

新規ノイラミニダーゼ阻害薬ラニナミビルのプロドラッグ化による 気道貯留性の向上とそのメカニズム解析

小山 久美子

ラニナミビルオクタン酸エステル (laninamivir octanoate, LO) は、ノイラミニダーゼ阻害活性を有する laninamivir にオクタン酸エステルを付加した吸入型プロドラッグであり、類薬の oseltamivir や zanamivir に比べて抗ウイルス作用が持続するという特長を有する。すなわち、インフルエンザウイルスのマウス感染モデルにおいて、oseltamivir や zanamivir が反復経口/反復経鼻投与により抗ウイルス作用を示すのに対し、LO は単回経鼻投与で十分な抗ウイルス作用を示す。さらにインフルエンザウイルスの感染患者においても、1 回の吸入投与により治療効果を発揮する。そこで本研究では、このような作用の持続をもたらす要因やメカニズムを薬物動態の観点から明らかにすることを目的に、マウスあるいはラットを用いて *in vivo* および *in vitro* で検討を実施した。以下に本研究で得られた知見を要約する。

1) マウスに LO を単回経鼻投与後、LO は気道組織に存在する加水分解酵素 (カルボキシルエステラーゼやコリンエステラーゼと推定) により laninamivir へと効率良く変換された。この laninamivir は気道組織に長時間貯留し、投与後 24 h における気管中および肺中 laninamivir 濃度は、laninamivir 自身の単回経鼻投与に比べて 10 倍程度高かったことから、プロドラッグ化により望ましい貯留特性を獲得していることが明らかとなった。さらに、この貯留性は zanamivir の単回経鼻投与よりも高く、なおかつ laninamivir の IC₅₀ 値よりも充分高い濃度を維持していたことから、この高い気道貯留性が LO 投与による抗ウイルス作用の持続に寄与していると考えられた。

2) ラットの LO 単回経気管投与でも、マウスの場合と同様に、活性体 laninamivir が気道組織に長時間貯留した。血漿中における laninamivir の t_{1/2} (14.1 h) は、laninamivir 単回静脈内投与時の t_{1/2} (0.5 h) に比べて非常に長く、この差異は気道組織に存在する laninamivir が循環血中へと吸収される過程が律速 (flip-flop 現象) となることにより生じているものと考えられた。さらに、循環血へと徐々に吸収された laninamivir は、さらなる代謝を受けることなく主として尿中へと排泄され、その排泄は糸球体濾過によると考えられた。これより、気道組織における薬物濃度評価が困難なヒトにおいても、血漿中の薬物動態あるいは尿中への薬物排泄挙動を評価することにより間接的に laninamivir の気道貯留性を推測できると考えられた。

3) マウスの LO 単回経鼻投与後において、気道組織に存在する laninamivir は主として気道上皮細胞に局在していた。初代培養したマウス気道上皮細胞において、LO の細胞内取り込みに濃度飽和性が認められなかったことから、取り込み過程は主に受動輸送であり、トランスポーターの関与は無いと考えられた。また、細胞内に取り込まれた LO は加水分解を受けて laninamivir に変換し、この過程にも飽和性が認められなかったことから、関与する加水分解酵素は高い触媒能を有していると考えられた。さらに、細胞内からの laninamivir 放出速度定数 (0.0707 h^{-1}) は、細胞内における LO 加水分解速度定数 (0.561 h^{-1}) や細胞内からの LO 放出速度定数 (0.950 h^{-1}) に比べて非常に小さいことから、この放出過程が細胞内での laninamivir 貯留の律速であると推察された。

4) これら *in vivo* および *in vitro* における検討結果より、LO の気道貯留メカニズムは以下に示す 3 つのステップから成り立っていると考えられた。①経鼻投与あるいは経気管投与後において、LO が気道空間から気道上皮細胞内へと受動輸送により取り込まれる。②気道上皮細胞内に存在する加水分解酵素により LO が加水分解を受け、活性体 laninamivir が生成する。③生成した laninamivir は、高い水溶性のために細胞膜の透過性が低く、その結果として laninamivir が細胞内に高い濃度で長時間維持される。

以上のように、本研究では LO 投与によって抗ウイルス作用が持続する要因を薬物動態の観点から明らかにするとともに、そのメカニズムの一端も明らかにした。現在上市されているプロドラッグは経口剤が多く、このため加水分解をはじめとする代謝研究は小腸や肝臓が中心であり、肺などの気道組織における代謝研究の報告はごく僅かである。本研究で用いた LO は、気道組織に存在する加水分解酵素を利用した吸入型プロドラッグの一例となるものであり、しかも気道組織における高い貯留性を指向したものであることから、気道組織における効果の持続性を向上させるという点においてプロドラッグの新たな可能性を示すものである。このようなアプローチは、インフルエンザ治療薬のみならず、喘息、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症などの呼吸器疾患領域の治療薬を開発する上においても、標的器官での薬物貯留性を向上させる 1 つの手段となることが期待される。