

ロサルタンカリウム

内藤 滋人*

はじめに

ロサルタンカリウムは、米国メルク社および米国デュポン社において開発された、世界初の持続性アンジオテンシンⅡ（A-II）アンタゴニストである。すでに世界78ヶ国以上で承認されており、700万人以上に臨床使用され、優れた降圧効果と高い安全性が認められている。日本においては、昨年8月に萬有製薬株式会社よりニューロタン®の商品名で発売されており、15年ぶりに新しい作用機序を持つニュークラスの降圧薬である。

A-IIアンタゴニストはロサルタンカリウムの豊富な使用経験から高い有用性が認められており、今年改訂されたWHO/ISHの高血圧症管理のガイドラインにおいて異例の早さでファーストライン薬に加えられている。

効能・効果

高血圧症

用法・用量

通常、成人にはロサルタンカリウムとして25～50 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日100 mgまで増量できる。

有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロサルタンカリウム

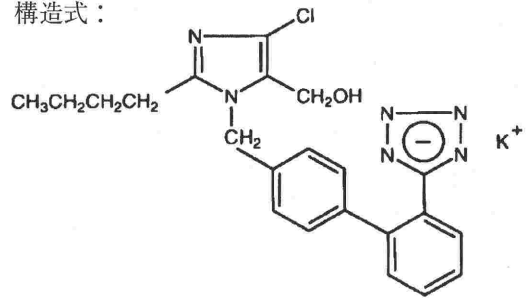
Losartan potassium

化学名：2-butyl-4-chloro-1-[2'-(tetrazol-5-yl)biphenyl-4-ylmethyl]-1*H*-imidazole-5-methanol potassium salt

分子式：C₂₂H₂₂ClKN₆O

分子量：461.01

構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

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

作用機序

ロサルタンカリウムは、A-II受容体に特異的に結合し、受容体レベルで強力な昇圧ホルモンであるA-IIと拮抗することによりA-IIの生理作用を抑制し、血管拡張作用、アルドステロン分泌抑制作用、交感神経抑制作用等により優れた降圧効果を示す。

また、ロサルタンカリウムは、その一部が活性代謝物であるカルボン酸体に変換されるが、カルボン酸体はロサルタンカリウムと同等もしくはそれ以上の活性を有することから、両者が優れた降圧効果に関与していると考えられている。

薬理作用

(1) A-II結合阻害作用

ラット大動脈平滑筋の初代培養細胞の膜分画に

*群馬県立循環器病センター内科

において0.5 nM [¹²⁵I]A-II の特異的結合に対するロサルタンカリウムの阻害効果を検討したところ、IC₅₀ 値は20 nM であった¹⁾。

(2) 血管収縮抑制作用

A-II で惹起されたウサギ胸部大動脈条片の収縮に対する阻害効果を検討したところ、ロサルタンカリウムは競合的阻害作用を、カルボン酸体は非競合的阻害作用を示し、それぞれの pA₂ は 8.84 及び 10.56 であった^{1,2)}。

(3) アルドステロン産生抑制作用

ラット副腎球状帯細胞及び培養ウシ副腎球状帯細胞において、A-II 刺激によるアルドステロン産生に及ぼす影響を検討したところ、ロサルタンカリウムは用量依存的に強い阻害作用を示した³⁾。

(4) A-II 昇圧反応の抑制作用

正常血圧ラットにロサルタンカリウム又はカルボン酸体を経口投与したところ、A-II による昇圧反応を用量依存的かつ持続的に抑制した^{2,4)}。

(5) 降圧作用

ロサルタンカリウムは、腎性高血圧ラット、高血圧自然発症ラット、高血圧自然発症イヌ、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット等、高レニンあるいは正レニンの高血圧モデル動物において用量依存的かつ持続的な降圧作用を示し、心拍数には影響を及ぼさなかった^{5,6)}。

また、腎性高血圧ラットにおいて、持続的降圧効果を示したが、ペプチド性 A-II 受容体拮抗薬

であるサララシンでみられる部分的アゴニスト作用（一過性の昇圧反応）は認められなかった⁵⁾。

さらに、高血圧自然発症ラットにおいて、21日間連続経口投与したところ、用量依存的降圧効果を示したが、休薬後、血圧は徐々に投薬前のレベルまで上昇し、リバウンド現象は認められなかった⁶⁾。

薬物動態

ロサルタンカリウムは消化管から吸収された後、主に肝で代謝され、その一部が活性代謝物であるカルボン酸体に変換される。カルボン酸体はロサルタンカリウムと同等もしくはそれ以上の活性を有することから、両者が優れた降圧効果に関与していると考えられている。

ロサルタンカリウム 25, 50, 100 又は 200 mg をそれぞれ空腹時に健常人 6 例に単回経口投与したところ、ロサルタン及び活性代謝物であるカルボン酸体の血漿中濃度は図 1 の如く推移し、最高血漿中濃度到達時間はロサルタンで 0.7~1.3 時間、カルボン酸体で 2.0~3.7 時間であった。また、カルボン酸体の血中半減期はロサルタンカリウムよりも長く、24 時間持続的な降圧作用に大きく寄与していると考えられている（図 1）⁷⁾。

臨床成績

国内で実施された臨床試験においてロサルタン

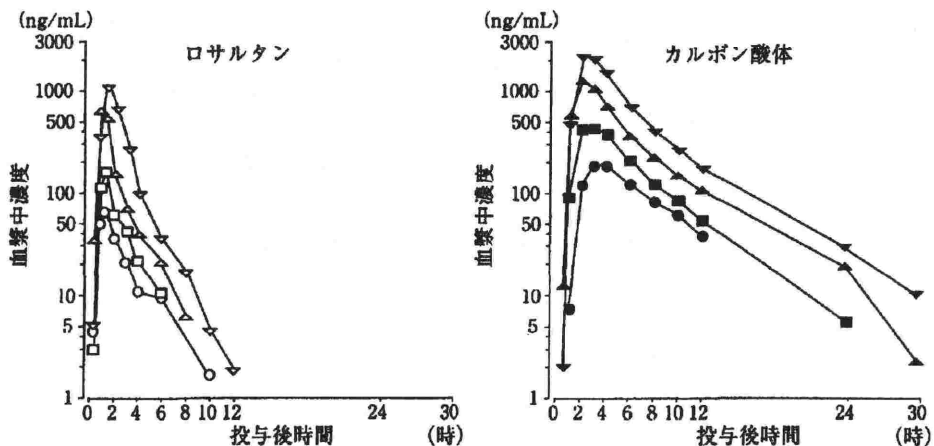


図 1 ロサルタン単回経口投与後のロサルタン及びカルボン酸体の血漿中薬物濃度の推移⁷⁾
 ロサルタンの投与量：●=25 mg, ■=50 mg, △=100 mg, ▽=200 mg (各群 n = 6)

カリウムは優れた降圧効果を示した(表1)。

副作用は709例中71例(10.0%)で認められ、発現頻度が1%以上のものは、頭痛13件(1.8%)とめまい9件(1.3%)のみであった。どちらも血圧低下によっても生じうる症状であり、その他に目立つ副作用はなく、クラス特有の副作用は認められなかった(表2)。

また、高齢者と非高齢者の間で降圧効果及び副作用発現に関する差異は認められず、高齢者においても有用性の高い降圧薬である(表3)。

ロサルタンカリウムは1日1回投与により脈拍および血圧日内変動に影響を及ぼさず、24時間にわたり血圧をコントロールすることが認められている(図2)⁸⁾。

また、糖・脂質代謝に悪影響を与えないことが認められている⁹⁾。

第Ⅲ相二重盲検比較試験はACE阻害薬マレイン酸エナラプリルを対照薬として実施された。本態性高血圧症患者にロサルタンカリウム25~50mg又はマレイン酸エナラプリル5~10mgを1日1回12週間投与したところ、ロサルタンカリウムはマレイン酸エナラプリルと比べ同等の降圧効果及び有意に高い安全性を有することが示され、そ

表1 疾患別降圧率

疾患名	例数	下降以上の例数 (有効率)
軽・中等症 本態性高血圧症	509	355(69.7%)
重症高血圧症	34	21(61.8%)
腎障害を伴う 高血圧症	26	17(65.4%)
その他	7	6(85.7%)
計	576	399(69.3%)

表3 高齢者及び非高齢者における降圧効果及び副作用発現率

		降圧効果	副作用発現率
総症例		69.3% (399/576例)	10.0% (71/709例)
年齢	65歳 未満	69.2% (312/451例)	10.1% (56/553例)
	65歳 以上	69.6% (87/125例)	9.6% (15/156例)

表2 副作用(承認時)

解析対象例数		709
副作用発現例数(%)		71(10.0)
副作用発現件数		101
副作用の種類		発現件数(%)
呼吸器系	咳	1(0.1)
精神神経系	頭痛	13(1.8)
	めまい	9(1.3)
	不眠	2(0.3)
	浮遊感	2(0.3)
	眠気	1(0.1)
循環器系	低血圧	1(0.1)
	胸痛	2(0.3)
	動悸	1(0.1)
	脚ブロック	1(0.1)
消化器系	口角炎	2(0.3)
	嘔気	3(0.4)
	嘔吐	3(0.4)
	胃不快感	2(0.3)
	口内炎	1(0.1)
	便秘	1(0.1)
	下痢	1(0.1)
	口の中のいがらい感	1(0.1)
	食道狭窄	1(0.1)
	肝臓	肝機能異常
GOT上昇		4(0.6)
GPT上昇		4(0.6)
LDH上昇		1(0.1)
腎臓		BUN上昇
	血清クレアチニン上昇	3(0.4)
	蛋白尿	1(0.1)
	尿所見悪化	1(0.1)
	多尿	1(0.1)
	頻尿	1(0.1)
	尿量減少	1(0.1)
皮膚	発疹	3(0.4)
	そう痒	2(0.3)
	蕁麻疹	1(0.1)
血液	赤血球減少	1(0.1)
	ヘマトクリット低下	1(0.1)
	ヘモグロビン減少	1(0.1)
	白血球増多	1(0.1)
その他	ほてり	5(0.7)
	倦怠感	3(0.4)
	疲労	1(0.1)
	浮腫	1(0.1)
	末梢性浮腫	1(0.1)
	筋肉痛	2(0.3)
	肩こり	1(0.1)
	血清カリウム上昇	3(0.4)
	総コレステロール上昇	1(0.1)
	耳鳴り	1(0.1)
	鼻出血	1(0.1)
	眼瞼腫脹	1(0.1)
	月経異常	1(0.1)
	抗核因子試験陽性	1(0.1)
しびれ感	1(0.1)	

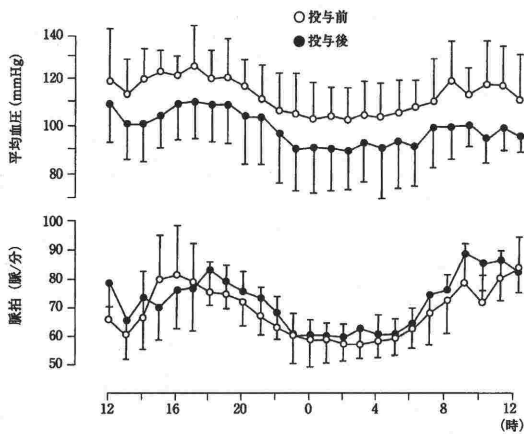


図2 24時間血圧及び脈拍数に及ぼす影響⁸⁾

の有用性が認められた¹⁰⁾。

海外においてもロサルタンカリウムは他のクラスと同等の降圧効果を示すとともに、副作用発現率はプラセボと同程度であり、カルシウム拮抗薬に見られる浮腫やACE阻害薬の咳などに代表されるクラス特有の副作用を示さないことが認められている¹¹⁾。

処方記録を使用した大規模調査において、A-IIアンタゴニストを処方すると、他のクラスの降圧薬を処方した場合に比べ、1年後の服薬継続率が有意に高く、ロサルタンカリウムの優れた忍容性が認められている¹²⁾。

尿酸排泄作用

健常成人男子24例に本剤25~200 mgを単回経口投与したところ、25~100 mgの間に用量依存的尿中尿酸排泄作用及び血清尿酸値低下作用が認められた⁷⁾。

尿酸排泄作用は、他のA-IIアンタゴニストには認められておらずロサルタンカリウムに特有の作用である。高血圧症患者では高尿酸血症合併率が高いが、血清尿酸値の上昇は心血管疾患の独立した危険因子として注目されている。

おわりに

ロサルタンカリウムは、他のクラスの降圧薬と同等の降圧効果を示すとともにクラス特有の副作用がなく高い忍容性を有することからWHO/ISH高血圧管理のガイドラインでは既にファーストラ

イン薬として位置付けられている。

また、優れた心保護作用が認められており、高血圧症のみならず、既に世界15ヶ国以上で慢性心不全に対する適応も認められている。

文 献

- 1) Chiu AT, McCall DE, Price WA, et al : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VII. Cellular and biochemical pharmacology of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 252(2) : 711-718, 1990
- 2) Wong PC, Price WA, Chiu AT, et al : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. XI. Pharmacology of EXP3174: An active metabolite of DuP 753, An orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 255(1) : 211-217, 1990
- 3) Balla T, Baukal AJ, Eng S, et al : Angiotensin II receptor subtypes and biological responses in the adrenal cortex and medulla. *Mol Pharmacol* 40 : 401-406, 1991
- 4) Wong PC, Price WA, Chiu AT, et al : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. VIII. Characterization of functional antagonism displayed by DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 252(2) : 719-725, 1990
- 5) Wong PC, Price WA, Chiu AT, et al : Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. IX. Antihypertensive activity in rats of DuP 753, an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 252(2) : 726-732, 1990
- 6) 岡田 恵, 高橋理佐, 小林正彦ら : 高血圧自然発症ラットおよび2K1C高血圧ラットに対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬MK-954(ロサルタンカリウム)の降圧作用. *基礎と臨床* 28(13) : 4063-4073, 1994
- 7) 中島光好, 金子光隆, 植松俊彦ら : 新規アンジオテンシンII受容体拮抗薬MK-954の第1相臨床試験 一回経口投与一. *臨床薬理* 26(3) : 671-684, 1995
- 8) Tsunoda K, Abe K, Hagino T, et al : Hypertensive effect of losartan, a nonpeptide angiotensin antagonist, in essential hypertension. *Am J Hypertens* 6(1) : 28-32, 1993
- 9) 柗山幸志郎, 荒川規矩男, 藤島正敏 : 本態性高血圧症患者におけるMK-954(losartan potassium)の糖・脂質代謝に及ぼす影響. *臨床医薬* 10(Suppl. 6) : 141-156, 1994
- 10) 吉永 馨, 飯村 攻, 阿部圭志ら : 本態性高血圧症に対するMK-954(losartan potassium)の臨床的有用性の検討 -マレイン酸エナラプリルを対照薬とした二重盲検群間比較試験-. *医学のあゆみ* 172(12) : 785-823, 1995
- 11) Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS : Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *J Hypertens* 13 (Suppl. 1) : 77-80, 1995
- 12) Bloom, BS : Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 20(4) : 671-681, 1998