロープと細胞膜の融合が起こり、ウイルスの内容物が細胞内に送り込まれて完了する (→HIV の生活環の項、502 頁参照)。エンフビルタイドは 36 アミノ酸からなるペプチドで、gp41 に作用し、エンベロープと細胞膜の膜融合を阻害することによって、ウイルスの増殖を抑制する。構造

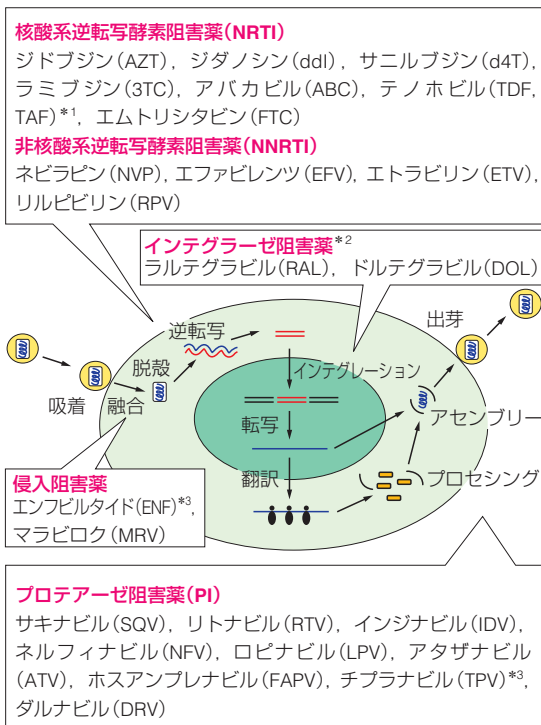


図 32-4 HIV-1 のライフサイクルと現在認可されている抗 HIV 薬

\*1 テノホビルのプロドラッグが 2 種類開発されている。

\*2 エルビテグラビル (EGV) も開発されているが、わが国では単剤としては認可されていない。

\*3 わが国ではエンフビルタイド、チプラナビルは認可されていない。

上、経口吸収性がないので、1 日 2 回皮下注射により投与されなければならない。

### B 核酸系逆転写酵素阻害薬 (NRTI)

抗 HIV 薬として最初に発見された**ジドブジン**を含め、現在 8 種類の薬剤が臨床で使用されている (図 32-4)。NRTI は細胞内に取り込まれたのち、宿主細胞のリン酸化酵素により三リン酸体となって活性化され HIV-1 の逆転写酵素によって合成途中のウイルス DNA に取り込まれる。その際に正常な逆転写酵素の基質であるデオキシヌクレオシド三リン酸 (dNTP) の DNA への取り込みを競合的に阻害するとともに、それ自身は DNA 鎖の伸長に必要な糖の 3'-OH を欠くため、DNA に取り込まれると、この時点で DNA 合成が停止する (**chain termination**)。NRTI のなかでは、現在**テノホビル**が最も多く用いられている。NRTI