

原 著

## 低出生体重児無呼吸発作に対するテオフィリン内用液剤 『アブネカット<sup>®</sup>経口10mg』の薬物動態検証

上越総合病院、薬剤部；薬剤師<sup>1)</sup>、(株)中央メディカルさかえ調剤薬局；薬剤師<sup>2)</sup>、  
上越総合病院、小児科；小児科医<sup>3)</sup>

おし み 肇<sup>1)</sup>、にし の のり お づち べ しゅう いち かみ せいら たかのり<sup>3)</sup>、とく ま かず お 一夫<sup>1)</sup>

目的：早産等により低体重無呼吸発作を発症した新生児に用いる薬剤として、当院では、平成19年3月よりテオフィリン内用液剤（アブネカット<sup>®</sup>経口10mg）の投与を行っている。本剤は、国内での臨床データを取らずに認可された製品の為、薬物体内動態に関して不明瞭であることより、血中濃度モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring；TDM）にて得られた結果を検証し、若干の知見を得たので報告する。

方法：当院入院中の新生児で、基礎疾患無しの無呼吸発作を発症し、アブネカット経口を反復服用投与した11名を対象とした。ベイジアン法（Bayesian method；BAY法）で解析した。解析用プログラムは『THEOPRODICT-III<sup>®</sup>for Windows』（田辺三菱株式会社）を使用した。

成績：11名の新生児すべてにおいて、BAY法で解析した血中濃度曲線が、解析に用いた外国人母集団パラメータから得られるグラフより高く推移した。当院での対象新生児のアブネカットのクリアランスは、添付文書に示された母集団のクリアランスより有意に低かった。

結論：当院での11症例では、いずれも添付文書の用量（初回投与量4～6mg/kg、維持投与量2～6mg/kg/日）の範囲内で、やや少なめに投与されているにも関わらず、母集団パラメータ曲線から大きく上回り、解析により得られた当院での新生児のテオフィリンクリアランスは、治験での11例の値より有意に低かった。現在、国内において新生児の体内動態の試験はほとんど実施不可能な状態であり、本邦でも海外データに頼らざるを得なくなっており、本剤のような医薬品に関しては、現場の医療機関にて再評価する必要性が生じてきていると思われる。

キーワード：アブネカット、テオフィリン、早産児、低出生体重児、無呼吸発作、TDM、血中濃度モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring）

### 緒 言

早産等により特発性無呼吸発作を発症した新生児に用いる薬剤として、当院では平成19年3月よりテオフィリン内用液剤（アブネカット<sup>®</sup>経口10mg）の投与を行っている。テオフィリン製剤は、薬物血中濃度治

療域の狭い薬剤であるため、特定薬剤管理料の対象薬剤となっており、さらに本剤は国内での臨床データを取らずに認可された製品である為、薬物体内動態に関して不明な点が多い。今回、当院で解析したアブネカットの血中濃度モニタリング（以下、TDM）を行って得られた結果を検証し、若干の知見を得たので報告する。

### 方 法

#### 1. 対象

当院入院中の特発性無呼吸発作を呈した新生児で、アブネカット<sup>®</sup>経口10mgを投与した11名を対象とした。尚、対象例は無呼吸発作の原因検索として血液・尿検査、胸腹部レントゲン写真、頭部超音波検査、喉頭ファイバスコピーを施行し基礎疾患を除外できた症例であるとともに、経過から医原性並びに反射性無呼吸発作を除外できた症例である。対象例の内訳は平均在胎週数37.1週、平均体重2591g、男女比1.2：1（男6名：女5名）である。

#### 2. 解析方法

血中濃度採血ポイントを次回服用直前（トラフ値）とした。採血日は初回投与日の翌日から7日以内とした。1次吸収過程の1-コンパートメントモデル式を用い、ベイジアン法（以下、BAY法）で解析した。解析用プログラムは『THEOPRODICT-III<sup>®</sup>for Windows』（田辺三菱製薬株式会社）を使用した。BAY法に必要な母集団パラメータは、添付文書の薬物動態の項に掲載されている外国人のデータを用いた。表1に各薬物動態値パラメータを示す。

#### 3. 薬物クリアランスの変動因子分析

本邦における添付文書には、テオフィリン製剤の投与量は体重当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により変化することが報告<sup>1)2)3)</sup>されている。当院にて対象となった11名の患児の在胎日数と解析により求められた薬物クリアランスについて回帰分析を行い相関があるかを検証した。

### 結 果

今回検討した11名の新生児すべてにおいて、BAY

法で解析した血中濃度曲線が、解析に用いた外国人母集団パラメータから得られるグラフより高く推移した。以下に代表的な症例を提示する。

### 症例紹介

平成19年7月1日（在胎週数35週5日）、近医から母体妊娠中毒症のため母体搬送され、同日選択的帝王切開術を施行され13時44分に出生した。出生体重は1814gでApgar score：4点（1分値）であり、低出生体重児であるため直ちに新生児治療室に入室した。出生直後から努力様呼吸と80~100回/分の多呼吸が認められ、胸部レントゲン写真から新生児一過性多呼吸と診断され、酸素投与（ $FiO_2=0.25$ ）が開始された。7月2日（1生日）には呼吸回数は徐々に減少し、7月3日（2生日）に多呼吸と努力様呼吸が改善したため酸素投与が中止された。同日、 $SpO_2$ の低下を伴う無呼吸発作が散見されたが、刺激を要さずに数秒で自然に回復した。その後特に状態の悪化が認められなかったため、7月4日（3生日）にコットに移床したが、回復に刺激を要する無呼吸発作の回数が増加した為、保育器に再収容された。同日21時からアプネカットを初回投与量として1.8ml（4mg/kg）で投与が開始され、以降12時間毎（9時、21時）に維持量として1回0.9ml（4mg/kg/日）が投与された。7月5日（4生日、投与2回目直前）に本剤の血中濃度を調べるために1度目の採血を行った。その際のテオフィリンの血中濃度は3.6 $\mu$ g/mlであった。図1に本患児のBAY法から得られた血中濃度推移曲線と添付文書上の母集団パラメータで得られる血中濃度推移曲線を示す。本剤注入開始後、速やかに無呼吸発作は消失し、服用開始に伴う有害事象も認められなかった。7月8日（7生日）に新生児治療室から一般病棟に転棟した。7月9日9時（8生日、投与10回目直前）に2度目の採血を行ったが、テオフィリンの血中濃度は8.7 $\mu$ g/mlであった。7月10日（9生日）に本剤の投与を終了とされたが（総投与期間6日間）、無呼吸発作の再燃は認められず、7月23日（22生日）に退院した。

### 薬物動態検証

本剤の初回投与量を4mg/kg、維持投与量を4mg/kg/日で投与した場合、図1より母集団パラメータから予測される血中濃度曲線は4 $\mu$ g/ml前後で推移しているが、BAY法で算出したグラフは、9~10 $\mu$ g/ml付近に分布している。添付文書の母集団曲線より実測値を解析に加えたBAY法から求められる曲線の方が高く推移しているこのような事象は、今回検討した11例全例に認められた。表2に当院で解析されたアプネカットの薬物動態パラメータと添付文書（母集団）のデータの比較を示す。当院でのアプネカットのクリアランスは、 $0.0139$ （L/kg/hr） $\pm 0.0029$ で、母集団のクリアランスは $0.028$ （L/kg/hr） $\pm 0.0064$ となり、図2に示すように有意差を認めた。（検定方法：F検定により不当分散を確認し、t検定により $P < 0.005$ を有意差とした。）

### 薬物クリアランスの変動因子分析

当院にて対象となった11名の患児の在胎日数と解析により求められた薬物クリアランスについて回帰分析を行い相関があるかを検証した。回帰式は、 $y = 1E - 0.4x - 0.012$ 、 $R^2$ 値は $0.1386$ となり相関性は得られな

かった。（図3）

## 考 察

今回検討した11例の症例では、いずれも添付文書の用量（初回投与量4~6mg/kg、維持投与量2~6mg/kg/日）の範囲内で、やや少なめに投薬されているにも関わらず、母集団パラメータ曲線から大きく上回った。本解析により得られた当院での新生児のテオフィリンクリアランスは、治験での11例の値よりも有意に低値を示した。「血中濃度測定結果が高くなりやすい」という医療施設からの調査結果<sup>4)</sup>を踏まえて、平成19年5月に製造メーカーによって「本剤を使用の際には低用量からの開始を考慮し、臨床症状を十分観察すると共に、可能であれば血中濃度を測定する」よう通達がなされているが、この通達からも推察されるように日本人の新生児のテオフィリンクリアランスは、添付文書のクリアランスよりも低いことが推定される。クリアランスが低値を示す理由として、治験での対象患者が外国人（ドイツ人）であったため、本邦新生児におけるテオフィリンの代謝機能が治験者よりも低いのではないかと考えたが、テオフィリンの薬物動態における民族差は小さいか或いは無いと推察されている報告<sup>5,6)</sup>から一概に民族差によるものとは断定できず、今後の検討を要する。他の要因として、治験での母集団が11名と少数であるため、母集団パラメータ自体の信頼性が低い可能性があることが考えられた。現在、国内において新生児の体内動態試験は、①治験審査委員会（IRB: Institutional Review Board）の導入により保護者の同意が必要、②薬物動態解析は最小2乗法を用いる為、採血ポイントが1回の投与で7点以上必要、③対象患児の背景の統一が必要、④症例数は、1群に最低7例が必要、等の理由から、ほとんど実施不可能な状態であり、本邦でも海外データに頼らざるを得ない。本剤のような医薬品に関しては、実際の医療機関で再評価する必要性が生じてきているものと思われる。今回当院での症例をBAY法で解析したが、用いる母集団パラメータは、添付文書の外国人データを使用した。しかし、本検討結果や製造販売メーカーの行った調査結果は、日本人のパラメータが添付文書に記載されている外国人データとかけ離れている可能性があることを示唆しており、精度のよいBAY法解析を行うために、早期に本剤が邦人新生児という母集団で、Population Pharmacokineticsで解析されたパラメータが発表されることを期待したい。当院では、初期投与量と維持投与量を本研究の結果を踏まえ、初回投与量4mg/kg、維持投与量4mg/kg/日としているが、新生児のテオフィリンクリアランスは出生時から急激に変動（増加）することも知られており<sup>7)</sup>、TDMを行い、用量調節していくことが有効であり、望ましい。患児個々におけるTDMの実施の必要性は、本研究の薬物クリアランスの変動因子分析において、在胎日数とテオフィリンクリアランスに相関性は得られなかったという結果からも示唆される。

従来、本邦では、海外で許可された薬物でも国内治験が行われてから認可されることより、市場での導入がかなり遅れるという難点があった。本剤はその点を反省して、国内での臨床データを取らずに認可された製品である為、臨床現場での検証・再評価がより重要

になると思われる。厚生労働省が医薬品認可を早めている傾向にある今、我々病院薬剤師は薬物動態理論を元に適切な薬物療法の提言を医師に行い、新生児医療の発展に貢献していく必要があると考えられる。

## 文 献

1. 高田克治. 薬物動態学. 2版. 東京: 薬事時報社; 1995. 3-43頁.
2. 樋口駿. 代表的なプログラムとその使用方法. 第4節 PED. 掘了平編. 「薬物血中濃度モニタリングのための Population Pharmacokinetics 入門」. 東京: 薬事時報; 1988. 133-55頁.
3. Moore ES, Faix RG, Banagale RC, Grasela TH. J Pharmacokinetic Biopharm 1989; 17: 47-66.
4. 興和創薬株式会社安全管理統括部. アプネカット経口10mg 安全対策集計結果のご報告. 興和創薬 2007; 2006年12月~2007年3月.
5. 吉岡栄子他. 未熟児における Theophylline の Pharmacokinetics. 臨床薬理 1980; 11(1) 9-16.
6. Hye W, Ahe HW et al. Pharmacokinetics of Theophylline and Caffeine after Intravenous Administration of Aminophylline to Premature Neonates in Korea. Research Communications. Molecular Pathology and Pharmacology 1999; 105: 105-13.
7. 千葉寛. 発達薬理学. 小児の成長と薬物動態. テオフィリンの発達薬理. 日本小児科学会雑誌1991; 95(8); 1738.

## 英 文 抄 録

### Original Article

Pharmacodynamic evaluation of theophylline of oral liquid medicine, Apnecut oral 10mg®, against low-birth-weight baby with apneic attacks

Joetu General Hospital, Pharmaceutical department; Pharmacist<sup>1)</sup>, Central Medical Sakae Dispensing Pharmacy Corporation; Pharmacist<sup>2)</sup>, Joetu General Hospital, Department of Pediatrics; Pediatrician<sup>3)</sup> Hazimu Oshimi<sup>1)</sup>, Norio Nishino<sup>2)</sup>, Syuuichi Tuchiya<sup>3)</sup>, Takanori Kamimura<sup>3)</sup>, Kazuo Tokuma<sup>1)</sup>

**Purpose:** Our low-birth-weight baby with apnea attacks was administered with theophylline (Apnecut oral 10mg®) from March, 2007. This drug was evaluated with a therapeutic drug monitoring (TDM). Our clinical data on this TDM were analyzed and reported in this paper.

**Method:** With a newborn baby developed an apnea attack without the underlying diseases, eleven cases administered with Apnecut were analyzed by Bayes method (BAY method) with a software of "THEOPRODICT-III for Windows" (Tanabe Mitsubishi Medicine Manufacture Co., Ltd).

**Results:** Our TDM value was higher than that of control parameters of foreign population. The clearance of Apnecut was significantly lower than that of controls in the attached document.

**Conclusion:** Though the medication dose was limited within its lower level (initial dosage: 4-6mg/kg, maintenance dose: 2-6mg/kg/day), TDM exceeded control parameter curve, and the theophylline clearance was significantly lower than that of controls. Because optimal TDM levels and medication methods were depended on foreign countries data in our country, it was necessary to do TDM and reevaluate individually.

**Keywords:** Apnecut oral 10mg®, theophylline, low-birth-weight baby, apneic attack, therapeutic drug monitoring (TDM)

表 1: 薬物動態値パラメータ

・分布容積 (Vd) : 0.9 (L/kg)	Vd の変動係数 (CV%) : 18 (%)
・薬物クリアランス (CL) : 0.028 (L/kg/hr)	CL の変動係数 (CV%) : 23 (%)
・1次吸収速度定数 (Ka) : 1.27 (1/hr) <sup>a)</sup>	Ka の変動係数 (CV%) : 70 (%) <sup>b)</sup>
・血中濃度測定値の測定誤差 (CV%) : 8 (%) <sup>c)</sup>	

a) : 計算式  $T_{max} = 2.303 \div (ka - kel) \times \log(ka - kel)$  及び  $kel = 0.693 \div t_{1/2}$  より算出。<sup>1)</sup> (添付文書より:  $t_{1/2} = 22.3hr$ ,  $T_{max} = 3hr$ )

b) : Ka の分散に関するデータが得られない場合は 70~100% の CV 値を用いるとする樋口らによる報告<sup>2)</sup>から 70% に設定した。

c) : 当院で使用しているテオフィリンキット (セディア-テオフィリン II<sup>®</sup>: 第一化学薬品株式会社) の同時再現性 (変動係数) が 8% であることより。

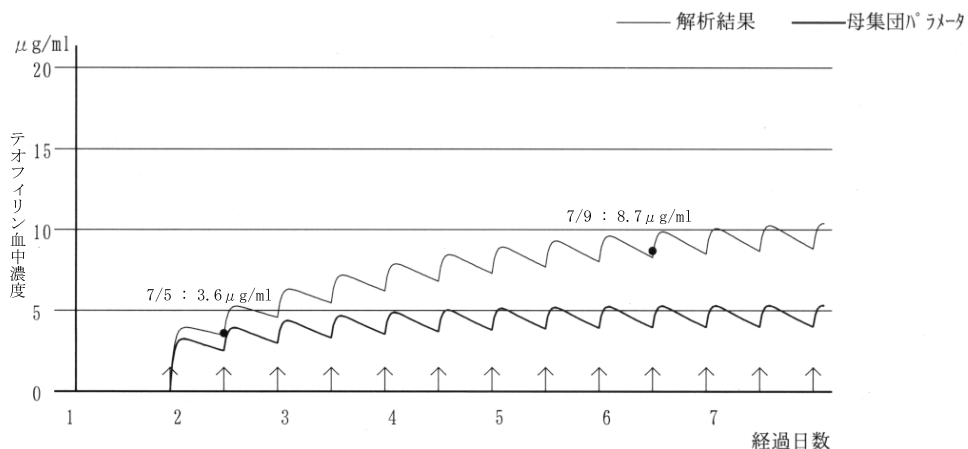


図1：血中濃度推移曲線

表2：薬物動態パラメータの比較

	T1/2 (hr)	Vd (L/kg)	CL (L/kg/hr)
当院対象新生児 (n=11)	34.5±8.4	0.67±0.14	0.0139±0.0029
母集団新生児 (n=11)	22.3±3.7	0.90±0.16	0.028±0.0064

表中の数値は平均値±標準偏差

T1/2:薬物半減期

Vd:分布容積

CL:薬物クリアランス

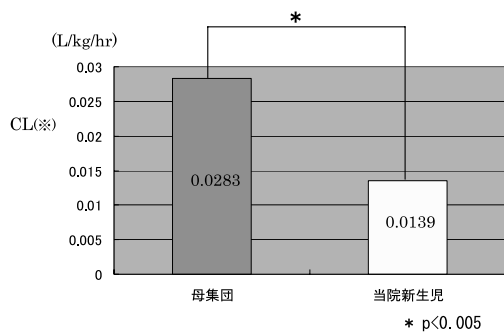


図2：薬物クリアランスの比較

(※) CL:薬物クリアランス

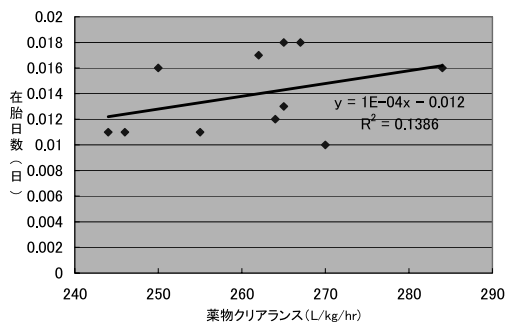


図3：在胎日数と薬物クリアランス