

30amM-001

非経口型抗マラリア薬の開発研究

○金 惠淑^{1,2}, 中村 由香², 河本 理沙², 片本 茜¹, 佐藤 聡¹, 檜垣 和孝¹,
黒崎 勇二¹, 綿矢 有佑¹(¹岡山大院医歯薬学, ²岡山大薬)

【目的】 私たちの研究室ではこれまでの新規抗マラリア薬の開発研究から見出した環状過酸化物・N-89 及び N-251 が低毒性で抗マラリア効果が高く、大量供給できることから新規抗マラリア薬として臨床開発に向けて研究を行っている。これまでの研究より本化合物は生体内半減期が短く、肝初回通過効果も大きいことから、経口剤以外の製剤工夫が必要となる。そこで、我々は肝初回通過効果の回避が可能な非経口投与剤の開発に着目し、抗マラリア薬の有効性を高める剤型の開発を行っている。

【方法】 N-89 と N-251 の皮下投与製剤及び経皮吸収型製剤を作製した。皮下投与、もしくは N-89 及び N-251 経皮吸収型製剤の経皮投与における抗マラリア効果はネズミマラリア原虫 (*P. berghei*) 感染マウスを用いた 4-day suppressive test で評価した。また、皮下及び経皮で単回投与した際の血漿中濃度推移を調べた。

【結果及び考察】 4-day suppressive test の結果、皮下投与において両化合物で経口投与及び静脈内投与よりも優れた抗マラリア効果を示し (N-251 の経口投与時の ED₅₀ 値が 15 mg/kg、皮下投与時の ED₅₀ 値が 7 mg/kg)、両化合物は経皮投与においても優れた抗マラリア効果を示した。以上の結果から、死亡症例の 9 割が乳幼児であるマラリア流行地でのマラリア治療において、非侵襲性で乳幼児への適用が簡単な経皮吸収型製剤を用いた治療がよりマラリア治療に有効になると考えている。現在、N-89 及び N-251 経皮吸収型製剤の薬物体内動態解析を行っており、マラリア患者を想定した実験系でのこれら化合物の薬効評価を実施しているので、これら研究結果を合わせて本大会で発表する。