Nabumetone 単回および連続経口投与時の ヒトでの体内動態

寺川 雅人, 桑原 徳康

藤沢薬品工業株式会社・医学調査部 〒532 大阪市淀川区加島2-1-6

土屋 為弘, 石橋 光治, 野口 英世

藤沢薬品工業株式会社・開発研究所 〒532 大阪市淀川区加島2-1-6

東 純一, 澤村 昭彦, 栗本 哲哉

大阪大学医学部第3内科 〒553 大阪市福島区福島1-1-50

Key words : Nabumetone, Anti-inflammatory, Multiple-dose, Man

Steady-state Pharmacokinetics of Oral Nabumetone in Man

Masato TERAOKAWA and Noriyasu KUWAHARA

Department of Clinical Research

Tamehiro TSUCHIYA, Koji ISHIBASHI and Hideyo NOGUCHI

Product Development Laboratories

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

1-6, 2-Chome, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532

Junichi AZUMA, Akihiko SAWAMURA and Tetsuya KURIMOTO

The Third Department of Internal Medicine

Osaka University Medical School

1-50, 1-Chome, Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553

Summary

Nabumetone, a new anti-inflammatory drug, was studied in six healthy male volunteers to evaluate its steady-state pharmacokinetics after oral dosing. The subjects were given a single dose of 800 mg, followed by 800 mg once a day for seven days after a washout period of two weeks.

The plasma (or serum) and urinary concentrations of nabumetone, and its metabolites BRL 10720 or BRL 18725 were determined by high performance liquid chromatography.

Nabumetone was extensively metabolized mainly to its active form BRL 10720 after oral dosing. The pharmacokinetics of BRL 10720 were well described by one-compartment model with first-order input. The plasma concentrations of BRL 10720 reached steady state by the fourth day of multiple dosing with 1.52 times accumulation of trough concentration and declined with a half-life of 19.2 hours after the last dose. The mean plasma concentration at steady state was 34.9 $\mu\text{g/mL}$. The AUC from time zero to 24 hours at the steady state was 26.6% lower than the AUC from time zero to infinity after single dosing. BRL 10720 was extensively bound to serum proteins with range from 99.75 to 99.91% in a concentration-dependent manner.

The plasma concentrations of nabumetone and BRL 18725 were very low and were about 1/1500 times or less than that of BRL 10720.

Urinary excretion of BRL 10720 was very small and 2.32% of the dose was recovered in 72 hours after single dosing, while 25.6% of the dose as the total amount of BRL 10720 and its conjugated form. Only negligible amounts of nabumetone were excreted in the urine.

Nabumetone was well tolerated by all subjects. Clinically significant adverse effects were not observed.

はじめに

Nabumetone (BRL 14777) は英国 Beecham 社により開発された非ステロイド性抗炎症剤である^{1,2)}。本剤は、経口投与後ほぼ完全に初回通過効果を受け、主に活性代謝物である BRL 10720 となり、血漿中からは約 1 日の半減期で消失することが認められている。

臨床では、海外において主に 1 日 1 回 1000mg の用量で慢性関節リウマチ、変形性関節症などを対象疾患として有効性、安全性が検討されている。本邦においても、すでに健康成人男子を対象に nabumetone 500, 1000, 1500 mg の単回投与および 1 日 1 回 1000 mg の 10 日間連続投与試験が実施され³⁾、現在、患者を対象とした治験が進められている。

今回われわれは、同一健康成人男子に nabumetone 800 mg を単回および 1 日 1 回、7 日間連続投与し、nabumetone およびその代謝物である BRL 10720, BRL 18725 (Fig. 1) の定常状態での体内動態を検討したので、その成績を報告する。

方 法

1. 試験薬剤

単回投与および連続投与試験とも、nabumetone を 400 mg 含有する錠剤を使用した。

2. 被験者

1) 被験者の選定

健康な成人男子志願者の中から、事前の健康診

Table I. Demographic characteristics of the six male healthy subjects

Subject	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)
1	21	176.6	58.0
2	21	177.5	62.5
3	22	184.7	68.8
4	23	179.0	61.0
5	23	163.3	49.7
6	21	175.0	65.0
Mean	21.8	176.0	60.8
±SD	1.0	7.1	6.6

断、臨床検査において臨床的に問題のなかったもの 6 名を被験者として採用した。

被験者の年齢、身長、体重はそれぞれ平均 21.8 歳、176.0 cm、60.8 kg であった (Table I)。

2) 同意

被験者は、本剤の非臨床、臨床試験成績および本試験の目的、内容、予想される副作用などについて十分な説明を受け、文書により試験参加に同意した。

3. 投与方法

被験者 6 名に、まず、nabumetone 800 mg を朝 9 時に単回経口投与し、続いて 2 週間の休薬期間後、nabumetone 800 mg を朝 9 時に 1 日 1 回、7 日間の合計 7 回連続経口投与した。

投与はいずれも朝食後 30 分に行い、錠剤は水 150 ml とともにかまずに服用させ、投与後 2 時間は坐位あるいは立位の姿勢をとらせた。

Fig. 1. Chemical structure of nabumetone and its metabolites.

4. 食 事

単回投与第1日および連続投与第4, 7日の体内動態を詳細に検討する日については、朝食の内容をロールパン2個(70g), マーガリン5g, チーズ20g, 半熟卵1個, オレンジジュース100ml および低脂肪ミルク150mlに統一した。

なお, 本食事内容の総カロリーは460kcal, また, 蛋白は22g, 脂肪は17g, 糖質は57g程度であった。

5. 検査項目

1) 血中薬物濃度

血漿中の nabumetone, BRL 18725 あるいは BRL 10720 の濃度測定のため, 単回投与前, 投与後2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72時間, また, 連続投与第1, 2, 3, 5日の投与前, 第4日の投与前および投与後2, 4, 6, 8, 12時間, 第7日の最終投与前および投与後2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 60, 72時間にヘパリン添加の採血管に5ml採血し, 冷却遠心によって血漿分離後, その2ml以上を -20°C で測定まで凍結保存した。

また, 単回投与後の各採血時点で BRL 10720 の血清中での蛋白結合率を求めるため, 単回投与後についてのみ血液4mlを追加採取し, 血清1.3ml以上を同様に凍結保存した。したがって, 単回投与後のみ, BRL 10720 の測定は血清を用いて行った。なお, BRL 10720 の蛋白結合率は, 血清中に比べ血漿中の方が低いと報告されていることから(Beecham社資料), 今回われわれは, 血清を用いて蛋白結合を検討した。

2) 尿中薬物濃度

尿中の nabumetone, BRL 10720 および BRL 10720 とその抱合体をあわせた総 BRL 10720 の濃度測定のため, 単回投与後0~24, 24~48, 48~72時間の各尿を採取し, -20°C で測定まで凍結保存した。

3) 安全性

被験者の安全性を確認するため, 試験期間中は, 自, 他覚症状, 臨床検査, 血圧, 脈拍数, 体温および心電図の諸検査を適時実施した。

6. 薬物濃度の測定法

1) 血漿中 nabumetone および BRL 18725 濃度

血漿1mlをpH10とし, ヘキサンに抽出後, 有機層を蒸発乾固した。次いで, 残渣を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)用の移動相(メタノール: $0.02\text{ M KH}_2\text{PO}_4=3:1$, V/V)で溶解し, HPLCで測定した。担体は ODS-120T (5 μm , Toyo Soda)を, また, 検出には蛍光検出器(Toyo Soda FS-970, 励起波長240nm, 受光波長 $>320\text{ nm}$)を用いた。なお, 測定限界は nabumetone で4ng/ml, BRL 18725 で3ng/mlであった。

2) 血漿中および血清中 BRL 10720 濃度

血漿あるいは血清100 μl を酸性下で酢酸エチルに抽出後, 有機層を蒸発乾固した。次いで, 残渣を HPLC 用の移動相(メタノール: $0.02\text{ M KH}_2\text{PO}_4=2:1$, V/V)で溶解し, HPLCで測定した。担体は ODS-120 T (5 μm , Toyo Soda)を, また, 検出には蛍光検出器(Toyo Soda FS-970, 励起波長230nm, 受光波長 $>320\text{ nm}$)を用いた。なお, 測定限界は1ng/mlであった。

3) 尿中 nabumetone 濃度

尿1mlをヘプタンに抽出後, 有機層を蒸発乾固した。次いで, 残渣を HPLC 用の移動相(アセトニトリル: $0.1\% \text{ リン酸}=65:35$, V/V)で溶解し, HPLCで測定した。その他の測定条件は, 血漿中 nabumetone 濃度測定の場合に準じた。なお, 測定限界は5ng/mlであった。

4) 尿中 BRL 10720 濃度

尿1mlをクロロホルムに抽出後, 有機層を蒸発乾固した。次いで, 残渣をアセトニトリル- $0.1\% \text{ リン酸}$ 溶液(28:72, V/V)で溶解し, アセトニトリルと $0.1\% \text{ リン酸}$ を用いたグラジエント法による HPLC で測定した。その他の測定条件は, 血漿中 BRL 10720 濃度測定の場合に準じた。なお, 測定限界は $0.25\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。

5) 尿中総 BRL 10720 濃度

尿中 BRL 10720 とその抱合体をあわせた総 BRL 10720 の測定のため, 尿1mlに塩化第一錫一塩酸溶液を加え, 沸騰水浴中で30分間反応させることにより抱合体を加水分解した。その後, 反応溶液をクロロホルムで抽出し, 以下, 尿中 BRL 10720 測定の場合に準じて HPLC で測定した。なお, 測定限界は $1\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。

7. 血清中 BRL 10720 の蛋白結合

血清中の非結合型 BRL 10720 濃度は、血清 1 ml を Centrifree® (Amicon Corp.) に入れ、その後、遠心分離により得られたろ液(約 0.15ml)を、前述の血清中 BRL 10720 の測定法を用いて測定した。また、蛋白結合率は同一血清検体から得られた BRL 10720 濃度と、非結合型 BRL 10720 濃度とから算出した。

8. 薬物体内動態の解析

1) モデルによらない解析

単回投与および連続投与時の血漿(あるいは血清)中 nabumetone, BRL 10720, BRL 18725 濃度の測定値のうち最高濃度を C_{max} , また, C_{max} に対応する投与後の最高濃度到達時間を T_{max} とした。BRL 10720 の消失半減期($t_{1/2}$)は、単回投与後あるいは連続投与の最終投与後での消失相の血漿(あるいは血清)中濃度を対数変換し、線形最小二乗法により算出した。また、単回投与後の血清中 BRL 10720 濃度-時間曲線下面積(AUC)については、まず、投与後 72 時間までの AUC (AUC_{0-72}) は台形公式で、投与後無限大時間までの AUC ($AUC_{0-\infty}$) は、常法により $t_{1/2}$ を用い 72 時間以降無限大時間までの AUC を外挿で求め、その AUC と AUC_{0-72} を合計して算出した。連続投与時の AUC については、第 4 日および第 7 日の投与後 24 時間までの AUC (AUC_{0-24}) を台形公式で算出した。また、第 4, 7 日の AUC_{0-24} の平均値から、定常状態での BRL 10720 の平均血漿中濃度($\bar{C}_{ss}$)を $AUC_{0-24}/24$ hr で算出した。

2) モデルによる解析

単回投与後の血清中 BRL 10720 濃度の測定値(10 時点)を、非線形最小二乗法のコンピュータプログラム NONLIN⁴⁾を使って、モデル式であてはめた。モデルとしては、以下に示す 1 次の生成を有する one-compartment model を適用し、重みは $1/y^2$ とした。

$$C = \frac{K_f \cdot A}{K_f - K_{el}} (e^{-K_{el}(t-\tau)} - e^{-K_f(t-\tau)})$$

ここで、

C = BRL 10720 濃度

t = Nabumetone 投与後の時間

K_f = BRL 10720 の見かけ上の生成速度定数

K_{el} = BRL 10720 の見かけ上の消失速度定数

A = BRL 10720 としての吸収量を、その見かけ上の分布容量で除して得られた係数

τ = Nabumetone の吸収と BRL 10720 の生成過程を含めた見かけ上のラグタイム

とした。

また、連続投与時の血漿中 BRL 10720 濃度の測定値(20 時点)についても同様に one-compartment model 式を用い、Elfring ら⁵⁾の重ね合わせの方法であてはめ計算を行った。

さらに、単回投与および連続投与時のあてはめ計算から得られたパラメータを使って $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} を算出した。

3) 統計処理

連続投与時での経時的な谷間濃度(投与前の濃度)の変化の検定、および単回投与時と連続投与時に得られた薬物速度論のパラメータ間の差の検定は、ノンパラメトリック法に基づく Wilcoxon の符合付順位検定法、あるいは Friedman 検定法と Tukey 型多重比較法を併用した方法で行い、有意水準は $P=0.05$ とした。

なお、本試験のプロトコールは大阪臨床薬理研究所倫理委員会で審議の後承認され、昭和 62 年 10

Fig. 2. Mean ($\pm$ SD) serum concentrations of BRL 10720 in six subjects treated with a single dose of nabumetone.

The line represents the best fitting of the data to one-compartment model.

月から11月にかけて大阪臨床薬理研究所で実施した。

結果

各被験者に nabumetone を単回経口投与した後の BRL 10720 の平均血清中濃度推移を Fig. 2 に、また、連続投与時での BRL 10720 の平均血漿中濃度推移を Fig. 3 に示した。経口投与後、nabumetone は速やかに代謝を受け、活性代謝物

である BRL 10720 となり、最高濃度に達した後には、見かけ上1次の速度で消失した。

各被験者についてのモデルによらない方法で求めた BRL 10720 の薬物速度論的パラメータを Table II に示した。単回および連続投与を通じ T_{max} に有意な差はなく、いずれも投与後2～6時間にみられた。 C_{max} の平均値 ($\pm SD$) は連続投与の第4日で $47.6 (\pm 11.7) \mu\text{g/ml}$ 、最終投与後では $54.9 (\pm 9.5) \mu\text{g/ml}$ と、同程度の値 ($P >$

Fig. 3. Mean ($\pm SD$) plasma concentrations of BRL 10720 in six subjects treated with multiple doses of nabumetone.

The line represents the best fitting of the data to one-compartment model.

Table II. Model-independent pharmacokinetic parameters of BRL 10720 in six subjects treated with single or multiple doses of nabumetone

Subject	Single dose					Multiple dose						
						On day 4			After the last dose			
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
1	41.2	6	19.4	1104	1206	38.2	6	736	49.5	6	18.6	818
2	35.3	6	20.3	1112	1225	40.3	4	791	50.0	4	20.7	895
3	48.4	2	24.4	1422	1633	70.4	2	1050	73.1	2	21.1	1167
4	26.6	4	19.1	712	770	44.6	4	735	47.6	2	18.3	716
5	40.7	4	21.5	1182	1312	47.7	4	801	56.9	2	19.2	860
6	27.7	2	18.5	664	691	44.1	4	683	52.1	2	17.1	785
Mean	36.7	4.0	20.5	1033	1140	47.6	4.0	799	54.9	3.0	19.2	874
$\pm SD$	8.5	1.8	2.2	291	353	11.7	1.3	130	9.5	1.7	1.5	157

C_{max} =maximum concentration; T_{max} =time to reach the maximum concentration; $t_{1/2}$ =elimination half-life; AUC_{0-t} =area under the concentration-time curve from time 0 to t hours; $AUC_{0-\infty}$ =area under the concentration-time curve from time 0 to infinity.

0.05) であり, 最終投与後の $C_{\max}$ は単回投与後の $C_{\max}$ $36.7 (\pm 8.5) \mu\text{g/ml}$ に比べ有意に高かった ($P < 0.01$). 連続投与時の AUC_{0-24} は第4日で $799 (\pm 130) \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と, 単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ $1140 (\pm 353) \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ に比べ有意に低かったが ($P < 0.05$), 最終投与後では $874 (\pm 157) \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であり, 第4日および単回投与後の値とは有意な差はなかった. 連続投与時の第4日と最終投与後の AUC_{0-24} の平均値は $837 (\pm 142) \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ となり, 単回投与後の $AUC_{0-\infty}$ に比べ統計的に有意ではなかったが26.6%低い値であった ($P = 0.0592$). また, この AUC_{0-24} から算出した $\bar{C}_{ss}$ は $34.9 \mu\text{g/ml}$ であった. $t_{1/2}$ については単回投与後で $20.5 (\pm 2.2) \text{ hr}$, また, 連続投与の最終投与後で $19.2 (\pm 1.5) \text{ hr}$ と, 両者間に有意な差はみられなかった.

連続投与時での第2, 3, 4, 5, 7日の各投与前および最終投与後24時間(第8日)の血漿中 BRL 10720 濃度の平均値は, それぞれ $15.1 (\pm 4.4)$, $19.8 (\pm 6.8)$, $21.1 (\pm 5.6)$, $22.6 (\pm 4.0)$, $24.0 (\pm 5.9)$ および $24.1 (\pm 5.5) \mu\text{g/ml}$ であった. 第2日に比べ第3日以降では有意に高い濃度が得られたが ($P < 0.05$), 第4日以降はほぼ一定の濃度 ($P > 0.05$) となり, その平均濃度 $22.9 (\pm 5.1) \mu\text{g/ml}$ の第2日での投与前濃度 ($15.1 \mu\text{g/ml}$) に対する蓄積比は1.52であった.

単回投与後24時間での BRL 10720 の平均血清中濃度は $18.4 (\pm 5.3)$, 変動幅: $10.5 \sim 23.7) \mu\text{g/}$

ml であり, 連続投与の初回投与後24時間での血漿中濃度 $15.1 (\pm 4.4)$, $9.8 \sim 22.4) \mu\text{g/ml}$ に比べ, わずかではあるが有意に高かった ($P < 0.05$). なお, 別途同一検体について血清中と血漿中 BRL 10720 濃度を測定したが, 両者間の濃度に差はみられなかった. また, 連続投与開始前の血漿中には BRL 10720 は検出されなかった ($0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下).

Fig. 4. Relationship between serum protein binding and serum concentrations of BRL 10720.

The line represents the best fitting of the data ;
 $y = 99.868 - 0.002112x$, $r = -0.784$,
 $P < 0.001$.

Table III. Model-independent pharmacokinetic parameters of unchanged drug in six subjects treated with single or multiple doses of nabumetone

Subject	Single dose		Multiple dose			
	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (hr)	On day 4		After the last dose	
			$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (hr)
1	24.3	6	19.6	6	15.4	6
2	18.7	4	20.5	2	150	2
3	23.8	2	35.2	2	50.9	2
4	22.6	2	9.5	2	21.5	2
5	22.6	2	89.5	2	109	2
6	23.4	2	19.7	2	24.9	2
Mean	22.6	3.0	32.3	2.7	62.0	2.7
±SD	2.0	1.7	29.2	1.6	55.3	1.6

$C_{\max}$ =maximum concentration ; $T_{\max}$ =time to reach the maximum concentration.

単回投与後2～72時間に得られたすべての血清検体について、血清中 BRL 10720 濃度とその血清蛋白との結合率の関係を Fig. 4 に示した。BRL 10720 の蛋白結合率は非常に高く、血清中 BRL 10720 の $1.8 \sim 48.4 \mu\text{g/ml}$ の濃度範囲で $99.75 \sim 99.91\%$ の蛋白結合率が得られ、また、その結合率に濃度依存性がみられた。血清中 BRL 10720 濃度と蛋白結合率との関係を直線式 $y = a + bx$ であてはめ計算を行うと、蛋白結合率 y は $y = 99.868 - 0.002112x$ 、相関係数は $r = -0.784$ ($P < 0.001$, $n = 40$) となった。

単回および連続投与時の未変化体である nabumetone の $C_{\max}$, $T_{\max}$ 値を Table III に示したが、いずれも投与時期間に有意な差はみられなかった。血漿中 nabumetone 濃度は非常に低く、単回投与後の $C_{\max}$ の平均濃度は $22.6 (\pm 2.0) \text{ ng/ml}$ と、BRL 10720 の $C_{\max}$ に比べ $1/1500$ の濃度であった。また、単回投与後8時間から一部の被験者で、その血漿中濃度は測定限界 (4 ng/ml) 以下となり、投与後24時間ではすべての被験者で測定限界以下であった。連続投与時においても、各投与前の血漿中 nabumetone の谷間濃度は測定限界前後の値となり、また、第4, 7日での $C_{\max}$ 値にもそれぞれ大きな個体間の変動がみられた。

単回および連続投与時の BRL 18725 の $C_{\max}$, $T_{\max}$ 値を Table IV に示したが、…… $C_{\max}$ にも大きな個体間の変動がみられた。

単回投与後、尿中には nabumetone はほとん

ど排泄されず、投与後72時間までの排泄率は投与量の $0.023 (\pm 0.010) \%$ であった。同様に、BRL 10720 の投与量 (BRL 10720 換算の投与量) に対する排泄率も $2.32 (\pm 0.27) \%$ と、非常に低かったが、BRL 10720 の抱合体をも含めた総 BRL 10720 の排泄率は高く、 $25.6 (\pm 5.2) \%$ であった (Table V)。

単回投与後および連続投与の最終投与後の血漿 (あるいは血清) 中 BRL 10720 は見かけ上1次の消失を示したことから、単回および連続投与時それぞれについて one-compartment model であてはめ計算を行った。それらの結果を Table VI に示したが、いずれも相関係数は $0.955 \sim 0.999$,

Table V. Urinary excretion of BRL 10720 and total (unconjugated+conjugated) BRL 10720 in six subjects treated with a single dose of nabumetone

Subject	BRL 10720 (%)	Total BRL 10720 (%)
1	2.55*	31.0
2	2.43	25.0
3	2.46	29.3
4	1.87	21.1
5	2.50	29.1
6	2.11	18.0
Mean	2.32	25.6
$\pm$ SD	0.27	5.2

* Values shown are percent of dose excreted in the 72-hour urine.

Table IV. Model-independent pharmacokinetic parameters of BRL 18725 in six subjects treated with single or multiple doses of nabumetone

Subject	Single dose		Multiple dose			
	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (hr)	On day 4		After the last dose	
			$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/ml)	$T_{\max}$ (hr)
1	10.8	6	7.9	4	9.3	6
2	7.2	4	11.5	4	29.5	2
3	7.1	2	19.7	2	16.8	2
4	4.5	2	2.8	2	9.9	2
5	12.4	2	22.8	4	52.0	2
6	9.5	2	5.5	2	7.5	2
Mean	8.6	3.0	11.7	3.0	20.8	2.7
$\pm$ SD	2.9	1.7	8.0	1.1	17.3	1.6

$C_{\max}$ = maximum concentration ; $T_{\max}$ = time to reach the maximum concentration.

Table VI. Model-dependent parameters of BRL 10720 from curve fitting the individual and pooled data to one-compartment model with first-order input

Parameter	Single dose		Multiple dose	
	Individual	Pooled	Individual	Pooled
A ($\mu\text{g/ml}$)	$38.6 \pm 9.0^*$ (27.4–48.9)	37.9	30.6 ± 4.3 (27.9–39.1)	29.9
Kf (hr^{-1})	3.90 ± 2.59 (0.462–6.38)	0.936	4.80 ± 2.54 (0.544–8.30)	3.80
Kel (hr^{-1})	0.0350 ± 0.0034 (0.0295–0.0388)	0.0337	0.0367 ± 0.0028 (0.0333–0.0398)	0.0360
τ (hr)	1.12 ± 0.73 (0.168–1.73)	0.699	0.973 ± 0.988 (0.0508–1.96)	1.67
r	0.987–0.999	1.000	0.955–0.982	0.990
R ²	0.998–1.000	1.000	0.987–0.996	0.997

* Values shown are mean $\pm$ SD with ranges given in parentheses from six subjects.

A=coefficient; Kf=formation first-order rate constant; Kel=elimination first-order rate constant; τ =lag time; r=coefficient of correlation; R²=coefficient of determination.

Table VII. Model-dependent single-dose pharmacokinetic parameters of BRL 10720 obtained by curve-fitting of the data from six subjects treated with single or multiple doses of nabumetone

Subject	Single dose				Multiple dose			
	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
1	35.6	7.67	18.6	1191	23.3	7.27	18.8	768
2	35.5	5.63	20.3	1202	26.9	2.89	20.8	837
3	47.7	1.02	23.5	1655	38.0	0.912	20.8	1175
4	26.5	2.64	18.8	742	28.1	0.749	17.6	732
5	41.1	2.57	20.9	1281	29.4	2.93	18.6	822
6	26.6	1.10	17.8	708	27.6	1.06	17.4	721
Mean	35.5	3.44	20.0	1130	28.9	2.64	19.0	843
$\pm$ SD	8.3	2.66	2.1	357	4.9	2.48	1.5	169
Pooled	33.5	4.38	20.6	1126	28.6	2.90	19.2	831

C_{max}=maximum concentration; T_{max}=time to reach the maximum concentration; t_{1/2}=elimination half-life; AUC_{0-∞}=area under the concentration-time curve from time 0 to infinity.

決定係数は0.987～1.000と良好なあてはめ計算結果が得られた。加えて、平均血漿(あるいは血清)中 BRL 10720 濃度についてもあてはめ計算を行い、それらの結果を Table VI に、また、その理論曲線を平均実測値とあわせて Fig. 2 および Fig. 3 に示した。単回投与のあてはめ計算から求めた各種パラメータを Table VII に示したが、いずれも、モデルによらない方法で求めたパラメータ値 (Table II) と同程度の値であった。また、

Table VII には連続投与のあてはめ計算から推定した単回投与時のパラメータ値も示した。単回投与のあてはめ計算から得られた AUC_{0-∞} に比べ、連続投与のあてはめ計算から推定した単回投与時の AUC_{0-∞} は 25.4% 低い値であったが、有意な差はみられなかった (P=0.0935)。

試験期間中に実施した理学的検査および臨床症状のいずれにおいても、臨床上問題となる異常所見はみられなかった。臨床検査においては、単回

投与時の6名中1名に好酸球数の増加がみられたが、同被験者の連続投与時には好酸球数の増加はみられなかった。その他の被験者では、単回および連続投与時のいずれの検査項目においても臨床問題となる変動はみられなかった。

考 察

本邦において、すでに健常人それぞれ6名を対象に nabumetone 500, 1000, 1500 mg の単回投与試験および1日1回 1000 mg の用量で10日間の連続投与試験が実施されているが³⁾, 1000 mg 単回投与時での活性代謝物 BRL 10720 の $AUC_{0-\infty}$ の平均値 ($\pm SD$) は $1271 (\pm 523) \mu g \cdot hr/ml$, また、1000 mg 連続投与時のモデルによるあてはめ計算から得られた $AUC_{0-\infty}$ は $1227 (\pm 324) \mu g \cdot hr/ml$ と、両投与とも同程度の値であった。今回得られた 800 mg 投与時の $AUC_{0-\infty}$ を比較のため 1000 mg の投与量相当に補正すると、単回投与時では $1425 \mu g \cdot hr/ml$, また、連続投与時では $1054 \mu g \cdot hr/ml$ となった。これらの値は、実際に 1000 mg 投与した場合に比べて単回投与時ではやや高目の、一方、連続投与時ではやや低目の値であった。

今回われわれは、BRL 10720 の定常状態での体内動態を精度よく検討する目的で、同一被験者を対象に、まず、nabumetone を単回投与し、その後さらに連続投与を行った。その結果、AUC は単回投与時に比べ連続投与時では約25%低い値が得られた。この AUC の差は統計的には有意ではなかったが、連続投与時では低下の傾向がうかがえた。連続投与の初回投与後24時間での血漿中 BRL 10720 の濃度は、単回投与後24時間での濃度に比べ有意に低かったこと、さらに、各被験者の AUC をみると (Table II), No. 4 および No. 6 の被験者では、連続投与による AUC への影響は特にみられていないことから、これら AUC の差の原因として単回投与時と連続投与時で nabumetone の吸収量、あるいは初回通過効果による BRL 10720 の生成量で、投与時期による偶然の差があった可能性が考えられる。その他の可能性としては、BRL 10720 の蛋白結合率は非常に高く、かつ、BRL 10720 の濃度が高くなるに従い、蛋白結合率がわずかではあるが低下す

る傾向がみられていることから、連続投与による血漿中 BRL 10720 濃度の増加に伴い、蛋白との非結合型 BRL 10720 の割合が増加し、その分、組織への移行が促進され、見かけ上血漿中濃度が低下したことも考えられる。McMahon ら⁶⁾は、nabumetone 1000 mg をわれわれと同様、同一健常人に単回および連続投与し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 21.2, 22.1 hr と差はみられなかったが、AUC は単回投与時の $838 (\pm 460) \mu g \cdot hr/ml$ に対し、連続投与の最終投与後では $666 (\pm 311) \mu g \cdot hr/ml$ と、単回投与時に比べ低い値が得られたと報告している。彼らは、この要因として、蛋白結合率の変化、あるいは連続投与による吸収の飽和の可能性をあげているが、われわれの試験では、連続投与期間中の血漿中 BRL 10720 の濃度推移から、吸収の飽和に伴う吸収量の低下を示唆するような結果は得られておらず、この可能性は低いものと思われる。

連続投与時の BRL 10720 の谷間濃度は第4日以降ほぼ一定となり、定常状態に達したものと思われる。最終投与後の $t_{1/2}$ は 19.2 hr であり、 $t_{1/2}$ の値からみても定常状態への到達時間は妥当なものであった。また、谷間濃度での蓄積比を $Kel (= \ln 2/t_{1/2} = 0.0361 \text{ hr}^{-1})$ を使って $1/(1 - e^{-24 \cdot Kel})$ 式で算出すると 1.73 となった。その90%の値を実際の蓄積比と考えると 1.56 となり、実測値から得られた蓄積比 1.52 と同程度の値であった。さらに、連続投与時の血漿中 BRL 10720 濃度は one-compartment model で精度よくあてはまっていることを考慮すると、連続投与期間中の BRL 10720 の体内動態は線形な薬物速度論で十分説明できるものと思われる。

単回投与後の BRL 10720 の尿中排泄率は 2.32 % と、非常に低かった。投与後72時間までに尿中に排泄された BRL 10720 量を、BRL 10720 の AUC_{0-72} で除して腎クリアランス (CL_R) を算出し Table VIII に示したが、 CL_R の平均値は 0.30 ml/min と、一般に報告されているクレアチニンクリアランス 120 ml/min の 0.25% の値であった。BRL 10720 の蛋白結合率は 99.75% 以上であったことから (Fig. 4), CL_R の低値は蛋白結合による影響と思われる。また、Table VIII には、単回投与後72時間までに尿中に排泄された総 BRL 10720

Table VIII. Clearance of BRL 10720 in six subjects treated with a single dose of nabumetone

Subject	CL _R (ml/min)	CL _{app, conj} (ml/min)
1	0.29	3.54
2	0.28	2.84
3	0.22	2.60
4	0.33	3.75
5	0.27	3.11
6	0.40	3.42
Mean	0.30	3.21
±SD	0.06	0.44

CL_R=renal clearance of BRL 10720 ; CL_{app, conj}
=apparent clearance of BRL 10720 to its con-
jugated form.

量を BRL 10720 の AUC₀₋₇₂ で除して求めた見かけ上のクリアランス (CL_{app, conj}) を示した. 単回投与時の AUC₀₋₇₂ に 2.1 倍の個体差がみられているが (Table II), CL_{app, conj} は各被験者とも同程度の値であり, 個体差はみられなかった. 今回算出した CL_{app, conj} に理論的な意義付けはないが, BRL 10720 自体の尿中排泄は無視できることから, CL_{app, conj} は見かけ上 BRL 10720 の抱合体への代謝クリアランスの相対的な指標となると思われる. この意味で, 個体間にみられた

BRL 10720 の AUC 値の大小に関係なく, CL_{app, conj} はほぼ一定の値であったことから, 少なくとも, BRL 10720 自体の抱合体への代謝は線形な薬物速度論に従うことがうかがえる.

単回および連続投与時の血漿中 nabumetone および BRL 18725 の濃度は非常に低く, また, それらの T_{max} は BRL 10720 に比べて短かった (Tables II, III, IV). Nabumetone の代謝経路として, まず, nabumetone から BRL 10720 になる経路, また, nabumetone から BRL 18725 となり, さらにその一部が BRL 10720 となる経路などが提案されており⁷⁾, nabumetone および BRL 18725 の T_{max} が短かったことは代謝の順序から説明できると思われる. なお, 単回および連続投与を通じ, nabumetone と BRL 18725 の C_{max} にそれぞれ大きな個体間の変動がみられているが, nabumetone, BRL 18725 とともに吸収および消失が比較的速やかであったため, 今回の採血間隔では, それらの C_{max} を精度よくとらえきれなかったことが一因と思われる.

Nabumetone の単回および連続投与試験を通じ, 臨床症状, 理学的検査, 臨床検査のいずれにおいても, 本剤によると思われる異常所見はみられず, 忍容性は良好であった.

文 献

- 1) Panayi, G.S., Price, J.D. and Rotman, H. (Ed): Nabumetone—a novel anti-inflammatory. The Royal Society of Medicine, International Congress and Symposium Series No. 69. Oxford University Press, Oxford (1985).
- 2) Turner, R.A. (Ed): Nabumetone, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug—criteria for therapeutic selection. *Amer. J. Med.*, **83**: 1-122 (1987).
- 3) 小松原良雄, 東 純一, 淡田修久, 濱口智幸, 寺川雅人, 桑原徳康, 土屋為弘, 石橋光治, 野口英世: Nabumetone の第 I 相試験. *薬理と治療*, **16**: 2053-2078 (1988).
- 4) Metzler, C.M., Elfring, G.L. and McEwen, A.J.: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics*, **30**: 562-563 (1974).
- 5) Elfring, G.L. and Metzler, C.M.: The efficient use of NONLIN for unbalanced multiple dose data. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **9**: 497-501 (1981).
- 6) McMahon, F.G., Vargas, R., Ryan, J.R. and Fitts, D.A.: Nabumetone kinetics in the young and elderly. *Amer. J. Med.*, **83**: 92-95 (1987).
- 7) Haddock, R.E., Jeffery, D.J., Lloyd, J.A. and Thawley, A.R.: Metabolism of nabumetone (BRL 14777) by various species including man. *Xenobiotica*, **14**: 327-337 (1984).