

薬剤紹介

硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤 (TYB-3215)

大島 茂*, 谷口興一*

はじめに

isosorbide dinitrate (ISDN) は1937年に合成され¹⁾, 1950年頃 Krantz ら²⁾により狭心症に対する臨床効果が確認され, わが国では1963年に発売された硝酸薬であるが, 現在でも労作, 安静いずれの型の狭心症治療においても第一選択薬の一つとなっている. しかし, ISDN, nitroglycerin (GTN) などの硝酸薬は舌下投与や経口投与では肝における first pass effect のため作用持続時間が短く, 発作の寛解には有効であるが, 長期間の管理には不十分である. 近年, drug delivery system (DDS) の概念が導入されて, 硝酸薬の投薬経路や剤型に工夫がなされた. すなわち, 経口薬, 注射薬, 舌下錠に加えて硝酸薬にも徐放錠, 貼付剤, 軟膏など持続時間の長い剤型が登場し, 狭心発作の予防にも利用可能となり, 汎用されるようになった.

ISDN 口腔粘膜貼付剤である TYB-3215 (ニトロフィックス[®]: 小玉株式会社) は日本ではじめて開発された薬剤で, 口腔粘膜, 特に歯肉部に貼付し, ISDN を適当な速度で口腔粘膜より吸収させることにより, ISDN の高い血漿中濃度を長時間持続させることを可能とした口腔粘膜吸収システム (Trans-mucosal Therapeutic System: TMTS) 製剤である.

1. 剤型と薬物動態

TYB-3215 (ニトロフィックス[®]) は, ISDN を主薬とし, ポリビニルピロリドンなど安全性の明かな水溶性高分子物質を基剤とした長円形の錠剤であり, 速放性層 (着色層) および徐放性層 (白色層) の2層からなっている (図1). 本剤を口

腔粘膜に貼付すると ISDN は適当な速度で溶出し, 口腔粘膜から吸収されることにより, 肝における first pass effect を回避し, 少ない投与量で高い血漿中濃度を長時間維持することが可能である.

ISDN は肝で代謝され, 代謝産物として 2-ISMN (isosorbide-2-mononitrate), 5-ISMN (isosorbide-5-mononitrate) が生成される (図2). 2-ISMN, 5-ISMN はいずれも ISDN よりは弱い, 抗狭心症作用を有している. 図3³⁾に示すごとく, TYB-3215 を投与した場合の ISDN の血漿中濃度と 2-ISMN, 5-ISMN の血漿中濃度の比率は経口 ISDN 徐放錠を投与した場合に比して小である. このことは TYB-3215 では代謝物の生成が少なく, 肝における first pass effect が回避されたことを示している.

本剤投与後の ISDN の血漿中濃度, および代謝物質 2-ISMN, 5-ISMN の血漿中濃度と活性を考慮すると, TYB-3215 5 mg が経口 ISDN 徐放錠 20 mg に相当している³⁾.

本剤の臨床第 I 相単回投与試験で行った TYB-3215 2.5 mg 錠, 5 mg 錠, 10 mg 錠の口腔粘膜投与, ISDN 徐放錠 20 mg の経口投与による血漿中 ISDN 濃度はいずれも投与後約 4 時間でピークとなった後, 徐々に減少し, 徐放性も明かであった³⁾ (図3). また, TYB-3215 10 mg 錠の 1 日 2 回 7 日間の連続投与実験では, 血漿中濃度は 2 日目で定常状態に達し, 蓄積性は認められなかった (図4)⁴⁾.

2. 薬理作用

ISDN, GTN などの硝酸薬は虚血性心疾患の治療薬として長い歴史を有しているが, その薬理作用が明確にされてきたのはここ数年のことである. 硝酸薬から生成される nitric oxide (NO) は

*群馬県立前橋病院循環器内科

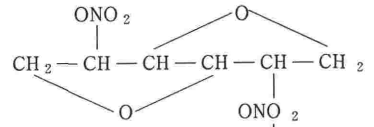


上層 (着色層)	下層 (接着層)	側面

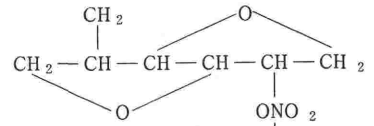
図1 TYB-3215の形状 (文献12より引用)

ISDN とその代謝産物

ISDN(isosorbide dinitrate)



2-ISMN(isosorbide-2-mononitrate)



5-ISMN(isosorbide-5-mononitrate)

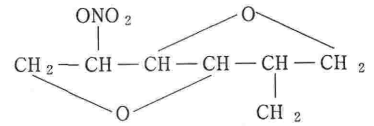


図-2 ISDN, 2-ISMN, 5-ISMN の構造式

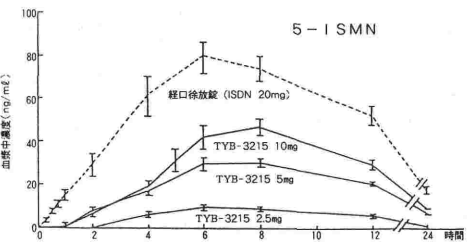
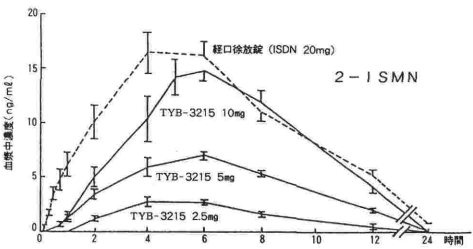
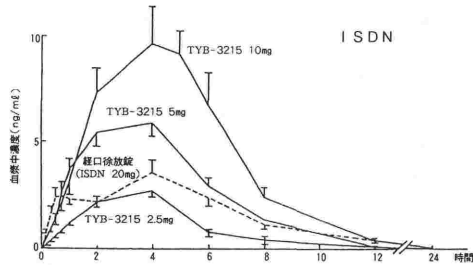


図3 TYB-3215および経口徐放錠投与後の健常人ボランティアにおける ISDN, 2-ISMN, 5-ISMN 血漿中濃度の推移 (平均値±S.E., n = 8) (文献3より引用)

血漿中濃度 (ng/mL) 時間

guanylate cyclase を活性化し, cyclic guanosine monophosphate (cGMP) の産生を高める. c-GMP は筋小胞体や筋質へへの細胞内 Ca の取り込みを促進し, 結果として血管拡張をもたらす. 硝酸薬は血管拡張作用が強く, 血小板粘着, 凝集抑制作用などは弱いが, その産生物である NO は endothelium derived relaxing factor (EDRF) と類似あるいは同一の物質と考えられている. 粥状硬化などで内皮細胞に異常があり, EDRF が不足している場合に硝酸薬は外因性の NO を供給するので臨床的に極めて有用である.

硝酸薬は静脈 (用量血管) を拡張させて静脈灌流を減じ, 心室充満圧を下げることによって心筋酸素需要を減少させる. また, 動脈に対しても左室後負荷を減じ, 心筋酸素需要を減少させる. さらに, 狭窄部や側副血行も含めて冠動脈を拡張させることにより心筋への酸素供給を増し, 結果として心室充満圧を低下させ心内膜灌流の増加をもたらす.

硝酸薬による耐性の出現には複数の因子の関与が考えられ, 完全には理解されていないが, 硝酸薬が持続的に投与された場合, NO の産生に必要な還元 SH 基が枯渇して cGMP 産生が低下する結果,

血管拡張作用も減弱するものと考えられる。耐性を防ぐ目的で、SH基を有するACE阻害薬の投与も試みられているが十分な効果は得られず、現在のところ耐性に対して有効であるのは硝酸薬の間欠投与のみである。

3. 臨床効果

労作性または安静時狭心症の症例にTYB-3215 5 mg または 10 mg を 1 日 2 回 4 週間投与したところ、狭心症発作回数、nitroglycerin (GTN) 舌下錠使用量は有意に減少し、5 mg 錠と 10 mg 錠の 1 日 2 回投与で用量に依存した抗狭心症効果が認められている⁵⁾、また、1 年以上の長期投与においても狭心症発作回数、GTN 舌下錠使用量の有意な減少が報告されている (図 5)⁶⁾。狭心症状の「中等度改善」以上の改善率について、本剤と経口 ISDN 徐放錠を比較した二重盲検試験の結果をみると、TYB-3215 は 68.0 %、経口 ISDN 徐放錠は 60.7 %、本剤がやや高率であったが有意差はなかった⁷⁾。

TYB-3215 5 mg 錠、10 mg 錠、および経口 ISDN 徐放錠 (20mg) の 3 薬剤を投与し、4 時間後と 8 時間後に Treadmill 運動負荷試験を施行してプラセボ投与時と比較した結果⁸⁾、投与 4 時間後では 3 薬剤とも運動耐容時間を有意に延長したが、薬剤間には有意差は認めなかった。投与 8 時間後でも TYB-3215 10 mg 錠と経口徐放錠は運動耐容時間を有意に延長したが、TYB-3215 5 mg 錠では延長傾向はあったが、有意ではなかった。また、ST 1 mm 下降までの運動時間の延長については、3 薬剤とも投薬 4 時間後では有意の延長を示したが、8 時間後では TYB-3215 10 mg 錠のみが有意な延長を示し、他の 2 剤では延長傾向はあるものの、プラセボ投与時と有意差はなかった。プラセボ投与時の運動終点と同じ運動時間における ST 変化は、3 薬剤とも投与 4 時間後および 8 時間後のいずれにおいても有意な改善を示した。ISDN の血中濃度には個体差があり、また血中濃度と運動負荷の指標 (運動時間、症状発現時間、ST 低下発現時間、最大 ST 低下値など) の改善との間には必ずしも一定の傾向は認められないとされているが⁹⁾、Treadmill 運動負荷試験の結果で TYB-3215 投与 8 時間後でも運動耐容能が改善したことにより、本薬剤は 1 日 2 回投与で

抗狭心症効果が充分期待できるものと思われる。TYB-3215 投与中の収縮期、拡張期血圧、および心拍数の推移をみると、いずれも有意な変動を示さないとする報告が多い^{6,7,10,11,12)}。したがって、TYB-3215 の効果は double product でみるかぎり、心筋酸素消費量の減少というよりも冠血流量増加に伴う虚血の改善によるものと考えられる。

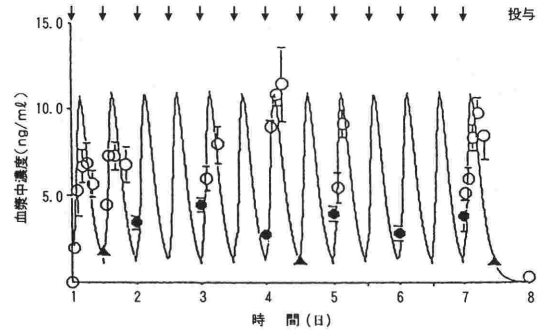
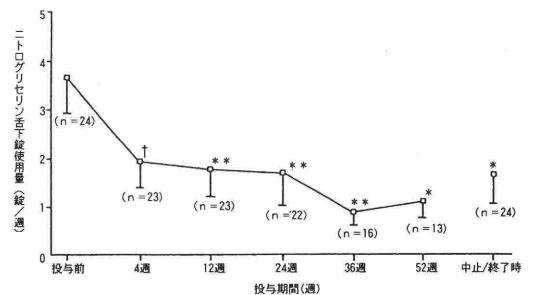
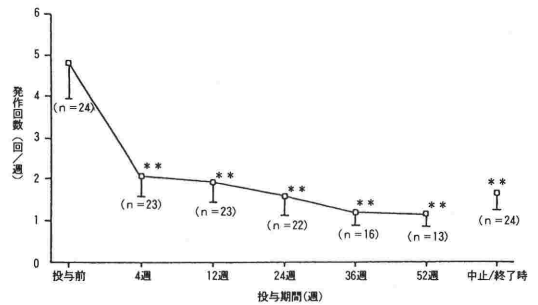


図 4 TYB-3215 1 回 10mg 1 日 2 回連続投与時の ISDN 平均血漿中濃度とシミュレーション曲線 (平均値±S.E., n=6)
▲, ●, ○: 実測値, —: シミュレーション曲線
▲: 午前投与後 12 時間, ●: 午後投与後 12 時間
(文献 4 より引用)



1): 第 4 週 (2~5 週を含む) 2): 第 12 週 (11~15 週を含む)
3): 第 24 週 (21~26 週を含む) 4): 第 36 週 (35~40 週を含む)
5): 第 52 週 (50~56 週を含む) 6): 中止/終了 (4~78 週)
↑: p < 0.1, *: p < 0.05, **: p < 0.01

図 5 発作回数およびニトログリセリン舌下錠使用量の推移 (平均値±S.E.) (文献 6 より引用)

4. 副作用

他の硝酸薬と同様、血管拡張作用による頭痛または頭重感が副作用としては最も多く、8～25%^{5,6,7,10,11,12)}に認められたが、用量依存型ではなかった³⁾、また、臨床第Ⅰ期試験におけるTYB-3215 5mg錠と経口徐放錠のクロスオーバー試験の結果をみると、TYB-3215 5mg錠と経口徐放錠 (ISDN 20mg) が頭痛に及ぼす影響は同程度と考えられる。歯肉痛、口内炎も少数例報告されているが、いずれも軽症で継続投与可能であった。その他重篤な副作用はなく¹¹⁾、また歯肉粘膜局所の刺激性も認められなかった^{3,7)}。さらに、ビーグル犬にTYB-3215を1日2回30日間連続投与した実験でも粘膜局所の刺激性は観察されなかった¹³⁾。貼付部位における発赤、かゆみなどの皮膚症状が比較的多い経皮吸収製剤でも刺激性を低下させるために種々の製剤工夫がなされているが、貼付局所の刺激性に関しては口腔粘膜貼付剤のほうが少ないように思われる。口腔粘膜に貼付するという新しい剤型の接着性は良好で、貼付直後に異物感があってもすぐに慣れ、使用に違和感を感じた例は、わずかに6.3%¹⁰⁾、0%³⁾のみであった。

臨床検査値において臨床上問題となる異常変動は報告されていない。

近年、硝酸薬の耐性が問題とされているが、本剤では長期投与試験でも安定した効果が得られており⁶⁾、TYB-3215の臨床応用における耐性の発現は、報告をみるかぎり少ないように思われる。

おわりに

近年、drug delivery system (DDS) の進歩により硝酸薬にも徐放錠、貼付剤など種々の剤型が登場し、血中濃度を長時間維持することが可能となった。このうち、経皮貼付剤は経口投与不能な症例や服薬 compliance の悪い症例にも有用であるが、副作用として皮膚刺激症状が比較的多い。これに対し、口腔粘膜貼付剤 TYB-3215は経皮硝酸薬と同等の臨床効果があり、かつ貼付粘膜局所の刺激症状もほとんどないため、狭心症状の寛解および予防に対して充分期待できる剤型であると考えられる。

文 献

- 1) Krantz J. C. Jr., Carr J., Forman S. et al : Alkyl nitrites III. A pharmacologic study of a new series of organic nitrates. *J Pharmacol*, **67** : 187-190, 1939.
- 2) Krantz J. C. Jr.: Historical background in organic nitrates. *Handbuch der experimentellen pharmakologie*, Ed. by Needleman, P., Vol. 40, ppl-12, Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, 1975.
- 3) 東 純一, 濱口智幸, 瀬戸米蔵ほか: 硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤 (TYB-3215) の健常人男子における臨床第Ⅰ相試験—3用量 (2.5 mg, 5 mg, 10 mg) による単回投与試験—。臨床医薬, **7** : 1921-1936, 1991.
- 4) 東 純一, 瀬戸米蔵, 望月則子ほか: 硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤 (TYB-3215) の健常人男子における臨床第Ⅰ相試験—連続投与試験—。臨床医薬, **7** : 1937-1946, 1991.
- 5) 神原啓文, 木之下正彦, 弘田雄三ほか: 狭心症に対する硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤 (TYB-3215) の初期臨床評価。臨床医薬, **7** : 2259-2270, 1991.
- 6) 新谷博一, 河合忠一, 片桐 敬ほか: 狭心症に対するTYB-3215 (硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤) の長期投与による臨床効果と安全性の検討。臨床医薬, **7** : 2591-2612, 1991.
- 7) 新谷博一, 河合忠一, 岸田 浩ほか: TYB-3215 (硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤) の狭心症に対する二重盲検比較試験。—硝酸イソソルビド経口徐放錠を対照薬とする群間比較試験—臨床医薬, **7** : 2753-2793, 1991.
- 8) 神原啓文, 木之下正彦, 弘田雄三ほか: 狭心症患者の運動耐容能に対する硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤 (TYB-3215) の効果。—Treadmill 運動負荷試験による経口徐放剤との比較—臨床医薬, **7** : 2271-2282, 1991.
- 9) 谷口興一, 中村 滋, 伊東春樹ほか: 硝酸イソソルビド徐放製剤 (NRR) の血中濃度と狭心症の運動能。Jpn J Clin Pharmacol, **19** : 395-401, 1988.
- 10) 加藤俊夫, 山田義夫, 久堀周治郎ほか: 硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤 (TYB-3215) の狭心症に対する臨床評価。新薬と臨床, **40** : 2206-2217, 1991.
- 11) 新谷博一ほか: 新しい口腔粘膜貼付型硝酸イソソルビド製剤—TYB-3215錠の狭心症に対する臨床評価, 後期第2相試験。臨床医薬, **7** : 2283-2302, 1991.
- 12) 竹内 徹, 伊吹山千晴, 三浦剛士ほか: 硝酸イソソルビド口腔粘膜貼付剤 (TYB-3215) の狭心症に対する臨床評価。臨床医薬, **7** : 2795-2809, 1991.
- 13) 舟橋紀夫, 清水憲次, 正木文夫ほか: TYB-3215のビーグル犬における30日間歯肉粘膜累積刺激性試験および14日間回復試験。薬理と治療, **19** : 761-771, 1991.