

27PW-am2006

抗インフルエンザウイルス薬リン酸オセルタミビル(タミフル)のマウス体温低下作用:ザナミビル(リレンザ)およびジクロフェナクとの比較

○小野 秀樹¹, 永野 裕子¹, 松並 範晃¹, 杉山 慎一¹, 山本 昇平¹, 田辺 光男¹
(¹名市大院薬)

【目的】リン酸オセルタミビル(OP)はヒト肝のカルボキシエステラーゼ1(CES1)により加水分解を受け、抗インフルエンザウイルス活性を持つオセルタミビル・カルボキシレート(OC)になる。OCはノイラミニダーゼを阻害しウイルスの増殖を抑制する。OPはインフルエンザの発熱を効果的に低下させること、およびOP有害事象(因果関係を問わない)として過度の低体温が報告されていることから、本研究においては、体温へのOPの影響を調べた。また、OCと同様にノイラミニダーゼを阻害するザナミビル、およびインタビューフォームに「過度の体温下降」の記載があるジクロフェナクの体温低下作用の有無を調べた。OPと同様CES1で加水分解され、*in vitro*でOP加水分解を強力に阻害することが知られている抗血小板薬クロピドグレルの、OP体温低下作用への影響も調べた。

【方法】マウスの正常直腸体温を10分毎に測定した。投与量は塩基として表した。

【結果】OP(30-300mg/kg, i.p.)は直腸体温を用量に依存して低下させた。300mg/kgは体温を平均3.8℃低下させた。経口投与によっても、OP(100-1,000mg/kg)は体温を低下させ、その作用は持続した。ザナミビル(100と300mg/kg, i.p.)およびジクロフェナク(1-30mg/kg, i.p.)は体温を下げなかった。ジクロフェナク(30と60mg/kg, s.c.)はOP(100mg/kg, i.p.)の体温低下作用に影響しなかった。クロピドグレル(100と300mg/kg, s.c.)はOPの体温低下作用をわずかに弱める傾向があった。

【考察】マウスにおけるOPの分解は血漿中に大過剰に存在すると考えられるCES1により生じるため、クロピドグレルはCES1を強く競合阻害できなかったと思われる。本研究で見られたマウスにおけるOPの体温低下作用は、インフルエンザ発熱時のOPの解熱作用、およびOPの低体温の有害事象と関係する可能性がある。