

テオフィリン血中濃度に及ぼすケトチフェンの影響について

川根 博司, 二木 芳人, 沖本 二郎, 中川 義久, 築山 邦規, 梅木 茂宣,
副島 林造

経口抗アレルギー剤であるケトチフェンがテオフィリン血中濃度に影響を及ぼすか否かについて、健康成人ボランティアを用いて検討した。その結果、ケトチフェン併用投与後のテオフィリン血中濃度はテオフィリン単独投与時(対照)と有意差がなかった。ケトチフェンはテオフィリンの薬物動態に影響を与えないと考えられる。(昭和63年5月6日採用)

Effect of Ketotifen on Serum Concentration of Theophylline

Hiroshi Kawane, Yoshihito Niki, Niro Okimoto, Yoshihisa Nakagawa,
Kuninori Tsukiyama, Shigenobu Umeki and Rinzo Soejima

The effect of ketotifen on the serum level of theophylline was studied in healthy adult volunteers after concomitant oral administration of this anti-allergic agent with a slow release preparation of theophylline. No significant change was found in the serum level of theophylline obtained by the administration of theophylline alone (control value) and by concomitant administration with ketotifen. This suggests that the metabolism of theophylline is not influenced by the asthma prophylactic ketotifen. (Accepted on May 6, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 14(3): 479-483, 1988

Key Words ① Drug interaction ② Theophylline ③ Ketotifen

緒 言

キサンチン誘導体であるテオフィリンは、気管支喘息治療薬として約50年の歴史があり、現在でも気管支喘息をはじめ、多くの閉塞性肺疾患の治療に広く用いられている。しかし、その有効血中濃度は10~20 µg/mlと狭く、治療域と中毒域の差が少ないことが知られている。テオフィリンは肝臓でほとんど代謝(約90%)される薬物の一つであり、その血中濃度は肝臓での代謝の程度を反映しているが、テオフィリン

の代謝は個人差が大きく、その薬物動態に影響を与える要因としては年齢、喫煙、飲食物、心不全や肝硬変の合併などがあげられる。また、テオフィリン療法を行っている慢性閉塞性肺疾患患者に抗生物質や抗潰瘍剤の投与がなされる機会も多いが、いくつかの薬剤がテオフィリンと併用された場合、テオフィリンのクリアランスに影響を及ぼすことが指摘されている。

他方、わが国においては気管支喘息患者に経口抗アレルギー剤が投与されることが多いにもかかわらず、テオフィリンとの薬物相互作用に

関する報告はあまり見当たらない。今回われわれは、抗アレルギー剤 ケトチフェン (ザジテン®) がテオフィリン血中濃度に影響を及ぼすか否かについて検討したので、その結果を報告する。

対象および方法

1. 対象

被験者は実験趣意書に同意署名を得た健康成人ボランティア5名で、平均年齢29.4歳、平均体重62.0kgである (Table 1)。男性のうち2名が喫煙者で、他は非喫煙者であった。

2. 使用薬剤

抗アレルギー剤 ザジテン® (1カプセル中にフマル酸ケトチフェンを1mg含有) およびテオフィリン徐放製剤テオドール® (1錠中にテオフィリンを100mg含有) を使用した。

3. 実験計画

ケトチフェンは気管支喘息に対する標準的使用量に従って、1回1カプセル (1mg)、1日2回投与とし、テオフィリン徐放製剤は1回

2錠 (200mg)、1日2回投与とした。服薬時間はいずれも午前9時、午後9時とした。

あらかじめ5日間テオフィリン単独投与を行い、テオフィリンの血中濃度を恒常状態にしておき、6日目よりケトチフェンの併用を開始した (Fig. 1)。テオフィリン単独投与5日目の血中濃度を対照として、ケトチフェン併用投与5日目のテオフィリン血中濃度と比較した。採血時間は朝の服薬直前、服薬後1, 2, 4, 6, 8時間の1日6回として測定に供した。

なお、各採血日の前夜より採血終了までは他剤の服用およびキサンチンを含有する飲食物 (コーヒー、茶、チョコレートなど) の摂取を禁じた。実験期間中、喫煙者には特に禁煙の指示はせず、いつも通りの喫煙を許可した。また、両採血日には各被験者はほぼ同じ内容の朝食を同じ時刻にとるようにし、薬剤は約200mlの水で服用した。

血清テオフィリン濃度の測定はBML社に依頼し、酵素免疫測定 (EIA) 法にて行った。

4. 解析

各採血時におけるテオフィリン血中濃度、最高血中濃度 (C_{max})、0~8時間での area under the curve (AUC_{0-8}) を求めて、paired t-test で推計学的解析を行った。

成績

各被験者の個々のテオフィリン血中濃度を Table 2 に示した。テオフィリン単独投与5日目 (Control) の血中濃度は、服薬直前で4.3~14.5 (平均8.6) $\mu\text{g/ml}$ であり、服薬後4~8時間でピークを示し、 C_{max} は7.6~18.0 (平均11.9) $\mu\text{g/ml}$ であった。これに対してケトチフェン併用投与5日目 (Day 5) では、服薬直前のテオフィリン血中濃度は4.7~15.0 (平均8.6) $\mu\text{g/ml}$

Table 1. Characteristics of subjects

Subject	Sex	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)	Smoking
T. S.	M	30	168	66	Nonsmoker
K. T.	M	31	173	79	Smoker
Y. K.	M	33	170	59	Smoker
M. Y.	F	24	165	52	Nonsmoker
S. K.	F	29	162	54	Nonsmoker

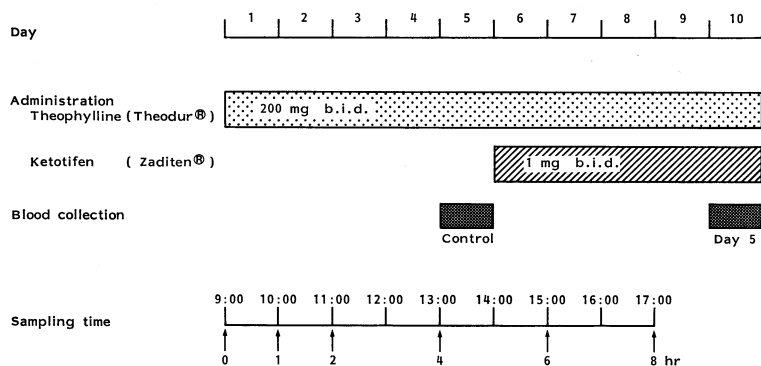


Fig. 1. Schedule of drug administration and blood sampling

であり、Cmax はやはり4～8時間後にみられ、7.1～16.4 (平均11.6) $\mu\text{g/ml}$ であった。このように各被験者間では血中濃度にかんがりの相違が認められたが、同一被験者についてはControlとDay 5とではほぼ同じ値を示していた。

Figure 2に被験者5名のテオフィリン血中濃度の推移を平均値 \pm 標準誤差で表した。い

れの時点でもControlとDay 5との間には有意差が認められなかった。CmaxとAUC₀₋₈もFigure 2に示すごとく、ほとんど変化なく、有意差はなかった。

なお、テオフィリン投与開始後数日間、女性被験者において動悸、頻尿がみられたが、実験を中止するほどではなかった。

考 察

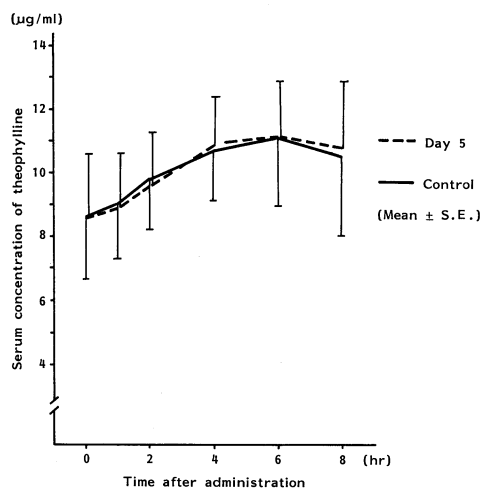
キサンチン誘導体の一つであるテオフィリンは、そのほとんどが肝のミクロソーム酸化酵素(特にチトクロームP-448, P-450)の働きでメチルキサンチンやメチル尿酸に代謝され、尿中に排泄されると考えられている。^{1),2)} テオフィリンの有効血中濃度は10～20 $\mu\text{g/ml}$ とされており、5～10 $\mu\text{g/ml}$ を弱有効域、10～20 $\mu\text{g/ml}$ を至適有効域とする考え方もある^{3),4)}が、いずれにしても治療域の幅が狭いので、テオフィリンのクリアランスの少しの変化でも気管支拡張効果が不十分となったり、あるいは副作用発

現という結果になりうる。テオフィリンのクリアランスは種々の要因によって影響を受けることが知られており、最近では他の薬剤との相互作用が注目されている。²⁾ すなわち、テオフィリンと併用された場合その血中濃度を低下させる薬剤として、フェノバルビタール、リファンピシンがあげられており、逆に血中濃度を上昇させる薬剤として、シメチジン、エリスロマイシン、エノキサシンなどが知られている。後者のように併用薬剤がテオフィリン血中濃度を高めることにより副作用が出現してくるような場合が临床上特に問題となる。われわれは各種キノロン系抗菌剤のテオフィリン血中濃度に及ぼす影響について検討し、エノキサシンだけでなくピペミド酸もテオフィリン血中濃度を著明に上昇させることを報告した。^{5),6)}

一方、わが国で市販されている抗アレルギー剤はクロモグリケート(DSCG)、トラニラスト、ケトチフェン、アゼラスチンなどがある

Table 2. Individual data of serum theophylline concentration

Subject	Serum Theophylline Concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
	Time(hr)	0	1	2	4	6	8
T. S.	Control	7.2	8.1	9.0	9.7	9.3	8.2
	Day 5	7.5	8.1	8.9	10.0	10.3	9.5
K. T.	Control	5.2	6.6	7.4	8.0	6.9	6.2
	Day 5	4.7	5.5	6.3	7.1	7.1	6.6
Y. K.	Control	4.3	4.8	6.0	7.6	6.9	5.0
	Day 5	5.0	6.2	7.3	8.4	7.0	5.7
M. Y.	Control	11.8	11.4	12.0	11.9	14.2	16.4
	Day 5	15.0	14.5	15.2	14.9	15.4	16.4
S. K.	Control	14.5	14.1	14.7	16.5	18.0	16.9
	Day 5	11.0	10.5	10.9	14.1	15.7	15.1



	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ₀₋₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
Control	11.9 \pm 2.2	82.2 \pm 15.0
+Ketotifen (Day 5)	11.6 \pm 1.9	82.5 \pm 13.8

Fig. 2. Serum concentration of theophylline administered concomitantly with ketotifen

が、まだ多数の製品が開発の途上にあり、抗アレルギー剤は喘息治療の中心になりつつある。⁷⁾そこで、気管支喘息患者において抗アレルギー剤とテオフィリンが併用されることも多いわけであるが、その薬物相互作用についての報告は少ない。唯野ら⁸⁾は健康人にアミノフィリン末 400 mg の 1 回投与およびアミノフィリン末 400 mg とトラニラスト 200 mg を同時に 1 回投与した場合のテオフィリン血中濃度を測定し、両者間に有意差は認められなかったと報告している。また、Matejcek ら⁹⁾はケトチフェン 1 mg とテオフィリン徐放製剤 300 mg ないし 600 mg を単回併用投与しても、テオフィリン血中濃度はテオフィリン単独の場合と同様であったと報告した。しかし、これらの報告はいずれも単回投与の成績であるし、テオフィリン投与量も一般的な量とはいえない。

今回われわれはケトチフェンがテオフィリン徐放製剤と併用された場合にテオフィリン血中濃度に及ぼす影響について、健康成人ボランティア 5 名を用いて 1 回投与ではなく連続投与を行って検討した。また、テオフィリン徐放製剤 (テオドール®) およびケトチフェン (ザジテン®) はそれぞれの標準的投与量、投与方法である 1 日 400 mg と 2 mg の分 2 投与とし

た。各薬剤とも 1 日 2 回の連続投与を行うと、その血中濃度は 3~4 日で恒常状態に達するとされているが、われわれはテオフィリンの単独投与 5 日目に採血を行い対照とし、ケトチフェン併用投与の 5 日目のテオフィリン血中濃度と比較した。その結果、経時的な各テオフィリン血中濃度、Cmax、AUC₀₋₈ はテオフィリン単独投与時とケトチフェン併用時とで全く有意差はなく、ケトチフェンの併用によるテオフィリンの副作用の出現も認められなかった。すでにわれわれはアゼラスチンについても今回と同様の方法で検討を行い、アゼラスチンはテオフィリン血中濃度に影響を与えないことを報告した¹⁰⁾が、アゼラスチンやケトチフェンはいわゆる常用量を連続併用投与してもテオフィリンの薬物動態に影響しないと考えられる。臨床的にもテオフィリン療法中の気管支喘息患者にこれらの抗アレルギー剤を併用してもテオフィリン中毒を疑わせるような症状が出現した経験はないけれども、テオフィリンのように治療域と中毒域の差が少ない薬剤に他剤を併用投与する場合には、常に薬物相互作用の可能性を念頭において治療にあたるのが肝要であろう。

最後に本研究にご協力いただいた中央検査部、肺機能検査室各位に感謝します。

文 献

- 1) Bukowskij, M., Nakatsu, K. and Mund, P. W.: Theophylline reassessed. *Ann. intern. Med.* 101: 63-73, 1984
- 2) Jonkman, J. H. G. and Upton, R. A.: Pharmacokinetic drug interactions with theophylline. *Clin. Pharmacokinet.* 9: 309-334, 1984
- 3) 川根博司, 沖本二郎, 渡辺正俊, 松島敏春, 副島林造: 気管支喘息患者のテオフィリン血中濃度測定と経口テオフィリン療法. *現代の医療* 25: 133-137, 1983
- 4) 川根博司, 沖本二郎, 吉田直之, 矢木 晋, 二木芳人, 加藤 収, 松島敏春, 副島林造: テオフィリン製剤内服後の血中濃度についての検討. *診断と治療* 71: 2391-2394, 1983
- 5) 二木芳人, 川根博司, 岸本寿男, 角 優, 田坂佳千, 副島林造: Enoxacin の theophylline 徐放製剤の血中濃度に及ぼす影響の検討. *呼吸* 6: 306-312, 1987
- 6) Niki, Y., Soejima, R., Kawane, H., Sumi, M. and Umeki, S.: New synthetic quinolone antibacterial agents and serum concentration of theophylline. *Chest* 92: 663-669, 1987
- 7) 湯川龍雄, 牧野莊平: 抗アレルギー薬, ステロイド薬. *Pharma. Med.* 4: 77-90, 1986

- 8) 唯野貢司, 結城祥充, 国分邦男, 青木 勇, 丹羽弘司: テオフィリンの血漿中非結合形濃度におよぼすトニラスタの影響. 薬剤学 44: 121—127, 1984
- 9) Matejcek, M., Irwin, P., Neff, G., Abt, K. and Wehrli, W.: Determination of the central effects of the asthma prophylactic ketotifen, the bronchodilator theophylline, and both in combination: An application of quantitative electroencephalography to the study of drug interactions. *Int. J. clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 23: 258—266, 1985
- 10) 川根博司, 二木芳人, 副島林造, 沖本二郎, 小島健次, 小林節子, 山口実千代, 平井紀之: アゼラスチンのテオフィリン血中濃度に及ぼす影響についての検討. *Prog. Med.* 7: 1843—1847, 1987