平成 23 年 4 月 19 日

香川県ＴＤＭ研究会　立道　雅章

薬物解析ソフトＥａｓｙ-ＴＤＭ　アドバイス編

『Ｅａｓｙ-ＴＤＭをつかってジゴキシンをシミュレーションしてみましょう』
～ジゴキシンをモニタリングしていくポイントは？～

【story①】（母集団パラメータからの推定）

香川　一郎さん：４月初旬より動悸が出現するようになり、４月１５日当院を受診した。心電図では、心拍数（ＨＲ）：１４２回／分で、頻拍性の心房細動を認めた。このため４月１６日から「ジゴシン錠 0.25mg 1 錠　１×朝食後」の内服が開始となった。投与量が適切か？４月１６日に Easy-TDM のシミュレーション機能で確認することにする。

ジゴキシンのモニタリングに関するポイント

◆臨床検査値

・腎機能：吸収された薬物の大部分（約８０％）が未変化体として腎から排泄される。ジゴキシンの評価を行なうには腎機能に関する検査値が必要となる。腎機能を評価する検査値は BUN、SCr、eGFR などがある。

・肝機能：大部分が腎から排泄され、残りの約２０％が代謝されるに過ぎず肝機能に関する検査値はあまり問題とはならない。

・蛋白結合率：蛋白結合率は２０～３０％で主にアルブミンと結合している。分布容積も大きく体内に広く分布しており、蛋白結合率も低いため蛋白結合率の変動やアルブミン濃度の低下はあまり問題とならない。

・電解質：低カリウム血症時はジゴキシンの心臓への作用と毒性が大きくなるため有効治療内でもジゴキシン中毒症状がみられることがある。低カリウム血症の原因は利尿剤、持続した下痢・嘔吐、血液透析、栄養失調、加齢（高齢者）などがある。

◆相互作用

ジゴキシンの薬物間相互作用は、尿細管、小腸、腸管における分泌に関与する P 糖タンパク質の阻害と誘導によって起こる。このため、P 糖タンパク質を阻害する薬物（キニジン、ベラパミル、ロペラミド、イトラコナゾール、クラリスロマイシン、シクロスポリン、タクロリムスなど）と併用するとジゴキシン血中濃度が上昇するおそれがある。

◆その他

・ジゴキシンの薬物動態は、腎機能、甲状腺機能、うっ血性心不全などの疾患によっても変化する。

・心筋、骨格筋などに広く分布するため、分布容積が約 7 L/kg と大きい。また脂肪組織にはほとんど分布しないため、肥満の患者に対しては理想体重を用いることが望ましい。

・生物学的利用率（Ｆ）が剤型により異なる。（散剤：０．６、錠剤：０．７、エリキシル：０．８）

①患者情報の入力

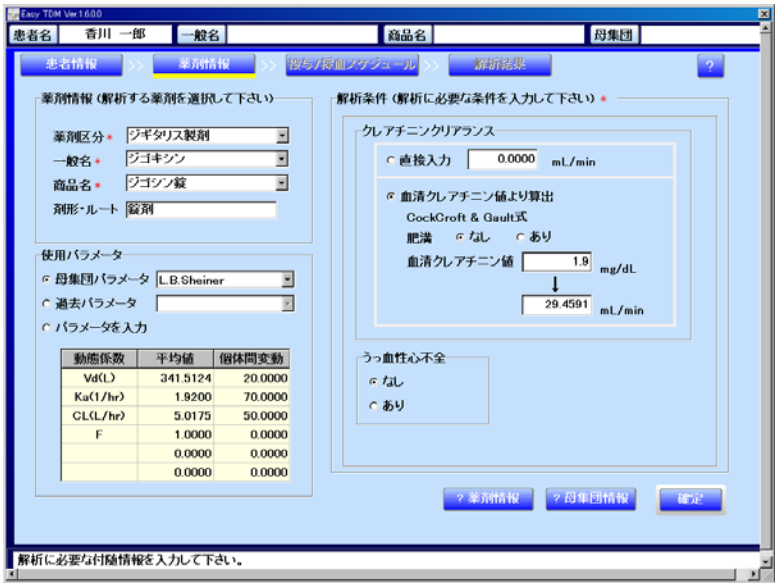
患　　者：香川　一郎
生年月日：昭和８年２月２２日
身　　長：１６５センチ
体　　重：６５キロ
病　　名：心房細動

→入力後、確定ボタンをクリック。

②薬剤情報の入力

対象薬剤　　：ジギタリス製剤
一般名　　：ジゴキシン
商品名　　：ジゴシン錠
肥満　　：なし
うっ血性心不全　　：なし
血清クレアチニン値：1.9mg/dL

→入力後、確定ボタンをクリック。



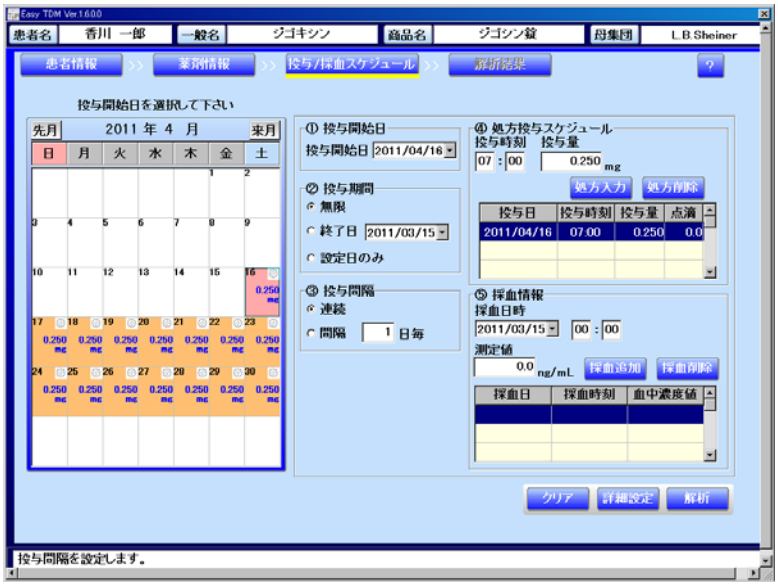
③投与スケジュールの入力

１）「①投与開始日」で４月１６日を選択する。

２）「④投与スケジュール」で
「投与時刻：７時」
「投与量：0.25mg」を入力し、
処方入力ボタンをクリックする。

→入力後、「解析」をクリック。

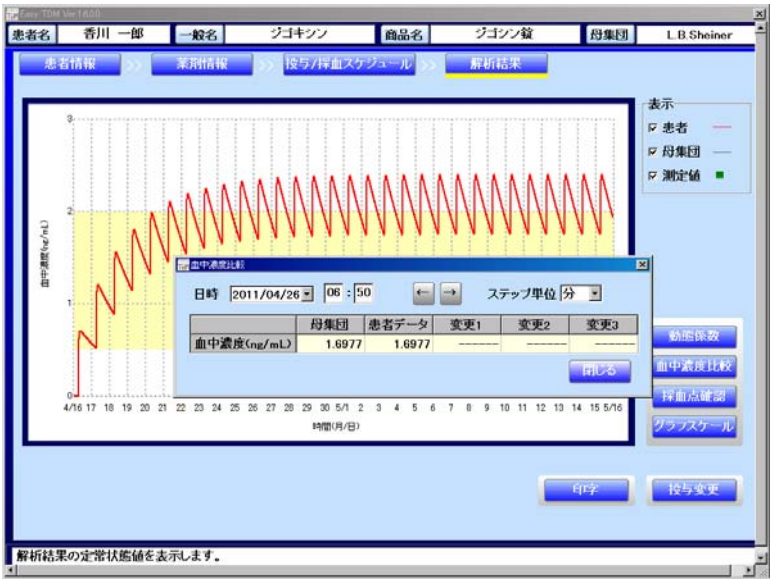
※「⑤採血情報」が空欄のままでも解析できる。



④解析結果と考察

１）「血中濃度比較」をクリックして、１０日後の「日時：４月２６日　６時５０分」を入力すると、1.6977ｎｇ/ｍＬと推定される。７～10 日で定常状態に達することから、定常状態での血中濃度は 1.7ng/mL 前後で推移すると推定されるため、減量が必要であると判断した。(story②に続く)

【ポイント】腎機能障害患者は排泄能力が低下するため、薬物が蓄積し血中濃度が上がる。



ジゴキシンの有効治療域に関するポイント

・ジゴキシンの有効治療域：０．５～１．５ｎｇ／ｍＬ

・有効治療域、中毒域、無効域は個人差が大きく、血中濃度だけを指標にしてはならない。

・低カリウム血症などの電解質バランスが悪い場合、ジゴキシンの心筋に対する感受性が亢進し有効治療域内であっても、ジゴキシン中毒を起こす危険性がある。

・加齢と共に低濃度の血中濃度においてもジギタリス中毒が起こることから、高齢者のジゴキシン目標治療域は低濃度に設定すべきである。（０．５～１．４ｎｇ／ｍＬ）

解析結果の評価に関するポイント

・ＴＤＭでより正確なシミュレーションを行う場合には１点の測定結果は原則必要であるが、体重および腎機能の入力だけでも母集団パラメータからのシミュレーションを行うことができる。ここで注意すべきことは患者の血中濃度の測定値が不明なことから、患者＝母集団となっていることである。

・医師への治療投与量の妥当性をフィードバックするためには、現在の投与量で症状をコントロールできているか、副作用の発現は見られないかなどの情報を患者やスタッフから得ることが必要で、シミュレーション結果のみで薬効および副作用を判断しないことが重要である。

【story②】（測定結果からの解析）

シミュレーション結果から、母集団パラメータからの推定では有効治療域内で血中濃度が推移することが予想された。そこで、医師に採血の依頼をおこない、実際に採血して実測値を用いて解析をおこなう。4 月 19 日 6 時 50 分に採血した結果、ジゴキシン濃度は 1.2ng/mL であった。

ジゴキシンの採血タイミングに関するポイント

・ジゴキシンの分布容積は大きく（約７L/kg）、薬物が組織に分布するまでに時間を要するため、投与開始後２日以内での血中濃度は低い可能性が高く、維持量を評価するのにはほとんど役に立たない。

・血中濃度が定常状態に達するのに７日程度要することから、採血ポイントは投与開始または処方変更の７～１０日後の採血が理想的である。
（少なくとも３日目以降の採血が勧められる。腎機能障害患者では定常状態に到達するまでに１４日以上要することもある。）

・ジゴキシンは吸収後、組織へ移行する分布相と体外へ排泄される消失相が存在し２相性（２－コンパートメントモデル）を示す。そのため採血のタイミングは吸収相・分布相を避けて、トラフ値付近で行なう必要がある。（経口投与で６～８時間以降、静脈内投与で４時間以降）。完全な分布前に採血したデータは高値として得られ、間違った解釈を生む。

①採血情報の入力

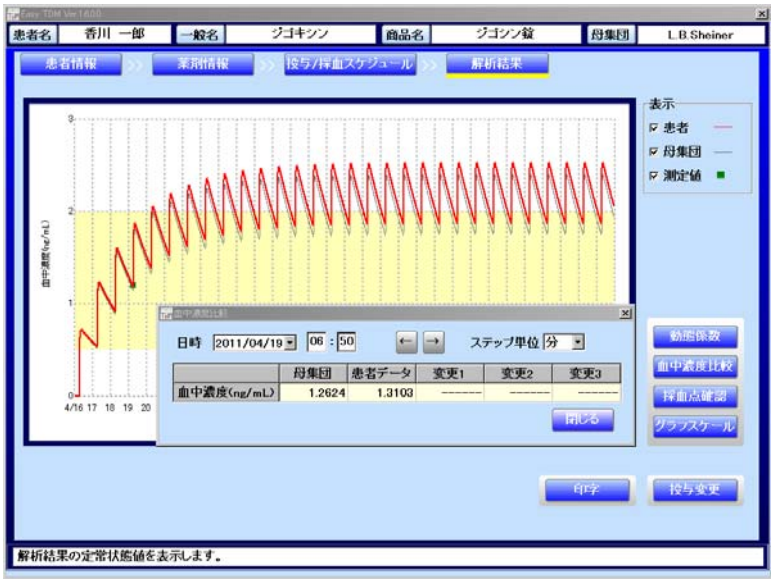
１）画面上部の「投与／採血スケジュール」をクリックする。

２）「⑤採血情報」で「採血日時：４月１９日　６時５０分」および「測定値：1.2ng/mL」を入力し、採血追加ボタンをクリックする。

→解析ボタンをクリック。

②解析結果

1）「血中濃度比較」をクリックし、「4月19日6時50分」の血中濃度を確認すると、「患者データ：1.3103ng/mL」と推定される。推定値：1.3103ng/mLに対し実測値：1.2ng/mLということは、実測値が測定誤差を含んでいることを意味している。

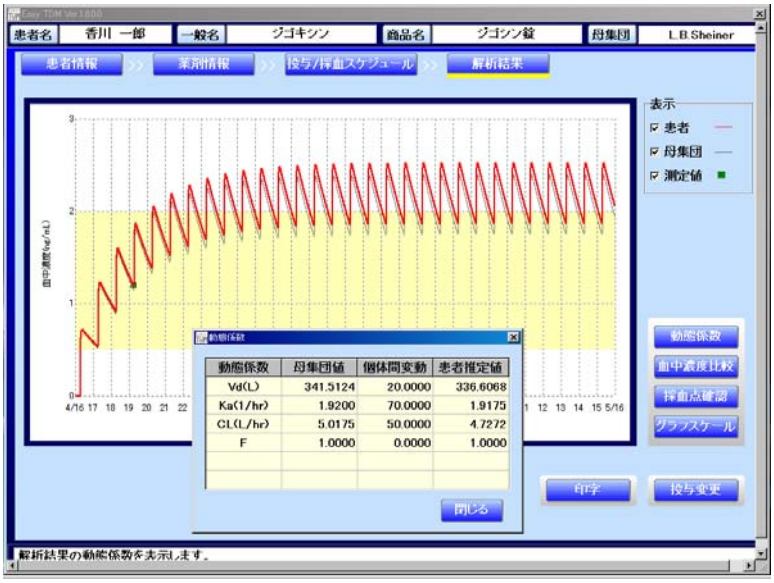


2）同様に7～10日後の日時を入力すると、定常状態における血中濃度を確認することができる。今回の場合は、10日後（4月26日）の血中濃度：1.8067ng/mLと推定される。

【ポイント】腎機能障害患者は排泄能力が低下するため、薬物が蓄積し血中濃度が上がる。

③個人パラメータの確認

1）解析結果の画面で「動態係数」をクリックすると、個人パラメータと母集団パラメータを比較することができる。



今回の解析で、この投与量を継続すると定状状態では中毒域になるため、患者パラメータをもとに投与量を変更し変更後~~時~~の血中濃度をシミュレーションしてみる。（ｓｔｏｒｙ③に続く）

【story③】（投与スケジュールの変更）

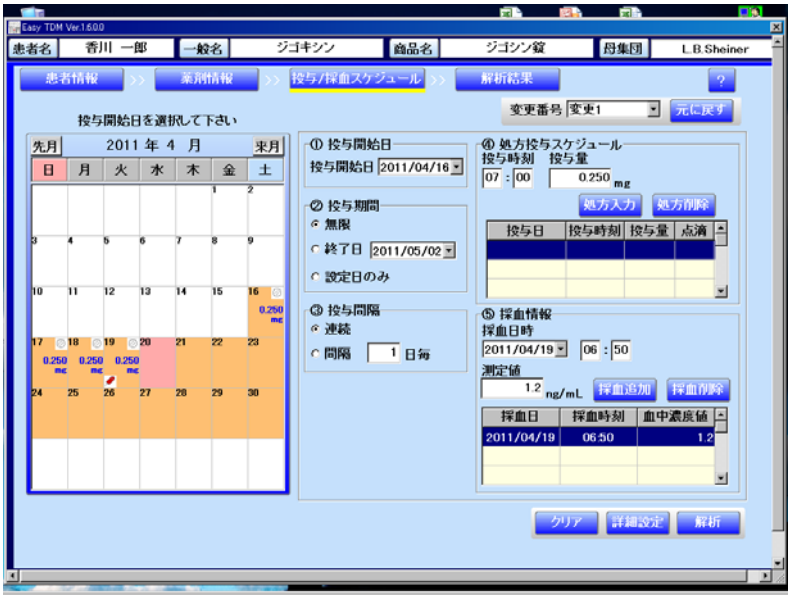
実測値を用いた再シミュレーションの結果から有効治療域高値で推移することがわかった。そこで４月２０日から 0.125mg に減量して変更後の血中濃度の推移を再解析する。

①投与スケジュールの変更

１）先ほどの解析結果の画面右下の投与変更ボタンをクリックする。

２）カレンダーの４月２０日を選択する。

３）「④投与処方スケジュール」の「処方削除」クリックし、**４月２０日以降**の処方を削除する。



４）「①投与開始日」を４月２０日に設定し、「④処方投与スケジュール」で 0.125mg の処方を入力し、処方入力ボタンをクリックする。

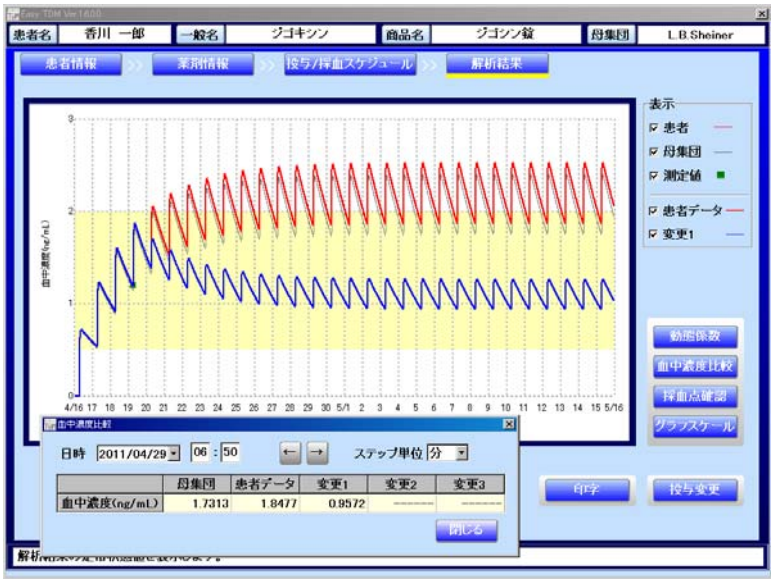
→解析ボタンをクリック。

②解析結果

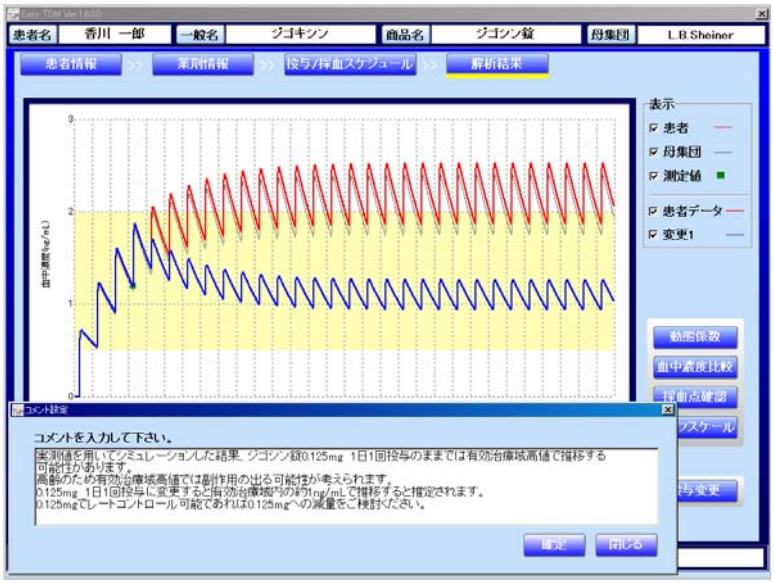
１）変更前と変更後の投与スケジュールのグラフが表示される。

２）「血中濃度比較」をクリックし、１０日後の「日時：４月２９日　６時５０分」を入力すると、変更後の血中濃度は0.9572ng/mLと推定される。

※投与量の変更は３回まで追加することができ、まとめてシミュレーションできる。



③報告書の作成

１）「表示」エリアで必要なグラフ以外はチェックを外して表示を消すことができる。

２）印字ボタンをクリックすると、コメント作成欄が表示され、コメントを入力し確定ボタンをクリックすると報告書が作成される。