第3回 日本臨床薬理学会 1982年12月3～4日 浜松

Theophylline 徐放剤テオナ[®] の体内動態後 藤 光 良^{*1} 仲 本 善 徳^{*1} 杉 山 正 敏^{*1}津 川 基 義^{*1} 中 島 諒 二^{*1} 山 科 肇^{*1}種 田 和 清^{*2} 望 月 吉 郎^{*2}

Theophylline (TP) の有効血中濃度は 10～20 $\mu\text{g/ml}$ とされている。近年欧米において TP の dose-dependent kinetics が報告されているが¹⁾²⁾、本邦において未だその報告はなく、その体内動態に関してのデータは必ずしも一致していない。そこで我々は、今後 TP 維持療法の主流をなすものと思われる TP 徐放剤テオナ[®] を用いて、ほとんど報告のない生物学的利用率を明らかにすると共に、2 種類あるいは 3 種類の投与量での排泄動態を比較検討した。

対象・方法 健康人志願者 10 名〔年齢：25～59 (33.7 $\pm$ 3.2) 歳，体重：43～73 (58.2 $\pm$ 2.8) kg，データはすべて平均値 $\pm$ 標準誤差〕を対象に aminophylline (AP：TP として 200 mg，エーザイ) を 1 日 2 回 12 hr 毎に 3 日間服用後，4 日目の朝，最終服薬終了後，0，0.25，0.5，1，2，4，6，8，10，12 hr に採血，当日中に血中濃度を測定した。血中動態解析には，one compartment model with first order absorption を用い，演算にはコンピューター (TOSBAC 40：東芝) による最小自乗法を使用した。また，同一志願者にテオナ[®] (TP 200 mg 含有) 1 錠を同じプロトコールにて投与，血中濃度を測定した。その平均血中濃度 ($\bar{C}$ ：[AUC]_{0¹²テオナ}/12 にて算出) に基づき 3 群 (Ⅰ：7 $\mu\text{g/ml}$ > Ⅱ：7～10 $\mu\text{g/ml}$ ，Ⅲ：10 $\mu\text{g/ml}$

<) に分類，テオナ[®] およびテオナ P[®] (TP 100 mg 含有) にて投与量をそれぞれ 400，300，100 mg に変更，同様の投与計画に従い投与，血中濃度を測定した。増量にもかかわらず $\bar{C}$ が 10 $\mu\text{g/ml}$ をこえない症例については，更に 400，600 mg まで増量した。各投与には少なくとも 2 週間の間隔をおいた。なお血中濃度の測定には Schack and Waxler 変法³⁾ を用いた。また採血前 2 日間は，コーヒー，お茶等 xanthine 含有の食物，飲料の摂取は禁止した。

結果 AP およびテオナ[®] (TP として 200 mg) 連続服用時の AUC はそれぞれ 94.2 $\pm$ 11.5，91.6 $\pm$ 10.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり，[AUC]_{0¹²テオナ}/[AUC]_{0¹²AP} で計算された relative bioavailability は 0.98 $\pm$ 0.03 であった。AP 中の TP の吸収率がほぼ 100% とされていることから，テオナ[®] 中の TP がほとんど吸収される事を示している。最高，最低濃度の差は AP，テオナ[®] でそれぞれ 6.4 $\pm$ 0.5，2.8 $\pm$ 0.3 $\mu\text{g/ml}$ であり，テオナ[®] が 12 hr の投与間隔中ほぼ一定の血中濃度を示す製剤である事を示している。これらの結果はテオナ[®] の TP 徐放剤としてのすぐれた特徴といえるであろう。

Ⅰ～Ⅲ群の $\bar{C}$ は，Ⅰ群では 200，400 mg で 4.4 $\pm$ 0.3，10.6 $\pm$ 1.2 $\mu\text{g/ml}$ (n=3) であり，Ⅱ群では 200，300，400 mg でそれぞれ 8.2 $\pm$ 0.4，13.5 $\pm$ 1.3，17.4 および 24.0 $\mu\text{g/ml}$ (n=6) であり，Ⅲ群では 100，200 mg で 5.4，13.6 $\mu\text{g/ml}$ (n=1) であった。 $\bar{C}$ の平均値はほぼ比例関係にあ

^{*1} 天理病院薬剤部

〒632 奈良県天理市三島町 200

^{*2} 同呼吸器内科

Fig. Relationship between the change in average concentration and the change in the dosage administered with Theona[®] and Theona P[®]. The dotted line indicates proportional change that would occur if theophylline have obey linear kinetics.

るように思われるが、これらのうち1例では300より400 mgの増量により $\bar{C}$ が9.4より24.0まで上昇した。

Fig. に投与量の変化のパーセントと血中濃度の変化のパーセントの関係について示す。2例を除き、linear kineticsより予測される濃度以上の血中濃度を示している事がわかる。またF（吸収率）を1として $F \cdot \text{Dose} / [\text{AUC}]^{0.75}$ テオナより計算された plasma clearance を低投与量時と高投与量時で同一人において比較すると、それぞれ 0.750 ± 0.061 , 0.633 ± 0.059 ml/min/kg で有意に後者が低値を示した。これらの結果は、TP がやはり欧米人で報告されているように Michaelis-Menten 型の排泄を受ける事に基因するものと思われる。

考察 Bioavailability については多くの研究がなされている。しかし、TP のような dose-de-

pendent kinetics が存在する場合、同じか少なくとも同様の投与量において AUC を比較すべきであろう。残念ながら、TP 徐放剤の bioavailability の決定において、投与量の換算を行った上で、AUC を比較している報告がある。これらは今後の TP 錠の bioavailability 研究上留意すべき問題であろう。

従来、TP の投与設計法として linear kinetics に基づく変更法がとられて来た。しかし、この理論では、投与量がかなり変更される場合、思わぬ血中濃度の変化が起こりうると思えねばならない。血中濃度が比例より予想される濃度以上に上昇した事実から、投与量の増量について、Sarrazin ら¹⁾は小児では 50 mg/day 以下、Marlin ら²⁾は成人で TP 徐放剤 1 錠（TP として 125 mg）とする事を推奨している。

前述の如くの著しい濃度の変化を考えると投与量の調整には、とくに血中濃度が $7 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ を示す場合、予期せぬ血中濃度の上昇による副作用を防止するため、最小単位 100 mg/day ずつの増量が無難であろうと思われる。

文 献

- 1) Sarrazin, E. et al. : Dose-dependent kinetics for theophylline : Observations among ambulatory asthmatic children. *J. Pediatr.*, 97 : 825-828 (1980).
- 2) Marlin, G. E. et al. : Serum level monitoring of a new release theophylline formulation in patients with chronic lung disease, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 10 : 265-271 (1980).
- 3) Matheson, L. E. Jr. et al. : Drug interference with the Schack and Waxler plasma theophylline assay. *Am. J. Hosp. Pharm.*, 34 : 496-499 (1977).