

## テオフィリン持続性製剤の製剤試験および血中濃度\*1

長谷川高明, 中埜末春\*2, 栗屋雅就\*3

名古屋大学医学部付属病院薬剤部\*2

名古屋大学医学部第2内科教室\*3

Pharmaceutical Tests and Plasma Theophylline Level of  
Slow-Release Preparation\*1

TAKA AKI HASEGAWA, SUEHARU NAKANO\*2, and MASANARI AWAYA\*3

Pharmacy, Nagoya University Hospital\*2

Second Department of International

Medicine, Nagoya University\*3

(Received February 8, 1980)

Plasma theophylline concentration of a slow-release theophylline preparation (SRT: Theona P) was measured by high-pressure liquid chromatography. SRT was administered to 6 healthy adults orally in dose of 100mg. Dissolution test of SRT by the rotating basket method made in accordance with U. S. P. XVIII revealed that the drug tended to dissolve slowly, dissolution rate being about 50% 6 hours after initiation of the experiment. The experiment also demonstrated that plasma concentration of theophylline reached peak about 5 hours after oral administration of SRT on the average, and about 2 hours after use of Aminophylline Tablet (immediate-release preparation).

Average maximal plasma theophylline level was 1.32  $\mu\text{g/ml}$  for SRT as compared with 1.92  $\mu\text{g/ml}$  for Aminophylline. In clinical trial, the plasma concentration of theophylline was not maintained at 10  $\mu\text{g/ml}$  after oral administration of SRT and Aminophylline Tablet in dose of 100 mg 4 times a day, respectively. The 10- $\mu\text{g/ml}$  level was maintained when SRT single dose was increased to 200 mg.

## 緒 言

テオフィリン製剤は気管支喘息発作の治療に繁用されてきたが、最近では発作の予防効果にも注目されるようになり、小児重症例に対する24時間連続投与の著効例も報告されている。発作を予防するにはとくに発作の頻発しやすい夜間の血中濃度維持が重要であるが、この面からもテオフィリンの持続性製剤は有用であると思われる。テオフィリン持続性製剤(テオナP, 日研化学, 以下SRTと略す)は1錠中ノスカピン15mgおよびテオフィリン100mgを含有する特殊加工錠で、作用持続が図られている。

今回、著者らは当院に新しく採用されたSRT錠につ

いて、製剤試験およびヒト適用時の血中濃度測定を行い、同量のアミノフィリン錠を経口投与したときの血中濃度と比較して、その有用性について検討したので報告する。

## 実 験 方 法

## 1. 製剤試験

重量偏差試験: J. P. IX に準じて行った。

崩壊試験: J. P. IX の腸溶性製剤の1の試験法を準用し、試験液として第1液および第2液を用いた。崩壊試験器は荳垣製作所製2020 J-2型を用いた。

含量試験: 試験錠剤20錠(Lot No. 9128Z)を精秤し、乳鉢で粉末にし、よく混和したのち、約1錠に相当する量を精秤し、蒸留水を加えて100.0mlにする。次いでその1.0mlをとり同様に100.0mlに調製し、高速液体クロマトグラフ法を用いてテオフィリン含量を測定した。

硬度試験: 試験錠剤の10錠をとり、モンサント型硬度

\*1 本報を血中テオフィリン濃度に関する研究(第5報)とする。

\*2,3 名古屋市昭和区鶴舞町65; 65, Tsurumaicho, Showa-ku, Nagoya, 466 Japan

計を用いて測定した。

溶出試験：U.S.P. XVIII の一般試験法，回転バスケット法 (Rotating Basket 法，以下R.B. 法と略す) に準じ，富山産業製の溶出試験器 TR-3S を用いて行った。バスケット回転数は 50 および 150 rpm とした。試験液として J.P. 第 1 液および第 2 液を用い，その 1000ml を溶出試験用フラスコに入れ， $37 \pm 0.5^\circ$  に保った。試験錠剤 1 個をバスケットに入れ，所定の回転数でバスケットが回転しはじめてから一定時間毎に，綿栓付ホールピペットで試験液を 2.0ml ずつ採取し，同時に採取量と等量の試験液を補充し，試験液の容量を一定に保持した。採取した試験液は含量試験と同様，高速液体クロマトグラフ法を用いてテオフィリン量を定量した。

## 2. テオフィリン量の測定条件

使用機器

日本分光 FLC-350, カラム：JASCOPACK AV-01-500, 検出器：紫外吸光度計 (日本分光 UVIDEC-100型), 設定波長：278nm, 積分計：島津 ITG-4A, 移動相：リン酸緩衝液 (pH 3.5), 内部標準液：カフェイン。

## 3. ヒト経口投与後の血中濃度

溶出試験と生体内での吸収との相関を検討するため，健康成人 6 名を被験者として経口投与後の血中テオフィリン濃度を測定した<sup>1,2)</sup>。被験者には投与前日からキサンチン類含有飲食物の摂取を禁じた。投与前，投与後 1，

2，4，6，8 時間後に採血分離した血漿について血中テオフィリン濃度を測定した。また，この試験の 1 カ月前に同一被験者についてアミノフィリン錠 (ネオフィリン錠；エーザイ) 1 錠を経口投与し，同様に血中濃度を測定した結果との比較検討を行った。なお，本試験の際も念のため救急体制下で行った。

## 4. 連続投与後の血中濃度推移

当院第 2 内科に入院中の患者 8 名 (A；体重 44kg, 年齢 52 歳, 男 B；40, 46, 女 C；46, 48, 男 D；47, 45, 女 E；46, 65, 男 F；50, 62, 男 G；59, 47, 男 H；46, 53, 女) を対象とし，SRT 錠を 1 日 4 錠，8 錠，およびアミノフィリン錠を 1 日 4 錠それぞれ 4 回連続投与後，患者らの最終服用時から次の服用時までの 2 時間毎の血中テオフィリン濃度を測定し比較検討した。

## 結果および考察

### 1. 製剤試験結果

1) 重量偏差試験 (20 個平均)，含量試験 (5 回平均)，硬度試験 (10 個平均) の測定結果を Table 1 に示した。硬度は標準とされる 3.5~7 kg よりも低い値であった。しかし崩壊試験では第 1 液中 2 時間後も紅色の胃溶部分の約 1/3 が残り，次いで行う第 2 液 1 時間の操作後も紅色部分の一部と白色腸溶部分の大部分が残り，J.P. IX 崩壊試験法の規定に不適であった。

Table 1. Results of Pharmaceutical Tests of SRT Tablet

Weight of Variation Test n=20		Content Test n=5		Hardness Test n=10	
average weight (mg)	C.V. (%)	average content (mg)	C.V. (%)	average hardness (Kg)	C.V. (%)
321.11	1.48	98.32	1.93	3.15	12.93

## 2) 溶出試験

SRT 錠は胃溶腸溶複合錠であるので，第 1 液により 1 時間，次いで第 2 液により溶出試験を行った結果を Fig. 1 に示した。なお，R.B. 法におけるバスケットの回転数は溶出率に影響をおよぼすことが考えられるので，回転数 50 および 150 rpm における溶出率を検討した。これを見るとわかるように，この製剤の溶出速度は著しく遅く，回転数 50 および 150 rpm における溶出率はそれぞれ 1 時間後 23% および 32%，6 時間後 43% および 56% であった。また，24 時間後においても，回転数 150 rpm にお

ける溶出率は 73% に止まり，なお錠剤の残渣を認め，崩壊試験の結果にみられたように，非常に溶出性の遅い製剤であることがわかった。本試験においても，バスケットの回転数を大きくすれば錠剤からの主薬の溶出は速くなり，150 rpm における 1 時間後および 6 時間後の溶出率は，50 rpm における溶出率よりもそれぞれ 10% および 15% ほど高い値を示した。

## 2. ヒト経口投与後の血中濃度

Fig. 2 および Table 2 は SRT およびアミノフィリン錠を健康成人 6 名に投与した場合の血中濃度と時間と

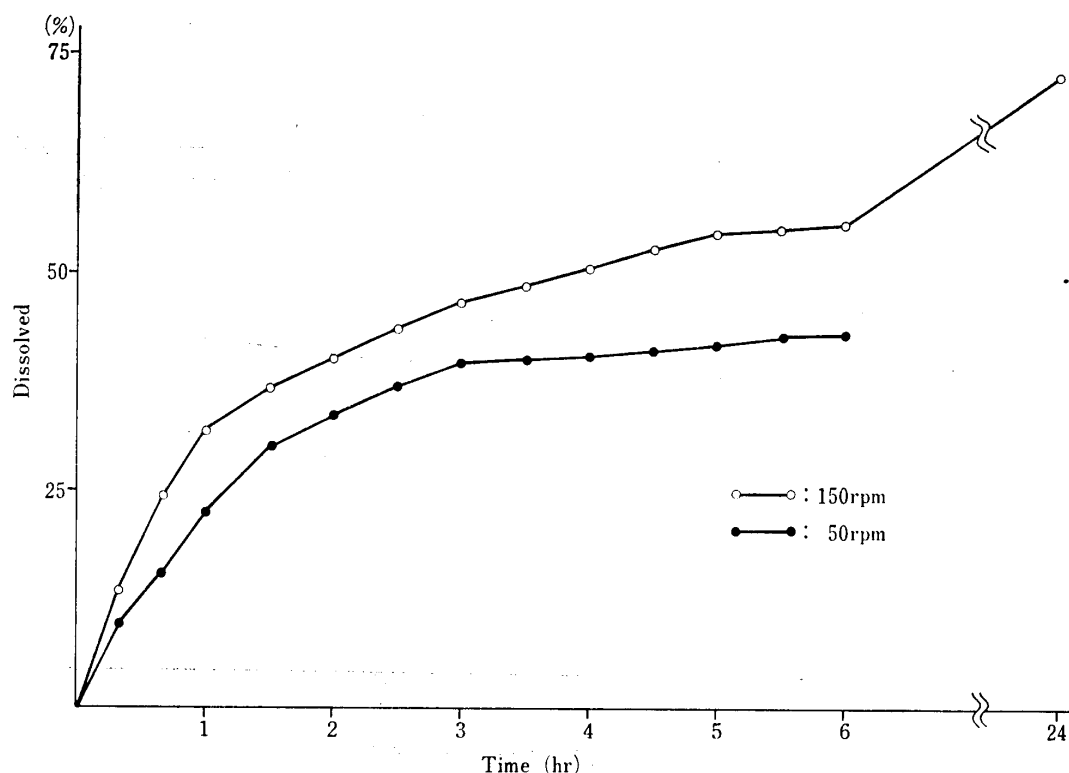


Fig. 1. Dissolution Curves of SRT Tablet by R.B. Method

の関係を示し、Table 3はその pharmacokinetics の比較を示した。アミノフィリン錠では血中濃度の上昇が急であり、投与2時間後に最高血中濃度 ( $C_{max}$ )  $1.92 \pm 0.70 \mu\text{g/ml}$  に達し、3時間後  $1.37 \pm 0.52 \mu\text{g/ml}$ 、5時間後  $1.02 \pm 0.53 \mu\text{g/ml}$ 、8時間後  $0.68 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$  と2時間後よりもゆっくり減衰するパターンを示すのに対し、SRT錠では4時間後最高血中濃度  $1.32 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$  に達し、その後6時間後  $1.20 \pm 0.35 \mu\text{g/ml}$ 、8時間後  $1.28 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$  を示し、投与後4時間から8時間までほぼ血中濃度の減衰はみられず、溶出試験の結果と同様著しい持続性を示していることがわかった。なお、投与量と血中テオフィリン濃度が linear な関係にあると仮定して、テオフィリン 100mg 投与時に換算した血中テオフィリン濃度の推移を( )内に示した。

アミノフィリン錠および SRT 錠を同一被験者6名に1回経口投与した場合、平均最高血中濃度に達するに要した時間 ( $T_{max}$ ) およびその濃度はそれぞれ2時間で、 $1.92 \mu\text{g/ml}$  ( $2.25 \mu\text{g/ml}$ )、および5時間で  $1.32 \mu\text{g/ml}$  であり、製剤のちがいによる血中テオフィリン濃度の経時的推移の差が認められた。これはアミノフィリン錠がテオフィリンの塩類製剤であり、一方、SRT錠は特殊加工が施されている持続性製剤であり、その特性をよく示している。最近の報告<sup>3)</sup>で、Levitt and Kannは速効性

アミノフィリン製剤 (USP Aminophylline Tab.) と持続性アミノフィリン製剤 (Phillocontin® Tab.) との血中濃度の pharmacokinetics を比較検討した。それによると、アミノフィリン錠および Phillocontin 錠それぞれ 200 mg を1回経口投与した場合、平均最高血中濃度に達するに要した時間およびその濃度はそれぞれ  $0.8 \pm 0.3$  hr で、 $4.36 \pm 0.58 \mu\text{g/ml}$  および  $3.4 \pm 0.5$  hr で  $2.50 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$  (著者らの結果: 約6.7時間, 約  $3.5 \mu\text{g/ml}$ ) に達したと興味ある知見を報告している。

臨床応用の面では、それぞれの製剤特性から使用法が異なり、アミノフィリン錠は急性喘息発作に適用され、SRT錠は喘息発作予防に適用されていることは合理的であるといえる。それぞれの経口投与2時間後および8時間後の平均血中濃度の差の統計学的検定 (t検定) の結果、それぞれの時間において有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。一方、アミノフィリン錠および SRT錠の経口投与時の全吸収量を示す血中濃度曲線下面積 ( $AUC, t_0 \sim t_8$ ) は、それぞれ  $8.6 \pm 4.25 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  および  $8.4 \pm 2.21 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  であり、両者の吸収量においては有意差が認められなかった。なお被験者間で血中濃度に大きな差が認められたことは、同じ投与量でも個々の被験者により pharmacokinetics のパラメーターが異なるためと考えられる<sup>4,5)</sup>。したがって、臨床面にあたっては、患

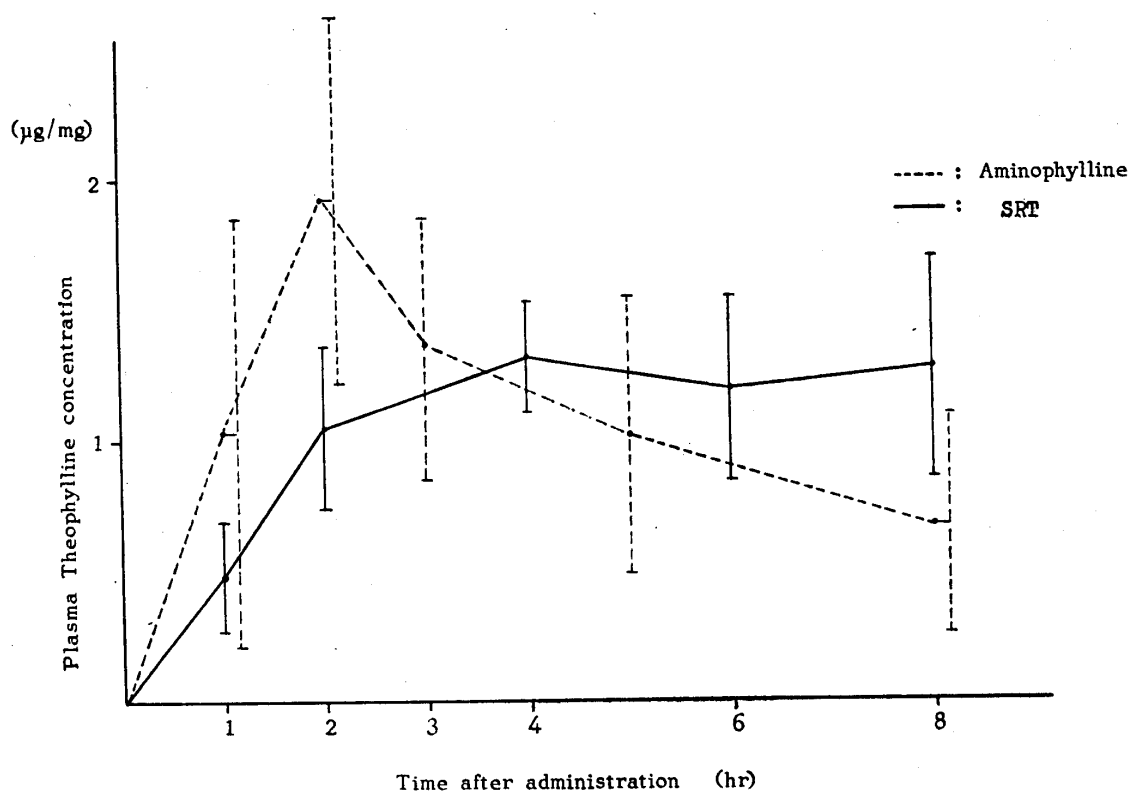


Fig. 2. Mean Theophylline Plasma Concentration of 6 Subjects after 100mg Doses of Aminophylline and SRT Tab.

Table 2. Time-Course of Theophylline Concentration (µg/ml)

Subjects	Age (year)	Weight (kg)	drug	Time after administration						
				1hr	2hrs	3hrs	4hrs	5hrs	6hrs	8hrs
A	31	53	N	1.9 (2.2)	2.6 (3.1)	1.3 (1.5)	- (-)	1.2 (1.4)	- (-)	0.8 (0.9)
			T	0.6	0.9	-	1.1	-	0.8	
B	31	62	N	0.5 (0.6)	1.1 (1.2)	0.9 (1.1)	- (-)	0.5 (0.6)	- (-)	0.4 (0.4)
			T	0.3	0.8	-	1.4	-	1.2	0.9
C	25	46	N	0.3 (0.3)	1.6 (1.9)	1.3 (1.5)	- (-)	1.0 (1.2)	- (-)	0.6 (0.7)
			T	0.3	0.9	-	1.2	-	0.9	1.1
D	31	64	N	2.2 (2.6)	2.5 (3.0)	1.7 (2.0)	- (-)	1.5 (1.7)	- (-)	0.9 (1.0)
			T	0.8	1.5	-	1.5	-	1.8	1.7
E	48	61	N	0.9 (1.0)	1.2 (1.4)	0.8 (1.0)	- (-)	0.3 (0.4)	- (-)	0.1 (0.1)
			T	0.3	1.4	-	1.6	-	1.3	1.4
F	32	66	N	0.4 (0.5)	2.5 (2.9)	2.2 (2.6)	- (-)	1.6 (1.9)	- (-)	1.3 (1.5)
			T	0.6	0.8	-	1.1	-	1.2	1.8
Mean S.D.				1.03 0.82 (1.20) (0.97)	1.92 0.70 (2.25) (0.85)	1.37 0.52 (1.62) (0.60)	- - - -	1.02 0.53 (1.20) (0.60)	- - - -	0.68 0.42 (0.77) (0.49)
				0.48 0.21	1.05 0.31	- -	1.32 0.21	- -	1.20 0.35	1.28 0.42

N : Aminophylline ( ); Concentration converted in terms of 100mg Theophylline

T : SRT

Table 3. Pharmacokinetic Values (mean±S.D.)

Drug	Dose (mg)	AUC ( $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>max</sub> (hr)	Plasma level at 8hrs ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
<u>Subjects=6</u>					
Aminophylline	100	8.6±4.25	1.92±0.70	2±0	0.68±0.42
Slow-release Theophylline	100	8.4±2.21	1.32±0.21	5±1.7	1.28±0.42

者ごとに投与後の血中濃度の推移を観察したうえで投与計画がなされることが必要であると思われる。

### 3. 連続投与後の血中濃度推移

Fig. 3 は、当院第2内科入院患者を対象に SRT 錠およびアミノフィリン錠を連続投与し、steady state と思われる最終服用時から次の服用時までの2時間毎の血中テオフィリン濃度推移を患者ごとに図示したものである。これをみるとわかるように、テオフィリンの持続性製剤である SRT 錠平均約 4.6mg/kg を、6時間毎に1日4回投与した場合、約11.2~12.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血中濃度が維

持でき、この投与方法ではほぼ有効血中濃度 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上) を維持することが可能であると思われるが、平均約 2.2mg/kg を6時間毎に1日4回投与した場合、約6.2~7.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$  の血中濃度を示し、有効血中濃度に達した例はなかった。また、アミノフィリン錠平均約1.8mg/kg を同様に投与した場合の血中濃度約5.3~6.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$  と比較して、個人差はあるが若干高い値を示し、この投与方法では両者それぞれの剤形による有意の差は認められなかった。

わが国におけるテオフィリン製剤の慣用量は成人では

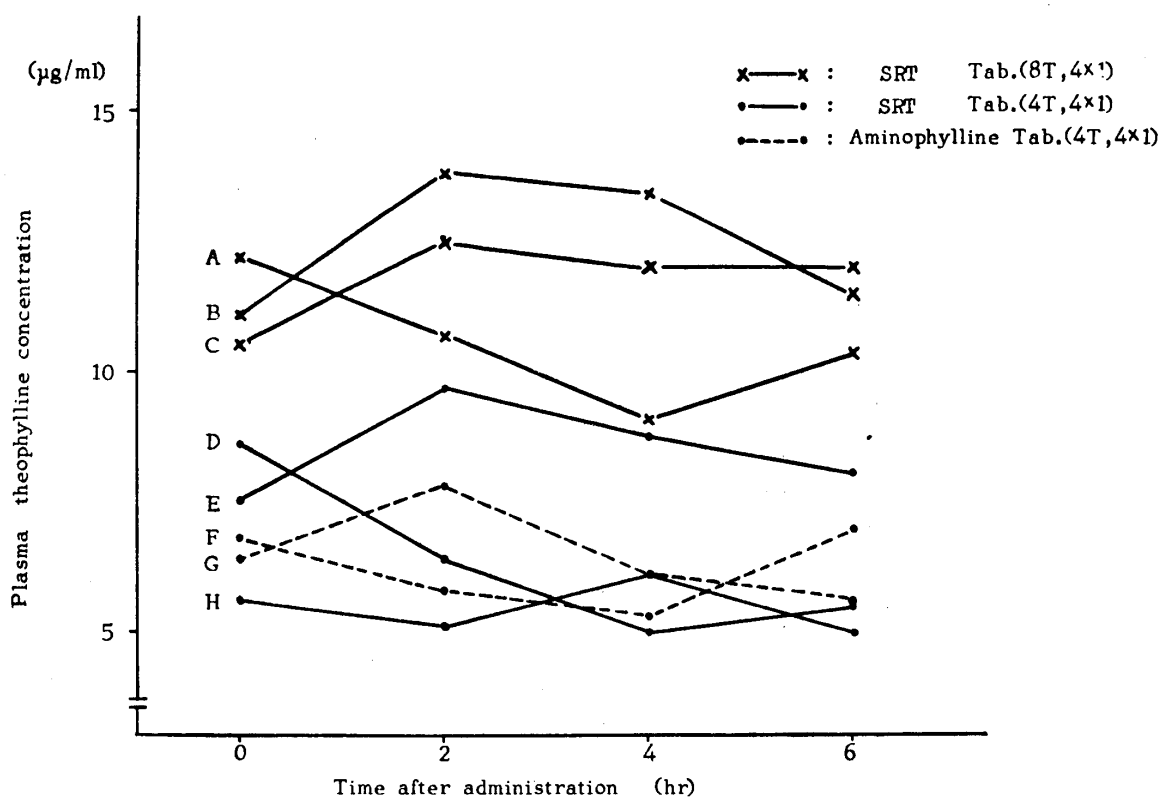


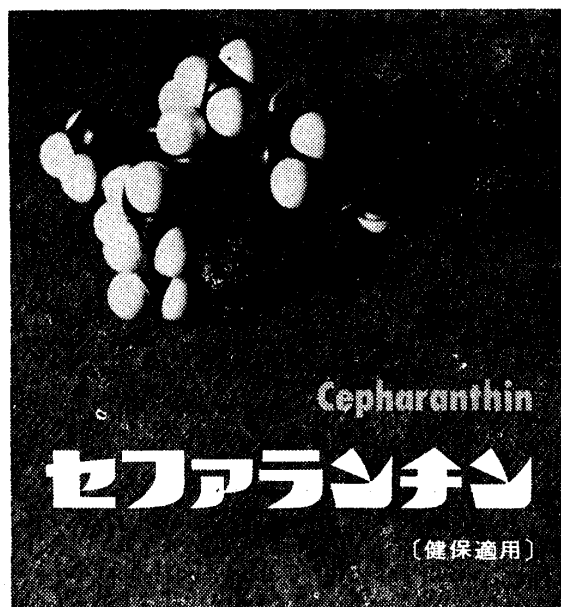
Fig. 3. Time-Course of Plasma Theophylline Concentration for SRT Tablet and Aminophylline Tablet

テオフィリンとして100~200mg/doseの1日2~3回投与であるといわれている<sup>6)</sup>が、著者らの成績では、従来の慣用量の投与では十分な血中濃度を期待できないと推定される。Jenneによると<sup>7)</sup>、アミノフィリン錠を6時間毎に48時間連続投与した場合の血中濃度のtrough levelは2.9~32.6 $\mu$ g/mlと、個人差が著しいことを報告し、一方Spanglerによると<sup>8)</sup>、テオフィリンの持続錠(Theo-Nar)8mg/kgの1回投与後、8~12時間でpeak levelを示し、24時間後においても血中濃度は0値を示さなかった。さらに8mg/kgを12時間毎に連続投与した場合、最終投与後から12時間の間10 $\mu$ g/mlの血中濃度を維持できたと報告としている。このように長時間一定の投与間隔を決め、trough levelが中毒作用を認めず一定以上の濃度に保つこと、さらにsteady stateの血中濃度を測定し投与量の増減を決めるのが最善だと思われる。それゆえ、吸収が徐々に行われ、trough levelとpeak levelの差が小さいテオフィリンの持続性製剤が

有用であると考えられる。

### 引用文献

- 1) 長谷川高明, 中埜末春, 須原清治: 病院薬学, 4 (1), 12 (1978).
- 2) 中埜末春, 長谷川高明, 須原清治, 奥村一忠, 栗屋雅就: 病院薬学, 5 (1), 35 (1979).
- 3) M. J. Levitt, and J. Kann: Current Therapeutic Research, 26, 311 (1979).
- 4) 長谷川高明, 中埜末春, 須原清治, 栗屋雅就: 病院薬学, 5 (1), 41 (1979).
- 5) P. A. Mitenko, and R. I. Ogilvie: Clin. Pharmacol. Ther., 14, 509 (1973).
- 6) 日本医薬情報センター編: 日本医薬品集, 5th Ed., 薬業時報社, 1979.
- 7) J. W. Jenne, E. Wyze, F. S. Rood, and F. M. MacDonald: Clin. Pharmacol. Ther., 13, 349 (1972).
- 8) D. L. Spangler, F. L. Bloom, and H. J. Wittig: J. Allergy Clin. Immunol., 57, 249 (1976).



Cepharanthin  
セファランチン  
〔健保適用〕

セファランチンは、ツヅラフジ科植物タマサキツヅラフジから発見されたビスコクラウリン型アルカロイドで、多年にわたる基礎的、臨床的研究により広く臨床面に応用されています。特に最近では、生体膜や免疫の分野での研究が進められています。

#### 《作用》

##### ●生体膜の安定化

放射線、重金属、蛇毒など種々の膜の不安定化物質により亢進した白血球や赤血球膜の透過性を低下させ、膜を安定化させることによってK<sup>+</sup>の遊出や溶血現象を抑制する。

アレルギーにおける肥満細胞からのヒスタミンの遊離を抑制する。

##### ●脂質過酸化反応抑制

老化に伴い増加する脂質過酸化反応や、放射線のラジカル反応による細胞

障害を抑制する。

##### ●免疫機能の促進

放射線および抗腫瘍剤などによる細胞障害を予防し、障害された網内糸の賦活・骨髄幹細胞の増加、ならびに脾の造血を促がし抗体産生を回復させる。

#### 《適応症》


放射線による白血球減少症

円形脱毛症・粒糖性脱毛症

滲出性中耳カタル

気管支喘息

蝮咬傷

 化研生薬株式会社

本社 東京都中央区日本橋室町2-1 三井ビル  
東京営業所 東京都三鷹市下連雀3-37-10  
大阪営業所 大阪市東区瓦町2-55 三和ビル