

31-1050 W19-7

新規抗マalaria薬の開発-環状過酸化物の抗マalaria活性と体内動態-

○田中 朝子¹, 谷川 菜津希¹, 金 惠淑¹, Wu Jinming², 益山 新樹², 野島 正朋², 三谷 公里榮³, 片岡 洋行³, 綿矢 有佑¹ (¹岡山大学, ²大阪大工, ³就実大学)

【目的】マalariaの特効薬とされてきた Chroloquine に対する薬剤耐性熱帯熱マalaria原虫の出現により、それに代わる新規抗マalaria薬の開発が急務となっている。我々はこれまでに既存抗マalaria薬である Artemisinin と同様に環状過酸化構造を持ち高い抗マalaria活性を示す化合物 N-89 (1,2,6,7-tetraoxaspiro[7,11] nonadecane)の創製に成功しており、前大会までに N-89 の *in vitro* および *in vivo* の抗マalaria活性の結果を報告した。今回は N-89 の臨床への応用に向け重症例の昏睡状態にも使用できるよう、投与経路の検討と完治を目的とした投与スケジュールの検討、及び N-89 の体内動態を LC/MS を用いて検討を行ったので報告する。

【方法】N-89 は疎水性であるため可溶化剤を加え静脈内(i.v.)投与を検討した。投与スケジュールは、マウスにネズミマalaria原虫 *P.berghei* を感染させ感染率上昇後薬剤を i.v. 投与し延命効果を調べた。体内動態は LC/MS を用いて解析した。

【結果・考察】可溶化剤の添加により N-89 の i.v.投与が可能となった。i.v.投与の ED₅₀ 値は 13mg/kg となり、N-89 の高い抗マalaria活性が再確認された。また、感染率上昇後 3 回投与 (75mg/kg, 1 日 1 回投与) すると投与開始 16 時間目には感染率が減少し、投与群の 60%が完治した。一方、4 回投与群 (1 日目は 2 回投与、2 日目と 3 日目は 1 回投与) では 100%完治した。さらに体内動態解析の結果、速やかに血中濃度が下がるデータが得られた。これは、N-89 が高い脂溶性を示すため組織分布しやすくなったと考えられる。以上より N-89 は持続性でかつ高い抗マalaria活性を有しており、新規抗マalaria薬としての期待が高まると言える。