

アダラート CR 錠の1日2回投与

先日（12月10日）の富山県薬剤師会主催の研修会で、今年上半期における個別指導の指摘事項の中にアダラート CR 錠の1日2回の使用例が上がっていました。またある薬局では1日3回で出してくる処方医もいるとのことでした。

ご存知のように、CR 錠は添付文書上では用法は1日1回となっています。高血圧には必要に応じ漸次増量、狭心症には適宜増減の表記があります。適宜増減とは一般には常用量の1/2～2倍量（但し上限量範囲内）までとされ、回数についても1日1回であれば2回までは良いという解釈もあります。

ただ、これは治療効果のエビデンスがあるわけではなく、あくまで医師の裁量で判断されるべきものとされています。従って、疑義照会の対象とするかどうかは難しい点もありますが、個別指導で指摘を受ける以上は何らかの形で疑義照会をしておく必要があると思われます。

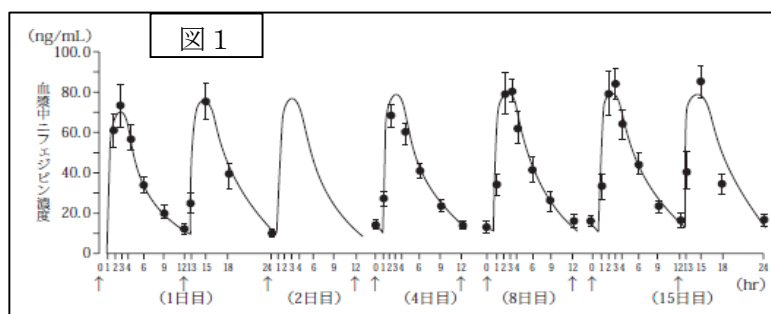
ここではアダラート CR 錠という1日1回製剤を1日2回投与で出すメリットを血中濃度で追ってみたいと思います。

1) 血圧降下薬の流れ

1日に渡りおだやかに血圧を下げるのが血圧をコントロールする上で良いと言われてきており、1日1回製剤が求められるようになってきました。

2) アダラートの開発の歴史

アダラートは当初は1日3回製剤として販売されていました。そこで持続性を持たせるため製剤的に工夫をしてアダラート L 錠を開発しました。それでも、この製剤の血中濃度半減期は2.12～2.47時間で、投与後12時間後の血中濃度は、かなり低い値を示しています。さらにアダラート L 錠1日40mg分2の連続投与(図1)でも分かるように最低血中濃度と最高血中濃度の差が大きいことが示されています。



3) アダラート CR 錠の登場

やがて薬剤そのものの半減期が30時間以上と長いため1日にわたり穏やかに血圧を下げるノルバスク錠などのアムロジピン製剤が1日1回製剤として登場してきました。その情勢の中でアダラートは1日1回製剤への転換を図ります。

次ページ図2の白地部分の外装部に持続的に薬剤を放出する仕組みを取り入れ、内核部に放出速度を速める工夫をした二重構造物を作成し、消化管上部で持続的に放出、消化管下部では早く放出することで1日にわたり血中濃度の維持ができるような製剤ができあがりました。

その血中濃度推移は次ページ図3のように2峰性を示し、アダラート L に比べますと定常状態における Cmax が低くかつ Cmin は高くなるようななだらかな血中濃度を維持でき、1日1回の投与で24時間の降圧効果持続が可能になったとしています。

図 2

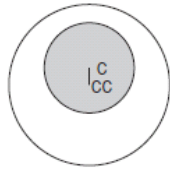
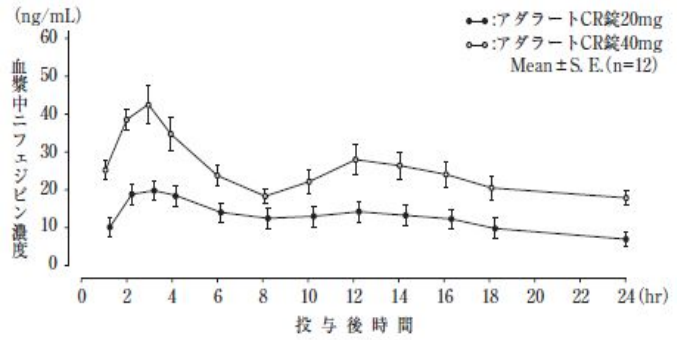


図 3



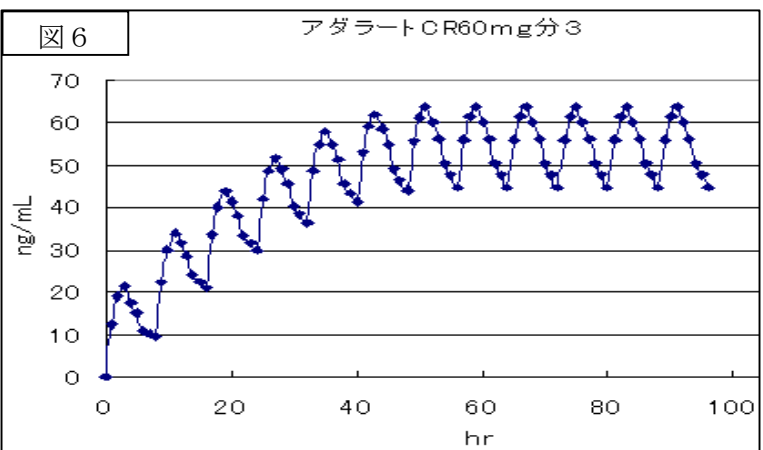
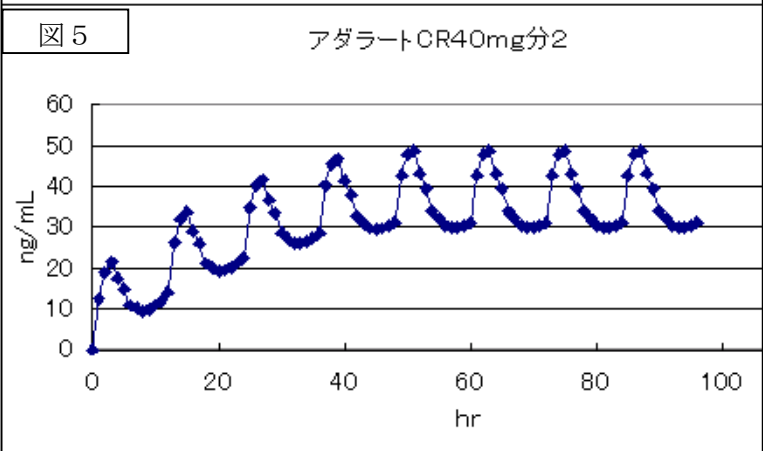
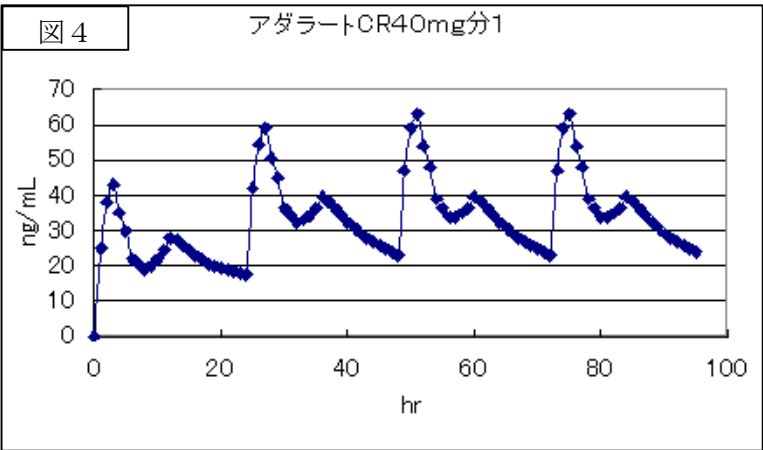
4) アダラートCR錠の1日2回投与と1日3回投与の血中濃度の予測

個別指導で指摘されている方法ですとどのような血中濃度の具合になるのか、図3の1日1回の血中濃度パターンから予測して連続投与した時の推定図を紹介します。

- 図4：1日40mgを1日1回投与
- 図5：1日40mgを1日2回投与
- 図6：1日60mgを1日3回投与(狭心症の最大投与量)

図4と図5を比べますと、分2の方が定常状態での最高血中濃度は下がりますが、最低血中濃度は上昇し、両者の幅が狭まり、よりなだらかな安定した血中濃度を維持できています。アダラートL製剤を1日2回で投与するより遥かになだらかな推移をしている事も分かります(図1参照)。

図4と図6では1日量が異なるために直接比較はできませんが、同様のことが言えます。



5) まとめ

以上、実測値ではないので大まかな傾向としてしか把握できませんが、アダラートCR錠を1日2回で使用すると、CR錠の1日1回やアダラートL錠1日2回より変動が少なく安定した血中濃度を1日に渡って維持できるというメリットがあると言えそうです。

【終わり】