

26P-pm264

抗炎症薬 nabumetone の *in vitro* 代謝

○松本 かおり¹, 吉川 聡美¹, 竹内 光明³, 長谷川 哲也¹, 秋元 雅之¹,
杉林 堅次²(¹城西国際大薬, ²城西大薬, ³三和化学探索研)

【目的】プロドラッグ製剤である nabumetone は、抗炎症・鎮痛剤として臨床で用いられてきた。本剤は、未変化体のまま吸収されて、体内で酸化的に代謝され活性体の 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6MNA) になる。その後、肝臓で 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid (6HNA) に変換され、主に抱合体として尿中に排泄される。また、6MNA の生成経路は nabumetone からの直接代謝の他に、nabumetone の側鎖カルボニル基が還元された代謝物 4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan-2-ol (M1) を経てから 6MNA に変換される経路が存在する。今回、nabumetone から 6MNA に至る経路の代謝反応特性を明らかにするために、ヒト肝ミクロゾーム等を用いて検討を行った。【方法】ヒト肝ミクロゾームによる nabumetone の代謝活性は、NADPH 生成系存在下、pH7.4 リン酸緩衝液中 37°C で生成する代謝物を蛍光 HPLC 法 (内部標準物質: naproxen) で定量することにより測定した。【結果及び考察】Eadie-Hofstee plot により算出した nabumetone から 6MNA への反応の K_m (μM) は 33.2、 V_{max} (pmol/min/mg protein) は 1294.4 であった。また、nabumetone から M1 への反応の K_m は 35.1、 V_{max} は 6153.6 であった。また、ヒト CYP 発現系ミクロゾームを用いた代謝試験および各 CYP 分子種に対する特異的阻害剤を加えた系での代謝阻害試験の結果では、nabumetone から 6MNA への代謝には複数の CYP 分子種が関与していることが示唆された。CYP 阻害剤である *n*-benzylimidazole を添加した代謝阻害実験では、nabumetone から 6MNA の生成は阻害されたが、M1 の生成にはほとんど阻害が観られなかった。このことから、nabumetone の還元的代謝はミクロゾーム画分において観察されたものの、CYP 以外の酵素の関与が示唆された。