

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

尿酸排泄薬

一般名：ベンズブロマロン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

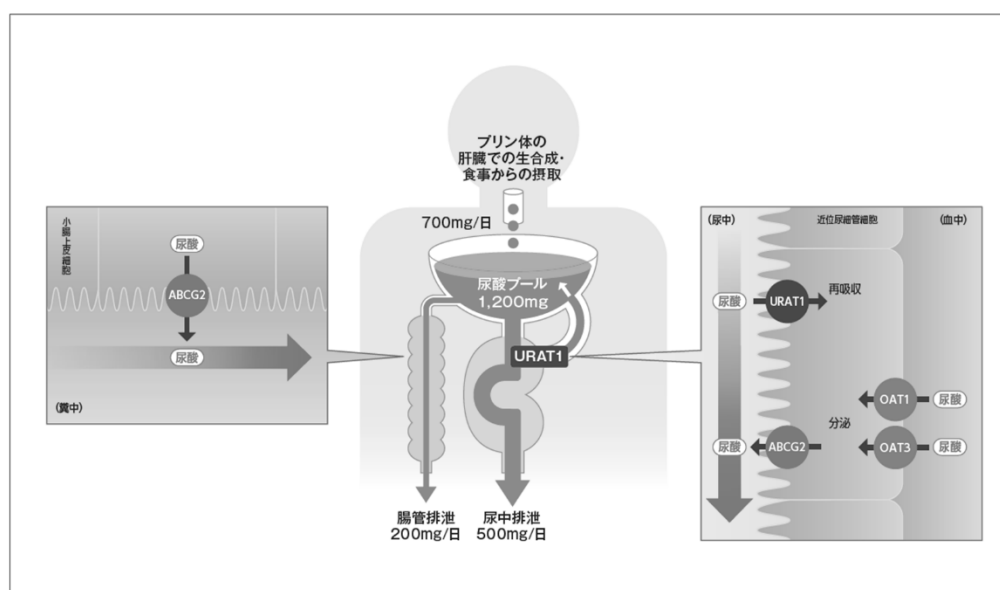
(1) 作用部位・作用機序

尿酸は、プリン体の肝臓における生合成と食事からの摂取を介して産生され、その約 2/3 が腎臓から尿中に排泄され、残り約 1/3 が腸管から糞中に排泄される³⁶⁾。

腎臓において、尿酸は糸球体で 100%ろ過された後、近位尿細管における再吸収、分泌、分泌後再吸収の過程を経て、最終的には糸球体でろ過された尿酸の約 10%が尿中に排泄される³⁶⁾。近位尿細管における尿酸輸送はトランスポーターを介して行われ、再吸収には URAT1³⁷⁾ が、分泌には ABCG2³⁸⁾、OAT1³⁹⁾、OAT3⁴⁰⁾ 等が関与している。また腸管では、尿酸は ABCG2 を介して糞中に分泌される⁴¹⁾。

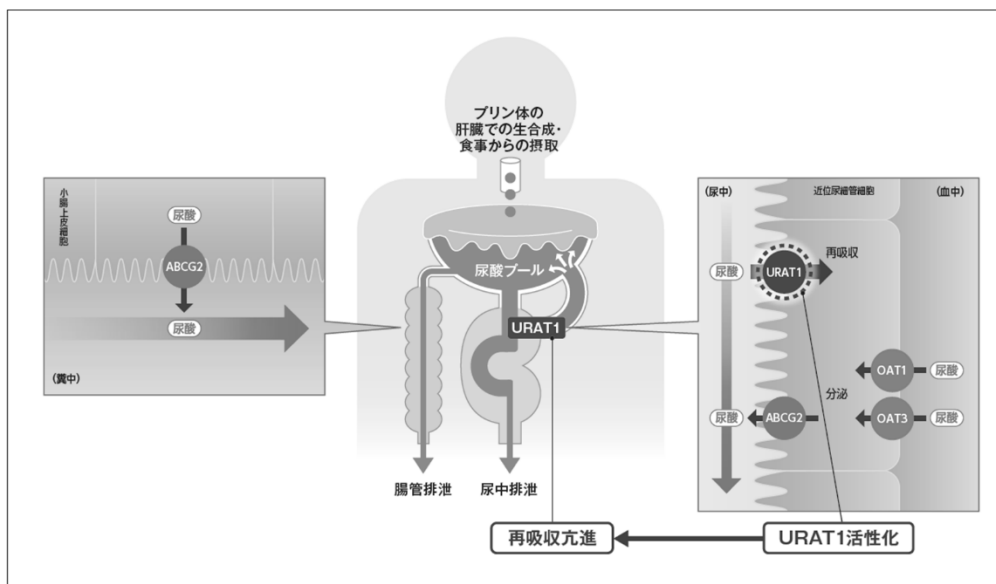
近年、高尿酸血症の病態の背景の 1 つとして、尿酸の再吸収亢進があることが明らかとなってきた。たとえばメタボリックシンドロームや肥満の患者では、その背景にあるインスリン抵抗性が高インスリン血症を招き、それに伴い URAT1 が活性化することで尿酸の再吸収が亢進し、血清尿酸値が上昇していることが考えられる⁴²⁾。

ドチヌラドは、URAT1 を選択的に阻害し、尿酸の再吸収を抑制することにより尿中尿酸排泄量を増加させ、血清尿酸値を低下させる、URAT1 選択的な尿酸再吸収阻害薬である。また、URAT1 以外の ABCG2、OAT1、OAT3 に対する阻害作用が弱い^{43, 44)}、これらのトランスポーターを介した尿酸の分泌には影響を及ぼさず、効率的に血清尿酸値を低下させることが期待できる。このようにドチヌラドは、URAT1 選択性が高いため、ABCG2、OAT1、OAT3 を介した尿酸分泌経路は阻害せず、URAT1 を介した再吸収経路を阻害する選択的尿酸再吸収阻害薬 (SURI) である。



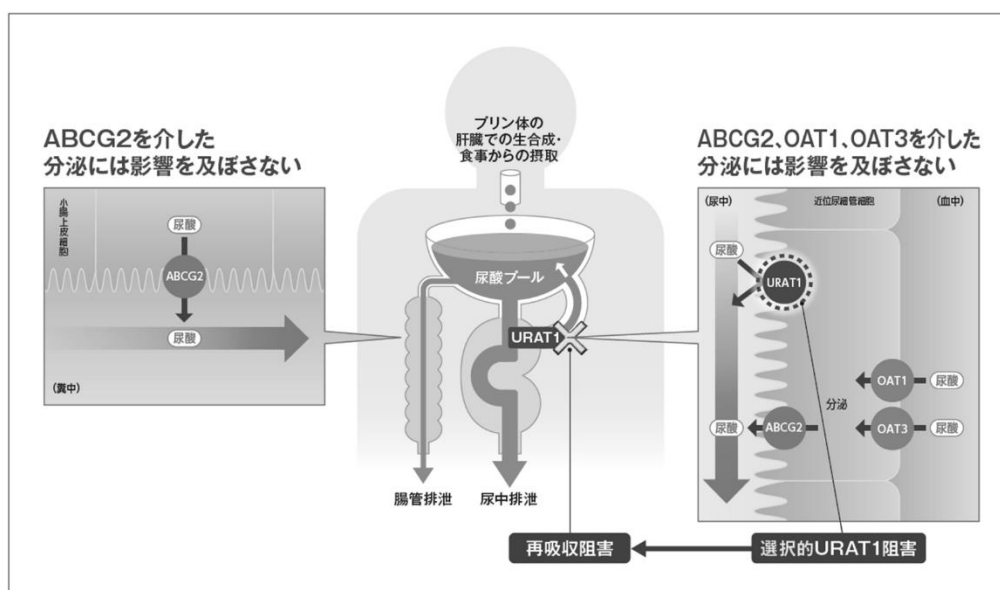
近位尿細管における尿酸の再吸収にはURAT1が、分泌にはABCG2、OAT1、OAT3等が関与している。ABCG2は腸管における尿酸の分泌にも働いている。

図VI-1 正常な状態の尿酸の体内動態と尿酸トランスポーターの作用（概念図）



メタボリックシンドロームや肥満では、その背景にあるインスリン抵抗性が高インスリン血症を招いている。それに伴いURAT1が活性化することで尿酸の再吸収が亢進し、血清尿酸値が上昇する。

図VI-2 URAT1 活性化に伴う尿酸の再吸収亢進による血清尿酸値の上昇（概念図）



ドチヌラドはURAT1 選択性が高く、ABCG2、OAT1、OAT3を介した尿酸分泌経路は阻害せず、URAT1 を介した再吸収経路を阻害する選択的尿酸再吸収阻害薬(SURI)である。

図VI-3 ドチヌラドの作用点（概念図）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害作用 (*in vitro*)⁴⁵⁾

ドチヌラドは濃度依存的に尿酸取り込みを阻害し、IC₅₀ 値は 0.509 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、ベンズブロマロンの IC₅₀ 値は 5.98 $\mu\text{mol/L}$ であった。

表VI-1 ドチヌラド及びベンズブロマロンの ¹⁴C-尿酸取り込み阻害
(ヒト腎刷子縁膜小胞、*in vitro*)

被験物質	IC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$) ※
ドチヌラド	0.509
ベンズブロマロン	5.98

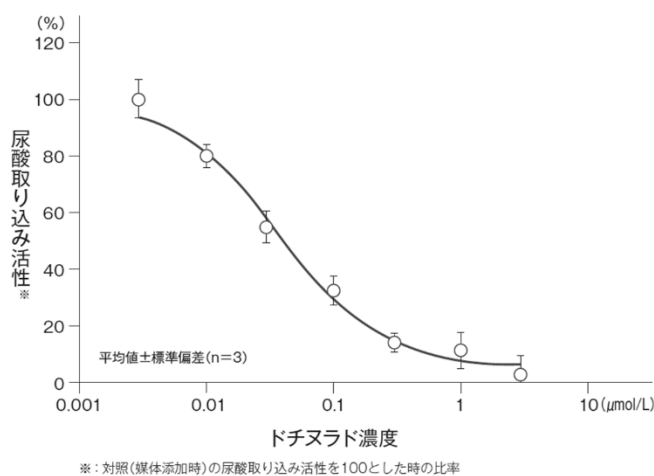
※：阻害率の平均値 (n=4 又は 5) から最小二乗法により算出

[試験方法]

ヒト腎刷子縁膜小胞に交換基質としてピラジンカルボン酸を加え、ドチヌラド 0.016~10 $\mu\text{mol/L}$ 及びベンズブロマロン 1~100 $\mu\text{mol/L}$ の ¹⁴C-尿酸取り込み阻害を評価した。

2) ヒト URAT1 発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害作用 (*in vitro*)^{44, 46)}

ドチヌラドは濃度依存的に尿酸取り込みを阻害し、IC₅₀ 値は 0.0372 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、ベンズブロマロン及びプロベネシドの IC₅₀ 値は、それぞれ 0.190 $\mu\text{mol/L}$ 及び 165 $\mu\text{mol/L}$ であった。



Reprinted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp. 162-170.

図VI-4 濃度別ドチヌラドの ¹⁴C-尿酸取り込み阻害 (ヒト URAT1 発現細胞、*in vitro*)

表VI-2 ドチヌラド及びその他の尿酸排泄促進薬の ¹⁴C-尿酸取り込み阻害
(ヒト URAT1 発現細胞、*in vitro*)

被験物質	IC ₅₀ [95%信頼区間] ($\mu\text{mol/L}$) ※
ドチヌラド	0.0372 [0.0238, 0.0581]
ベンズブロマロン	0.190 [0.121, 0.299]
プロベネシド	165 [127, 215]

※：阻害率の平均値 (n=3) から 4 パラメータロジスティック回帰により算出

[試験方法]

ヒト URAT1 安定発現 MDCK II 細胞を用いて、ドチヌラド 0.003～3 $\mu\text{mol/L}$ 、ベンズブロマロン 0.003～3 $\mu\text{mol/L}$ 、プロベネシド 10～1,000 $\mu\text{mol/L}$ 、lesinurad（国内未承認）0.3～300 $\mu\text{mol/L}$ の ^{14}C -尿酸取り込み阻害を評価した。

注）lesinurad は国内未承認のため、結果の記載を省略した。

3) URAT1 以外の尿酸トランスポーター（ABCG2、OAT1、OAT3）に対する作用（*in vitro*）^{43, 44)}

ドチヌラドは濃度依存的に ABCG2、OAT1、OAT3 の尿酸取り込みを阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 4.16 $\mu\text{mol/L}$ 、4.08 $\mu\text{mol/L}$ 、1.32 $\mu\text{mol/L}$ であった。URAT1 阻害比はそれぞれ 112 倍、110 倍、35.5 倍であった。

一方、ベンズブロマロン及びプロベネシドの URAT1 阻害比は、それぞれ 1.52～16.5 倍及び 0.0144～2.62 倍であった。

表VI-3 ドチヌラド及びその他の尿酸排泄促進薬の
 ^{14}C -尿酸取り込み阻害（ヒト ABCG2、OAT1、OAT3 発現細胞、*in vitro*）

被験物質	IC_{50} [95%信頼区間] ($\mu\text{mol/L}$) ※		
	ABCG2	OAT1	OAT3
ドチヌラド	4.16 [1.13, 15.29]	4.08 [2.19, 7.59]	1.32 [1.12, 1.56]
ベンズブロマロン	0.289 [0.154, 0.543]	3.14 [1.00, 9.82]	0.967 [0.772, 1.211]
プロベネシド	433 [140, 1,343]	10.9 [9.45, 12.67]	2.37 [0.933, 6.012]

※：阻害率の平均値（n=2 又は 3）から 4 パラメータロジスティック回帰により算出

表VI-4 ドチヌラド及びその他の尿酸排泄促進薬の
URAT1 阻害比（ヒト ABCG2、OAT1、OAT3 発現細胞、*in vitro*）

被験物質	URAT1	ABCG2※	OAT1※	OAT3※
ドチヌラド	1	112	110	35.5
ベンズブロマロン	1	1.52	16.5	5.09
プロベネシド	1	2.62	0.0661	0.0144

※：（ABCG2、OAT1、OAT3 の IC_{50} 値/URAT1 の IC_{50} 値）により算出

Adapted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp. 162-170.

[試験方法]

ヒト ABCG2 安定発現 HEK293 細胞由来小胞及びヒト OAT1 又は OAT3 安定発現 HEK293 細胞を用いて、ドチヌラド、ベンズブロマロン、プロベネシド、lesinurad（国内未承認）の ^{14}C -尿酸取り込み阻害を評価した。また、各トランスポーターの IC_{50} 値から URAT1 阻害比を評価した。

注）lesinurad は国内未承認のため、結果の記載を省略した。

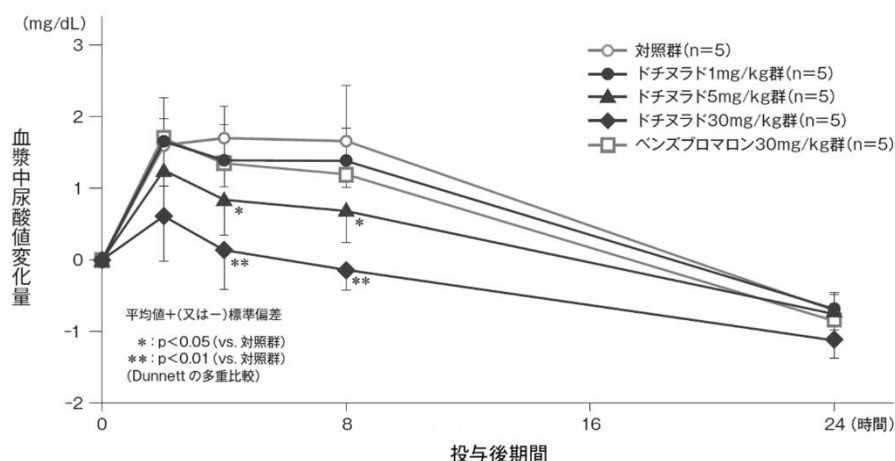
4) 血漿中尿酸値低下作用 (サル) ^{44, 47)}

ドチヌラド 1mg/kg 群、5mg/kg 群、30mg/kg 群のうち、5mg/kg 群及び 30mg/kg 群における血漿中尿酸値変化量^{※1}は、投与 4 時間後及び 8 時間後に対照群に比べて有意差が認められた。5mg/kg 群及び 30mg/kg 群における投与 8 時間後の血漿中尿酸値変化量は、対照群に比べてそれぞれ 1.0mg/dL 及び 1.8mg/dL 低値を示した。

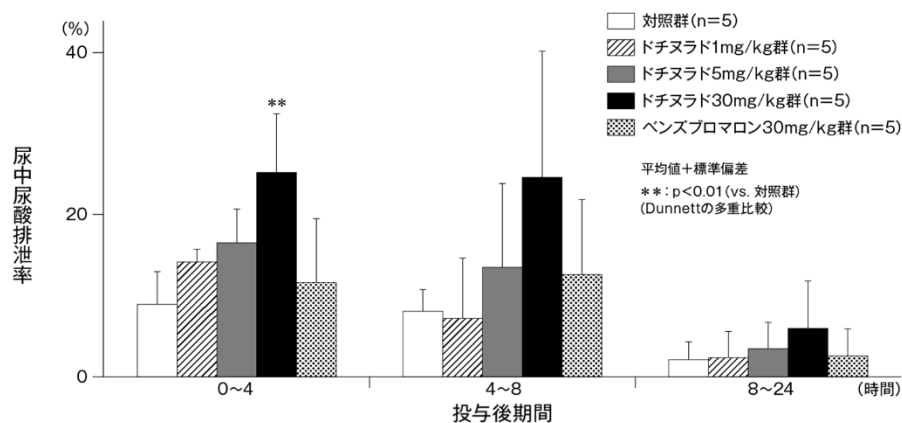
また、30mg/kg 群における尿中尿酸排泄率^{※2}は、投与 0～4 時間に対照群に比べて有意差が認められた (30mg/kg 群 25.2%、対照群 8.9%)。

※1: 投与群の各時点の尿酸値－投与群の投与前の尿酸値

※2: 尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス×100 (%)



図VI-5 血漿中尿酸値変化量の推移 (フサオマキザル、単回経口投与、絶食下)



Reprinted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp. 162-170.

図VI-6 尿中尿酸排泄率の推移 (フサオマキザル、単回経口投与、絶食下)

[試験方法]

雄フサオマキザル (5 例/群) に、ドチヌラド 1、5、30mg/kg、ベンズブロマロン 30mg/kg 又は媒体のみ (対照群) を絶食下でクロスオーバー法にて単回経口投与した。投与前、投与 2、4、8、24 時間後に採血して血漿中尿酸値変化量を算出した。また、投与 0～4、4～8、8～24 時間の尿を採取して尿中尿酸排泄率を算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし