

抗ウイルス薬 - 1

<https://l-hospitalier.github.io>

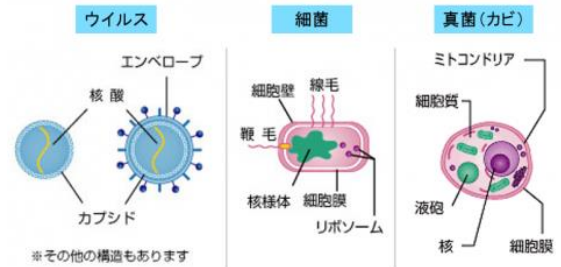
2017.8

【ウイルス】は宿主細胞機構を利用して増殖するためウイルス-ヒト間の差異は少ない。細菌では細胞壁や蛋白合成経路に細菌共通の機構があるが、ウイルスにはないので抗ウイルス薬の標的は多くはないが、それにもかかわらず多くの抗ウイルス薬が開発された。現在の抗ウイルス薬は蛋白の構造と機能の違いを利用して選択性を高めている。このための抗菌薬の多くがブロードスペクトラムなのに対し抗ウイルス薬では対象ウイルスは少数。ウイルスゲノムはDNAかRNAのどちらかの1/2本鎖で双方を持つものは発見されていない。ゲノムはビリオンと呼ばれカプシド(蛋白の殻)の中にあり、エンベロープという脂質二重膜(エンベロープ蛋白を含む)を持つものもある。【薬理学的分類】作用機序は①接着・侵入阻害 ②脱殻阻害 ③ゲノム複製阻害 ④成熟阻害(プロテアーゼ阻害) ⑤放出阻害 ⑥免疫修飾 ⑦その他に分かれる。【アシクロビル(ACV)、バラシクロビル】は③でグアニン類似体(アナログ)。

高い治療指数(中毒量/有効量)を持ち医療界に抗ウイルス薬が安全であることを確信させた薬物。HSV(herpes simplex virus)やVZV(varicella zoster virus)はDNA複製に必要な蛋白にDNAポリメラーゼとチミジンキナーゼ(TK)の2種を持つ。このTKはACVをリン酸化できるが哺乳類はACVをリン酸化(活性化)できない。このためHSVやVZV感染細胞には活性化ACVが蓄積する。正常哺乳類細胞との毒性の差はこうに説明される。バラシクロビル(バルトレックス)はACVプロドラッグで5倍のバイオアベイラビリティ(吸収)を持ちアシクロビル点滴に匹敵する血中濃度が得られる。高齢者と腎不全^{*1}では、ACV点滴は腎での結晶化による急性腎不全の報告あり、大量の水で服用するが90歳以上の高齢者では無理。また帯状疱疹では疼痛があり、NSAIDを併用するとプロスタグランジン生成を阻害、腎輸入動脈の収縮によるGFR低下を起こすので必要ならアセトアミノフェンを使う。【アメナメビル(アメナリーフ)】は2017年中には認可予定の新薬で肝排泄型。DNA合成にかかわる蛋白であるヘリカーゼ・プライマーゼの阻害薬(HPI)。200mg 1回投与で効果が期待される。開発のアステラスの型名ASP2151

は治験2相で重篤副作用を起こし2011年開発中止となったが2017年3相試験を終了? 【抗HIV薬】HIVは逆転写酵素を持つRNAウイルス(レトロウイルス)。逆転写酵素阻害剤やプロテアーゼ阻害剤を組み合わせるHAART(Highly Active Anti-Retroviral Therapy)が開発され予後を劇的に改善した。

^{*1} GFR評価にはシスタチンCによるeGFR_{Cys}を使う。高齢者では筋肉が少なく、クレアチニン値からの推測値は3~5倍の高いeGFR_{cre}値を示し、製薬会社の売り上げ促進に協力することになる(GFR80~150mL/minと信じられない値が出る)。^{*2}80代男で添付文書によりeGFR(10-25mL/min)から計算した投与量(2400mg/日)の1/4の600mg/日のACVで急性腎不全を起こした報告例あり。



● ウイルスの増殖過程

