

1. 臨床薬理

(1) 第I相試験 (単回投与)¹³⁾

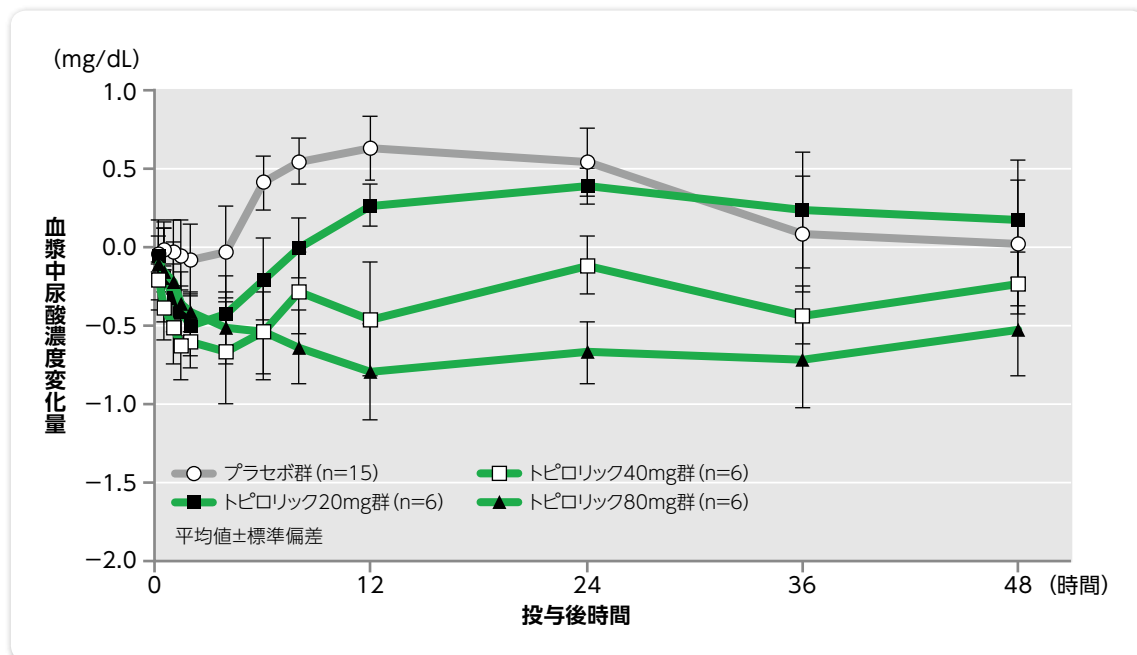
対 象: 健康成人男子45例 (トピロリック群1用量あたり6例、プラセボ群15例)

方 法: トピロリック20、40、80、120、180mg又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。

評価項目: 血漿中尿酸濃度など

トピロリックを単回投与したところ、血漿中尿酸濃度は速やかに低下し、投与開始前からの変化量は投与量の増加に伴う増大が認められました。

● 血漿中尿酸濃度変化量の推移 (単回投与、用法・用量の範囲内のデータのみ)



(2) 第I相試験 (反復投与)¹⁴⁾

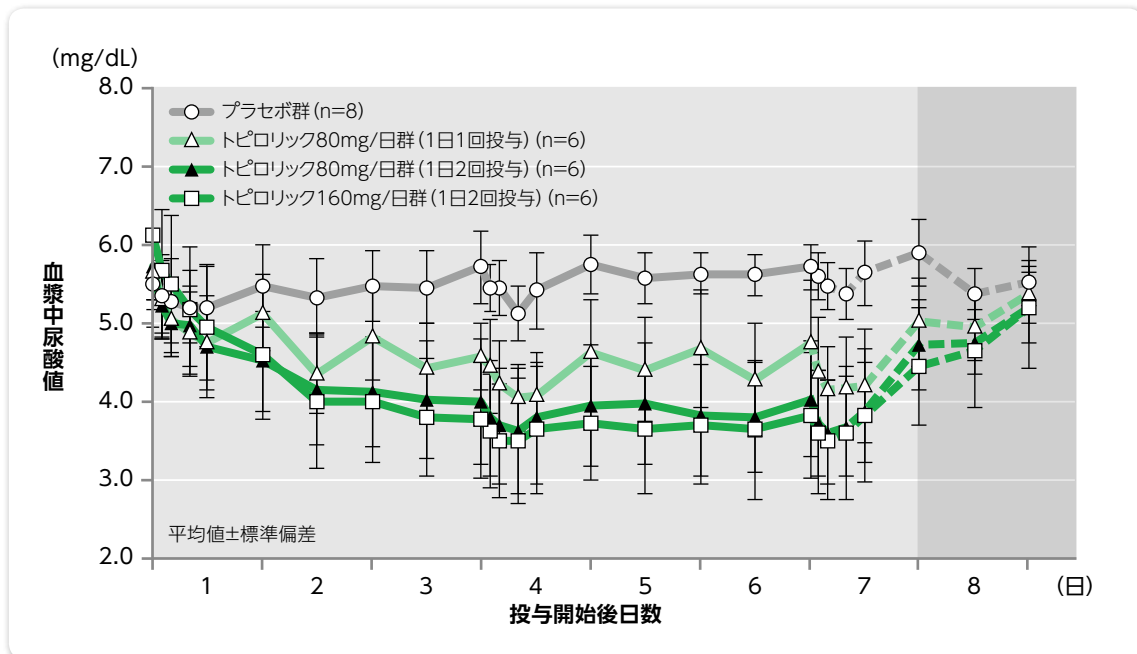
対 象:健康成人男子26例 (トピロリック群1用量あたり6例、プラセボ群8例)

方 法:トピロリック80mgを1日1回 (朝食後)、40mg又は80mgを1日2回 (朝夕食後)、プラセボを7日間反復経口投与した。7日目については両群とも朝食後のみ投与し、その後48時間観察した。

評価項目:血漿中尿酸濃度など

トピロリックを7日間反復投与したところ、いずれの投与群においても血漿中尿酸濃度の低下がみられ、投与3～4日後には安定した推移を示しました。また、トピロリック80mg/日投与群において1日1回投与と1日2回投与の比較を行ったところ、1日2回投与でより強い血漿中尿酸濃度低下作用が認められ、かつ日内変動が小さいことが示唆されました。

● 血漿中尿酸値の推移 (7日間反復投与)



2. QTc間隔への影響試験²⁵⁾

健康成人 (男性及び女性各24例)を対象として、トピロリック60mg及び180mgを空腹時に単回経口投与し、心室再分極 (QTc間隔)に対する影響を検討した結果、トピロリック60mg及び180mgはQTc間隔に影響を及ぼしませんでした。

【用法・用量】

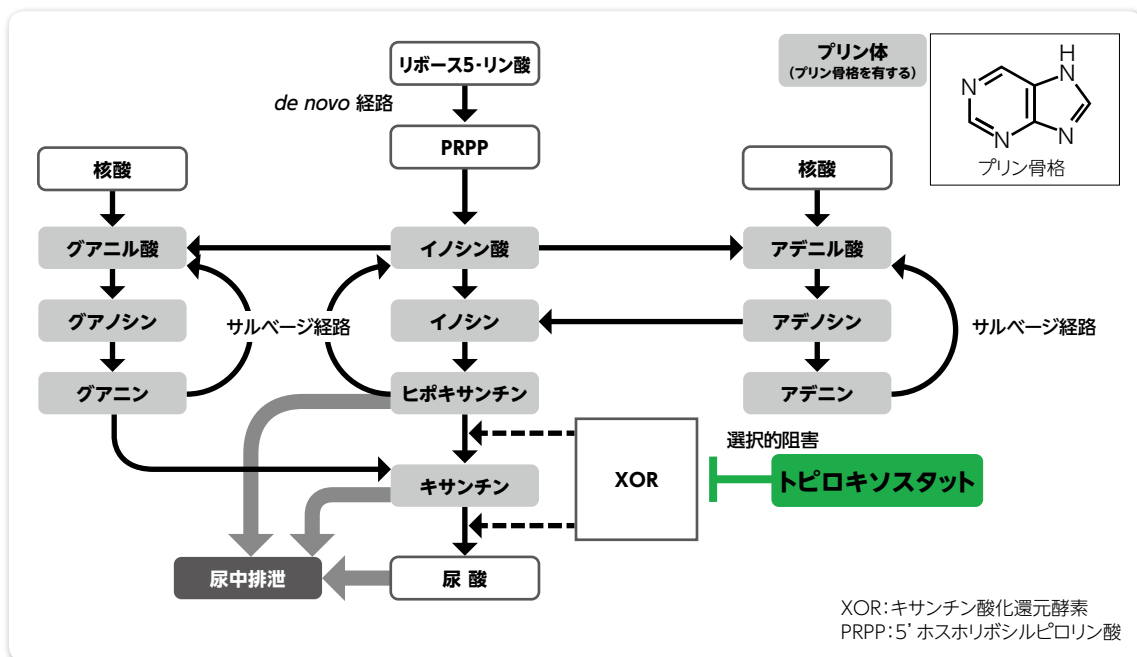
通常、成人にはトピロキソスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回60mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80mgを1日2回とする。

3. 作用機序²⁷⁾、43)

トピロキシ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) 阻害剤です。

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ます。トピロキシスタットは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します。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に対する選択的な阻害剤であることが確認されています。

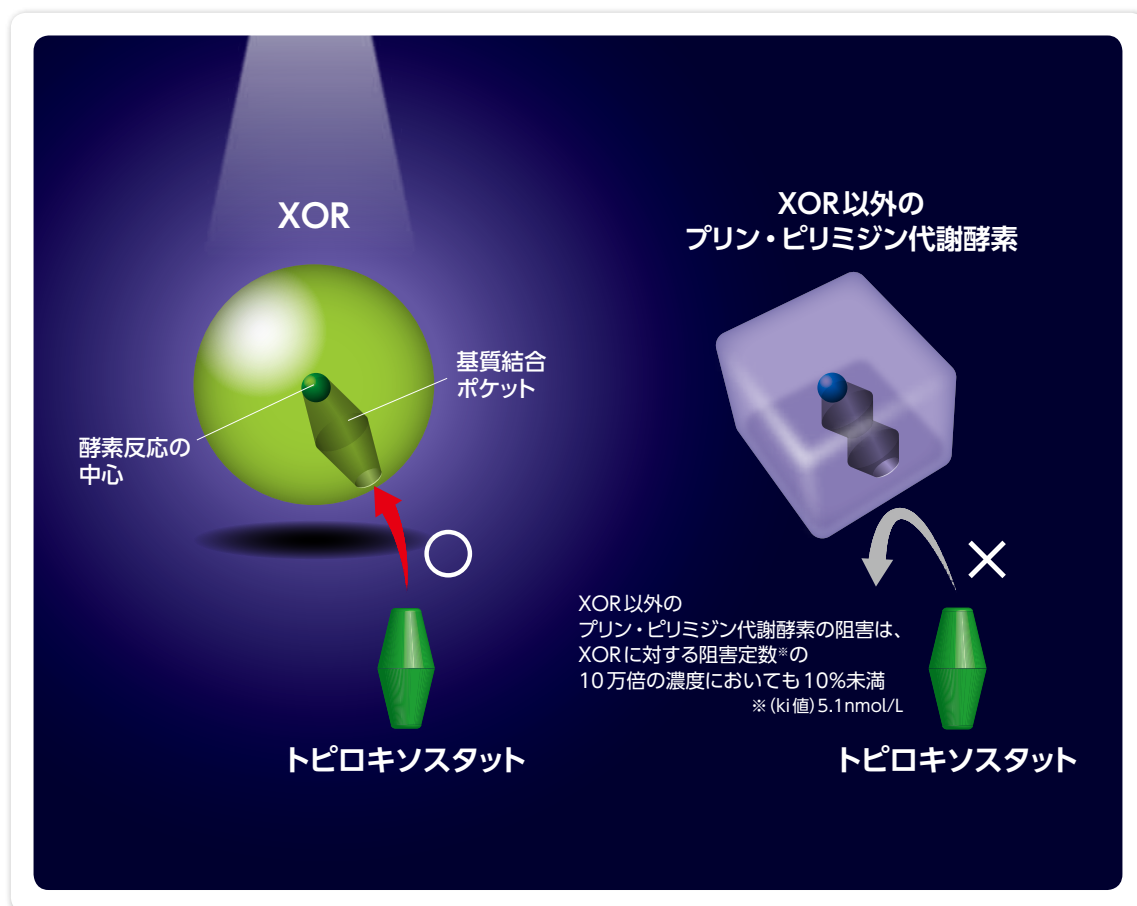
● プリン体代謝経路とトピロキシスタットの作用点



トピロキシスタットは、反応機構による結合と、構造に基づく結合の両方によって、XORを選択的に阻害します。

- ・XORに対する阻害定数 (ki値)は5.1nmol/L
- ・トピロキシスタット 1×10^5 nmol/Lにおける、XOR以外のプリン・ピリミジン代謝酵素の阻害率は10%未満

● XOR選択的阻害のイメージ図^{26~28)}



4. 非臨床試験

(1) 酵素阻害活性 (*in vitro*)²⁶⁾

ウシミルクXORを用いて、トピロキソスタットのXOR阻害活性及び阻害様式を検討しました。その結果、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ました。酵素阻害の初期相を用いたLineweaver-Burkプロット解析から、阻害様式は競合的な阻害であり、Ki値は5.1nmol/Lであることが示されました。このとき、対照薬であるアロプリノールのKi値は560nmol/Lでした。

(2) 酵素選択性 (*in vitro*)²⁷⁾

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 μ mol/Lにおいていずれの酵素に対しても阻害率が10%未満でした。したがって、トピロキソスタットがXORに対して高い選択性を有することが示されました。

● 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阻害作用

酵素	阻害率% (100 μ mol/L)
アルデヒドオキシダーゼ	3.4 \pm 4.4
プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP)	8.7 \pm 7.2
グアニンデアミナーゼ	7.0 \pm 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 (HGPRT)	-4.4 \pm 1.5
オロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (OPRT)	-3.3 \pm 10.4
オロチジン5'-リン酸デカルボキシラーゼ (OMPDC)	-1.7 \pm 5.5

平均値 \pm 標準偏差 n=3

方 法: トピロキソスタット、各基質及び各酵素を混和し、反応させた後、生成した物質量を分光学的、又はHPLC法により測定した。

(3) トピロキソスタットとその代謝物のXOR阻害作用 (*in vitro*)²⁶⁾

ヒトにおけるトピロキソスタットの主要な代謝物について、粗精製ウシミルクXORに対する阻害活性を検討したところ、N₁-及びN₂-グルクロン酸抱合体のIC₅₀値は100 μ mol/Lより大きく、N-オキサイド体のIC₅₀値は13 μ mol/Lでした。

● トピロキソスタットとその代謝物のXORに対するIC₅₀値

	IC ₅₀ 値
N ₁ -グルクロン酸抱合体	>100 μ mol/L
N ₂ -グルクロン酸抱合体	>100 μ mol/L
N-オキサイド体	13 μ mol/L
トピロキソスタット	0.069 μ mol/L

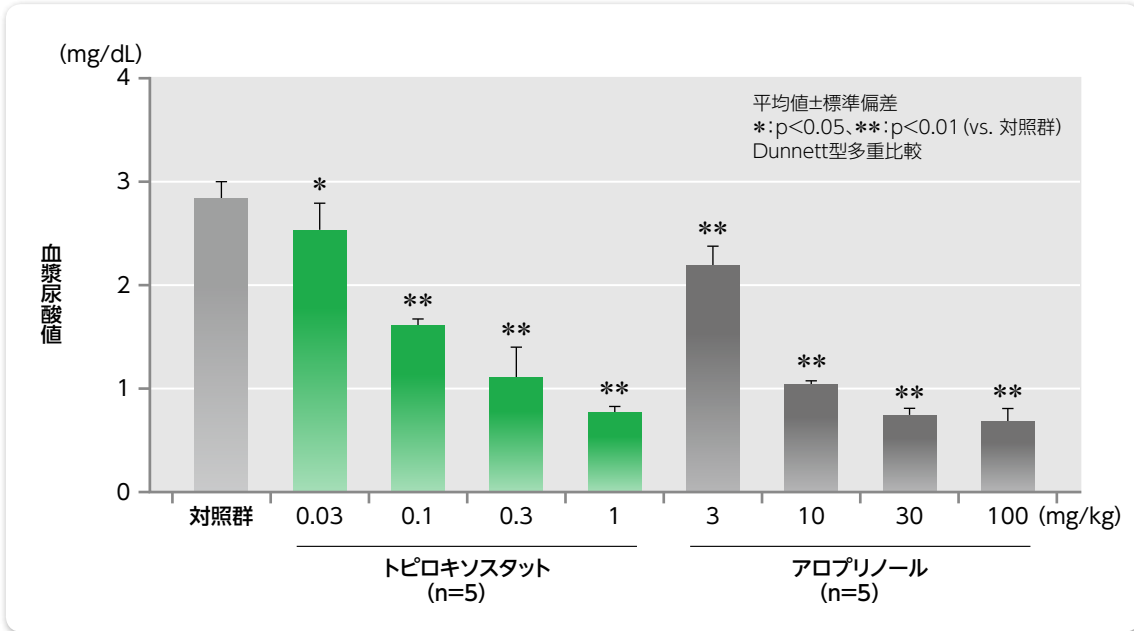
IC₅₀: 50%阻害濃度

方 法: 100 μ mol/Lキサンチン、0.2mmol/L EDTAを含む100mmol/Lピロリン酸ナトリウム緩衝液 (pH8.5)に種々の濃度のトピロキソスタットあるいはその代謝物を加え25 $^{\circ}$ Cで5分間インキュベートした後、3.2mU/mLのXORを添加して反応を開始した。295nmの吸光度変化の初速を反応の指標とし、IC₅₀値はプロビット法により算出した。

(4) 高尿酸血症モデルにおける血中尿酸低下作用 (ラット²⁹⁾、チンパンジー³⁰⁾)

オキソン酸カリウム誘発高尿酸血症ラットを用いて、トピロキソスタットの血中尿酸低下作用を検討したところ、トピロキソスタットは用量依存的な血中尿酸低下作用を示し、経口投与1時間後のED₅₀値は0.21mg/kgでした。また、酵母RNA負荷により血中尿酸濃度を高めたチンパンジーにおいて、トピロキソスタットは持続的な血中尿酸低下作用を示し、投与前に対する投与6及び24時間後における尿酸低下率は30及び41%でした。

● 高尿酸血症を誘発したラット (各群5例) における血漿尿酸値 (経口投与1時間後)



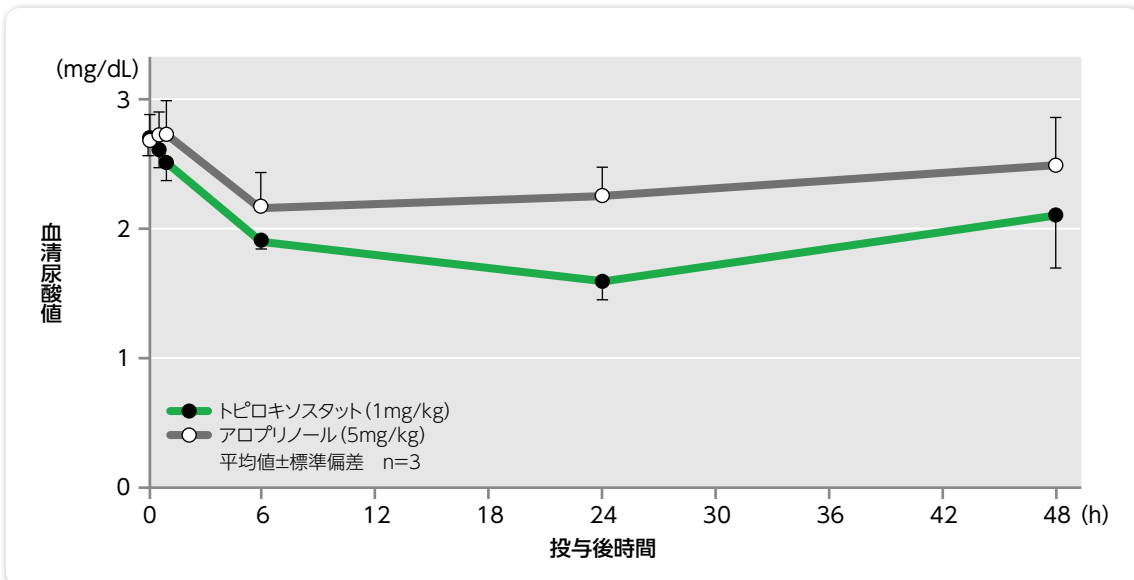
● 高尿酸血症ラットにおける尿酸低下作用のED₅₀値

薬剤	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

方 法: オキソ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経口投与し、投与1、2、6、12時間後の血漿中尿酸値をリンタングステン酸法により測定した。ED₅₀値はプロビット法により算出した。

● 酵母RNAを負荷したチンパンジーにおける血清尿酸値の低下作用



方 法: 酵母RNAを混餌投与し高尿酸血症を誘発させたチンパンジーに、トピロキシスタット (1mg/kg) 又はアロプリノール (5mg/kg) を経口投与し、投与0~48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)³⁰⁾

酵母RNA負荷により血中尿酸濃度を高めたチンパンジーを用いて、トピロキソスタットの尿中尿酸排泄量低下作用を検討しました。その結果、トピロキソスタット投与により0～24時間及び24～48時間の尿中尿酸排泄量の低下が認められました。

● 酵母RNAを負荷したチンパンジーにおける尿中尿酸排泄量低下作用

薬剤	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

方 法: 酵母RNAを混餌投与し高尿酸血症を誘発させたチンパンジーに、トピロキソスタット (1mg/kg) 又はアロプリノール (5mg/kg) を経口投与し、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時間の尿中尿酸値をウリカーゼ法により測定し、尿中尿酸排泄量を算出した。尿中尿酸排泄量の低下率として、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。