DO-309 の健康人における安全性と薬物動態

—第2報：反復経口投与試験—

内 田 英 二^{*1} 長 俊 宏^{*1} 深 澤 一 郎^{*2}
南 雲 晃 彦^{*2} 保 田 国 伸^{*1} 北 代 礼 司^{*1}
小 林 真 一^{*3} 安 原 一^{*1}

(受付：1995年2月20日)(特別掲載)

Safety and Pharmacokinetics of DO-309 in Healthy Volunteers :
Repeated Oral Administration

Eiji UCHIDA^{*1} Toshihiro CHOU^{*1} Ichirou HUKAZAWA^{*2}
Akihiko NAGUMO^{*2} Kuninobu YASUDA^{*1} Reiji KITASHIRO^{*1}
Shinichi KOBAYASHI^{*3} and Hajime YASUHARA^{*1}

^{*1} The Second Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa-University
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142, Japan

^{*2} Medical Foundation Keiyu-Kai, Obara Hospital

^{*3} Department of Pharmacology, St. Marianna University School of Medicine

The safety, tolerability and pharmacokinetics of DO-309 (doxofylline : DOX) a new anti-asthmatic agent, were investigated in 18 healthy male volunteers after repeated oral administration of DO-309 (400 mg and 600 mg b.i.d.) or its placebo for 7 days. Values are mean $\pm$ SD.

All subjects completed the study without any adverse effects. No apparent changes in blood pressure, pulse rate, body temperature or clinical laboratory data were observed in any subjects. Steady-state plasma concentration of DOX was reached within 5-6 days in both treatments. Since non-linear pharmacokinetics was observed for DOX in the single dose study, the accumulation ratio was calculated for each pharmacokinetic parameter obtained from the plasma concentration-time curves after the first and the final dose. In 400 mg b.i.d. treatment, the $AUC_{(0-12h)}$ ratio of DOX was 20.23 ± 13.31 , C_{max} 6.86 ± 2.97 , $t_{1/2}$ 3.70 ± 1.06 and $AUMC/AUC$ 3.23 ± 0.63 . About 70% of the total dose administered was recovered in the urine by 48 hours after the final administration. Michaelis-Menten Kinetics failed to simulate plasma concentration-time curves of DOX for the repeated administration. However, a similar value of the accumulation ratio was observed for each pharmacokinetic parameter of DOX in 600 mg b.i.d. treatment as seen in 400 mg treatment suggesting the probability of the prediction of a steady state

^{*1} 昭和大学医学部第二薬理 〒142 東京都品川区旗の台 1-5-8

^{*2} 現：医療法人財団圭友会小原病院 ^{*3} 聖マリアンナ医科大学薬理

concentration of DOX using the parameters obtained from the first dose.

Repeated dosing of DO-309 both 800 mg/day and 1,200 mg/day treatments were well tolerated. We concluded that the results support the feasibility of early Phase II study in asthmatic patients.

Key words : DO-309, anti-asthmatic agent, repeated administration, safety, pharmacokinetics

結 言

DO-309 (一般名 doxofylline) はイタリアの ABC 社で開発され、日本で現在開発中の新しい気管支拡張薬であり、化学構造式はキサンチン骨格の7位に dioxolane 環を持つキサンチン誘導体である。Doxofylline (DOX) およびその主代謝物である theophylline-7-acetic acid (T-7A), hydroxyethyl theophylline (OH-ET) の化学構造を Fig. 1 に示す。

DO-309 の気管支拡張作用は主に DOX によるもので、代謝物 OH-ET の気管支拡張作用は DOX と比較し極めて弱い¹⁾。また、T-7A には気管支拡張作用がないことが報告されている²⁾。

DOX は動物実験にて気管支拡張作用、鎮咳作用が theophylline より強いことが確認されており³⁾、トロンボキサン類およびロイコトリエン類の生成抑制作用も認められている⁴⁾。また、アデノシン受容体に対する親和性が theophylline の 1/10~1/20 であることが報告されている^{5,6)}。

臨床においてはイタリアですでに “Ansimar” の商品名で発売されており、気管支喘息およびその他の閉塞性肺疾患の肺機能に対する著明な改善効果が認められている⁷⁻⁹⁾。また、副作用は theophylline と比較して少なく、中枢神経系および循環器系の副作用はほとんど発現していない^{10,11)}。Theophylline は有効安全血中濃度が 5~20 µg/ml と極めて狭いため、臨床使用時には TDM (therapeutic drug monitoring) を行い患者の血中濃度を監視し副作用の発現に注意しなければならないが、本薬の場合安全性の高いことが認められ、イタリアでの上市後も TDM を行わずに問題なく使われている。また、米国でもその有効性と安全性を確認すべく開発が進められている。

Fig. 1 DOX, T-7A および OH-ET の化学構造式

以上より DO-309 の気管支拡張薬としての開発の意義を認め、日本において平成4年4月から7月にかけて第1相臨床単回経口投与試験を実施した。その結果、DO-309 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1,000 mg および 1,200 mg で安全性に問題がないことが確認された¹²⁾ので、今回、第1相臨床反復経口投与試験を実施し、DO-309 の安全性と薬物動態を検討した。

試験方法

1. 実施場所および期間

本試験は、医療法人社団八王子中央病院で平成4年8月1日~9月15日にかけて行われた。

2. 被験者

健康成人男子志願者 18 名 (非喫煙者) を内科的診察、血液一般検査、血清生化学的検査、尿検査とともに、HBs 抗原・抗体、HC 抗体、梅毒血清反応、血圧、心電図および胸部 X 線検査により異常のないことを確認し選抜した。なお、志願者全員には試験前に試験の目的および方法、予想され

Tab. 1 被験者の背景

Step	被験者 No.	イニシャル	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (cm)
800 mg/日 投与群	81	T T	24	70.0	175.0
	82	R I	23	64.5	180.0
	83	S N	21	57.0	160.8
	84	M K	25	72.5	182.6
	85	R S	21	58.0	175.2
	86	K Y	22	65.5	178.3
	87	T H	21	57.5	174.7
	88	R K	20	70.5	171.6
	89	M K	21	67.0	172.9
Mean			22.0	64.7	174.6
SD			1.7	6.0	6.2
1,200 mg/日 投与群	91	E M	23	57.5	168.2
	92	T N	22	67.5	176.9
	93	M N	21	51.5	166.0
	94	M K	23	61.0	173.4
	95	Y W	20	50.5	165.2
	96	E H	20	55.0	168.4
	97	H S	22	66.0	176.7
	98	M N	21	60.5	168.0
	99	H N	20	67.0	177.0
Mean			21.3	59.6	171.1
SD			1.2	6.5	4.9

る効果および危険性等を十分に説明し、治験参加に関する同意を文書にて得た。年齢は平均 21.7 歳 (20~25 歳)、体重は平均 62.2 kg (50.5~72.5 kg)、身長は平均 172.8 cm (160.8~182.6 cm) であった (Tab. 1)。

3. 審査委員会

本治験のプロトコールは八王子中央病院臨床試験審査委員会で審議され承認された。

4. 被験薬剤

DO-309 200 mg 錠：1 錠中に doxofylline 200 mg を含有する白色のフィルムコーティング錠。

プラセボ錠：DO-309 200 mg 錠と外観上識別不能で有効成分を含まない白色のフィルムコーティング錠。

被験薬剤は沢井製薬株式会社に製造された。

5. 投与方法

800 mg/日および 1,200 mg/日の両投与群とも各々 9 名の被験者を実薬群 6 名、プラセボ群 3 名に無作為に分け、800 mg/日投与群では DO-309 200 mg 錠またはプラセボ錠を 1 回 2 錠 1 日 2 回 7 日間 (計 13 回)、1,200 mg/日投与群では DO-309 200 mg 錠またはプラセボ錠を 1 回 3 錠 1 日 2 回 7 日間 (計 13 回)、single-blind 法により反復経口投与した。

いずれの投与群においても、被験者は治験薬を水 180 ml とともに朝・夕食後 30 分に服用し、服用後 2 時間は原則として座位を保つこととした。

6. 投与量の設定

本剤はイタリアで通常 800~1,200 mg/日 (400 mg×2 or 3 回/日) の用量で使用されており、1,600 mg/日 (800 mg×2 回/日) の投与でも良好

Tab. 2 DO-309 反復経口投与試験スケジュール

項 目	服薬前日	第1日目		第2日目		第3日目		第4日目		第5日目	
時 刻	19:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	20:00
投与からの時間	-13	-10	12	24	36	48	60	72	84	96	108
服 薬		▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼
食 事	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
採	薬物濃度		↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑	↑		↑↑*		↑		↑↑*	↑*
血	臨床検査		↑			↑		↑		↑	
採	臨床検査		↑			↑		↑		↑	
尿	蓄 尿		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆

項 目	第6日目		第7日目		第8日目		第9日目		第10日目		第11日目	事後検査
時 刻	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	20:00	8:00	
投与からの時間	120	132	144	156	168	180	192	204	216	228	240	
服 薬	▼	▼	▼									
食 事	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
採	薬物濃度	↑↑*	↑*	↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑	↑	↑	↑	↑				
血	臨床検査	↑		↑		↑					↑	↑
採	臨床検査	↑		↑		↑					↑	↑
尿	蓄 尿	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	

第1, 7日目の薬物濃度採血時間は0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間とする。

第3, 5, 6日目の薬物濃度採血時間は0, 1.5時間(*: 400 mg b.i.d), あるいは12時間(#: 800 mg b.i.d., 第5, 6日目)とする。

事後検査は1週間後に上記試験項目にて実施する。

な忍容性が得られている。日本ではすでに健康成人男子に対する単回経口投与試験を、イタリアでの1回服用量の1/2である200 mg から開始し、400 mg, 800 mg, 1,000 mg および1,200 mg で行い安全性に問題はなかった。今回反復経口投与試験の用量を、国内での1日服用量と推定される800~1,200 mg の範囲のうち低用量である800 mg (400 mg×2回)および高用量である1,200 mg (600 mg×2回)と設定した。

7. 検査項目

以下の項目について実施した。

1) 自覚症状・他覚所見

治験期間中に被験者が自発的に訴えた自覚症状、あるいは他覚的に認められた副作用を記録した。

2) 聴打診、血圧、脈拍、体温および心電図

血圧および脈拍数は自動血圧計にて座位で測定した。

Tab. 3 自覚症状

Step	被験者 No.	症状内訳	程度	出現時刻		因果関係
800 mg/日 投与群	2 (プラセボ)	頭痛	±	第 4 日	7：00～10：00	なし
		頭痛	±	第 6 日	8：00～12：30	なし
	7	眠気	+	第 7 日	8：00～17：00	なし
1,200 mg/日 投与群	1 (プラセボ)	腹痛	+	第 7 日	8：00～ 9：00	なし
		腹痛	+		13：00～13：30	なし
	2	腹痛	+	第 3 日	4：00～ 5：00	不明
		腹痛	±		15：00～16：00	不明
		腹痛	++	第 4 日	3：00～ 5：00	不明
		腹痛	+		11：00～12：00	不明
		腹痛	+		16：00～16：30	不明
		腹痛	++	第 5 日	4：00～ 6：00	不明
		腹痛	+	第 7 日	3：00～ 4：00	不明
	7	下痢	+	第 3 日	20：00～24：00	なし
		腹痛	+		20：00～24：00	なし
	8	口内炎	+	第 5 日		なし

程度は ±:軽度,+:軽度,++:中等度,+++:重度に分類した。

3) 臨床検査

以下に示す血液一般, 血液生化学および尿検査を Tab. 2 に示したスケジュールに従い実施した。

(1) 血液一般検査: 赤血球数, 白血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 網状赤血球数, 白血球百分率, 血小板数, プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間。

(2) 血液生化学検査: 総蛋白, 蛋白分画, アルブミン, A/G 比, 総ビリルビン, 間接ビリルビン, GOT, GPT, AL-P, LAP, LDH, γ -GTP, コリンエステラーゼ, 総コレステロール, トリグリセリド, BUN, クレアチニン, アミラーゼ, 尿酸, 血糖, 総胆汁酸, CPK, ZTT, TTT, Na, Cl, K, Ca, P。

(3) 尿検査: 色調, 混濁, 比重, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, ケトン体, 潜血, 沈渣, ビリルビン, pH。

4) 薬物動態

採血および蓄尿を Tab. 2 のスケジュールに従い実施した。

(1) 採血: 1回 7 ml の静脈血を採取した後, 遠心分離操作にて血漿を分離し, 分析開始まで

-20°Cで凍結保存した。

(2) 蓄尿: 尿は容量と pH を測定した後, 8 ml を検体用, 80 ml を保存用として分析開始まで -20°Cで凍結保存した。

血漿中および尿中の DOX およびその代謝物である T-7A および OH-ET の測定は, UV 検出器を装備した高速液体クロマトグラフィを使用し, 沢井製薬株式会社にて行った。

なお, 本法の検出限界は DOX 0.1 $\mu\text{g/ml}$, OH-ET: 0.05 $\mu\text{g/ml}$ および T-7A: 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5) 解析方法

データはコンピュータシステムに組み入れ, 解析には Reflex (release 2.0), Lotus 1-2-3 (release 2.3), Siphar (version 4.0), Slide Write Plus (version 4.0), SPSS (release 3.1) のソフトプログラムを使用した。

血漿中 DOX について第1日の初回投与後および第7日の最終投与(第13回投与)後の薬物動態学的パラメータを算出した。

消失半減期 ($t_{1/2}$) は $t_{1/2} = 0.693/\lambda$ より求め, λ は血漿における DOX の最終消失相から logarith-

Fig. 2 DOX の血漿中平均濃度-時間曲線
(400 mg b.i.d.×13 回)

Fig. 3 代謝物の血漿中平均濃度-時間曲線
(400 mg b.i.d.×13 回)

Tab. 4 未変化体および代謝物の薬物動態学的パラメータ (400 mg b.i.d×13 回)
初回投与後および最終投与後

	Day	AUC _(0~12h) (μg・h/ml)	C _{max} (μg/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2λ1} (h)	t _{1/2} (h)	AUMC/AUC (h)
DOX	1	6.73±3.28	2.27±0.75	1.00±0.29	—	2.10±0.85	3.42±1.23
	7	101.63±27.71	13.37±2.58	1.00±0.29	—	7.02±1.44	10.47±2.40
	Ratio	20.23±13.31	6.86±2.97	1.11±0.51	—	3.70±1.06	3.23±0.63
T-7A	1	7.66±2.17	3.60±0.93	1.00±0.29	0.64±0.19	2.29±0.78	2.73±0.44
	7	9.23±1.97	1.17±0.27	1.50±0.29	2.67±1.23	12.49±5.94	16.35±7.16
	Ratio	1.24±0.18	0.33±0.02	1.64±0.63	4.48±2.03	5.72±3.07	6.11±3.05
OH-ET	1	7.09±1.29	0.90±0.16	1.75±0.25	—	7.07±0.76	10.95±1.14
	7	12.50±2.16	1.14±0.20	3.67±0.47	—	9.97±1.53	17.20±1.66
	Ratio	1.77±0.11	1.26±0.11	2.11±0.25	—	1.42±0.21	1.58±0.16

平均±SD, n=6

mic regression analysis より求めた消失速度定数とした。

最高血漿中濃度 (C_{max}) および到達時間 (t_{max}) は各個人のデータより求めた。

AUC は各 step 最終測定点まで DOX 濃度時間推移より台形法で求めた。

AUMC については台形法および消失速度定数を用いて推定した値の総和とした。AUMC/AUC は MAT (mean absorption time) と MRT (mean residence time) の和と考えた。

クリアランス (CL) は CL/F=dose/AUC より

求めた。なお、F (systemic availability) は本試験で求めることができないので、DO-309 の bioavailability として報告のある 63±25% を参考データ¹³⁾とした。

また、代謝物 T-7A および OH-ET については C_{max}, t_{max} および AUC を同様の方法にて求めた。

結 果

1. 安全性

1 例の脱落もなく、すべての被験者が治験を完了した。

Fig. 4 DOX の血漿中平均濃度-時間曲線
(600 mg b.i.d.×13 回)

Fig. 5 代謝物の血漿中平均濃度-時間曲線
(600 mg b.i.d.×13 回)

Tab. 5 未変化体および代謝物の薬物動態学的パラメータ (600 mg b.i.d×13 回)
初回投与後および最終投与後

	Day	AUC _(0-12h) (μg·h/ml)	C _{max} (μg/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2α1} (h)	t _{1/2} (h)	AUMC/AUC (h)
DOX	1	16.61±9.77	3.72±1.21	1.67±0.24	—	3.05±1.44	5.24±2.06
	7	251.62±50.27	27.15±4.53	1.58±0.34	—	7.61±1.82	14.65±2.12
	Ratio	22.45±13.04	8.06±2.60	0.94±0.12	—	2.95±1.20	3.14±0.94
T-7A	1	10.63±0.75	4.42±0.44	1.42±0.19	0.74±0.07	3.45±1.95	3.85±1.27
	7	11.88±0.93	1.32±0.11	1.83±0.55	0.47±4.98	17.24±3.02	24.01±4.16
	Ratio	1.12±0.04	0.30±0.03	1.31±0.37	6.07±6.09	6.52±2.75	6.75±1.74
OH-ET	1	9.14±1.21	1.14±0.21	1.75±0.25	—	7.75±2.09	12.24±3.05
	7	15.42±1.63	1.37±0.15	3.45±0.93	—	13.13±2.75	23.13±2.67
	Ratio	1.70±0.14	1.22±0.20	2.04±0.72	—	1.76±0.40	1.97±0.36

平均±SD, n = 6

治験期間中訴えのあった自覚症状を Tab. 3 に示した。1,200 mg/日投与群の被験者 No. 2 に計 7 回の腹痛が発現したが、入院という状況と個人の性格的な面が強く影響したと考えられ、乳糖服用にて短時間で症状は消失した。しかし薬剤との因果関係も完全には否定できないので不明と判定した。その他投与前後の臨床検査値等、薬剤に起因すると思われる異常変動および異常所見は認められなかった。

2. 薬物動態

1) 血漿中薬物動態

800 mg/日投与群の DOX 平均血漿中濃度推移を Fig. 2 に、代謝物 T-7A および OH-ET の平均血漿中濃度推移を Fig. 3 に示し、各々の薬物動態学的パラメータを Tab. 4 に示した。また、1,200 mg/日投与群の DOX 平均血漿中濃度推移を Fig. 4 に、T-7A および OH-ET の平均血漿中濃度推移を Fig. 5 に示し、各々の薬物動態学的パラメータを Tab. 5 に示した。両群とも各個人の濃度推移から判断して投薬開始後 5～6 日で定常状態に達

Fig. 6 DOX および代謝物の尿中排泄率
(400 mg b.i.d. × 13 回)

Fig. 7 DOX および代謝物の尿中排泄率
(600 mg b.i.d. × 13 回)

したと考えられた。また、最終投与時と初回投与時の薬物動態学的パラメータの比は両群において、AUC, C_{max} , $t_{1/2}$ および AUMC/AUC とともにほぼ同様の値を示した (Tab. 4, 5)。

2) 尿中排泄

Fig. 6 および 7 に示した 24 時間ごとの尿中排泄率 (% of dose) は治験期間を通じ両群とも約 60~70% とほぼ一定で、T-7A が約 90% を占めた。また、最終投与後 48 時間以内に総投与量の約 70% が回収され、蓄積はみられなかった。

考 察

DO-309 第 1 相臨床単回経口投与試験で最高用量 1 回 1,200 mg まで安全性に問題がないことが確認された¹²⁾ので、今回 DO-309 400 mg 1 日 2 回 7 日間 (計 13 回) および 600 mg 1 日 2 回 7 日間 (計 13 回) の反復経口投与試験を実施した。

その結果、安全性に問題はなく全被験者が治験を完了した。

DOX の薬物動態は単回経口投与試験で非線形性が認められた¹²⁾ことから、反復経口投与時の定常状態の予測が困難であり薬物の蓄積が懸念された。しかし、各個人の服薬直前の血漿中濃度推移から 1 日 800 mg および 1,200 mg 投与群とも 5~6 日で定常状態に達することが考えられた。また、投与量の約 70% が尿中に排泄されていることから、DO-309 投与時の薬物収支はある程度解明

できたと思われる。単回経口投与試験の結果から、血漿中 DOX の非線形性の原因には代謝が強く関与していると考えられたが、反復経口投与時の血漿中 DOX の非線形性は通常の Michaelis-Menten の式からはシミュレーション不可能であり、“代謝の飽和”という観点からのみでは説明できない。しかしながら、今回の反復経口投与試験の結果で、最終投与時と初回投与時のパラメータの比が投与量を変化させても変わらなかったことから、単回経口投与の結果により定常状態時の DO-309 濃度がある程度推測できることが示唆された。

結 語

健康成人男子に対して DO-309 400 mg あるいは 600 mg を 1 日 2 回 7 日間 (計 13 回) 食後反復経口投与し、安全性および薬物動態を検討した。

1) 1,200 mg/日投与群の 1 例に腹痛が認められたが症状は乳糖服用にて短時間で消失し、薬剤との因果関係は不明であった。その他は異常がなく、安全性に問題はなかった。

2) 本剤の反復経口投与により、血漿中 DOX 濃度は投与後 5~6 日で定常状態に達すると考えられた。

3) 尿中には最終投与後 48 時間以内に総投与量の約 70% が回収され、蓄積はみられなかった。

以上の結果から、DO-309 は 400 mg または 600

mg のいずれの用量においても、1日2回7日間(計13回)の反復経口投与により安全性に問題はなく、前期第2相臨床試験に移行して差し支えないと判断した。

文 献

- 1) Franzone, J. S., Cirillo, R. and Reboani M. C. : Pharmacological studies in animals of β -hydroxyethyltheophylline, the major metabolite of doxofylline in humans. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **13**(4) : 289-299 (1991).
- 2) Ufkes, J. G. R., Leeuwijn, R. S., Ottenhof, M. et al. : Efficacy of theophylline and its N-7-substituted derivatives in experimentally induced bronchial asthma in the guinea-pig. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **253** : 301-314 (1981).
- 3) Fonzo, D., Bucca, C. et al. : Pharmacological and clinical findings on 2 (7'-theophyllinmethyl)-1, 3-dioxolane, a new anti-bronchospastic agent. ABC 社資料.
- 4) Franzone, J. S., Cirillo, R. et al. : Protection by doxofylline against in vitro and in vivo PAF-induced bronchial anaphylaxis and hyper-reactivity in guinea pig. ABC 社資料.
- 5) Cirillo, R. and Gorssi, E. : Doxofylline, an adenosine-nonblocking xanthine, does not induce cardiostimulant effects. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **65**(1) : 21-34 (1989).
- 6) Cirillo, R., Borone, D. et al. : Doxofylline inter-acts with adenosine receptors differently than theophylline. ABC 社資料.
- 7) Caruso, F. S. and Mitnick, M. H. : Comparison of oral doxofylline, theophylline and placebo for protection against exercise-induced bronchoconstriction in asthmatics. *Ann. Allergy.*, **66**(1) : 96 (1991).
- 8) Balzano, G., Foddai, G. et al. : Double blind, randomized, multicenter trial comparing doxofylline with theophylline (theo-dur®) in patients with reversible chronic airways obstruction. ABC 社資料.
- 9) Grossi, E. : Double blind, randomized, multicentre trial on doxofylline vs slow-release theophylline in reversible chronic airways obstruction. ABC 社資料.
- 10) Mitnick, M. H. and Caruso F. S. : Doxofylline long-term safety in COPD patients. *Ann. Allergy.*, **66**(1) : 95 (1991).
- 11) Dini, F. L. : Chronotropic and arrhythmogenic effects of two methylxanthine bronchodilators, doxofylline and theophylline, evaluated by holter monitoring. Comparison with experimental in vitro and in vivo results. *Curr. Ther. Res.*, **49**(6) : 978-985 (1991).
- 12) 内田英二, 小林真一, 深澤一郎ほか : 気管支拡張薬 DO-309 の健康人における薬物動態 Dose-escalating study. 食事喫煙の影響. *臨床薬理*, **24** : 213-214 (1993).
- 13) Gunderson, G. and Colgnhoun, J. E. : The pharmacokinetics of intravenous and oral doxofylline in healthy volunteers. Roberts 社資料.