

29L-am09S

AP-1 阻害薬 DTCM - glutarimide の製剤化と体内動態の検討 (2)

○政木 俊憲¹, 植田 るか¹, 中村 泰斗¹, 山口 絢子¹, 岩谷 朋香¹, 大島 裕太¹, 望月 伸夫¹, 松本 邦洋¹, 大野 恵子¹, 藤堂 省², 梅澤 一夫³, 岸野 吏志¹(¹明治薬大, ²聖マリア病院, ³愛知医大医)

【目的】新規の AP-1 阻害薬である DTCM-glutarimide (DTCM-g) は、抗炎症作用、抗腫瘍効果、免疫抑制作用等を示すことが報告されており、現在、新薬としての開発が進められている。前年会では、非イオン化界面活性剤を用いた水溶化 DTCM-g 製剤の調製、及びラットにおける静脈投与時の体内動態について報告した。本研究では、経口投与時の体内動態、腸管吸収性、及び肝代謝性について検討を行った。

【方法】1. 体内動態の検討: Wistar 系雄性ラット(n=5)に DTCM-g を経口投与後(投与量: 40 mg/kg)、尾静脈より経時的に採血を行った。2. 腸管吸収性の検討: Wistar 系雄性ラットをペントバルビタール麻酔下で開腹後、幽門部から約 1.5 cm ずつ 4 箇所を結紮後、腸管に直接 DTCM-g 溶液を注入し、30 分後の回収液中の残存率を測定した。3. 肝代謝性の評価: Wistar 系雄性ラットの肝臓をホモジネートした後 DTCM-g を添加し、37°C にて 4 時間インキュベートした後、残存量を測定した。

尚、血中 DTCM-g 濃度は LC-MS 法を、製剤中 DTCM-g 濃度は HPLC-UV 法を用いて測定した。

【結果・考察】1. 体内動態: 経口投与時の血中 DTCM-g 濃度はラット間で異なる推移を示したが、DTCM-g は消化管より吸収されることが明らかとなった。しかし、平均最高血中濃度は低値を示したことから、バイオアベイラビリティは低い事が示唆された (C_{max}: 134.1±83.2 ng/mL)。2. 腸管吸収性: 上部消化管から回収した液中の残存量が顕著に減少したことから、DTCM-g は主に上部消化管から吸収されることが示唆された。3. 肝代謝性: 肝ホモジネート液中で DTCM-g 濃度は顕著に減少することが明らかとなった。

これらの結果は、DTCM-g は肝代謝を受け、バイオアベイラビリティが低い要因の一つであることを強く示唆するものである。