

核酸アナログ製剤とDAA

今回も前号に続き、ウイルス肝炎に関連した話になります。最近ではB型ウイルス肝炎にしてもC型肝炎ウイルスにしてもインターフェロン療法は第一選択では無くなってきたようです(日本肝臓学会編; 慢性肝炎・肝硬変治療ガイド2019より)。代わりに何が使われるかという**核酸アナログ製剤**であったり、**直接型抗ウイルス薬(DAA)**という経口薬になります。その理由としては経口薬療法の方がインターフェロン療法より副作用が少なく、また効果もインターフェロンと同等というところにあるようです。経口薬療法はインターフェロンを使わない療法という意味で、**インターフェロンフリー療法**とも呼ばれています。

1) 核酸アナログ製剤とは

治療の目的は肝炎を引き起こしているウイルスの増殖を抑えることにありますから、ウイルス遺伝子を構成している核酸に類似した物質を投与して遺伝子の複製を途中で止めてしまう手段があります。

この作用機序は従来型の抗癌剤と同様の作用になります。癌細胞は人の正常細胞に似ているため従来型抗癌剤の核酸アナログは人の組織にもダメージを与えますが、ウイルス遺伝子の場合は、人の遺伝子と構造上の違いもあるため、アナログの構造次第によって人にあまりダメージを与えない製剤を合成することも可能です。ウイルス性肝炎で核酸アナログ製剤と呼ばれている製剤には下記のものがありますが、核酸アナログ製剤という用語はB型肝炎治療に限定された使われ方をしている印象があります。

①B型肝炎ウイルス用

- ・エンテカビル(バラクルード®)
- ・テノホビル(現在2種類のプロドラッグがあり、ジソプロキシシルフマル酸塩「テノゼット®」とアラフェナミドフマル酸塩「ベムリディ®」があります)
- ・以上が第一選択薬ですが、既に一線から退いた感のある**ラミブジン**(ゼフィックス®)や**阿德ホビル**(ヘプセラ®)も販売はされています。

②C型肝炎ウイルス用

- ・リバビリン(コペガス®、レベトール®)

作用機序はB型で利用される核酸アナログと大差が無いと思われませんが、核酸アナログとは呼ばれず単に**リバビリン療法**と呼ばれるケースもあるようです。

2) DAAとは

Direct acting antiviral の略で**直接型抗ウイルス薬**になります。特にC型肝炎ウイルスがRNA依存で産生するウイルス特有の蛋白質に対する阻害薬になります。現在販売されている製品としては

①NS3/NS4A遺伝子由来のプロテアーゼ阻害薬

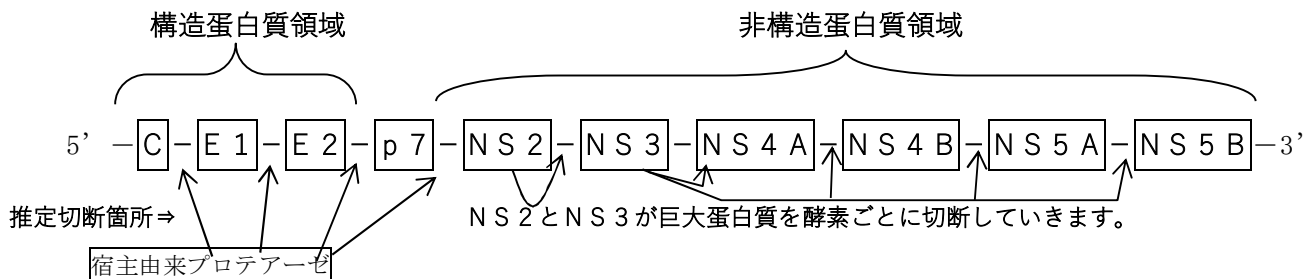
②NS5A遺伝子由来の複製複合体阻害薬

③NS5B遺伝子由来のRNAポリメラーゼ阻害薬: **ソフブール**のみ(ソバルディ®、ハーボニー等の1成分)

の3種類があります。ちなみにNSは**Non-Structural-protein**(非構造的蛋白質)からきており、いわゆる酵素などを示します。この阻害薬の名称がややこしいので簡単にC型肝炎ウイルスについて解説して

おきます(私なりに調べた結果なので、一度確認しておいてください)。

- ・C型肝炎ウイルスはRNAを遺伝子にもつウイルスです。
- ・そのRNAは遺伝子複製にも利用されますが、ウイルス特有の蛋白質をコードしており次のような配列構成をしており特有の蛋白質を合成します。四角で囲ったアルファベットが特有の蛋白質をコードする塩基配列になります。



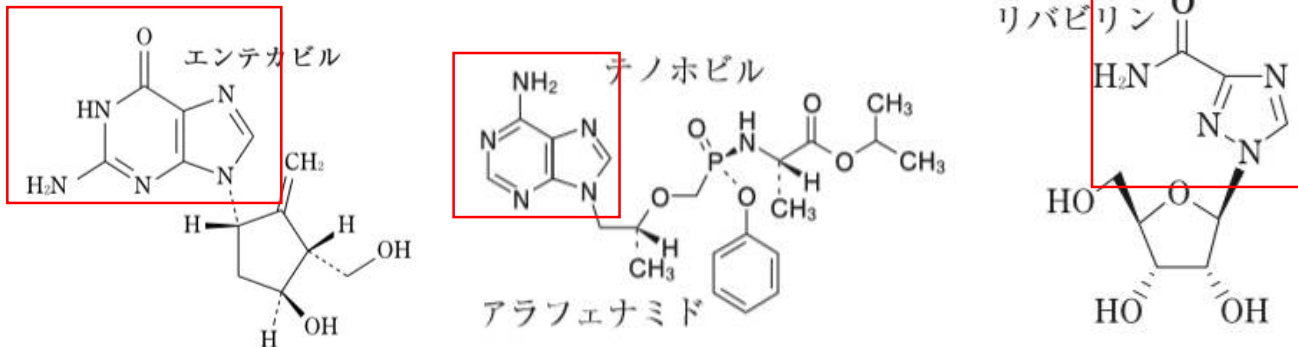
C : コア形成蛋白、E1&E2 : コア蛋白付着蛋白、NS2 : プロテアーゼの1種、NS3 : セリンプロテアーゼ、メタロプロテアーゼ、RNAヘリカーゼ活性を有す酵素、NS4A : 複製複合体のCofactor、NS4B : 複製複合体のCofactor、NS5A : RNA合成の中心factor、NS5B : RNAポリメラーゼ

- ・今回、注目するのはDAAの薬の中で**NS5B由来のRNAポリメラーゼ阻害薬**についてです。これはいわゆる**核酸アナログ製剤**とどのように違うのでしょうか？

3) 『核酸アナログ製剤』と『DAAの中のRNAポリメラーゼ阻害薬』との違い

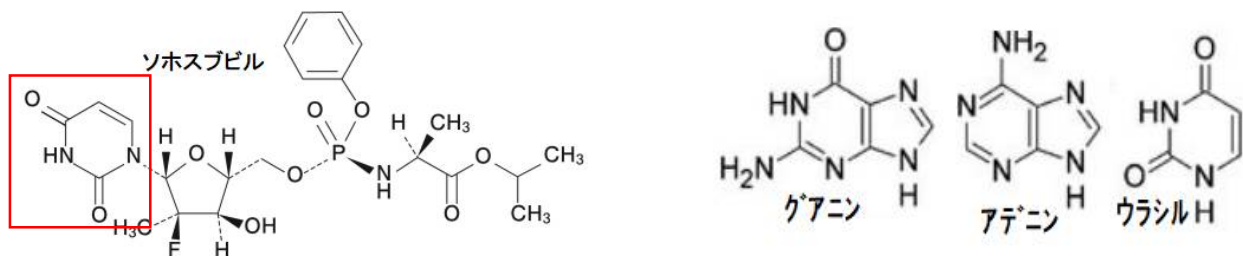
作用機序を見るといずれもウイルスが増殖時に利用する**アデノシン、グアノシン、ウリジン**の類似物で遺伝子複製の際にミスを起こさせ遺伝子の複製、つまりウイルスの増殖をストップさせるとあります。そこで、各薬剤の構造式を見てみましょう。

①核酸アナログ(エンテカビル、テノホビル(アラフェナミド)、リバビリン)



②DAAのRNAポリメラーゼ阻害薬(ソホスブビル)

③通常の塩基構造



各薬剤の赤枠部分を見てみますと**エンテカビル**は**グアニン**型、**テノホビル**は**アデニン**型、**リバビリン**は**グアニンの変形開裂型**、**ソホスブビル**は**ウラシル**型になっており、構造式上はDAAのRNAポリメラーゼ阻害薬は、核酸アナログ製剤に他ならないと言えます。DAAと分類されてしまうと何だか特別な薬かと思ってしまうますが、そうではないのだという認識をもつ必要があるでしょう。

(終わり)