乳児心不全患者のジゴキシン母集団薬物動態解析

末松文博^{†1}, 湯川栄二^{†2}, 峯本正夫^{†1}, 湯川美穂^{†3},

大戸茂弘^{†2}, 樋口 駿^{†2}, 後藤良宣^{†3}

九州厚生年金病院薬剤部^{†1}, 九州大学大学院薬学研究院^{†2}, 福岡大学薬学部^{†3}

Population Pharmacokinetic Analysis of Digoxin in Japanese Infants with Heart Failure

Fumihiro Suematsu^{†1}, Eiji Yukawa^{†2}, Masao Minemoto^{†1}, Miho Yukawa^{†3},

Shigehiro Ohdo^{†2}, Shun Higuchi^{†2} and Yoshinobu Goto^{†3}

Department of Hospital Pharmacy, Kyushu Kousei-Nenkin Hospital^{†1}

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University^{†2}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Fukuoka University^{†3}

{ Received February 28, 2001 }
{ Accepted July 12, 2001 }

The steady-state concentrations of digoxin at trough levels were studied to establish the role of infant characteristics in estimating the doses for digoxin based on routine therapeutic drug monitoring data. The data ($n=340$) which showed a steady-state after repetitive oral administration in 147 hospitalized infants were analyzed using NONMEM, a computer program designed to analyze the pharmacokinetics in study populations by allowing for the pooling of data. An analysis of the pharmacokinetics of digoxin was accomplished using a simple steady-state pharmacokinetic model. The effects of a variety of developmental and demographic factors on the clearance of digoxin were investigated. Estimates generated using NONMEM indicated that the clearance of digoxin ($L/hr/kg$) was influenced by the demographic variables of age, the daily dose, serum creatinine, the presence or absence of congestive heart failure, and the coadministration of spironolactone in infants. The interindividual variability in the clearance of digoxin was modeled using proportional errors with an estimated coefficient of variation of 30.2%, while the residual variability was 28.2%.

Keywords — digoxin, infants, population pharmacokinetics, NONMEM, clearance

緒 言

ジギタリス製剤であるジゴキシンは、うっ血性心不全の治療薬として成人はもとより、小児領域においても広く用いられている。しかしながら、ジゴキシンは有効血中濃度域も狭いうえ¹⁾、個体間変動が大きいこと、目標

とする血中濃度を得るための初期投与量設計が難しい薬物である。このような薬物の体内動態を表す母集団パラメータ (Population Pharmacokinetic Parameters) は投与計画の基本情報であり、個々の患者に対し有効で安全な薬物療法を行う上で重要となる。そのため、これまでも日本人患者を対象としたジゴキシンの母集団解析につ

^{†1} 北九州市八幡西区岸の浦 2-1-1 ; 2-1-1, Kishinoura, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka, 806-8501 Japan

^{†2} 福岡市東区馬出 3-1-1 ; 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi, 812-8582 Japan

^{†3} 福岡市城南区七隈 8-19-1 ; 8-19-1, Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka-shi, 814-0180 Japan

いての報告がなされているが²⁻⁴⁾、それらの多くは成人を対象としたものであり、小児を対象とした報告はほとんどない。

そこで今回筆者らは、腎機能が未熟で体内動態が大きく変化する⁵⁾乳児を対象とし、臨床で得られる断片的なデータを利用してジゴキシシンクリアランスを求め、それに影響を及ぼす生理的要因および個体差の程度について検討し、投与計画への応用を試みたので報告する。

対象と方法

今回、九州厚生年金病院においてジゴキシシン散を1日2回投与され、すでに定常状態に達している生後1カ月から1歳までの乳児心不全入院患者147名(測定点:340点)を対象とした(表1)。また、ジゴキシシンの血中濃度に影響を及ぼすことが知られている薬剤(スピロノラク톤を除く)を併用している患者データは除外した。血中濃度測定には、試薬としてセディージゴキシシンII(山之内製薬(株))を用い、COBAS FARA (DAIDO 社)により行った。なお、測定試薬の検出限界は0.2ng/mL、変動係数(CV)は10%未満であり、スピロノラク톤との交差反応は、0.02%未満(10μg/mL添加時)である。

患者群に対する体内動態解析には、Beal と Sheiner によって開発されたコンピュータプログラム NONMEM を用いて行った⁶⁾。

薬物動態モデルとしては、次の1-コンパートメントモデル式を用いた。

$$C_{ssij} = D_{ij} / (CL_{ij} \cdot \tau_{ij}) \quad (\text{式1})$$

ただし、 D_{ij} はj番目の患者のi番目の投与量(μg)、 τ_{ij} はj番目の患者のi番目の投与間隔(hr)、 CL_{ij} はジゴキシシンクリアランス(L/hr)を示している。本来、 C_{ssij} はj番目の患者のi番目の平均血中濃度を用いなければな

らないが、臨床では投与直前に採血されることが多く、今回は朝食前の最低血中濃度(ng/mL)を用いた。 CL_{ij} に影響を与える生理的要因としては、体重(TBW:kg)、年齢(AGE:days)、性別(GEN)、血清クレアチニン値(Scr:mg/dL)、投与量(DOSE:μg/kg/day)を考慮し、また、併用薬としてのスピロノラク톤(SPI)やうっ血性心不全(CHF)の影響についても検討した。個体内・残差変動を表す誤差モデルは変動係数一定の正規分布を仮定した。

$$C_{ssij} = \bar{C}_{ssij} (1 + \epsilon_{ij}) \quad (\text{式2})$$

ここで、 $\bar{C}_{ssij}$ はj番目の患者のi番目の予想される推定血中濃度、 ϵ_{ij} は平均0、分散 σ^2 の確率変数であり、測定誤差・個体内変動・モデルからのズレに起因する誤差の程度を表す。

CL_{ij} の個体間変動を表す誤差モデルは変動係数一定の正規分布を仮定した。

$$CL_{ij} = \bar{CL}_{ij} (1 + \eta_{ij}) \quad (\text{式3})$$

ここで、 $\bar{CL}_{ij}$ はj番目の患者のi番目の予測される推定パラメータ、 η_{ij} は平均0、分散 ω^2 の確率変数を表す。

NONMEM 解析

各要因を考慮しないBasic modelに対し、患者の要因を一つずつ組み込んでいき、目的関数の差(LLD: $-2 \cdot \log \text{likelihood difference}$)により影響の有無を判定した。なお、LLDは χ^2 の分布に近似されるので、パラメータの数が1つ増えた場合、LLDが自由度1のP=0.05の値(3.841)より大きい時、有意であると判定した。また、モデル化した各影響因子の効果については尤度比検定にて判定した。すなわち、パラメータを帰無仮説値に固定した時のLLDが3.841より大きい場合、そのパラメータは有意であると判定した。

表1. 患者データ

	母集団解析	精度評価
患者数	147	54
測定点	340	66
SPI(+)	284	55
CHF(+)	185	48
年齢(days)	107.6±79.7 (31~362)*	108.4±90.1 (31~362)*
体重(kg)	3.93±1.38 (1.49~9.65)*	4.25±1.47 (2.21~8.21)*
投与量(μg/kg/day)	9.31±2.08 (3.82~15.72)*	9.78±1.95 (4.76~13.30)*
血中濃度(ng/mL)	0.80±0.36 (0.24~1.99)*	0.82±0.33 (0.29~1.83)*

*: 平均値±SD, 括弧内は範囲

さらに、投与計画に必要な乳児54名(測定点:66点)にNONMEM解析より得られた平均CLを用いて、投与量に対する最低血中濃度を予測した。予測精度の評価は、予測誤差(予測値-実測値)の平均(ME)および予測誤差の絶対値の平均(MAE)により行った⁷⁾。なお、表1に示したように、母集団解析に用いた患者群と予測精度評価に用いた患者群との間に、有意差はなかった(MannWhitney U-test)。

結 果

図1にジゴキシン投与量に対する血中濃度を示したが、散布図のばらつきは大きく、投与量から血中濃度をただちに予測することは困難である。

そこでまずはじめに、NONMEM解析を行うための基礎的検討として、各種生理的要因と、式1より算出した

図1. ジゴキシン投与量に対する血中濃度

図2. 年齢および体重とジゴキシンのクリアランスの関係

CLとの関係を散布図を用いて検討した。図2に年齢および体重に対するCLをプロットした散布図を示したが、これより、体重に対してやや正の相関が認められるものの、散布図はいずれも大きなばらつきが認められた。このことより、個々の生理的要因からだけでは、CLを予測することは困難であることがわかった。

1. NONMEM 解析

クリアランスになにも要因を考慮しないBasic modelに対し、患者の要因を1つずつ組み込んでいき、目的関数の差より、要因の影響の有無を判定した(表2)。その結果、体重、年齢、投与量、Scr値、CHFの有無、ならびにSPI併用の影響が認められた。そして、この中間モデルにおいて、有意差の認められた各要因を組み合わせ、次に示すFull modelを構築した。

$$CL(L/hr) = \theta_1 \cdot TBW^{\theta_2} \cdot AGE^{\theta_3} \cdot DOSE^{\theta_4} \cdot Scr^{\theta_5} \cdot \theta_6^{CHF} \cdot \theta_7^{SPI} \quad (\text{式4})$$

さらに、Full modelに対し帰無仮説検定を行った結果(表3)、式5に示した最終モデル式が得られた(表4)。

$$CL(L/kg/hr) = 0.157 \cdot AGE^{0.0866} \cdot DOSE^{0.316} \cdot Scr^{-0.173} \cdot 0.867^{CHF} \cdot 0.877^{SPI} \quad (\text{式5})$$

なお、式5における個体間変動は30.2%であり、残差変動は28.2%であった。

2. 予測精度評価

最終的に得られた乳児の平均CL式を用いて、新たな乳児群に対して、定常状態における朝服薬前の血中濃度の予測を行った。その結果、予測の偏り(bias)の指標となる平均予測誤差(ME)は、 $0.02 \pm 0.24 \text{ ng/mL}$ 、予測の正確さ(accuracy)の指標となる絶対予測誤差(MAE)

表2. 乳児を対象としたNONMEM解析より得られた母集団パラメータ値と目的関数の値

	式	OBJ	LLD	P value	判定
Basic model	$CL = \theta_1$ $\theta_1 = 1.72$ $\omega_{CL} = 42.7\% \quad \sigma_E = 33.0\%$	-337.790			
体重はCLに影響するか?	$CL = \theta_1 \cdot TBW^{\theta_2}$ $\theta_1 = 0.431 \quad \theta_2 = 1.08$ $\omega_{CL} = 35.5\% \quad \sigma_E = 28.2\%$	-477.721	139.931	<0.001	yes
年齢はCLに影響するか?	$CL = \theta_1 \cdot AGE^{\theta_2}$ $\theta_1 = 0.326 \quad \theta_2 = 0.384$ $\omega_{CL} = 40.5\% \quad \sigma_E = 30.3\%$	-419.402	81.612	<0.001	yes
投与量はCLに影響するか?	$CL = \theta_1 \cdot DOSE^{\theta_2}$ $\theta_1 = 1.10 \quad \theta_2 = 0.203$ $\omega_{CL} = 41.8\% \quad \sigma_E = 33.2\%$	-342.386	4.596	<0.05	yes
ScrはCLに影響するか?	$CL = \theta_1 \cdot Scr^{\theta_2}$ $\theta_1 = 1.31 \quad \theta_2 = -0.192$ $\omega_{CL} = 42.8\% \quad \sigma_E = 32.4\%$	-346.019	8.229	<0.01	yes
性別はCLに影響するか?	$CL = \theta_1 \cdot \theta_2^{GEN}$ $\theta_1 = 1.76 \quad \theta_2 = 0.953$ $\omega_{CL} = 42.9\% \quad \sigma_E = 32.9\%$	-338.498	0.708	>0.5	no
CHFの有無はCLに影響するか?	$CL = \theta_1 \cdot \theta_2^{CHF}$ $\theta_1 = 2.02 \quad \theta_2 = 0.773$ $\omega_{CL} = 41.7\% \quad \sigma_E = 32.9\%$	-360.244	22.454	<0.001	yes
SPIの併用はCLに影響するか?	$CL = \theta_1 \cdot \theta_2^{SPI}$ $\theta_1 = 1.95 \quad \theta_2 = 0.861$ $\omega_{CL} = 41.5\% \quad \sigma_E = 33.0\%$	-345.125	7.335	<0.01	yes

OBJ: NONMEMより算出された目的関数の値.

LLD: 目的関数の差(-2log likelihood difference).

表3. Full model に対する帰無仮説検定

Hypothesis	Reduced model	LLD	P value	判定
体重はCLに影響するか?	$TBW^{\theta=0}$	61.448	<0.001	yes
体重は非線形でCLに影響するか?	$TBW^{\theta=1}$	3.279	>0.05	no
年齢はCLに影響するか?	$AGE^{\theta=0}$	11.091	<0.001	yes
投与量はCLに影響するか?	$DOSE^{\theta=0}$	16.312	<0.001	yes
ScrはCLに影響するか?	$Scr^{\theta=0}$	7.885	<0.01	yes
CHFの有無はCLに影響するか?	$\theta^{CHF=0}$	9.315	<0.005	yes
SPIの併用はCLに影響するか?	$\theta^{SPI=0}$	6.792	<0.01	yes

LLD: 目的関数の差(-2log likelihood difference).

は, $0.19 \pm 0.14 \text{ ng/mL}$ であった.

考 察

母集団薬物動態解析では, 個体間変動を小さくする固定効果を見つけ出し, モデル化することが重要な作業となる. ジゴキシンの母集団パラメータについての報告と

して, 1人の患者から経時的な数点の採血を行う Full screen によるものがある²⁾. ただし, 新生児や乳児を対象とした場合, 採血自体のリスクが大きく, 経時的な複数回の採血は極めて困難である. そのような時, 2点以上のトラフ値 (その中に1点しかない患者がいてもかまわない) を用いる Multiple trough screen が有用な手段となる^{3,4)}.

表4. 母集団パラメータ

Parameters	Estimates
θ_1	0.157 (0.043~0.271)
θ_2	0.0866 (-0.008~0.182)
θ_3	0.316 (0.123~0.509)
θ_4	-0.173 (-0.300~-0.046)
θ_5	0.867 (0.745~0.989)
θ_6	0.877 (0.754~0.999)
$\omega_{CL}(\%)$	30.2 (24.5~35.0)
$\sigma_E(\%)$	28.2 (23.9~31.9)

$$CL = \theta_1 \cdot TBW \cdot AGE^{\theta_2} \cdot DOSE^{\theta_3} \cdot Scr^{\theta_4} \cdot \theta_5^{CHF} \cdot \theta_6^{SPI} \quad (L/hr)$$

CHF, 1: CHF有り 0: CHFなし

SPI, 1: SPI併用 0: SPI非併用

括弧内は、95% confidence interval.

今回われわれが行った、Multiple trough screen の手法を用いた母集団解析の結果、乳児のジゴキシクリアランスに対し、年齢、体重、投与量、Scr 値、CHF の有無、ならびに SPI の併用の有無が影響を及ぼしていることが明らかとなった。なお、体重に関しては、線形と非線形の間に有意な差は認められなかった。

今回影響の認められた要因のうち、年齢の増加に対して乳児の CL は非線形に増加する傾向が認められた。年齢におけるパラメータの値は、0.0866 と小さいが、同じ体重でも、生後360日の乳児は生後30日の乳児に比べて CL が約24%高いことが示唆される。

また、体重あたりの投与量の増加に従い、CL が非線形に増加する傾向も認められた。今回、ジゴキシクリアランスを算出する際に、CL を実際にはバイオアベイラビリティ (F) で除した CL/F として考えている。このことから、特に吸収の悪い散剤を服用している乳児の場合、投与量を増加することにより、散剤のバイオアベイラビリティが変化することも予想される。

ジゴキシクリアランスに対し、成人患者における CHF の影響については、これまでにいくつかの報告がある^{8,9)}。CHF のある患者では心房細動の患者に比べてジゴキシンの腎クリアランスが低下しており⁸⁾、また、Sheiner ら⁹⁾のジゴキシ母集団パラメータでも、クリアランスにおいて CHF の有無によって分類されている。さらに、湯川ら⁴⁾は、日本の成人患者を対象とした NONMEM 解析の結果、CHF のある患者は CL が約19%低下すると報告している。今回の解析の結果から、乳児においても、やはり CHF のある患者は、ない患者に比べて13%程度 CL が低下することが示唆された。

SPI との併用により CL が低下することについては、

成人を対象とした多くの報告がある¹⁰⁻¹²⁾。また、日本の成人を対象としたものとしては、日本 TDM 学会母集団パラメータ研究会²⁾の約13%、湯川ら⁴⁾の約10%CL が低下するとの報告がある。今回の解析より、乳児においても成人と同様に、SPI を併用することで CL が12%程度低下することがわかった。

体内に取り込まれたジゴキシンは、未変化体として75%が腎から排泄され、糸球体ろ過と尿細管分泌により尿中に排泄される。近年、この尿細管分泌は近位尿細管刷子縁膜に存在する P 糖蛋白質によって輸送されることが見い出された^{13,14)}。さらに、SPI を併用することで P 糖蛋白質との結合を阻害し、ジゴキシンの分泌を抑制すると考えられている。その他にも、SPI を併用すると、測定法によっては交差反応により、測定値を過大評価することがあるとの報告もある^{15,16)}。今回用いた測定法は、SPI による影響が少ないことから、SPI 併用による今回の CL の低下は、P 糖蛋白質との相互作用によるものが主な原因と考えられる。

なお、生後1カ月未満の新生児では、血液中に認められるジゴキシン様物質 (DLIS) の影響で、血中濃度を高く測定する恐れがあることが知られている^{17,18)}。今回の対象患者は生後1カ月以上の乳児であり、DLIS の影響は少ないものと判断した。

今回行った Multiple trough screen では、得られる母集団パラメータは相対的なクリアランスだけで、真のクリアランスや分布容積などの情報は得られない。ただし、今回のようにデータを集めることが難しい患者において、比較的容易に得られる臨床データにより母集団パラメータを求めることができることは、極めて意義深い。さらに、今回得られた母集団パラメータに対して、新たな乳児データ (54名、測定点: 66点) を用いて行った予測精度評価の結果からも、ややばらつきはあるものの、実際の臨床における初期投与量設定には役立つものと思われる。

最後に、今回 NONMEM 解析より得られたパラメータを用いて、乳児における最低血中濃度 C_{ss}^{min} を求めるための式を示す。

$$C_{ss}^{min} = Dose (\mu g/kg/day) / [0.157 \cdot AGE^{0.0866} \cdot DOSE^{0.316} \cdot Scr^{-0.173} \cdot 0.867^{CHF} \cdot 0.877^{SPI} \cdot 24 (L/kg/day)]$$

(式6)

引用文献

- 1) J.G. Wagner, Appraisal of digoxin bioavailability and pharmacokinetics in relation to cardiac therapy, *Am. Heart J.*, **88**, 133-138 (1974).
- 2) 堀了平, 宮崎勝巳, 水柿道直, 緒方宏泰, 後藤光

- 良, 市村藤雄, 安原真人, 谷川原祐介, 橋本征也, 小上淑子, 三牧孝至, 田中一彦, 奥村勝彦, 五味田裕, 樋口駿, 日本人における薬物動態母集団パラメータの推定(1): ジゴシン, TDM 研究, **11**, 7-17(1994).
- 3) E. Yukawa, H. Mine, S. Higuchi, T. Aoyama, Digoxin population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 761-765(1992).
- 4) E. Yukawa, T. Honda, S. Ohdo, S. Higuchi, T. Aoyama, Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update, *J. Clin. Pharmacol.*, **37**, 92-100(1997).
- 5) F. Suematsu, M. Minemoto, E. Yukawa, S. Higuchi, Population analysis for the optimization of digoxin treatment in Japanese paediatric patients, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **24**, 203-208(1999).
- 6) S.L. Beal and L.B. Sheiner, "NONMEM user's guides", ed. by NONMEM Project Group, University of California at San Francisco, San Francisco, 1992.
- 7) L.B. Sheiner and S.L. Beal, Some suggestions for measuring predictive performance, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **9**, 503-512(1981).
- 8) M.A.B. Naffs, C. van der Hoek, S. van Duin, G. Koorevaar, W. Schopman, J. Silberbusch, Decreased renal clearance of digoxin in chronic congestive heart failure, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **29**, 249-252(1985).
- 9) L.B. Sheiner, B. Rosenberg, W. Marathe, Estimation of Population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **5**, 445-479(1977).
- 10) S. Waldorff, J.D. Andersen, N. Heeboll-Nielsen, O. G. Nielsen, E. Moltke, U. Sorensen, E. Steiness, Spironolactone-induced changes in digoxin kinetics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **24**, 162-167(1978).
- 11) P.E. Fenster, W.D. Hager, M.M. Goodman, Digoxin-quinidine-spironolactone interaction, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **36**, 70-73(1984).
- 12) A. Hedman, B. Angelin, A. Arvidsson, R. Dahlqvist, Digoxin-interactions in man: Spironolactone reduces renal but not biliary digoxin clearance, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 481-485(1992).
- 13) Y. Tanigawara, N. Okumura, M. Hirai, M. Yasuhara, K. Ueda, N. Kioka, T. Komano, R. Hori, Transport of digoxin by human P-glycoprotein expressed in a porcine kidney epithelial cell line (LLC-PK₁), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **263**, 840-845(1992).
- 14) R. Hori, N. Okumura, T. Aiba, Y. Tanigawara, Role of P-glycoprotein in renal tubular secretion of digoxin in the isolated perfused rat kidney, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **266**, 1620-1625(1993).
- 15) J. Lichey, The effect of oral spironolactone and intravenous canrenoate-K on the digoxin radioimmunoassay, *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.*, **15**, 557-559(1997).
- 16) G.N. Foukaridis, Influence of spironolactone and its metabolite canrenone on serum digoxin assays, *Ther. Drug Monit.*, **12**, 82-84(1990).
- 17) R. Valdes Jr, S.W. Graves, B.A. Brown, M. Landt, Endogenous substance in newborn infants causing false positive digoxin measurements, *J. Pediatr.*, **102**, 947-950(1983).
- 18) R.P. Morris, W.S. David, E.J. Bery, F.W. Michael, Seven different immunoassay kits substance in serum from premature and full-term infants, *Clin. Chem.*, **29**, 1972-1974(1983).