

## [原著論文]

## 三環系抗うつ薬アミトリプチリンを用いた含嗽水の耐用濃度の検討 —健康人を対象とした単盲検かつ探索的研究—

佐々木寿子<sup>\*1</sup> 江口 智子<sup>\*2</sup> 国分 秀也<sup>\*3</sup> 厚田幸一郎<sup>\*1, \*2</sup>

<sup>\*1</sup> 北里大学病院薬剤部

<sup>\*2</sup> 北里大学薬学部

<sup>\*3</sup> 東京薬科大学薬学部

(2017年11月23日受理)

**【要旨】** がん化学療法による口腔粘膜炎の痛みに対して、アミトリプチリンを含嗽水として用いた場合の効果を検討する前段階として、健康人を対象に耐用濃度の検討を行った。同意取得が得られた健康人にアミトリプチリン含嗽水3濃度を1回ずつ、計3回含嗽してもらった。主要評価項目を刺激感、副次的評価項目をしびれ感、有害事象を倦怠感、眠気とし、含嗽後60分間についてVAS値による経時的評価を行った。調査対象は20例(脱落3例)であった。刺激感において0.10%群と0.20%群の間に有意差が認められた ( $p < 0.016$ )。しびれ感のVAS平均値は濃度に従って大きくなり、全群間で有意差が認められた。眠気は全群で認められた。0.20%溶液では他の群に比べて刺激感が強い傾向にあり、また眠気も濃度依存的に強くなる傾向があったことから、含嗽に適していないと考え、アミトリプチリン含嗽水としては0.10%溶液が適していると考えた。

**キーワード:** アミトリプチリン、三環系抗うつ薬、口腔粘膜炎、疼痛、含嗽水

### 緒 言

口腔粘膜炎は、がん薬物療法において出現頻度の高い有害事象の一つである。その頻度は、抗がん剤による治療では約20～40%、また造血幹細胞移植時などのhigh-dose抗がん剤治療あるいは頭頸部腫瘍に対する化学放射線療法では、約80%といわれている<sup>1)</sup>。口腔粘膜炎の痛みは主に粘膜組織の炎症によるものであり、その痛みは灼熱感や腫脹感、刺激感などと表現され、神経障害性疼痛によるものに類似している。痛みのコントロールには、第一段階として含嗽液、続いて非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)を併用し、さらにオピオイドを使用することも検討されるが、口腔粘膜炎に関するMASCC/ISOOガイドラインでは三環系抗うつ薬であるドキシセピンを用いた0.5%ドキシセピン含嗽水の使用についても記載されている<sup>1)</sup>。この背景として、放射線療法/化学放射線療法施行中の頭頸部腫瘍患者における口腔粘膜炎の痛みに対する効果が検討されたプラセボ対象二重盲検試験(Phase III)が行われており、0.5%ドキシセピン含嗽水はプラセボに比べ痛みを軽減したとの報告がある<sup>2)</sup>。

ドキシセピンは、本邦では未承認の三環系抗うつ薬であり、その構造式はアミトリプチリンと類似している(Fig. 1)。アミトリプチリンの局所投与に関しては、不可逆性

歯髄炎の痛みに対する2%ジェル製剤<sup>3)</sup>や、口腔粘膜接着性タブレット10mg(8mm×15mm)製剤の使用<sup>4)</sup>、神経障害性疼痛に対する5%クリーム製剤の使用効果<sup>5)</sup>などが検討されているが、口腔粘膜炎に対する使用の報告は少ない。

そこで今回、口腔粘膜炎による痛みに対する三環系抗うつ薬アミトリプチリン含嗽水の効果を検討するため、その前段階として耐用濃度を検討し、濃度による効果や使用感、副作用の違いを調査することとした。

### 方 法

#### 1. 対 象

本人による文書同意が得られた満20歳以上の全身性疾患のない健康成人を対象とし、予定症例数は20例とした。なお、口腔粘膜に損傷があり痛みがある者、抗うつ薬を使用中の者、24時間以内に麻酔薬あるいは鎮痛薬を使用した者、妊婦、授乳婦または本試験中に妊娠を希望する者、担当者が本試験への参加を不適当と判断した者は除外した(北里大学病院治験・臨床研究審査委員会承認C13-819)。

#### 2. アミトリプチリン含嗽水の調製

アミトリプチリン含嗽水は、濃度1:0.5mg/ml(0.05%)溶液、濃度2:1.0mg/ml(0.1%)溶液、濃度3:2.0mg/ml(0.2%)溶液の3種類を調製した。それぞれの濃度となるようアミトリプチリン原末(ロット;#0BCBJ8594V, SIGMA-ALDRICH)を測りとり、精製水20mlに溶解した。

### 3. 含嗽方法

3種類の含嗽水について、それぞれ1回20mlを含嗽後、吐き出した。含嗽は、含嗽水を口腔内に行き渡らせるように行い、片頬5秒間ずつ上唇と歯茎の間で5秒間、全体で5秒間の合計20秒間行った。被験者には、この含嗽方法を記載した説明書を配布して十分に説明を行ったのち、精製水を用いて含嗽の練習を行った。含嗽は1日1回とし、1日おきに濃度1→濃度2→濃度3の順で行った。各含嗽の開始時刻の指定は被験者の希望に合わせるが、その開始時刻は同じとした。なお、許容しがたい有害事象が出現した場合には、それ以上の濃度での試験は行わず、その濃度より1段階低い濃度を耐用濃度とすることとした。

### 4. 評価項目と評価時点

主要評価項目を刺激感、副次的評価項目を麻酔効果（感覚鈍麻）としてのしびれ感（舌、上顎、頬）、倦怠感、眠気および味とした。味以外の項目については Visual Analogue Scale (VAS) を用いて、味については良/悪の2択アンケートを用いた。

評価時点は、味の項目を除いて、含嗽0分後（含嗽直

後）、含嗽30分後までは5分ごと、30分以降60分後までは10分ごとに行った。

### 5. 統計解析

統計解析ソフト SPSS Statistics21.0（日本 IBM K.K., 東京）を用いた。正規性の検定（Kolmogorov-Smirnov 検定）、等分散性の検定（Levene 検定）および比較群数に基づいて統計学的検定を実施した。

主要評価項目および副次的評価項目の各濃度群における VAS の比較は Friedman の検定を実施し、有意差が認められる場合には、Wilcoxon の符号付き順位検定を実施した。有害事象である倦怠感および眠気については、VAS 最大値について Tucky の HSD 検定を実施した。味の良/悪は Cochran の Q 検定を実施した。

## 結 果

調査対象は20症例（男性8名、女性12名）であった。中止症例は合計3症例あり、それらは、0.05%溶液による試験終了後に感冒症状が出現し本人希望により中止した症例（男性）、0.05%溶液による試験終了後に倦怠感、上顎の腫脹を自覚し本人希望により中止した症例（女性）、および0.10%溶液による試験終了後翌朝に悪心の訴えがあり中止した症例（女性）であった。

主要評価項目とした刺激感について、各濃度における VAS 値〔最小値-最大値〕は、0.05%溶液で〔0.0-48.5〕、0.10%溶液で〔0.0-41.0〕、0.20%溶液で〔0.0-56.5〕であった。刺激感のため試験中断となった被験者はいなかった。また、刺激感と含嗽後の経過時間については、0.10%溶液と0.20%溶液において含嗽後5分（ $p = 0.005$ ）と含

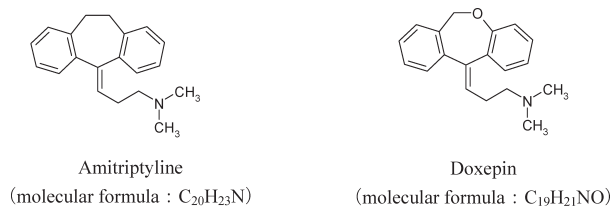


Fig. 1 Structural formula of Amitriptyline and Doxepin.

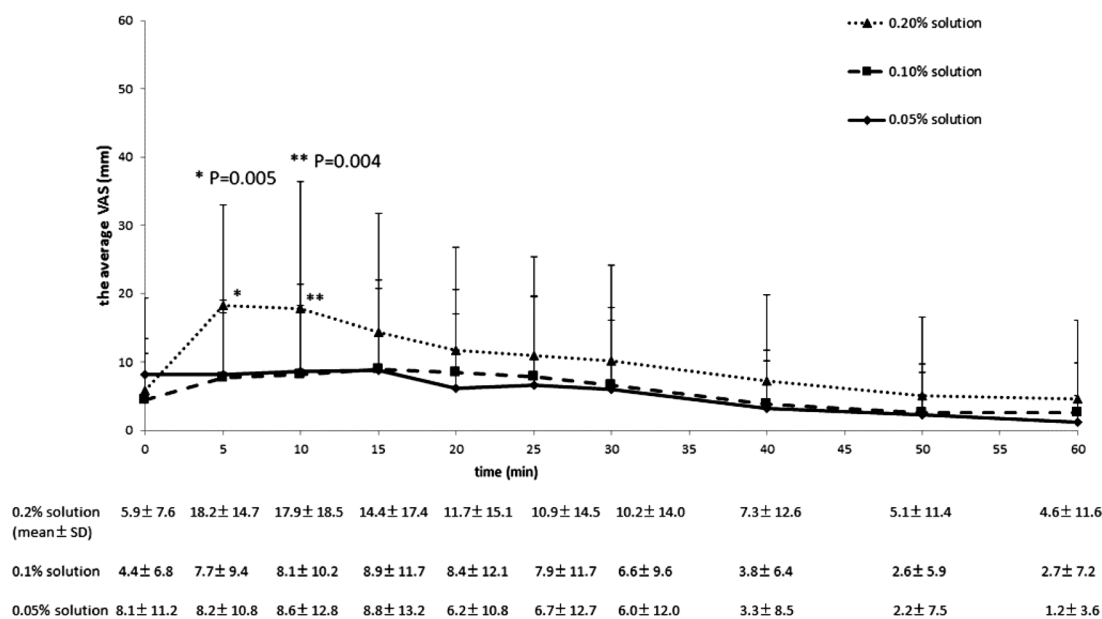
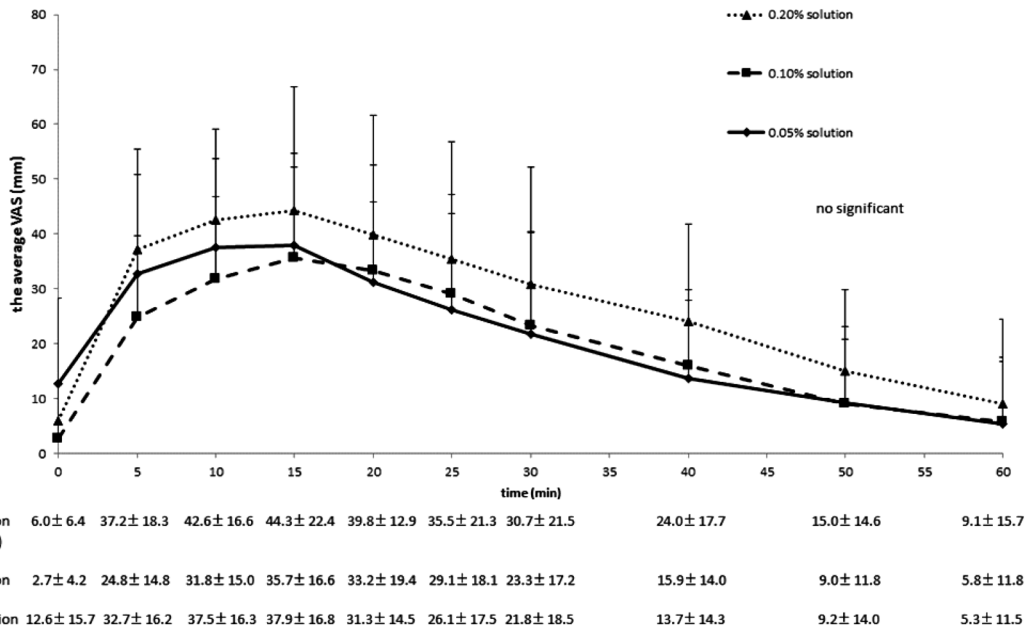


Fig. 2 Change of the VAS mean of the feeling of irritation.  
0.05% :  $n = 20$ , 0.10% :  $n = 18$ , 0.20% :  $n = 17$ .

【Site of tongue】



【Site of maxilla】

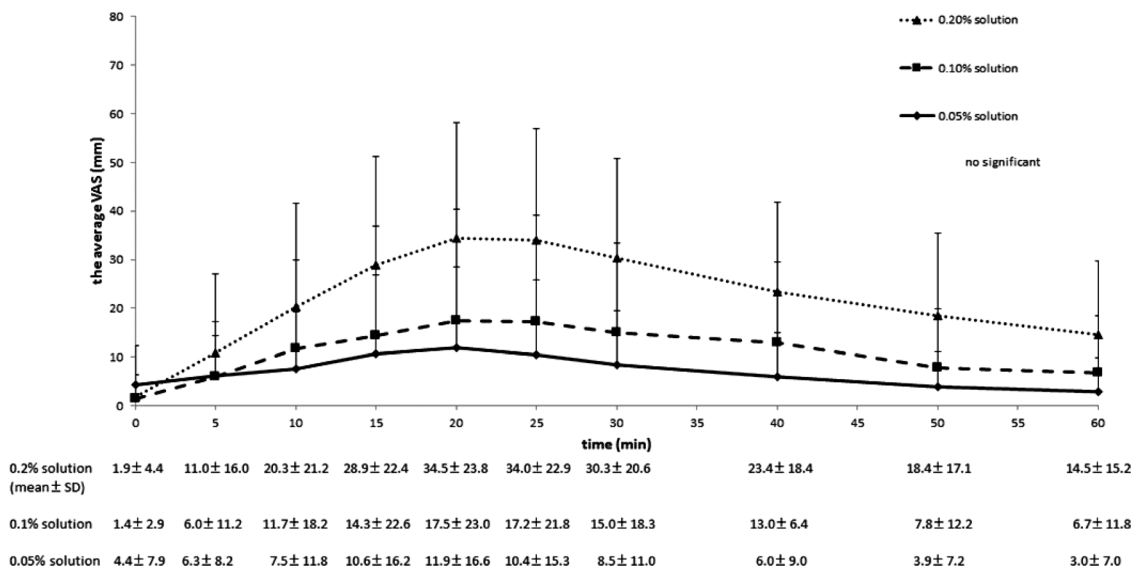


Fig. 3 Change of the VAS mean of the numbness in each site.  
0.05% : n = 20, 0.10% : n = 18, 0.20% : n = 17.

## 【Site of cheeks】

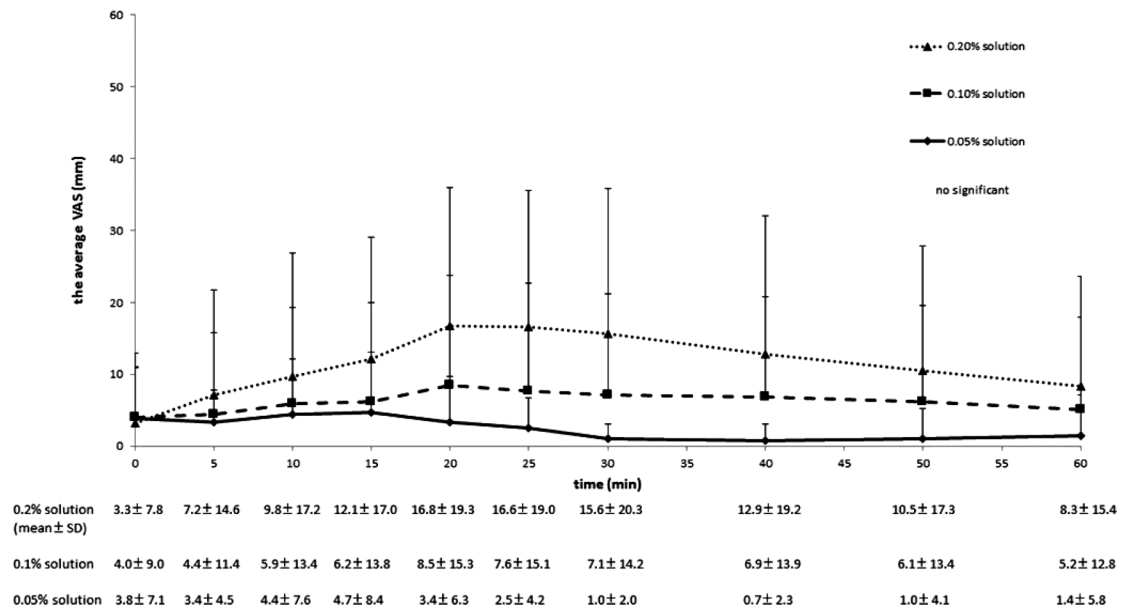


Fig. 3 (continued) Change of the VAS mean of the numbness in each site.  
0.05% :  $n = 20$ , 0.10% :  $n = 18$ , 0.20% :  $n = 17$ .

嗽後 10 分 ( $p = 0.004$ ) で有意差が認められた (Fig. 2).

副次的評価項目としたしびれ感について、しびれ感がある (VAS 値  $> 0$  mm) と評価した被験者 (該当数 / 試験実施数) は、舌では全濃度ともに被験者全員が (Fig. 3)、上顎では 0.05% 溶液で 17/20 例 (85.0%)、0.10% 溶液で 15/18 例 (83.3%)、0.20% 溶液では 16/17 例 (94.1%) (Fig. 3)、頬では 0.05% 溶液で 12/20 例 (60%)、0.10% 溶液で 14/18 例 (77.8%)、0.20% 溶液で 12/17 例 (70.6%) であった (Fig. 3)。倦怠感がある (VAS 値  $> 0$  mm) と評価した被験者 (該当数 / 試験実施数) は 0.05% 溶液で 5/20 例 (25.0%)、0.10% 溶液で 5/18 例 (27.8%)、0.20% 溶液で 5/17 例 (29.4%) であった (Fig. 4)。眠気がある (VAS 値  $> 0$  mm) と訴えた被験者 (該当数 / 試験実施数) は、0.05% 溶液で 10/20 例 (50.0%)、0.10% 溶液で 7/18 例 (38.9%)、0.20% 溶液で 13/17 例 (76.5%) であった (Fig. 5)。味については、全群で「悪」の回答が過半数を占め、0.05% 溶液で 12/20 例 (60.0%)、0.10% 溶液で 13/18 例 (72.2%)、0.20% 溶液で 13/17 例 (76.5%) であった。

## 考 察

今回の検討において用いたアミトリプチリンは、神経障害性疼痛治療薬としての効果が認められており<sup>6,7)</sup>、一般的な開始量は 10 ~ 25 mg である。健康人に対する本剤の

口腔内粘膜接着性タブレット製剤による麻酔効果を検討する臨床試験においては、本剤 10 mg が使用されている<sup>4)</sup>。これらのことから、1 回 20 ml 使用する含嗽水として 0.05%、0.1%、0.2% の 3 種類の濃度を設定し検討した。

主要評価項目とした刺激感において、刺激感が強く試験を中止するに至った濃度より 1 段階低い濃度を耐用濃度と設定したが、全濃度群において該当例は認められなかった。このことから、含嗽水使用において本試験の設定濃度における認容性は担保されていると考えられた。その一方で、0.20% 群における刺激感の VAS 値は有意に高くなったことから、含嗽水には適さない可能性が示唆された。副次的評価項目の一つであるしびれ感 (麻酔効果) の VAS 値は、舌・上顎・頬のうち舌で高い傾向にあり、また、その作用持続時間においても舌は他の部位に比べて長い傾向であった。本試験における含嗽法では、含嗽液との接触時間が上顎・頬に比べて舌で長くなりやすく、舌におけるしびれ感の VAS 値が全体的に高くなったと考えられる。口腔粘膜炎の好発部位が舌であることを考慮すると、本剤と本試験における含嗽法は有用な可能性があると考えられる。

有害事象については、濃度間における VAS 最大値の有意差は認められなかったが、倦怠感、眠気を訴えた被験者の割合は高かった。0.5% ドキセピンを含嗽水を用いた臨床試験<sup>2)</sup> においても眠気、倦怠感は報告されており、口腔

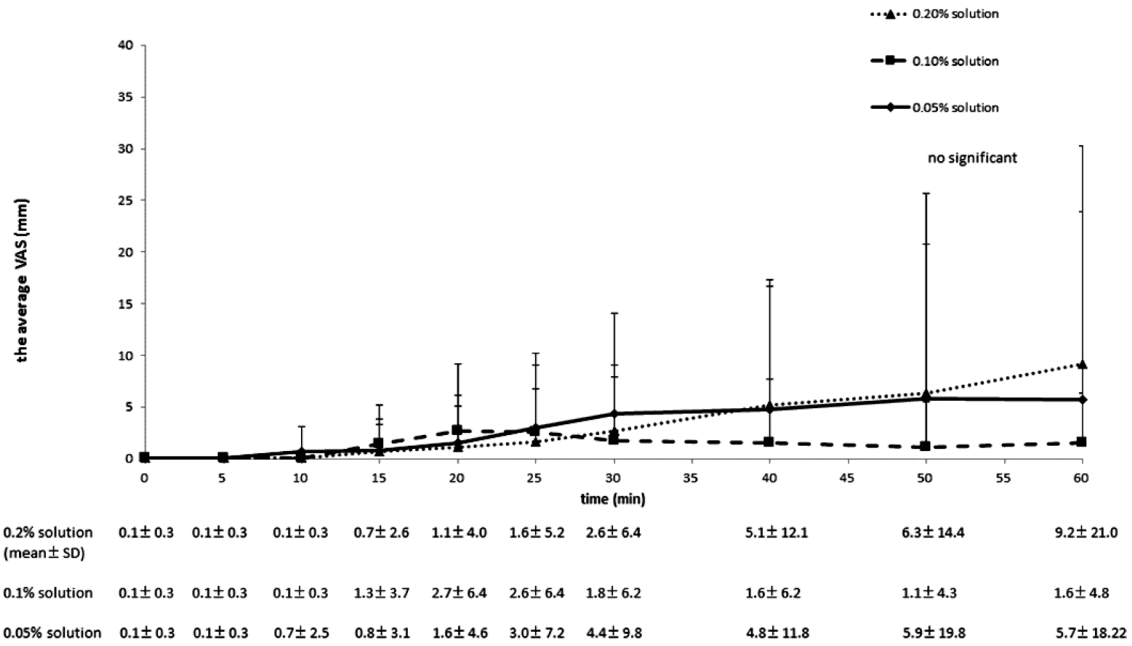


Fig. 4 Adverse events: Change of the VAS mean of fatigue.  
0.05% : n = 5/20, 0.10% : n = 5/18, 0.20% : n = 5/17.

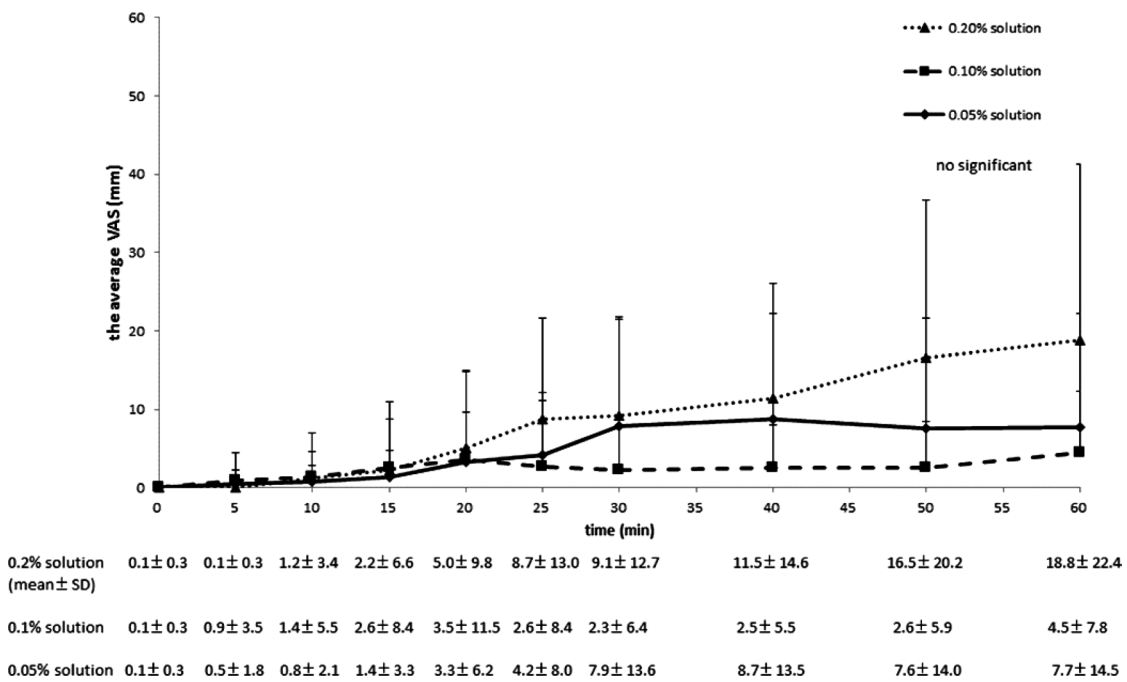


Fig. 5 Adverse events: Change of the VAS mean of sleeping.  
0.05% : n = 10/20, 0.10% : n = 7/18, 0.20% : n = 13/17.

粘膜の損傷が影響していたのではないかと考察されている。今回の対象は健康人であり口腔粘膜の損傷がない状態での結果であること、また、本剤の口腔粘膜からの吸収が受動拡散である可能性を考慮すると濃度依存的に全身性の副作用が認められる可能性があるため、低濃度からの使用が望ましいと考えられた。1例において、上顎の腫脹を認

め中止となったが、アミトリプチリン内服時の副作用として、顔・舌部の浮腫が0.1%未満で起きるとの報告があり、抗コリン作用等の何らかの Amitriptyline の作用により、上顎の腫脹が起きたものと推察される。

含嗽水の味については濃度間における違いは認められなかったが、過半数の被験者が「悪」と評価しており、本剤

がもつ苦みが原因であると考えられた。

以上より、本研究における0.2%含嗽水は、刺激感と眠気の発現が高かったことから含嗽水には適さないと考えられた。本結果を総合的に考え、0.1%含嗽水から使用を開始し、有効性や耐用性などの使用状況に応じて含嗽水の濃度を調節することが望ましいと考えた。また、アミトリプチリン含嗽水の調製に関して、本剤の性状が苦みを有すること、pH4～5であることを考慮すると、今後、苦み改善のための添加物の工夫、1回の含嗽量および含嗽時間などの検討が必要であると考ええる。

利益相反：開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120: 1453-1461.
- 2) Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: A phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]). *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1571-1577.
- 3) Moghadamnia AA, Partovi M, Mohammadianfar I, et al. Evaluation of the effect of locally administered amitriptyline gel as adjunct to local anesthetics in irreversible pulpitis pain. *Indian J. Dent. Res.* 2009; 20: 3-6.
- 4) Movassaghian S, Afzalifar R, Alaeddini M, et al. Clinical anesthetic effectiveness of intraoral mucoadhesive tablets of amitriptyline in healthy volunteers. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013; 71: 23-28.
- 5) Ho KY, Huh BK, White WD, et al. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin. J. Pain* 2008; 24: 51-55.
- 6) Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, et al. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: Results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002; 96: 365-373.
- 7) Watson CP, Evans RJ, Reed K, et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-673.

## Examination of the Durability Density of Mouthwash Using the Tricyclic Antidepressant Amitriptyline

Hisako SASAKI<sup>\*1</sup>, Tomoko EGUCHI<sup>\*2</sup>, Hideya KOKUBUN<sup>\*3</sup>, and Kouichirou ATSUTA<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup> Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital, 1-15-1, Kitasato, Mitami-ku, Sagami-hara 252-0329, Japan

<sup>\*2</sup> Kitasato University School of Pharmacy, 5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

<sup>\*3</sup> Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences, 1432-1, Horinouchi, Hachioji 192-0392, Japan

**Abstract:** Doxepin oral rinse for management of oral mucositis pain in cancer patients has been reported. However, doxepin is an unapproved medicine in Japan; therefore, we tried to use amitriptyline which has some of the same pharmacological effects of doxepin. We examined the proper concentration for usage of amitriptyline oral rinse. Healthy volunteers, who gave informed consent, were provided an amitriptyline solution (0.05%, 0.10% and 0.20%). The primary end point was a feeling of irritation, and the secondary end point was a feeling of numbness and adverse effects (fatigue and sleepiness). These end points were estimated with VAS. A total of 20 healthy volunteers participated, but 3 of them dropped out. A feeling of irritation was statistically significant between 0.10% arm and 0.20% arm. As for a feeling of numbness, the VAS mean increased according to concentration and was statistically significant between all arms. Almost all of the participants reported sleepiness after using amitriptyline solution. We thought the highest concentration was not appropriate for use as a rinse, because the feeling of irritation it caused was significantly higher than other concentrations, and, depending on the concentration, the tendency to sleep became stronger. In addition, sleeping was expressed in use of amitriptyline solution like doxepin, so it was considered that amitriptyline was probably absorbed through the oral mucosa. We concluded that a 0.10% solution was thought to be optimal as a result of the anesthetic effect, because expression of irritation and the sleepiness tended to be higher in the 0.20% solution in this study.

**Key words:** amitriptyline, tricyclic antidepressant, oral mucositis, pain, mouthwater