

29P1-am330

新規抗マラリア薬の開発 一環状過酸化化合物の抗マラリア活性と体内動態一

○小道 由香¹, 谷川 菜津希¹, 中瀬 由佳理¹, Jinming Wu², 益山 新樹³,
野島 正朋², 川合 寛⁴, 三谷 公里栄⁵, 片岡 洋行⁵, 金 惠淑¹, 綿矢 有佑¹(¹岡山
大薬, ²阪大工, ³大阪工大, ⁴獨協医科大, ⁵就実大薬)

【目的】私たちは分子内に環状過酸化構造を有し、高い抗マラリア活性を示す N-89 (1, 2, 6, 7-tetraoxaspiro[7, 11]-nonadecane) の同定に成功した。本化合物は *in vitro*, 及び *in vivo* の実験系で優れた抗マラリア活性を有し、極めて安全性の高い化合物であることが分かった。私たちは N-89 が新規抗マラリア薬として臨床使用に向けた前段階として、N-89 の投与形態、体内動態の解析、毒性試験、及びサルを用いたマラリア薬効試験を行い、良い成績を得たので報告する。

【方法】重症マラリア患者に使用可能な注射剤としての可能性について可溶化剤の添加の検討を行った。N-89 の投与量と投与スケジュールの検討を行い、抗マラリア活性を示す最適の投与量を決定した。N-89 の単回/反復投与による毒性有無はラットを用いて行った。サルに対する N-89 の抗マラリア活性評価は、サル・マラリア原虫 (*P. coatneyi*) を感染させたニホンザルを用いて抗マラリア薬効解析を行った。

【結果・考察】不溶性の N-89 に可溶化剤を添加することにより、注射剤としても利用可能となった。ラットでの単回投与時の最小致死量は 2000mg/kg 以上で、2 週間反復投与 (50mg/kg) でも毒性は見られず N-89 の安全性が確認された。また、サル・マラリア原虫感染サルに N-89 (1 日 3 回 3 日間、総 650mg/kg) を経口投与すると、マラリア原虫が完全に阻害される血中濃度を保っていることが分かった。さらに N-89 の投与開始 4 時間後から異常な形態を示すマラリア原虫が観察され、その後感染率は急激に減少し、再燃を引き起こすことなくサルは完治した。本大会では N-89 の臨床開発に関わる最近のデータも含めて発表する。