

ディオバン[®]錠 20mg, 40mg, 80mg

(バルサルタン)に関する資料

日本チバガイギー株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
日本チバガイギー株式会社並びにノバルティスファーマ
株式会社にあります。

ディオバン®錠 (Diovan® Tablets)

開発コード : CGP 48 933
VAL489A

一般的名称 JAN : (英名) valsartan
(和名) バルサルタン

Rec.-INN : valsartan

略 号 : VAL

目 次

より詳細な目次は各章に掲げた

	頁
イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況	
1. 起源又は発見の経緯及び開発の経緯	1
(1) 起源又は発見の経緯	1
(2) 開発の経緯	2
2. 特徴及び有用性	8
(1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	8
(2) 臨床成績からみた特徴及び有用性	8
3. 特許状況	9
4. 一般的名称	9
5. 外国における使用状況	9
6. 同種同効品一覧表	17
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等	27
ハ. 安 定 性	139
二. 毒 性	
総 括	209
1. 急性毒性	212
2. 亜急性及び慢性毒性	213
(1) ラットにおける成績	213
1) 3 カ月間投与試験	213
2) 12 カ月間投与試験	215
(2) マーモセットにおける成績	217
1) 3 カ月間投与試験	217
2) 12 カ月間投与試験	220
3. 生殖に及ぼす影響	222
(1) ラットにおける生殖能試験	222
(2) ラットにおける胎児の器官形成期投与試験	225

(3) ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験	226
(4) ウサギにおける胎児の器官形成期投与追加試験	228
(5) マウスにおける胎児の器官形成期投与試験	230
(6) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験	231
4. 依存性	233
5. 抗原性	233
6. 変異原性	234
7. がん原性	240
(1) ラットにおける 24 カ月間がん原性試験	240
(2) マウスにおける 24 カ月間がん原性試験	243
8. 類縁物質の毒性	246
(1) 光学異性体の亜急性毒性試験	246
(2) 合成不純物の亜急性毒性試験	247
(3) 合成不純物の変異原性試験	248

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験	255
総 括	255
(1) 効力を裏付ける薬理試験	261
1) 降圧作用	261
i) 腎性高血圧(2K1C)ラットにおける降圧作用	261
ii) 自然発症高血圧ラット(SHR)における降圧作用	266
iii) 脳卒中易発症性SHR(SHR-SP)における降圧作用	269
iv) ナトリウム枯渴マーモセットにおける降圧作用	272
v) イヌの高血圧モデルにおける降圧作用	275
vi) DOCA/salt型高血圧ラットにおける作用	278
vii) 正常血圧ラットにおける作用	279
viii) 他剤(チアジド系利尿薬, カルシウム拮抗薬及びアドレナリン作動性 β 遮断薬) との併用効果	280
2) 血行動態並びに心臓に及ぼす影響	284
i) SHR及び正常血圧ラットに対する作用	284
ii) 心筋梗塞ラットに対する作用	286
iii) SHR-SPの心肥大に及ぼす影響	288
3) 腎機能に及ぼす影響	289

i) 腎部分除去ラットに対する作用	289
ii) SHR-SPの腎障害に対する作用	291
(2) 作用機序	293
1) AII受容体結合阻害作用	293
2) AT ₁ 受容体結合阻害様式	294
3) AT ₁ 受容体における結合性	295
4) AT ₁ 受容体における結合と解離	296
5) 神経伝達物質受容体及びカルシウムチャンネルに対する作用	297
6) ウサギ摘出大動脈における収縮抑制作用	298
7) 脊髄破壊ラットにおけるAII誘発昇圧反応に対する作用	299
8) ウシの副腎球状層細胞におけるAII刺激によるアルドステロン産生に 対する作用	301
9) SHRにおける血漿中レニン活性, AI, AII及びアルドステロン濃度に 及ぼす作用	302
10) 培養ヒト気管支上皮細胞におけるACE活性とブラジキニン分解に対する作用	304
(3) 光学異性体(R体/CGP49309)の効力についての薬理作用	306
(4) 代謝物の効力についての薬理作用	307
(5) 本剤とエナラプリルとの比較	308
考 察	309
ま と め	317
補 足	318
2. 一般薬理試験	320
総 括	320
(1) 一般薬理作用	320
1) 一般症状に及ぼす作用	320
2) 中枢神経系に及ぼす作用	320
3) 呼吸・循環器系に及ぼす作用	320
4) 自律神経系に及ぼす作用	320
5) 消化器系に及ぼす作用	321
6) 水・電解質代謝に及ぼす影響	321

へ. 吸収・分布・代謝・排泄

総 括	323
1. 被験物質及びその定量法	328
(1) 標 識 体	328
1) 被験物質	328
2) 定 量 法	331
(2) 非標識体	331
1) 被験物質	331
2) 定 量 法	331
2. 動物における成績	335
(1) 吸 収	335
1) 血中濃度	335
2) 線 形 性	340
3) 吸 収 率	342
4) 吸収部位	342
(2) 分 布	343
1) 臓器・組織内濃度	343
2) 全身オートラジオグラフィー	346
3) 胎盤・胎児への移行	349
4) 血清又は血漿蛋白質との結合	351
5) 血球への移行	352
(3) 代 謝	352
1) 代謝物の検索及び代謝経路	352
2) 未変化体及び代謝物組成	353
3) 肝薬物代謝酵素系に対する作用	357
(4) 排 泄	359
1) 尿, 糞及び呼気中排泄	359
2) 胆汁中排泄及び腸肝循環	361
3) 乳汁中への移行	362
3. ヒトにおける成績	364
(1) 健常人での動態	364
1) 血漿中濃度	364
2) 代 謝	371
3) 尿及び糞中排泄	375

(2) 患者での動態	377
1) 肝障害者での動態	377
2) 腎障害患者での動態	380
(3) 高齢者での動態	382
(4) 薬物相互作用	382
1) フロセミド	386
2) ヒドロクロロチアジド	386
3) アムロジピン	387
4) アテノロール	387
5) ジゴキシシン	387
6) ワルファリン	387
7) シメチジン	387
8) インドメタシン	388
9) グリベンクラミド	388
(5) 製剤の生物学的同等性	388
1) 20mg 錠と 40mg 錠	388
2) 40mg 錠と 80mg 錠	389
(6) 日本と海外の薬物動態値の比較	391

ト. 臨床試験成績

総 括	393
臨床試験の方法	402
1. 臨床試験成績	408
(1) 第Ⅰ相臨床試験	408
1) 単回投与試験	408
2) 連続投与試験	410
3) 食事の影響試験	412
(2) 前期第Ⅱ相試験	414
1) プレパイロット試験	414
2) パイロット試験	419
3) 血圧日内変動試験	427
(3) 後期第Ⅱ相試験	452
1) 単独療法試験	452
2) 併用療法試験	462

i) 利尿降圧薬併用療法試験	462
ii) Ca拮抗薬併用療法試験	471
(4) 第Ⅲ相比較試験	479
(5) 血清脂質・糖代謝に及ぼす影響試験	500
(6) 腎障害を伴う高血圧症試験	509
1) 腎機能低下例における薬物動態試験	509
2) 腎障害を伴う高血圧症試験	515
(7) 循環動態試験	527
(8) 重症高血圧試験	535
(9) 長期投与試験	543
(10) 海外の長期投与試験	556
(11) 海外臨床試験成績の要約	567
2. 臨床試験成績のまとめ	573
(1) 有効性のまとめ	573
(2) 安全性のまとめ	577
(3) 有用性のまとめ	638
(4) 高齢者についての検討	641
効能・効果, 用法・用量, 使用上の注意(案)及びその設定根拠	
(1) 効能・効果及びその設定根拠	649
1) 効能・効果	649
2) 設定根拠	649
(2) 用法・用量及びその設定根拠	651
1) 用法・用量	651
2) 設定根拠	651
(3) 使用上の注意(案)及びその設定根拠	653
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	660

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

先進国における死亡率の高い循環器系疾患としては、脳卒中及び心筋梗塞が挙げられるが、高血圧はそれらの主要な危険因子であることは広く知られている。そのため、高血圧症に対する薬物療法の目的は、適切に血圧をコントロールし、これらの合併症の発症及び進展を抑制することにある。

近年のWHOや米国の高血圧症治療等に関する合同委員会では、利尿降圧薬、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が第一選択薬としてあげられている。なかでも、ACE阻害薬は血圧調節と体液・電解質のホメオスターシスに重要な役割を果たしているレニン-アンジオテンシン系(RA系)に抑制的に作用し、すぐれた降圧効果を示すばかりでなく、病態生理の上からも注目されてきた。しかし、その反面、ACE阻害薬はカリクレイン-キニン系へも影響を及ぼし、空咳や血管性浮腫といったACE阻害薬特有の副作用の発現が問題になっている。そのため、ACE阻害薬とは異なった作用機序でRA系を抑制する降圧薬の探求が進められてきたが、最近ではアンジオテンシンⅡ(以下、AⅡ)に受容体レベルで拮抗し降圧作用を示すAⅡ受容体拮抗薬に注目が集まっている。

AⅡは8個のアミノ酸からなる生体内ペプチドで、血管内皮細胞上のAⅡ受容体、特にAT₁受容体に作用し、直接血管を収縮させ、また、副腎皮質の球上層に作用してアルドステロンの産生を促進し、細胞外液量を増加させ、血圧を上昇させる。このことから、AT₁受容体に選択的に作用するAⅡ受容体拮抗薬の合成が探索され、最初のAⅡ拮抗薬としてサララシンが見出された。しかし、サララシンはペプチドであるため経口投与では消化管内で分解されてしまうことから、静脈内投与以外の適用ができないことに加え、それ自体に部分的なアゴニスト作用があり、したがって、内因性AⅡ濃度の高い高血圧症患者しか有効性が認められず¹⁾、降圧薬として臨床使用には至らなかった。

スイス・チバガイギー社(スイス・サンド社と合併後、現在はノバルティス ファーマ社)においては、経口投与が可能で、持続性に優れた非ペプチド性のAⅡ受容体拮抗薬を探索した結果、1989年11月に、AⅡ受容体のうちAT₁受容体に特異的かつ高親和性に結合し、持続的な降圧作用を示す新規化合物(開発コード: CGP48933, 一般名: valsartan バルサルタン)が創製された。

1) Cases DB et al, Am J Med 60 : 825-836(1976)

(2) 開発の経緯

1989年以降、スイス・チバガイギー社(現 スイス・ノバルティス ファーマ社)でバルサルタンの合成法、基礎物性及び安定性の検討を進める一方、各種の非臨床試験を行った。

構造決定、物性、規格及び試験方法については、化学構造の確認、各種物性の解明を行い、原薬並びに製剤(錠剤)の規格及び試験方法を設定した。なお、製剤については、当時海外で開発中であったカプセルが1号～3号と大きく、臨床試験段階において被験者、特に高齢者にとって服用の際の負担が大きいと考えられたこと、更に上市後においても降圧薬の剤型としては一般に錠剤が好まれると考えられたことから錠剤として開発することにした。

安定性試験においては、原薬並びに製剤(錠剤)の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験を実施し、その結果に基づき有効期間を3年間と設定した。

薬効薬理試験では、降圧作用については腎性高血圧ラット(2K1C)、ナトリウム枯渴マーマセット、自然発症高血圧ラット(SHR)、脳卒中易発症性SHR(SHR-SP)及び腎性高血圧イヌなどを用いて検討した結果、経口投与で投与量と相関する持続的な降圧作用が認められた。

A II受容体のサブタイプであるAT₁及びAT₂受容体への結合性について、ラット大動脈平滑筋細胞膜分画及びヒト子宮細胞膜分画を用いて検討したところ、バルサルタンは特異的にAT₁受容体と結合し、選択的なAT₁受容体拮抗薬であることが確認された。

一般薬理試験では特記すべき作用は認められなかった。

安全性試験においては、急性毒性試験の経口投与における概略致死量はラットで2000mg/kg以上及びマーマセットでは1000mg/kg以上であった。

亜急性及び慢性毒性試験の経口投与での無毒性量は、ラットの3ヵ月連続投与で60mg/kg、12ヵ月連続投与で20mg/kgであり、マーマセットの3ヵ月連続投与で60mg/kg、12ヵ月連続投与で12mg/kgであった。主な共通所見は赤血球数の減少、血中尿素窒素値(BUN)の上昇及び腎臓の輸入細動脈肥厚であった。

生殖・発生毒性試験では、ラットの生殖能試験における経口投与時の無毒性量は、雄親動物で10mg/kg、母動物で50mg/kgであり、親動物の生殖機能及び胎児への影響はみられず、胎児及び出生児に対する無毒性量は、200mg/kgであった。ラット、ウサギ及びマウスにおける胎児の器官形成期投与試験において、催奇形性は認められなかった。器官形成期投与試験においては、母動物及び胎児(F1)における無毒性量は、それぞれラットで60mg/kg及び200mg/kg、ウサギで2 mg/kg及び5 mg/kg、マウスでともに600mg/kgであった。ラットの周産期及び授乳期投与試験においては、母動物の分娩・哺育及び出生児における無毒性量はともに60mg/kgであった。

抗原性試験及び変異原性試験は何れも陰性であった。また、がん原性試験は、ラット及びマウスにそれぞれ200mg/kg及び160mg/kgを24ヵ月間混餌投与してもがん原性は認められ

なかった。

吸収・分布・代謝・排泄(ADME)試験では、ラット、マーモセット、イヌで検討を行ったが、吸収部位は主として胃及び小腸上部であり、最高血中濃度(C_{max})には0.3～5時間で達し、半減期($t_{1/2}$)は7～17時間であった。 C_{max} と血中濃度－時間曲線下面積(AUC)はいずれも用量依存的に増加した。吸収率はラットで43%、マーモセットで90%、イヌで25%であった。

雄性ラットでは、肝臓中に最も高く分布し、脳・精巣への移行は少なく、特定の臓器への蓄積傾向は認められなかった。血清又は血漿蛋白結合率は93～98%であり、主として結合蛋白はアルブミンと考えられ、赤血球への移行率は5%以下であった。

ラット及びイヌでは血中には未変化体のみが認められた。

経口投与時の尿中への排泄は投与量の1～8%であり、そのほとんどが未変化体であった。主排泄経路は胆汁を介した糞中であり、投与量の77～96%が糞中に排泄された。ラットの胆汁中には投与量の38%が排泄され、そのほとんどが未変化体で、うち13%が再吸収された。ヒトの主代謝物である4-水酸化体のAT₁受容体との結合能は、未変化体の1/200であった。

以上、薬効薬理試験、一般薬理試験及び急性・亜急性毒性試験、生殖・発生毒性試験、抗原性試験、変異原性試験並びに動物の薬物動態を検討した結果、新たな作用機序を有する降圧薬としての薬効が期待された。

海外における臨床試験は、1991年より開始され、有効性と安全性が確認されたことから、「高血圧症」を適応とした1日1回投与の降圧薬としての販売承認申請が、1995年より世界各国で行われた。その結果、1996年5月、ドイツで最初の承認が得られ、以後1996年にはスイス、イギリス等の5カ国で、1997年にはアメリカ、フランス等の23カ国で承認された。なお、海外での承認用法・用量は1日1回80～160mg(アメリカのみ最大320mg)である。

日本における臨床試験の実施に先立ち、1992年4月までに得られた国内外の毒性試験成績(急性毒性、亜急性毒性、抗原性、変異原性(Ames Test)及び一般薬理試験)を評価した結果、第Ⅰ相臨床試験に移行できると判断した。実施に当っては、降圧薬の臨床評価に関するガイドライン(平成元年3月31日薬審1第8号)に準拠し、また、医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP、平成元年10月2日通知)を遵守して1992年5月から開始した。

◆ 第Ⅰ相試験

本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的効果の検討を行うため、健常成人男子を対象とし

て、単回投与試験、連続投与試験及び食事の影響試験を実施した。単回投与試験では毒性試験、薬効薬理試験及び海外での第Ⅰ相単回経口投与試験の成績を考慮して、初回投与量を20mgとし、最高320mgまで投与した。その結果、320mgまで臨床上特に問題となる自他覚症状並びに臨床検査値異常変動は認められず、血圧、脈拍数にも影響はみられなかった。一方、血漿レニン活性(PRA)及び血漿アンジオテンシンⅡ濃度(AⅡ濃度)の上昇は20mgより認められ、160mgまでの上昇の程度は、用量の増加とともに増大した。薬物動態については、投与量に拘わらず、消失半減期は約4～6時間で、C_{max}及びAUCは用量依存的に増加し、160mgまで線形性がみられた。連続投与試験では、単回投与試験の成績から160mg 1日1回、7日間連続投与した。連続投与試験においても安全性に特に問題はなく、また、血圧、脈拍数にも大きな変動はみられず、PRA及びAⅡ濃度には上昇がみられた。なお、連続投与において本剤の血中への蓄積性はみられなかった。食事の影響試験については、160mg単回投与により検討した結果、食後投与により平均滞留時間(MRT)の延長、C_{max}及びAUCの減少がみられ、本剤の薬物動態は食事によって影響を受けると考えられた。

◆ 第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験として、プレパイロット試験、パイロット試験及び血圧日内変動試験を実施した。プレパイロット試験では、本剤の1日1回10mg、20mg、40mg、80mg投与の漸増法により検討した。その結果、用量の増加に伴い、降圧率の上昇が認められ、80mgまでの累積降圧率(降圧効果判定で、「下降」と判定された症例の割合)は82.4%(14/17例)であった。副作用は1例にCPKの軽度上昇がみられたのみで、試験終了後は正常に復した。なお、初回投与量10mgの降圧率は23.5%(4/17例)と低く、不十分と考えられ、続くパイロット試験では初回投与量を20mg、最高用量160mgと設定し、漸増法にて8～10週間投与した。その結果、降圧率は用量の増加とともに上昇し、160mgまでで67.9%(38/56例)であったが、20mgの降圧率は25.0%(14/56例)と不十分と考えられた。副作用症状並びに臨床検査値異常変動はそれぞれ57例中6例(10.5%)ずつみられたが、特に重篤なものはなかった。血圧日内変動試験はパイロット試験と同様、20～160mg 1日1回の用法・用量で検討した結果、血圧は24時間にわたり良好にコントロールされ、血圧日内変動には影響しないと考えられた。以上、前期第Ⅱ相試験の成績を総合すると、本剤の用法・用量は1日1回40～160mgが妥当であると推定された。

後期第Ⅱ相試験では単独療法試験及び利尿降圧薬併用療法試験、Ca拮抗薬併用療法試験を実施した。単独療法試験では前期第Ⅱ相試験の成績から40mg、80mg、160mgの3用量を設定し、漸増法にて8～10週間投与した。降圧率は40mgで38.9%(49/126例)、80mgまでで59.5%(75/126例)、160mgまでで76.2%(96/126例)と、用量の増加に伴い上昇し、初回投与量としては40mgが妥当であると考えられた。副作用症状の発現率は40mgで4.0%(5/126例)、

80mgで4.6% (3/65例), 160mgで6.3% (2/32例)とほぼ同様であり, 投与を中止した症例は「腹部不快感」, 「脳虚血発作」, 「発疹」を呈した3例及び過度の血圧下降を示した1例であった。また, 副作用とされた臨床検査値異常変動は40mgで4.1% (5/123例), 80mgで7.8% (5/64例), 160mgで3.2% (1/31例)に認められ, 主なものはGPTの上昇であった。以上の成績から軽症～中等症の本態性高血圧症患者に対する本剤の用法・用量は1日1回40～160mgが妥当と考えられた。

利尿降圧薬併用療法試験では20, 40, 80, 160mgの4用量で検討した。最終投与量160mg/日での累積降圧率は76.2% (32/42例)であり, 用量の増加に伴い降圧率の上昇が認められた。副作用症状は2例に, 副作用とされた臨床検査値異常変動は3例にみられたが, 特に重篤なものではなかった。Ca拮抗薬併用療法試験では40, 80, 160mgの3用量で検討したが, 最終投与量160mg/日での累積降圧率は64.9% (24/37例)であり, 用量の増加とともに降圧率の上昇が認められた。また, 副作用症状は6例に, 副作用とされた臨床検査値異常変動は6例にみられた。以上, 利尿降圧薬あるいはCa拮抗薬で十分な血圧コントロールが得られない本態性高血圧症患者に対する本剤の併用療法は臨床的に有用と考えられた。

◆ 第Ⅲ相試験

二重盲検群間比較試験は, 本剤と同一の薬理作用を有する降圧剤が日本で承認されていないことから, 本剤に比較的近い薬理作用を有し, 臨床的に頻用され, かつその評価が確立しているACE阻害薬の一つであるエナラプリルを対照薬に選定して実施した。用法・用量については, バルサルタン群(以下VAL群)は後期第Ⅱ相の単独療法試験の成績から1日1回40mg, 80mg, 160mgとし, エナラプリル群(以下ENP群)は1日1回5mg, 10mg, 20mgとし, いずれも漸増法にて12週間投与した。その結果, 降圧率はVAL群73.0% (111/152例), ENP群63.8% (97/152例)であり, 両群間の差の90%信頼区間は0.5%～17.9%と下限が-10%を下回らなかったことから, 本剤の降圧率はエナラプリルと同等であることが検証された。一方, 臨床検査値異常も含めた副作用発現率はVAL群21.1% (32/152例, 51件), ENP群36.8% (56/152例, 80件)とVAL群で有意に低く ($p=0.002$), 概括安全度における安全率(VAL群: 71.1% (108/152例), ENP群: 56.6% (86/152例))並びに有用度判定における有用率(VAL群: 61.2% (93/152例), ENP群: 50.0% (76/152例))とも, VAL群がENP群より有意に高かった(概括安全度; $p=0.002$, 有用度; $p=0.018$)。

以上の成績から, 本剤は軽症～中等症の本態性高血圧症に対して有用な降圧剤であると考えられた。

◆ その他の臨床試験

その他の臨床試験として, 血清脂質・糖代謝に及ぼす影響試験, 腎障害を伴う高血圧症

試験、循環動態試験、及び重症高血圧試験を実施した。血清脂質・糖代謝に及ぼす影響試験では1日1回40～160mgの用量範囲で漸増法により12週間投与したが、糖・脂質代謝に対して悪影響はみられなかった。腎障害を伴う高血圧症試験では、腎機能に悪影響を及ぼすことなく、良好な降圧効果を示した。循環動態試験では1日1回最大160mgまでの用量を用いたが、一回拍出量、心拍出量、駆出分画等には有意な変動はみられず、心ポンプ機能に悪影響を及ぼすことなく、末梢血管抵抗の減少によって考えられる降圧効果が認められた。重症高血圧患者を対象とした試験においても、本剤の1日1回40～160mgの併用により、良好な降圧効果が認められ、有用性の高い降圧剤と考えられた。

◆ 長期投与試験

長期投与試験では1日1回20～160mgの用法・用量にて約1年間投与したが、耐薬性もなく、安定した血圧コントロールが得られた。一方、長期投与による特異的な副作用あるいは副作用発現率の増大はみられなかった。また、海外での長期投与試験(1～2年間)の結果からも同様の知見が得られ、本剤は長期投与しても安全で有用性の高い降圧剤であると考えられた。

以上のことから、下記の内容で承認申請を行うこととした。

申請品目：ディオバン(一般名：バルサルタン)、ディオバン錠20mg,
ディオバン錠40mg, ディオバン錠80mg

効能・効果：高血圧症

用法・用量：通常、成人にはバルサルタンとして40～80mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状に応じて適宜増減するが、1日160mgまで増量できる。

以上の開発経緯を図イー1に示す。

なお、現在までに が終了している。

本邦における本剤の開発にあたっては、日本チバガイギー株式会社が実施してきたが、同社は平成9年4月1日付にて医薬品製造部門を除く をサンド薬品株式会社に し、サンド薬品は同日付にてノバルティス ファーマ株式会社と商号変更を行った経緯がある。今回、本品目の承認申請については海外の安全性情報を盛り込み、両社の共同開発契約に基づき日本チバガイギー株式会社から申請を行った。

図イー1 バルサルタンの開発経緯図

2. 特徴及び有用性

(1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- 1) アンジオテンシンⅡ(AⅡ)による血管収縮作用及び昇圧作用を顕著かつ持続的に抑制するAⅡ受容体拮抗薬である(p.298, 299)。
- 2) AT₁受容体に対する親和性はAT₂受容体の約20,000倍高い(p.293)。
- 3) 経口投与により, 自然発症高血圧ラット(SHR)(p.266), 脳卒中易発症性SHR(SHR-SP)(p.269), ナトリウム枯渴マーモセット(p.274), 腎性高血圧ラット(p.263)及びイヌ(p.275)において, 用量に依存した降圧作用が認められた。
- 4) ACE阻害薬と異なりカリクレイン-キニン系への関与がないことから空咳を惹起する可能性が低いことが示唆された(p.304)。
- 5) バルサルタンは従来のAⅡ受容体拮抗薬, ロサルタン, カンデサルタンと異なり, 未変化体が薬理活性を有し, 主代謝物は不活性である(p.307)。

(2) 臨床成績からみた特徴及び有用性

- 1) 最も繁用されているACE阻害薬エナラプリルとの本態性高血圧症患者を対象とした二重盲検群間比較試験において, 降圧効果の同等性が検証され, ACE阻害薬の副作用にみられる咳の発現率は有意に低かった($p < 0.001$)(p.492)。
- 2) 1日1回投与で, 24時間にわたり血圧日内変動に影響を及ぼすことなく良好な血圧コントロールが得られる(p.444)。
- 3) 総コレステロール, トリグリセリド, 空腹時血糖には有意な上昇は認められず, 糖・脂質代謝への悪影響がない(p.503)。
- 4) 降圧に伴う心拍数の増加は認められず, 心ポンプ機能に悪影響を与えることなく, 多くの高血圧症患者で上昇しているとされる末梢血管抵抗を減少させる(p.534)。
- 5) 体位変換による血圧変化は, 投与前後で有意な変動はなく, 起立性低血圧を惹き起こす可能性は低い(p.423, 467, 475, 489)。
- 6) 腎障害を伴う高血圧症患者において, 腎機能の指標である血清クレアチニン, BUN, クレアチニンクリアランスには有意な変動は認められず, 降圧に伴う腎機能の悪化はみられない。また, 主として未変化体のまま胆汁中に排泄されるため, 腎機能低下時の特別な用量調整は必要としない(p.515, 526)。
- 7) 重症高血圧患者においても良好な降圧作用を示し, 安全性にも問題ない(p.540, 541)。
- 8) 長期間投与しても耐薬性は認められず, 長期投与に伴う特異的な副作用もみられない(p.549~551)。

3. 特許状況

4. 一般的名称

(1) JAN

平成9年10月29日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成10年1月9日付医薬審第10号より、登録番号 9-3-B1で通知された。

JAN：(日本名) バルサルタン (英名) valsartan

化学名：

(日本名) (-)-N-[4-[2-(1*H*-テトラゾール-5-イル)フェニル]ベンジル]-N-
バレリル-L-バリン

(英名) (-)-N-[4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-L-valine

(2) INN

valsartan

(Rec. INN List 33, page 143, WHO Drug Information Vol. 7, No.3, 1993)

5. 外国における使用状況(平成11年7月22日現在)

現在、アメリカ、スイス、イギリス、フランス、ドイツをはじめとする70カ国以上において、Diovan®又はTareg®の販売名で承認されている。主要国における使用状況等を表イー1に、また、アメリカにおける添付文書(1998年12月改訂)の概略を表イー2に示した。

なお、効能拡大に関する臨床試験の状況は、アメリカ及びヨーロッパにおいて「うっ血性心不全」を適応症とした第Ⅲ相試験を実施中である。

表イー 1 海外での発売、承認取得状況

承認取得国	上市年月日	製 剤*	効能・効果	用法・用量
ド イ ツ	1996年 7 月 1 日	Diovan®	高血圧症	ディオバンの推奨用量は80mg 1 日 1 回である。最大降圧効果は 4 週後にみられ、適切な降圧効果が得られない場合には160mgに増量することができる。
ス イ ス	1996年 9 月 23 日	80mg, 160mg		
イ ギ リ ス	1996年 10 月 21 日	Diovan® 40mg, 80mg, 160mg		
フ ラ ンス	1997年 8 月 1 日	Tareg® 40mg, 80mg, 160mg		推奨されるディオバンの初回投与量は体液量が減少していない患者に単独で投与する場合は80mg/日とする。ディオバンは80～320mg/日の範囲で 1 日 1 回投与する。
ア メ リ カ	1997年 2 月 27 日	Diovan® 80mg, 160mg		

*：製剤はカプセル剤

表イー 2 アメリカの添付文書の概略

国 名	アメリカ合衆国
販 売 名	DIOVAN™
会 社 名	ノバルティス ファーマ アメリカ社
剤 型 ・ 含 量	バルサルタンとして80mg又は160mgを含有するカプセル剤
臨床試験結果概要	バルサルタンは、点滴されたアンジオテンシンⅡの昇圧作用を抑制する。80mgのバルサルタンを経口投与するとアンジオテンシンⅡの昇圧作用を最大で80%抑制し、約30%の抑制作用が24時間持続する。それよりも高用量の作用に関する情報は、入手出来ていない。 アンジオテンシンⅡの負のフィードバックを除去すると血漿レニン値の2～3倍の上昇が引き起こされ、その結果、高血圧症患者において血漿アンジオテンシンⅡ濃度が上昇する。バルサルタンを投与した後に、血漿アルドステロン濃度のごく軽度の低下が認められた。血清カリウムに対する軽微な影響が認められた。 安定型腎不全を有している高血圧症患者及び腎血管性高血圧症患者を対象とした複数回投与試験において、糸球体濾過率、濾過率、クレアチニンクリアランスもしくは腎血漿流量に対してバルサルタンには臨床的に顕著な作用が無かった。 高血圧症患者を対象とした複数回投与試験において、総コレステロール、空腹時トリグリセリド、空腹時血清グルコースもしくは尿酸に対してバルサルタンには顕著な作用が無かった。 ディオバンの降圧作用は、主に、ベースライン時拡張期血圧が95～115mmHgである患者を対象とし10～320mg/日を投与量として4～12週間実施された7本の偽薬比較試験(そのうちの1本は、年齢が65歳以上の患者において実施された)において示された。これらの試験により、160mg/日の用量で1日1回投与を行う方法と1日2回投与を行う方法の比較、最高血漿濃度時及び最低血漿濃度時の作用の比較、性別、人種別及び人種別の反応性の比較(蓄積データに基づく)及びヒドロクロロチアジドの作用の増大に関する評価が可能となった。 本態性高血圧症患者に対してバルサルタンを投与すると、座位、背臥位及び立位における拡張期血圧及び収縮期血圧が有意に低下する結果となるが、通常の場合、起立時の変化はほとんど無い、全く無い。 大部分の患者において、降圧作用の開始は単回経口投与後約2時間で生じ、血圧の最大の低下は6時間以内で得られる。降圧作用は投与後24時間持続するが、低用量(40mg)では最大血漿濃度時の作用の低減が生じる。これは、おそらくアンジオテンシンⅡ阻害作用の減失を反映している。しかし、高用量(160mg)では最高血漿濃度時の作用と最低血漿濃度時の作用との間に差がほとんど無い。反復投与期間中、基本的に何れの用量でも降圧作用が2週間以内に認められ、最大の低下は一般的に4週目以降に得られる。長期追跡試験(偽薬対照を設けない)において、バルサルタンの作用は最長2年間維持されるように思われた。降圧作用は年齢、性別もしくは人種に依存していない。後者の人種に関する所見は蓄積データに基づいており、慎重に検討されるべきものである。というのも、レニン-アンジオテンシン系に影響を

臨床試験結果概要	及ぼす降圧薬(すなわち、ACE阻害剤及びアンジオテンシンⅡ阻害剤)は、一般的に高レニン性高血圧症患者(白人で頻度が高い)よりも低レニン性高血圧症患者(黒人で頻度が高い)に対する有効性が低いことが判明しているからである。総計140名の黒人及び830名の白人を対象としたディオバンの累積無作為化二重盲検比較試験において、バルサルタン及びACE阻害剤対照薬は全般的に黒人において少なくとも白人と同程度に有効であった。事前に得られていた所見とのこの差異を説明する要因は、不明である。 バルサルタンの投与を突然中止しても、血圧の急激な上昇と関連していなかった。 バルサルタン及びサイアザイド系利尿薬の降圧作用は、ほぼ相加的である。 7本のバルサルタン単剤療法試験には異なる用量のバルサルタンを任意に割付けられた2000名以上の患者が、また無作為に偽薬を割付けられた約800名の患者が含まれていた。80mg以下の用量での降圧作用は偽薬の最低降圧作用と一貫して区別されなかったが、80、160及び320mgの用量では用量に関連した拡張期血圧及び収縮期血圧の低下が生じ、偽薬と比較して80～160mgの用量では約6～9/3～5mmHgの差が、また320mgの用量では9/6mmHgの差が生じた。比較試験において12.5mg及び25mgのHCTZを80mgのバルサルタンに追加投与した場合、80mgのバルサルタンを単剤投与した場合と比較して、収縮期血圧及び拡張期血圧が各々更に約6/3mmHg及び12/5mmHg低下する結果となった。 80mgのバルサルタンを1日1回投与する投与方法に対して反応が不十分であった患者が160mgのバルサルタンを1日1回もしくは80mgを1日2回投与する何れかの投与方法より治療され、両群とも同等な反応を示す結果となった。 比較試験において、80mgのバルサルタンを1日1回投与して得られる降圧作用は、20mgのエナラプリルを1日1回もしくは10mgのリシノプリルを1日1回投与して得られる降圧作用と同様であった。 比較試験において、バルサルタン治療患者では基本的に心拍数には変化が生じなかった。
用法・用量	適応症及び用法 ディオバンは、高血圧の治療を適応としている。ディオバンは、単剤使用もしくはその他の降圧剤との併用が可能である。 体液量が減少していない患者において単剤療法として使用される場合、ディオバンの推奨開始用量は、80mg 1日1回投与である。ディオバンは、80～320mgの用量範囲で1日1回投与することが出来る。 降圧作用は基本的に2週間以内に発現し、最大の低下は通常の場合4週目以降に得られる。降圧作用が追加的に要求される場合、用量を160mgもしくは320mgに引き上げる、あるいは利尿薬を追加することが出来る。80mg以上に用量を引き上げるよりも利尿薬を追加する方が効果が大きくなる。 高齢患者、軽度もしくは中程度の腎障害患者あるいは軽度もしくは中程度の肝不全患者に対しては、開始用量を調節する必要が無い。重度の肝障害もしくは腎障害患者においてディオバンを投与する際には、注意すること。 ディオバンは、その他の降圧剤と併用することが出来る。 ディオバンは、摂食の有無に関わらず投与することが出来る。
使用上の注意	妊婦への投与 妊娠第二及び第三トリメスター期間中に使用すると、レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬剤は成育中の胎児に障害及び死亡をも引き起こす場合がある。妊娠が判明した場合、ディオバンの投与を可及的速やかに中止すること。警告：「胎児・新生児の罹患及び死亡」を参照のこと。 【禁 忌】 ディオバンは、本剤の何れかの成分に過敏症を示す患者においては禁忌である。 【警 告】 胎児及び新生児の罹患及び死亡 レニン-アンジオテンシン系に直接作用する薬剤を妊婦に投与すると、胎児及び新生児に障害もしくは死亡を引き起こすことがある。文献上、アンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用していた患者において世界中で数十例の症例報告がなされている。妊娠が判明した場合、本剤の投与を可及的速やかに中止すること。 妊娠第二トリメスター及び第三トリメスター期間中におけるレニン-アンジオテンシン系

使用上の注意

に直接作用する薬剤の使用は、血圧低下、新生児の頭蓋骨形成不全、無尿、可逆性もしくは不可逆性腎不全、死亡等の胎児及び新生児の障害と関連していた。胎児の腎機能低下に起因すると推察されている羊水過小も報告されている。このような状況で発現する羊水過小は胎児の四肢拘縮、頭蓋顔面奇形、肺發育形成不全と関連していた。これらの発現がバルサルタンに対する暴露によるものかどうかは明白ではないが、早熟、子宮内發育遅延及び動脈管開存も報告されている。

これらの有害事象は、妊娠第一トリメスター期間中に限定されたバルサルタンへの子宮内暴露によっては発現しないものと思われる。妊娠第一トリメスター期間中のみ本人の胚芽もしくは胎児がアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に暴露された妊婦に対して、その旨通知を行うこと。しかし、患者が妊娠した場合、医師は可及的速やかにバルサルタンの使用を中止するように指示すること。

まれに(おそらく、妊娠1000例あたり1例未満)、レニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤以外に選択肢が無い場合がある。そのようなまれな場合には、本人の胎児に害を及ぼす危険性に関して妊婦に対して通告することとし、また羊膜内の状況を検討するために連続超音波検査を実施すること。

羊水過小が認められた場合、母体に対する救命が検討される場合を除きバルサルタンの投与を中止すること。妊娠週数により、子宮収縮付加試験(CST)、ノンストレステスト(NST)、児心拍数(BPP)測定の実施が適切となることがある。しかし、患者も医師も、胎児が不可逆的障害を持続的に受けた後で初めて羊水過小が発現する点に留意すること。

子宮内でアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に暴露されたことのある小児は低血圧、乏尿及び高カリウム血症に関して綿密に観察を受けること。乏尿が発現した場合、血圧の管理及び腎灌流に留意すること。血圧低下を回復させるもしくは腎機能障害を代替する手段として、交換輸血及び透析が必要とされることがある。

妊娠マウスとラットに対しては最大600mg/kg/日まで、また妊娠ウサギに対しては最大10mg/kg/日までバルサルタンを経口投与しても、催奇性は認められなかった。しかし、器官形成期間中もしくは妊娠後期及び授乳期間中に母獣に毒性(体重増加の低下及び摂餌量の減少)を発現させる600mg/kg/日の用量でバルサルタンを親ラットに投与した試験において、胎児の体重、出生児の体重及び生存率に有意な低下が認められ、また發育の僅かな遅延が認められた。ウサギにおいて、母獣毒性(死亡)に関連している胎児毒性(吸収、同腹子の滅失、流産、低体重等)が5及び10mg/kg/日の用量で認められた。無毒性用量はマウスでは600mg/kg/日、ラットでは200mg/kg/日、またウサギでは2mg/kg/日であり、mg/m²で換算すると、ヒトの推奨最高用量(60kgの患者に320mg/日を投与すると仮定して算出)の各々9倍、6倍及び0.1倍であった。

体液もしくは塩分が減少している患者における血圧低下

血圧の過度の低下が、合併症を伴わない高血圧患者にまれに(0.1%)認められることがある。利尿剤を高用量で投与され体液もしくは塩分が減少している患者等レニン-アンジオテンシン系が亢進している患者において、血圧低下が症候性に生じることがある。このような状態はディオパンを投与する前に正常化させること、もしくは綿密な医学的監視下で治療を開始すること。

血圧低下が発現した場合には患者を背臥位とし、必要に応じて通常の生理食塩水の静脈内点滴を実施すること。一過性の血圧低下は治療を継続する上では禁忌とならず、通常の場合血圧が安定すれば問題無く投与を継続することが出来る。

【使用上の注意】

一般的注意

肝機能障害：バルサルタンは大部分が胆汁中に排泄されるので、胆道閉塞障害患者など軽度～中程度の肝障害を有する患者では、バルサルタンのクリアランスが低下(AUCの増加)する。これらの患者に対してディオパンを投与する際には注意すること。

腎機能障害：レニン-アンジオテンシンアルドステロン系が阻害される結果、感受性の高い患者では腎機能に変化が認められることが予測される。腎機能がレニン-アンジオテンシンアルドステロン系の活性に依存している可能性がある患者の場合(例えば、重度のうっ血性心不全患者)、アンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシン受容体拮抗薬の投与によって乏尿又は進行性の高窒素血症が、まれに急性腎不全や死亡が生じることがある。ディオパンも同様の経過を辿ることが予測される。

使用上の注意	片側性もしくは両側性腎動脈狭窄患者に対するACE阻害剤の投与試験において、血清クレアチニンや血中尿素窒素の上昇が報告されている。片側性腎動脈狭窄患者12名を対象としたバルサルタンの4日間投与試験において、血清クレアチニンもしくは血中尿素窒素の顕著な増加は認められなかった。片側性もしくは両側性腎動脈狭窄患者に対するディオバンの長期使用症例は無いが、ACE阻害剤でみられた作用と同様な作用の発現が予測される。 【患者に対する情報】 妊 娠：妊娠可能年齢の女性に対して、妊娠第二トリメスター及び第三トリメスター期間中にレニン-アンジオテンシン系に作用する薬剤に暴露した場合の結果について説明すること。また、妊娠第一トリメスター期間に限定された子宮内でのバルサルタンへの暴露によってはこれらの結果が生じていないと思われることも通告すること。このような患者には、可及的速やかに妊娠を報告するように要請すること。 【相互作用】 バルサルタンをamlodipine, atenolol, cimetidine, digoxin, furosemide, glyburide, hydrochlorothiazideもしくはindomethacinと併用した場合、臨床上有意味な薬物動態学的相互作用は認められなかった。バルサルタンとatenololを併用すると何れかの成分を投与するよりも強い降圧作用が得られるが、atenololの単剤投与時よりも心拍数の低下は小さかった。 本剤をwarfarinと併用しても、バルサルタンの薬物動態やwarfarinの抗凝固特性の経過に変化が生じなかった。 CYP450との相互作用：バルサルタンの代謝に与る酵素は確認されていないが、CYP450ではないと考えている。CYP450に対するバルサルタンの抑制能や誘発能も不明である。 【発癌性、変異原性、生殖障害】 バルサルタンをマウス及びラットに対して各々最大160及び200mg/kg/日となる用量で最長2年間投与しても、発癌性を示す証拠が無かった。これらの用量はマウスではヒトに対する推奨最高用量(mg/m²換算)の約2.6倍、ラットでは約6倍であった(320mg/日を60kgの患者に投与すると仮定して算出)。 変異原性試験を実施した結果、遺伝子や染色体濃度の何れに対してもバルサルタンに関与した作用は認められなかった。これらの試験には、<i>Salmonella</i>(Ames)、<i>E.coli</i>を用いた細菌による変異原性試験、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた細胞遺伝性試験及びラット小核試験が含まれていた。 バルサルタンは最大200mg/kg/日までの経口用量で雌雄ラットの生殖能に対して有害作用を示さなかった。この用量は、ヒトに対する推奨最高用量(mg/m²換算)の6倍であった(320mg/日で60kgの患者に投与すると仮定して算出)。 【カテゴリーC(第一トリメスター)及びカテゴリーD(第二及び第三トリメスター)の妊婦への使用】 警告、「胎児及び新生児の罹患及び死亡」を参照のこと。 【授乳婦への使用】 ディオバンがヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明であるが、ラットの乳汁中には排泄された。乳児に有害作用を生じる可能性があるため、授乳中の患者に対する本剤の安全性を考慮して、授乳を中止する、もしくはバルサルタンの投与を中止する、の何れかを決定すること。 【小児への使用】 小児に対する安全性及び有効性は確立されていない。 【高齢者への使用】 バルサルタンの比較試験において、バルサルタン投与患者1214名(36.2%)が65歳以上、265名(7.9%)が75歳以上であった。本患者群では有効性及び安全性に全般的な差が認められなかったが、一部の高齢者がより高い感受性を有していることは除外出来ない。
--------	---

使用上の注意	【有害事象】 ディオバンは、6ヵ月以上投与を行った400名以上の患者及び1年以上投与を行った160名を含む4000名を超える患者においてその安全性が評価されている。有害事象は一般的にその性質が軽度且つ一過性であり、治療を中止を必要とした症例はごくまれであった。ディオバンによる有害事象の全般発現率は、偽薬と同様であった。 有害事象の全般発現頻度は用量とも、また性別、年齢、人種及び投与方法とも関係していなかった。有害事象により治療の中止が必要とされた症例はバルサルタン投与患者の2.3%、また偽薬患者の2.0%であった。ディオバン治療の最も一般的な中止理由は、頭痛及びめまいであった。 ディオバン治療患者の少なくとも1%に発現し、且つ偽薬治療患者(n=888名)よりもバルサルタン治療患者(n=2316名)においてその発現率が高率であった偽薬比較試験に生じた有害事象は、ウイルス性感染(3%対2%)、疲労(2%対3%)及び腹痛(2%対1%)であった。 頭痛、めまい、上気道感染、咳嗽、下痢、鼻炎、副鼻腔炎、悪心、咽頭炎、浮腫及び関節痛が1%以上の発現率で発現したが、偽薬投与患者とバルサルタン投与患者においてはほぼ同等の発現率であった。 偽薬の有無によりバルサルタンとACE阻害剤とを比較した試験において、乾性咳嗽の発現率はバルサルタン投与群(2.6%)もしくは偽薬投与群(1.5%)よりもACE阻害剤投与群(7.9%)の方が有意に高率であった。ACE阻害剤の前投薬を受けた際に乾性咳嗽を生じた129名の患者に限定して実施された試験において、バルサルタン、HCTZもしくはlisinoprilを投薬された患者での乾性咳嗽の発現率は、各々、20%、19%及び69%であった(p<0.001)。 用量に関係した起立性低血圧が、患者の1%以下に認められた。めまいの発現率の増加が、10~160mgのディオバンで治療されていた患者(2~4%)と比較して、320mgのディオバンで治療されていた患者(8%)において認められた。 本剤をヒドロクロチアジドと併用しても、臨床的に重要な有害事象を示す証拠は認められなかった。 ディオバン治療患者の比較試験において認められた有害事象(バルサルタン投与患者において発現率が0.2%以上のもの)を以下に示す。これらの有害事象とディオバンとの間に因果関係があるかどうかは、確定出来ない。 全身障害：アレルギー反応及び無力症。 心・血管：心悸亢進。 皮膚：痒疹及び発疹。 消化器系：便秘、口内乾燥、消化不良及び鼓腸放屁。 筋・骨格系：背痛、筋痙攣及び筋肉痛。 神経・精神：不安、不眠、異常感覚及び傾眠。 呼吸器系：呼吸困難。 特殊感覚：眩暈。 泌尿・生殖器系：インポテンツ。 臨床試験においてより低い頻度でみられたその他の報告事象には、胸痛、失神、食欲不振、嘔吐及び血管浮腫が含まれていた。 ・市販後経験 次の有害事象が市販後経験で報告された。 過敏症：血管浮腫の報告がまれにある。 消化器系：肝酵素上昇及び極めてまれに肝炎。 【臨床検査所見】 比較臨床試験において、標準臨床検査指標の臨床的に重要な変化がディオバンの投与と関連していることはまれであった。 クレアチニン：比較試験において、クレアチニンの軽微な上昇がディオバンを服用している患者の0.8%に、また偽薬服用患者の0.6%に認められた。 ヘモグロビン及びヘマトクリット：ヘモグロビン及びヘマトクリットの20%以上の低下は、各々0.1%の偽薬治療患者に認められたことと比較して、各々、0.4%及び0.8%のディオバン治療患者に認められた。バルサルタン治療患者1名が、小球性貧血のために投薬を中止した。
--------	--

使用上の注意	肝機能検査：ディオバン治療患者において、肝臓の生化学検査値の上昇(150%以上)が時に認められた。バルサルタン治療患者3名(0.1%未満)が、肝臓の生化学検査値の上昇のために治療を中止した。 好中球減少：好中球減少がディオバン治療患者の1.9%に、また偽薬治療患者の0.8%に認められた。 血清カリウム：血清カリウムの20%以上の上昇は、偽薬治療患者の2.9%と比較して、ディオバン治療患者の4.4%に認められた。高カリウム血症のために治療を中止したバルサルタン治療患者はいなかった。 【過剰投与】 ヒトにおける過剰投与に関して入手出来るデータは、限られている。過剰投与に起因して発現する可能性が最も高い症状は、血圧低下及び頻脈である。副交感神経(迷走神経)の刺激に起因して徐脈が発現しうる。症候性の血圧低下が生じた場合、支持療法を実施すること。 バルサルタンは、血液透析によっては除去されない。 バルサルタンは、ラット及びマーモセットにおいて、最大用量(mg/m²換算でヒトに対する推奨最大用量の各々60倍及び37倍)でラットに認められた流涎及び下痢並びにマーモセットに認められた嘔吐を除き、ラットでは最大2000mg/kgまでの、またマーモセットでは最大1000mg/kgまでの単回経口投与量で肉眼的に観察出来る有害事象を伴わなかった。 【薬物動態】 バルサルタンの最高血漿中濃度は、投与後2～4時間目に得られる。バルサルタンは静脈内投与後に二相性の消失動態を示し、平均消失半減期は約6時間である。カプセル製剤の絶対的生物学的利用能は、約25%(範囲：10～35%)である。摂食によりバルサルタンに対する暴露量(AUCにより測定されたもの)は約40%低下し、また最高血漿中濃度(C_{max})は約50%低下する。バルサルタンのAUC値及びC_{max}値は、臨床用量範囲内では用量の増量に伴いほぼ線形的に上昇する。バルサルタンは、反復投与を実施した後でも血漿中に顕著に蓄積しない。 【代謝と排泄】 バルサルタンは、経口溶液として投与されると、主として糞中(投与量の約83%)及び尿中(投与量の約13%)で回収される。主に未変化体として回収され、代謝物としての回収分は投与量の約20%に過ぎない。投与量の約9%を占める主要代謝物は、バレリル4-ヒドロキシバルサルタンである。バルサルタンの代謝に関わる酵素は同定されていないが、CYP450同位酵素ではないものと思われる。 静脈内投与後のバルサルタンの血漿クリアランス値は約2L/hであり、腎クリアランス値は0.62L/h(総クリアランス値の約30%)である。 【分 布】 静脈内投与後の定常状態におけるバルサルタンの分布容積は、低値(17L)である。これは、バルサルタンが組織中に広範に分布しないことを示している。バルサルタンは血清蛋白と高率に(95%)に結合し、主として血清アルブミンと結合する。 【特殊な患者群】 小 児：バルサルタンの薬物動態は、年齢が18歳未満の患者では検討されていない。 高 齢 者：若年者と比較して、高齢者においてはバルサルタンに対する暴露量(AUCにより測定されたもの)が70%上昇し、半減期が35%延長する。投与量を調節する必要はない(「用法・用量」を参照のこと)。 性 別：バルサルタンの薬物動態は、男女間で有意に異ならない。 腎 不 全：程度の異なる腎障害を有する患者において、腎機能(クレアチニンクリアランスにより測定されたもの)とバルサルタンに対する暴露量(AUCにより測定されたもの)との間に明白な相関性がなかった。したがって、腎機能障害が軽度～中程度である患者においては、投与量を調節する必要が無い。重度(クレアチニンクリアランス値10mL/min未満)の腎機能障害患者を対象とした試験は、実施されていない。バルサルタンは、血液透析によっては血漿から除去されない。重度の腎疾患の場合、バルサルタンの投与には十分注意すること(「用法・用量」を参照のこと)。 肝 不 全：平均して、軽度～中程度の慢性肝疾患患者は、健常人(年齢別、性別及び体重別で調整した対象者)よりも2倍高いバルサルタンに対する暴露量(AUC値により測定されたもの)を示す。一般的に、軽度～中程度の肝疾患患者においては用量を調節する必要が無い。肝疾患患者に対しては、注意を払うこと(「用法・用量」を参照のこと)。
--------	---

6. 同種同効品一覧表

同種同効品はCGP48933と同じ作用機序を持つロサルタン、カンデサルタン シレキセチル 及び第Ⅲ相二重盲検群間比較試験に対照薬として用いたACE阻害薬（マレイン酸エナラプリル）を表イー3に示した。

表イ-3 同種同効品一覧表

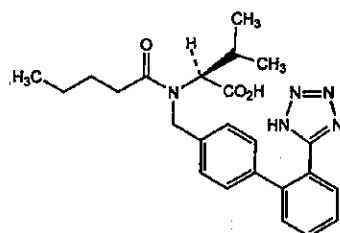
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法

I. 物理的・化学的性質

1. 一般名称：バルサルタン（日本名），valsartan（INN）

化学名：(–)-*N*-{4-[2-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl}-*N*-valeryl-L-valine

2. 化学構造式：



3. 分子式及び分子量

C₂₄H₂₉N₅O₃ : 435.53

4. 性状

白色の粉末である。

N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール(95)に極めて溶けやすく、アセトニトリルに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

5. 融点

約 103℃

II. 規格及び試験方法

1. 原薬の規格及び試験方法

1) 確認試験

(1) 赤外吸収スペクトル

(2) 紫外吸収スペクトル

2) 定量法

日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフ法により試験を行う。

2. 製剤

20 mg 錠：1 錠中にバルサルタン 20 mg を含有する淡黄色のフィルムコート錠である。

40 mg 錠：1 錠中にバルサルタン 40 mg を含有する白色のフィルムコート錠である。

80 mg 錠：1 錠中にバルサルタン 80 mg を含有する白色のフィルムコート錠である。

1) 確認試験

紫外吸収スペクトル

2) 定量法

日本薬局方一般試験法液体クロマトグラフ法により試験を行う。

ハ、安定性

I. 原薬の安定性

本薬の安定性試験の概略を示す。

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	温度	50℃	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	変化を認めず安定であった。
		60℃	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	非晶質化, わずかな分解物の増加及び特異なおおいを認めたが, その他の変化は認めなかった。
	湿度	25℃/75%RH	3 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉)	水分の増加及び一部非晶質化を認めたが, その他の変化は認めなかった。
		25℃/90%RH	3 ヶ月	ポリエチレン袋 (密閉)	水分の増加及び一部非晶質化を認めたが, その他の変化は認めなかった。
	光	白色蛍光灯下 1000lux	120 万 lux・hr	無色透明ガラス瓶 (密栓)	変化を認めず安定であった。
長期保存試験		25℃	36 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	わずかな水分の増加を認めたが, その他の変化は認めなかった。
				ポリエチレン袋 (密閉)	水分の増加を認めたが, その他の変化は認めなかった。
加速試験		40℃/75%RH	6 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	わずかな水分の増加を認めたが, その他の変化は認めなかった。
				ポリエチレン袋 (密閉)	水分の増加, 非晶質化及び分解物の増加を認めたが, その他の変化は認めなかった。

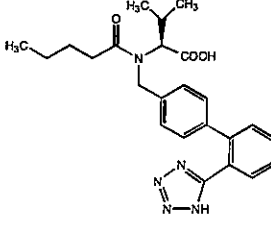
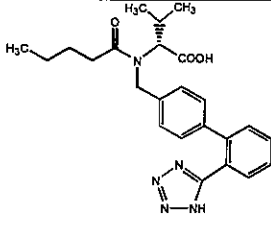
II. 製剤の安定性

本剤（20 mg 錠，40 mg 錠及び 80 mg 錠）の安定性試験の概略を示す。

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結果
苛酷試験	温度	50℃	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	わずかな溶出の遅延傾向を認めたが、その他の変化は認めなかった。
		60℃	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	分解物の増加、著しい溶出の遅延、2 ヶ月以降わずかな特異臭を認めたが、その他の変化は認めなかった。
	湿度	25℃/75%RH	3 ヶ月	シャーレ (開放)	錠剤の膨潤及び溶出の遅延傾向を認めたが、その他の変化は認めなかった。
		25℃/90%RH	3 ヶ月	シャーレ (開放)	錠剤の膨潤、硬度の低下及び著しい溶出の遅延を認めたが、その他の変化は認めなかった。
	光	白色蛍光灯下 1000 lux	120 万 lux・hr	シャーレ (開放)	変化を認めず安定であった。
				無色透明ガラス瓶 (密栓)	変化を認めず安定であった。
長期保存試験		25℃	36 ヶ月	PTP+アルミオーパ―ラップ	変化を認めず安定であった。
				無色透明ガラス瓶 (密栓) 注)	変化を認めず安定であった。
加速試験		40℃/75%RH	6 ヶ月	PTP+アルミオーパ―ラップ	変化を認めず安定であった。
				無色透明ガラス瓶 (密栓) 注)	変化を認めず安定であった。

注) 20 mg 錠は無色透明ガラス瓶包装を市販する予定がないので実施しなかった。

二. 毒性の項の略号一覧表

類縁物質名 (別名)	由 来	化 学 名	構 造 式
バルサルタン (CGP 48933)	原 薬	(-)-N-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-L-valine	
光学異性体 (R体/CGP 49309)	合成不純物 及び 分解物	(+)-N-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-D-valine	
ブチリル体 (CGP 55390)	合成不純物		
ベンジルエステル体 (CGP 49841)	合成不純物		

略 号 (略称)	内 容
ACE阻害薬	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
A II	アンジオテンシンII
A II受容体拮抗薬	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
CMC	カルボキシメチルセルロース
RBC	赤血球数
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
BUN	血中尿素窒素
ALP	アルカリフォスファターゼ
NaN ₃	ナトリウム・アジド
4-NQO	4-ニトロキノリン

二. 毒 性

総 括

毒性試験の概要を表二-1に示す。

バルサルタンに対する薬理的な感受性は、ラット、マーモセット及びヒトと比べて、イヌで低いことが報告されている。また、マーモセットのレニン-アンジオテンシン系機構がヒトと近似しており、レニン-アンジオテンシン系に対する薬剤の反応性もよく相似すると言われている¹⁾。このため、バルサルタンの毒性を評価する非げっ歯類動物として、マーモセットを急性毒性、亜急性毒性及び慢性毒性試験に用いた。

1. バルサルタンの急性毒性を、ラット及びマーモセットを用いて経口投与により検討した。その結果、ラットにおいて、最高投与量2000mg/kgで死亡はみられなかった。マーモセットにおいても、1000mg/kgで死亡はみられなかった。また、マーモセットを用いて静脈内投与した結果、100mg/kgで死亡は観察されなかった。
2. 亜急性・慢性毒性はラット(3ヵ月, 12ヵ月)及びマーモセット(3ヵ月, 12ヵ月)を用いて検討した。ラット及びマーモセットで、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、血中尿素窒素の増加及び腎臓の糸球体輸入細動脈肥厚等の変化が観察された。これらは、休薬により回復した。これらの変化は、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬及び他のアンジオテンシンⅡ(AⅡ)受容体拮抗薬にも同様に認められている。3ヵ月投与試験における無毒性量は、ラット及びマーモセットとも60mg/kgと考えられた。また、12ヵ月投与試験における無毒性量は、ラットでは20mg/kg、マーモセットでは12mg/kgと考えられた。
3. 生殖に及ぼす影響は、ラット、ウサギ及びマウスを用いて検討した。ラットの生殖能試験において、親動物の生殖機能及び胎児への影響はみられず、雄親動物及び母動物の無毒性量は、それぞれ10mg/kg及び50mg/kgであると考えられた。胎児及び出生児に対する無毒性量は、200mg/kgであった。ラット、ウサギ及びマウスにおける胎児の器官形成期投与試験において、催奇形性は認められなかった。器官形成期投与試験においては、母動物及び胎児(F₁)における無毒性量は、それぞれラットで60mg/kg及び200mg/kg、ウサギで2mg/kg及び5mg/kg、マウスでともに600mg/kgであった。ラットの周産期及び授乳期投与試験では、母動物では600mg/kgで体重増加抑制、200mg/kg以上で摂餌量減少が、出生児では600mg/kgで体重増加抑制及び生存率の低下、200mg/kg以上で外表分化の遅延が観察された。周産期及び授乳期投与試験においては、母動物の分娩・哺育及び出生児における無毒性量はともに60mg/kgであった。

4. モルモットを用いた抗原性試験では、バルサルタンの抗原性を示唆する結果は得られなかった。
5. 遺伝子突然変異誘発性、あるいは染色体異常誘発性を指標とする4種類の変異原性試験において、バルサルタンの変異原性を示唆する結果は得られなかった。
6. ラット及びマウスを用いたがん原性試験では、バルサルタンのがん原性は認められなかった。
7. バルサルタンの類縁物質である光学異性体(R体：CGP 49309)あるいは合成不純物(CGP 49841及びCGP 55390)をラット及びマーモセットに14日間経口投与した結果、マーモセットで光学異性体の200mg/kg以上及び合成不純物の100mg/kgに嘔吐あるいは下痢が観察された以外、毒性は発現しなかった。遺伝子突然変異誘発性、あるいは染色体異常誘発性を指標とする2種類の変異原性試験において、合成不純物の変異原性を示唆する結果は得られなかった。

1) 田嶋嘉雄監修, “実験動物の生物学的特性データ”, (株)ソフトサイエンス社, 1989, pp.481

表二-1 毒性試験一覧表

試験項目		試験系	投与経路, 期間	投与量	成績	実施施設	ガイドライン
急性毒性		ラット	経口	1000, 2000mg/kg	死亡なし		1
		マモセット	経口	600, 1000mg/kg	死亡なし		2
			静脈内	3→10→30→100mg/kg	死亡なし		2
亜急性・慢性毒性		ラット	経口・3ヵ月	60, 200, 600mg/kg	無毒性量: 60mg/kg		2
			経口・12ヵ月	20, 60, 200mg/kg	無毒性量: 20mg/kg		2
		マモセット	経口・3ヵ月	30, 60, 200, 600→400mg/kg	無毒性量: 60mg/kg		2
		マモセット	経口・12ヵ月	12, 40, 120mg/kg	無毒性量: 12mg/kg		2
生殖・発生毒性	生殖能	ラット	経口	10, 50, 200mg/kg	無毒性量 雄親動物: 10mg/kg 母動物: 50mg/kg 胎児/出生児: 200mg/kg		2, 3
	器官形成期	ラット	経口	60, 200, 600mg/kg	無毒性量 母動物: 60mg/kg 胎児: 200mg/kg		2, 3
		ウサギ	経口	2, 5, 10mg/kg	無毒性量 母動物: 2mg/kg 胎児: 5mg/kg		2, 3
		マウス	経口	60, 200, 600mg/kg	無毒性量 母動物: 600mg/kg 胎児: 600mg/kg		2, 3
	周産期授乳期	ラット	経口	60, 200, 600mg/kg	無毒性量 母動物: 60mg/kg 出生児: 60mg/kg		2, 3
抗原性		モルモット	皮下(FCA), 5週間	2, 3, 10mg/匹	ASA及びPCA反応: 陰性		なし
変異原性	復帰突然変異試験	サルモネラ菌	代謝活性化系非存在下	312.5~5000µg/プレート	陰性		1, 2, 5
		大腸菌	代謝活性化系存在下	312.5~5000µg/プレート	陰性		
	遺伝子突然変異試験	V79	代謝活性化系非存在下	312.5~5000µg/プレート	陰性		2, 4, 5
	染色体異常試験	CCL61	代謝活性化系存在下	205.6~5550µg/mL	陰性		
	小核試験	ラット	代謝活性化系非存在下	51.4~1388µg/mL	陰性		2, 4, 5
がん原性			代謝活性化系存在下	81.9~655µg/mL	陰性		2, 4, 5
			代謝活性化系存在下	327.5~1310µg/mL	陰性		
			経口, 単回投与	781.3~3125mg/kg	陰性		2, 4, 5
		ラット	混餌・24ヵ月	10, 50, 200mg/kg	陰性		1, 2, 6, 7
		マウス	混餌・24ヵ月	10, 40, 160mg/kg	陰性		
緑物質	光学異性体	ラット	経口・14日間	60, 200, 600mg/kg	無毒性量: 600mg/kg		2
		マモセット	経口・14日間	60, 200, 600mg/kg	無毒性量: 60mg/kg		2
	合成不純物	マモセット	経口・14日間	10, 100mg/kg	無毒性量: 10mg/kg		2
		復帰突然変異試験	サルモネラ菌	代謝活性化系非存在下	312.5~5000µg/プレート	陰性	1, 2, 4, 5
		大腸菌	代謝活性化系存在下	312.5~5000µg/プレート	陰性		
	変異原性	染色体異常	CCL61	代謝活性化系非存在下	312.5~5000µg/プレート	陰性	
			代謝活性化系存在下	6.1~500µg/mL	陰性		1, 2, 4, 5
			代謝活性化系存在下	3.1~1000µg/mL			

すべての試験がGLP適応で実施された(を除く)。

ガイドライン: 1; 厚生省, 2; OECD, 3; FDA, 4; EPA(Environmental Protection Agency), 5; EEC (European Economic Community), 6; 農水省, 7; 通産省

1. 急性毒性

バルサルタンの急性毒性をラット及びマーモセットを用いて検討した。ラットでは0.5% CMC-Naに、マーモセットでは0.5% Tween80を含む0.5% CMCにバルサルタンを懸濁させ強制経口投与した。また、本薬の最大懸濁濃度は6%であり、一般的に用いられる投与液量10mL/kgで投与したとき、最高投与量は600mg/kgとなる。このため、更に多量投与したときの毒性を検討するため、ラットでは33.3mL/kg、マーモセットでは濃度5%で20mL/kgまで投与液量を上げて実施された。試験結果を表二-2に示す。

ラットでは最高投与量の2000mg/kgで死亡はみられなかった。また、マーモセットでは最高投与量1000mg/kgで死亡は認められなかった。急性症状としては、ラットで流涎及び下痢、マーモセットでは嘔吐が観察された。

なお、ラットでは対照群(33.3mL/kg)においても軟便が観察され、2000mg/kgで認められた下痢は投与液量の影響であると考えられた。また、ラットの流涎は一過性のものであり、投与液の苦みによるものと考えられた。

ラット、マーモセットとも剖検で異常は認められなかった。

また、マーモセットを用いた用量漸増試験として、4日間静脈内投与後3日間休薬する投与スケジュールで、3、10、30及び100mg/kgの用量で実施した。溶媒として0.9% NaClを用いた。

100mg/kgまで死亡はみられなかった。一般状態及び体重に変化は認められなかった。100mg/kgの雌雄で摂餌量の減少、投与前値に比べ赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度の減少が認められた。

表二-2 急性毒性試験

動物種 系統、週齢	投与 経路	投与量 (mg/kg)	投与液量 (mL/kg)	性	例 数	成 績		
						概略の 致死量	症 状	剖 検
ラット Crj: CD(SD)系, 6週齢	経口	0 ^{a)}	33.3	♂	5	死亡なし	2000mg/kg: 流涎, 下痢 1000mg/kg: 異常なし	異常なし
		1000	16.7	♀	5			
		2000	33.3					
マーモセット <u>Callithrix</u> <u>jacchus</u> , 33, 53ヵ月齢	経口	1000	20.0	♀	2	死亡なし	嘔吐	異常なし
マーモセット <u>Callithrix</u> <u>jacchus</u> , 37ヵ月齢	経口	600	10.0	♂	1	死亡なし	異常なし	異常なし
				♀	1			
マーモセット <u>Callithrix</u> <u>jacchus</u> , 26, 19ヵ月齢	静脈内	3→10→ 30→100	0.5mL/匹 以下	♂ ♀	1 1	死亡なし	100mg/kg: 摂餌量減少, RBC, Ht, Hb軽 度減少	実施せず ^{a)}

a): 溶媒対照

2. 亜急性及び慢性毒性

(1) ラットにおける成績

1) 3ヵ月間投与試験

バルサルタンの60, 200及び600mg/kgを0.5%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁させ3ヵ月間強制経口投与し、亜急性毒性を検討するとともに、200mg/kg及び600mg/kgの一部の動物については、その後1ヵ月間休薬して回復性を検討した。試験の結果を表ニ-3に示す。

表ニ-3 ラット3ヵ月間投与試験

動物/投与方法	SD系ラット, 5~7週齢/強制経口投与							
投与量設定根拠	投与量設定予備試験において、軽度な体重増加抑制及び摂餌量減少が60mg/kg以上、BUNの軽度増加が雄で200mg/kg以上、雌で600mg/kgにみられたこと及び600mg/kgが物理的に投与可能な最高投与量であることから、600mg/kgを最高投与量とし、以下公比1/3で各投与量を設定した。							
性別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0 ^{a)}	60	200	600	0 ^{a)}	60	200	600
匹数	15 ¹⁾	10	15 ¹⁾	15 ¹⁾	15 ¹⁾	10	15 ¹⁾	15 ¹⁾
死亡	0	0	0	0	1 ²⁾	0	0	0
一般状態	—				—			
体重	—				—			
摂餌量	—				—			
摂水量	—				—			
眼科的検査	—				—			
聴覚検査	—				—			
心電図	—				—			
血液学的検査 ³⁾								
RBC(10 ¹² /L)	7.83	8.03	7.67	7.36*	7.41	7.45	7.28	6.96
Hb(g/dL)	14.7	14.8	14.4	13.8*	14.2	14.3	13.7*	13.4*
Ht(%)	43.4	43.9	42.6	41.0*	42.0	42.0	41.1	39.7*
血液生化学的検査 ³⁾								
BUN(mmol/L)	7.69	8.23	10.84*	15.33*	7.30	8.06	8.28	9.61*
尿検査	—				—			
臓器重量								
心臓(g)	1.386	1.293	1.184*	1.127*	1.065	0.941*	0.869*	0.869*
病理組織学的検査	—				—			
	腎臓：糸球体輸入細動脈肥厚，尿細管上皮再生				腎臓：糸球体輸入細動脈肥厚			
	腎臓：尿細管好塩基性化							
回復試験	—	—	—	—	—	—	—	—
無毒性量	血液生化学的検査値の変動及び病理組織学的変化が200mg/kg以上で認められているため、本試験における無毒性量は60mg/kgと考えられた。							

—：特記すべき所見なし，1)：各群5匹をそれぞれ1ヵ月の回復試験に供した，2)：採血ミスによる死亡，3)：臨床検査値は変動のみみられた項目についてのみ投与終了時(13週)の値を記載した，a)：溶媒対照，

*：p<0.05[Lepage検定(Wilcoxon検定とAnsari-Bradley検定の組み合わせ)及びJonckheereの傾向検定]

バルサルタン投与に起因する死亡はみられなかった。摂水量の軽度増加が雄の200mg/kg以上で観察された。

血液学的検査において、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度減少が5週目から雌雄の600mg/kgで認められたが、軽度な低下で可逆的変化であった。また、網状赤血球の増加が雌の600mg/kgで5週目のみ観察された。AIIの作用として、腎臓でのエリスロポエチン産生促進が知られており¹⁾、本試験におけるこれらの血液学的変化は、本薬のエリスロポエチン産生抑制による可能性が推察された。しかしながら、骨髄や脾臓の病理組織学的検査で異常はみられなかった。

血液生化学的検査では、5週目より雄の600mg/kgで中等度、雄の200mg/kg及び雌の600mg/kgで軽度の尿素窒素の増加がみられた。また、9週目より雌の200mg/kgで軽度の尿素窒素の上昇が認められた。この変動は降圧作用の二次的効果として腎の糸球体濾過量の減少によるものと考えられた^{2~5)}。

臓器重量において、心臓の重量減少が雌雄の60mg/kg以上で認められたが、病理組織学的変化はみられなかった。心臓の重量減少の作用機序については、末梢抵抗の減少に基づく心臓への後負荷の軽減^{6~9)}、AIIの交感神経亢進作用^{10,11)}の抑制や心筋蛋白合成促進¹²⁾の抑制等が考えられる。

糸球体輸入細動脈肥厚が雌雄の200mg/kg以上で、尿細管上皮再生が雄の200mg/kg以上で、尿細管好塩基性化が雄の600mg/kgで認められた。糸球体輸入細動脈肥厚は、レニン産生細胞に対するAIIを介する負のフィードバックが抑制された結果であると考えられた^{2~6)}。

認められた変化は、ACE阻害薬及び他のAII受容体拮抗薬にも共通してみられており^{2~6,13)}、いずれも1ヵ月の休薬期間終了時には回復していた。本試験における無毒性量は60mg/kgと考えられた。

-
- 1) A. Gould et al., *European J. Pharmacology*, 181, 225 (1990)
 - 2) 今井清ら, *J. Toxicol. Sci.*, 6, Suppl.II, 189 (1981)
 - 3) W.J. Bagdon et al., *薬理と治療*, 13, 425 (1985)
 - 4) 松本浩良ら, *基礎と臨床*, 28, 4001 (1994)
 - 5) 西田信之ら, *薬理と治療*, 24(6), 49 (1996)
 - 6) 橋本虎六ら, *J. Toxicol. Sci.*, 6, Suppl.II, 215 (1981)
 - 7) M. Holck et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8(1), 99 (1986)
 - 8) F. Hefti et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 8(3), 641 (1986)
 - 9) M.J. Antonaccio et al., *Jpn. J. Pharmacol.*, 29, 285 (1979)
 - 10) I.A. Reid, *Am. J. Physiol.*, 262, E763 (1992)
 - 11) D.F. Story et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 8, 269 (1987)
 - 12) M. Paul et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 19, Suppl 5, 551 (1992)
 - 13) J.R. Hazelette et al., *薬理と治療*, 19(10), 41 (1991)

2) 12ヵ月間投与試験

バルサルタンの20, 60及び200mg/kgを0.5% Tween80を含む0.5% CMCに懸濁させ6及び12ヵ月間連続投与し、慢性毒性を検討するとともに、12ヵ月投与した各群の動物の一部については、1ヵ月間休薬して回復性を検討した。試験の結果を表ニ-4に示す。

バルサルタン投与に起因する死亡はみられなかった。体重増加の軽度抑制及び摂餌量の軽度減少が雄の60mg/kg以上でみられ、雄の200mg/kgでは摂水量が対照群に比べ約15~30%増加した。

血液学的検査において、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの軽度減少が、雄の200mg/kg及び雌の60mg/kg以上で13週目より認められた。

血液生化学的検査において、尿素窒素の中等度の増加が、13週目より雌雄の60mg/kg以上でみられた。この変化は前述のごとく、降圧作用の二次的効果として腎の糸球体濾過量が増加したことによると考えられた。また、52週目にトリグリセライド及びコレステロールのわずかな減少が雄の200mg/kgで認められた。トリグリセライドの減少は、他のAII受容体拮抗薬のラット慢性毒性試験でも認められているが^{1,2)}、この変化と関連した所見は他のいずれの検査でもみられず、毒性学的な意味は不明であった。

尿検査において、軽度な尿量増加及び尿中ナトリウム濃度の減少が雄の200mg/kgで観察された。尿量の増加は、摂水量の増加傾向と共に、腎の血流動態の変化と血中のアルドステロンの低下³⁾が関与していると考えられた。

臓器重量において、心臓重量の軽度減少が雄の200mg/kgで観察されたが、病理組織学的検査では異常はみられなかった。腎臓の輸入細動脈肥厚が、雌雄の200mg/kgにおいて26週の間隔屠殺で19匹中15匹(雄10, 雌5)にみられたが、同様の変化は最終屠殺時には36匹中4匹(雄4)であった。輸入細動脈肥厚は前述のごとくレニン産生細胞に対するAIIを介する負のフィードバックが抑制された結果であると考えられた。

これらの変化は1ヵ月の休薬により回復した。本試験における無毒性量は20mg/kg(AUC_(0.5-24h), 雄: 37.0µmol·hr/L, 雌: 20.3µmol·hr/L)と考えられた。

1) 松本浩良ら, 基礎と臨床, 28, 4001 (1994)

2) 西田信之ら, 薬理と治療, 24(6), 49 (1996)

3) R.G.Bengis et al., Circulation Res., 43, 45 (1978)

表ニ－４ ラット12ヵ月間投与試験

動物／投与方法	SD系ラット， 5～7 週齢／強制経口投与							
投与量設定根拠	ラット3ヵ月間投与試験において，200mg/kg以上で血液生化学的検査値の変動及び腎臓の病理組織学的変化が観察されたことにより，200mg/kgを最高投与量とし，以下公比1/3で各投与量を設定した。							
性 別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0 ^{a)}	20	60	200	0 ^{a)}	20	60	200
匹 数 ¹⁾	35	35	35	35	35	35	35	35
投与過誤による死亡・切迫屠殺	1	2	3	1	0	1	1	2
投与に起因しない状態悪化に基づく切迫屠殺	0	1	0	1	0	0	1	1
一般状態	—				—			
体 重	—		増加抑制		—			
摂餌量	—		軽度減少		—			
摂水量	—			増加	—			
眼科的検査	—				—			
聴覚検査	—				—			
心電図	—				—			
血液学的検査 ²⁾								
RBC(10 ¹² /L)	7.73	7.61	7.62	6.96*	7.28	7.16	6.83*	6.92*
Hb(g/dL)	14.0	13.9	13.6*	12.2*	13.8	13.4*	13.0*	13.2*
Ht(%)	43.8	43.6	42.8*	39.2*	43.0	42.2	40.8*	41.2*
血液生化学的検査 ²⁾								
BUN，13週(mmol/L)	8.79	9.31	9.74*	12.51*	8.77	8.85	9.47	10.16*
BUN，52週(mmol/L)	7.75	7.73	8.06	11.25*	7.67	7.99	8.45	7.76
トリグリセライド ^{a)} (mmol/L)	1.99	1.98	1.64	1.20*	2.14	2.09	1.97	1.94
コレステロール ^{a)} (mmol/L)	3.52	3.01*	3.04*	2.43*	2.35	2.53	2.26	2.34
尿検査 50週								
尿量(mL)	8.4	8.6	9.2	10.3	6.4	6.8	6.1	6.5
Na(mmol/L)	76	70	72	57*	76	71	72	62*
臓器重量 ¹⁾ 52週								
心臓 (g)	1.763	1.598*	1.469*	1.427*	1.204	1.163	1.124*	1.081*
病理組織学的検査 ¹⁾	—			腎臓： 輸入細動脈肥厚	—			腎臓： 輸入細動脈肥厚
トキシコキネティクス								
AUC _(0.5-24h) 13週		48.1	94.6	216.3		28.0	56.2	127.4
(μmol・hr/L) 52週		37.0	119.9	207.5		20.3	96.3	184.3
回復試験 ¹⁾	—				—			
無毒性量	血液，血液生化学的検査値の変動が60mg/kg以上で認められているため，本試験における無毒性量は20mg/kgと考えられた。							

—：特記すべき所見なし，1)：投与開始後6ヵ月目に各群35匹中10匹を，12ヵ月目に20匹を，更に1ヵ月の休業後に5匹を屠殺し，剖検及び病理組織学的検査を実施した，2)：臨床検査値は変動のみられた項目についてのみ投与終了時(52週)の値を記載した(BUNについては13週及び52週)，a)：溶媒対照，*：p<0.05 [Lepage 検定(Wilcoxon検定とAnsari-Bradley検定の組み合わせ)及びJonckheereの傾向検定]

(2) マーモセットにおける成績

1) 3ヵ月間投与試験

予備試験において、嘔吐及びBUN増加が観察された600mg/kgを最高投与量とし、以下公比約1/3で200及び60mg/kgを設定した。しかしながら、600mg/kgでは一般状態の悪化が顕著であり、投与11日目に切迫屠殺しなければならない個体(雌2例)が発現した。このため、19日目から22日目(1例は28日目まで)まで生存例全例を休薬し、その後投与量を400mg/kgに下げて投与を継続した。また、最高投与量の状況から、用量反応性及び投与群における回復性を検討できない可能性が考えられたため、最低投与量として30mg/kg群(雌雄各3例ずつ)を設定し、更に中間用量の200mg/kgにも雌雄3例ずつ動物を追加し、先に投与していた同群の動物は回復試験に供することにより、中間用量でも回復性を確認した。したがって、本試験においては、バルサルタンの30、60、200及び600→400mg/kgを0.1%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁させ3ヵ月間強制経口投与し、亜急性毒性を検討するとともに、200及び600→400mg/kgの一部の動物については、1ヵ月間休薬して回復性を検討した。試験の結果を表2-5に示す。

600→400mg/kgで、投与11日目に雌2例、23日目に雄1例を、200mg/kgで投与20日目に雌1例を一般状態悪化のため切迫屠殺した。また、回復期間に600→400mg/kgで雄1例を切迫屠殺した。

600→400mg/kgでは、投与期間中すべての動物において散発的に嘔吐が観察された。嘔吐は主に投与直後から4時間後にかけてみられていることから、投与時に口腔内に付着した投与液の苦みによるものと思われた。投与23日目から、最高投与量を400mg/kgに下げることにより、この嘔吐の頻度及び程度は低下した。しかし、ほとんどの動物で9週目以降に脱水状態を示唆する皮膚の弾性低下が観察された。このため、中等度～高度の皮膚弾性低下を示した動物には7～10mLの生理食塩液を経口的に与えた。200mg/kgでも多くの動物で、嘔吐及び皮膚弾性低下がみられた。

体重及び摂餌量の減少傾向が、200mg/kg以上で観察された。

血液学的検査では、200mg/kgで軽度、600→400mg/kgで中等度の赤血球系パラメーターの減少が5週目に観察されたが、その減少の程度はそれ以降大きく変化しなかった。600→400mg/kgの雄では、13週に網状赤血球の増加が認められた。また、最低投与群として追加された30mg/kgでも、対照群に比べ赤血球パラメーターの有意な低値がみられた。しかしながら、30mg/kgの赤血球パラメーターは既に投薬開始前より対照群に比べ有意に低い値を示しており、かつ試験期間を通じてその値に変化が認められなかったことから、本薬投与による影響はなかったものと考えられた。

血液生化学的検査では、尿素窒素、クレアチニンの軽度～高度増加が、200mg/kg以上で観察され、高い尿素窒素レベルを示した600→400mg/kgの動物では、ALPの軽度増加を伴った。

病理組織学的検査では、腎臓の尿細管上皮の変性・好塩基性化及び間質性腎炎が200mg/kg以上でみられたほか、600→400mg/kgでは小葉間動脈の軽度～中等度な肥厚及びラットと同様の糸球体細動脈の軽度～中等度な肥厚が認められた。腎臓における髄外造血はマーモセットではよく認められる所見であり、対照群を含む各群で観察されたが、その程度は600→400mg/kgでは増加した。

上記の変化の多くは1カ月の休薬後に回復あるいは回復傾向であった。

また、切迫屠殺した雌動物で、肝臓の脂肪化、胸腺萎縮、副腎皮質肥大、胃のび爛及び潰瘍が観察された。これらの動物には、立毛、振戦、嘔吐、眼瞼下垂、昏睡状態及び下痢が観察され、切迫屠殺される数日前より餌をほとんど摂取せず、体重が減少した。一般的に飢餓状態により肝臓の脂肪化が小葉周辺性に認められることが報告されている¹⁾。本試験でみられた肝臓の脂肪化も小葉周辺性にみられており、また同群の他の動物及び低用量には同様の所見はみられていないことから、摂餌をしないことによる栄養状態の不良が原因と考えられた。一方、胸腺萎縮、副腎皮質肥大、胃のび爛及び潰瘍は、一般状態の悪化した瀕死動物にみられることが知られている²⁾。本試験において、これらの所見は切迫屠殺された動物以外には認められず、本薬の直接的な影響を示唆するものではなく、瀕死状態のストレスによるものであると考えられた。

本試験における無毒性量は60mg/kg(AUC_(0-24h)、雄：64μmol・hr/L、雌：72μmol・hr/L)と考えられた。

1) 板倉智敏, 後藤直彰 編, 2. 脂質, 類脂質代謝異常, 動物病理学総論, pp12-17, 文永堂出版 (1994)

2) P. Greaves, VII. Digestive System 1, Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, pp278 - 392, Elsevier Science Publishing Company, Inc., New York, USA (1990)

表二-5 マーモセット3カ月間投与試験

動物/投与方法	マーモセット <i>Callithrix jacchus</i> , 17~40カ月齢/強制経口投与									
投与量設定根拠	投与量設定予備試験において、600mg/kgで嘔吐及びBUN増加が観察されたことより、600mg/kgを最高投与量とし、以下公比1/3で各投与量を設定した。一般状態悪化のため19~22日目休薬後、23日目から最高投与量を400mg/kgに下げ、また最低投与量として30mg/kg群を追加した。									
性別	雄					雌				
投与量(mg/kg)	0 ^{a)}	30	60	200	600→400	0 ^{a)}	30	60	200	600→400
匹数	6 ¹⁾	3	3	6 ¹⁾	6 ²⁾	6 ¹⁾	3	3	6 ¹⁾	6 ²⁾
切迫屠殺	0	0	0	0	2	0	0	0	1	2
一般状態	—					皮膚弾性低下、嘔吐				
体重	—					減少傾向				
摂餌量	—					減少傾向				
眼科の検査	—					—				
聴覚検査	—					—				
心電図	—					—				
血液学的検査 ³⁾										
RBC(10 ¹² /L)	7.68	7.86	7.51	6.87	6.34	8.08	7.05*	8.12	7.12*	6.57*
Hb(g/dL)	17.2	16.7	17.1	15.0*	13.2*	17.8	15.7*	17.4	15.7*	14.7*
Ht(%)	55.7	53.8	54.3	48.9*	43.3*	57.3	50.9*	57.1	50.8*	47.3*
網状赤血球(%)	< 2	< 2	< 2	< 2	6*	< 2	< 2	< 2	< 2	< 2
血液生化学的検査 ³⁾										
BUN(mmol/L)	6.84	8.08	9.39*	11.80*	24.56*	7.59	9.28	8.28	12.46*	20.26*
クレアチン(μmol/L)	52	57	49	66*	101	48	59	50	59	130*
ALP(U/L)	272	289	277	295	391	194	169	184	195	245
尿検査	—					—				
臓器重量	—					—				
病理組織学的検査	腎臓：間質性腎炎，リハ [°] 球浸潤，尿細管：円柱，好塩基性化(200mg/kg以上) 尿細管：上皮変性，拡張，細動脈及び小葉間動脈肥厚，腎臓：髓外造血，胸腺萎縮 ⁴⁾ (600→400mg/kg)					胃：び爛 ⁴⁾ (200mg/kg) 腎臓：間質性腎炎，リハ [°] 球浸潤，尿細管：上皮変性 ⁴⁾ ，拡張 ⁴⁾ ，脂肪滴 ⁴⁾ ，円柱，增生，肝細胞脂肪化 ⁴⁾ ，胸腺萎縮 ⁴⁾ ，副腎皮質肥大 ⁴⁾ (200mg/kg以上) 尿細管：好塩基性化，細動脈及び小葉間動脈肥厚，腎臓：髓外造血，胃：潰瘍 ⁴⁾ (600→400mg/kg)				
回復試験	腎臓：間質性腎炎，リハ [°] 球浸潤，髓外造血，尿細管：好塩基性化，增生，円柱，拡張 (600→400mg/kg)					腎臓：間質性腎炎，リハ [°] 球浸潤，髓外造血，尿細管：好塩基性化(200mg/kg以上)，增生，円柱，拡張(600→400mg/kg)				
トキシコキネティクス ⁵⁾ 投与量(mg/kg)	60	120	200	400		60	120	200	400	
AUC _(0-24h) (μmol・hr/L)	0週	118	108	264	517	144	115	207	732	
	13週	64	184	387	630	72	121	261	696	
無毒性量	血液，血液生化学的検査値の変動及び病理学的変化が200mg/kg以上で認められているため，本試験における無毒性量は60mg/kgと考えられた。									

—：特記すべき所見なし，1)：各々3匹を1カ月の回復試験に供した，2)：各々2匹を1カ月の回復試験に供した，3)：臨床検査値は変動のみられた項目についてのみ投与終了時(13週)の値を記載した，4)：切迫屠殺動物のみ，5)：本試験とは別の試験系として実施された(各群雌雄6匹ずつ)，a)：溶媒対照，*：p<0.05[Lepage検定(Wilcoxon検定とAnsari-Bradley検定の組み合わせ)及びJonckheere傾向検定]

2) 12ヵ月間投与試験

バルサルタンの12, 40及び120mg/kgを0.5% Tween80を含む0.5% CMCに懸濁させ6及び12ヵ月間強制経口投与し、慢性毒性を検討するとともに、各投与群の12ヵ月投与動物の一部については、1ヵ月間休薬して回復性を検討した。試験の結果を表ニ-6に示す。

バルサルタン投与に起因する死亡はみられなかった。雌雄の40mg/kg以上で嘔吐が投与直後から3時間までに観察された。また、これらの動物では投与期間の後半に、中等度の脱水状態を示す皮膚の弾性低下が認められ、皮膚の弾性低下は嘔吐と関連しているものと考えられた。

軽度の摂餌量減少が、雄の120mg/kg及び雌の40mg/kg以上で観察された。血液生化学的検査において、尿素窒素の軽度増加が雌の120mg/kgでみられた。病理組織学的検査で、雌の120mg/kgで腎臓の輸入細動脈肥厚が認められた。

摂餌量の減少及び腎臓の輸入細動脈の肥厚は、回復期間終了時にも観察された。

本試験における無毒性量は12mg/kg(血漿中濃度、雄：2.24 μ mol/L,雌：2.09 μ mol/L)と考えられた。しかしながら、この無毒性量の設定根拠となった嘔吐は投与直後よりみられたこと、及びマーモセットを用いた静脈内投与(100mg/kg)では観察されていないことから、本薬の中樞への影響を示唆するものではないと考えられた。また、ラットの急性毒性で流涎がみられており、このマーモセットにおける嘔吐は投与液の苦みによる物理的刺激によるものと考えられ、臨床使用時には起こりにくいと考えられる。40mg/kgでは、これらの所見以外に薬剤に起因した所見はみられず、この用量は臨床用量(160mg/body)より約15倍高い投与量に相当する。

表ニ-6 マーモセット12カ月間投与試験

動物／投与方法	マーモセット, <u>Callithrix jacchus</u> , 18～85ヵ月齢／強制経口投与							
投与量設定根拠	マーモセット3ヵ月間投与試験において, 200mg/kg以上で切迫屠殺, 体重減少, 血液生化学的検査値の変動及び腎臓の病理組織学的変化が観察されたことにより, 120mg/kgを最高投与量とし, 以下公比1/3で各投与量を設定した。							
性 別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0 ^{a)}	12	40	120	0 ^{a)}	12	40	120
匹 数 ¹⁾	8	8	8	8	8	8	8	8
切迫屠殺 ²⁾	0	0	0	1	0	0	0	0
一般状態	—		皮膚弾性低下, 嘔吐		—		皮膚弾性低下, 嘔吐	
体 重	—				—			
摂餌量	—			減少	—		減少	
摂水量	—				—			
眼科的検査	—				—			
聴覚検査	—				—			
心電図	—				—			
血液学的検査	—				—			
血液生化学的検査 BUN(μmol/L) 52週	7.41	7.59	7.39	7.49	5.96	6.58	6.19	9.09
尿検査	—				—			
臓器重量 ¹⁾	—				—			
病理組織学的検査 ¹⁾	—				腎臓: 輸入細動脈 肥厚			
トキシコキネティクス 血漿中濃度 ³⁾ 23週 (μmol/L) 49週		1.32 2.24	4.61 3.40	12.29 10.33		3.39 2.09	4.39 4.32	11.22 6.32
回復試験 ¹⁾	—			摂餌量 減少	—			摂餌量減少, 腎臓: 輸入 細動脈肥厚
無毒性量	一般状態の変化が40mg/kg以上で認められているため, 本試験における無毒性量は12mg/kgと考えられた。							

—：特記すべき所見なし， 1)：投与開始後6カ月目に各群8匹中2匹を，12カ月目に4匹を，更に1カ月の休薬後に2匹を屠殺し，剖検及び病理組織学的検査を実施した． 2)：本薬の投与に起因しない， 3)：投与2時間後の血漿中濃度， a)：溶媒対照

3. 生殖に及ぼす影響

(1) ラットにおける生殖能試験

バルサルタンの10, 50及び200mg/kgを0.5%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁させ、雄の交配前92日間、交配期間及び屠殺まで、各群半数の雌(12匹)には交配前15日間、交配期間及び妊娠19日まで強制経口投与し、妊娠20日に開腹し胎児を検査した。また、残りの雌には交配前15日間、交配期間及び分娩後20日まで強制経口投与し、自然分娩させ、分娩、哺育状態の観察及び出生児の成長、発達及び生殖機能の観察を行った。試験の結果を表二ー7及び二ー8に示す。

投与過誤あるいは歯の欠損後の状態悪化による死亡が、200mg/kgの雄で投与20日目と69日目にそれぞれ1例ずつみられた。

雄親動物では、一般状態として50mg/kg以上で流涎が観察された。投与0～77日に、50mg/kg以上で有意な体重増加率の低下がみられ、この傾向は126日まで認められた。しかし、交尾率、授胎率及び精巣重量に影響はみられなかった。

雌親動物では、投与期間中200mg/kgで流涎が観察された。有意な摂餌量の減少が、200mg/kgで交配前0～14日及び妊娠0～6日までみられ、この傾向は妊娠6～20日まで認められた(約7～14%)。また、有意な体重の増加抑制(約7～11%)が、交配前及び妊娠期間中に200mg/kgで観察された。

妊娠20日に帝王切開した雌親動物の生殖パラメーター、胎児体重及び性比において影響は認められず、胎児(F1)の病理組織学的検査において、腎臓に異常はみられなかった。10及び200mg/kgで、黄体数、着床数及び生存胎児数がわずかに低い値を示したが、用量相関性は認められなかった。また、母動物の妊娠経過、分娩及び哺育状態に異常はみられず、出生児(F1)の体重、身体発達、感覚機能、反射、行動及び生殖機能に異常は認められなかった。

以上より、雄親動物に対する無毒性量は10mg/kg、雌親動物に対する無毒性量は50mg/kgと考えられた。胎児及び出生児では、最高投与量の200mg/kgにおいても影響はみられず、胎児及び出生児に対する無毒性量は200mg/kgと考えられた。

表ニー7 ラット生殖能試験(末期観察)

動物/投与方法		SD系ラット, 雄13週齢, 雌11週齢/強制経口投与			
試験計画法及び投与量設定根拠		本試験の雌動物に対する投与期間は、ガイドラインで示されている生殖発生過程の全段階を包含している。胎児の検査は外表観察に限られ、胚・胎児発生に関する試験は別途で実施されている。したがって、本試験の位置付けはガイドライン(三試験計画法)のⅠ.受胎能及び着床までの初期胚発生と、Ⅱ.出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する検討を含むものである。投与量は器官形成期投与試験において体重増加抑制のみられた200mg/kgを最高投与量とし、以下公比1/4で各投与量を設定した。			
投与期間		雄親動物: 交配前92日間, 交配期間及び屠殺まで 雌親動物: 交配前15日間, 交配期間及び妊娠19日 あるいは分娩後20日まで			
投与量(mg/kg)		0 ^{a)}	10	50	200
雄親動物	匹 数	12	12	12	12
	死 亡	0	0	0	2 ¹⁾
	一般状態	—	—	流 産	
	体 重	—	—	増加抑制*	
	摂餌量	—	—	—	—
	剖検所見	—	—	—	—
	精巣重量(g)	3.80	4.00	4.14	3.78
	同居期間(日)	6.0	5.9	4.5	6.0
	交尾率(%)	100.0	100.0	100.0	91.7
	授胎率(%)	91.7	91.7	91.7	83.3
雌親動物	匹 数	12	12	12	12
	死 亡	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	流 産
	体 重	—	—	—	増加抑制*
	摂餌量	—	—	—	減 少*
	剖検所見	—	—	—	—
	交尾率(%)	91.7	100.0	100.0	91.7
	妊娠率(%)	63.6	91.7	83.3	81.8
	黄体数	17.29	16.73	18.60	15.67
	着床数	16.29	14.18	17.20	14.67
胎児 F1	着床前死亡率(%)	5.76	18.34	7.02	6.72
	着床後死亡率(%)	5.34	1.72	11.68	5.10
	吸収胚・死亡胎児数	0.86	0.27	1.90	0.67
	生存胎児数	15.43	13.91	15.30	14.00
	性比(雄/合計)	0.57	0.56	0.48	0.56
	体重(g)	3.63	4.07	3.76	3.77
	外表観察	—	—	—	—
無毒性量		腎臓病理組織学検査			
		—	—	—	—
無毒性量	親動物	雄親動物に50mg/kg以上で体重増加の抑制が、雌親動物では200mg/kgで体重増加の抑制及び摂餌量の減少が観察されたため、無毒性量は各々10mg/kg, 50mg/kgと考えられた。			
	胎 児	本薬の投与に起因する異常は認められず、胎児に対する無毒性量は200mg/kgであると考えられた。			

—: 特記すべき所見なし, a): 溶媒対照, 1): 投与過誤あるいは歯の欠損後の状態悪化による死亡,

*: p < 0.05 [Dunnettの多重比較あるいはT3多重比較(Dunnettの変法)]

表ニ-8 ラット生殖能試験(分娩・哺育観察)

投与量(mg/kg)		0 ^{a)}	10	50	200
母動物	匹 数	12	12	12	12
	死 亡	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	流 誕
	体 重	—	—	—	増加抑制*
	摂餌量	—	—	—	減 少*
	剖検所見	—	—	—	—
	着床数	14.30	16.75	15.64	15.33
	交尾率(%)	100.0	91.7	100.0	83.3
	妊娠率(%)	83.3	72.7	91.7	90.0
	出産率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
出生児	着床後死亡率(%)	15.03	6.10	8.25	1.97
	生存出生児数	12.50	15.75	14.36	15.00
	死産児数	0.00	0.00	0.64	0.00
	出生率(%)	85.0	93.9	91.8	98.0
	4日生存率(%)	98.7	96.5	97.1	97.2
	離乳率(%)	98.8	95.3	96.6	100.0
	一般状態	—	—	—	—
	外表分化	—	—	—	—
	体 重	—	—	—	—
	感覚機能検査	—	—	—	—
F1	神経・筋活動性検査	—	—	—	—
	自発運動量検査	—	—	—	—
	学習能力検査	—	—	—	—
	剖検所見	—	—	—	—
	交尾率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
	妊娠率(%)	90.0	62.5	72.7	77.8
	着床数	18.11	17.20	17.50	17.14
	生存出生児数	15.78	15.80	14.00	15.57
	死産児数	0.33	0.20	0.38	0.29
	出生率(%)	87.2	92.6	80.0	89.6
F2	外表観察	—	—	—	—
無毒性量		母動物	交配前及び妊娠期間中、母動物の200mg/kgで体重増加の抑制及び摂餌量の減少が観察されたことから、無毒性量は50mg/kgであると考えられた。		
		出生児(F1)	出生児(F1)の成長、発達及び生殖機能に異常はみられなかったことから、無毒性量は200mg/kgであると考えられた。		

—：特記すべき所見なし， a)：溶媒対照，*：p<0.05[Dunnettの多重比較あるいはT3多重比較(Dunnettの変法)]

(2) ラットにおける胎児の器官形成期投与試験

バルサルタンの60, 200及び600mg/kgを0.5%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁させ妊娠6日から15日まで連日経口投与し、各群の母動物を妊娠20日に開腹して胎児を検査した。試験の結果を表ニー9に示す。

母動物では、体重増加の抑制が200mg/kg以上で妊娠15日及び20日にみられた。この変化に伴い、600mg/kgで軽度の胎児体重の低下が観察された。胎児の内臓観察において、600mg/kgで統計学的に有意でない側脳室拡張の発現頻度の増加がみられたが、実施施設の対照群の歴史的背景値の範囲内(1.5~15.1%)であった。また、側脳室拡張は低体重の胎児にみられており、この所見は胎児の低体重に関連していることが報告されている¹⁾ことから、本薬の投与による直接的な影響ではないと考えられた。本薬に催奇形性は認められなかった。

本試験における母動物に対する無毒性量は60mg/kg、胎児に対する無毒性量は200mg/kgと考えられた。

表ニー9 ラット胎児の器官形成期投与試験

動物／投与方法			SD系ラット、雌14～17週齢／強制経口投与					
試験計画及び投与量設定根拠			本試験はガイドライン(三試験計画法)のⅢ. 胚・胎児発生に関する試験に相当する。投与量については投与量設定予備試験において、最高投与量600mg/kgで特に毒性は観察されなかったため、物理的に投与可能な最高用量である600mg/kgを最高投与量とし、以下公比1/3で各投与量を設定した。					
投与期間			妊娠6日から妊娠15日まで					
投与量(mg/kg)			0 ^{a)}	60	200	600		
母動物	匹 数		22	23	21	24		
	死 亡		0	0	0	0		
	一般状態		—	—	—	—		
	体 重		—	—	増加抑制*	増加抑制*		
	摂餌量		—	—	—	—		
	黄体数		18.2	17.4	17.4	18.7		
	着床数		15.7	14.7	13.2	14.5		
	剖検所見		—	—	—	—		
胎児	吸収胚・死亡胎児数		0.8	1.4	0.4	0.6		
	生存胎児数		14.9	13.2	12.8	13.9		
	性比(雄／合計)		0.49	0.55	0.50	0.47		
	体重(g) [#]		3.72	3.92	3.68	3.55		
	外表異常		臍ヘルニア		0/327	0/304	1/269	1/333
			多指症		0/327	0/304	0/269	1/333
	内臓異常	小眼球症		0/159	1/144	0/129	0/159	
		第三脳室拡張		1/159	1/144	0/129	3/159	
		側脳室拡張		7/159	1/144	6/129	15/159	
		第四脳室拡張		1/159	0/144	0/129	0/159	
骨格異常		椎体位置異常		2/168	0/160	0/140	1/174	
		胸骨分節癒合		1/168	0/160	1/140	0/174	
		上腕骨形態異常		1/168	0/160	0/140	2/174	
	大腿骨形態異常		0/168	0/160	0/140	2/174		
無毒性量			母動物	母動物に200mg/kg以上で体重増加の抑制が観察されたため、無毒性量は60mg/kgと考えられた。				
			胎 児	胎児に600mg/kgで軽度の体重低下が観察されたため、無毒性量は200mg/kgであると考えられた。				

—: 特記すべき所見なし, a): 溶媒対照, *: $p < 0.05$ (分散分析ののち回帰検定),

#: $p < 0.05$ (用量相関検定)

1) Sullivan F, Current issues in reproductive and development toxicology. Lumley CE and Walker SR(Eds), Quay Publishing, Lancaster, UK, p7 (1991)

(3) ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験

バルサルタンの2, 5及び10mg/kgを0.5%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁し、妊娠6日から18日まで連日経口投与し、各群の母動物を妊娠28日に開腹して胎児を検査した。ウサギは一般的に降圧剤に対する感受性が高く、ACE阻害薬において低用量で母動物の死亡が報告されており¹⁾、この母動物の感受性を低減させる目的で、60mLの生理食塩液を投与期間及び投与終了後も屠殺まで強制経口投与した。試験の結果を表二-10に示す。

バルサルタンの投与に起因する母動物の死亡はみられなかったが、対照群も含めて15匹の投与過誤に基づく死亡及び切迫屠殺、12匹の全胎児死亡及び8匹の流産が発現したため、評価匹数が対照群で13匹、2及び5 mg/kgでそれぞれ14匹、10mg/kgでは4匹となり、この10mg/kgでは評価に必要な胎児数を得ることができなかった。このため、追加試験を実施した。

本試験の5 mg/kgで側脳室拡張の発現頻度の有意な増加がみられ、実施施設の対照群の歴史的背景値の範囲(2.2~11.5%)をわずかに超えるものであった。しかしながら、側脳室拡張は比較的低体重の胎児にみられており、この所見が胎児の低体重と関連していることが報告されていることから²⁾、本薬の投与による直接的な影響ではないと考えられた。なお、追加試験では側脳室拡張の発現頻度の増加は認められなかった。

1) Minsker, D.H. ら, Fundam. Appl. Toxicol., 14, 461 (1990)

2) Sullivan F, Current issues in reproductive and development toxicology. Lumley CE and Walker S R(Eds), Quay Publishing, Lancaster, UK, p7 (1991)

表二-10 ウサギ胎児の器官形成期投与試験

動物／投与方法			Dutch Belted 種ウサギ, 2.0～3.0kg／強制経口投与			
投与量設定根拠			投与量設定予備試験において, 15mg/kg以上で母動物の死亡がみられたため, 10mg/kgを最高投与量とし, 以下公比1/2で各投与量を設定した。			
投与期間			妊娠6日から妊娠18日まで			
投与量(mg/kg)			0 ^{a, 1)}	2 ¹⁾	5 ¹⁾	10 ¹⁾
母動物	妊娠匹数		20	20	20	20
	死亡, 切迫屠殺匹数 ²⁾		4	5	1	5
	全胎児死亡		1	0	3	8
	流産		2	1	2	3
	評価匹数		13	14	14	4
	一般状態		—	—	—	—
	体重		—	—	—	—
	摂餌量		—	—	—	—
	黄体数		8.6	8.1	8.6	8.5
	着床数		6.7	6.1	6.9	4.0
剖検所見			—	—	—	—
胎児	吸収胎	合計	0.62	0.86	1.93*	0.75
		早期	0.54	0.79	1.00	0.75
		後期	0.08	0.07	0.93	0.00
	死亡胎児数		0.0	0.0	0.0	0.0
	生存胎児数		6.1	5.2	5.0	3.3 [#]
	性比(雄／合計)		0.51	0.50	0.59	0.15
	体重(g)		31.3	31.8	29.7	33.5
	低体重児数(26g以下)		0.9	0.3	1.4	0.3
	外表異常	口蓋裂	1/79	1/73	1/70	0/13
		臍ヘルニア	0/79	1/73	0/70	0/13
合指		1/79	0/73	0/70	0/13	
外脳症を伴う複合異常		0/79	0/73	1/70	0/13	
内臓異常	肺逆位	1/79	0/73	0/70	0/13	
	肺動脈弓拡張	0/79	0/73	1/70	0/13	
	小眼球症	0/79	0/73	1/70	0/13	
	側脳室拡張	0/36	1/32	4/32 ⁵	1/6	
	第三脳室拡張	2/36	2/32	1/32	1/6	
	第四脳室拡張	0/36	1/32	0/32	0/6	
骨格異常	腰椎欠損	2/79	0/73	1/70	1/13	
	胸骨分節癒合	2/79	2/73	2/70	0/13	
	胸骨分節分岐	2/79	0/73	2/70	0/13	

—: 特記すべき所見なし, a): 溶媒対照, 1): 60mLの生理食塩液を強制経口投与した, 2): 投与過誤に基づく死亡及び切迫屠殺, *: $p < 0.05$ (Wilcoxon順位和検定), #: $p < 0.05$ (Terpsta-Jonckheere検定), \$: $p < 0.05$ (Fisher-Irwin検定)

(4) ウサギにおける胎児の器官形成期投与追加試験

先に実施された器官形成期投与試験において、最高投与量の10mg/kgでは全胎児死亡がウサギで多く観察され、評価に必要な胎児数を得ることができなかった。これは、一時的な生理食塩液の補填ではウサギの降圧剤に対する感受性を十分に軽減できなかったためと考えられた。このため、投与期間中に生理食塩液を飲料水として常時自由摂取させる方法を採用し、同じ投与量で追加試験を実施した。また、対照群として水道水あるいは生理食塩液を与える2つの群を設定した。バルサルタンの2、5及び10mg/kgを3%コーンスターチに懸濁させ、妊娠7日から19日まで連日経口投与し、各群の母動物を妊娠29日に開腹して胎児を検査した。試験の結果を表二-11に示す。

投与期間中に投与群と同様、生理食塩液を常時摂取した対照群では、水道水を摂取した対照群と比べて、摂餌量の軽度減少(約4~21%)が認められた以外に、生理食塩液の摂取による影響はみられなかった。

母動物において、妊娠20日に5mg/kgで1例、妊娠28日に10mg/kgで1例が死亡した。5mg/kgでは、死亡前に糞便の減少、軟便、体重及び摂餌量の減少が観察されたが、10mg/kgで死亡した動物には、一般状態、体重、摂餌量及び剖検において異常は認められなかった。この2動物においては、死因を示唆する所見が認められなかったことから、本薬との関連性を否定することはできなかった。一方、他のAII受容体拮抗薬のウサギの生殖試験において、低用量で母動物の死亡が観察されており^{1,2)}、これは降圧剤に対する感受性がウサギで高いことが主な要因であると考えられている²⁾。本試験における母動物の死亡も、降圧剤に対するウサギの感受性が高いことが原因である可能性があるが、その種特異性からヒトの安全性については問題となる所見とは考えにくいものと思われる。

投与開始後の妊娠7~8日に、すべての投与群で摂餌量の軽度減少(19~21%)が観察されたが、投与開始後の一過性の変化であった。胎児の観察では、統計学的に有意ではないが、10mg/kgで後期吸収胚の増加がみられた。内臓観察において、10mg/kgで水頭症、脳室拡張及び胆嚢欠損が1例ずつみられた。これらの発現頻度は、公表されている対照群の歴史的背景値³⁾の範囲内であった。また、催奇形性は認められなかった。

以上の結果より、母動物に対する無毒性量は2mg/kg、胎児に対する無毒性量は5mg/kgと考えられた。

Dutch Belted種ウサギを用いて実施した先の試験とニュージーランドホワイト種ウサギを用いて実施した本試験の結果に差異がみられたが、ウサギの降圧剤に対する感受性を軽減するために実施された生理食塩液の補填方法が異なることが主な要因であると考えられる。ウサギの系統が異なることもその一因であるか否かについては不明である。

1) 松本ら, 基礎と臨床, 28 (13), 4043 (1994)

2) Sato, K. ち, Fundam. Appl. Toxicol., 35, 49 (1997)

3) Historical control data for development and reproductive toxicity studies using the New Zealand White rabbit. Compiled by MARTA, edited by P.L. Lang, Ph.D. Published and distributed by HRP, Inc., 9/93

表二-11 ウサギ胎児の器官形成期投与追加試験

動物／投与方法			ニュージーランドホワイト種ウサギ、 23～25週齢／強制経口投与				
投与量設定根拠			先の器官形成期投与試験において、対照群を含めて投与に起因しない母動物の死亡が多く、また最高投与量の10mg/kgでは全胎児死亡が多く観察されたため評価に必要な胎児数を得ることができなかった。このため、先の試験と同じ投与量を用いて追加試験を実施した。また、生理食塩液は飲料水として常時自由摂取させる方法を採用した。				
投与期間			妊娠7日から妊娠19日まで				
投与量(mg/kg)			0 ^{a)}	0 ^{a,1)}	2 ¹⁾	5 ¹⁾	10 ¹⁾
母動物	妊娠匹数		18	13	17	18	16
	死 亡		0	0	0	1	1
	投与過誤による死亡		0	0	0	1	2
	早 産		1	0	0	0	0
	一般状態		—	—	—	—	—
	体 重		—	—	—	—	—
	摂餌量		—	—	減 少(妊娠7～8日)*		
	黄体数		11.2	12.3	12.1	12.1	11.5
	着床数		7.4	9.2	9.5	9.4	9.1
剖検所見		—	—	—	—	—	
胎	吸 収 胚	合計	0.41	0.62	1.06	1.06	1.92
		早期	0.35	0.46	0.71	0.44	0.08
		後期	0.06	0.15	0.35	0.63	1.85
	死亡胎児数		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	生存胎児数		7.0	8.5	8.5	8.3	7.2
	性比(雄／合計)		0.50	0.53	0.54	0.50	0.52
	体 重 (g)	雄	47.4	43.7	44.7	47.2	43.3
		雌	46.0	43.7	42.0	45.2	41.9
	外表異常 過屈曲前肢		0/119	0/111	1/144	0/133	0/93
	児	内臓異常	水頭症	0/119	0/111	0/144	0/133
脳室拡張			0/119	0/111	0/144	0/133	1/93
胆嚢欠損			0/119	0/111	1/144	0/133	1/93
大動脈弓瘤			0/119	0/111	1/144	0/133	0/93
骨格異常		椎体過剰	0/119	0/111	1/144	0/133	0/93
		椎体欠損	1/119	1/111	1/144	1/133	0/93
		椎体癒合	0/119	0/111	1/144	0/133	0/93
		椎体配列異常	1/119	2/111	2/144	1/133	0/93
		肋骨欠損	0/119	1/111	0/144	1/133	0/93
		肋骨癒合	1/119	1/111	1/144	0/133	0/93
無毒性量	母動物	母動物に5mg/kg以上で死亡が観察されたため、無毒性量は2mg/kgと考えられた。					
	胎 児	胎児に10mg/kgで後期吸収胚の増加が観察されたため、無毒性量は5mg/kgと考えられた。					

—：特記すべき所見なし，a)：溶媒対照，1)：投与期間中，生理食塩液を飲料水として与えた。

*：p<0.05，生理食塩液を与えた対照群と比べ有意差あり(Dunnettの多重比較)

(5) マウスにおける胎児の器官形成期投与試験

ウサギの血圧降下剤に対する高感受性を考慮し、第三動物種としてマウスの試験を実施した。

バルサルタンの60, 200及び600mg/kgを0.5%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁させ妊娠6日から15日まで強制経口投与し、母動物を妊娠18日に開腹して胎児を検査した。試験の結果を表ニ-12に示す。

母動物ではバルサルタン投与に起因する死亡はなく、一般状態、体重、摂餌量及び剖検においても異常は認められなかった。また、胎児の観察においても投与に関連した異常はみられなかった。

本試験での母動物及び胎児に対する無毒性量は600mg/kgと考えられた。

表ニ-12 マウス胎児の器官形成期投与試験

動物/投与方法		CD-1系マウス, 13週齢/強制経口投与			
投与量設定根拠		投与量設定予備試験において、200mg/kg以上で母動物の体重増加抑制がみられたため、600mg/kgを最高投与量とし、以下公比1/3で各投与量を設定した。			
投与期間		妊娠6日から妊娠15日まで			
投与量(mg/kg)		0 ^{a)}	60	200	600
母動物	妊娠匹数	28	24	25	26
	投与過誤による死亡 あるいは切迫屠殺	0	1	1	0
	早産	1	0	1	2
	死亡	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重	—	—	—	—
	摂餌量	—	—	—	—
	着床数	13.19	12.83	12.75	12.30
	剖検所見	—	—	—	—
胎児	吸収胚・死亡胎児数	1.19	1.04	1.08	0.87
	生存胎児数	12.00	11.78	11.67	11.43
	性比(雄/合計)	0.45	0.53	0.46	0.45
	体重(g)	1.30	1.35	1.32	1.35
	外表異常	口蓋裂	0/324	0/271	2/280
		外脳症	1/324	0/271	0/280
		曲尾	1/324	0/271	2/280
	内臓異常	鎖骨下動脈起始異常	0/152	0/130	0/136
		側脳室拡張	0/152	0/130	1/136
		第三脳室拡張	0/152	0/130	2/136
	骨格異常	—	—	—	—
無毒性量	母動物	本薬の投与に起因する異常は母動物、胎児のいずれにおいても認められず、無毒性量は母動物、胎児ともに600mg/kgであると考えられた。			
	胎児				

—：特記すべき所見なし、a)：溶媒対照

(6) ラットにおける周産期及び授乳期投与試験

バルサルタンの60, 200及び600mg/kgを0.5%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁させ妊娠15日から分娩後20日まで強制経口投与し, 自然分娩させ, 分娩, 哺育状態の観察及び出生児の生後観察を出生後21日まで実施した。ガイドラインで求められている出生児の感覚機能検査・行動及び生殖機能検査は生殖能試験において実施された。また, ACE阻害薬に胎児, 出生児の腎盂拡張の報告^{1, 2)}が多いことから, 対照群及び600mg/kg群の一部を妊娠20日に帝王切開して胎児の腎臓について病理組織学的検査を実施した。試験の結果を表ニー13に示す。

母動物ではバルサルタン投与に起因する死亡はみられなかった。600mg/kgで, 軽度であるが有意な体重増加の抑制が妊娠15～20日に観察された。また, 摂餌量の減少が, 600mg/kgで妊娠15～20日及び分娩後0～7日に, 200mg/kgで分娩後0～7日に認められた。

600mg/kgの出生児で, 対照群に比べ生存率がわずかに低下し, 有意な体重の低値が出生後0～21日まで認められた。発育分化において, 200mg/kgの雄で耳介開展及び600mg/kgで耳介開展, 耳口開口の軽度な遅延が観察されたが, これは母動物の摂餌量の減少及び体重増加の抑制に伴う出生児の軽度な発育遅延による影響であると考えられた。

妊娠20日に開腹された対照群及び600mg/kgの胎児において, 腎臓の病理組織学的検査に異常はみられなかった。

以上の結果より, 母動物及び出生児に対する無毒性量はともに60mg/kgであると考えられた。

1) 清藤栄一編, 催奇形性等発生に関する薬品情報, 535 (1986)
2) 永江祐輔ら, 薬理と治療, 19(9), 79 (1991)

表ニ-13 ラット周産期及び授乳期投与試験

動物／投与方法		SD系ラット、雌14週齡／強制経口投与			
試験計画法及び投与量設定根拠		本試験はガイドライン(三試験計画法)のⅡ、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験に相当する。但し、着床から硬口蓋閉鎖までの投与期間が含まれず、また出生児を分娩後21日で屠殺し、出生児の感覚機能・行動検査及び生殖機能検査は実施しなかった。これらの投与期間の影響並びに出生児検査は、交配前14日以上から分娩後20日まで投与された生殖能試験において実施された。 投与量については、器官形成期投与試験及び生殖能試験において、200mg/kg以上で軽度の体重増加抑制がみられ、生殖能試験では200mg/kgで摂餌量の軽度減少が認められたため、最高投与量を600mg/kgとし、以下公比1/3で各投与量を設定した。			
投与期間		妊娠15日から分娩後20日			
投与量(mg/kg)		0 ^{a)}	60	200	600
母動物	匹 数	26 ¹⁾	21	21	26 ¹⁾
	死 亡	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体 重	—	—	—	増加抑制*
	摂餌量	—	—	減少(授乳期)**	減 少**
	剖検所見	—	—	—	—
	妊娠期間(Day)	23.1	23.1	22.9	22.9
	出産率(%)	100.0	100.0	100.0	100.0
	分娩・哺育状態	—	—	—	—
出生児	出生率(%)	95.3	90.7	88.7	93.4
	4日生存率(%)	97.7	93.3	98.4	92.0 [#]
	離乳率(%)	99.4	98.8	94.6	93.5
	一般状態	—	—	—	—
	外表分化(Day)				
	耳介開展(♂, ♀)	3.15, 3.16	3.05, 3.01	3.22 ^{\$} , 3.20	3.52 ^{\$\$} , 3.51 ^{\$\$}
	耳口開口(♂, ♀)	13.23, 13.29	13.15, 13.08	13.30, 13.23	13.56 ^{\$} , 13.45
胎児	体重：出生0日	♂, ♀ 6.59, 6.19	6.59, 6.21	6.49, 6.09	5.99 ^{##} , 5.73 ^{##}
	(g) 出生後21日	♂, ♀ 55.4, 51.6	55.4, 55.1 ^{\$}	54.2, 52.3	47.3 ^{##} , 46.1 ^{##}
胎児	匹 数	78			84
	腎病理組織学的検査	—			—
無毒性量		母動物	母動物に600mg/kgで体重増加抑制、200mg/kg以上で摂餌量の減少が観察されたため、無毒性量は60mg/kgと考えられた。		
		出生児	出生児に600mg/kgで体重増加抑制、生存率の低下及び200mg/kg以上で外表分化の遅延が観察されたため、出生児に対する無毒性量は60mg/kgであると考えられた。		

a)：溶媒対照、1)：妊娠20日に各群5例を剖検し、胎児の腎臓を病理組織学的検査に供した。

—：特記すべき所見なし、*、**：p<0.05, 0.01[Dunnett多重比較あるいはT3多重比較(Dunnettの変法)]、

#、##：p<0.05, 0.01(Chi-bar二乗傾向検定)、\$、\$\$：p<0.05, 0.01(Mantel傾向検定)、

&、&&：p<0.05, 0.01(t検定)

4. 依存性

一般薬理試験で中枢神経系に対して作用を示さないこと 及び反復投与毒性試験においても中枢作用あるいは依存の形成を示唆する異常は認められないことから、依存性を有する可能性はないものと考え、試験は実施しなかった。

5. 抗原性

バルサルタンの抗原性についてモルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー(ASA)反応、受動性皮膚アナフィラキシー(PCA)反応により検討した。試験の結果を表ニー14に示す。

ASA反応及びPCA反応において、バルサルタンの抗原性を示唆する結果は認められなかった。

表ニー14 モルモット抗原性試験

感作方法	誘発抗原 ¹⁾	ASA反応	PCA反応
		(陽性動物数/検査動物数)	
バルサルタン+FCA 2週1回, 5週, 計3回 5mg/匹, sc	バルサルタン-GPSA	0/5	0/5
バルサルタン-BSA+FCA 2週1回, 5週, 計3回 1mg/匹, sc	バルサルタン	0/5	0/5
	バルサルタン-GPSA*	4/5	0/5
	BSA*	3/3	3/3
無処置	バルサルタン	0/2	0/1 ²⁾
	バルサルタン-GPSA	0/2	0/1 ²⁾
	BSA	n.t.	0/1 ²⁾

PCA反応：受動性皮膚アナフィラキシー反応, FCA: Freund's complete adjuvant,

BSA: Bovine serum albumin, GPSA: Guinea-pig serum albumin,

バルサルタン-BSA, バルサルタン-GPSA: バルサルタンと蛋白との共有結合物,

*: 陽性対照の系, n.t.: 実施せず

1): 全身性アナフィラキシーでの誘発投与量

バルサルタン: 10mg/匹, バルサルタン-GPSA: 3mg/匹, BSA: 3mg/匹

PCA反応での誘発投与量

バルサルタン: 10mg/匹, バルサルタン-GPSA: 2mg/匹, BSA: 2mg/匹

2): 4例の無処置動物から得たプール血清を用いた。

6. 変異原性

遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスターの肺由来細胞株を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常誘発性を指標とする試験として培養細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験を行い、バルサルタンの変異原性の有無を検討した。

(1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌のTA100, TA1535, TA98及びTA1537株, 大腸菌のWP2uvrA株を使用し, 予備試験において, 菌の発育阻害は5000 μ g/プレートまで認められなかったことから, 312.5, 625, 1250, 2500及び5000 μ g/プレートの濃度で実施した。試験の結果を表ニ-15に示す。

代謝活性化の有無のいずれの条件下でもプレート当たりの復帰変異コロニー数の増加は認められず, 陰性と判断された。なお, 陽性対照群はいずれも陽性であった。

表ニ-15 細菌を用いた復帰突然変異試験

試験方法		プレート法					
被験物質		用 量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾				
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
本試験							
代謝活性化 ／ 無し	溶媒対照	0	117.3±9.1	11.3±4.9	12.0±5.6	16.3±7.2	5.3±1.5
	H ⁺ 肝臓	312.5	111.3±17.6	11.0±3.6	14.7±3.8	20.3±3.2	6.7±1.5
		625	110.7±26.4	9.3±3.2	10.3±4.9	22.7±3.8	7.7±5.5
		1250	104.7±3.5	9.3±3.2	8.3±3.5	19.0±4.4	8.3±5.1
		2500	111.3±18.6	0.7±0.6	13.3±4.0	19.3±4.9	5.0±1.0
		5000	99.7±1.5	0.0±0.0	14.0±2.0	20.3±6.8	8.0±5.0
	陽性対照薬						
	NaN ₃	5	1315.0±146.1	1055.3±57.2	---	---	---
	4-NQO	2	---	---	489.3±46.9	---	---
	2-ニトロフルoren	20	---	---	---	2369.0±322.1	---
	9-アミノアクリジン	150	---	---	---	---	3842.7±154.0
代謝活性化 ／ 有り	溶媒対照	0	112.3±11.0	14.7±5.8	17.0±1.0	44.3±12.5	10.0±4.4
	H ⁺ 肝臓	312.5	100.7±13.0	10.7±4.2	12.3±4.9	48.3±9.3	12.3±3.1
		625	111.3±18.9	11.3±5.0	13.0±1.0	48.3±5.8	8.7±3.8
		1250	103.7±10.1	6.7±5.0	11.0±2.6	49.7±10.0	9.3±4.2
		2500	102.0±6.2	10.3±7.6	17.0±1.0	50.3±8.7	8.3±0.6
		5000	106.7±7.6	9.0±4.0	15.3±1.5	45.7±3.1	3.7±0.6
	陽性対照薬						
	2-アミノアントラセン	2.5	1981.3±208.5	---	---	2547.7±229.4	296.3±1.5
	50	---	---	1135.7±83.6	---	---	
シクロホスファミド	400	---	762.3±50.1	---	---	---	
確認試験							
代謝活性化 ／ 無し	溶媒対照	0	154.0±18.7	12.5±4.9	14.0±3.5	18.7±5.0	5.7±0.6
	H ⁺ 肝臓	312.5	159.0±12.1	14.5±0.7	16.3±0.6	17.3±1.2	6.3±1.5
		625	174.7±21.5	12.7±4.0	17.3±2.5	13.7±1.5	6.7±4.0
		1250	163.7±5.0	14.7±1.5	15.3±3.8	19.0±6.0	5.3±1.5
		2500	150.0±3.6	13.7±4.0	15.0±5.0	14.7±2.1	8.0±1.0
		5000	160.7±4.0	13.7±3.5	17.7±4.2	15.7±2.1	7.0±2.0
	陽性対照薬						
	NaN ₃	5	1493.7±77.2	1015.3±43.5	---	---	---
	4-NQO	2	---	---	490.7±22.5	---	---
	2-ニトロフルoren	20	---	---	---	2002.3±101.7	---
	9-アミノアクリジン	150	---	---	---	---	3765.3±215.5
代謝活性化 ／ 有り	溶媒対照	0	155.0±14.1	13.3±1.2	21.3±2.3	49.0±6.6	13.7±1.2
	H ⁺ 肝臓	312.5	154.7±6.7	12.3±0.6	14.7±3.8	56.3±15.7	13.0±3.6
		625	136.0±24.1	15.7±6.1	12.7±6.1	48.0±4.6	10.0±2.6
		1250	169.3±12.0	18.3±1.5	20.3±4.0	54.7±8.3	8.3±0.6
		2500	105.0±7.0	20.0±5.0	15.3±1.2	53.3±13.2	9.7±2.1
		5000	100.3±10.5	15.3±5.1	15.0±2.0	46.0±12.1	9.3±4.5
	陽性対照薬						
	2-アミノアントラセン	2.5	3012.7±166.9	---	---	2239.3±248.1	320.3±21.4
	50	---	---	1164.0±116.9	---	---	
シクロホスファミド	400	---	589.3±68.3	---	---	---	

1) : 平均値(各々3プレートの平均値)±標準偏差, --- : 実施せず

(2) 哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験

チャイニーズハムスター肺細胞を用いて、205.56、616.67、1850及び5550 $\mu\text{g/mL}$ (直接法)並びに51.41、154.22、462.67及び1388 $\mu\text{g/mL}$ (代謝活性化法)の濃度で実施した。最高濃度は、予備試験において生存細胞の約50～90%の減少をもたらす濃度あるいは本薬の溶解性限界に相当する濃度である。試験の結果を表ニ-16に示す。

直接法及び代謝活性化法ともに、すべての濃度で遺伝子突然変異を有する細胞の増加は認められず、本薬は遺伝子突然変異を誘発しないと判断された。

表ニ-16 哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験

試験方法	使用細胞		チャイニーズハムスター肺由来細胞株, V79				
	陽性対照薬		エチルメタンサルフォネート(直接法), ジメチルトロロミン(代謝活性化法)				
	代謝活性化	被験物質	用量 ($\mu\text{g/mL}$)	遺伝子突然変異細胞の出現頻度 ($\times 10^{-6}$)			
				本試験		確認試験	
直接法	無し	溶媒対照	—	<4.00	10.67	11.78	<4.00
		ハルシタン	205.56	8.21	5.68	17.25	<4.00
			616.67	<4.00	<4.00	12.12	14.05
			1850	4.40	4.74	14.21	17.06
			5550	13.78	<4.00	11.79	5.65
		陽性対照	300nL/mL	888.46	907.14	2022.38	1633.96
代謝活性化法	有り	溶媒対照	—	<4.00	9.04	6.32	6.62
		ハルシタン	51.41	5.22	<4.00	11.00	10.42
			154.22	6.13	4.72	16.03	13.29
			462.67	8.81	8.93	7.33	6.70
			1388	<4.00	<4.00	8.55	<4.00
		陽性対照	1 $\mu\text{L/mL}$	274.31	283.73	292.75	429.41

(3) 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスター卵巢細胞を用いて、81.88, 163.75, 327.5及び655 $\mu\text{g/mL}$ (直接法)並びに327.5, 655及び1310 $\mu\text{g/mL}$ (代謝活性化法)の濃度で実施した。なお、直接法では対照群の約50～80%までの細胞分裂の抑制がみられた最低濃度を、代謝活性化法では本薬の培養液中の溶解限界濃度を染色体異常の分析のための最高濃度とし、その下の2濃度と合わせて分析に使用した。試験の結果を表ニ-17に示す。

数的異常細胞の増加は認められなかった。確認試験において、最高濃度である655 $\mu\text{g/mL}$ (直接法)及び1310 $\mu\text{g/mL}$ (代謝活性化法)において染色体異常細胞の出現頻度が、対照群に比べて有意に高い値(2.5%及び3.25%)が認められたが、2.5%は溶媒対照の値が0.0%であったために有意差が認められたこと、及びこれらの値は当該施設の背景値から陽性と判断される基準(6%)より低い値であり、本薬の染色体異常誘発性を示唆するものではないと考えられた。

以上のことより、バルサルタンは染色体異常を誘発しないと判断された。

表二-17 哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

使用細胞			チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株, CCL61													
試験名	代謝活性化	処理時間	処 理	陽性対照薬：マイトマイシン-C(代謝活性化無し), シクロスファミド(代謝活性化有り)												
				処理濃度 (μg/mL)	観 察 細胞数	染色体構造異常細胞の出現数と出現頻度(%)										
						ctb	ictb	cte	dpc	r	ctf	ictf	合計 ¹⁾ (%)	ctg	ictg	合計 (%)
本 試 験	無 し	18 hrs	溶媒対照	—	200	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1.5
			ハ ^レ ル ^レ タ ^ン	81.88	200	2	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0.5
				163.75	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				327.5	200	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1	1.5
			陽性対照	0.2	50	5	2	13	2	0	0	0	38***	3	1	8
	有 り	3 ↓ 15 hrs	溶媒対照	—	200	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0.5
			ハ ^レ ル ^レ タ ^ン	327.5	200	0	0	0	0	0	0	1	0.5	3	0	1.5
				655	200	0	0	0	1	0	0	0	0.5	2	0	1
				1310	200	0	0	1	0	0	0	2	1.5	2	0	1
			陽性対照	40	200	18	3	17	1	1	8	6	22.5***	5	1	3
確 認 試 験	無 し	18 hrs	溶媒対照	—	200	0	0	0	0	0	0	1	0.5	3	0	1.5
			ハ ^レ ル ^レ タ ^ン	81.88	200	0	0	0	0	0	0	1	0.5	5	0	2.5
				163.75	200	2	0	0	0	0	0	0	1	4	0	2
				327.5	200	0	0	0	0	0	0	1	0.5	4	0	2
			陽性対照	0.2	100	3	2	10	1	0	0	4	17***	3	0	3
	有 り	3 ↓ 15 hrs	溶媒対照	—	200	0	0	0	0	0	0	1	0.5	3	0	1.5
			ハ ^レ ル ^レ タ ^ン	327.5	200	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2
				655	200	1	0	0	0	0	0	1	1	6	0	3
				1310	400	5	0	7	1	0	0	2	3.25**	11	0	2.75
			陽性対照	40	100	6	1	19	0	0	2	3	27***	1	0	1
	無 し	42 hrs	溶媒対照	—	200	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1.5
			ハ ^レ ル ^レ タ ^ン	163.75	200	1	1	0	0	0	0	1	1	5	0	2.5
				327.5	200	0	0	0	0	1	0	0	0.5	4	0	2
				655	200	5	0	0	1	0	0	1	2.5*	7	0	3.5
			有 り	3 ↓ 39 hrs	溶媒対照	—	200	4	0	0	0	0	0	0	2	5
	ハ ^レ ル ^レ タ ^ン	327.5			200	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
		655			200	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0.5
		1310			200	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1.5

処理時間: 検体暴露時間→通常培地培養時間(代謝活性化有りの場合), *, **及び ***: $P<0.05$, 0.01 及び 0.001 (カイ二乗検定),
ctb: 染色体分断, ictb: 同位染色体分断, cte: 染色体分断交換, dpc: 二動あるいは多動原体染色体, r: 環状染色体,
ctf: 染色体分断片, ictf: 同位染色体分断片, ctg: 染色体分断ギャップ, ictg: 同位染色体分断ギャップ, 1): 異常を1個以上有
する細胞の出現頻度

(4) 小核試験

バルサルタンの781.3, 1562.5, 3125.0mg/kgを落花生油に溶解させ、雌雄のSD系ラットに単回強制経口投与し、16時間、24時間及び48時間後に骨髓をサンプリングし、牛胎児血清に入れた後、有核細胞をセルロースカラム法により除去し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。最高投与量は溶解限界濃度であり、忍容性試験において3日間の観察期間中に死亡が発現しないことを確認して決定した。試験の結果を表ニ-18に示す。

陰性対照群の値と比較したとき、3125.0mg/kg群の16時間及び24時間の標本採取時間において、小核を有する多染性赤血球出現頻度は統計学的に有意であった。また、48時間の標本採取時間においても、すべての投与群で統計学的に有意であった。しかしながら、これらの統計学的な結果は、陰性対照群の値が0.00%であったために認められたものであり、また、小核を有する多染性赤血球出現頻度の平均値は、当該施設の背景値(0.00~0.20%)から陽性反応に要求される限度(0.20%以上)を下回り、変異原性を示唆するものではないと考えられた。

以上のことより、いずれの投与量においても、小核誘発作用は認められなかった。

表ニ-18 ラットを用いた小核試験

動物種・系統		SD系ラット, 雄: 160~216g, 雌: 152~193g					
使用動物数		5匹/性/群/標本採取時期					
投与経路, 投与回数		経口投与, 単回					
標本染色方法		メイ-グリュンワルド-ギムザ染色法					
陽性対照群		シクロホスファミド(20mg/kg), 腹腔内投与					
標本採取時期		投与後16, 24及び48時間					
投与量(mg/kg)		試験成績					
		小核を有する多染性赤血球出現頻度(%) ¹⁾			全赤血球に対する多染性赤血球出現頻度(%) ²⁾		
		16時間	24時間	48時間	16時間	24時間	48時間
雄	溶媒対照	---	0.00	---	---	39.7	---
	ハ [*] ルサルタン	781.3	0.00	0.02	0.04*	37.4	38.8
		1562.5	0.02	0.02	0.04*	37.2	40.6
		3125.0	0.02*	0.02*	0.10*	40.5	41.1
	陽性対照	---	0.64*	---	---	37.4	---
雌	溶媒対照	---	0.00	---	---	37.2	---
	ハ [*] ルサルタン	781.3	0.02	0.04	0.04*	39.6	40.1
		1562.5	0.00	0.05 ³⁾	0.04*	36.7	29.0
		3125.0	0.06*	0.10*	0.10*	38.8	40.7
	陽性対照	---	0.44*	---	---	38.6	---

1): 多染性赤血球5000個中, 2): 赤血球1000個中, 3): n=4, *: p<0.05(カイ二乗検定), ---: 実施せず

7. がん原性

(1) ラットにおける24ヵ月間がん原性試験

バルサルタンの10, 50及び200mg/kgを24ヵ月間混餌投与し, がん原性の有無を検討した。試験の結果を表ニ-19に示す。

生存率及び担腫瘍動物数には投薬の影響はみられず, 腫瘍発現頻度においても, 投薬の影響とみられる増加は認められなかった。

体重増加の抑制あるいは抑制傾向が雄の50mg/kg以上の群で認められ, 50mg/kgでは投与17週まで, 200mg/kgでは試験期間を通じて有意な差が示された。雄の200mg/kgの摂餌量が対照群に比べ約8%低い値を示し, 雌の200mg/kg及び雄の50mg/kgでも投与開始2ヵ月後まで軽度な低値が認められた。また, 雄の200mg/kgで明らかな摂水量の増加が観察され, 雄の50mg/kgにおいても32~52週に摂水量の増加が認められた。

非腫瘍性病変として、腎臓に慢性進行性腎症及びリンパ球浸潤が200mg/kgの雌雄に、のう胞形成が50mg/kg以上の雌雄及び石灰化が50mg/kg以上の雄に有意な差を伴う高値が認められた。このような腎臓における慢性変化は老齢SD系ラットで自然発生的に認められる所見であり¹⁾、本薬の投与に関連してその発現頻度及び程度が上昇したものと推察された。また、肝臓においては本薬に関連した所見はみられなかった。

1) : Bruno J. Corman and Roger A. Owen : Normal development, growth, and aging of the kidney, Pathobiology of the aging rat, pp195-209, International Life Sciences Institute, USA (1992)

表ニ-19 ラット24ヵ月間がん原性試験(1/2)

動物/投与方法		SD系ラット, 4~5週齢/混餌投与							
投与量設定根拠		ラット3ヵ月混餌投与用量設定試験において, 体重増加の抑制が600mg/kgの雄及び60mg/kg以上の雌で, 赤血球系指標の減少が200mg/kg以上の雄及び60mg/kg以上の雌で観察された。以上の結果より, 200mg/kgを最高用量に設定し, 公比1/4で他の用量を設定した。							
性 別		雄				雌			
試験期間		24ヵ月				24ヵ月			
投与量(mg/kg)		0 ^{a)}	10	50	200	0 ^{a)}	10	50	200
匹 数		60	60	60	60	60	60	60	60
死亡・瀕死屠殺匹数		27	27	27	26	21	18	19	17
体 重		—	—	増加抑制*		—	—	—	—
摂餌量		—	—	減少*		—	—	—	減少*
摂水量		—	—	増加*		—	—	—	—
担腫瘍動物数		52	49	46	44	51	42	54	47
原 発 腫 瘍	表皮:角化棘細胞腫	0	1	1	2	0	0	1	0
	重層扁平上皮癌	0	1	0	1	0	0	1	0
	皮下組織:線維腫	12	16	16	13	4	2	1	0
	脂肪腫	3	3	0	1	0	0	0	2
	神経鞘腫	1	0	0	1	0	0	0	0
	良性線維性組織球腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	未分化癌	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫(NOS)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維肉腫	3	1	3	0	1	1	0	0
	悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫	0	0	0	1	1	0	0	0
	乳腺:腺腫	2	1	2	2	4	2	2	2
	脂肪腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維腫	0	0	0	0	1	0	1	1
	線維腺腫	0	0	0	0	20	24	19	17
	癌	0	0	0	0	12	5	9	11
	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ ^{a)} 細網組織:悪性リンパ ^{a)} 腫	2	2	0	0	0	0	0	1
	造血組織:骨髓性白血病	1	0	0	0	0	0	0	2
	脾臓:血管腫	0	2	1	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ ^{a)} 節:血管腫	3	5	4	2	2	0	4	0
	血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨格筋:横紋筋肉腫	1	0	0	0	1	0	0	0
	唾液腺:癌	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺:癌	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓:肝細胞腫	0	3	0	0	0	0	2	0
	胆管癌	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌	0	1	0	0	0	1	0	0
	膵臓外分泌腺:腺腫	4	3	2	0	0	0	0	0
	癌	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸:粘液癌	1	0	0	0	0	0	0	0

—: 特記すべき所見なし, a): 基礎飼料投与, *: p<0.05 [Lepage検定(Wilcoxon検定とAnsari-Bradley検定の組み合わせ)及びJonckheere検定], NOS: Not Otherwise Specified

表ニ-19 ラット24ヵ月間がん原性試験(2/2)

性 別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0 ^{a)}	10	50	200	0 ^{a)}	10	50	200
匹 数		60	60	60	60	60	60	60	60
死亡・瀕死屠殺匹数		27	27	27	26	21	18	19	17
担腫瘍動物数		52	49	46	44	51	42	54	47
原 発 腫 瘍	腎臓：癌	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 (NOS)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	前立腺：腺腫	2	2	1	1				
	精巣：良性間質細胞腫	1	2	1	3				
	悪性間質細胞腫	1	0	0	1				
	膣：平滑筋腫					1	0	0	0
	重層扁平上皮癌					0	0	1	0
	子宮：癌					0	1	0	0
	平滑筋肉腫					1	0	0	0
	卵巣：管状腺腫					0	1	2	1
	のう胞状腺腫					0	1	0	0
	良性顆粒膜/莢膜細胞腫					1	1	2	3
	下垂体：腺腫	28	16	16	16	20	19	21	20
	副腎皮質：腺腫	10	10	12	13	4	1	9	4
	癌	0	0	0	2	0	0	0	0
	副腎髄質：良性髄質腫瘍	5	2	3	7	1	0	2	1
	悪性髄質腫瘍	1	3	2	2	0	0	0	1
	甲状腺：腺腫	0	1	1	1	0	2	0	2
	C細胞腺腫	6	6	7	5	5	3	3	3
	癌	0	0	0	0	0	0	2	1
	C細胞癌	2	1	0	1	0	0	0	0
	胸腺：良性胸腺腫	0	0	2	0	1	0	0	1
	胸腺リンパ腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	重層扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓ラ氏島：腺腫	4	1	6	0	4	2	1	1
	癌	3	3	1	0	1	0	0	0
	脳脊髄膜：血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	良性顆粒細胞腫	0	3	1	1	1	0	1	0
	脳：混合型神経膠細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性星状膠細胞腫	2	1	0	0	0	1	0	0
	腹膜：脂肪腫	0	0	0	1	1	0	0	0
	原発不明：肉腫(NOS)	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性中皮腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性神経鞘腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	組織球性肉腫	0	0	0	0	1	0	1	0
非 腫 瘍 性	腎臓：慢性進行性腎症	48	46	51	60+	37	36	37	55 ⁺⁺
	リンパ球浸潤	41	37	44	56 ⁺⁺	22	16	30	47 ⁺⁺
	のう胞形成	7	3	15 ⁺⁺	45 ⁺⁺	3	3	17 ⁺⁺	32 ⁺⁺
	石灰化	2	3	50 ⁺⁺	37 ⁺⁺	0	0	0	0
トキコキティクス AUC(0-24h)		2週	ND	25.8	57.6	377.1	ND	6.2	27.1
(μmol・hr/L)		105週	ND	25.7	161.4	407.8	ND	34.3	126.9
									199.9
									282.7

a)：基礎飼料投与，ND：被験物質は検出されず，+，++：p<0.01，0.001(Petoの方法)，
NOS：Not Otherwise Specified

(2) マウスにおける24ヵ月間がん原性試験

バルサルタンの10, 40及び160mg/kgを24ヵ月間混餌投与し、がん原性の有無を検討した。試験の結果を表ニ-20に示す。

生存率及び担腫瘍動物数には投薬の影響はみられず、腫瘍発現頻度においても、投薬の影響とみられる増加は認められなかった。

軽度な体重増加の抑制が、雌の40及び160mg/kgで13週以降(対照群の約8.2～17.8%の減少)、雌の10mg/kgで2年目に観察された(約10.2%の減少)。

乳腺の腺棘細胞腫の発生頻度が160mg/kgの雌で有意に増加した。しかしながら、乳腺の腫瘍は用いられたマウスのコロニーで高い頻度で発現し、本試験で観察された乳腺腫瘍の発生頻度は背景値の範囲内であり、本薬の投与と関連性はないと考えられた。また、肝臓において、肝芽細胞腫の頻度が160mg/kgの雄で有意に増加した。しかしながら、肝臓の原発悪性腫瘍の合計頻度及び全ての原発肝細胞腫瘍の合計頻度には用量相関性を示唆するものはなく、肝芽細胞腫には本薬の投与と関連性はないと考えられた。盲腸において、160mg/kgの雄で腺腫が3例にみられたのに対し、対照群では1例も認められなかった。この変化は、160mg/kgの盲腸の癌の発現例数の低下と一致していた(対照群では癌4例に対し、160mg/kgではなし)。また、盲腸及び他の胃腸管の原発腫瘍の頻度は投与群の雄で増加していなかった。したがって、盲腸腺腫の発生と本薬の投与には関連性がないと考えられた。

肝臓及び腎臓において、本薬の影響を示唆する非腫瘍性病変の発現頻度の増加は認められなかった。

表ニ-20 マウス24ヵ月間がん原性試験(1/2)

動物/投与方法		Tif:MAGf系マウス, 4~5週齢/混餌投与							
投与量設定根拠		マウス3ヵ月混餌投与用量設定試験において, 体重増加抑制, 赤血球系指標の減少, BUN増加, 腎重量増加及び肝細胞肥大が600mg/kgの雄で, 肝細胞壊死が200mg/kg以上の雌雄で, 胸腺皮質萎縮が600mg/kgの雌で, 卵巣重量減少及び黄体数減少が200mg/kg以上の雌で観察された。以上の結果より, 160mg/kgを最高用量に設定し, 公比1/4で他の用量を設定した。							
性 別		雄				雌			
試験期間		24ヵ月				24ヵ月			
投与量(mg/kg)		0 ^{a)}	10	40	160	0 ^{a)}	10	40	160
匹 数		70	69	70	69	70	69	69	68
死亡・瀕死屠殺匹数		35	33	30	34	29	27	30	29
体 重		—	—	—	—	—	増加抑制		
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
担腫瘍動物数		56	54	53	57	58	62	54	58
原 発 腫 瘍	皮膚:基底細胞癌	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下組織:皮脂腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	1
	乳腺:腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌	0	0	0	0	2	0	0	2
	腺棘細胞腫	0	0	0	0	2	2	3	6*
	リンパ:細網組織:悪性リンパ腫	17	20	18	23	42	38	32	36
	造血組織:骨髓性白血病	0	1	3	1	3	0	0	2
	脾臓:血管肉腫	1	0	0	1	0	2	1	1
	肉腫 (NOS)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜リンパ節:血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨:骨肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨格筋:横紋筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺:腺腫	15	14	23	21	11	12	9	9
	癌	6	6	4	5	4	6	2	2
	歯:良性歯牙腫	0	1	1	0	0	0	0	0
	肝臓:肝細胞腫	18	11	21	7	6	11	5	8
	肝細胞癌	19	19	11	14	2	3	1	1
	肝芽細胞腫	1	0	0	3*	0	0	0	0
	血管腫	0	0	0	0	1	1	1	1
	血管肉腫	2	2	0	2	0	0	1	0
	組織球性肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃:悪性肥胖細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺腫	0	1	0	1	0	0	0	0
	小腸:腺腫	0	0	0	1	0	1	0	0
	大腸:腺腫	0	2	0	0	0	0	0	0
	粘液癌	0	0	0	0	0	1	0	0

—: 特記すべき所見なし, a): 基礎飼料投与, *: p < 0.05 (Petoの方法), NOS: Not Otherwise Specified

表ニ-20 マウス24カ月間がん原性試験(2/2)

性 別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0 ^{a)}	10	40	160	0 ^{a)}	10	40	160
担腫瘍動物数		56	54	53	57	58	62	54	58
原 発 腫 瘍	盲腸：腺腫	0	0	1	3*	1	1	1	0
	粘液癌	4	3	3	0	0	0	0	1
	癌	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓：腺腫	1	1	0	1	0	0	0	0
	膀胱：移行上皮癌	1	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	前立腺：癌	1	1	0	0	/	/	/	/
	腺腫	2	0	0	2				
	平滑筋腫	0	0	1	0				
	精囊：良性顆粒細胞腫	1	0	0	1	/	/	/	/
	腺腫	1	1	1	1				
	癌	0	1	0	0				
	平滑筋腫	0	0	2	0				
	平滑筋肉腫	1	1	2	2				
	精巣：良性間質細胞腫	0	1	1	0	/	/	/	/
	血管腫	0	0	1	0				
	子宮：良性顆粒細胞腫	/	/	/	/	0	0	1	0
	腺腫					1	0	0	0
	血管腫					1	0	0	1
	平滑筋腫					3	7	3	4
	肉腫(NOS)					0	1	0	0
	平滑筋肉腫					2	1	0	2
	血管肉腫					0	0	0	1
	卵巣：血管腫	/	/	/	/	3	2	4	3
	平滑筋肉腫					0	0	1	0
	血管肉腫					1	0	0	1
	肉腫(NOS)					0	0	0	1
	下垂体：腺腫	0	0	0	1	7	8	9	7
	副腎皮質：腺腫	1	2	0	3	0	0	0	0
	甲状腺：腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	C細胞腺腫	0	0	1	0	0	1	1	0
	脾臓ラ氏島：腺腫	2	1	0	1	0	0	0	0
	脳：悪性上皮細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハート-腺：腺腫	21	19	15	22	4	1	3	7*
	癌	0	1	0	0	1	1	0	0
	腹膜：線維肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	原発不明：癌	0	0	0	0	1	0	0	1
	肉腫(NOS)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
トキシコキティクス		26週	ND	0 ¹⁾	0.04	0.39	ND	0 ¹⁾	0.02
血漿中濃度 (μmol/L)		105週	ND	0 ¹⁾	0.07	0.39	ND	0 ¹⁾	0.68

a)：基礎飼料投与，*：p<0.05 (Petoの方法)，ND：被験物質は検出されず，

1)：測定限界=0.01 μmol/L，NOS：Not Otherwise Specified

8. 類縁物質の毒性

(1) 光学異性体の亜急性毒性試験

バルサルタンの光学異性体であるCGP 49309(R体)の60, 200及び600mg/kgを0.5%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁させ、ラット及びマーモセットに14日間強制経口投与し、亜急性毒性を検討した。試験の結果を表二-21に示す。

CGP 49309投与に起因する死亡はみられなかった。マーモセットにおいて雌の200mg/kg以上で嘔吐が観察された。ラット及びマーモセットとも、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査において異常はみられなかった。

本試験における無毒性量は、ラットで600mg/kg、マーモセットで60mg/kgと考えられた。

表二-21 光学異性体の亜急性毒性試験

動物種, 系統, 週齢	投与経路, 投与期間, 投与量	性	例 数	検査項目	結 果
ラット, SD系, 8週齢	経口, 14日間, 0 ^{a)} , 60, 200, 600mg/kg	♂ ♀	5 5	死亡, 一般状態, 体重, 摂餌 量, 血液学的検査, 血液生化学 的検査, 尿検査, 臓器重量, 病 理組織学的検査	異常なし
マーモセット, <u>Callithrix</u> <u>jacchus</u> , 18~44ヵ月齢	経口, 14日間, 0 ^{a)} , 60, 200, 600mg/kg	♂ ♀	2 2	死亡, 一般状態, 体重, 摂餌 量, 血液学的検査, 血液生化学 的検査, 尿検査, 臓器重量, 病 理組織学的検査	嘔吐 (≥200♀)

a): 溶媒対照

(2) 合成不純物の亜急性毒性試験

バルサルタンの合成不純物であるCGP 49841(ベンジルエステル体)及びCGP 55390(ブチリル体)の10及び100mg/kgを0.5%Tween80を含む0.5%CMCに懸濁させマーモセットに14日間強制経口投与し、亜急性毒性を検討した。試験の結果を表二-22に示す。

投与量は臨床投与量における合成不純物の最大含量の 倍(CGP 55390)あるいは 倍(CGP 49841)を設定した。

CGP 49841及びCGP 55390投与に起因する死亡はみられなかった。CGP 49841を投与した雌雄の100mg/kgで嘔吐及び下痢が観察された。また、CGP 55390を投与した雌雄の100mg/kgで嘔吐のみが観察された。

CGP 49841及びCGP 55390を投与したマーモセットにおいて、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査において、異常は認められなかった。

以上の結果より、本試験における2つの合成不純物の無毒性量はともに10mg/kgであると考えられた。

表二-22 合成不純物の亜急性毒性試験

投与物質	動物種, 系統, 週齢	投与経路, 投与期間, 投与量	性	例数	検査項目	結 果
CGP 49841	マーモセット, <u>Callithrix jacchus</u> , 19~56カ月齢	経口, 14日間, 0 ^{a)} , 10, 100mg/kg	♂	3	死亡, 一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 臓器重量, 病理組織学的検査	嘔吐, 下痢 (100mg/kg)
			♀	3		
CGP 55390	マーモセット, <u>Callithrix jacchus</u> , 19~54カ月齢	経口, 14日間, 0 ^{a)} , 10, 100mg/kg	♂	3	死亡, 一般状態, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 臓器重量, 病理組織学的検査	嘔吐 (100mg/kg)
			♀	3		

a): 溶媒対照

(3) 合成不純物の変異原性試験

遺伝子突然変異誘発性を指標とする試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び、染色体異常誘発性を指標とする試験として培養細胞を用いた染色体異常試験を行い、合成不純物(CGP 49841, CGP 55390)の変異原性の有無を検討した。

1) CGP 49841の細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌のTA100, TA1535, TA102, TA98及びTA1537株, 大腸菌のWP2uvrA株を使用し, 予備試験において, 菌の発育阻害は5000 μ g/プレートまで認められなかったことから, 312.5, 625, 1250, 2500及び5000 μ g/プレートの濃度で実施した。試験の結果を表ニ-23に示す。

代謝活性化の有無のいずれの条件下でもプレート当たりの復帰変異コロニー数の増加は認められず, 陰性と判断された。なお, 陽性対照群はいずれも陽性であった。

表ニ-23 CGP 49841の細菌を用いた復帰突然変異試験

試験方法		プレート法					
被験物質	用量 μg/plate	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
		TA100	TA1535	WP2uvrA	TA102	TA98	TA1537
本試験/代謝活性化：無し							
溶媒対照	0	137.33±11.37	13.67±6.11	24.67±9.07	288.67±25.72	25.67±4.93	8.33±1.15
CGP 49841	312.5	153.33±14.57	14.67±5.13	20.33±4.16	278.67±27.93	19.67±6.03	5.33±1.53
	625	139.33±41.04	9.00±3.00	20.67±0.58	303.67±29.57	18.00±3.61	9.33±4.51
	1250	139.00±44.03	10.33±5.51	19.67±1.53	305.00±28.58	22.00±7.00	7.00±2.65
	2500	118.00±4.58	11.67±4.16	23.00±4.58	328.33±9.02	18.67±5.03	10.00±2.65
	5000	124.67±12.22	13.33±4.04	26.33±1.15	312.00±30.81	21.33±6.81	8.33±1.53
陽性対照薬							
NaN ₃	2	763.00±26.15	718.00±57.11	---	---	---	---
4-NQO	2	---	---	1069.33±56.76	---	---	---
マイマイシン-C	0.5	---	---	---	1253.00±195.19	---	---
2-ニトロフルoren	5	---	---	---	---	784.33±52.32	---
9-アミノアカリジン	80	---	---	---	---	---	960.00±54.67
本試験/代謝活性化：有り							
溶媒対照	0	134.67±11.68	14.00±1.00	23.00±6.93	320.00±12.17	37.00±5.00	10.33±4.73
CGP 49841	312.5	148.33±19.50	15.00±1.73	22.33±6.43	317.33±2.52	33.33±3.21	8.67±3.51
	625	156.33±35.73	12.33±0.58	27.33±1.53	378.00±29.51	28.00±9.64	11.00±4.58
	1250	122.00±15.13	16.67±4.51	27.00±3.46	343.00±2.00	33.33±5.77	14.67±5.13
	2500	127.67±20.60	14.67±2.89	22.33±3.21	352.00±20.66	20.67±3.51	13.67±5.13
	5000	103.00±5.00	15.67±1.53	26.00±6.56	368.67±19.30	22.67±4.16	12.33±3.06
陽性対照薬							
2-アミノアントラセン	1.5	2101.67±55.54	---	---	---	1948.00±125.65	251.00±12.29
	5	---	---	---	1475.00±130.29	---	---
	20	---	---	821.33±105.00	---	---	---
シクロホスファミド	200	---	205.33±15.50	---	---	---	---
確認試験/代謝活性化：無し							
溶媒対照	0	147.00±32.42	10.00±1.73	21.33±6.66	290.33±53.46	22.00±7.81	6.00±1.00
CGP 49841	312.5	146.33±10.97	11.00±3.46	17.33±6.66	261.67±35.73	20.33±6.35	7.33±2.89
	625	118.00±7.55	13.67±0.58	20.00±5.57	241.33±14.84	19.00±4.58	6.00±1.73
	1250	120.00±14.00	11.67±3.21	14.67±3.79	294.67±22.03	19.00±5.29	6.33±2.08
	2500	109.33±10.12	11.00±2.65	21.33±3.21	297.33±22.59	23.33±9.29	5.00±1.00
	5000	112.00±11.00	10.33±1.53	14.33±5.51	335.33±1.53	19.67±8.14	6.33±2.08
陽性対照薬							
NaN ₃	2	955.33±54.59	852.67±66.21	---	---	---	---
4-NQO	2	---	---	1035.67±37.55	---	---	---
マイマイシン-C	0.5	---	---	---	1174.67±158.99	---	---
2-ニトロフルoren	5	---	---	---	---	824.00±59.57	---
9-アミノアカリジン	80	---	---	---	---	---	1069.33±54.22
確認試験/代謝活性化：有り							
溶媒対照	0	146.33±22.94	15.33±2.52	21.00±8.19	300.33±39.12	29.67±4.04	9.33±4.16
CGP 49841	312.5	130.33±13.58	14.67±2.89	21.00±6.08	321.00±19.47	28.00±1.00	9.33±4.04
	625	134.67±11.59	12.00±2.65	18.33±12.86	306.67±21.08	34.33±3.79	8.67±0.58
	1250	117.00±15.59	16.00±2.65	26.00±4.36	316.67±35.73	27.00±2.65	11.00±3.61
	2500	124.00±17.35	15.33±4.93	17.00±4.00	330.00±11.36	22.33±7.09	11.00±3.46
	5000	91.33±13.01	17.00±2.65	22.33±1.53	345.00±15.00	25.33±5.03	8.00±1.73
陽性対照薬							
2-アミノアントラセン	1.5	1609.33±365.31	---	---	---	1796.67±125.51	293.67±7.37
	5	---	---	---	1074.33±110.35	---	---
	20	---	---	714.33±41.68	---	---	---
シクロホスファミド	200	---	246.00±24.52	---	---	---	---

1)：平均値(各々3プレートの平均値)±標準偏差， ---：実施せず

2) CGP 55390の細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌のTA100, TA1535, TA102, TA98及びTA1537株, 大腸菌のWP2uvrA株を使用し, 予備試験において, 菌の発育阻害は5000 μ g/プレートまで認められなかったことから, 312.5, 625, 1250, 2500及び5000 μ g/プレートの濃度で実施した。試験の結果を表ニ-24に示す。

代謝活性化の有無のいずれの条件下でもプレート当たりの復帰変異コロニー数の増加は認められず, 陰性と判断された。なお, 陽性対照群はいずれも陽性であった。

表ニ-24 CGP 55390の細菌を用いた復帰突然変異試験

試験方法		プレート法					
被験物質	用量 μg/plate	復帰変異コロニー数/プレート ¹⁾					
		TA100	TA1535	WP2uvrA	TA102	TA98	TA1537
本試験/代謝活性化：無し							
溶媒対照	0	114.67±4.73	13.00±2.65	17.33±3.21	282.33±10.26	25.33±3.79	10.67±1.53
CGP 55390	312.5	116.33±12.50	11.67±4.04	17.33±1.53	286.67±8.08	31.00±6.24	8.33±1.53
	625	117.00±7.94	8.33±0.58	17.67±3.51	286.67±27.57	32.67±9.07	8.00±4.58
	1250	105.00±4.00	12.33±6.03	19.33±5.77	299.33±18.23	22.00±7.81	6.67±1.53
	2500	105.67±14.01	13.00±3.61	20.00±1.00	314.67±23.80	22.00±4.36	8.00±2.00
	5000	38.00±20.95	12.67±3.79	17.67±1.53	269.00±19.08	21.00±10.58	8.00±1.73
陽性対照薬							
NaN ₃	2	914.33±45.21	801.67±31.53	---	---	---	---
4-NQO	2	---	---	616.00±30.79	---	---	---
マイトマイシン-C	0.5	---	---	---	849.33±39.02	---	---
2-ニトロフルオレン	5	---	---	---	---	834.33±26.84	---
9-アミノアカリジン	80	---	---	---	---	---	838.67±117.93
本試験/代謝活性化：有り							
溶媒対照	0	126.00±20.66	12.33±2.52	20.00±3.61	289.00±13.23	36.67±4.16	15.33±5.03
CGP 55390	312.5	126.00±13.23	14.67±1.15	20.67±2.52	316.00±22.52	33.00±4.36	10.67±0.58
	625	109.67±8.74	10.00±1.73	29.33±9.07	283.67±18.04	42.33±14.22	8.67±0.58
	1250	117.67±25.48	12.00±2.65	21.00±2.65	299.00±19.29	35.33±4.73	9.33±2.52
	2500	125.67±6.03	15.33±3.79	19.33±2.52	283.67±17.79	36.33±3.79	11.67±4.51
	5000	123.67±11.50	10.33±3.79	22.67±4.73	311.00±18.52	35.67±12.70	10.33±1.53
陽性対照薬							
2-アミノアントラセン	1.5	1955.00±146.32	---	---	---	1903.33±42.03	482.33±61.44
	5	---	---	---	1837.33±136.26	---	---
	20	---	---	912.00±61.21	---	---	---
シロネファミド	200	---	198.67±5.51	---	---	---	---
確認試験/代謝活性化：無し							
溶媒対照	0	87.67±3.06	14.33±4.04	34.67±3.21	314.33±20.50	24.33±5.03	12.33±3.21
CGP 55390	312.5	87.33±7.37	12.67±2.08	30.00±1.73	315.00±31.43	30.33±2.52	8.33±0.58
	625	95.33±3.06	11.67±1.53	32.00±5.57	326.33±46.20	26.00±2.00	11.33±2.08
	1250	97.33±8.14	14.67±2.89	24.00±3.61	344.00±41.33	28.67±9.07	9.33±2.08
	2500	89.67±2.08	13.33±2.89	27.00±3.61	327.33±39.70	28.67±0.58	8.33±2.52
	5000	35.33±4.73	10.67±4.04	22.67±4.93	293.33±31.63	25.33±7.64	7.67±1.53
陽性対照薬							
NaN ₃	2	939.33±29.70	768.00±21.28	---	---	---	---
4-NQO	2	---	---	517.00±41.58	---	---	---
マイトマイシン-C	0.5	---	---	---	1158.67±101.63	---	---
2-ニトロフルオレン	5	---	---	---	---	874.67±27.75	---
9-アミノアカリジン	80	---	---	---	---	---	709.00±27.62
確認試験/代謝活性化：有り							
溶媒対照	0	108.33±10.41	14.67±2.52	33.67±3.79	296.67±34.59	37.67±5.51	14.67±1.53
CGP 55390	312.5	93.67±3.06	16.67±3.06	26.33±3.21	263.33±32.13	33.33±6.81	11.33±1.53
	625	114.67±5.03	12.67±3.06	27.67±8.62	293.33±17.79	40.00±8.00	13.33±0.58
	1250	103.67±2.31	12.67±2.08	26.33±2.89	277.67±12.50	39.33±1.53	17.00±2.00
	2500	107.00±7.00	15.00±4.36	32.33±4.51	336.33±11.02	35.67±7.23	12.33±3.06
	5000	93.67±19.40	16.67±4.04	27.67±2.31	319.33±31.56	34.67±4.04	16.33±2.08
陽性対照薬							
2-アミノアントラセン	1.5	1694.00±76.60	---	---	---	1895.33±124.58	361.00±72.33
	5	---	---	---	1750.67±62.45	---	---
	20	---	---	1002.67±42.19	---	---	---
シロネファミド	200	---	199.33±10.21	---	---	---	---

1)：平均値(各々3プレートの平均値)±標準偏差，---：実施せず

3) CGP 49841の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスター卵巢細胞を用いて、6.09, 12.19, 18.28及び24.38 μ g/mL(直接法)並びに3.05, 6.09, 9.14, 12.19及び18.28 μ g/mL(代謝活性化法)の濃度で実施した。なお、対照群の約50~80%までの細胞分裂の抑制がみられた最低濃度を染色体異常の分析のための最高濃度とし、その下の2濃度を合わせて分析した。試験の結果を表二-25に示す。

数的異常細胞の増加は認められなかった。確認試験において、最高濃度である18.28 μ g/mL(代謝活性化法、3時間処理/39時間回復)の染色体異常細胞の出現頻度が、対照群に比べて有意に高い値(4.5%)が認められた。しかしながら、この値は当該施設の背景値の範囲内で、また陽性と判断される基準(6%)より低い値であり、陰性と判断された。

以上の結果より、CGP 49841は染色体異常を誘発しないと判断された。

表二-25 CGP 49841の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

使用細胞			チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株, CCL61												
試験名	代謝活性化	処理時間	処 理	処 理 濃 度 (μg/mL)	観 察 細胞数	陽性対照薬: マイトマイシン-C(代謝活性化無し), シロキスファミド(代謝活性化有り)									
						染色体異常細胞の出現数と出現頻度(%)									
						構 造 異 常						数的異常			
						ct del	ct exc	cs del	cs exc	mab	合計 ¹⁾ (%)	gaps	end	pol (%)	
本試験	無し	18 hrs	溶媒対照	—	200	0	0	1	0	0	0.5	3	0	3.0	
			CGP 49841	6.09	200	1	0	2	0	0	1.5	5	0	1.0	
				12.19	200	2	0	1	1	0	2.0	1	0	1.0	
				24.38	200	2	0	0	3	0	2.5	1	0	2.0	
			陽性対照	0.2	50	15	15	2	1	0	52.0***	10	0	1.5	
	有り	3 ↓ 15 hrs	溶媒対照	—	200	2	0	2	0	0	2.0	2	1	3.0	
			CGP 49841	3.05	200	1	1	3	0	0	2.5	4	2	5.0	
				6.09	200	0	0	1	2	0	1.5	3	0	1.5	
				12.19	200	1	0	1	1	0	1.5	2	1	3.5	
			陽性対照	20	50	8	4	2	1	0	24.0***	1	0	3.0	
	確認試験	無し	18 hrs	溶媒対照	—	200	0	1	2	1	0	2.0	5	0	0.5
				CGP 49841	12.19	200	4	0	4	0	0	4.0	4	0	1.0
18.28					200	2	0	0	0	1	1.5	5	0	3.0	
24.38					200	3	0	2	1	0	2.5	4	0	3.0	
陽性対照				0.2	50	15	14	11	2	0	66.0***	7	0	2.5	
有り		3 ↓ 15 hrs	溶媒対照	—	200	3	1	2	1	0	3.5	8	1	1.0	
			CGP 49841	6.09	200	2	0	2	2	0	3.0	12	0	2.0	
				9.14	200	1	0	1	0	0	1.0	5	1	1.0	
				12.19	200	6	0	4	0	0	5.0	7	0	2.0	
			陽性対照	20	50	16	8	6	4	0	54.0***	6	0	0.5	
無し		42 hrs	溶媒対照	—	200	2	0	2	2	0	2.5	1	0	1.5	
			CGP 49841	9.14	200	0	0	0	1	0	0.5	0	0	2.0	
				12.19	200	2	0	1	1	0	2.0	1	0	2.0	
				18.28	200	0	0	0	0	0	0.0	3	0	1.0	
		有り	3 ↓ 39 hrs	溶媒対照	—	200	0	0	2	0	0	1.0	4	0	2.5
				CGP 49841	9.14	200	1	0	1	1	0	1.5	6	0	2.0
					12.19	200	0	0	0	0	0	0.0	9	0	4.5
					18.28	200	2	3	2	2	0	4.5*	9	4	7.5

処理時間：検体暴露時間→通常培地培養時間(代謝活性化有りの場合)、*及び***：p<0.05及び0.001(カイ二乗検定)、ct del：染色体欠失(欠失、切断、断片)、ct exc：染色体交換(三放射状、四放射状、端末癒合、環状染色体断片)、cs del：染色体欠失(欠失、切断、断片)、cs exc：染色体交換(二動原体染色体、多動原体染色体、環状断片)、mab：複合染色体異常(ギャップを除く)、異なる型の異常を10個あるいは単一型異常を5個より多くもつ分裂中期像)、gaps：染色体分体及び染色体型ギャップ、end：核内倍加、pol：倍数体、1)：異常を1個以上有する細胞の出現頻度(gaps, end, polを除く)

4) CGP 55390の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて、62.5, 125, 250及び500 μ g/mL(代謝活性化無し)並びに62.5, 125, 250, 500及び1000 μ g/mL(代謝活性化有り)の濃度で実施した。なお、対照群の約50~80%までの細胞分裂の抑制がみられた最低濃度を染色体異常の分析のための最高濃度とし、その下の2濃度を合わせて分析した。試験の結果を表二-26に示す。

代謝活性化の有無のいずれの条件下でも、染色体異常細胞の出現頻度の増加は認められず、陰性と判断された。

表二-26 CGP 55390の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験

使用細胞			チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株, CCL61										
試験名	代謝活性化	処理時間	処 理	処理濃度 (μ g/mL)	観察細胞数	染色体異常細胞の出現数と出現頻度(%)							
						構造異常						数的異常	
						ct del	ct exc	cs del	cs exc	合計 ¹⁾ (%)	gaps	end	pol (%)
本試験	無し	18 hrs	溶媒対照	—	200	1	0	1	0	1.0	2	0	3.0
			CGP 55390	62.5	200	2	0	4	1	3.5	6	0	1.5
				125	200	0	0	1	1	1.0	3	0	3.5
				250	200	5	0	1	0	3.0	7	0	1.0
			陽性対照	0.2	50	11	9	0	0	38.0***	6	0	2.0
	有り	3 ↓ 15 hrs	溶媒対照	—	200	0	0	2	2	2.0	7	0	1.0
			CGP 55390	62.5	200	3	0	2	0	2.5	10	0	1.0
				125	200	3	0	2	2	3.5	10	0	2.5
				250	200	1	0	4	1	3.0	9	0	5.0
			陽性対照	20	50	7	7	5	0	34.0***	5	0	3.0
確認試験	無し	18 hrs	溶媒対照	—	200	0	0	0	0	0.0	1	0	4.0
			CGP 55390	125	200	1	0	0	2	1.5	5	0	2.5
				250	200	1	0	0	0	0.5	0	0	2.0
				500	200	2	1	0	1	1.5	2	0	2.5
			陽性対照	0.2	50	19	18	4	1	60.0***	8	0	3.5
	有り	3 ↓ 15 hrs	溶媒対照	—	200	1	0	2	2	2.0	4	1	1.5
			CGP 55390	250	200	1	0	0	0	0.5	5	0	3.0
				500	200	1	0	0	1	0.5	3	0	1.0
				1000	200	1	0	1	0	1.0	7	1	2.0
			陽性対照	20	50	6	6	4	2	34.0***	2	0	1.0
	無し	42 hrs	溶媒対照	—	200	1	0	0	0	0.5	1	0	2.5
			CGP 55390	62.5	200	1	0	1	0	1.0	1	0	2.0
				125	200	1	0	0	0	0.5	1	0	2.0
				250	200	0	0	1	0	0.5	1	0	3.0
			溶媒対照	—	200	0	0	1	0	0.5	3	0	2.0
	有り	3 ↓ 39 hrs	CGP 55390	250	200	0	1	1	0	1.0	3	0	1.5
				500	200	0	0	0	1	0.5	1	0	2.0
				1000	200	0	0	1	1	1.0	7	0	3.0

処理時間：検体暴露時間→通常培地培養時間(代謝活性化有りの場合), ***: $p < 0.001$ (カイ二乗検定),
 ct del: 染色体分体欠失(欠失, 切断, 断片), ct exc: 染色体分体交換(三放射状, 四放射状, 端末癒合, 環状染色体分体断片), cs del: 染色体欠失(欠失, 切断, 断片), cs exc: 染色体交換(二動原体染色体, 多動原体染色体, 環状断片), gaps: 染色体分体及び染色体型ギャップ, end: 核内倍加, pol: 倍数体, 1): 異常を1個以上有する細胞の出現頻度(gaps, end, polを除く)

ホ. 薬理作用の項の略号一覧表

R-A系：	レニン－アンジオテンシン系
SHR：	自然発症高血圧ラット
SHR-SP：	脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット
WKY：	Wistar-Kyoto
AI：	アンジオテンシン I
AIⅡ：	アンジオテンシンⅡ
2K1C：	2 Kidney 1 Clip, 2 腎性片側狭窄
DOCA/salt：	deoxycorticosterone acetate/salt
AT ₁ ：	アンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ1
AT ₂ ：	アンジオテンシンⅡ受容体サブタイプ2
ACE：	アンジオテンシン変換酵素

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験

総 括

本剤の効力を裏付ける試験成績及び作用機序に関する試験成績の概要を表ホー1及び表ホー2に示した。

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) 降圧作用

バルサルタンの静脈内投与は、腎性高血圧(2K1C)ラットの血圧を用量依存的に低下させ、0.1mg/kg以上の用量で有意な降圧作用を示した。また、ナトリウム枯渇マーモセットにおいては1mg/kgで有意な降圧作用が認められた。

バルサルタンの単回経口投与は、腎性高血圧ラット、自然発症高血圧ラット(SHR)、脳卒中易発症性SHR(SHR-SP)、ナトリウム枯渇マーモセットの血圧を用量依存的に低下させ、腎性高血圧ラットでは3mg/kgの用量から、SHRでは1mg/kgの用量から有意な降圧作用を示した。すべての単回経口投与の試験において心拍数の著変は認められなかった。SHR-SP及びナトリウム枯渇マーモセットにおいては10mg/kgから降圧作用が認められた。バルサルタンを28日間連続経口投与した時には、腎性高血圧ラットにおいて10mg/kg/日以上で、また、SHRにおいては1mg/kg/日以上で有意な降圧作用を示したが、心拍数の著変は認められず、投薬終了後にリバウンド現象は認められなかった。SHR-SPに44週間連続経口投与した時には、10mg/kg/日以上で、有意な降圧作用が、また、48週間連続投与で大動脈血管の肥厚抑制作用が認められた。

DOCA/salt型高血圧ラットにおいては、バルサルタン30mg/kgの単回経口投与は血圧及び心拍数にほとんど影響を及ぼさなかった。正常血圧ラットにおいては、30mg/kgの単回経口投与で降圧作用が認められた。

イヌのAⅡ受容体に対する拮抗剤の結合活性は、ラット、マーモセット及びヒトに比較して低いことが知られているが、腎性高血圧イヌ及びナトリウム枯渇イヌは大動物の高血圧モデルとして薬効の評価に汎用されていることから、本試験においてもイヌを用いて降圧作用を検討した。腎性高血圧イヌにおいては、バルサルタンの単回経口投与は10mg/kg以上の用量で有意に平均血圧を低下させた。ナトリウム枯渇イヌにおいては、3mg/kgの静脈内投与により一過性の降圧作用が認められた。

SHRを用いて他剤(ヒドロクロチアジド5mg/kg、ニフェジピン1mg/kg、塩酸プロプラノロール10mg/kg)とバルサルタン3mg/kgとの併用効果を単回経口投与及び28日間の連続経口投与により検討したところ、28日間連続経口投与においてのみ、ヒドロクロチアジド

との併用投与は、バルサルタン単独の経口投与に比較して有意に降圧作用を増強した。

2) 血行動態並びに心臓に及ぼす作用

バルサルタン30mg/kgの単回経口投与は、SHRにおいて、腎血流量を増加させたが、左心室、右心室、肺、肝臓、脳及び褐色脂肪組織の血流量には有意な影響を及ぼさなかった。一方、正常血圧ラットにおいてはいずれの臓器の血流量にも影響を及ぼさなかった。左冠動脈結紮による心筋梗塞ラットに30mg/kg/日の用量で28日間連続経口投与した時、前負荷の指標である左室拡張末期圧の上昇が減弱し、全身総血管抵抗が減少した。また、心肥大の抑制も認められた。SHR-SPに48週間連続経口投与した時には、3mg/kg/日より用量依存的な心肥大の抑制が認められた。

3) 腎機能に及ぼす影響

SHR-SPに44週間連続経口投与した時、バルサルタンは3mg/kg/日の用量より尿中タンパク質量の増加を有意に、かつ用量依存的に抑制した。48週間連続投与後の組織所見から腎損傷度を軽減することが明らかとなった。腎部分除去ラットにおいて10mg/kg/日を浸透圧ミニポンプ皮下留置により6週間連続投与した時、バルサルタンは尿タンパク質量の増加を減弱し、糸球体硬化及び尿細管タンパク円柱形成を有意に抑制した。

(2) 作用機序

ラット大動脈平滑筋細胞膜分画及びヒト子宮筋膜分画を用い、AT₁及びAT₂受容体へのAIIの結合に対するバルサルタンの阻害作用を比較すると、阻害定数K_iはそれぞれ2.38nM及び57,700nMであった。また、AT₁及びAT₂以外の受容体、すなわち、 α_1 -, α_2 -, β -アドレナリン受容体、セロトニン5-HT₁と5-HT₂受容体、ヒスタミンH₁受容体、ムスカリン様アセチルコリン受容体、GABA_A, GABA_B受容体、ベンゾジアゼピン受容体、 μ 型オピオイド受容体、アデノシンA₁受容体、サブスタンスP受容体及びカルシウムチャネルに対してほとんど親和性を示さなかったことから、バルサルタンはAT₁受容体に選択的な受容体拮抗剤であると考えられた。その阻害様式はラット大動脈平滑筋細胞膜分画を用いた検討により競合的拮抗であることが示された。また、[³H]-バルサルタンを用いて、その結合速度と解離速度を検討したところ、結合速度定数は $11.27 \pm 3.15 \times 10^6$ /モル/分、解離速度定数は 0.0121 ± 0.0016 /分であり、それぞれの $t_{1/2}$ は 18.2 ± 3.4 分及び 56 ± 7 分であった。更に、AT₁受容体膜標本としてラット及びマーマーモセットの肝臓膜分画を用いて、[³H]-バルサルタンの結合を検討したところ、結合したバルサルタンは(Sar¹, Ile⁸)-AIIによって完全に置き換えられ、バルサルタンはAT₁受容体に特異的に結合することが明らかとなった。

ウサギ摘出大動脈標本では、バルサルタンはノルアドレナリン、セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対しては抑制作用を示さず、AIIによる収縮を特異的に抑制した。脊髓

破壊ラットにおいては、交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応に対して抑制作用を示さず、AⅡによる昇圧反応を特異的に抑制した。ウシ副腎球状層細胞においては、AⅡ刺激によるアルドステロンの産生を有意に抑制した。SHRにおいて、バルサルタン10mg/kg/日の28日間連続経口投与により、血漿中のレニン活性、AⅠ値及びAⅡ値は有意に上昇させた。投薬終了後には、ほぼ対照群の値まで戻った。血漿中アルドステロンには影響を与えなかった。

培養ヒト気管支上皮細胞を用いて、ACE活性及びブラジキニン分解に対する作用を検討したところ、バルサルタンはACE活性に影響を及ぼさず、また、ACEによるブラジキニン分解を抑制しなかったことから、カリクレインーキニン系には作用のないことが示唆された。

(3) 光学異性体(R体/CGP49309)の効力についての薬理作用

AT₁受容体膜標本として調製したラット大動脈平滑筋細胞膜分画において、光学異性体の結合親和性はバルサルタンの約1/100以下であった。光学異性体の含有率が原体の表示量に対して1.5%以下であることを考慮すると、その活性は無視し得ると考えられた。

(4) 代謝物の効力についての薬理作用

AT₁受容体膜標本として調製したラット大動脈平滑筋細胞膜分画において、ヒト主要代謝物である4-ヒドロキシ体(M-2)の結合親和性は、バルサルタンの約1/200であった。80mgのバルサルタンをヒトに経口投与した場合、血漿中には主として未変化体として存在し、M-2の血漿中濃度は低く、また、M-2の尿糞中への排泄も投与量の9%と低いことを考慮すると、M-2の薬理作用への寄与はほとんどないと考えられる。

(5) 本剤とエナラプリルとの比較

腎性高血圧ラット、SHRにおける単回及び28日間連続経口投与、SHR-SPにおける単回及び44週間連続経口投与において、バルサルタンとエナラプリルの降圧作用を比較すると、バルサルタンはエナラプリルの約1～3倍の用量でエナラプリルと同等の降圧効果を示すと考えられた。

培養ヒト気管上皮細胞を用いた検討から、バルサルタンはエナラプリルの活性代謝物エナプリラートに認められたACE活性阻害作用及びブラジキニン分解抑制作用を示さず、AT₁受容体の特異的に阻害するので、空咳のような副作用発現の可能性は低いものと考えられた。

以上の成績から、バルサルタンは選択的で競合的なAⅡ受容体拮抗作用を有する経口投与可能な降圧薬となり得る可能性が示唆された。また、ACE阻害薬の様にカリクレインーキニン系に対する作用を有しないため、ACE阻害薬にみられる空咳のような副作用は発現させないものと思われる。

表ホ-1 効力を裏付ける試験成績一覧表 (その1)

試験項目	試験モデル	試験方法	試験成績		
			バルサルタン (ノバルティスファーマ)	投与量 (mg/kg)	エナブラプリル 投与量 (mg/kg)
(1)降圧作用	① 腎性高血圧(2K1C)ラット	急性		0.03, 0.1, 1	
		急性	3 mg/kg以上の用量で降圧作用を示した。	1, 3, 10, 30	3 mg/kgの用量で降圧作用を示した。
		慢性 28日	10mg/kg/日以上以上の用量で降圧作用を示した。投与終了後にリバウンド現象は認められなかった。	1, 3, 10, 30	1 mg/kg/日以上以上の用量で降圧作用を示した。投与終了後にリバウンド現象は認められなかった。
	② SHR	急性	1 mg/kg以上の用量で降圧作用を示した。	1, 3, 10, 30	1 mg/kg以上の用量で降圧作用を示した。
		慢性 28日	1 mg/kg/日以上以上の用量で降圧作用を示した。投与終了後にリバウンド現象は認められなかった。	1, 3, 10, 30	1 mg/kg/日以上以上の用量で降圧作用を示した。投与終了後にリバウンド現象は認められなかった。
		急性	10mg/kg以上の用量で降圧作用を示した。	3, 10, 30	10mg/kgの用量で降圧作用を示した。
	② SHR-SP	慢性 44週	10mg/kg/日以上以上の用量で降圧作用を示した。大動脈血管肥厚を抑制した。	3, 10, 30	1 mg/kg/日以上以上の用量で降圧作用を示した。肥厚を抑制した。
		急性	1 mg/kgの用量で降圧作用を示した。	0.03, 0.1, 0.3, 1	
		急性	10mg/kg以上の用量で降圧作用を示した。	1, 3, 10, 30	
	④ ナトリウム枯渇マーズ セット	急性	10mg/kg/日以上以上の用量で降圧作用を示した。	10, 30	
		急性	3 mg/kgの用量で降圧作用を示した。	3	
		急性	作用なし	10, 30	
	⑤ a) 腎性高血圧(2K1C)イヌ ⑤ b) ナトリウム枯渇イヌ ⑥ DOCA/salt型高血圧ラット ⑦ 正常血圧ラット ⑧ SHR 他剤 (チアジド系利尿薬, カルシウム拮抗薬及びβ 遮断薬) との併用効果	急性	30mg/kgの用量で降圧作用を示した。	3, 10, 30	
		急性	バルサルタン3 mg/kg単独投与と比較して、バルサルタンとヒドロクロチアジド5mg/kg又はニフェジピン1 mg/kgとの併用投与では著明な併用効果は認められなかった。塩酸プロプラノロール10mg/kgとの併用投与ではバルサルタンの降圧作用の減弱が認められた。	3	
		急性	バルサルタン3 mg/kg/日単独投与と比較して、バルサルタンとヒドロクロチアジド5 mg/kg/日との併用投与では降圧増強作用を示した。塩酸プロプラノロール10mg/kg/日との併用投与ではバルサルタンの降圧作用を減弱させる傾向を示した。	3	
		急性			
		急性			
		急性			
		急性			

表ホー1 効力を裏付ける試験成績一覧表 (その2)

試験項目	試験モデル	試験方法	投与方法	試験成績		
				バルサルタン (ノバルティスファーマ)		
				投与量 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)	エナブラリル
(2) 血行動態並びに心臓に及ぼす影響	① a) SHR	急性	p.o.	30	30mg/kgの用量で腎血流量を増加したが、左心室、右心室、肺、肝臓、脳及び褐色脂肪組織の血流量には有意な影響を及ぼさなかった。心機能にも影響を及ぼさなかった。	10mg/kgの用量で腎及び右心室血流量を増加したが、左心室、肺、肝臓、脳及び褐色脂肪組織の血流量には有意な影響を及ぼさなかった。心機能にも影響を及ぼさなかった。
	① b) 正常血圧ラット	急性	p.o.	30	作用なし	作用なし
	② 心筋梗塞ラット	慢性 4週	p.o.	10, 30	30mg/kg/日の用量で左室拡張末期圧の上昇を減弱し、全身総血管抵抗を減少した。また、心重量/体重及び左室重量/体重の増加を有意に減少し、心肥大を抑制した。	3mg/kg/日の用量で全身総血管抵抗を減少した。心肥大の抑制は認められなかった。
	③ SHR-SP	慢性 48週	p.o.	3, 10, 30	3mg/kg/日以上で心重量/体重が用量依存的に有意に減少し、心肥大を抑制した。	1mg/kg/日以上で心重量/体重が用量依存的に有意に減少し、心肥大を抑制した。
	① 腎部分除去ラット	慢性 6週	S.C. (ニポゾグ 皮下留置)	10	10mg/kg/日の用量で尿中タンパク質量及び血清クレアチニン濃度の増加を減弱し、クレアチニンクリアランス低下の抑制も認められた。組織所見から、糸球体硬化及び尿細管タンパク円柱形成を抑制した。	
(3) 腎機能に及ぼす影響	② SHR-SP	慢性 44週	p.o.	3, 10, 30	3mg/kg/日以上で尿中タンパク質量の増加を有意に抑制し、尿量の増加を有意に抑制した。また、10mg/kg/日以上で飲水量の増加を抑制した。48週間投与後の組織所見では腎臓を軽減した。	1mg/kg/日以上で尿中タンパク質量の増加を有意に抑制し、尿量及び飲水量の増加を有意に抑制した。48週間投与後の組織所見では腎臓を軽減した。

表ホー 2 作用機序に関する試験成績一覧表

試験項目	標本又は動物	投与方法	試験成績	
			IC ₅₀ , K _i 又は投与量 (mg/kg)	バルサルタン
AT ₁ 受容体結合阻害作用	ラット大動脈平滑筋細胞膜分画	in vitro	K _i	バルサルタン:2.38nM (Sar ¹ ,Ile ⁸)-AⅡ:0.85nM
AT ₂ 受容体結合阻害作用	ヒト子宮筋膜分画	in vitro	K _i	バルサルタン:57700nM (Sar ¹ ,Ile ⁸)-AⅡ:0.23nM
AT ₁ 受容体結合阻害様式	ラット大動脈平滑筋細胞膜分画	in vitro	—	競合的拮抗阻害
AT ₁ 受容体結合性	ラット肝臓膜分画	in vitro	—	AT ₁ 受容体特異的結合
	マーマセツト肝臓膜分画	in vitro	—	AT ₁ 受容体特異的結合
AT ₁ 受容体における結合と解離	ラット大動脈平滑筋細胞膜分画	in vitro	—	結合速度定数:11.27×10 ⁶ /モル/分 (t _{1/2} :18.2分) 解離速度定数:0.0121/分 (t _{1/2} :56分)
AT ₁ 以外の受容体に対する親和性	ラット大脳又は大脳皮質膜分画	in vitro	—	AT ₁ 以外の受容体(α ₁ -, α ₂ -, β-アドレナリン受容体, セロトニン5-HT ₁ と5-HT ₂ 受容体, ヒスタミンH ₁ 受容体, ムスカリン様アセチルコリン受容体, GABA _A 受容体, ベンゾジアゼピン受容体, μ型オピオイド受容体, アデノシンA ₁ 受容体)に対してほとんど親和性を示さなかった。
	ウシ大脳皮質膜分画	in vitro	—	GABA _A 受容体に対して親和性を示さなかった。
	ウシ網膜膜分画	in vitro	—	サブスタンスP受容体に対して親和性を示さなかった。
	モルモット心臓膜分画	in vitro	—	カルシウムチャンネルに対して親和性を示さなかった。
AⅡ, ノルアドレナリン, セロトニン及び塩化カリウムによる収縮抑制作用	ウサギ摘出大動脈	in vitro	—	AⅡによる収縮を最大反応の減少を伴って濃度依存的に抑制した。ノルアドレナリン, セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対しては抑制作用を示さなかった。
AⅡ誘発昇圧反応に対する作用	脊髄破壊ラット	p.o.	10	10mg/kgの用量でAⅡによる昇圧反応を抑制したが, 交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応に対して抑制作用を示さなかった。
AⅡ刺激によるアルドステロン産生に対する作用	ウシ副腎球状層細胞	in vitro	—	300nMの濃度でAⅡによるアルドステロンの産生を最大反応に影響を与えことなく抑制した。
血漿中レニン活性, AⅠ, AⅡおよびアルドステロン濃度に及ぼす作用	SHR	p.o.	10	10mg/kg/日の28日間連続経口投与で, 血漿中のレニン活性, AⅠ値, AⅡ値を上昇させた。血漿中アルドステロン値には影響を与えなかった。
ACE活性とブラジキニン分解に対する作用	培養正常ヒト気管支上皮細胞	in vitro	—	バルサルタンはACE活性及びブラジキニンの分解には影響を与えなかった。エナラプリルの活性代謝物エナラプリラートはACE活性を顕著に抑制し, ブラジキニンの分解を阻害した。

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) 降圧作用

i) 腎性高血圧(2K1C)ラットにおける降圧作用

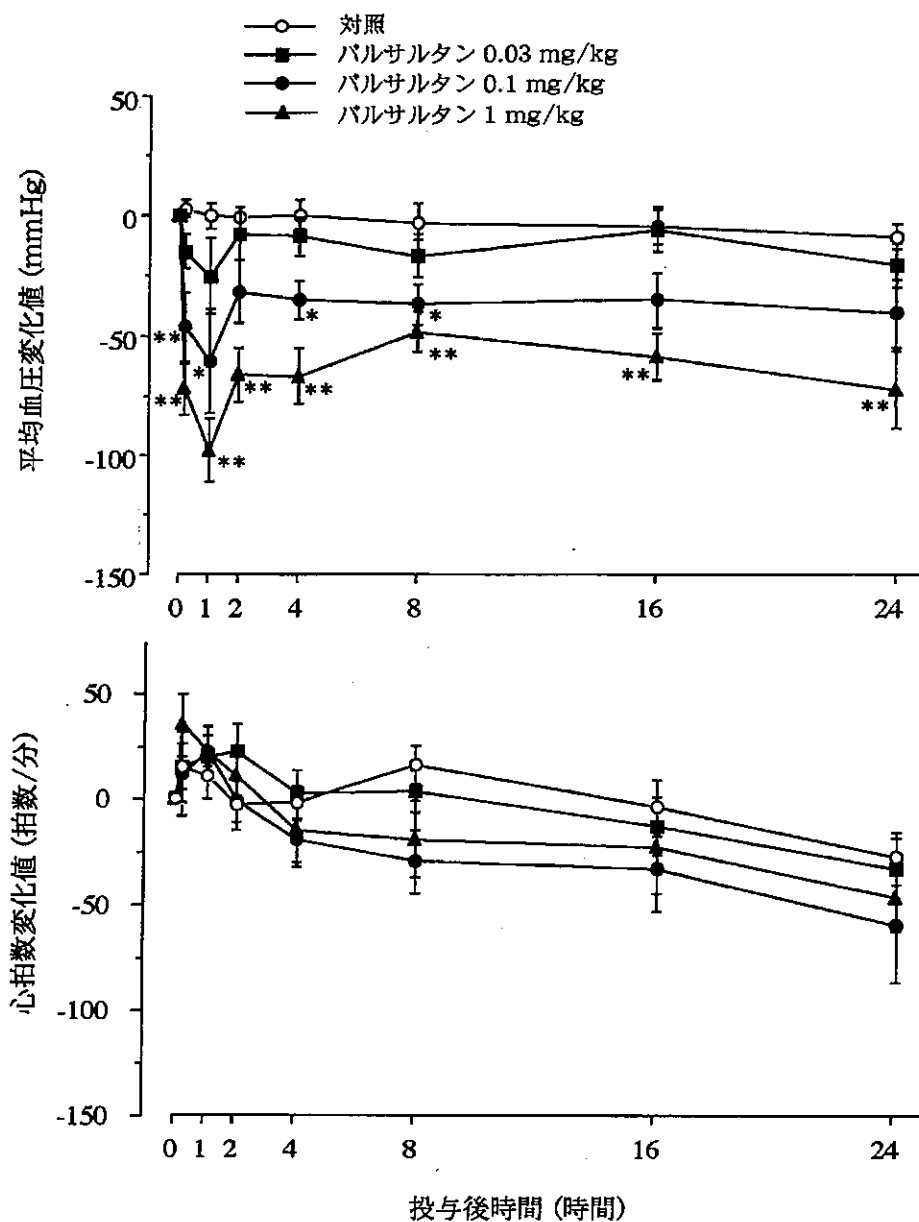
2腎性片側狭窄(2K1C)型モデルは、Goldblatt型として知られ¹⁾、狭窄側でのレニン産生が亢進するため、血漿レニン活性やAII濃度が上昇し、高血圧となるモデルである。

a) 静脈内投与

方法：5～6週齢の雄性WKYラットの片側腎動脈を銀製クリップにより狭窄した。腎動脈狭窄後5～7週で、尾動脈の収縮期血圧を覚醒下、拘束下でテイルカフ法により非観血的に測定し、220mmHg以上の高血圧を発症しているラットを実験に使用した。薬物投与及び動脈血圧測定のためにカテーテルを、それぞれ大腿静脈と大腿動脈に少なくとも48時間前に留置した。バルサルタン0.03、0.1及び1 mg/kgを静脈投与した。平均血圧と心拍数は覚醒下、無拘束下で薬物投与24時間後まで観血的に測定した。

成績：バルサルタンの静脈内投与は用量依存的に平均血圧を低下させ、0.1mg/kg以上の用量で有意な降圧作用が認められた(図ホー1)。最大降圧効果は投与1時間後に観察され、1 mg/kgの用量では投与24時間後においても有意な降圧作用が認められた。心拍数に対しては、対照群と比較して有意な影響を及ぼさなかった。

1) Goldblatt, H. et al., J. Exp. Med., 59, 347 (1934)



図ホー1 腎性高血圧(2K1C)ラットにおけるバルサルタン静脈内投与の平均血圧及び心拍数に及ぼす影響。

投与前(時間0)における平均血圧(mmHg)及び心拍数(拍数/分)

対照群: 208 ± 9 , 375 ± 13 (n=7)

バルサルタン0.03mg/kg投与群: 180 ± 7 , 327 ± 17 (n=7)

バルサルタン0.1mg/kg投与群: 200 ± 4 , 354 ± 9 (n=7)

バルサルタン1 mg/kg投与群: 207 ± 6 , 362 ± 10 (n=5-7)

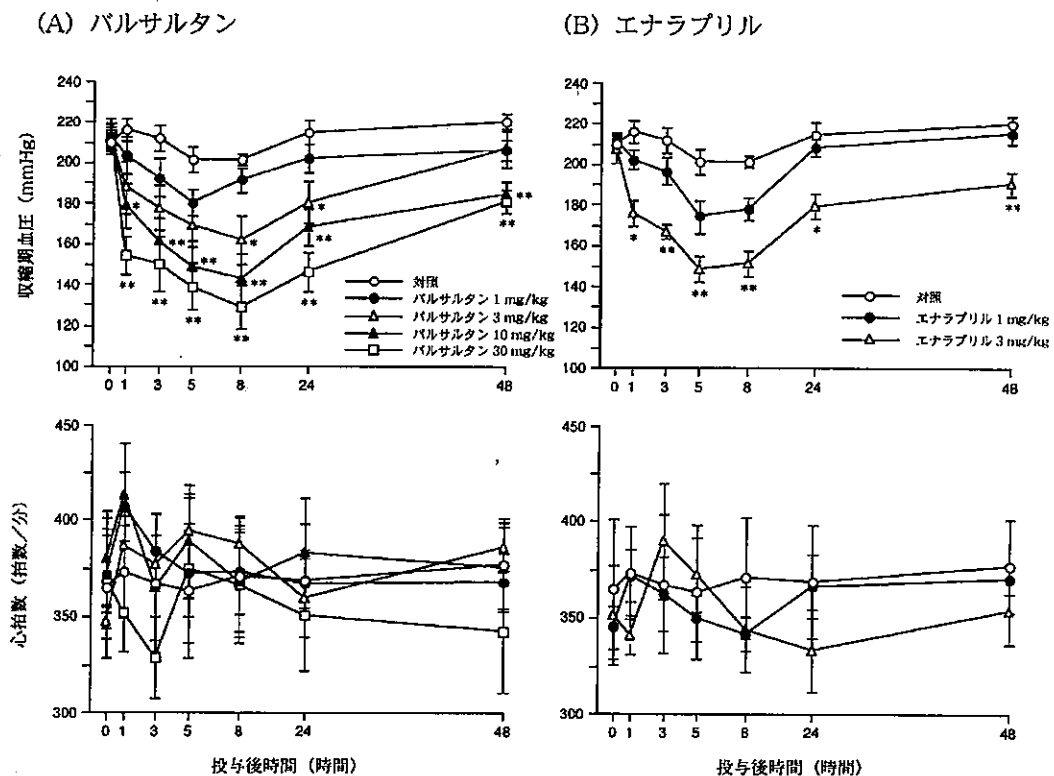
各点は、投与前(時間0)及び投与10分、1,2,4,8,16,24時間後の平均値 $\pm$ 標準誤差を示す(バルサルタン0.1mg/kg投与群の24時間値は、投与22時間後の値を使用)。

*p < 0.05, **p < 0.01 対照との比較(Dunnettの多重検定)。

b) 単回経口投与

方法：5～6週齢の雄性SD系ラットの片側腎動脈を銀製クリップにより狭窄した。腎動脈狭窄後6～15週で、尾動脈の収縮期血圧を覚醒下で非観血的に測定し、182mmHg以上の高血圧を発症しているラットを実験に使用した。バルサルタンは1, 3, 10及び30mg/kgの用量で、エナラプリルは1及び3 mg/kgの用量で経口投与した。薬物投与後48時間まで尾動脈の収縮期血圧及び心拍数を非観血的に測定した。

成績：バルサルタンの単回経口投与は、3 mg/kg以上の用量において有意で用量依存的な降圧作用を示した(図ホ-2)。10及び30mg/kgの用量では、投与48時間後においても有意な降圧作用が認められた。エナラプリル3 mg/kgの単回経口投与は有意な降圧作用を示した。両薬共に心拍数に対して有意な影響を及ぼさなかった。



図ホ-2 腎性高血圧(2K1C)ラットにおけるバルサルタン(A)及びエナラプリル(B)単回経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響。

各点は平均値±標準誤差を示す(n=6)。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較(Dunnettの多重検定)。

c) 28日間連続経口投与

方法：i) b)と同様な方法で作製した高血圧ラットを実験に使用した。バルサルタンは1, 3, 10及び30mg/kg/日の用量で、エナラプリルは1及び3 mg/kg/日の用量で、1日1回、28日間連続経口投与した。尾動脈の収縮期血圧及び心拍数は覚醒下で非観血的に薬物投与前に測定した。

成績：バルサルタンの28日間連続経口投与は用量依存的な降圧作用を示し、10及び30mg/kg/日の用量で有意な降圧作用を示した(図ホ-3)。バルサルタンの投与終了後、血圧は緩やかに上昇し、休薬2週間後には投与前値まで回復した。エナラプリル3 mg/kg/日の28日間連続経口投与は有意な降圧作用を示した。両薬共に投与終了後に血圧のリバウンド現象は観察されなかった。

心拍数については、対照群で経時的に上昇した。心拍数の投与前値に群間変動が大きかったため、心拍数変化をプロットし、対照群と比較すると、バルサルタン3 mg/kg/日以上とエナラプリル1 mg/kg/日以上とにおいて、心拍数の低下が観察された。

本試験に用いた2K1Cモデルでは、狭窄側でのレニン産生が亢進するため、血漿レニン活性(PRA)やAⅡ濃度が上昇し、高血圧を発症する。腎動脈狭窄4週経過後の急性期には、PRA、血漿AⅡ濃度および血圧の上昇が認められることが報告されている^{1,2)}。また、12週経過後の慢性期にも高血圧は持続している。この時期にはPRAおよび血漿AⅡ濃度は正常レベルに回復するが、血管壁のACEは持続的に亢進していることが観察されている¹⁻³⁾。このことから、慢性期には組織のR-A系が高血圧の発症・維持に重要な役割を示すと考えられている。

AⅡは交感神経系を介する間接的な作用があると考えられている。すなわち、前シナプス神経終末における神経伝達物質の放出を増加させ、心臓交感神経の活性化を亢進させることが報告されている⁴⁻⁶⁾。また、AⅡは、効果は弱いが心臓に直接作用して心拍数を増加することが、ラット培養心筋細胞を用いた実験により示唆されている⁶⁾。対照群で試験期間中に経日的に心拍数の上昇が観察されたのは、AⅡが交感神経系への間接作用および直接作用を介し、心拍数を増加したためと考えられる。バルサルタンとエナラプリルによる心拍数の低下は、このようなAⅡの作用を抑制したために引き起こされたと考えられる。

1) 宮崎瑞夫 他, 血管と内皮, 5, 433 (1995)

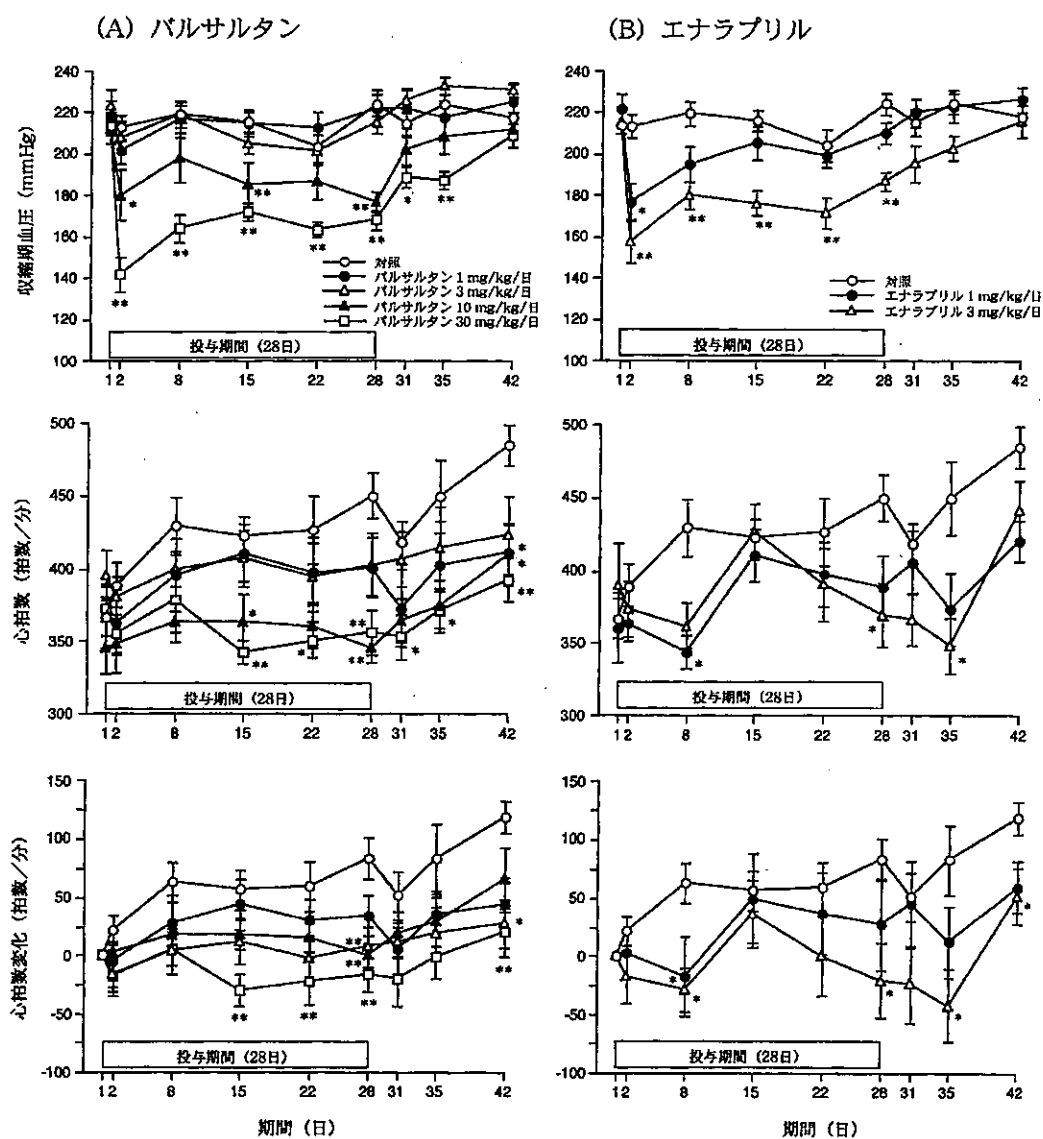
2) Morishita, R., et al. Hypertension, 19(suppl II), II-62-67 (1992)

3) Shiota, N., et al., Hypertension, 20, 168 (1992)

4) Blumberg, A.L., et al., Circ. Res., 36, 719 (1975)

5) Knape, J.T.A., et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 338, 185 (1988)

6) Baker, K.M., et al., Ann. Rev. Physiol., 54, 227 (1992)



図ホ-3 腎性高血圧(2K1C)ラットにおけるバルサルタン(A)及びエナラプリル(B)28日間連続経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響。

各点は平均値±標準誤差を示す(A: n=7-10, B: n=6-9)。

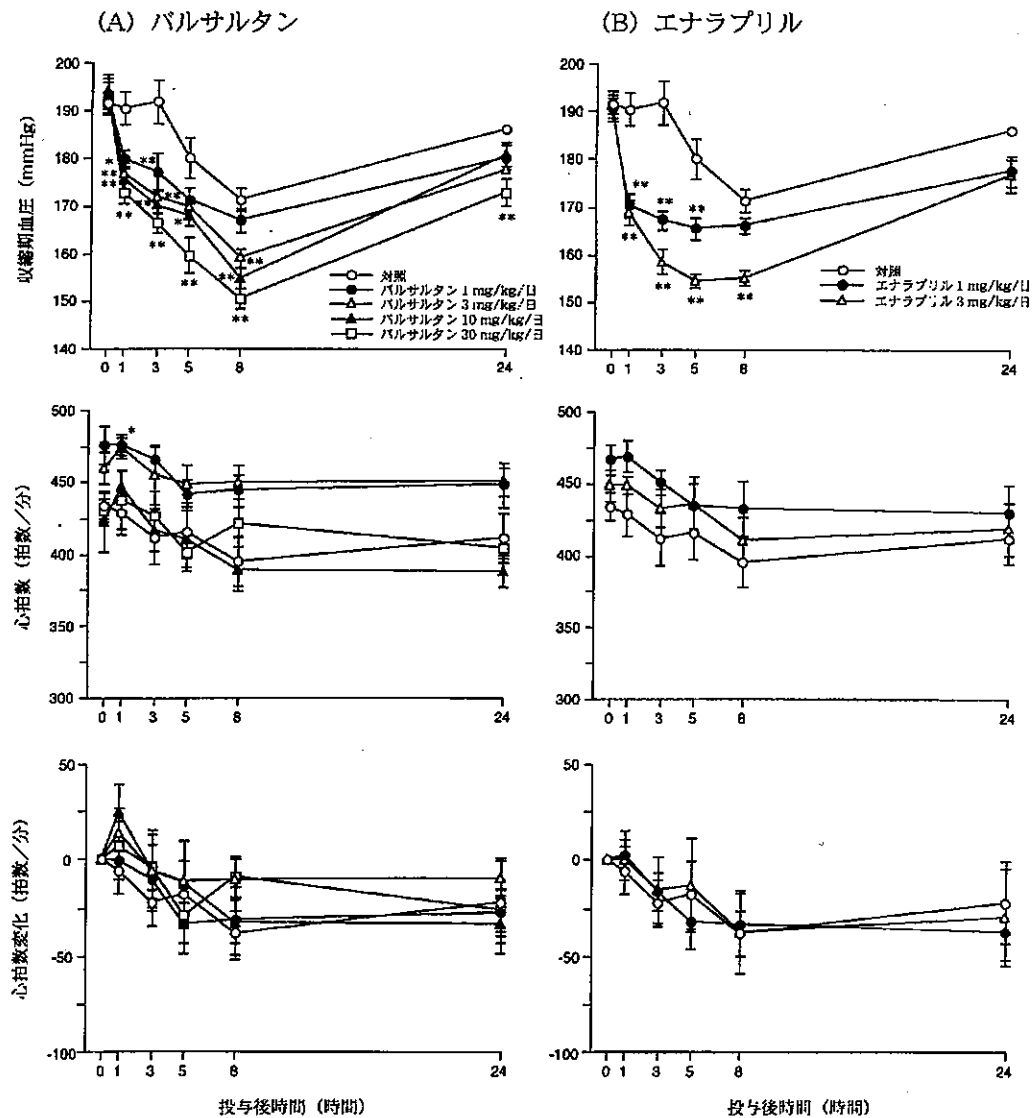
* p<0.05, ** p<0.01 対照との比較(Dunnettの多重検定)。

ii) 自然発症高血圧ラット (SHR) における降圧作用

a) 単回経口投与、

方法：9～11週齢で収縮期血圧が170mmHg以上の高血圧を発症した雄性SHRを実験に使用した。バルサルタンは1, 3, 10及び30mg/kgの用量で、エナラプリルは1及び3 mg/kgの用量で経口投与し、尾動脈の収縮期血圧及び心拍数は覚醒下で非観血的に薬物投与24時間後まで測定した。

成績：バルサルタン1, 3, 10及び30mg/kg, エナラプリル1及び3 mg/kgの単回経口投与は、用量依存的にSHRの血圧を低下させた(図ホー4)。30mg/kgの用量においては、投与24時間後にも有意な降圧作用が認められた。投与前値の心拍数の変動が大きかったため心拍数変化値をプロットし対照群と比較検討すると、両薬は対照群と比較して心拍数にほとんど影響を及ぼさなかった。



図ホー4 SHRにおけるバルサルタン(A)及びエナラプリル(B)単回経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響。

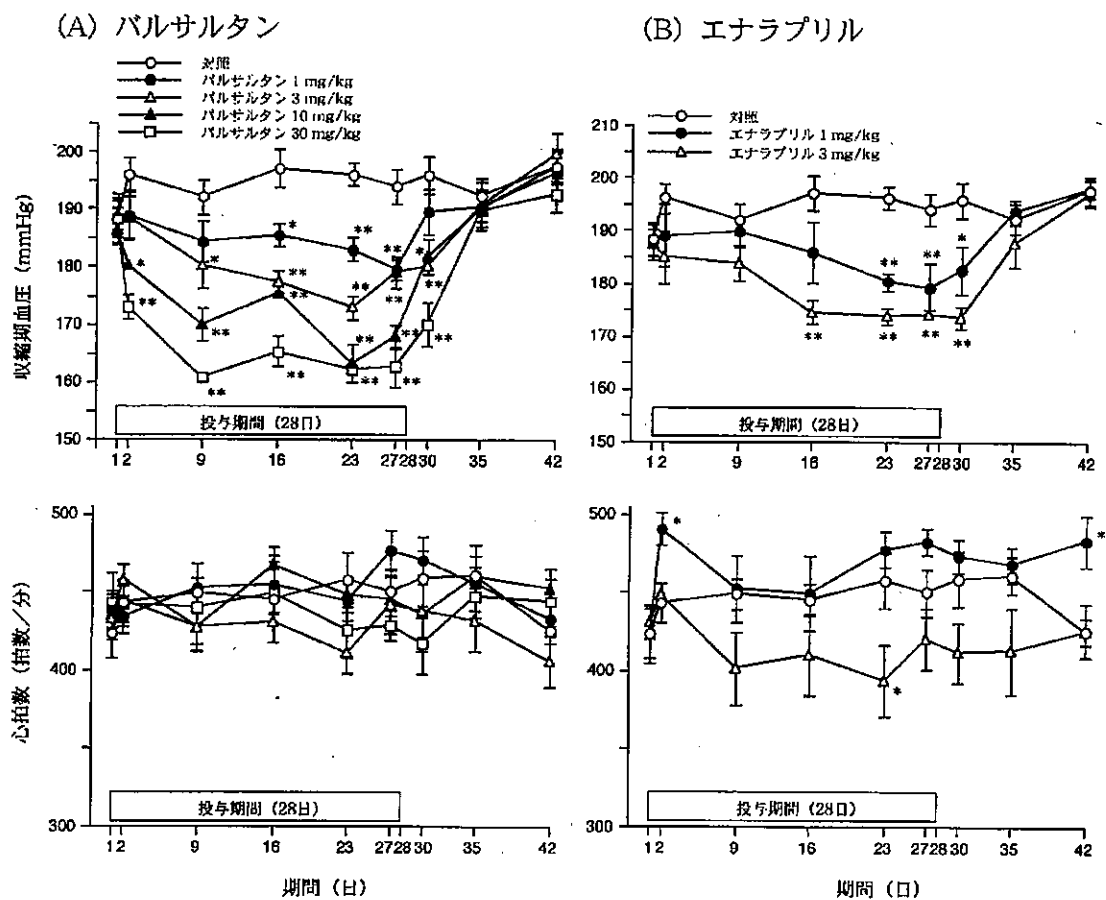
各点は平均値±標準誤差を示す(n=6)。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較(Dunnnettの多重検定)。

b) 28日間連続経口投与

方法：9～11週齢で収縮期血圧が170mmHg以上の高血圧を発症した雄性SHRを実験に使用した。バルサルタンは1, 3, 10及び30mg/kg/日の用量で、エナラプリルは1及び3 mg/kg/日の用量で、1日1回、28日間連続経口投与した。尾動脈の収縮期血圧及び心拍数は覚醒下で非観血的に薬物投与前に測定した。

成績：バルサルタン1, 3, 10及び30mg/kg/日の28日間連続経口投与は用量依存的に有意な降圧作用を示し、心拍数にはほとんど影響しなかった(図ホー5)。投与終了後、血圧は緩やかに上昇し、休薬1週間後には投与前値まで回復した。エナラプリルの1及び3 mg/kg/日の連続経口投与は有意な降圧作用を示し、投与終了後血圧は回復した。両薬共に投与終了後にリバウンド現象は観察されなかった。



図ホー5 SHRにおけるバルサルタン(A)及びエナラプリル(B)28日間連続経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響。

各点は平均値±標準誤差を示す(n=6).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較(Dunnettの多重検定).

iii) 脳卒中易発症性SHR (SHR-SP)における降圧作用

方法：8週齢の雄性SHR-SP及び雄性WKYラットを実験に使用した。バルサルタンは3, 10及び30mg/kg/日の用量で、エナラプリルは1及び10mg/kg/日の用量で、1日1回、44週間連続経口投与した。尾動脈の収縮期血圧及び心拍数は、覚醒下で非観血的に測定した。測定は、初回投与では薬物投与24時間後まで行い、それ以降では、4週間毎に、薬物投与直前と投与3時間後に測定した。組織学的検討のために48週間薬物投与した56週齢にて、胸部大動脈をホルマリン固定し、組織切片を作製した。切片を顕微鏡により精査し、血管厚/管腔径(血管壁の厚さ/血管腔の半径：mm/mm)を求めた。

成績：初回投与では、バルサルタン10及び30mg/kgは有意な降圧作用を示し、30mg/kgの用量では、投与24時間後においても有意な降圧作用が認められた。エナラプリル10mg/kgは有意な降圧作用を示した。両薬共に心拍数に対して有意な影響を及ぼさなかった(図ホー6)。

バルサルタン10及び30mg/kg/日の44週間連続経口投与は用量依存的に加齢に伴う血圧上昇を有意に抑制した(図ホー6)。エナラプリル1及び10mg/kg/日の連続経口投与においても有意な血圧上昇抑制効果が認められた。

SHR-SPの血管厚/管腔径はWKYラットに比較して有意に増加した。バルサルタン10及び30mg/kg/日投与群において、また、エナラプリル10mg/kg/日投与群において血管厚/管腔径の増加は用量依存的に有意に抑制された(図ホー7)。

SHRや2K1Cなどの高血圧モデル動物において、血漿レニン活性は正常値を示していることから^{1,2)}、高血圧の発生、維持に血管壁におけるAIIの局所産生機構(組織R-A系)の亢進が関与している可能性が考えられている³⁾。本試験においても、バルサルタンは、ACE阻害薬と同様に^{2,4)}、この組織R-A系の亢進を抑制したことにより降圧作用を示したものと思われる。また、AIIは平滑筋への収縮作用以外に、血管平滑筋細胞の増殖作用をもつことがin vivo^{5,6)}及びin vitro⁷⁻¹⁰⁾で報告されていることから慢性高血圧症に伴う血管壁の肥厚においても、組織R-A系の亢進が関与していることが考えられている³⁾。ACE阻害薬は、他の降圧薬で、血管拡張剤であ

-
- 1) Bunkenburg, B., et al., Hypertension, 18, 278 (1991)
 - 2) Okamura, T. et al., Hypertension, 8, 560 (1986)
 - 3) 伊藤 裕 他, 実験医学, 8, 2331 (1990)
 - 4) Cohen, M.L. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 220, 63 (1982)
 - 5) de Blois, D., et al., Hypertension, 28, 1055 (1996)
 - 6) Daemen, M.J.A.P., et al., Circ. Res., 68, 450 (1991)
 - 7) Geisterfer, A.A.T., et al., Circ. Res., 62, 749 (1988)
 - 8) Berk, B. C., et al., Hypertension, 13, 305 (1989)
 - 9) Bunkenburg, B., et al., Hypertension, 20, 746 (1992)
 - 10) Paquet, J.L., et al., J. Hypertens., 8, 565 (1990)

るとドララジンに比べ同程度の降圧作用を示すにも関わらず肥厚を著しく抑制することから、降圧作用に加え、組織R-A系に対する直接的な阻害作用が寄与している可能性が示唆されている^{1,2)}。

本試験において、バルサルタン、エナラプリル投与群ともに、降圧作用とともに、血管壁厚の増加が用量依存的に抑制された。これらの結果は、両薬物による組織R-A系の直接的な抑制作用に基づく、降圧作用及び血管肥厚抑制作用に起因する可能性が示唆された。

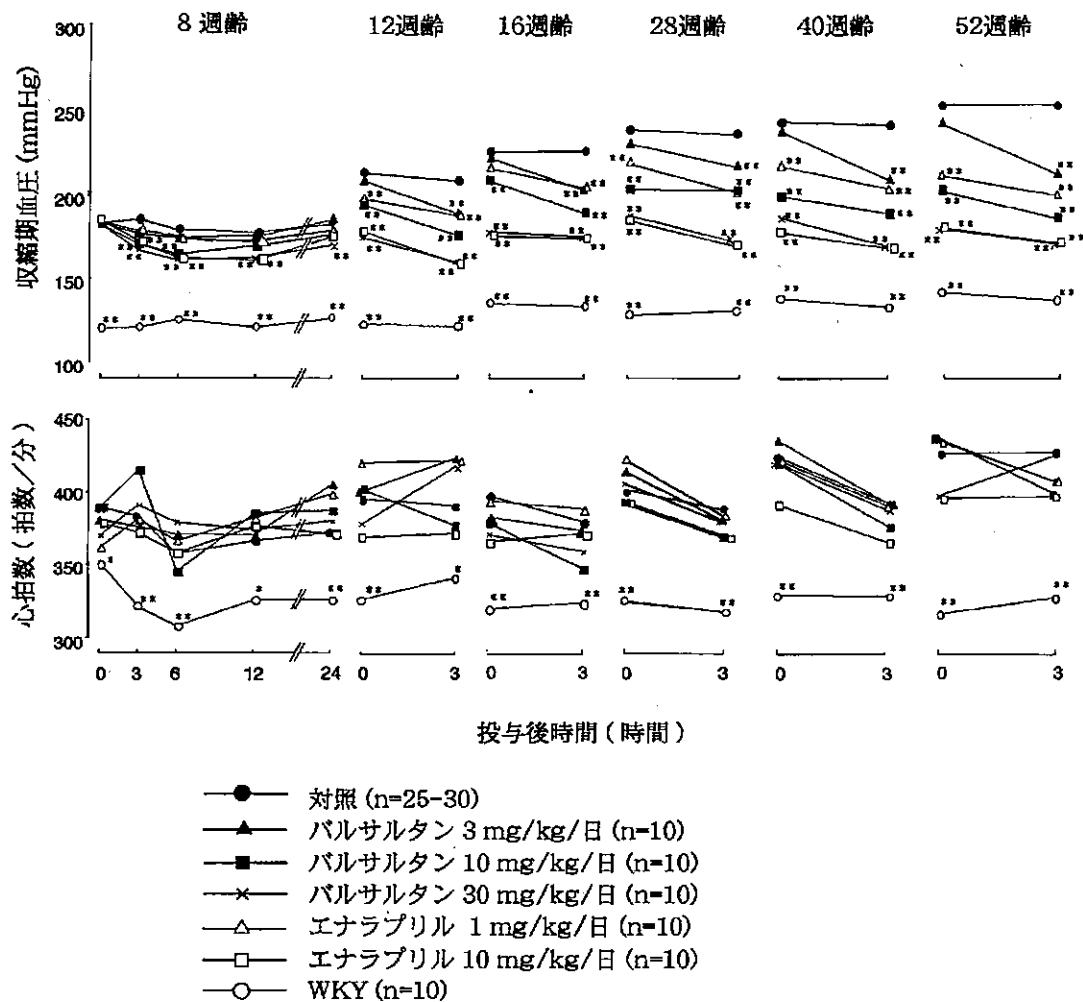


図6-6 SHR-SP におけるバルサルタン及びエナラプリル44週間連続経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響。

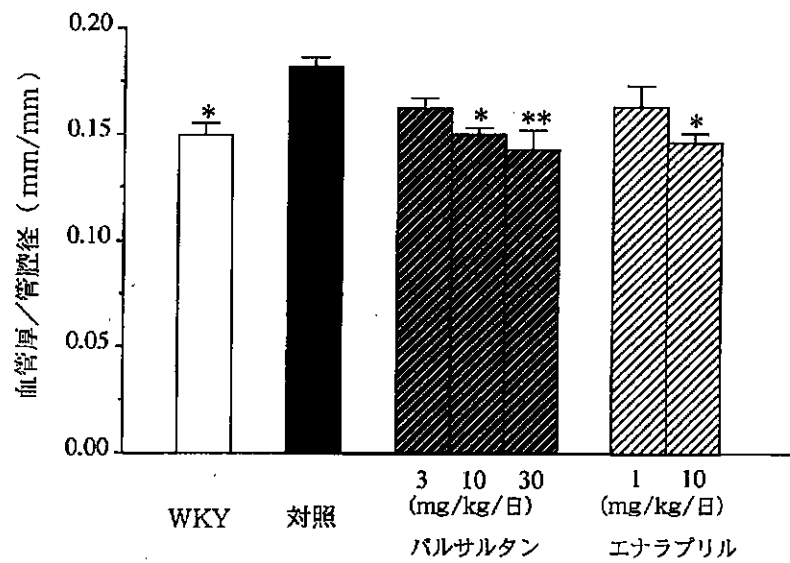
各点は平均値を示す。

SHR-SPの対照として同週齢のWKYラットを用いた。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較 (Dunnnett の多重検定)。

1) Owens, G.K., et al., Circ. Res., 56, 525 (1985)

2) Su, E.J., et al., Hypertension, 31, 1331 (1998)



図ホ-7 SHR-SP におけるバルサルタン及びエナラプリル48週間連続経口投与の胸部大動脈血管肥厚に及ぼす影響。

SHR-SPの対照には同週齢のWKY ラットを用いた。
各値は平均値±標準誤差を示す(n=5).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較(Dunnett の多重検定).

iv) ナトリウム枯渇マーモセットにおける降圧作用

生体内ナトリウムの枯渇は細胞外液量の低下を引き起し、血圧低下の方向に働くが、交感神経系が活性化され、昇圧性ペプチドのAIIやバソプレッシンの産生が高められ^{1,2)}、また、副腎からはアルドステロン分泌が引き起こされ、末梢血管抵抗の増加と腎における水及びナトリウムの保持により、血圧と組織血流を維持しようとする¹⁾。実際に、ナトリウムを枯渇した動物では、心拍出量が減少しているにもかかわらず、総末梢血管抵抗を増加させることによって血圧が維持されている³⁾。更に、ACE阻害薬によりこれらの動物では顕著な血圧低下が引き起こされることが既に報告されている³⁾。この条件下での血圧の維持には、R-A系が重要な役割を果たしている。ナトリウム枯渇マーモセットは、上述のような特性をもつR-A系依存性の正常血圧の霊長類のモデルである⁴⁾。

a) 静脈内投与

方法：2週間低ナトリウム食を与え、実験開始18時間前にフロセミド5 mg/kgを筋肉内注射した体重310～480gのマーモセットを実験に使用した。動脈血圧の測定は大腿動脈に、バルサルタン0.03, 0.1, 0.3及び1 mg/kgの投与は、尾静脈又は大腿静脈に留置したカテーテルを介して、覚醒下、拘束下で行った。

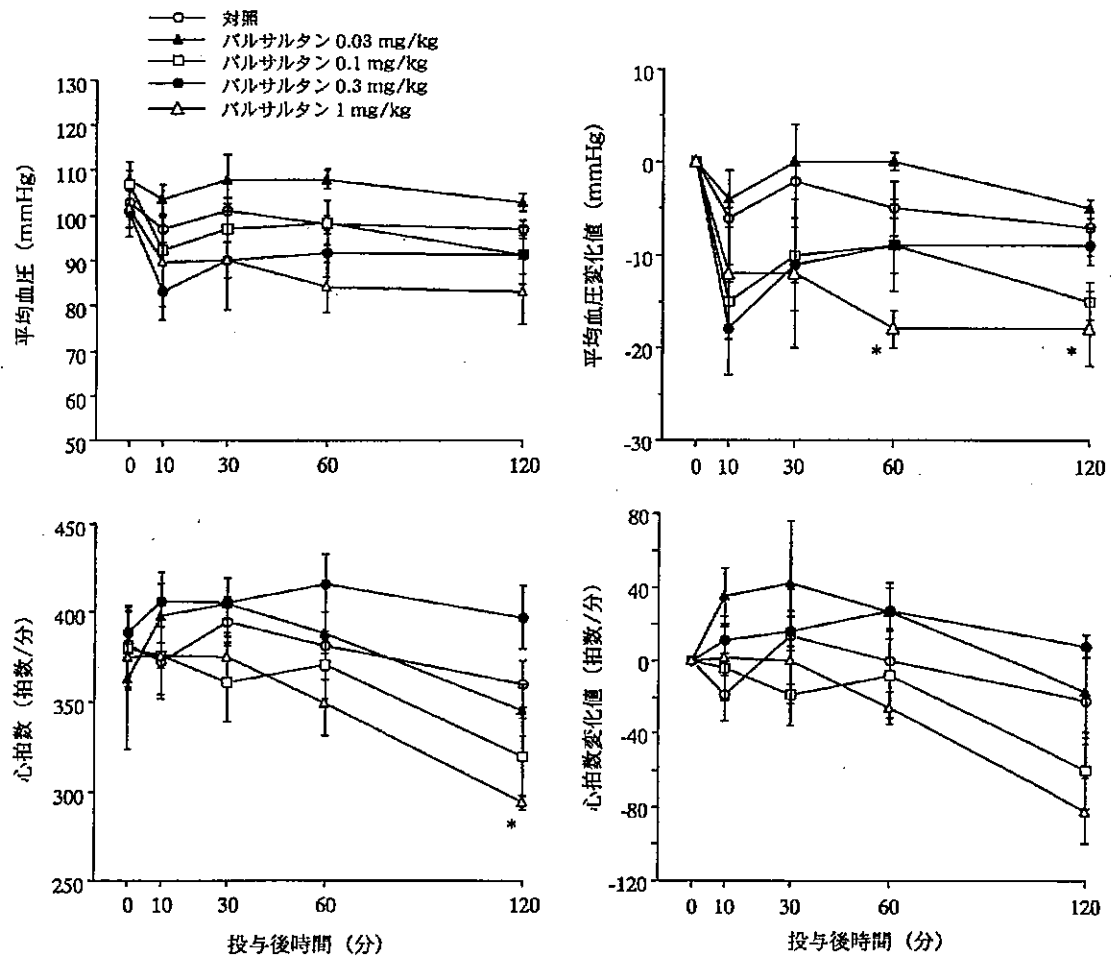
成績：ナトリウム枯渇条件下で飼育されたマーモセットにおいて、バルサルタン1 mg/kgの静脈内投与で、血圧実測値は対照群と比較して低下の傾向を示し、血圧変化値の比較では有意な血圧低下が認められた(図ホー8)。心拍数については、バルサルタン1 mg/kgの静脈内投与により、実測値は対照群と比較して低下が認められたが、心拍数変化値の比較では影響が認められなかった(考察参照)。

1) Romero, J.C., et al., Metabolism, 17, 10 (1968)

2) Schrier, R.W., et al., Am. J. Physiol., 236, F321 (1979)

3) Mimran, A., et al., Kidney Int., 5, 348 (1974)

4) Wood, J.M., et al., J. Hypertens., 7(suppl.2), S37 (1989)



図ホ-8 ナトリウム枯渴マーモセットにおけるバルサルタン静脈内投与の平均血圧及び心拍数に及ぼす影響.

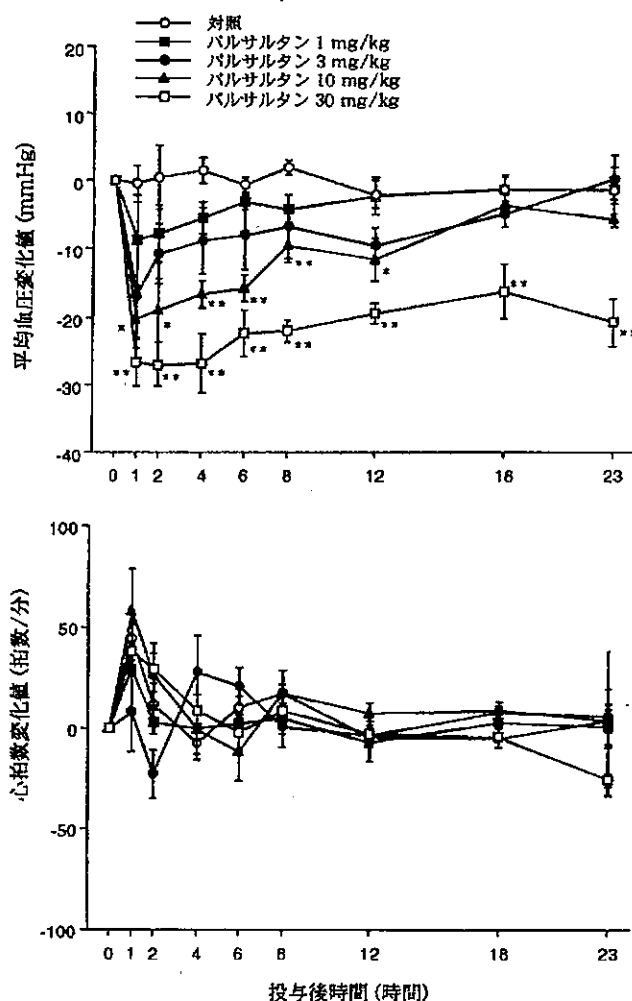
各点は平均値±標準誤差を示す(n=4-5).

* $p < 0.05$ 対照との比較 (Dunnett の多重検定).

b) 経口投与

方法：1週間低ナトリウム食餌を与え、薬物投与48時間前に約5mg/日のフロセミドを含む飲料水(0.2mg/mL)を与えた体重250~350gのマーモセットを実験に使用した。動脈血圧及び心拍数の測定は、大動脈に留置したカテーテルを介してテレメトリーシステムにより、覚醒下、無拘束下で行った。バルサルタンは1, 3, 10及び30mg/kgの用量で経口投与した。

結果：ナトリウム枯渇条件下で飼育されたマーモセットにおいて、バルサルタンの経口投与は用量依存的に平均血圧を低下させた(図ホ-9)。バルサルタン10mg/kgの経口投与は有意な降圧作用を示し、12時間まで持続した。バルサルタン30mg/kgの経口投与は持続的な降圧作用を示し、投与23時間後においても有意な降圧作用を示した。これらの用量でのバルサルタンの経口投与は、対照群と比較して心拍数に影響を及ぼさなかった。



図ホ-9 ナトリウム枯渇マーモセットにおけるバルサルタン単回経口投与の平均血圧及び心拍数に及ぼす影響。

各点は平均値±標準誤差を示す (n=4-6)。

* p < 0.05, ** p < 0.01 対照との比較 (Dunnett の多重検定)。

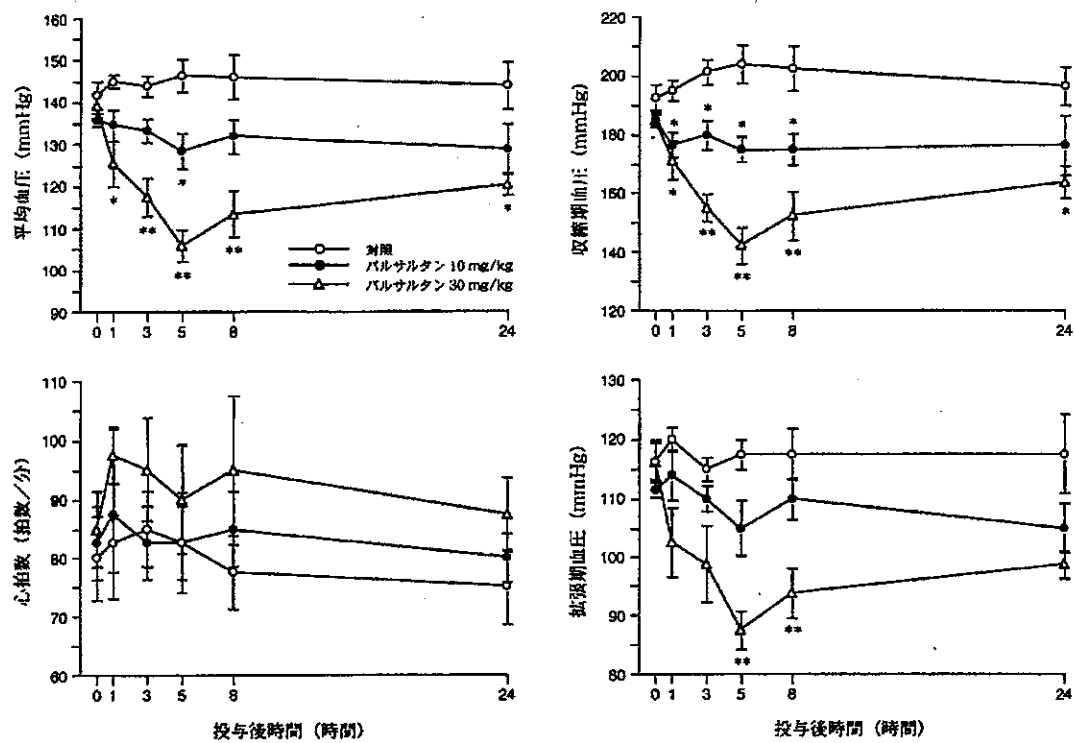
v) イヌの高血圧モデルにおける降圧作用

AⅡ受容体に対する拮抗剤の結合活性は、イヌの場合、ラット、マーモセット及びヒトに比較して低いことが知られている。副腎皮質膜分画を用いた放射性標識した(Sar¹, Ile⁸)-AⅡの結合に対するバルサルタンのIC₅₀値は、イヌでは62.0±6.3nM(平均値±標準誤差)であるのに対し、ラット、マーモセット、ヒトではそれぞれ8.18±0.81, 3.43±0.08, 2.43±0.53nMであり、イヌにおけるバルサルタンのAⅡ受容体に対する結合親和性は他の動物よりも7.6倍以上低い。また、肝膜分画を用いた同様な実験系においても、イヌにおける結合親和性はラット、マーモセットに比較して11.7倍以上低い。しかしながら、腎性高血圧及びナトリウム枯渇イヌは大動物の高血圧モデルとして薬効の評価に汎用されていることから、バルサルタンについてもイヌを用いて降圧作用を検討した。なお、覚醒下の正常血圧イヌにおけるバルサルタン10及び30mg/kgの単回経口投与は、収縮期血圧、平均血圧、拡張期血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

a) 腎性高血圧イヌにおける降圧作用

方法：6～8ヵ月齢の雄性ビーグル犬を使用し、麻酔下で、片側腎動脈を銀製クリップを用いて狭窄した。また、動脈血圧の測定のために大腿動脈に慢性埋込カテーテルを留置した。腎動脈狭窄2週間以降に、収縮期血圧が180mmHg以上の値を示した動物を実験に使用した。バルサルタン10及び30mg/kgを単回経口投与し、投与24時間後まで収縮期血圧、平均血圧、拡張期血圧及び心拍数を覚醒下で測定した。

成績：バルサルタン10mg/kgの単回経口投与は、収縮期血圧及び平均血圧を有意に低下させた(図ホ-10)。30mg/kgでは収縮期血圧、平均血圧及び拡張期血圧の有意な低下が認められた。バルサルタンの投与は対照群に比較して心拍数に有意な影響を及ぼさなかった。



図ホ-10 腎性高血圧(2K1C)イヌにおけるバルサルタン単回経口投与の血圧及び心拍数に及ぼす影響.

各点は平均値±標準誤差を示す(n=4).

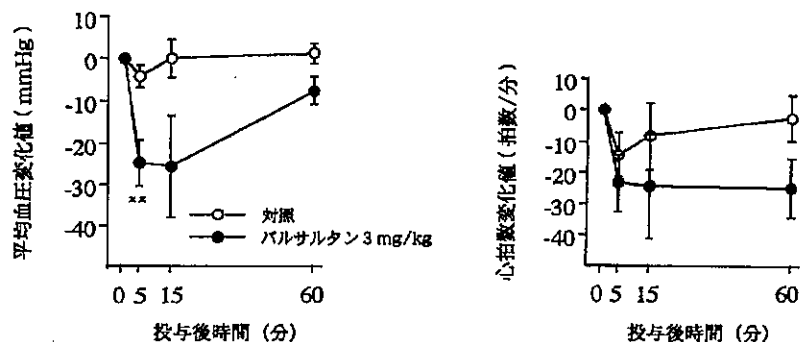
* p<0.05, ** p<0.01 対照との比較(Dunnetの多重検定).

b) ナトリウム枯渇イヌにおける降圧作用

方法：少なくとも1週間低ナトリウム食餌を与え、実験開始24時間前にフロセミド1 mg/kgを筋肉内注射した体重9～17.5kgの雄性イヌを実験に使用した。大腿動脈に挿入したカテーテルを介して血圧及び心拍数を覚醒下で測定した。バルサルタン3 mg/kgの静脈内投与は橈側皮静脈から行った。また、投与直前及び投与15、60分後に動脈カテーテルから採血し血漿中AⅡ濃度を測定した。

成績：バルサルタン3 mg/kgの静脈内投与5分後に有意な降圧作用を示し、投与1時間後には、ほぼ投与前値まで回復した(図ホ-11)。心拍数に対して有意な影響を及ぼさなかった。血漿中AⅡ濃度はバルサルタン投与後15分及び60分に、投与前の84fmol/mLからそれぞれ283fmol/mL及び106fmol/mLに増加した(表ホ-3)。

ナトリウム枯渇条件下では、血圧調節のR-A系に対する依存度が高まっていると考えられている¹⁾。レニン分泌に影響を与える因子として、血中AⅡ濃度、水・ナトリウムの貯留、血圧上昇による負のフィードバックが考えられる。バルサルタン投与後の早い血漿AⅡ濃度の増加は、1)バルサルタン投与により血圧が低下したことで、血圧を介する負のフィードバックが抑制されてレニン分泌が亢進し、その結果AⅡが増加したこと、2)バルサルタンによりAⅡ受容体が競合的に阻害された結果、レニン分泌の負のフィードバックが遮断されたことにより起こったと考えられる。



図ホ-11 ナトリウム枯渇イヌにおけるバルサルタン静脈内投与の平均血圧及び心拍数に及ぼす影響。

投与前(時間0)における血圧(mmHg)及び心拍数(拍数/分)

対照群: 140 ± 8 , 102 ± 13 (n=5)

バルサルタン投与群: 146 ± 9 , 120 ± 20 (n=4)

各点は平均値±標準誤差を示す。

** p < 0.01 対照との比較 (Student の t 検定)。

表ホ-3 ナトリウム枯渇イヌにおけるバルサルタン静脈内投与の血漿中AⅡ濃度に及ぼす影響

薬 物	投与後時間(分)		
	投与前	15	60
対照(n=8)	99±22	121±21	104±22
バルサルタン3 mg/kg(n=4)	84±36	283±90	186±21

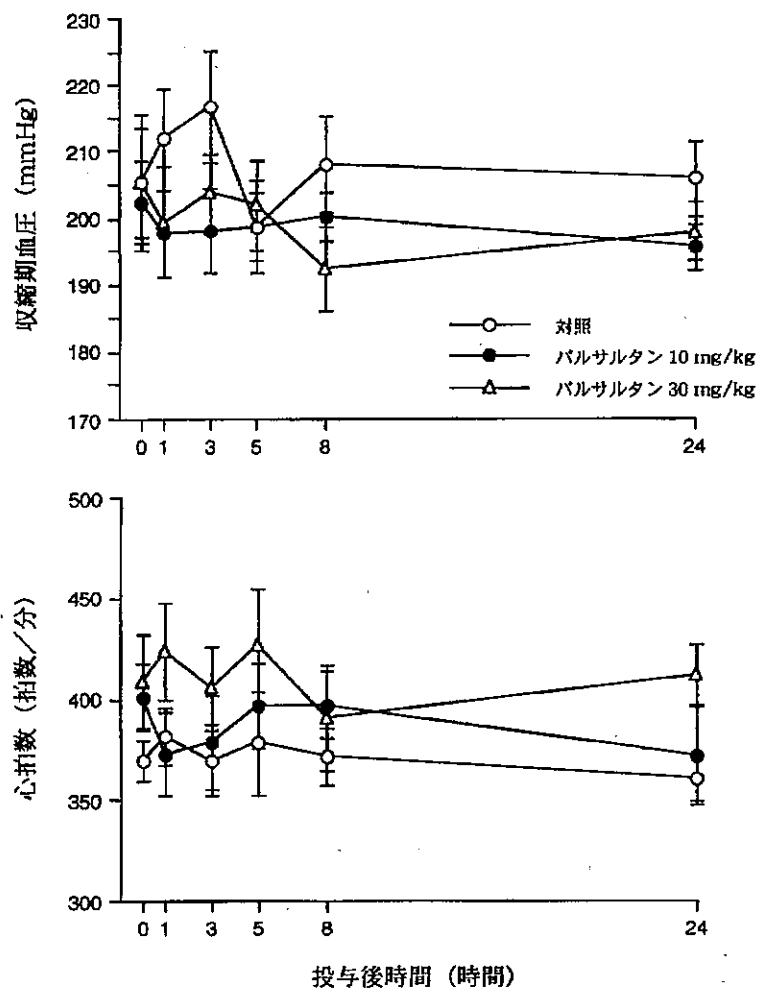
数値は平均値±標準誤差を示す(単位はfmol/mL)

1) Levens, N.R., Arch. Int. Pharmacol. Ther., 296, 131(1988)

vi) DOCA/salt型高血圧ラットにおける作用

方法：6週齢の雄性SD系ラットの片側腎を摘出後，1%食塩水を飲用水として与え，回復期間をおいた後に，deoxycorticosterone acetate(DOCA)30mg/kgを1週毎に皮下投与した。術後5～7週以降に，尾動脈の収縮期血圧を覚醒下で非観血的に測定し，176mmHg以上に上昇しているものを実験に使用した。バルサルタンは10及び30mg/kgの用量で単2回経口投与し，尾動脈の収縮期血圧及び心拍数を覚醒下，非観血的に薬物投与24時間後まで測定した。

成績：血漿レニン活性が低いことで知られるDOCA/salt型高血圧ラット¹⁾において，バルサルタン10及び30mg/kgの単回経口投与は，血圧及び心拍数に有意な影響を及ぼさなかった(図ホ-12)。



図ホ-12 DOCA/salt型高血圧ラットにおけるバルサルタン単回経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響。

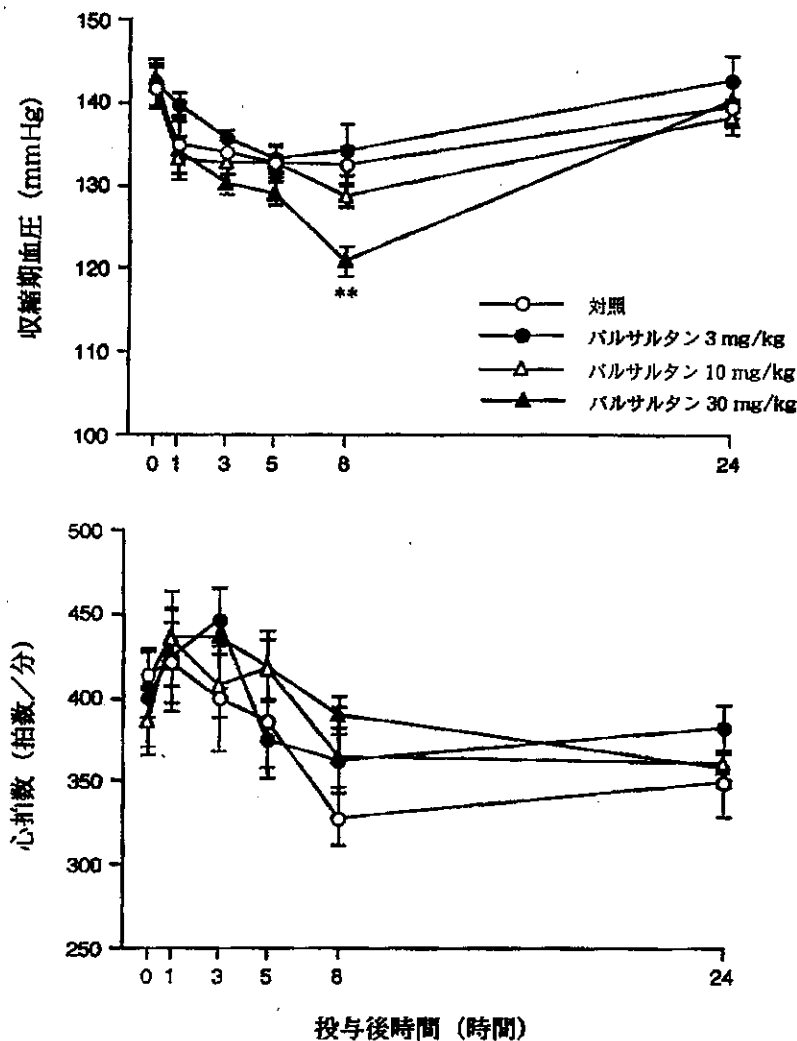
各点は平均値±標準誤差を示す(n=6)。

1) Keeton, T.K., et al., Pharmacol. Rev., 31, 81 (1990)

vii) 正常血圧ラットにおける作用

方法：10～11週齢の雄性WKYラットを実験に使用した。バルサルタンは3, 10及び30mg/kgの用量で単回経口投与し、尾動脈の収縮期血圧及び心拍数を覚醒下で非観血的に薬物投与24時間後まで測定した。

成績：バルサルタンの経口投与は、3及び10mg/kgでは対照群と比較して血圧に影響を及ぼさなかったが、30mg/kgで有意な降圧作用を示した。何れの用量においても心拍数には影響を及ぼさなかった(図ホ-13)。このことは、腎性高血圧ラット(図ホ-2)及びSHR(図ホ-4)において、それぞれ、バルサルタンの3及び10mg/kg単回経口投与が有意な降圧作用を示したことに比較して、正常ラットの血圧には影響を及ぼし難いことを示している。



図ホ-13 正常血圧ラットにおけるバルサルタン単回経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響。

各点は平均値±標準誤差を示す(n=6)。

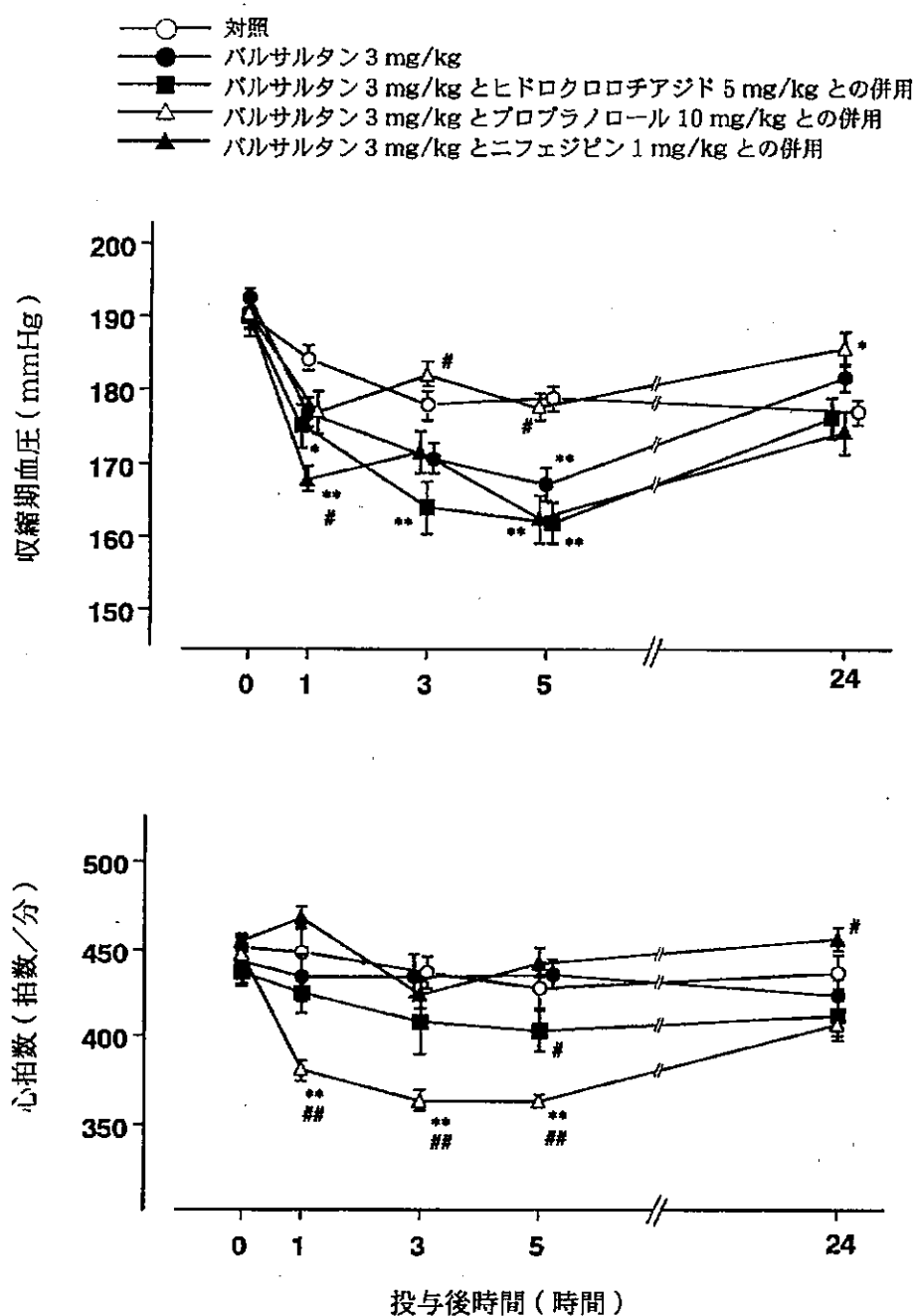
** p < 0.01 対照との比較(Dunnettの多重検定)。

viii) 他剤(チアジド系利尿薬, カルシウム拮抗薬及びアドレナリン作動性 β 遮断薬)との併用効果

a) 単回経口投与

方法：10～11週齢の雄性SHRを実験に使用した。バルサルタン 3 mg/kg単独, バルサルタン 3 mg/kgとヒドロクロチアジド 5 mg/kg, ニフェジピン 1 mg/kg, 塩酸プロプラノロール(プロプラノロールと略記) 10 mg/kgとの併用を単回経口投与し, 尾動脈の収縮期血圧及び心拍数を覚醒下で非観血的に薬物投与24時間後まで測定した。なお, 併用薬は単回経口投与では血圧に対し影響のない用量を用いた。ただし, プロプラノロール単独投与では, β 遮断作用により心拍数の低下が認められた。

成績：バルサルタン 3 mg/kg単独投与及びバルサルタンとヒドロクロチアジド又はニフェジピンとの併用投与で, 有意な降圧作用が認められたが, バルサルタン 3 mg/kg単独の降圧作用以上の併用効果を示さなかった(図ホ-14)。プロプラノロールとの併用投与においてはバルサルタン単独投与に比較して, 降圧作用の減弱がみられた(考察参照)。バルサルタン単独投与及びヒドロクロチアジド又はニフェジピンとの併用投与において, 心拍数に影響は認められなかった。一方, プロプラノロールとの併用投与において心拍数は低下したが, これはプロプラノロールの β 遮断作用によるものでバルサルタンとの併用により誘発されたとは考えられなかった。



図ホ-14 SHRにおけるパルサルタンと利尿薬, カルシウム拮抗薬, アドレナリン作動性 β 遮断薬との併用単回経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響。

各点は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す (n=8)。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較 (Dunnett の多重検定)。

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ パルサルタン 3 mg/kg 単独との比較 (Dunnett の多重検定)。

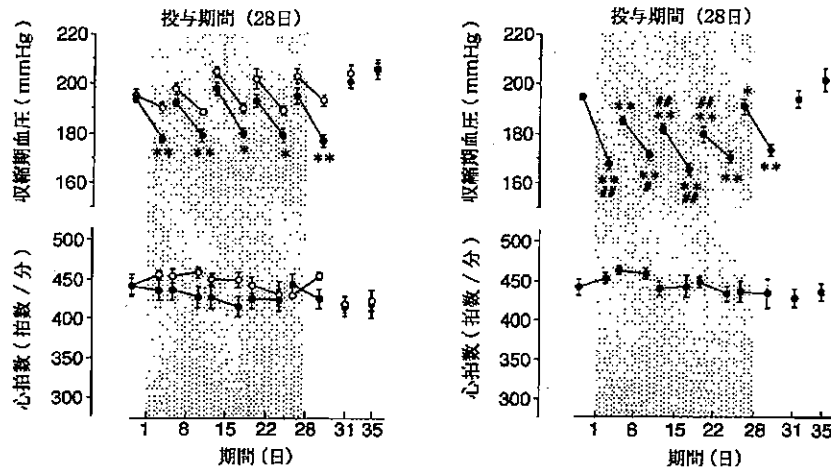
b) 28日間連続経口投与

方法：9～10週齢の雄性SHRを実験に使用した。バルサルタン3 mg/kg/日単独，バルサルタン3 mg/kg/日とヒドロクロチアジド5 mg/kg/日，ニフェジピン1 mg/kg/日，プロプラノロール10mg/kg/日との併用を28日間連続経口投与し，尾動脈の収縮期血圧及び心拍数を覚醒下で非観血的に測定した。血圧及び心拍数は薬物投与直前及び投与5時間後に測定した。

成績：バルサルタン単独投与及びバルサルタンとヒドロクロチアジド又はニフェジピンとの併用投与で，有意な降圧作用が認められた(図ホ-15)。ヒドロクロチアジドとの併用投与群では，バルサルタン単独投与群と比較して有意な降圧増強作用を示した。一方，プロプラノロールとの併用投与はバルサルタンの降圧作用を減弱させる傾向を示した(考察参照)。バルサルタン単独投与及び，ヒドロクロチアジド又はニフェジピンとの併用投与群において，心拍数に影響は認められなかった。一方，プロプラノロールとの併用投与群で心拍数は低下したが，これはプロプラノロールの β 遮断作用によるもので，バルサルタンとの併用により誘発されたとは考えられなかった。投薬終了後3日間で何れの薬物投与群も対照群と同様の血圧に回復した。心拍数は投与開始前に比較してやや低値を示す傾向にあったが，対照群においても同様の傾向が認められたため，投薬中止による影響とは考えられなかった。

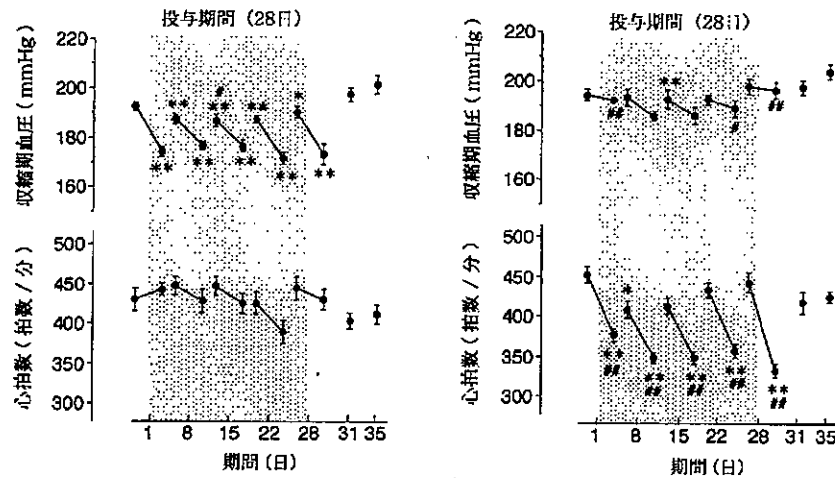
以上の結果から，バルサルタンと利尿薬の併用連続投与により降圧効果の増強が認められた。これは利尿薬による生体内のナトリウムイオンの減少が血圧調節におけるR-A系依存度を増加させたために，AII受容体拮抗剤の降圧作用が増強されたものと考えられる。

(A) 対照及びバルサルタン 3 mg/kg/日 (B) ヒドロクロロチアジドとの併用



(C) ニフェジピンとの併用

(D) プロプラノロールとの併用



図ホー15 SHRにおけるバルサルタン(A)と利尿薬(B), カルシウム拮抗薬(C)及びアドレナリン作動性 β 遮断薬(D)との併用28日間連続経口投与の収縮期血圧及び心拍数に及ぼす影響.

各点は、(A) 対照 (○) 及びバルサルタン 3 mg/kg/日 単独投与、(B) バルサルタン 3 mg/kg/日とヒドロクロロチアジド 5 mg/kg/日との併用投与、(C) バルサルタン 3 mg/kg/日とニフェジピン 1 mg/kg/日との併用投与、(D) バルサルタン 3 mg/kg/日とプロプラノロール 10 mg/kg/日との併用投与群を示す。薬物投与期間中の収縮期血圧及び心拍数の測定はそれぞれ投与直前及び投与5時間後に測定した。また、投与終了後3及び7日目にも測定した。

各点は平均値±標準誤差を示す (n=10)。

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較 (Dunnett の多重検定)。

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$ バルサルタン単独投与との比較 (Dunnett の多重検定)。

2) 血行動態並びに心臓に及ぼす影響

i) SHR及び正常血圧ラットに対する作用

方法：7～10週齢の雄性SHR及び正常血圧ラット(雄性Wistar系)を実験に使用した。麻酔下にて、大腿動脈より腹部大動脈に、また、頸動脈より左心室にカテーテルを挿管した。3×10⁵個の色素標識をしたマイクロスフェアの懸濁液を左心室に注入した後、飽和塩化カリウム溶液で心停止させた。左心室、右心室、腎臓、肺、肝臓、脳、褐色脂肪組織を摘出し、組織中の色素を抽出した後、吸光度により色素量を求め、組織血流量を算出した。また、心機能変化の指標としてCardiac index：心拍出量／体重を評価した。バルサルタン30mg/kg及びエナラプリル10mg/kgはマイクロスフェアの注入3時間前に単回経口投与した。

成績：a) SHR

バルサルタン30mg/kgの単回経口投与は腎血流量を有意に増加させたが、左心室、右心室、肺、肝臓、脳及び褐色脂肪組織の血流量には有意な影響を及ぼさなかった(表ホー3A)。また、Cardiac indexにも影響を及ぼさなかった。エナラプリル10mg/kgの単回経口投与は腎血流量及び右心室血流量を増加したが、左心室、肺、肝臓、脳及び褐色脂肪組織の血流量には有意な影響を及ぼさなかった。Cardiac indexにも影響を及ぼさなかった。

b) 正常血圧ラット

バルサルタン及びエナラプリルの単回経口投与は左心室、右心室、腎臓、肺、肝臓、脳及び褐色脂肪組織の何れの組織血流量にも、また、Cardiac indexにも影響を及ぼさなかった(表ホー3B)。

表ホ-3A SHRにおけるバルサルタン及びエナラプリル単回経口投与の組織血流量に及ぼす影響

SHR	血流量 (mL/分/g 組織重量)		
	対 照 (n=10)	バルサルタン 30mg/kg (n=10)	エナラプリル 10mg/kg (n=10)
Cardiac index ^{a)}	0.20±0.01	0.22±0.01	0.22±0.01
左心室	3.59±0.36	4.18±0.34	3.69±0.30
右心室	3.95±0.29	4.94±0.28	5.11±0.43*
腎 臓	2.45±0.24	3.56±0.28**	3.67±0.25**
肺	0.62±0.24	0.73±0.09	0.68±0.18
肝 臓	0.21±0.03	0.18±0.02	0.22±0.02
脳	0.74±0.02	0.85±0.08	0.65±0.07
褐色脂肪組織	0.12±0.01	0.13±0.01	0.16±0.02

^{a)}Cardiac index: 心拍出量/体重(mL/分/g 体重)

数値は平均値±標準誤差を示す

* p<0.05, ** p<0.01 対照との比較(Dunnett の多重検定)

表ホ-3B 正常血圧ラットにおけるバルサルタン及びエナラプリル単回経口投与の組織血流量に及ぼす影響

正常血圧ラット(Wistar)	血流量 (mL/分/g 組織重量)		
	対 照 (n=15)	バルサルタン 30mg/kg (n=15)	エナラプリル 10mg/kg (n=15)
Cardiac index ^{a)}	0.27±0.02	0.29±0.02	0.28±0.02
左心室	4.52±0.36	5.11±0.40	4.50±0.42
右心室	5.28±0.39	5.02±0.34	5.01±0.49
腎 臓	4.53±0.44	5.10±0.46	5.11±0.32
肺	1.13±0.27	1.23±0.44	1.47±0.76
肝 臓	0.31±0.04	0.33±0.06	0.31±0.04
脳	0.75±0.09	0.71±0.09	0.55±0.06
褐色脂肪組織	1.43±0.28	2.35±0.57	1.95±0.43

^{a)}Cardiac index: 心拍出量/体重(mL/分/g 体重)

数値は平均値±標準誤差を示す

ii) 心筋梗塞ラットに対する作用

方法：8週齢の雄性Wistar系ラットを実験に使用し，左冠動脈の結紮により虚血性心不全モデルラットを作製した。術後1日目からバルサルタン10及び30mg/kg/日，エナラプリル3mg/kg/日を1日1回4週間連続経口投与した。最終投与後に麻酔下で，動脈血圧，心拍数，左心室圧，心拍出量，全身総血管抵抗を測定した。また，塩化2,3,5-トリフェニルテトラゾリウムにより染色し梗塞巣面積を計測した。心肥大の指標として体重あたりの心重量及び左室重量の割合を算出した。

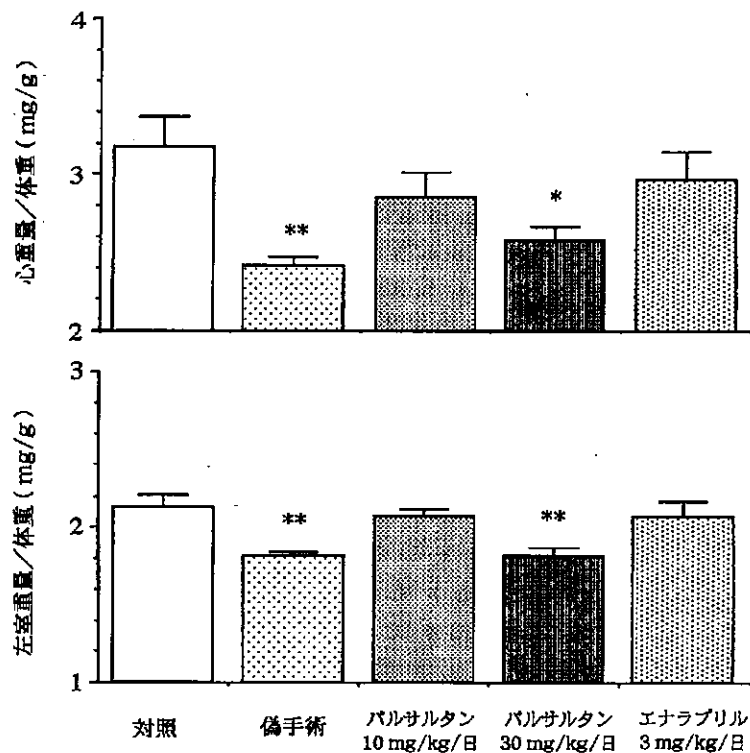
成績：左冠動脈を結紮した対照群では，偽手術群と比較して前負荷の指標である左室拡張末期圧の有意な上昇が，平均血圧，左室圧及び心拍出量の有意な低下が確認された(表ホー4)。対照群と比較して，バルサルタン30mg/kg/日の28日間連続経口投与は左室拡張末期圧の上昇を有意に減弱させ，全身総血管抵抗も有意に減少させた。また，心重量/体重及び左室重量/体重の増加を有意に減少し，心肥大を抑制した(図ホー16)。エナラプリル3mg/kg/日の投与は全身総血管抵抗を有意に減少させたが，心肥大の抑制は認められなかった。

表ホ-4 左冠動脈結紮による心筋梗塞ラットにおけるバルサルタン及びエナラプリル4週間連続経口投与の血行動態に及ぼす影響

		対照 (n=7)	偽手術 (n=7)	バルサルタン		エナラプリル 3 mg/kg/日 (n=7)
				10 mg/kg/日 (n=6-7)	30 mg/kg/日 (n=7)	
平均血圧	mmHg	101.1 ± 6.1	123.7 ± 5.6*	96.7 ± 6.4	89.5 ± 6.0	99.9 ± 5.0
左室圧	mmHg	114.6 ± 5.2	142.4 ± 6.4**	109.9 ± 5.7	107.8 ± 6.2	111.2 ± 4.7
左室拡張末期圧	mmHg	19.8 ± 2.8	-1.0 ± 0.9**	10.4 ± 4.6	7.7 ± 4.0*	10.9 ± 2.4
左室 +dp/dt	mmHg/秒	685.7 ± 44.9	965.7 ± 113.1	811.4 ± 91.8	777.1 ± 103.8	852.9 ± 109.0
左室 -dp/dt	mmHg/秒	574.3 ± 56.7	790.0 ± 71.8	641.4 ± 75.1	614.3 ± 97.1	661.4 ± 94.4
心拍数	拍数/分	318.1 ± 18.9	379.0 ± 14.4	351.3 ± 21.2	353.3 ± 23.7	363.0 ± 14.4
心拍出量	mL/分	46.1 ± 3.3	68.2 ± 4.2**	48.3 ± 5.3	53.2 ± 4.7	59.8 ± 3.2
全身総血管抵抗	mmHg/mL/分/kg	0.944 ± 0.047	0.790 ± 0.083	0.849 ± 0.094	0.699 ± 0.055*	0.694 ± 0.044*
1回拍出量	mL/拍	0.145 ± 0.009	0.183 ± 0.016	0.137 ± 0.019	0.151 ± 0.010	0.167 ± 0.014
梗塞巣面積	%	48.1 ± 2.0	-	53.0 ± 1.8	49.6 ± 2.3	47.2 ± 1.4

数値は平均値±標準誤差を示す

* p<0.05, ** p<0.01 対照との比較 (Dunnett の多重検定)



図ホ-16 左冠動脈結紮による心筋梗塞ラットにおけるバルサルタン及びエナラプリルの4週間連続経口投与の心肥大に及ぼす影響。

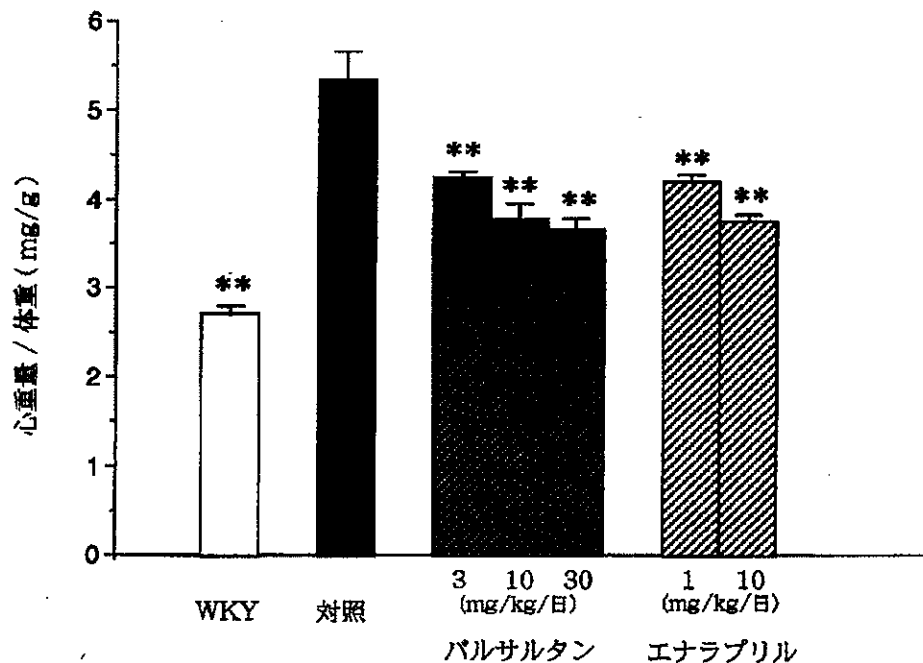
各値は平均値±標準誤差を示す (n=7).

* p<0.05, ** p<0.01 対照との比較 (Dunnett の多重検定).

iii) SHR-SPの心肥大に及ぼす影響

方法：8週齢の雄性SHR-SP及び雄性WKYラットを実験に使用した。バルサルタンは3, 10及び30mg/kg/日の用量で、エナラプリルは1及び10mg/kg/日の用量で、1日1回、48週間連続経口投与した。投与終了後に麻酔下で心臓を摘出し、心肥大の指標として心重量/体重を算出した。

成績：WKYラットに比較して対照群のSHR-SPでは有意に心重量/体重が増加した。バルサルタン3, 10, 30mg/kg/日及びエナラプリル1, 10mg/kg/日の投与により、心重量/体重が用量依存的に有意に減少し、心肥大が抑制された(図ホ-17)。



図ホ-17 SHR-SPにおけるバルサルタン及びエナラプリル48週間連続経口投与の心肥大に及ぼす影響。

SHR-SPの対照として同週齢のWKYラットを用いた。

各値は平均値±標準誤差を示す(n=5)。

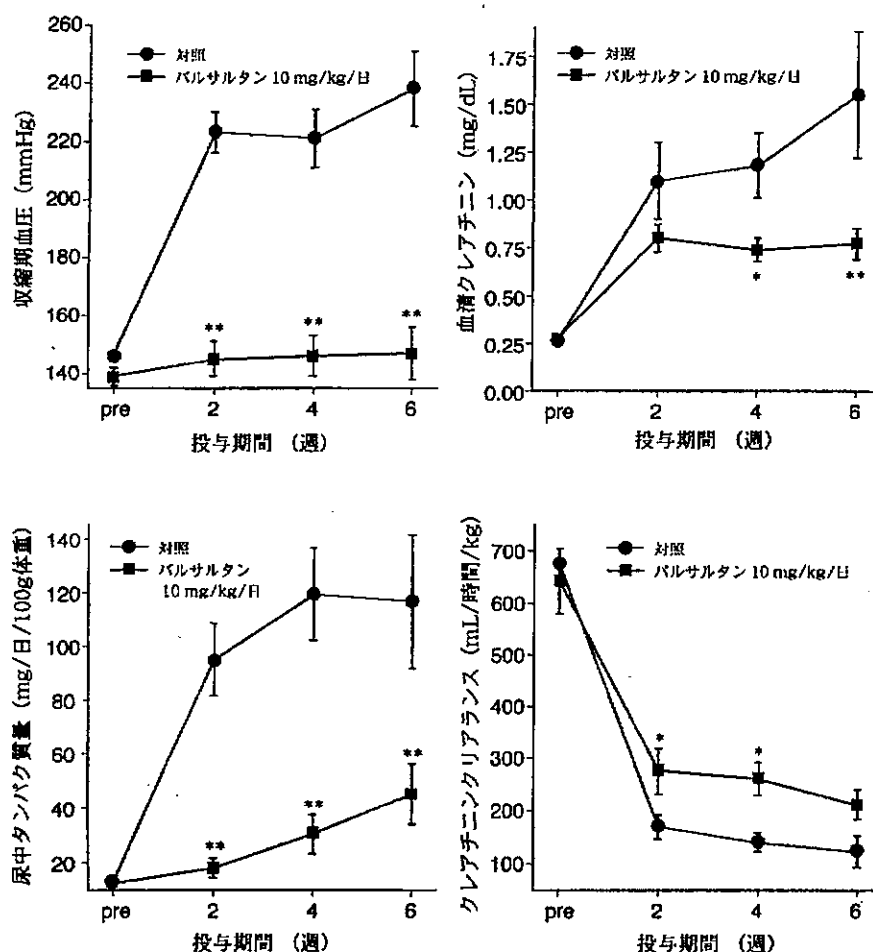
** p < 0.01 対照との比較 (Dunnnett の多重検定)。

3) 腎機能に及ぼす影響

i) 腎部分除去ラットに対する作用

方法：10～12週齢の雄性SD系ラットを実験に使用した。麻酔下で開腹し、右腎を摘出後、左腎動脈分岐3本の内2本を結紮し、ほぼ5/6の腎を除去した。1週間の回復期間の後、バルサルタン10mg/kg/日の用量を浸透圧ミニポンプ皮下留置により、6週間連続投与した。投与前及び投与後2、4及び6週の各時点で24時間尿及び血液を採取した。各時点における尿中のタンパク質量、血清中及び尿中のクレアチニン、電解質を測定し、血圧を非観血的に測定した。手術7週後に、左腎を摘出し、ホルマリン固定後組織所見を過ヨウ素酸Schiff(PAS)染色を行い検鏡した。

成績：バルサルタン10mg/kg/日の皮下投与は、対照群に比較して、6週間にわたり収縮期血圧の上昇を有意に抑制した。尿中タンパク質量及び血清クレアチニンは腎除去後顕著に増加したが、バルサルタンの投与は有意にそれらの増加を減弱した。また、クレアチニンクリアランスは腎除去後低下したが、バルサルタン投与群ではその低下の程度が有意に低かった(図ホー18)。ナトリウム排泄量は対照群と比較して、バルサルタン投与群で有意な変化は認められなかった(図には示していない)。組織所見では、バルサルタンの投与により、糸球体硬化及び尿細管タンパク円柱形成の有意な抑制が認められた(表ホー5)。以上の結果は、バルサルタンの投与が腎機能及び腎障害の悪化を減弱することを示唆した。



図ホー18 腎部分除去ラットにおけるバルサルタン6週間連続皮下投与の腎機能に及ぼす影響。

バルサルタンは10 mg/kg/日の用量で浸透圧ミニポンプ皮下留置により6週間連続投与した。各点は対照(n=13)及びバルサルタン投与(n=12)群の平均値±標準誤差を示す。
* p < 0.05, ** p < 0.01 対照との比較 (Tuckey and Student-Neuman-Keulsの検定)

表ホー5 腎部分除去ラットにおけるバルサルタン6週間連続皮下投与後の腎組織所見

	対 照 (n=13)	バルサルタン 10mg/kg/日 (n=12)
糸球体硬化	2.2	0.5**
尿細管タンパク円柱形成	2.4	1.2*
尿細管管腔拡張	3.2	2.4

バルサルタンは10mg/kg/日の用量で浸透圧ミニポンプ皮下留置により6週間連続投与した

* p < 0.05, ** p < 0.01 対照との比較(Tuckey and Student-Neuman-Keulsの検定)

傷害の程度は下記のスコアに基づき算出した

スコア0：傷害なし

スコア1：僅少

スコア2：軽度

スコア3：中等度

スコア4：著明

スコア5：重篤

ii) SHR-SPの腎障害に対する作用

方法：8週齢の雄性SHR-SP及び雄性WKYラットを実験に使用した。バルサルタンは3, 10及び30mg/kg/日の用量で、エナラプリルは1及び10mg/kg/日の用量で、1日1回、44週間連続経口投与した。薬物投与開始前、投与32, 40及び44週の各時点(40, 48及び52週齢)で24時間尿を採取し尿中タンパク質量を測定した。52週齢においては尿中の電解質、尿量及び飲水量を測定した。更に、薬物投与開始後48週の時点(56週齢)において、Camargoら¹⁾の方法に従い腎損傷度を判定した。

成績：尿中タンパク質量は、対照群において加齢と共に増加した。バルサルタン及びエナラプリルの連続経口投与は40, 48及び52週齢、何れの時点においても尿中タンパク質量の増加を有意に抑制した(図ホー19)。SHR-SPとWKYラットの体重に差がみられたので、電解質、尿量及び飲水量を体重100gあたりに換算し比較検討した(表ホー6)。尿量、飲水量及び尿中電解質は、WKYラットに比較してSHR-SP対照群で有意に増加した。尿量はバルサルタン3, 10, 30mg/kg/日、及びエナラプリル1, 10mg/kg/日の投与で有意に抑制された。飲水量は、バルサルタン10, 30mg/kg/日、及びエナラプリル1, 10mg/kg/日の投与で有意に抑制された。尿中電解質の組成については、バルサルタン3及び10mg/kg/日、エナラプリル1mg/kg/日の投与で、塩素イオン排泄を減少させた。また、エナラプリル1mg/kg/日の投与でナトリウム及びカリウムの排泄を減少させた。組織所見から、バルサルタン及びエナラプリルは腎損傷度を軽減した(表ホー6)。

以上、バルサルタンはSHR-SPにおいて、ACE阻害薬^{2~4)}、AII拮抗薬のロサルタン¹⁾と同様に、尿量及び飲水量を減少させ、高血圧ラットの末期にみられる水分代謝の亢進を⁵⁾抑制することが示された。尿中電解質排泄については、ACE阻害薬あるいはAII拮抗薬で、影響しない^{3, 4)}、抑制する²⁾、あるいは促進する¹⁾など、作用は一定していない。本試験では、電解質の排泄に用量依存的な効果は認められなかった。

また、尿中タンパク質量は他のR-A系遮断薬^{1~3)}と同様に、バルサルタンによっても減少がみられ、本薬の腎における組織学的検討と一致して、腎に対する保護作用が示唆された。

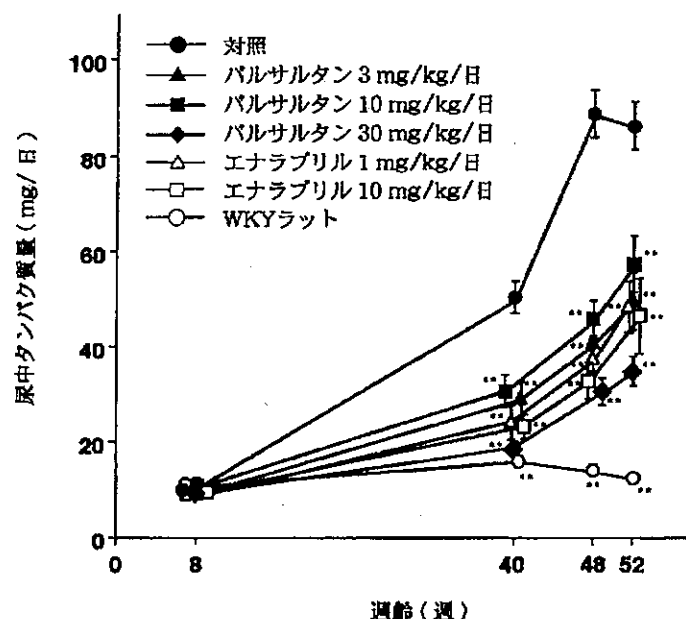
1) Camargo, M.J.F. et al., J. Hepertens., 11, 31 (1993)

2) Ogiku, N. et al., Japan. J. Pharmacol., 61, 69 (1993)

3) Stir Jr., C.T. et al., Hypertension, 13, 115 (1989)

4) Watanabe, T.X. et al., Japan. J. Pharmacol., 38, 419 (1985)

5) Mohring, J. et al., Am. J. Physiol., 228, 1847 (1975)



図ホ-19 SHR-SPにおけるバルサルタン及びエナラプリル44週間連続経口投与の尿中タンパク質量に及ぼす影響。

各点は、対照 (n=25-30), バルサルタン 3 mg/kg/日 (n=10), 10 mg/kg/日 (n=10), 30 mg/kg/日 (n=10), エナラプリル 1 mg/kg/日 (n=10), 10 mg/kg/日 (n=10)投与群を示す。

SHR-SPの対照として同週齢のWKYラット(n=10)を用いた。

各値は平均値±標準誤差を示す。

** p<0.01 対照との比較 (Dunnettの多重検定)。

表ホ-6 SHR-SPにおけるバルサルタン及びエナラプリル44週間連続経口投与の尿中電解質、尿量、飲水量、腎損傷度に及ぼす影響

薬 物	ナトリウムイオン	カリウムイオン	塩素イオン	尿 量	飲水量	体 重 (g)	腎損傷度 ^{a)} n=5
	(mEq/日/100g体重)			(mL/日/100g体重)			
対照 SHR-SP (n=25)	0.36±0.02 [#]	0.86±0.03 [#]	0.49±0.02 [#]	6.5±0.4 [#]	11.9±0.5 [#]	380.0±6.5 [#]	3.0
バルサルタン							
3mg/kg/日 (n=10)	0.29±0.03	0.74±0.06	0.38±0.04 [*]	3.8±0.6 ^{**}	9.9±0.9 ^{**}	373.0±13.3 ^{**}	1.1[0.5-2]
10mg/kg/日 (n=10)	0.29±0.02	0.75±0.04	0.38±0.03 [*]	3.4±0.4 ^{**}	9.6±0.8 ^{**}	384.0±7.9 ^{**}	0.6[0-2]
30mg/kg/日 (n=10)	0.31±0.02	0.73±0.04	0.40±0.03	3.0±0.3 ^{**}	9.6±0.8 ^{**}	375.1±6.8 ^{**}	0
エナラプリル							
1mg/kg/日 (n=10)	0.28±0.01 [*]	0.70±0.03 [*]	0.35±0.01 ^{**}	3.3±0.4 ^{**}	9.3±0.6 ^{**}	378.6±8.2 ^{**}	0.2[0-1]
10mg/kg/日 (n=10)	0.33±0.03	0.80±0.06	0.41±0.03	3.3±0.3 ^{**}	9.4±0.5 ^{**}	369.1±7.2 ^{**}	0
WKYラット (n=10)	0.29±0.01 [*]	0.64±0.03 ^{**}	0.35±0.02 ^{**}	3.0±0.3 ^{**}	5.2±0.4 ^{**}	543.0±7.7 ^{**}	0

SHR-SPの対照には同週齢のWKYラットを用いた

数値は平均値±標準誤差を示す

* p<0.05, ** p<0.01 対照SHR-SPとの比較 (Dunnettの多重検定)

p<0.05, ## p<0.01 WKYラットとの比較 (Dunnettの多重検定)

^{a)}腎損傷度は、薬物48週間投与後に判定した

各群5例の平均値を示し、[]内は各群のスコアの範囲を示している

スコア0 : 損傷ナシ

スコア0.5 : 腎組織の損傷を伴うか又は伴わない小動脈の初期肥厚

スコア1 : 内皮質の管肥厚を伴う動脈及び細動脈の肥厚

スコア2 : 皮質及び髄質組織の半分程度に再構築変化を伴う中程度の動脈肥厚

スコア3 : 腎糸球体の硬化及び腎髄皮質の半分以上に管構造の変化を伴う広範囲な動脈肥厚

(2) 作用機序

1) AII 受容体結合阻害作用

方法：ラット大動脈平滑筋細胞膜分画及びヒト子宮筋膜分画をそれぞれAT₁、AT₂受容体膜標本とした¹⁾。それぞれの膜分画に [¹²⁵I]-AII と共にバルサルタン又はペプチド性 AII 受容体拮抗剤の(Sar¹, Ile⁸)-AII を加え60分振盪した後、膜分画に結合した放射能を計測した。非特異的結合は、1 μM の非標識AII 存在下で振盪した時の計測値を用いた。IC₅₀値はロジスティック用量-反応解析より求め、阻害定数K_iは $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$ の式(Lは放射性リガンドの濃度、K_dはその解離定数)により求め、K_i値を比較した。

成績：バルサルタンのAT₁及びAT₂受容体に対するK_i値はそれぞれ2.38nM及び57,700 nMであり、特異的にAT₁受容体と結合した(表ホ-7)。一方、(Sar¹, Ile⁸)-AII のK_i値はそれぞれ0.85nM及び0.23nMであった。

表ホ-7 AII と AII 受容体(AT₁ 及び AT₂)の結合に対する
バルサルタン及び(Sar¹, Ile⁸)-AII の阻害作用

薬 物	AT ₁ (ラット大動脈平滑筋細胞) K _i (nM)	AT ₂ (ヒト子宮筋) K _i (nM)
バルサルタン	2.38±0.31 (n=5)	57700±9400 (n=5)
(Sar ¹ , Ile ⁸)-AII	0.85±0.07 (n=4)	0.23±0.04 (n=4)

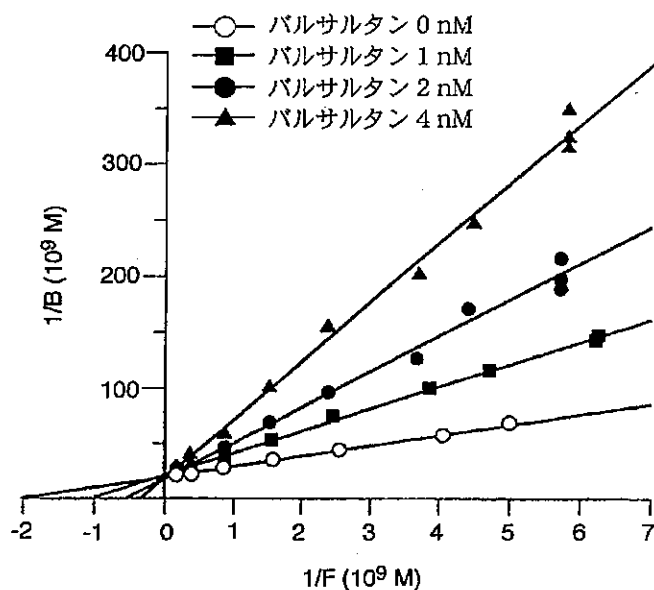
数値は平均値±標準誤差を示す

1) Whitebread, S. et. al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 163, 284 (1989)

2) AT_1 受容体結合阻害様式

方法：ラット大動脈平滑筋細胞膜分画を AT_1 受容体膜標本とした。膜分画をバルサルタン 1, 2, 4 nM存在下及び非存在下において $[^{125}I]$ -(Sar¹, Ile⁸)-AIIと60分振盪し、AII受容体との結合型(B)と遊離型(F)の放射能を計測し、reciprocal解析よりバルサルタンの結合阻害様式を解析した。

成績：reciprocal解析において最大結合(B_{max} ：y軸交点)が変化しないことから、ラット大動脈平滑筋細胞膜分画の AT_1 受容体におけるAIIの結合に対してバルサルタンの阻害様式は競合的拮抗であるものと考えられた(図ホ-20)。



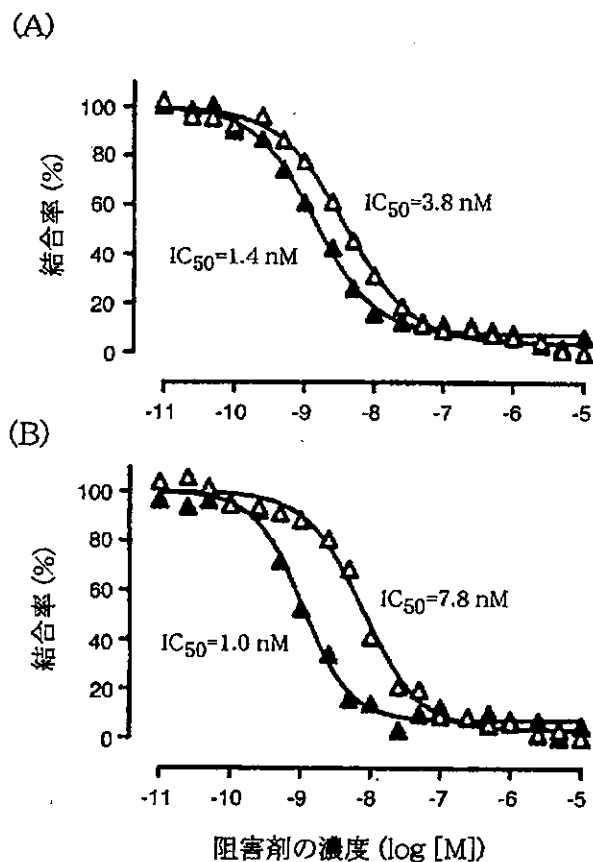
図ホ-20 ラット大動脈平滑筋細胞膜分画のAII受容体におけるバルサルタンの結合阻害様式.

バルサルタン 1, 2, 4 nM存在下, 非存在下において, AII受容体への結合型(B)と遊離型(F)とを解析した. 0.175 nMの放射性標識した $[^{125}I]$ -(Sar¹, Ile⁸)-AII は非標識(Sar¹, Ile⁸)-AIIの 0.05-5 nMと振盪した.

3) AT_1 受容体における結合性

方法：ラット及びマーモセット肝臓膜分画を AT_1 受容体膜標本とした。それぞれの膜分画に $[^3H]$ -バルサルタン 3 nMを加え振盪した後、種々の濃度の非標識(Sar^1, Ile^8)-A II 又は非標識バルサルタンを加え 2 時間振盪し、膜分画に結合した放射能を計測した。非特異的結合は、1 μM の非標識A II 存在下で振盪した時の計測値を用いた。 IC_{50} 値はロジスティック用量-反応解析より求めた。

成績：(Sar^1, Ile^8)-A II が放射性標識したバルサルタンを結合部位から完全に解離したことにより、バルサルタンの結合は AT_1 受容体に特異的であることを示した。バルサルタンのラット及びマーモセット肝臓膜分画に対する IC_{50} 値はそれぞれ3.8nM及び7.8nMであった。一方、それぞれの膜分画に対する(Sar^1, Ile^8)-A II の IC_{50} 値は1.4nM及び1.0nMであった(図ホ-21)。



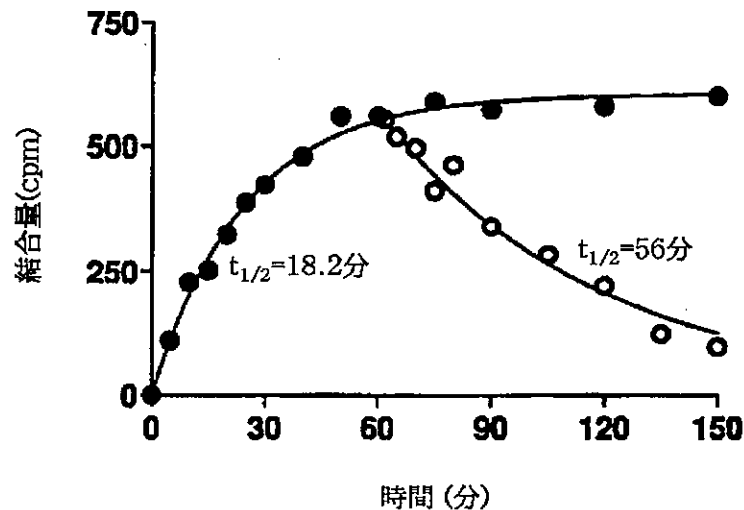
図ホ-21 ラット (A) 及びマーモセット (B) の肝臓膜分画に対するバルサルタンの結合性。

$[^3H]$ -バルサルタン 3 nMと種々濃度の非標識(Sar^1, Ile^8)-A II (△) または非標識バルサルタン (▽)を加え振盪し、膜分画に結合した特異的結合率を求めた。

4) AT_1 受容体における結合と解離

方法：ラット大動脈平滑筋細胞膜分画を AT_1 受容体膜標本とした。膜分画に $[^3H]$ -バルサルタン 2 nMを加え振盪し、膜分画に結合した放射能を計測した。また、60分後に非標識バルサルタン(10 μM)を添加し、 $[^3H]$ -バルサルタンを解離させ、膜に結合している $[^3H]$ -バルサルタンを計測した。非特異的結合は、1 μM の非標識A II存在下で振盪した時の計測値を用いた。

成績： $[^3H]$ -バルサルタンの結合は90分以内に平衡に達し、結合速度定数は $11.27 \pm 3.15 \times 10^6$ /モル/分($t_{1/2}$ は 18.2 ± 3.4 分, $n=4$)であった。 $[^3H]$ -バルサルタンを加え振盪60分後に、非標識バルサルタンを添加すると $[^3H]$ -バルサルタンは徐々に解離し、解離速度定数は 0.0121 ± 0.0016 /分($t_{1/2}$ は 56 ± 7 分, $n=4$)であった(図ホ-22)。



図ホ-22 ラット大動脈平滑筋細胞膜分画 AT_1 受容体における $[^3H]$ -バルサルタンの結合と解離。

$[^3H]$ -バルサルタンの膜分画に対する結合(●)と60分後に非標識バルサルタンを添加した後の $[^3H]$ -バルサルタンの解離(○)を示す。

5) 神経伝達物質受容体及びカルシウムチャンネルに対する作用

方法：ラット大脳又は大脳皮質膜分画と放射性標識した種々(α_1 -, α_2 -, β -アドレナリン受容体, セロトニン5-HT₁と5-HT₂受容体, ヒスタミンH₁受容体, ムスカリン様アセチルコリン受容体, GABA_A受容体, ベンゾジアゼピン受容体, μ 型オピオイド受容体, アデノシンA₁受容体)のリガンドの反応液中にバルサルタン10 μ Mを添加し, 膜分画に結合したそれぞれのリガンドの放射能を計測した。バルサルタンの各種神経伝達物質受容体への特異的結合の抑制率を解析した。また, GABA_A受容体に対する作用はウシ大脳皮質膜分画を, サブスタンスP受容体に対する作用はウシ網膜膜分画を, カルシウムチャンネルに対する作用はモルモット心臓膜分画を用いて同様に行った。

成績：バルサルタンは10 μ Mの高濃度においても, それぞれのリガンドと受容体の結合にほとんど影響を与えなかったことから, バルサルタンが神経伝達物質受容体及びカルシウムチャンネルに対して結合阻害作用を示さないと考えられた(表ホー8)。

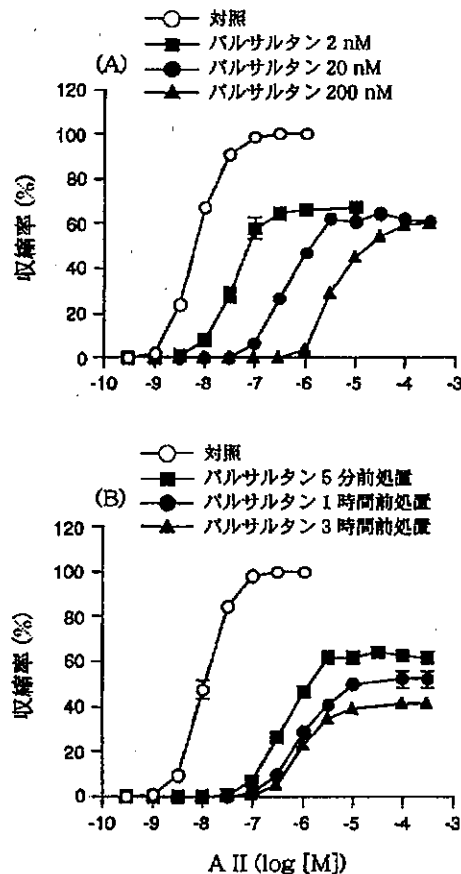
表ホー8 バルサルタンの神経伝達物質受容体及びカルシウム(Ca²⁺)チャンネルとの相互作用

リガンド	受容体	バルサルタン濃度 [μ M]	抑制率 [%] n=3
[³ H] - プラゾシン	α_1 -アドレナリン	10	15
[³ H] - クロニジン	α_2 -アドレナリン	10	13
[³ H] - ジヒドロアルプレノロール	β -アドレナリン	10	8
[³ H] - セロトニン	セロトニン 5-HT ₁	10	0
[³ H] - ケタンセリン	セロトニン 5-HT ₂	10	13
[³ H] - ドキセピン	ヒスタミン H ₁	10	18
[³ H] - cis-メチルジオキソラン	ムスカリン様アセチルコリン	10	0
[³ H] - ムシモール	GABA _A	10	0
[³ H] - CGP 27492	GABA _B	10	0
[³ H] - フルニトラゼパム	ベンゾジアゼピン	10	3
[³ H] - ナロキソン	μ 型オピオイド	10	0
[³ H] - N6-シクロヘキシルアデノシン	アデノシン A ₁	10	0
[³ H] - サブスタンス P	サブスタンス P	10	0
[³ H] - ニトレンジピン	ジヒドロピリジン様 Ca ²⁺ チャンネル	10	0
[³ H] - ニトレンジピン+ベラパミル	ジルチアゼム様 Ca ²⁺ チャンネル	10	0
[³ H] - デスメトキシベラパミル	ベラパミル様 Ca ²⁺ チャンネル	10	0

6) ウサギ摘出大動脈における収縮抑制作用

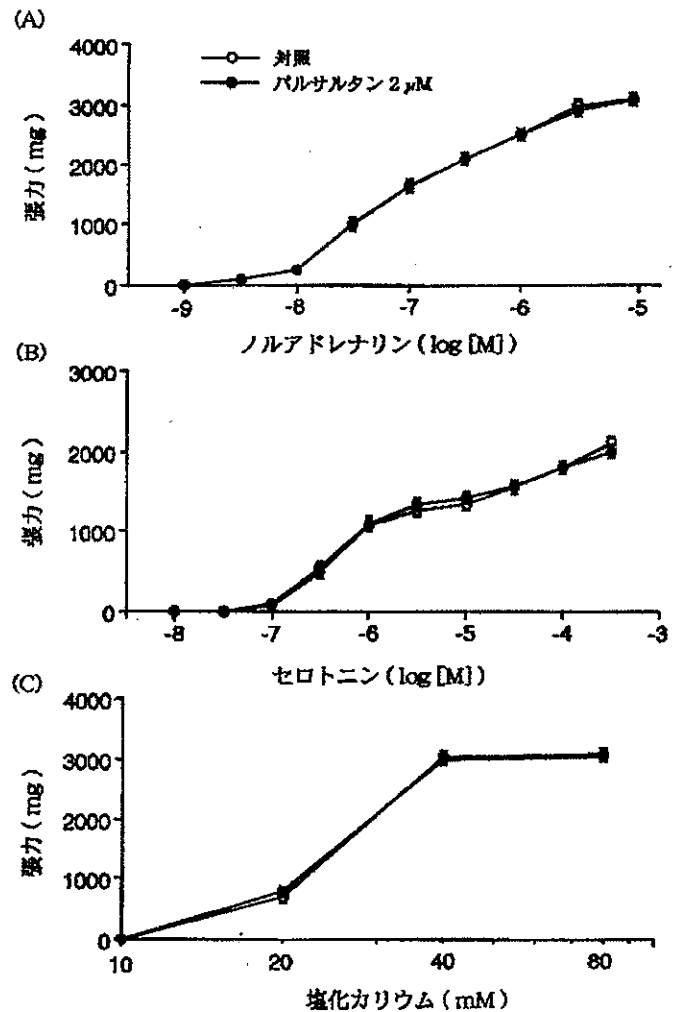
方法：体重2～2.5kgの雄性ウサギより摘出した胸部大動脈のリング標本を用いて、バルサルタン2, 20及び200nMを5分間前処置し、AIIによる収縮に対する抑制作用を検討した。更に、バルサルタン20nMを5分, 1時間, 3時間前処置し、AIIによる収縮に対する抑制作用を検討した。EC₅₀値はロジスティック用量-反応解析より求めた。また、バルサルタン2 μ Mを5分間前処置し、ノルアドレナリン、セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対する作用を検討した。

成績：バルサルタン2, 20及び200nMの5分間前処置はAII濃度-反応曲線を最大反応の減少を伴って濃度依存的に右方に移動した(図ホ-23A)。バルサルタン20nMを5分, 1時間, 3時間前処置すると、AII濃度-反応曲線の最大反応を減少し、5分間前処置では、AIIのEC₅₀値は15nMから410nMに、1時間及び3時間の前処置ではそれぞれ920nM, 930nMに増加した(図ホ-23B)。一方、ノルアドレナリン、セロトニン及び塩化カリウムによる収縮に対しては、バルサルタン(2 μ M)は抑制作用を示さず、AII受容体を選択的に阻害することが示唆された(図ホ-24)。



図ホ-23 ウサギ摘出大動脈におけるA II収縮に及ぼすバルサルタンの影響。

A: バルサルタンは5分間前処置した。B: バルサルタンは20 nM 処置した。
各点は平均値±標準誤差を示す (A: n=12-14, B: n=4-14)。



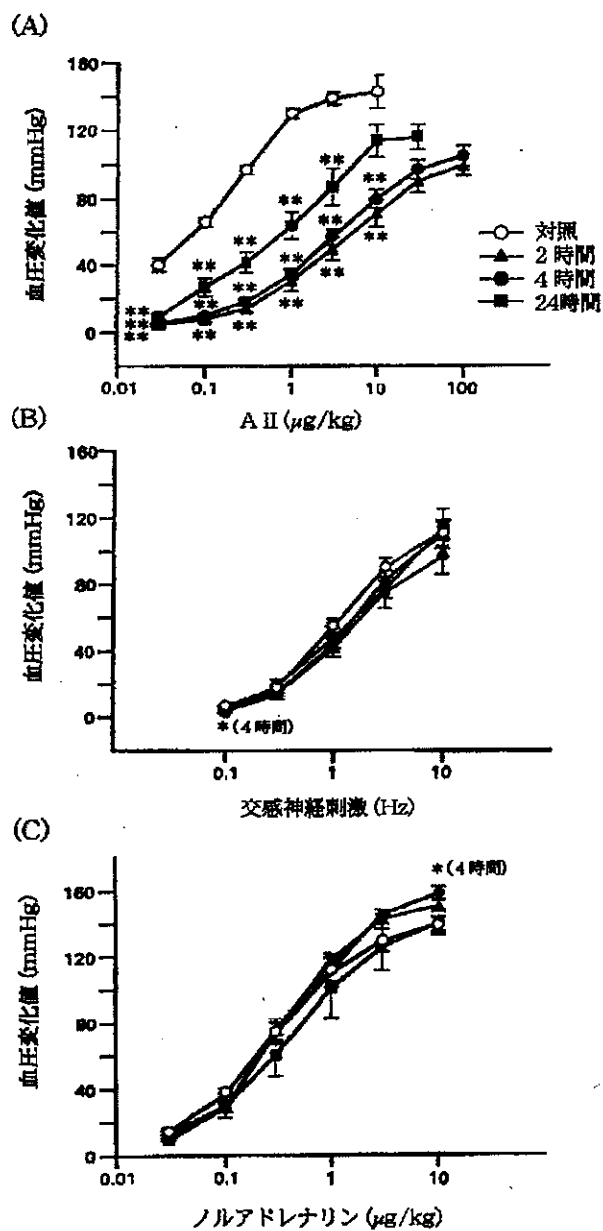
図ホ-24 ウサギ摘出大動脈におけるノルアドレナリン(A), セロトニン(B) 及び塩化カリウム(C)誘発収縮に及ぼすバルサルタンの影響.

バルサルタンは5分間前処置した。
各点は平均値±標準誤差を示す (n=8)。

7) 脊髄破壊ラットにおけるAII誘発昇圧反応に対する作用

方法：8～11週齢のSD系雄性ラットを実験に使用した。麻酔下で脊髄を破壊し、直ちに人工呼吸器に接続した後、血圧測定及び薬物投与のためにそれぞれ頸動脈及び頸静脈にカテーテルを挿管した。バルサルタンは10mg/kgの用量で経口投与し、投与前及び投与2, 4, 24時間後にAIIの静脈内投与、10秒間の交感神経刺激(刺激幅：1 msec, 頻度：0.1～10Hz)及びノルアドレナリンの静脈内投与により誘発される昇圧反応に対する作用を麻酔下にて検討した。なお、AIIは0.03～100 μg/kgの範囲で、また、ノルアドレナリンは0.03～30 μg/kgの範囲で静脈内投与された。

成績：バルサルタン10mg/kgの経口投与はAIIにより誘発された昇圧反応を有意に抑制したが、交感神経刺激及びノルアドレナリンによる昇圧反応に対して有意な作用を示さなかった(図ホ-25)。



図ホ-25 脊髄破壊ラットにおけるA II(A), 交感神経刺激(B), ノルアドレナリン(C)による昇圧反応に及ぼすバルサルタンの影響.

バルサルタン 10 mg/kg 経口投与後 2, 4, 24 時間後に, A II 静脈内投与, 交感神経刺激, ノルアドレナリン静脈内投与それぞれの昇圧反応に対する作用を対照と比較検討した.

昇圧反応前の平均血圧(対照, バルサルタン投与 2, 4, 24 時間後)

(A) 57 ± 4 , 51 ± 5 , 51 ± 3 , 47 ± 3 (mmHg)

(B) 60 ± 5 , 55 ± 6 , 53 ± 4 , 51 ± 2 (mmHg)

(C) 57 ± 4 , 54 ± 5 , 58 ± 6 , 49 ± 2 (mmHg)

各点は平均値 $\pm$ 標準誤差 (n=4-8) を示す.

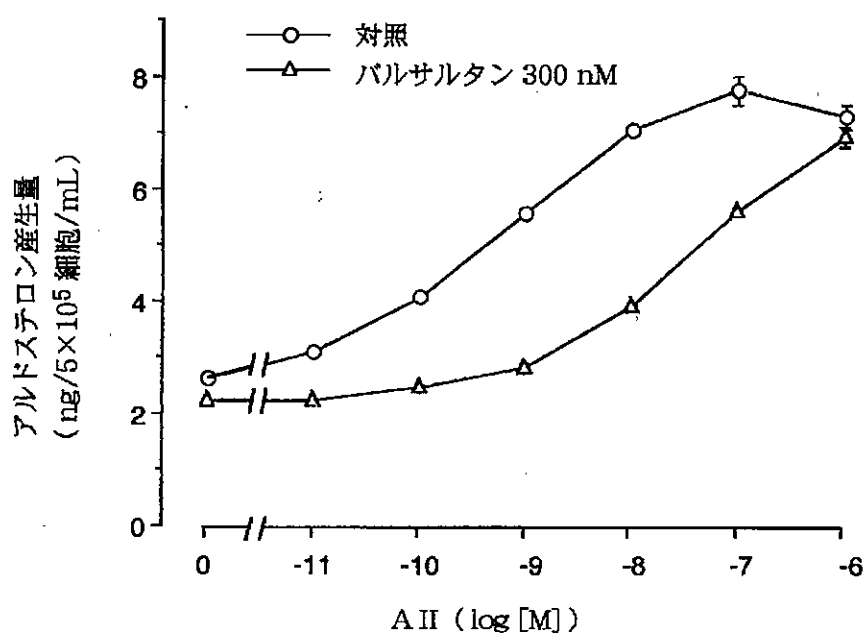
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較 (Dunnett の多重検定).

8) ウシの副腎球状層細胞におけるA II刺激による

アルドステロン産生に対する作用

方法：ウシの副腎より球状層細胞を単離し、その細胞浮遊液を調製した。球状層細胞(5×10^5 細胞)浮遊液を $10^{-11} \sim 10^{-6}$ Mの濃度のA II及び300nMバルサルタンと共に95%O₂/5%CO₂通気下、37℃、2時間振盪した後、遠心し、上清へ遊離したアルドステロンをラジオイムノアッセイにより測定した。

成績：対照群に比較して、バルサルタン300nMは最大反応に影響を与えることなくA IIによるアルドステロンの産生を著明に抑制した(図ホ-26)。



図ホ-26 ウシ副腎球状層細胞のA II刺激によるアルドステロン産生に対するバルサルタンの抑制作用。

各点は平均値±標準誤差を示す(n=6)。

9) SHRにおける血漿中レニン活性, A I, A II 及び

アルドステロン濃度に及ぼす作用

方法：9～11週齢で収縮期血圧が170mmHg以上の高血圧を発症した雄性SHRを実験に使用した。バルサルタンは10mg/kg/日の用量で、1日1回、28日間連続経口投与した。バルサルタン投与前及び最終投与24時間後、及び最終投与2週間後に血漿中のレニン活性, A I, A II 及びアルドステロン値を測定した。

成績：バルサルタン10mg/kg/日の28日間連続経口投与は、対照群に比較して、血漿中のレニン活性, A I 値, A II 値を有意に上昇させたが、血漿中アルドステロンの上昇に関しては対照群と同程度であった(図ホ-27)。最終投与2週間後には、血漿中のレニン活性, A I, A II およびアルドステロン値のいずれについても、バルサルタン投与群と対照群との間には、有意な差が認められなかった。

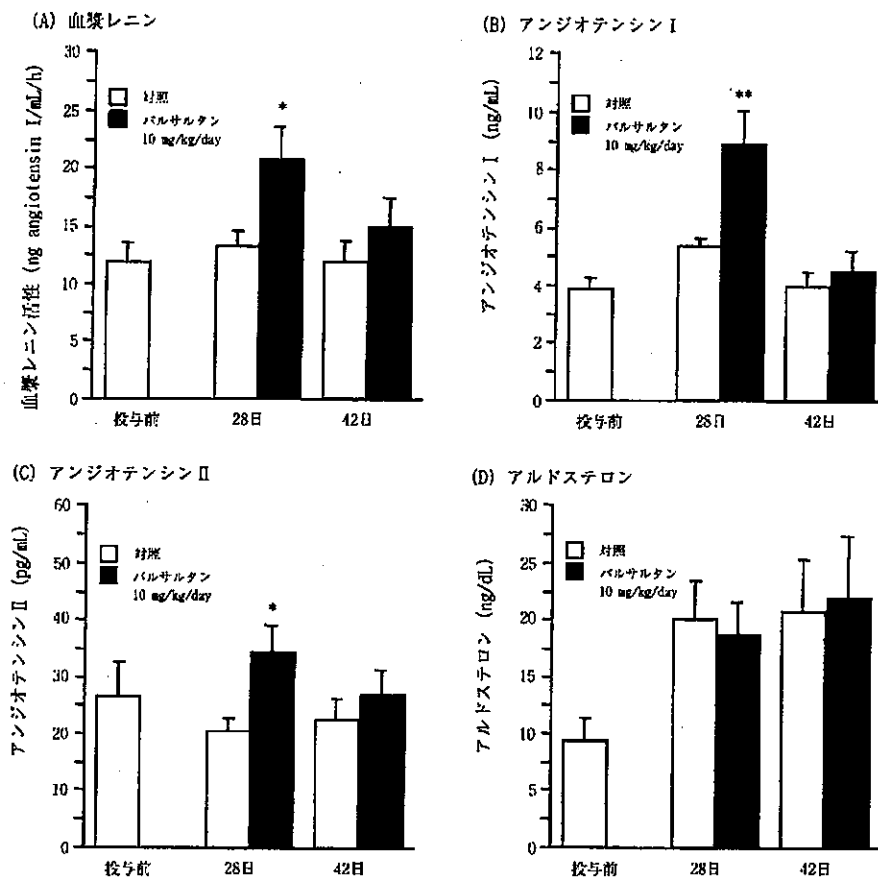
R-A系において、A II は血圧、体液量および電解質バランスの調節に重要な役割を演じ、レニン産生に負のフィードバックをかけていることが知られている¹⁾。バルサルタンがA II 受容体を拮抗阻害することによって、血漿レニン活性およびA II が上昇したものと考えられる。血漿レニン活性, A II の上昇は他のA II 受容体拮抗薬でも同様に報告されている²⁻⁴⁾。

1) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of
Therapeutics-9th Ed., Section V(1996)

2) Ohtawa, M., et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 35, 290 (1993)

3) Pals, D.T., et al., Clin. Exper. Hypertens., 15, 1 (1993)

4) Wagner, C. et al., Am. Soc. Nephrol., Suppl 11, S169 (1999)



図ホ-27 SHRにおける血漿中レニン活性, AI, AII 及びアルドステロン濃度に及ぼす作用.

各値は平均値±標準誤差を示す(n=11-12).

* p<0.05, ** p<0.01 対照との比較(Studentのt 検定).

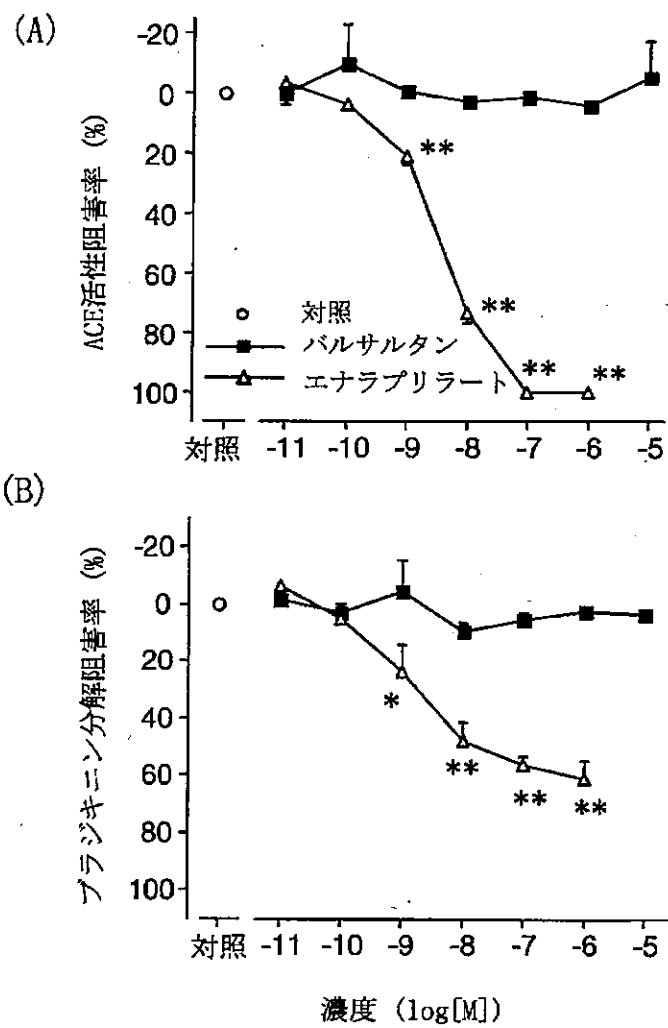
10) 培養ヒト気管支上皮細胞におけるACE活性と ブラジキニン分解に対する作用

ACE阻害薬の副作用で空咳は臨床上最も問題となるものの一つである。その発生機序は必ずしも明らかではないが、ブラジキニンの分解が抑制されてキニン系の活性が増強することと関連していると考えられている^{1, 2)}。これはACEがAⅠをAⅡに変換するばかりでなく、ブラジキニンなどのキニン類も分解する³⁾ので、ACE阻害によりこれらペプチドの分解も抑制され、蓄積されたペプチドが咳を引き起こす可能性が示唆されている⁴⁾。そこで、培養正常ヒト気管支上皮細胞を用いてバルサルタンのACE活性及びブラジキニン分解に対する影響を、エナラプリルの活性代謝物エナラプリラートと比較検討した。

方法：ヒト気管支上皮細胞を培養し、培養上清を回収した。上清をバルサルタン 10^{-11} ～ 10^{-5} Mあるいはエナラプリルの活性代謝物エナラプリラート 10^{-11} ～ 10^{-6} Mと合成基質であるHHL(hippuryl-L-histidyl-L-leucine)とを37℃、20時間振盪した後、ACE活性の指標として分解産物であるhippuric acidの量をHPLCで測定した。また、ブラジキニン分解能については、外から添加したブラジキニンの量を3時間後にエンザイムイムノアッセイにより測定した。

成績：エナラプリラートは気管支上皮細胞のACE活性を顕著に抑制するのに対し、バルサルタンはACE活性には影響を与えなかった(図ホー28A)。エナラプリラートはブラジキニンの分解を有意に抑制するのに対し、バルサルタンは作用を示さなかった(図ホー28B)。この結果は、バルサルタンがカリクレインーキニン系に影響せず、キニン類の分解抑制に基づくと考えられる空咳を誘発する可能性が少ないことを示した。

-
- 1) Overlack, A., et al., Drug Safety, 15, 72 (1996)
 - 2) Gradman, A., et al., Hypertension, 25, 1345 (1995)
 - 3) Linz, W., et al., Pharmacol. Rev., 47, 25 (1995)
 - 4) Fox, A.J., et al., Nature Med., 2, 814 (1996)



図ホ-28 ヒト気管支上皮細胞培養上清中のACE活性阻害(A)及びブラジキニン分解阻害(B)に対するバルサルタン及びエナラプリラートの効果.

各点は平均値±標準誤差を示す(n=3).

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照との比較 (Dunnettの多重検定).

(3) 光学異性体(R体/CGP 49309)の効力についての薬理作用

製剤中には原薬(バルサルタン)由来の合成不純物及び分解物である光学異性体が表示量の %以下混在することが考えられる。この光学異性体について、バルサルタンと同様に、ラット大動脈平滑筋細胞膜分画を用いてAT₁受容体に対する結合親和性を検討した。

方法：AT₁受容体膜標本として、ラット大動脈平滑筋細胞膜分画を用いた。膜分画に放射性標識したAIIと共に検体(光学異性体又はバルサルタン)を加え、60分間振盪した後、膜分画に結合した放射能を計測した。非特異的結合は、高濃度(1 μ M)の非標識AII存在下で求めた。IC₅₀値はロジスティック用量-反応解析より求めた。阻害定数K_iはCheng-Prusoffの式より算出した。

成績：光学異性体及びバルサルタンのIC₅₀値はそれぞれ410 $\pm$ 50nM及び2.71 $\pm$ 0.35nMであった(表ホ-9)。また、K_i値はそれぞれ330nM及び2.38nMであり、AT₁受容体への光学異性体の結合親和性はバルサルタンの約1/100以下と低かった。これらの結果と光学異性体は原体の表示量に対して %以下の含有率であることを考慮すると、その活性は無視し得ると考えられた。

表ホ-9 バルサルタンの光学異性体(R体/CGP 49309)のAT₁受容体に対する結合親和性

	光学異性体 (n=4)	バルサルタン (n=5)
IC ₅₀ (nM)	410 $\pm$ 50	2.71 $\pm$ 0.35
K _i (nM)	330	2.38

数値は平均値 $\pm$ 標準誤差を示す

(4) 代謝物の効力についての薬理作用

バルサルタン80mgをヒトに経口投与した場合、血漿、尿及び糞中には未変化体が主として存在する。ヒトの主代謝物は4-ヒドロキシ体(M-2)であるが、M-2は尿中に投与量の約1%、糞中に約8%が認められる。この代謝物について、バルサルタンと同様に、ラット大動脈平滑筋細胞膜分画を用いてAT₁受容体に対する結合親和性を検討した。

方法：AT₁受容体膜標本として、ラット大動脈平滑筋細胞膜分画を用いた。膜分画に放射性標識した(Sar¹, Ile⁸)-AIIと共に検体(バルサルタン及びM-2)を加え、120分間振盪した後、膜分画に結合した放射能を計測した。IC₅₀値はロジスティック用量-反応解析より求めた。阻害定数K_iはCheng-Prusoffの式より算出した。

成績：ヒト主要代謝物であるM-2及びバルサルタンのIC₅₀値はそれぞれ470±30nM及び2.36±0.11nMであった(表ホ-10)。また、K_i値はそれぞれ370nM及び1.86nMであった。これらの結果は、AII受容体へのM-2の結合親和性はバルサルタンの約1/200であることを示し、80mgのバルサルタンをヒトに経口投与した場合、血漿中には主として未変化体として存在し、M-2の血漿中濃度は低く、また、M-2の尿糞中への排泄も投与量の9%と低いことを考慮すると、M-2の薬理作用への寄与はほとんどないと考えられる。

表ホ-10 バルサルタンの代謝物M-2の
AT₁受容体に対する結合親和性

	M-2 (n=5)	バルサルタン (n=6)
IC ₅₀ (nM)	470±30	2.36±0.11
K _i (nM)	370	1.86

数値は平均値±標準誤差を示す

(5) 本剤とエナラプリルとの比較

- 1) 腎性高血圧(2K1C)ラットにおける降圧作用及び48時間の作用持続性で比較すると、バルサルタン10mg/kgの単回経口投与は、エナラプリル3mg/kgと同等と考えられた(図ホ-2)。28日間連続経口投与でもバルサルタン10mg/kg/日の経口投与は、エナラプリル3mg/kg/日の降圧作用とほぼ同等と考えられた(図ホ-3)。
- 2) SHRにおける降圧作用及び投与後8時間までの作用持続性で比較すると、バルサルタン1~3mg/kgの単回経口投与は、エナラプリル1mg/kgとほぼ同等と考えられた(図ホ-4)。28日間連続経口投与ではバルサルタン3mg/kg/日の経口投与は、エナラプリル3mg/kg/日の降圧作用と同等と考えられた(図ホ-5)。
- 3) SHR-SPにおける降圧作用及び投与後12時間までの作用持続性で比較すると、バルサルタン30mg/kgの単回経口投与は、エナラプリル10mg/kgと同等と考えられた。44週間連続経口投与でも、バルサルタン30mg/kg/日の投与とエナラプリル10mg/kg/日の投与による降圧作用は、ほぼ同等と考えられた(図ホ-6)。
- 4) 培養ヒト気管支上皮細胞を用いてバルサルタンのACE活性に対する影響をエナラプリルの活性代謝物エナラプリラートと比較すると、バルサルタンはACE活性及びブラジキニン分解に影響しなかったが、エナラプリラートはACE活性及びブラジキニンの分解を有意に抑制した(図ホ-27)。

以上、本剤の降圧作用をエナラプリルと比較すると、エナラプリルの約1~3倍の用量でエナラプリルと同等の降圧効果を示すと考えられた。また、本剤はエナラプリルの様にACE活性阻害作用及びブラジキニン分解抑制作用を示さず、AT₁受容体を特異的に阻害することにより降圧作用を発揮するので、ACE阻害薬で観察される空咳のような副作用を発現させる可能性が低いものと考えられた。

考 察

バルサルタンは、大動脈平滑筋細胞のAT₁受容体に対するAIIの結合を阻害したが、ヒト子宮筋のAT₂受容体に対して阻害作用を示さなかった。また、受容体レベルでの阻害様式は競合的拮抗を示した。高濃度(10 μ M)においてもバルサルタンはAT₁及びAT₂以外の受容体、すなわち、 α_1 -, α_2 -, β -アドレナリン受容体、セロトニン5-HT₁と5-HT₂受容体、ヒスタミンH₁受容体、ムスカリン様アセチルコリン受容体、GABA_AとGABA_B受容体、ベンゾジアゼピン受容体、 μ 型オピオイド受容体、アデノシンA₁受容体、サブスタンスP受容体及びカルシウムチャンネルに対して、親和性をほとんど示さなかった。これらのことより、バルサルタンはAT₁受容体に対して高い特異性を示すことが推察された。更に、その高い特異性は、[³H]-バルサルタンが単一部位に結合し、その結合は(Sar¹, Ile⁸)-AIIによって完全に置換されたことにより裏付けられた。

本剤のAII受容体に対する特異性は、ウサギ摘出大動脈標本を用いた血管収縮反応に対する検討によっても確認された。この標本において、バルサルタンはAII誘発収縮を抑制したが、2 μ Mの高濃度においてもノルアドレナリン、セロトニンあるいは塩化カリウムによる収縮に影響を与えなかった。

ウサギ摘出大動脈リング標本では、バルサルタンはAII濃度-血管収縮反応曲線を右方に移動したが、最大反応の減少を伴っていた。一方、ウシの副腎球状層細胞では、バルサルタンはAII誘発アルドステロン産生を、AIIに対する最大反応に影響を与えることなく抑制した。この不一致は、これらの実験のプロトコールの違いによって説明される。結合実験及びアルドステロン産生実験では、バルサルタン及びAIIを同時に添加しているが、大動脈標本を用いた実験ではAII添加の前にバルサルタンを添加している。競合的、非競合的な拮抗作用は共に、振盪時間に依存し、バルサルタンは、結合と解離の試験成績より、約1時間の振盪時間が平衡に達するのに必要である。したがって、大動脈標本ではゆっくりと解離するバルサルタンの存在下では、AIIと受容体との結合が平衡に達する時間が延長されたために、最大反応の減少を伴ったと考えられる。このようなinsurmountableな拮抗と呼ばれる阻害については、受容体部位におけるゆっくりしたreversibleな拮抗によって引き起こされることが報告されている^{1,2)}。

バルサルタンのAII受容体拮抗作用の特異性は、in vivoにおける経口投与によっても認められた。脊髄破壊ラットにおいて、バルサルタンは、ノルアドレナリンあるいは交感神経の電気刺激による昇圧反応には影響を与えることなく、AIIの用量-昇圧反応曲線を右方に移動させた。これらの作用はバルサルタンの単回経口投与2時間後、4時間後及び24時間後に観察された。しかし、レニン活性が低下しているDOCA/Salt型高血圧ラットではバルサルタンは降圧作用を示さず、正常血圧ラットでは、降圧作用を示すのに高用量を要した。これらのことから、バルサルタンの降圧作用は、AT₁受容体に対する選択的拮抗作用により発現するものと思われた。

1) Robertson, M.J., et al., Br. J. Pharmacol., 107, 1173 (1992)

2) Timmermans, P.B.M.W.M., et al., Trends Pharmacol. Sci., 12, 55 (1991)

SHRでは血漿レニン活性は正常値を示すことが知られている¹⁾。正常動物ではバルサルタンの降圧作用は弱いものであったが、SHRではバルサルタンの経口投与は強い降圧作用を示した。この動物モデルでの血管緊張の亢進は、血管壁におけるAIIの局所産生機構(組織R-A系)により維持されていると考えられており²⁾、バルサルタンはこのR-A系を抑制したことにより正常動物に比較して強い降圧作用を示したものと考えられた。

AII受容体の細胞内情報伝達系とその作用の概略を図-29に示した。AT₁受容体は、Gタンパク共役型受容体で、複数の細胞内情報伝達経路を活性化することが知られている^{3~6)}。Gqタンパクを介する経路では、ホスホリパーゼCの活性化により、ホスファチジルイノシトールニリン酸から、イノシトール三リン酸(IP₃)とジアシルグリセロールが産生される。その結果、カルシウムの動員とプロテインキナーゼCの活性化が引き起こされ、AIIの種々の作用が発現する。また、電位依存性Ca²⁺チャンネルにも作用し、持続的に細胞外Ca²⁺の細胞内への流入を引き起こす。これに対し、Giタンパクを介する経路では、アデニル酸シクラーゼの活性を抑制することによりcAMP濃度を低下させることが知られている。さらに、Janus kinase(JAK)のチロシンリン酸化、signal transducers and activators of transcription(STAT)、extracellular signal-regulated kinase(ERK)、c-jun NH2-terminal kinase(JNK)、p38、S6キナーゼ、epidermal growth factor(EGF)受容体、platelet-derived growth factor(PDGF)受容体の活性化をおこすことが報告されているが^{7~9)}、これらの役割や相互関係については明らかになっていない。

AII受容体拮抗剤がAT₁受容体に結合すると、上記の情報伝達経路が抑制されることが考えられる。実際に、ラット大動脈血管平滑筋または肝臓において、AII受容体拮抗剤は、AIIによるIP₃産生および細胞内Ca²⁺濃度の上昇を抑制する^{10,11)}こと、また、AIIによるcAMP濃度の低下が抑制される^{10,11)}ことが報告されている。これらのことから、選択的なAT₁受容体拮抗作用を有するバルサルタンもGqおよびGiタンパクを介する情報伝達経路に同様な作用を示すものと推察される。

バルサルタンの有意な降圧効果の発現用量は、用いた動物モデルにより異なっていた。SHRでは、1mg/kgの経口投与により降圧効果が得られたが、腎性高血圧ラット及びSHR-SPでは、3あるいは10mg/kgで、また、ナトリウム枯渇マーモセットでは、10mg/kgで降圧効果が認められた。バルサルタンのSHR-SPでの血管肥厚の抑制作用及び心筋梗塞ラットでの左室拡張末期圧への減弱作用の場合、作用発現には10あるいは30mg/kgの用量を必要とした。この様に、バルサルタン

1) Bunkenburg, B., et al., Hypertension, 18, 278(1991)

2) Dzau, V.J., et al., Circulation, 77(Suppl. I), I-4 (1988)

3) Timmermans, P.B., et al., Pharmacol. Rev., 45, 205 (1993)

4) 奥西秀樹 他, アンジオテンシン受容体拮抗薬のすべて 編集:荻原俊男 他 105 (1997)

5) 金 勝慶 他, 日本臨牀, 57, 1065 (1999)

6) 竹内和久, 日本臨牀 57, 1070 (1999)

7) Berk, B.C., et al., Circ. Res. 80, 607 (1997)

8) Eguchi, S., et al., J. Biol. Chem., 273, 8890 (1998)

9) Marrero, M.B., et al., Nature, 6528, 247 (1995)

10) Ko, Y., et al., Eur. J. Pharmacol., 227, 215 (1992)

11) Bauer, P.H., et al., Mol. Pharmacol., 39, 579 (1991)

のモデル動物での有効用量は、1ないし3mg/kgから30mg/kgであると考えられる。バルサルタンをラットに経口投与(3, 15及び60mg/kg)した時の未変化体の血液中濃度(タンパク非結合型濃度)は、0.0703, 0.278及び0.359 μM (C_{max} 値), 0.930, 4.55及び32.9nM(24時間後の値)と算出される。

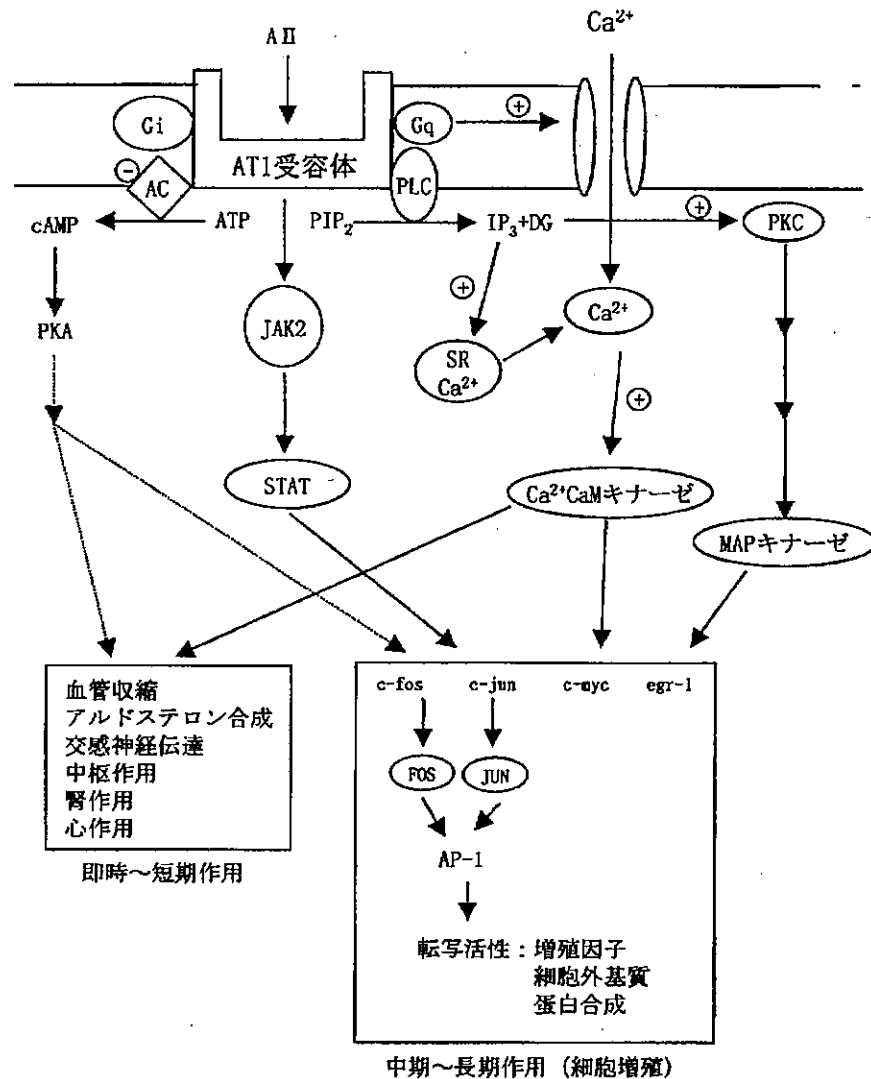
ラット大動脈細胞膜分画でのバルサルタンの K_i 値は2.38nMであり、上記の投与量では、作用発現に十分な血液中濃度になっているものと考えられる。一方、男性健常人に20, 40, 80及び160mgを空腹時単回経口投与した場合、血漿蛋白非結合型濃度は、それぞれ0.138, 0.220, 0.266及び0.495 μM (C_{max} 値), 0.769, 3.23, 7.69及び20.2nM(24時間後の値)と算出される。

。上記の未変化体の蛋白非結合型濃度とバルサルタンの臨床用量(一日一回40–160mg)を考慮すると、ラットの薬効用量でのバルサルタンの血液中濃度と臨床用量での血液中濃度は、近似していると考えられる。

バルサルタンは、2K1Cラットにおける連続経口投与およびナトリウム枯渇マーマセットにおける静脈内投与(実測値の比較)試験において心拍数を低下させた。2K1Cラットにおける心拍数の低下については、AIIの心臓に対する直接作用および交感神経系を介した間接作用をバルサルタンが抑制したために引き起こされたと考えられた。心拍数の低下はエナラプリルの投与によっても同様に観察された。ナトリウム枯渇マーマセットにおいては、実測値の比較で、バルサルタン1mg/kgの静脈内投与2時間後に有意な心拍数の低下が認められたが、変化値の比較では心拍数への影響は認められなかった。しかし、バルサルタンを経口投与した時には、高用量の30mg/kgにおいても心拍数に影響が認められなかった。さらに、2K1Cラットにおけるバルサルタンの静脈内投与、2K1Cラット、SHR、SHR-SP、2K1Cイヌおよびナトリウム枯渇イヌにおける経口投与では、心拍数に対する影響は認められなかった。従って、バルサルタンの心拍数への影響は著明なものではなく、一部のモデルにおいてのみ認められるものと考えられた。ヒトにおける第I相単回投与試験においては、バルサルタン320mg/day(最高用量)でも脈拍数に大きな変動はみられていない。

SHRにおける他剤(チアジド系利尿薬、カルシウム拮抗薬及びアドレナリン作動性 β 遮断薬)との併用効果の検討において、バルサルタン3mg/kgとプロプラノロール10mg/kgの併用単回経口投与及び併用連続経口投与により、バルサルタンの降圧作用に減弱又は減弱傾向が認められた。高血圧モデルラットにおけるR-A系阻害薬と β 遮断薬との併用降圧効果について表ホー11にまとめた。ロサルタン¹⁾は腎性高血圧ラット(RHR)において、また、ベナゼプリル²⁾はSHRにおいて、降圧作用を示さない低用量のプロプラノロールとの併用により、これらの薬物の降圧効果は減弱している。また、カンデサルタン³⁾及びカプトプリル⁴⁾は、SHRにおいて、それぞれアテノロール単独及びプロプラノロール単独で降圧作用を示す用量で併用効果が検討されているが、これらの場合においても、カンデサルタンあるいはカプトプリル単独でのそれぞれの降圧効果と比較して、併用による更なる降圧効果は観察されていない。イヌにおいては、エナラプリル

とアテノロールの併用投与により単独投与以上の降圧効果を示さない⁵⁾ことが報告されている。以上のように、高血圧モデル動物では、AII受容体拮抗薬又はACE阻害薬と β 遮断薬とで併用降圧効果は認められないとする報告が一般的である。



図ホー29 AII受容体の情報伝達系とその作用

AC: アデニル酸シクラーゼ, PLC: ホスホリパーゼC, PKA: プロテインキナーゼA, PKC: プロテインキナーゼC, PIP2: ホスファチジルイノシトール二リン酸, IP3: ホスファチジルイノシトール三リン酸, DG: ジアシルグリセロール, JAK: Janus Kinase, STAT: signal transducers and activators of transcription, CaM: カルモジュリン

- 1) Wong, P.C., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 252, 726 (1990)
- 2) 瀧澤美保子 他, 薬理と治療 19, 833 (1991)
- 3) Wada, T. et al., Hypertens. Res., 19, 247 (1996)
- 4) Antonaccio, M. J., et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 162, 429 (1979)
- 5) Cambridge, D., et al., Br. J. Pharmacol., 106, 342 (1992)

表ホー-11 高血圧ラットにおけるAII受容体拮抗薬又はACE阻害薬と β 遮断薬との併用降圧効果

A II受容体拮抗薬 又はACE阻害薬	高血圧 モデル	A II受容体拮抗薬又 はACE阻害薬の単独効果	β 遮断薬の単独効果	併用効果	引用文献
バルサルタン (A II受容体拮抗剤)	SHR	バルサルタン3mg/kg 経口投与5時間後に 収縮期血圧が約 12mmHg低下	プロプラノロール10mg/kg 経口投与は収縮期血圧に 影響なし	併用投与5時間後 に収縮期血圧が約 1mmHg低下	
ロサルタン (DuP 753) (A II受容体拮抗薬)	RHR	ロサルタン3mg/kg静 脈内投与により平均 血圧が83mmHg低下	プロプラノロール1mg/kg 静脈内投与により平均血 圧は変化なし	プロプラノロール 投与30分後、ロサ ルタン投与により 平均血圧は43mmHg 低下	1)
カンデサルタン (TCV-116) (A II受容体拮抗薬)	SHR	カンデサルタン1 mg/kg経口投与5時間 後に収縮期血圧が約 39mmHg低下 [#]	アテノロール50mg/kg経口 投与5時間後に収縮期血 圧が約12mmHg低下 [#]	併用投与5時間後 に収縮期血圧が約 35mmHg低下 [#]	2)
カプトプリル (ACE阻害薬)	SHR	カプトプリル30mg/kg 経口投与3時間後に 平均血圧が46.9mmHg 低下	プロプラノロール30mg/kg 経口投与3時間後に平均 血圧が34.4mmHg低下	併用投与3時間後 に平均血圧が 27.4mmHg低下	3)
ベナゼプリル (ACE阻害薬)	SHR	ベナゼプリル3mg/kg 経口投与5時間後に 収縮期血圧が約 18mmHg低下 [#]	プロプラノロール10mg/kg 経口投与により収縮期血 圧に殆ど影響なし(予備試 験による検討)	併用投与5時間後 に収縮期血圧が [#] 約4mmHg低下 [#]	4)

RHR：腎性高血圧ラット

#：引用文献の図からの読み取り値

- 1) Wong, P.C., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 252, 726 (1990)
- 2) Wada, T., et al., Hypertens. Res., 19, 247 (1996)
- 3) Antonaccio, M. J., et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 162, 429 (1979)
- 4) 瀧澤美保子 他, 薬理と治療, 19, 833 (1991)

一方、ヒトにおいてはACE阻害薬と β 遮断薬による高血圧治療に際し、併用効果は軽度であるが有効とする見解が一般的となっている^{1,2)}。カプトプリル治療抵抗性の本態性高血圧症例において、プロプラノロール又はピンドロールの併用治療により有意な併用降圧効果が認められること³⁾、アテノロール単独で十分な降圧効果が得られない高血圧症例にリシノプリルを追加すると軽度ながら拡張期血圧の下降が観察されること^{4,5)}、また、種々の β 遮断薬(アテノロール、メトプロロール、ピンドロール)単独で降圧効果が十分でない本態性高血圧症例にアラセプリルを併用すると降圧効果の増強が観察されること⁶⁾、など併用投与が有効であることが報告されている。更に、バルサルタンについてはアテノロールとの併用で相加的な降圧効果が認められることが報告されている⁷⁾。

バルサルタンの降圧効果をエナラプリルと比較すると、エナラプリルの約1～3倍の用量で同等の効果を示すと考えられた。また、本剤はACE活性阻害作用及びブラジキニン分解抑制作用を示さなかったことより、空咳のような副作用を発現させる可能性が低いものと考えられた。

他のAII受容体拮抗薬ロサルタンとの比較は表ホ-12にまとめた。ラット副腎皮質膜分画において、バルサルタンのAT₁受容体に対する親和性はロサルタンの約3倍高く、活性代謝物(EXP 3174)の約5倍の親和性を示した。また、ラット肝臓膜分画においてAT₁受容体結合特異性をみると、バルサルタンはAII結合部位に特異的に結合しているのに対し、ロサルタンはAII結合部位以外の部位にも結合した。ロサルタンのAII結合部位以外への結合に関しては、他にもin vitro及びin vivoにおいて報告されている⁸⁻¹⁰⁾。腎性高血圧(2K1C)ラットにおける降圧作用の比較では、バルサルタンはロサルタンより早く最大反応に達し降圧作用を発現するものと考えられた。

1) 築山久一郎 他, 日本醫事新報, 3778, (1996)

2) 今泉昌利 他, クリニカ, 22, 153 (1995)

3) 村松 準 他, Prog. Med., 10, 435 (1990)

4) Swedish lisinopril Study Group, J. Cardiovasc. Pharmacol., 18, 457 (1991)

5) Soininen, K., et al., J. Hum. Hypertens., 6, 321 (1992)

6) 築山久一郎 他, Ther. Res., 13, 3585 (1992)

7) Czendlik, C.H., et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 52, 451 (1997)

8) Grove, K. L., et al., Biochem. Pharmacol., 46, 1653 (1993)

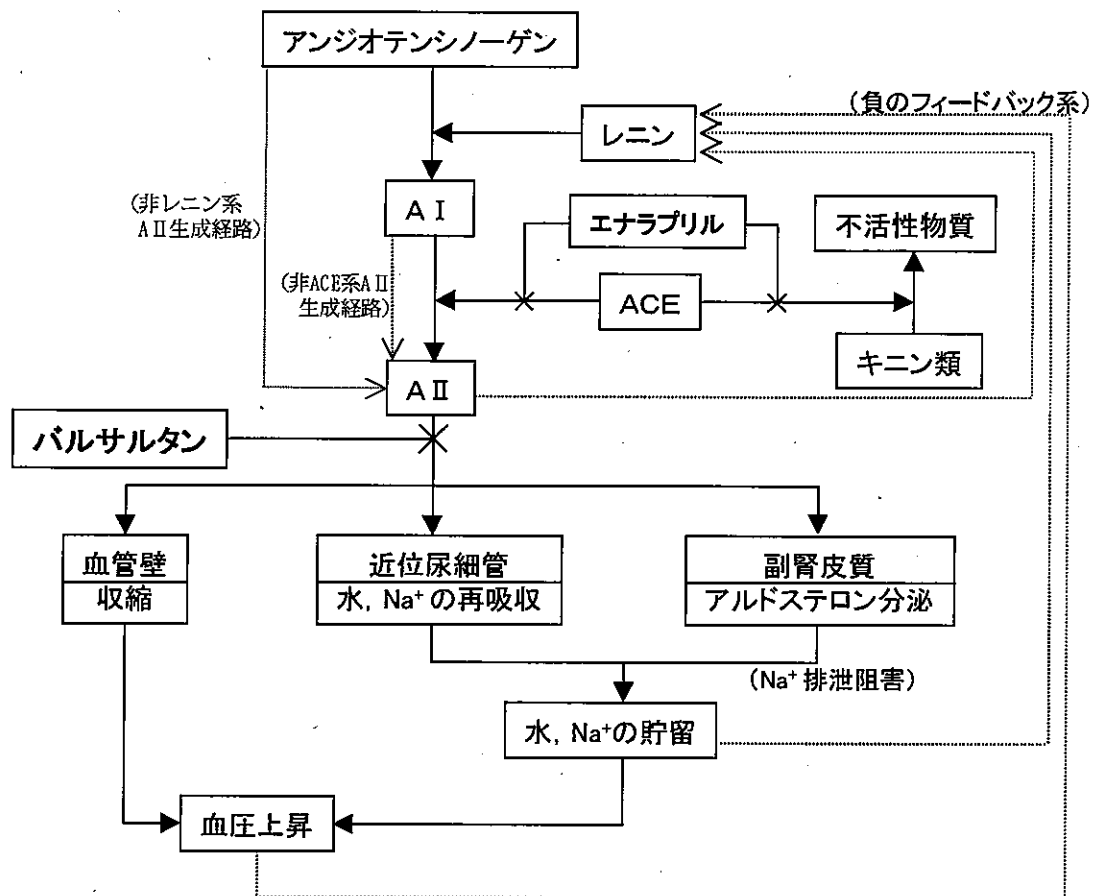
9) Ohlstein, E. H., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 595 (1992)

10) Widdowson, P. S., et al., Peptides, 14, 829 (1993)

表ホ-12 バルサルタンとロサルタンとの比較

試験項目	標品又は動物	投与方法	試験の概略及び成績												
AT ₁ 受容体結合阻害	ラット副腎皮質膜分画	in vitro	ラット副腎皮質膜分画を用いて、放射性標識したAⅡの結合に対するバルサルタン、ロサルタン、その活性代謝物(EXP 3174)の結合阻害作用のIC₅₀値を下表にまとめた。 <table><thead><tr><th></th><th>IC₅₀</th><th>IC₅₀¹⁾</th></tr></thead><tbody><tr><td>バルサルタン</td><td>8 nM</td><td>—</td></tr><tr><td>ロサルタン</td><td>28nM</td><td>26nM</td></tr><tr><td>EXP 3174</td><td>—</td><td>37nM</td></tr></tbody></table>		IC ₅₀	IC ₅₀ ¹⁾	バルサルタン	8 nM	—	ロサルタン	28nM	26nM	EXP 3174	—	37nM
	IC ₅₀	IC ₅₀ ¹⁾													
バルサルタン	8 nM	—													
ロサルタン	28nM	26nM													
EXP 3174	—	37nM													
AT ₁ 受容体結合特異性	ラット肝臓膜分画	in vitro	ラット肝臓膜分画をAT₁受容体膜標本として用いた。高濃度(1 μM)AⅡ存在下で³H-ロサルタンの結合に対するバルサルタンあるいはロサルタンのIC₅₀値は、それぞれ19000nM及び86nMであった。												
降圧作用	腎性高血圧(2K1C)ラット	急性 p.o.	腎性高血圧ラットにバルサルタン10mg/kgを単回経口投与した後の降圧作用は、4時間以内に最大に達し、少なくとも24時間は作用が持続するのに対し、ロサルタン10mg/kgを単回経口投与した時には、作用が最大に達するのに少なくとも24時間を必要とした。投与24時間後における降圧作用は同程度だった。												

1) Wong, P. C., et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 255, 211 (1990)



図ホー30 レニン-アンジオテンシン系の概略とバルサルタンの作用機序

ま と め

R-A系の概略とバルサルタンの作用機序を図ホ-30にまとめた。レニン¹は腎臓の傍糸球体細胞から血中に分泌され、肝臓で作られたアンジオテンシノーゲンに作用してAⅠ¹が作られる。このAⅠ¹は肺循環中や血管床において、ACEにより活性型のAⅡに変換され、AⅡは血管壁、近位尿管、副腎皮質などのAT₁受容体を介して昇圧因子として作用する。更に、それらは負のフィードバック系により閉じられた一つのループを形成し、血圧調節、水電解質の調節に重要な役割を演じている。バルサルタンはAT₁受容体に高親和性かつ選択的に結合し、昇圧因子として作用するAⅡに対して競合的に拮抗した結果、降圧作用を示すと考えられる。

ACE阻害薬であるエナラプリルはAⅠからAⅡへの変換を阻害し、AⅡの作用を抑制することによって降圧効果を発揮するが、ACEはキニン類を不活性物質にするキニナーゼⅡと同一酵素であるので、ACE阻害薬はキニン類の分解を同時に阻害する。そのためにこれらの物質の蓄積が副作用としての空咳を誘発すると考えられている。培養ヒト気管支上皮細胞を用いた検討において、バルサルタンはACE活性に影響を与えないことから、ACE阻害薬に認められるような空咳を誘発する可能性が低いものと考えられる。

以上、バルサルタンは選択的で競合的なAⅡ受容体拮抗作用を有する経口投与可能な降圧薬となり得る可能性が示唆される。また、ACE阻害薬の様にカリクレイン-キニン系に対する作用を有しないため、ACE阻害薬にみられる空咳のような副作用を発現させないものと思われる。

補 足

1：動物モデルと血圧測定

効力を裏付ける薬理試験での血圧測定法とデータの解析に用いた血圧のパラメーターを表ホー13にまとめた。各パラメーターを選んだ理由として、試験方法に起因するものと動物モデルの特質に起因するものがある。

ラットの血圧測定は主に非観血的測定法(テイルカフ法)により行った。テイルカフ法を用いた血圧測定のラットへの応用は1971年頃から¹⁾、覚醒下、非侵襲における血圧測定法として利用されたが、収縮期血圧は安定して測定できるものの、拡張期血圧はバラツキが大きく試験結果は信頼度の低いものとされていた²⁾。1993年初期から拡張期血圧を測定できる機能をもつ測定装置が市場に出始め、ラットなどの小動物でも一般に測定が可能になった。しかし、試験実施当時(1992年より開始)に用いた測定装置では、拡張期血圧は測定できなかった。そのために、収縮期血圧を各評価の指標として用いた。

表ホー13 効力を裏付ける薬理試験で用いた血圧測定法と血圧のパラメーター

試験項目	試験モデル	投与方法	血圧測定法	パラメーター	図表番号
(1)降圧作用	i)腎性高血圧(2K1C)ラット	急性(i.v.)	観血的	平均血圧変化値	図ホー1
		急性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー2
		慢性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー3
	ii) SHR	急性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー4
		慢性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー5
	iii) SHR-SP	急性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー6
		慢性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	
	iv) ナトリウム枯渇 マーモセット	急性(i.v.)	観血的	平均血圧変化値	図ホー8
		急性(p.o.)	観血的	平均血圧変化値	図ホー9
	v) a) 腎性高血圧(2K1C)イヌ	急性(p.o.)	観血的	収縮期血圧	図ホー10
				平均血圧 拡張期血圧	
(2)血行動態並びに心臓に及ぼす影響	v) b) ナトリウム枯渇イヌ	急性(i.v.)	観血的	平均血圧変化値	図ホー11
	vi) DOCA/salt型高血圧ラット	急性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー12
	vii) 正常血圧ラット	急性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー13
	viii) SHR(他剤との併用効果)	急性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー14
		慢性(p.o.)	非観血的	収縮期血圧	図ホー15
(3)腎機能に及ぼす影響	腎部分除去ラット	慢性(浸透圧ミニポンプ皮下留置)	非観血的	収縮期血圧	図ホー18

ナトリウム枯渇マーモセットは霊長類の動物モデル³⁾として用い、血圧測定には、覚醒下、

1) Bunag, R.D., J. Lab. Clin. Med. 78, 675 (1971)

2) Bunag, R.D. et al., J. Appl. Physiol. 39, 724 (1975)

3) Wood, J.M. et al., J. Hypertens. 7(suppl.2), S37 (1989)

無拘束状態でテレメトリーシステムによる観血的血圧測定法を用いた。また、腎性高血圧ラットとナトリウム枯渇イヌも用いた試験においても、覚醒下で観血的に血圧を測定した。

これらの動物モデルにおいては、薬物投与前の血圧基礎値の個体差が大きかったために、投与前後の血圧の変化値を用いて薬物の効果を解析した。一般的には、腎性高血圧イヌ又は心筋梗塞ラットの観血的血圧測定のように、平均血圧を指標とし、更に、収縮期血圧及び拡張期血圧の変化を考慮することも重要であると考えられる。

2. 血圧と血管肥厚

効力を裏付ける薬理試験の iii) 脳卒中易発症性SHR(SHR-SP)における降圧作用の項において、血管厚/管腔径を血管肥厚のパラメーターとして使用した。胸部大動脈の血管厚/管腔径と血圧の相関性について、データを追加解析した。

解析の対象として、バルサルタンまたはエナラプリルを48週間投与した雄性SHR-SP及びWKYラット(56週齢)のデータ(収縮期血圧と血管壁厚)を用いた。血管肥厚は、血管厚/管腔径(血管壁の厚さ/血管腔の半径：mm/mm)として表した。

対照群を含めたバルサルタン投与群及び対照群を含めたエナラプリル投与群において、収縮期血圧と血管厚/管腔径との相関性を検討すると、正の相関が認められた(それぞれの群の薬物投与前の収縮期血圧と血管厚/管腔径との相関係数は、0.824及び0.602、また、薬物投与3時間後の収縮期血圧と血管厚/管腔径との相関係数は、0.815及び0.780)。

2. 一般薬理試験

総 括

バルサルタンの一般薬理作用について、マウス、ラット、モルモット及びネコを用いて一般症状、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、消化器系及び水・電解質代謝に及ぼす作用を検討した。本薬の臨床応用にあたって、特に重篤な副作用を予想させる作用は認められなかった。

(1) 一般薬理作用

1) 一般症状に及ぼす作用

バルサルタンは1 mg/kg～300mg/kg(p.o.)の用量で、マウスの一般状態に作用を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系に及ぼす作用

バルサルタンは1 mg/kg～100mg/kg(p.o.)の用量でラットの自発運動量、マウスの麻酔持続時間及び受動的条件回避反応に作用を及ぼさず、1～300mg/kg(p.o.)でラットの協調運動及び摂水量にも作用はみられなかった。また、10mg/kg～100mg/kg(p.o.)の用量で、マウスのペンテトラゾール誘発及び電撃誘発の痙攣に作用を及ぼさず、痛覚にも作用がみられなかった。ラットの正常体温にも作用を及ぼさなかった。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす作用

バルサルタンは麻酔ネコの血圧、心拍数、心電図及び呼吸に対し、0.01及び0.03mg/kg(i.v., 累積投与)で作用を示さなかった。1, 3, 10mg/kg投与後、それぞれ約10mmHgの血圧低下がみられ、3, 10mg/kgでは動脈弓におけるdP/dtが軽度増加したものの、心拍数、心電図及び呼吸に作用は認められなかった。モルモット摘出心房の拍動数と電気刺激による収縮力に対して、230 μ Mまで作用を及ぼさなかった。

4) 自律神経系に及ぼす作用

バルサルタンは単独で 2.3×10^{-8} M～ 2.3×10^{-4} Mにおいて、モルモット摘出回腸に収縮作用を示さなかった。また、 1×10^{-7} M～ 1×10^{-4} Mにおいて、アゴニスト(ヒスタミン、アセチルコリン、セロトニン、塩化バリウム)によるモルモット摘出回腸の収縮に対して作用を及ぼさなかった。

5) 消化器系に及ぼす作用

バルサルタンは10mg/kg～100mg/kg(p.o.)の用量で、マウスの胃腸管内輸送能に作用を及ぼさなかった。

6) 水・電解質代謝に及ぼす作用

バルサルタンの100mg/kg(p.o.)投与により、投与後3～6時間でラットの尿量が有意な減少を示し、尿中Cl⁻が30mg/kg及び100mg/kgで有意に減少した。また、Na⁺及びK⁺も減少傾向を示したが、有意な変化ではなかった。

表ホ-14 一般薬理作用一覧表(1)

試 験 項 目		動 物 (n)	投与経路	投 与 量	試験成績
一般症状・ 中枢神経系	一般症状	マウス (4)	p.o.	1, 3, 10, 30, 100, 300mg/kg	作用なし
	自発運動量 (motility meter)	ラット (8)	p.o.	1, 3, 10, 30, 100mg/kg	作用なし
	麻酔作用 (ethanol麻酔)	マウス (10)	p.o.	1, 3, 10, 30, 100mg/kg	作用なし
	痙攣作用 (ペンテタール誘発) (電撃誘発)	マウス (10)	p.o.	10, 30, 100mg/kg	作用なし
	痛 覚 (酢酸ライジン*)	マウス (10)	p.o.	10, 30, 100mg/kg	作用なし
	正常体温 (直腸温)	ラット (8)	p.o.	10, 30, 100mg/kg	作用なし
	協調運動 (回転棒法)	ラット (8)	p.o.	1, 3, 10, 30, 100, 300mg/kg	作用なし
	受動的条件回避反応	マウス (20)	p.o.	1, 3, 10, 30, 100mg/kg	作用なし
	摂 水 量	ラット (6)	p.o.	1, 10, 30, 100, 300mg/kg	作用なし
呼 吸・ 循環器系	血圧, 心拍数, 心電図, 呼吸	麻酔ネコ (4)	i.v. 累積投与	0.01, 0.03mg/kg 0.1, 0.3mg/kg 1, 3, 10mg/kg 3, 10mg/kg 0.01~10mg/kg	作用なし 血圧軽度低下 血圧低下(各用量投与により約-10mmHg) 動脈弓dP/dt軽度増加 心拍数, 心電図, 呼吸数, 1回換気量, 毎分呼吸量に変化なし
	摘出心房	モルモット (4)	in vitro	0.023~230μM	作用なし
自律 神経	摘出回腸 単独作用	モルモット (4)	in vitro	2.3×10 ⁻⁸ M~2.3×10 ⁻⁴ M	作用なし
	摘出回腸 70%収縮	モルモット (5)	in vitro	1×10 ⁻⁷ M~1×10 ⁻⁴ M	作用なし

表ホ-14 一般薬理作用一覧表(2)

試験項目		動物 (n)	投与経路	投与量	試験成績
消化器	胃腸管内輸送能	マウス (10)	p.o.	10, 30, 100mg/kg	作用なし
水・ 電解質代謝	腎機能 -尿量 -尿中 Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ 排泄量	ラット (7, 8)	p.o.	3, 10, 30, 100mg/kg	投与後0～3時間： 作用なし 投与後3～6時間： 尿量：100mg/kgで 有意な減少(p<0.01)* Na ⁺ , K ⁺ ：30, 100mg/kg で減少傾向 Cl ⁻ ：30(p<0.05)*, 100mg/kg(p<0.01)* で有意な減少

*: Student's t-test

へ. 吸収・分布・代謝・排泄の項の略名一覧

LSC : 液体シンチレーションカウンター
HPLC : 高速液体クロマトグラフィー
 C_{max} : 最高濃度
 C_{min} : 最低濃度
 t_{max} : 最高濃度到達時間
 $t_{1/2}$: 消失半減期
AUC : 濃度－時間曲線下面積
MRT : 平均滞留時間
 Cl_{tot} : 全身クリアランス
 Cl_{pl} : 血漿クリアランス
 V_{dss} : 分布容積
F : 吸収率
BA : バイオアベイラビリティ
NMR : 核磁気共鳴
CYP : シトクロームP450
 C_{cr} : クレアチニンクリアランス
PT : プロトロンビン時間
APTT : 活性化部分トロンボプラスチン時間
p : 危険率

へ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄の項の略号一覧表

物質名 (略名/別名)	化学名	由来	構造式
バルサルタン (CGP 48933)	(-)-N-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-L-valine	原薬	
光学異性体 (R体/CGP 49309)	(+)-N-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-D-valine	原薬の 光学異性体	
4-ヒドロキシ体 (M-2)	N-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-(4-hydroxyvaleryl)-L-valine	代謝物	
脱N-バレリル バリン体 (M-3)	4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzoic acid	代謝物	
グルクロン酸抱合体 (M-4)	(-)-N-[4-[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]benzyl]-N-valeryl-L-valine glucuronyl ester	代謝物	

へ. 吸収・分布・代謝・排泄,

総 括

表へー1 吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する試験一覧表

試験項目			動物種 又は ヒト	試験物質	投与経路	投与量
吸 収	吸収部位		ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	in situ	0.075, 0.3mg/rat
	血中濃度	単回投与	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3, 15, 60mg/kg
			イヌ	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3, 30mg/kg
			マモセット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	1mg/kg
	反復投与	ヒト	[¹⁴ C]又は非標識ハルシタン	経口, 静脈内	20, 40, 80, 160, 320mg	
		ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg/day	
		ヒト	非標識ハルシタン	経口	160mg/day	
	臓器・組織内濃度	単回投与	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg
反復投与		ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg/day	
全身オートラジオグラフィ		単回投与	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3mg/kg, 1mg/kg
		反復投与	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg/day
分 布	胎盤・胎児移行性		ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	600mg/kg
	血漿蛋白質との結合	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	in vitro	-	
		マモセット	[¹⁴ C]ハルシタン	in vitro	-	
		イヌ	[¹⁴ C]ハルシタン	in vitro	-	
		ヒト	[¹⁴ C]ハルシタン	in vitro	-	
		血漿中代謝物	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg, 3mg/kg/day
代 謝		イヌ	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3, 30mg/kg	
		ヒト	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	80mg	
		ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg, 3mg/kg/day	
	尿中代謝物	イヌ	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3, 30mg/kg	
		マモセット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	60, 400mg/kg	
		ヒト	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	80mg	
	胆汁中代謝物	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg	
	糞中代謝物	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg, 3mg/kg/day	
		イヌ	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3, 30mg/kg	
		マモセット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	60, 400mg/kg	
	組織中代謝物	ヒト	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	80mg	
		ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg, 3mg/kg/day	
	in vitro	-	[¹⁴ C]又は非標識ハルシタン	-	-	
	酵素誘導		ラット	非標識ハルシタン	経口	10, 100, 600mg/kg/day
排 泄	尿中排泄	単回投与	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3mg/kg
			イヌ	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3, 30mg/kg
			マモセット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	1mg/kg
		反復投与	ヒト	[¹⁴ C]又は非標識ハルシタン	経口	20, 40, 80, 160, 320mg
			ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg/day
			ヒト	非標識ハルシタン	経口	160mg/day
	糞中排泄	単回投与	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3mg/kg
			イヌ	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	3, 30mg/kg
			マモセット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口, 静脈内	1mg/kg
		反復投与	ヒト	[¹⁴ C]又は非標識ハルシタン	経口	80mg
	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg/day		
	呼吸中排泄	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg	
胆汁中排泄	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg		
腸肝循環	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	十二指腸内	3mg/kgを経口投与後12時間まで採取した胆汁		
乳汁中への移行	ラット	[¹⁴ C]ハルシタン	経口	3mg/kg		
肝障害者における動態			ヒト	非標識ハルシタン	経口	160mg
腎障害患者における動態			ヒト	非標識ハルシタン	経口	40mg, 80mg
高齢者における動態			ヒト	非標識ハルシタン	経口	80mg
薬物相互作用			ヒト	非標識ハルシタン	経口	160mg, 160mg/day
生物学的同等性			ヒト	非標識ハルシタン	経口	40, 80mg

バルサルタンの吸収、分布、代謝、排泄について、 ^{14}C 標識体及び非標識体を用いて動物(ラット、イヌ、マーモセット)並びにヒトにおいて検討を行った。

1. 動物における成績

(1) 吸 収

^{14}C バルサルタンは経口投与後、主として胃及び小腸上部から吸収され、血液中放射能は投与後0.3～4.7時間で最高濃度($C_{\max}$)に達し、その後6.9～16.8時間の半減期($t_{1/2}$)で消失した。 $C_{\max}$ 及び血液中濃度-時間曲線下面積(AUC)はいずれも投与量の増加に伴って増大した。吸収率はラットで42.5%、イヌで25.4%、マーモセットで89.5%であった。食餌により平均滞留時間(MRT)が延長し、 $C_{\max}$ 及びAUCが減少した。雌性ラットに本薬を経口投与後の $C_{\max}$ 及びAUCは、雄に比べて低かった。

ラットに ^{14}C バルサルタンを1日1回、14日間反復経口投与した時の血漿中放射能濃度は、投与開始後2日目にほぼ定常状態に到達した。また、反復投与による体内動態の変動は認められなかった。

(2) 分 布

^{14}C バルサルタン3 mg/kgを雄性ラットに単回経口投与した場合、放射能は主として消化管に認められた。肝臓中の放射能濃度は、投与後1時間で血液中濃度の約7倍であった。脳、精巣への放射能の移行は低く、血液中濃度の1/10以下であった。消化管を除く各臓器・組織内の放射能濃度は、血液中濃度とほぼ平行して消失し、投与後168時間では肝臓にのみ放射能の残存が認められた。反復投与時の放射能の臓器・組織内分布パターンは単回投与時とほぼ同様であり、特定臓器への蓄積傾向は認められなかった。

妊娠13日目及び18日目のラットに ^{14}C バルサルタンを単回経口投与した時の放射能の母獣臓器・組織内分布パターンは、ほぼ同様であった。妊娠13日目の場合、胎児中の放射能濃度は、いずれの時点においても検出限界以下であった。妊娠18日目では、投与後1時間では胎児中の放射能は母獣血液中濃度の1/2以下であり、24時間後では定量限界付近まで低下した。

バルサルタンの*in vitro*での血清又は血漿蛋白結合率はラット、イヌ及びマーモセットで94.4～98.0%、ヒトで93.0～95.9%であり、主としてアルブミンと結合すると考えられた。赤血球への移行率はラットで5%以下であった。

(3) 代 謝

ラット及びイヌに経口投与後の血漿中には、未変化体のみが認められた。尿中には主として未変化体として排泄され、いずれの種(ラット、イヌ及びマーモセット)においても投

与量の4%以下であり、代謝物も微量であった。ラットの胆汁中には未変化体が最も多く、排泄された放射能の76.8%を占めた。胆汁中主代謝物はグルクロン酸抱合体(M-4)であった。いずれの種においても、糞中放射能の53.0~95.0%は未変化体であった。糞中の主代謝物はマーモセットで4-ヒドロキシ体(M-2)であったが、排泄された放射能の5%以下であった。ラットにおいて反復経口投与による代謝の変動は認められなかった。

ラットの肝臓及び腎臓においては、放射能に占める未変化体の割合が最も高かった。反復経口投与した場合、各試料中には単回投与と同様に未変化体が最も多く認められた。反復経口投与後の肝チトクロームP450量は、高用量群(100及び600mg/kg)で減少したものの、ラットのチトクロームP450の主たるアイソザイム(CYP1A1/2, CYP2B1/2, CYP3A1/2及びCYP4A)の含量に変化は認められなかった。

(4) 排泄

主排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であった。ラット、イヌ及びマーモセットに ^{14}C バルサルタンを単回経口投与した場合、投与量の76.6~95.8%の放射能が糞中に排泄され、尿中排泄は0.9~7.6%であった。呼気中への排泄はほとんど認められなかった。ラットに反復経口投与した場合の尿及び糞中への放射能の排泄率は、単回投与時とほぼ同等であった。胆汁中には投与量の38.0%が排泄され、その13.4%は再吸収された。

乳汁中の放射能は血漿に比べ低く、 $C_{\max}$ 及びAUCは、それぞれ血漿の1/20以下及び1/4以下であった。乳汁の $t_{1/2}$ は血漿の $t_{1/2}$ の約2倍を示したが、投与後48時間では、乳汁中放射能濃度は検出限界付近まで低下した。

2. ヒトにおける成績

(1) 健常人での薬物動態(国内及び国外)

男性健常人にバルサルタンを空腹時単回経口投与後、血漿中の未変化体濃度は投与1~3時間後に最高値を示し、その後3.7~7.5時間の半減期で消失した。 $C_{\max}$ 及びAUCは用量依存的に増加した。80mg投与でのバイオアベイラビリティ(BA)は39%であった。なお、血漿中にはバルサルタンの光学異性体は検出されなかった。18~89歳の男女志願者にバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与した時の血漿中未変化体の $C_{\max}$ は女性の方が男性に比べ約1.6倍高かったが、他の薬物動態パラメータに差は認められなかった。食後投与した場合、MRTは空腹時投与と比べて延長し、 $C_{\max}$ 及びAUCは約40%減少した。

バルサルタン160mgを1日1回、7日間反復経口投与した時の各投与前の血漿中未変化体濃度は、反復投与開始2日目以降ほぼ一定で推移した。最終投与後48時間以降の血漿中の未変化体は、定量限界以下となった。7日目の薬物動態パラメータは、1日目と比べて

有意差は認められなかった。

ヒトにおける代謝は、マーモセットと類似していた。血漿中には未変化体が最も多く、その他にマーモセットと同じ代謝物である4-ヒドロキシ体(M-2)が認められた。尿及び糞中には、血漿と同様に主として未変化体が認められた。主代謝物はM-2であり、尿、糞中にそれぞれ投与量の1.1%及び8.0%が認められた。

[^{14}C]バルサルタン経口投与後の尿中には、投与放射エネルギーの約13%が、糞中には約86%が排泄された。非標識のバルサルタン20～320mgを経口投与後の未変化体の尿中排泄率は投与量の9.4～13.6%であった。また、160mgを反復経口投与した時の尿中排泄率は、投与開始後2日目以降ほぼ一定となり、最終投与後48時間までの排泄率は総投与量の7.9%であった。

(2) 肝障害者、腎障害患者での薬物動態(国内及び国外)

軽度又は中等度の男女肝障害者(各群6名)にバルサルタン160mgを単回経口投与後の血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及びAUCは、健常人(6名)と比較し1.5～2.3倍高い値を示した。また、患者のMRTは健常人と比較して延長する傾向が認められた。

中等度又は高度の男女腎障害患者(各群5名)に、バルサルタン40mgを経口投与後の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、男女腎機能正常患者(4名)と比較して差は認められなかった。未変化体の尿中排泄については、クレアチニンクリアランス値との間に正の相関性が認められた。なお、バルサルタンは血液透析によって除去されなかった。

(3) 高齢者での薬物動態(国外)

65歳以上の男女志願者12名にバルサルタン80mgを空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及びAUCは、65歳未満の健常人と比べ1.2～1.7倍高かった。最高血漿中濃度到達時間($t_{\max}$)は約3時間でほぼ同等であったが、 $t_{1/2}$ は7.1時間を示し、65歳未満の健常人の $t_{1/2}$ (5.2時間)と比べ、有意な延長が認められた。

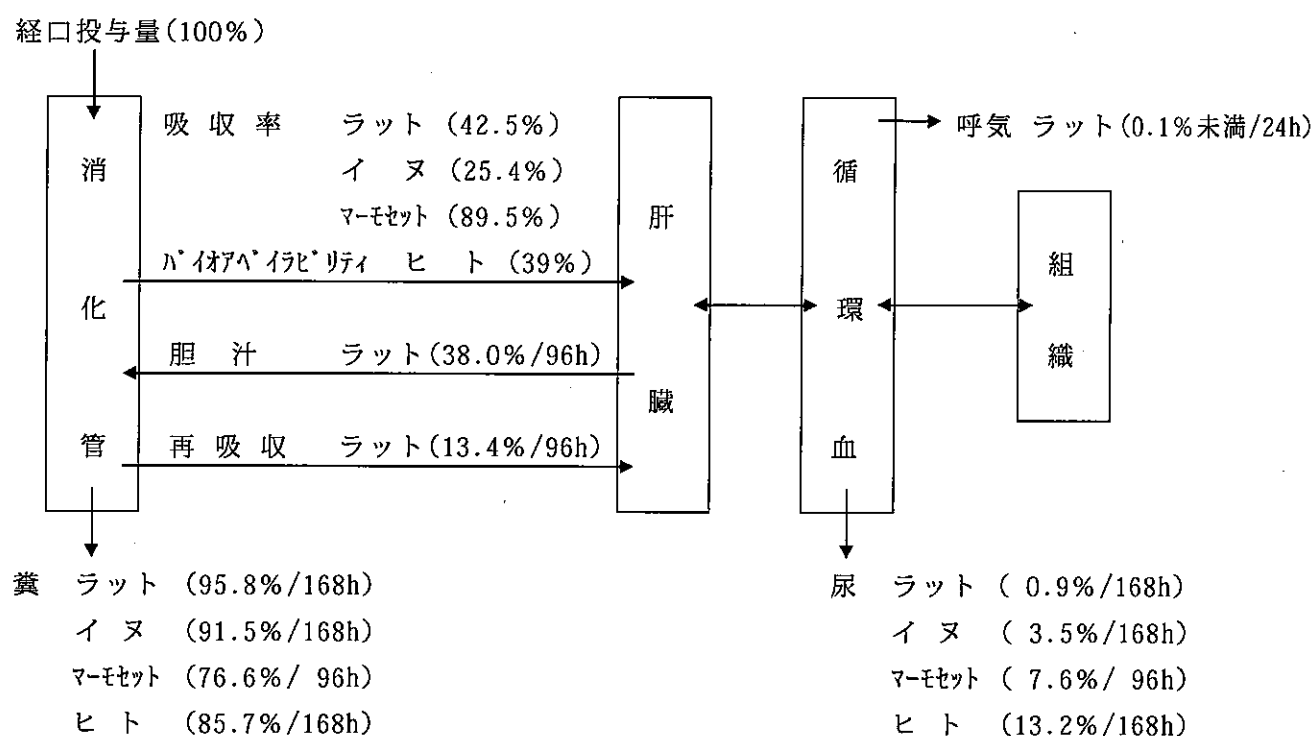
(4) 薬物相互作用(国外)

バルサルタンの血清蛋白結合は、ヒドロクロロチアジド、ジクロフェナック、フロセミド及びワルファリンによって影響を受けなかった。

バルサルタンと種々の薬物をヒトに経口投与後の体内動態について、単独投与時と比較した。その結果、併用によりフロセミドの $C_{\max}$ 、AUC及び尿中排泄率が低下した。また、ヒドロクロロチアジドの $C_{\max}$ 、AUC及び尿中排泄率が低下し、消失速度定数の増大が認められた。アテノロール又はシメチジンとの併用により、本薬の $C_{\max}$ が上昇した。グリベンクラミドとの併用では、本薬の $C_{\max}$ 及びAUCの低下が認められた。

(5) 製剤の生物学的同等性(国内)

臨床試験で使用した20mg錠と40mg錠及び40mg錠と80mg錠の生物学的同等性試験を、男性健常人において検討した。20mg錠と40mg錠は生物学的に同等であった。40mg錠と80mg錠の同等性試験において、C_{max}及びAUCに群又は持ち込み効果に差が認められたものの、被験者の割付け、休薬期間等に問題はなかった。また、いずれのパラメータも平均値の差は±20%以内であり、検定精度の基準も満たしていることから、40mg錠と80mg錠の両製剤は生物学的に同等であると考えられた。



図へー 1 バルサルタンの生体内動態

[投与量： 3mg/kg (ラット, 1/15mmol/L pH7 リン酸緩衝溶液), 30mg/kg (イヌ, ゼラチンカプセル), 1mg/kg (マーモセット, 1/15mmol/L pH 7 リン酸緩衝溶液), 80mg (ヒト, 50mmol/L pH 7.5 リン酸緩衝溶液)]

1. 被験物質及びその定量法

(1) 標 識 体

1) 被験物質

試験に使用した $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンは、テトラゾール基の5位炭素原子を ^{14}C 標識したものであり、スイス・ノバルティスファーマ社(旧チバガイギー社)で合成された。標識体の合成方法を図へー2に、比放射能及び放射化学的純度を表へー2に示す。また、使用したロットNo.と試験項目を表へー3に示す。

図へー2 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン(テトラゾール基の5位炭素原子を ^{14}C 標識)の合成法(*： ^{14}C の標識位置)

表へー2 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンの特性

ロット No.	比 放 射 能 (kBq/mg)	放射化学的純度 (%)
Mo-20.8A	2127	>98%
Mo-20.8A-1	2130	>98%
Mo-20.8A-3	1.08	>98%
Mo-20.8A-4	12.54	>97%
Mo-20.8A-5	2100	>99%
Mo-20.8A-6	18.0	>99%
Mo-20.8A-7	69.9	>99%
MO-20.8B	998	>98%
Mo-20.8B-1	16.3	98%
MO-20.8B-2	289	98%
Mo-20.8B-3	1.58	>97%
Mo-20.8B-7	50.0	>98%
Mo-20.8B-10	42.7	>98%
Mo-20.8B-15	42.7	>99%
Mo-20.8B-19	341	>98%
Mo-20.8B-20	341	>98%
Mo-20.8B-21	910	98%
Mo.20.10B-2	910	>98%
Mo.20.10B-3	329	>98%
Ko-82.1A	2040	>98%
Ko-97.1-1	1.5	>98%
Ko-97.2	283	>98%
Ko-97.3Kr.5	29.4	>98%

表へー3 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧及び被験物質（ロット No.）

試験項目		動物種 又はヒト	被験物質	ロット No.
吸 収	吸収部位	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-21
	血中濃度	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-19, Mo-20.8B-20, Mo-20.8A-6
	単回, 反復投与	イヌ	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8A-7, Mo-20.10B-2
	単回投与	マーモセット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Ko-97.2, Ko-97.3Kr.5
	単回, 反復投与	ヒト	[¹⁴ C]又は 非標識ハ ¹ ルサタン	MO-20.8B, MO-20.8B-2 Mo-20.8B-7, Mo-20.8B-10, Mo-20.8B-15 16/309/1 (溶液), 004 (20mg錠), 003 (80mg錠), 1052/1 (80mgカプセル)
分 布	臓器・組織内濃度	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-19, Mo-20.8B-20, Mo-20.10B-3
	単回, 反復投与	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8A-1, Mo-20.8A-5, Ko-82.1A
	全身オートラジオグラフィー	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8A-3, Mo-20.8A-4
	胎盤・胎児移行性	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-21, Ko-97.1-1
	血漿・血清蛋白質との結合	ラット, イヌ, マーモセット, ヒト	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	
代 謝	血漿, 尿, 糞, 胆汁, 組織中代謝物	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8A-6, Mo-20.8B-19, Mo-20.8B-20 Mo-20.10B-2, Mo-20.10B-3, Mo-20.8B-21
	血漿, 尿, 糞中代謝物	イヌ	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Ko-97.2, Ko-97.3Kr.5
	尿, 糞中代謝物	マーモセット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-1, Mo-20.8B-3
	血漿, 尿, 糞中代謝物	ヒト	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-7, Mo-20.8B-10, Mo-20.8B-15
	in vitro	—	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8A
排 泄	酵素誘導	ラット	非標識ハ ¹ ルサタン	800194
	尿, 糞 (呼吸) 中排泄	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.10B-3, Mo-20.8A-6, Mo-20.8A-7 Mo-20.8B-19, Mo-20.8B-20
	単回, 反復投与	イヌ	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Ko-97.2, Ko-97.3Kr.5
	単回投与	マーモセット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	MO-20.8B, MO-20.8B-2
	単回, 反復投与	ヒト	[¹⁴ C]又は 非標識ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-7, Mo-20.8B-10, Mo-20.8B-15 004 (20mg錠), 003 (80mg錠)
排 泄	胆汁中排泄	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-21
	腸肝循環	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-21
	乳汁中への移行	ラット	[¹⁴ C]ハ ¹ ルサタン	Mo-20.8B-20
	薬物相互作用	ヒト	非標識ハ ¹ ルサタン	1052/2 (80mgカプセル), 1052/6 (80mgカプセル) 1059/4 (160mgカプセル), E-15177 (160mgカプセル) E-15333 (160mgカプセル)
	高齢者における動態	ヒト	非標識ハ ¹ ルサタン	1052/1 (80mgカプセル)
排 泄	肝障害者における動態	ヒト	非標識ハ ¹ ルサタン	1052/7 (80mgカプセル)
	腎障害者における動態	ヒト	非標識ハ ¹ ルサタン	037 (40mg錠), 1052/7 (80mgカプセル)
	生物学的同等性	ヒト	非標識ハ ¹ ルサタン	025 (20mg錠), 026 (40mg錠) 066A (40mg錠), 071A (80mg錠)

2) 定 量 法

血液、糞及び各臓器・組織は組織溶解剤又は自動試料燃焼装置にて処理後、その他の試料中については直接又は精製水等で希釈後、液体シンチレーターを加えて液体シンチレーションカウンター(LSC)で放射能を測定した。また、一部の試料は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により未変化体及び代謝物を測定した。放射能濃度は、バルサルタン当量に換算して記述した。

(2) 非標識体

1) 被験物質

ヒト及び動物試験に用いた非標識のバルサルタンは、スイス・ノバルティス ファーマ社(旧チバガイギー社)で合成された。使用したロットNo.と試験項目を表へー3に示す。

2) 定 量 法

ヒト又は動物の各生体試料中のバルサルタン及びその光学異性体定量はHPLCにより行った。

標識体又は非標識体を投与後の各試料中のバルサルタン、その光学異性体及び代謝物の分析定量法の概略を図へ3～5に示す。

図へー3 未変化体及び光学異性体の定量法

図へー4 代謝物の分析法(ヒト)

図へー5 代謝物の分析法(ラット)

2. 動物における成績

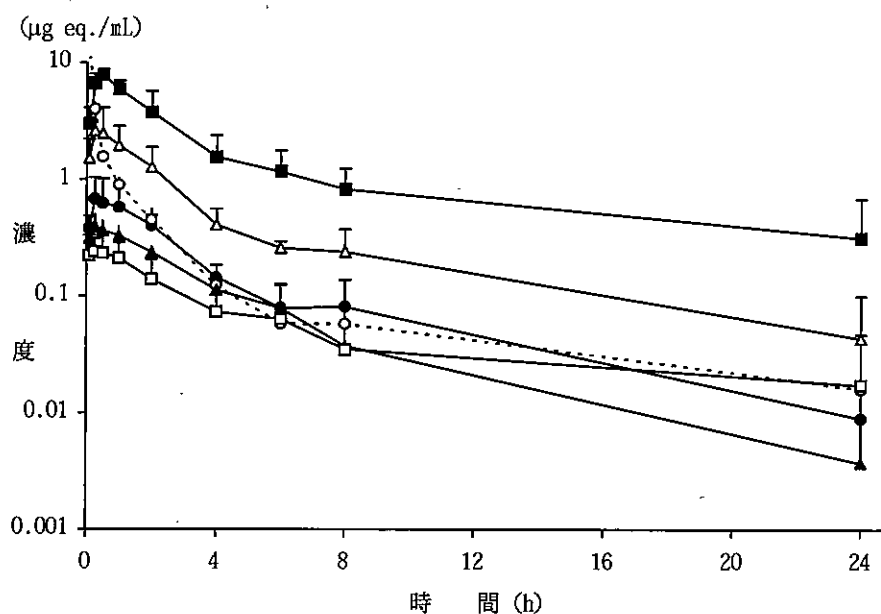
(1) 吸 収

1) 血中濃度

i) 単回投与

a) 血液中放射能濃度

[¹⁴C]バルサルタンをTif:RAIf系雌雄ラットに3, 15及び60mg/kgの用量で単回経口又は3 mg/kgで単回静脈内投与した時の血液中放射能濃度推移を図へー6に, 薬物動態パラメータを表へー4に示す。



図へー6 [¹⁴C]バルサルタンをラットに単回投与した時の血液中放射能濃度推移

n = 3又は4, 平均±標準偏差

■: 60mg/kg, 雄, 経口投与, 絶食, △: 15mg/kg, 雄, 経口投与, 絶食
●: 3mg/kg, 雄, 経口投与, 絶食, □: 3mg/kg, 雄, 経口投与, 非絶食
▲: 3mg/kg, 雌, 経口投与, 絶食, ○: 3mg/kg, 雄, 静脈内投与, 絶食

表へー4 [¹⁴C]バルサルタンをラットに単回投与した時の血液中放射能の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与経路	性別	例数	投与条件	C _{max} (µg eq./mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (µg eq./mL·h)	MRT (h)	Cl _{tot} (mL/min/kg)	V _{dss} (L/kg)	F (%)
60	経口	雄	3	絶食	7.82 ± 1.04	0.5 ± 0.0	8.8 ± 5.1	34.61 ± 12.24	9.9 ± 6.6	—	—	27.0
15	経口	雄	4	絶食	2.69 ± 1.38	0.5 ± 0.4	6.9 ± 3.7	9.40 ± 4.33	6.3 ± 2.9	—	—	29.4
3	経口	雄	3	絶食	0.68 ± 0.36	0.3 ± 0.1	7.3 ± 5.1	2.72 ± 0.83	5.6 ± 0.7	—	—	42.5
3	経口	雄	3	非絶食	0.25 ± 0.09	0.3 ± 0.2	7.9 ± 4.4	1.58 ± 1.42	9.8 ± 7.0	—	—	24.7
3	経口	雌	4	絶食	0.47 ± 0.14	0.5 ± 0.4	(5.7 ± 1.9)	1.55 ± 0.52	4.7 ± 2.7	—	—	24.2
3	静脈内	雄	3	絶食	—	—	8.4 ± 4.2	6.40 ± 0.55	3.3 ± 0.8	7.9 ± 0.7	1.5 ± 0.3	—

平均±標準偏差, —: 算出せず, (): 血漿中濃度データより算出

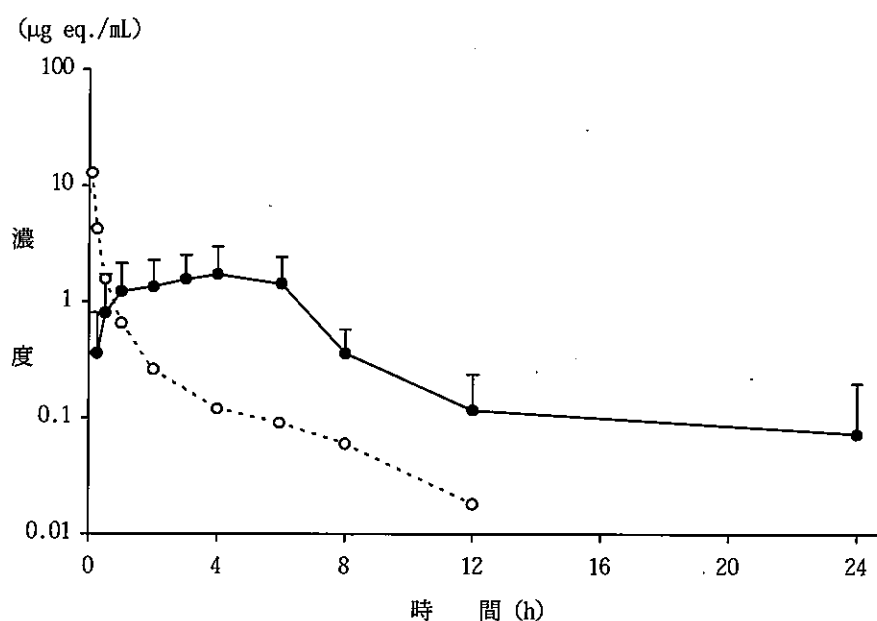
薬物動態パラメータ: 原著の各動物の血液中濃度データを用いてノンコンパートメント解析により算出

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン 3 mg/kg(1/15mol/L, pH 7 リン酸緩衝液に溶解)を絶食下経口投与した場合, 血液中放射能は投与後 1 時間以内に最高濃度($C_{\max}$) $0.68 \pm 0.36 \mu\text{g eq.}/\text{mL}$ (平均 $\pm$ 標準偏差)を示し, その後 7.3 時間の半減期($t_{1/2}$)で消失した。3 mg/kg(1/15mol/L, pH 7 リン酸緩衝液に溶解)を静脈内投与した時の血液中放射能の $t_{1/2}$ は 8.4 時間, 血液中濃度-時間曲線下面積(AUC)は $6.40 \pm 0.55 \mu\text{g eq.}/\text{mL} \cdot \text{h}$ であった。全身クリアランス(Cl_{tot})及び分布容積(V_{dss})は, それぞれ $7.9 \pm 0.7 \text{ mL}/\text{min}/\text{kg}$ 並びに $1.5 \pm 0.3 \text{ L}/\text{kg}$ であった。

15及び60mg/kgを絶食下経口投与した場合, 最高血液中濃度到達時間($t_{\max}$)はいずれの用量においても投与後 1 時間以内であり, $t_{1/2}$ は 6.9~8.8 時間であった。 $C_{\max}$ 及びAUCは 3 ~ 60mg/kgの範囲で投与量の増加に伴って増大した。3 mg/kgを非絶食下に経口投与した時の $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は絶食下投与時とほぼ同等であった。平均滞留時間(MRT)の延長, $C_{\max}$ 並びにAUCの低下が認められたものの, 統計学的に有意差はなかった(Studentの t 検定, MRT: $p = 0.416$, $C_{\max}$: $p = 0.118$, AUC: $p = 0.294$, 原著のデータを用いて検定)。

雌性ラットに 3 mg/kgを絶食下経口投与した場合, $t_{\max}$ は雄に投与した結果とほぼ同等であったが, $C_{\max}$ 及びAUCは雄ラットでの結果と比較して低いものの, 有意差は認められなかった(Studentの t 検定, $C_{\max}$: $p = 0.324$, AUC: $p = 0.068$, 原著のデータを用いて検定)。

$[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ビーグル犬に 30mg/kgで単回経口又は 3 mg/kgで単回静脈内投与した時の血液中放射能濃度推移を図へー 7 に, 薬物動態パラメータを表へー 5 に示す。



図へー7 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ビーグル犬に単回投与した時の血液中放射能濃度推移

●: 30mg/kg, 経口投与, 絶食, $n = 3$, 平均 $\pm$ 標準偏差
○: 3mg/kg, 静脈内投与, 絶食, $n = 2$, 平均

表へー5 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ビーグル犬に単回投与した時の血液中放射能の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与経路	投与条件	C_{max} ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	MRT (h)	Cl_{tot} ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	V_{dss} (L/kg)	F (%)
30	経口	絶食	1.78 ± 1.19	4.7 ± 1.2	16.8 ¹⁾	14.0	10.7	—	—	25.4 ¹⁾
3	静脈内	絶食	—	—	3.3	5.52	1.4	9.1	0.7	—

静脈内投与群：n = 2, 平均値

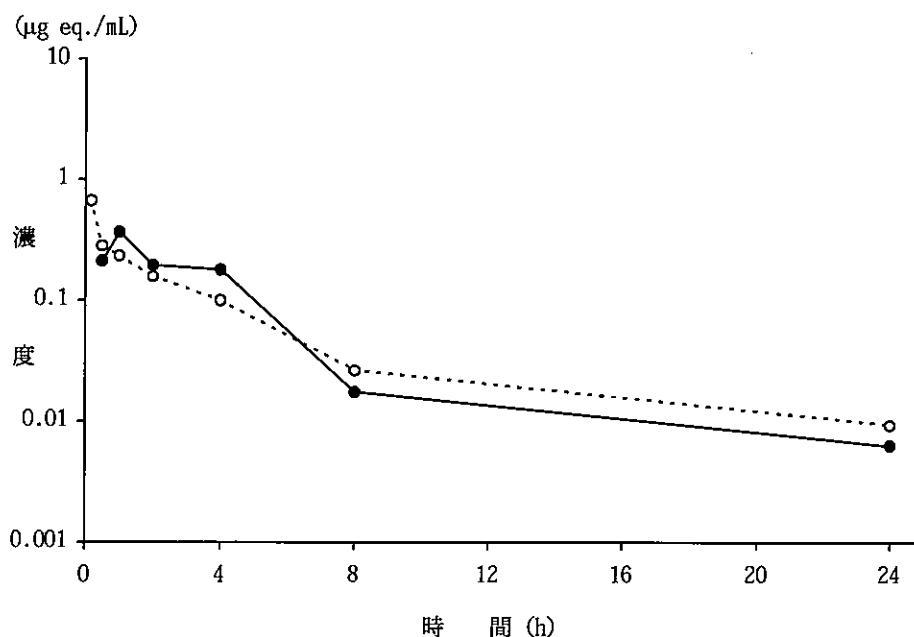
経口投与群：n = 3, 平均±標準偏差

—：算出せず，1) 個体毎のパラメータ算出不能のため，平均血液中濃度より算出

薬物動態パラメータ：原著の各動物又は平均の血液中濃度データを用いてノンコンパートメント解析により算出

雄性ビーグル犬に $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン30mg/kg(ゼラチンカプセル)を絶食下経口投与した場合の血液中放射能は，投与後約5時間で最高濃度($1.78 \pm 1.19 \mu\text{g eq.}/\text{mL}$)に到達したが，投与後1～6時間は持続した放射能濃度を示し($1.23 \sim 1.73 \mu\text{g eq.}/\text{mL}$)，その後16.8時間の半減期で消失した。3 mg/kg($1/15 \text{mol/L}$, pH 7 リン酸緩衝液に溶解)を静脈内投与した時の血液中放射能の $t_{1/2}$ は3.3時間，AUCは $5.52 \mu\text{g eq.}/\text{mL}\cdot\text{h}$ であり， Cl_{tot} 及び V_{dss} はそれぞれ $9.1 \text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ 並びに $0.7 \text{L}/\text{kg}$ であった。

$[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性マーモセットに1 mg/kgの用量で単回経口又は静脈内投与した時の血液中放射能濃度推移を図へー8に，薬物動態パラメータを表へー6に示す。



図へー8 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性マーモセットに単回投与した時の血液中放射能濃度推移

投与量：1 mg/kg, n = 2, 平均

●：経口投与，非絶食 ○：静脈内投与，非絶食

表へー6 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性マーモセットに単回投与した時の血液中放射能の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与経路	投与条件	C_{max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g eq./mL}\cdot\text{h}$)	MRT (h)	Cl_{tot} (mL/min/kg)	V_{dss} (L/kg)	F (%)
1	経口	非絶食	0.367	1	10.9	1.54	6.2	—	—	89.5
1	静脈内	非絶食	—	—	10.0	1.72	8.3	9.7	4.8	—

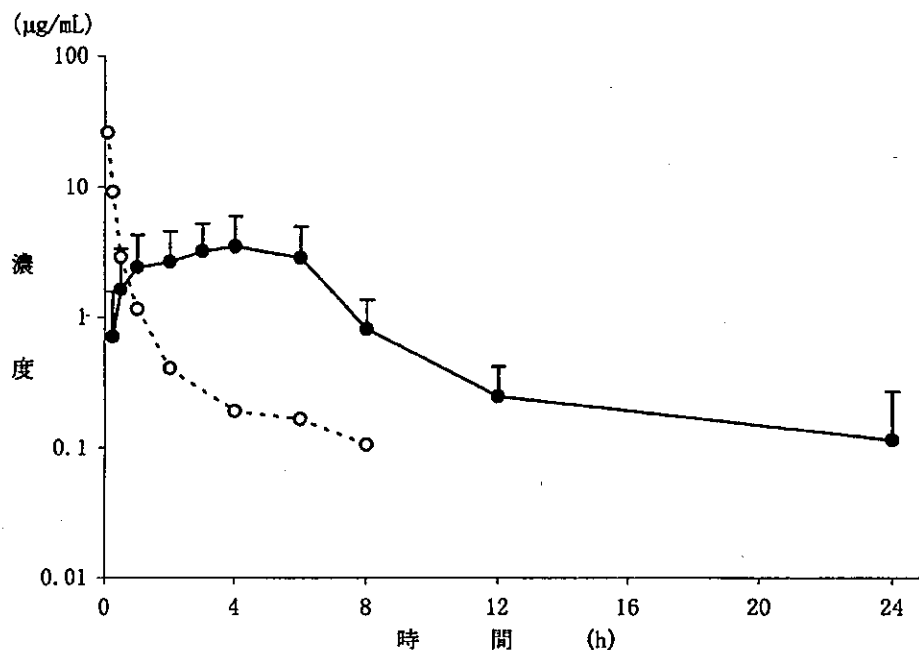
2例の平均血液中濃度より算出, —:算出せず

薬物動態パラメータ:原著の平均血液中濃度データを用いてノンコンパートメント解析により算出

雄性マーモセットに $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン1 mg/kg(1/15mol/L, pH7リン酸緩衝液に溶解)を非絶食下経口投与した時の吸収は, ラットと同様に速やかであり, 血液中放射能は投与後1時間に最高濃度(0.367 $\mu\text{g eq./mL}$)に達し, 10.9時間の半減期で消失した。1 mg/kgを静脈内投与した場合, $t_{1/2}$ は10.0時間, AUCは1.72 $\mu\text{g eq./mL}\cdot\text{h}$ であり, Cl_{tot} 及び V_{dss} はそれぞれ9.7mL/min/kg並びに4.8L/kgであった。

b) 血漿中未変化体濃度

雄性ビーグル犬に $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを絶食下に30mg/kg(ゼラチンカプセル)単回経口又は3 mg/kg(1/15mol/L, pH7リン酸緩衝液に溶解)を単回静脈内投与した時の血漿中未変化体濃度推移を図へー9に, 薬物動態パラメータを表へー7に示す。



図へー9 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ビーグル犬に単回投与した時の血漿中未変化体濃度推移

●: 30mg/kg, 経口投与, 絶食, n=3, 平均±標準偏差

○: 3mg/kg, 静脈内投与, 絶食, n=2, 平均

表へー7 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ビーグル犬に単回投与した時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与経路	投与条件	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	MRT (h)	Cl_{pl} (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	BA (%)
30	経口	絶食	3.57 ± 2.35	3.7 ± 0.6	15.4 ^o	27.4	9.6	—	—	25.7 ^o
3	静脈内	絶食	—	—	3.4	10.7	1.4	4.9	0.4	—

静脈内投与群：n = 2, 平均値

経口投与群：n = 3, 平均±標準偏差

—：算出せず，1) 個体毎のパラメータ算出不能のため，平均血漿中濃度より算出

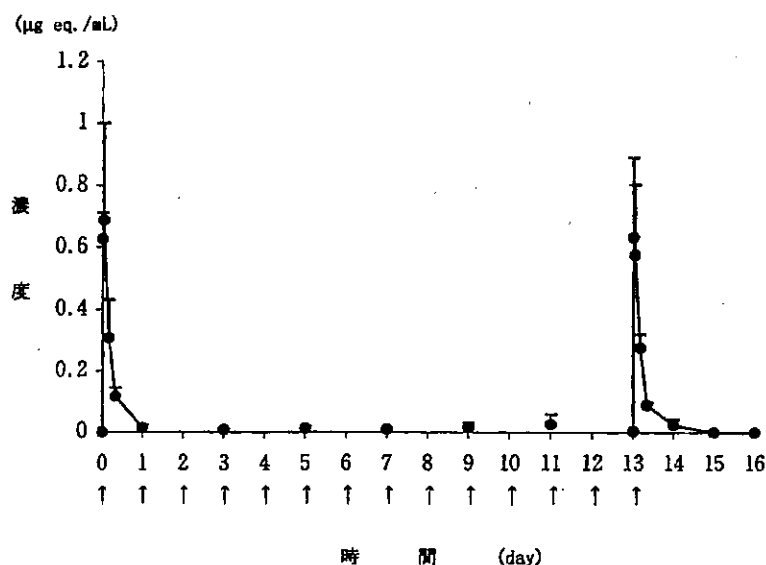
薬物動態パラメータ：原著の各動物又は平均の血漿中濃度のデータを用いてノンコンパートメント解析により算出

バルサルタンを経口投与後の血漿中の未変化体は投与後約4時間に最高濃度($3.57\mu\text{g/mL}$)に達し，その後15.4時間の半減期で体内より消失した。3 mg/kgを静脈内投与した時の血漿中未変化体の消失相での $t_{1/2}$ は3.4時間であった。血漿クリアランス(Cl_{pl})は 4.9mL/min/kg ， Vd_{ss} は 0.4L/kg であった。なお，経口及び静脈内投与後のAUCより算出した本薬のバイオアベイラビリティ(BA)は25.7%であった。

ラットについては血漿中の代謝物を分析した結果(詳細は「代謝」の項目で記載)，未変化体以外の代謝物は検出されなかったことから，ラットにおけるBAは，吸収率(F)とほぼ同等であると推察された。

ii) 反復投与

$[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ラットに3 mg/kg($1/15\text{mol/L}$, pH7 リン酸緩衝液に溶解)で1日1回，14日間非絶食下で反復経口投与した時の血漿中放射能濃度推移を図へー10に，薬物動態パラメータを表へー8に示す。



図へー10 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ラットに非絶食下で反復経口投与した時の血漿中放射能濃度推移

投与量：3 mg/kg/day, n = 3 又は 4, 平均±標準偏差

↑： $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン投与

表へー8 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ラットに非絶食下反復経口投与した時の
血漿中放射能の薬物動態パラメータ

投与回数	$C_{\min}$ ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g eq.}/\text{mL}\cdot\text{h}$)	MRT (h)
14	0.024 ± 0.019	0.639 ± 0.253	0.4 ± 0.4	6.5 ± 3.2	3.18 ± 0.25	$5.7 \pm 1.3^{1)}$
1	0.013 ± 0.012	0.758 ± 0.252	0.8 ± 0.4	4.8 ± 1.7	4.07 ± 0.91	5.1 ± 1.1

投与量：3 mg/kg/day, $n = 4$, 1) $n = 3$, 平均±標準偏差

$C_{\min}$ ：投与後24時間の濃度, AUC：0-24h (14日目), 0-inf (1日目)

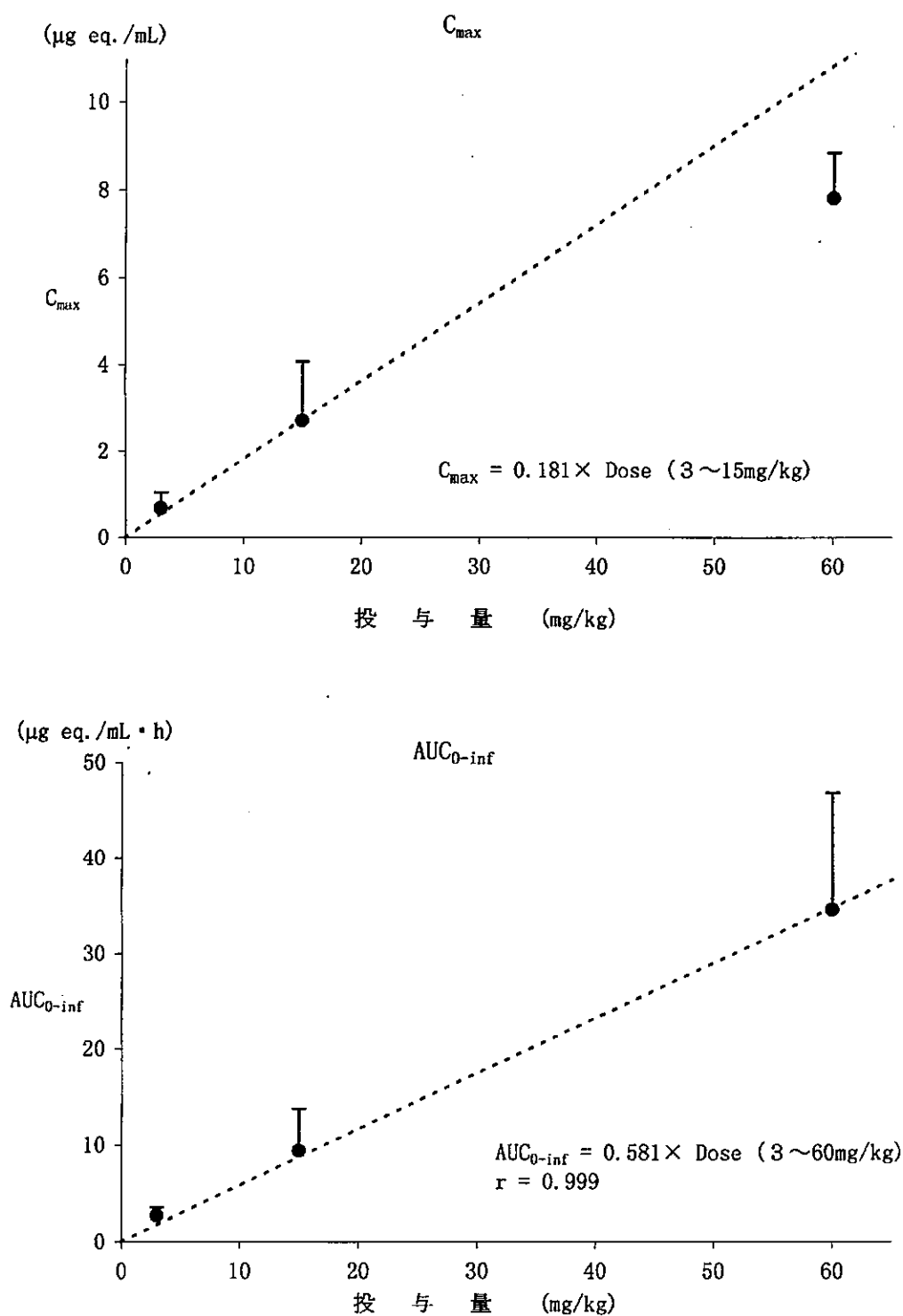
薬物動態パラメータ：原著の各動物の血漿中濃度データを用いてノンコンパートメント解析により算出

各投与前の血漿中放射能濃度($C_{\min}$)は、反復投与開始2日目以降ほぼ一定($0.005 \sim 0.026 \mu\text{g eq.}/\text{mL}$)で推移し、投与回数に伴う上昇は認められなかった。最終投与後24時間の濃度は $C_{\max}$ ($0.639 \pm 0.253 \mu\text{g eq.}/\text{mL}$)の1/20以下まで低下し、48時間では検出限界以下となった。14日目の各薬物動態パラメータは、1日目と比較して有意差は認められなかった [$C_{\max}$ ： $p = 0.190$, $t_{1/2}$ ： $p = 0.190$ (対応のある t 検定), AUC： $p = 0.170$ (Studentの t 検定), $t_{\max}$ ： $p > 0.05$ (Wilcoxon符号付順位検定), 原著のデータを用いて検定]。

2) 線形性

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン3, 15及び60mg/kgを単回経口投与した場合、血液中放射能濃度の $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ (表へー4)に用量間で差は認められなかった [$t_{\max}$ ： $p > 0.05$ (Kruskal-Wallisの検定), $t_{1/2}$ ： $p = 0.866$ (一元配置の分散分析), 原著のデータを用いて検定]。

$C_{\max}$ は15mg/kgまで、AUCは60mg/kgまでの用量で線形性が認められた(図へー11)。60mg/kg投与時の $C_{\max}$ に線形性が認められなかったのは、MRTが他の用量に比較して9.9時間(表へー4)と長いことと関連していると考えられた。



図へー11 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ラットに絶食下单回経口投与した時の投与量(Dose)と C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$ との関係

$n=3$, 平均±標準偏差

[回帰直線及び相関係数: 原著の平均値を用いて算出]

3) 吸 収 率

[¹⁴C]バルサルタンをラットに3 mg/kg(1/15mol/L, pH7 リン酸緩衝液に溶解)及びマーモセットに1 mg/kg(1/15mol/L, pH7 リン酸緩衝液に溶解)で単回経口及び静脈内投与(非クロスオーバー法で実施)後の血液中放射能のAUCより算出した吸収率は, ラットで42.5%(表へー4), マーモセットで89.5%(表へー6)であった。

イヌに30mg/kgで経口(ゼラチンカプセル)又は3 mg/kg(1/15mol/L, pH7 リン酸緩衝液に溶解)で静脈内投与(非クロスオーバー法)後の血液中放射能のAUCより算出した吸収率は25.4%であった(表へー5)。

ラットに15及び60mg/kgを経口投与した場合の吸収率は, それぞれ29.4%, 27.0%を示し, 3 mg/kg投与(42.5%)に比べて低かった。また, 本薬3 mg/kgを非絶食下で投与した場合, 吸収率は約25%を示し, 絶食時に比べ低下傾向を示した。

4) 吸収部位

胃噴門部及び幽門部を結紮, 又は腸に結紮ループを作製した雄性ラットに, [¹⁴C]バルサルタンを0.3mg/匹(胃部結紮群)あるいは0.075mg/匹(腸管結紮群)の用量で胃又はループ内へ投与した。投与後15分及び1時間で, 結紮ループの組織並びに内容物中の残存放射能量を求め, 本薬の各消化管部位からの吸収性を評価した(表へー9)。

表へー9 ラットにおける [¹⁴C]バルサルタンの消化管吸収

時 間 (h)	吸 収 率 (%)				
	胃	十二指腸	空 腸	回 腸	結 腸
0.25	17.0±6.6	16.9±3.2	22.7±20.1	18.0±1.5	9.5±5.3
1	44.3±0.7	37.5±23.0	19.2±11.7	30.7±5.7	20.6±5.6

投与量: 0.3mg/rat(胃), 0.075mg/rat(腸), n = 3, 平均±標準偏差

投与後15分での吸収率は結腸(約10%)を除き16.9~22.7%と, 差異は認められなかった。投与後1時間では, 胃からの吸収率が約44%と最も高く, 次いで十二指腸(約38%)であった。他の消化管部位での吸収率は19.2~30.7%を示した。

したがって, 本薬は胃及び小腸上部より主として吸収されるものの, それ以外の腸管の広範な部位においても吸収は起こるものと考えられた。

(2) 分 布

1) 臓器・組織内濃度

i) 単回投与

[¹⁴C]バルサルタン 3 mg/kgを，雄性ラットに非絶食下单回経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度推移を表へー10に示す。

表へー10 [¹⁴C]バルサルタンを雄性ラットに非絶食下单回経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度

組 織	濃 度 (μg eq./g)			
	1 時間	8 時間	24時間	168時間
血 液	0.274 ± 0.183	0.042 ± 0.022	0.005 ± 0.003	0.000 ± 0.000
血 漿	0.597 ± 0.403	0.078 ± 0.043	0.009 ± 0.006	0.000 ± 0.000
唾 液 腺	0.081 ± 0.030	0.009 ± 0.005	0.002 ± 0.001	0.000 ± 0.000
甲 状 腺	0.106 ± 0.039	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
胸 腺	0.022 ± 0.012	0.003 ± 0.003	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
肺	0.199 ± 0.149	0.027 ± 0.018	0.002 ± 0.003	0.000 ± 0.000
心 臓	0.063 ± 0.036	0.008 ± 0.003	0.001 ± 0.002	0.000 ± 0.000
大 動 脈	0.111 ± 0.048	0.013 ± 0.022	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
大 静 脈	0.357 ± 0.233	0.028 ± 0.012	0.004 ± 0.006	0.000 ± 0.000
肝 臓	1.821 ± 0.419	0.550 ± 0.104	0.057 ± 0.039	0.004 ± 0.001
脾 臓	0.056 ± 0.019	0.010 ± 0.004	0.002 ± 0.002	0.000 ± 0.000
脾 臓	0.038 ± 0.024	0.009 ± 0.003	0.004 ± 0.004	0.000 ± 0.000
副 腎	0.080 ± 0.053	0.025 ± 0.043	0.003 ± 0.006	0.000 ± 0.000
膀 胱	0.103 ± 0.032	0.055 ± 0.047	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
腎 臓	0.451 ± 0.064	0.118 ± 0.025	0.021 ± 0.012	0.000 ± 0.000
白色脂肪	0.030 ± 0.009	0.003 ± 0.003	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
前 立 腺	0.041 ± 0.028	0.003 ± 0.006	0.002 ± 0.003	0.000 ± 0.000
精 巢	0.027 ± 0.019	0.009 ± 0.006	0.001 ± 0.002	0.000 ± 0.000
精巢上体	0.027 ± 0.011	0.014 ± 0.006	0.001 ± 0.001	0.000 ± 0.000
筋 肉	0.026 ± 0.005	0.004 ± 0.001	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
骨 髄	0.059 ± 0.037	0.012 ± 0.020	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
腸間膜リンパ節	0.115 ± 0.074	0.032 ± 0.024	0.002 ± 0.002	0.000 ± 0.000
前 胃	9.255 ± 0.886	2.059 ± 0.192	0.897 ± 0.259	0.000 ± 0.000
腺 胃	3.890 ± 3.069	0.371 ± 0.364	0.041 ± 0.056	0.000 ± 0.000
十二指腸	1.038 ± 0.280	0.313 ± 0.118	0.025 ± 0.020	0.000 ± 0.000
空 腸	5.300 ± 2.599	0.622 ± 0.320	0.088 ± 0.087	0.000 ± 0.000
回 腸	0.156 ± 0.112	2.286 ± 1.008	0.065 ± 0.061	0.000 ± 0.000
盲 腸	0.145 ± 0.053	3.714 ± 2.962	0.152 ± 0.087	0.000 ± 0.000
結 腸	0.124 ± 0.086	5.699 ± 6.552	0.100 ± 0.070	0.000 ± 0.000
褐色脂肪	0.125 ± 0.104	0.010 ± 0.005	0.005 ± 0.007	0.000 ± 0.000
ハーダー腺	0.075 ± 0.020	0.005 ± 0.005	0.002 ± 0.003	0.000 ± 0.000
眼 球	0.059 ± 0.051	0.005 ± 0.001	0.002 ± 0.003	0.000 ± 0.000
脳	0.013 ± 0.005	0.000 ± 0.000	0.001 ± 0.002	0.000 ± 0.000
下垂体	0.049 ± 0.085	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000
皮 膚	0.114 ± 0.064	0.022 ± 0.011	0.005 ± 0.004	0.000 ± 0.000

投与量：3 mg/kg, n=3, 平均±標準偏差

投与後1時間(C_{max} 付近)においては、放射能は主として消化管組織(胃及び小腸上部)に認められた。肝臓及び腎臓中の放射能(肝臓： $1.821 \pm 0.419 \mu\text{g eq./g}$ ，腎臓： $0.451 \pm 0.064 \mu\text{g eq./g}$)は、血液中濃度($0.274 \pm 0.183 \mu\text{g eq./g}$)のそれぞれ約7倍並びに約2倍であったが、他の臓器・組織は血液中濃度と同程度又はそれ以下であった。脳、精巣への放射能の移行は低く、血液中濃度の1/10以下であった。消化管を除く各臓器・組織内の放射能濃度は、その後血液中濃度とほぼ平行して消失し、24時間後では主として消化管及び肝臓に放射能が認められた。投与後168時間では、肝臓にのみ放射能の残存が認められた($0.004 \pm 0.001 \mu\text{g eq./g}$ ，投与量の約0.01%)。

ii) 反復投与

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン 3 mg/kg を、1日1回、14日間非絶食下で反復経口投与した時の5回及び10回投与後24時間、並びに14回投与後1, 8, 24, 168時間の臓器・組織内放射能濃度推移を表へー11に示す。

表へー11 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ラットに非絶食下反復経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度

組 織	濃 度 ($\mu\text{g eq./g}$)					
	5 日目	10 日目	14 日目			
	24 時間	24 時間	1 時間	8 時間	24 時間	168 時間
血 液	0.007 $\pm$ 0.005	0.007 $\pm$ 0.006	0.347 $\pm$ 0.099	0.045 $\pm$ 0.026	0.004 $\pm$ 0.002	0.001 $\pm$ 0.001
血 漿	0.011 $\pm$ 0.009	0.012 $\pm$ 0.011	0.643 $\pm$ 0.187	0.078 $\pm$ 0.045	0.006 $\pm$ 0.004	0.000 $\pm$ 0.001
唾 液 腺	0.003 $\pm$ 0.001	0.002 $\pm$ 0.002	0.074 $\pm$ 0.015	0.011 $\pm$ 0.005	0.001 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.001
甲 状 腺	0.009 $\pm$ 0.015	0.000 $\pm$ 0.000	0.100 $\pm$ 0.008	0.011 $\pm$ 0.018	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
胸 腺	0.001 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.001	0.029 $\pm$ 0.005	0.005 $\pm$ 0.002	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
肺	0.006 $\pm$ 0.002	0.004 $\pm$ 0.004	0.169 $\pm$ 0.045	0.024 $\pm$ 0.010	0.004 $\pm$ 0.001	0.002 $\pm$ 0.003
心 臓	0.005 $\pm$ 0.001	0.003 $\pm$ 0.003	0.087 $\pm$ 0.014	0.013 $\pm$ 0.006	0.002 $\pm$ 0.002	0.001 $\pm$ 0.002
大 動 脈	0.009 $\pm$ 0.016	0.000 $\pm$ 0.000	0.078 $\pm$ 0.021	0.015 $\pm$ 0.013	0.000 $\pm$ 0.000	0.007 $\pm$ 0.006
大 静 脈	0.015 $\pm$ 0.025	0.000 $\pm$ 0.000	0.118 $\pm$ 0.040	0.020 $\pm$ 0.018	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
肝 臓	0.104 $\pm$ 0.023	0.084 $\pm$ 0.023	2.381 $\pm$ 1.136	0.763 $\pm$ 0.159	0.071 $\pm$ 0.007	0.025 $\pm$ 0.007
脾 臓	0.003 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.000	0.051 $\pm$ 0.013	0.009 $\pm$ 0.005	0.001 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.000
脾 臓	0.005 $\pm$ 0.005	0.001 $\pm$ 0.002	0.049 $\pm$ 0.010	0.009 $\pm$ 0.003	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
副 腎	0.008 $\pm$ 0.007	0.003 $\pm$ 0.006	0.078 $\pm$ 0.012	0.022 $\pm$ 0.006	0.002 $\pm$ 0.003	0.000 $\pm$ 0.000
膀 胱	0.004 ¹⁾	0.006 $\pm$ 0.005	0.115 $\pm$ 0.040	0.029 $\pm$ 0.008	0.002 $\pm$ 0.004	0.002 $\pm$ 0.003
腎 臓	0.029 $\pm$ 0.006	0.031 $\pm$ 0.006	0.508 $\pm$ 0.076	0.147 $\pm$ 0.027	0.026 $\pm$ 0.002	0.005 $\pm$ 0.002
白色脂肪	0.001 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.002	0.017 $\pm$ 0.004	0.003 $\pm$ 0.002	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
前 立 腺	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.040 $\pm$ 0.011	0.010 $\pm$ 0.010	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
精 巢	0.002 $\pm$ 0.002	0.002 $\pm$ 0.001	0.034 $\pm$ 0.013	0.011 $\pm$ 0.005	0.001 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.001
精巢上体	0.002 $\pm$ 0.003	0.002 $\pm$ 0.001	0.051 $\pm$ 0.011	0.014 $\pm$ 0.007	0.001 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.001
筋 肉	0.001 $\pm$ 0.002	0.001 $\pm$ 0.001	0.026 $\pm$ 0.004	0.004 $\pm$ 0.004	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
骨 髄	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.063 $\pm$ 0.007	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
腸間膜リンパ節	0.007 $\pm$ 0.003	0.007 $\pm$ 0.005	0.313 $\pm$ 0.104	0.062 $\pm$ 0.034	0.009 $\pm$ 0.007	0.000 $\pm$ 0.000
前 胃	0.601 $\pm$ 0.105	0.491 $\pm$ 0.547	4.118 $\pm$ 0.671	4.715 $\pm$ 1.578	0.313 $\pm$ 0.121	0.001 $\pm$ 0.002
腺 胃	0.026 $\pm$ 0.018	0.014 $\pm$ 0.009	3.370 $\pm$ 0.637	0.093 $\pm$ 0.029	0.017 $\pm$ 0.023	0.000 $\pm$ 0.000
十二指腸	0.033 $\pm$ 0.011	0.014 $\pm$ 0.009	1.753 $\pm$ 0.860	0.143 $\pm$ 0.046	0.007 $\pm$ 0.003	0.003 $\pm$ 0.002
空 腸	0.047 $\pm$ 0.032	0.041 $\pm$ 0.025	6.744 $\pm$ 2.888	0.441 $\pm$ 0.148	0.016 $\pm$ 0.006	0.001 $\pm$ 0.002
回 腸	0.193 $\pm$ 0.203	0.044 $\pm$ 0.042	0.118 $\pm$ 0.021	1.322 $\pm$ 1.330	0.018 $\pm$ 0.018	0.000 $\pm$ 0.000
盲 腸	0.249 $\pm$ 0.229	0.080 $\pm$ 0.022	0.134 $\pm$ 0.036	1.887 $\pm$ 0.231	0.086 $\pm$ 0.029	0.001 $\pm$ 0.001
結 腸	0.090 $\pm$ 0.084	0.252 $\pm$ 0.284	0.195 $\pm$ 0.054	2.053 $\pm$ 0.803	0.087 $\pm$ 0.052	0.000 $\pm$ 0.000
褐色脂肪	0.004 $\pm$ 0.005	0.002 $\pm$ 0.003	0.064 $\pm$ 0.021	0.011 $\pm$ 0.007	0.002 $\pm$ 0.002	0.002 $\pm$ 0.002
ハーダー腺	0.004 $\pm$ 0.004	0.001 $\pm$ 0.002	0.043 $\pm$ 0.007	0.010 $\pm$ 0.004	0.000 $\pm$ 0.000	0.004 $\pm$ 0.004
眼 球	0.001 $\pm$ 0.001	0.001 $\pm$ 0.001	0.018 $\pm$ 0.002	0.004 $\pm$ 0.002	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
脳	0.000 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.000	0.017 $\pm$ 0.014	0.002 $\pm$ 0.001	0.000 $\pm$ 0.000	0.001 $\pm$ 0.001
下垂体	0.000 $\pm$ 0.000	0.013 $\pm$ 0.022	0.140 $\pm$ 0.016	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000	0.000 $\pm$ 0.000
皮 膚	0.004 $\pm$ 0.004	0.003 $\pm$ 0.001	0.058 $\pm$ 0.021	0.014 $\pm$ 0.007	0.002 $\pm$ 0.002	0.001 $\pm$ 0.001

投与量：3 mg/kg/day(1日1回，14日間)， n=3，平均 $\pm$ 標準偏差，1) n=2，平均

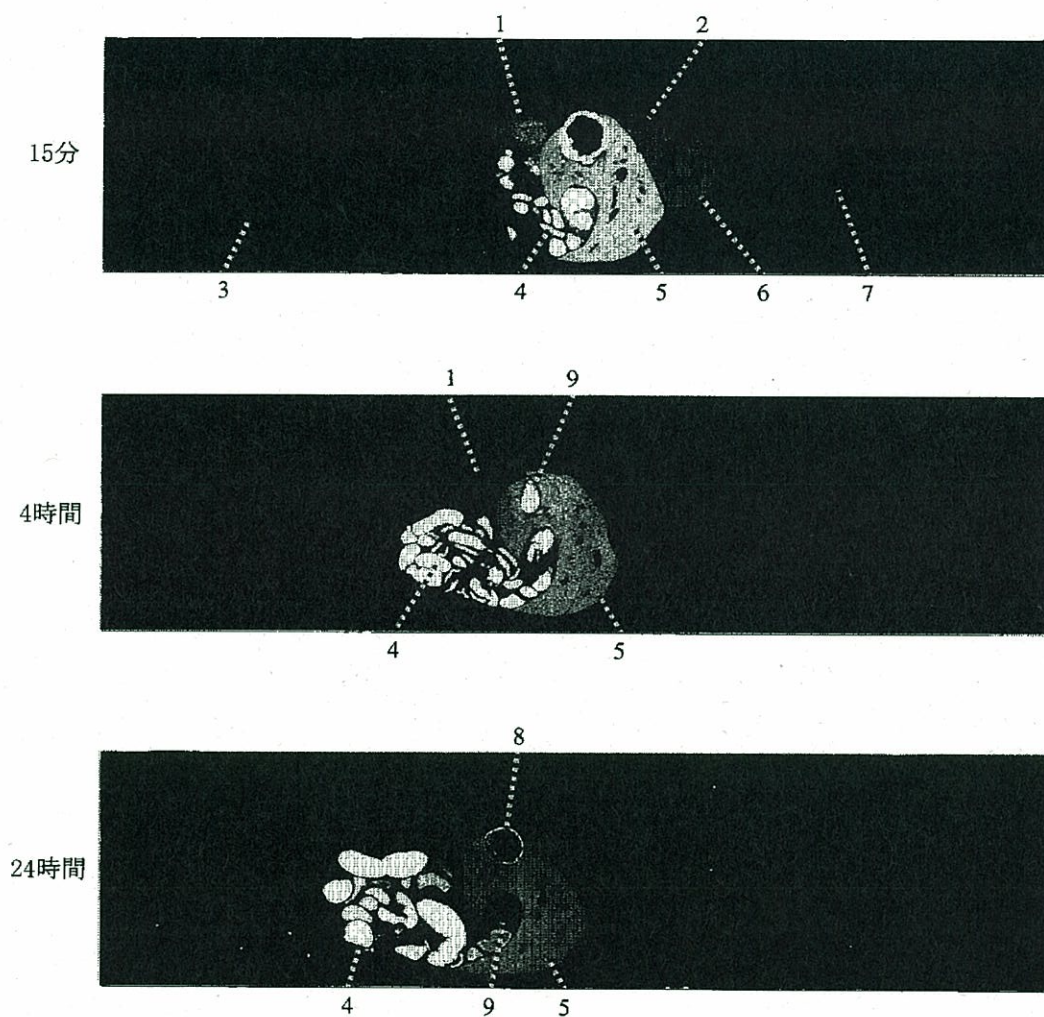
各投与後24時間の各臓器・組織内放射能濃度は，肝臓及び消化管を除きほぼ同等であり，投与5回目では定常状態に到達していることが示された。また，14回投与後1及び8時間の臓器・組織内放射能濃度は，単回投与時とほぼ同じ分布パターンであり，いずれも血液中濃度とほぼ平行して消失した。168時間後では主として肝臓に放射能の残存が認められた(0.025 $\pm$ 0.007 $\mu\text{g eq./g}$)が，肝臓への残存放射能量は総投与量の0.005%以下であった。

したがって，本薬の体内からの消失は速やかであり，反復投与による特定臓器への蓄積傾向はないと考えられた。

2) 全身オートラジオグラフィー

i) 単回投与

雄性ラットに ^{14}C バルサルタン 3 mg/kgを非絶食下单回経口投与した後の全身オートラジオグラムを図へー12に示す。



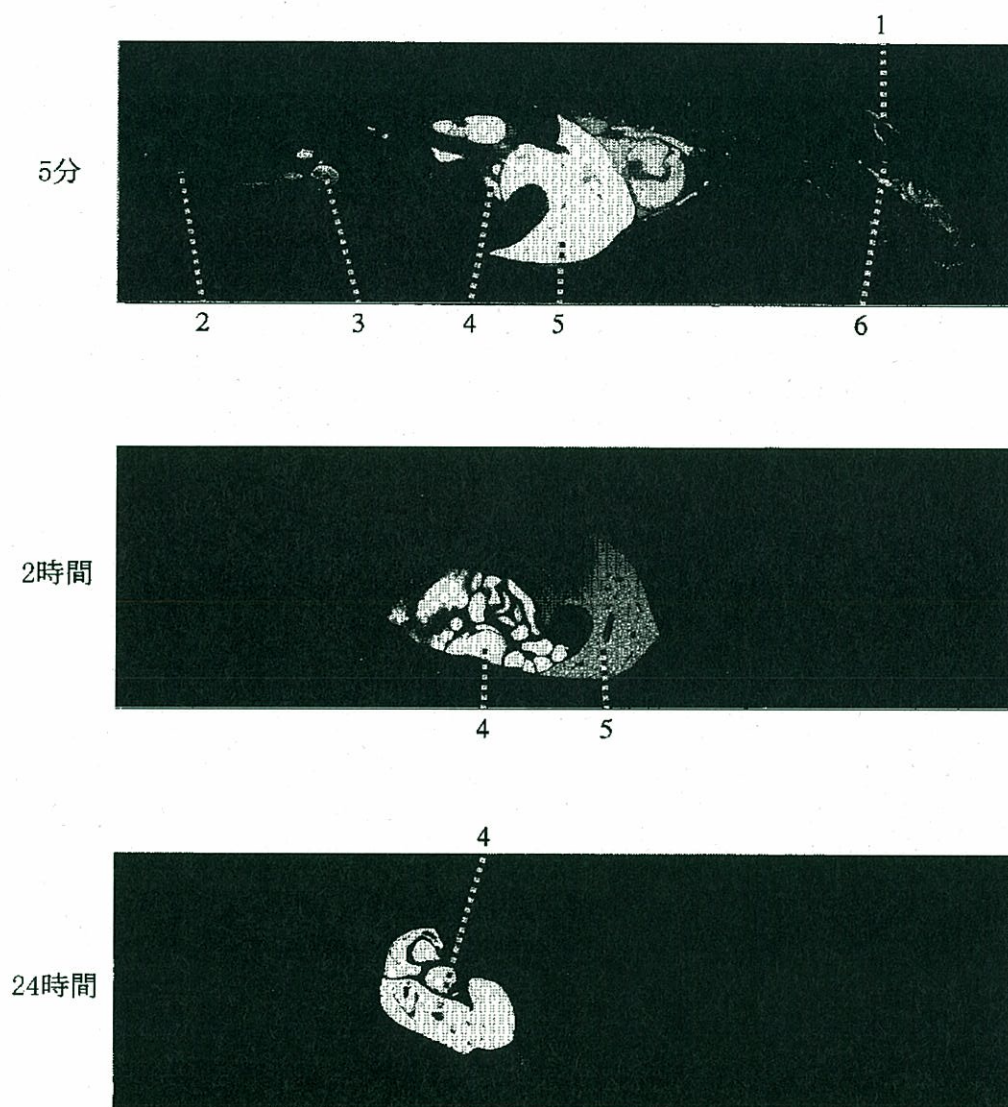
図へー12 ^{14}C バルサルタンを雄性ラットに非絶食下で単回経口投与した時の全身オートラジオグラム

投与量: 3 mg/kg

1. 腎臓, 2. 肺, 3. 精巣, 4. 腸及び内容物, 5. 肝臓
6. 心臓, 7. 唾液腺, 8. 胃壁, 9. 胃及び内容物

投与後15分では、消化管及び肝臓に最も高い、次いで腎臓、肺並びに心臓(血液)に高い放射能の分布が認められた。中枢神経系及び精巣への放射能の移行は低かった。その後消化管を除く各臓器・組織内の放射能は経時的に減衰し、投与後24時間では胃の内壁、下部消化管及び肝臓にのみ放射能が認められた。

雄性有色ラット(LE/Mol系)に ^{14}C バルサルタン 1 mg/kgを非絶食下单回静脈内投与した後の全身オートラジオグラムを図へー13に示す。



図へー13 ^{14}C バルサルタンを雄性有色ラットに非絶食下で単回静脈内投与した時の全身オートラジオグラム

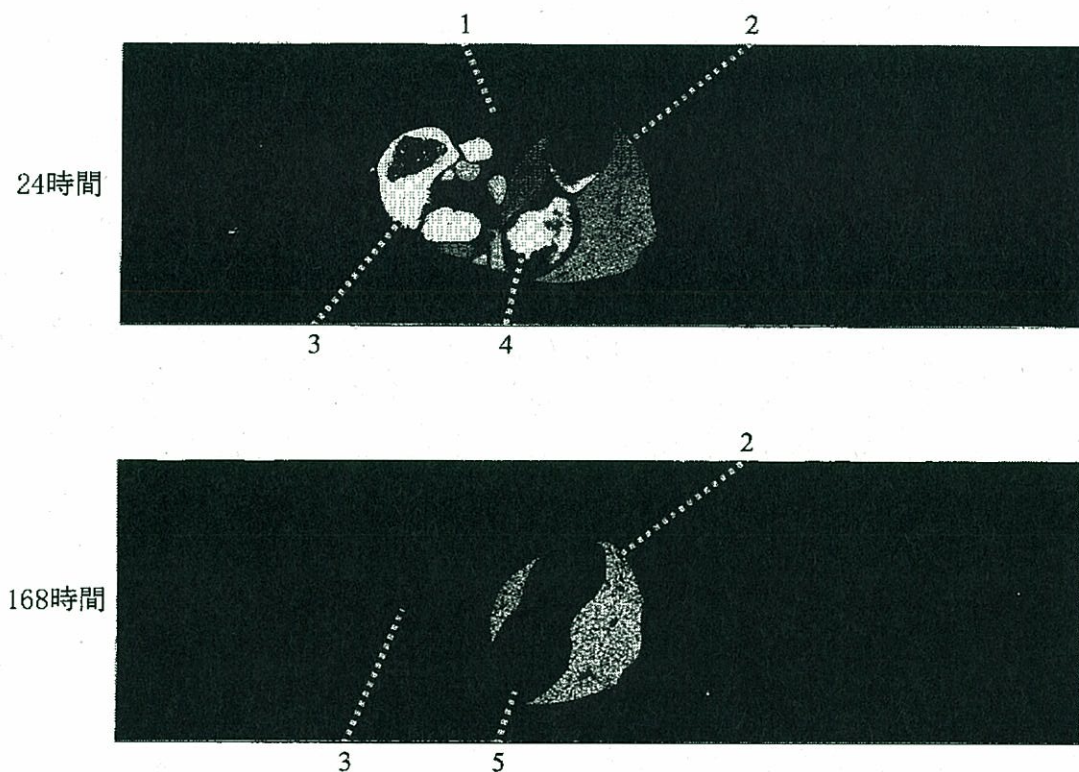
投与量: 1mg/kg

1. 血管, 2. 精巣, 3. 膀胱尿, 4. 腸及び内容物
5. 肝臓, 6. 脳

投与後5分では、最も高い放射能が肝臓及び膀胱尿に認められた。心臓(血液)にも高い放射能の分布が認められた。その他の臓器・組織内の放射能は血液と同レベル又はそれ以下であり、中枢神経系への放射能の移行は低かった。経口投与時と同様にその後の各臓器・組織内の放射能は経時的に減衰し、投与後24時間では下部消化管及び肝臓にのみ放射能が認められた。なお、投与後初期においてメラニン含有組織(皮膚、眼)への放射能の移行は認められるものの、投与後24時間ではそれらの組織に放射能は認められず、残留はないものと考えられた。

ii) 反復投与

雄性ラットに ^{14}C バルサルタン 3mg/kg を、1日1回、14日間非絶食下反復経口投与した後の全身オートラジオグラムを図へー14に示す。



図へー14 ^{14}C バルサルタンを雄性ラットに非絶食下で反復経口投与した時の全身オートラジオグラム

投与量： 3mg/kg/day (1日1回, 14日間)

1. 腎臓, 2. 肝臓, 3. 腸及び内容物, 4. 胃及び内容物
5. 胃壁

投与後24時間では主として消化管及び肝臓、更にわずかに腎臓に放射能の分布が認められたが、他の臓器・組織に放射能は検出されなかった。投与後168時間においては、主として肝臓に放射能の残存が認められ、また、わずかな放射能が胃壁及び下部消化管に検出された。よって、本薬の反復投与による蓄積性及び残留性は少ないことが示唆された。

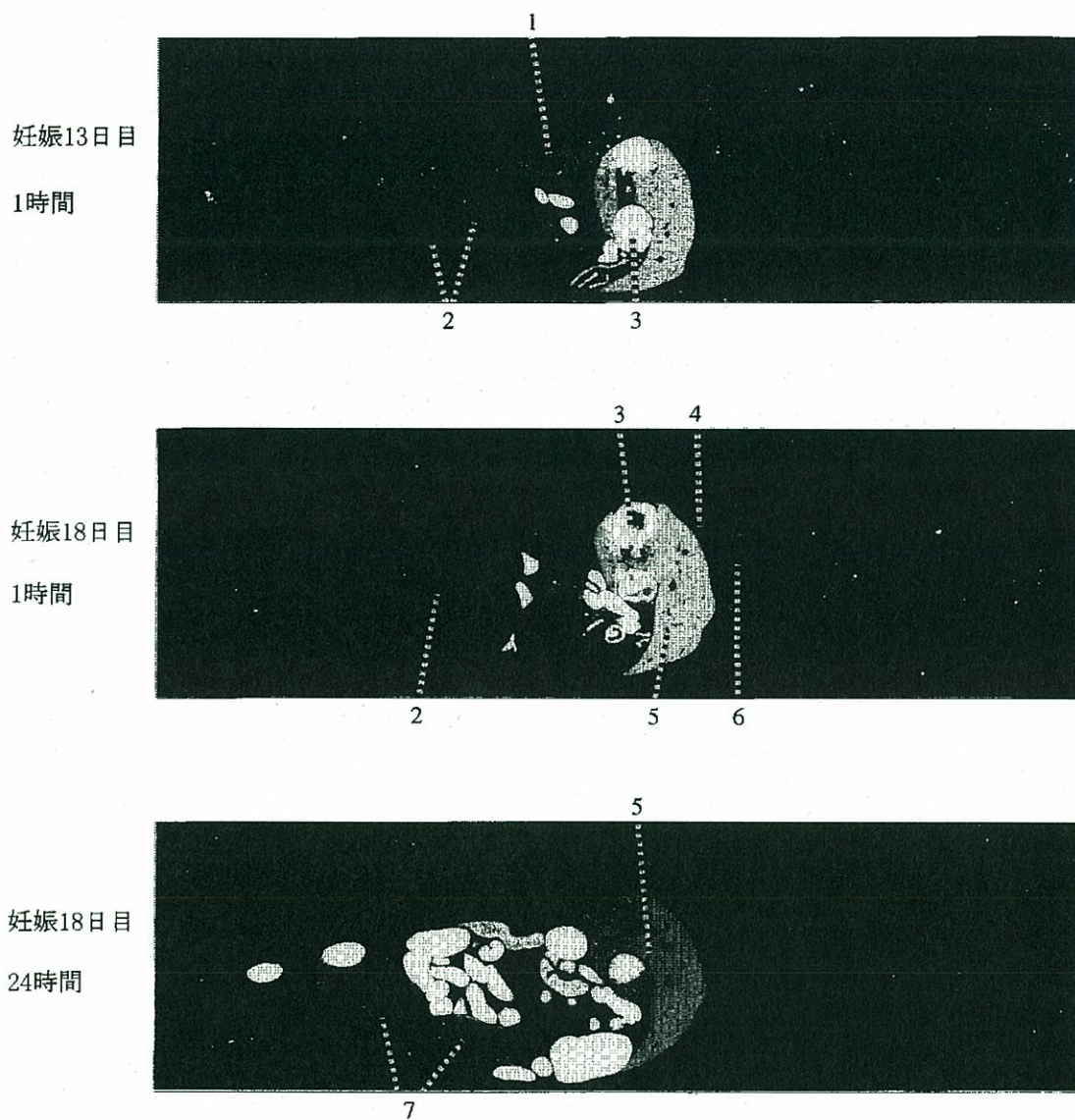
3) 胎盤・胎児への移行

[¹⁴C]バルサルタン600mg/kgを、妊娠13日目のラットに非絶食下单回経口投与した後の臓器・組織内放射能濃度を表へー12に、また、妊娠13及び18日目のラットに非絶食下单回経口投与した時の全身オートラジオグラムを図へー15に示す。

表へー12 [¹⁴C]バルサルタンを妊娠13日目のラットに非絶食下单回経口投与した時の臓器・組織内放射能濃度

組 織	濃 度 (µg eq./g)			
	1 時間	8 時間	24時間 ¹⁾	96時間
母 獣				
血 液	8.609 ± 3.544	2.831 ± 1.835	2.287	0.000 ± 0.000
血 漿	14.039 ± 6.279	5.967 ± 2.368	4.290	0.290 ± 0.503
唾 液 腺	2.047 ± 0.356	0.392 ± 0.679	0.000	0.000 ± 0.000
甲 状 腺	0.000 ± 0.000	5.720 ± 9.907	0.000	0.000 ± 0.000
胸 腺	0.348 ± 0.603	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
肺	4.733 ± 5.108	0.958 ± 0.937	0.762	0.421 ± 0.729
心 臓	1.858 ± 0.820	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
大 動 脈	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
肝 臓	51.131 ± 29.966	21.051 ± 8.707	26.742	3.920 ± 0.523
脾 臓	1.016 ± 0.918	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
脾 臓	1.118 ± 0.980	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
副 腎	2.337 ± 2.085	0.610 ± 1.056	0.000	0.000 ± 0.000
腎 臓	10.482 ± 5.915	5.662 ± 3.690	5.335	0.784 ± 0.744
白色脂肪	0.828 ± 0.743	0.203 ± 0.352	0.000	0.000 ± 0.000
卵 巢	3.266 ± 1.246	1.089 ± 0.998	0.000	0.000 ± 0.000
筋 肉	0.581 ± 0.503	0.000 ± 0.000	0.610	0.450 ± 0.780
坐骨神経	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
骨 髄	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
胃	205.657 ± 116.739	58.971 ± 7.940	13.066	0.000 ± 0.000
小 腸	57.272 ± 47.359	6.794 ± 2.683	23.649	0.000 ± 0.000
褐色脂肪	1.031 ± 1.003	0.000 ± 0.000	0.000	0.406 ± 0.704
眼 球	0.436 ± 0.754	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
脳	0.276 ± 0.478	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000
皮 膚	3.252 ± 3.482	0.697 ± 1.207	0.000	0.000 ± 0.000
乳 腺	1.902 ± 1.164	1.045 ± 0.653	0.479	0.479 ± 0.415
羊 水	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000	0.044 ± 0.075
胎 盤	2.483 ± 0.733	0.755 ± 0.811	0.327	0.145 ± 0.251
胎 児	0.000 ± 0.000	0.000 ± 0.000	0.000	0.000 ± 0.000

投与量：600mg/kg, n=3, 平均±標準偏差, 1) n=2 (平均値)



図へー15 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを妊娠ラットに非絶食下で単回経口投与した時の全身オートラジオグラム

投与量：600mg/kg

1. 腎臓, 2. 胎盤, 3. 胃及び内容物, 4. 肺
5. 肝臓, 6. 血液, 7. 胎児

妊娠13日目のラットに投与後1時間では、母獣の臓器・組織内放射能濃度は胃組織で最も高く($205.657 \pm 116.739 \mu\text{g eq./g}$)、次いで小腸、肝臓の順であった。卵巣及び胎盤は血液中濃度($8.609 \pm 3.544 \mu\text{g eq./g}$)の1/2以下、その他の臓器・組織内濃度も血液中濃度と同程度又はそれ以下であった。その後消化管を除く各臓器・組織内の放射能は、血液中濃度とほぼ平行して消失し、24時間後では主として消化管、肝臓及び腎臓に放射能が認められ、その他の臓器・組織は血液中濃度以下であった。投与後96時間では主として肝臓に放射能が認められたが、投与後1時間の濃度($51.131 \pm 29.966 \mu\text{g eq./g}$)の1/10以下であった。この放射能の臓器・組織内分布パターンは、雄の場合とほぼ同様であった。胎児中の放射能濃度は、いずれの時点においても検出限界以下であった。なお、投与後1、8及び24時間の全身オートラジオグラムも臓器・組織内放射能濃度の結果とほぼ同様であった。

妊娠18日目のラットに投与後1時間の全身オートラジオグラムは、妊娠13日目の母獣のものとはほぼ同様であり、放射能は主として胃、小腸及び肝臓に認められた。胎盤への分布も13日目とはほぼ同程度であった。投与後24時間では、下部消化管及び内容物に高濃度の放射能分布が、胃、肝臓にも放射能が認められた。定量的オートラジオグラフィにより測定した胎児中の放射能濃度は、投与1時間後で $4 \mu\text{g eq./g}$ を示し、母獣の血液中濃度($9 \mu\text{g eq./g}$)の1/2以下であった。投与後24時間では胎児中に放射能は認められるものの、定量限界(約 $3 \mu\text{g eq./g}$)付近であった。

4) 血清又は血漿蛋白質との結合

i) 結合率

$[^{14}\text{C}]$ バルサルタンの動物(ラット、イヌ、マーモセット)及びヒトの血清又は血漿、並びに各種血漿中蛋白質との結合率について *in vitro* で平衡透析法により測定した。

バルサルタンの血清又は血漿蛋白結合率は濃度に依存せず、ラット95.5～98.0% (0.5～100 $\mu\text{g/mL}$)、イヌで94.4～97.0% (0.05～100 $\mu\text{g/mL}$)、マーモセットで95.3～96.4% (0.5～50 $\mu\text{g/mL}$)であった。

ヒト血漿蛋白へのバルサルタンの結合率も動物と同様に濃度(0.05～5 $\mu\text{g/mL}$)に依存せず、93.0～95.9%であった(表へー13)。また、ヒト血清アルブミンへの結合率は93.8～98.0% (0.05～5 $\mu\text{g/mL}$)であり、 α_1 -酸性糖蛋白及び γ -グロブリンへの結合率はそれぞれ19.9～23.9%、4.6～8.1% (0.1～5 $\mu\text{g/mL}$)であった。なお、バルサルタンの血漿中蛋白との結合は可逆的であった。

表へー13 *In vitro*での ^{14}C バルサルタンのヒト血漿及び血漿蛋白質との結合

	結 合 率 (%)				
	0.05 $\mu\text{g/mL}$	0.1 $\mu\text{g/mL}$	0.5 $\mu\text{g/mL}$	1 $\mu\text{g/mL}$	5 $\mu\text{g/mL}$
血 漿	93.3 $\pm$ 5.3	—	—	93.0 $\pm$ 2.8	95.9 $\pm$ 3.1
アルブミン [40g/L]	95.1 $\pm$ 0.9	—	96.4 ¹⁾	93.8 $\pm$ 5.7	98.0 $\pm$ 0.2
α_1 -酸性糖蛋白 [1 g/L]	—	23.9 $\pm$ 0.7	—	22.8 $\pm$ 3.0	19.9 $\pm$ 0.4
γ -グロブリン [12g/L]	—	8.1 $\pm$ 1.2	—	7.3 $\pm$ 1.8	4.6 $\pm$ 0.8

n=3~11, 平均 $\pm$ 標準偏差, —:測定せず, 1) n=1

バルサルタンのアルブミン上の結合部位を明らかにするために、希釈したヒト血清アルブミンを用い、ジアゼパム、ワルファリン及びジギトキシンとの結合の競合試験を実施した。その結果、バルサルタンのアルブミン上の結合部位はワルファリンサイトであることが明らかとなった。

ii) 他剤との競合(*in vitro*)

ヒトに20~160mgのバルサルタンを経口投与した時の血漿中濃度(0.5, 5 $\mu\text{g/mL}$)での血清蛋白結合は、ヒドロクロロチアジド(0.15~150ng/mL), ジクロフェナック(ナトリウム塩として0.5, 2 $\mu\text{g/mL}$), フロセミド(0.5, 4 $\mu\text{g/mL}$)及びワルファリン(0.2, 2 $\mu\text{g/mL}$)の各薬物の臨床投与量における血中濃度で影響を受けなかった。

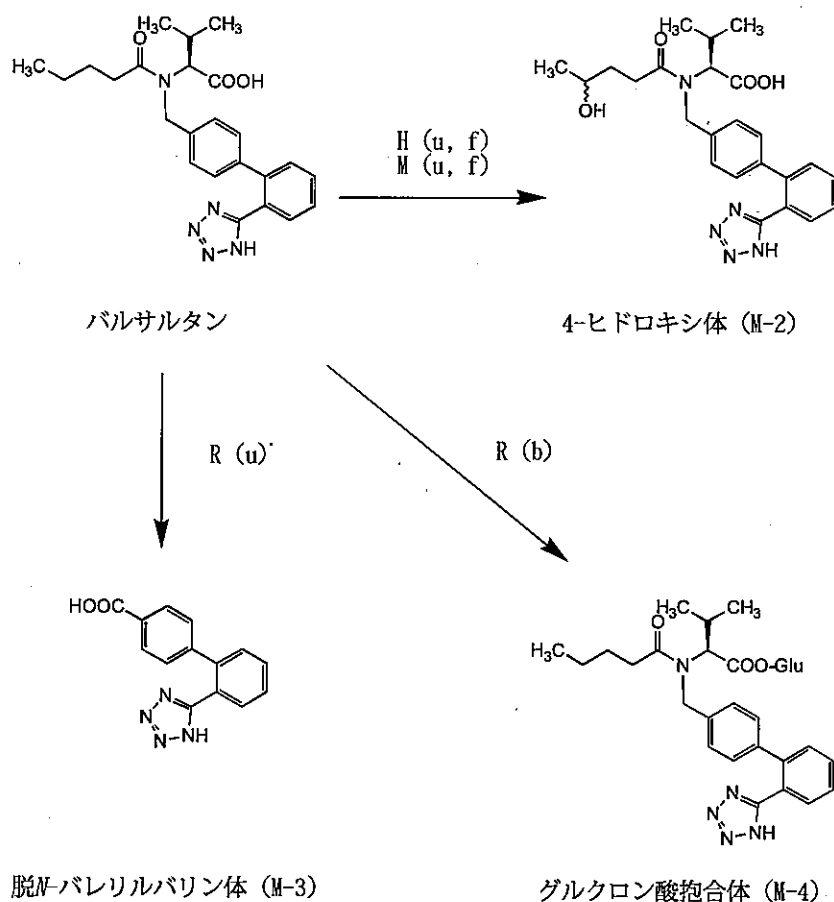
5) 血球への移行

雄性ラットに ^{14}C バルサルタンを3, 15, 60mg/kgで単回経口投与、又は3 mg/kgを単回静脈内投与後、8時間までの全血及び血漿中の放射能濃度並びにヘマトクリット値より、放射能の赤血球への移行率を求めた。その結果、赤血球への放射能の移行率は5%以下であった。

(3) 代 謝

1) 代謝物の検索及び代謝経路

^{14}C バルサルタンを投与後の動物又はヒトから採取した糞あるいは組織の試料等から代謝物を有機溶媒に抽出した。抽出した試料をHPLCによって単離精製後、質量分析及びNMR、又はLC-MS直接導入により分析し、標品との照合等により代謝物の化学構造を推定した。バルサルタンの動物及びヒトにおける推定代謝経路を図へー16に示す。



図ヘー16 バルサルタンのラット、イヌ、マーモセット及びヒトにおける推定代謝経路
 Glu: グルクロン酸
 R: ラット, M: マーモセット, H: ヒト (イヌは未変化体以外検出されず)
 u: 尿, f: 糞, b: 胆汁

2) 未変化体及び代謝物組成

i) 血漿及び主要臓器中未変化体及び代謝物

[^{14}C]バルサルタン 3 mg/kgを、雄性ラットに非絶食下单回経口投与後 1 時間の血漿のHPLCラジオクロマトグラムを図ヘー17に、肝臓及び腎臓の未変化体及び代謝物濃度を表ヘー14に示す。

図ヘー17 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンをラットに非絶食下で単回経口投与後1時間の
血漿のHPLCラジオクロマトグラム

投与量：3 mg/kg

表ヘー14 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンをラットに経口投与した時の臓器中未変化体及び代謝物濃度

投与回数	マトリックス	時 間 (h)	濃 度 ($\mu\text{g eq.}/\text{g}$)				
			放 射 能	バルサルタン	M-2	M-3	M-4
単回	肝 臓	1	1.821 $\pm$ 0.419	1.344 $\pm$ 0.306 (73.8)	n.d.	n.d.	0.015 $\pm$ 0.026 (0.8)
		8	0.550 $\pm$ 0.104	0.344 $\pm$ 0.078 (62.5)	n.d.	n.d.	0.009 $\pm$ 0.003 (1.6)
	腎 臓	1	0.451 $\pm$ 0.064	0.263 $\pm$ 0.034 (58.3)	n.d.	n.d.	n.d.
		8	0.118 $\pm$ 0.025	0.044 $\pm$ 0.007 (37.3)	n.d.	n.d.	n.d.
14回	肝 臓	1	2.381 $\pm$ 1.136	1.900 $\pm$ 0.921 (79.8)	n.d.	n.d.	0.027 $\pm$ 0.025 (1.1)
		8	0.763 $\pm$ 0.159	0.523 $\pm$ 0.149 (68.5)	n.d.	n.d.	0.042 $\pm$ 0.001 (5.5)
	腎 臓	1	0.508 $\pm$ 0.076	0.369 $\pm$ 0.096 (72.6)	n.d.	n.d.	n.d.
		8	0.147 $\pm$ 0.026	0.056 $\pm$ 0.028 (38.1)	n.d.	n.d.	n.d.

投与量：3 mg/kg, n = 3, 平均 $\pm$ 標準偏差(原著の各動物のデータを用いて算出)

()：放射能に対する割合(%), n.d.：検出されず

投与後1時間の血漿中には、未変化体以外の代謝物は検出されなかった。投与後8時間までの血漿についても同様にHPLCによる代謝物分析を行ったが、いずれのクロマトグラムにも代謝物と考えられるピークは認められなかった。

肝臓及び腎臓においては放射能に占める未変化体の割合が最も高く、それぞれ62.5～73.8%、37.3～58.3%を占めた。肝臓中には、他にM-4(グルクロン酸抱合体)が0.8～1.6%認められた。肝臓及び腎臓中の未変化体及びM-4以外の放射能は、微量で化学構造推定不可能な未知代謝物群であった。

非絶食下反復経口投与(3 mg/kg, 1日1回, 14日間)した場合、最終投与後1時間の血漿において、未変化体がHPLCで検出した放射能の90%を占めた。肝臓中においては未変化体が放射能の68.5～79.8%を占め、M-4は1.1～5.5%認められた。腎臓中の放射能に対する未変化体の割合は、38.1～72.6%であった。したがって、反復投与による体内動態の変動はないものと考えられた。

[¹⁴C]バルサルタン30mg/kgを、雄性ビーグル犬に絶食下单回経口投与後1時間の血漿のHPLCラジオクロマトグラムを図へー18に示す。

図へー18 [¹⁴C]バルサルタンを雄性ビーグル犬に絶食下で単回経口投与後1時間の血漿のHPLCラジオクロマトグラム

投与量：30mg/kg

イヌの血漿中では、HPLCにより分析した放射能のうち95%を未変化体が占めた。投与後4, 8時間についても同様に分析したが、未変化体の割合はHPLCで検出した放射能の93~97%であった。

ii) 尿, 糞, 胆汁中未変化体及び代謝物

[¹⁴C]バルサルタンを雄性ラット(3 mg/kg), 雄性ビーグル犬(30mg/kg)及び雄性マーモセット(60, 400mg/kg)に単回経口投与後の尿, 糞, 胆汁中の未変化体及び代謝物組成を表へー15に示す。

表へー15 [¹⁴C]バルサルタンをラット, イヌ及びマーモセットに単回経口投与した時の尿, 糞, 胆汁中の未変化体並びに代謝物組成

動物種	マトリックス	投与量 (mg/kg)	時 間 (h)	投 与 量 に 対 す る 割 合 (%)				
				放 射 能	バルサルタン	M-2	M-3	M-4
ラット	尿	3	0-24	0.9 ± 0.1	0.4 ± 0.1 (44.4)	n.d.	0.2 ± 0.0 (22.2)	n.d.
	胆 汁	3	0-48	31.1 ± 3.3	23.9 ± 2.1 (76.8)	n.d.	n.d.	4.5 ± 1.2 (14.5)
	糞	3	0-24	94.4 ± 2.9	50.0 ± 1.6 (53.0)	n.d.	n.d.	n.d.
イヌ	尿 ¹⁾	30	0-96	3.4	3.1 (91.6)	n.d.	n.d.	n.d.
	糞 ¹⁾	30	0-96	89.2	84.7 (95.0)	n.d.	n.d.	n.d.
マーモセット	尿 ¹⁾	60	0-24	2.8 ± 1.3	1.9 (67.9)	0.2 (7.1)	n.d.	n.d.
		400	0-96	5.1 ± 1.6	3.6 (70.6)	0.5 (9.8)	n.d.	n.d.
	糞	60	0-96	88.1 ± 4.4	62.2 ± 1.6 (70.6)	1.2 ± 1.2 (1.4)	n.d.	n.d.
		400	0-96	93.2 ± 7.7	77.5 ± 5.5 (83.2)	4.0 ± 0.9 (4.3)	n.d.	n.d.

n = 3, 平均±標準偏差(原著の各動物のデータを用いて算出)

() : 放射能に対する割合(%), n.d. : 検出されず, 1) 3匹分の試料をプール後測定

ラットに投与後24時間までの尿中には、未変化体が投与量の0.4%(尿中放射能の約44.4%), M-3(脱N-バレリルバリン体)が0.2%(尿中放射能の22.2%)を占めたほか、7種の未知代謝物が認められた。しかしこれら未知代謝物は、いずれも投与量の0.1%以下であった。投与後48時間までの胆汁中には、未変化体が投与量の23.9%(胆汁中放射能の76.8%), M-4が4.5%(胆汁中放射能の14.5%)認められた。糞中(0~24時間)では、未変化体が投与量の50.0%(糞中放射能の53.0%)認められたが、M-4は検出されなかった。これはM-4が腸内で腸内細菌等により加水分解され、未変化体となったためと考えられた。

3 mg/kgを1日1回、14日間反復経口投与後の尿(0~24時間)中代謝物組成は、単回投与時とほぼ同様であった。糞(最終投与後0~24時間)中では、未変化体が放射能の90%を占めた。

イヌに単回経口投与後の尿中(0～96時間)には、未変化体が投与量の3.1%(尿中放射能の91.6%)認められた。他に未知代謝物が4種認められたが、いずれも投与量の0.1%以下であった。投与後96時間までの糞中には未変化体が投与量の84.7%(糞中放射能の95.0%)認められた。この他に4種認められた未知代謝物はいずれも投与量の1.6%以下であった。3 mg/kgの静脈内投与時の尿、糞中の未変化体及び代謝物組成は30mg/kg経口投与時と同様であった。

60mg/kgを単回経口投与後のマーマセットの尿中(0～24時間)には、未変化体が投与量の1.9%(尿中放射能の67.9%)、M-2(4-ヒドロキシ体)が0.2%(尿中放射能の7.1%)認められた。他に未知代謝物が4種認められたが、いずれも投与量の0.2%以下であった。投与後96時間までの糞中には、未変化体及びM-2が投与量のそれぞれ62.2%(糞中放射能の70.6%)並びに1.2%(糞中放射能の1.4%)認められた。他に未知代謝物が5種認められたが、いずれも投与量の1%以下であった。400mg/kg単回経口投与時の尿、糞中の未変化体及び代謝物組成は60mg/kg投与時とほぼ同様であった。

3) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

雄性ラットに非標識のバルサルタンを10, 100及び600mg/kg/dayで1日1回、14日間反復経口投与し、最終投与後24時間における体重、肝臓重量、ミクロソーム総蛋白量、チトクロームP450量及び各種薬物代謝酵素活性を測定し、溶媒投与対照群と比較した。結果を表へー16に示す。

表へー16 バルサルタンの雄性ラットにおける肝薬物代謝酵素系に対する作用

測定項目	対 照 群 (0.5% CMC + 0.1% Tween 80投与)	投 与 量 (mg/kg/day×14日間)		
		10	100	600
体 重 (g)	278.5 ± 26.4 [1.00]	288.3 ± 18.0 [1.04]	296.5 ± 11.6 [1.06]	271.0 ± 9.0 [0.97]
肝臓重量 (体重に対する%)	3.64 ± 0.28 [1.00]	3.66 ± 0.22 [1.01]	3.58 ± 0.33 [0.98]	3.55 ± 0.19 [0.98]
ミクロソーム総蛋白量 (mg/g liver)	24.2 ± 3.6 [1.00]	22.3 ± 1.5 [0.92]	20.4 ± 1.7 [0.84]	21.5 ± 2.1 [0.89]
チトクロームP-450 (nmol/g liver)	17.3 ± 2.8 [1.00]	16.1 ± 2.7 [0.93]	12.5 ± 1.6* [0.72]	12.6 ± 2.7* [0.73]
EROD活性 (nmol/min/g liver)	2.80 ± 0.17 [1.00]	1.88 ± 0.67* [0.67]	1.90 ± 0.20 [0.68]	2.62 ± 0.69 [0.94]
PROD活性 (nmol/min/g liver)	0.852 ± 0.154 [1.00]	0.818 ± 0.198 [0.96]	0.877 ± 0.066 [1.03]	0.889 ± 0.214 [1.04]
テストステロン水酸化活性 (nmol/min/g liver)	161.7 ± 49.3 [1.00]	166.9 ± 62.6 [1.03]	208.7 ± 48.1 [1.29]	141.0 ± 28.7 [0.87]
SOH活性 (nmol/min/g liver)	135.9 ± 26.0 [1.00]	118.2 ± 11.0 [0.87]	126.2 ± 18.0 [0.93]	122.0 ± 23.8 [0.90]
UDP-GT活性 (nmol/min/g liver)	1757 ± 178.7 [1.00]	1531 ± 334.4 [0.87]	1340 ± 181.5* [0.76]	1397 ± 182.6 [0.80]
GST活性 (μmol/min/g liver)	153.4 ± 20.1 [1.00]	151.0 ± 21.1 [0.98]	150.5 ± 3.8 [0.98]	145.5 ± 8.6 [0.95]

n = 5, 平均±標準偏差, [] : 対照群に対する割合(原著の各動物のデータを用いて算出)

検定: Dunnettの多重比較(*: p < 0.05)

EROD: 7-エトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素, PROD: 7-ベンチルレゾルフィン O-脱エチル化酵素

SOH: スレンオキサイド加水分解酵素, UDP-GT: ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素(基質: 3-メチル-2-ニトロフェノール)

GST: グルチオン S-転移酵素(基質: 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン)

体重, 肝臓重量, ミクロソーム総蛋白量への本薬の影響は, いずれの用量でも認められなかった。チトクロームP450量は100及び600mg/kg/dayで減少した(約0.7倍)。そこでイムノブロット法によりチトクロームP450のラットの主たるアイソザイムであるCYP1A1/2, CYP2B1/2, CYP3A1/2及びCYP4Aの含量を検討したが, これらの肝臓中の含量に変化は認められなかった。薬物代謝酵素活性については, 10mg/kg投与で7-エトキシレゾルフィンO-脱エチル化酵素(EROD)活性の低下(0.67倍)が, また, 100mg/kgでウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素(UDP-GT)活性の低下(0.76倍)が認められたが, いずれも用量依存的ではなかった。他の薬物代謝酵素活性に変化は認められなかった。

(4) 排 泄

1) 尿, 糞及び呼気中排泄

i) 単回投与

[¹⁴C]バルサルタンを雌雄ラット(3 mg/kg), 雄性ビーグル犬(3, 30mg/kg)及び雄性マーモセット(1 mg/kg)に単回経口又は静脈内投与した後の尿並びに糞中への放射能の累積排泄率を表へー17に示す。

表へー17 [¹⁴C]バルサルタンをラット, イヌ及びマーモセットに単回投与した時の尿並びに糞中への放射能の排泄

動物種	性別	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与条件	時間 (h)	累積排泄率(投与量に対する%)		
						尿	糞	総回収率
ラット	雄	経口	3	絶食	8	0.5 ± 0.1	6.0 ± 4.8	6.6 ± 4.9
					24	0.9 ± 0.1	94.4 ± 2.9	95.3 ± 3.0
					48	0.9 ± 0.1	95.7 ± 2.3	96.6 ± 2.4
					72	0.9 ± 0.1	95.7 ± 2.3	96.6 ± 2.3
					96	0.9 ± 0.1	95.7 ± 2.3	96.6 ± 2.3
					120	0.9 ± 0.1	95.7 ± 2.3	96.6 ± 2.3
					144	0.9 ± 0.1	95.8 ± 2.3	96.6 ± 2.3
					168	0.9 ± 0.1	95.8 ± 2.3	96.6 ± 2.3
	雄	静脈内	3	絶食	8	1.2 ± 0.3	27.5 ± 26.7	28.7 ± 26.7
					24	1.6 ± 0.3	92.9 ± 0.5	94.5 ± 0.5
					48	1.6 ± 0.4	94.1 ± 0.7	95.7 ± 0.5
					72	1.6 ± 0.3	94.1 ± 0.7	95.7 ± 0.5
					96	1.6 ± 0.3	94.1 ± 0.7	95.7 ± 0.5
					120	1.6 ± 0.3	94.1 ± 0.7	95.8 ± 0.5
					144	1.6 ± 0.3	94.2 ± 0.7	95.8 ± 0.5
					168	1.6 ± 0.3	94.2 ± 0.7	95.8 ± 0.5
	雌	経口	3	絶食	8	2.2 ± 0.3	1.1 ± 0.4	3.3 ± 0.3
					24	2.7 ± 0.4	86.9 ± 4.4	89.6 ± 4.6
					48	2.8 ± 0.5	95.2 ± 0.8	98.0 ± 0.9
					72	2.8 ± 0.5	95.4 ± 0.9	98.2 ± 1.0
					96	2.9 ± 0.5	95.4 ± 0.9	98.2 ± 1.0
					120	2.9 ± 0.5	95.4 ± 0.9	98.3 ± 0.9
					144	2.9 ± 0.5	95.4 ± 0.9	98.3 ± 0.9
					168	2.9 ± 0.5	95.5 ± 1.0	98.3 ± 1.0
イヌ	雄	経口	30	絶食	24	2.0 ± 1.5	24.2 ± 41.9	26.2 ± 43.1
					48	2.6 ± 1.6	63.3 ± 44.9	65.9 ± 46.2
					72	3.2 ± 1.0	79.3 ± 22.2	82.5 ± 22.5
					96	3.4 ± 0.9	89.2 ± 5.9	92.6 ± 5.5
					120	3.4 ± 0.9	90.5 ± 4.1	93.9 ± 3.4
					144	3.4 ± 0.9	91.2 ± 3.4	94.6 ± 2.6
					168	3.5 ± 0.9	91.5 ± 3.2	94.9 ± 2.3
	雄	静脈内 ¹⁾	3	絶食	24	5.5	66.3	71.8
					48	8.2	84.2	92.4
					72	8.3	85.4	93.8
					96	8.4	85.6	93.9
					120	8.4	85.6	94.0
					144	8.4	85.6	94.0
マーモセット	雄	経口	1	非絶食	8	2.8 ± 1.6	0.0 ± 0.0	2.8 ± 1.6
					24	5.8 ± 1.7	27.3 ± 29.3	33.1 ± 28.1
					48	6.9 ± 2.1	58.1 ± 15.4	65.0 ± 13.3
					72	7.3 ± 2.2	72.0 ± 8.6	79.3 ± 9.3
					96	7.6 ± 2.4	76.6 ± 1.9	84.2 ± 4.1
	雄	静脈内	1	非絶食	8	5.5 ± 6.0	0.0 ± 0.0	8.3 ± 5.0
					24	10.7 ± 2.8	26.1 ± 9.8	36.7 ± 9.3
					48	12.0 ± 2.6	55.9 ± 12.3	68.0 ± 9.9
					72	12.6 ± 2.4	64.6 ± 11.1	77.1 ± 9.0
					96	13.1 ± 2.1	66.3 ± 11.1	79.4 ± 9.1

n = 3, 平均 ± 標準偏差, 1) n = 2 (平均値)

雄性ラットに絶食下経口投与後168時間までに、尿中に投与量の $0.9 \pm 0.1\%$ 、糞中に $95.8 \pm 2.3\%$ の放射能が排泄された。なお、投与放射能のほとんどが投与後24時間までに排泄されており、総排泄率は95.3%であった。静脈内投与の場合の尿、糞中への排泄率は、それぞれ $1.6 \pm 0.3\%$ 及び $94.2 \pm 0.7\%$ であった。

雌性ラットに絶食下経口投与した場合、投与後168時間までに尿中に投与量の $2.9 \pm 0.5\%$ 、糞中に $95.5 \pm 1.0\%$ の放射能が排泄された。雄性ラットに経口投与した結果と比較し、尿中排泄率に有意差が認められたものの、主排泄経路である糞中排泄率に差は認められなかった (Studentの t 検定, 尿: $p = 0.002$, 糞: $p = 0.850$, 原著のデータを用いて検定) なお、雄性ラットに経口投与した時の呼気中への排泄について検討した結果、3例中1例に投与後24時間の呼気中に放射能が検出されたが、投与量の0.01%未満であった。

イヌに絶食下経口投与した場合、投与後168時間までに尿中に投与量の $3.5 \pm 0.9\%$ 、糞中に $91.5 \pm 3.2\%$ の放射能が排泄された。静脈内投与の場合の尿、糞中への放射能の排泄率はそれぞれ8.4%及び85.6%であった。

マーモセットに非絶食下経口投与した場合、96時間までに尿中に投与量の $7.6 \pm 2.4\%$ 、糞中に $76.6 \pm 1.9\%$ の放射能が排泄された。静脈内投与した場合の尿、糞中への放射能の排泄率は、それぞれ $13.1 \pm 2.1\%$ 及び $66.3 \pm 11.1\%$ であった。

ii) 反復投与

雄性ラットに $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン 3 mg/kg を1日1回、14日間非絶食下反復経口投与した場合、投与期間中の尿、糞中累積排泄率は投与後3～5日目ではほぼ一定となり、最終投与後24時間以内に総投与放射能量の約96% (尿: $1.0 \pm 0.4\%$, 糞: $95.2 \pm 1.4\%$) が排泄された (表へ-18)。

表へー18 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを雄性ラットに1日1回、14日間、非絶食下に反復経口投与した時の尿及び糞中への放射能の排泄

時間 (day)	累 積 排 泄 率 (投与量に対する%)		
	尿	糞	総回収率
1	1.1 $\pm$ 0.4	88.1 $\pm$ 2.8	89.2 $\pm$ 2.7
2	1.1 $\pm$ 0.4	92.6 $\pm$ 2.2	93.7 $\pm$ 2.1
3	1.0 $\pm$ 0.4	92.9 $\pm$ 1.8	93.9 $\pm$ 1.7
4	1.0 $\pm$ 0.4	93.3 $\pm$ 1.6	94.3 $\pm$ 1.4
5	1.0 $\pm$ 0.3	94.7 $\pm$ 2.3	95.7 $\pm$ 2.1
6	1.0 $\pm$ 0.3	94.7 $\pm$ 2.1	95.6 $\pm$ 1.9
7	1.0 $\pm$ 0.3	94.6 $\pm$ 2.1	95.7 $\pm$ 1.9
8	1.0 $\pm$ 0.3	94.8 $\pm$ 1.8	95.8 $\pm$ 1.6
9	1.1 $\pm$ 0.5	94.8 $\pm$ 1.6	95.8 $\pm$ 1.3
10	1.1 $\pm$ 0.5	94.9 $\pm$ 1.7	96.0 $\pm$ 1.4
11	1.0 $\pm$ 0.5	95.0 $\pm$ 1.6	96.1 $\pm$ 1.3
12	1.0 $\pm$ 0.4	94.3 $\pm$ 1.1	95.3 $\pm$ 1.0
13	1.0 $\pm$ 0.4	95.2 $\pm$ 1.3	96.2 $\pm$ 1.1
14	1.0 $\pm$ 0.4	95.2 $\pm$ 1.4	96.2 $\pm$ 1.1
15	1.0 $\pm$ 0.4	95.5 $\pm$ 1.4	96.5 $\pm$ 1.2
16	1.0 $\pm$ 0.4	95.5 $\pm$ 1.4	96.5 $\pm$ 1.2
17	1.0 $\pm$ 0.4	95.5 $\pm$ 1.4	96.5 $\pm$ 1.2
18	1.0 $\pm$ 0.4	95.5 $\pm$ 1.4	96.5 $\pm$ 1.2
19	1.0 $\pm$ 0.4	95.5 $\pm$ 1.4	96.5 $\pm$ 1.2
20	1.0 $\pm$ 0.4	95.5 $\pm$ 1.4	96.5 $\pm$ 1.2

投与量：3 mg/kg/day, n = 4, 平均 $\pm$ 標準偏差

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環

$[^{14}\text{C}]$ バルサルタン 3 mg/kgを、胆管カニュレーションを施した雄性ラット(Cr1:CD(SD)BR系)に単回経口投与した後の胆汁、尿及び糞中への放射能の累積排泄率を表へー19に示す。

表へー19 [14C]バルサルタンを雄性ラットに単回投与した時の胆汁，尿及び糞中への放射能の排泄，並びに腸肝循環

投与量	投与経路	時間 (h)	累 積 排 泄 率 (投与量又は投与放射能に対する%)					
			胆 汁	尿	糞	消化管内容物	ケージ洗浄液	総 回 収 率
3mg/kg	経 口	2	15.7 ± 7.6	—	—	—	—	—
		4	25.5 ± 6.1	—	—	—	—	—
		6	28.7 ± 3.3	—	—	—	—	—
		8	31.6 ± 1.0	—	—	—	—	—
		10	33.6 ± 0.4	—	—	—	—	—
		12	34.9 ± 0.4	—	—	—	—	—
		24	37.5 ± 2.1	3.0 ± 3.1	44.0 ± 13.0	—	—	84.5 ± 10.3
		48	37.9 ± 2.5	3.2 ± 3.1	52.6 ± 5.8	—	—	93.8 ± 2.1
		72	38.0 ± 2.5	3.2 ± 3.1	53.3 ± 5.4	—	—	94.5 ± 1.1
		96	38.0 ± 2.5	3.2 ± 3.1	53.5 ± 5.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	94.8 ± 0.9
胆 汁 ¹⁾	十二指腸内	2	0.4 ± 0.2	—	—	—	—	—
		4	2.0 ± 1.4	—	—	—	—	—
		6	3.6 ± 1.8	—	—	—	—	—
		8	4.6 ± 1.6	—	—	—	—	—
		12	6.2 ± 1.1	—	—	—	—	—
		24	10.2 ± 1.9	1.1 ± 0.8	38.2 ± 16.0	—	—	49.4 ± 15.1
		48	11.4 ± 2.6	1.7 ± 1.4	71.1 ± 15.2	—	—	84.2 ± 14.1
		72	11.6 ± 2.7	1.7 ± 1.4	75.3 ± 12.4	—	—	88.6 ± 11.3
		96	11.6 ± 2.7	1.8 ± 1.4	76.2 ± 12.4	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.2	89.8 ± 11.2

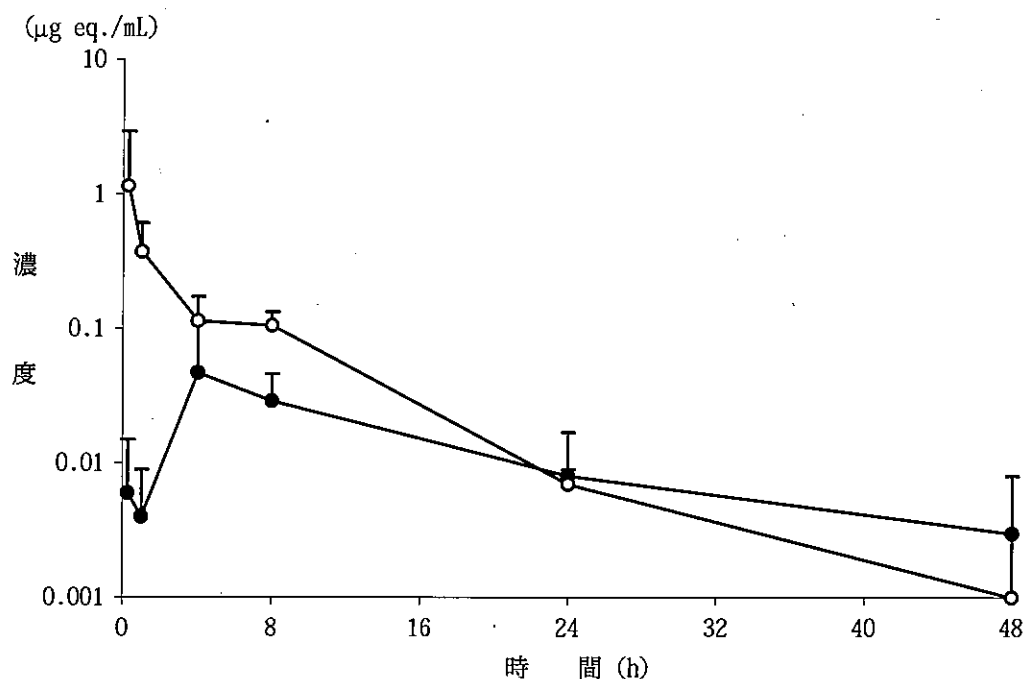
n = 3, 平均±標準偏差, —: 測定せず, 1) 3mg/kg経口投与後, 12時間まで採取した胆汁を別のラットに投与

投与後96時間までに胆汁中には投与量の38.0±2.5%が排泄された。尿及び糞中累積排泄率は、それぞれ3.2±3.1%並びに53.5±5.3%であり、総回収率は94.8%であった。したがって、バルサルタン3mg/kgをラットに経口投与した場合、少なくとも投与量の41.2%(胆汁排泄率+尿中排泄率)は吸収されるものと考えられた。

[14C]バルサルタン3mg/kgをラットに経口投与後12時間まで採取した胆汁を、胆管カニューレションを施した別のラットの十二指腸内に投与した時、投与後96時間までに投与放射能量の11.6±2.7%が胆汁中に、1.8±1.4%が尿中に排泄された(表へー19)。胆汁中に排泄された放射能の13.4%は再吸収されると考えられた。

3) 乳汁中への移行

分娩後13日目の授乳期のラットに[14C]バルサルタン3mg/kgを非絶食下单回経口投与した時の乳汁中及び血漿中放射能濃度推移を図へー19に、薬物動態パラメータを表へー20に示す。



図へー19 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを授乳中のラットに非絶食下で単回経口投与した時の乳汁及び血漿中放射能濃度推移

投与量：3 mg/kg, n = 2又は3, 平均±標準偏差

●：乳汁, ○：血漿

授乳中：分娩後13日目

表へー20 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを授乳中のラットに非絶食下单回経口投与した時の乳汁及び血漿中放射能の薬物動態パラメータ

マトリクス	C_{max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g eq./mL}\cdot\text{h}$)	MRT (h)
乳 汁	0.047	4	12.5	0.662	13.0
血 漿	1.152	0.25	6.1	2.887	5.1

投与量：3 mg/kg, 授乳中：分娩後13日目

薬物動態パラメータ：原著の2例又は3例の平均乳汁あるいは血漿中濃度データを用いてノンコンパートメント解析により算出

乳汁中の放射能濃度推移は血漿に比べて遅れ、投与後4時間で最高濃度(0.047 $\mu\text{g eq./mL}$)に達した。 C_{max} は最高血漿中濃度の1/20以下であった。 $t_{1/2}$ は12.5時間で、血漿の $t_{1/2}$ (6.1時間)の約2倍を示し、AUCは血漿の約1/4であった。投与後48時間の乳汁中放射能は C_{max} の1/15以下まで低下し、検出限界(約2 ng eq./mL)付近となった。

3. ヒトにおける成績

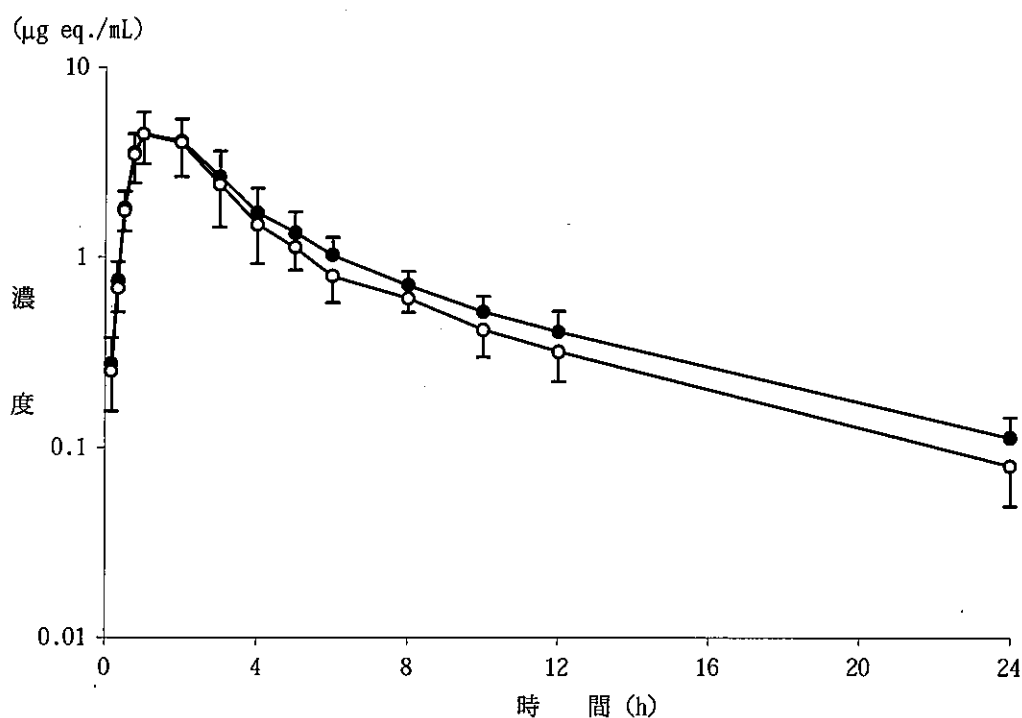
(1) 健常人での動態

1) 血漿中濃度

i) 単回投与

a) 国外データ

国外において、男性健常人6名に ^{14}C バルサルタンの溶液(50mmol/L, pH 7.5リン酸緩衝液に溶解)を80mgの用量で空腹時単回経口投与し、血漿中の放射能及び未変化体濃度を測定した。この時の濃度推移を図へー20に、ノンコンパートメント解析により求めた薬物動態パラメータを表へー21に示す。



図へー20 ^{14}C バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口投与した時の血漿中放射能及び未変化体濃度推移(国外データ)

投与量: 80mg, n = 6, 平均±標準偏差

●: 放射能, ○: 未変化体

表へー21 ^{14}C バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口投与した時の血漿中放射能及び未変化体の薬物動態パラメータ(国外データ)

測定対象	$C_{\max}$ (μg eq./mL)	$t_{\max}^{1)}$ (h)	$t_{1/2}^{2)}$ (h)	AUC_{0-24} (μg eq./mL·h)
放射能	4.64 ± 1.29	1	6.1 ± 0.6	21.6 ± 5.8
未変化体	4.59 ± 1.30	1	5.7 ± 1.0	19.2 ± 5.4

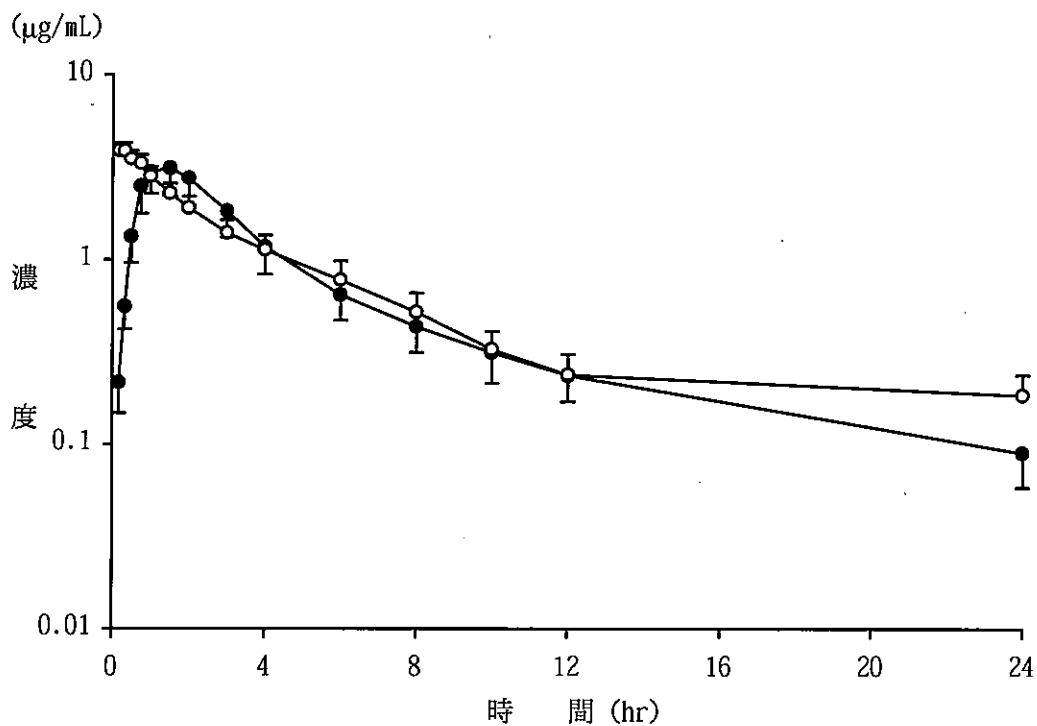
投与量: 80mg (pH 7.5, 50mmol/L リン酸緩衝液に溶解), n = 6, 平均±標準偏差

1) 中央値, 2) 各被験者の投与後8~24時間の血漿中濃度データより算出

解析方法: ノンコンパートメント解析

投与後の血漿中の放射能は、1時間で最高濃度($4.64 \pm 1.29 \mu\text{g eq.}/\text{mL}$)に達した。投与後216時間においても血漿中に放射能は検出された。血漿中未変化体も放射能と同様に投与後1時間で C_{max} ($4.59 \pm 1.30 \mu\text{g}/\text{mL}$)に到達し、放射能とほぼ平行して推移したが、未変化体は投与後48時間では定量限界(約 $0.065 \mu\text{g}/\text{mL}$)以下であった。投与後8時間から24時間までの濃度データより算出した半減期は5.7時間であり、同様に算出した放射能の半減期(6.1時間)とほぼ同等であった。未変化体のAUCは $19.2 \pm 5.4 \mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{h}$ で、放射能のAUC($21.6 \pm 5.8 \mu\text{g eq.}/\text{mL} \cdot \text{h}$)の約89%に相当した。なお、同時に血液中放射能濃度及びヘマトクリット値を測定し、血球中への移行性について検討したが、移行性はほとんど認められなかった。

男性健常人12名にバルサルタン20mg(生理食塩水に溶解)を静脈内投与又は80mg(50mmol/L, pH 7.5リン酸緩衝液に溶解)を空腹時に単回経口投与し(クロスオーバー法で実施)、血漿中未変化体濃度を測定した。血漿中濃度推移を図へー21に、薬物動態パラメータを表へー22に示す。



図へー21 バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口又は静脈内投与した時の血漿中未変化体濃度推移(国外データ)

$n = 12$, 平均 $\pm$ 標準偏差

●: 80mg 経口投与, ○: 20mg 静脈内投与

表へー22 バルサルタンを男性健常人に空腹時単回投与した時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (国外データ)

投与経路	投与量 (mg)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ³⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC (μg/mL・h)	Vd _{ss} (L)	CL _{pl} (L/h)	BA (%)
経口	80 ¹⁾	3.25 ± 0.85	1	7.50 ± 1.73	14.32 ± 3.53	—	—	39 ± 7
静脈内	20 ²⁾	—	—	9.45 ± 3.83	9.39 ± 1.70	16.91 ± 6.90	2.19 ± 0.39	—

n = 12 (クロスオーバー法で実施), 平均 ± 標準偏差, AUC: 0-24h (経口投与), 2.5min-24h (静脈内投与), —: 算出せず
解析方法: ノンコンパートメント解析, 1) pH 7.5, 50mmol/L リン酸緩衝液に溶解, 2) 生理食塩水に溶解, 3) 中央値

経口投与後の血漿中の未変化体は, 投与後 1 時間に最高濃度 (3.25 ± 0.85 μg/mL) を示し, その後 7.50 時間の半減期で消失した。静脈内投与した場合の t_{1/2} は 9.45 時間であった。血漿クリアランス (CL_{pl}) は 2.19 ± 0.39 L/h, Vd_{ss} は 16.91 ± 6.90 L, 経口及び静脈内投与後の未変化体の AUC より算出したバイオアベイラビリティは 39% であった。なお, 本薬は 1 個の不斉炭素原子を有し光学異性体 (R 体) が存在するが, ヒト血漿中についてその有無を検討した結果, R 体は検出されず, ヒトにおいて生体内変換は起こらないものと考えられた。

男女志願者 (18~89 歳) 各 12 名にバルサルタン 80mg (カプセル剤) を空腹時単回経口投与し, 血漿中未変化体濃度を測定した。この時の薬物動態パラメータを表へー 23 に示す。

表へー23 バルサルタンを男女志願者に空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータ (国外データ)

被験者	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg/mL・h)
男性	2.63 ± 0.86	2.8	5.7 ± 1.4 ²⁾	19.1 ± 9.7 ²⁾
女性	4.10 ± 1.88	3.0	6.5 ± 2.0	23.6 ± 12.3
統計処理	p < 0.05	—	N.S.	N.S.

投与量: 80mg (カプセル), n = 12, 平均 ± 標準偏差, 1) 中央値, 2) n = 11

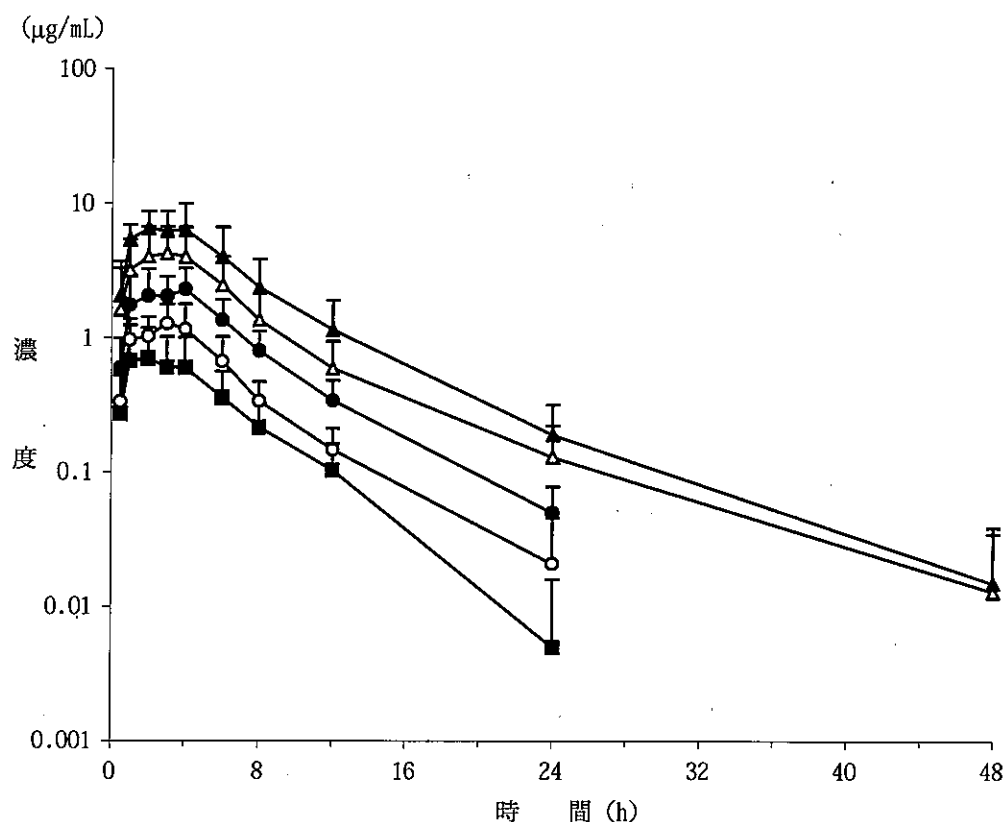
検定: 二元配置の分散分析, N.S.: p > 0.05

解析方法: ノンコンパートメント解析, —: 原著に検定結果なし

男性と女性に分けて薬物動態パラメータを比較したところ, C_{max} は女性の方が男性に比べ約 1.6 倍高いものの, 他のパラメータに統計学的に有意差は認められなかった。

b) 国内データ

国内において, 男性健常人 (1 群 6 名) にバルサルタン 20, 40, 80, 160 及び 320mg (錠剤) を空腹時単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移を図へー 22 に, 薬物動態パラメータを表へー 24 に示す。



図へー22 バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移(国内データ)

n=6, 平均±標準偏差

▲: 320mg, △: 160mg, ●: 80mg, ○: 40mg, ■: 20mg

表へー24 バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口投与した時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (国内データ)

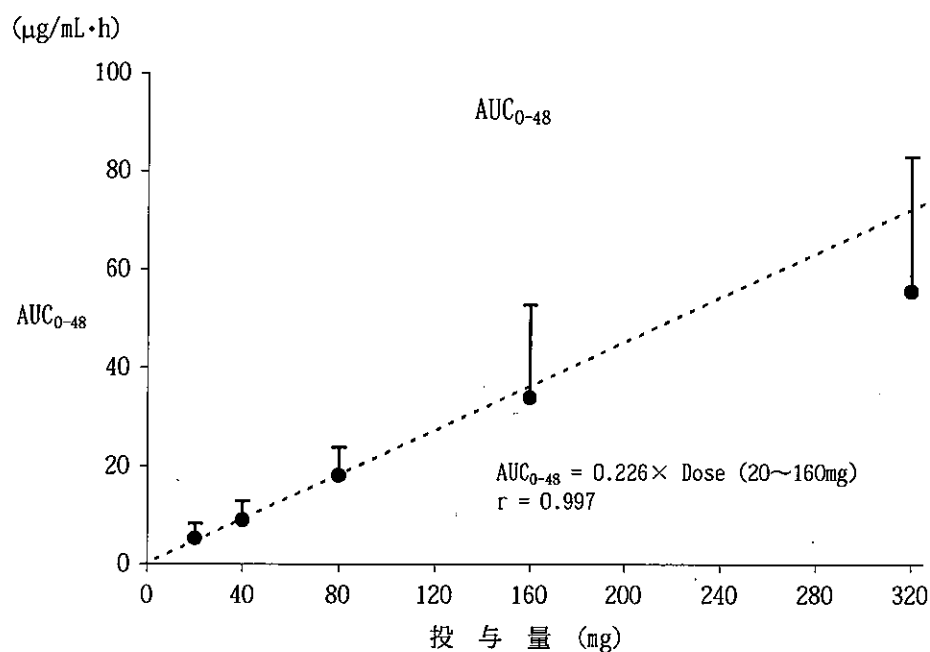
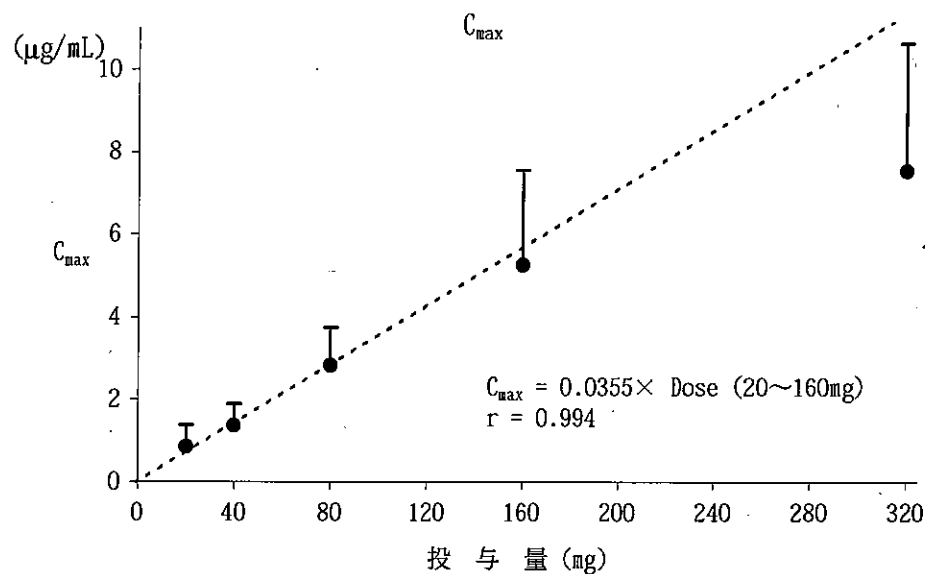
投与量 (mg)	投与条件	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL·h)	MRT ₀₋₄₈ (h)
320	80mg錠×4	7.54 ± 3.10	2	5.3 ± 1.6	55.5 ± 27.5	6.5 ± 1.1
160	80mg錠×2	5.26 ± 2.30	3	5.7 ± 1.8	33.9 ± 18.9	6.7 ± 1.1
80	80mg錠×1	2.83 ± 0.92	3	3.9 ± 0.6	18.0 ± 5.8	6.3 ± 1.2
40	20mg錠×2	1.37 ± 0.53	3	4.0 ± 1.3	8.9 ± 4.0	5.9 ± 1.2
20	20mg錠×1	0.86 ± 0.53	2	3.7 ± 0.8	5.2 ± 3.1	5.5 ± 0.8

n = 6, 平均±標準偏差, 1) 中央値

解析方法: ノンコンパートメント解析

血漿中の未変化体濃度は、いずれの用量においても投与後2～3時間に最高値を示し、3.7～5.7時間の半減期で消失した。MRTに用量間で有意差は認められなかった(一元配置の分散分析, $p=0.484$)。

投与量とC_{max}又はAUCの関係を図へー23に示す。



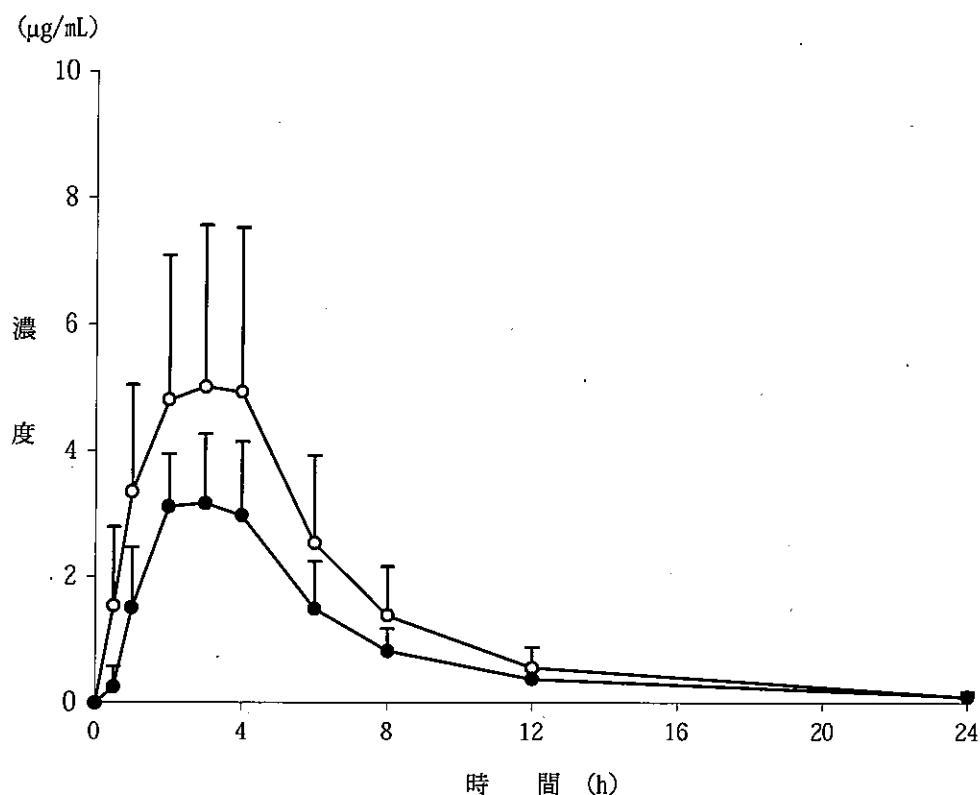
図へー23 バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口投与した時の投与量(Dose)と C_{max} 又は AUC_{0-48} との関係 (国内データ)

$n = 6$, 平均±標準偏差

[回帰直線及び相関係数：原著の平均値を用いて算出]

C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴って増大し、160mg投与まで線形性が認められた。

男性健常人12名に 2×2 ラテン方格法でバルサルタン160mg(錠剤)を空腹時及び食後単回経口投与し、体内動態に及ぼす食事の影響について検討した。投与後の血漿中未変化体濃度推移を図へー24に、薬物動態パラメータを表へー25に示す。



図へー24 バルサルタンを男性健常人に単回経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移
(国内データ)

投与量：160mg, n=12, 平均±標準偏差

○：空腹時投与, ●：食後投与

表へー25 バルサルタンを男性健常人に単回経口投与した時の血漿中未変化体の
薬物動態パラメータ(国内データ)

投与条件	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL·h)	MRT ₀₋₄₈ (h)
空腹時	5.89 ± 2.45	3	4.9 ± 1.7	36.0 ± 17.2	5.9 ± 0.9
食後	3.65 ± 1.00	2.5	5.3 ± 1.6	22.3 ± 7.4	6.7 ± 1.2
統計処理	p=0.0022	—	N.S.	p=0.0054	p=0.0185

投与量：160mg(80mg錠×2), n=12, 平均±標準偏差, 1) 中央値

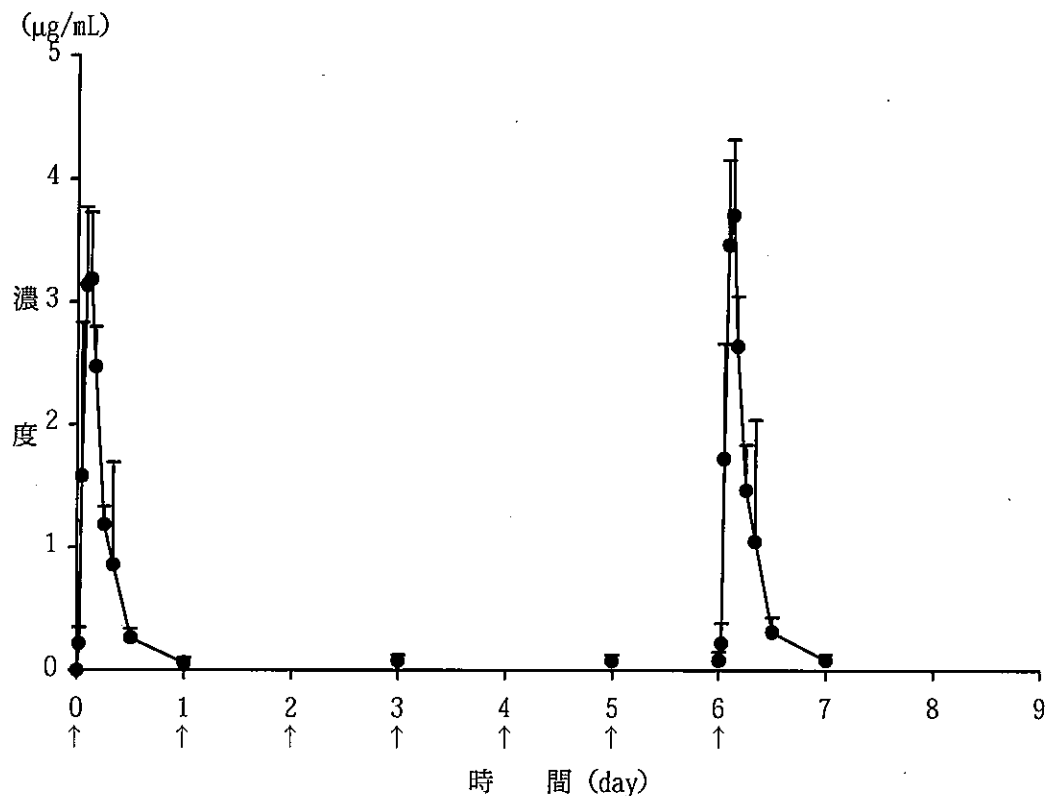
解析方法：ノンコンパートメント解析

検 定：2×2ラテン方格法の分散分析, N.S.：p>0.05, —：原著に検定結果なし

空腹時投与では、血漿中の未変化体は3時間でC_{max}(5.89±2.45μg/mL)を示し、その後4.9時間の半減期で消失した。AUCは36.0±17.2μg/mL・hであった。食後投与ではMRTの延長、C_{max}及びAUCの約40%の減少が認められ、統計学的にも有意であった(2×2ラテン方格法の分散分析, MRT：p=0.0185, C_{max}：p=0.0022, AUC：p=0.0054)。なお、消失半減期については、空腹時投与と比較して差は認められなかった(2×2ラテン方格法の分散分析, p=0.455)。

ii) 反復投与(国内データ)

国内において、男性健常人にバルサルタン160mg(錠剤)を1日1回、7日間食後反復経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移を図へー25に、薬物動態パラメータを表へー26に示す。



図へー25 バルサルタンを男性健常人に食後反復経口投与した時の血漿中未変化体濃度推移(国内データ)

投与量：160mg/day, n = 6, 平均±標準偏差

↑：バルサルタン投与

表へー26 バルサルタンを男性健常人に1日1回、7日間食後反復経口投与した時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ(国内データ)

投与回数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC (μg/mL·h)	MRT ₀₋₂₄ (h)
7 回	3.72 ± 0.63	3	5.0 ± 0.9	21.6 ± 6.9	5.5 ± 0.5
初 回	3.34 ± 0.59	2.5	4.6 ± 0.6	19.1 ± 4.9	5.3 ± 0.7
統計処理	—	—	N.S.	N.S.	N.S.

投与量：160mg/day(80mg錠×2), n = 6, 平均±標準偏差, 1) 中央値

解析方法：ノンコンパートメント解析, AUC：0-24h(7回), 0-inf(初回)

検 定：対応のあるt検定, N.S.：p>0.05, —：原著に検定結果なし

各投与前の血漿中未変化体濃度(C_{min})は、反復投与開始 2 日目以降ほぼ一定($0.060 \sim 0.085 \mu\text{g/mL}$)で推移し、統計学的な差も認められなかった(二元配置の分散分析, $p=0.063$)。最終投与後 24 時間の血漿中濃度は $C_{max}(3.72 \pm 0.63 \mu\text{g/mL})$ の $1/40$ 以下まで低下し、48 時間以降は定量限界($0.025 \mu\text{g/mL}$)以下となった。7 日目の各薬物動態パラメータは 1 日目と比べ、有意差は認められなかった [$t_{1/2}$: $p=0.310$, AUC: $p=0.094$, MRT: $p=0.382$ (対応のある t 検定)]。

2) 代 謝

i) 血漿中未変化体及び代謝物(国外データ)

国外において、男性健常人に $[^{14}\text{C}]$ バルサルタン(50 mmol/L , pH 7.5 リン酸緩衝液に溶解)を 80 mg の用量で空腹時単回経口投与後、8 時間の血漿の HPLC ラジオクロマトグラムを図へー 26 に示す。

図へー 26 $[^{14}\text{C}]$ バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口投与後 8 時間の血漿の HPLC ラジオクロマトグラム(国外データ)

投与量: 80 mg

投与後 8 時間の血漿中には未変化体が主として存在し、その他に 4-ヒドロキシ体(M-2)が認められた。投与後 1 時間の血漿中に M-2 は検出されず、未変化体のみが認められた。未変化体は血漿中放射能の AUC の 89% を占めた。

ii) 尿、糞中の未変化体及び代謝物(国外データ)

国外において、男性健常人5名に ^{14}C バルサルタン(50mmol/L, pH 7.5リン酸緩衝液に溶解)を80mgの用量で空腹時単回経口投与後、採取した尿、糞中の未変化体及び代謝物組成を表へー27に、代表的な糞のHPLCラジオクロマトグラムを図へー27に示す。

表へー27 ^{14}C バルサルタンを男性健常人に空腹時経口投与した時の尿、糞中の未変化体及び代謝物組成(国外データ)

試料	採取時間 (h)	代謝物組成(投与量に対する%)				
		放射能	バルサルタン	M-2	M-3	M-4
尿	0-48	12.9 ± 3.6	9.8 ± 2.5 (76.0)	1.1 ± 0.6 (8.5)	n.d.	n.d.
糞	0-72 ¹⁾	83.1 ± 4.0	70.8 ± 6.5 (85.2)	8.0 ± 3.0 (9.6)	n.d.	n.d.

投与量：80mg(pH 7.5, 50mmol/L リン酸緩衝液に溶解), n = 5, 平均±標準偏差
() : 放射能に対する割合[(%), 原著のデータを用いて算出], n.d. : 検出されず

1) 168hまでに糞中排泄された放射能量の97%が含まれる試料を用いた(主として12-72h)

図へー27 ^{14}C バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口投与後12~72時間までの糞のHPLCラジオクロマトグラム(国外データ)

投与量：80mg

投与後48時間までの尿中には、主として未変化体が認められ、放射能の76.0%(投与量の9.8%)を占めた。代謝物はM-2が8.5%(投与量の1.1%)認められたほか、2種の未知代謝物が検出されたが、いずれも投与量の0.3%以下であった。

糞中には尿と同様に未変化体が最も多く、放射能の85.2%(投与量の70.8%)を占め、次いでM-2が9.6%(投与量の8.0%)認められた。更に2種の未知代謝物が検出されたが、いずれも投与量の2%以下であった。

iii) M-2生成に関与する代謝酵素

バルサルタンをヒト肝ミクロソーム又はヒトチトクロームP450(CYP)発現系ミクロソームと*in vitro*で反応させ、生成する主代謝物であるM-2をHPLC/UV法により分析し、M-2の生成量とヒト肝ミクロソーム中の各CYP分子種活性(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6及びCYP3A4)との相関性、並びにヒトCYP発現系ミクロソーム5種(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6及びCYP3A4)によるM-2の生成の有無について検討した。

図へー28 ヒト肝ミクロソーム中の各種CYP活性とM-2生成量(ピーク面積)との関係

ヒト肝ミクロソームを用いた場合、M-2の生成量とCYP2C9又はCYP1A2活性との間に有意水準1%で、CYP3A4との間には有意水準5%で相関が認められた(図へー28)。一方、CYP2C19及びCYP2D6のそれぞれの活性とM-2の生成量との間に相関は認められなかった。

ヒトCYP発現系ミクロソームを用いた検討では、M-2の生成は、CYP2C9発現系ミクロソームとの反応時にのみ認められたが、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4発現系ミクロソームとの反応時には認められなかった(図へー29)。

図へー29 各種ヒトCYP発現系ミクロソームとバルサルタンをインキュベーションした時のM-2生成量(ピーク面積)

以上の結果より、M-2の生成にはCYP2C9が関与していることが明らかとなった。

iv) 各種CYP分子種への阻害

バルサルタンの各種CYP分子種活性への阻害について検討した結果、CYP2C9活性(Tolubutamide methylhydroxylase活性を指標)に対する阻害が認められ、 IC_{50} 値は $340\mu M$ であり、 IC_{50} 値より算出した K_i (阻害定数)は $97\mu M$ であった(表へー28)。この値は、40~160mgを男性健常人に経口投与後の血漿中非結合型未変化体の最高濃度 [C_{max}/fu : $0.13\sim0.85\mu M$] と比べて100倍以上高かった。それ以外のCYP分子種については、バルサルタン $1000\mu M$ でCYP2A6(Coumarin 7-hydroxylase活性を指標)に対する若干の阻害が認められた以外は、CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4への阻害は認められなかった。

表へー28 各 CYP 分子種への阻害に用いた基質の代謝反応と IC₅₀ 値

CYP 分子種	用いた基質の代謝反応	IC ₅₀ : μ M		
		バルサルタン	ロサルタン	カンデサルタン
CYP1A2	Ethoxyresorufin O-deethylation	>1000 (nc)	524 (150)	>600 (nc)
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	>1000 (184)	>1000 (66)	>600 (nc)
CYP2C9	Tolubutamide methylhydroxylation	340 (97)	81 (23)	>600 (418)
CYP2C19	S-Mephenytoin 4'-hydroxylation	>1000 (nc)	138 (23)	>600 (128)
CYP2D6	Dextromethorphan O-demethylation	>1000 (nc)	>1000 (nc)	>600 (nc)
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	>1000 (nc)	>1000 (>597)	>600 (nc)
CYP3A4	Testosterone 6 β -hydroxylation	>1000 (nc)	210 (17.5)	>600 (nc)

() : Ki値(μ M), nc: 算出できず

3) 尿及び糞中排泄

i) 放射能の尿及び糞中排泄(国外データ)

国外において、男性健常人 5 名に [¹⁴C]バルサルタン(50mmol/L, pH 7.5リン酸緩衝液に溶解)を80mgの用量で空腹時に単回経口投与し、放射能の尿及び糞中への排泄について検討した結果(表へー29)、投与後168時間までに投与量の13.2 $\pm$ 3.8%が尿中に、85.7 $\pm$ 4.5%が糞中に排泄された。

表へー29 [¹⁴C]バルサルタンを男性健常人に空腹時単回経口投与した時の放射能の尿及び糞中への排泄(国外データ)

投与後の時間 (h)	累積排泄率(投与量に対する%)		
	尿	糞	総排泄率
48	12.9 $\pm$ 3.6	48.6 $\pm$ 18.6	61.4 $\pm$ 16.5
96	13.1 $\pm$ 3.8	80.3 $\pm$ 11.4	93.4 $\pm$ 8.1
168	13.2 $\pm$ 3.8	85.7 $\pm$ 4.5	98.9 $\pm$ 1.0

投与量: 80mg(pH 7.5, 50mmol/L リン酸緩衝液に溶解), n = 5, 平均 $\pm$ 標準偏差

ii) 未変化体の尿中排泄

a) 単回投与(国内データ)

国内において、男性健常人(1群5～6名)にバルサルタン20, 40, 80, 160及び320mg(錠剤)を空腹時単回経口投与した時の未変化体の尿中排泄を検討した〔表へー30, 1)〕。

表へー30 バルサルタンを男性健常人に単回経口投与した時の未変化体の尿中排泄(国内データ)

1) 用量依存性

投与量 (mg)	排泄率 ²⁾ (投与量に対する%)
320 (80mg錠×4)	9.4 ± 4.2
160 (80mg錠×2)	8.7 ± 4.5
80 (80mg錠×1)	12.2 ± 4.1
40 (20mg錠×2) ¹⁾	10.9 ± 5.5
20 (20mg錠×1)	13.6 ± 7.3

n = 6, 平均±標準偏差, 1) n = 5

2) 0-48時間までの排泄率

2) 食事の影響

投与条件	排泄率 ¹⁾ (投与量に対する%)
空腹時	10.7 ± 3.5
食後	8.5 ± 1.9*

160mg(80mg錠×2), n = 11, 平均±標準偏差

1) 0-48時間までの排泄率

検定: 2×2ラテン方格法の分散分析 (*: p=0.0479)

いずれの用量においても、未変化体の尿中排泄は投与後24時間までにほぼ終了した。48時間後までの排泄率は、投与量の9.4～13.6%であり、統計学的に有意差は認められないものの(一元配置の分散分析, p=0.505), 高用量で排泄率は減少する傾向が認められた。

国内において、本薬160mg(錠剤)をクロスオーバー法で男性健常人11名に空腹時及び食後投与した。食後投与48時間まで採取した尿中の未変化体の排泄率は8.5±1.9%を示した〔表へー30, 2)〕, 空腹時投与(10.7±3.5%)に比べて有意に減少した〔2×2ラテン方格法の分散分析, p=0.0479〕。同時に測定した血漿中未変化体のC_{max}及びAUCも有意に減少したことから、食事により本薬の吸収量は減少するものと考えられた。

b) 反復投与(国内データ)

国内において、男性健常人 5 名にバルサルタン160mg(錠剤)を 1 日 1 回、7 日間食後反復経口投与した時の尿中排泄率を表へー31に示す。

表へー31 バルサルタンを男性健常人に 1 日 1 回、7 日間食後反復経口投与した時の未変化体の尿中排泄(国内データ)

時 間 (day)	累 積 排 泄 率 (投与量に対する%)
1	8.1 ± 2.5
2	7.3 ± 1.7
3	7.4 ± 1.5
4	7.5 ± 1.5
5	7.6 ± 1.6
6	7.5 ± 1.7
7	7.8 ± 1.7
8	7.9 ± 1.7
9	7.9 ± 1.7

投与量：160mg/day(80mg錠×2)，n = 5，
平均±標準偏差

本薬を反復投与した時の尿中排泄率は、投与開始後 2 日目以降 7 日目までほぼ一定(7.3～7.8%)の値で推移した。最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は 7.9±1.7%であった。

(2) 患者での動態

1) 肝障害者での動態(国外データ)

国外において、肝機能が軽度及び中等度低下(Child's-Pugh分類による)した男女肝障害者各群各 6 名に、バルサルタン160mg(カプセル剤)を空腹時に単回経口投与し、血漿中未変化体の薬物動態パラメータについて、肝障害者の年齢、体重及び性別を考慮して選抜した男女健常人各 6 名の結果と比較した(表へー32)。

表へー32 バルサルタンを肝障害者又は健常成人に空腹時単回経口投与した時の
薬物動態パラメータ(国外データ)

1) マッチングした軽度肝障害者と健常人

被 験 者	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg/mL・h)	MRT ₀₋₃₆ ¹⁾ (h)
軽度肝障害者	5.91 ± 1.22	3.7 ± 1.3	7.5 ± 1.9	48.6 ± 9.5	8.5 ± 2.2
健 常 人	3.52 ± 0.70	2.7 ± 1.1	7.7 ± 3.5	22.2 ± 5.2 ²⁾	7.2 ± 0.7 ²⁾
統 計 処 理	p < 0.005	—	N.S.	p = 0.01	—

投与量：160mg(80mgカプセル×2)，n = 6，平均±標準偏差，

1)原著の各被験者の血漿中濃度データを用いて算出，2) n = 5

解析方法：ノンコンパートメント解析

検 定：対応のある t 検定，N.S.：p > 0.05，—：原著に検定結果なし

2) マッチングした中等度肝障害者と健常人

被 験 者	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg/mL・h)	MRT ₀₋₃₆ ¹⁾ (h)
中等度肝障害者	4.59 ± 2.25	3.3 ± 1.0	9.9 ± 2.4 ²⁾	49.3 ± 32.5 ²⁾	11.3 ± 2.9
健 常 人	3.08 ± 1.29	3.2 ± 0.9	8.3 ± 1.9 ³⁾	21.4 ± 9.4 ³⁾	7.1 ± 0.4
統 計 処 理	p = 0.05	—	N.S.	p = 0.01	—

投与量：160mg(80mgカプセル×2)，n = 6，平均±標準偏差，

1)原著の各被験者の血漿中濃度データを用いて算出，2) n = 4，3) n = 5

解析方法：ノンコンパートメント解析

検 定：対応のある t 検定，N.S.：p > 0.05，—：原著に検定結果なし

3) 各肝障害者のPughのChild分類による肝機能障害の程度, AUC及びMRT

被験者 No	クラス	診断名	PughのChild分類による肝機能障害度							AUC _{0-12h} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	MRT (h)
			脳症	腹水腫	ビリルビン	アルブミン	プロトロンビン比	総合ポイント	グレード		
	軽度	小結節性肝硬変 (アルコール性肝硬変とは 診断されず)	1	1	1	1	1	5	A	65.5	12.2
	軽度	原発性胆汁性肝硬変	1	1	1	1	1	5	A	46.3	7.2
	軽度	原発性胆汁性肝硬変	1	1	1	1	1	5	A	46.6	7.0
	軽度	進行性アルコール性肝硬変	1	1	2	1	1	6	A	50.2	10.0
	軽度	原発性胆汁性肝硬変	1	1	1	1	1	5	A	46.6	6.6
	軽度	慢性肝炎残遺, 肝硬変 ではない	1	1	1	1	1	5	A	36.4	8.2
	中等度	小結節性肝硬変	2	2	1	1	1	7	B	21.3	8.1
	中等度	アルコール性肝硬変	1	2	1	1	2	7	B	22.2	9.2
	中等度	アルコール性肝炎, 胆外胆嚢閉鎖症	1	2	1	3	1	8	B	47.6 ¹⁾	10.2
	中等度	重症肝腫, アルコール性肝疾患, 肝障害	1	2	3	1	2	9	B	121.3 ¹⁾	16.4
	中等度	肝腫, 食道静脈瘤, 脾腫	2	2	1	1	1	7	B	69.5	12.0
	中等度	アルコール性肝硬変	2	2	1	1	1	7	B	84.4	11.8

1) AUC₀₋₃₆

・肝機能障害度判定のためのPughのChild分類

Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC and Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Brit. J. Surg., 1973;60(8):646-649

症状・検査値	ポイント		
	1	2	3
脳 症	なし	わずかにあり	中等度～重症
腹 水 症	なし	わずかにあり	中等度～重症
ビリルビン($\mu\text{mol/L}$)	<34	34-51	>51
アルブミン(g/L)	>35	28-35	<28
プロトロンビン比	<1.3	1.3-1.5	>1.5

グレード A (軽度) : 5-6ポイント

グレード B (中等度) : 7-9ポイント

グレード C (高度) : 10-15ポイント

軽度又は中等度の肝障害者にバルサルタン160mgを単回経口投与後の血漿中濃度は、投与後3.3～3.7時間で最高値(4.59～5.91 $\mu\text{g/mL}$)に達し、7.5～9.9時間の半減期で消失した。軽度肝障害者群の C_{max} 及びAUCは、健常人と比較して1.7～2.2倍高い値を示し、有意差が認められた(対応のある t 検定, C_{max} : $p < 0.005$, AUC: $p = 0.01$)。中等度肝障害者群の C_{max} 及びAUCは、健常人と比較して1.5～2.3倍高い値を示し、有意差が認められた(対応のある t 検定, C_{max} : $p = 0.05$, AUC: $p = 0.01$)。t_{1/2}については、軽度肝障害者群と健常人ではほぼ同等、中等度肝障害者群は健常人に比較して長かったものの有意差は認められなかった。しかし、MRTは健常人と比較し、軽度肝障害者群、中等度肝障害者群ともに延長する傾向が認められた。

本薬はヒトにおいて、主として胆汁中に未変化体のまま排泄されることから、胆汁中への排泄機構が障害を受けると、本薬のクリアランスが低下し血中薬物濃度が上昇すると考えられる。実際、軽度肝障害者群からMRTの延長傾向が認められていることから、本薬の血中滞留時間が延長してAUCが増加したものと考えられ、その要因として胆汁中排泄が遅延したものとの推測される。更に、各肝障害者のPughのChild分類結果(総合ポイント)とAUCあるいはMRTの相関性は明らかでないのに対して、個々の被験者ごとにみると、血中ビリルビンが高値を示す症例ではAUCの上昇及びMRTの延長する傾向が認められ、肝のビリルビン排泄機構が障害を受けている患者では、本薬の胆汁中排泄が遅延し、血中濃度が上昇することが推察された。

2) 腎障害患者での動態

i) 非透析患者(国内データ)

国内において、腎機能が中等度(クレアチニンクリアランス(Ccr), $30\text{mL/min} \leq \text{Ccr} < 70\text{mL/min}$)及び高度低下($\text{Ccr} < 30\text{mL/min}$)した男女腎障害高血圧患者各群5名に、バルサルタン40mg(錠剤)を1日1回、7日間、食後反復経口投与した。初回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び尿中排泄について、腎機能が正常な高血圧患者4名($\text{Ccr} \geq 70\text{mL/min}$)に食後に単回経口投与した結果と比較した(表へー33)。

表へー33 バルサルタンを腎障害高血圧患者又は腎機能正常高血圧患者に食後単回あるいは反復経口投与1日目の薬物動態パラメータ及び尿中排泄(国内データ)

被 験 者	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	尿中排泄率 ¹⁾ (投与量に対する%)
高度腎障害患者	1.07 ± 0.65	3.8 ± 0.4	7.2 ± 2.1	9.79 ± 6.74	$0.86 \pm 0.63^{***}$
中等度腎障害患者	0.60 ± 0.31	3.2 ± 1.1	6.9 ± 0.9	4.64 ± 1.31	$1.82 \pm 1.03^{***}$
腎機能正常患者	0.99 ± 0.75	5.0 ± 2.0	6.4 ± 2.3	8.85 ± 6.65	6.89 ± 2.24

投与量：40mg, n = 4又は5, 平均±標準偏差, 1) 0-24時間

高度腎障害患者：クレアチニンクリアランス(Ccr) < 30mL/min

中等度腎障害患者： $30\text{mL/min} \leq \text{Ccr} < 70\text{mL/min}$, 腎機能正常患者： $\text{Ccr} \geq 70\text{mL/min}$

解析方法：ノンコンパートメント解析

検 定：Dunnettの多重比較(t_{max}以外のパラメータ, ***: p < 0.001)又はKruskal-Wallis検定(t_{max})

腎機能が中等度及び高度低下した患者の血漿中濃度は、投与後3.2～3.8時間で最高値(0.60～1.07 $\mu\text{g/mL}$)に達し、約7時間の半減期で消失した。腎機能正常群と比較し、いずれの薬物動態パラメータにも統計学的に有意な差は認められなかった [C_{max} : p = 0.423, t_{1/2} : p = 0.774, AUC : p = 0.320(一元配置の分散分析), t_{max} : p > 0.05(Kruskal-Wallisの検定)]。なお、中等度低下群においてはC_{max}(0.60 $\mu\text{g/mL}$)及びAUC(4.64 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)は正常群(C_{max} : 0.99 $\mu\text{g/mL}$, AUC : 8.85 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)と比較して低下する傾向は認められたものの、高度低下群(C_{max} : 1.07 $\mu\text{g/mL}$, AUC : 9.79 $\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)は正常群とほぼ同等であったことから、中等

度低下群における C_{max} 、AUCの低下は、群間の個体差によるものと考えられた。未変化体の尿中排泄率は腎機能正常群(6.89%)と比較し、中等度低下群(1.82%)及び高度低下群(0.86%)で有意に低下し、また、クレアチニンクリアランス値との間に有意な正の相関(相関性の検定、 $r=0.789$, $p<0.001$)が認められた。

ii) 透析患者(国外データ)

透析患者5名(クレアチニンクリアランス値： $<10\text{mL/min}$)に本薬80mgを血液透析日及び非透析日に絶食下に服薬させ、透析日(本薬を投与4時間後に血液透析を開始)と非透析日の薬物動態パラメータを比較した(表へー34)。また、透析開始2時間後(投与後6時間)に個々の患者より、透析装置の通過前後の血液を採取し、血漿中未変化体濃度を測定した(表へー35)。

その結果、 C_{max} 、AUCの透析日/非透析日の比は、5名の平均でそれぞれ1.6、1.3であったが、これは吸収の被験者内変動の範囲内であった。透析日の消失半減期(8.9h)は、非透析日(9.3h)に比べて短縮する傾向は認められなかった。透析装置を通過直後の血漿中未変化体濃度(0.65~6.65mg/L)は、透析装置を通過する直前の濃度(0.37~6.69mg/L)に比べ低下する傾向は認められなかった。したがって、本薬が透析によって容易に除去されないと考えられた。

表へー34 透析患者における薬物動態パラメータ(国外データ)

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-inf} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)
透 析 日	2.58 ± 1.90	2.8 ± 2.4	8.9 ± 2.8	29.12 ± 30.06
非透析日	2.05 ± 0.91	2.6 ± 0.5	9.3 ± 1.6	18.70 ± 12.32
比 率 ¹⁾	1.3 ± 0.7	—	—	1.6 ± 1.0

投与量：80mg(ハ[®]リルタ[®]、カ[®]セル剤)、 $n=5$ 、平均±標準偏差

投与4時間後に血液透析を開始

1)透析日/非透析日、—：算出せず

解析方法：ノンコンパートメント解析

表へー35 透析装置を通過直前及び通過直後の血漿中未変化体濃度(国外データ)

患 者 番 号	血 漿 中 濃 度 ¹⁾ ($\mu\text{g/mL}$)	
	通過直前	通過直後
	1.48	1.52
	6.69	6.65
	0.37	0.65
	1.43	1.39
	0.61	0.65
Mean	2.12	2.17
S.D.	2.60	2.54

投与量：80mg(ハ[®]リルタ[®]、カ[®]セル剤)、 $n=5$ 、平均±標準偏差

1)投与4時間後に血液透析を開始し、透析開始2時間後に透析装置を通過直前及び通過直後の血漿中未変化体濃度

(3) 高齢者での動態(国外データ)

国外において、65歳以上の男女志願者(平均76歳, 65~89歳)12名にバルサルタン80mg(カプセル剤)を空腹時単回経口投与し、血漿中の未変化体の薬物動態パラメータを65歳未満の男女健常人12名(平均23歳, 18~28歳)における結果と比較した(表へー36)。

表へー36 バルサルタンを65歳以上の志願者又は65歳未満の健常人に空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータ(国外データ)

被 験 者	年 齢 (歳)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-Inf} (μg/mL・h)
65歳以上	76 ± 9 [65~89]	3.73 ± 1.79	2.5	7.1 ± 2.0 ²⁾	27.3 ± 13.1 ²⁾
65歳未満	23 ± 3 [18~28]	3.00 ± 1.40	3.0	5.2 ± 0.7	16.1 ± 5.1
統計処理	—	N.S.	—	p < 0.05	p < 0.05

投与量：80mg(カプセル)， n=12, 平均±標準偏差， []：範囲， 1)中央値， 2) n=11

解析方法：ノンコンパートメント解析

検 定：二元配置の分散分析， N.S.： p > 0.05， —：原著に検定結果なし

65歳以上の高齢者におけるC_{max}及びAUCは、65歳未満の健常人と比べ1.2~1.7倍高く、AUCには統計学的に有意差が認められた(二元配置の分散分析， p < 0.05)。t_{max}は約2.5時間で65歳未満の健常人とほぼ同等であったが、消失半減期は7.1時間を示し、有意な延長が認められた(二元配置の分散分析， p < 0.05)。

(4) 薬物相互作用

国外において、健常人を対象にしてクロスオーバー法により、バルサルタンと他薬剤との相互作用について検討した(表へー37)。

表へー37 薬物相互作用の検討（国外データ、その1）

1) フロセミドとの併用

ハルシタゾ投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg/mL·h)
単独投与	2.97 ± 1.04	2	5.3 ± 1.4	18.1 ± 7.8
フロセミドと併用投与	3.21 ± 1.29	2	5.1 ± 0.9	20.2 ± 9.1
統計処理	[0.92~1.25]	—	—	[0.96~1.28]

フロセミド投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg/mL·h)	尿中排泄 ²⁾ (% of dose)
単独投与	1.26 ± 0.61	1.5	2.85 ± 1.00	42.3 ± 13.7
ハルシタゾと併用投与	0.79 ± 0.36	1	2.05 ± 0.62	33.8 ± 11.6
統計処理	[0.50~0.86]	—	[0.59~0.91]	—

投与量：160mg（ハルシタゾ，カプセル剤），40mg（フロセミド，錠剤），n=12，平均±標準偏差，1）中央値，2）0-24時間値

解析方法：ノンコンパートメント解析

検定：分散分析，90%信頼区間法

[]：比（併用投与／単独投与）の90%信頼区間，[0.67~1.5]：相互作用なしの判断基準，

—：原著に検定結果なし

2) ヒドロクロロチアジドとの併用

ハルシタゾ投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	λ z ²⁾ (1/h)	AUC _{0-inf} (μg/mL·h)
単独投与	3.33 ± 0.99	2	6.6 ± 0.6	0.106 ± 0.010	26.1 ± 10.6
ヒドロクロロチアジドと併用投与	2.78 ± 1.01	2.5	6.5 ± 3.1	0.127 ± 0.052	23.1 ± 10.3
統計処理	[0.63~1.05]	—	—	[0.87~1.40]	[0.72~1.04]

ヒドロクロロチアジド投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	λ z ²⁾ (1/h)	AUC _{0-inf} (μg/mL·h)
単独投与	0.14 ± 0.04	2.25	12.4 ± 4.1	0.064 ± 0.027	1.09 ± 0.27
ハルシタゾと併用投与	0.10 ± 0.03	2	8.1 ± 1.7	0.090 ± 0.023	0.79 ± 0.27
統計処理	[0.61~0.91]	—	—	[1.22~1.76]	[0.56~0.85]

投与量：160mg（ハルシタゾ，カプセル剤），25mg（ヒドロクロロチアジド，錠剤），n=12，平均±標準偏差，1）中央値，2）消失速度定数

解析方法：ノンコンパートメント解析

検定：分散分析，90%信頼区間法

[]：比（併用投与／単独投与）の90%信頼区間，[0.67~1.5]：相互作用なしの判断基準，

—：原著に検定結果なし

3) アムロジピンとの併用

ハルシタゾ投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL·h)
単独投与	2.31 ± 1.02	4.0	17.8 ± 8.7
アムロジピンと併用投与	2.27 ± 1.57	3.0	18.0 ± 12.2
統計処理	[0.69~1.04]	N.S.	[0.81~1.07]

アムロジピン投与	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (ng/mL·h)
単独投与	3.37 ± 0.94	9.0	52.3 ± 11.5	212.8 ± 54.4
ハルシタゾと併用投与	3.54 ± 0.65	8.0	60.1 ± 30.9	225.9 ± 79.8
統計処理	[0.98~1.16]	N.S.	—	[0.98~1.14]

投与量：160mg（ハルシタゾ，カプセル剤），5mg（アムロジピン，錠剤），n=12，平均±標準偏差，1）中央値

解析方法：ノンコンパートメント解析

検定：分散分析，90%信頼区間法（C_{max}，AUC），Wilcoxon符号付順位検定（t_{max}）

[]：比（併用投与／単独投与）の90%信頼区間，[0.65~1.5]：相互作用なしの判断基準，

N.S.：p>0.05，—：原著に検定結果なし

表へー37 薬物相互作用の検討（国外データ、その2）

4) アテノロールとの併用

バ 肺 炎 投 与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg/mL・h)
単独投与	3.13 ± 1.78	2	7.0 ± 2.6	17.8 ± 10.0
アテノロールと併用投与	3.69 ± 1.67	2	6.1 ± 1.7	18.9 ± 8.9
統計処理	[0.93~1.59]	—	—	[0.96~1.31]

アテノロール投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg/mL・h)
単独投与	0.55 ± 0.15	3	6.7 ± 1.1	4.82 ± 1.16
バ 肺 炎 と併用投与	0.50 ± 0.14	3	7.8 ± 1.6	4.38 ± 1.26
統計処理	[0.78~1.10]	—	—	[0.80~1.01]

投与量：160mg(バ 肺 炎, カプセル剤), 100mg(アテノロール, 錠剤), n=12, 平均±標準偏差, 1)中央値

解析方法：ノンコンパートメント解析

検 定：分散分析, 90%信頼区間法

[]：比(併用投与/単独投与)の90%信頼区間, [0.67~1.5]：相互作用なしの判断基準,

—：原著に検定結果なし

5) ジゴキシンの併用

バ 肺 炎 投 与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL・h)
単独投与	2.63 ± 1.12	3.0	17.6 ± 7.7
ジゴキシンの併用投与	2.30 ± 1.02	3.0	15.5 ± 7.6
統計処理	[0.73~1.05]	N.S.	[0.74~1.05]

ジゴキシンの投与	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng/mL・h)
単独投与	0.93 ± 0.28	1.0	8.5 ± 3.3
バ 肺 炎 と併用投与	0.94 ± 0.29	1.0	8.6 ± 3.1
統計処理	[0.89~1.17]	N.S.	[0.93~1.17]

投与量：160mg(バ 肺 炎, カプセル剤), 0.25mg(ジゴキシンの錠剤), n=17, 平均±標準偏差, 1)中央値

解析方法：ノンコンパートメント解析

検 定：分散分析, 90%信頼区間法(C_{max}, AUC), Wilcoxon符号付順位検定(t_{max})

[]：比(併用投与/単独投与)の90%信頼区間, [0.67~1.5]：相互作用なしの判断基準,

N.S.：p>0.05

6) ワルファリンとの併用

バ 肺 炎 投 与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg/mL・h)
単独投与	3.40 ± 1.54	2.0	6.9 ± 1.6	19.9 ± 6.5
ワルファリンと併用投与	3.38 ± 1.12	2.5	6.3 ± 1.4	18.2 ± 4.3
統計処理	[0.84~1.25]	—	[0.81~1.02]	[0.85~1.03]

投与量：160mg, 1日1回(バ 肺 炎, カプセル剤), 10mg, 1日1回(ワルファリン, 錠剤)

n=12, 平均±標準偏差, 反復投与3日目のパラメータ, 1)中央値

解析方法：ノンコンパートメント解析

検 定：分散分析, 90%信頼区間法

[]：比(併用投与/単独投与)の90%信頼区間, [0.67~1.5]：相互作用なしの判断基準,

—：原著に検定結果なし

表へー37 薬物相互作用の検討（国外データ、その3）

7) シメチジンとの併用

ハルシタド投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL・h)
単独投与	2.25 ± 1.07	2.00	5.7 ± 0.9	14.0 ± 6.1
シメチジンと併用投与	3.55 ± 2.13	2.00	5.7 ± 1.2	16.3 ± 9.8
統計処理	[1.18~1.95]	—	—	[0.91~1.27]

シメチジン投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL・h)
単独投与	4.01 ± 0.76	1.50	2.2 ± 0.2	16.7 ± 2.7
ハルシタドと併用投与	3.87 ± 0.78	1.24	2.3 ± 0.5	14.8 ± 2.7
統計処理	[0.83~1.11]	—	—	[0.81~0.96]

投与量：160mg（ハルシタド，カプセル剤），800mg（シメチジン，錠剤），n=12，平均±標準偏差，1）中央値

解析方法：ノンコンパートメント解析

検定：分散分析，90%信頼区間法

[]：比（併用投与／単独投与）の90%信頼区間，[0.67~1.5]：相互作用なしの判断基準，

—：原著に検定結果なし

8) インドメタシンとの併用

ハルシタド投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL・hr)
単独投与	2.84 ± 1.28	2.02	6.0 ± 0.7	17.5 ± 10.4
インドメタシンと併用投与	2.55 ± 0.98	2.02	6.2 ± 0.9	19.6 ± 8.2
統計処理	[0.73~1.18]	—	—	[1.01~1.40]

インドメタシン投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} ²⁾ (h)	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL・h)
単独投与	5.44 ± 1.66	1.00	5.6	16.4 ± 3.3
ハルシタドと併用投与	5.02 ± 1.98	1.97	5.0	17.3 ± 4.4
統計処理	[0.70~1.19]	—	—	[0.95~1.13]

投与量：160mg（ハルシタド，カプセル剤），100mg（インドメタシン，カプセル剤）

n=11，平均±標準偏差，1）中央値，2）平均血漿中濃度データより算出

解析方法：ノンコンパートメント解析

検定：分散分析，90%信頼区間法

[]：比（併用投与／単独投与）の90%信頼区間，[0.67~1.5]：相互作用なしの判断基準，

—：原著に検定結果なし

9) グリベンクラミドとの併用

ハルシタド投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg/mL・h)
単独投与	3.15 ± 1.96	2	5.6 ± 1.5	16.8 ± 7.5
グリベンクラミドと併用投与	2.30 ± 1.25	2	5.8 ± 1.6	12.5 ± 5.2
統計処理	[0.51~1.03]	—	—	[0.57~0.98]

グリベンクラミド投与	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ¹⁾ (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-inf} (μg/mL・h)
単独投与	0.11 ± 0.04	2	1.2 ± 0.5	0.30 ± 0.08
ハルシタドと併用投与	0.11 ± 0.04	1.75	1.2 ± 0.5	0.30 ± 0.08
統計処理	[0.87~1.14]	—	—	[0.87~1.09]

投与量：160mg（ハルシタド，カプセル剤），1.75mg（グリベンクラミド，錠剤），n=12，平均±標準偏差，1）中央値

解析方法：ノンコンパートメント解析

検定：分散分析，90%信頼区間法

[]：比（併用投与／単独投与）の90%信頼区間，[0.67~1.5]：相互作用なしの判断基準，

—：原著に検定結果なし

1) フロセミド(国外データ)

バルサルタン160mg及びフロセミド40mgを12名の健常人に空腹時単回経口投与した場合、併用によるバルサルタンの体内動態への影響は認められなかった。一方、併用によりフロセミドの C_{max} は37%、AUCは28%低下し、24時間までの尿中排泄率は単独投与時と比べ、20%減少した。消失半減期の個々の被験者における算出は不可能(試料の欠損、データのばらつき等)であったが、投与後4時間以後の平均血漿中濃度は、単独投与時とほぼ同じ濃度で推移し、消失半減期は併用投与により変化しないと考えられた。よって併用によるフロセミドの C_{max} 、AUC及び尿中排泄率の減少は、バルサルタンにより吸収が阻害されたものと推察された。

2) ヒドロクロロチアジド(国外データ)

バルサルタン160mg及びヒドロクロロチアジド25mgを12名の健常人に空腹時単回経口投与した場合、併用によりバルサルタンの C_{max} はわずかに低下するものの、他のパラメータへの影響は認められなかった。併用によりヒドロクロロチアジドの C_{max} 及びAUCはそれぞれ29%及び28%減少した。また、消失速度定数の比(併用投与/単独投与)の90%信頼区間[1.22~1.76]も設定した基準値[0.67~1.5]を上回った。更に、24時間までのヒドロクロロチアジドの尿中排泄率は、単独投与で投与量の63.4%を示したが、併用では減少した(54.4%)。

ヒドロクロロチアジドを経口投与した場合、投与量の60~80%が吸収され、蛋白結合は64%を示し、ほとんど代謝を受けずに尿中排泄されることが知られている^{1,2)}。バルサルタンとの併用による C_{max} 、AUC及び尿中排泄率の減少は、ヒドロクロロチアジドの吸収量の減少が一因であると考えられた。

同じサイアザイド系利尿降圧剤であるトリクロルメチアジドについて本薬と併用投与後の体内動態については検討されていないが、トリクロルメチアジドの血漿タンパク結合率がイヌで85%³⁾(非結合型割合;15%)であり、ヒト血中での非結合型割合はイヌと同様に比較的高いことが予想され、血漿蛋白結合に起因する他の薬物との相互作用の可能性は低いと考えられる。またヒトでの未変化体の尿中排泄率が投与量の69.9%⁴⁾(0-48時間)であり、トリクロルメチアジドは体内において代謝を受ける割合は低く(投与量の30%以下)、尿より主として排泄される尿排泄型であることが明らかとなっている。バルサルタンはヒト体内で代謝される割合は低く(投与量の約10%、)、主として胆汁を介して糞中排泄される(投与量の約85.7%、)ことから、本薬とトリクロルメチアジドを併用投与した場合、代謝及び排泄の観点から相互作用を起こす可能性は低いと予想される。

1) B. Beermann et al., Clin. Pharmacol. Ther., 19 (5), 531 (1976)

2) B. Beermann et al., Clin. Pharmacokin., 5, 221 (1980)

3) R.M. Taylor et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 140 (2), 249-257 (1963)

4) I.S. Sketris et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 20, 453-457 (1981)

3) アムロジピン(国外データ)

バルサルタン160mg及びアムロジピン 5 mgを12名の健常人に空腹時単回経口投与した場合、併用による両薬物の体内動態への影響は認められなかった。

4) アテノロール(国外データ)

バルサルタン160mg及びアテノロール100mgを12名の健常人に空腹時単回経口投与した。アテノロールとの併用によりバルサルタンの C_{max} の上昇が認められ、併用投与/単独投与の比の90%信頼区間が、設定した基準値[0.67~1.5]をわずかに上回った。しかし、他のパラメータに差は認められなかったことから、著しい相互作用はないものと考えられた。なお、併用によるアテノロールの体内動態への影響は認められなかった。

5) ジゴキシシン(国外データ)

バルサルタン160mg及びジゴキシシン0.25mgを17名の健常人に空腹時単回経口投与した場合、併用による両薬物の C_{max} 、 t_{max} 及びAUCは単独投与時と比較して併用による差異は認められず、体内動態への影響はないものと考えられた。

6) ワルファリン(国外データ)

12名の健常人にバルサルタン160mgを1日1回、3~7日間、ワルファリン10mgを1日1回、3日間、空腹時反復経口投与し、定常状態における併用の影響を検討した結果、バルサルタンの体内動態への影響は認められなかった。プロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APPT)をワルファリンの薬力学作用の指標として測定した。その結果、PTは併用により最終投与後12時間で単独投与時に比べて12%延長した(2.04INR→2.30INR)ものの、最大の薬効が認められた投与後24時間ではほぼ同等(2.41INR)であった。APTTについての影響は認められなかった。

7) シメチジン(国外データ)

バルサルタン160mg及びシメチジン800mgを12名の健常人に空腹時単回経口投与(バルサルタン投与1時間前にシメチジンを投与)した場合、バルサルタンの C_{max} が増加し、併用投与/単独投与の比の90%信頼区間が設定した基準値[0.67~1.5]を上回った。また、AUCの増加傾向が認められた。これはシメチジンの胃酸分泌抑制作用により胃内pHが上昇し、バルサルタンの胃内での溶解度が増すことにより吸収量が増大したためと考えられた。バルサルタンの $t_{1/2}$ への影響は認められなかった。なお、併用によるシメチジンの体内動態への影響は認められなかった。

8) インドメタシン(国外データ)

バルサルタン160mg及びインドメタシン100mgを11名の健常人に空腹時単回経口投与した場合、併用による両薬物の体内動態への影響は認められなかった。

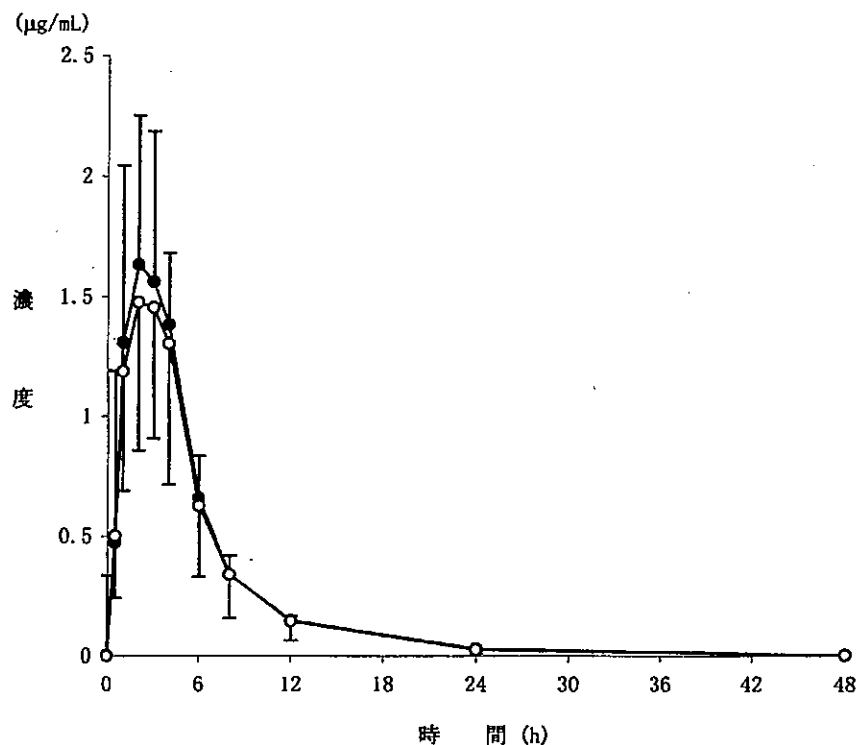
9) グリベンクラミド(国外データ)

バルサルタン160mg及びグリベンクラミド1.75mgを12名の健常人に空腹時単回経口投与した場合、併用によるグリベンクラミドの体内動態に影響は認められなかった。バルサルタンの C_{max} 及びAUCは併用により26~27%の低下が認められたが、 t_{max} 並びに $t_{1/2}$ はほぼ同等であり、本薬の吸収量が併用により減少したためと考えられた。

(5) 製剤の生物学的同等性

1) 20mg錠と40mg錠(国内データ)

臨床試験で使用した20mg錠と40mg錠の生物学的同等性試験を、健常人男子30名(15名/群)で2×2ラテン方格法により実施した。血漿中未変化体濃度推移を図へー30に、試験結果を表へー38に示す。



図へー30 バルサルタン20mg錠と40mg錠の生物学的同等性試験における血漿中未変化体濃度推移(国内データ)

n = 30, 平均±標準偏差

○ : 40mg錠 × 1, ● : 20mg錠 × 2

表へー38 バルサルタン20mg錠と40mg錠の生物学的同等性試験結果

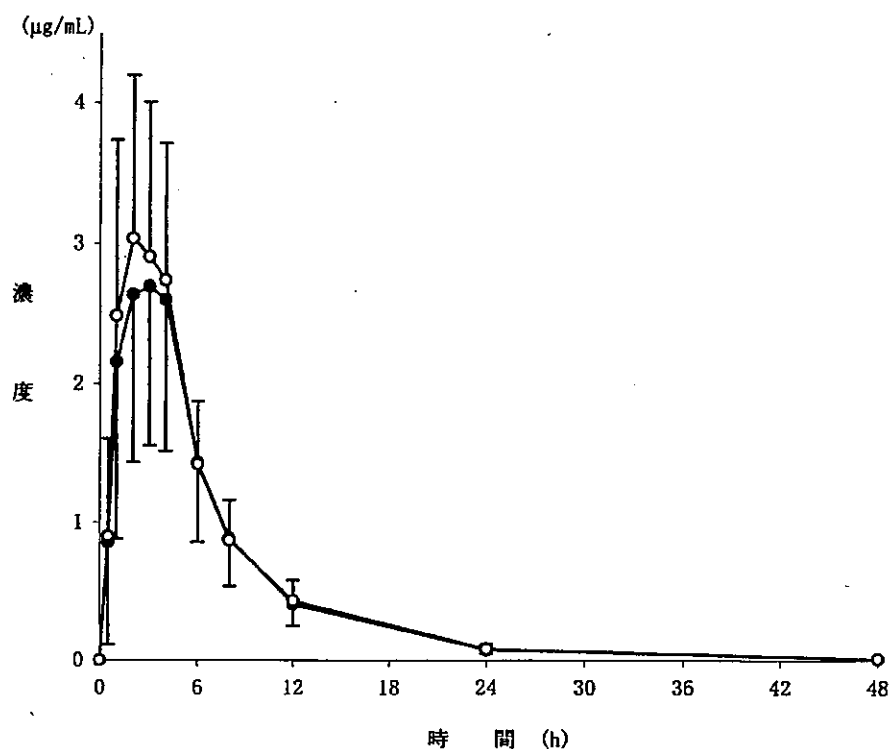
パラメータ	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL・h)		C _{max} (μg/mL)	
	20mg×2	40mg×1	20mg×2	40mg×1
平均±標準偏差 (n=30)	10.575±4.156	9.963±3.925	1.902±0.730	1.709±0.621
製剤間の差 (%)	-5.8 (N.S.)		-10.2 (N.S.)	
検出力 (%)	96.3		93.9	
最小検出差 (%, α=0.05, 1-β=0.8, n=30)	14.9		16.0	
バイオアベイラビリティの差の 90%非対称信頼区間	-14.6 ≤ Δ ≤ +3.0		-19.5 ≤ Δ ≤ -0.8	
必要実験被験者数 (例/群)	9		10	

検定：2×2ラテン方格法の分散分析, N.S.: p>0.05

AUC及びC_{max}ともに製剤間に有意差は認められなかった(2×2ラテン方格法の分散分析, AUC: p=0.271, C_{max}: p=0.076)。いずれのパラメータについても平均値の差は20%以下であり、検出力及び最小検出差は検定精度の基準を満たすものであった。必要実験被験者数も1群9～10例と、実施した試験の例数を上回らなかった。したがって、両製剤は生物学的に同等であると考えられた。

2) 40mg錠と80mg錠(国内データ)

健康人男子24名(12名/群)で、臨床試験で使用した40mg錠と80mg錠の生物学的同等性試験を2×2ラテン方格法により実施した。血漿中未変化体濃度推移を図へー31に、試験結果を表へー39に示す。



図へー31 バルサルタン40mg錠と80mg錠の生物学的同等性試験における血漿中
未変化体濃度推移(国内データ)

n=24, 平均±標準偏差

○: 80mg錠×1, ●: 40mg錠×2

表へー39 バルサルタン40mg錠と80mg錠の生物学的同等性試験結果

パラメータ	AUC ₀₋₄₈ (μg/mL·h)		C _{max} (μg/mL)	
	40mg×2	80mg×1	40mg×2	80mg×1
製剤・錠数	40mg×2	80mg×1	40mg×2	80mg×1
平均±標準偏差 (n=24)	21.520±7.275	22.875±6.796	3.247±1.199	3.440±1.034
製剤間の差 (%)	6.3 (N.S.)		5.9 (N.S.)	
検出力 (%)	97.1		84.1	
最小検出差 (%, α=0.05, 1-β=0.8, n=24)	14.5		18.9	
バイオアベイラビリティの差の 90%非対称信頼区間	-2.8 ≤ Δ ≤ +15.4		-5.8 ≤ Δ ≤ +17.7	
必要実験被験者数 (例/群)	7		11	

検定: 2×2 ラテン方格法の分散分析, N.S.: p>0.05

本試験では、実測値のAUC及びC_{max}に群又は持ち込み効果に差が認められた(2×2ラテン方格法の分散分析, AUC: p=0.021, C_{max}: p=0.015)。しかし被験者の背景(年齢, 体重, 身長等)に群間で偏りはなく, 消失半減期についてもほぼ同等(7時間)であり, 休薬期間も一週間と問題はなかった。

AUC及びC_{max}の平均値の差は±20%以内であり, いずれのパラメータも製剤間に有意差は認められなかった(2×2ラテン方格法の分散分析, AUC: p=0.246, C_{max}: p=0.396)。いずれのパラメータについても検出力, 最小検出差及び必要実験被験者数は, 検定精度の基準を満たすものであった。

したがって, 群又は持ち込み効果はあるものの, AUC及びC_{max}の平均値の差は±20%以内であり, また, 試験精度は基準を満たすことから, 両製剤は本質的には生物学的に同等であると考えられた。

(6) 日本と海外の薬物動態値の比較

本薬80mgが空腹時に単回経口投与された海外の「体内動態に及ぼす加齢の影響試験」の男性非高齢者の薬物動態値と国内の「第Ⅰ相試験単回投与試験」の健常人の薬物動態値の比較を, 被験者の背景とともに表へー40に示す。

薬物動態値は, t_{max}及びt_{1/2}については大きな差は認められず, C_{max}, AUC₀₋₂₄及びAUC_{0-inf}についても大きな差はないものの, 国内試験の被験者の値が国外試験の被験者の値に比べて若干高い値を示し, それぞれ, 6.8%, 18.4%及び16.4%の増加であるが, 被験者間の平均体重差19.3%を考慮すると, これらの薬物動態値についてもほぼ同等であったと考えられた。

以上の成績から, 本薬の日本人と外国人における体内動態の差, 及び国内の臨床試験で用いた錠剤と国外の臨床試験で用いられたカプセル剤の吸収性の差は明らかではなかった。

表へー40 健常成人男子にバルサルタン80mgを単回経口投与したときの薬物動態値

試 験	国外試験	国内試験
投与量/製剤	80mg/カプセル	80mg/錠剤
対 象	健常成人男子	健常成人男子
例 数	6	6
年 齢(歳)	23.7 ± 2.6	22.2 ± 1.6
体 重(kg)	71.1 ± 12.1	59.6 ± 3.4
身 長(cm)	176 ± 8	172 ± 6
C _{max} (µg/mL)	2.65 ± 0.57	2.83 ± 0.92
t _{max} (h)	2.9 ± 0.7	2.8 ± 1.3
t _{1/2} (h)	5.2 ± 0.5	3.9 ± 0.6
AUC ₀₋₂₄ (µg/mL·h)	14.7 ± 3.9	17.4 ± 5.5
AUC _{0-inf} (µg/mL·h)	15.2 ± 4.1	17.7 ± 5.7

平均±標準偏差

