



経皮吸収型薬剤（貼付薬）

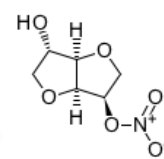
<https://l-hospitalier.github.io>

2018.4

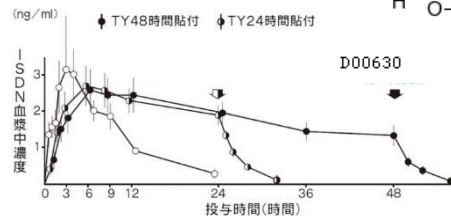
感染対策の基礎知識

#135

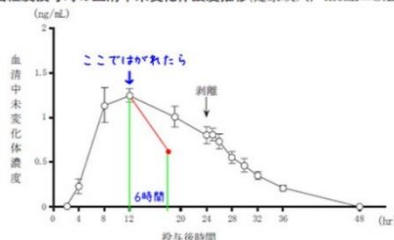
【貼付硝酸薬】正しくは経皮吸収型硝酸薬剤。ニトロ製剤は狭心症発作時に舌下を含むと急激な血管拡張作用を起こし発作を止めることができるが、頭痛、めまい、赤面など不快な症状を伴う。ニトロ基は分子量が小さいので容易に皮膚や粘膜から吸収され貼付薬フランドールテープ（イソソルビドダイナイトレート 40mg）が発売された。経口薬と比べ長時間血中濃度が維持できる。但し長期使用でニトロ製剤に耐性がでることは早くから知られていた。ノーベルのダイナマイト工場では工員が揮発したニトロを吸い込み頭痛や吐き気、低血圧に悩まされ工場の存続が危ぶまれた。しかし週の後半には症状消失、元気に働いた。だが連休明けには同様の症状が出現。耐性は24時間のうち8~12時間硝酸薬を切ること改善できる*1。経皮的硝酸薬は心不全には無効果。但し経口、経静脈硝酸剤は肺水腫を速やかに改善することがある。心筋梗塞に対してはISIS-4、GISSI-3試験で計7万人をこえる患者において転帰に改善が見られないことが観察された*2（但しニトロ点滴後の実験的心筋梗塞は対照の2倍。原因はALDH2（アセトアルデヒド脱水素酵素2）活性の低下（=ニトロ耐性）*3との報告あり）。【気管支拡張薬】気管支喘息は夜間突然発作が起きるので、服薬困難な乳幼児で使用が容易な吸入β



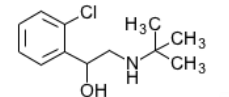
イソソルビドダイナイトレート



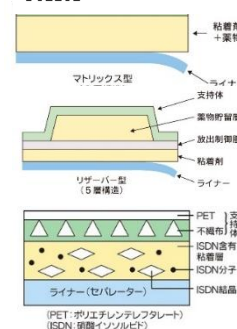
単回経皮投与時の血清中未変化体濃度推移(健康成人, mean±S.E.)



刺激剤薬や貼付薬のメリットは大きい*4。しかしニトロと異なりツロブテロール（右上図）は分子量約230と大きく簡単には皮膚を通過しない。この問題を克服するためホクナリンテープでは剤型に工夫がされ単純なマトリックス型、リザーバー型について

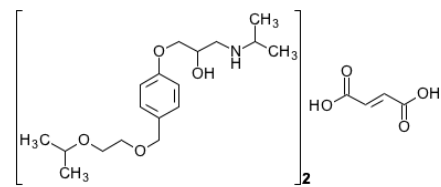


D02151

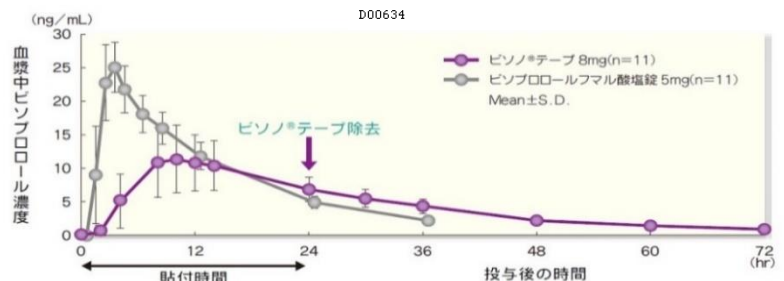


で「結晶レジボアシシステム（右図最下段）」が開発され、先発品のホクナリンテープで薬物放出コントロールシステムとして採用された。先発品に「特許」が残っているので後発のジェネリックは吸収（bio-availability）が異なる（薬剤は同じだが吸収が違う）。硝酸薬と異なり12時間過ぎると剥がしても血中濃度は維持されるので再貼付不要とされる。

【ビソノテープ】はビソプロロール（β1遮断薬、右図）の貼付薬でフマル酸塩の分子量は767（塩基で325）と大きい。徐脈、心不全は禁忌。単純なマトリックス型貼付薬なので吸収はよくないと予想される。立ち上がりは極めて遅いが濃度変化は少ない（右下図）。経口剤では2.6時間でピークに達するが、テープでは11時間後。半分の濃度に低下するのに18時間を要し、24時間後、テープ除去による血中濃度減少に変化はない。2013年国内認可、2014/8月時点で海外での発売はない。血中濃度をみると24時間以上にわたり高血圧を緩徐に低下させる目的の薬品。



D00634



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC∞ (ng·hr/mL)
ビスノテープ 8mg	11.717±4.759	11.1±2.3	18.06±3.41	354.02±102.06
ビスプロロール フマル酸塩錠 5mg	25.93±3.79	2.6±0.7	9.80±0.75	371.12±59.46

*1CMDT 389p *2CMDT 354p *3Sun L, Sci Transl Med 3(107):107ra111, 2011, Alda-1 という ALDH2 Activator で阻止できる。ISDNのほうがNTGよりALDH2から離れてNOを発生するのでALDH2のニトロシル化が少なく耐性も起きにくい。*4卒後すぐ付いた先輩から「吸入貼付など吸収の不安定な方法はできる限り避けろ。アロテック吸入など効かないように見えて痰が突然はずれて大量に吸収されることがある。患者を不要な危険にさらさないのが医師の最低限で最も重要な能力！」と結構厳しく叱られた。その後アロテック吸入は販売停止。いまでもこの時のトラウマが残る。