

未熟児無呼吸発作に対し投与されたテオフィリン血中濃度の変動：
母集団薬物動態解析による製剤間変動の検討

須田恭代,^a 花田和彦,^{*,a,b} 土綿慎一,^b 齋藤 誠,^c 中村知夫,^c
伊藤裕司,^c 石川洋一,^d 櫛田賢次,^d 緒方宏泰^{a,b}

**Population Pharmacokinetic Analysis of Two Theophylline Formulations
in Premature Neonates and Infants with Apnea**

Yasuyo SUDA,^a Kazuhiko HANADA,^{*,a,b} Shin-ichi TSUCHIWATA,^b
Makoto SAITO,^c Tomoo NAKAMURA,^c Yuji ITO,^c
Yoichi ISHIKAWA,^d Kenji KUSHIDA,^d and Hiroyasu OGATA^{a,b}

^aCourse of Clinical Pharmacy, Graduate School of Pharmaceutical Science, ^bDepartment of Biopharmaceutics, Meiji Pharmaceutical University, 2-522-1 Noshio, Kiyose City, Tokyo 204-8588, Japan, and ^cDivision of Neonatology, Department of Perinatology and Maternal Care, and ^dDepartment of Pharmacy, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 158-8535, Japan

(Received October 29, 2007; Accepted December 10, 2007)

A study was conducted to clarify differences in the theophylline pharmacokinetics of two orally available products, theophylline alcohol and Apnecut, in premature neonates and infants using population pharmacokinetic analysis. Fifty-two patients with apnea hospitalized at the National Center for Child Health and Development were enrolled (total number of plasma concentration points=90). Population pharmacokinetic analysis under steady-state conditions was performed using NONMEM ver. V. The mean oral clearance was 0.0249 (l/h), and the inter- and intraindividual variation was 30.3% and 28.3%, respectively, in the basic model. The oral clearance was significantly affected by body weight, sex, and age. The final model obtained was expressed by the following equation: oral clearance (l/h) = 0.0201 × (body weight (g)/1000)^{1.08} × (1 - 0.282 × drug product), where theophylline alcohol is 0 and Apnecut is 1. The inter- and intraindividual variations in the final model were 15.0% and 15.3%, respectively. The oral clearance of the two oral formulations differed significantly, and this difference should be considered when adjusting the theophylline dose.

Key words—theophylline oral formulation; population pharmacokinetics; premature neonate

緒 言

未熟児無呼吸発作は、20秒を超える呼吸停止あるいは呼吸停止が20秒未満であっても、徐脈や明らかなチアノーゼを伴うものと定義されている。¹⁾ その原因としては、呼吸中枢の未熟性や、呼吸機能調節の未熟性による低酸素血症が呼吸中枢を抑制することなどが考えられており、在胎週数34週未満の児に多く認められ、2500g未満の低出生体重児の25%、1000g未満の超低出生体重児の84%に認め

られると言われている。²⁾ 治療は、まず体温の調節、酸素療法、物理的刺激などが行われ、これらの処置で無呼吸発作の頻度や程度が改善されない場合に、薬物療法、経鼻持続的気道内陽圧呼吸療法、人工換気療法などが行われる。³⁾ 薬物治療としては、1973年にKuzemkoとPaalaらが未熟児無呼吸発作に対するアミノフィリンの有用性を報告⁴⁾して以来、テオフィリンが第1選択薬として用いられることが多い。現在欧米では、テオフィリンよりもカフェインを治療薬として使用している。

本邦では長年、未熟児無呼吸発作を適応とする薬剤は承認されておらず、国立成育医療センター周産期診療部新生児科では院内製剤である経口用テオフィリン製剤0.5%テオフィリンアルコール(TA)

^a明治薬科大学大学院臨床薬学専攻, ^b明治薬科大学薬剤学教室, ^c国立成育医療センター周産期診療部新生児科, ^d国立成育医療センター薬剤部

*e-mail: hanada@my-pharm.ac.jp

を適応外使用していたが、2004年7月に静注用アミノフィリン製剤アプニション[®]、2006年8月に経口用テオフィリン製剤アプネカット[®] (APC) の発売に伴ってこれらを使用し始めた。しかし、本科において APC を従来使用していた TA と同様の投与量 (4 mg/kg/d)、投与間隔 12 時間毎で投与を行っていたところ、TA 投与患者と比較し APC 投与患者で投与量当たりの血中濃度トラフ値がより高くなる傾向がみられ問題となっている。

未熟児無呼吸発作に対しテオフィリンを用いる場合、治療域は 5-13 $\mu\text{g/ml}$ と狭く、頻脈、腹部膨満、嘔吐などの副作用が生じ易い。⁵⁾ また、その体内動態は個体間及び個体内の変動が大きいこと、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい薬物とされている。³⁾ テオフィリンのような肝代謝型の薬物の経口クリアランス (CL_{po}) は、血中遊離形分率 (fub)、肝固有クリアランス (CL_{intH}) 及び吸収率 (Fa) の関数として表される (CL_{po} = fub · CL_{intH}/Fa)。テオフィリン投与期間中においても患児の成長により体重や薬物代謝能が変動するため血中濃度の予測は困難である。本邦における添付文書中には、テオフィリン製剤の投与量は体重当たりで設定されているが、テオフィリンのクリアランスは体重以外にも受胎後週数や酸素供給の有無により変化することが報告⁶⁻¹¹⁾ されている。このようにテオフィリンの体内動態は種々の患者背景により影響されるため、同一個体から少数点のみが得られた場合の見掛け上の血中濃度の差異が、製剤の違いによるものか、患者背景の変動因子によるものか、実測値のみから判定することは困難である。また同一個体から得られた結果が複数含まれる場合、通常の統計手法では、個体内変動を考慮した解析は困難である。そこで、本研究では母集団薬物動態解析の手法を応用し、経口用テオフィリン製剤の製剤間の差異を検出することを目的とし検討を行った。

方 法

1. 対象患児 国立成育医療センター周産期診療部新生児科において 2005 年 6 月から 2007 年 1 月の間に、未熟児無呼吸発作に対し、テオフィリン経口製剤 (TA 又は APC) が投与され、テオフィリン血中濃度測定を行った患児 52 名を対象とした (Table 1)。なお、これらのテオフィリン濃度のモ

Table 1. Demographic and Clinical Data in This Patient Population

	Mean \pm S.D.	Range
Number	52 (male : 25, female : 27)	
Postnatal age (d)	34 \pm 21	9-107
Body weight (g)	1465 \pm 365	841-2548
Birth weight (g)	1236 \pm 380	528-2158
PCA (week)	34 \pm 2	30-42

PCA : Corrected postconceptional age.

ニターは治療上必要な検査として行われたものである。

2. 調査方法 性別 (SEX)、在胎週数 (GA)、出生体重、アプガースコア (1 分値・5 分値; AS1・AS5)、日齢 (AGE)、体重 (BW)、受胎後週数 (PCA = GA + AGE)、テオフィリン投与量、投与時間、採血時間、テオフィリン血中濃度、酸素供給の有無 (OXY) を調査項目とし、カルテから retrospective に収集した。テオフィリンの血中濃度値は、経口製剤投与 4 日以上を経過したものと及び最終投与 7 時間以上を経過したトラフ値のみを採用した。なお、本研究は疫学研究に関する倫理指針を遵守して実施し、症例記録及び生データ類の取り扱いに当っては、被験者のプライバシー保護について十分配慮して行った。

3. テオフィリン製剤 TA は、テオフィリン原末をエタノールに溶解し、滅菌精製水で 5 mg/ml に調製し、0.22 μm のフィルターで濾過したものをを用いた (エタノールの最終濃度は 10%)。APC は、注射用水に溶解し、4 mg/ml の濃度とした内用液剤 (興和株) である。

4. 血中濃度測定法 テオフィリンの血中濃度は、JCA-BM1650 自動分析装置 (日本電子) を用いたホモジニアスエンザイムイムノアッセイにて測定された。

5. 薬物動態解析 1 次吸収過程を含む 1-コンパートメントモデル解析には、吸収相並びに消失相におけるデータが必要であるが、本検討におけるサンプリングポイントがほぼトラフ濃度であること、及び生後初期では固有クリアランスの変動がより大きいこと、今回の解析では吸収率の製剤差を検出することが目的であること、などの理由から、定常状態にある血中濃度から経口クリアランスを算出し、製剤間の比較を試みた。未熟児におけるテオフィリ

ンの体内動態は治療濃度域内において線形であること、¹²⁾ また未熟児におけるテオフィリンの半減期は非常に長い（平均半減期＝22.3 時間：アプネカット経口 10 mg 医薬品添付文書）ことから、定常状態におけるトラフ濃度から、見掛け上の経口クリアランスを次式により算出した。

定常状態の血中薬物濃度＝投与速度／経口クリアランス

データの解析には非線形混合効果モデル解析プログラム NONMEM (Ver. V, level 1.0) を用い、CPU Intel® Pentium® 4 (3.20 GHz), 1GB RAM を使用した。Fortran compiler は、Compaq Visual Fortran (Version 6.6) を用いた。アルゴリズムには、FO 法を採用した。

本解析では、個体間変動は対数誤差モデル (Eq. 1)、個体内変動には相対誤差モデル (Eq. 2) を選択し、Basic model とした。

$$\text{個体間変動 } P_j = \bar{P} \cdot \exp(\eta_{Pj}) \quad (1)$$

$$\text{個体内変動 } CP_{ij} = \bar{C}P_{ij}(1 + \varepsilon_{ij}) \quad (2)$$

ここで P_j は個人 j の薬物動態パラメータ (CL/F)、 \bar{P} は薬物動態パラメータの母集団平均値、 η_{Pj} は個体間変動を示している。個体間変動は変動係数 (CV) ω (%) として表した。また、 CP_{ij} は個人 j の i サンプル中の血中濃度であり、 $\bar{C}P_{ij}$ はその推定値である。 ε_{ij} は個体内変動を示している。個体内変動は相対誤差モデルの変動係数 σ (%) として表した。

まず患児の経口クリアランスに対する変動要因を確認するため、変動因子を何も組み込まない Basic model に、体重、受胎後週数、日齢、酸素供給の有無、性別、アプガースコアなどの変動因子を 1 つ組み込んだモデル式を設定した。統計的に有意とされたモデルに、製剤の差異を組み込み解析を行った。

それぞれのモデル化した各影響因子の各薬物動態パラメータへの有意な寄与の検出については、解析によって得られる OBJ 値の変化値 (Δ OBJ) と χ^2 値を比較する尤度比検定により判断した。なお、変動因子の検索には $p < 0.001$ を統計的に有意と設定した。

結 果

1. 患者背景 対象患者数は 52 名（男児 25 名、女児 27 名）、採血サンプル数は 90、採血時の

日齢は平均 34 日であった (Table 1)。テオフィリン投与量は平均 2.14 mg であった。また、投与製剤別に患者背景を Table 2 にまとめたが、受胎後週数、体重、採血時間などの背景因子に両群間に有意差は認められなかった。一方、投与量は APC 群で有意に低く、投与量で標準化したテオフィリン血中濃度は、有意に APC 群で高かった。

次に、投与量で標準化したテオフィリン血中濃度の測定値の分布を Fig. 1 に示した。時間の経過、すなわち成長に伴い、投与量当たりの血中濃度が低下している傾向がみられた。また今回対象とした母集団においても、APC 投与後の血中濃度が高い傾向にあることが認められた。

2. 変動要因解析 要因を組み込む前に、因子間の相互関係を検討した (Fig. 2)。体重に対して、受胎後週数が有意に相関していたため、以降の解析には受胎後週数は組み入れなかった。

変動因子を何も組み込まない Basic model に、体重、酸素供給の有無、性別、アプガースコアを変動因子として組み込んだモデルを設定し、解析を行ったところ、体重、性別、日齢が有意な因子であった (Table 3)。

次に体重、性別、日齢をすべて組み込み full model とし、因子を 1 つ除いたモデルにて解析を行い、最終モデルを決定した。その結果、性別及び日齢は因子として除去された (Table 3)。このモデルに、製剤の違いを組み込んだ結果、有意に製剤間に

Table 2. Demographic and Clinical Data in This Patient Population

	TA	APC	<i>p</i>
	36 (female : 15)	16 (female : 12)	
Postnatal age (d)	32.0±19.1	36.6±24.0	0.322
Body weight (g)	1480±381	1438±339	0.605
Birth weight (g)	1268±398	1182±346	0.303
PCA (week)	34.2±2.3	34.2±2.2	0.996
Oxygen supply	23	12	
Sampling points	57	33	
Sampling time from last dose (h)	9.83±1.50	9.53±1.45	0.371
Theophylline dose (mg)	2.49±0.78	1.53±0.51	*<0.001
Plasma Conc./Dose (mg/l/mg dose)	2.87±0.89	4.20±1.62	*<0.001

PCA : Corrected postconceptional age.

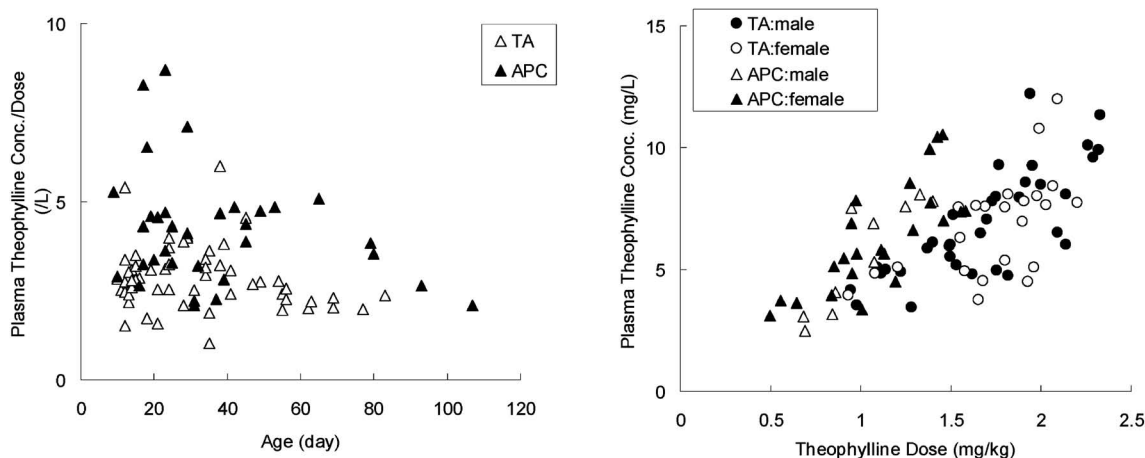


Fig. 1. Relationship between Plasma Theophylline Concentration and Age and Dose

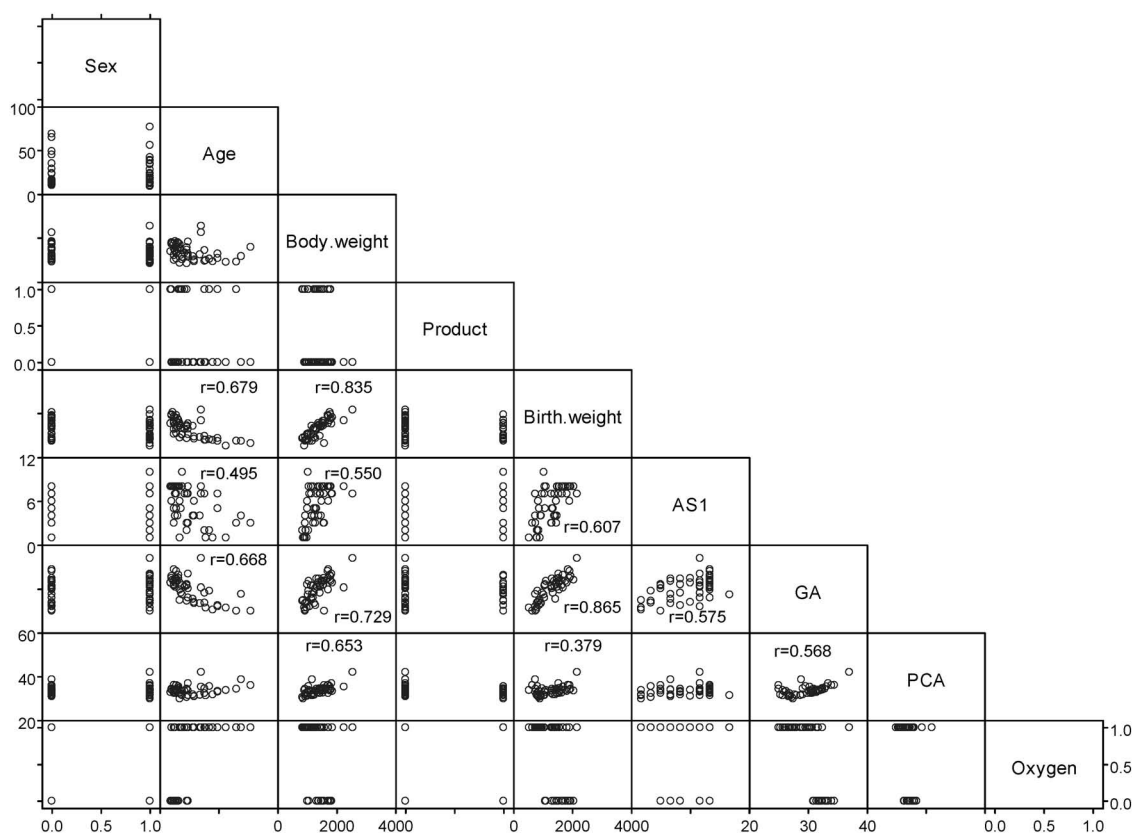


Fig. 2. Relationship among Demographic and Clinical Data at First Sampling Time Point in This Patient Population
Sex: male=0, female=1, Product: TA=0, APC=1, Oxygen: yes=1, no=0.

差異が認められた。最終的に以下のモデル式が得られた。

$$CL/F (l/h) = 0.0201 \times (BW (g) / 1000)^{1.08} \times (1 - 0.282 \times \text{製剤})$$

製剤 (TA=0, APC=1)

最終モデルにより得られた経口クリアランスの個体間変動の変動係数 (CV) は 15.0%, 血中濃度の

個体内変動の変動係数は 15.3% となり, 変動因子を含まない Basic model と比較して小さくなった。また, 実測血中濃度とモデルから推定された血中濃度の関係は, basic model (個体間変動: 30.3%, 個体内変動: 28.3%) に比べ, よい相関性が得られた (Fig. 3)。

考 察

テオフィリンの体内動態は種々の患者背景により影響されるため、先の見掛け上の血中濃度の差異が、製剤の違いによるものか、患者背景の変動因子によるものか、実測値のみから判定することは困難である。製剤間における患児背景因子は統計的に有意な差が検出されなかったが、投与量で補正したテオフィリン濃度は APC 群において約 1.5 倍有意に高い値を示したことから、製剤間で差異が認められることが示唆された (Table 2)。ただしこれらは平均値の差の比較であるため、さらに母集団薬物動態解析の手法を応用し、経口用テオフィリン製剤の製

Table 3. Hypothesis Tested Concerning Intersubject Variability of Apparent Oral Clearance by Population Pharmacokinetic Analysis

	OBJ	Δ OBJ	p value
Basic model	256.289		
$\theta_1 \cdot (\text{BW}/1000)^{0.2}$	164.746	91.543	<0.001
$\theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot \text{SEX})$	231.408	12.714	<0.001
$\theta_1 \cdot (1 + \theta_2 \cdot \text{AGE})$	237.073	19.216	<0.001
Full model	156.941		
reduction of SEX	159.499	-2.558	0.1097
reduction of AGE	162.663	-5.722	0.0168
Final model : $\theta_1 \cdot (\text{BW}/1000)^{0.2}$	164.746		
$\theta_1 \cdot (\text{BW}/1000)^{0.2} \cdot (1 + \theta_3 \cdot \text{AP})$	132.388	32.358	<0.001

AP : drug formulation (theophylline alcohol=0, Apnecut®=1).

剤間の差異を検出することを目的とし検討を行った。

Fukuda ら⁹⁾は、テオフィリンクリアランスが体重、受胎後週数、酸素供給の有無に依存するとしたモデルを報告しているが、今回は酸素供給の有無の影響は検出されなかった。Fukuda らの報告では酸素供給によりクリアランスが 24% 高くなり、Preez ら⁸⁾では 47% 高くなったという報告であった。Preez らの対象患児は生後数日の患児であるのに対し、今回対象とした症例は、経口製剤に切り換え、定常状態に到達する時期を対象としており、対象とした週齢が異なるためであると考えられる。

一方、受胎後週数に関しては、本研究においても Fukuda らと同様の式で組み込み解析したが、有意な変動因子とはならなかった。この理由として、その関係式は PCA が増加すると比例してその寄与も大きくなるという式であるが、本対象患児群の PCA の範囲ではクリアランスへの影響はかなり小さいことが指摘できる。さらに PCA と体重には有意な相関関係があるため、影響の非常に大きい体重が組み込まれたことは妥当であると考えられる。

以上の検討により、今回対象とした患児母集団の見掛けの経口クリアランスに影響する患者背景因子の検討を踏まえ、母集団の体重当たりの経口クリアランスは、TA で 0.0211 (l/h/kg)、APC で 0.0151 (l/h/kg) であり、従来の報告値の範囲内であった。これらのモデルに、経口用テオフィリン製剤の製剤間の違いを組み込み解析した。TA 投与時に比べ APC 投与時の CL/F 値が約 0.71 倍有意に低い値と

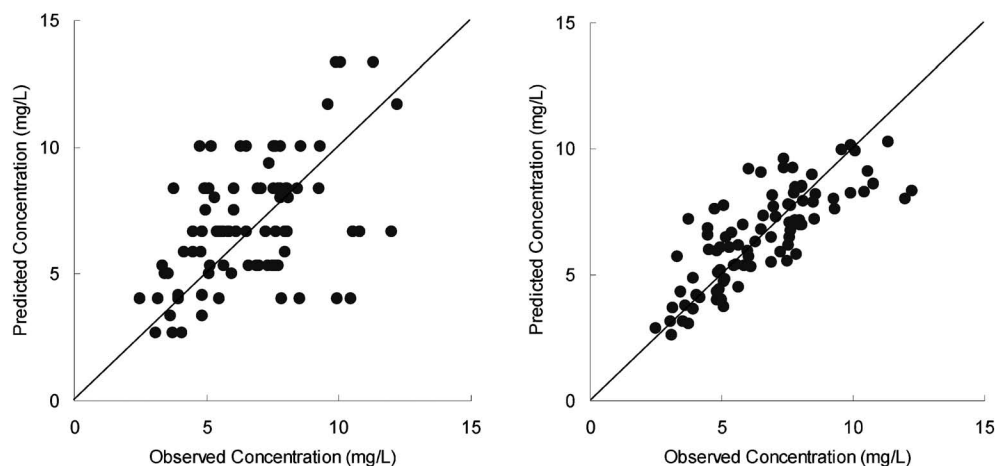


Fig. 3. Relationship between Measured Theophylline Concentration and Predicted Concentration
left panel: basic model, right panel: final model.

なった。このことより、製剤差は用量調節において考慮すべき因子であることが確認できた。この2つの製剤の違いとして、TAはエタノールにテオフィリンを加えたのち、滅菌精製水で溶解し5 mg/mlとするが、APCは注射用水に溶解し4 mg/mlとした製剤である。ヒトにおいてテオフィリンの消化管吸収は、エタノール投与による影響は認められていない。¹³⁾ アミノフィリンの内用液剤を使用した検討ではバイオアベイラビリティが0.92であり、⁷⁾ アミノフィリン末をミルクに懸濁して経口投与した検討においてバイオアベイラビリティは0.66との報告⁹⁾がある。このように投与するテオフィリン経口製剤と投与条件により、吸収率が異なることが報告されている。本研究の対象患児では製剤投与後にミルクを服用しているため、エタノールとミルクとの相互作用が考えられるが、今後検討する必要がある。またこの製剤間の差違は、吸収率以外にも投与方法の差異に起因する可能性も考慮しなければならない。今回使用した製剤の含量をHPLC法で確認したところ、TAが101.3±0.15%、APCが100.4±0.85%と差異はみられなかった。一方、投与の際に使用するシリンジの規格は、TAが1.0 mlであるのに対し、APCでは2.5 mlとなっているため、投与液の採取量を検討した結果、APCの方がテオフィリンの絶対量として約8%多く採取された。この投与量の差異はCL/Fの差として認められた30%に比べると小さいことから、今回検出されたCL/Fの差は主に製剤による吸収の差異であると考えられる。

現在、テオフィリンとして4 mg/kg/dを基準とし投与量を設定しているが、多くの例では投与開始日の体重で投与量を設定し、その後の体重増加により投与量を変更している例はあまりない。未熟児無呼吸発作に対するテオフィリンの投与は、投与量を体重により設定している基準は今回の結果からも妥当であると考えられるが、患児の体重の変化に伴い投与量は変更していく必要性が示唆された。さらに、APC投与時にはTAとのバイオアベイラビリティの違いを考慮した投与量、3 mg/kg/dを基準とすることで副作用を避けることが可能であることが示唆された。

今回の検討では、テオフィリンによる治療効果が十分であるかは明確にできなかった。これは発作に

対して、薬物治療のほかに酸素供給などの非薬物治療が行われており、テオフィリン単独での薬理効果の評価が困難であったためである。

今回の検討の結果、患児の体重を基にテオフィリンの投与量を決定することの妥当性を確認でき、さらにテオフィリン製剤差は用量調節において考慮すべき因子であることが示唆された。

REFERENCES

- 1) Kusuda S., "Standard Pediatrics, 6th edition", eds. by Morikawa A., Uchiyama M., Hara T., Igakushoin, Tokyo, 2006.
- 2) Alden E. R., Mandelkorn T., Woodrum D. E., Wennberg R. P., Parks C. R., Hodson W. A., *Pediatrics*, **50**, 40-49 (1972).
- 3) Kawase Y., *J. pediatr. pract.*, **69**, 826-828 (2006).
- 4) Kuzemko J. A., Paala J., *Arch. Dis. Child.*, **48**, 404-406 (1973).
- 5) Shannon D. C., Gotay F., Stein I. M., Rogers M. C., Todres I. D., Moylan F. M., *Pediatrics*, **55**, 589-594 (1975).
- 6) Moore E. S., Faix R. G., Banagale R. C., Grasela T. H., *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **17**, 47-66 (1989).
- 7) Lee T. C., Charles B. G., Steer P. A., Flenady V. J., Grant T. C., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **41**, 191-200 (1996).
- 8) du Preez M. J., Botha J. H., McFadyen M. L., Holford N. H. G., *Ther. Drug Monit.*, **21**, 598-603 (1999).
- 9) Fukuda T., Yukawa E., Kondo G., Maeda T., Shin-o T., Kondo Y., Imamura T., Irikai M., Irie T., *J. Clin. Pharm. Ther.*, **30**, 591-596 (2005).
- 10) Iijima T., *J. Jpn. Soc. Perin. Neon. Med.*, **18**, 198-209 (1982).
- 11) Anderson B. J., Woollard G. A., Holford N. H., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **50**, 125-134 (2000).
- 12) Lowry J. A., Jarrett R. V., Wasserman G., Pettett G., Kauffman R. E., *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, **155**, 934-939 (2001).
- 13) Koysooko R., Ellis E. F., Levy G., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 299-301 (1975).