

# バルサルタン錠 (MSG303) の 自然発症高血圧ラットにおける降圧作用の検討及び SD ラットにおける急性毒性試験

Meiji Seika ファルマ株式会社

矢 來 幸 弘   蓮 沼 恵 子   柴 崎 義 明  
平 塚 一 幸   梅 木 祐 仁

---

## 要 旨

---

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発中のMSG303 (以下、試験製剤) は、選択的AT<sub>1</sub>受容体ブロッカーであり、高血圧症治療薬であるディオバン<sup>®</sup>錠 80 mg (ノバルティス ファーマ株式会社: 以下、標準製剤) と有効成分を同量含有する同一剤型の後発医薬品である。

本稿では、自然発症高血圧ラット (SHR) を用いて、試験製剤の降圧作用を標準製剤と比較した。また、両製剤の非臨床における安全性確認試験として、SD 系雄性ラットを用いた急性毒性試験を実施した。

### 1) SHR を用いた降圧作用の検討

SHR に試験製剤及び標準製剤を、有効成分であるバルサルタンとして 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回、3 日間反復経口投与し、最終投与 5 日後まで血圧を測定した。試験群は、陰性対照群 (溶媒投与群)、試験製剤群及び標準製剤群の 3 群とし、各群 6 匹使用した。血圧の測定は覚醒下で非観血的に行い、評価には収縮期血圧を用いた。その結果、試験製剤、標準製剤ともに、初回投与 1 時間後から血圧が有意に低下し、投与期間中は効果が持続した。最終投与終了後は徐々に血圧が回復し、両製剤とも最終投与 5 日後には陰性対照群と同程度にまで回復した。投与終了後に投与前値よりも血圧が高くなるようなリバウンド現象は観察されなかった。一方、試験製剤群と標準製剤群との比較では、試験期間を通じて有意な差は認められなかった。

### 2) SD 系ラットを用いた急性毒性試験

SD 系ラットに試験製剤及び標準製剤を、有効成分であるバルサルタンとして 300 mg/kg の用量で単回経口投与し、急性期の毒性を評価した。試験群は、陰性対照群 (溶媒投与群)、試験製剤群及び標準製剤群の 3 群とし、各群 3 匹使用した。その結果、いずれの群にも死亡は認められず、投与後の一般状態にも変化は認められなかった。体重は、両製剤ともに陰性対照群と同様に推移し、差は認められなかった。投与から 7 日後に実施した剖検では、いずれの群にも毒性所見は認められなかった。

以上、SHR を用いた降圧作用の検討及び SD 系ラットを用いた急性毒性試験において、MSG303 はディオバン<sup>®</sup>錠 80 mg と同様の降圧作用及び安全性を有していることが明らかとなり、臨床においてディオバン<sup>®</sup>錠 80 mg と同様な治療効果を発揮することが期待される。

キーワード: バルサルタン, 高血圧症, 後発医薬品

---

## はじめに

バルサルタンはアンジオテンシンII受容体阻害薬(ARB)として、高血圧症治療に用いられている。バルサルタンはアンジオテンシンII受容体のサブタイプであるAT<sub>1</sub>受容体に選択的に結合し、昇圧因子として作用するアンジオテンシンIIに対して拮抗することにより、降圧作用を示すと考えられている<sup>1)</sup>。

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発中のMSG303(以下、試験製剤)は、先発医薬品であるディオバン<sup>®</sup>錠80mg(以下、標準製剤)と有効成分であるバルサルタンを同量含有する同一剤型の後発医薬品である。

本稿では、試験製剤の降圧作用について、自然発症高血圧ラット(SHR)を用いて、標準製剤と比較検討を行った。また、両製剤の非臨床における安全性を確認するために、SD系ラットを用いた急性毒性試験を行った。

### I. 材料及び試験方法

#### 1. 使用薬剤

試験製剤としてMSG303(Meiji Seika ファルマ株式会社)を、標準製剤としてディオバン<sup>®</sup>錠80mg(ノバルティス ファーマ株式会社)を使用した。各製剤をメノウ乳鉢及び乳棒を用いて磨砕し、0.5%メチルセルロース溶液を溶媒として懸濁液を調製した。

#### 2. 使用動物

SHRを用いた降圧作用の検討では、11週齢の雄性SHR(SHR/NCrIj, 日本チャールス・リバー株式会社)を7日間の検疫・馴化飼育の後、12~13週齢で試験に供した。急性毒性試験には、5週齢の雄性SD系ラット(Crl:CD(SD), 日本チャールス・リバー株式会社)を7日間の検疫・馴化飼育の後、6週齢で試験に供した。

動物は温度23±2°C、相対湿度55±10%、換気回数10回以上/時、照明時間7:00~19:00の環境下で飼育し、飲料水は塩素濃度2ppm前後の塩素殺菌水を、飼料は固型飼料CRF-1(オリエンタル酵母工業株式会社)を自由摂取させた。

#### 3. 動物倫理

本試験は、厚生労働省通知科発第0601001号(平

成18年6月1日)「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本方針」を遵守し、Meiji Seika ファルマ株式会社「動物実験管理に関する指針」に従い、動物実験管理委員会で審査・承認された方法で実施した。

### 4. 試験方法

#### 4-1. SHRを用いた降圧作用の検討

体重292~329g、12~13週齢で収縮期血圧が180mmHg以上の雄性SHRを用いた。試験群は、陰性対照群、試験製剤群及び標準製剤群の3群とし、各群6匹を使用した。試験製剤及び標準製剤を、バルサルタンとして30mg/kgの用量で、午前11時頃に1日1回、3日間反復経口投与した。投与容量は10mL/kgとした。陰性対照群には溶媒である0.5%メチルセルロース溶液を同様の方法で投与した。最終投与の翌日より5日間の休薬期間を設けた。

血圧測定は非観血自動血圧測定装置(BP-98A, 株式会社ソフトロン)を用いて尾動脈の収縮期血圧を測定した。測定時点は、投与期間中は投与1時間前(午前10時頃)、投与1, 3及び6時間後とし、休薬期間中は午前10時頃に1日1回とした。血圧測定中のSHRの保定装置は38°Cに設定した。

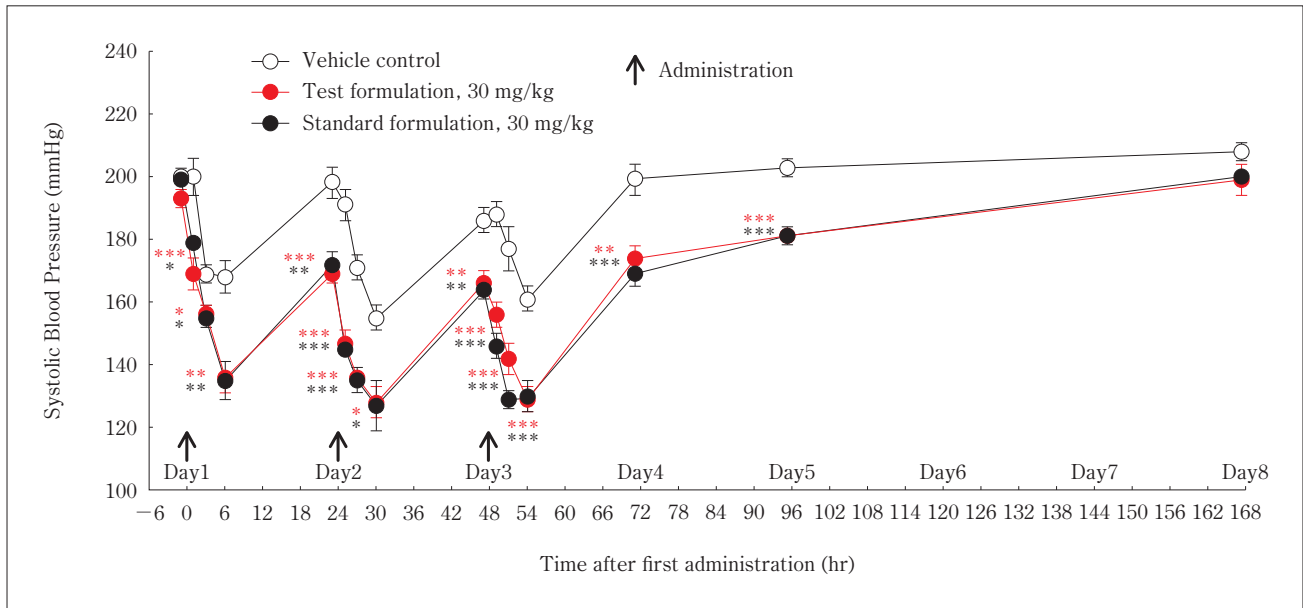
#### 4-2. SD系ラットを用いた急性毒性試験

体重179~196g、6週齢の雄性SD系ラットを用いた。試験群は、陰性対照群、試験製剤群及び標準製剤群の3群とし、各群3匹を使用した。約17時間の絶食後、試験製剤または標準製剤を、バルサルタンとして300mg/kgの用量で単回経口投与した。投与容量は10mL/kgとした。陰性対照群には溶媒である0.5%メチルセルロース溶液を同様の方法で投与した。投与翌日より7日間の休薬期間を設けた。

試験期間中は生死を含む一般状態観察及び体重測定を行い、休薬最終日にイソフルラン麻酔下でラットを放血安楽死させた後、剖検を行った。剖検の対象臓器は脳、心臓、脾臓、肺、気管、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、肝臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、前立腺、精嚢、胸腺、甲状腺、腸間膜リンパ節、皮膚及び大腿部骨格筋とし、肉眼的観察を行った。

### 5. 統計学的処理

SHRを用いた降圧作用の検討において、収縮期血圧値の平均値及び標準誤差を算出した。各測定時



**Figure 1** Effect of test formulation and standard formulation on systolic blood pressure (SBP) in SHR

Each value represents the mean  $\pm$  SE (n = 6).

SBP was analyzed using Tukey's test for three groups at the same time points.

P < 0.05 (two-tail) was considered statistically significant; \*P < 0.05, \*\*P < 0.01 and \*\*\*P < 0.001 vs vehicle control group

No significant difference between test formulation group and standard formulation group.

**Table 1** The change in clinical observation in SD rats treated with test formulation and standard formulation

Group	Findings	Day	1 (The day of administration)				2	3	4	5	6	7	8
			Time after administration (hr)										
			Pre	0-0.2	1	3							
Vehicle Control (0.5% MC)	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No remarkable changes	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Test formulation 300 mg/kg	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No remarkable changes	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Standard formulation 300 mg/kg	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No remarkable changes	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

n, Number of animals

点において、陰性対照群、試験製剤群及び標準製剤群すべての群間で、Tukey type の多重比較検定を実施した。検定には EXSAS Ver.8.0 (株式会社アームシステックス) を使用し、有意水準は両側 5% とした。

## II. 結 果

### 1. SHR を用いた降圧作用の検討

試験製剤群及び標準製剤群の収縮期血圧は、陰性対照群に比べて、初回投与 1 時間後から有意に低値であった (Figure 1)。投与期間中はすべての測定

時点において有意に低値であった。投与終了後は、最終投与 1 日後及び 2 日後の収縮期血圧が低値であったものの、最終投与 5 日後では陰性対照群と試験製剤群又は標準製剤群の間で有意な差は認められなかった。一方、試験製剤群及び標準製剤群の比較では、収縮期血圧に本試験期間を通じて有意差は認められなかった。

### 2. SD 系ラットを用いた急性毒性試験

いずれの群にも、投与日から剖検日まで死亡は認められず、一般状態の異常も認められなかった (Table 1)。体重は試験製剤群及び標準製剤群とも

に、陰性対照群と同様に推移し、差は認められなかった。剖検において、いずれの群にも毒性所見は認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発中のMSG303は、選択的AT<sub>1</sub>受容体ブロッカーであり高血圧症治療薬であるディオバン<sup>®</sup>錠80mg(ノバルティスファーマ株式会社)の後発医薬品である。後発医薬品は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い製剤評価(溶出試験及びヒトでの生物学的同等性試験)を実施し、先発医薬品と同等であることが認められ、製造販売承認される医薬品である。さらに、後発医薬品はこれら承認申請に必要なデータの他に、可能な限り品質や治療効果、副作用に関する情報提供が必要と考えられる。本稿では先発品と同様の有効性および安全性が得られるか検討した。

MSG303を試験製剤、ディオバン<sup>®</sup>錠80mgを標準製剤とし、SHRを用いて降圧効果を評価した。試験製剤及び標準製剤をバルサルタンとして30mg/kgの用量で1日1回、3日間反復経口投与したところ、初回投与1時間後から血圧が有意に低下し、投与期間中は効果が持続した。最終投与終了後は、最終投与2日後まで血圧が低値であったものの、徐々に血圧が回復し、最終投与5日後には陰性対照群と同程度にまで回復した。ディオバン<sup>®</sup>錠は、2腎性片側狭窄型高血圧モデルラット及びSHRなどの動物モデルを用いた評価において、投与終了後に投与前値よりも血圧が高くなるようなり

バウンド現象が観察されないことが明らかとなっている<sup>1)</sup>。本稿においても、試験製剤及び標準製剤の両剤でリバウンド現象は認められなかった。一方、試験製剤と標準製剤の比較では、すべての測定時点において統計学的な有意差は認められず、試験期間を通じて同様の血圧の推移をたどった。

さらに、安全性評価として試験製剤及び標準製剤の急性毒性を評価した。試験製剤、標準製剤ともにSD系雄性ラットにバルサルタンとして300mg/kgの用量で経口投与し、一般状態観察、体重測定及び剖検を行った。その結果、一般状態に変化はなく、体重の推移及び剖検に異常は認められなかった。なお、本試験の投与用量300mg/kgは、成人の体重を60kgとして換算した場合、18000mg/man(=300mg/kg×60kg)となり、ディオバン<sup>®</sup>錠の臨床での1日最高用量160mg<sup>2)</sup>の100倍以上の用量と考えられる。

以上、SHRを用いた降圧作用の検討及びSD系ラットを用いた急性毒性試験において、MSG303はディオバン<sup>®</sup>錠80mgと同様の降圧作用及び安全性を有していることが明らかとなり、臨床においてディオバン<sup>®</sup>錠80mgと同様な治療効果を発揮することが期待される。

### 文 献

- 1) 木村雅昭, 三谷博信, 磯村八州男: アンジオテンシンII受容体拮抗薬, バルサルタン(ディオバン<sup>®</sup>)の薬理学的特性および臨床効果. 日薬理誌 2002; 120: 353-360
- 2) ディオバン<sup>®</sup>錠, 添付文書, ノバルティスファーマ株式会社