テオフィリン徐放性製剤での唾液中濃度と血中濃度との相関関係^{*1}松尾直枝, 梅村みどり, 近藤由利子^{*2}, 松井純一^{*3}, 足高 毅, 福島保喜^{*4}東邦大学医学部附属大森病院薬剤部^{*2}, 同病院小児科^{*3}, 同病院第二内科^{*4}Correlation between Plasma and Saliva Concentrations of Theophylline
by Sustained-Release Theophylline Preparation (Theo-Dur®)^{*1}NAOE MATSUO, MIDORI UMEMURA, YURIKO KONDO^{*2}, JUN-ICHI MATSUI^{*3},TSUYOSHI ASHITAKA, YASUNOBU FUKUSHIMA^{*4}Hospital Pharmacy^{*2}, Department of Pediatrics^{*3}, The 2nd Department of Internal
Medicine^{*4}, Toho University School of Medicine and Ohmori Hospital

(Received January 5, 1987)

In order to investigate the predictability of theophylline concentrations in plasma from those in saliva, the total concentration (bound plus free) in plasma (Pt) and the free (unbound) concentration (Pf) were compared with the concentration in saliva (S), respectively.

Ten healthy males and three females were orally administrated a sustained-release theophylline preparation (Theo-Dur®) by a single dose of 8.13 mg/kg and then, as the second experiment, six out of the above thirteen volunteers were administrated 400 mg of theophylline daily for five days.

In the experiment of the single dose, there was no significant difference in the elimination half-life of theophylline between plasma and saliva. And both the ratios of S/Pt and S/Pf were 0.61, 1.60, respectively, up to 24 hours of dosing. In the case of multiple dose administration, 33.3 and 61.1% of the predicted Pt and Pf values which were calculated from the S/Pt and S/Pf for each volunteer coincided with the measured values within the deviation of $\pm 10\%$, respectively. Moreover, S/Pt and S/Pf in the second experiment made a great change in comparison with them in the experiment of the single dose. From these results it was concluded that the use of saliva to predict theophylline concentrations in plasma has a substantial error and may lead to incorrect dosage adjustments.

Keywords—sustained-release theophylline preparation; saliva concentration; correlation between plasma and saliva concentrations; prediction of plasma concentration

緒 言

近年、わが国においても各医療施設で、薬物血中濃度の測定とその解析による投与・管理が推進されている。また、頻回にわたる採血の負担を軽減し、時間・場所にも制約されない方法として、唾液中の薬物濃度の測定が試みられており¹⁾、気管支喘息治療薬として広く用いられているテオフィリンについても、その血液中および唾液

中濃度の相関関係に関する報告が多く見られるようになった²⁻⁵⁾。

一方、テオフィリンの血中濃度変化を最小限に抑え、一定の血中濃度をより長時間保つような、種々の徐放性製剤が開発され、TDM (Therapeutic Drug Monitoring) を実施する上で、これら製剤服用時の体内動態を把握しておくことも必要になってきた。

そこで、今回著者らは、東邦大学大森病院で繁用されているテオフィリン徐放性製剤を用いて、その体内動態を確認するとともに、唾液中濃度を同時に測定し、血中濃度との相関関係を調べた。また、テオフィリン連続投与時における血中濃度の唾液濃度測定による予測の可

*1 日本薬学会第105年会(金沢, 1985年4月)で発表。

*2-4 東京都大田区大森6丁目11-1; 11-1, Ohmori 6-chome, Ohta-ku, Tokyo, 143 Japan

能性についても検討した。さらに、唾液中濃度は、血中非結合型薬物濃度にはほぼ等しいとも考えられている^{6,7)}ので、非結合型濃度に関しても同様の検討をしたので、その結果も合わせて報告する。

試 験 の 部

試験には、本試験の意図を理解した上で、13名（男10，女3）の健康成人が参加した（Table 1）。

内服試験は、以下の方法で実施した。

試験Ⅰ：単回投与試験

テオフィリン徐放錠（Theo-Dur® 100mg 錠，日研化学，Lot No. B65；以下 TP 錠）を、体重当り 8～10mg を目安として約 150 ml の水と共に投与した。ただし、その量が 500mg をこえる場合は 500mg の投与とした。

被験者には、TP 錠投与の少なくとも24時間前から試験終了まで、紅茶などのキサンチン類含有物の摂取を禁止した。また、絶食条件は、TP 錠投与の12時間前から5時間後までとし、この間の水以外の飲食を禁止した。

血液は、投与前および投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 12, 24時間に、肘静脈から1回約 3ml を Dry EDTA 加採血管採取した。採血後は速やかに血漿を分離し、さらにその約 1ml はアミコン（特製の限界ろ過用容器（MPS-1）に移し、25°C, 1,000rpm（KOKUSAN, H-103RS）で10分間遠心した。また、採血と同時に、口中に綿花を含んで刺激する方法で混合唾液（以下唾液）を採取した。採取した血漿および唾液は、定量時までそれぞれ冷凍お

よび冷蔵保存した。

試験Ⅱ：連続投与試験

試験Ⅰ終了後、2週間以上時間をおいたのち、13名の被験者のうち任意の6名に TP 錠 1 日 400 mg（8時，20時），5日間の連続投与試験を実施した。血液および唾液の採取は、報告開始3日目，4日目，5日目の15時に試験Ⅰと同様の方法で行った。なお、大森・猪爪ら^{8,9)}により、食事の影響がないことが報告されているので、この試験の期間中は、特に食事の制限をしなかった。

測定法

血中総テオフィリン濃度（以下 Pt），同非結合型濃度（以下 Pf）および唾液中テオフィリン濃度（以下 S）は、いずれも EMIT® 法を用いて測定した。なお、著者らは、EMIT® 法で唾液中の薬物濃度測定が可能であること、および、口中に綿花を含んで唾液を採取する方法は、薬物濃度測定に支障をきたさないことを確認している。また、唾液の冷蔵保存についても採取後2週間まで、測定結果に変動のないことを確認している。なお、今回の試験では、事前に日内の唾液 pH 変化を調べた結果と Mucklow ら⁷⁾の報告より、唾液の pH については特に考慮しなかった。

結 果

1. 単回投与試験

(1) 血液および唾液中濃度：被験者に TP 錠を1回投与（ 8.13 ± 0.75 mg/kg; mean $\pm$ S.D.）した後の Pt,

Table 1. Subjects Characters

Subj. No.	Sex	Age (yr.)	Height (cm)	Weight (Kg)	Smoking habit
1	M	26	174	67	0
2	M	25	165	52	0
3	M	29	169	68	-
4	M	30	170	60	0
5	M	27	172	62	0
6	M	27	179	72	0
7	M	24	163	58	0
8	M	29	170	60	0
9	M	25	167	67	-
10	F	27	154	45	-
11	F	24	156	65	-
12	M	24	168	61	-
13	F	26	152	46	-

Fig. 1. Time Course of Plasma and Saliva Theophylline Concentration after Administration of Sustained Release Theophylline to 13 Healthy Volunteers (mean $\pm$ S.D.)

●— Plasma total; ○— Plasma free;
□— Saliva

Pf, S の変化を Fig. 1 に示した. 各濃度とも, 投与後約 6.8 時間でピークに達し以後次第に減少した. 消失相の生物学的半減期 (mean $\pm$ S.D.) はそれぞれ, 7.08 ± 1.18 , 6.01 ± 1.86 , 6.15 ± 1.35 時間で, 各値の間には有為な差は認めず ($P > 0.01$), 喫煙習慣の有無による差も認められなかった ($P > 0.001$). なお, 生物学的半減期は, 消失相の実測値から最小二乗法により求めた.

(2) 血中濃度と唾液中濃度の関係: Pt と S, Pf と S の関係をそれぞれ, Fig. 2A, Fig. 2B に示した. いずれもほぼ 0 を通る直線となり, その相関係数はそれぞれ 0.987, 0.955 であった.

Fig. 3. Ratios of S/Pt and S/Pf of Theophylline Concentrations in 13 Volunteers after Single Oral Dose Administration (mean $\pm$ S.D.)

●— S/Pt; ○— S/Pf

S/Pt, S/Pf の服用時間後の変化を Fig. 3 に示した. それぞれの値は, 0.61 ± 0.10 ($n=92$), および 1.60 ± 0.44 ($n=91$) であった.

2. 連続投与試験 (S からの Pt または Pf への予測性)

(1) 生体内動態値による予測: 単回投与試験で得られたテオフィリンの体内動態値を用いて, 5 日間連続服用時の Pt および Pf の予測曲線およびそれぞれの実測値の一例を Fig. 4A, Fig. 4B に示した.

シミュレーション値から $\pm 10\%$ に存在する実測値の割合は, 被験者 6 名のそれぞれ 3 個ずつのデータ, 計 18 個のうち, Pt では 38.9%, Pf では 33.3% であった. また, 3 点すべてが $\pm 10\%$ に存在する者はおらず, 実測値

Fig. 2. Correlation between Saliva and Plasma Theophylline Concentrations in 13 Volunteers after Single Oral Dose Administration

A. Saliva-Plasma total, B. Saliva-Plasma free (95% confidence interval)

Fig. 4. Expected Plasma Theophylline Concentration during Multiple Oral Dose Administration of Volunteer No.1 (●; measured mean concentrations)

A. Saliva-Plasma total, B. Saliva-Plasma free

Fig. 5. Theophylline Concentration Predicted from the Regression Line (●; mean concentrations measured in the 3rd, 4th and 5th day from the left) The bard are range of calculated concentration.

A. Saliva-Plasma total, B. Saliva-Plasma free

と予測値の誤差率は2%から80%にまでおよんだ。

(2) S-Pt, S-Pf 直線による予測: Fig. 2で示した直線から予測するPt, Pf幅と, それぞれの実測値をFig. 5A, Fig. 5Bに示した。Ptでは77.8%, Pfでは88.9%の実測値が予測値の幅の中に存在した。しかし, Ptでは予測値の幅は平均で $2.72\mu\text{g/ml}$ で, この値は治療有効濃度幅が $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ ¹⁰⁻¹⁴⁾であることを考えると, その約30%にあたる。

(3) S/Pt, S/Pfによる予測: 各被験者の単回投与試験時に得られたS/Pt, S/Pfから予測するPt, Pfはそれぞれ33.3%, 61.1%の実測値が予測値幅の中に存在した。また, Ptの予測値幅は平均 $1.32\mu\text{g/ml}$ であった。さらに, 各被験者の単回, 連続両試験のS/Pt, S/Pfを比較すると, その値の変動率はそれぞれ3.2~44.6%,

0~40.5%であった。

なお, 両試験を通じて錠服用によると思われる体の異常を訴えた者はいなかった。

考 察

徐放性製剤を用いて治療を進めている患者にTDMを実施するために, 徐放性製剤服用時におけるテオフィリン体内動態を確認し, さらに, 患者の採血に伴う負担の軽減および夜間あるいは早朝発作時における血中濃度予測に対する唾液で濃度測定の有用性を検討した。

徐放性製剤での単回投与時におけるPt, PfとSとの相関関係についてのこれまでの報告結果をまとめると, $S/Pt=0.42\sim 0.89$ ^{4,5,8,16)}, $S/Pf=1.96\sim 2.56$ ¹⁶⁾である。今回の試験ではそれぞれ0.61, 1.60であり, 報告

されている結果とはほぼ等しいか、やや低めであった。ところで、これら報告されている値に対する評価はさまざままで、簡単にまとめると①Sの利用はPtの予測に有用である^{2,16)}、②SからPtを予測することは可能と思われるがPfを予測することは困難である^{5,17)}、③S/Ptは、個人差、時間差が大きく、SをPtの予測に用いるのは困難である^{3,4,18-20)}となる。

今回の結果は、単回投与試験で得られたすべての値をまとめると、Pt, PfはそれぞれSと良い相関関係を持つといえる (Fig. 2) が、たとえば、あらかじめ単回投与試験等を実施してその患者の体内動態値, S/Pt, S/Pfを求めておいても、あるいは数名のデータからSとPtまたはPfの関係式を求めておいても、後日のSからPt, Pfを予測することには無理があることを示している。

Sからの予測が困難であることに関しては、唾液の流速, pH, 唾液沈渣と薬物の結合¹⁷⁾口腔粘膜からの逆拡散³⁾などが考えられているが、さらに徐放性製剤では、徐放性であるという製剤学上の特長のために、吸収・分布の見かけの速度が変動し、SとPtまたはPfがパラレルに変化する時間帯が限られてしまうのかもしれない。

以上より、徐放性製剤服用時の血液中テオフィリン濃度を唾液中濃度を測定することによって予測することは困難であり、さらに、これを投与設計・投与管理に応用することは大きな誤りを招く恐れのあることが示唆された。

引用文献

- 1) 斎藤侑也: ファルマシア, **12**, 387 (1976).
- 2) G. Levy, E.F. Ellis and R. Koysooko: *Pediatrics*, **53**, 873 (1976).
- 3) D.L. Uden, K.W. Miller, L.M. Strand, P.B. Johnson and D.E. Zaske: *Ther. Drug Monit.*, **3**, 143 (1981).
- 4) J. Culig, A. Johnson and P. Turner: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **13**, 243 (1982).
- 5) 唯野貢司, 佃俊男, 国分邦男, 青木勇, 丹羽弘司: 薬剤学, **43**, 128 (1983).
- 6) 田村善蔵, 堀岡正義編: “薬物血中濃度測定の実験”, 薬業時報社, 東京, 1981, pp. 99—114.
- 7) J.C. Mucklow, M.R. Bending, G.C. Kahn and C.T. Dollery: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 563 (1978).
- 8) 大森直子, 首藤貴代, 猪爪信夫, 岩奥玲子, 飛野幸子, 中野眞汎: 臨床薬理, **15**, 35 (1984).
- 9) 猪爪信夫, 大森直子, 岩奥玲子, 首藤貴代, 飛野幸子, 松下涼子, 従二和彦, 中野眞汎, 松倉誠, 東明正, 松田一郎, 本田涼子: 臨床薬理, **15**, 37 (1984).
- 10) M.M. Weinberger and E.A. Bronsky: *J. Pediatrics*, **84**, 421 (1974).
- 11) K.M. Pfafsky and R.I. Ogilvie: *N. Engl. J. Med.*, **292**, 1218 (1975).
- 12) R.I. Ogilvie: *Clin. Pharmacokin.*, **3**, 267 (1978).
- 13) L. Hendeles, M. Weinberger and G. Johnson: *Clin. Pharmacokin.*, **3**, 294 (1978).
- 14) M.M. Weinberger and E.A. Bronsky: *J. Dis. Child.*, **132**, 876 (1978).
- 15) J.H.G. Johkman, G.K. Koeter, R. Schoenmaker, K. de Vries, J.E. Greving and R.A. de Zeeuw: *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **20**, 73 (1981).
- 16) 唯野貢司, 中島史恵, 国分邦男, 青木勇, 丹羽弘司: 薬剤学, **43**, 137 (1984).
- 17) 上能伊公雄, 長谷川高明, 小倉庸蔵, 横地義郎, 長谷川雅哉, 北沢式文, 高木健三, 佐竹辰夫: 臨床薬理, **15**, 39 (1984).
- 18) E.P. Munch, Ib Søndergaard and B. Week: *Allergy*, **36**, 89 (1981).
- 19) N.N. Khanna, S.M. Somani, A. Boyer, J. Miller, C. Chua and J.A. Menke: *Dev. Pharmacol. Ther.*, **4**, 18 (1982).
- 20) A.H. Jackson, C. Edward, A.S. Cope, R.A. Stockley and R. Purkiss: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **15**, 407 (1983).