



**本件の報道解禁につきましては、
平成 29 年 9 月 7 日(木)午前 11 時以降にお願いいたします。**

平成 29 年 8 月 25 日

報道機関 各位

新しい作用機序の帯状疱疹治療薬アメナメビルの開発

富山大学医学部ウイルス学講座は、新しい作用機序の帯状疱疹治療薬アメナメビルの作用機序の特性を明らかにするなど開発に関わってきました。この度、アメナメビルは、商品名「アメナリーフ錠 200mg」として、マルホ株式会社から平成 29 年 9 月 7 日に発売されることになりました。

ヘルペスウイルスの DNA 合成には最初の段階で 2 本鎖 DNA をそれぞれ 1 本鎖に分離して DNA 合成を始める準備をする酵素（ヘリカーゼ・プライマーゼ）の働きが必須です。アメナメビルはヘリカーゼ・プライマーゼを阻害して、ヘルペスウイルスの増殖を阻害する薬剤です。この新しい作用機序の分子標的薬ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害剤は次世代抗ヘルペス薬として国内外で注目されており、海外の大手製薬会社バイエル社とベーリンガー社がそれぞれ見出した 2 成分に、アステラス製薬と創薬技術研究所が見出した新規化合物のアメナメビルを加えた 3 種のヘリカーゼ・プライマーゼ阻害剤が次世代治療薬候補として期待されてきました。

富山大学ウイルス学講座はアステラス製薬との共同研究においてアメナメビルの作用特性の優越性を明らかにしました。アステラス製薬から臨床開発を継承したマルホ株式会社は帯状疱疹の第Ⅲ相臨床試験を実施して、平成 29 年 7 月 3 日に帯状疱疹治療薬として世界に先駆けて承認を取得しました。アメナメビルは、世界的に評価され、世界戦略が可能な薬剤で、世界のヘルペス感染症治療の標準薬になることが期待されます。

1. 発表内容

別紙資料の通り

2. 報道解禁時間

平成 29 年 9 月 7 日午前 11 時

※本件の取り扱いについては、上記解禁時間以降にてお願いいたします。

3. 研究に関する取材・問い合わせ先

富山大学医学部ウイルス学

教授 白木公康

連絡先 電話 076-434-7255

E-mail kshiraki@med.u-toyama.ac.jp

【参考資料】

1977年にノーベル賞を受賞した Elion 博士が、単純ヘルペスウイルスと水痘帯状疱疹ウイルスによる疾患に対し全身治療可能なアシクロビルを開発しました。そして、1988年から我が国では、現在の口唇ヘルペス、性器ヘルペス、ヘルペス脳炎、水痘、帯状疱疹の治療が可能になりました。現在はアシクロビルのプロドラッグであるバルトレックスとペンシクロビルのプロドラッグであるファミシクロビルが、主として使用されています。それら薬剤のこれまでの貢献は大きいのですが、その作用の特徴や耐性株の問題から、新しい抗ヘルペス薬が望まれてきました。これらの抗ヘルペス薬の問題点を改善した新しい作用機序の分子標的薬であるヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬は、世界的には3種の候補がある中で、わが国で開発されたヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬アメナメビル（商品名「アメナリーフ錠 200mg」）が、世界に先駆けて、帯状疱疹治療薬として承認され、平成29年9月7日から治療に貢献できることとなりました。

ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬に関しては、2002年に海外の大手製薬会社バイエル社とベリンガー社の2社がそれぞれ見出した2成分を次世代抗ヘルペス薬として、同じ号の Nature Medicine に発表し、これにアステラス製薬と創薬技術研究所が発明したアメナメビルを加えた3種のヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬が次世代治療薬の候補とされてきました。その中で、アステラス製薬と富山大学ウイルス学講座でアメナメビルの作用特性の優越性を明らかにしました。また、マルホ株式会社は帯状疱疹の臨床試験を実施し、平成29年7月3日に帯状疱疹治療薬として承認を取得しました。この薬剤は、世界で評価され、世界戦略が可能な薬剤で、世界のヘルペス感染症治療の標準薬になることが期待されます。

海外2社の薬剤はヘルペスウイルスの中で単純ヘルペスウイルスにのみ有効であるのに対して、アメナメビルは単純ヘルペスウイルスと水痘帯状疱疹ウイルスの病原ウイルスに共通に有効であるという特徴を持ちます。このように、抗ウイルススペクトラム(対象とできる疾患の範囲)という点からも、アメナメビルは優れています。

また、現在使用されているアシクロビルなどの帯状疱疹治療薬と比べて、アメナメビルは、1日1回の経口投与で1日中抗ウイルス活性が持続すること、感染時期に影響されることなく有効性を示すこと、腎機能による用量調節が不要であること、錠剤が小さく帯状疱疹の対象となる高齢者にも服用しやすいなどの点で実際の使用においても優れています。これらのことから、アメナメビルは、これまでの帯状疱疹治療薬の中で、最も理想的な治療薬として位置づけられます。そして、世界的に評価され、世界戦略が可能な薬剤であり、既存の抗ヘルペス薬に取って代わり、世界のヘルペス治療の標準薬になることが期待できます*。（*過去にわが国発で、世界で評価された薬剤であるクラリスロマイシンは、大正製薬が開発したマクロライド系抗生物質で、海外で、1996年に10億USドル(約1100億円)、1999年には1756億円を売り上げています）。

また、現時点で日本での適応はありませんが、単純ヘルペスへの展開も期待できる薬剤です。単純ヘルペスウイルス感染症の中で、性器ヘルペスは明らかな病変がないがウイルスが排泄されており、そのウイルスが感染源になっていることが临床上の問題となっています。現在、抑制治療で用いられている活性成分であるアシクロビルは細胞内半減期も短く、有効血中濃度を保てないため、ウイルス排泄を完全には止めることができません。しかし、ヘリカーゼ・プライマーゼは血中濃度が長時間維持できるので、ウイルス排泄の阻止、感染阻止が期待されます。

【アメナメビルの特徴】

1. 日本発、世界初承認の新規作用の機序・分子標的薬 helicase-primase 阻害薬 (HPI)
2. 抗ウイルス活性が高く、1日1回の経口投与で有効血中濃度が維持できる。
3. 腎排泄型ではなく、腎機能に応じた薬剤投与量の調整が不要である
4. 錠剤が小さく、帯状疱疹に多い高齢者にも服用しやすい

【アメナメビルの抗ヘルペスウイルス作用の特徴と既存薬との比較】

1. アメナメビルの抗ウイルス活性は感染後のウイルス増殖の影響を受けない

現行治療薬であるアシクロビル、ペンシクロビル、ソリブジン（国内未承認）は、ウイルス DNA 合成後は感受性が低下する（抗ウイルス活性を示さない）が、アメナメビルは安定した抗ウイルス活性が持続する。

理論的にはウイルス DNA 合成中の細胞では VZV 2 本鎖 DNA1 分子が 240,000 塩基で、その 4 分（ATGC）の 1 の 60,000 個の GTP-TP が必要で、既存薬はそれと競合して DNA 鎖に取り込まれる必要があり、増殖が盛んな場合には阻害が難しい。一方、アメナメビルは酵素に対して 1 分子で直接作用できるため、ウイルス増殖程度の影響を受けないと考えられる。

2. 既存の抗ヘルペス薬と相乗効果

低濃度のアメナメビルで既存の抗ヘルペス薬と相乗効果を認める。

3. アシクロビルなどの既存薬剤に対する薬耐性ウイルスに対しても、アメナメビルは野生株に対する効果と同等に有効である。

4. 自然界に存在するアメナメビル耐性ウイルスの頻度は、アシクロビル耐性ウイルスの存在頻度の約 1000 分の 1 と、耐性ウイルスの割合が低い。

5. アシクロビルは臨床的には耐性を誘導しないとされているが、分子レベルでは薬剤耐性を誘導する。アメナメビルは分子レベルでも薬剤耐性を誘導しない。

6. アメナメビルが効かない耐性ウイルス出現の可能性（頻度）は、アシクロビルに比べ低い。

また、アメナメビル耐性ウイルスは、野生株ウイルスに比べ、マウスでの病原性は低下し、弱毒化している。

7. HIV 患者ではソリブジン（40mg）は ACV（4 g）より有意に有効であるように、免疫不全患者の帯状疱疹では有効血中濃度を維持できるアメナメビルの優越性が期待できる。

【アメナメビルに関する発表論文】

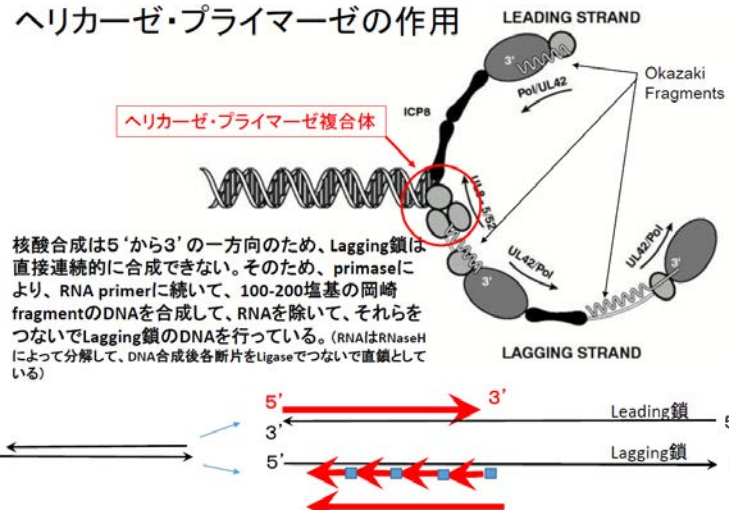
1. Chono K, Katsumata K, Kontani T, Shiraki K, Suzuki H. Characterization of virus strains resistant to the herpes virus helicase-primase inhibitor ASP2151 (Amenamevir). *BiochemPharmacol.* 2012 Aug 15;84(4):459-67.
2. Himaki T, Masui Y, Chono K, Daikoku T, Takemoto M, Haixia B, Okuda T, Suzuki H, Shiraki K. Efficacy of ASP2151, a helicase-primase inhibitor, against thymidine kinase-deficient herpes simplex virus type 2 infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res.* 2012 Feb;93(2):301-4.
3. Chono K, Katsumata K, Suzuki H, Shiraki K. Synergistic activity of amenamevir (ASP2151) with nucleoside analogs against herpes simplex virus types 1 and 2 and varicella-zoster virus. *Antiviral Res.* 2013 Feb;97(2):154-60.
4. Yajima M, Yamada H, Takemoto M, Daikoku T, Yoshida Y, Long T, Okuda T, Shiraki K. Profile of anti-herpetic action of ASP2151 (amenamevir) as a helicase-primase inhibitor. *Antiviral Res.* 2016 Dec 24;139:95-101.

【帯状疱疹について】

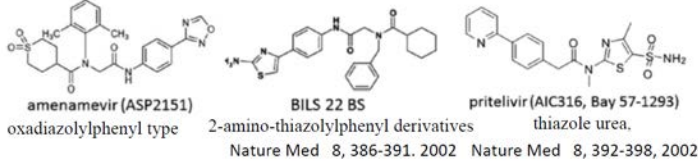
帯状疱疹とは、わが国で年間約 100 万人が罹患している疾患で、水痘帯状疱疹ウイルスが原因で発症する。小児期にウイルスに感染し水痘を発症した場合、一旦回復するが、そのウイルスは神経節に潜伏し、免疫の低下、加齢、手術や外傷、ストレスなどの誘因で、再び活動し神経走行に沿った皮疹（紅斑や水疱など）を発症する。水痘罹患患者ではあらゆる年齢で帯状疱疹を発症するが、50 歳を超えると発症頻度が高くなり、年間約 100 名に 1 名が発症し、80 歳までに約 3 分の 1 の人が経験する。合併症は、髄膜炎などもあるが、一番多いのは帯状疱疹の経過中から生じる痛みである。50 歳を超えると皮疹が治っても、約半数に痛みを残し、10-20%に 3 か月以上痛みが残る帯状疱疹後神経痛を残す。

なお、帯状疱疹を約半分に減少させる帯状疱疹予防ワクチンがある。

ヘリカーゼ・プライマーゼの作用



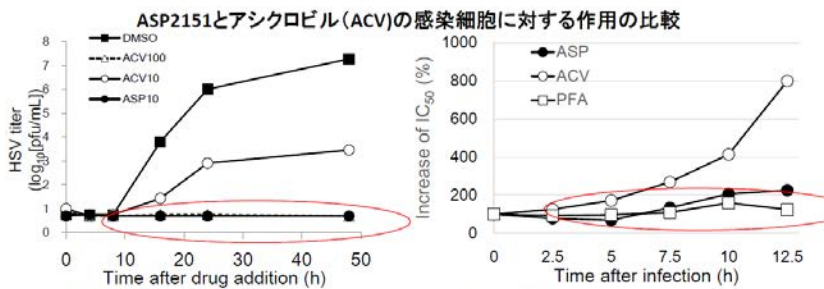
Helicase-primase阻害薬の抗ウイルススペクトル (VZVの差別化) ASP2151は、VZVにも有効という技術力の高さの成果



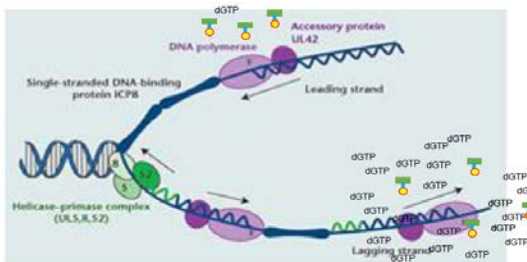
Virus (Strain)	アステラス・マルホ ASP2151	ベーリンガー BILS 179 BS	バイエル BAY 57-1293	Acyclovir
HSV-1 (KOS)	0.036 ± 0.0047	0.060 ± 0.016	0.014 ± 0.0018	0.85 ± 0.082
HSV-2 (G)	0.028 ± 0.0013	0.046 ± 0.016	0.023 ± 0.0018	1.85 ± 0.61
VZV (Ellen)	0.047 ± 0.013	4.1 ± 0.56	11 ± 0.92	3.0 ± 1.88*

Susceptibility was expressed as 50% effective concentration ± standard error (μM) (n=3)
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1733-1741

ASP2151はHSV-1, HSV-2及びVZVに対してほぼ同等の抗ウイルス活性を示す
ASP2151はVZVにHSV並みに有効だが、ACVはVZVに対する活性は劣る



ASP2151は、感染後のいつでも、同じ程度の抗ウイルス活性を示す(赤丸)
ACVは感染時間により、抗ウイルス活性は減弱する。Antiviral Res. 2016 Dec 24;139:95-101



感染初期
1. DNA合成の準備は整っていない
2. ACV-TP(●)が効率よく取り込まれ、DNA合成停止が起こりやすい

感染後期
1. DNA合成の準備が整い、正常基質dGTPが大量に供給され、ACV-TP(●)によるDNA合成阻害が起こりにくく、抗ウイルス活性は弱い(上図の○は、高濃度の薬剤が必要であることを示す)