

硝酸イソソルビドテープ剤の経皮吸収に関する検討

中 島 光 好^{*1} 滝 口 祥 令^{*1} 水 野 淳 宏^{*1}
橋 本 久 邦^{*1} 田 中 修^{*2} 木 村 哲 夫^{*2}

(受付: 1987年4月14日)

Studies on Transdermal Absorption of Isosorbide Dinitrate Tape

Mitsuyoshi NAKASHIMA^{*1} Yoshiharu TAKIGUCHI^{*1}

Atsuhiko MIZUNO^{*1} Hisakuni HASHIMOTO^{*1}

Osamu TANAKA^{*2} and Tetsuo KIMURA^{*2}

^{*1} Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of
Medicine, 3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

^{*2} Toa Eiyo Ltd.

With the object of obtaining information about factors influencing the effect of isosorbide dinitrate (ISDN) tape (Frاندol tape[®]), the effect of bathing, application site, water content of the corneal layer of epidermis, tissue blood flow and age on the plasma ISDN concentration was studied by applying Frاندol tape[®] to healthy male volunteers, and the following results were obtained.

1. The plasma ISDN concentration was enhanced transiently upon bathing.
2. A higher plasma ISDN concentration was obtained when the tape was applied on the back or leg than on the breast.
3. There was no relationship between plasma ISDN concentration and water content of the corneal layer or on the tissue blood flow.
4. High plasma ISDN concentrations were exhibited in young men, but were not significant.

^{*1} 浜松医科大学薬理学教室

〒431-31 浜松市半田町3600

^{*2} トーアエイヨー株式会社福島研究所

Key words : isosorbide dinitrate, plasma concentration, bathing, application site, transdermal absorption

はじめに

フランドルテープ®は経皮吸収により硝酸イソソルビド (ISDN) が徐々に体内循環系に移行し、安定した血漿中 ISDN 濃度を 24 時間以上にわたり持続するテープ製剤である。本剤は虚血性心疾患患者に広く適用され、その有用性は認められているものの¹⁻⁵⁾、患者の皮膚状態や年齢、貼付部位などが経皮吸収にどのように影響するかの検討は十分とはいえない。今回、健常人男子により、入浴によるテープ貼付時の血漿中 ISDN 濃度と血圧への影響、皮表角層水分量および皮膚組織血流量と血漿中 ISDN 濃度との関連、さらに年齢、貼付部位と血漿中 ISDN 濃度との関連についても検討を加えたので報告する。

試験薬剤および方法

1. 試験薬剤

ポリエステル系フィルムをベースにしたアクリル酸エステル系粘着テープ剤 1 枚 (10 cm×10 cm) 中に日本薬局方硝酸イソソルビド (ISDN) 40 mg を含有するフランドルテープ®を用いた。

2. 被験者

被験者は聴打診、血液学的検査、血液生化学検査、尿糞検査、心電図検査等を行い異常のない者で、皮膚疾患のないことを確認した健常人男子志願者を対象とした。被験者には本試験の目的、方法および安全性などについて十分説明し、試験参加について書面で同意を得た。

3. 試験方法

① 試験 (I) : 入浴の影響

被験者 4 名 (平均年齢 38 歳, Tab. 1) は食後 5 分間入浴 (湯温 42℃) 後乾いたタオルで胸部をよく拭き、次いでフランドルテープ®を胸に 1 枚貼付した。貼付後 8 時間目および 32 時間目に再度入浴 (湯温 42℃) し、その前後の状態を観察した。

Tab. 1 Physical Characteristics of Subjects

Experiment	No.	Age (yrs)	Weight (kg)	Height (cm)	Subcutaneous fat rate (%)
Exp. I	1.	39	84	172	no test
	2.	40	61	159	
	3.	44	48	160	
	4.	29	52	160	
Exp. II	5.	20	60	173	12.7
	6.	21	63	177	12.9
	7.	22	59	153	33.0
	8.	24	52	164	8.8
	9.	25	71	177	13.0
Exp. III	10.	63	63	164	19.6
	11.	54	58	169	17.3
	12.	55	66	166	20.3
	13.	58	63	163	19.8
	14.	53	55	153	24.4
	15.	58	64	169	12.7

採血時間は貼付前、貼付後 0.5, 1, 2, 6, 8, 8.5, 9, 10, 24, 36 および 48 時間とし、上肢静脈よりヘパリン加ガラスの注射筒にて採血し、ただちに血漿を分離し、分析時まで -20℃ にて凍結保存した。

テープ貼付時の入浴中の最高血圧と心拍数は島津テレメータ式最高血圧自動連続測定装置 (SCS-501 型) を用いて測定した。

② 試験 (II) : 貼付部位による差

被験者 5 名 (平均年齢 22 歳, Tab. 1) を対象に、フランドルテープ® 1 枚を背部、胸部および下腿部に約 2 週間の休薬期間をおいて、それぞれ 6 時間貼付した。血漿中 ISDN 濃度の測定のため、背部貼付時には貼付前、貼付後 2, 4, 6 時間目に、胸部および下腿部貼付時には、貼付前、貼付後 6 時間目に試験 (I) と同様に採血した。

また、血漿中濃度におよぼす因子の検討のため採血と同一時刻に PERIFLUX レーザードップラー血流計 (PERIMED, Sweden) を用いて、テープ貼付部周囲の皮膚組織血流量の測定を行った。さらに同時に 3.5 MHz の高周波インピーダンス測定装置 (IBS 社製) を用いて同一部位の皮表

Tab. 2 Individual Plasma Concentration (ng/ml) of ISDN after Frandol tape[®] Application to Breast

Subject No.	Time (hrs) after the application											
	0	0.5	1.0	2.0	6.0	8.0*	8.5	9.0	10.0	24.0	36.0	48.0
1.	N.D.	N.D.	N.D.	0.41	0.61	0.84	0.88	0.98	1.07	0.80	1.16	0.80
2.	N.D.	N.D.	0.28	0.56	1.07	1.02	1.92	1.67	1.50	0.82	0.79	0.66
3.	N.D.	N.D.	0.29	0.92	1.42	1.37	2.69	2.05	2.37	1.08	1.30	0.66
4.	N.D.	0.27	2.58	3.96	4.51	4.34	5.65	5.22	4.18	3.03	2.90	2.80
MEAN ±S.E.	N.D.	0.18 ±0.18	0.79 ±1.60	1.46 ±0.84	1.90 ±0.88	1.89 ±0.82	2.79 ±1.02	2.48 ±0.94	2.28 ±0.69	1.43 ±0.54	1.54 ±0.47	1.23 ±0.52

* Subjects took bath at 8hr after the application.

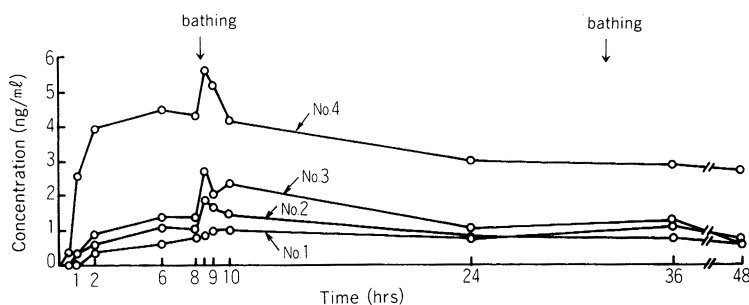


Fig. 1 Change of plasma concentration of ISDN in a man after application of Frandol tape[®] to the breast.

角層水分量を測定した。血圧、心拍数の測定も同様に行った。

なお、あらかじめ被験者の体内脂肪比率をFAT-O-METER 皮下脂肪厚測定器（竹井機器工業(株)製）を用い、ウイスコンシン大学での方法により求めた。

③ 試験（Ⅲ）：年齢による差

若年者と高年者の皮膚吸収の差を検討するため、試験Ⅱの被験者の平均年齢22歳に対し、平均年齢57歳の男子被験者6名（Tab. 1）にフランドルテープ[®]1枚を背部に1回貼付し、貼付前、貼付後2, 4, 6時間目に血漿中ISDN濃度測定用の採血および血圧の測定を行った。なお、あらかじめ被験者の体内脂肪比率を求めた。

4. 血漿中ISDN濃度の測定

血漿中ISDN濃度は加藤ら⁶⁾の方法に従い、ガスクロマト法により測定した。データ値はすべてmean±S.E.で示し、解析は分散分析およびpair-

ed Student's *t*-test と Student's *t*-test（若年者と高年者の比較のみ）にて行った。

結 果

1. 入浴の影響（試験Ⅰ）

a. 血漿中ISDN濃度

Tab. 2, Fig. 1にフランドルテープ[®]を貼付した後の各被験者の血漿中ISDN濃度推移と平均血漿中ISDN濃度推移を示した。フランドルテープ[®]40 mg/1枚貼付後1～2時間後に明らかな血漿中ISDN濃度の上昇が認められ、貼付後6時間ではほぼプラトー（約2 ng/ml）に達した。また、貼付後8時間目の入浴後には、血漿中ISDN濃度の上昇が認められた。この上昇は一過性で入浴後2時間目には入浴前と同じ測定値まで戻ったが、以後貼付24時間目、36時間目においても一定の血漿中ISDN濃度（約1.5 ng/ml）を維持した。

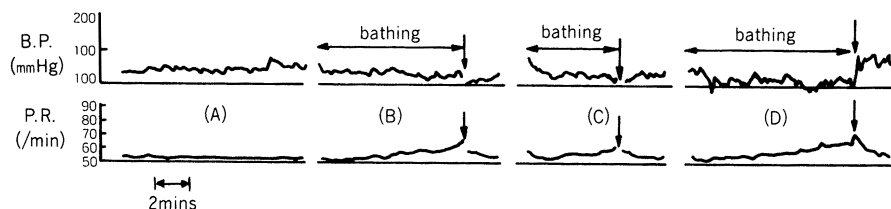


Fig. 2 Effect of bathing (42°C) on systolic blood pressure and pulse rate in a man (Subject No. 2) after application of Frandol tape[®].

(A) : at rest after application, (B) : bathing before application, (C) : bathing 8 hr after application, (D) : bathing 30 hr after application.

Tab. 3 Plasma Concentration of ISDN after a Single Application of Frandol tape[®] on the Back, Breast and Leg

Subject No.	Plasma concentration (ng/ml)		
	Back	Breast	Leg
5.	5.64	3.90	5.54
6.	4.34	2.44	3.75
7.	5.86	1.46	2.67
8.	3.43	2.11	2.26
9.	5.39	2.96	5.10
Mean	4.93	2.57	3.86
±S.E.	±0.46	±0.41	±0.64

b. 入浴中および入浴後の最高血圧と心拍数

Fig. 2 にフランドルテープ[®]貼付状態での入浴時の最高血圧と心拍数の変化について代表的な1例のデータを示した。最高血圧の下降および心拍数の増加が観察された。しかし、これらの入浴時の一過性的変動はフランドルテープ[®]貼付前の入浴時の最高血圧および心拍数の変動とほぼ同様な傾向が認められ、本剤貼付の影響は明らかではなかった。

2. 貼付部位と血漿中 ISDN 濃度 (試験Ⅱ)

フランドルテープ[®] 1 枚 (40 mg) を背部、胸部および下腿部に貼付した際の貼付 6 時間後の血漿中 ISDN 濃度は、Tab. 3, Fig. 3 に示す通り、背部 4.93 ± 0.46 ng/ml、胸部 2.57 ± 0.41 ng/ml、下腿部 3.86 ± 0.64 ng/ml と、胸部と比べ背部、下腿部で高い結果が得られた。また、採血と同時にテープ貼付部周囲の皮表角層水分量および皮膚組織血流量を測定した結果、Fig. 3 に示すように皮表角層水分量は背部 21.3 ± 8.5 μ U、胸部 15.0

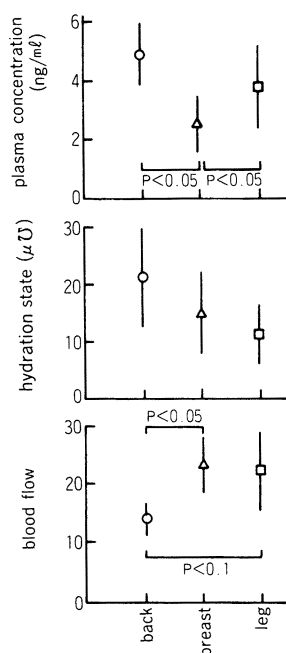


Fig. 3 Plasma concentration of ISDN, hydration state and blood flow 6 hr after a single application of Frandol tape[®] to the back (○), breast (△) and leg (□).

± 7.4 μ U、下腿部 11.5 ± 5.1 μ U であった。しかし、血漿中 ISDN 濃度との関連は認められなかった。また、皮膚組織血流量と血漿中 ISDN 濃度にも関連は認められなかった。

3. 若年者と高齢者における血漿中 ISDN 濃度 (試験Ⅲ)

高年被験者 6 名 (平均年齢 57 歳) に対し、フランドルテープ[®] 1 枚 (40 mg) を背部に 1 回貼

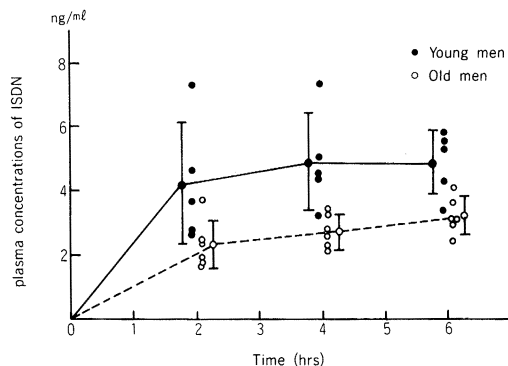


Fig. 4 Plasma concentrations of ISDN after a single application of Frandol tape® to the back for 6 hrs.

付した際の血漿中 ISDN 濃度は、貼付後 2 時間目に 2.32 ± 0.31 ng/ml, 4 時間目に 2.77 ± 0.23 ng/ml, 6 時間目に 3.24 ± 0.24 ng/ml に達した。これに対し試験Ⅱの若年被験者 5 名 (平均年齢 22 歳) においては、2 時間目 4.22 ± 1.92 ng/ml, 4 時間目 4.94 ± 1.53 ng/ml, 6 時間目 4.93 ± 1.02 ng/ml と、高年者と比べ有意ではないが高い血漿中 ISDN 濃度を示した (Fig. 4)。なお、高年者と若年者との背景因子 (身長, 体重, 体内皮下脂肪比率) の違いについて検討したが、両者に差は認められなかった (Tab. 1)。

一方、血圧・心拍数の変化を Fig. 5 に示したが、両者ともに、貼付後、収縮期と拡張期血圧の低下がみられた。心拍数については、高年者で有意な減少がみられた。

考 察

フランドルテープ®は ISDN を皮膚から吸収させて効果を期待する薬剤であり、皮膚吸収能は温度、皮膚血流、皮膚水分量、皮下脂肪など種々の因子で効果が異なる可能性がある。

今回、入浴の影響について検討した結果、入浴により一過性の血漿中 ISDN 濃度の上昇が認められた。これは入浴により皮膚温が上昇し、それがテープ粘着時の粘度低下による ISDN の拡散速度の増大を招き、また生体側では皮脂粘度の低下、皮膚血流量の増大、発汗による皮膚の湿潤な

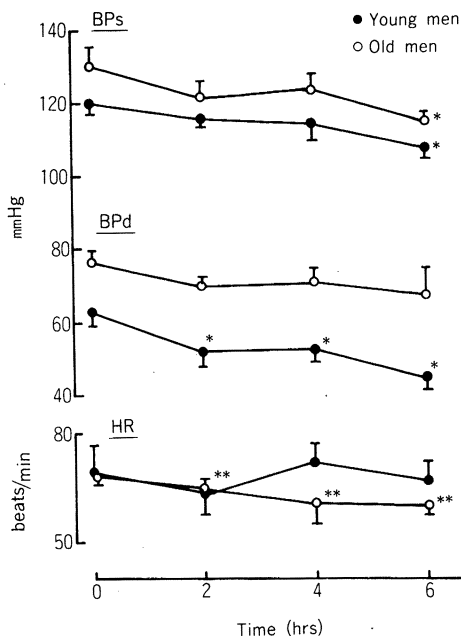


Fig. 5 Changes in blood pressure and heart rate after a single application of Frandol tape® to the back for 6 hrs.

Asterisks indicate significant difference from 0 hr values within each group (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$).

どの現象を招き、テープ基剤から皮膚表面への薬物の移行および皮膚組織中での透過性の亢進が起きた可能性が唆される。福井ら⁷⁾は冠動脈バイパス術中の患者で、フランドルテープ®貼付時の血漿中 ISDN 濃度を測定し、低温時にはやや濃度の低下が起こるが、これは皮膚温の低下、皮膚血流低下によるものであろうと推論している。

フランドルテープ®貼付中に入浴時における最高血圧の低下と心拍数の増加は貼付前に入浴中のそれらの変化とほぼ同様であったが、患者では ISDN の血圧低下作用が入浴時にさらに増強される可能性も考慮する必要がある。

入浴時の血漿中 ISDN 濃度の一過性の上昇から、皮膚温、皮膚血流や皮膚水分量の変化が皮膚吸収に影響を与えることが考えられるため、体の部位による薬物吸収の差の有無と、皮膚血流、皮

膚水分含有量の変化との関連について検討した。

フランドルテープ®はかぶれを防ぐため部位を替えて貼ることが勧められるが、部位による吸収の差があれば当然考慮を払わねばならない。福井ら⁷⁾は貼付部位による血漿中 ISDN 濃度への影響を認めなかったと報告しているが、われわれの実験では、背部、下腿部が胸部より吸収がよかった。

今回、本実験に用いた高周波インピーダンス測定装置は、皮膚の電流に対する抵抗、とくに高周波電流 (3.5 MHz) に対するインピーダンスが皮表角層の水分含有量を鋭敏に反映することを利用して考案された装置で、非侵襲的に、正確かつ容易に皮表角層水分含有量を測定できる特徴をもっている⁸⁾。

その結果、血漿中濃度の高い値を示した背部で、皮表角層水分量が高値を示したが、両者に関連は認められなかった。

経皮薬と皮膚インピーダンスとの関係について、明石ら⁹⁾は、心窩部貼付と比べ大腿部貼付では、血漿中濃度が低く、皮膚インピーダンスが高いことが関与している可能性を示唆しているが、今回の結果からは、角層水分量と血漿中 ISDN 濃度とに関連があるか否かは判定できなかった。組織血流量についても同様に関連は認められなかった。

さらに、血漿中 ISDN 濃度に対する年齢の影響をみるため、若年者と高年者で背部に貼付した際の貼付 6 時間までの血漿中 ISDN 濃度の推移をみると、若年者で高い値を示す例が多かったが、有意ではなかった。なお、身長・体重、皮下脂肪比率等には両者に差がなかった。今回の高年者は健常成人であり、皮膚状態も良好であったため、臨床上必要とされる 2~3 ng/ml 以上の血中濃度が得られた。しかし、石永ら¹⁰⁾は高齢の動脈硬化性疾患患者のうち皮膚状態がかさかさして乾いている例では血中濃度が低いことを報告している。今後さらに高齢の対象を選び、経皮吸収への影響を検討する必要があると思われる。

血圧に対しては、若・高年者ともに貼付後低下がみられ、この結果は、新谷ら⁹⁾の報告と同じで

ある。

まとめ

男子健常人を対象に、フランドルテープ®貼付時の血漿中 ISDN 濃度に及ぼす入浴の影響と、貼付部位、貼付部皮表角層水分量、組織血流量および年齢との関連について検討した。

- 1) 入浴により、一過性の血漿中 ISDN 濃度の上昇が認められた。
- 2) 血漿中 ISDN 濃度と貼付部位の関係は、背部、下腿部が胸部に比べて高かった。
- 3) 血漿中 ISDN 濃度と貼付部皮表角層水分量、および組織血流量との間には相関は認められなかった。
- 4) 血漿中 ISDN 濃度は、高年者に比べ若年者で高い例が多かったが、有意ではなかった。

文 献

- 1) 田中 修, 千田 敏, 木村哲夫ほか: Isosorbide Dinitrate 経皮投与製剤 (Frاندol tape®) 投与時のヒトにおける体内動態. 臨床薬理, 13: 463-475 (1982).
- 2) 斎藤宗靖, 延吉正清, 中村展昭ほか: 労作性狭心症患者の運動耐容量における Isosorbide Dinitrate (ISDN) Tape の有用性. 心臓, 15: 335-341 (1983).
- 3) 山田和生, 外山淳治, 水野 康ほか: 硝酸イソソルビドテープ TY-0081 と徐放錠フランドルの狭心症に対する二重盲検交差比較対照試験. Geriatr. Med., 20: 1713-1732 (1982).
- 4) 福島正勝, 児玉和久, 井上通敏ほか: 経皮吸収型硝酸イソソルビド製剤 (TY-0081) の狭心症に対する効果—徐放錠 Frاندol® との二重盲検交差比較試験による検討—. 薬理と治療, 11: 3127-3137 (1983).
- 5) 新谷博一, 高野照夫, 田中啓治ほか: 硝酸イソソルビドテープ (TY-0081) のうっ血性心不全に対する効果—多施設共同研究の集計—. 呼吸と循環, 32: 841-847 (1984).
- 6) 加藤隆一, 山添 康, 奈良武志ほか: Isosorbide Dinitrate の徐放性製剤 (Frاندol®) 投与時の体内動態. 臨床薬理, 10: 509-523 (1979).
- 7) 福井 明, 酒井資之, 福富 悌ほか: A-C バイパス手術患者における硝酸イソソルビドの経皮的吸収に関する研究. 循環制御, 7: 731-735 (1986).

- 8) Tagami, H., Ohi, M., Iwatsuki, K. et al.: Evaluation of the skin surface hydration in vivo by electrical measurement. *J. Invest. Dermatol.*, 75:500-507 (1980).
- 9) 明石勝也, 外園光一, 小池芳樹ほか: 経皮薬と皮膚インピーダンス. *臨床薬理*, 17:17-18 (1986).
- 10) 石永隆成, 小松親義, 田野入高史ほか: 硝酸イソソルビドテープ剤の皮膚吸収に関する検討—血中濃度と貼付部位, 皮膚状態等の関連—. *総合臨床*, 36:543-547 (1987).