ジゴキシンの薬物速度論的パラメータの臨床的測定法とその血中濃度予測性^{*1}新岡正法, 七戸孝光, 荒川昌子,^{*2} 福田良平,^{*3} 斉藤晶子, 大和田栄治, 伊藤圭二^{*4}市立小樽病院薬局,^{*2} 同内科,^{*3} 北海道薬科大学^{*4}A Method for Estimating Digoxin Pharmacokinetic Parameters and Its Predictability for the Serum Concentration^{*1}MASANORI NIOKA, TAKAMITSU SHICHINOHE, MASAKO ARAKAWA,^{*2}RYOHEI FUKUDA,^{*3} AKIKO SAITO, EIJI OWADA, and KEIJI ITO^{*4}Department of Pharmacy,^{*2} and Internal Medicine,^{*3} Otaru Municipal Hospital
Hokkaido Institute of Pharmaceutical Sciences^{*4}

(Received July 18, 1983)

To estimate pharmacokinetic parameters for individualized digoxin therapy, a method which is available to clinical practice was studied in 2 healthy volunteers and 4 patients with heart disease.

At the beginning of a once-daily regimen, the prescribed dose was administered and 9 blood samples were drawn in 48 hours without receiving the dose on Day 2, if possible. On Day 3, a routine digoxin therapy was started and to estimate parameters more accurately, several additional blood samples were drawn just before the next dose of digoxin for measuring the minimum digoxin concentrations (SGC) and 2 hours after the digoxin ingestion for maximum SGC.

The ability to predict SGC of this method based on repetitive dosing data was evaluated by comparing observed and predicted SGC. There was statistically significant correlation between observed and predicted SGC, where the prediction error was 11.9 ± 9.4 (mean% S.D., $n=20$). The method based on repetitive dosing data can be used in clinical practice, because fairly accurate parameters can be obtained by this method without interrupting a routine digoxin therapy.

Keywords—digoxin; heart disease; dosage regimen; serum concentration prediction; repetitive dosing

ジゴキシンは治療域が狭く、その体内動態にも大きな個体差が認められることから、有効かつ安全なジゴキシン療法を行うには患者個々に対する投与計画を立てることが必要である。¹⁻³⁾ そのためにこれまでも数多くのノモグラムや数式が考案されているが、その血中濃度予測性は必ずしも十分とはいえない。⁴⁾ このような場合は血中濃度を測定し薬物速度論的手法を用いて投与計画を立てることが望ましいとされている。しかしながら、ジゴキシンは2-コンパートメントモデルでその体内動態が示

され、しかも半減期が約40時間と長いことから、十分満足しうる速度論的パラメータを得るためには長時間かつ多数回の採血が必要となる。したがって、これを実際臨床面に適用することは、決して容易ではない。

今回、著者らはジゴキシンの薬物速度論的投与計画立案に際し、臨床的に実行可能と思われる採血プロトコルを作成し、これを健康人および入院患者に適用し検討を加えたので報告する。

方 法

1. 対 象

健康な成人男子志願者2名、および心疾患のため入院している成人男子患者3名と成人女子患者1名を対象とした。

なお、被験者にはあらかじめジゴキシン血中濃度測定

^{*1} 本報の一部は日本薬学会第103年会(東京, 1983年4月)で発表。

^{*2,3} 小樽市若松1丁目2-1; 2-1, Wakamatsu 1-chome, Otaru, 047 Japan

^{*4} 小樽市桂岡町7-1; 7-1, Katsuraoka-cho, Otaru, 047-02 Japan

の目的および方法について説明し承諾を得た。

2. 投与方法および投与剤形

ジゴキシンは1錠中0.25mgを含有する錠剤（ジゴキシン錠；中外）を0.5～2錠，適宜経口投与した。

3. 血中濃度測定

採取した血液から分離した血清試料は直ちに凍結保存し，各被験者ごとに一括してそのジゴキシン濃度を測定した。血清ジゴキシン濃度の定量には¹²⁵I-ラジオリジオイムノアッセイキット（DIGOXIN RIABEAD, ABBOTT社）を用い，⁹⁾測定はすべて二重測定で行った。

4. 血中濃度データの解析

モデルとして2-コンパートメントモデルを用いた以外，西花らの方法⁶⁾に準じて行った。

結果および考察

1. 健常人における検討

1) 単回投与時の血中濃度

ジゴキシン投与計画の臨床応用を試みるため，まず2名の健常人について検討を加えた。この場合，早朝空腹時にジゴキシン0.5mgを経口投与し，24時間にわたり血中濃度を測定した。Fig. 1に血中濃度推移を，またこれから得られたパラメータをTable 1に示す。

その結果，パラメータには2名の間で大きな差が認められ，臨床，治療の個別化の重要性が示唆された。

2) 繰り返し投与時の血中濃度

単回投与で得られた上記パラメータを用いて，繰り返し投与時の血中濃度の予測を行った。すなわち，健常人AおよびBにそれぞれ0.125および0.25mgのジゴキシンを，早朝空腹時，5日間連続投与し，その間に得られた血中濃度実測値を前述のパラメータに基づくシミュレーション値と比較した。その結果Fig. 2にみられるように，これらは必ずしも一致せず，特にBの場合において違いが著しかった。

そこで，これら繰り返し投与時の実測値を用い，REDOSE-NOLLS 1⁶⁾（繰り返し投与時の血中濃度解析プログラム）によるカーブフィッティングを行ったところ，Fig. 3に示す曲線が得られた。このとき算出されたパラメータは，Table 2に示すように， β および V_{β} において単回投与に基づくそれ（Table 1）とは大きく異なる値を与えた。

Tsujimotoら⁴⁾によれば，同一個体でもクレアチニンクリアランスで8.4%，血中ジゴキシン濃度で12.5%の日間変動が認められるとされている。このことは，健常人に対する上述の結果からも明らかなように，1回の投与のみからパラメータを算出し，これによって繰り返し

Fig. 1. Serum Digoxin Concentrations for Two Healthy Volunteers (A and B) Received 0.5mg Digoxin Orally

Table 1. Pharmacokinetic Parameters Based on Single-Dose Data

Subject	k_a (h^{-1})	α (h^{-1})	β (h^{-1})	V_{β}^a (l)
A	3.73	0.589	0.0355	643
B	2.04	1.118	0.0588	577

a) Assuming that fraction of dose absorbed equals 1.

投与時の血中濃度を予測することが妥当でないことを示唆するものである。したがって，より適切なパラメータをうるためには，投与ごとの吸収あるいは消失にかかわる変動を平均化する意味で，繰り返し投与時のデータのある程度補足することが必要と考えられる。この場合，1回目投与における採血点は可能な限り少なくするよう考慮されなければならない。

3) 臨床的採血プロトコール

以上述べた点を考慮し，臨床的に実行可能な採血プロトコールの作成を試みた。Fig. 4は1日1回24時間ごとに服薬する場合の1例である。すなわち，プロトコール最初の投与後，治療に支障のない限り2回目を休業し，48時間まで0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24 および48時間に血中濃度を測定する。こうして可能な限り β 相に関する多くのデータを得るようにする。その後1日1回投与を続け，最低血中濃度を与える投与直前および最高血中濃度付近と考えられる投与後2時間における血中濃度を数回測定

Fig. 2. Observed and Predicted Serum Digoxin Concentrations Based on Single-Dose Data in Two Healthy Volunteers (A and B)

◇ : Observed concentrations

— : Predicted concentration curves based on the parameters in Table 1.

Fig. 3. Curve Fit to Serum Digoxin Concentrations after Repetitive Oral Dosing in Healthy Volunteers (A and B)

◇ : Observed concentrations

— : Nonlinear least-squares regression curves for observed data

Table 2. Pharmacokinetic Parameters Based on Repetitive Dosing Data

Subject	k_a (h^{-1})	α (h^{-1})	β (h^{-1})	V_β^a (l)
A	3.74	0.539	0.00817	1043
B	1.10	0.878	0.0106	1414

a) Assuming that fraction of dose absorbed equals 1.

Fig. 4. Protocol for Estimating Pharmacokinetic Parameters

a) Daily dose of digoxin

し、これらを先のデータに追加し、パラメータを算出する。

2. 患者における検討

以上述べたプロトコールを4名の患者に適用し検討した結果をFig. 5～8に、また患者のプロフィールと得られたパラメータをTable 3に示す。

1) 症例-1 (Fig. 5, 患者C)

80歳の右胸心の女性患者で、1日0.25mgのジゴキシン治療開始時に、0～72時間までの測定値を用いてパラメータを算出した(Table 3)。こうして得られたパラメータによるシミュレーション結果はモニタリング値(初回投与後336及び338時間)とよく一致した。

2) 症例-2 (Fig. 6, 患者D)

36歳のうっ血性心不全の男性で、入院時すでに1日0.25mgのジゴキシンを服薬していたため、2日間休薬してから投与を再開した。このとき初期濃度 (Fig. 6にお

けるゼロ時間値)として0.2ng/ml程度が認められたが、本法によるデータ解析では初期濃度がゼロでなくても解析可能なので、2回目投与までの実測値をそのまま用いパラメータを算出した(Table 3)。このパラメータを用いシミュレーションを行ったところ、定常状態におけるモニタリング値との比較において、ほぼ満足すべき結果を与えた。

3) 症例-3 (Fig. 7, 患者E)

36歳のうっ血性心不全の男性で、1日0.25mgのジゴキシン治療開始時にパラメータ決定のための血中濃度測定を行った。しかしながら、治療上の理由からFig. 4のプロトコールを実施することができず、 β 相に関するデータが不十分であったため、さらに4～6回目の繰り返し投与時のデータをも加えてフィッティングし、パラメータの算出を行った(Table 3)。このパラメータを用いてシミュレーションを行ったところ、定常状態でのモニ

Fig. 5. Predicted and Observed Serum Digoxin Concentrations in Patient C

◇ : Observed concentrations
— : Predicted concentration curve

Fig. 6. Predicted and Observed Serum Digoxin Concentrations in Patient D

◇ : Observed concentrations
— : Predicted concentration curve

タリング値と極めてよい一致を示した。

4) 症例-4 (Fig. 8, 患者F)

71歳の男性でジゴキシン0.25mgにキニジン400mgが併用されていた。このときパラメータ算出を行ったが、ジゴキシンの血中濃度が高く、副作用発現が心配されたため、キニジンを休薬、同時にジゴキシンも0.125mgに減量した。その後ジゴキシン単独投与の条件下で再びパラメータの算出を行った (Table 3)。こうして得られたジ

ゴキシン単独投与時及びキニジン併用時のパラメータを用い、それぞれについて1日0.25mg投与での血中濃度シミュレーションを行ったところ、Fig. 8に示す結果が得られた。この図からジゴキシンの血中濃度がキニジン併用時に約2倍高くなることが予測される。

3. 血中濃度の予測性

以上の結果をモニタリング実測値とこれに対応する予測値との間にはよい相関が認められ (Fig. 9), 予測誤差

Fig. 7. Predicted and Observed Serum Digoxin Concentrations in Patient E

◇ : Observed concentrations
— : Predicted concentration curve

Fig. 8. Simulated Serum Digoxin Concentrations with and without Quinidine Administration in Patient F

を $\frac{| \text{予測値} - \text{実測値} |}{\text{予測値}} \times 100\%$ で表わすとすれば、実測値全データの平均で 11.9 ± 9.4 ($\% \pm \text{S.D.}$, $n=20$), そのうち最低血中濃度で 9.6 ± 7.4 ($n=11$), および最高血中濃度で 14.7 ± 11.1 ($n=9$) であった。

コンピュータの補助を必要としないノモグラムや比較的簡単な数式については、最もよい予測性を与える方法でも、最低血中濃度の予測誤差で 25.6 ± 18.00 ($\% \pm \text{S.D.}$, $n=40$) であるとされている。⁴⁾ このことから、例数

Table 3. Pharmacokinetic Parameters of Digoxin Estimated from Repetitive Dosing Data

Patient	Sex ^{a)}	Age (years)	Weight (kg)	Diagnosis	Daily Dose (mg)	k_a (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	V_β ^{b)} (l)
C	F	80	44.0	dextrocardia	0.25	2.02	0.520	0.0545	514
D	M	36	48.0	congestive heart failure	0.25	9.64	0.700	0.0222	573
E	M	36	62.5	congestive heart failure	0.25	0.740	0.181	0.0101	864
F	M	71	62.0	angina pectoris	0.125	0.748	0.241	0.0169	772
					0.25 ^{c)}	1.67	0.544	0.00376	2114

a) M: male, F: female.

b) Assuming that absorption rate constant equals 1.0.

c) With quinidine.

Fig. 9. Correlation between Observed and Predicted Serum Digoxin Concentrations

△: Minimum digoxin concentrations at steady state

▲: Maximum digoxin concentrations at steady state

は少ないながら本法による最低血中濃度の予測誤差 9.6 ± 7.4 という値は、本法の有用性を示すものと考えられる。

おわりに

単回投与の血中濃度データに、繰り返し投与時の血中

データを加えてパラメータを算出し、このパラメータを用いて血中濃度の予測を行ったところ、よい予測値が得られた。このことは本法の有用性を示すものと考えられ、本法による投与計画立案は臨床治療上有意義と思われる。

謝辞 DIGOXIN RIABEAD キットを提供していただいたダイナボット RI 研究所に深謝いたします。

文 献

- 1) 斉藤秀哉, 首藤 勇: “臨床医のためのジギタリスの使い方—臨床薬理学に基づく最新の治療法—,” 新興医学出版社, 東京, 1975.
- 2) 花野 学, 藤田 浩, 粟津莊司 編著: “薬の体内動態—ファーマコキネティクスの実際,” 講談社サイエンティフィク, 東京, 1981, p. 111~142.
- 3) 中村 要, 近野教昭: “薬物治療適正化のための薬物血中濃度測定の実際,” 田村善蔵, 堀岡正義 編, 薬業時報社, 東京, 1981, p. 219~228.
- 4) G. Tsujimoto, T. Sasaki, T. Ishizaki, T. Suganuma, and H. Hirayama: Br. J. Clin. Pharmacol., 13, 493 (1982).
- 5) 大和田栄治, 伊藤圭二, 新潟正法, 荒川昌子, 福田良平: 臨床成人病, 12, 1509 (1982).
- 6) 西花正樹, 布施昌孝, 岡崎正子, 福嶋裕行, 夏井坂徹, 中島茂夫, 鈴木 明, 斉藤晶子, 大和田栄治, 伊藤圭二: 病院薬学 (投稿中).