

30P-am279

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）のマウスにおける体温低下作用と呼吸抑制作用

○小野 秀樹¹, 永野 裕子¹, 山本 昇平¹, 田辺 光男¹, 前田 康博², 黒野 幸久², 樋 彰³ (¹名市大院薬・中枢薬理, ²名市大院薬・病院薬剤, ³愛知学院大薬・応用薬理)

【目的】リン酸オセルタミビル(OP)は解熱作用が強く、有害事象として低体温がある(添付文書に記載)。我々は、末梢投与 OP はマウスの体温を著明に低下するが、ザナミビル(リレンザ)にはその作用がないことを報告している(Ono et al, 2008)。今回は、プロドラッグである OP とその活性体 OC のどちらが体温を下げるのかを知るため、それぞれの腹腔内投与(ip)と脳室内投与(icv)の影響を調べた。高用量 OP 投与はマウス、ラットの呼吸を抑制し、非人工呼吸下では致死させる。この作用はヒトで非常にまれに報告されている突然死と関係があるかもしれない。そこで、覚醒および麻酔マウスの自発呼吸に及ぼす影響も調べた。

【方法】マウスの直腸体温を測定し、ip または icv 投与 OP と OC の影響を調べた。体温の実験では、OP はカプセル剤より精製したもの、OC は OP より酵素的に生成したものをを用いた。覚醒マウスの呼吸はボディ・プレチスモグラフィにより、麻酔マウスの呼吸数は観察により測定し、OP カプセル剤を投与した。

【結果と考察】ip 投与 OP は体温を低下したが、OC は低下しなかった。また icv 投与 OP(1~50 μ g)は用量依存的に体温を低下したが、OC の作用は弱く用量依存性は明確ではなかった。ザナミビル(25 μ g, icv)は対照群と比べて体温を低下しなかった。以上から、末梢投与 OP は脳へ移行し、視床下部などへ働き体温を低下することが示唆された。覚醒マウスでは、OP(100mg/kg, ip)は呼吸数を減少したが、300mg/kg では、著明に減少する群と、増加する群に分かれた。麻酔マウスでは、OP で呼吸の興奮は見られず、呼吸数を著明に減少した。動物における OP の体温低下作用は、ヒトでの解熱作用と低体温有害事象と関連し、高用量 OP の呼吸抑制作用は、ヒトでのまれな呼吸抑制と関連する可能性が示された。