

インフルエンザ治療における ザナミビル吸入療法

ヒトの体内でウィルスの増殖を止める新しいインフルエンザ治療薬の開発が進んでいる。インフルエンザウィルスがくしゃみ等で飛び散る飛沫を介して気道に伝播すると、ウィルスの表面にある血球凝集素が気道内の細胞表面にある糖質(シアル酸)に結合することにより、ウィルスの侵入が起こる。細胞内でウィルスの複製が行われた後、新しいウィルスが細胞から抜け出していくが、この際、ウィルスはシアル酸に覆われた状態で飛び出していく。そのため、このままでは新しいウィルスの血球凝集素が他のウィルス粒子や感染細胞のシアル酸にすぐに結合してしまい、塊となって感染細胞表面に凝

集してしまう。しかし、ウィルス表面にはノイラミニダーゼという酵素が存在し、産生されたウィルスや感染細胞のシアル酸を細胞表面から切り離すため、新しいウィルスが自由になり別の細胞に侵入する。新規インフルエンザ治療薬ザナミビル(ZAN)は、インフルエンザウィルスにとって不可欠な酵素であるノイラミニダーゼを阻害することで、体内におけるウィルスの増殖を妨げる。¹⁾ ZANは正に荷電したグアニジノ基を有しており、これがノイラミニダーゼの活性部位の底面にある窪みにはまりこみ、窪みの中の負に荷電したグルタミン酸と結合することによりしっかりと固定される。現在既に市

販されているインフルエンザ治療薬であるアマンタジン(日本では1998年11月にインフルエンザ治療薬として承認)とリマンタジンは、イオンチャネルとして機能するM₂というウィルスタンパク質の活性を阻害することにより作用を発現するが、²⁾ インフルエンザB型ウィルスにはM₂分子が存在しないため、A型のみにも有効である。しかしながらインフルエンザウィルスのノイラミニダーゼに含まれるアミノ酸は共通性が高く、ZANはすべての型のウィルスにも有効である。

また、アマンタジンとリマンタジンでは耐性株の出現が問題となっているが、ZANでは耐性をもったウィルスが出現しにくい。ある

株はノイラミニダーゼの活性部位のアミノ酸を置換することで耐性を獲得したが、この変化によって酵素自体の活性も低下した。また、別のある株では、血球凝集素の化学的構成の変化により耐性を獲得した。シアル酸への親和性を低下させて塊になりにくくしたことから、ウィルスの感染力自体も低下したことになる。

前述のように ZAN は荷電分子であるので、錠剤として服用しても腸管から吸収されにくいことから、投与方法としては吸入という形をとらなくてはならない。そのため気道以外の細胞に既に感染している場合には効果は期待できないことから、症状発現後速やかに投与する必要があると思われる。ZAN の吸入療法の有効性及び安全性を調べるため、12 歳以上のオーストラリア、ニュージーランド並びに南アフリカ在住者で、インフルエンザ様症状発現後 36 時間

以内の患者 455 例を対象として無作為二重盲検試験を行った。³⁾ 対象患者を ZAN 吸入群 (227 例：平均 36.3 ± 13.4 歳) 及びプラセボ群 (228 例：平均 37.6 ± 13.8 歳) に割り振り、ZAN 吸入群には 1 回 ZAN 10 mg を 1 日 2 回、5 日間吸入させた。

検査の結果、インフルエンザウィルス感染陽性患者は対象患者の 71% にあたる 321 例 (ZAN 群 161 例、プラセボ群 160 例) で、うちインフルエンザ A が 214 例、インフルエンザ B が 107 例であった。ZAN はインフルエンザ症状をプラセボより中央値で 1.5 日早く軽減した。また、ZAN 吸入群における合併症発現患者は 14% にのぼり、プラセボ群の 46% に比べて有意に少なかった。副作用発現状況は両群間でほぼ同等であった。試験結果より ZAN はインフルエンザ症状の発現期間短縮及び症状緩和において有効性が認められたが、患者

数が少ないため、今後更なる試験による確認が必要と思われる。

更に、予防薬としての研究もいくつか進められている。ZAN 投与群と非投与群との比較試験において、ZAN 投与群ではインフルエンザの罹患率が 2% であり、非投与群の 6% に比べて低い値を示した。

現在、日本において ZAN は臨床試験の最終段階に入っている。A 型及び B 型ウィルス両方に有効で、かつ大流行を防ぐ有望な予防薬として期待されており、今後の研究の動向に注目したい。また、ZAN と同等のノイラミニダーゼ阻害作用を有し、かつ経口投与可能な薬剤の開発も進められており、今後の研究が期待される。

- 1) Luo M. *et al.*, *J. Infect. Dis.*, 165, S 62-65 (1997).
- 2) Hay A.J., *Sem. Virol.*, 3, 21-30 (1992).
- 3) The MIST Study Group, *Lancet*, 352, 1877-1881 (1998).

(東京大学医学部付属病院薬剤部助手)