

薬剤紹介

ニトログリセリン貼付剤「ミニトロテープ®」

—他の貼付剤との比較を含めて—

大島 茂*, 谷口 興一*

はじめに

ニトログリセリン (glyceryl trinitrate : GTN) は1846年, Sobreroにより合成され, 1879年 Murrel によって狭心症に対する治療効果が報告¹⁾されて以来100年以上の歴史を有する. 現在でもなお狭心症に対して最も有効な薬物であり, 1957年には Johnson らにより GTN 舌下錠がうっ血性心不全に対しても有効であることが報告された²⁾.

しかしながら, GTN 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った. 近年, drug delivery system (DDS) の概念が導入され, GTN にも注射薬, 舌下錠に加えて1日3~4回投与で有効な軟膏剤, 1日1~2回で有効なパッチ剤, テープ剤や口腔粘膜貼付剤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 (表).

ここでは最近発売された GTN テープ剤ミニト

ロテープ® (日清製粉) について, その薬物動態, 薬理作用, 臨床効果, 副作用などを概説し, 併せて他のテープ製剤との類似点と差異について比較検討する.

剤型と薬物動態

ミニトロテープ® は1枚約 20 cm² (4.5×4.5cm) 中に GTN 27mg を含有するテープ剤で, 無色半透明の柔軟なフィルムを使用した支持体, アクリル系粘着剤を含有した薬物含有粘着剤層, およびライナーの3層からなる. この薬物含有粘着剤層により24時間の貼付で GTN 5 mg を放出する製剤である. ミニトロテープ® 貼付後の GTN 血中濃度の推移は図1³⁾の通りである. すなわち, 投与後2~3時間で血中濃度は最高となり, 約0.3 ng/ml を24時間以上維持するため, 通常1枚/日を貼付する. また, 剥離後30分で濃度は速やかに低下する. 他の GTN 貼付剤との比較では (図2)⁴⁾, GTN パッチ (ニトロダーム TTS® : 日本チバガイギー) に類似した濃度推移を示し, かつ GTN

表 貼付薬の種類と特徴

		投与法	規格	効果発現	効果持続時間	市販名
GTN	テープ	1回/日	27mg/20cm ²	30分以内	24時間以上	ミニトロテープ
		2回/日	5mg/50cm ²	約30分	約12時間	ミリスロールテープ ヘルツァー
	パッチ	1回/日	25mg/10cm ²	1時間以内	24時間以上	ニトロダーム TTS
ISDN	テープ	1回/日	40mg/50cm ²	約2時間	24~48時間	フランドールテープ-S アントップ

*群馬県立循環器病センター：循環器内科

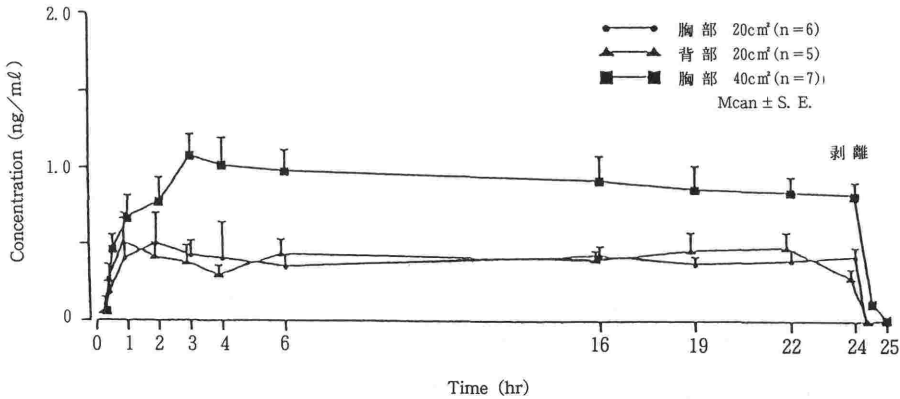


図1 ミニトロテープ投与後の血漿中GTN濃度推移 (文献3)より引用

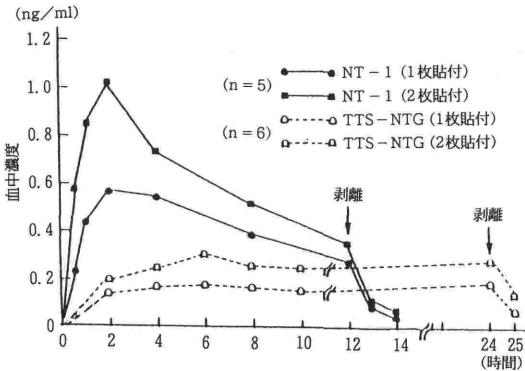


図2 GTNテープおよびパッチ製剤の血中濃度の推移(文献4)より引用
NT-1: ミリスロールテープ, TTS-NTG: ニトロダーム-TTS

パッチよりも高濃度であった。ミニトロテープ®と同じテープ製剤であるミリスロールテープ®(日本化薬, ヘルツァー®(大鵬薬品株式会社)(以下, NT-1と記す)の血中濃度は投与後約2時間で最高値に到達したのち漸減するため, 効果持続時間は約12時間であり, 用量は2枚/日が適当である。さらにミニトロテープ®を前胸部あるいは上背部に貼付した場合, 薬物吸収は貼付部位によって影響されないことも確認されている。

GTNは貼付後速やかに吸収されて血中に移行し, 肝臓を中心に腎臓, 血液の中で代謝される。GTNは脱ニトロ化されGDNs (Glyceryl dini-

trates: 1,2-GDN+1,3-GDN), GMNs (Glyceryl mononitrates: 1-GMN+2-GMN)を経ておもにはグリセロールとして尿中に排泄される。GDNs, GMNsの活性はGTNに比べそれぞれ約1/10, 約1/100である。

薬理作用

虚血性心疾患の治療薬として長い歴史を有するGTN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。GTNが血管平滑筋細胞内で代謝され還元SH基と結合して生成されるnitric oxide (NO)はguanylate cyclaseを活性化し, cyclic guanosine monophosphate (cGMP)の産生を高める(図3)⁵⁾。cGMPは筋小胞体や筋形質への細胞内Caの取り込みを促進し, 結果として血管拡張をもたらす。GTN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, その産生物のNOはendothelium derived relaxing factor (EDRF)と同一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有用である。

GTNは静脈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り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た冠動脈の拡張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, 心内膜灌流の改善ももたらす。

耐性

GTN 貼付薬は、肝における first pass effect を受けず長時間血中濃度を維持できるため、長期連続投与が可能であるが、薬剤が一定速度で持続的に放出されるように作られた製剤であるため、耐性を生じることが知られている。

GTN など硝酸薬による耐性出現のメカニズムは完全には解明されていないが、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、血管拡張作用が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最も有効であるのは硝酸薬の血中濃度を変動させる間欠投与方法のみである。外因性 SH 基として N-アセチルシステインの投与が耐性に有効との報告もあるが、異論もある^{6),7)}。

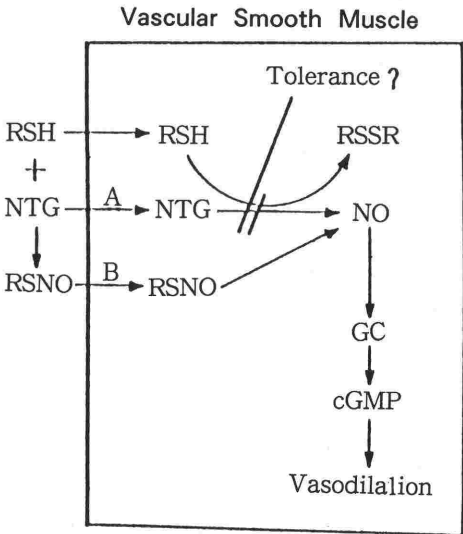


図3 ニトログリセリンによる血管拡張機序 (文献 5)より引用)

臨床効果

労作狭心症または労作兼安静狭心症患者を対象とした多施設二重盲検比較試験で、ミニトロテープ® は狭心発作回数を有意に減少させたが、1枚貼付と2枚貼付の間には有意差を認めなかった(図4)⁸⁾。また、ミニトロテープ® 1枚とISDN徐放錠40mg分2服用(治療I期)、ミニトロテープ® 2枚とISDN徐放錠80mg分2服用(治療II期)を比較した二重盲検試験⁹⁾において、狭心発作回数および即効性硝酸薬使用量の減少は硝酸イソソルビド(ISDN)徐放錠と同程度であった(図5)。したがって、ミニトロテープ® は1日1回貼付でISDN徐放錠の1日2回投与と同等の治療効果が期待できるものと思われる。GTNパッチ、NT-1とISDN徐放錠との二重盲検比較試験^{10),11)}においても結果はほぼ同様で、GTNパッチでは1日1回1枚貼付が、NT-1では1日2回各1枚貼付がISDN徐放錠40mg/日とほぼ同様の効果を示していた。

ミニトロテープ® 貼付後の狭心発作回数および即効性硝酸薬使用量の減少は、6カ月後でも安定して認められ、耐性を示す所見はなかった(図6)¹²⁾。

心電図の‘中等度改善’以上は1枚貼付で30.8%、2枚貼付で35.7%、‘軽度改善’以上はそれぞれ57.7%、57.1%で認められたが、両群間に有意差はなかった⁸⁾。

狭心症状および心電図の改善度を総合した全般改善度は、‘中等度改善’以上が58.1~61.3%であ

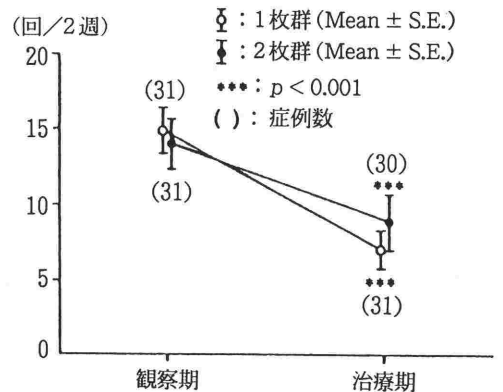


図4 ミニトロテープ使用による発作回数の推移 (文献 8)より引用)

った^{8),9)}。

次に、労作性狭心症患者の treadmill 運動負荷時の運動耐容能についてプラセボを対照とした二重盲検比較試験を行った結果、ミニトロテープ® 貼付4時間後で有意な運動時間の延長が認められた。また、24時間後でも運動時間の延長は有意であったが、対照群との間には有意差を認めなかった(図7)¹³⁾。ST低下の抑制は投与4時間後で有意であり、24時間後でも抑制傾向がみられたが対照群との間に有意差を認めなかった¹³⁾。このように、ミニトロテープ® の血中濃度が貼付後4時間と24時間でほぼ同等(図1)であるにもかかわらず、24時間後の運動耐容能においてプラセボと有意差を認めなかった。このことは、ミニト

ロテープ® 貼付後24時間で耐性が生じている可能性を否定できない。また、貼付4時間後ではST 0.1mV 下降にいたる運動時間の有意な延長、同一運動時間でのST低下の有意な抑制も見られ、ミニトロテープ® は運動中の心筋虚血発現を遅らせる効果を有することが示唆された。

次に、安静狭心症および異型狭心症患者にミニトロテープ® を1日1~2枚貼付し、ホルター心電図におけるST変化を検討した成績では、有痛性、無痛性ST偏位の総頻度、最大ST偏位の程度、ST偏位の持続時間はいずれも投与後に改善していた¹⁴⁾。

ミニトロテープ® 2週投与前後の血圧、心拍数の推移をみると、心拍数、拡張期血圧には変化が

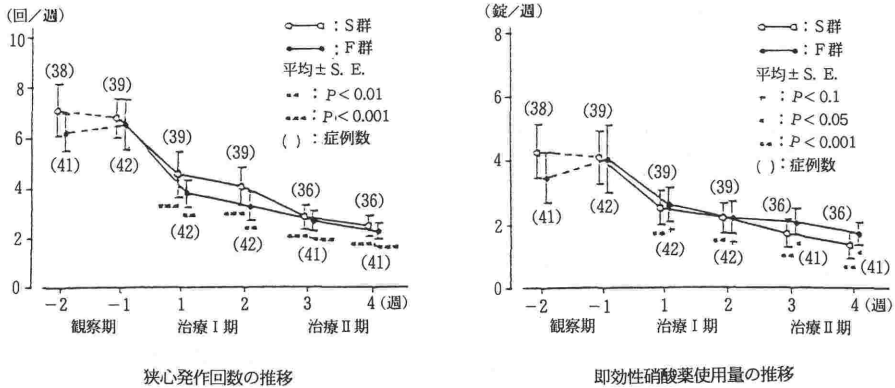


図5 ミニトロテープ、ISDN 徐放錠の抗狭心症効果
S:ミニトロテープ, F:ISDN 徐放錠

(文献 9)より引用)

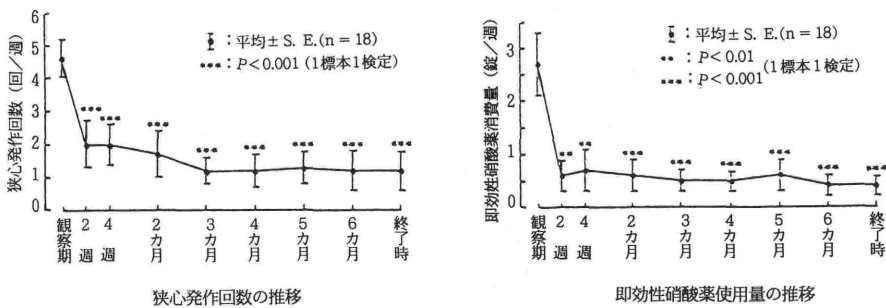


図6 ミニトロテープの長期効果 (文献 12)より引用)

認められなかったが、収縮期血圧は軽度ではあるが有意に低下した^{8),9)}。他のGTN貼付薬においても投与中の血圧、心拍数の有意な変動は認められていない^{10),11)}。

図8、図9にミニトロテープ[®]、NT-1を前胸部部に1枚貼付した際の血圧、脈拍数の推移を示す³⁾¹⁵⁾。NT-1では収縮期血圧が貼付後30分から4時間まで有意な低下を示したのに対し、ミニトロテープ[®]では貼付3時間後に収縮期および拡張期血圧の有意な低下を認めるのみであった。また、

脈拍数はいずれも減少傾向を示し、NT-1では貼付の0.5時間後のみに、ミニトロテープ[®]では貼付後16時間以降に有意な現象を示した。これは両者の血中濃度推移の差異によるものと考えられる。

副作用

GTNの血管拡張作用に起因すると考えられる頭痛、頭重感などの全身性副作用は15.7%⁸⁾、23.1%⁹⁾で、貼付量が増加するに従い発現率およびその程度が増強する傾向にあるが⁶⁾、1~2週

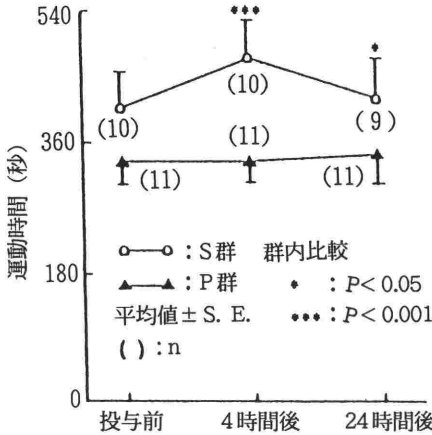


図7 ミニトロテープの運動耐容能に及ぼす効果
S:ミニトロテープ, P:プラセボ
(文献 13)より引用)

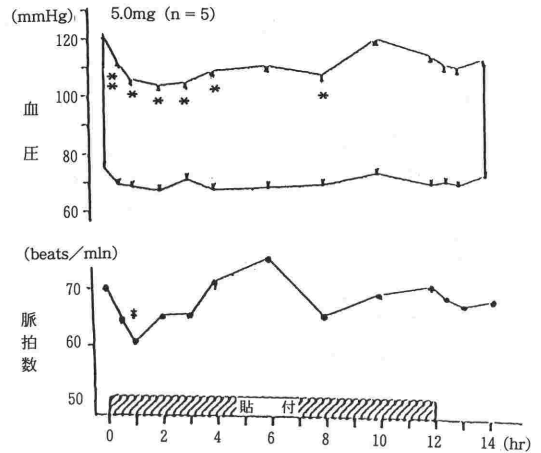


図9 NT-11枚前胸部貼付後の血圧、心拍数の推移
*P<0.05 **P<0.01
(文献 15)より引用)

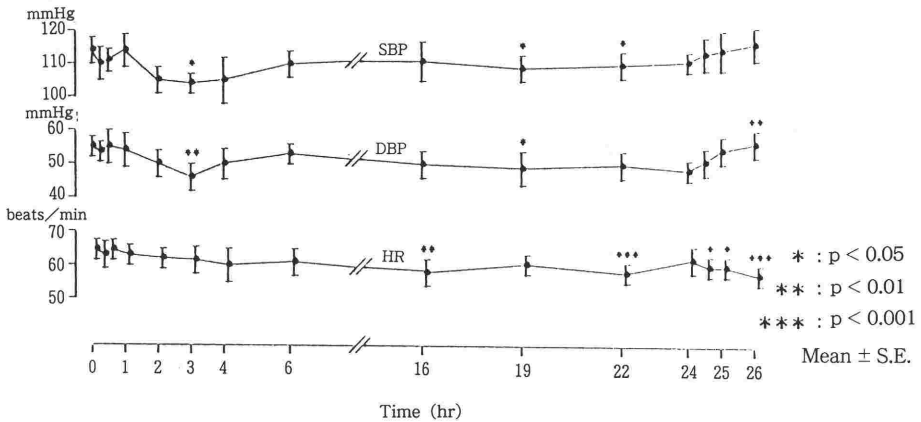


図8 ミニトロテープ1枚前胸部貼付後の血圧、心拍数の推移
(文献 3)より引用)

間の継続投与で軽快ないし消失することが多い。

発赤、そう痒感などの局所性副作用は36.6%⁸⁾、9.6%⁹⁾、30%¹²⁾などの報告があるが、いずれも軽症例が多かった。

臨床検査において、臨床上問題となる異常変動は報告されていない。

他のGTNパッチ製剤やテープ製剤との比較では、副作用の発現率はミニトロテープ® 26.2%、GTNパッチ25.6%、NT-1 21.2%とほぼ同等であり、いずれも全身性副作用としては頭痛、頭重感が多く、局所性副作用としては発赤、そう痒感が多かった^{16)~18)}。

また、ミニトロテープ® はISDNテープ以上に血圧を低下させるので、Ca拮抗薬、ACE阻害薬などを併用している場合には過度の降圧に注意する必要がある。

おわりに

近年、drug delivery system (DDS) の進歩により、GTNにもパッチ剤やテープ剤が登場して血中濃度を長時間維持することが可能となった。

ミニトロテープ® は貼付後24時間以上約0.3ng/mlの血中濃度を維持するため、1日1枚の貼付で狭心発作の予防が可能である。さらに、経皮貼付剤であるため経口投与不能な症例や服薬complianceの悪い症例にも有用であり、狭心症状の寛解や予防に十分有効な剤型であると思われるが、長期連用する場合薬剤耐性の出現も考慮する必要がある。

また、本文中ではふれなかったが、ミニトロテープ® はその減負荷作用のために心不全に対する効果も期待できるとと思われる。

文 献

- Murrell W: Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1: 80-81, 113-115, 151-152, 225-227, 1879
- Johnson JB, Gross JF, et al: Effects of a sublingual nitroglycerine on pulmonary pressure in patients with failure of the left ventricle. *N Engl J Med* 257: 1114, 1957
- 東 純一, 原田尚門ほか: Nitroglycerin テープ剤 (SK-866) の臨床第I相試験 (第2報) 未発表
- 谷口興一: 狭心症外用薬の使い方 *日医師会誌* 102: 1719-1725, 1989
- Parker JO: Current Concept of Nitrate Therapy 循環制御 14: 509-519, 1993
- May DC, Popma JJ, et al: In vivo induction and reversal of nitroglycerin tolerance in human coronary arteries. *N Engl J Med* 317: 805-809, 1987
- Parker JO, Farrell B, et al: Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation* 76: 572-576, 1987
- 廣沢弘七郎, 谷口興一ほか: ニトログリセリンテープ (SK-866) の狭心症に対する臨床効果と安全性—多施設二重盲検群間比較試験による用量の検討— 基礎と臨床 25(13): 4105-4119, 1991
- 廣沢弘七郎, 関口守衛ほか: ニトログリセリンテープ (SK-866) の狭心症に対する二重盲検試験—硝酸イソソルビド持続性製剤 (フランドルR錠) を対照薬とする群間比較試験— 基礎と臨床 25(14): 4417-4441, 1991
- 新谷博一, 長谷川武志ほか: 経皮吸収治療システム (TTS—ニトログリセリン) の狭心症に対する二重盲検試験—硝酸イソソルビド持続性製剤 (フランドル) を対照薬とする群間比較試験— 薬理と治療 14: 2507-2531, 1986
- 廣沢弘七郎, 関口守衛ほか: ニトログリセリンテープ (NT-1) の狭心症に対する臨床効果—硝酸イソソルビド徐放カプセルを対照とした二重盲検比較試験— 薬理と治療 14: 5775-5789, 1986
- 関口守衛, 布田伸一ほか: ニトログリセリンテープ (SK-866) の狭心症に対する長期投与試験 基礎と臨床 25(15): 4833-4844, 1991
- 山田和生, 林 博史ほか: Treadmill 運動負荷試験によるニトログリセリンテープ (SK-866) の抗労作狭心症効果の臨床評価—二重盲検群間比較試験によるプラセボテープとの比較— 基礎と臨床 25(13): 4121-4136, 1991
- 渡辺賢一, 和泉 徹ほか: ホルター心電図法によるSK-866 (ニトログリセリンテープ) の安静狭心症および異型狭心症に対する臨床評価 臨床成人病 21(4): 785-798, 1991
- 森本紳一郎, 関口守衛ほか: 健常人におけるテープ貼付試験第1報 血漿濃度の推移と心血管系へ及ぼす影響ならびに副作用について 循環器科 16:290-298, 1984
- 日清製粉株式会社: 医薬品インタビューフォーム ミニトロテープ, 1994, P.13
- 日本チバガイギー株式会社: 医薬品インタビューフォーム ニトログラム TTS, 1989, P.12
- 日本化薬株式会社: 医薬品インタビューフォーム ミリスロールテープ, 1989, P.15