

徐放性テオフィリン製剤 (Slo-bit, Theolong, Theodur) の血中濃度解析による比較研究

小 竹 武 小 森 勝 也
岩 本 東 子 浅 本 仁*

要旨 血漿中濃度より3種テオフィリン製剤徐放性比較研究をおこなった。1989年1月から1993年4月までに入院したスロービット(SB)(upjhon)群11名(男性10, 女性1), テオロング(TL)(esai)群13名(男性6, 女性7), テオドル(TD)(日研化学)群16名(男性10, 女性6)の患者を対象とした。1日2回9時と21時に経口投与し定常状態に達した後血漿中テオフィリン濃度を測定した。分散検定で0次吸収速度定数, クリアランス, 1次吸収速度定数, 1次消失速度定数に有意差を認めず, $C_{max}-C_{min}$ SB (3.24 μg) < TL (4.81) < TD (5.96) ($P=0.0036$), 0次消失速度定数 (Koe) SB (0.0500 hr^{-1}) < TL (0.0664) < TD (0.0808) ($P=0.0036$), 0次見かけの分布容積 (V_0) SB (0.810 L/kg) > TL (0.662) > TD (0.463) ($P=0.0014$), 薬物平均滞留時間 (MRT) SB (25.76 hr) > TL (16.43) > TD (15.18) ($P=0.0097$), MRTの分散 (VRT), SB (826.63 hr^2) > TL (264.82) > TD (204.31) ($P=0.0305$) で有意差を認めた。徐放性製剤比較として有効指標の $C_{max}-C_{min}$, Koe, V_0 , MRT, VRT から判定し, SB, TL, TDの順に優れていた。(キーワード: テオフィリン, スロービット, テオロング, テオドル, 薬物体内動態解析)

A COMPARATIVE STUDY OF THREE TYPES OF SUSTAINED-RELEASE THEOPHYLLINE COMPOUNDS (SLO-BIT, THEOLONG, THEODUR) BY PHA RMACOKINETICS

Takeshi KOTAKE, Katuya KOMORI,
Haruko IWAMOTO and Hitoshi ASAMOTO*

We made a comparative study of three kinds of sustained-release theophylline compounds by means of analysis of plasma concentrations. The drugs were Slo-bit (SB) (Up-Jhon) in 11 Patients (10 men, 1 woman), Theo-long (TL) (Esai) in 13 (6 men, 7 women), and Theo-dur (TD) (Nikken chemicals) in 16 (10 men, 6 women), who were hospitalized from January 1989 to April 1993. These patients were given oral theophylline, bid at 9:00 and 21:00, plasma concentration of theophylline was determined at 9:00, 12:00, 15:00, 18:00, and 21:00, after plasma concentration reached a plateau. There were no significant differences as to the zero absorption rate, clearance, the first absorption rate and the first elimination rate, but there were significant differences as to $C_{max}-C_{min}$ of SB (3.24 μg) < TL (4.81) < TD (5.96) ($P=0.0036$), the zero elimination rate (Koe) of SB (0.0500 hr^{-1}) < TL (0.0664) < TD (0.0808) ($P=0.0036$), the apparent distri-

国立京都病院 Kyoto National Hospital 薬剤科 *呼吸器科

Address for reprints: Takeshi Kotake, Department of Pharmacy, Kyoto National Hospital, 1-1 Mukohatacho, Fukakusa, Fushimi-ku, Kyoto, 612 JAPAN

Received September 21, 1993

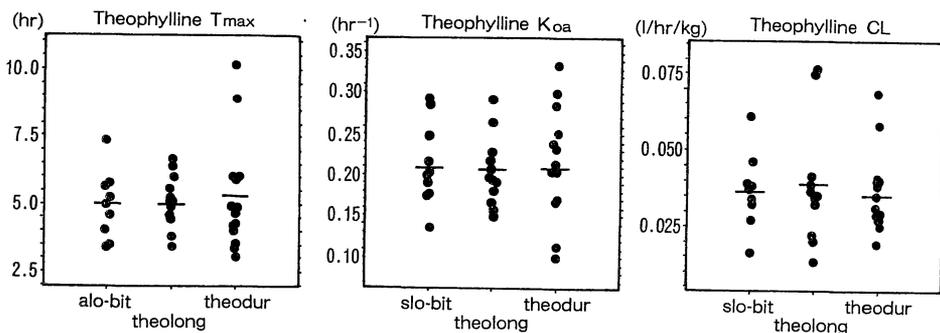
bution volume (V_0) of SB (0.81 OL/kg) TL (0.662) $>$ TD (0.463) ($P=0.0014$), mean residence time (MRT) of SB (25.76 hr) $>$ TL (16.43) $>$ TD (15.18) ($P=0.0097$), and variance residence time (VRT) of SB (826.63 hr²) $>$ TL (264.82) $>$ TD (204.31) ($P=0.0305$), by measurements analysis of variance. These results suggest that these sustained-release drugs have different pharmacokinetics judging from the important indices including C_{max} - C_{min} , K_{oe} , V_0 and VRT, and that the best one is the SB, the second is the TL, and the third is the TD. (Key Words: theophylline, Slo-bit, Theolong, Theodur, pharmacokinetics)

Theophylline は気管支拡張作用を有し、喘息患者の治療に欠くことのできない薬剤である。しかし theophylline の薬物半減期は短いため経口投与における効果持続が期待できない。これを克服するため各製薬メーカーが徐放性製剤の開発を行い、販売している。しかしこれらの製剤がすべて均一ではなく、薬物動態学的に異なるため、その相違を知ることは非常に重要である。今回我々は3種の theophylline 製剤 slo-bit (以下 SB), theolong (以下 TL), theodur (以下 UD) の経口投与下血漿中 theophylline 濃度から薬物動態パラメーターを算出し、比較研究を行ったのでここに報告する。

対象と方法

1989年1月より1993年4月までの4年間呼吸器内科に入院した40例を対象とした。投与した theophylline と対象の内訳は SB (upjohn) 11例(男性10例, 女性1例, 年齢57歳~75歳, 平均体重53.0 kg), TL (eisai) 13例(男性6例, 女性7例, 年齢35歳~88歳, 平均体重58.0 kg), TD (nikken chemicals) 16例(男性10例, 女性6例, 年齢40歳~92歳, 平均体

重54.2 kg) であった。各 theophylline 製剤 300 mg/day/body~800 mg/day/body を1日2回(9時と21時)投与し、定常状態に達する5日以降に9時, 12時, 15時, 18時, 21時の5点採血し、血漿を検体として蛍光免疫測定法(FPIA法)FLX自動分析システム(dainabot)で theophylline 濃度を測定した。theophylline クリアランスに影響を及ぼすと思われる薬剤などの併用は避けた。血漿中 theophylline 濃度から0次吸収モデル非線形最小自乗法(アルゴリズム Damping gaussnewton)を用い、最大血中濃度(C_{max}), 最小血中濃度(C_{min}), C_{max} - C_{min} , 最大血中濃度到達時間(T_{max}), 0次吸収速度定数(K_{oa}), 0次消失速度定数(K_{oe}), 0次の見かけの分布容積(V_0), クリアランス(CL)を求めた。モーメント解析では時間-血中濃度曲線下面積(AUC), 薬物平均滞留時間(MRT), 薬物滞留時間の分散(VRT)を求め、AUCよりクリアランス(dose/AUC)を算出した。またモーメントのパラメーターを利用し、ラプラス変換式より1次吸収モデルパラメーターである1次吸収速度定数(K_{1a}), 1次消失速度定数(K_{1e})を求めた。0次吸収モデルは、次の



There were no significant difference to T_{max} ($p=0.837$), K_{oa} ($p=0.999$), and CL ($p=0.807$) by measurements analysis of variance.

Fig. 1 Maximum concentration time, zero absorption rate and clearance of theophylline

式を用い、解析は MBAYES を使用した。

$$C = Koa \cdot D \cdot (1 - e^{-CL \cdot T/Vo}) / CL \cdot W$$

($T < 1/Koa$)

$$C = Koa \cdot D \cdot (e^{CL/V \cdot Koe} - 1) \cdot e^{-CL \cdot T/Vo} / CL \cdot W$$

($T \geq 1/Koa$)

またモーメント解析に台形公式を使用し、AUC は 12 時間の値を、MRT, VRT は外挿法を用いた値を比較した。モーメントパラメーターを利用したラプラス変換式は次の式を使用した。

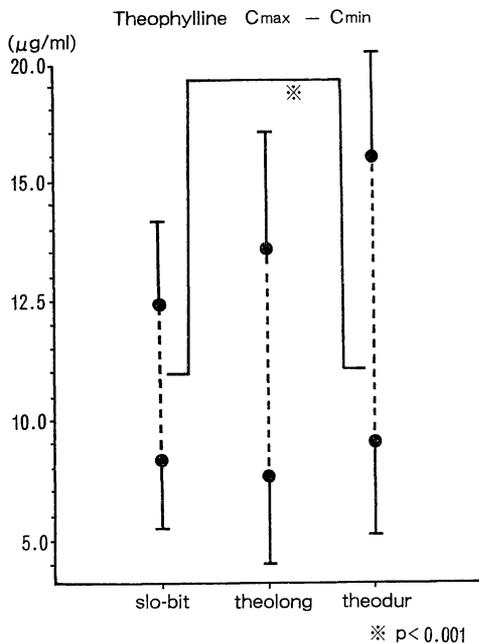
$$MRT = 1/Kla + 1/Kle$$

$$VRT = 1/Kla^2 + 1/Kle^2$$

各パラメーター値を分散検定し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定し、有意差の認められるパラメーターはそれぞれの投与群で Student-t 検定した。

結 果

0 次吸収モデル非線形最小自乗法で解析したパラメーターである最大血中濃度到達時間 Tmax (SB : $m = 5.041$ hr, $sd = 1.154$ /TL : $m = 4.998$, $sd = 1.000$ /



There was significant difference to $C_{max} - C_{min}$ ($p = 0.0036$) by measurements analysis of variance.

Fig. 2 $C_{max} - C_{min}$ by analysis of zero absorption model of theophylline

TD : $m = 5.301$, $sd = 1.930$) ($P = 0.837$), 0 次吸収速度定数 Koa (SB : $m = 0.208$ hr⁻¹, $sd = 0.0490$ /TL : $m = 0.208$, $sd = 0.0436$ /TD : $m = 0.209$, $sd = 0.0637$) ($P = 0.999$), クリアランス CL (SB : mean (m) = 0.0365 L/hr/kg, $sd = 0.0112$ /TL : $m = 0.0389$, $sd = 0.187$ /TD : $m = 0.0354$, $sd = 0.0127$) ($P = 0.807$) は有意差が認められなかった (Fig. 1). 最大血中濃度 Cmax (SB : $m = 12.42$ µg, $sd = 3.506$ /TL : $m = 13.61$, $sd = 4.870$ /TD : $m = 15.34$, $sd = 4.210$), 最小血中濃度 Cmin (SB : $m = 9.18$ µg, $sd = 2.867$ /TL : $m = 9.80$, $sd = 3.612$ /TD : $m = 9.58$, $sd = 3.814$) であった。Cmax-Cmin (SB : $m = 3.24$ µg, $sd = 1.569$ /TL : $m = 4.81$, $sd = 2.27$ /TD : $m = 5.96$, $sd = 1.822$) ($P = 0.0036$), 0 次消失速度定数 Koe (SB : $m = 0.0500$ hr⁻¹, $sd = 0.0199$ /TL : $m = 0.0664$, $sd = 0.0282$ /TD : $m = 0.0808$, $sd = 0.0245$) ($P = 0.0109$), 0 次の見かけの分布容積 Vo (SB : $m = 0.810$ Lskg, $sd = 0.266$ /TL : $m = 0.992$, $sd = 0.422$ /TD : $m = 0.463$, $sd = 0.182$) ($P = 0.0173$) は有意差が認められた。t-検定で slo-bit, theodur の 2 群の比較で Cmax-Cmin ($P < 0.001$), Koe ($P < 0.01$), Vo ($P < 0.001$) の有意差が認められた (Fig. 2, 3)。モーメント解析で算出した dose/AUC (SB : $m = 0.0399$ L/hr/kg, $sd = 0.0218$ /TL : $m = 0.0365$, $sd = 0.0155$ /TD : $m = 0.0320$, $sd = 0.0106$) ($P = 0.436$) では有意差は認められず、MRT (SB : $m = 25.762$ hr, $sd = 15.076$ /TL : $m = 16.434$, $sd = 6.166$ /TD : $m = 15.183$, $sd = 2.797$) ($P = 0.0097$), VRT (SB : $m = 826.63$ hr², $sd = 1136.90$ /TL : $m = 264.82$, $sd = 238.99$ /TD : $m = 204.31$, $sd = 93.02$) ($P = 0.0305$) は有意差が認められた。t-検定で slo-bit, theodur の 2 群の比較で MRT ($P < 0.05$), VRT ($P < 0.05$) の有意差が認められた (Fig. 4)。ラプラス変換を用い、算出した 1 次吸収速度定数 Kla (SB : $m = 0.869$ hr⁻¹, $sd = 0.367$ /TL : $m = 0.662$, $sd = 0.13$ l/TD : $m = 0.664$, $sd = 0.233$) ($P = 0.0853$), 1 次消失速度定数 Kle (SB : $m = 0.0607$ hr⁻¹, $sd = 0.0353$ /TL : $m = 0.0785$, $sd = 0.0273$ /TD : $m = 0.0821$, $sd = 0.0188$) ($P = 0.124$) はともに有意差が認められなかった (Fig. 5)。

考 察

theophylline 徐放性製剤の比較は本来は同一個体にそれぞれの製剤を投与して比較することが望まし

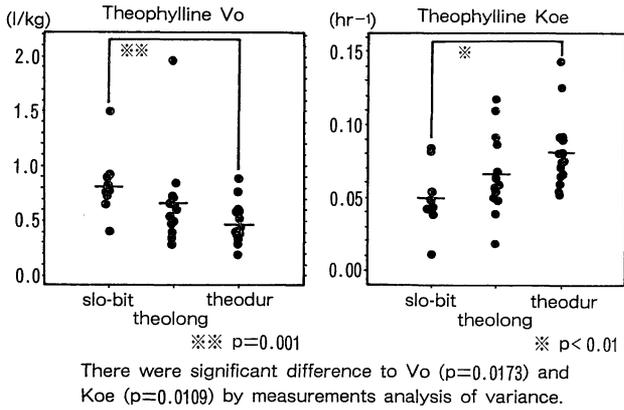


Fig. 3 Apparent distribution volum and zero elumination rate of theophylline

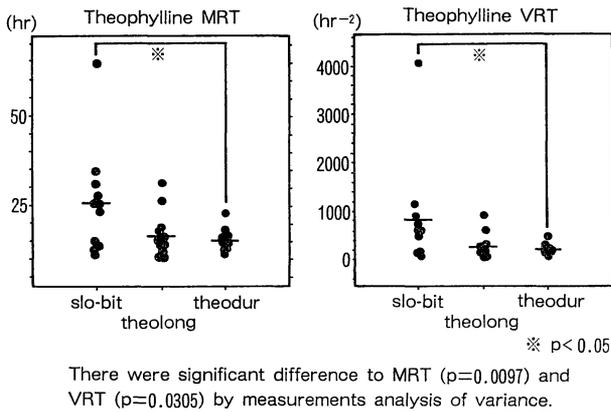


Fig. 4 Mean residence time and Variance residence time of theophylline

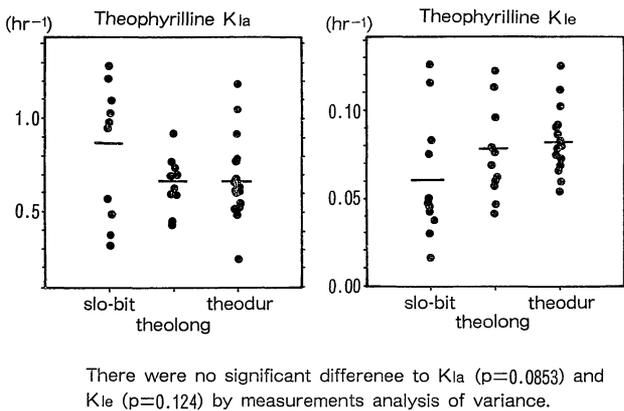


Fig. 5 First absorption rate and first elumination rate of theophylline

い。しかし臨床製剤を変更することの危惧を考えると同一個体における3種 theophylline 製剤投与は困難である。theophylline の体内動態は年齢¹⁾, 体重, disease factor^{2)~4)}, 喫煙⁵⁾, 食事⁶⁾⁷⁾, 併用薬剤^{9)~10)}などによって変化をもたらすことが報告されている。したがって今回の研究は異なる個体間の群で比較検討を行ったが、症例数を集積し、各製剤間の CL の平均を比較し、有意差を認めなかったことにより、Cmax-Cmin, Vo, Koe, MRT, VRT の有意差は theophylline 製剤間の相違によるものと考察された。またそれぞれ算出されたパラメーター値はすでに報告されている値にほぼ合致していた^{11)~14)}。0次吸収モデルにおいて、徐放性の特性を示すと推定した最大血中濃度到達時間、0次吸収速度定数に差異が見られたわけではなく、VoがSB>TL>TDの順であり、Koeは逆にTD>TL>SBであるため3製剤間の血中濃度パターンに差異をもたらした結果となった。モーメント解析では作用持続の指標となるMRT, VRTがSB>TL>TDの順であった。しかし傾向はみられるもののコンパートメント理論におけるラプラス変換より求めたK1a, K1eは有意差を認められなかった。このことからtheophylline 徐放性製剤を比較するにあたって0次吸収モデルで体内動態を解析するかモーメント解析することがより理論に近いことを示めた。以上の結果よりtheophylline 徐放性製剤の比較は0次吸収モデルのCmax-Cmin, Koe, Vo, モーメント解析によるMRT, VRTを指標として行うことが有効であり、SB>TL>TDの順で徐放性製剤として

優れていると評価できる。今回の薬物体内動態解析において徐放性は体内分布の遅延によるものでなく分布容積の拡大による消失速度の遅延が今回の差異をみいだしたと思われる。しかしながら今後の症例の集積を重ねることにより population pharmacokinetic parameter の比較など違う角度から検討比較をさらに行わなければならない。また临床上特定の製剤で attack control がうまく行われている症例もあり血中濃度解析理論どおりでない場合も多く、机上理論と臨床経験の評価のくいちがうことはある。しかしこれらの pharmacokinetic parameter は投与量、投与間隔を設定する上で非常に有効となりえる指標であり、特にコントロール不良である症例に対する効果判定に基づいた他の製剤の切替によるコントロール良好となる可能性を示唆するものである。

ま と め

- 1) CL, Koa, Dose/AUC, K1a, K1e には有意差が認められなかった。
- 2) Cmax-Cmin, Koe は TD>TL>SB, Vo, MRT, VRT は SB>TL>TD の順で、それぞれ有意差を認めた。
- 3) theophylline 徐放性は1次吸収モデルよりモーメントあるいは0次吸収モデルで解析比較することがより理論に近い。
- 4) 体内分布の遅延によるものでなく分布容積の拡大による消失速度の遅延により徐放性製剤の差異がみられた。
- 5) 徐放性製剤として SB>TL>TD の順に優れている。

文 献

- 1) F Nielsen-Kudsk et al : Pharmacokinetics of theophylline in ten elderly patients., Acta. Pharmacol. Toxicol., **42** : 226, 1978
- 2) A Mangione et al : Pharmacokinetics of theophylline in hepatic disease., Chesst., **73** : 616, 1978
- 3) JR Powell et al : Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients. The effect of smoking, heart failure, severe

- airway obstruction, and pneumonia., Am. Rev. Respir. Dis., **118** : 229, 1978
- 4) KC Chang et al : Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness., Lancet., **1**. 1132, 1978
- 5) Y Horai et al : Bioavailability and pharmacokinetics of theophylline in plain uncoated and sustained-release dosage forms in relation to smoking habit. I. Single dos study., Eur. J. Clin. Pharmacol., **24** : 79, 1983
- 6) A Kappas et al : Effect of charcoalbroiled beef on antipyrine and theophylline metabolism, Clin. Pharmacol. Ther, **23** : 445. 1978
- 7) J Caldwell et al : The influence of dietary methylxanthines on the metabolism and pharmacokinetics of intravenously administered theophylline [proceedings], Br. J. Clin. Pharmacol, **4** : 637, 1977
- 8) KM Piasfsky et al : Effect of phenobarbital on the disposition of intravenous theophylline, Clin. Pharmacol. Ther, **22** : 336, 1977
- 9) RA Prince et al : Effect of erythromycin on theophylline kinetics, J. Allergy Clin. Immunol, **68** : 427, 1981
- 10) M Weinberger et al : Decreased clearance of theophylline due to cimetidine [letter] N. Engl. J. Med, **304** : 672, 1981
- 11) upjiohn 社内資料 : slo-itb 100の生物学同等性に関する資料
- 12) 森下亘通他 : 新しい Theophylline 徐放製剤 E-0686の生物学的同等性と薬物動態, 臨薬理, **16** : 705, 1985
- 13) 石崎高志他 : Theophylline (aminophylline) の臨床薬理学(その1), 治療, **61** : 99, 1979
- 14) 中島光好他 : Theo-dur (テオフィリン徐放錠) のバイオアベイラビリティ, 薬理と治療, **9** : 17, 1981

(平成5年9月12日受付)