テオフィリンの母集団薬物動態解析：血清中濃度と臨床効果の関係

谷川浩司,^a 松本宜明,^{*b} 松崎貴志,^a 松本光雄,^c

福岡正道,^b 野口さおり,^d 五島敏郎^d

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院薬剤部,^a 昭和薬科大学薬物動態学教室,^b

昭和薬科大学薬剤学教室,^c 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科^d

Population Pharmacokinetic Analysis of Theophylline: Relationship between Serum Concentrations and Clinical Effects in Therapeutic Drug Monitoring

Koji TANIKAWA,^a Yoshiaki MATSUMOTO,^{*b} Takashi MATSUZAKI,^a

Mitsuo MATSUMOTO,^c Masamichi FUKUOKA,^b Saori NOGUCHI,^d

and Toshiro GOSHIMA^d

Department of Pharmacy, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama-shi Seibu Hospital,^a 1197-1, Yasashi-cho, Asahi-ku, Yokohama, Kanagawa 241-0811, Japan,

Department of Clinical Pharmacology and Toxicology,^b Department of Pharmaceutics,^c Showa College of Pharmaceutical Sciences, 3-3165,

Higashitamagawagakuen, Machida, Tokyo 194-8543, Japan,

and Department of Pediatrics, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama-shi Seibu Hospital,^d

1197-1, Yasashi-cho, Asahi-ku, Yokohama,

Kanagawa 241-0811, Japan

(Received May 6, 1999)

Therapeutic drug monitoring (TDM) of theophylline is essential duties at hospital pharmacy in Japan. The relationship between serum concentrations and clinical effects of theophylline has been investigated. The pharmacokinetics of theophylline was determined from the concentration of theophylline in the serum which were calculated on the basis of TDM for patients administered theophylline. The one-compartment model as a pharmacokinetic model was assumed. The relationship between clinical effects of theophylline and the predicted concentrations calculated using population parameters was evaluated. The obtained parameters are $ka(h^{-1})=0.223$, $ke(h^{-1})=0.047(1-0.0025 \cdot \text{age}(y))$ (*p.o.*) and $0.076(1-0.0025 \cdot \text{age}(y))$ (*d.i.v.*), $Vd(l/kg)=0.733$ (*p.o.*) and 0.830 (*d.i.v.*). The bioavailability is 0.732, and theophylline/aminophylline is 0.846. The model including no serum creatinine as a variational factor was considered to be best. The following three groups were used as a clinical evaluation; effective as theophylline therapy was 43%, no change of the clinical status after administration of theophylline was 42%, and aggravation after administration of theophylline was 15%. There is no relationship between the predicted concentration using parameters of the final model and these three groups. These results suggest that TDM of theophylline should be assessed in terms of clinical effects and also suggests that it should be kept monitoring from the viewpoint of the prevention of toxic effects in the theophylline therapy.

Key words—theophylline; population pharmacokinetic analysis; clinical; effect; TDM; pharmacokinetic model

緒

言

テオフィリンは、薬理学的作用として気管支平滑筋弛緩作用、強心作用及び利尿作用などをもち、¹⁾ 臨床的には気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、新生児無呼吸発作など、主に呼吸器系閉塞性疾患に用いられる薬物²⁻⁴⁾である。テオフィリン製剤は注射剤、速放性製剤、徐放性製剤など多岐にわたって開発され、我が国では、臨床において気管支喘息をはじめとする閉塞性肺疾患に対して広く使用されている。

テオフィリンは主に肝臓により代謝される反面、条件によっては腎臓からの尿中への排泄も高いことから、その体内動態はさまざまな要因、例えば、肝機能、年齢、腎機能、薬物相互作用、喫煙、尿量及び臨床症状などにより大きく影響を受け複雑である。⁵⁻⁷⁾ また、重積発作時と発作軽快後、輸液管理下における持続点滴時と徐放性製剤投与時など、同一患者であっても臨床状態や投与方法によりテオフィリンクリアランスの異なる場合が多く、⁸⁾ 的確な体内動態の予測及び投与設計が容易ではないことも少なくない。さらに、症例によっては、十分な血清中濃度を維持しているにもかかわらず期待した臨床効果が得られないなど、必ずしも臨床効果が血清中濃度に依存するとは限らない点が見られ、再現性の高い適切なテオフィリン TDM の実現が困難な場合も少なからず存在している。

近年の欧米における気管支喘息に対するテオフィリン投与については、GINA⁹⁾ にみられるとおりそれほど高い評価が与えられていない。一方、我が国では、気管支喘息など閉塞性肺疾患に対するテオフィリンの効果については、日本アレルギー学会アレルギー疾患治療ガイドライン¹⁰⁾をはじめとして比較的评价が高く、また臨床における使用も多い。しかし、その体内動態は投与経路、臨床症状、併用薬などに影響を受け、個々の患者における体内動態の予測が困難な場合が少なくない。さらに我々は、個々の患者における体内動態予測に基づいた投与計画によって血清中濃度が適切にコントロールされているにもかかわらず、臨床効果のほとんど得られなかった症例を経験している。したがって、適切な薬物療法につながる投与計画を立案するためには、母集団解析による体内動態パラメーターの確立のみならず、血清中濃度と臨床効果の関係についても検討する必要があると考えられる。

そこで本研究では、実際にテオフィリンを投与された患者で得られた血清中濃度を用いて、いくつかの変動要因を考慮した母集団薬物動態解析を行い、これら変動要因を定量的に明らかにしようと試みた。さらに、血清中濃度と臨床効果の関係について、母集団解析より得られた体内動態と臨床効果の関係について検討した。

方

法

対象

気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患に対しテオフィリンを投与されている患者における TDM を目的として得られた血清中濃度の結果を集積し、母集団解析データとした (Table 1, Fig. 1)。

測定方法

患者より採血された測定検体は、すべて即時に遠心分離され、得られた血清のテオフィリン濃度について TDx (ダイナボット、東京) を用いて測定した。

Table 1. Characteristics of Patient Following Administration of Theophylline in the Population Pharmacokinetic Analysis

Data number	178
Patient number	148
Gender	
Male	80
Female	68
Out patient number	59
In patient number	89
Body weight (kg)	42.1 ± 20.3 ^{a)} (7.8—93.0) ^{b)}
Age (years)	32.1 ± 26.9 ^{a)} (0—91) ^{b)}
Formula	
Slow release ^{c)}	159
Injection ^{d)}	19

a) mean ± S.D.; b) range of values; c) oral administration; d) constant infusion.

体内動態モデル及びモデル評価

テオフィリンの体内動態モデルは1-コンパートメントモデルを仮定し、持続点滴注入及び1次吸収過程を考慮した経口投与とした。

$$C_p = \frac{R \cdot SF}{ke V_d} (1 - e^{-ket})$$

$$C_p = \frac{DF}{V_d} \frac{ka}{ka - ke} (e^{-ket} - e^{-kat})$$
(1)

ここで、 C_p は血清中濃度、 R は点滴速度、 SF はアミノフィリン中のテオフィリン含有率、 ke は消失速度定数、 V_d は分布容積、 t は最終投与から採血までの経過時間、 F はバイオアベイラビリティ、 ka は吸収速度定数を示す。

体内動態の変動要因として、投与経路、年齢 (Age) 及び血清クレアチニン値 (CCr) について検討した。

$$\overline{ke} = \theta_1 \cdot ke_0 (1 + \theta_2 \cdot \text{Age}) \theta_3 / \text{CCr}$$

$$\overline{V_d} = \theta_4 \cdot V_{d0} (1 + \theta_5 \cdot \text{Age})$$
(2)

ここで、 ke_0 及び V_{d0} はそれぞれ ke 及び V_d の固有パラメーター、 θ は ke_0 、Age、CCr 及び V_{d0} に関する係数である。また、 $\overline{ke}$ 及び $\overline{V_d}$ はそれぞれの平均値を示す。なお、 θ_1 、 θ_3 及び θ_4 は経口投与の場合を 1.0 とし、点滴注入時には経口投与時 1.0 に対する比係数を示す。

また、変動誤差は相対誤差を仮定した。

$$F = \overline{F} (1 + \eta_F)$$

$$SF = \overline{SF} (1 + \eta_{SF})$$

$$ka = \overline{ka} (1 + \eta_{ka})$$

$$ke = \overline{ke} (1 + \eta_{ke})$$

$$V_d = \overline{V_d} (1 + \eta_{V_d})$$

$$C_{p_{po}} = \overline{C_{p_{po}}} (1 + \varepsilon_{po})$$

$$C_{p_{iv}} = \overline{C_{p_{iv}}} (1 + \varepsilon_{iv})$$
(3)

ここで、 η は個体間変動、 ε は個体内変動である。また、 $\overline{}$ の付加されているパラメーターはそれぞれの平均値を示す。なお、 po 及び iv のサフィックスはそれぞれ経口投与及び持続点滴注入を

Fig. 1. Serum Concentrations and Sampling Time of Theophylline in Patients

示す。

体内動態モデルの評価は、式 (2) における ke_0 , Age, CCr 及び Vd_0 を 1 つずつ式 (2) から外しながら計算される AIC¹¹⁾ について、AIC が最小のモデルを最適とする最小 AIC 法によりモデルを決定し最終モデルとした。なお、最終モデルの判定には、測定値と、最終モデルを用いたベイズ推定による推定パラメータを使って予測される予測値との相関について直線回帰により評価した。データ解析は、ANSI C 準拠の C 言語で開発した母集団薬物動態解析用コンピュータプログラム MDGP¹²⁾ を使用し、VT-Alpha 300AXP (DEC Alpha 300 MHz CPU, 256 MB RAM) の Linux 上で計算を行った。

臨床評価

母集団解析に使用したデータに対し、テオフィリンの臨床効果について、診療録より、効果あり、すなわちテオフィリン投与により喘息発作もしくは気管支収縮様症状の改善が見られたもの、効果なし、すなわちテオフィリン投与により喘息発作もしくは症状に変化がなかったもの、症状悪化、すなわち、テオフィリン投与によっても発作もしくは症状が改善せず悪化したもの、以上の 3 グループで調査を行った。さらに、経口投与の場合において、母集団解析より最終モデルとして得られた母集団パラメータを用いてベイズ推定により各患者におけるパラメータを推定し、その推定パラメータから予測した血清中最大、最小濃度と臨床効果の比較によりその関係について考察した。

結果 及 び 考 察

本研究の総患者数は 148 人 (男性 80 人, 女性 68 人), 総データ点数は 178 点で 1 人あたりの平均データ数は約 1.2 点であった。また、対象患者の体重は 42.1 ± 20.3 kg, 年齢は 32.1 ± 26.9 歳であった。なお、患者年齢は主に 10 歳から 15 歳付近に多く分布していた (Fig. 2)。

母集団解析によるテオフィリン体内動態モデルの評価において、投与経路及びクリアランスについては年齢を含み、CCr の影響を含まず、また分布容積では年齢の影響を含まないモデルの AIC が最も小さくなった。したがってここでは、クリアランスに年齢の影響を含むモデルを最終モデルとして採用した (Table 2)。テオフィリンのバイオアベイラビリティはほぼ 100% といわれている¹³⁾が、今回の結果では 73% となった。これは、対象患者に外来通院も含まれる

Fig. 2. Distribution of Patient Age for the Population Pharmacokinetic Analysis

ことから、コンプライアンスの状況を反映している可能性がある。また、アミノフィリン中のテオフィリン含量については、製剤中の平均含有量である 80%¹⁴⁾と同等の 85% と推定され、投与時における点滴速度及び投与量については、比較的正確に投与されていたと考えられる。また、 ka はこれまで知られている値 ($0.2-0.3 \text{ h}^{-1}$) と同等の 0.223 h^{-1} と推定された。今回のデータは吸収相部分を比較的多く含むため、今回得られた ka は臨床的に有用であることが示唆される。さらに、 ke は経口投与に比較して点滴静注において大きく、年齢に対して負の関係を認めること、また Vd は経口投与に比較して点滴静注におい

Table 2. The Final Model of Theophylline Estimated by the Population Pharmacokinetic Analysis

Route	Parameters		Individual variation S.D. (%)
<i>p.o.</i>	<i>F</i>	0.732	31.0
<i>i.v.</i>	<i>SF</i>	0.846	4.2
<i>p.o.</i>	<i>ka</i> (h ⁻¹)	0.223	140
<i>p.o.</i>	<i>ke</i> (h ⁻¹)	0.047 (1-0.0025·Age)	51.0
<i>i.v.</i>		0.076 (1-0.0025·Age)	51.0
<i>p.o.</i>	<i>Vd</i> (l/kg)	0.733	34.6
<i>i.v.</i>		0.830	34.6
			Residual variation S.D. (%)
<i>p.o.</i>			37.5
<i>i.v.</i>			14.9

SF, ratio of included theophylline in aminophylline.

Fig. 3. Relationship between Concentrations Predicted by the Bayes Estimation Using the Final Model and Actual Observed Concentrations of Theophylline

Fig. 4. Relationship between Clinical Effects and Serum Concentrations of Theophylline

MAX, predicted maximum serum concentration;
MIN, predicted minimum serum concentration

で大きくなることを認めた。実際のテオフィリン投与において、経口投与時よりも点滴投与時の方が半減期が小さく、また、クリアランスが大きく推定されることが経験的に多く、これは今回の結果で定量的に説明できることを示している。この理由としては、点滴投与患者における輸液量や全身状態などの影響による可能性が示唆される。

最終モデルと測定値からベイズ推定により求めた患者パラメーターによる予測値と測定値の直線相関性は高く、また、この高い直線相関性は血清中濃度範囲に依存せず得られていることから (Fig. 3, $r=0.9876$ ($p<0.0001$)), 初期投与後の血清中濃度と最終モデルを用いたベイズ推定を適用することにより、投与設計の血清中濃度に対する高い予測性を確保できることが示唆される。したがって、最終モデルはテオフィリンの体内動態を予測するにあたって有用であると考えられ、母集団パラメーターとして採用できると推察される。しかし、今回集積された症例では、喫煙、薬物相互作用、尿量、輸液量、製品の別などについてのデータが少なく、変動要因

としての検討はできなかった。これらの要因が、 k_e や V_d の個体間変動、及び経口投与時ににおける測定値の残差変動に影響している可能性があり、今後検討を要すると考えられる。

臨床評価について、全データの中で臨床効果ありとされたものは約 43%、投与前と変わらないが約 42%、効果がみられず悪化傾向が約 15% であった。すなわち、全症例のうち明確に有効であったものは半数以下にとどまり、半数以上で効果が不明確か又は逆に悪化傾向の症例が存在している。また、これらを、本研究で得られた母集団パラメーターをベイズ推定に適用して得られた予測最小及び最大血清中濃度推移でみた場合、これらの群において血清中濃度による臨床効果の有意な差は認められなかった (Fig. 4)。テオフィリンはタンパク結合率が 40—65%¹⁵⁾ と低く、フェニトインなどタンパク結合率の高い薬物と異なり、体内のアルブミンなどタンパク量の変動などによる遊離型テオフィリン濃度の大きな変化は一般に見られない。さらに全身状態の安定したテオフィリン内服患者における定常状態のテオフィリン濃度は肝固有クリアランスのみに依存すると考えられる。Mitenko らは、テオフィリンの血清中濃度と 1 秒率の改善効果との間に良好な相関があることを報告している。¹⁶⁾ 1 秒率などの薬理効果的な指標と喘息症状の改善などの臨床効果を単純に同等と考えることはできないが、臨床効果は血清中濃度にある程度比例して発現することが予想される。しかし、本研究において、血清中濃度と臨床効果の関連性を認めることはできなかった。したがって、TDM において、体内動態モデル、パラメーター及び推定方法を考慮し、予測される血清中濃度推移から臨床効果を検討する必要はあるものの、テオフィリンの血清中濃度が臨床効果に反映しない場合があることも推察される。さらに、気管支喘息をはじめとする呼吸器系閉塞性疾患では、さまざまな要因、例えば、アレルギー、気候、合併症、心理状態などにより臨床症状に変化をもたらす。よって、少なくとも薬物療法においては、テオフィリンの血清中濃度推移のみではなく、ステロイド、 β 刺激薬、抗不安薬など総合的な評価のうえでテオフィリンの適正な使用方法を検証する必要があると考えられる。ただし、副作用については、その血清中濃度境界に不明瞭な点があるものの濃度依存的に発現し、特に高い濃度領域では重篤で致命的である。¹⁷⁾ したがって、少なくとも毒性発現及び副作用モニターの観点からは、血清中濃度に基づいた TDM による投与計画の最適化が必要不可欠であると考えられる。

引用文献

- 1) Cummiskey J. M., Popa V., *J. Asthma*, **21**, 243—257 (1984).
- 2) Iafrate P. R., Massey K. L., Hendeles L., *Clin. Pharm.*, **5**, 206—227 (1986).
- 3) Vaz Fragoso C. A., Miller M. A., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **147**, 540—547 (1993).
- 4) Roberts J., *J. Pediatr.*, **100**, 968—970 (1982).
- 5) Jusko W. J., Gardner M. J., Mangione A., Schentag J. J., Koup J. R., Vance J. W., *J. Pharm. Sci.*, **68**, 1358—1366 (1979).
- 6) Hogue S. L., Phelps S. J., *J. Pediatr.*, **123**, 651—656 (1993).
- 7) Asmus M. J., Weinberger M. M., Milavetz G., Marshik P., Teresi M. E., Hendeles L., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **62**, 483—489 (1997).
- 8) Vozeh S., Powell R., Riegelman S., Costello J. F., Sheiner L. B., Hopewell C. P., *JAMA*, **240**, 1882—1884 (1978).
- 9) Global initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report, January (1995).

- 10) 日本アレルギー学会, アレルギー疾患治療ガイドライン, (1995).
- 11) 赤池弘次, 数理科学, No. 153, 5—11 (1976).
- 12) Tanikawa K., Matsumoto Y., Fukuoka M., Matsumoto M., *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 847—852 (1998).
- 13) Wyatt R., Weinberger M., Hendeles L., *J. Pediatr.*, **92**, 125—130 (1978).
- 14) Hendeles L., Weinberger M., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **39**, 249—250 (1982).
- 15) Ogilvie R. I., *Clin. Pharmacokinet.*, **3**, 267—293 (1978).
- 16) Mitenko P. A., Ogilvie R. I., *N. Engl. J. Med.*, **289**, 600—603 (1973).
- 17) 石崎高志, 鈴木洋通, 治療, **61**, 99—105 (1979).