

小児ぜんそく患者におけるテオフィリン徐放製剤のファーマコキネティクス^{*1}

—RTC 療法時のベイジアン法による血中濃度解析—

結城祥充, 和泉千尋, 唯野貢司, 高橋保志, 国分邦男^{*2}, 築詰美智子, 我妻義則^{*3}市立札幌病院薬局^{*2}市立札幌病院小児科^{*3}Clinical Pharmacokinetics of Theophylline Slow-Release
Preparation in Asthmatic Children^{*1}—Plasma Concentration Analysis by Bayesian
Method at Round The Clock (RTC) Therapy—YOSHIMITSU YUHKI, CHIHIRO IZUMI, KOHJI TADANO,
YASUSHI TAKAHASHI, KUNIO KOKUBUN, ^{*2} MICHIKO
YANAZUME and YOSHINORI WAGATSUMA^{*3}Department of Pharmacy, Sapporo City General Hospital^{*2}Department of Pediatrics, Sapporo City General Hospital^{*3}

(Received September 17, 1986)

Recently, the design of individualized dosage regimens has been focused on the method based on the Bayesian principle. This method is available for estimating the individual pharmacokinetic parameters using only one or two plasma drug concentrations theoretically, but needs correct population parameter in order to obtain a good estimate of the individual parameters.

In this report, we evaluated accuracy of the Bayesian method for estimating the asthmatic children's pharmacokinetic parameters treated by theophylline slow-release preparation at Round The Clock (RTC) therapy. When the plasma drug concentration obtained 4 hours (C1) after oral administration was used, considerable variation on estimative ability of Bayesian method was expected. This result suggested that Bayesian method was required optimal collection time of the blood sample. But, it was assumed that given the certain degree variance on calculation in consideration of difference of the preparations was possible to obtain a good estimate of the individual parameters.

Keywords—population pharmacokinetic; Bayesian method; asthmatic children; theophylline; dosage regimens

臨床薬物動態に関する種々の研究の成果や迅速かつ簡便な定量法の開発, さらにそれらの必要性を十分に理解し柔軟に対応した施設の増加に伴い, TDM (Therapeutic Drug Monitoring) が普及定着しつつある。

一方, コンピュータ分野におけるハードウェアの進歩,

ローコスト化及び信頼のおけるソフトウェアの提供により, 薬物動態に関するパラメータ値の算出が容易に行えるようになってきた。さらに, これらを背景に Sheiner らによって提唱された 1 点ないしは 2 点という少ない血中濃度データからでも患者個々のパラメータ値を算出することができるベイジアン理論が注目されている¹⁻⁶⁾。

今回, 著者らは気管支喘息薬物療法の柱として一般的になっているテオフィリン徐放製剤による RTC (Round The Clock) 療法を受け小児科に入院している患者につ

^{*1} 第33回北海道薬学大会 (札幌市, 1986 年 6 月) で一部発表。

^{*2,3} 札幌市中央区北 1 条西 9 丁目; Nishi 9-chome, Kita 1-jo, Chuo-ku, Sapporo, 060 Japan

いて、血漿中テオフィリン濃度を測定し、ベイジアン理論による体内動態の予測性について検討したのでその結果を報告する。

実 験 の 部

1. 被験薬剤

テオフィリンの徐放錠として E-0686 錠（1錠中テオフィリン 50mg, 100mg, 200mg 含有，ユーザイ）とテオドル錠（1錠中テオフィリン 100mg 含有，三菱化成）を用いた。

2. 対象患者及び採血条件

当院小児科に入院加療中で、テオフィリン徐放製剤を服用中の年齢9～14歳の患者を対象とし、被験薬剤をテオフィリンとして1回 200mg から 400mg 相当量を12時間ごとに投与した。

採血は、投与直前（C0）、投与後4時間（C1）、投与後8時間（C2）、投与後12時間（C3）に行い、血漿分離後測定まで -20℃ で凍結保存した。

3. 血漿中テオフィリン濃度の測定

血漿中テオフィリン濃度は、蛍光偏光イムノアッセイ法（FPIA 法）に基づく TDX System（ダイナボット）にて測定した。

4. 血漿中濃度データ解析

テオフィリン徐放製剤の血中濃度推移には採血点が少ないこともあり、今回は最も簡単な次の(1)式（lag-timeのある1-コンパートメントモデル）により表わされると仮定した。

$$C = C_0 \cdot e^{-K_e \cdot t} + \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_e)} \cdot (e^{-K_e \cdot (t-t_0)} - e^{-k_a \cdot (t-t_0)}) \dots \dots \dots (1)$$

C_0 : 初濃度 D : 投与量 F : 吸収率

V_d : 分布容積 k_a : 吸収速度定数

k_e : 消失速度定数 t_0 : lag-time

なお、(1)式右辺は2つの項より成り立っているが、第1項は血中初濃度消失過程を示す。

ベイジアン法の実行には山岡ら⁷⁾の開発した MULTI 2 (BAYES) を使用し、実行の際に必要な Population Parameter は品川ら⁸⁾が小児に E-0686 顆粒を投与した場合の値 $A[V_d(1/kg)=0.49 \pm 0.10, k_a(1/hr)=0.23 \pm 0.06, k_e(1/hr)=0.19 \pm 0.04, \text{lag-time}(hr)=0.49 \pm 0.02 \text{ (Mean} \pm \text{S.D.)}]$ を使用した。また、計算に際し吸収率(F)を100%と仮定し重み (IW) を0, 血中濃度測定値の全般的な重み係数 (FF) を0.5とした。

結 果

1. E-0686錠服用中患者における検討

1) 推定誤差

測定点を4点（C0, C1, C2, C3）用いた場合と2点（C0 と C1, C0 と C2, C0 と C3）を用いた場合のベイジアン法による推定誤差 $\{ | \text{実測値} - \text{推定値} | / \text{実測値} \times 100\%$ } 及び推定値の片寄りを知る目的で縦軸を推定値、横軸を実測値とした場合の直線回帰式を Table 1 に示した。測定点を2点とした場合には4点を用いた場合に比べ推定誤差が約2倍となり、2点を用いた方法の中では C0 と C2 を用いた場合に直線回帰式において4点

Table 1. Estimative Ability of Bayesian Method^{a)}

(n=12)

Method	Estimation Error ^{b)} (%) (Mean $\pm$ S.D.)	Regression ^{c)} Equation	Correlation Coefficient
Bayesian C0+C1+C2+C3	6.1 $\pm$ 8.9	$y=0.962x + 0.328$	0.997
Bayesian C0+C1	15.6 $\pm$ 26.7	$y=0.897x + 1.097$	0.983
Bayesian C0+C2	10.1 $\pm$ 11.1	$y=0.909x + 0.531$	0.986
Bayesian C0+C3	12.2 $\pm$ 8.3	$y=0.808x + 0.924$	0.939

a) Results after Oral Administration of E-0686 Tablets

b) $\frac{|\text{observed value} - \text{estimated value}|}{\text{observed value}} \times 100 (\%)$

c) y-axis ; Estimated value
x-axis ; Observed value

を用いた場合に近似しており、C0 と C1 を用いた場合は、指定誤差にバラツキが大きく、C0 と C3 を用いた場合に直線回帰式の傾きから判断すると推定値が負に片寄る傾向が大きいことが認められた。

2) シミュレーションによる比較

推定誤差が測定点を2点とした場合でも C0 と C2 を用いた場合に4点を用いた場合と近似することから Table 4 (Patient A) に示した値を用いて連続投与時におけるシミュレーションの比較を行った (Fig. 1)。

なおパラメータ算出には図中(A)における4測定点 (C0, C1, C2, C3) のうちそれぞれの場合に必要な測定点を使用した。

Fig. 1 から明らかなように、4点を用いてベジアン法により算出したパラメータ値を使用した場合は、実測値と予測値とが非常によく一致した。また、2点を用いてのパラメータ値でも予測値が多少負に片寄りを見せるもののほぼ良好な関係を示すことが認められた。なお図中横破線は 5, 15, 20 μ g/ml を示す。

3) パラメータ値の有効性

測定点を4点用いてベジアン法により求めた Patient B の個人パラメータ値 (Table 4) を使用しシミュレーションを行った (Fig. 2)。

図中最初の4点より求めたパラメータ値が約40日の長期間のシミュレーションの結果からも実測値と予測値が

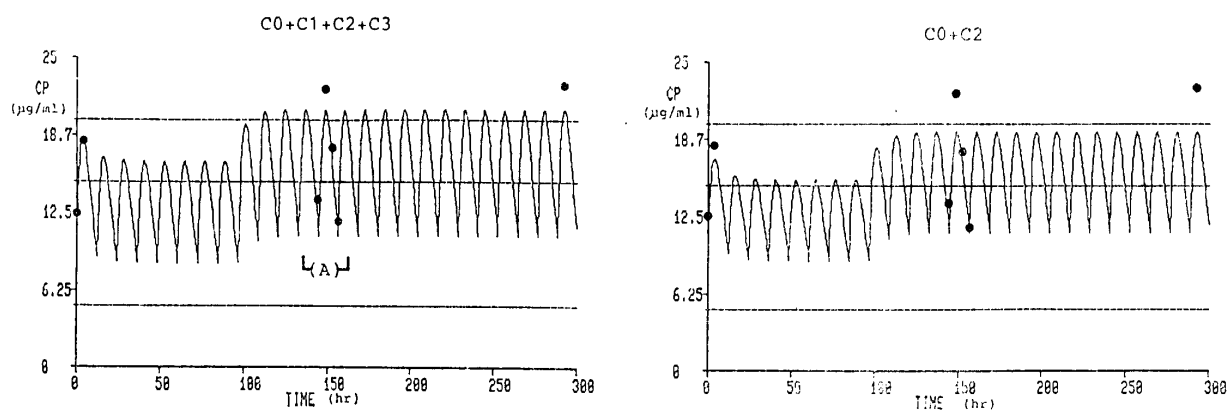


Fig. 1. Individual Data Points and the Predicted Time Course Curve Patient A (Age 12, Weight 26.0, E-0686 Tablet)

Dose ; 400mg or 500mg 2×

C0 ; Baseline plasma concentration obtained just before oral administration.

C1~C3 ; Plasma concentrations obtained 4 hours(C1), 6 hours(C2) and 8 hours(C3) after oral administration.

CP ; Plasma concentration of theophylline.

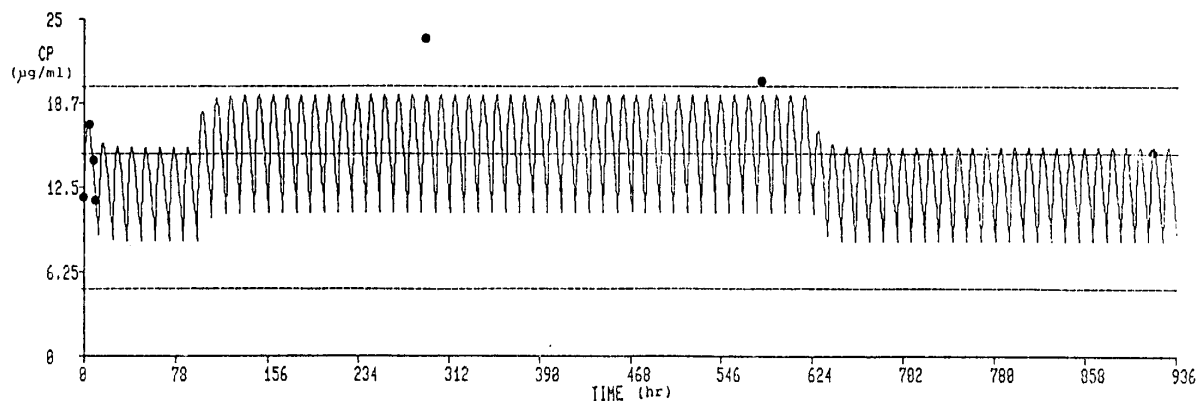


Fig. 2. Individual Data Points and the Predicted Time Course Curve Patient B (Age 9, Weight 29.0, E-0686 Tablet)

Dose ; 500mg or 600mg 2×

CP ; Plasma concentration of theophylline.

ほぼ良好な関係を示した。

2. テオドール錠服用中の患者における検討

1) 推定誤差

Population Parameter として品川らの値Aを使用した場合と E-0686 錠を服用していた当院患者の1人につき測定点を4点 (C0, C1, C2, C3) としてベジアン法より個人パラメータ値を求め、その求めた個人パラメータ値の平均値B (Table 2) を使用した場合とで、Table 1 と同様な方法で推定誤差の比較を行った (Table 3)。

2名の患者の結果からは推定誤差においてA, Bどちらのパラメータ値を使用しても大きな差異は認められなかった。しかし、C0 と C1 を用いたベジアン法ではA, B どちらのパラメータ値を使用しても他の測定点を

使用した場合に比べ推定誤差が大きくなる傾向が認められた。

2) シミュレーションによる比較

Table 4 に示したそれぞれの測定点を用いて算出した Patient C の個人パラメータ値より連続投与時のシミュレーションによる比較を行った (Fig. 3)。

Fig. 3 から明らかなように C0 と C1 を使用して求めたパラメータ値からシミュレーションを行った場合に定常状態付近の実測値と大きなずれを生じた。しかし C0 と C2 を使用した場合は、振幅は大きくなるものの定常状態付近の最高血中濃度において実測値と予測値とがよく一致し、C0 と C3 を使用した場合は予測値が実測値に比べ全般的に低くなるがほぼ良好な関係を示した。

Table 2. Population Pharmacokinetic Parameters of Theophylline Slow-Release Preparation^{a)}

(Mean $\pm$ S.D.)

Drugs	Subject	Vd (L/kg)	ka (1/hr)	ke (1/hr)	lag time (hr)
E-0686 Tablets	Asthmatic Children (n = 4)	0.37 $\pm$ 0.078	0.27 $\pm$ 0.020	0.17 $\pm$ 0.035	0.49 $\pm$ 0.020

a) Results of Our Study

Table 3. Estimative Ability of Bayesian Method^{a)}

(n=6)

Method	Population ^{b)} Parameters	Estimation Error (%) (Mean $\pm$ S.D.)	Regression Equation	Correlation Coefficient
Bayesian C0+C1+C2+C3	A	1.6 $\pm$ 0.7	y=1.023x - 0.537	0.998
	B	2.5 $\pm$ 1.2	y=1.099x - 1.606	0.994
Bayesian C0+C1	A	17.0 $\pm$ 12.0	y=1.323x - 7.081	0.927
	B	15.5 $\pm$ 11.5	y=1.302x - 6.572	0.927
Bayesian C0+C2	A	5.0 $\pm$ 2.8	y=1.183x - 3.086	0.979
	B	6.5 $\pm$ 4.5	y=1.343x - 5.289	0.971
Bayesian C0+C3	A	8.4 $\pm$ 4.6	y=0.899x - 0.242	0.951
	B	5.0 $\pm$ 2.9	y=1.262x - 3.877	0.974

a) Results after Oral Administration of Theodur Tablets

b) A ; Shinagawa et al. ⁸⁾

B ; Table 2.

Table 4. Pharmacokinetic Parameters in Patients for Simulation Curve

Patient	Method	Vd (L/kg)	ka (1/hr)	ke (1/hr)	lag time (hr)
A	Bayesian C0+C1+C2+C3	0.2990	0.2710	0.1525	0.4898
	Bayesian C0+C2	0.3482	0.2450	0.1330	0.4901
B	Bayesian C0+C1+C2+C3	0.3067	0.2607	0.1387	0.4900
	Bayesian C0+C1+C2+C3	0.3032	0.2276	0.0989	0.4903
C	Bayesian C0+C1	0.2984	0.2721	0.1541	0.4898
	Bayesian C0+C2	0.2445	0.2480	0.1277	0.4901
	Bayesian C0+C3	0.3333	0.2302	0.0961	0.4901
	Bayesian C0+C1+C2+C3 a)	0.4167	0.2837	0.0674	0.4900

a) changed variance

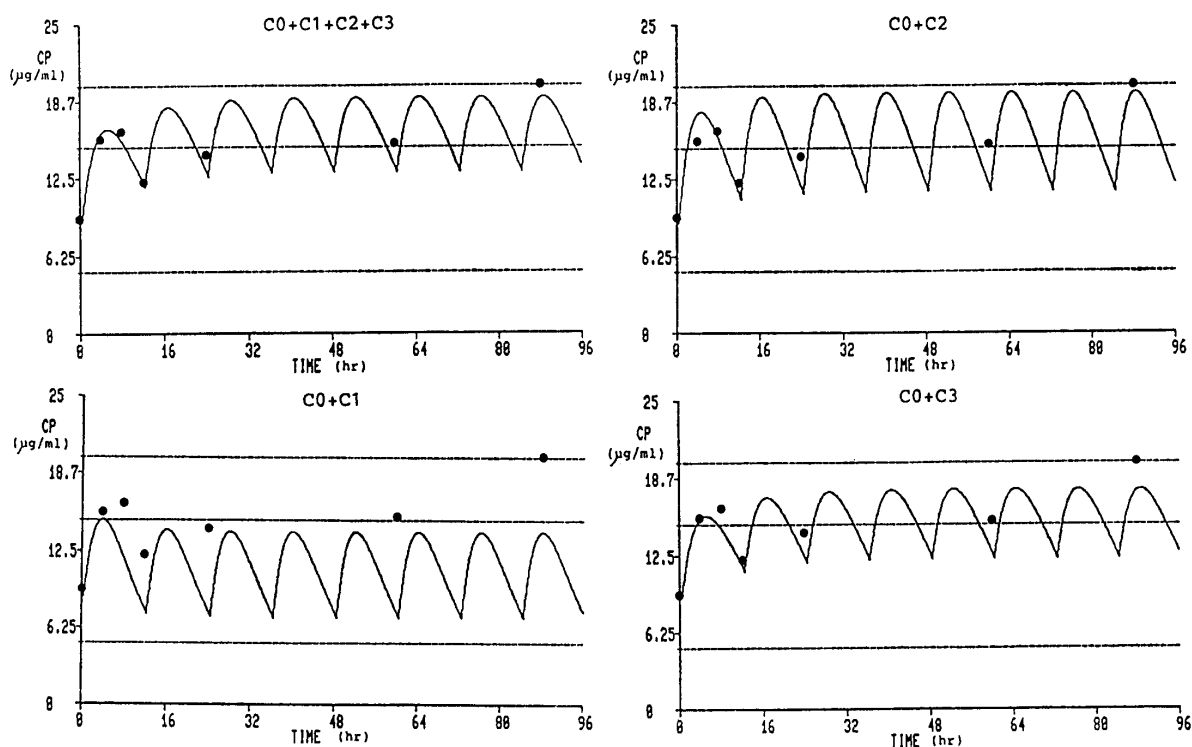


Fig. 3. Individual Data Points and the Predicted Time Course Curve Patient C (Age 12, Weight 46.0, Theodur Tablet)

Dose ; 600mg 2×

C0 ; Baseline plasma concentration obtained just before oral administration.

C1~C3 ; Plasma concentrations obtained 4 hours (C1), 6 hours (C2) and 8 hours (C3) after oral administration.

CP ; Plasma concentration of theophylline.

3) 分散値を変化させた場合の検討

文献値を Population Parameter として使用しよう

とする際に分散の記載がなく平均値のみの記載が多くみられる。このような場合に対処するために, Kelman ら⁹⁾

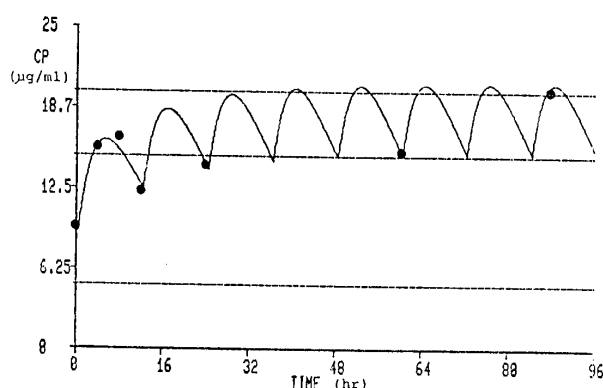


Fig. 4. Individual Data Points and the Predicted Time Course Curve Changed Variance

The other conditions are the same as in Fig. 3.

CP; Plasma concentration of theophylline.

の方法に準じ、平均値を品川らの値Aとし、分散については V_d (1/kg) の場合に変動係数にして20%, k_a (1/hr) k_e (1/hr) の場合には50%を見積り、Patient C の測定点4点を使用しパラメータの算出を行った (Table 4). 求めたパラメータ値より再度シミュレーションを行った結果が Fig. 4 である。

図から明らかなように Fig. 3 に示した4点を用いて行ったシミュレーションに比べ、予測値が実測値と非常によく一致する傾向が認められた。

考 察

今回、著者らは小児におけるテオフィリン RTC 療法時のベジアン法による血中濃度予測性について検討した。ベジアン法は理論的には測定点が一点からでも患者個々のパラメータ値を算出することができる非常に有用な方法である。しかし最適化を行う際の残差平方和の理論式⁷⁾から判断すると測定点が少ないほど Population Parameter の正確さが重要視されてくる。拡張最小二乗法により算出された Population Parameter 値が入手しやすくなればこの問題も解決すると思われるが、現在のところまだむずかしい。

今回の結果をこれらの理由とあわせて考察すると、テオフィリンは小児の場合、一般的に年齢が低下するにつれ薬物クリアランスが増加することが知られている¹⁰⁾。Population Parameter として今回使用した品川らの値⁸⁾は平均年齢が3.7歳ということもあって、われわれ

の E-0686 錠服用中の患者の検討例においては推定値及び予測値がほぼ一定して負に片寄る傾向が認められた。また、採血時間の違いによる個人パラメータ値を算出する際の影響については、E-0686 及びテオドール錠の両方ともにその影響がうかがわれ、特にテオドール錠服用患者の検討例において Fig. 3 から推察すると、体内動態が違う Population Parameter 値を使用したために実際には最高血中濃度が服用後8時間前後に現れるにもかかわらず服用後4時間前後が最高血中濃度と計算上求められ、4時間値以後の推定値にずれを生じ、結果的に定常状態の予測が大きく変動してきたものと思われる。しかし、分散に関する検討結果から剤形の違いを考慮して、ある程度の幅の分散を与えることによってこの問題も一部解決されるものと思われる (Fig. 4)。

最後にベジアン法の解析精度及び予測の信頼性を確立するために、人種、年齢、疾患、併用薬などの変動因子別のパラメータを整備することがいわれているが、今回の結果から、さらに剤形別の因子もつけ加えて検討する必要があることが示唆された。

謝辞 本研究に際し E-0686 錠を供与していただいたエーザイ株式会社に深謝いたします。

引 用 文 献

- 1) L.B. Sheiner and S.L. Beal: J. Pharm. Sci., 71, 1344 (1982).
- 2) 堀了平, 奥村勝彦, 斎藤一文字, 安原真人, 越川富雄, 橋田亨, 奥野武彦, 中川照真, 山岡清: 臨床薬理, 15, 535 (1984).
- 3) 安原真人, 橋田亨, 越川富雄, 斎藤一文字, 奥村勝彦, 堀了平, 奥野武彦, 山岡清, 中川照真: 臨床薬理, 16, 211 (1985).
- 4) 安原真人, 橋田亨, 越川富雄, 奥村勝彦, 堀了平: 病院薬学, 11, 171 (1985).
- 5) 安原真人: 月刊薬事, 27, 527, 731 (1985).
- 6) 岸本育子, 安原真人, 谷川原祐介, 奥村勝彦, 堀了平, 川勝一雄, 西村浩一, 川合満, 千鶴正彦, 山岡清: 臨床薬理, 17, 81 (1986).
- 7) K. Yamaoka, T. Nakagawa, H. Tanaka, M. Yasuhara, K. Okumura and R. Hori: J. Pharmacobiodyn., 8, 246 (1985).
- 8) 品川洋一, 小幡俊彦, 梅里義博, 乾宏行, 飯倉洋治, 西川和子: アレルギー, 34, 329 (1985).
- 9) A.W. Kelman, B. Whiting and S.M. Bryson: Br. J. Clin. Pharmacol., 14, 247 (1982).
- 10) P.M. Loughmam, D.S. Sitar, R.I. Ogilvie, A. Eisen, Z. Fox and A.H. Neims: J. Pediatr., 88, 874 (1976).