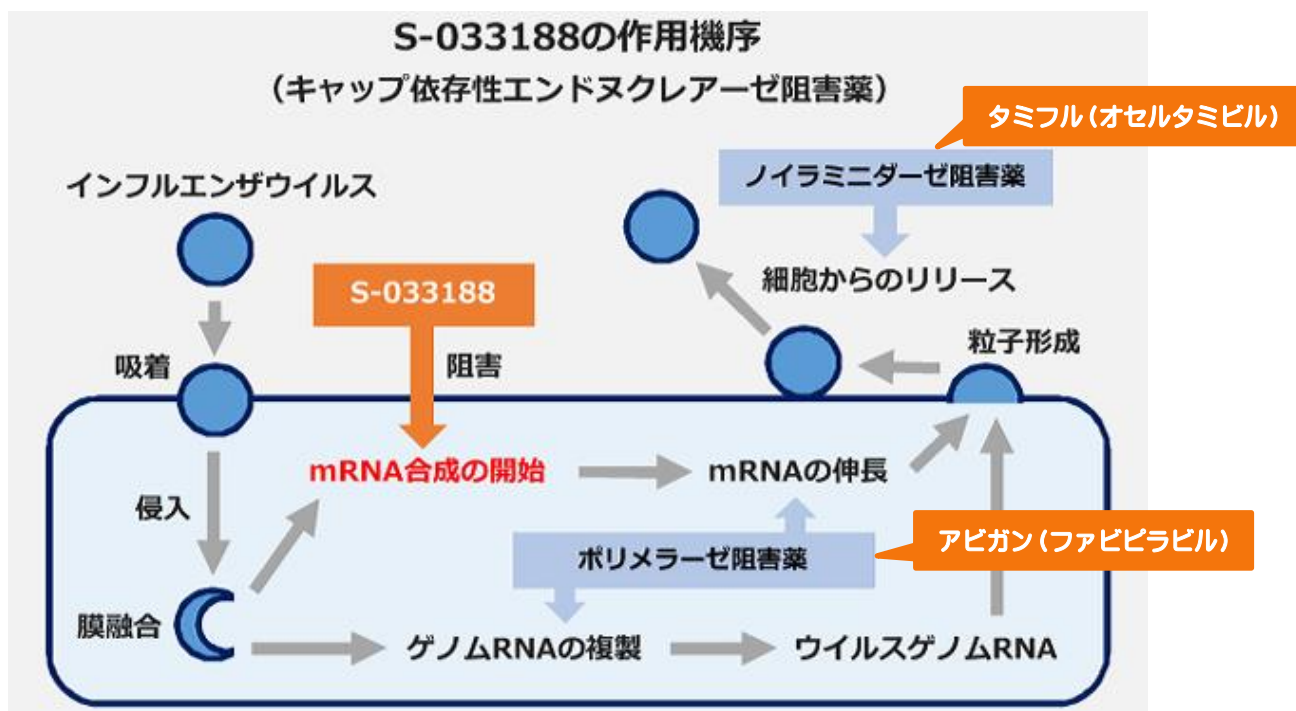


新抗インフル薬：キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤 S-033188

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

2018.2

【抗インフル薬】は現在 4 種類あり、広く使われている ① NA（ノイラミターゼ）阻害剤タミフルは A、B 型に有効。ウイルス増殖を抑えるのではなく、増殖したウイルスは細胞から出るときに宿主細胞膜で作ったカプセルを被って細胞外に出る（出芽）が、この時細胞膜を切り離すノイラミターゼを阻害、出られなくする（このため、宿主細胞にウイルスが行き渡った 48 時間後や重症例には禁忌） ② M2 蛋白阻害薬は A 型のみ有効なアマンタジン（シンメトレル）で細胞内に入ったウイルスが活動するため蛋白の被覆を外す（脱殻）のに必要なウイルス周辺の酸性化を阻害する。現在は耐性のため使用されない ③ RNA ポリメラーゼ阻害薬は A、B 型に有効なアビガン（ファビピラビル Favipiravir）。ウイルス RNA の複製を阻害し広範なウイルスに有効と考えられる。ノロやエボラ、鳥インフルにも有効とされる。新規の ④ S-033188 はシオノギとホフマン・ラ・ロッシュが開発中（2017 年秋に治験Ⅲ相を終了）の新しい機序の抗ウイルス薬で、細胞に侵入した後増殖に必要な RNA 複製の最初の mRNA の合成開始を阻害する。【感染と増殖】インフルエンザウイルスはマイナス鎖（遺伝子をコードするプラス鎖 RNA と相補的配列）の一本鎖 RNA で、自身のゲノム（vRNA）をヒトの細胞核内に潜り込ませ、増殖するためにウイルスの mRNA の合成を開始するための“スタートとなる部分（PCR のプライマー）”を必要とする。インフルエンザウイルスはヒトの mRNA からこれを切り出す（端から削り出すのがエキソヌクレアーゼ、途中で切るのがエンドヌクレアーゼ）。ヒト mRNA から切り出した開始点となる部分のことを“キャップ構造を含むプライマー”と呼び、これを作らせないのがキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬。ウイルスは増殖に必要なタンパク質を合成できず、



細胞内でのウイルス増殖を抑制する。【現状】③のアビガン 200mg（富士フィルム）は 2014 年に製造承認。適応は他剤無効の新型または再興型インフルエンザで国が当該インフルエンザに使用すると判断したもの^{*1}。④の S-033188 はタミフルに較べて有害事象の発生が少なく、グローバルⅢ相試験（1500 名）でタミフル 150mg/day、5 日間と比較、1 日 1 回経口投与でタミフルと同等の罹病期間短縮という結果を得た（2018.1 現在未発売）。

^{*1} H29.3.3 厚労省医薬品審査管理課長発。