

27N-am06

新規抗マラリア薬の開発—環状過酸化化合物の抗マラリア活性と体内動態—

○松本 雅弘¹, 小道 由香¹, 中瀬 由佳里¹, 益山 新樹², 野島 正明³,
川合 覚⁴, 片岡 洋行⁵, 金 惠淑¹, 綿矢 有佑¹(¹岡山大薬・医薬品情報, ²大阪工
大工, ³大阪大工, ⁴獨協医大・熱帯病寄生虫, ⁵就実大薬)

【目的】私たちは、これまでの探索研究から分子内に環状過酸化構造を有する N-89(1,2,6,7-tetraoxaspiro[7.11]nonadecane)を見出した。N-89 は *in vitro*, *in vivo* において高い抗マラリア活性を有しており、マウスマラリア感染モデル、及びヒトマラリアモデルとして用いたニホンザルの実験系で完治効果を示すことがわかった。また、N-89 の溶解性の向上と静脈内投与への適用拡大を目的として、N-89 と同様に高い抗マラリア活性を有する N-251(1,2,6,7-tetraoxaspiro[7.11]nonadecane-4-hexanol)を見出した。そこで、私たちは N-251 の体内動態の解析、および抗マラリア活性を評価した。

【方法】N-251 をマウスに単回投与(静脈内、経口)後、LC/MS/MS を用いて、血漿中濃度を定量した。静脈内投与の動態解析には、2-コンパートメントモデルに基づき、非線形二乗法「MULTI」を用いた。一方、経口投与については、モーメント解析を行い、動態パラメータを算出した。その結果を基に、N-251 の経口投与及び、静脈内投与による抗マラリア薬効評価を行った。

【結果・考察】溶解補助剤(CremophorTM)を用いることで、N-251 は高用量での静脈内投与が可能となった。また、動態パラメータを基に N-251 をネズミマラリア原虫感染マウスに静脈内投与した結果、マウスは再燃なく完治した。この結果より、N-251 は経口投与ができないマラリア重症例でも注射剤としての応用が期待できる。本大会では、N-251 の臨床開発に関わる最近のデータも含めて発表する。