

# 28L-am10

新規化合物 RDEA806 による血清尿酸値低下作用機構に関する研究

○佐藤 正延<sup>1</sup>, Yeh LI-TAIN<sup>2</sup>, 俣田 秀章<sup>1</sup>, 嶋田 翔<sup>1</sup>, 安西 尚彦<sup>3</sup>, 白坂 善之<sup>1</sup>,  
中西 猛夫<sup>1</sup>, 玉井 郁巳<sup>1</sup>(<sup>1</sup>金沢大院薬, <sup>2</sup>Ardea Bioscience Inc., <sup>3</sup>杏林大医)

[目的]非核酸逆転写酵素阻害薬として開発中の RDEA806 は臨床試験段階において尿酸値を低下させる作用が観察された。そこで本研究では RDEA806 による尿酸値低下作用とそのメカニズムについて検討を行った。

[方法]ヒト被験者無作為化二重盲検試験によりプラセボ投与群と RDEA806 投与群での血清尿酸値、血漿中キサンチン濃度、ヒポキサンチン濃度、及び尿中尿酸排泄量を定量した。尿酸値低下メカニズムを検討するために、生合成系ではキサンチンオキシダーゼ (XO) に対する影響を、排泄への影響については、尿酸トランスポーターとして URAT1、OAT1、OAT3 に対する影響を *in vitro* 試験により検討した。

[結果]プラセボ投与群と比較して RDEA806 投与群において、尿酸値の低下 (約 50%) が観察された。血漿中キサンチン濃度、ヒポキサンチン濃度に両群間で差はなかった。尿中尿酸排泄速度は RDEA806 投与群で大きく、RDEA806 の主要代謝物 RDEA594 の尿中排泄速度と正の相関性があった。一方、RDEA806、及びその代謝物は XO に対して作用しなかった。RDEA806 並びに RDEA594 は URAT1 による尿酸輸送を阻害した。また RDEA594 は OAT1、OAT3 を阻害した。

[考察]RDEA806 はヒトにおいて尿酸値低下作用を有していることが示された。RDEA806 投与によって、血漿中キサンチン濃度、ヒポキサンチン濃度が変動しない一方、尿中尿酸排泄速度が増大したことにより、RDEA806 による尿酸値低下作用は腎臓での尿酸排泄増加によることが考えられる。RDEA806 の主要代謝物 RDEA594 の尿中排泄速度と尿中尿酸排泄速度に相関があった。また *in vitro* 試験において、RDEA594 は URAT1、OAT1、OAT3 の輸送機能を阻害した。したがって、RDEA806 による尿酸値低下作用は、RDEA806 の主要代謝物 RDEA594 が腎臓の尿酸トランスポーター活性を変動させることにより、血清尿酸値低下作用を示す可能性が示唆された。