

氏名(本籍)	森下 まり子(東京都)		
学位の種類	博士(薬学)		
学位記番号	乙 第60号		
学位授与年月日	平成5年3月15日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者		
学位論文の題名	テオフィリンの喘息患者における体内動態 および製剤特性との関連		
論文審査委員	主査	教授	永井恒司
	副査	教授	山下三郎
	副査	教授	三澤美和

## 論文内容の要旨

テオフィリンはその気管支喘息への有効性が19世紀の半ばに既に報告されており、長い歴史を有する薬である。現在でも喘息の治療薬として汎用されており、その優れた臨床効果は高く評価されている。テオフィリンによる副作用は血中濃度の上昇に伴って発現し、血中濃度が約 $40\mu\text{g/ml}$ を超えるとけいれん発作が生じ、その予後は極めて悪く死に至る場合も少なくない。一方、血中濃度が $10\mu\text{g/ml}$ 以下では臨床効果が減弱する。現在では、テオフィリン有効血中濃度( $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ )の概念が確立され、この濃度域に血中濃度を維持させればほとんどの患者で副作用が最小限に押さえられ、かつ速やかな喘息症状の改善が期待できると考えられている。しかしながら、この有効血中濃度を達成させるための1日あたりの投与量は、 $400\text{mg}$ から $2000\text{mg}$ の違いが患者間にあると報告されている。これは主としてこの薬物の肝代謝クリアランスに大きな個人差があるためであるが、この薬物のクリアランスは、このような個人間変動のみならず個人内でも成長に伴う経時的変動がある。さらに体内動態は病態の悪化あるいは改善に伴って容易に変動する。テオフィリンの持つ重篤な副作用を回避し、安全かつ有効に用いるためにはクリアランスに影響する因子の検索が重要な課題である。

一方、消化管からのテオフィリンの吸収は速やかで消失半減期も比較的短いため、有効濃度域に血中濃度を維持するためには裸錠では1日4回程度の投与が必要となり、コンプライアンスの低下や夜間の効果の低下等の問題がある。この問題を克服するために、数多くのテオフィリン徐放性製剤の開発が行われ、現在その数は欧米では約30種にもものぼると報告されており、我が国でもテオドール®を始めテオロング®、スロービッド®等、数種類が使用されている。しかしながら、ヒトにおける体内動態を効率よく反映し、かつ品質管理に有効な徐放性製剤のin vitro溶出試験はまだ開発途上にありこの分野での研究開発の発展が待たれている。以上のような知見をもとに、本研究ではテオフィリンの臨床薬理に関して次の検討を行った。

1) テオフィリンの体内動態は一般的には線形モデルに従うと考えられており、現在、投与量の調節はこのモデル式に基づいて行われているが、近年いくつかの欧米の研究グループによってテオフィリンの体内動態が非線形モデル、すなわちMichaelis-Menten kineticsのモデル式の方により適合する患者の症例が報告されている。一方、健常人を対象としたdose-ranging試験では、テオフィリンの体内動態は線形モデルに従うと結論しており、研究者によって相反した結果を得ている。従って、本研究では、テオフィリンのMichaelis-Menten kineticsの存在および発現頻度を小児および成人で明らかにすることを目的とした。対象は徐放性テオフィリン製剤のPhase II試験に参加した558名の慢性喘息患者とし、2段階のスクリーニングにより最終的に172名（小児122名、成人50名）を対象患者として選択した。本研究の結果、テオフィリンの体内動態がMichaelis-Menten kineticsに適合する患者は少なからず存在し、投与量の増減から予測される以上に血中濃度が大幅に変動する場合が小児および成人の両方において同程度にあることが示唆され

た。また、Michaelis-Menten kinetics に適合する患者においてはテオフィリン最大代謝速度  $V_{max}$  は年齢と相関し、年齢が低いほど大きい傾向が示された。一方、 $K_m$  にはこのような相関性は認められずフェニトインと類似の体内動態を持つことが明らかとなった。

2) 喘息患者におけるテオフィリンのクリアランスが個人間で大きく異なることはこれまでも数多く報告されてきた。一方、クリアランスの個人内変動は比較的小さく、短期間で大きく変動することはないと一般的には考えられている。しかしながら、これらの研究はすべて症状の安定した喘息患者を対象としており、最も積極的かつ慎重で適確な治療を必要とする急性喘息発作時の患者を対象とした研究はほとんどない。従って、本研究では72時間以上アミノフィリンの持続点滴静注を必要とした13名の小児喘息患者を対象として、急性発作時から回復時までの短期間内のテオフィリンクリアランスの個人内変動性について検討することを目的とした。本研究の結果、急性喘息発作の初期のクリアランスは、これまでに同年齢群の患児の中で報告されてきたクリアランス値に比較して著明に低く、発作初期にはテオフィリンの代謝能が低下している可能性が示唆された。また、急性喘息発作を起こした患者のテオフィリンクリアランスは経時的に上昇する傾向を示し、静注開始72時間後のクリアランスに比較し、24時間値は平均 25.4 %、48時間値は 16.1 % 減少していた。このことから、喘息発作の憎悪期に得られたクリアランス値はその後の維持投与設計を行なうための正確な動態値にならない可能性が示唆された。

3) 近年、テオフィリンの作用機序のひとつとして、交感神経系からのカテコールアミンの遊離増加作用の可能性が示唆されている。しかしながら、テオフィリンの治療血中濃度域内でのカテコールアミンの遊離促進作用が喘息症状の改善にどの程度関与しているかはまだ明らかにされていない。また、喘息患者における血中カテコー

ルアミン動態に関する詳細な検討も行われていない。従って、本研究では9名の急性小児喘息患者を対象として、アミノフィリン点滴静注後の血中カテコールアミン濃度の変動性について検討することを目的とした。本研究の結果から、アミノフィリンの持続点滴静注により血中カテコールアミン濃度は投与前値に比較して有意に増加し、テオフィリンは副腎髄質に対しては一過性の、交感神経ニューロンには比較的持続性の刺激をもたらす可能性が示唆された。また血中テオフィリン濃度はPeak Expiratory Flow値と強い相関性が認められたが、エピネフリンおよびノルエピネフリンにはこのような相関性は認められず、テオフィリンの抗喘息効果へのカテコールアミンの関与は、あるとしても投与初期である可能性が示唆された。更に、急性喘息発作時の血中エピネフリン濃度は非発作時とほぼ一致するが、血中ノルエピネフリン濃度は非発作時の約2倍の値となっていることが明らかとなった。

4) 本研究では我が国で独自に開発された徐放性テオフィリン製剤テオロング®の吸収特性を、非喫煙者の健康成人男子8名を対象として、欧米で既に広く用いられその有用性が認められているテオドール®と比較し、両製剤間の生物学的同等性と血中濃度-時間データよりその動態的挙動を比較検討することを目的とした。本研究の結果では、テオロング®とテオドール®の量的な生物学的利用能は同等であるが、速度的な生物学的利用能には有意な差が認められた。また、テオロング®に比較してテオドール®の $T_{max}$ は十分に遅延しており、また、12時間にわたって吸収が持続することが示され、1日2回投与に見合う十分な持続性を有している徐放性製剤と考えられる。従って、テオドール®の方が製剤学的評価からはより好ましい製剤である事が明らかとなった。

5) テオフィリンの徐放性製剤は数多く開発されているが、製剤の崩壊と薬物の溶出はそれぞれ異なる方法によってデザインされてい

るため、吸収量や速度が製剤により大きく異なることが報告されている。しかしながら、in vivoでの体内動態を効率良く反映できる徐放性製剤のためのin vitro溶出試験法はまだ確立されていない。本研究では、徐放性製剤の溶出試験法として、従来よりあるパドル法にビーズを併用することで、共存する食物や消化管の蠕動運動の溶出に対する影響をビーズの個数やパドルの回転数の変化として捕らえた方法を考案し、その有用性について検討することを目的とした。本研究の結果では、パドル回転数とビーズ個数を組み合わせる事により徐放性製剤の生体内での溶出に最も近い条件を設定する事が可能となった。また、ビーズの添加によって溶出性が大きく変動しない製剤は、in vivoにおいても食事などの機械的刺激の影響を受けにくい製剤である事が予測され、本法を用いる事により食事の影響を検討する際の補助的な情報を得る事が可能となった。

近年我が国では血中濃度を指標として個々の患者に至適投与量を決定して管理する個別投与設計、すなわち TDM (Therapeutic Drug Monitoring) が推奨されている。現在では特定薬剤治療管理料としてテオフィリン血中濃度測定が健康保険適用となり“診断のための検査”とは別な“治療のための検査”が確立しつつある。TDM の導入は副作用発現頻度の低下、入院日数の短縮、併用薬物の減量、ステロイド依存症例の減少等、経済的効果も含め著明な効果を認めたと具体的な報告もなされている。しかし、患者個々の病態に対応した TDMを行うためには、各種病態下での臨床薬物動態値に基づいて薬物動態理論を応用し、至適投与量と投与間隔を決定し、その場合でも病態（増悪期か慢性期か）、年齢、肝および腎機能などを考慮しながら再調整を繰り返していくことが必要である。今後 TDM が益々定着し患者個々にきめ細かいテオフィリン療法が行われる事が望まれるが、本研究で得られた知見はテオフィリンの TDMを行っていくに当たり有益な情報となるものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は気管支喘息治療薬であるテオフィリンを有効かつ安全に臨床使用するために、この薬物の臨床薬理学および薬剤学的検討を行ったものであり、以下のような知見を得ている。

1. 喘息患者の中にはテオフィリンの体内動態が Michaelis-Menten kinetics に適合する患者が少なからず存在し、その  $V_{max}$  は年齢と相関し、フェニトインと類似した体内動態を持つことが明らかとなった。
2. 急性小児喘息発作時のテオフィリンクリアランスは非発作時に比較して著明に低く、また、症状の改善と共に短期間内に大きく変動することが明らかとなった。
3. アミノフィリンの持続点滴静注により血中カテコールアミン濃度は有意に上昇し、エピネフリンは一過性の、ノルエピネフリンは持続的な増加の傾向を示した。
4. テオドール®に比較してテオロング®は量的な生物学的利用能は同等であったが、その速度には差が認められ、テオドール®の方が1日2回投与により適している徐放性製剤であると考えられた。
5. パドル法にビーズ法を導入した溶出試験法は徐放性製剤の溶出試験法として有用である事が示唆された。

以上の内容は、近年わが国においてもTDM(Therapeutic Drug Monitoring)が発展しつつある状況下で、先駆的な情報を提供し、臨床薬剤学的に価値あるものである。記述の正確さおよび表現の適切さからも博士論文に充分値する。よって合格と判定した。