

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

キサンチン酸化還元酵素阻害薬（アロプリノール、フェブキソスタット）

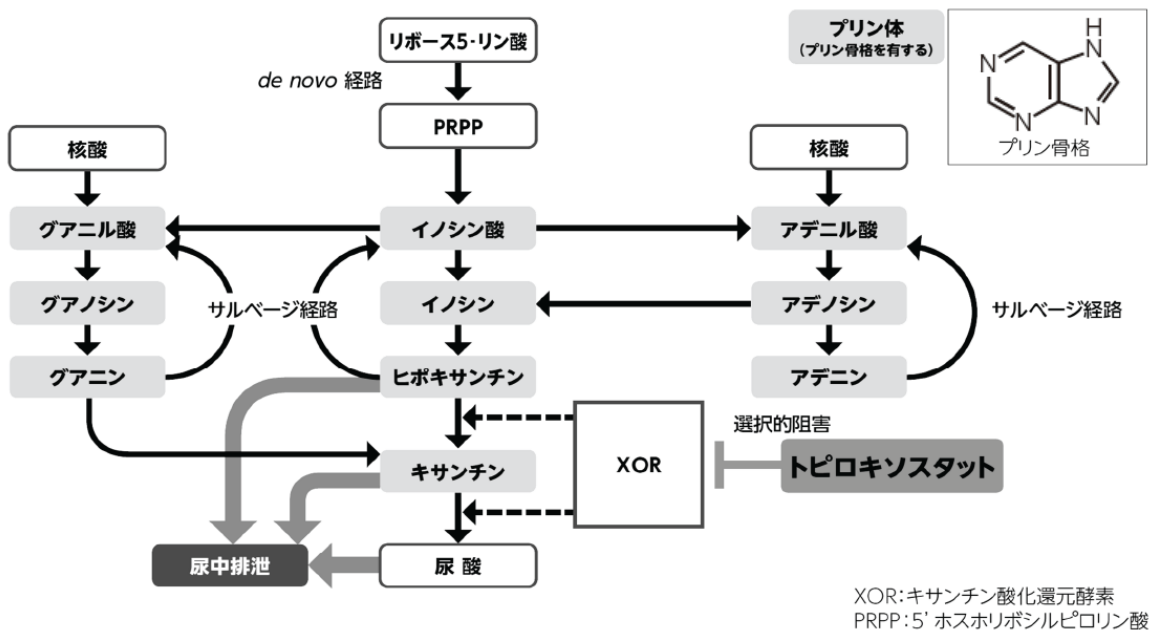
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{21, 22)}

トピロキソスタットはプリン骨格を有さない選択的キサンチン酸化還元酵素(XOR)阻害剤である。

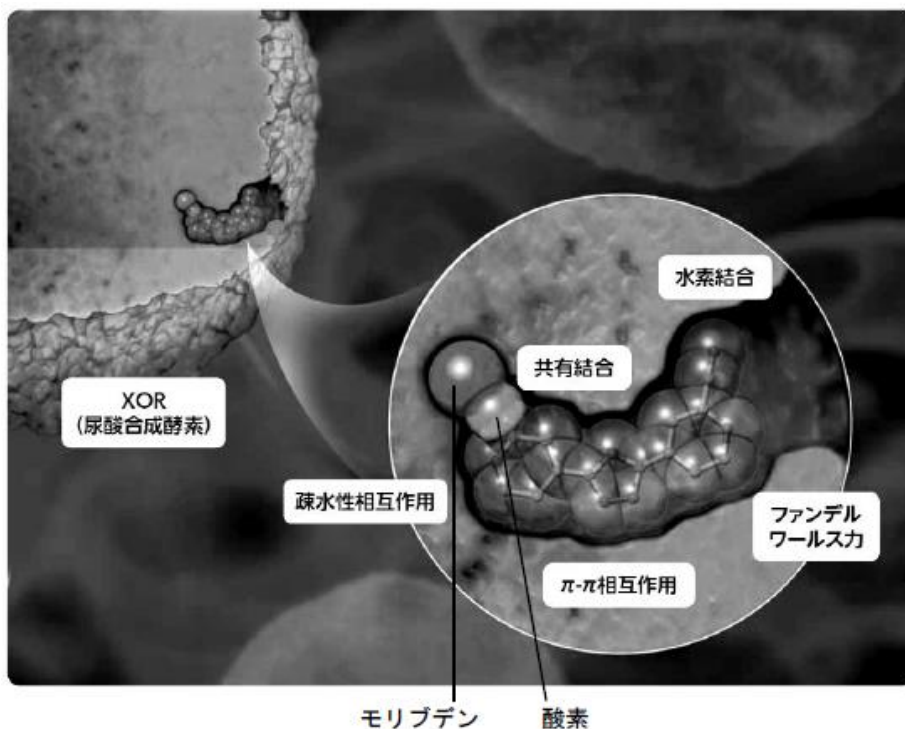
尿酸は、ヒトにおいてプリン体の代謝経路の最終産物として、XOR の作用によりヒポキサンチンからキサンチンを経て産生される。トピロキソスタットは XOR に対し競合的な阻害作用を示し (Ki 値 : 5.1nmol/L) 、内因性の尿酸の生成を抑制する。また、他のプリン・ピリミジン代謝酵素に阻害作用を示さず、XOR に対する特異的な阻害剤であることが確認されている。

● プリン体代謝経路とトピロキソスタットの作用点



トピロキソスタットは、XOR の反応中心であるモリブデン (IV価) と共有結合を形成すると共に、XOR の複数のアミノ酸残基との相互作用 (複数の水素結合、疎水性相互作用及び芳香環相互作用) によって阻害作用を示す。

●トピロキソスタットの XOR 結合様式²³⁾



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) XOR 阻害作用 (*in vitro*)²¹⁾

①XOR 阻害作用

トピロキソスタットはウシミルク XOR に対して、時間依存的な阻害を示した。酵素阻害の初期相を用いた Lineweaver-Burk プロットによる解析の結果、トピロキソスタットは XOR に対して競合型の阻害を示し、 K_i 値は 5.1 nmol/L であった。

②代謝物の XOR 阻害作用

「VII. 5. (4)代謝物の活性の有無及び比率」の項参照

2) アルデヒドオキシダーゼ、プリン・ピリミジン代謝酵素阻害作用 (*in vitro*)²²⁾

XOR の類縁酵素であるアルデヒドオキシダーゼ及び XOR 以外のプリン・ピリミジン代謝酵素に対するトピロキソスタットの阻害作用を評価したところ、トピロキソスタットは $100 \mu\text{mol/L}$ においていずれの酵素に対しても阻害率が 10%未満であったことから XOR に対して高い選択性を有することが示された。

アルデヒドオキシダーゼ及びプリン・ピリミジン代謝酵素に対する作用

酵素	$100 \mu\text{mol/L}$ における阻害率(%)
アルデヒドオキシダーゼ	3.4 ± 4.4
プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	8.7 ± 7.2
グアニンデアミナーゼ	7.0 ± 5.4
ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ	-4.4 ± 1.5
オロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ	-3.3 ± 10.4
オロチジン 5' -リン酸デカルボキシラーゼ	-1.7 ± 5.5

(平均値±標準偏差、各 n=3)

[試験方法]

各酵素反応の溶液(酵素及び基質を含む)にトピロキソスタットを加え、反応に伴う基質の減少又は生成物の増加を分光学的、又は HPLC 法により測定した。

3) 種々の酵素及び受容体・チャネルの結合能に対する影響 (*in vitro*)²⁴⁾

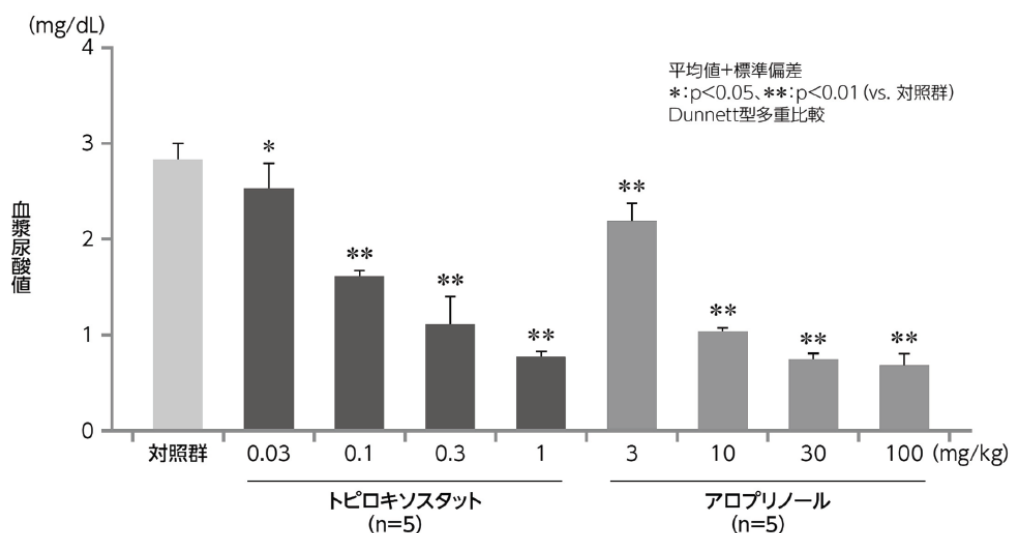
ホスホジエステラーゼ、シクロオキシゲナーゼ、各種ペプチダーゼ等計 30 種の酵素活性に対する影響を検討した結果、トピロキシスタットはホスホジエステラーゼに対して阻害作用を示したものの、その程度は 100 $\mu\text{mol/L}$ で 45%以下と弱かった。その他の酵素に対しては影響がなかった。

また、アドレナリン、ドパミン、ムスカリン、ニコチン、セロトニン、ヒスタミン、オピオイド、GABA、グルタミン酸等の受容体及びカルシウムチャネル、カリウムチャネル、ナトリウムチャネル等計 54 種の受容体・チャネルの結合能に対する影響を検討した結果、トピロキシスタットはいずれに対しても影響を示さなかった。

4) 高尿酸血症モデルにおける血中尿酸低下作用 (ラット、マウス、チンパンジー)

①ラット²⁵⁾

オキソン酸カリウム誘発高尿酸血症ラットを用いて検討したところ、トピロキシスタットは用量依存的で有意な血漿尿酸低下作用を示し、経口投与 1 時間後の ED₅₀ 値は 0.21mg/kg であった。



高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸値 (経口投与 1 時間後)

高尿酸血症ラットにおける尿酸低下作用の ED₅₀ 値

	ED ₅₀ 値 (mg/kg)			
	1 時間後	2 時間後	6 時間後	12 時間後
トピロキシスタット	0.21	0.19	0.28	0.94
アロプリノール	9.4	12	35	>100

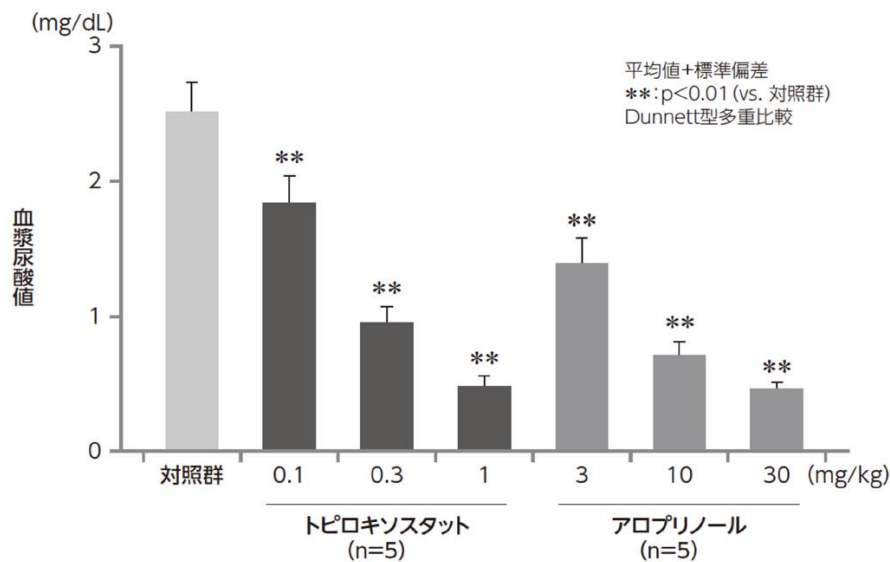
ED₅₀: 50%有効用量

[試験方法]

オキソン酸カリウムを皮下投与し高尿酸血症を誘発したラットに、トピロキシスタット (0.03、0.1、0.3、1mg/kg)、アロプリノール (3、10、30、100mg/kg) 又は対照群として溶媒の 0.5%メチルセルロース溶液を単回経口投与し、投与 1、2、6、12 時間後の血漿尿酸値をリンタンングステン酸法により測定し、ED₅₀ 値をプロビット法により算出した。

②マウス²⁶⁾

オキソン酸カリウム誘発高尿酸血症マウスを用いて検討したところ、トピロキシスタットは用量依存的で有意な血漿尿酸低下作用を示し、経口投与 0.5 時間後の ED₅₀ 値は 0.23mg/kg であった。



高尿酸血症マウスにおける血漿尿酸値 (経口投与 0.5 時間後)

高尿酸血症マウスにおける尿酸低下作用の ED₅₀ 値

	ED ₅₀ 値 (mg/kg)	
	0.5 時間後	2 時間後
トピロキシスタット	0.23	2.6
アロプリノール	3.7	12

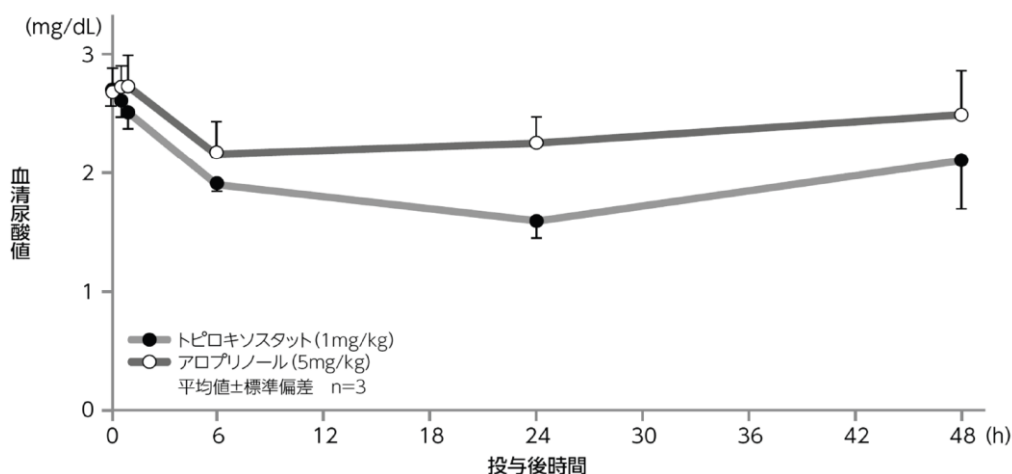
ED₅₀: 50%有効用量

[試験方法]

オキソン酸カリウムを皮下投与し高尿酸血症を誘発したマウスに、トピロキシスタット、アロプリノール (3、10、30mg/kg) 又は対照群として溶媒の 0.5%メチルセルロース溶液を単回経口投与し、投与 0.5、2 時間後の血漿尿酸値をリンタングステン酸法により測定し、ED₅₀ 値をプロビット法により算出した。トピロキシスタット投与 0.5 時間後の ED₅₀ 値を算出する実験においては、0.1、0.3、1mg/kg の用量で、2 時間後においては 0.3、1、3 及び 10mg/kg の用量で検討した。

③チンパンジー²⁷⁾

酵母 RNA 負荷高尿酸血症チンパンジーを用いて検討したところ、トピロキシスタットは投与後持続的な血清尿酸低下作用を示し、投与前に対する投与後 6 及び 24 時間における尿酸低下率は 30 及び 41%であった。



高尿酸血症チンパンジーにおける血清尿酸値

[試験方法]

チンパンジーに酵母 RNA を 120～480mg/kg/日の用量で化合物投与前 8～18 日間、投与日及び投与翌日の計 10～20 日間混餌投与し、高尿酸血症を誘発させた。トピロキソスタット (1mg/kg) 及びアロプリノール (5mg/kg) を単回経口投与し、投与 0、0.5、1、6、24 及び 48 時間後の血清尿酸値をウリカーゼ法により測定した。

5) 高尿酸血症モデルにおける尿中尿酸排泄量低下作用 (チンパンジー) ²⁷⁾

酵母 RNA 負荷高尿酸血症チンパンジーを用いて、尿中尿酸排泄量に対する作用を検討したところ、トピロキソスタットは投与 0～24 及び 24～48 時間の尿中への尿酸排泄量を低下させた。

高尿酸血症チンパンジーにおける尿中尿酸排泄量に対する影響

	投与前 24 時間の尿酸排泄量に対する低下率 (%)	
	0～24 時間	24～48 時間
トピロキソスタット (1mg/kg)	24.8±15.8	31.7±9.5
アロプリノール (5mg/kg)	9.0±4.6	4.5±29.2

(平均値±標準偏差、n=3)

[試験方法]

チンパンジーに酵母 RNA を 120～480mg/kg/日の用量で化合物投与前 8～18 日間、投与日及び投与翌日の計 10～20 日間混餌投与し、高尿酸血症を誘発させた。トピロキソスタット (1mg/kg) 及びアロプリノール (5mg/kg) を単回経口投与し、投与時点を 0 時間として、-24～0 時間 (投与前 24 時間)、0～24 時間及び 24～48 時間の各 24 時間で蓄尿した。尿中尿酸値をウリカーゼ法により測定し、尿中尿酸排泄量を求めた。投与前 24 時間の尿中尿酸排泄量に対する 0～24 時間及び 24～48 時間の排泄量の低下率を算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし