

経皮吸収型製剤使用マニュアル

～安全に使用いただくために～

監修 塩原 哲夫 杏林大学医学部皮膚科学教室 名誉教授

経皮吸収型・ β_1 遮断剤 薬価基準収載

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

β ビソノ[®]テープ[°] 2mg・4mg・8mg
(ビソプロロール・テープ剤) **Bisono[®] Tapes 2mg・4mg・8mg**

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 高度の徐脈(著しい洞性徐脈)、房室ブロック(Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者
[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、代謝性アシドーシスのある患者
[アシドーシスに基づく心収縮力の抑制を増強させるおそれがある。]
- 2.3 心原性ショックのある患者
[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.4 肺高血圧による右心不全のある患者
[心機能が抑制され、症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.5 強心薬又は血管拡張薬を静脈内投与する必要のある心不全患者
[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- 2.6 非代償性の心不全患者
[心収縮力抑制作用により、心不全が悪化するおそれがある。]
- 2.7 重度の末梢循環障害のある患者(壊疽等)
[末梢血管の拡張を抑制し、症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.8 未治療の褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者[7.1、9.1.11参照]
- 2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

経皮吸収型・虚血性心疾患治療剤 薬価基準収載

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

フランドル[®]テープ[°] 40mg
(硝酸イソソルビド・テープ剤) **Frاندol[®] Tapes 40mg**

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者
[血管拡張作用により更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。][9.1.1参照]
- 2.2 閉塞隅角緑内障の患者
[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 2.3 頭部外傷又は脳出血のある患者
[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。]
- 2.4 高度な貧血のある患者
[血圧低下により貧血症状(めまい、立ちくらみ等)を悪化させるおそれがある。]
- 2.5 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤
(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)
又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤(リオシグアト)を投与中の患者[10.1参照]

監修のことば

皮膚は、外因性・内因性物質の吸収・排出を阻止するバリアとして働き、薬物の投与部位として全身的効果は期待できないと考えられていましたが、1970年頃から、薬物を作用部位へ選択的に、望ましい治療濃度パターンになるように送達する、いわゆる薬物送達システム(Drug Delivery System:DDS)の研究が盛んになりました。我が国における全身用経皮吸収型製剤の開発は、1984年に硝酸イソソルビド含有の「フランドル®テープ」が虚血性心疾患治療剤として発売され使用が開始されたことに始まります。経皮吸収型製剤は、経口剤とは違い、①薬物成分は皮膚からゆっくり吸収されて持続的に効果を発揮する、②薬物のバイオアベイラビリティ(生物学的利用率)が高められる、③安定的な有効血中濃度領域を長時間維持できる、④効果の変動が起きにくく副作用の軽減が期待できる、⑤注射剤のような専門的技術を必要としないので使用が簡便、⑥目で見て服薬を確認できるなどといったさまざまな利点があります。

一方、経皮吸収型製剤による副作用の多くは皮膚症状ですが、そのほとんどは普段からのスキンケアと、症状が発現したときの適切な処置により軽減・消失させることができる軽微なものです。本冊子により、経皮吸収型製剤の特徴、使用におけるポイント、スキンケアへの理解を深めていただき、経皮吸収型製剤が適切に使用され、患者さんが最大限のベネフィットを受けられるようになれば幸いです。

杏林大学医学部皮膚科学教室 名誉教授

塩原 哲夫

CONTENTS

1. 薬物吸収について	02
(1)経口製剤と経皮吸収型製剤との違い	
(2)経皮吸収型製剤のメリット・デメリット	
2. 経皮吸収型製剤の構造	03
(1)マトリックス型	
(2)リザーバー型	
3. 血漿中濃度持続の仕組み	04
4. 経皮吸収型製剤の使用のポイント	05
(1)貼付時	
(2)貼付中	
(3)剥離時	
(4)スキンケア	
5. 経皮吸収型製剤による皮膚への副作用について	09
(1)皮膚症状が起こるメカニズム	
(2)刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎の見分け方	
(3)皮膚炎の具体的対処法について	
6. 皮膚刺激軽減への取り組み	12
7. 使用の安全への対策	14
【コラム】AEDを使用するとき、貼り薬はどうする？	15
【資料】Drug Information	16

主な全身用経皮吸収型製剤

現在では、心臓病用薬・喘息用薬などを中心に、高血圧用、ホルモン補充用、泌尿生殖器用、中枢神経用、癌性疼痛用、禁煙補助用、抗アレルギー用の9領域(2018年)で使用されています。

経皮吸収型製剤のパイオニア トーアエイヨー

ブランドル®テープ/ビソノ®テープの歴史

トーアエイヨーは日本で初めて“貼る”心臓病薬ブランドル®テープを発売しました。現在も適正使用のための改良に取り組み続けています。

1984年

ブランドル®テープ発売。

- ①肝臓での初回通過効果を受けない。
- ②コンプライアンス(服薬遵守)の向上。
- ③消化管に負担をかけない。
- ④効果が持続し、作用がマイルド。
(承認時評価資料)



2003年

医療現場からの「薬効(領域)や製品名を特定できないことは、服薬指導上の混乱や医療事故に関与する可能性が高い」といった意見をもとに、使用の安全確保に向けて製品仕様を以下のように変更。



- ①心臓用貼付剤と判別できるよう、薬効(領域)マークを製品本体に表示。
- ②製剤を特定できるよう、製品名を表示。
- ③薬効(領域)マーク・製品名表示色が患者差別にならない色相を使用。

1987年

貼付面積を従来の1/2にしたブランドル®テープSを発売。

ISDN*を粘着剤層の中で結晶と溶解した分子の状態で共存させ、その結晶からISDN分子を逐次補給する結晶レジポア®システムの採用により貼付面積を縮小。
(※硝酸イソソルビド) ®: 商標登録番号 第5483997号



2006年

製品名をブランドル®テープ40mgへ変更。



2013年

ビソノ®テープ4mg・8mg発売。

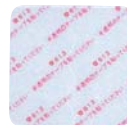
日本初の経皮吸収型降圧薬として開発。



1993年

フィット感の向上・角質剥離を抑制する角質保護システム(Skin Protection System)®を採用。

SPSの採用により貼り直しが可能になった。
®: 商標登録番号 第5448131号



2019年

ビソノ®テープ2mg・4mg・8mg頻脈性心房細動の効能・効果の承認取得。 ビソノ®テープ2mg製造販売承認取得。 ビソノ®テープ4mg・8mg製剤改良。

汗などによる剥がれや糊残りの軽減のために従来のゴム系粘着剤からアクリル系粘着剤に変更。(承認時評価資料)



1998年

患者に説明しやすく患者が使用しやすい製品にするため、製品仕様を一部変更。



現在

<本資料における製品名の記載について>

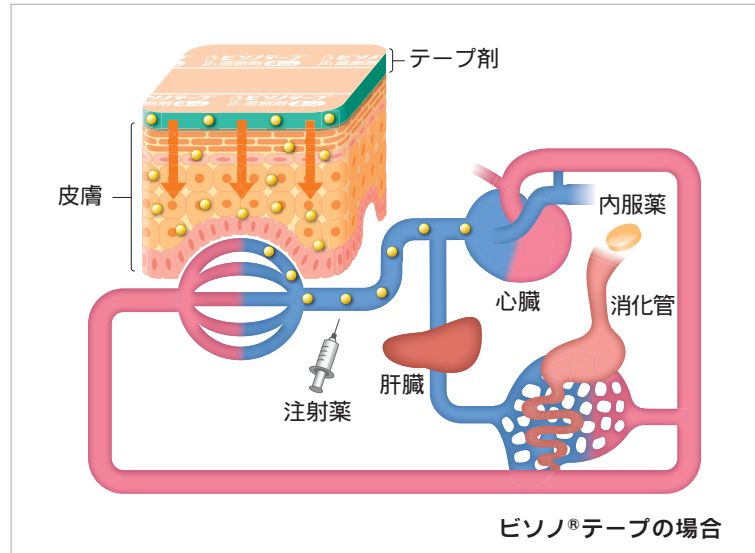
- 医療事故防止に関連し、2004年6月に出された厚生労働省通達「薬食発第0602009号」等に従い、2006年12月に販売名を「ブランドル®テープS」から「ブランドル®テープ40mg」に変更いたしました。
- 本資料では、製品名による混乱を避けるため、通常記載を「ブランドル®テープ」、試験データ等の説明は実施時の製品名を、ドラッグインフォメーション等には現製品名「ブランドル®テープ40mg」を記載いたしました。

薬物吸収について

1 経口製剤と経皮吸収型製剤との違い

経口摂取された薬物は、消化管から吸収され、全身に循環する前に肝臓を通過します。その際、肝臓の代謝酵素により薬物は代謝されます(初回通過効果)。

経皮吸収型製剤は皮膚に貼付すると、薬効成分が表皮や毛のう、汗管及び汗腺、細胞の隙間を通過していきます。そして、毛細血管に吸収され、全身を循環しながら主に標的患部に作用することで、効果を発現します(肝臓での初回通過効果を受けません)。



2 経皮吸収型製剤のメリット・デメリット

メリット

- 肝臓および小腸における初回通過効果の影響を避けることができる。
- 一時的な血中濃度の急激な上昇がなく、長時間一定の吸収速度で投与し続けることが可能なため、薬効の持続性に優れる。
- 見た目に分かりやすく、患者の薬を管理する家族ら介護者の負担が軽減。
- 嚥下困難な患者に対しても投与が可能。
- 消化器に疾患があり、腸からの吸収に問題がある患者にも投与が可能。
- 投与の中止が簡易。すなわち、副作用などの影響で中止しなくてはならない場合、剥がすことで投与の中断が可能となる(この場合、剥がす前までに吸収された薬の影響は、代謝されて身体から排出されるまで効果が持続する)。

篠崎 陽一, 北村 正樹. 月刊薬事. 53 (12) :1865-1870. (2011)

デメリット

- 人によって皮膚のかぶれなどの皮膚症状を発症することがある。
- 剥がし忘れることがある。

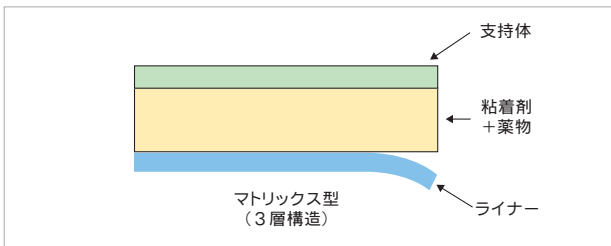
塩原 哲夫, 大谷 道輝 監修. 臨床に役立つ経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A. (アルタ出版, 東京). (2012)

経皮吸収型製剤の構造

大きく分けて、マトリックス型とリザーバー型があります。

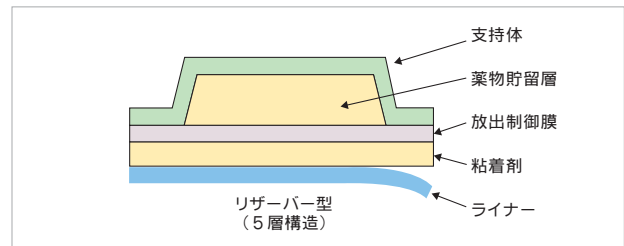
1 マトリックス型

- 半固形または固形の薬物含有層(マトリックス)が薬物の拡散性を調整することで、薬物の放出を制御しています。
- 製剤構造が単純で、薬物の過量放出の可能性が低く、面積による用量調整が容易で、皮膚への追従性が良いです。



2 リザーバー型

- 液状またはゲル状の薬物含有層が、支持体と放出制御膜で覆われた貯留層(リザーバー)となっており、リザーバーに含まれる薬物は放出制御膜により制御されます。

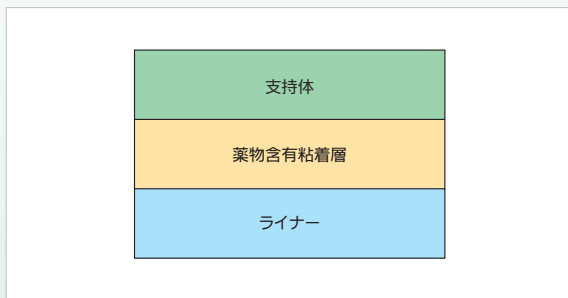


岩男 美宏, 南 邦弘, 日本ゴム協会誌, 87(10):422-427. (2014)

ビソノ®テープ/フランドル®テープの場合

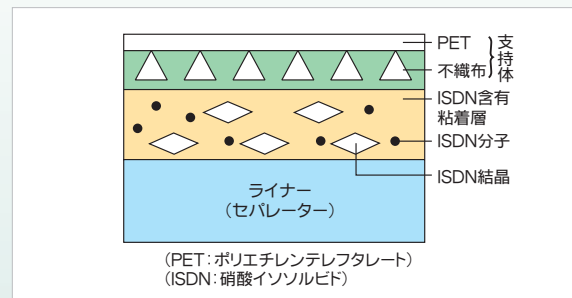
トーアエイヨーの「ビソノ®テープ」、「フランドル®テープ」はマトリックス型の特徴である面積による用量調節が容易、皮膚の追従性が良い点等を考慮し、共にマトリックス型を採用しました。

■ ビソノ®テープの構造



ビソノテープは支持体、薬物含有粘着層、ライナーの3層から構成されています。薬効成分のビソプロロールは薬物含有粘着層に含まれており、この層から皮膚に吸収されることで効果を示します。

■ フランドル®テープの構造



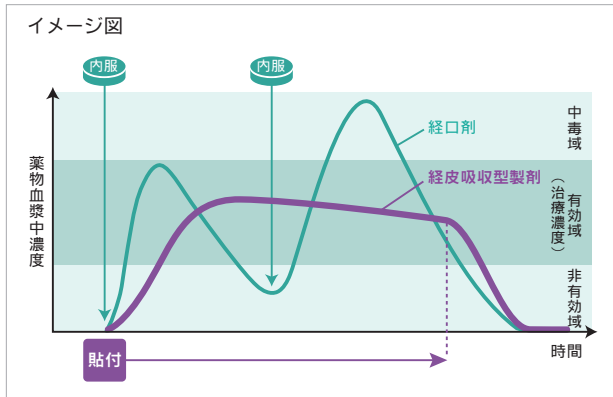
結晶レジポア®システムを採用しています。このシステムは、ISDN 分子を粘着剤層に溶解させるとともにその結晶を貯留層として分散・共存させ、皮膚に吸収されたISDN 分子を順次結晶から補給することによって、粘着剤と皮膚接触表面のISDN 濃度を長時間一定に保つように設計されています。

また、粘着剤は薬物自体や粘着特性等の保存安定性を考慮しアクリル系粘着剤を選択しています。

大塚 三郎ほか, 日東技報, 31(2), 112-115. (1993)
本研究はトーアエイヨー株式会社の支援により行われた

血漿中濃度持続の仕組み

経皮吸収型製剤の特徴は、薬物が緩やかに吸収されることで徐々に血中濃度が上昇し、一定の血中濃度が維持されます。



経皮投与では、薬物は主として表皮への浸透を経て真皮内へと拡散し、皮下組織の毛細血管から吸収されます。消化管の粘膜上皮細胞から吸収される経口投与と比べると血中濃度の立ち上がりに時間がかかります。

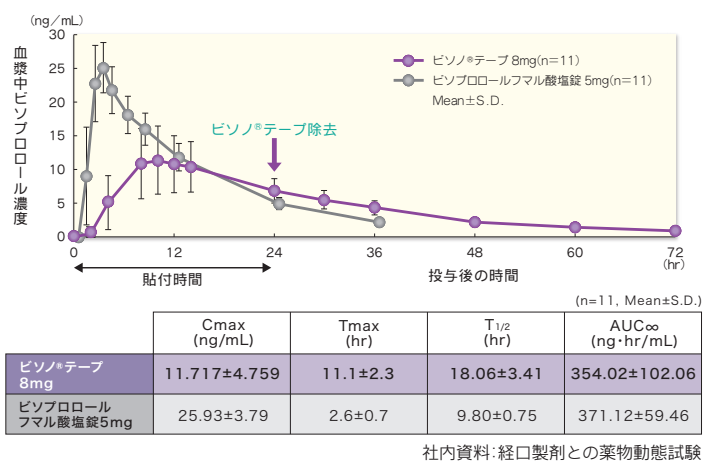
反面、製剤を貼っている間はほぼ一定の速度で持続的に薬物が浸透・吸収されるため、最高血中濃度に達した後は理論的にはその濃度が維持されます。

ビソノ®テープ/フランドル®テープの場合

ビソノ®テープの血漿中濃度推移

ビソノ®テープはビソプロロール fumarate 経口製剤に比べて血漿中ビソプロロール濃度の立ち上がりが緩やかで、24時間にわたり持続した血漿中濃度を示し、同程度の AUC_{∞} を示しました。

【試験方法】20～35歳の健康成人男子に、ビソノ®テープ8mgを胸部に24時間単回貼付またはビソプロロール fumarate 錠5mgを単回投与したときの薬物動態について検討した。



フランドル®テープの血漿中濃度推移

フランドル®テープはフランドル®錠*に比べ血漿中ISDN濃度の立ち上がりが穏やかで、24時間～48時間にわたり持続した血漿中濃度を示しました。

24時間後のISDN濃度はフランドル®錠の12時間後の約2倍でした。

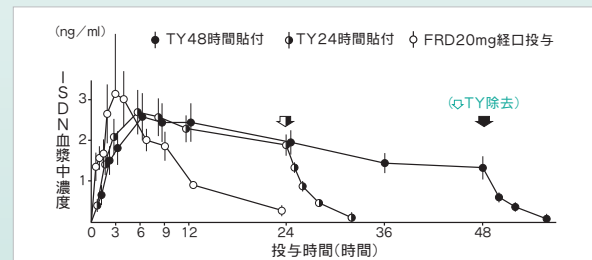
*フランドル®錠の用法・用量

1回1錠(硝酸イソソルビドとして20mg)を1日2回経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。本剤はかまずに服用すること。

【試験方法】

健康成人6名にフランドル®テープを1枚(ISDNとして40mg)胸部に24時間および48時間貼付したときの血漿中濃度について検討した。

■ フランドル®テープ(ISDN40mg)貼付および、フランドル®錠20mg経口投与後のISDN血漿中濃度推移 (n=6, 平均 ± S.E.)



山田和生ほか. Geriat. Med. 20 (10): 1713-1732, (1982)

TY: ISDN40mg / FRD: フランドル®錠
本研究はトーアエイヨー株式会社の支援により行われた

各製品の詳細につきましては、各製品電子添文をご参照ください。

経皮吸収型製剤の使用のポイント

1 貼付時

貼付する部位は清潔にしてください。

- 汚れや異物があると、薬物の浸透の阻害や、皮膚疾患の原因につながるおそれがあります。
- 汗で濡れた皮膚に製剤を貼ると、剥がれやすくなるため、清潔なタオルでやさしく拭いてください。



毎日、貼りかえる際には貼付する場所を変えてください。

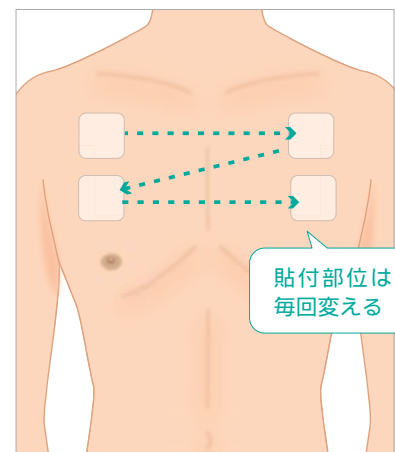
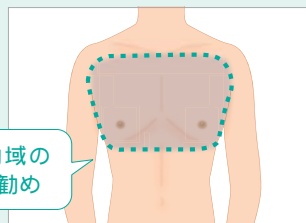
皮膚の角質は一度剥がれると回復までに約1ヵ月かかるといわれています。同じ箇所連続で貼付すると物理刺激を受けやすくなり、皮膚疾患の原因につながるおそれがあります。

貼付部位

【参考】 貼付部位

- ビソノ[®]テープ→胸部、上腕部または背部
- フランドル[®]テープ→胸部、上腹部、背部

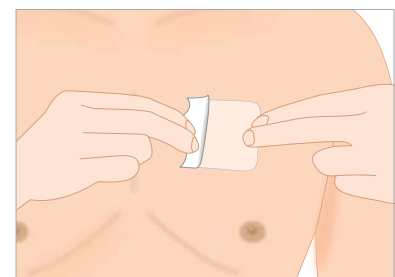
鎖骨下など、可動域の少ないところがお勧め



貼り方（ビソノ[®]テープ/フランドル[®]テープの場合）

- 1 プラスチックのカバー（ライナー）を片方剥がします。
- 2 出てきた粘着面を皮膚に貼り、残ったもう片方のカバー（ライナー）をひっくり返し、ずらしながら剥がします。
- 3 貼付できましたら、テープ全体を手のひらでギュギュと肌になじむ位しっかり押さえてください。

* 指などで薬物が含有している粘着剤を直接触れないようにしてください。もし触れた場合には洗浄してください。



乾燥した皮膚に貼る場合

皮膚が乾燥すると、皮膚透過性が亢進し刺激に敏感になります。カサカサ肌でない場所に貼るか、どうしてもカサカサ肌に貼る場合には、保湿剤をしっかりぬり、肌の水分量を改善してから貼ってください（方法については8ページ参照）。

経皮吸収型製剤の使用のポイント

2 貼付中

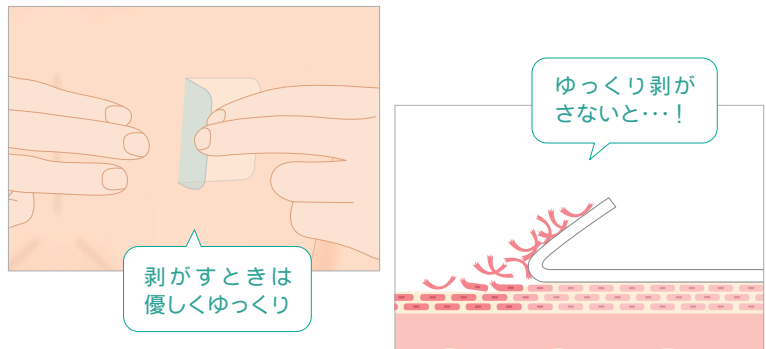
- 経皮吸収型製剤の貼付中に赤みが出ることがあります。これは皮膚の毛細血管が拡張することにより起こります。かゆみがひどくなった場合や貼付場所周囲に発疹等が生じた場合には製剤の使用を中断（剥が）し、医師に相談してください。
- 体質や体調等の影響で副作用が出ることもあります。他の製剤、内服薬に切りかえる等、医師に相談してください。

3 剥離時

皮膚のトラブルの原因は貼付・剥離時の角質細胞剥離や、皮膚に対する物理的な刺激、皮膚バリア機能の低下によって起こります。剥がす際には以下の点に注意してください。

- 1 製剤を剥がすときは、端部をめくって皮膚が伸びないようにやさしくゆっくりと剥がしてください（剥離角度を大きくして剥がす部分の皮膚を押さえることがポイントです）。

*強引に剥がすと皮膚が追従して伸びることでダメージ（角質層の剥離）を受けます。皮膚が伸びないように押さえながら剥がすことでダメージを軽減できます。



- 2 経皮吸収型製剤を剥がしている最中に、痛みがひどくなったり、皮膚障害が起こりそうな場合には、貼付部を温めたり、湿めらせたり発汗を促すようにすると剥がしやすくなります。また、入浴時やシャワーを使う際に剥がしていただくこともお勧めします。
無理に剥がすと角質が剥がれ角質より下層の表皮を傷つけるおそれがあります。
- 3 剥がした後、皮膚に粘着剤等の残留物がある場合には、糊残りした部分を水でふきとってください。ベビーオイルやオリーブオイル、消毒用アルコールを使うとさらに容易に取り除くことができます。粘着剤や粘着剤中の薬物が皮膚に接触したままだと、皮膚疾患の原因につながるおそれがあるので、取り除いて皮膚を清潔に保つようにしてください。
- 4 衣類に付着した場合、残留物を衣類に押し付けないようにガムテープや脱脂綿等で取り除いてください。
- 5 衣類に絡まっている場合、残留物が付着しているところにタオルなどを敷き、ベビーオイル等を歯ブラシや綿棒などに付け、付着している箇所をやさしくたたき、溶解した残留物を不要となったタオルなどで取り除き、水ですすぎます。その後、衣類にあった洗濯方法で洗ってください。

4 スキンケア

皮膚のバリア機能が低下していると副作用として皮膚症状が発現しやすくなります。保湿剤をしっかりと外用し、皮膚表面角質の水分量を保つことで皮膚症状の発生を抑えることができます。

スキンケアの目的

大別すると、“皮膚の生理機能(バリア機能)の促進”と“人間の基本的な欲求である「清潔」の増進”であり、スキンケアには“予防的スキンケア”と“治療的スキンケア”があります。副作用(皮膚症状)の予防としては“予防的スキンケア”が有効です。

予防的スキンケアの目的を達成するには次の3つの方法があります。

a) 皮膚の洗浄・清潔

① 化学的刺激物を取り除く

皮膚に残留している異物を除去します。石鹼等を使用して洗い流します。

② 物理刺激を与えない

日常生活において皮膚を傷つけないことは勿論ですが、洗浄時に石鹼の泡で洗うようにして、こすりすぎないようにすることで物理刺激を軽減できます。

③ 清潔を保つ

洗浄に使用した石鹼成分を十分に洗い落とします。

④ 皮膚の生理機能を保持する

洗浄しすぎると脱脂されすぎてセラミド等の保湿成分が減少するおそれがあります。また、洗浄後の皮膚は脱脂により乾燥気味になっている場合が多く潤いを与えることが重要です(8ページ:保湿項目参照)。



b) 保護

機械的刺激、化学的刺激、皮膚バリア機能障害から皮膚を保護することで皮膚症状の軽減につながります(8ページ:保湿項目参照)。

用語解説

予防的スキンケア:皮膚の健康、維持・増進を目的とした肌のケア(8ページ:保湿項目参照)

治療的スキンケア:既に乾燥肌やニキビなどの肌荒れが生じてしまい、これを治すことを目的とした肌のケア
(11ページ:皮膚炎の具体的対処法についての項目参照)

経皮吸収型製剤の使用のポイント

c) 保湿

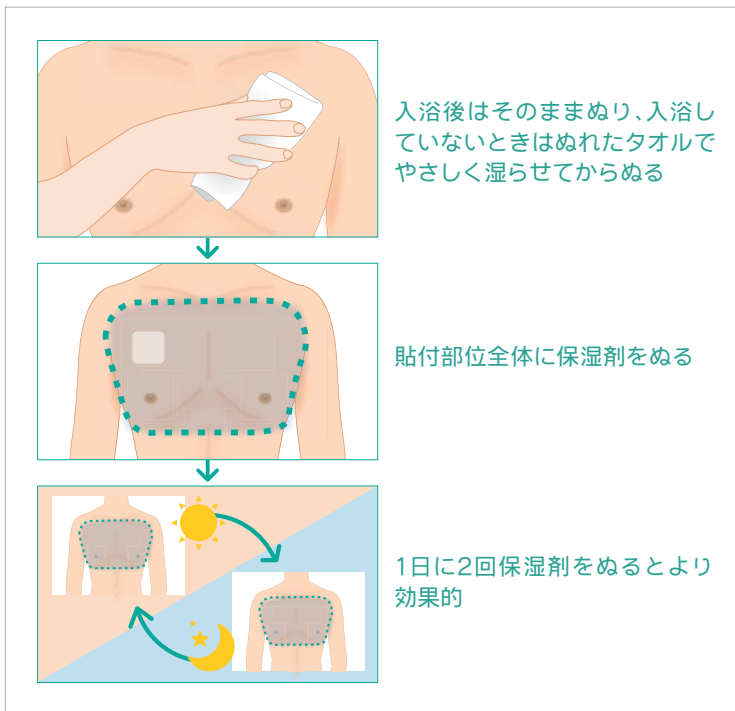
- 気候や年齢、生活習慣や体質等、様々な要因で皮膚の水分が少なくなり、ドライスキンになると皮膚の柔軟性が失われ、角質水分量が少なくなることで皮膚角質部に隙間ができてアレルギーや細菌等が入りやすくなります。
- 皮膚への潤いを保つ(保湿)にはヘパリン類似物質含有軟膏等の保湿剤の使用が有効です。尿素含有製剤は、角質層を溶かすことで若干の刺激反応を起こす可能性があるため、掌蹠などの角質層の厚い部位には良いのですが、乾燥期や高齢者には避けた方が良いでしょう。

■ 医療用保湿外用剤の種類と特徴

薬剤カテゴリ	作用と特徴
ヘパリン類似物質含有製剤	<ul style="list-style-type: none"> ● ヘパリン類似物質はその水分保有能により高い保湿効果を発揮するほか、血行促進作用も有する ● 皮膚への刺激性がなく、ベタつきも少ないが、製剤の種類によりわずかな匂いがある
尿素含有製剤	<ul style="list-style-type: none"> ● 尿素がもつ水分保有能を利用したもので、角質層を溶かすことにより角質層を柔らかくする効果もあるが、これが刺激反応を起こす場合がある ● ベタつきは少ない
油脂性基剤型製剤 (ワセリンなど)	<ul style="list-style-type: none"> ● 油脂成分が皮表を覆って水分の蒸発を防ぐことで、角質層における水分の貯留を促す ● 皮膚への刺激性はほとんどないが、ベタつきがある
ビタミン類含有製剤	<ul style="list-style-type: none"> ● ビタミンAによる皮膚乾燥抑制作用がある(製剤により血行促進作用のあるビタミンEを配合したものもある) ● ベタつきは少ない

塩原 哲夫、大谷 道輝 監修. 臨床に役立つ経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A. (アルタ出版, 東京), (2012) より改変

■ 保湿剤を用いたスキンケアのポイント

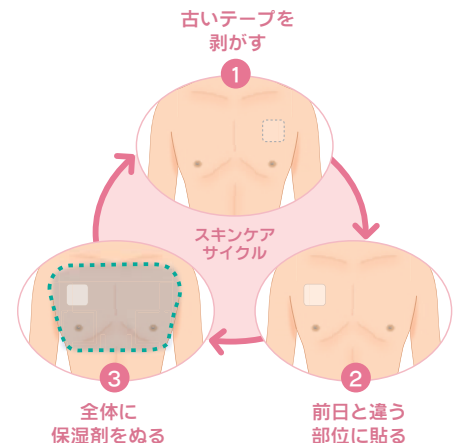


塩原 哲夫、大谷 道輝 監修. 臨床に役立つ経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A. (アルタ出版, 東京), (2012)

日常のスキンケアサイクル

経皮吸収型製剤の貼付部位は毎日変え、全体に保湿剤をぬる

*保湿剤をぬった直後は剥がれやすくなるので、貼付しない。



経皮吸収型製剤による 皮膚への副作用について

経皮吸収型製剤の副作用としての皮膚症状は、接触性皮膚炎と呼ばれる疾患に該当します。皮膚症状の頻度や程度は、有効成分・素材が各製剤によって異なるためそれぞれ違いがありますが、一般的には紅斑、ヒリヒリ感、痛み、かゆみなどの症状が出現し、製剤を剥がした後、1～2日で軽減ないし消失することがほとんどです。

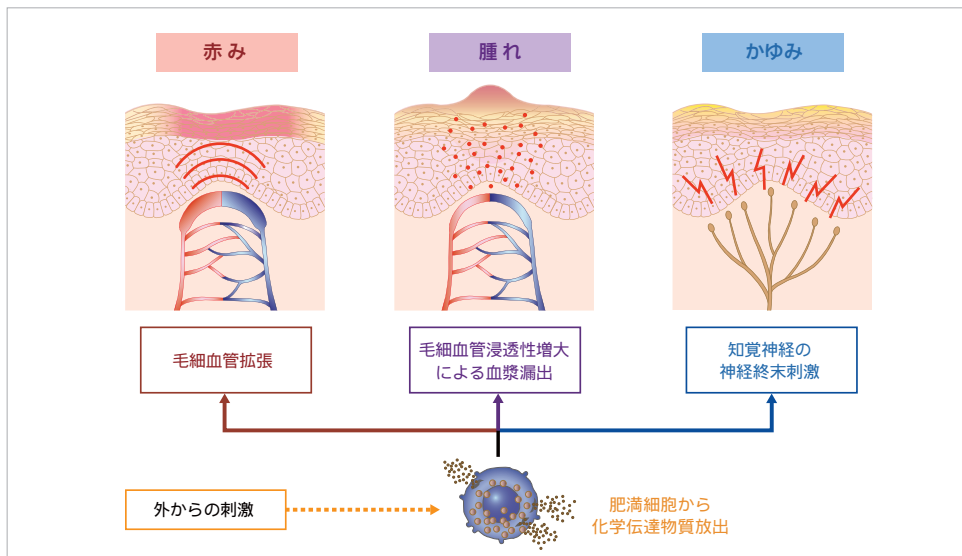
■ 経皮吸収型製剤による刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎の臨床像の違い

	刺激性接触皮膚炎	アレルギー性接触皮膚炎
発症頻度	比較的好くみられる	きわめて少ない (原因物質にアレルギーがある場合のみ発現する)
症状の特徴	紅斑のほか、ヒリヒリ感、痛み、かゆみなどが生じる	刺激性接触皮膚炎の症状と似ているが、特にかゆみが強い
症状の形態	紅斑のみで、丘疹や水疱は伴わず、表面の盛り上がりはみられないことが多い	丘疹または水疱を伴うことが多く、表面の盛り上がりが見られることもある
症状の経過	製剤をはがしたあと、1～2日で軽減ないし消失することがほとんど	製剤をはがした後も、症状が軽減せず、悪化し続ける場合が多い

Ale I, et al. Adv Ther 26: 920-935, 2009を参考に作成
塩原 哲夫、大谷 道輝 監修。臨床に役立つ経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A。(アルタ出版、東京)、(2012)

1 皮膚症状が起こるメカニズム

■ 皮膚の赤みや腫れ、かゆみが生じるメカニズム



塩原 哲夫、大谷 道輝 監修。臨床に役立つ経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A。(アルタ出版、東京)、(2012)

皮膚の肥満細胞から放出されるヒスタミンやプロスタグランジンなどの化学伝達物質が皮膚の赤みや腫れ、かゆみを引き起こします。

外からの刺激が加わると、皮膚の肥満細胞からヒスタミンやプロスタグランジンなどの化学伝達物質が放出されます。これら化学伝達物質

が真皮内の毛細血管に作用して、毛細血管の拡張が起こると皮膚が赤くなり、毛細血管の透過性が増大すると血漿成分が漏れ出して皮膚の腫れを引き起こします。

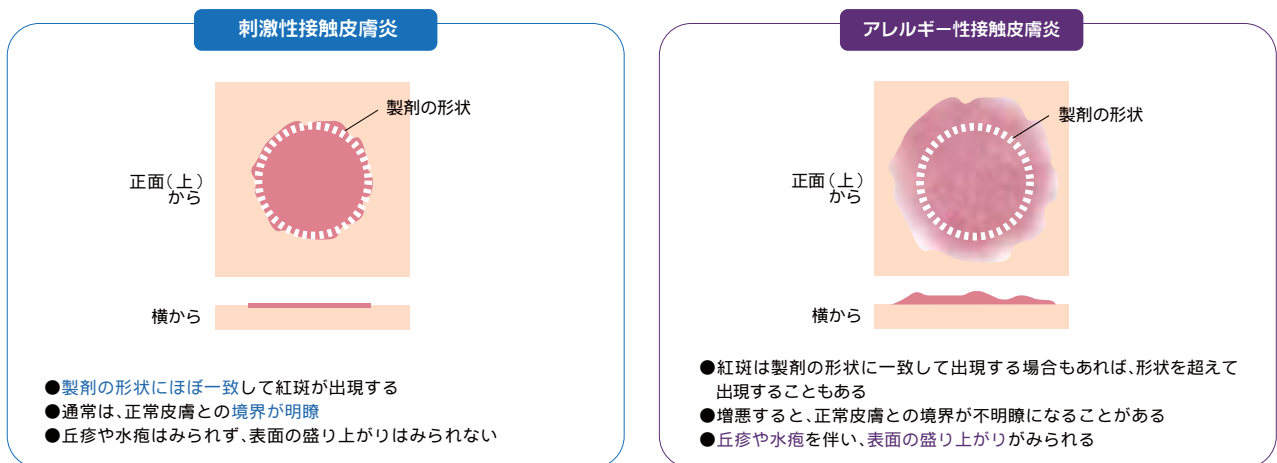
また、ヒスタミンが真皮内の知覚神経を刺激するとかゆみを感じると同時に、知覚神経から神経ペプチド(サブスタンスP)が放出され、肥満細胞を刺激して、さらにヒスタミンを分泌させるというかゆみの悪循環を引き起こします。

経皮吸収型製剤による皮膚への副作用について

2 刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎の見分け方

皮膚炎の形状や表面の状態に注目し、時間経過による症状の変化を見極めることが大切です。

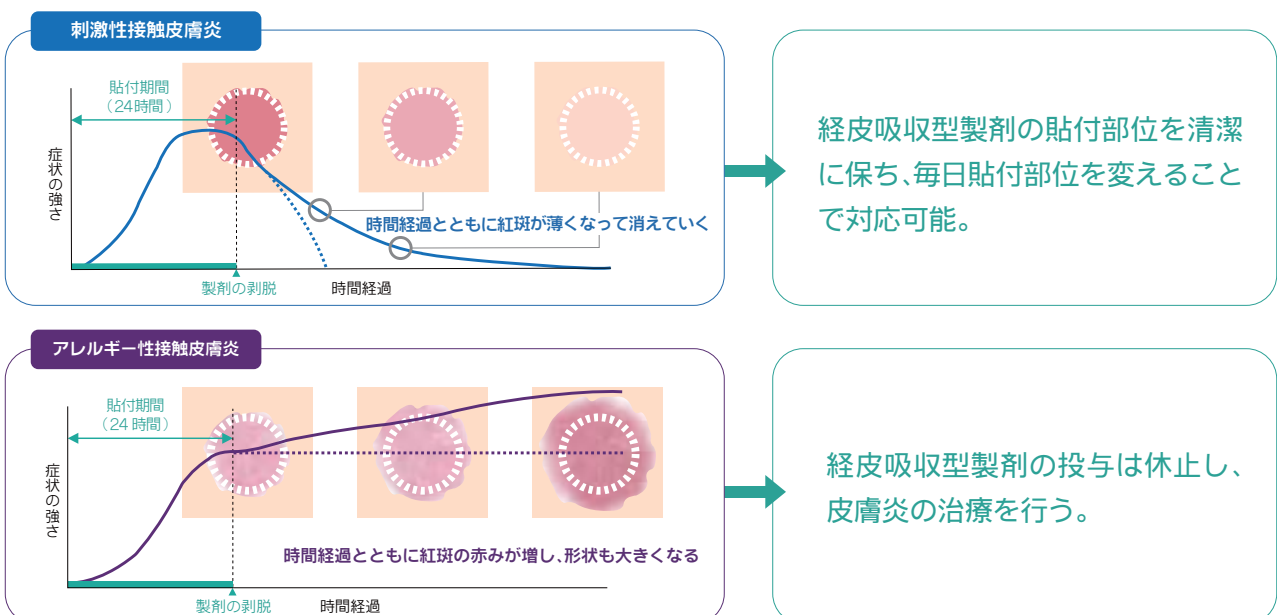
■ 刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎の見目の違い



塩原 哲夫、大谷 道輝 監修。臨床に役立つ経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A。(アルタ出版,東京),(2012)

さらにそれら症状の時間的経過に基づいて判断します。特に両者の鑑別では時間経過による症状の変化が重要で、刺激性接触皮膚炎では製剤を剥がした後、1~2日で紅斑が薄くなって消失します(フェードアウト)。アレルギー性接触皮膚炎では、製剤を剥がした後も症状が軽減せずに悪化する場合が多いのが特徴で、時間経過とともに紅斑や丘疹・水疱がより著明になり、形状が拡大していく傾向がみられます。

■ 刺激性接触皮膚炎とアレルギー性接触皮膚炎の時間経過による進展の違い

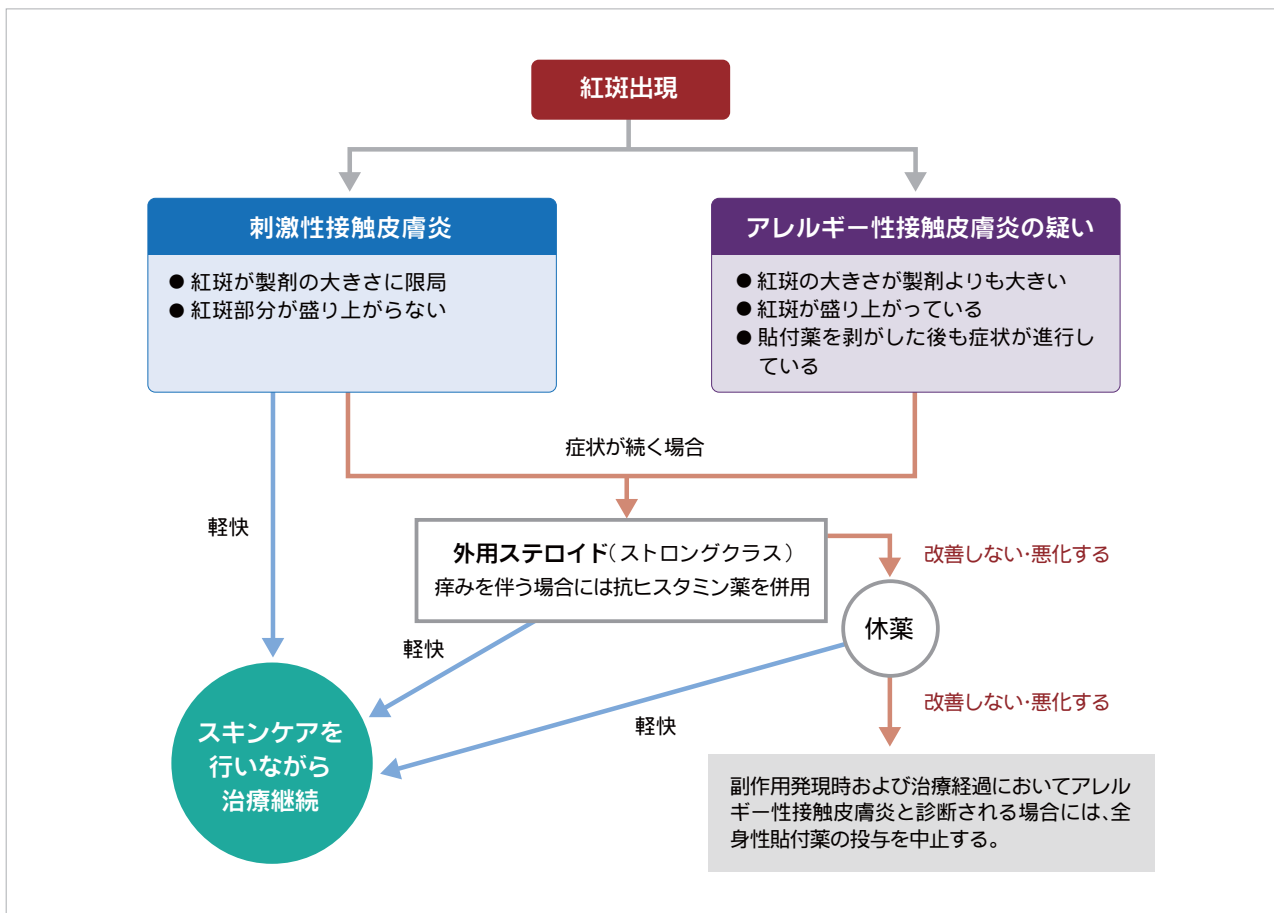


塩原 哲夫、大谷 道輝 監修。臨床に役立つ経皮吸収型製剤を使いこなすためのQ&A。(アルタ出版,東京),(2012)

3 皮膚炎の具体的対処法について

接触皮膚炎は、大きく刺激性とアレルギー性に分けられます。いずれも治療は外用ステロイドで行いますが、アレルギー性の場合、経皮吸収型製剤に含まれる何らかの成分に対してアレルギーを発症している可能性があるため、使用休止または中止を検討する必要があります。

■ 経皮吸収型製剤による皮膚症状(刺激性接触皮膚炎)発現時における対応例



全身性の貼付薬による皮膚症状(接触皮膚炎)発現時における対応例(日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン2009をもとに塩原氏が作成)、日経ドラッグインフォメーション 2014年2月号 pp.25-37

Dr.コラム

経皮吸収型製剤の皮膚症状、その予防とスキンケア 杏林大学医学部皮膚科学教室 名誉教授 塩原 哲夫

経皮吸収型製剤の皮膚症状は、大半が刺激性接触皮膚炎と考えられ、適切な方法をとることで軽減・消失させることが可能です。皮膚の副作用予防のためには、皮膚のバリア機能を高めるために、皮膚の水分保湿能を高め角質水分量を保つことを考慮したスキンケアが大切です。日常的に水分保有能がある保湿剤を用いたスキンケアを徹底するだけでも、皮膚の副作用の発現を抑えることができます。経皮吸収型製剤は極めて魅力的な投与経路であり、それを有効に活かすために皮膚独自の副作用についても十分な知識を持って使用するべきと思われます。

皮膚刺激軽減への取り組み

皮膚のトラブルの原因は①貼付や剥離時の角質細胞剥離、②皮膚に対する物理的な刺激、③皮膚バリア機能の低下といわれています。

1 角質保護システム(Skin Protection System)[®]

フランドル[®]テープでは皮膚刺激軽減のため、
角質保護システム(Skin Protection System)[®]を開発し、採用しました。

角質保護システム[®]
Skin Protection System

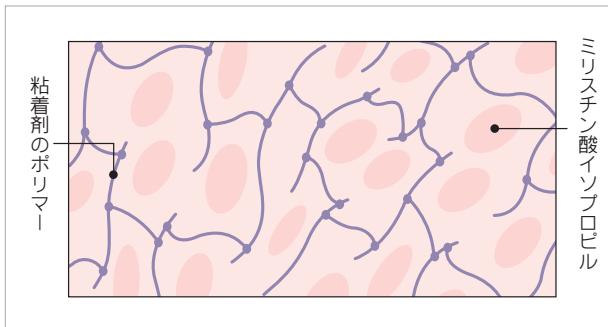
®：商標登録番号 第5448131号

用語解説

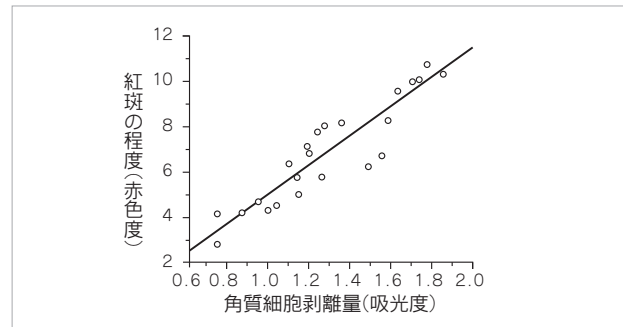
角質保護システム(Skin Protection System)[®]とは

粘着剤に軟化剤であるミリスチン酸イソプロピル(IPM)を添加し、粘着剤を網目構造にすることにより柔軟性を高め、皮膚に対する密着性を保持しながら皮膚刺激の要因とされる角質剥離の抑制を可能にした粘着システムです。

■ 角質保護システム(Skin Protection System)[®]の模式図



■ 角質剥離量と皮膚反応の相関性(ウサギ)



方法

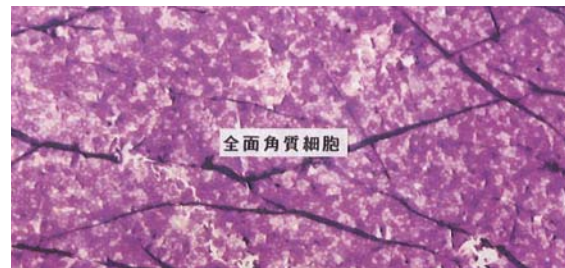
ウサギに貼付したテープ剤を剥離後、角質細胞剥離量(付着した角質細胞を染色した)と紅斑の程度を評価した。

木之下 隆士ほか. 診療と新薬. 30(4):902-911. (1993)
本研究はトーアエイヨー株式会社の支援により行われた

■ 剥離後のテープ表面写真(ヒト前腕部内側、24時間貼付、×40倍)



フランドル[®]テープS* (角質細胞付着率:15.4%)



旧フランドル[®]テープS (角質細胞付着率:92.8%)

方法

角質保護システム(Skin Protection System)[®]を採用したフランドル[®]テープS*と旧フランドル[®]テープSをヒト前腕部内側に24時間貼付し、剥離したテープ剤に付着した角質細胞を染色し画像を解析した。

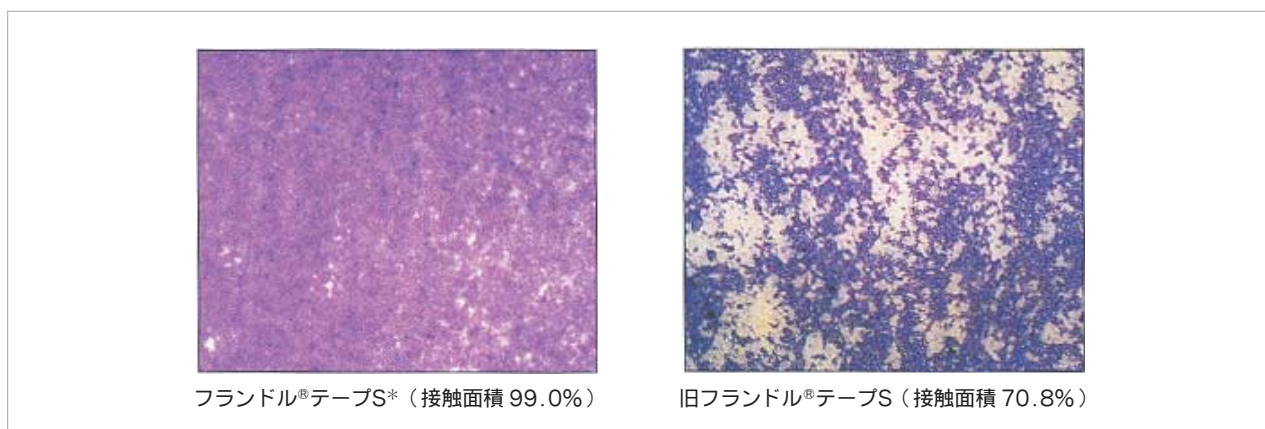
*2006年12月に製品名が「フランドル[®]テープS」から現在の「フランドル[®]テープ40mg」に変更されています。

木之下 隆士ほか. 診療と新薬. 30(4):902-911. (1993)
本研究はトーアエイヨー株式会社の支援により行われた

2 フィット感の向上

フランドル®テープS*では角質保護システム(Skin Protection System)®により粘着剤の柔軟性が高まったことで、皮膚(角質層)との密着性(面での接着)が向上し、ヒトの皮膚表面のように微小の凹凸を有する場合でも、広い接着面積を確保することが可能となりました。

■ 接触面積の比較

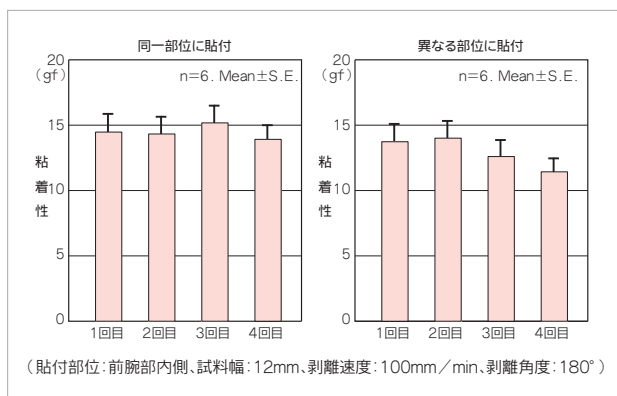


方法

染色液を塗布した研磨紙(#600)に試料片を密着させ、剥離後の試料の染色部分を画像解析により測定(顕微鏡写真)

木村 邦彦, 田中 修, 診療と新薬, 35(7): 644-649(1998)
本研究はトーアエイヨー株式会社の支援により行われた

■ フランドル®テープS*を再貼付した時の粘着性

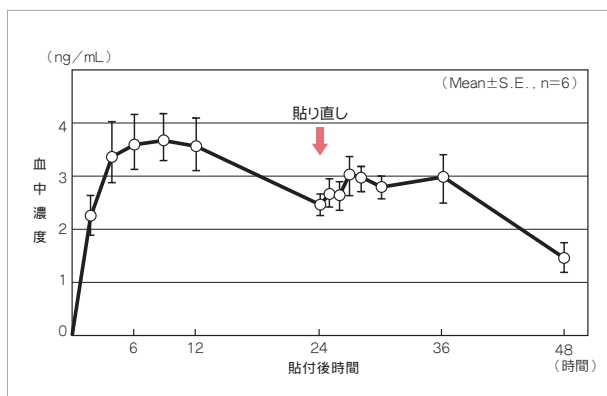


方法

健康成人男子6名に、フランドル®テープS*を同一部位および異なる部位に30分間4回繰り返して貼付したところ、再貼付時においても十分な粘着性を示し、使用時の貼り直しが可能であることを示した。

村島 正博ほか, 薬理と治療, 21(4):1059-1066.(1993)
本研究はトーアエイヨー株式会社の支援により行われた

■ 再貼付後の血漿中ISDN濃度



方法

健康成人男子6名に、フランドル®テープS*を24時間貼付後、薬剤を剥がし、部位を変えて反対側の胸部に更に24時間貼付し、血漿中ISDN濃度を測定したところ、再貼付後も安定した血漿中ISDN濃度の推移を示した。

村島 正博ほか, 薬理と治療, 21(4):1059-1066.(1993)
本研究はトーアエイヨー株式会社の支援により行われた

使用の安全への対策

1 テープ支持体に色相で薬効マーク、製品名を表示

薬効マーク、製品名表示が患者差別にならない色相にすることが重要と考え、以下のコンセプトを元に表示を決定しました。

コンセプト

白いワイシャツの上からは透けて見えず、ワイシャツを脱ぐと視認性の高いマーク・色相・レイアウトとする。

ビソパ®テープ4mg・8mg



βをハートデザイン化したマーク：
心臓の薬とβ遮断薬をイメージ

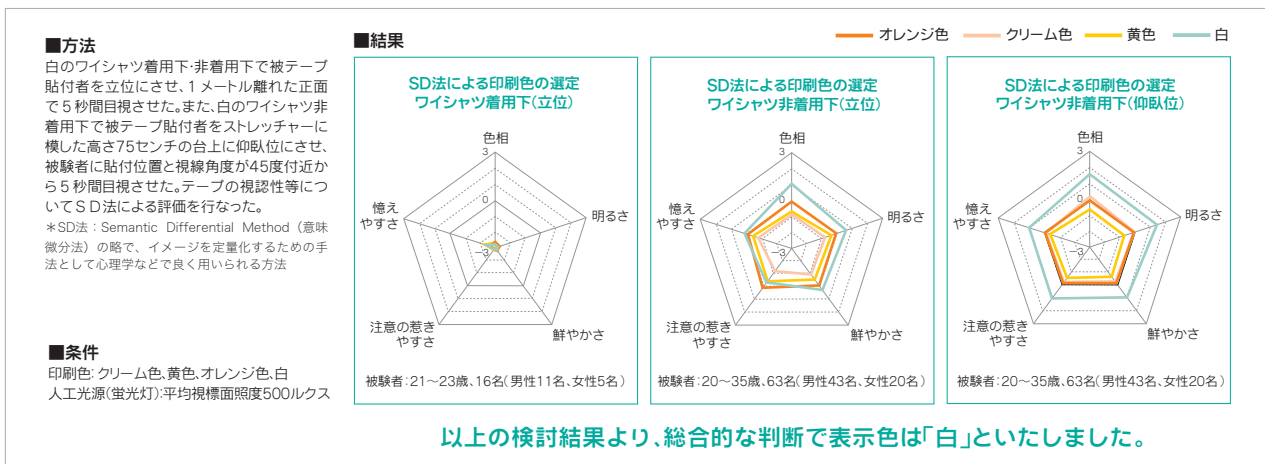
フランドル®テープ40mg



ハートと貼付剤のマーク：
貼る心臓の薬をイメージ

商標登録(第5類 薬剤)登録 第4636312号

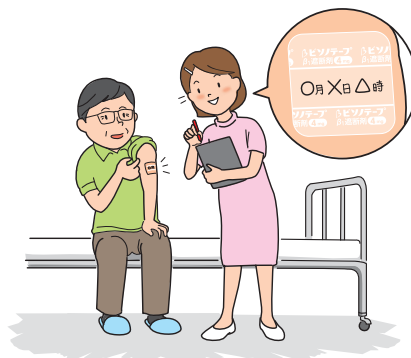
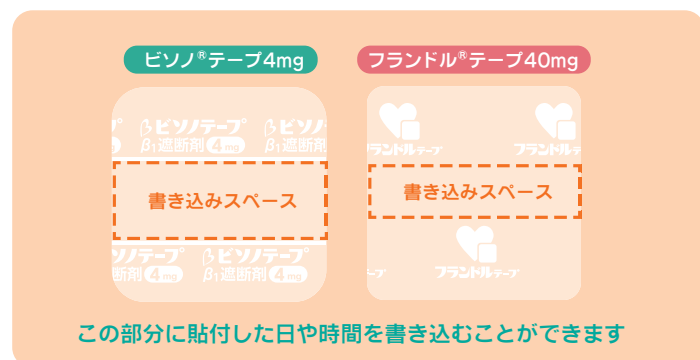
表示色選定のための視認性試験



塚本 均 ほか、診療と新薬、40(4)：285-291、(2003)
本研究はトーアエイヨー株式会社の支援により行われた

2 書き込みスペースを設置

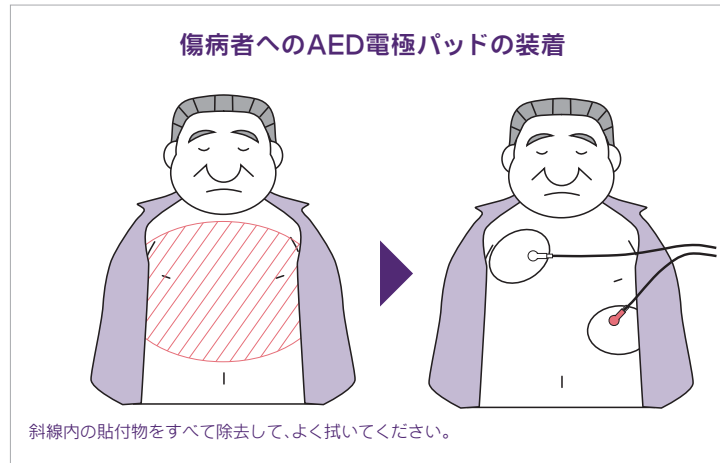
テープ本体に投与日付を記入するスペースを設けたことで、医療関係者及び家族の方などが服薬を確認でき、前回の貼付日時を確認や貼り忘れの防止に活用できます。



AEDを使用するとき、 貼り薬はどうする？



電氣的除細動を行う際、もしくは自動体外式除細動器：AED*電極を使用する際は、電極パッドを装着するところにある全ての貼り薬や貼付物・ネックレスなどは除去してください。除去した全ての貼り薬は、救急隊を通じて医師に提供してください。金属を使用した貼付物等には、特に注意が必要です。



*AED: Automated External Defibrillator

●2004年7月1日より、一般市民が自動体外式除細動器：AEDを使用して心臓突然死を救命できる体制がスタートしました。これは、「救命の連鎖」の出発点を拡げることで「時間の壁」を乗り越え、院外での心停止例の救命率を向上させることを目的としています。

●AEDの各種ガイドラインやマニュアルでは、電極パッドを貼付するときに特に注意をはらうべき状況について勧告されています。

- ① 傷病者の胸が濡れている場合
- ② 胸毛が多い場合
- ③ 電極パッドを貼り付ける位置に貼付剤がある場合
- ④ 前胸部に植込み型除細動器(ICD)やペースメーカーが植込まれている場合
- ⑤ 高濃度の酸素が存在する状況下での発火防止

日本救急医療財団心肺蘇生法委員会 監修 救急蘇生法の指針 2015 医療従事者用、へるす出版、2016より抜粋改編

●BLS*ヘルスケアプロバイダー(日本語版)によると「貼付剤によりAEDの電極パッドから心臓への電気エネルギーが遮断され、皮膚への小さな火傷を起こす可能性がある。金属成分を含む経皮貼付物にAEDを使用して皮膚に火傷を起こした報告がある。これを回避するために金属性の貼付物は使用されなくなった。AED電極パッドを装着する前に、経皮的貼付薬剤は除去して、その部分をきれいに拭き取る必要がある」と注意を喚起しています。

*BLS…Basic Life Support(一次救命処置)

岡田 和夫、美濃部 暁 監修、BLSヘルスケアプロバイダー日本語版、中山書店、2004より抜粋改編

Table with columns for Name, Brand Name, Dosage, Classification, Storage, Approval Number, and Sales Start Date.

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)
2.1 高度の徐脈 (著しい洞性徐脈)、房室ブロック (Ⅱ、Ⅲ度)、洞房ブロック、洞不全症候群のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]

3.1 組成
Table with columns for Product Name, Active Ingredient, and Additive.

3.2 製剤の性状
Table with columns for Product Name, Appearance, and Dimensions.

4. 効能又は効果
Table with columns for Indication and Efficacy.

6. 用法及び用量
(本態性高血圧症 (軽症～中等症))
通常、成人にはビソプロロールとして8mgを1日1回、胸部、上腕部又は背部のいずれかに貼付し、貼付後24時間ごとに貼りかえる。

7. 用法及び用量に関連する注意
*7.1 褐色細胞腫又はパラガングリオーマの患者では、α遮断剤で初期治療を行った後に本剤を投与し、常にα遮断剤を併用すること。[28, 9.1.11 参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 投与が長期にわたる場合は、心機能検査 (脈拍、血圧、心電図、X線) を定期的に行うこと。
8.2 類似化合物 (プロプラノロール塩酸塩) 使用中の狭心症患者で急に投与を中止したとき、症状が悪化したり、心筋梗塞を起こした症例が報告されているので、投薬を中止する場合は徐々に減量し、観察を十分に行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 気管支喘息、気管支支腫瘍のおそれのある患者
9.1.2 心不全を合併する患者
9.1.3 うっ血性心不全のおそれのある患者

こと。また、出生後も新生児の状態を十分に観察し、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
5.2 妊婦にβ遮断薬を投与した場合に、胎児の発育不全、新生児の低血糖、徐脈、哺乳不良等が認められたとの報告がある。また、動物実験 (ラット、ウサギ) で胎児毒性 (致死、発育抑制) 及び新生児毒性 (発育毒性等) が報告されている (安全域¹³⁾: ラット胎児で58倍、ウサギ胎児で39倍、ラット新生児で19倍)。

10.2 併用注意 (併用に注意すること)
Table with columns for Drug Name, Clinical Effect/Action, and Risk Factor.

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Table with columns for System/Organ, Frequency, and Description of Side Effects.

13. 過量投与
13.1 症状 過量投与により、徐脈、完全房室ブロック、心不全、低血圧、気管支支腫瘍等があらわれることがある。

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。
14.1.1 貼付部位
・皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
β遮断剤使用中の患者では、他の薬剤によるアナフィラキシー反応がより重篤になることがあり、また、通常用量のアドレナリンによる治療では効果が得られない場合がある。

(**) : 2024年4月改訂 (第2版) (**): 2023年5月改訂 (第1版) *その他詳細は製品電子添文をご参照下さい。

トアエー株式会社 TOA EYE CO., LTD. 福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地

名	販売名	和名	フランドルテープ40mg	規制区分	処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)	承認番号	21800AMX10694000
	洋名	FrاندolTapes 40mg					
称	一般名	和名	硝酸イソソルビド	貯法	室温保存	販売開始	1984年3月
	洋名	Isosorbide Dinitrate					
日本標準商品分類番号			872171	有効期間	3年		

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 重篤な低血圧又は心原性ショックのある患者
[血管拡張作用により更に血圧を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。]
[9.1.1参照]
- 2.2 閉塞隅角緑内障の患者
[眼圧を上昇させるおそれがある。]
- 2.3 頭部外傷又は脳出血のある患者
[頭蓋内圧を上昇させるおそれがある。]
- 2.4 高度な貧血のある患者
[血圧低下により貧血症状(めまい、立ちくらみ等)を悪化させるおそれがある。]
- 2.5 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤(シルデナフィルクエン酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、タダラフィル)又はグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤(リオシグアト)を投与中の患者[10.1参照]

- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
高い血中濃度が持続するおそれがある。本剤は、主として肝臓で代謝されるが、一般に肝機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤 シルデナフィルクエン酸塩(バイアグラ、レバチオ) バルデナフィル塩酸塩水和物(レビトラ) タダラフィル(シアリス、アドシルカ、ザルティア) [2.6参照]	併用により、降圧作用を増強することがある。 本剤投与前にこれらの薬剤を服用していないことを十分確認すること。また、本剤投与中及び投与後においてこれらの薬剤を服用しないよう十分注意すること。	本剤はcGMPの産生を促進し、一方、ホスホジエステラーゼ5阻害作用を有する薬剤はcGMPの分解を抑制することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。
グアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤 リオシグアト(アデムバス) [2.6参照]		本剤とグアニル酸シクラーゼ刺激作用を有する薬剤は、ともにcGMPの産生を促進することから、両剤の併用によりcGMPの増大を介する本剤の降圧作用が増強する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

下記の薬剤等との相互作用により、過度の血圧低下が起こった場合には、本剤を剥離し、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール摂取	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。
利尿剤	血圧低下等が増強されるおそれがある。	血圧低下作用を増強させる。
血管拡張剤 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤	頭痛、血圧低下等の副作用が増強されるおそれがある。	血管拡張作用が増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上 ^(注1)	0.1~5%未満 ^(注1)	0.1%未満 ^(注1)	頻度不明
循環器		血圧低下	めまい・ふらつき、熱感、潮熱、動悸	
精神神経系		頭痛		脱力感、不快感
過敏症	皮膚の刺激感		発疹	
皮膚	一次刺激性の接触皮膚炎(刺激症状、発赤、そう痒等) ^(注2) 、アレルギー性接触皮膚炎		接触性皮膚炎の後の色素沈着(軽度)	
消化器			悪心	胃部不快感、食欲不振、嘔吐

注1) 発現頻度は使用成績調査を含む。

注2) 貼付部位を変えたり、副腎皮質ステロイド軟膏を塗布するなどの適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

自動体外式除細動器(AED)の妨げにならないように貼付部位を考慮するなど、患者、その家族等に指導することが望ましい。

14.2 薬剤貼付時の注意

14.2.1 皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位には貼付しないこと。
14.2.2 貼付部位に、発汗、湿潤、汚染等がみられるときは清潔なタオル等でよくふき取ってから本剤を貼付すること。特に夏期は、一般的に密封療法では皮膚症状が誘発されることが知られているので、十分に注意して投与すること。

14.2.3 皮膚刺激を避けるため、毎回貼付部位を変えること。[8.6参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤使用中に本剤又は他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤に対し、耐薬性を生じ、作用が減弱することがある。
なお、類似化合物(ニトログリセリン)の経皮吸収型製剤での労作狭心症に対するコントロールされた外国の臨床試験成績によると、休業時間を置くことにより、耐薬性が軽減できたとの報告がある。
15.1.2 硝酸イソソルビド製剤の投与によって、メトヘモグロビン血症があらわれたとの報告がある。

22. 包装

50枚[(1枚×10)×5]
100枚[(1枚×10)×10]
350枚[(1枚×7)×50]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分(1枚中)	添加剤
フランドルテープ40mg	硝酸イソソルビド40mg	アクリル酸・アクリル酸オクチルエステル共重合体、ミリスチン酸イソプロピル、ポリイソシアネート液

3.2 製剤の性状

販売名	性状・剤形	大きさ	識別コード等
フランドルテープ40mg	白色半透明の粘着テープ剤で、背面被覆材は透明である。	63.5mm×63.5mm	アルミ袋
			613
			テープ本体
			フランドルテープ®

4. 効能又は効果

狭心症、心筋梗塞(急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は狭心症の発作寛解を目的とした治療には不適であるので、この目的のためには速効性の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用すること。

6. 用法及び用量

通常、成人に対し、1回1枚(硝酸イソソルビドとして40mg)を胸部、上腹部又は背部のいずれかに貼付する。貼付後24時間又は48時間ごとに貼りかえる。
なお、症状により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与に際しては、症状及び経過を十分に観察し、狭心症発作が増悪するなど効果が認められない場合には他の療法に切りかえること。
- 8.2 硝酸・亜硝酸エステル系薬剤を使用中の患者で、急に投与を中止したとき症状が悪化した症例が報告されているので、休薬を要する場合には他剤との併用下で徐々に投与量を減じること。また、患者に医師の指示なしに使用を中止しないよう注意すること。
- 8.3 本剤の貼付により過度の血圧低下が起こった場合には、本剤を剥離し、下肢の挙上あるいは昇圧剤の投与等、適切な処置を行うこと。
- 8.4 起立性低血圧を起こすことがあるので注意すること。
- 8.5 本剤の投与開始時には、他の硝酸・亜硝酸エステル系薬剤と同様に血管拡張作用による頭痛等の副作用を起こすことがある。このような場合には鎮痛剤を投与するか、減量又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。
また、これらの副作用のために注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こることがあるので、このような場合には、自動車の運転等の危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.6 本剤の貼付により皮膚症状を起こすことがある。このような場合には、貼付部位を変更しステロイド軟膏等を投与するか、投与中止するなど適切な処置を行うこと。[14.2.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 低血圧の患者(重篤な低血圧のある患者を除く)
血管拡張作用により更に血圧を低下させるおそれがある。[2.1参照]
- 9.1.2 原発性肺高血圧症の患者
心拍出量が低下しショックを起こすおそれがある。
- 9.1.3 肥大型閉塞性心筋症の患者
心室内圧較差の増強をもたらす、症状を悪化させるおそれがある。
- 9.2 肝機能障害患者
減量するなどして使用すること。高い血中濃度が持続するおそれがある。
- 9.3 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- 9.4 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

(2023年3月改訂)

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文を閲覧できます。

フランドルテープ
トアエィヨー株式会社
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地
(01)14987142011602



【文献請求先・お問い合わせ先】
トアエィヨー株式会社 信頼性保証部/電話 0120-387-999

※その他詳細は製品電子添文をご参照下さい。



経皮吸収型製剤使用マニュアル ～安全に使用いただくために～

2015年10月 第1版発行 2016年8月 第2版発行 2019年3月 第3版発行 2019年6月 第4版発行 2020年2月 第5版発行 2021年10月 第6版発行
2024年5月 第7版発行

監修：塩原 哲夫

企画：トーアエイヨー株式会社 〒104-0032 東京都中央区八丁堀3-10-6 TEL:03-5542-8800(代)

制作：株式会社ユニ企画

禁無断転載
BTP03001-202405-U