

テオフィリン製剤の体内動態と利尿作用 —溶液と徐放錠の比較—

随念雅代, 坂東敏彦, 坪内孝治, 原田雅人, 見奈美秀蔵
市立根室病院薬局*

Pharmacokinetics and Diuretic Effect of Theophylline Preparations —Comparison of Oral Solution and Sustained-release Tablets—

MASASHIRO ZUINEN, TOSHIHIKO BANDO, KOJI TSUBOUCHI,
MASATO HARADA, SHUZO MINAMI
Pharmacy, Nemuro Municipal Hospital*

(Received March 20, 1987)

Plasma concentration, urinary excretion of theophylline and sodium excretion were investigated in 4 healthy adult volunteers after a single oral dose of 300mg theophylline in a solution form and in sustained-release tablets (Theodur). On the average plasma level curve for Theodur tablets, the peak level was reduced from 10 μ g/ml to 7 μ g/ml compared with that of an oral solution, but the prolonged effect for plasma level was observed and the absorption from dosage form was reliable.

The renal clearance of theophylline increased initially after a single dose due to its urine flow rate dependence and after a single dose in a solution form the increase in urine flow rate was higher, thereby the initial increase in renal clearance became larger compared with those of sustained-release tablets.

Furthermore, the urinary sodium excretion rate after a single dose increased as sigmoid-shaped relationship with increasing the renal clearance of theophylline. And the natriuretic effect for oral solution was relatively potent, whereas that for sustained-release tablets appeared to be very weak.

Keywords—theophylline; oral solution; sustained-release tablets; plasma concentration; urinary excretion; renal clearance; urine flow rate; natriuretic effect

はじめに

テオフィリンの体内からの薬物消失については、治療的血中濃度においても代謝過程に飽和現象がみられ¹⁾, かつ未変化体の腎クリアランスは尿量依存性を示すなど²⁾, その消失過程はきわめて複雑なことが報告されている。テオフィリンの腎排泄動態に関しては、その速度論的取扱いや血中濃度パターンへの影響など、生理学的あるいは薬動力学的にも種々興味ある問題を含んでいるように思われる。

一方、テオフィリンの経口剤として散剤、錠剤あるいは徐放錠などがあるが、各製剤の体内動態の特徴と薬物作用との関係を基礎的に理解しておくことは、臨床的な剤形の使い分けにも関連してきわめて大切なことと思われる。

今回、健常成人を対象として、テオフィリンを吸収の速い溶液、または吸収の遅い徐放錠としてそれぞれ経口投与したときの血中薬物濃度と尿中への未変化体の排泄動態について比較検討した。すなわち、徐放錠の吸収特性や、薬物投与後の尿量と未変化体の腎クリアランスとの関係について剤形間の比較を行い、次いで腎クリアランスの経時変化と血中濃度パターンとの関係について考察した。

* 根室市有磯町1—2; 1-2, Ariiso-cho, Nemuro-shi, 087, Japan

またテオフィリンの溶液と徐放錠投与時の利尿作用を比較すると共に、未変化体の腎クリアランスと Na^+ 排泄速度との関係について、剤形間の比較を行った。

実験の部

1. 試料

テオフィリンの徐放錠として1錠中テオフィリン 100 mg 含有のテオドール®錠(三菱化成-日研化学) 1回3錠を用い、一方、消化管吸収の速い剤形としてテオドール錠(100mg) 3錠を100mlの水に用時溶解して用いた。

2. 被験者と薬物投与

平均年齢30歳、平均体重 61.8kg の健康な成人男性4名を対象とした。テオフィリンの服薬前24時間から採血・採尿の終了時までキサンチン系の飲食物を禁じ、また服薬前12時間から服薬後4~7時間まで水分と食事は摂取しないこととした。

早朝起床時から60分間隔で2回対照尿を採取した後、テオフィリン溶液またはテオドール錠を100mlの水と共に服用させた。

3. 採血と採尿

各剤形の血中濃度のピークと消失勾配が適確に評価できるように、採血は剤形に応じて設定した所定時間ごと30時間まで行い、採尿は採血点を考慮した一定区間ごと24時間までとした。

すなわち採尿については、テオフィリンの溶液投与の場合、投与前に対照尿を採取し、投与後3時間までは30分ごと、6時間まで1時間ごと、15時間まで3時間ごととし、それ以降は22, 24時間に採尿した(0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 22, 24hr)。徐放錠投与の場合は、5時間までは1時間ごと、9時間まで2時間ごと、15時間まで3時間ごととし、それ以降は22, 24時間とした(1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 15, 22, 24hr)。

一方、採血については採尿区間の中間時点に合わせて、溶液投与の場合は、投与前30分、投与後15, 45分、1.25, 2.25, 3.5, 5.5時間、それ以降は採尿区間の中間点に合致しないが、8.5, 24, 27, 30時間に採血した。徐放錠投与の場合は、採尿区間の中間点として0.5, 1.5, 2.5, 3.5, 4.5, 6, 8時間、それ以降は中間点とはならないが10, 24, 27, 30時間に採血した。

4. 定量

血中および尿中のテオフィリンの定量は、螢光偏光免疫測定法(FPIA)に基づくTDX(ダイナボット)による測定を行った。また Na^+ 利尿とその作用機序を知る目的で、血中および尿中の Na^+ 濃度を炎光光度法

によって測定するとともに、クレアチニン濃度のオートアナライザー法による測定(Jaffé反応)も行った。

なお、各採尿区間の尿中クレアチニン濃度(C_{cr})と毎分尿量(UF)およびその中間時点の血中クレアチニン濃度(P)から、クレアチニン・クリアランス(Cl_{cr})は、 $Cl_{cr} = C_{cr} \cdot UF / P$ として求められるが、今回のテオフィリン投与試験において、糸球体ろ過速度(GFR)を概略的にとらえる目安的な値として Cl_{cr} を用いることとした。すなわち Cl_{cr} の値をGFRとし、腎尿細管における水の再吸収速度(K_w , ml/min)は、 $K_w = GFR - UF$ として求めた。

5. 相対吸収率と累積吸収率

溶液を基準としたときの徐放錠の相対吸収率(F_a)は、血中濃度曲線下の面積(AUC)と消失速度定数(β)の値から式(1)により求めた³⁾。

$$F_a = \frac{AUC_{\text{tab}}^{\infty} \cdot \beta_{\text{tab}}}{AUC_{\text{soln}}^{\infty} \cdot \beta_{\text{soln}}} \dots \dots \dots (1)$$

また薬物の消化管からの累積吸収率(F)は、Wagner-Nelsonの方法⁴⁾により式(2)から求めた。

$$F = \frac{C_t + k_{el} \int_0^t C dt}{k_{el} \int_0^{\infty} C dt} \dots \dots \dots (2)$$

6. データ解析

テオフィリン未変化体の腎クリアランス(Cl_r)については、各採尿区間のテオフィリンの尿中排泄速度(ER , $\mu\text{g}/\text{min}$)とその中間時点の血中テオフィリン濃度(C_p , $\mu\text{g}/\text{ml}$)から、 $Cl_r = ER / C_p$ として求めた。なお、採尿区間の中間点の血中濃度データがない場合は、血中濃度データの片対数-時間プロットのグラフ上からその値を読み取り、計算することとした。

尿量とテオフィリンの腎クリアランス(Cl_r)の関係については、見掛け上 Michaelis-Menten 型(飽和型)の曲線として式(3)により評価した。すなわち、テオフィリン投与後の尿量増加に伴う Cl_r の増加には、いわゆる頭打ちの現象がみられることから、酵素反応における速度式と同様な考え方として式(3)を適用することとし、毎分尿量と Cl_r の関係を見掛け上ではあるが、ある程度定量化して表現することを試みた。

$$Cl_r = Cl_{\text{max}} \cdot UF / (UF_{50} + UF) \dots \dots \dots (3)$$

ここで、 Cl_{max} は Cl_r の最大値、 UF は毎分尿量(ml/min)、 UF_{50} は Cl_{max} の50%に相当する UF の値である。

また、テオフィリンの Cl_r と Na^+ 排泄速度(ER_{Na})

との関係については, sigmoid 状の曲線として式(4)により評価した⁵⁾.

$$ER_{na} = \frac{E_{max} \cdot Clr^s}{Cl_{50}^s + Clr^s} + ER_0 \dots\dots\dots(4)$$

ここで, E_{max} は Na^+ の最大の排泄速度, Cl_{50} は E_{max} の50%に相当する Clr の値, ER_0 はベースラインの Na^+ 排泄速度, S は曲線の勾配に影響するパラメータである.

結果及び考察

1. 平均血中濃度と経時的吸収パターン

テオフィリンの 300 mg を溶液またはテオドール錠として, 1回投与したときの被験者4名の平均血中濃度は, Fig. 1に示すように, テオドール錠の血中濃度のピーク到達時間は溶液投与時の約1時間から8時間に遅延し, ピーク濃度は $10.3\mu\text{g/ml}$ から $7.3\mu\text{g/ml}$ に低下した.

一方, 平均血中濃度データに基づくテオドール錠の相対吸収率は99%となり, 剤形からの吸収はきわめて良好と見なされた.

溶液とテオドール錠の吸収曲線(累積吸収率)は Fig. 2に示すように, 溶液で吸収がきわめて速く, テオドール錠では8時間で吸収全量の97%, 10時間で吸収はほぼ完了する.

またテオドール錠における単位時間あたりの平均吸収速度(%/hr)は, Fig. 2の(b)に示すように投与初期に一時的に速い吸収が起こり, 次にほぼ一定速度の遅い吸収となり, 3.5時間以降は吸収がやや速まって1次の吸収過程に移行すると見なされた.

このようにテオドール錠の吸収過程がやや複雑なパターンを示すことは, 血中濃度の速度論的な取扱いの面で若干難点があるように思われる. なお, 小児喘息患者における吸収パターンの文献値⁶⁾と対比して, 今回の健康成人のデータは投与初期の吸収がきわめて速いという点で差がみられた.

2. 未変化体の尿中排泄

1) 経時的尿中排泄パターン

テオフィリンの尿中排泄速度と累積排泄量は Fig. 3に示すように, 溶液投与時の排泄速度の最高値は徐放錠の約4倍となり, また投与量に対する未変化体の尿中排泄率(24時間値)は溶液で約17%, 徐放錠で9%であった. つまりテオフィリンの消失過程は代謝が主体であることを示している.

一方, 溶液と徐放錠の各排泄速度曲線は, Fig. 1に示すそれぞれの血中濃度曲線と対比して相似形ではなく,

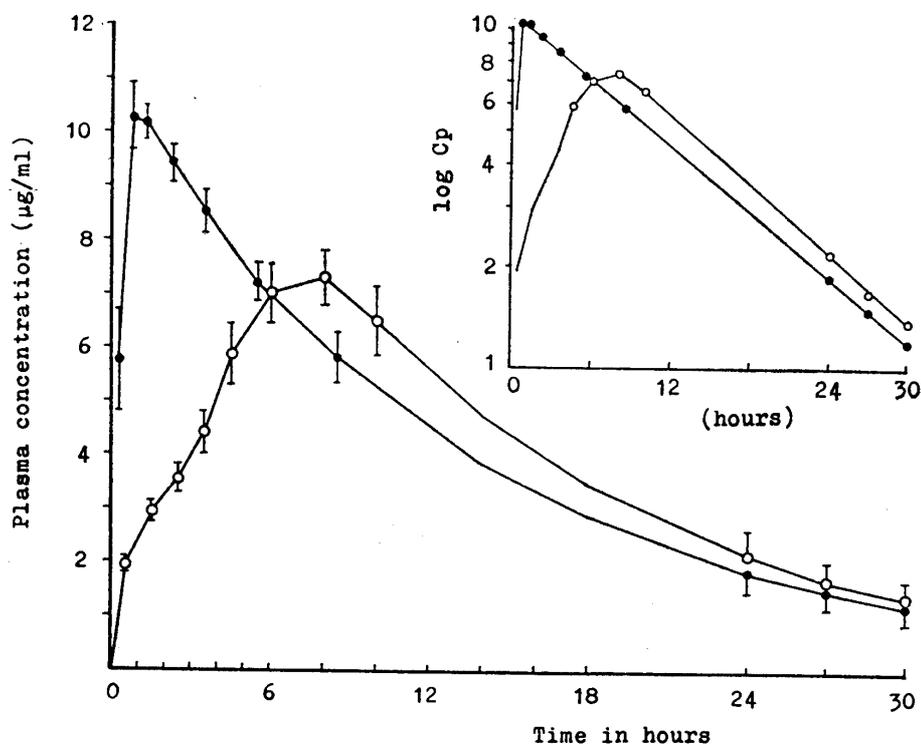


Fig. 1. Plasma Theophylline Levels (mean \pm SEM) after Single Oral Administration of 300mg Theophylline in Solution (●) and Sustained-release Tablets (Theodur, ○) into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach
Absorption Ratio $(Fa) = (AUC_{tab} \cdot \beta_{tab}) / (AUC_{sol} \cdot \beta_{sol})$

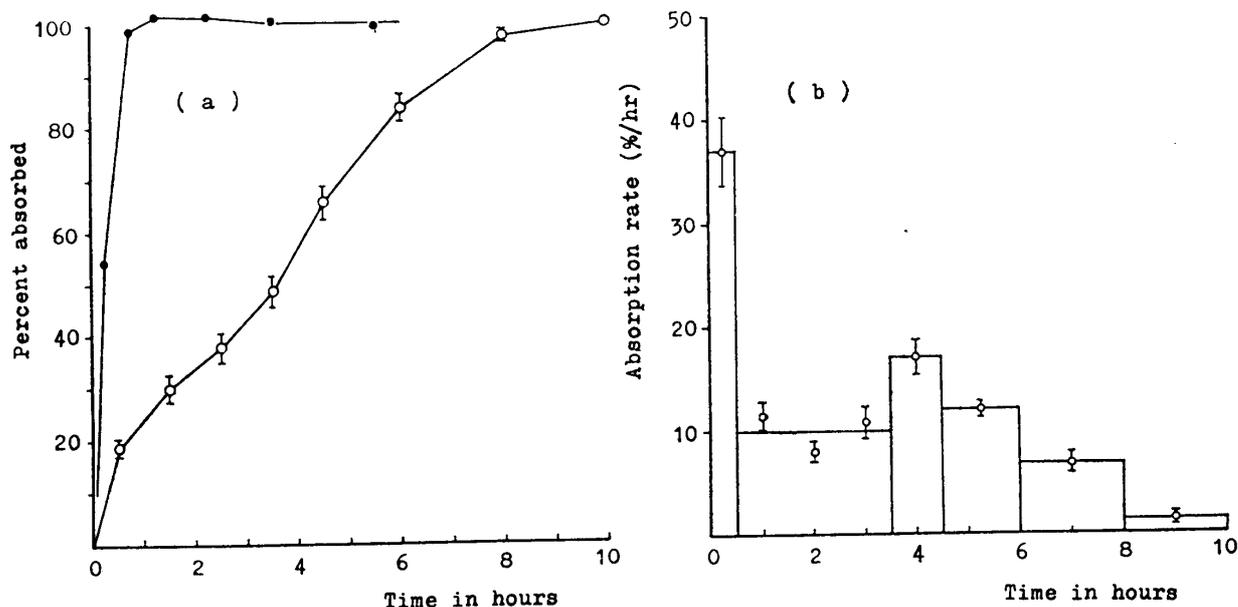


Fig. 2. (a) Cumulative Absorption Ratio (mean \pm SEM) of Theophylline after Single Oral Administration of 300mg Theophylline in Solution (●) and Sustained-release Tablets (Theodur, ○) into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach
(b) Average Absorption Rate of Theophylline at Each Time Interval

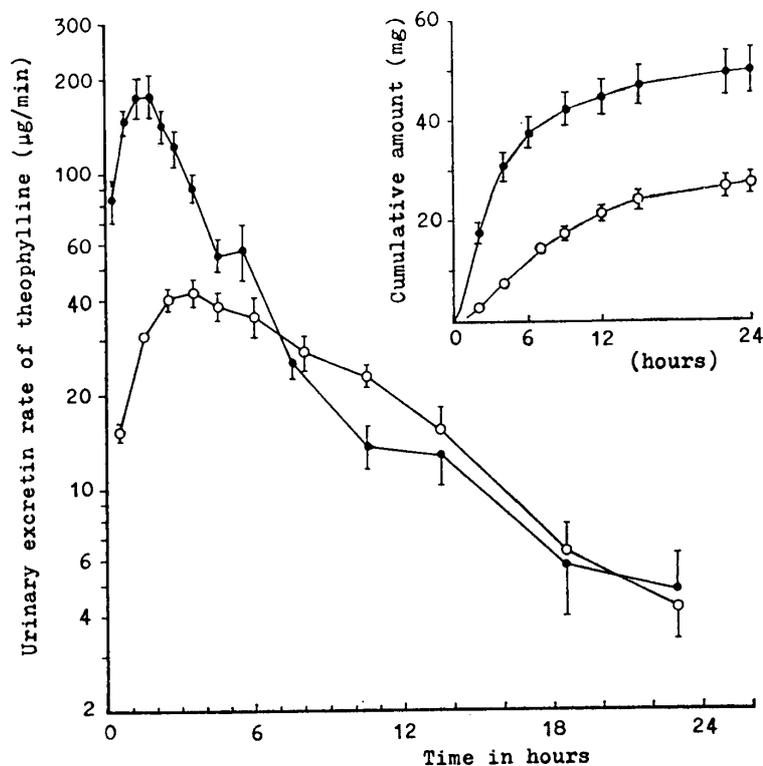


Fig. 3. Urinary Excretion Rate (mean \pm SEM) of Theophylline after Single Oral Administration of Theophylline in Solution (●) and Sustained-release Tablets (Theodur, ○) into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach
Insert indicate cumulative urinary excretion of intact drug

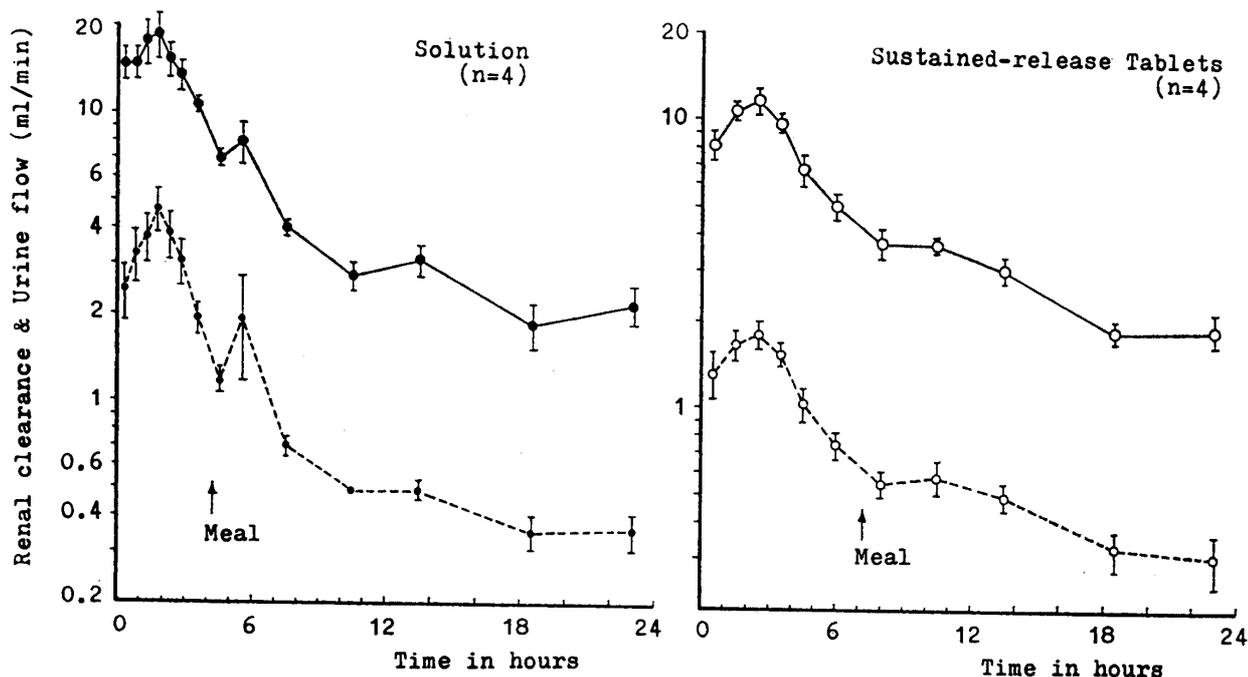


Fig. 4. Renal Clearance (mean±SEM) of Theophylline(—) and Urine Flow Rate(---) after Single Oral Administration of 300mg Theophylline in Solution(●) and Sustained-release Tablets (Theodur, ○) into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach

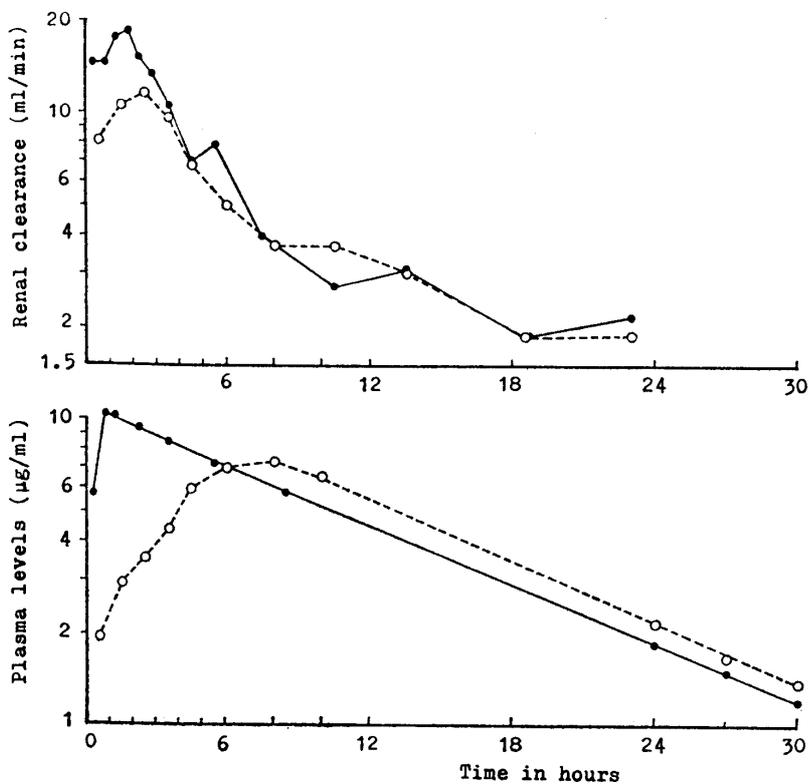


Fig. 5. Changes in Renal Clearance and Plasma Level Profiles of Theophylline after Single Oral Administration of 300 mg Theophylline in Solution(●) and Sustained-release Tablets (Theodur, ○) into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach Each data point represents the average value (n=4)

明らかに異なったパターンを示している。このことはテオフィリンの腎クリアランス (Cl_r) が一定値ではなく、薬物投与後経時的に変化することを意味している。

2) 腎クリアランスの経時変化と血中濃度との関係

溶液または徐放錠を投与したときの、それぞれの経時的な尿量および Cl_r の変化については Fig. 4 で明らかのように、薬物投与後の尿量増加に依存してテオフィリンの Cl_r は一時的に上昇し、経時的な尿量減少とともに Cl_r も小さくなる。

このような未変化体の Cl_r に対する尿量依存性については、すでに Levy らの報告で明らかであるが²⁾、今回の徐放錠投与時の結果から、薬物投与後の尿量増加は血中濃度がさほど高くない投与初期 (2.5hr) に最高となり、尿量増加と血中濃度とは直接的な関係がないと見なされた。そして Fig. 5 に示すように、薬物投与後の未変化体の Cl_r は血中濃度のピーク時間とは無関係に、いずれも投与初期に増大し、徐放錠に比べて溶液投与時に Cl_r の増加が著しく、投与後 4 時間以降はほぼ同一パターンで Cl_r は減少する。

一方、このような Cl_r の経時的な変化にもかかわらず、血中濃度の片対数プロットはほぼ直線的に下降すると見なされた。

このことはテオフィリンの腎排泄と平行して起こっている代謝過程が、すでに報告されているように非線形な過程であることを示唆しており、かつテオフィリンの overall な消失過程は今回の観察した血中濃度範囲において見掛け上、線形の数論として取扱うことが可能であることを示している。

3) 尿量と腎クリアランスの定量的関係

このような薬物投与後の毎分尿量と Cl_r の関係については Fig. 6 に示すように、見掛け上、Michaelis-Menten 型 (飽和型) の曲線として近似することが可能であり、経時的な尿量変化に対する Cl_r の応答をある程度定量的に扱うことも可能である。

なお、尿量増加によってテオフィリンの Cl_r が増加するという腎排泄の特性については、尿量の増加が尿細管内と血液間の薬物濃度勾配を減少させ、それが腎尿細管における薬物の再吸収速度を低下させ、その結果として

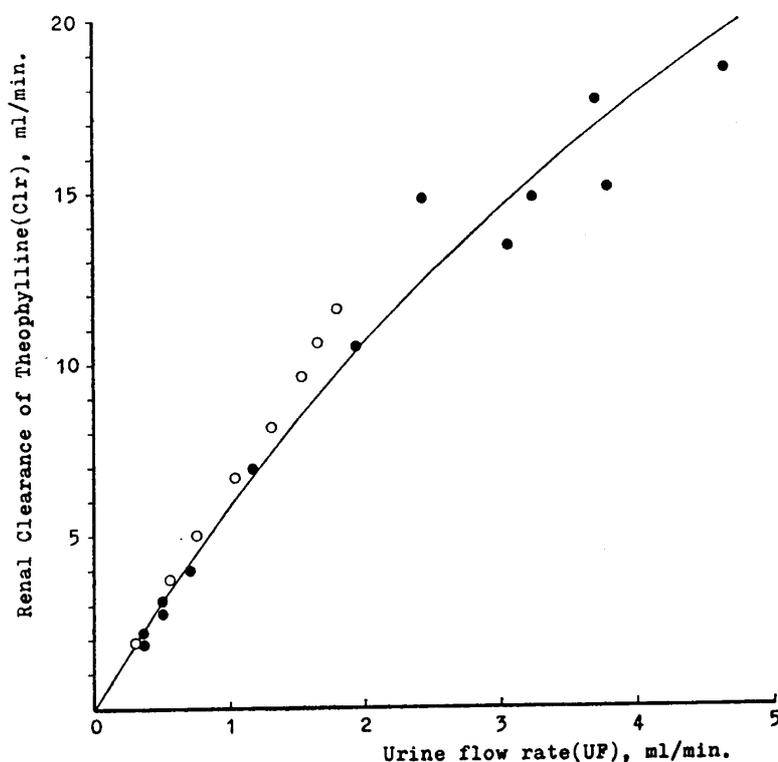


Fig. 6. Relationship between Renal Clearance of Theophylline and Urine Flow Rate after Single Oral Administration of 300 mg Theophylline in Solution (●) and Sustained-release Tablets (Theodur, ○) into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach

Each data point represents the average value (n=4)

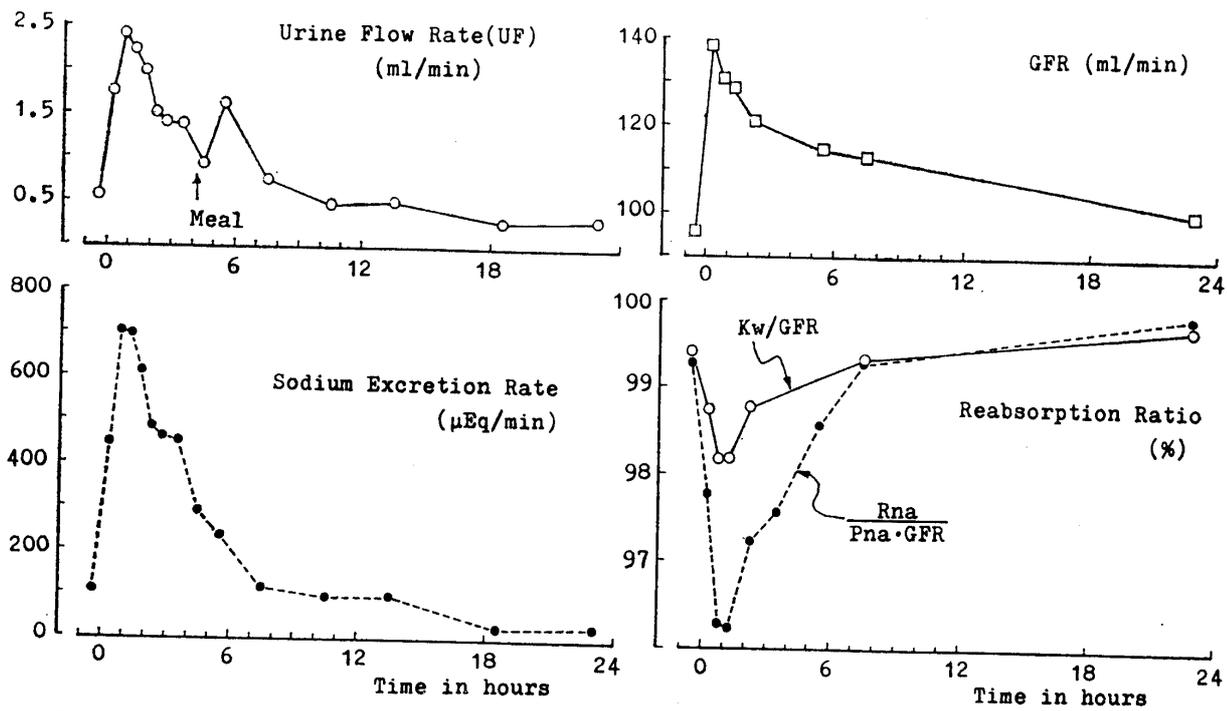


Fig. 7. Diuretic Action (Water, Na excretion) and Changes in Renal Function in Healthy Subject (Z) after Single Oral Administration of 300mg Theophylline in Solution

GFR, glomerular filtration rate (ml/min); Kw, reabsorption rate of water (ml/min); Pna, sodium concentration in plasma (mEq/L); Rna, reabsorption rate of Na (mEq/min); $Rna = Pna \cdot GFR - ERna$; ERna, excretion rate of Na (μ Eq/min); $Kw = GFR - UF$

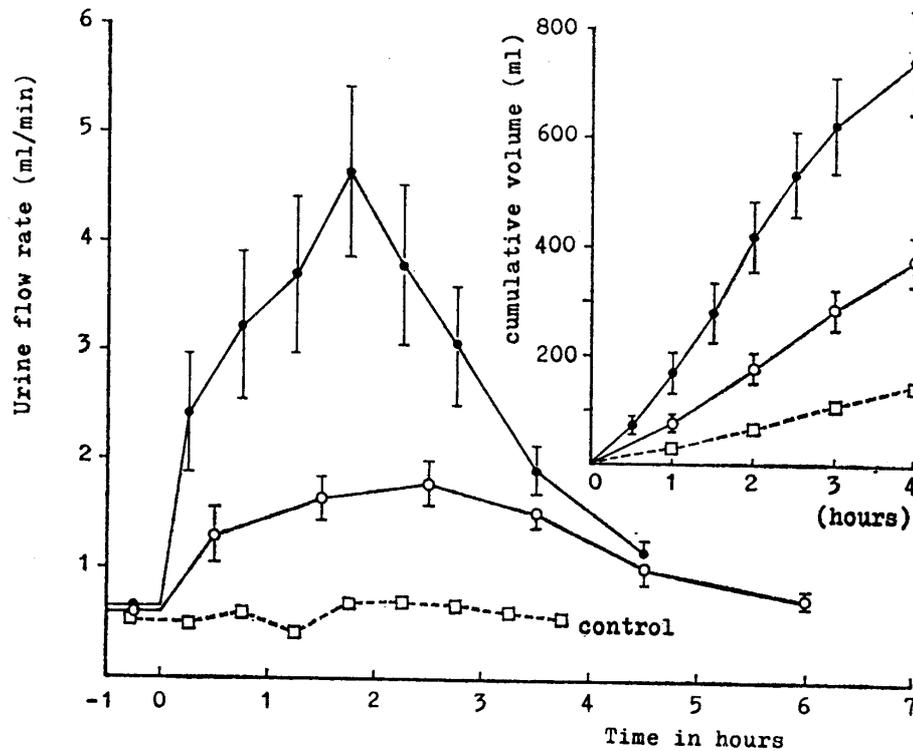


Fig. 8. Comparison of Urine Flow Rate (mean \pm SEM) after Single Oral Administration of 300mg Theophylline in Solution (●) and Sustained-release Tablets (Theodur, ○) into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach

Insert indicate cumulative urine volume

Clr が増加するという速度論的モデル⁷⁾を設定することも可能と考えられる。

3. 利尿作用

テオフィリンの投与後、尿量の増加とともに尿中への Na⁺ 排泄も増加するが、利尿作用の機序については Fig. 7 に示すように (300mg のテオフィリンを溶液として投与したときの 1 名の被験者のデータ), 基本的には薬物投与後の糸球体ろ過速度 (GFR) の増加による利尿と考えられるが、それと同時に水と Na⁺ のろ過速度に対する再吸収率の低下がみられることから、腎尿細管における直接的な吸収抑制作用が関与していると思なされる。

1) 尿量増加

テオフィリン投与後の尿量増加の程度は、健常人においても生理的な水和状態の違いによって比較的大きく変動するが、水分摂取をコントロールした状態において、テオフィリン (300mg) を 100ml の溶液として投与した場合と、徐放錠として 100ml の水と共に投与した場合の尿量増加作用は、Fig. 8 で明らかなように大きな差がみられた。

いずれの場合も尿量増加作用は投与後 5~6 時間続き、徐放錠に比べて溶液投与時に著しく、投与後 4 時間のコントロールに対する尿量増加は溶液投与で約 600ml、

徐放錠ではその 40% 以下 (230ml) であった。なおテオフィリンの溶液投与時の尿量増加作用は、トリクロルメチアジド (フルイトラン) 4mg を健常人に投与したときの効果 (約 600ml) にほぼ対応すると見なされた⁸⁾。

2) Na⁺ 排泄増加

Na 利尿については投与後 7~8 時間程度続くと見なされ (Fig. 9), この場合もテオフィリンの溶液投与時に Na 利尿が著しく、投与後 4 時間の Na⁺ 排泄増加は 114 mEq, 徐放錠ではその 50% (57mEq) であった。また溶液投与時の Na 利尿効果は、フロセミド 40mg を健常人に投与したときの効果 (198mEq) の約半分程度と見なされた⁸⁾。

3) テオフィリンの Clr と Na 利尿の関係

テオフィリン投与後、尿量増加とともに未変化体の Clr が大きくなることは先に述べたが、Fig. 10 で明らかのように、尿中への Na⁺ 排泄速度はテオフィリンの Clr の増加に伴って増大し、Clr と Na 利尿の関係は、他の利尿薬でも見られるような sigmoid 状の曲線⁶⁾ として近似することが可能である。そしてテオフィリンによる Na 利尿の反応性は、いずれの剤形でも個体間で大きな差がみられ、それと同時に剤形の違いによって反応性に差があることは明らかである。すなわち徐放錠では、

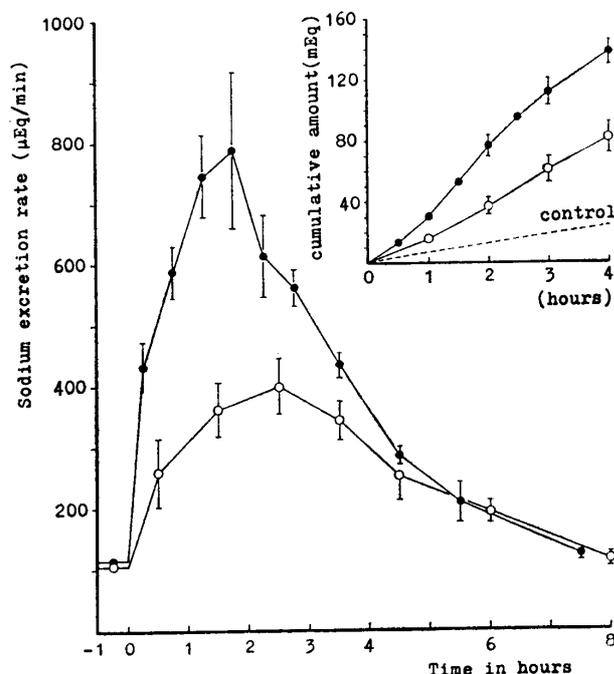


Fig. 9. Comparison of Sodium Excretion Rate (mean \pm SEM) after Single Oral Administration of 300mg Theophylline in Solution (●) and Sustained-release Tablets (Theodur, ○) into 4 Healthy Volunteers on Empty Stomach

Insert indicate cumulative sodium excretion

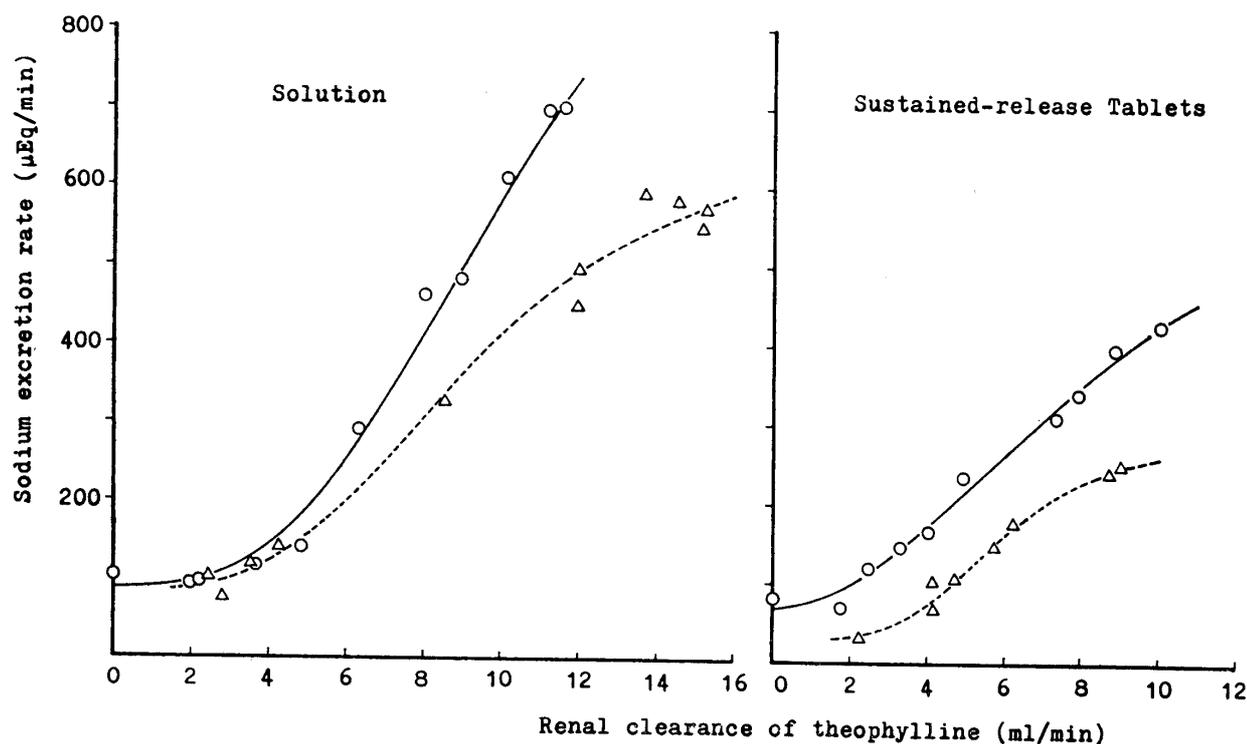


Fig. 10. Relationship between Renal Clearance of Theophylline and Sodium Excretion Rate in Subject Z(○) and Subject H(△) after Single Oral Administration of 300mg Theophylline in Solution and Sustained-release Tablets (Theodur) on Empty Stomach

Clr の増加に対する Na 利尿の反応が頭打ちになりやすい傾向がある。

まとめ

テオフィリンを溶液または徐放錠として健常成人に1回投与したときの平均血中濃度については、剤形間で大きな差がみられた。一方、薬物投与後のテオフィリンのClrは、そのような血中濃度推移とは直接的な関係を持たず、いずれも投与初期の尿量増加に依存して上昇することとなる。またClrの経時的变化にもかかわらず、テオフィリンのoverallな消失クリアランスは見掛け上ほぼ一定と見なされ、したがって血中濃度曲線が線形の速度論として単純化して扱えるのは、臨床的にもきわめて好都合と思われる。

テオフィリンの体内動態と利尿効果の関係については、未変化体のClrとNa利尿の間にsigmoid状の関係があり、テオフィリンの利尿効果は剤形間で大きな差が認められた。つまりテオフィリン製剤の使い分けという面で、徐放錠は血中濃度に対する持続効果があり、かつ頻尿や夜間尿をさける意味で、喘息における気管支拡張剤として合理的な剤形と考えられる。

謝辞 今回の実験に際し協力いただいた市立根室病院検査技師長、坂口力氏をはじめ検査室の方々に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) D. Dan-Shya Tang-Liu, R.L. Williams, S. Riegelman: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **31**, 358 (1982).
- 2) G. Levy and R. Koysooko: *J. Clin. Pharmacol.*, **16**, 329 (1976).
- 3) 吉岡栄子, 近藤留美子, 久保博昭, 森田郁生, 勝呂信雄: *薬学雑誌*, **99**, 895 (1979).
- 4) J.G. Wagner and E. Nelson: *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1392 (1964).
- 5) Henry S.H. Lau, M.L. Hyncek, R.R. Berardi, R.D. Swartz, D.E. Smith: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **39**, 635 (1986).
- 6) 龍原 徹, 田淵二三枝, 森真雅子, 里見公義: *薬剂学*, **45**, 273 (1985).
- 7) T. Koizumi, T. Arita and K. Kakemi: *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 428 (1964).
- 8) 阿部 裕, 折田義正, 安東明夫, 福原吉典, 柳瀬昌弘, 三浦直行: *日本臨牀*, **36**, 341 (1978).