28K-am08S

SGLT2 阻害薬 dapagliflozin のラット皮膚組織移行性に及ぼす投与量の影響

○渡邉 こと美[1], 河渕 真治[1], 吉岡 涼輔[1], 伊藤 由佳子[1], 栄田 敏之[1]（[1]京都薬大）

【目的】新規 2 型糖尿病治療薬である SGLT2 阻害薬の投与に伴う皮膚障害は作用機序から予測されるものではなく、我々はこれまでにラットを用いて皮膚組織移行性に着目して検討を行ってきた。本研究では、重篤な皮膚障害が少ない dapagliflozin を取りあげ､皮膚組織移行性と投与量との関係に関して検討を行った。

【方法】Wistar 系雄性ラットに dapagliflozin を臨床用量に準拠した用量（0.1mg/kg）あるいはその 2 倍量を経口投与し、投与 24 時間後まで経時的に血液、皮膚組織、脳、心臓、小腸および腎臓を採取した。血漿および各臓器中の dapagliflozin 濃度は LC-MS/MS 法を用いて測定した。

【結果・考察】経口投与後の血漿中濃度推移に線形性が認められた。一方、0.1 mg/kg 経口投与 1、8、24 時間後の皮膚組織中濃度（N=4、±S.D.）は各々、42.6±24.7、13.0±5.0、0.0±0.0 ng/g、0.2 mg/kg の場合は、各々、182.0±62.8、128.9±60.9、78.9±23.7 ng/g であり、投与量の増加に伴い、皮膚組織中への移行量は投与量に比例する以上に増加すること、皮膚組織中からの消失は遅延することが示唆された。また、0.1 mg/kg 経口投与 24 時間後の脳、心臓および小腸中濃度は定量下限未満であったが、0.2 mg/kg の場合は、各々、8.7±6.2、155.2±2.1、70.6±18.0 ng/g であった。

【結論】dapagliflozin の皮膚組織移行性には非線形性が認められるとともに、投与量の増加に伴って皮膚組織中から消失し難くなることが示された。他の臓器でも同様であり、投与量の増大によって、臓器特異的な副作用が起こり得る可能性が示唆された。