

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
— 一 般 論 文 —
(23:6) 507 — 511 (1997)

テオフィリンとロイコトリエン受容体拮抗薬プラルカストの 薬物動態学的相互作用の検討†¹

坂口一夫*†², 桑原潤子†², 斉藤昭代†², 宮下恵美子†², 高山嘉朗†³,
相崎雅弘†⁴, 熊倉久夫†³, 丹下正一†³, 市川秀一†³
北関東循環器病院薬剤部†², 同内科†³, 同外科†⁴

The Pharmacokinetic Interaction between Theophylline and Leukotriene Receptor Antagonist, Pranlukast†¹

KAZUO SAKAGUCHI*†², JUNKO KUWABARA†², AKIYO SAITOU†²,
EMIKO MIYASHITA†², YOSHIAKI TAKAYAMA†³, MASAHIRO AIZAKI†⁴,
HISAO KUMAKURA†³, SHOICHI TANGE†³ and SHUICHI ICHIKAWA†³

Division of Pharmacy†², Internal Medicine†³ and Surgery†⁴,
Cardiovascular Hospital of Central Japan

(Received February 26, 1997)
(Accepted August 19, 1997)

A pharmacokinetic study of theophylline and leukotriene receptor antagonist, pranlukast, was performed in 7 patients. After theophylline (100 to 200 mg twice daily) was administered for at least 4 weeks, pranlukast (225 mg twice daily) was concomitantly given for 4 to 8 weeks. The serum theophylline concentrations and the pharmacokinetic parameters of theophylline were measured before and after the pranlukast administrations. The distribution volume of theophylline at a steady state slightly increased after the concomitant pranlukast administration. However, the other parameters including the clearance, lag time, half-life, maximum and minimum serum concentrations of theophylline all remained unchanged after the pranlukast administration. The steady state concentrations of theophylline were not affected by the pranlukast intake. These results therefore indicate that no pharmacokinetic interaction exists in the combination treatment of theophylline and pranlukast.

Key words — theophylline, pranlukast, drug interaction, pharmacokinetic interaction, therapeutic drug monitoring

緒 言

テオフィリンは現在でも多くの気管支喘息患者

に使われている薬物であるが、血中濃度と副作用の関係から安全域が狭いこと、さらに薬物動態における個人差が大きいことなどが知られている。最近の治療薬物濃度モニタリングの進歩により血中濃度のコントロールが可能になり、その有効血中濃度は8~20 $\mu\text{g/ml}$ とされている¹⁾。ヒトにおいては、85~90%が肝臓のチトクローム P-450に

†¹ 本研究は第6回日本病院薬学会(仙台, 1996年9月)において発表。

†^{2,4} 群馬県勢多郡北橋村下箱田740; 740, Kitatachi-bana-mura, Seta-gun, Gunma, 377 Japan

より脱メチルと酸化を受け²⁾, 代謝物, 未変化体とも尿中に排泄される。またテオフィリンの添付文書に記載されている相互作用の中でその多くは, P-450の阻害あるいは誘導における相互作用である。したがって, テオフィリンと他の薬物を併用する場合, 代謝における相互作用に十分注意する必要がある。

プラナルカスト (商品名: オノン) は, 気管支喘息の原因物質と考えられているロイコトリエンの作用に拮抗し, 臨床試験においても気管支喘息患者に対してその有用性が認められている薬物である。本薬物は, 主に肝臓で約10%が, 1回もしくは2回水酸化されて排泄されるが³⁾, 代謝酵素である P-450の分子種は未同定である。

今回, テオフィリン服用患者にプラナルカストを併用させた場合, プラナルカストがテオフィリンの血中濃度に影響を与えるか否かを検討する目的で以下の試験を行った。

方 法

1. 薬物投与および試料の採取

テオフィリン (商品名: テオロン) を, 200~400mg の投与量で4週間以上服用している外来患者に対し, テオフィリンの血中濃度を測定するため血液を肘静脈より採取した。さらにプラナルカスト450mg を4~8週間併用した後に, 同様に血液を採取した。採血はプラナルカスト投与前後でそれぞれ1回とし, ほぼ同じ時間に採血した。採取した血液は約15分間室温に放置した後に遠心分離し, 測定まで血清を-20℃で凍結保存した。全症例ともテオフィリンの血中濃度の測定意義を説明し, 患者の同意を得た。なお試験期間中は併用薬は不変であること, および患者から直接聞き取り調査して服薬状況には問題ないことを確認した。

2. テオフィリンの定量

血清中テオフィリン濃度の測定は, 蛍光偏向免疫測定 (FPIA) 法 (TDX システム, ダイナボット社, 東京) により行った。

3. 血清中テオフィリン濃度の解析

テオフィリン体内動態の解析には, エーザイ株式会社より提供されたテオロン専用血中濃度解析プログラムソフト「テオフィリン系薬剤血中濃度解析プログラム Ver.3.0」を用いた。同ソフトは PEDAS をベースに開発されたものであり, 薬物動態式は1-コンパートメントモデルを使用し, NONMEM 法によって得られたものを内蔵している。1~2点の採血点により患者個々の薬物動態が推定可能である。

4. 統計処理

プラナルカスト投与前後のテオフィリン体内動態値は, 対応のある t 検定により比較検討し, 有意差の判定基準は $p < 0.05$ とした。

結 果

患者背景とプラナルカスト投与前後におけるテオフィリン血中濃度の測定結果を表1に示した。テオフィリン投与量は200mg が1人, 400mg が6人, 性別は男性4人, 女性3人, 平均年齢66.1歳であった。プラナルカスト投与前のテオフィリン血中濃度は7.03~11.91 $\mu\text{g/ml}$, 投与後も7.31~11.16 $\mu\text{g/ml}$ となり, プラナルカスト投与前後でテオフィリン血中濃度は大きな変化が認められなかった。またいずれの患者においてもテオフィリン, プラナルカストの服薬状況に問題はなく, 規則正しく服用していた。

図1は7名の患者におけるプラナルカスト投与前後の体内動態パラメータの変化を示したものである。個人間での変動が小さいことが知られている分布容積のみが不変か, わずかに増加傾向が認められたものの, 他のパラメータはいずれにおいても顕著な傾向が認められなかった。

表2はプラナルカスト投与前後における体内動態パラメータを比較したものである。分布容積が投与前0.442, 投与後0.444と変化の値はわずかであったが, 統計上は有意の増加となった。その他のパラメータではいずれも有意の差は認められなかった。

表1. 患者背景とプラシラカスト投与前後におけるテオフィリン血中濃度

イニシャル	性別	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	テオフィリン (mg/day)	テオフィリン血中濃度($\mu\text{g/ml}$)	
						投与前	投与後
S. I.	M	72	164.0	56	400	10.91	11.16
Y. O.	F	48	148.9	47	400	8.91	8.74
M. K.	F	59	150.0	51	400	11.91	10.07
H. S.	M	62	162.0	65	400	7.79	8.72
H. S.	M	80	151.5	46	400	10.79	10.80
Y. S.	M	73	151.8	42	400	10.06	10.28
K. S.	F	69	146.0	55	200	7.03	7.31

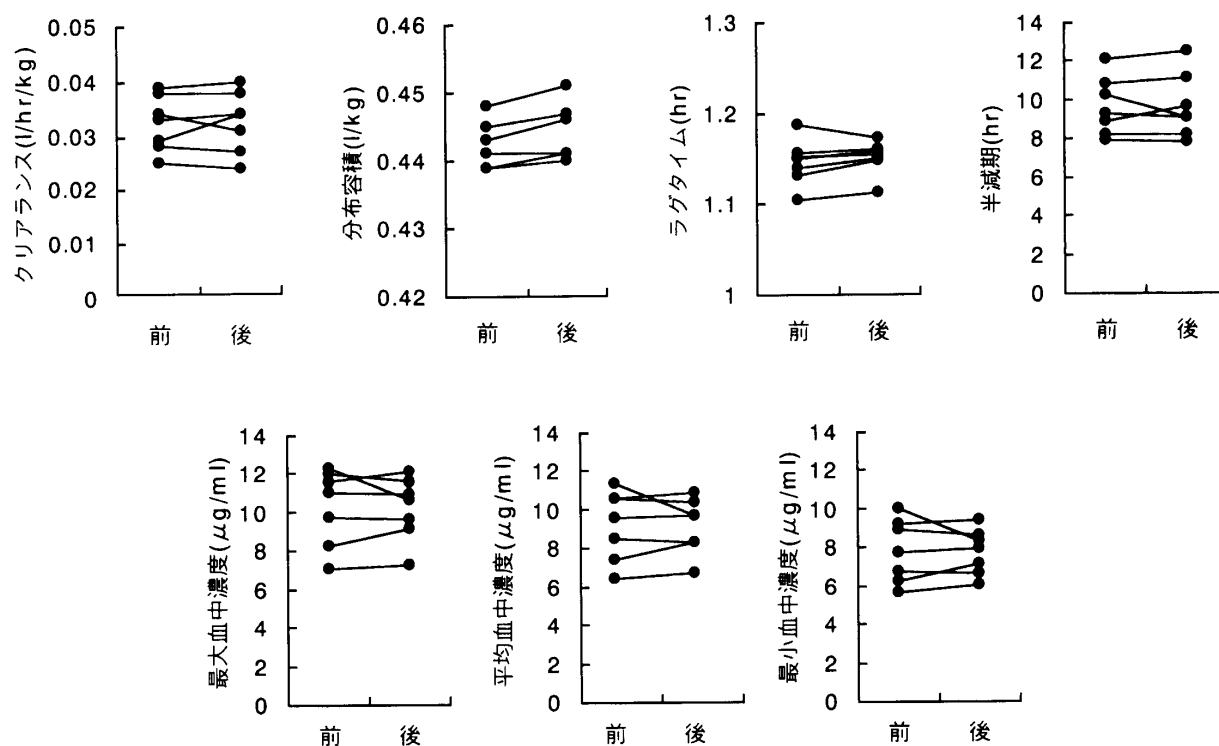


図1. プラシラカスト投与前後におけるテオフィリンの体内動態パラメータの変化

考 察

臨床上で問題になる薬物相互作用は、薬力学的相互作用と、代謝における相互作用が多い⁴⁾。このうち代謝における相互作用は、薬物血中濃度を測定すれば予測可能である。テオフィリンは多くの薬物と相互作用が起こることが知られており⁵⁾、薬物濃度モニタリングの重要性が指摘されている。

一方、相互作用に最も関与している代謝酵素は、チトクローム P-450 (CYP) である。本酵素にはアミノ酸の一次構造の相同性からいくつかの分子種の存在が明らかにされており、また本酵素がテオフィリンの相互作用にも深く関与していることが示唆されている⁶⁾。テオフィリンは主に CYP1A2 により 3-メチルキサンチン、1-メチルキサンチンに脱メチルされ、また CYP3A4、2E1 により 1,3-ジメチル尿酸に酸化されることが

表2. プランルカスト投与前後におけるテオフィリンの体内動態パラメータ

パラメータ	投与前	投与後	有意差*
クリアランス (l/hr/kg)	0.032±0.005	0.033±0.006	N. S.
分布容積 (l/kg)	0.442±0.003	0.444±0.004	p<0.05
ラグタイム (hr)	1.146±0.026	1.151±0.019	N. S.
半減期 (hr)	9.683±1.520	9.649±1.644	N. S.
最大血中濃度 (μg/ml)	10.237±1.990	10.138±1.622	N. S.
平均血中濃度 (μg/ml)	9.277±1.830	9.208±1.436	N. S.
最小血中濃度 (μg/ml)	7.728±1.605	7.666±1.181	N. S.

Mean±S. D., n=7, *:paired t-test, N. S.:有意差なし

報告されている^{7,8)}。したがってCYP1A2と結合すると報告されているキノロン系薬剤や、CYP3A4を阻害するといわれているマクロライド系抗生物質は、テオフィリンの血中濃度を上昇させる可能性がある。プランルカストもCYP1A2あるいはCYP3A4を阻害すれば、テオフィリンの体内動態に影響を与える可能性が考えられる。

ヒトにおけるプランルカストの主要代謝物は水酸化体で、約10%が水酸化されて未変化体とともにほとんどが糞中より排泄される³⁾。代謝酵素はチトクロームP-450と考えられているが、その分子種はまだ明らかになっていない。またプランルカスト225mgの単回投与試験によれば、プランルカストの体内動態パラメータは最高血中濃度642.3±151.0ng/ml、最高血中濃度到達時間5.2±1.1時間、半減期1.15±0.13時間と報告され、また最低吸収率は12.5%と推定されており³⁾、吸収率はあまり高くないものと思われる。

今回、プランルカスト投与前後におけるテオフィリンの体内動態パラメータを調べた。プランルカストは喘息患者に単独で投与される他に、古くから使われているテオフィリンと併用する機会も多いことから、プランルカストがテオフィリンの体内動態を変化させるかどうかは臨床的にも重要である。表2の結果から、分布容積のみがわずかながら増加傾向であった。この理由として、プランルカストは血清蛋白結合率が99%以上と非常に高いため⁹⁾、結合率が40~60%のテオフィリン

の非結合型分率を増大させ、テオフィリンの分布容積を増加させたと考えられることもできる。しかし、プランルカストとテオフィリンの血清蛋白結合における相互作用を検討した報告では、テオフィリンの血清蛋白結合率は影響を受けなかった⁹⁾とあり、詳細は不明である。

一方クリアランス、ラグタイム、半減期、血中濃度などはいずれにおいても投与前後で有意差が認められなかった。ラグタイムはテオフィリン服用後に血中に現れるまでの時間であるが、プランルカスト投与後においても特に変化はなく、プランルカストはテオフィリンの吸収にも影響を与えていないものと思われる。以上のことからプランルカストは、分布容積をわずかながら増加させたもののその割合はごくわずかであり、テオフィリンと併用した場合でもテオフィリンの体内動態にほとんど影響を与えず、代謝における相互作用は起こっていないことが示唆された。

最近Groenら¹⁰⁾は、テオフィリンとロイコトリエンの生合成阻害剤BAYx1005との相互作用を検討した結果、両者併用しても最大血中濃度および血中濃度-時間曲線下面積とも変化はなく、薬物動態学的相互作用は認められないことを報告した。さらに彼らは、両者に薬力学的相互作用も起こっていないことを明らかにしたが、ロイコトリエンに関する薬物とテオフィリンとの相互作用の有無は、今回の我々の報告も含め興味あることである。

テオフィリンは多くの施設で副作用防止のために血中濃度が測定され、適正使用のための努力がなされている。今後は2剤間の相互作用だけでなく、多剤併用時での薬物間相互作用、および薬力学的相互作用なども考慮した幅広い考え方が不可欠となるであろう。

引 用 文 献

- 1) J. R. Koup, J. J. Schentag, J. W. Vance, P. M. Kuritzky, D. R. Pyszczynski and W. J. Jusko, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **33**, 949-956 (1976).
- 2) J. J. Grygiel, L. M. H. Wing, J. Farkas and D. J. Birkett, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **26**, 660-667 (1979).
- 3) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦, 坪倉省吾, 臨床医薬, **9**, 3-29 (1993).
- 4) 千葉寛, ファルマシア, **31**, 992-996 (1995).
- 5) R. A. Upton, *Clin. Pharmacokinet.*, **20**, 66-80 (1991).
- 6) 上野和行, 薬局, **47**, 1157-1162 (1996).
- 7) M.A. Sarkar, C. Hunt, P.S. Guzelian and H.T. Karnes, *Drug Metab. Dispos.*, **20**, 31-37 (1992).
- 8) M.A. Sarkar and B.J. Jackson, *Drug Metab. Dispos.*, **22**, 827-834 (1994).
- 9) 石堂雅垣, 柴川公雄, 高本まゆみ, 梶原郁郎, 澤田正文, 愛下秀毅, 薬物動態, **8**, 49-66 (1993).
- 10) H. Groen, H.L. Moesker, O.R. Leeuwenkamp, F.A.E. Sollie, J.H.G. Jonkman, *J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 639-646 (1996).