アミノフィリン錠剤および坐剤の Bioavailability

吉岡栄子, 近藤留美子, 久保博昭, 森口郁生, 勝呂信雄

北里大学薬学部¹⁾

Bioavailability of Aminophylline Tablet and Suppository

EIKO YOSHIOKA, RUMIKO KONDO, HIROAKI KUBO, IKUO MORIGUCHI, and NOBUO SUGURO

School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University¹⁾

(Received February 16, 1979)

The bioavailability of aminophylline was investigated by comparing the areas under concentration-time curves for intravenous aminophylline with a plain uncoated aminophylline tablet and an aminophylline suppository.

Six healthy adult volunteers received 250 mg aminophylline intravenously, 300 mg orally and 600 mg rectally, according to the three-way crossover method. Serum theophylline concentration was measured for at least 30 hours by high-performance liquid chromatography.

The fraction of the dose absorbed averaged 0.91 ± 0.10 for the tablet while the value for the suppository was 0.73 ± 0.11 . The maximum serum concentration converted in terms of 250 mg aminophylline was $7.76 \pm 0.92 \mu\text{g/ml}$ for the tablet and $4.79 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ for the suppository. Peak serum concentration time averaged $2.0 \pm 0.4 \text{ hr}$ for the tablet and $4.9 \pm 0.5 \text{ hr}$ for the suppository. These results demonstrate that absorption from these dosage forms was reliable and that the aminophylline tablet and suppository may be efficacious clinically. Dosage regimens of the aminophylline tablet and suppository calculated from the above data are presented.

Keywords—aminophylline; bioavailability; intravenous injection; tablet; suppository; AUC

アミノフィリン (AP) は、急性、慢性気管支喘息に対し、気管支拡張剤として広く用いられている。市販 AP 製剤には注射剤、散剤、錠剤、水剤などの剤形がある。これらのうち注射剤や散剤は使用頻度が高いが、錠剤は臨床の場では、一般に吸収が不完全であると信じられており、²⁾ 病院によっては採用されていない。また、坐剤は院内製剤として一部で利用できるが、吸収が不完全でかつ不安定であるといわれている。³⁾

一方、近年テオフィリンの pharmacodynamics や pharmacokinetics の研究により、血清中テオフィリン濃度 (STC) を $10\text{--}20 \mu\text{g/ml}$ に維持することで、中毒症状の出現なく喘息の治療および予防ができることが明らかになった。⁴⁾ この知見を臨床に応用する場合、各種製剤の bioavailability を把握しておくことは不可欠である。これまで AP の錠剤や坐剤を投与し、4—10 時間まで STC を測定した報告⁵⁾ はあるが、静脈注射 (静注) を対照とした血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) や他の bioavailability parameter を比較した研究はない。そこで、著者らは、健康成人において AP の市販錠剤と院内製剤の坐剤の bioavailability を注射剤 (静注) との比較により求め、これらの剤形の臨床における利用の可能性を検討した。その結果、AP の錠剤および坐剤の bioavailability は比較的良好であり、十分に臨床利用が可能であることが示された。

1) Location: 9-1, Shirokane 5-chome, Minato-ku, Tokyo, 108, Japan.

2) 橋本裕一, 伊藤文雄, 伊藤忠雄, 黒河内寛, 額田忠篤, 吉田 博 (編), “臨床薬理学,” 朝倉書店, 東京, 1977, p. 142.

3) J.W. Kern, A.G. Lipman, *Drug Intell. Clin. Pharm.*, **11**, 144 (1977).

4) L. Hendeles, M. Weinberger, G. Johnson, *Clin. Pharmacokinet.*, **3**, 294 (1978).

5) a) J.P. Lillehei, *J. Am. Med. Assoc.*, **205**, 530 (1968); b) S.H. Waxler, J.A. Schack, *J. Am. Med. Assoc.*, **143**, 736 (1950); c) J. Schluger, J.T. McGinn, D.J. Hennessy, *Am. J. Med. Sci.*, **233**, 296 (1957).

実 験 の 部

被験薬剤 Table I に示すごとく、注射剤と錠剤は市販品を、坐剤は北里大学病院院内製剤を使用した。坐剤 1 個当りの処方は、AP (局方 IX): 600 mg, ウィテップゾール H-15: 500 mg, ウィテップゾール E-75: 500 mg である。用いた坐剤 20 個の平均重量は 1.576 ± 0.016 g (標準偏差) であった。含量偏差試験は、坐剤 1 個をクロロホルム・メタノール (2:1) 混液 1000 ml に溶解後、適時希釈し、吸収極大波長 275 nm で吸光度を測定してテオフィリン含量を求め、これを 20 個について行った。結果は、平均含量 498.3 ± 23.3 mg (標準偏差) であった。

被験者 健康成人 6 名 (男子 2 名, 女子 4 名) を被験者とした。年齢は 23.0 ± 2.5 才, 体重は 50.7 ± 1.9 kg であった。試験前に GOT, GPT を比色法 (GOT/GPT-Color-Test) で測定し、肝機能に異常がないことを確認した (Table II)。被験者には、AP 投与 1 週間前よりすべての薬剤服用を禁じ、かつ、投与前 24 時間から採血終了まで、キサンチン含有飲食物 (コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョコレートなど) の摂取を禁じた。また、投与前 10 時間から投与後 2 時間まで食物摂取を禁じた。

投与量および投与方法 投与量は、STC が約 10 μ g/ml となり、かつ、投与の際便利のように定めた。すなわち、注射剤は 1 アンプル (AP 250 mg) を 20% ブドウ糖液 10 ml で希釈し、約 5 (4—6) 分かけて静注した。錠剤は 3 錠 (AP 300 mg) を水 240 ml とともに服用した。坐剤は排便後 1 個 (AP 600 mg) を挿入し、挿入後 4 時間は排便を禁じ、活動を制限した。3 剤形の投与順序は Table II に示すごとく、1 群 2 名による three-way crossover method で行った。各剤形の投与間隔は、少なくとも 1 週間以上とした。

採血時間 各剤形において、最高血中濃度と elimination phase が明確になるように採血時間を決定した。静注の場合は、投与前、投与完了直後、10, 20, 30, 45, 60, 120 分, 4, 6, 9, 12, 24, 27, 30 時間、錠剤の場合は、投与前、投与後 30, 60, 100, 140, 180 分, 4, 6, 9, 12, 24, 28, 32 時間、坐剤の場合は、投与前、投与後 30, 60, 120, 180 分, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 24, 30, 36 時間に肘静脈から採血した。

採血量は 1 回当たり約 1 ml で、血液は 3000 rpm で 10 分間遠心後、血清を分離し、測定まで $2-5^{\circ}$ で保存した。

測定方法 STC は高速液体クロマトグラフ (ウォーターズ 6000A/U6K/440 型) を用い、久保らの方法⁶⁾ によって duplicate で測定した。ただし、展開溶媒の流速は 1.5 ml/min とした。変動係数 (CV) は $\pm 0.8\%$ であった。

TABLE I. Three Dosage Forms of Aminophylline tested

Dosage form	Trade name (Manufacturer)	Lot No.	Content of aminophylline	Content of theophylline
I.V. Solution	Neophyllin Inj.(Eisai)	A-191CA	250 mg/10 ml/A	204.3 mg/A ^{a)}
Tablet	Aminophylline Tablet "Sanko" (Sanko)	S-4819A	100 mg/tab.	87.7 mg/tab. ^{b)}
Suppository ^{c)}	— (Kitasato University Hospital)	—	600 mg/sup.	498.3 mg/sup. ^{d)}

a) Determined by HPLC method.

b) Determined by the manufacturer using J.P. IX assay method.

c) Prepared by Kitasato University Hospital.

d) determined by spectrophotometric method.

TABLE II. Subject's Data and Protocol

Group	Subject	Age (yrs)	Sex	Weight (kg)	Liver function ^{a)}		Order of administration		
					GOT	GPT	1	2	3
A	1	28	F	53	7	3	Tab.	Inj. (i.v.)	Sup.
	2	22	F	49	4	9			
B	3	25	F	48	8	8	Inj. (i.v.)	Sup.	Tab.
	4	22	F	53	9	4			
C	5	21	M	50	20	5	Sup.	Tab.	Inj. (i.v.)
	6	20	M	51	12	4			

a) Mean of three measurements (Karmen unit).

6) 久保博昭, 竹内泰博, 西川 隆, 斉藤正行, 中嶋英彦, 後呂みゑ, 医学のあゆみ, 101, 904 (1977).

Bioavailability Analysis Bioavailability parameter として、静注を 1 としたときの吸収率 (f), peak STC (C_p), および peak STC に達する時間 (T_p) を用いた. f は式 (1)⁷⁾ から求めた.

$$f = \frac{[(AUC_{\text{tab. or sup.}}^{0 \rightarrow \infty})(D_{i.v.})(\beta_{\text{tab. or sup.}})]}{[(AUC_{i.v.}^{0 \rightarrow \infty})(D_{\text{tab. or sup.}})(\beta_{i.v.})]} \quad (1)$$

ここで, D はテオフィリン投与量 (mg/kg), β は elimination phase の消失速度定数 (hr^{-1}), AUC は STC-時間曲線下面積 ($\text{mg} \cdot \text{hr/l}$) である. β は最小二乗法により求めた. $AUC^{0 \rightarrow \infty}$ は式 (2)⁷⁾ で表わされ, $\int_0^{t_n} AUC$ は, 実測値のグラフを利用して重量法 ($\text{CV} = \pm 0.82\%$) で求め, Ct_n/β は計算により求めた. なお, t_n は最終採血時

$$AUC^{0 \rightarrow \infty} = \int_0^{\infty} AUC = \int_0^{t_n} AUC + Ct_n/\beta \quad (2)$$

間, Ct_n は時間 t_n の STC 計算値である.

副作用チェック AP 投与前後に脈拍を測定した. また, 静注時には血圧も測定した. 自覚症状に関しては, 被験者の訴えを随時記録した.

結 果

各被験者の bioavailability parameter に関するデータを Table III に, また投与量と STC が linear な関係にあると仮定して AP 250 mg 投与時に換算した STC-時間曲線を Fig. 1 に示した.

TABLE III. Pharmacokinetic Parameters associated with Bioavailability of Various Aminophylline Preparations

Dosage form	Subject	Theophylline dose (mg/kg)	β (hr^{-1})	$t_{1/2\beta^a)}$ (hr)	AUC ($\text{mg} \cdot \text{hr/l}$)	Bioavailability parameters			$V_d^b)$ (l/kg)
						f	C_p ($\mu\text{g/ml}$)	T_p (hr)	
<i>i.v.</i> Solution	1	3.85	0.1094	6.33	82.55	—	9.09 ^{c)}	—	0.426
	2	4.17	0.0802	8.64	119.14	—	9.35	—	0.435
	3	4.26	0.1409	4.92	69.63	—	9.81	—	0.437
	4	3.85	0.0998	6.94	110.78	—	10.66	—	0.348
	5	4.09	0.0889	7.80	84.98	—	6.77	—	0.541
	6	2.58	0.1041	6.66	49.58	—	5.16	—	0.500
	Mean	3.82	0.1039	6.88	86.11	—	8.47	—	0.448
	S.D.	0.58	0.0191	1.17	23.52	—	1.90	—	0.061
Tablet	1	4.96	0.1246	5.48	100.38	1.091	9.60	2.2	—
	2	5.37	0.0638	10.86	153.67	0.793	10.70	4.0	—
	3	5.48	0.1278	5.42	93.24	0.940	10.58	1.1	—
	4	4.96	0.0914	7.59	133.84	0.856	11.85	1.5	—
	5	5.26	0.0986	7.03	96.05	0.969	8.97	1.6	—
	6	5.16	0.1034	6.70	82.09	0.823	8.26	1.7	—
	Mean	5.20	0.1019	7.18	109.88	0.912	9.99	2.0	—
	S.D.	0.20	0.0218	1.82	25.24	0.101	1.19	0.9	—
Suppository	1	10.24	0.0828	8.37	236.25	0.815	13.94	5.9	—
	2	10.16	0.0717	9.67	214.57	0.657	12.86	4.2	—
	3	10.38	0.1302	5.32	115.44	0.626	11.05	3.2	—
	4	9.40	0.0695	9.97	233.25	0.597	12.75	3.5	—
	5	9.96	0.0861	8.05	210.10	0.891	11.03	6.3	—
	6	9.74	0.0936	7.40	167.17	0.801	9.62	6.4	—
	Mean	9.98	0.0890	8.13	196.13	0.732	11.46	4.9	—
	S.D.	0.33	0.0202	1.54	42.57	0.110	1.21	1.3	—

a) Biological half-life of elimination phase.

b) Apparent volume of distribution = Dose/ $AUC \beta$.

c) Zero-time intercept obtained by extrapolation of elimination phase.

7) L. Hendeles, M. Weinberger, L. Bighley, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **34**, 525 (1977).

Fig. 1. Serum Theophylline Concentration-Time Curves for *i.v.* Solution, Tablet, and Suppository converted in Terms of 250 mg Aminophylline

—○—, *i.v.* solution; ---△---, tablet; —□—, suppository.

吸収率

AUC は、投与量が各剤形で異なるため、剤形間では単純に比較できないが、同一剤形において、 CV が $\pm 20\%$ 以上を示し、個体差がかなり見られた。この原因として、みかけの分布容積 (V_d) と β の個体差が考えられる。各々の CV は、 V_d , $\pm 13.6\%$, β , $\pm 21.8\%$ で、 β の方が個体差がやや大きい。また、 β は同一個体でも剤形により多少のばらつきが見られた。各剤形の最終的な吸収率は、錠剤で 0.912 ± 0.101 ($CV = \pm 11.1\%$)、坐剤で 0.732 ± 0.110 ($CV = \pm 15.0\%$) であった。錠剤は、坐剤より吸収が良好で個体差も少なかった。

Peak STC

C_p は、錠剤 3 錠 (AP 300 mg) 服用時, $9.99 \pm 1.19 \mu\text{g/ml}$, 坐剤 1 個 (AP 600 mg) 挿入時, $11.46 \pm 1.21 \mu\text{g/ml}$ であった。6 例中、各々 3 例と 5 例で $10 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した。これらの値を静注における投与量 (AP

TABLE IV. Side Effects

Side effect	Number of subjects reporting		
	<i>i.v.</i> solution	Tablet	Suppository
Tachycardia	2	1	1
Palpitation	1	1	1
Fall in blood pressure	1	—	—
Nausea	1	0	0
Unpleasant feeling	0	1	1
Hand tremor	0	1	3
Hot feeling	1	0	0
Diarrhea	0	1	3
Anal discomfort	—	—	4
Promotion of defecation	—	—	2

250 mg) に換算すると、錠剤は 7.76 $\mu\text{g/ml}$ 、坐剤は 4.79 $\mu\text{g/ml}$ となる (Fig. 1). 錠剤は坐剤の約 1.6 倍の peak STC を示した.

Peak STC に達する時間

T_p は、錠剤で 2.0 ± 0.9 時間、坐剤で 4.9 ± 1.3 時間であった. 錠剤では、1 例のみ 4 時間と遅かったが、他の例では 1—2 時間と吸収が早く、そのうち 4 例で、服用 1 時間後の STC が C_p に近い値を示している. また、同一投与量に換算した場合、6 例中 5 例で錠剤の C_p が静注における同一時間の STC より上まわっていた (Fig. 1). 坐剤では、 T_p が 3.2—6.4 時間と個体差が大きかった.

副作用

各剤形投与時の副作用出現状況を Table IV に示した. これらの副作用は、一時的で軽かった. 静注時には、約 5 分かけて投与したためか被験者 3 に吐気が見られたにすぎなかった. 頻脈および動悸は投与後約 3 時間目 (STC 6.4 $\mu\text{g/ml}$) に生じていた. 経口では胃腸障害を生じやすい⁸⁾ といわれているが、被験者 3 に気分不快感を生じていたにすぎなかった. 坐剤では、肛門不快感 4 例、排便促進 2 例、下痢 3 例と坐剤特有の副作用が見られた. 肛門不快感は、坐剤挿入に慣れていないために生じたと思われるが、排便促進および下痢を生じたことは、坐剤の利用可能性において注目しなければならない副作用である. この原因が、単なる物理的刺激によるのか、基剤によるのか、AP 自体によるかは、今後検討したい. 被験者 1 に見られた頻脈および動悸は、坐剤挿入後 4—7 時間に生じた. この時の STC は、約 13.5 $\mu\text{g/ml}$ に達していた.

考 察

臨床の場合では、現在まで AP の錠剤は吸収が不完全であると信じられ、注射剤および散剤がおもに利用されてきた. また、坐剤は吸収が不完全でかつ不安定である⁹⁾ といわれ、日本では市販されていない. しかし、本研究において、両剤形とも十分に吸収され、かつばらつきも従来信じられてきた程大きくなかった.

Hendeles ら⁷⁾ は、テオフィリンの錠剤とエリキシルの吸収率が各々 0.96 ± 0.10 ($\text{CV} = \pm 9.9\%$), 0.99 ± 0.06 ($\text{CV} = \pm 6.4\%$) であったと報告している. 本研究はテオフィリンの約 20 倍の溶解性を持つ AP の錠剤について行なわれたが、本研究の方が吸収率は低かった. また、両研究の投与量をテオフィリンとして 5 mg/kg に換算すると、テオフィリン錠では 10.1 $\mu\text{g/ml}$ 、AP 錠では 9.6 $\mu\text{g/ml}$ の C_p を示すが、 T_p は両研究とも 2 時間であった. テオフィリン錠、AP 錠とも T_p における STC (C_p) は、同一投与量を静注した時の同一時間の STC に匹敵している. 以上のことから、AP の錠剤の吸収は、極めて良好でばらつきも少ないと思われる. また、一般に、経口剤で生じるといわれている胃腸障害⁸⁾ は、一例に観察されたにすぎず、服用に十分耐えられると思われる.

一方、坐剤は錠剤より吸収率が劣り、ばらつきも大きい、臨床での利用は可能であると思われる. Lillehei^{5a)} は、AP の錠剤と坐剤の吸収を投与後 4 時間までの血中濃度で比較し、錠剤の方がはるかに吸収が良いと報告している. しかし、本研究で明らかのように、坐剤の T_p は平均 5 時間であり、4 時間では吸収が完了していないので、適切な報告とはいえない. 本研究では、同一投与量に換算した時の C_p が錠剤の約 60% にすぎないが、

静注や錠剤に比べて、ある一定濃度を長時間持続していることが示された。たとえば、AP 600 mg の坐剤を 1 回挿入したとき、STC 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上が平均 6 時間維持されている。また、投与量を AP 250 mg に換算した場合に投与後 6 時間からの錠剤と坐剤の STC を比較すると、6 例中 4 例で坐剤の方が高値を示している (Fig. 1)。このことから、反復投与時には STC の変動が錠剤より少ないと考えられる。このような特徴は、喘息治療において STC を 10—20 $\mu\text{g/ml}$ に維持することが重要である⁴⁾といわれている点を考えると、一つの大きな利点であるといえる。反面、用い方によっては、中毒を生ずる危険性もある。坐剤特有の副作用として、2 例で排便が誘発され下痢を生じた。一方、他の 4 例にはこのような症状が全くなかった。この症状は、患者により異なると思われるので、使用に当り注意しなければならないだろう。

以上のことから、AP の錠剤および坐剤は、十分に臨床的利用が可能であると考えられる。そこで、本研究のデータに基づいて、AP の投与計画を立案する。Steady-state の平均血清中濃度 ($\bar{C}$) は式 (3) で表わされる

$$\bar{C} = \frac{f \cdot D}{V_d \cdot \beta \cdot \tau} = \frac{\int_0^\infty AUC}{\tau} \quad (3)$$

(τ =投与間隔, D =テオフィリンに換算した AP 投与量)。また、steady-state の最高 STC ($C_{\max}^\infty$) と最低 STC ($C_{\min}^\infty$) を superposition principle⁹⁾により求める。本研究で得られた各々の平均値を式 (3) および superposition principle に用いて、STC が 10—20 $\mu\text{g/ml}$ となるように投与計画をたてた。その結果、錠剤は、1 回 3 錠 (AP 300 mg), 8 時間毎服用, 坐剤は、1 回 1 個 (AP 600 mg), 12 時間毎挿入となる。これらの投与計画による $\bar{C}$ ($C_{\min}^\infty$ — $C_{\max}^\infty$) は、錠剤で 13.7 (9.6—16.8) $\mu\text{g/ml}$, 坐剤で 15.7 (11.3—18.2) $\mu\text{g/ml}$ になる。ただし、この投与計画は、平均体重 51 kg の被験者のデータに基づいたものである。また、錠剤の吸収速度は食物の存在によって影響をうけ、⁴⁾ β は個体差が大きく、かつ薬物により変動する⁴⁾上、個体内変動も見られる。したがって、AP 療法を行う場合には、最高 STC に近い時間と最低 STC, すなわち、次回投与直前に採血して、おおよその半減期を求め、モニターすることが望ましい。

以上、AP の錠剤および坐剤は、従来信じられていることに反して、吸収率は各々 0.91, 0.73 と比較的良好で、ばらつきも比較的小さく、十分に臨床的利用ができるものと考えられる。さらに、これらの結果に基づき、AP の錠剤および坐剤の投与に際して、STC が有効治療域に保たれるような投与計画を提示した。

謝辞 終りに本研究を行うに当り、御協力頂いた北里研究所付属病院 島田英世博士および日本ウォーターズリミテッド応用研究課に深謝致します。

8) 吉利 和 (監訳), “ハリソン内科書 (上),” 第 7 版, 広川書店, 東京, 1975, p. 514.

9) J.G. Wagner, “Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics,” Drug Intelligence Publications, Inc., Hamilton, 1975, p. 136.