

Clinical Study of Sustained Release Theophylline for Asthmatic Children(I)Evaluation of Age-related Dosage Schedule

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7740

小児気管支喘息に対する徐放性テオフィリン製剤の臨床的研究

I. 年齢別投与法の検討

金沢大学医学部小児科学講座 (主任: 谷口 昂教授)

伊 藤 茂

(昭和59年7月12日受付)

この研究は、徐放性テオフィリン製剤の年齢別投与法を検討するために行った。テオフィリンの予防投与が必要な4才から16才の慢性型気管支喘息患者65例を対象とし、年齢により3群(I群, 6才未満; II群, 6~8才; III群, 9才以上)に別け、テオフィリンの臨床効果と血中濃度との関係を検討した。平均投与量は7 mg/kgで、12時間毎の投与では血中濃度は平均8.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。この濃度で患児の58.4%が中等度以上の改善を、29.2%が軽度の改善を示した。中等度以上の改善をもたらす最低血中濃度を各年齢群で検討すると、I群では8 $\mu\text{g/ml}$ 、II群では7 $\mu\text{g/ml}$ と考えられたが、III群ではテオフィリンに対する反応性の個体差が大きく、一定値を決定できなかった。血中濃度-投与量比は3群において著明な差を認めなかったが、III群、特に男子に高い傾向を認めた。副作用は65例中9例に認めた。強い嘔気、嘔吐のため、投薬を中止せざるを得なかった1例を除いて副作用は一過性で軽く、投与量を減ることなく治療を継続し得た。また、その時の血中濃度は5.7~11.2 $\mu\text{g/ml}$ と低かった。これらの結果より、以下に述べる徐放性テオフィリン製剤の年齢別投与法を考案した。9才未満では初期投与量14 mg/kg/dayとし、症状の改善が見られず、副作用も認めなければ25% (最高50%)の増量を行う。9才以上では初期投与量12 mg/kg/dayとし、症状の改善が見られなければ10% (最高25%)増量を行う。血中濃度モニターなしでは極量は6才未満24 mg/kg/day, 6才以上21 mg/kg/dayとした。この方法で投与量を決定すれば頻回な血中濃度モニターなしで十分な効果が期待され、中毒の危険を最小限にできると考えられた。

Key words chronic childhood asthma, sustained release theophylline, age-related dosage schedule

テオフィリンは、約半世紀に亘り気管支喘息発作治療薬として用いられてきた。1949年 Shackら¹⁾が血中濃度測定法を発表し¹⁾、経験に頼っていた治療から、血中濃度を指標とする新しい時代へと入った。更に近年、高速液体クロマトグラフ法²⁾ (high pressure liquid chromatographic method, HPLC法) homogenous enzyme immunoassay法³⁾ (EMIT法)の開発により、簡便に血中濃度測定が可能となり、薬物動態理論が導入され、種々の投与方法が検討されてきた。それに相まって薬剤の開発も進み、長時間効果の持続する徐放錠が出現し、その使用により慢性型気管支喘息をコントロールしようとする round the clock therapy

(RTC療法)が確立された⁴⁻⁸⁾。

予防投薬としてのRTC療法には2つの問題が残されている。第1の問題は、年齢による生体内薬物動態の差異である。多くの報告⁹⁾¹⁰⁾では乳児期と6才を境として変化すると述べられている。第2の問題は小児における予防的有効域と副作用発現濃度との問題である。従来有効域とされていた血中濃度10~20 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁾よりも低い濃度で有効とする報告¹⁰⁾¹¹⁾がその後増えており、また、副作用発現濃度は、成人に比し幅広いとするのが一般的である¹²⁾¹³⁾。

今回、徐放性テオフィリン錠を用いたRTC療法を行い、臨床効果、有効血中濃度並びに副作用について、

Clinical Study of Sustained Release Theophylline for Asthmatic Children (I) Evaluation of Age-related Dosage Schedule. Shigeru Ito, Department of pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University.

Table 1. The profiles of patients

	Number of patients	Mean age (years)	Sex (Male : Female)	Severity (Severe : Moderate : Mild)
Group I	24	4.8	14 : 10	5 : 9 : 10
Group II	21	7.3	12 : 9	5 : 8 : 8
Group III	20	10.9	7 : 13	6 : 9 : 5

年齢別に検討し、投与方法の再検討を行ったので報告する。

対象および方法

I. 対 象

金沢大学医学部付属病院小児科アレルギー外来を受診し、対症療法にても発作が持続する慢性型気管支喘息65例にRTC療法を行った。対象を年齢により、I群(6才未満)、II群(6~8才)、III群(9才以上)の3群に分け検討した。

表1に各群の内訳を示す。I群は男子14例、女子10例で平均年齢4才9ヶ月であった。II群は男子12例、女子9例で平均年齢7才3ヶ月であった。III群は男子7例、女子13例で平均年齢10才11ヶ月であった。小児アレルギー研究班の重症度別分類¹³⁾において、I群、II群に比しIII群に軽症が少ないことは、III群の女子の比率が他の2群より高いためかもしれない¹⁴⁾。

II. 方 法

1. 使用薬剤および投与方法

テオフィリン徐放性製剤 Theo-Dur® 100 mg錠 (Key Pharmaceuticals, Inc.) を用い朝夕2回12時間毎投与とした。投与量は、初回5 mg/kg/doseを1~2週間投与し、その後症状改善まで25~50%ずつ増量、改善の見られた量を維持量として以後継続投与した。極量は Hendeles のスケジュールに準じ⁷⁾、9才未満24 mg/kg/day、9才以上20 mg/kg/dayとした。

2. 臨床効果判定

薬剤投与前後各1週間の臨床症状を比較し、大発作から小発作への軽快、あるいは症状が3日以内に消失した場合を著明改善、中発作から小発作への軽快、あるいは使用後1週以内に症状が消失した場合を中等度改善、中等度以上の症状改善は見られないまでもある程度の軽快を認めた場合を軽度改善とした。増量により症状の軽減した例については投与前と、増量後1週間の比較により効果判定を行った。

3. 血中濃度測定

多くの報告において、今回使用した徐放性テオフィリン製剤では投与後6~10時間で最高値となり¹⁵⁾、連用開始後3日目より最高値がほぼ平衡状態に達するこ

とが示されている⁹⁾。そこで採血は、維持量連用開始後少なくとも3日目以降で、早期内服より6~8時間後に行い、血清分離後、測定時まで-20°Cにて凍結保存した。採血時には、血中濃度に影響与えるキサンチン製剤、副腎皮質ホルモン、マクロライド系抗生剤等の投与のないことを確認した。

測定は酵素抗体法を応用した EMIT theophylline assay kit (第一化学薬品) により行った。

成 績

1. 臨床効果

徐放性テオフィリン錠を初回量10 mg/kg/day、極量は9才未満24 mg/kg/day、9才以上20 mg/kg/dayを喘息患児に投与したときの臨床効果を表2、3

Table 2. Number of the patients belonging to various degrees of clinical improvement in the three age-graded groups of asthmatic patient after sustained release theophylline treatment

Group	Degree of clinical improvement			
	marked	moderate	slight	none
Group I	2	13	10	2
Group II	2	16	7	2
Group III	7	8	5	3
Total	11	37	22	7

Table 3. Number of patients belonging to various degrees of clinical improvement in the three severity-graded groups of asthmatic patient after sustained release theophylline treatment

Severity	Degree of clinical improvement			
	marked	moderate	slight	none
Severe	3	7	5	4
Moderate	7	18	9	0
Mild	1	12	8	3
Total	11	37	22	7

に示した。表に示した様に著明改善 11 例 (14.2%)、中等度改善 37 例 (48.1%)、軽度改善 22 例 (28.6%)、無効 7 例 (9.1%) であった。中等度以上の改善率について、年齢と重症度を検討すると、年齢別では I 群 55.6%、II 群 66.7%、III 群 65.2% と I 群でやや効果の劣る結果を得た (表 2)。重症度別にテオフィリンの効果を見ると、中等度以上の改善を示したのは、軽症群では 52.6%、中等症群 75.8%、重症群 54.2% と、中等症群は他の 2 群に比し高い有効率を認めた (表 3)。

2. 投与量と血中濃度の相関

縦軸に血中濃度を、横軸に投与量ととり、各年齢群における両者の相関を検討した (図 1~3)。また、各群における臨床症状と血中濃度との関連も併せて検討した。

I 群では投与量と血中濃度の間に $r = 0.59$, $Y = 0.43 X + 2.7$ ($p < 0.01$) と正の相関を認めた。臨床効果と血中濃度の関係を見ると、 $8 \mu\text{g/ml}$ 以上では、殆んど例が中等度以上の改善を示した (図 1)。

II 群では $r = 0.44$, $Y = 0.37 X + 2.9$ ($p < 0.05$) と弱い相関を認め、臨床効果との関係では $7 \mu\text{g/ml}$ 以上では無効例、軽度改善例各 1 例のみで、中等度以上改

善例が有意に ($p < 0.05$) 多かった (図 2)。

III 群では $r = 0.48$, $Y = 0.33 X + 4.4$ ($p < 0.02$) と相関を認め、この群では中等度以上改善群が広い血中濃度幅に分布し、特に $5 \mu\text{g/ml}$ 以下にても 3 例の中等度以上改善例が認められた (図 3)。

3. 血中濃度-投与量比

次に各群の血中濃度-投与量比 (serum theophylline concentration *via* daily dosage ratio: C/D 比 = 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$) ÷ 投与量 (mg/kg/day)) を用いて検討すると、各群の間に有意の差は認められないが、III 群において特に男子が高い C/D 比を示した (図 4)。

4. 臨床症状と血中濃度

各群における中等度以上の改善を示した例についてその投与量と、血中濃度との関係を調べた。投与量の平均は I 群 16.3 mg/kg/day 、II 群 15.5 mg/kg/day であったが、III 群では 12.0 mg/kg/day と他の 2 群に比し有意に少ない投与量であった。中等度以上の改善をもたらす血中濃度平均は I 群 $10.9 \mu\text{g/ml}$ 、II 群 $9.3 \mu\text{g/ml}$ 、III 群 $8.4 \mu\text{g/ml}$ であった。I、II 群間及び II、III 群間では有意の差を認めなかったが、III 群間には

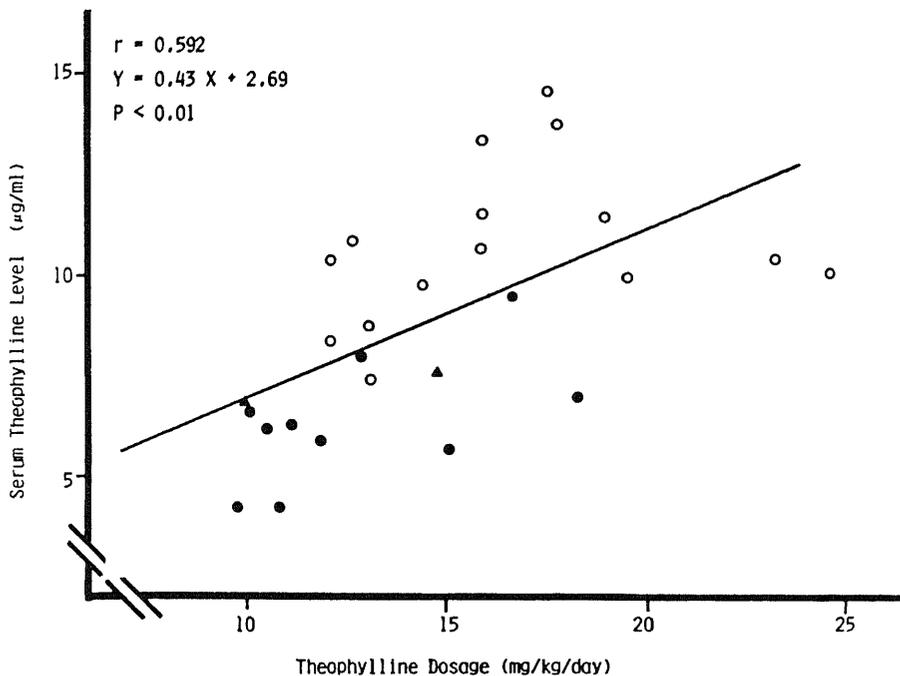


Fig. 1. Correlation between theophylline dosage and serum theophylline concentration in Group I. The degree of clinical improvement was shown as follows: (○), marked or moderate improvement; (●), slight improvement; (▲), no improvement.

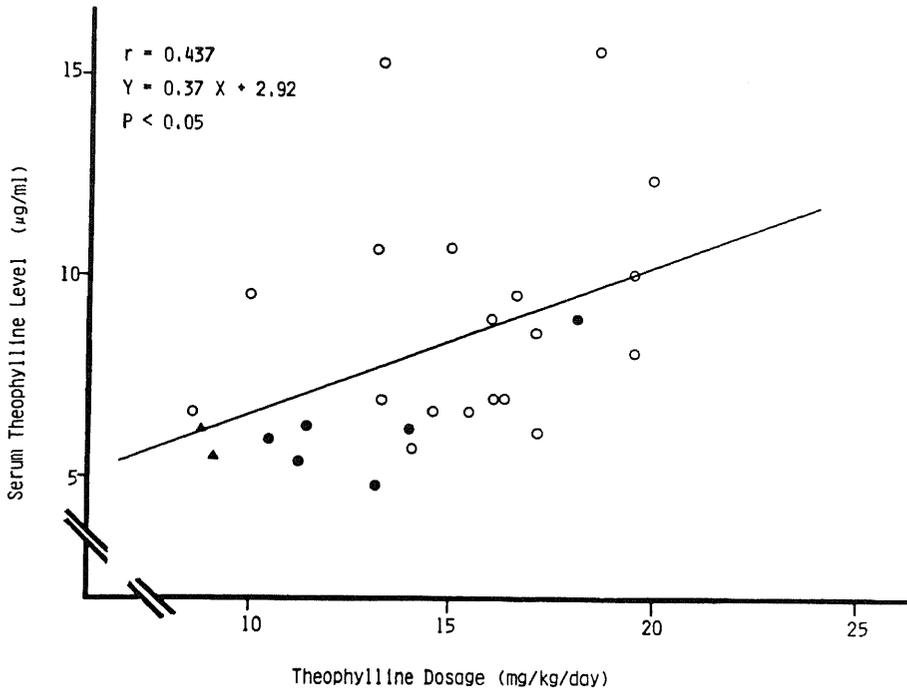


Fig. 2. Correlation between theophylline dosage and serum theophylline concentration in Group II. The degree of clinical improvement was as shown in Fig. 1.

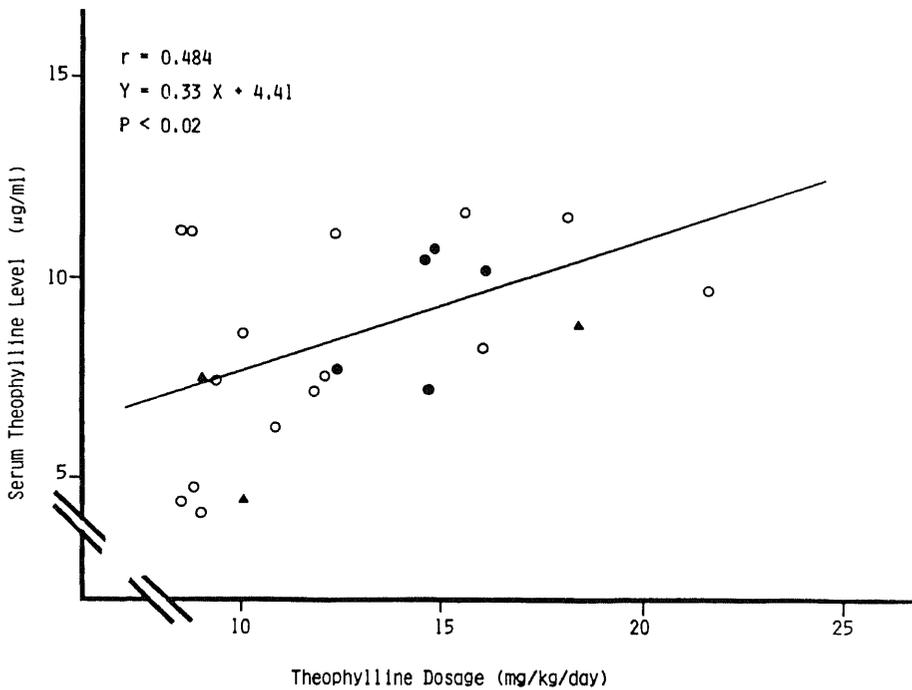


Fig. 3. Correlation between theophylline dosage and serum theophylline concentration in Group III. The degree of clinical improvement was as shown in Fig. 1.

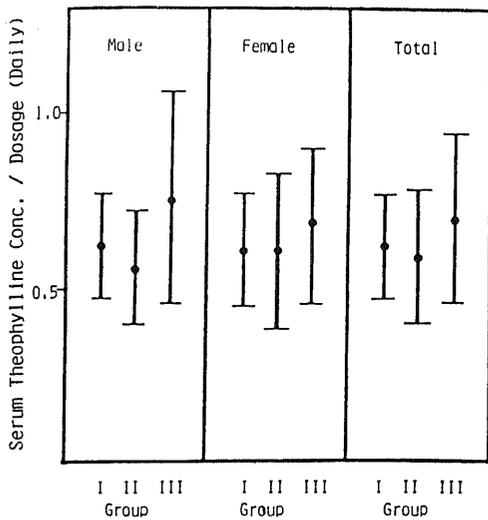


Fig. 4. Serum theophylline concentration via theophylline dosage ratio in the three groups.

有意差を認め、I群が中等度以上の改善に高い血中濃度を必要とした(表4)。一方、軽度改善群及び無効群での血中濃度平均はI群 $6.5\mu\text{g/ml}$ 、II群 $6.2\mu\text{g/ml}$ と有効群に比べて有意に低かった($p < 0.05$)。III群では $8.7\mu\text{g/ml}$ と有効群と濃度差は認めなかった。

副作用は65例中9例(13.8%)に認めた(表5)。内訳は嘔気、嘔吐などの消化器症状3例、興奮、頭痛などの神経症状4例、頻脈の1例、その他、口渇を訴えたもの2例であった。しかし、殆んど例は投薬開始後1日以内に出現し、3日目には消失するという一過性のものであったが、症例6の患児では症状が持続し、強い嘔気、嘔吐のため、投与を中止した。副作用が発現した患者の平均血中濃度は $8.1\mu\text{g/ml}$ ($5.7\sim 11.2\mu\text{g/ml}$)と比較的低濃度であった。

考 察

テオフィリンは喘息発作の治療及び予防に現在最も繁用される薬剤の1つである。テオフィリンの作用機

Table 4. Comparison of dosage and serum levels of theophylline in the two degrees of clinical improvement

	marked or moderate improvement		slight or no improvement	
	Dosage (mg/kg/day)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)	Dosage (mg/kg/day)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)
Group I	$16.3 \pm 3.9^*$ (12.0-24.5)	10.9 ± 2.0 (7.5-13.8)	12.5 ± 2.9 (9.8-18.2)	6.5 ± 1.5 (4.3-9.5)
Group II	15.5 ± 3.0 (8.6-20.0)	9.3 ± 2.8 (5.8-15.7)	12.6 ± 3.3 (8.8-17.1)	6.2 ± 1.2 (4.9-9.1)
Group III	12.0 ± 4.0 (8.4-21.6)	8.4 ± 2.7 (4.2-11.8)	13.7 ± 3.1 (9.0-16.0)	8.7 ± 2.4 (4.5-11.6)
Total	14.7 ± 3.9	9.5 ± 2.7	12.9 ± 3.0	7.0 ± 2.0

* mean \pm 1 S.D.

Table 5. Adverse reactions to theophylline

Case	Age (years)	Sex	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Symptoms
1. A. M.	4.0	F	5.7	Vomiting
2. M. I.	5.5	F	9.5	Thirst
3. Y. U.	5.8	M	6.8	Headache, Thirst
4. N. H.	6.7	F	9.6	Pollakisuria
5. S. Y.	6.8	M	6.2	Exciting
6. M. S.*	9.6	M	7.3	Nausea & Vomiting
7. Y. H.	10.3	F	9.0	Nausea
8. M. Y.	10.7	F	7.5	Headache
9. T. I.	11.3	F	11.2	Headache, Tachycardia

Mean theophylline concentration was $8.1\mu\text{g/ml}$.

One patient (*) complained severe nausea and vomiting, forced to stop medication.

M, male; F, female.

序は, phosphodiesterase 活性阻害により細胞内の cAMP を増加させ, 気管支拡張作用をもつとされている¹⁶⁾. 更に近年, 細胞内カルシウムイオンの変化, adenosine receptor の遮断が作用機序として想定されている¹²⁾. 1970年代に入り, テオフィリン血中濃度が HPLC 法, EMIT 法により簡便に測定可能となり, テオフィリンの生体内薬物動態についての多くの研究がなされた. マクロライド系抗生剤¹⁷⁾, フェノバルビタール¹⁸⁾等の薬剤, ウィルス気道感染症¹⁹⁾, 高蛋白食²⁰⁾がテオフィリンクリアランスに影響を与えるとされているが, 最も大きな因子は個体差と同一人内での薬物吸収の変化²¹⁾と考えられ, 血中濃度モニタリングの必要性が強調されている²¹⁻²³⁾.

小児では成人と異なりテオフィリンクリアランスが高く, 成長発達に伴ない変化することが報告されている. Zaske らは 1~9 才のクリアランスが 93.8 ml/kg/hr と成人の 51.4 ml/kg/hr に比べ高いことを報告²⁴⁾し, 本邦でも柳浦らが類似の結果を報告している²⁵⁾. Wyatt らも年齢別に検討し, 10~20 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を得るに必要な投与量が 9 才を境として減少することを報告している⁹⁾. このことから小児において即効性テオフィリン製剤により予防的連続投与 (RTC 療法) を行うには 4~6 時間毎の頻回投与が必要となる. このため有効血中濃度が長時間持続する徐放性テオフィリン製剤が開発, 使用され初めた. 今回使用した徐放性テオフィリン錠 Theo-Dur[®]では, 小児においても 12 時間毎投与で血中濃度が維持できるとされ²⁶⁾, 徐放性製剤を使用した 12 時間毎投与による RTC 療法の検討が多く報告されている²⁶⁻²⁹⁾.

Hendeles らは初回投与量を 16 mg/kg/day と一律にし, 症状改善までの増量幅を年齢別に, 5 才以下 100%, 5~7.5 才 50%, 8~10 才 21%, 11~13 才は注意深く 10% と規定している²²⁾. 今回の投与法を参考とし, 初回量 10 mg/kg/day より投薬を開始し, 投与法を検討した.

臨床効果では中等度以上の改善を示した例が 62.3% と予想よりは低かった. これは I, II 群において中等度以上改善群に比し投与量が少なく, 現在増量中の症例, あるいは患児の協力が得られず, 投与を継続できなかった症例を含んだためと考えられた. 有効率から適応を考えると 6 才以上で中等症の患児が最も良い適応と考えられたが, 重症児においても中等改善以上 52.9%, 軽度改善も含めると 79.0% と高い有効率を示し, RTC 療法は重症児におても有用と考えられた.

投与量と血中濃度の関係では各年齢共正の相関を示し, C/D 比²⁶⁾で表わすと 9 才以上, 特に男子に高い傾向を認め, このことは 9 才以上で投与量を大きく変化

させることは急激な血中濃度上昇をきたし, 濃度依存性の副作用をひきおこす危険の高いことを示唆している. 中等度以上の改善を示した例を有効例として検討すると, 血中濃度では 4.2~15.7 $\mu\text{g/ml}$, 平均 9.5 $\mu\text{g/ml}$ と, 半数以上が Weinberger¹⁷⁾の提唱した有効血中濃度 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった. このことについては 2.5~8.1 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度で呼吸機能の改善がみられたとする報告¹⁰⁾, 7~15 $\mu\text{g/ml}$ で多くの例が有効であったとする報告¹¹⁾がある. また, その血中濃度を得るに必要な投与量は加齢と共に減少している. Wyatt ら⁹⁾も同様の結果を報告している. 年齢別では群 8 $\mu\text{g/ml}$, 群 7 $\mu\text{g/ml}$ で一つの有効境界を設定できるのに比べ, 群では広い血中濃度の幅に有効例が認められ, 他の 2 群に比し薬剤反応性に個体差の大きいことを示している.

副作用は投与初期の一過性に認められたものが殆んどで血中濃度は 5.7~11.2 $\mu\text{g/ml}$ であった. 強い嘔気, 嘔吐のため投与を中止した 1 例では投与中止後速やかに, 他の例では投与量を減ずることなく症状が消失し, 今回認めた副作用は血中濃度非依存性のものであり, 長期的には問題にならないものと考えられた.

以上より, テオフィリン RTC 療法は小児の慢性型気管支喘息のコントロールにおいて安全かつ有効な発作予防法であり, その実施に当たっては表 6 の投与法がより安全と考えられた.

結 論

徐放性テオフィリン製剤を用いた RTC 療法を 65 例の慢性型気管支喘息児に行い, 年齢により患児を 3 群に分け, 臨床効果, 副作用及び血中濃度-投与量比を検討し, 以下の結論を得た.

1. テオフィリンの平均投与量は 14.0 mg/kg/day で, 血中濃度平均は 8.6 $\mu\text{g/ml}$ であった. この血

Table 6. Age-related dosage schedule of sustained release theophylline administration in chronic childhood asthma

Age (years)	under 6	6 to 8	beyond 9
Initial dose (mg/kg/day)	14		12
Increasing dose*	25% (max. 50%)		10% (max. 25%)
Maximum dose* (mg/kg/day)	24	21	

* Until clinical improvement or side effects of the drug are observed.

* In the case that the monitoring of serum theophylline level is not performed.

中濃度で著明改善 13.8%，中等度改善 44.6%，軽度改善 29.2%と高い改善率を認めた。また、投与量を増加することにより改善率の上昇が期待された。

2. 年齢別では 6 才以上に、重症度別では中等症に高い改善率を認めた。

3. 中等度以上の改善をもたらす最低血中濃度は 6 才以下では 8 $\mu\text{g/ml}$ 、6～8 才は 7 $\mu\text{g/ml}$ と考えられたが、9 才以上では 5 $\mu\text{g/ml}$ 以下において中等度以上改善を 3 例認め、一定値を決定できなかった。

4. 血中濃度-投与量比では 9 才以上に高く特に男子で高い傾向を認めた。

5. 副作用は 65 例中 9 例に認めたが、強い嘔気、嘔吐のため投与を中止した 1 例を除き、一過性で投与量を減ずることなく消失し、その時の血中濃度は 5.7～11.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

6. 以上より、9 才未満では初回量 14 mg/kg/day、増量幅 25～50%，9 才以上では初回量 12 mg/kg/day、増量幅 10～25%とし、極量は 6 才未満 24 mg/kg/day、6 才以上 21 mg/kg/day とする投与方法が安全かつ有効な方法と考えられた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師谷口昂教授に心から感謝の意を表します。また終始御指導、御助言をいただきました平谷美智夫博士をはじめ小児科アレルギーグループの諸先生、ならびに教室員各位に感謝いたします。

文 献

1) Schack, J. A. & Waxler, S. H.: An ultraviolet spectrophotometric method for the determination of theophylline and theobromine in blood and tissues. *J. Pharm. Exp. Therap.*, **97**, 283-291 (1949).

2) 久保博昭・竹内泰博・西川 隆・斉藤正行・中嶋英彦・後呂みよ: 高速液体クロマトグラフィーによる血漿中 theophylline の測定. *医学のあめみ*, **101**, 904-906 (1977).

3) Gushaw, J. B., Hu, M. W., Singh, P., Miller, J. G. & Schneider, R. S.: Homogenous enzyme immunoassay for theophylline in serum. *Clin. Chem.*, **23**, 1144 (1977).

4) Rangsitienchai, P. & Newcomb, R. W.: Aminophylline therapy in children; Guidelines for dosage. *J. Pediatrics*, **91**, 325-330 (1977).

5) Wyatt, R., Weinberger, M. & Hendeles, L.: Oral theophylline dosage for the management of chronic asthma. *J. Pediatr.* **92**, 125-130 (1978).

6) Bell, T. & Bigly, J.: Sustained-release theophylline therapy for chronic childhood asthma. *Pediatrics*, **62**, 352-358 (1978).

7) Hendeles, L., Weinberger, M. & Wyatt, R.: Guide to oral theophylline therapy for the treatment of chronic asthma. *Am. J. Dis. Child*, **132**, 876-880 (1978).

8) Loren, M. L. & Kirsten, E. B.: Comparison of two dosage schedules of sustained release theophylline in pediatric patients. *Ann. Allergy*, **44**, 200-203 (1980).

9) Ellis, E. F., Koysooko, R. & Levy, G.: Pharmacokinetics of theophylline in children with asthma. *Pediatrics*, **58**, 542-547 (1976).

10) Rachelefsky, G. S., Katz, R. M. & Siegel, S. C.: A sustained release theophylline preparation; efficacy in childhood asthma with low serum theophylline levels. *Ann. Allergy*, **40**, 252-257 (1978).

11) 正木拓朗・関根宏子・永倉俊和・飯倉洋治・富田有祐・浅野知行・梶田俊行・瀬尾 究: 気管支喘息児に対する sustained-Release Theophylline (Theo-Dur) の臨床効果と血中テオフィリン濃度について. *アレルギー*, **30**, 190-196 (1981).

12) Rall, T. W.: The Xanthines, p592-607. In A. G. Gilman, L. S. Goodman, & A. Gilman (ed.), *The pharmacological basis of therapeutics*, 6th ed. Macmillan Publishing Co., New York, 1980.

13) Szeffler, S. J.: Practical considerations in the safe and effective use of theophylline. *P. C. N. A.*, **30**, 943-954 (1983).

14) 皆川公延: 難治性喘息. *小児内科*, **14**, 199-205 (1982).

15) Dcmson, J. F., Hein, E. W., Sheen, A. & Sly, R. M.: Comparison of Theolair S R® and Theo-Dur® tablets. *Ann. Allergy*, **43**, 220-222 (1979).

16) Reed, C. E.: Beta blockade and allergy, p104-109. In V. Serafini, A. W. Frankland, C. Masala & J. M. JAMAR (ed.), *New concepts in allergy and clinical immunology*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1971.

17) Kozak, P. P., Cummins, L. H. & Gilman, S. A.: Administration of erythromycin to patients on theophylline. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **60**, 149-151 (1977).

18) Landay, R. A., Gonzaleg, M. A. & Taylor, J. C.: Effect of phenobarbital on theophylline disposition. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **62**, 27-29 (1978).

- 19) Kraeman, M. J., Furukawa, C. T., Koup, J. R., Shapiro, G. G., Pierson, W. E. & Bierman, C. W.: Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. *Pediatrics*, **69**, 476-480 (1982).
- 20) Feldman, C. H., Hutchinson, V. E., Pip-penger, C. E., Blumenfeld, T. A., Feldman, B. R. & Davis, W. J.: Effect of dietary protein and carbohydrate on theophylline metabolism in children. *Pediatrics*, **66**, 956-962 (1980).
- 21) Dederich, R. A., Szeffler, S. J. & Green, E. R.: Intrasubject variation in sustained-release theophylline absorption. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **67**, 465-471 (1981).
- 22) Hendeles, L., Weinberger, M. & Johnson, G.: Monitoring serum theophylline levels. *Clin. Pharmacokinet.*, **3**, 294-312 (1978).
- 23) 寺道由晃: テオフィリン血中濃度. *小児内科*, **14**, 225-231 (1982).
- 24) Zaske, D. E., Miller, K. W., Austrian, S. & Johnson, P. B.: Oral aminophylline therapy; increased dosage requirement in children. *J. A. M. A.*, **237**, 1453-1455 (1977).
- 25) 柳浦才三・三戸秀敏・小林愛子・西村友男・中川富士雄・早川浩・小林登: 気管支喘息患児における Theophylline 体内動態. *アレルギー*, **29**, 827-835 (1980).
- 26) Kelley, H. W. & Murphy, S.: Efficacy of a 12 hour sustained-release preparation in maintaining therapeutic serum theophylline levels in asthmatic children. *Pediatrics*, **66**, 97-102 (1980).
- 27) Kelley, H. W. & Murphy, S.: Serum theophylline levels in asthmatic children receiving sustained-release theophylline tablets. *Am. J. Hosp. Pharm.*, **36**, 1698-1701 (1979).
- 28) 安浪純・井上寿茂・土居悟・丹羽久生・林田道昭・豊島協一郎: 小児気管支喘息患者に対するテオフィリン-ノスカピン持続性製剤 (テオナ®及びテオナP®) の安全投与法. *小児科診療*, **44**, 1325-1330 (1981).
- 29) Weinberger, M. & Bronsky, E. A.: Evaluation of oral bronchodilator therapy in asthmatic children. *J. Pediatr.*, **84**, 421-427 (1974).

Clinical Study of Sustained Release Theophylline for Asthmatic Children (I) Evaluation of Age-related Dosage Schedule Shigeru Ito Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - *J. Jusen Med. Soc.*, **93**, 571-579 (1984)

Key words: Chronic childhood asthma, Sustained release theophylline, Age-related dosage schedule

Abstract

The purpose of this study was to determine an age-related schedule of sustained release theophylline administration in chronic childhood asthma. Sixty five asthmatic children aged 4 to 16 years who required continuous theophylline therapy for control of their asthma were enrolled in this study. Dividing them into three age-related groups (group I, under 6 years; group II, 6 to 8 years; group III, beyond 9 years), the relation between clinical effects and serum levels of theophylline was investigated. Oral administration of an average theophylline dose of 7 mg/kg every 12 hr settled an average theophylline level at 8.6 $\mu\text{g/ml}$. At this level, marked or moderate improvement was introduced to 58.4% of patients and slight improvement to 29.2%. The lower limit of effective serum theophylline level which brought about the clinical improvement more than moderate degree was estimated as 8 $\mu\text{g/ml}$ in group I and 7 $\mu\text{g/ml}$ in group II. However, the limit was not determined in the patients of group III, because of their largely varied responses to theophylline. Although the serum theophylline concentration *via* dosage ratio (C/D ratio) was not significantly different in the three groups, the C/D ratio tended to be higher in the patients of group III, especially in males, than those of group I or II. Nine of sixty five patients showed adverse reactions to theophylline. One patient who complained of severe nausea and vomiting

was forced to stop medication, but others, who complained of transient and mild side effects, could continue to be medicated without decreasing theophylline dosage. Their theophylline levels ranged from 5.7 $\mu\text{g/ml}$ to 11.2 $\mu\text{g/ml}$. Based on these results, the following age-related dosage schedule of sustained release theophylline therapy was proposed. Initial dose should be 14 mg/kg/day for children under 9 years of age and 12 mg/kg/day for children beyond 9 years old. In the case with slight or no clinical improvement, the dose should be increased if side effects of the drug did not appear. Incremental dosage should be approximately 25% (max. 50%) in children under 9 years of age and approximately 10% (max. 25%) in children beyond 9 years of age. The serum theophylline not being monitored, the maximum dose should be 24 mg/kg/day for children under 6 years of age and 21 mg/kg/day beyond 6 years old. Dosage adjustment in this manner optimizes benefit and minimizes the risk of toxic effect of theophylline without frequent measurement of the serum level.