

28amF-078

ラットにおける新規 p38 MAPK 阻害剤 AKP-001 及び代謝物の薬物動態モデル解析
○代田 和彦¹, 金子 真¹, 佐々木 誠¹, 落合 浩之¹, 湊 宏一¹, 藤方 明¹,
太田 修治¹, 樋坂 章博², 鈴木 洋史³(¹あすか製薬, ²東大病院薬理動態学, ³東大病院薬)

【目的】新規 p38 MAPK 阻害剤である AKP-001 は消化管を標的とした ante-drug (標的組織で作用し、吸収後に速やかに代謝されて全身作用を示さない薬物) である。AKP-001 は吸収過程において不活性型の代謝物 (M1 及び M2) へと代謝されるが、望まない全身暴露を避けるために影響要因を予め評価しておくことが重要である。今回、ラットにおける AKP-001 及び代謝物の薬物動態モデルを構築し、その影響要因について検討した。【方法】雄性 SD ラットに AKP-001、M1 及び M2 をそれぞれ経口 (po) あるいは静脈内 (iv) 投与後の血漿中濃度を LC/MS/MS により測定した。また、ラット肝 S9 及び糞ホモジネートを用いた *in vitro* 代謝試験により M1 及び M2 の生成部位を検討した。AKP-001 及び代謝物のモデル解析は薬物動態解析ソフトウェア Napp (ver.2.3) を用い、AKP-001 及び代謝物の po 又は iv 投与後の血漿中濃度の同時最適化計算により行った。【結果及び考察】AKP-001 は肝 S9 中では主に M1 へ代謝され、M2 は検出されなかった。一方で、糞ホモジネート中では M2 が生成するものの M1 は検出されず、M2 は消化管管腔内で生成することが示唆された。これは AKP-001 を iv 投与した後の血漿中に M2 が出現しないことと合致した。これらの結果を基に構築した AKP-001 及び代謝物の薬物動態モデルの最適化曲線は血漿中濃度測定値と一致し、po 投与後の AKP-001 及び代謝物の体内動態を十分記述するものと考えられた。

