

第12回 日本臨床薬理学会 1991年10月24~25日 仙台市民会館

気管支拡張剤ツロブテロールの製剤学的検討
—吸入剤と貼付剤の比較—

滝口 祥 令*¹ 植松 俊 彦*¹ 中野 真 子*¹
小菅 和 仁*¹ 平野 恵 子*¹ 金丸 光 隆*²
中島 光 好*¹

選択的 β_2 刺激薬であるツロブテロールはすでに経口剤として、1 mg 1日2回投与にて良好な気管支拡張作用を示し、喘息治療薬として広く使用されている。今回、ツロブテロールの製剤学的検討により、標的臓器である気管支に直接投与ができ、速効性が期待できる吸入剤と、経皮投与による持続性が期待できる貼付剤が考案開発されたので、これらツロブテロールの吸入剤と貼付剤の体内動態について健常成人男子志願者（年齢22~42歳）を対照に比較した。

方法：吸入剤試験では、定量噴霧式吸入器を用い、ツロブテロール 400, 600, 800 μg の単回投与と、1回 600 μg を1日3回、5日間、合計13回の連続投与を行った。薬剤吸入後、約15秒間呼吸を止め、ゆっくり吐き出させ、ただちに水150 ml でうがいをさせた。また、800 μg 単回試験で、消化管からの吸収の割合を見積るために同一被験者にてうがいをしたときとしないときを比較した。このうがいなし群では、150 ml の水で口腔を洗浄した後、その水を飲み込ませた。

貼付剤の場合では、胸部にツロブテロール 2, 4, 6 mg 含有剤を24時間貼付した単回投与と、4 mg 1日1回5日間の連続投与を行った。

結果：各製剤における pharmacokinetic parameters を表にまとめた。吸入剤では、 C_{max} および AUC は 400 から 800 μg 投与で用量依存的に

増加し、 T_{max} は 0.8 から 1.5 時間と経口投与の2時間と比べ短縮していた。また、うがいのあり、なしでは各 parameter に有意な差がなかった。1 mg 経口投与と比較し、最高用量の 800 μg 吸入投与においても、 C_{max} , AUC ともに経口投与時より低かった。

吸入剤の連続投与（1回 600 μg , 1日3回、5日間）においては、投与2日目以降その日の1回目投与直前の血清中濃度はほぼ一定であり、投与開始2日目には定常状態に達していると思われる。また、単回投与の値から推測されたシミュレーション曲線と実測値がよく一致しており、体内動態の変化は認められなかった。

貼付剤の単回投与では約4時間の lag time の後、血中濃度が上昇し、約10時間後に T_{max} がみられ、その後も持続的な推移がみられた。 C_{max} , AUC はともに用量依存的に増加しており、4 mg 貼付時の C_{max} は 1 mg 経口投与時の C_{max} と同程度の値を示した。また剥離後の消失半減期は約6から9時間と経口投与に比べ若干長くなっていた。24時間の貼付の後、テープ剤中に残存するツロブテロールの量を測定することにより皮膚への移行率を求めた結果、いずれの用量においても80~90% と高い一定の値を示した。

貼付剤 4 mg 1日1回5日間連続貼付時の血清中濃度推移では、3日目以降 C_{max} および C_{min} とも一定値となり、投与開始3日目にて定常状態に達しているものと思われる。また単回投与時の値から推測されたシミュレーション曲線と実測値は

*¹ 浜松医科大学薬理学

〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 志都呂クリニック

Tab. Pharmacokinetic Parameters (Mean ± S. E.)

投与経路	投与量	n	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	T _{1/2} (hr)
吸入	400 μg (うがい有)	6	0.66 ± 0.06	1.50 ± 0.22	4.94 ± 1.06	3.44 ± 0.54
	600 μg (うがい有)	6	1.37 ± 0.16	0.83 ± 0.27	8.96 ± 2.68	3.19 ± 0.88
	800 μg (うがい有)	6	2.02 ± 0.15	1.08 ± 0.30	14.69 ± 3.72	4.09 ± 1.11
	800 μg (うがい無)	5	2.48 ± 0.27	1.20 ± 0.20	17.35 ± 3.68	5.13 ± 1.39
貼付	2 mg	5	1.35 ± 0.08	11.80 ± 2.01	27.75 ± 1.58	5.91 ± 0.57
	4 mg	4	3.28 ± 0.64	9.00 ± 1.00	53.81 ± 6.37	8.39 ± 0.46
	6 mg	5	4.27 ± 1.01	11.20 ± 0.80	82.22 ± 15.98	8.83 ± 1.09
経口	1 mg 錠	5	3.12 ± 0.43	2.00 ± 0.32	27.75 ± 6.93	6.10 ± 1.18

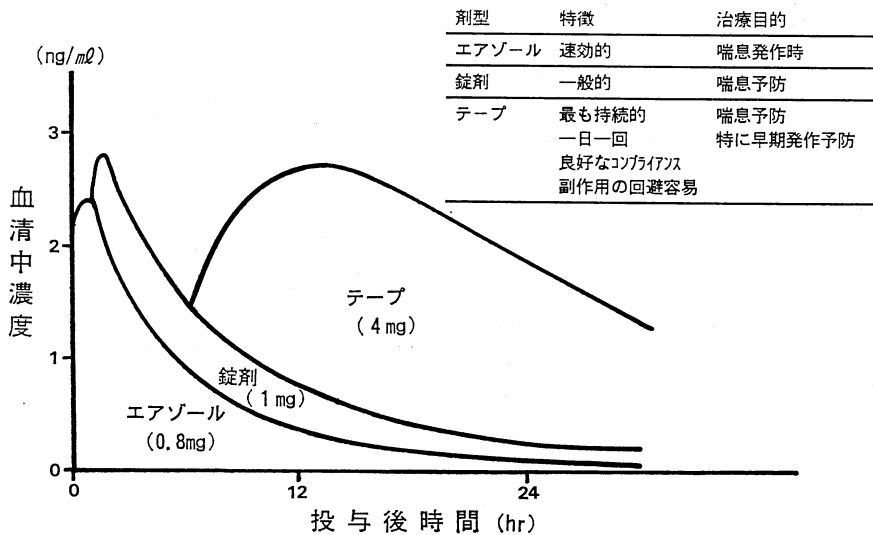


Fig. ツロブテロール製剤の体内動態比較.

よく一致しており、蓄積性は見られなかった。

考察：薬剤の適用にあたって、病態に応じた薬剤の投与方法、投与経路の検討はきわめて重要である。ツロブテロールに関してもより安全でより効果的な製剤の検討がなされてきた。とくに、気管支拡張剤の経皮吸収剤に関する検討は本剤が初である。吸入剤では血中濃度推移において最も早い T_{max} を示し、速効性が期待され、喘息発作時の屯用として有効であると考えられた。うがいのあり、なしでは各 parameter に有意な差がなかったが、このことはうがいをしない場合には、一部消化管から吸収されるものの、残りの大部分は吸入により速やかに気管あるいは肺へ到達し吸収されるものと考えられた。Newman ら¹⁾は定量噴霧式吸入器から放出されたエアゾールは大部分が口腔粘膜に留まることを報告しているが、今回のわれ

われの成績は Newman らの報告よりも気道内移行率が多いことが示唆された。また最高用量においても C_{max}, AUC が 1 mg 経口投与時と比べ低かったことから全身の影響は少ないと予想された。一方、貼付剤では持続性に優れ、投与 24 時間後においても十分な血中濃度を維持しており 1 日 1 回の投与で喘息予防に有効と思われる、とくに早朝に多い喘息発作の予防に就寝前の貼付が推奨される。また 1 日 1 回の投与のため患者のコンプライアンスの向上、あるいは、副作用がでた場合にも剥離することにより回避することが容易であることが予想される (Fig. 参照)。

文献

1) Newman, S. P., Pavia, D., Moren, F. et al.: Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract. Thorax, 36: 52-55 (1981).