

【ダイジェスト版】

2015 年版

循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関する ガイドライン

Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs
— Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring — (JCS 2015)

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本 TDM 学会

班長

青沼 和隆
筑波大学医学医療系循環器内科学
(日本循環器学会)

志賀 剛
東京女子医科大学循環器内科
(日本 TDM 学会)

班員

新 博次
日本医科大学多摩永山病院

池田 隆徳
東邦大学医学部循環器内科学

市田 路子
富山大学大学院医学薬学研究所

上野 和行
新潟医科大学薬学部

越前 宏俊
明治医科大学薬物治療学

柴田 敏之
京都薬科大学薬物動態学分野

清水 渉
日本医科大学循環器内科学

菅原 満
北海道大学大学院薬学研究院
薬物動態解析学

土下 喜正
舞鶴共済病院薬剤科

土岐 浩介
筑波大学医学医療系臨床薬剤学

戸塚 恭一
北多摩病院

萩原 誠久
東京女子医科大学循環器内科

長谷川 純一
鳥取大学医学部薬物治療学

林 秀晴
浜松医科大学第三内科

平尾 見三
東京医科歯科大学医学部
附属病院不整脈センター

前田 頼伸
中国労災病院薬剤部

松本 直樹
聖マリアンナ医科大学薬理学

渡邊 英一
藤田保健衛生大学循環器内科

協力員

笠井 英史
サターラ合同会社

篠原 徳子
東京女子医科大学
循環器小児科

杉山 篤
東邦大学医学部薬理学

鈴木 敦
東京女子医科大学循環器内科

住友 直方
埼玉医科大学国際医療センター
小児心臓科

関口 幸夫
筑波大学医学医療系
循環器内科学

高橋 尚彦
大分大学医学部循環器内科・
臨床検査診断学講座

野上 昭彦
筑波大学医学医療系
循環器不整脈学

橋口 正行
慶應義塾大学薬学部
医薬品情報学

平田 純生
熊本大学薬学部臨床薬理学分野

松本 宜明
日本大学薬学部
臨床薬物動態学

湯川 栄二
ケミスト アンド ファーマシスト

外部評価委員

伊藤 宏
秋田大学大学院循環器内科学・
呼吸器内科学

井上 博
富山県済生会富山病院

大江 透
心臓病センター神原病院

篠崎 公一
北里大学薬学部
臨床薬学研究・教育センター
臨床薬学薬物動態学

田中 一彦
白鷺病院

本間 真人
筑波大学医学医療系臨床薬剤学

堀江 稔
滋賀医科大学内科学講座
(循環器・呼吸器)

三浦 崇則
安城更生病院
教育研修・臨床研究支援センター

(五十音順, 構成員の所属は 2015 年 9 月現在)

目次

CQ & HTU 一覧	56	1.2 II 群抗不整脈薬	66
I. ガイドラインの概要	58	1.3 III 群抗不整脈薬	67
1. ガイドラインの目的	58	1.4 IV 群抗不整脈薬（ベプリジル）	68
2. 本ガイドラインの使用上の注意	58	1.5 強心薬（ジゴキシン）	69
3. Clinical Question の選定と推奨グレード	59	2. 感染性心内膜炎時の抗菌薬	72
4. 外部評価	59	3. 特殊病態での変化	73
5. 今後の予定	59	3.1 腎障害患者・血液透析患者	73
6. 利益相反	59	3.2 肝硬変	75
7. ダイジェスト版	59	3.3 甲状腺機能障害	76
II. 薬物血中濃度モニタリング	60	3.4 高齢者	76
1. 薬物血中濃度モニタリングの歴史	60	3.5 小児	77
2. 薬物血中濃度モニタリングに必要な薬物動態学	60	3.6 妊婦・授乳婦	80
3. 血中濃度測定法	61	4. 各薬の薬物動態一覧	81
4. 薬物動態解析の方法	62	5. 各薬の薬物相互作用一覧	81
5. 保険収載	62	付表	84
III. 各論	64	文献	86
1. 抗不整脈薬	64		(無断転載を禁ずる)
1.1 I 群抗不整脈薬	66		

CQ & HTU 一覧

1. 抗不整脈薬

CQ1 抗不整脈薬を使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…64

CQ2 抗不整脈薬を使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことにより副作用は減少しますか？…64

CQ3 抗不整脈薬を使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことにより至適な用量・用法が得られるまでの時間は短縮しますか？…64

HTU1 抗不整脈薬の血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいのでしょうか？…65

HTU2 服薬後の経過時間と血中濃度値からピーク値とトラフ値の予測は可能でしょうか？…65

HTU3 どのようなときに血中濃度を測定すればよいので

しょうか？…65

1.1 I 群抗不整脈薬

HTU4 I 群抗不整脈薬の中毒（副作用）域を教えてください。…66

HTU5 抗不整脈薬の血中濃度依存性の副作用にはどのようなものがありますか？…66

HTU6 活性代謝物はどのように考えたらよいのでしょうか？…66

1.2 II 群抗不整脈薬

CQ4 β 遮断薬を使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…66

1.3 III 群抗不整脈薬

CQ5 アミオダロンを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…67

CQ6 アミオダロンを使用している不整脈患者に対し、

血中濃度モニタリングを行うことにより心外性副作用は減少しますか？…67

HTU7 アミオダロンの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいのでしょうか？…67

HTU8 アミオダロン持続静注時に血中濃度モニタリングは必要でしょうか？…67

HTU9 デスエチルアミオダロン濃度は効果や安全性の指標になるのでしょうか？…68

CQ7 ソタロールを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…68

HTU10 ソタロールの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいのでしょうか？…68

1.4 IV 群抗不整脈薬（ベプリジル）

CQ8 ベプリジルを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…68

HTU11 ベプリジルの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいのでしょうか？…68

1.5 強心薬（ジゴキシン）

CQ9 ジゴキシンを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…69

CQ10 ジゴキシンを使用している心不全患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…69

HTU12 ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいのでしょうか？…70

HTU13 長期ジゴキシン治療中に血中濃度モニタリングを行う際には、どのくらいの間隔で採血をすればよいのでしょうか？…70

HTU14 血中ジゴキシン濃度の治療域はどのように設定すべきでしょうか？…71

HTU15 メチルジゴキシンの血中濃度モニタリングはジゴキシン濃度でよいのでしょうか？…71

HTU16 ジゴキシンの血中濃度モニタリングを実施する際には、内因性のジゴキシン様免疫反応陽性物質やジゴキシン様の化学構造を有する薬物に注意する必要があるのでしょうか？…71

HTU17 ジギタリス中毒は血中ジゴキシン濃度に依存するのでしょうか？…72

2. 感染性心内膜炎時の抗菌薬

CQ11 バンコマイシンを使用している感染性心内膜炎患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…72

CQ12 アミノグリコシド系抗菌薬を使用している感染性心内膜炎患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？…72

HTU18 バンコマイシンの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいのでしょうか？…73

HTU19 アミノグリコシド系抗菌薬の血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいのでしょうか？…73

HTU20 テイコプラニンの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいのでしょうか？…73

3. 特殊病態での変化

3.1 腎障害患者・血液透析患者

HTU21 腎障害患者・血液透析患者に抗不整脈薬を使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいのでしょうか？…73

HTU22 腎障害患者・血液透析患者にジゴキシンを使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいのでしょうか？…74

HTU23 感染性心内膜炎を合併した腎障害患者・血液透析患者にバンコマイシンを使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいのでしょうか？…74

3.2 肝硬変

HTU24 肝硬変患者に抗不整脈薬を使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいのでしょうか？…75

3.3 甲状腺機能障害

HTU25 甲状腺機能障害患者にジゴキシンを使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいのでしょうか？…76

3.4 高齢者

HTU26 高齢者に抗不整脈薬を使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいのでしょうか？…76

HTU27 高齢者にピルシカイニドを使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいのでしょうか？…76

HTU28 高齢者にジゴキシンを使用する際には、血中濃

度モニタリングはどのようにすればよいのでしょうか？
… 77

3.5 小児

HTU29 抗不整脈薬を小児に使用する場合、血中濃度治療域は成人と同じでしょうか？ … 77

HTU30 ジゴキシンを小児に使用する場合、血中濃度治療域は成人と同じでしょうか？ … 78

HTU31 小児の感染性心内膜炎に対しグリコペプチド系あるいはアミノグリコシド系抗菌薬を使用する場合、血中濃度治療域は成人と同じでしょうか？ … 78

3.6 妊婦・授乳婦

CQ13 抗不整脈薬の妊婦および授乳婦への適応と注意点について教えてください。 … 80

I. ガイドラインの概要

1.

ガイドラインの目的

薬物治療の原則は有害反応を防ぎながら最大の薬理効果を上げることである。TDM（therapeutic drug monitoring：治療薬物モニタリング）とは、治療効果や副作用に関するさまざまな因子をモニタリングしながらそれぞれの患者に個別化した薬物投与を行うことである。抗不整脈薬の分野では古くから薬物の体内動態とその抗不整脈効果に関する検討が行われ、薬物血中濃度モニタリングを治療に応用してきた歴史がある。しかし、その血中濃度値の解釈は薬物動態学、薬力学、薬物相互作用の知識のみならず、服薬アドヒアランス（服薬遵守）も考慮したものでなければならない。わが国では多くの抗不整脈薬やジゴキシンなどの血中濃度測定が保険適応となっているが、日常臨床ではその役割や判断が不確かなことから、十分には活用されていない。このような背景から今回、日本循環器学会と日本TDM学会が合同で『循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン』を作成することになった。

本ガイドラインの目的は、循環器薬を治療に用いる医師が薬物血中濃度を用いたTDMを行うことで安全かつ有効な薬物治療を行うことにある。近年、とくに循環器薬領域での薬物血中濃度モニタリングには、薬物治療の安全性の指標としての役割も求められている。本ガイドラインの対象は循環器薬を治療に用いる医師とそれにかかわる薬剤

師、看護師、臨床検査技師である。

本ガイドラインでは、実臨床における薬物血中濃度モニタリングの適切な使用法（採血時期、採血時間など）と血中濃度値の解釈（限界を含めて）についての指針を示す。なお、本ガイドラインで対象とした循環器薬は、保険適応としてコマーシャルベースで血中濃度モニタリングが行えるものに限った。

2.

本ガイドラインの使用上の注意

本ガイドラインは、現在の保険診療に基づいて記載されている。薬物の反応は薬物動態のみに規定されるものではなく、薬物治療は患者の臨床背景や病態、併存疾患など、さまざまな要因を考慮して総合的に評価されるものである。本ガイドラインの内容に沿わない薬物血中濃度モニタリングの使用や判断が行われても、個別化治療のうえで特別な事情を勘案した医師の判断が優先されるものである。よって、本ガイドラインは追訴されるべき法的根拠を提供するものではけっしてない。

3.

Clinical Questionの 選定と推奨グレード

診療ガイドラインの作成は Minds (Medical Information Network Distribution Service: 日本医療機能評価機構) が推奨する手順に沿った。日本循環器学会および日本 TDM 学会のガイドライン作成班で、各循環器薬について Clinical Question (CQ) を決定した。各 CQ に対して、1960～2013 年までの期間の論文を、文献データベースとして MEDLINE, EMBASE, 医学中央雑誌を使用して検索・抽出し、エビデンスとして採用した。また、エビデンスは乏しいが臨床医が薬物血中濃度モニタリングを活用するうえで疑問点となる項目について、日本循環器学会ガイドライン作成班から How to Use (HTU) としてあげてもらい、TDM の専門家のなかである程度コンセンサスが得られている内容について日本 TDM 学会ガイドライン作成班が回答を作成した。

CQ に対する回答には、以下に示すエビデンスレベルと推奨グレードを記載した。

● エビデンスレベル

レベル I:	システマティックレビュー/ランダム化比較試験のメタ解析
レベル II:	1 つ以上のランダム化比較試験
レベル III:	非ランダム化比較試験
レベル IVa:	コホート研究
レベル IVb:	症例対照研究、横断研究
レベル V:	症例報告、ケースシリーズ
レベル VI:	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

● 推奨グレード

グレード A:	強い科学的根拠があり、行うように強く勧められる
グレード B:	科学的根拠があり、行うように勧められる
グレード C1:	科学的根拠はないが、行うように勧められる
グレード C2:	科学的根拠はなく、行うように勧められない
グレード D:	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる

4.

外部評価

外部評価委員として、日本循環器学会と日本 TDM 学会から 4 名ずつを選出していただき、評価を受けた。

5.

今後の予定

本ガイドラインは和文にて日本循環器学会公式ガイドライン誌に掲載し、また各学会のホームページに公開する予定である。ダイジェスト版は英訳版も作成し、日本循環器学会の英文誌に掲載する予定である。また、Minds での公開も行う予定である。

6.

利益相反

本ガイドラインの作成にあたっては、日本循環器学会と日本 TDM 学会の資金でガイドライン作成班会議を開催した。交通費に関しては日本循環器学会と日本 TDM 学会が負担した。作成にかかわった班構成員からは利益相反に関する申告書を提出していただき、各学会で管理することとした。

7.

ダイジェスト版

本ダイジェスト版は日常診療で活用していただくために、内容を簡略化して作成した。そのため、本文の一部削除・改変がなされている。ガイドラインの内容の十分な理解のためにはガイドライン本体にあたっていただきたい。

II. 薬物血中濃度モニタリング

1.

薬物血中濃度モニタリングの歴史

治療における投与量設定に際し、薬物反応の個人差が大きい薬物や治療域と中毒（副作用）域に近い薬物は、固定投与量で治療に用いることが難しい。このような薬物を用いて、より安全かつ有効な薬物治療を行うためには、薬物の体内動態を定量的に評価し、予測するための手段が必要である。このアプローチは個々の患者における至適な薬物投与設計に役立つものであり、その手段として薬物速度論的解析に基づき薬物血中濃度を治療域に維持できるように投与設計を行う考えが出てきた。

1960年代に薬物の微量測定法の開発とともに抗てんかん薬のフェニトインや炭酸リチウムについて血中濃度と薬理効果に関する研究が報告され、新しい学問領域として臨床薬理学が生まれた。それとともに臨床薬物動態学（clinical pharmacokinetics）の概念が1960年代から1970年代初めに提唱され、1970年代より日常臨床で薬物血中濃度を用いた薬物投与設計が実践されるようになった。本来、TDM（therapeutic drug monitoring：治療薬物モニタリング）とは、治療効果や副作用にかかわるさまざまな因子をモニタリングしながらそれぞれの患者に適した薬物投与を行うことである。歴史的に薬物血中濃度を利用した手法を治療に応用してきたことから、TDMは薬物血中濃度を利用した治療モニタリングと捉えられることが多い。

わが国では1970年代初めより薬物血中濃度によるTDMが行われるようになり、1970～1980年代からTDMが広く臨床で展開されるようになった。このような臨床実績により、医療におけるTDMの必要性が認められ、診療報酬上においても特定薬剤治療管理料として保険請求できるようになり、現在では多くの薬物が対象となっている。一方、分子生物学の進歩に伴い、さまざまな蛋白質や遺伝子の働きなどが明らかになり、薬物の体内動態がより詳細に解析できるようになった。TDMの実施に際しても、これら蛋白質や遺伝子の情報を考慮した投与計画が立案できるよう

になり、いわゆるテーラーメイド薬物療法が現実のものとなってきた。

2.

薬物血中濃度モニタリングに必要な薬物動態学

薬物血中濃度モニタリングと基本的な薬物動態（pharmacokinetics; PK）の知識を利用すれば、薬物反応について標的臓器・組織（分子）に到達している薬物血中濃度（C）を指標として評価・予測できる。とくに病態により患者のPKが変化している場合に有用である。

単回静脈内投与（静注）で目標とするCを得るための負荷投与量（loading dose; D_L ）は、投与直後の最高薬物血中濃度（ C_{max} ）をCと等しくすると、当該薬物の分布容積（Vd）とCから、 $D_L = C \times Vd$ で求められる。Cは全身的な薬物除去能力（全身クリアランス：CL、単位はL/hrなど）により時間依存的に低下する。あるCがその半分になるまでの時間を消失半減期（ $t_{1/2}$ ）という。Cを一定に維持するために持続静注を行う場合に必要な維持投与量（maintenance dose; D_M ）は、CとCLの積である（ $D_M = C \times CL$ ）。繰り返し静脈内投与の場合は、投与間隔（ τ ）における平均薬物血中濃度（ C_{av} ）を用いて、 D_M は $C_{av} \times CL$ で求められる（図1）。 $t_{1/2}$ が短い薬物はCの低下が速いため、1日に複数回の投与が必要となる。

薬物を経口投与する場合には、消化管吸収率と肝臓での代謝除去（初回通過効果）を考慮する必要がある。経口投与量のうち除去されずに全身循環に到達する割合を、バイオアベイラビリティ（F）と定義する。単回経口投与の D_L は、 $C \times Vd/F$ で求められる。同様に、繰り返し経口投与での D_M は $C_{av} \times CL/F$ で求められる（図1）。作用部位に到達する薬物は血中の遊離形のみである。薬物血中濃度モニタリングで測定される薬物濃度は総（遊離形＋蛋白結合形）濃度なので、低蛋白血症や血漿蛋白の結合部位における併用薬との相互作用により遊離形分率（ f_u ）が上昇している場合には、薬物血中濃度モニタリング測定値の解釈に注意が必要である。

腎障害患者では、腎消失型薬物（尿中未変化体排泄率 $[Ae\%] > 70\%$ ）の D_M を糸球体濾過量（glomerular filtration rate; GFR）を指標として減量することが必要となる場合がある。

劇症化した急性肝炎または非代償性肝硬変（Child-Pugh 分類のクラス C）を有する患者では、肝消失型薬物（ $Ae\% < 10\%$ ）の D_M を減量すべきである。門脈外シャント形成がある場合には、肝初回通過効果を大きく受ける薬物の経口投与後の AUC が著明に増加することがある。

小児の維持投与量を成人量から換算する場合には、体重よりも体表面積（body surface area; BSA）を指標として用いる。新生児から2歳前後までは薬物代謝酵素と腎機能が未発達であるため、薬物血中濃度モニタリングが有用である。

妊婦の薬物治療は効果がリスクを上回る場合に限り行う。とくに、妊娠3～9週は薬物催奇形性の絶対敏感期である。妊婦の GFR は妊娠前の1.5倍程度に上昇し、チトクローム P450（CYP）3Aをはじめ多くの肝薬物代謝酵素活性も妊娠前の1.5倍程度に上昇する。

高齢者の薬物治療では、加齢に伴うクリアランスの低下と薬力学（感受性）の変化を考慮する必要がある。

臨床薬物動態学の詳細については成書¹⁾を参照されたい。

3.

血中濃度測定法

薬物の血中濃度測定に使用される代表的な方法を表1に示す。測定法は免疫学的測定法と分離分析法、その他の方法に大別される。免疫学的測定法は各薬物に対する抗体を利用する方法である。簡便で迅速に測定できる方法として広く用いられており、多くの測定キットが市販されている。近年では、臨床検査用の汎用機器を用いて薬物の血中濃度を測定することも多く、なかでも循環器薬の測定には、ホモジニアス酵素免疫測定法（enzyme multiplied immunoassay technique; EMIT）や連続飽和法（affinity column medi-

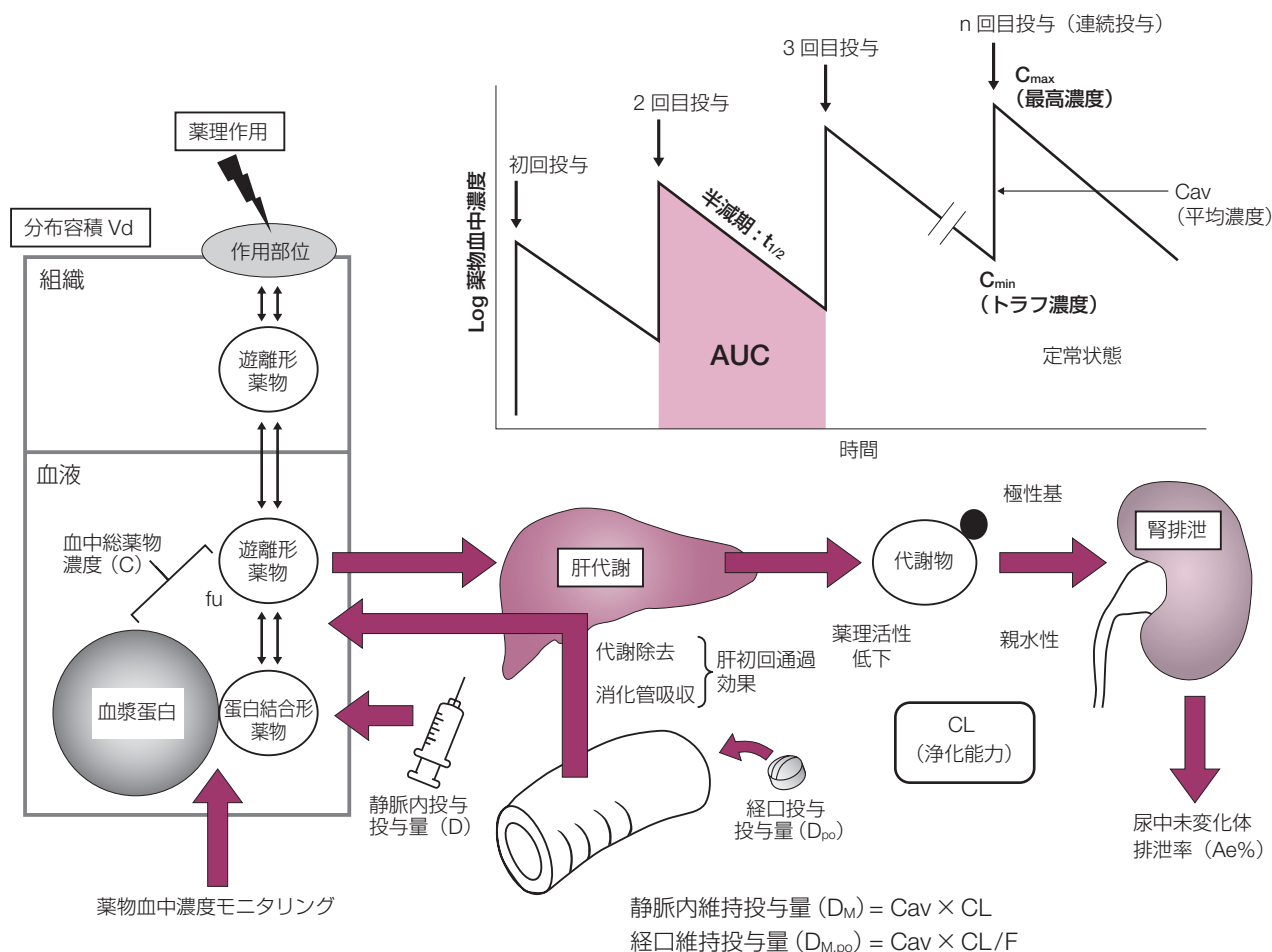


図1 薬物を静脈内あるいは経口的に投与した場合の体内動態

CL: クリアランス, F: バイオアベイラビリティ, C_{av} : 平均薬物血中濃度, AUC: 薬物血中濃度—時間曲線下面積, fu: 遊離分率

表 1 薬物の血中濃度測定法

1. 免疫学的測定法
1) 放射性免疫測定法 (RIA)
2) 非放射性免疫測定法
酵素免疫測定法 (EIA)
蛍光偏光免疫測定法 (FPIA)
ホモジニアス酵素免疫測定法 (EMIT)
競合蛍光免疫測定法 (CFIA)
化学発光免疫測定法 (CLIA)
ヘテロジニアス酵素免疫測定法 (ELISA)
免疫クロマト法
ラテックス免疫凝集阻害法 (PENTINIA)
2. 分離分析法
1) ガスクロマトグラフィー法 (GC)
2) 高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC)
3. その他の方法
1) 原子吸光分析法
2) 炎光法
3) 電極法
4) 比色法

ed immunoassay; ACMA) が汎用されている。しかし、免疫学的測定法においては、生体内物質や代謝物、併用薬などが測定する薬物と抗体との反応に影響を与えることや抗体との交差反応性を有することがあるため、注意を要する。一方、抗不整脈薬については TDM 対象薬であっても測定キットが市販されていないものも多く、それらの薬物は分離分析法を用いて測定する必要がある。分離分析法の 1 つである高速液体クロマトグラフィー法 (high performance liquid chromatography; HPLC) は特異性の高い分析法であり、多くの薬物の測定に用いられているが、前処理など煩雑な操作が必要である。液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC/MS/MS) は HPLC と質量分析法 (mass spectrometry; MS) を連結して分析精度を高めた方法であり、検査受託会社では HPLC や LC/MS/MS を利用している場合が多い。

4.

薬物動態解析の方法

ある特定の患者の薬物血中濃度推移を予測 (シミュレーション) するためには、その患者自身の薬物動態パラメータ (クリアランス、分布容積、吸収速度定数など) の値が必要である。ここで、添付文書あるいは論文などに記載されている薬物動態パラメータ値は患者全体での平均値であることに注意しなければならない。たとえば、クリアランスは年齢、体格、腎機能・肝機能などによって大きな個人差があり、その結果として薬物血中濃度にも個人差が生じ

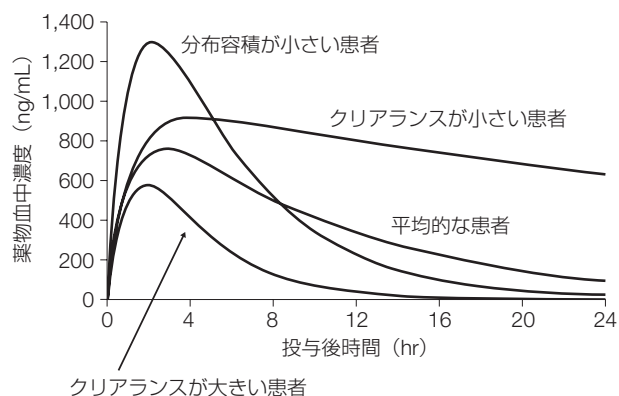


図 2 薬物血中濃度の個人差

平均的な患者に対して、クリアランスが小さいと薬物消失は遅く、逆に、大きいと消失が速い。分布容積が小さいとピーク濃度が高くなる。

る (図 2)。したがって、ある特定の患者の薬物血中濃度を予測するためには、当該患者の薬物動態パラメータをなんらかの方法で算出する必要がある。その薬物に関して母集団薬物動態 (population pharmacokinetics; PPK) 解析の報告があるならば、そのパラメータ (PPK パラメータ) および薬物血中濃度データ (最低 1 つあればよい) を用いて、ベイズ (Bayes) 解析と呼ばれる統計手法によって当該患者の薬物動態パラメータを算出でき、薬物動態のシミュレーションも可能となる。

また、ベイズ解析による患者個別パラメータの算出も万能ではない。つまり、ベイズ解析に用いる薬物血中濃度データの採血時間によって、求めるパラメータの推定精度が異なるからである。たとえば、トラフ濃度を用いれば当該患者のクリアランス値を精度よく推定できる。

一方、TDM ではピーク付近の時間に採血することもあり、そこで得られる薬物血中濃度は分布容積の情報を含む。このように、ベイズ解析によって個別患者の濃度によくあてはまる薬物動態パラメータを求めることは可能であるが、それらはあくまでも濃度予測およびそれに基づく個別投与設計の目的のみに使用すべきである。

5.

保険収載

本ガイドラインで扱っている薬剤については一部を除き、薬物血中濃度を測定すると「特定薬剤治療管理料」が診療報酬として算定できる。その条件は以下のとおりである。(平成 24 年厚生労働省告示第 76 号、平成 24 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号)

- 投与薬剤の血中濃度を測定し、その結果に基づき当該薬剤の投与量を精密に管理した場合、月に1回に限り算定し、保険請求できる。特定薬剤治療管理料470点。（1回目の特定薬剤治療管理料を算定すべき月に限り、所定点数に280点を加算する。）
- 本管理料には、薬剤の血中濃度測定、当該血中濃度測定に係る採血及び測定結果に基づく投与量の管理に係る費用が含まれる。
- 同一の患者につき特定薬剤治療管理料を算定すべき測定及び計画的な治療管理を月2回以上行った場合においては、特定薬剤治療管理料は1回に限り算定することとし、第1回の測定及び計画的な治療管理を行ったときに算定する。
- 薬剤の血中濃度、治療計画の要点を診療録に記載する。
- 管理料は、抗不整脈薬については患者に薬剤を継続的に投与した場合、アミノ配糖体抗生物質については数日間以上投与している入院患者の場合に算定できる。
- 心疾患患者であってジギタリス製剤^{*1}を投与しているもの。

- 不整脈の患者に対して不整脈用剤を継続的に投与しているもの。
- 特定薬剤治療管理料を算定できる不整脈用剤はプロカイナムイド、N-アセチルプロカインアミド、ジソピラミド、キニジン、アブリンジン、リドカイン、ピルシカイニド塩酸塩、プロパフェノン、メキシレチン、フレカイニド、シベンゾリンコハク酸塩、ピルメノール、アミオダロン、ソタロール塩酸塩及びベプリジル塩酸塩である。
- アミノ配糖体抗生物質^{*2}、グリコペプチド系抗生物質等を数日間以上投与している入院中の患者について、投与薬剤の血中濃度を測定し、その測定結果をもとに投与量を精密に管理した場合、月1回に限り算定する。
- 特定薬剤治療管理料を算定できるグリコペプチド系抗生物質は、バンコマイシン及びテイコプラニンである。

^{*1} ジゴキシン

^{*2} アミカシン、アルベカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン

Ⅲ. 各論

1. 抗不整脈薬

CQ1

抗不整脈薬を使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

各患者に応じた適切な血中濃度治療域を確認することは、至適用量の設定と副作用回避の助けになる。とくに服薬アドヒアランスの確認、効果が不十分な場合の用量再検討、血中濃度依存性の副作用の回避、薬物動態学的相互作用の確認と対応、患者の病態変化時や剤形変更時の治療評価に有用である。

エビデンスレベルⅤ 推奨グレードC1

解説：抗不整脈薬の血中濃度モニタリングを行うことには、抗不整脈薬治療の安全性を高める利点がある²⁾。しかし、抗不整脈薬の血中濃度モニタリングを行うことで不整脈患者の臨床転帰が改善するか否かは不明である。

薬物反応には年齢、性別、遺伝的差異、環境因子、食事、生活習慣、基礎疾患、併用薬との薬物相互作用など、さまざまな因子が影響する（図3）³⁾。尿中未変化体排泄率の高い（腎排泄型）薬物は、腎機能の変化で容易に血中濃度が変わる。ピルシカイニド、ソタロール、ジゴキシン、シベンゾリンなどは腎排泄型薬物といえる。一方、肝消失型（肝代謝型）薬物は薬物代謝酵素活性の個人差に左右される。薬物によりその代謝様式は異なる。また、併用する薬物によっては特定の代謝酵素の活性が低下したり（酵素阻害）、高まったり（酵素誘導）することがあり、相互作用の原因ともなる（表2）。

CQ2

抗不整脈薬を使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことにより副作用は減少しますか？

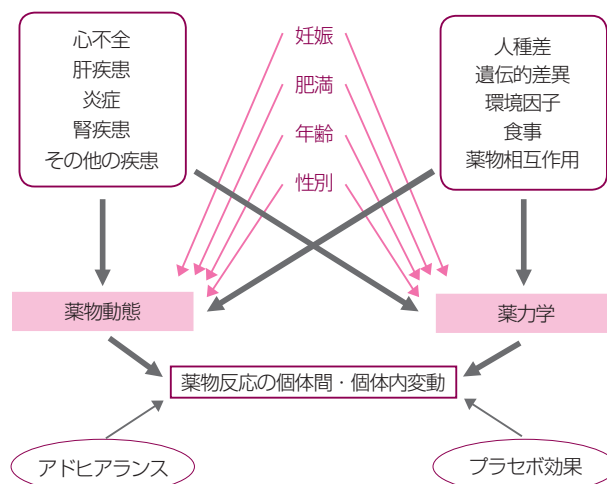


図3 薬物反応の個人差と影響する因子

(Boobis AR, et al. 2003³⁾ より改変引用)

回答

血中濃度モニタリングを行うことで催不整脈作用を含めた副作用が減少するかどうかは不明である。ただし、治療域を超える血中濃度になると副作用の頻度が高まるため、血中濃度モニタリングは安全性の面から有用である。

エビデンスレベルⅣb 推奨グレードC1

解説：血中濃度依存性の副作用については、血中濃度モニタリングを行うことで発現を予防できる可能性がある。ジゴキシンの用量設定を血中濃度に基づいて行うことでジゴタリス中毒が減少すると報告されている^{4,5)}。I群抗不整脈薬およびアミオダロンについては、血中濃度が高くなると副作用の発現頻度が高いこと⁶⁾から、血中濃度モニタリングは副作用回避に役立つ。

CQ3

抗不整脈薬を使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことにより至適な用量・用法が得られるまでの時間は短縮しますか？

回答

血中濃度値に基づいて抗不整脈薬の用量設定を行うことは、目標とする治療域に血中濃度を維持するのに役立つかもしれないが、血中濃度値のみでは効果を

表 2 おもな抗不整脈薬の薬物代謝に関与するチトクローム P450 (CYP) : 代表的な基質, 阻害薬, 誘導薬

分子種	基質	阻害薬	誘導薬
CYP1A2	プロプラノロール, メキシレチン	メキシレチン, フルボキサミン	喫煙
CYP2C9	S-ワルファリン	アミオダロン	リファンピシン, フェニトイン, フェノバルビタール, カルバマゼピン
CYP2D6	アブリンジン, フレカイニド, メキシレチン, リドカイン, プロパフェノン, ペプリジル, プロプラノロール, メトプロロール, カルベジロール	アミオダロン, キニジン, プロパフェノン, パロキセチン, シメチジン, デュロキセチン	
CYP3A4	ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬, アミオダロン, キニジン, ジソピラミド, リドカイン, ペプリジル, ジルチアゼム, ベラパミル	アミオダロン, ジルチアゼム, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, アゾール系抗真菌薬, シメチジン, グレープフルーツジュース	リファンピシン, フェニトイン, フェノバルビタール, カルバマゼピン

赤字は抗不整脈薬。

評価できない。このため、より早く適切な用量・用法を得られるかどうかは不明である。

エビデンスレベル VI 推奨グレード C2

解説：抗不整脈薬の効果は、血中濃度値のみで予測できるものではない⁷⁾。抗不整脈薬の用量や用法は患者の自他覚症状、心電図所見、運動負荷試験などの情報を含めた抗不整脈薬への反応から総合的に判断すべきである。単に血中濃度が治療域に入るよう用量を設定することは勧められない。

HTU1

抗不整脈薬の血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいでしょうか？

HTU2

服薬後の経過時間と血中濃度値からピーク値とトラフ値の予測は可能でしょうか？

回答

一般に、血中濃度推移が定常状態に達している段階で採血を行う。また、効果と副作用を確認するために通常はトラフ（次回投与の直前）に採血する。ピークの血中濃度が副作用に関係している薬物の場合には、ピーク付近の濃度も測定することがある。

母集団薬物動態 (PPK) 解析を用いたシミュレーションが可能な場合、一時点の血中濃度から濃度推定はできるが、実際に採血された時点以外の濃度予測には限界がある。

解説：定常状態とは 1 日における薬物投与量と消失量が釣り合った状態であり、この状態において、薬物濃度は一定に保たれる。定常状態に達するまでの時間は薬物消失半減期によって決まる。

また、「II. 4. 薬物動態解析の方法」(62頁) に記したよう

に、トラフ値はクリアランスに影響されやすい。定常状態における投与設計に用いる薬物動態パラメータはクリアランスであることから、それを精度よく推定するためにトラフでの採血が重要となる。

同じく「II. 4. 薬物動態解析の方法」に記したように、PPK パラメータおよび最低一時点の濃度データを用いると、原理的にはトラフの濃度データ 1 点からピーク値を予測（あるいはその逆）することが可能となる。ただし、実際に測定された時点以外の予測（トラフ値のみを用いてピーク値を予測する、など）は精度がよくないことを忘れてはならない。

HTU3

どのようなときに血中濃度を測定すればよいのでしょうか？

回答

血中濃度測定の目的は、個々の患者に副作用を未然に防ぎながら最大の効果が得られる投与量・投与間隔・投与方法を設定することにある。よって、以下のような臨床背景が存在する場合に有効で意義が大きいと考えられる。

- 1) 薬物の投与量が適切であるか否かの判断が必要とき
 - a. 十分な投与量であるはずなのに治療効果がみられない場合
 - b. 投与量と効果とのあいだに良好な関係がみられない場合
- 2) 服薬不履行が疑われるとき
- 3) 中毒や副作用が疑われるとき
 - a. 多剤併用治療時において、過剰投与により中毒症状が起り原因薬物の追究が必要になった場合

- b. 薬物による中毒あるいは副作用なのか、病気による症状なのか判断が困難な場合
- 4) 投与量を変更していないにもかかわらず、血中濃度が大きく変動するとき
 - a. 生理学的あるいは病気による体内動態の変化が予想される場合
 - b. 薬物相互作用が予想される場合
- 5) 投与剤形や投与方法を変更したときなどがあげられる。

1.1

I 群抗不整脈薬

HTU4

I 群抗不整脈薬の中毒（副作用）域を教えてください。

回答

血中濃度依存性の中毒（副作用）域は副作用の種類により大きく異なるため、一律に決めることは難しい。

解説：I 群抗不整脈薬の中毒（副作用）域に関する臨床報告はいくつかあるが、副作用の種類によりその中毒（副作用）域は異なる。またエビデンスレベルはすべて高いとはいえない。心電図異常や催不整脈作用などには、電解質や遺伝的要因など抗不整脈薬の濃度以外の要素も関連するため、血中濃度だけでは決められないが、心外性副作用は組織中濃度と相関性があると考えられ、血中濃度との関係を検討した研究もある。たとえばシベンゾリンによる低血糖に関しては、トラフ値が 400 ng/mL 以下であれば空腹時血糖値が 70 mg/mL 以下となる可能性は低いとされる^{8,9)}。

HTU5

抗不整脈薬の血中濃度依存性の副作用にはどのようなものがありますか？

回答

血中濃度が高いほうが副作用の発現頻度が高いということはいえるが、心電図異常、催不整脈作用、陰性変力作用などは血中濃度だけで評価できない。心外性副作用は、比較的血中濃度依存性である。

解説：抗不整脈薬による副作用は、心臓への影響と心臓以外への影響に大別される。前者には心電図異常、催不整脈作用、陰性変力作用などがあり、必ずしも血中濃度に依存しない。さらに電解質濃度や遺伝子変異などの要素も加わるため、抗不整脈薬の血中濃度だけでは評価できない。一方、心外性副作用は比較的血中濃度に依存する。アブリンジン、シベンゾリン、ジソピラミドなどによる心外性副作用と血中濃度の関係を検討した報告がある。たとえばアブリンジンによる中枢系の副作用の発現頻度は血中濃度

依存的に上昇し、1 µg/mL 以下では頻度は非常に低く、0.75 µg/mL ではほとんど発現しない¹⁰⁾。

HTU6

活性代謝物はどのように考えたらよいのでしょうか？

回答

代謝消失型薬物では、肝代謝により薬理的に活性のある代謝物が生じることがある。その場合、効果と副作用は親薬物のみでなく活性代謝物にも関係する。とくに、活性代謝物の血中濃度が高い場合には注意が必要で、親薬物のみでなく活性代謝物も薬物血中濃度モニタリングの対象となることがある。

解説：投与された抗不整脈薬プロカインアミドの 20% は、N-アセチル化転移酵素（NAT）により代謝されて抗不整脈作用をもつ N-アセチルプロカインアミド（NAPA、活性代謝物）に変換される。NAT には遺伝子多形による個人差があり、NAPA 自体は腎消失型薬物なので、NAT 活性が高かつ腎障害を有する患者では NAPA 血中濃度がプロカインアミドより高くなることもある。プロカインアミドの血中濃度が低いにもかかわらず副作用がある場合などに、NAPA を測定する意義がある。プロカインアミドの治療域は 4～10 µg/mL と考え、NAPA の治療域は 7～15 µg/mL とされている。かつては両者の合計濃度 5～30 µg/mL を治療域とする意見もあった¹¹⁾。また、プロパフェノンの活性代謝物である 5 位水酸化プロパフェノンにはプロパフェノンとほぼ同等な抗不整脈作用があるが、β 受容体遮断作用はプロパフェノンより弱いことが知られている。5 位水酸化プロパフェノンの測定意義については確立していない^{11a)}。

1.2

II 群抗不整脈薬

CQ4

β 遮断薬を使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

β 遮断薬の抗不整脈効果をその血中濃度値から予測することは困難である。評価には心電図モニタリングが有用である。血中濃度モニタリングがそれを上回るというエビデンスはない。

エビデンスレベル VI

推奨グレード C2

解説：心臓の刺激伝導系細胞や心筋細胞に対する交感神経刺激はおもに β₁ 受容体を介し、心拍数上昇として最も敏感に現れる。洞結節機能障害時には、下位の刺激伝導系や固有心筋の自動能亢進所見（接合部調律の増加や心室起源の調律の増加など）が参考になる（刺激伝導系異常の合併時を除く）。

β 遮断薬の抗不整脈作用は用量依存性であるが、ごく少量でも有効な患者がいる一方で副作用ばかりが目立つ患者もいる。血中濃度が効果予測指標として臨床的に有用であるという十分なエビデンスはない。

コマーシャルベースで血中濃度測定が可能なのはプロプラノロールのみである。プロプラノロールは脂溶性が高く、多くが蛋白結合し、肝代謝（CYP1A2, CYP2D6）で速やかに除去され、バイオアベイラビリティは約 30% と低い^{12, 13)}。さらに薬物動態学的に光学異性体による違いが大きく、複雑である^{14, 15)}。非選択性 β 遮断薬であり、心筋に多い β_1 受容体以外に、血管平滑筋や気管支平滑筋に多い β_2 受容体なども遮断するので、末梢血管収縮（閉塞性動脈硬化症患者での血流障害）や気管支喘息発作の悪化（気管支攣縮）などの副作用が危惧される。近年頻用されているビソプロロールはバイオアベイラビリティが 80% 程度と高く、血中濃度が用量依存性であるため、指標として血中濃度を測定する意義は小さい。

副作用予防のための血中濃度測定の意義についても、十分なエビデンスはない。徐脈は心電図や脈拍数の観察、心抑制は心不全症状、胸部 X 線、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide; BNP）値、心臓超音波検査などで判断できる。消失半減期が短いランジオロールも、心拍数や血圧などの指標による用量調節が適している。

1.3

III 群抗不整脈薬

CQ5

アミオダロンを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

血中濃度値から抗不整脈効果の予測はできないが、用量や剤形の変更、服薬アドヒアランスの確認には有用である。また、個人内では効果と血中濃度に関係が得られることがある。

エビデンスレベル V 推奨グレード C1

解説：アミオダロンの血中濃度と抗不整脈効果との関係を示したデータはない。1980 年代の米国からの報告では、その薬理効果を得るには少なくとも $1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ の血中濃度が必要とされていた¹⁶⁾。しかし、近年欧米でもアミオダロン経口薬は低用量化しており、治療域濃度も低くなっていると考えられる。不整脈発現時あるいは再発時、新たな症状や徴候あるいは検査値の異常がみられたとき、投与方法あるいは剤形を変更したとき（静注薬⇔経口薬、先発品⇔ジェネリックなど）、服薬アドヒアランスの確認をするために血中濃度値を知ることは投与設計の助けとなる。

CQ6

アミオダロンを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことにより心外性副作用は減少しますか？

回答

血中濃度モニタリングを行うことで心外性副作用が減少するかどうかは不明である。ただし、濃度依存性の副作用（神経系、消化器系、肺）の判断あるいは予防には役立つかもしれない。

エビデンスレベル V 推奨グレード C1

解説：血中濃度が $2.5 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ 以上になると神経系や消化器系の副作用が出現してくるという報告がある¹⁷⁻¹⁹⁾。肺毒性については慢性期の高用量や高血中濃度との関連が示唆されており¹⁶⁾、日本人での検討ではデスエチルアミオダロン血中濃度が $0.6 \mu\text{g/mL}$ 以上になると肺毒性のリスクが高まるという報告がある²⁰⁾。

HTU7

アミオダロンの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

経口薬導入開始初期はトラフ値が望ましい。しかし、長期投与例での外来診療における採血のタイミングはトラフ値でなくてもよい。

解説：経口薬導入開始初期はアミオダロン濃度が服薬後経時的に変化するため、トラフ値が望ましい。しかし、長期投与になるとその変動幅が小さくなるため、外来診療における採血のタイミングはトラフ値にこだわらなくてもよい。

HTU8

アミオダロン持続静注時に血中濃度モニタリングは必要でしょうか？

回答

必ずしも必要ではない。ただし、静注から経口薬への切り替え時には、血中濃度の確認が有用なこともある。

解説：静注時には血管内に直接薬物が入るため、用量依存性に血中濃度は高値となる。持続静注開始直後には、循環血液中に入ったアミオダロンが血管外組織、とくに脂肪へ取り込まれるため、安定するまで半日ほどかかる²¹⁾。静注は緊急治療が目的であり、効果をみながら用量を設定する。静注から経口薬に変更すると、用量やバイオアベイラビリティが低下するため、血中濃度も低下する²¹⁾。経口薬移行後に血中濃度が治療域にあるのかどうかを確認することは、抗不整脈効果の維持と投与設計に有用かもしれない。

HTU9

デスエチルアミオダロン濃度は効果や安全性の指標になるのでしょうか？

回答

デスエチルアミオダロンは活性代謝物であるため、アミオダロンと同様に血中濃度は効果や安全性の指標となる可能性がある。

解説：活性代謝物であるデスエチルアミオダロンはアミオダロンと同等の薬理活性を有し²²⁾、消失半減期はやや長い¹⁶⁾。アミオダロンの臨床効果にはデスエチルアミオダロンも影響するため、その動態を知ることはアミオダロンの効果を判断する助けになるかもしれない。一方、肺毒性はデスエチルアミオダロンのほうがアミオダロンより強いという実験結果があり²³⁾、肺毒性の発現と血中デスエチルアミオダロン濃度に関係があるという報告もある²⁰⁾。

CQ7

ソタロールを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

血中濃度値から抗不整脈効果を推定することは困難と考えられる。ソタロールは β 遮断作用とKチャネル遮断作用を有し、それぞれ心電図による心拍数とQT間隔が薬物反応・副作用防止の指標となる。血中濃度モニタリングがそれを上回るというエビデンスはない。

エビデンスレベルVI 推奨グレードC2

解説：ソタロールは β 遮断薬とIII群薬（Kチャネル遮断薬）としての作用を併せ持つ。Kチャネル遮断作用は用量・血中濃度依存性に認められるが、 β 遮断作用はKチャネル遮断作用と異なり低用量・低血中濃度でも認められる²⁵⁾。薬物反応を血中濃度測定で予想できるとするエビデンスは乏しく、臨床的印象からも患者によって有効な用量が大きく異なるとする意見が多い（「1.2 II群抗不整脈薬」[66頁]参照）。

β 遮断薬としての評価には心拍数が（「1.2 II群抗不整脈薬」参照）、III群薬としての評価にはQT時間の測定が参考となり、心電図モニタリングが有用である。血中濃度と効果の関連を検討した報告は少ない。17例の頻発性心室期外収縮患者を対象とした検討では、ソタロールの抑制効果（70～100%抑制）が認められた治療域濃度は0.34～3.44 $\mu\text{g/mL}$ と広く、2.55 $\mu\text{g/mL}$ 以上で有意なQTc延長が認められたと報告されているが²⁵⁾、心室頻拍・細動、あるいは心房細動（適応外）に対する治療域濃度は定まっていない。

ソタロールにおいて心電図による評価に比べ血中濃度測定の有用性のほうが高いという臨床的意義は認められて

いない。鏡像異性体（*d*-ソタロール、*l*-ソタロール）は薬理作用および薬物動態が異なり、純粋なKチャネル遮断作用を有する*d*-ソタロールの血中濃度モニタリングの有用性についての検討は今後の課題である²⁶⁾。

HTU10

ソタロールの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

ソタロールは3時間程度で最高血中濃度に達し、7～11時間の消失半減期を有する経口薬で、1日2回投与が原則である²⁷⁾。ソタロールは蛋白結合率が低く、分布容積が小さく、腎排泄率が高いことから、その薬物動態はシンプルである。そのためトラフでの採血が望ましいが、消失相での採血であっても服薬時間と採血時間との関係を考慮すれば、参考になるとと思われる。

1.4

IV群抗不整脈薬（ベプリジル）

CQ8

ベプリジルを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

ベプリジルは高血中濃度になるとQT延長に伴う多形性心室頻拍（torsades de pointes）のリスクが生じる。血中濃度値から抗不整脈効果の予測はできないが、用量の変更や服薬アドヒアランスの確認には有用である。また、個人内では効果と血中濃度値に関係がみられることがある。

エビデンスレベルV 推奨グレードC1

解説：ベプリジルの薬物動態は複雑で、バイオアベイラビリティが約60%、肝代謝（CYP2D6, CYP3A4）を受け、連続投与後の消失半減期が約80時間と長い^{28, 29)}。ベプリジルにはQT延長に伴う多形性心室頻拍（torsades de pointes）のリスクがあり、高血中濃度とQT延長の関係が示されている³⁰⁻³⁴⁾。治療域濃度は250～800 ng/mL とされ、800 ng/mL を超えるとQT延長のリスクが生じる³³⁾。また、そのクリアランスは低体重や加齢とともに低下する^{35, 36)}。安全性の評価を目的として血中濃度を測定することには意義がある。

HTU11

ベプリジルの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

基本的に定常状態で測定を行う。投与開始から定常状態に達するまでの期間の目安は3週間程度で

あるため、採血のタイミングは、その時点でのトラフ値が望ましい。しかし血中濃度の推移は非線形性を示すため、定常状態に達するには、より長い時間がかかる場合もある。リスクの高い患者の場合や副作用が疑われる場合などには、定常状態に達していなくても血中濃度を測定することが勧められる。

解説：ベプリジルは、腎からの未変化体での排泄がほとんどなく、体内からの消失は肝での代謝（CYP2D6, CYP3A4）による。代謝における個人差が大きいだけでなく、代謝速度が遅く、かつ CYP2D6 代謝における過程に飽和現象がみられる（非線形性）。また、分布容積が非常に大きく、血中から組織中への移行には長時間かかることなどから、採血の時期・時間には十分な考慮が必要である³⁷⁾。連続投与時の目安は3週間程度であるが、より長い時間がかかる場合もある。このため、長期使用では初回のみならず複数回で評価することが勧められる。採血は投与直前（トラフ）に行うことが望ましいが、必ずしもトラフ値にこだわる必要はない。治療域濃度は 250～800 ng/mL が指標となる^{30, 32, 33)}。副作用の発現リスクが高い場合や副作用が疑われる場合などには、定常状態に達していなくても血中濃度を測定することが勧められる。その際はトラフ値にこだわる必要はない。

1.5

強心薬（ジゴキシン）

CQ9

ジゴキシンを使用している不整脈患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

ジギタリス中毒の発現を減少させる可能性があり、有用である。ただし、血中濃度値の解釈には服薬した時間と採血した時間が重要で、適切なタイミングで採血を行うことが求められる。

エビデンスレベル IVb

推奨グレード B

解説：ジゴキシン治療での問題はジギタリス中毒である（表3）^{38, 39)}。高血中濃度はジギタリス中毒の危険因子になることが報告されている³⁹⁻⁴¹⁾。よってジゴキシン治療において血中濃度を測定し用量調整を行えばジギタリス中毒を減少させることが示されてきた^{4, 5, 42-44)}。ジゴキシンは腎排泄率が高いことから、腎機能が低下すると血中濃度が上昇する。治療効果が十分得られない場合には、血中濃度値を確認することで、増量の必要性あるいは服薬アドヒアランスの問題などを検討するための情報となる。

なお、血中濃度値の評価にあたっては、適切なタイミングで採血を行う必要がある。不適切な条件（血中濃度測定

表3 ジギタリス中毒の症状と徴候

1. 心臓障害（心毒性）
自動能亢進、遅延後脱分極による不整脈 心室期外収縮 促進接合部調律 単源性あるいは多源性の心室二段脈 心室頻拍 二方向性心室頻拍 伝導遅延あるいは不応期延長による不整脈 心静止 洞房ブロック 1度あるいは2度（Wenckebach型）房室ブロック、高度房室ブロック あるいは完全房室ブロック WPW症候群の副伝導路を介した伝導亢進 ブロックを伴った多源性あるいは発作性心房頻拍 心室固有調律、房室解離
2. 消化器症状
食欲不振 嘔気 嘔吐 下痢 腹痛 腸管虚血/梗塞
3. 中枢神経系
視覚障害（霧視、黄視） 頭痛 脱力 （浮動性）めまい 無気力 錯乱 精神障害（不安、うつ、せん妄、幻覚）
4. その他
女性化乳房 血小板減少 重度高カリウム血症

WPW：Wolff-Parkinson-White
(Eichhorn EJ, et al. 2002³⁹⁾ より改変引用)

の目的が明確でない、定常状態に達していない、服薬後6時間以内、など）では、血中濃度値が治療域から外れていても評価ができない⁴⁵⁻⁴⁷⁾。

CQ10

ジゴキシンを使用している心不全患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

ジゴキシン治療に伴う副作用を減少させる可能性があり、有用である。ただし、血中濃度値の解釈には服薬した時間と採血した時間が重要で、適切なタイミングで採血を行うことが求められる。

エビデンスレベル IVb

推奨グレード B

解説：ジゴキシンには血中濃度依存性の副作用があり、血中濃度値がジギタリス中毒の予知因子になると報告されて

いる^{40,41)}。洞調律で低心機能（左室駆出率 45% 以下）の慢性心不全患者を対象とし、心不全に対する β 遮断薬療法が確立する以前にジゴキシンの有用性を検討した DIG (Digitalis Investigation Group) trial⁴⁸⁾ の post-hoc 解析において、男性では血中濃度と死亡率に関係があり、0.5～0.8 ng/mL 群でのみプラセボ群と比較して死亡率が有意に低く、1.2 ng/mL 以上の群では死亡率が有意に高かったと報告された⁴⁹⁾。現在、心不全患者に対するジゴキシンの目的は生命予後の改善ではなく、心不全症状の改善および心不全入院の減少であり、副作用を極力回避するため低血中濃度域に管理することが望まれる⁵⁰⁾。ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行うことは、安全性確保のうえで有用であると考えられる。

HTU12

ジゴキシンの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

定常状態のトラフ（服薬後 12～24 時間）での採血が勧められる。トラフでの採血が困難な場合は、消失相にあたる服薬後 6 時間以降での採血が望ましい。なお、服薬後 6 時間未満の場合は、その値の解釈には限界があり、評価できるのは濃度依存性の副作用あるいは服薬アドヒアランスに限られるかもしれない。

解説：ジゴキシンは血中濃度と組織中濃度とが平衡に達するまでに時間がかかる。経口投与では最終服薬後 6～8 時間程度経過しないと十分心臓に分布せず、血中濃度は作用部位である心筋での薬物濃度を反映しないとされる。したがって、採血時期は次の服用直前（トラフ）が最も勧められ、日常診療でそれが困難な場合は服薬後 6～8 時間以降が望ましい（図 4）⁵¹⁾。採血時期は血中濃度が定常状態に達した時点（腎機能正常例の場合は服薬開始 7 日以後、あるいは用量変更後 7 日以上経過した時点。腎機能障害があ

る場合は最低でも消失半減期×4 を超えた時点）が望ましい（図 5）⁵¹⁻⁵⁵⁾。なお、血中濃度依存性の副作用や効果増強が疑われる場合はこの限りでなく、その時点で採血して血中濃度値の評価を行う。

HTU13

長期ジゴキシン治療中に血中濃度モニタリングを行う際には、どのくらいの間隔で採血をすればよいでしょうか？

回答

長期ジゴキシン治療中の患者（とくに外来患者）に対する血中濃度モニタリングの頻度や間隔に関する明確な指標はない。効果の変化、副作用、薬物相互作用が疑われる場合、病態の変化がある場合などにはその状況に応じて採血を行う。なお、目的とする効果が維持され、

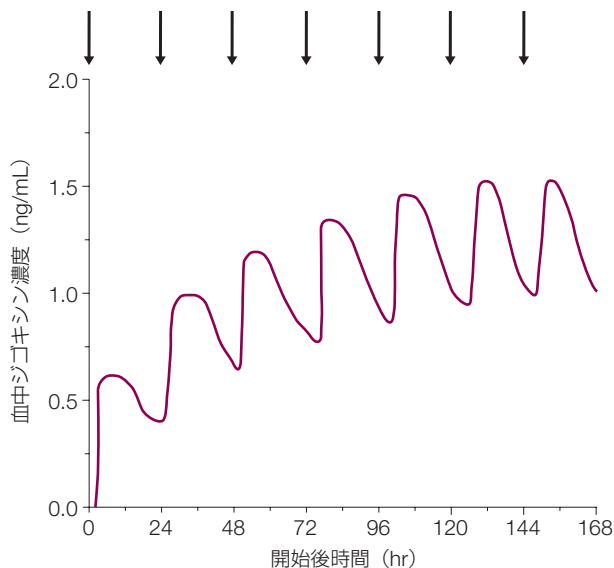


図 5 ジゴキシン連続投与時の血中濃度推移と定常状態

矢印は服薬時。

(Kramer WG, et al. 1979⁵⁵⁾ より)

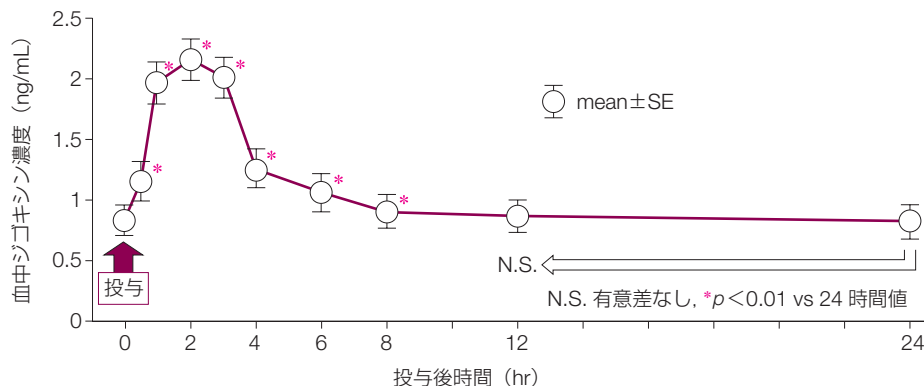
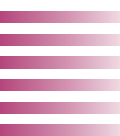


図 4 定常状態における血中ジゴキシン濃度の経時的変動

(Miyashita H, et al. 1986⁵¹⁾ より改変引用)



病態が安定し、治療内容にも変更がない患者に対しては、ルーチンに血中濃度を測定する必要はないが³、年1回の血中濃度モニタリングを行うことは受け入れられる。

解説：ジゴキシン使用患者に血中濃度モニタリングを行うことが副作用軽減に役立つことは知られている^{4,5)}が、ルーチンにジゴキシンの血中濃度を測定することが治療効果を高め、副作用を軽減するというエビデンスはない。

対象患者によって血中濃度測定の目的は異なるため、血中濃度モニタリングの間隔は一概には決められない。長期治療中に心電図所見が変化した場合、副作用が疑われる場合、病態の変化がジゴキシンの薬物動態や効果に影響する場合など、状況の変化に応じて血中濃度を確認する。

ジゴキシン治療の目的としている効果が維持され、病態が安定し、治療内容にも変更がない患者であっても加齢による生理機能の変化があるため、年1回血中濃度モニタリングを行うことは受け入れられる。

HTU14

血中ジゴキシン濃度の治療域はどのように設定すべきでしょうか？

回答

効果が得られれば低濃度が望ましい。安全性を加味した血中ジゴキシン濃度の治療域は、(0.5)～1.5 ng/mL が妥当と考えられる。なお、収縮不全による心不全患者では、0.9 ng/mL 以下を目安にすることが望ましい。

解説：血中ジゴキシン濃度の治療域は、一般に0.5～2.0 ng/mL といわれてきた^{2,38)}。この背景には血中ジゴキシン濃度が2.0 ng/mL 以上になると副作用（ジギタリス中毒）の発現が増加するとされてきたことがある^{44,56)}。日本人を対象とした研究では、消化器系の副作用が血中ジゴキシン濃度1.5 ng/mL 以上で出現しやすいという報告⁵⁷⁾があり、一方1.4 ng/mL 未満では心外性副作用は認められなかったという報告もある⁵⁸⁾。血中濃度モニタリングの目的は副作用（とくに心外性副作用）の予防であり、効果が得られれば低濃度が望ましい。これまでの報告から、血中ジゴキシン濃度の治療域は(0.5)～1.5 ng/mL が妥当と考えられる⁵⁹⁾。

低心機能（左室駆出率45%以下）の慢性心不全患者を対象としたDIG trialのpost-hoc解析において、男性では低濃度域（0.5～0.8 ng/mL）にあったジゴキシン使用群でプラセボ群と比較して死亡率が低く、1.2 ng/mL 以上の場合は死亡率が高かったことが報告された⁴⁹⁾。また、女性でも低濃度域（0.5～0.9 ng/mL）が効果および安全性のうえで望ましいことが示された⁶⁰⁾。現時点では収縮不全の慢性心不全患者に対してジゴキシンを使用する際には、0.9 ng/mL

以下の低濃度域を目安に管理することが望ましい。

HTU15

メチルジゴキシンの血中濃度モニタリングはジゴキシン濃度でよいのでしょうか？

回答

メチルジゴキシンは免疫法では交差反応性があるため、ジゴキシン濃度として測定される。免疫法により測定されるジゴキシン濃度はメチルジゴキシンと代謝物であるジゴキシンの総和と考えられるため、臨床的には代用可能である。また、メチルジゴキシンとジゴキシンの薬剤切り替え時には血中濃度を確認することが勧められる。

解説：現在、ジゴキシンの血中濃度は酵素免疫測定法（enzyme immunoassay; EIA）で測定されることが多く、この方法はメチルジゴキシンにも交差反応性があるため、両者ともジゴキシン濃度として測定される。メチルジゴキシンの正確な濃度を測定するには別の方法（HPLC法など）が必要であるが、メチルジゴキシンとジゴキシンのあいだで分子量および抗体（交差）反応性に大差がないことを考慮すると、EIAで測定されるジゴキシン濃度（メチルジゴキシンとジゴキシンの総和として）で臨床的には十分代用可能と考える。

また、メチルジゴキシンとジゴキシンの薬剤切り替え時の用量設定には注意が必要である。両者はバイオアベイラビリティが異なり、薬物動態に個体間および個体内変動もあるため、ある一定の比で用量を決定するのは難しい。このため薬剤の切り替え時にはその前後で血中濃度を測定することが勧められる。

HTU16

ジゴキシンの血中濃度モニタリングを実施する際には、内因性のジゴキシン様免疫反応陽性物質やジゴキシン様の化学構造を有する薬物に注意する必要があるのでしょうか？

回答

予想以上の血中濃度高値が得られた場合、ジゴキシン様免疫反応陽性物質（digoxin-like immunoreactive substance; DLIS）の存在を考える。ジゴキシン中毒症状の有無や患者背景（腎障害患者、肝障害患者、新生児、妊婦など）、併用薬（ジゴキシン様の化学構造を有する物質を含有する薬物など）の確認を行う。

解説：内因性のDLISは、新生児、妊婦、腎障害患者および肝障害患者の検体中で検出されることがある。このような因子がEIAによるジゴキシン濃度値を上昇させることが、複数の研究で明らかにされている⁶¹⁻⁶³⁾。

内因性または外因性のDLISが血中ジゴキシン濃度測定

結果に及ぼす影響は、測定法によって異なるため、測定試薬の添付文書や文献情報における DLIS の情報を確認して測定を行うことが推奨される^{62,64,65)}。また、そのために測定法間で血中ジゴキシン濃度に差がみられることがある⁶⁶⁻⁶⁸⁾。

HTU17

ジギタリス中毒は血中ジゴキシン濃度に依存するのでしょうか？

回答

ジギタリス中毒は必ずしも血中ジゴキシン濃度のみに依存するものではないが、高血中濃度はその危険因子の一つである。1.5 ng/mL 以上になると、心外性のジギタリス中毒発現のおそれがある。

解説：ジギタリス中毒の症状には、心毒性（心性）のものと心外性（消化器症状、神経症状、視覚異常など）のものがある（表3 [69頁参照]）³⁹⁾。血中ジゴキシン濃度とジギタリス中毒には関連があり、高血中濃度ではジギタリス中毒の発現が多いことが古くから報告されている^{41,69)}。

ジギタリス中毒は、その症候や徴候によって出現する血中濃度域（閾値）が異なるといわれる。心性のジギタリス中毒の要因には患者側の問題（加齢による生理機能低下・腎機能低下、基礎心疾患、潜在する洞機能障害や房室伝導障害など）と、増悪因子（低酸素血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、高カルシウム血症など）が絡むため、単純に血中濃度だけでは説明できない。日本人を対象とした報告では、血中ジゴキシン濃度が 1.5 ng/mL 以上になると消化器症状など心外性のジギタリス中毒症状が出現するという結果が多い（図6）^{57,58,70)}。

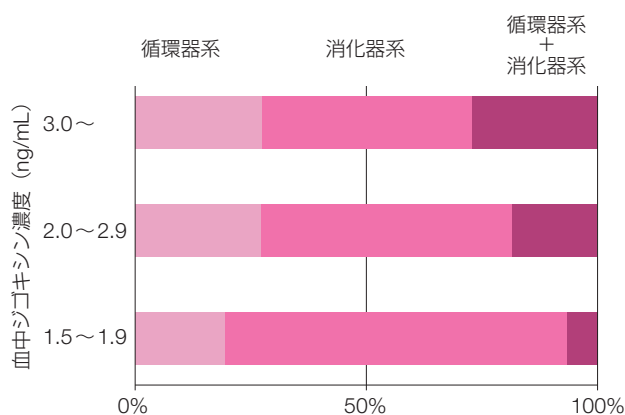


図6 日本人における血中ジゴキシン濃度と副作用の内容（割合）

1988～1993年に単施設で行われたジゴキシンのTDM約2,500件のうち、ジゴキシンの副作用を呈した例における検討。（上野和行，他．1995⁵⁷⁾より改変引用）

2.

感染性心内膜炎時の抗菌薬

CQ11

バンコマイシンを使用している感染性心内膜炎患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

各患者に応じた適切な血中濃度治療域を確認することは、至適用量の設定や副作用回避の助けになる。とくに効果が不十分なときの用量再検討、血中濃度依存性の副作用の回避、患者の病態変化時の治療評価に有用である。

エビデンスレベルⅠ,Ⅲ

推奨グレードA

解説：血中濃度をパラメータとした血中濃度—時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve; AUC）/ 最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration; MIC）低値の患者では、死亡率が高いことが報告されている⁷¹⁾。疣腫によりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA）へのバンコマイシンの浸透が低下する可能性から^{72,73)}、感染性心内膜炎ではトラフの血中濃度を高く保つことが必要であると考えられている⁷³⁾。英国、米国ともに、感染性心内膜炎抗菌薬治療ガイドラインではバンコマイシンの血中濃度（トラフ値）を 15～20 μg/mL に調整することが推奨されている^{74,75)}。一方で、腎毒性イベント発生に対しては初期のトラフ値 > 15 μg/mL が危険因子となっている⁷⁶⁾。

CQ12

アミノグリコシド系抗菌薬を使用している感染性心内膜炎患者に対し、血中濃度モニタリングを行うことは治療に有効ですか？

回答

各患者に応じた適切な血中濃度治療域を確認することは、至適用量の設定や副作用回避の助けになる。とくに血中濃度（トラフ値）依存性の腎機能障害の回避、患者の病態変化時の治療評価に有用である。

エビデンスレベルⅡ

推奨グレードB

解説：アミノグリコシド系抗菌薬による腎機能障害はトラフ値の上昇や累積投与量の増大などに関連があり、血中濃度を用いたTDMの実施により副作用が減少することが報告されている⁷⁷⁾。グラム陽性菌感染に対する治療においては、1日1回大量投与ではなく分割投与を行う場合の目安として、トラフ値 < 1 μg/mL、ピーク値 3～5 μg/mL

が推奨されている⁷⁴⁾。

HTU18

バンコマイシンの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

原則として投与前 30 分以内のトラフ値を測定し、ルーチンでのピーク値 (C_{peak}) 測定は推奨しない。腎機能正常例の場合、投与 3 日目に採血を行い、以降、1 週間に 1 回採血を行う TDM 実施を推奨する。ただし、腎機能が不安定な時期にはより頻回の測定が必要となる。

解説：バンコマイシンについては AUC/MIC が有効性ならびに細菌学的な効果の指標として有用であるが、トラフ値と AUC には相関性が認められることから、原則として定常状態におけるトラフ値を測定する^{75, 78)}。トラフ値の評価は、腎機能正常例では 1 日 2 回投与、腎機能低下例では 1 日 1 回投与が基準となり、感染性心内膜炎では 15～20 $\mu\text{g/mL}$ と高いトラフ値を目標とする。腎機能正常例では、投与 3 日目にはバンコマイシンの血中濃度は定常状態に達している⁷⁹⁾ が、腎機能低下時には消失半減期が延長する^{80, 81)} ことから、のちに再評価が必要となる。バンコマイシン投与が長期にわたる場合には、腎機能低下およびトラフ値上昇に十分注意する必要がある。

HTU19

アミノグリコシド系抗菌薬の血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

原則として投与前 30 分以内のトラフ値と点滴開始 1 時間後のピーク値 (C_{peak}) を測定する。腎機能正常例の場合、投与 2 日目または 3 日目に採血を行い、以降、1 週間に 1 回採血を行う TDM 実施を推奨する。ただし、腎機能が不安定な時期にはより頻回の測定が必要となる。

解説：アミノグリコシド系抗菌薬は C_{peak}/MIC が有効性ならびに細菌学的な効果の指標として有用であり⁸²⁾、またトラフ値の上昇と腎毒性が関連する⁸³⁾ ことから、トラフ値とピーク値の 2 つが得られるタイミングでの採血を行う。トラフ値は投与前 30 分以内に採血を行う。ピーク値は組織分布が完了した時点における血中濃度とし、点滴開始 1 時間後に採血を行う⁸⁴⁾。採血時期は原則としていずれも定常状態とする⁸⁴⁾。アミノグリコシド系抗菌薬の初回の採血は 2 日目でも可能であるが、腎機能が低下している場合も多く 3 日目が実際的である。

HTU20

テイコプラニンの血中濃度モニタリングを行う際に、採血のタイミングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

負荷投与後の血中濃度を評価するために、腎機能の程度にかかわらず 3 日投与後の 4 日目のトラフ値を測定する。早期に血中濃度を確認するために 2 日投与後の 3 日目のトラフ値を測定する場合には、最終投与から 18 時間以上経過してから行う。以降、1 週間に 1 回の TDM 実施を推奨する。ただし、腎機能が不安定な時期にはより頻回の測定が必要となる。

解説：日常診療で使用されるテイコプラニンの治療域濃度では、血中濃度依存性の副作用発現はまれであり、TDM は効果発現の確認を目的として行う。重度感染症や複雑性感染症（感染性心内膜炎、骨関節感染症など）では目標トラフ値を 20 $\mu\text{g/mL}$ 以上に設定することが推奨される⁸⁵⁻⁸⁷⁾。投与開始から 3 日間は腎機能の程度にかかわらず一定のプロトコルに従い、投与開始 4 日目から腎機能に合わせて用量調整を行う。TDM の方法は確立していないが、これまでの報告では 4 日目のトラフ値が中心となっている。テイコプラニン投与後、分布相が完了していない時点での採血は血中濃度値が高くなるため、最終投与から 18 時間以上経過した時点で採血を行う⁸⁴⁾。

3.

特殊病態での変化

3.1

腎障害患者・血液透析患者

HTU21

腎障害患者・血液透析患者に抗不整脈薬を使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

ジソピラミド、シベンゾリン、プロカインアミド、ピルシカイニド、ソタロールは腎排泄型薬物であり、フレカイニドも腎から排泄される。血中濃度は定常状態のトラフ（次回投与の直前）値を測定するが、腎排泄型薬物では定常状態に到達する時間が延長する。

解説：腎排泄型薬物は、腎機能の低下に応じて用量を減らすか投与間隔を延長する。抗不整脈薬のなかでは腎排泄型薬物としてピルシカイニド、ソタロール、シベンゾリン、プロカインアミド、ジソピラミドがあり、肝腎消失型薬物

としてフレカイニドがある。

腎障害患者に腎排泄型の抗不整脈薬を投与する際には、薬物の体内動態に及ぼす腎機能の影響を考慮しなければならない。さらに、血液透析（hemodialysis; HD）患者では HD による薬物除去率に関する情報や、 α_1 -酸性糖蛋白との結合率の変化も考慮する必要がある。ただし、通常示される薬物血中濃度は総濃度であり、非蛋白結合形（遊離形）薬物の動態まで知することは困難である。

効果と副作用を確認するためには、消失半減期（腎排泄型薬物では腎機能の低下とともに延長する）の4～5倍以降で達する定常状態のトラフに採血するのが望ましい。

一般に蛋白結合率が低く（＜80%）かつ分布容積が小さい（＜1 L/kg）薬物は HD で除去されるが⁸⁸⁾、シベンゾリンは分布容積が5～7 L/kg と大きく HD では除去されないため、初期投与設計を誤ってはならない。基本的に、HD 患者において HD で除去される薬物は HD 後に投与する。

HTU22

腎障害患者・血液透析患者にジゴキシンの使用の際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

定常状態のトラフ（服薬 12～24 時間）での採血が勧められる。トラフでの採血が困難な場合は、消失相にあたる服薬後 6 時間以降での採血が望ましい。ジゴキシンは腎排泄型薬物であるため、腎機能に応じた投与設計が必要である。末期腎障害患者・HD 患者では、定常状態になるのに2～3 週間を要するため、それ以降の採血が適切である。

解説：ジゴキシンは尿中未変化体排泄率 70% の腎排泄型薬物であり、腎障害患者では腎機能に応じた減量が必要である。さらに腎障害患者では消失半減期が延長するため、定常状態に達するのに時間を要する。腎障害患者では投与開始後 1 週間以降、末期腎障害患者・HD 患者では 2～3 週間以降の採血が適切である。

ジゴキシンの分布容積は腎機能正常例で 4～8 L/kg と大きく、主要分布組織は骨格筋である。腎機能の低下に伴いジゴキシンの分布容積は小さくなるものの、末期腎障害患者でも 4～5 L/kg と大きく⁸⁹⁾、いかなる血液浄化法でも効率よく除去することはできない^{90,91)}。このため、初期投与設計および血中濃度測定が重要となる。HD 患者の採血は HD 開始時が推奨されるが、午前 HD の患者では α 相での採血にならないよう HD 後などに服用するよう指導する。

腎障害患者では DLIS の干渉を受けやすく、免疫測定法の種類によっては偽性高値を示すことがある（HTU16

$$G = 1 - fe \times (1 - \overline{CCr} / CCr)$$

fe：尿中未変化体排泄率

CCr：患者のクレアチニンクリアランス（mL/min）

CCr：腎機能正常例のクレアチニンクリアランス

(= 120～130 mL/min *Jaffe 法測定なら 100 mL/min)

① 投与間隔を一定にして投与量（D）を変更する場合

$$D' = D \times G$$

② 投与量を一定にして投与間隔（T）を変更する場合

$$T' = T / G$$

図 7 腎障害時の投与設計：Giusti-Hayton の方法

[71頁] 参照)⁹²⁾。また、HD 患者ではジゴキシンの P-糖蛋白阻害薬および誘導薬による影響は腎機能正常例と同等である⁹³⁾。

● 腎障害患者の投与量設定

腎障害患者では、「未変化体もしくは活性代謝物の尿中排泄率が高い薬物」を減量することが原則である。

腎機能低下例での投与量・投与間隔の簡便な調整法としては、Giusti-Hayton の方法がある（図 7）⁹⁶⁾。たとえば、クレアチニンクリアランス（CCr）30 mL/min の患者において腎機能正常例（CCr 120 mL/min）にジゴキシンの（尿中未変化体排泄率 [fe]：0.7）0.125 mg を 1 日 1 回投与する場合と同じ効果を得るためには、 $G = 1 - 0.7 \times (1 - 30/120) \div 0.48$ で、1 日 1 回投与で投与量を変更する場合には $0.125 \text{ mg} \times 0.48 = 0.060 \text{ mg}$ となる。

投与量を 0.125 mg にして投与間隔を変更する場合には 24 時間 / 0.48 = 50 時間となり、投与間隔は 2 日に 1 回となる。

HTU23

感染性心内膜炎を合併した腎障害患者・血液透析患者にバンコマイシンを使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

非 HD 患者では、原則として投与前 30 分以内のトラフ値を測定する。HD 患者では HD 開始前に採血し、HD 終了後にバンコマイシンを追加投与することが推奨される。ルーチンでのピーク値測定は推奨されない。腎機能の低下とともに定常状態に達する時間が延長し、HD 患者では 2～3 週間を要する。非 HD 患者・HD 患者のいずれの場合も早期に治療域濃度に到達させるために、初回負荷投与 15～20 mg/kg（重度腎障害患者および HD 患者では 25～30 mg/kg）を行う。

解説：腎障害患者では免疫能が低下し、HD 患者では感染性心内膜炎の頻度は非 HD 患者の 17 倍高いことが報告されており⁹⁴⁾、予後も不良である。バンコマイシンは尿中未変化体排泄率が約 90% の腎排泄型薬物であるため、腎機能の低下に応じた減量を必要とする。一方で、感染性心内膜炎の場合、高いトラフ値 (15～20 µg/mL) が必要とされ、血中バンコマイシン濃度上昇に伴うさらなる腎機能悪化が懸念される。長期投与を要するため、治療継続のためにも血中濃度の確認が必要である。

腎機能の低下とともにバンコマイシンの定常状態に達する時間が延長し、HD 患者では定常状態に達するまでに 2～3 週間を要する。早期に治療域濃度に到達させるために、15～20 mg/kg (重度腎障害患者および HD 患者では 25～30 mg/kg) の初回負荷投与は必須である。

非 HD 患者では、トラフ値として投与前 30 分以内に採血を実施する。HD 患者では HD 開始前に採血し、HD 終了後に追加投与することが推奨される。血中濃度の適正性を評価するため、1 週間以内の早期に血中濃度モニタリングを実施する。HD 後には顕著なリバウンド現象が認められるため、HD 終了直後の血中濃度は、体内薬物濃度を正確には反映しない⁹⁵⁾。

3.2

肝硬変

HTU24

肝硬変患者に抗不整脈薬を使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

肝代謝の寄与が大きい抗不整脈薬は、肝硬変の進行に伴って体内からの消失が遅延するため、肝障害の重症度に応じて投与量を減量し、血中濃度を確認することが望ましい。とくに Child-Pugh 分類クラス C の肝硬変患者では、減量の検討が必要である。

解説：多くの肝代謝型抗不整脈薬は、肝硬変患者においては体内からの消失が遅延する可能性があるため、定期的に血中濃度モニタリングを実施し投与量の調節を検討することが望ましい (表 4)。フレカイニドは、肝硬変患者においては消失クリアランスが健常者と比較して 42% 低下し、消失半減期も 5 倍に延長する⁹⁷⁾。プロパフェノンは、肝障害患者においては消失クリアランスの低下率は低い (約 25%) が、消失半減期は健常者と比較して 2.5 倍に延長し、バイオアベイラビリティも 3.6 倍に上昇する⁹⁸⁾。リドカインは、重度の肝硬変患者 (Child-Pugh 分類クラス C) にお

表 4 肝硬変患者における肝代謝型抗不整脈薬の消失遅延と投与量調節

薬物	主要代謝酵素	肝硬変患者における消失クリアランス	望ましい投与量
キニジン	CYP3A4	変化なし ^{103, 104)} (半減期は延長)	推奨なし
プロカインアミド	N-アセチル化転移酵素	十分なデータなし	推奨なし
ジソピラミド	CYP3A4	十分なデータなし	推奨なし
アブリンジン	CYP2D6	データなし	推奨なし
メキシレチン	CYP2D6, 1A2	低下 ¹⁰²⁾	3 分の 1
リドカイン	CYP3A4	低下 ⁹⁹⁻¹⁰¹⁾	2～3 分の 1
フレカイニド	CYP2D6, 1A2	低下 ⁹⁷⁾	2～3 分の 1
プロパフェノン	CYP2D6	低下 ⁹⁸⁾	2～3 分の 1
アミオダロン	CYP3A4	データなし	推奨なし
ベプリジル	CYP2D6	データなし	推奨なし

参考 肝障害の重症度に関する Child-Pugh 分類¹⁰⁵⁾

スコア	1	2	3
肝性脳症	なし	軽度 (I～II 度)	昏睡 (III 度以上)
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン (mg/dL)	< 2.0	2.0～3.0	> 3.0
血清アルブミン (g/dL)	> 3.5	2.8～3.5	< 2.8
プロトロンビン時間の延長 (sec)	1～4	4～6	> 6
Child-Pugh 分類 クラス A: 合計スコア 5～6 点 クラス B: 合計スコア 7～9 点 クラス C: 合計スコア 10～15 点			

(Pugh RN, et al. 1973¹⁰⁵⁾ より)

いては消失クリアランスが健常者と比較して28～56%低下し、消失半減期も2.6～4.2倍に延長する⁹⁹⁻¹⁰¹⁾。メキシレチンは、進行したアルコール性肝硬変患者においては消失クリアランスが健常者と比較して28%低下し、消失半減期が約3倍に延長する¹⁰²⁾。アプリンジン、アミオダロン、ペプリジルは、肝代謝の寄与が大きい薬物であり、肝硬変の進行に伴い体内からの消失が遅延する可能性があるため、定期的に血中濃度モニタリングを行うことは受け入れられる。

肝代謝と腎排泄の両者によって消失する薬物であっても、肝硬変患者で腎機能の低下を伴う場合には血中濃度が急激に上昇するおそれがあるため、定期的に血中濃度モニタリングを行うことは受け入れられる。

3.3

甲状腺機能障害

HTU25

甲状腺機能障害患者にジゴキシンを使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

甲状腺機能亢進状態では血中ジゴキシン濃度が低下し、甲状腺機能低下状態では上昇する。甲状腺機能が悪化した場合や甲状腺機能が改善した場合には、ジゴキシンの効果を評価するとともに血中濃度を測定し、投与設計を再検討する。

解説：甲状腺機能亢進状態では血中ジゴキシン濃度が低下し、甲状腺機能低下状態では上昇することを報告した論文が複数ある¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾。血中ジゴキシン濃度は、甲状腺機能亢進症患者において14%低下し、甲状腺機能低下症患者において35%上昇している¹⁰⁷⁾。

一方、甲状腺機能が正常化することにより、甲状腺機能障害に伴う血中ジゴキシン濃度の変化も改善することが報告されている^{107, 108)}。このため、甲状腺機能が悪化した場合だけでなく、薬物治療などにより甲状腺機能が改善した場合にも、臨床効果を評価するとともに血中ジゴキシン濃度の測定を行い、投与設計を再検討することが望ましい。

3.4

高齢者

HTU26

高齢者に抗不整脈薬を使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

高齢者では生理機能が低下している。とくに腎機能（糸球体濾過量）が低下しており、腎排泄率が高い薬物は腎クリアランスが低下し、消失半減期が延長する。一般的には、定常状態での採血による血中濃度モニタリングが勧められる。可能ならトラフ、あるいは消失相での血中濃度が望ましい。高齢者では定常状態に達する前に効果（副作用を含む）が認められることがあり、その時点での確認も有益である。また、初期投与量は慎重に設定することが望ましい。

解説：高齢者では若年者と比較して、生理機能が低下している。とくに糸球体濾過量や腎血流量が低下しており、腎排泄率が高い（尿中未変化体排泄率50%以上）薬物の全身クリアランスは大きく低下する。血中濃度が定常状態に達するには消失半減期の4～5倍の時間が必要であるが、腎排泄率の高い薬物ではクリアランスが低下し、消失半減期が延長する。このため血中濃度が定常状態に達するまでに時間を要し、さらに高血中濃度になる可能性もある。よって、定常状態でなくても血中濃度の測定を行い、確認することが望ましい。高齢者においては、腎排泄率の高い抗不整脈薬を投与する際には、初回投与量を慎重に設定することが肝要である。腎機能と年齢を考慮した初期投与ノモグラムなどは、初期用量設定の参考となる。

高齢者では急激な病態変化、生理機能の変化、蛋白量の低下、脱水などを生じやすく、薬物のクリアランスおよび血中非結合形分画が変化する。このため、全身状態の変化に応じた血中濃度モニタリングが勧められる。必ずしも非結合形分画のモニタリングでなくても、総濃度のモニタリングから評価可能であるが、非結合形分画の変化から遊離形濃度が上昇すると、総濃度が治療域内でも効果（副作用も含む）が強くなる可能性がある。

HTU27

高齢者にピルシカイニドを使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

定常状態となる投与開始後4～5日目以降での採血（トラフあるいは排泄相）が勧められる。ただし、それまでに効果の増強や副作用などが疑われる場合は、その時点での確認が有益である。また、投与量を変更した

体重 (kg) CCr (mL/min)	～50	50～70	70～
0～19	(25 mg/2 日)		
20～29	25		50
30～39	50	50	75
40～59		75	100
60～79		75	100
80～99	75	100	150
100～			

図8 腎機能を指標としたピルシカイニド初期投与ノモグラム (mg/日)

男性 = (140 - 年齢) × 体重 / (72 × SCr)

女性 = 男性値 × 0.85

CCr: クレアチニンクリアランス, SCr: 血清クレアチニン値

場合も、変更後4～5日目以降に採血を行い、血中濃度を確認することが望まれる。なお、腎機能に変動がない場合は投与量に依存して血中濃度が変動する。

解説: ピルシカイニドの約90%は未変化体で腎から排泄されるため、全身クリアランスは腎機能に大きく影響を受ける。高齢者では腎機能が低下していることから、慎重な投与設計が必要である。ピルシカイニドは消失半減期が短い（健常成人では4～5時間）ため、通常、投与2～3日後に血中濃度は定常状態に達する。高齢者にピルシカイニドを使用する場合には、初期投与量の慎重な設定と投与初期の血中濃度のモニタリングが重要である。母集団解析に基づく初期投与ノモグラムの報告があり、これらを参考にして初期用量を設定することが勧められる（図8）^{109,110)}。

HTU28

高齢者にジゴキシシンを使用する際には、血中濃度モニタリングはどのようにすればよいでしょうか？

回答

定常状態のトラフ（服薬後12～24時間）での採血が勧められるが、トラフでの採血が困難な場合は、消失相にあたる服薬後6時間以降での採血が望ましい。高齢者では腎機能が低下しており定常状態に達する時間が延長するため、腎機能に応じた投与設計が必要である。また、低体重や筋肉量の少ない高齢者では血中濃度が高値となりやすい。

解説: 高齢者では腎機能が低下し、併用薬が多く、虚弱者では筋肉量が減少しているため、腎排泄型であるジゴキシシンの血中濃度は上昇しやすい¹¹¹⁾。ただし加齢に伴う腎機能低下や筋肉量の減少は画一的ではないため、個別に腎機能を算出してジゴキシシンの投与設計を行い、血中濃度モニタリングを実施することによって用量・投与間隔を調整す

る。嘔気、食欲不振、下痢、錯乱、見当識障害、視覚異常、高度徐脈などの副作用が現れたらジゴキシシン中毒が疑われるため、来院するよう指導する。

3.5

小児

HTU29

抗不整脈薬を小児に使用する場合は、血中濃度治療域は成人と同じでしょうか？

回答

小児に関する抗不整脈薬の血中濃度モニタリングを検討した報告はないが、目標とする血中濃度（治療域）は成人とほぼ同じと考えてよい。

解説:

● 小児における抗不整脈薬の用法・用量と参考血中濃度治療域

● リドカイン

適応疾患：おもに心室頻拍（心房筋に対しては作用が弱い）

静注薬：1～2 mg/kg、緩徐に静注

持続静注：1～3 mg/kg/hr（15～50 μg/kg/min）

参考血中濃度治療域：1～5 μg/mL

肝臓で代謝後に70%が尿中に排泄され、消失半減期は健常成人で2時間以下と短い。

● メキシレチン

適応疾患：おもに心室頻拍（心房筋に対しては作用が弱い）、またQT延長症候群（とくにLQT3）

静注薬：2～3 mg/kg、緩徐に静注

持続静注：0.4～0.6 mg/kg/hr

経口薬：5～10 mg/kg/日 投与回数は分3が一般的

参考血中濃度治療域：0.5～2 μg/mL

肝臓で代謝後に尿中に排泄され、消失半減期は健常成人で10時間と長い。

● ジソピラミド

適応疾患：心房不整脈、心室不整脈、上室頻拍

静注薬：1～2 mg/kg、5～20分かけて静注

経口薬：5～10 mg/kg/日

参考血中濃度治療域：2～4 μg/mL

一部は肝臓で代謝され、遊離形とともに尿中に排泄される。小児において有効な血中濃度を得るためには、成人に比して体重あたりでより多くの経口投与量を要する¹¹²⁾。抗コリン作用による心房頻拍時の心室レートの上昇や緑内障の悪化、排尿困難、便秘、他に低血糖や無顆粒球症もみられることがある。

• ビルシカイニド

適応疾患：頻脈性不整脈（上室性および心室性）

静注薬：1～1.5 mg/kg、10 分かけて静注

経口薬：2 mg/kg/日

参考血中濃度治療域：0.2～0.9 μg/mL

ほとんどが未変化体のままで尿中に排泄され、消失半減期は成人で約 4 時間。

• フレカイニド

適応疾患：頻脈性不整脈（発作性心房細動・粗動、発作性上室性、心室性）

静注薬：1～2 mg/kg、100～150 mg/m²、緩徐に静注

経口薬：3～5 mg/kg/日 1 歳未満と 12 歳以上では分 2 投与が行われることもある。一般的には分 3 投与が行われている。

小児への適応が承認されている。

参考血中濃度治療域：0.2～1 μg/mL

約 3 分の 1 が肝臓で代謝後、約 3 分の 2 が未変化体のまま尿中に排泄される。小児における経口投与での消失半減期は 1～12 歳が約 8 時間、1 歳未満と 12 歳以上では 11 時間となっている¹¹³⁾。

• プロプラノロール

静注薬：0.05～0.1 mg/kg、緩徐に静注

経口薬：1～4 mg/kg/日 投与回数は分 3 が一般的

参考血中濃度治療域：0.05～0.1 μg/mL

• アミオダロン

静注薬：初期投与量 5 mg/kg（30 分以上かけて）または 1 mg/kg ボーラスを 5 回まで（5 分以上間隔をあけて）、維持量 10 mg/kg/日

経口薬：初期投与量は 10～20 mg/kg（分 1～2）を 1～2 週間、維持量は 5～10 mg/kg（分 1～2）

参考血中濃度治療域：0.5～1.0 μg/mL

• ソタロール

経口薬：1～2 mg/kg から開始、6 mg/kg まで増量（分 2）、または 2 歳以上の小児に対しては体表面積換算で 90～100 mg/m²/日（分 2）で開始、最大 250 mg/m²/日

参考血中濃度治療域：？

• ベプリジル

適応疾患：持続性心房細動、頻脈性不整脈（心室性）。他の抗不整脈薬が使用できない、または無効の場合

経口薬：1～2 mg/kg/日、分 2

参考血中濃度治療域：血中濃度が感度以下でも有効な

場合があるため、患者の状態にあわせて少量から開始することが望ましい。

乳児での投与報告はほとんどない。Ca チャネル抑制作用があるため、ベラパミルと同様に新生児と乳児早期は投与禁忌と考えたほうがよい。

HTU30

ジゴキシンを小児に使用する場合、血中濃度治療域は成人と同じでしょうか？

回答

成人とはほぼ同じと考えてよいが、早産児や腎不全例では投与量を減量する必要がある、より頻回の血中濃度モニタリングを必要とする。

解説：房室伝導抑制目的で使用され、上室不整脈すなわち房室回帰頻拍、房室結節リエントリ頻拍などに適応がある。房室ブロック、Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群、心室頻拍には不適。心不全における有用性はかなり限定的で、第一選択薬として用いられることはまれである。

静注薬：乳幼児 0.04 mg/kg を急速飽和、学童 0.03 mg/kg を急速飽和（いずれも初めに半量、続いて残り半量を 2～3 回に分けて 6～8 時間ごとに緩徐に静注）。

経口薬：乳幼児 0.0075～0.01 mg/kg/日（維持量）、学童 0.005～0.0075 mg/kg/日（維持量）、分 1～2。消失半減期は乳児で 20 時間、小児で 40 時間（成人で 36～48 時間）。

血中濃度治療域：0.5～2.0 ng/mL。治療域が狭いためジギタリス中毒に注意し、急速飽和が不要のときは維持量から開始すると安全である。低カリウム血症にも注意する。

HTU31

小児の感染性心内膜炎に対しグリコペプチド系あるいはアミノグリコシド系抗菌薬を使用する場合、血中濃度治療域は成人と同じでしょうか？

回答

小児の場合、成人で推奨されている抗菌薬投与法に準じるが、目標とする血中濃度（治療域）は成人と同じと考えてよい。

解説：小児の感染性心内膜炎における生命予後の規定因子は、乳児、大きな疣腫（> 20 mm）、心不全、ブドウ球菌感染である。抗菌薬治療（表 5、6）は副作用が少なく、おおむね良好な結果を示す¹¹⁴⁻¹¹⁶⁾。グリコペプチド系あるいはアミノグリコシド系抗菌薬に関しては、定期的に血中濃度を測定し、投与量と投与方法を計画することが望ましい^{117, 118)}。

表 5 感染性心内膜炎に対する抗菌薬療法

起炎菌	抗菌薬	投与期間
レンサ球菌	1. ペニシリン G + ゲンタマイシン 2. アンピシリン + ゲンタマイシン 3. セフトリアキソン + ゲンタマイシン 4. バンコマイシン ± ゲンタマイシン	ペニシリン G : 4 週間 アンピシリン : 4 週間 セフトリアキソン : 4 週間 ゲンタマイシン : 2 週間 バンコマイシン : 4 週間
ブドウ球菌 (メチシリン感受性)	1. セファゾリン ± ゲンタマイシン 2. バンコマイシン ± ゲンタマイシン	セファゾリン : 4 ~ 6 週間 ゲンタマイシン : 2 週間 バンコマイシン : 4 ~ 6 週間
ブドウ球菌 (メチシリン耐性)	バンコマイシン (またはテイコプラニン) ± ゲンタマイシン	バンコマイシン : 4 ~ 6 週間 ゲンタマイシン : 2 週間
腸球菌	1. アンピシリン + ゲンタマイシン 2. バンコマイシン + ゲンタマイシン	アンピシリン : 6 週間 ゲンタマイシン : 4 ~ 6 週間 バンコマイシン : 4 ~ 6 週間
グラム陰性菌 (HACEK)	セフトリアキソン ± ゲンタマイシン	セフトリアキソン : 4 週間 ゲンタマイシン : 2 週間

(日本循環器学会, 「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2008 年改訂版)」¹¹⁶⁾ より引用改変)

表 6 感染性心内膜炎に対する抗菌薬療法 (原因菌不明の場合)

原因菌	抗菌薬	投与期間
血液培養陰性 (術後例)	バンコマイシン ± ゲンタマイシン	バンコマイシン : 6 ~ 8 週間 ゲンタマイシン : 2 週間
血液培養陰性 (非術後例)	セファゾリン + ゲンタマイシン ± ペニシリン G	セファゾリン : 6 ~ 8 週間 ゲンタマイシン : 2 週間 ペニシリン G : 6 ~ 8 週間

● 小児の 1 日投与量 (腎機能が正常な場合)

ペニシリン G : 20 万 ~ 30 万 U/kg/日, 分 4 ~ 6
 ゲンタマイシン : 3 mg/kg/日, 分 3
 バンコマイシン : 30 ~ 40 mg/kg/日, 分 2 ~ 4
 セファゾリン : 100 mg/kg/日, 分 4
 セフトリアキソン : 75 ~ 100 mg/kg/日, 分 2
 アンピシリン : 200 ~ 300 mg/kg/日, 分 4

● 小児における抗菌薬の薬物動態と投与設計

● バンコマイシン

投与量 : 30 ~ 40 mg/kg/日, 分 2 ~ 4

一般的には, 小児 15 mg/kg を 8 時間ごと, 新生児 10 ~ 15 mg/kg を 12 時間ごと (< 1 週), 8 時間ごと (1 週 ~ 1 か月), バンコマイシンの血中濃度モニタリングは投与開始 3 日後と 7 日後に行い, 以降 1 週ごとに行って投与計画を立てる¹¹⁸⁻¹²⁴⁾.

血中濃度 : ピーク値 25 ~ 40 µg/mL, トラフ値 < 10 ~ 15 µg/mL

小児のトラフ値 10 ~ 15 µg/mL は, 過去の小児髄膜炎治療量 (60 mg/kg/日) を投与した場合の血中濃度である. 前向きに検討したデータはないが, 小児における効果的かつ安全な血中濃度であると考えられる.

小児で, 成人のトラフ値である 15 ~ 20 µg/mL と

した場合の有効性および安全性の検討は今後の課題である¹²³⁾.

消失半減期 : 約 2 時間

クリアランスは腎機能に依存するため, 発達に伴う腎機能の変動が大きい小児期では, 消失半減期に幅がある. 新生児 : 6 ~ 10 時間, 3 か月 ~ 3 歳 : 4 時間, 3 歳以上 : 2 ~ 3 時間

副作用 : ピーク値 (聴覚障害と関連) 60 ~ 80 µg/mL, トラフ値 (腎毒性と関連) 30 µg/mL が継続すると副作用が発現すると報告されている.

● テイコプラニン

投与量 : 10 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回, 以後 10 mg/kg/日を 30 分以上かけて点滴静注し, 以降は血中濃度により調節する. この標準投与量ではトラフ値 15 µg/mL 以上を維持できない可能性があるが, 小児

における高用量投与についてはエビデンスがなく、今後の検討課題である¹²⁵⁻¹³²⁾。新生児は初回のみ 16 mg/kg、以後 8 mg/kg/日を 30 分以上かけて点滴静注する。消失半減期：50 時間以上と長く、血中濃度モニタリングは投与 7 日後に行う。トラフ値は 20 µg/mL（できれば 25 µg/mL）を目安とする。ピーク値の測定は一般的ではないが 40 µg/mL 程度。とくに発達に伴う腎機能の変動が大きい小児期には、消失半減期の幅が大きい。

副作用：バンコマイシンより、比較的副作用が少ない。

● アミノグリコシド系抗菌薬（ゲンタマイシン）

投与量：3～7.5 mg/kg/日、分 3

薬物の蓄積の程度が毒性と相関し、蓄積の程度はトラフ値から予測できるので、治療早期からピーク値とトラフ値をモニターすることが望ましい^{118, 133-136)}。

血中濃度：ピーク（投与後 1 時間）値 3～5 µg/mL、トラフ（投与前）値 < 1 µg/mL と通常の血中濃度よりも低めでよい。

消失半減期：小児では約 2 時間。新生児（< 1 週）：3～11.5 時間、新生児（1 週～1 か月）：3～6 時間、乳児：3～5 時間と長く、このため新生児期には、5～7.5 mg/kg を 24 時間ごとに投与するのが一般的である。

投与数日後から、潜在的な腎障害がないかをみるため、血中尿素窒素（blood nitrogen urea; BUN）と血中クレアチニンを定期的に測定する。通常、投与 0.5～1 時間後にピークの血中濃度（5～10 µg/mL）を測定し、治療域に収まるようにする。また、投与直前にトラフの血中濃度（< 2 µg/mL）を測定し、> 2 µg/mL であれば薬物の蓄積を意味するため、たとえピーク値が上昇していなくとも投与量を減らすべきである。

1 日 1 回の投与法は成人と限られた小児で行われており、ピーク値は 2～3 倍高くなるが、通常、トラフ値はきわめて低い。アミノグリコシド系抗菌薬は濃度依存性殺菌を示し、1 日 1 回投与により高血中濃度を達成したほうが効果的である。また、成人では 1 日 1 回投与のほうが 3 回投与に比べて腎毒性の発現はまれであるが、小児では 1 日 1 回投与の経験は限られている¹³⁷⁾。

3.6

妊婦・授乳婦

CQ13

抗不整脈薬の妊婦および授乳婦への適応と注意点について教えてください。

回答

妊婦・授乳婦に対する抗不整脈薬の血中濃度モニタリングを検討した報告はきわめて少ない。血中濃度を測定し、一般的な成人の血中濃度治療域を参考としながら、注意深く観察する必要がある。各抗不整脈薬について、現在（2015 年）の総合的見解を表 7 にまとめる。

エビデンスレベル V

推奨グレード C1

解説：薬物動態学的背景、妊娠による循環血流量増大、血管抵抗および血管透過性の変化、心拍数増加などを含めた心血行動態の変化、そして各臓器の機能変化を考慮し、妊婦では通常よりも頻回に血中濃度を測定しておくことが望ましい。また、胎児への副作用、有害事象のみならず、胎児治療を考慮する場合も含め、薬物の胎盤通過性は重要である。授乳婦においては、乳汁/血漿薬物濃度比（MP 比）、相対的乳児投与量（relative infant dose; RID）、消失半減期、血中最高濃度到達時間、分子量（MW、200 未満では容易に母乳に移行する）などの薬物動態学的指標を利用し、さらに児の条件・状態（早産かどうか、体重、心臓血管形態・機能、腎・肝などの多臓器および神経・代謝・血液凝固系の機能成熟度と安定度、児が固有の疾患を有する場合の特性など）を総合的に評価して、薬物使用の可否を判断する。また、妊婦・授乳婦に対して、抗不整脈薬を使用した場合に予測されるリスク・ベネフィット、そして使用しなかった場合に予測されるリスク・ベネフィットについて、母体側と胎児・児側の両者に対する説明がなされ、妊婦・授乳婦とその家族の納得のうえで使用される必要がある。薬物情報は変遷し、種々の教科書でも見解の差があるため、Briggs¹³⁸⁾ と Hale¹³⁹⁾ の情報を吟味し、さらにわが国特有の条件が加味されたガイドライン^{115, 140, 141)} や情報センター*の利用を含めて総合的に判断することが望ましい。

* 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター：授乳とお薬

http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/med_index.html

米国医学図書館授乳支援情報、アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health; NIH）：Drugs and Lactation Database (Lactmed)

<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>

表 7 妊婦・授乳婦に対する抗不整脈薬投与についての総合的見解（2015 年現在）

薬剤名	分類	妊婦投与		授乳婦投与		
		Briggs	胎盤通過性	Briggs	Hale	母乳通過性
プロカインアミド	I	Limited human data No relevant animal data	○	Limited human data Probably compatible	L3	○
ジソピラミド	I	Human data suggest risk in 3rd trimester	○	Limited human data Probably compatible	L2	○
キニジン	I	Compatible	○	Limited human data Probably compatible	L2	○
アプリンジン	I	No data	No data	No data	No data	No data
リドカイン	I	Compatible	○	Limited human data Probably compatible	L2	○
ビルシカイニド塩酸塩	I	No data	No data	No data	No data	No data
プロパフェノン	I	Limited human data Animal data suggest moderate risk	○	Limited human data Probably compatible	L2	○
メキシレチン	I	Limited human data Animal data suggest low risk	○	Limited human data Probably compatible	L2	○
フレカイニド	I	Limited human data Animal data suggest moderate risk	○	Limited human data Probably compatible	L3	○
シベンゾリンコハク酸	I	No data	No data	No data	No data	No data
ピルメノール	I	No data	No data	No data	No data	No data
プロプラノロール	II	Human data suggest risk in 2nd and 3rd trimesters	○	Limited human data Potential toxicity	L2	○
アミオダロン	III	Human and animal data suggest risk	○	Contraindicated	L5	○
ソタロール	III	Human data suggest risk in 2nd and 3rd trimesters	○	Limited human data Potential toxicity	L4	○
ベプリジル*	IV	No human data Animal data suggest low risk	No human data	No human data Probably compatible	L4	○
ジゴキシン（メチルジゴキシン）	強心薬	Compatible	○	Compatible	L2	○
ジギトキシン	強心薬	Compatible	○	Compatible	L3	○

* 2014 年時点で米国内での流通がなくなったため、2012 年時点での記載に基づく。日本では使用されている。

4.

各薬の薬物動態一覧

● 抗不整脈薬の薬物動態

抗不整脈薬の消失経路と体内動態のパラメータについて表 8 に示す。

5.

各薬の薬物相互作用一覧

不整脈治療中に注意すべき薬物相互作用は、以下の 3 つに大別される。

① QT 延長作用を有する薬剤との併用

抗不整脈薬の併用の有無にかかわらず、病態としても注意が必要なもの。バルデナフィル、モキシフロキサシン、トレミフェン、フィンゴリモドなど。

表 8 抗不整脈薬の主要な消失経路と体内動態パラメータ

一般名	分布容積 (L/kg)	蛋白結合率 (%)	主要消失経路	代謝の比率 (%)	主代謝酵素 CYP	尿中未変 化体排泄 率 (%)	消失半減期 (hr)	参考血中濃度 治療域 ($\mu\text{g/mL}$)
アミオダロン ^{*1 *2}	106	96	肝	100	3A4, 2C8	< 1	14～107 日 ^{*4}	0.5～2 (?)
ニフェカラン	0.14	90	肝	90～	抱合	28～31	1～2	— ^{*5}
リドカイン ^{*1 *2}	1～2	70	肝	95～	3A4	< 10	1～3	2～5
キニジン	3	80～90	肝	70～90	3A4	20	6～8	2～5
アブリンジン ^{*2}	3	95～98	肝	100	2D6	< 1	1～2 日	0.25～1
プロパフェノン ^{*1 *2}	3.7	75～88	肝	90～	2D6	3	3～5	0.05～1 (?)
ベプリジル ^{*2}	8	99	肝	95～	2D6	< 1	80	0.2～0.8
メキシレチン	5～12	70	肝	90～	2D6, 1A2	6	10	0.5～2.0
ジソピラミド	0.6	20～75	肝 / 腎	40～50	3A4	48	5～9	2～5
フレカイニド	7～10	60	肝 / 腎	60	2D6	40	11～15	0.2～1
プロカインアミド ^{*2}	1.7～2.4	15	肝 / 腎	40～50	NAT ^{*3}	60	2～3	4～10
ピルメノール	1～1.5	80	肝 / 腎	35	3A4 (?)	20～30	7～10	0.4～ (?)
シベンゾリン	7	70	腎	35	2D6	55～62	5～6	0.2～0.8
ビルシカイニド	1.5	35	腎	10	—	75～86	4～5	0.2～0.9
ソタロール	1.2～2.4	10	腎	0	—	75	7～11	? ^{*6}

^{*1} 活性代謝物あり, ^{*2} 非線形, ^{*3} N-アセチル化転移酵素, ^{*4} 単回投与時は約 13 時間, ^{*5} コマーシャルベースでは測定されていない,

^{*6} 日本人 (成人) 用量での定まった値はまだない.

ニフェカラン以外の上記薬物はすべて特定薬剤治療管理料を算定できる.

② 薬力学的な相互作用

QT 延長とも関連するが, β 遮断薬など心機能を抑制する薬物との併用にも留意が必要である.

③ 薬物動態学的な相互作用

血中濃度の上昇による副作用発現, もしくは血中濃度の低下による効果減弱が認められる. 抗不整脈薬の主要代謝酵素, および TDM 対象薬の血中濃度に対して顕著な影響が認められている薬物の一覧を示す (表 2 [65 頁参照], 表 9).

表 9 抗不整脈薬の血中濃度に影響を及ぼす薬物

抗不整脈薬	併用薬	影響	相互作用の要因
ジソピラミド	カルバマゼピン	約 50% の血中濃度低下 ¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾	代謝酵素誘導
	リファンピシン	血中濃度低下	代謝酵素誘導
	フェニトイン	血中濃度低下	代謝酵素誘導
	エリスロマイシン	QT 延長を伴う重篤な副作用発現 ¹⁴⁵⁾	代謝酵素阻害
	クラリスロマイシン	QT 延長を伴う重篤な副作用発現 ¹⁴⁶⁾	代謝酵素阻害
	インジナビル	約 3 倍の血中濃度上昇 ¹⁴⁷⁾	代謝酵素阻害
	サキナビル	血中濃度上昇	代謝酵素阻害
	リトナビル	血中濃度上昇	代謝酵素阻害
	ネルフィナビル	血中濃度上昇	代謝酵素阻害
メキシレチン	リファンピシン	約 50% の血中濃度低下 ^{148, 149)}	代謝酵素誘導
	フェニトイン	血中濃度低下	代謝酵素誘導
	フェノバルビタール	血中濃度低下	代謝酵素誘導
アプリンジン	アミオダロン	約 1.5 倍の血中濃度上昇 ¹⁵⁰⁾	代謝酵素阻害
	ベラパミル	約 2 倍の血中濃度上昇 ¹⁵¹⁾	代謝酵素阻害
	ジルチアゼム	約 2 倍の血中濃度上昇 ¹⁵²⁾	代謝酵素阻害
ピルシカイニド	セチリジン	腎クリアランスが約 40% 低下 ¹⁵³⁾	腎排泄阻害
フレカイニド	シメチジン	約 1.3 倍の AUC 上昇 ¹⁵⁴⁾	代謝酵素阻害
	アミオダロン	約 1.5 倍の血中濃度上昇 ¹⁵⁵⁾	代謝酵素阻害
プロカインアミド	アミオダロン	プロカインアミドを約 20% 減量 ^{156, 157)}	腎排泄阻害
	トリメトプリム	約 1.5 倍の血中濃度上昇 ^{158, 159)}	腎排泄阻害
	オフロキサシン	約 1.2 倍の血中濃度上昇 ^{160, 161)}	腎排泄阻害
	レボフロキサシン	血中濃度上昇	腎排泄阻害
	シメチジン	約 1.3 倍の血中濃度上昇 ¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾	腎排泄阻害
プロパフェノン	シメチジン	約 1.5 倍の血中濃度上昇 ¹⁴⁷⁾	代謝酵素阻害
	リファンピシン	血中濃度低下 ^{165, 166)}	代謝酵素誘導
	アミオダロン	血中濃度上昇の可能性あり ¹⁴⁷⁾	代謝酵素阻害
	キニジン	血中濃度上昇	代謝酵素阻害
アミオダロン	グレープフルーツジュース	約 2 倍の濃度上昇 ¹⁶⁷⁾	代謝酵素阻害（消化管）
ソタロール	マグネシウム・アルミニウム	同時服用で約 30% の血中濃度低下 2 時間空けて服用 ¹⁶⁸⁾	消化管吸収阻害
ベプリジル	インジナビル	約 3 倍の血中濃度上昇 ¹⁴⁷⁾	代謝酵素阻害
	サキナビル	血中濃度上昇	代謝酵素阻害
	リトナビル	血中濃度上昇	代謝酵素阻害
	ネルフィナビル	血中濃度上昇	代謝酵素阻害
キニジン	アミオダロン	キニジンを約 40% 減量 ^{157, 169-173)}	代謝酵素阻害
	イトラコナゾール	1.6 倍の血中濃度上昇 ¹⁷⁴⁾	代謝酵素阻害
	ケトコナゾール	血中濃度上昇 ¹⁷¹⁾	代謝酵素阻害
	エリスロマイシン	血中濃度上昇に伴う QT 延長 ¹⁷²⁾	代謝酵素阻害
	フェニトイン	約 50% の血中濃度低下 ^{173, 175)}	代謝酵素誘導
	フェノバルビタール	約 50% の血中濃度低下 ^{176, 177)}	代謝酵素誘導
	リファンピシン	約 50% の血中濃度低下 ¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾	代謝酵素誘導
	カルバマゼピン	約 30% の血中濃度低下 ¹⁸¹⁾	代謝酵素誘導
	シメチジン	約 1.2 倍の血中濃度上昇 ^{182, 183)}	代謝酵素阻害
	フルボキサミン	肝クリアランスが 29～44% 低下 ¹⁸⁴⁾	代謝酵素阻害

AUC：血中濃度－時間曲線下面積

付表 循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する開示

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励) 寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等 内の親族、または収入・ 財産を共有する者について の申告
班長： 青沼 和隆							MSD アクテリオンファーマ シュートイカルズジャパン アステック アステラス製薬 大塚製薬 セント・ジュード・メディカル 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 帝人ファーマ ディービーエックス 日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 プリストル・マイヤーズ ボストン・サイエンティフィック・ジャパン 筑波記念病院		
班長： 志賀 剛				第一三共 プリストル・マイヤーズ トーアエイヨー		テルモ	エーザイ 第一三共		
班員： 新 博次				第一三共 プリストル・マイヤーズ					
班員： 池田 隆徳				田辺三菱製薬 第一三共 小野薬品工業 バイエル薬品 プリストル・マイヤーズ ファイザー			第一三共 プリストル・マイヤーズ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム		
班員： 越前 宏俊				科研製薬					
班員： 柴田 敏之				大正富山医薬品			東和薬品		
班員： 清水 渉	スズケン ダイヤメディカルネット			第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム プリストル・マイヤーズ ファイザー バイエル薬品 田辺三菱製薬 小野薬品工業		日本電信電話	第一三共 日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 MSD 小野薬品工業 大塚製薬 アストラゼネカ 田辺三菱製薬 エーザイ		
班員： 戸塚 恭一	富山化学工業								
班員： 萩原 誠久				日本ベーリンガーインゲルハイム プリストル・マイヤーズ			トーアエイヨー アステラス製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 塩野義製薬 エーザイ 田辺三菱製薬 武田薬品工業 大塚製薬 第一三共		
班員： 林 秀晴							ジェンザイム・ジャパン 第一三共		
班員： 平尾 見三				バイエル薬品		プリストル・マイヤーズ	第一三共		

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励) 寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族、 または収入・財産を共有する者についての申告
班員： 松本 直樹				第一三共 バイエル薬品			ファイザー プリストル・マイヤーズ		
班員： 渡邊 英一	バイオロニッ クジャパン			日本ベーリンガーインゲル ハイム ファイザー			武田薬品工業 日本ライフライン 日本メドトロニック ボストン・サイエンティ フィック ジャパン バイオロニックジャパン セント・ジュード・メディ カル 第一三共 日本ベーリンガーインゲル ハイム		
協力員： 杉山 篤				大塚製薬		富士マイクラ			
協力員： 関口 幸夫				ディーブイエックス			セント・ジュード・メディ カル		
協力員： 高橋 尚彦				プリストル・マイヤーズ ファイザー 日本メドトロニック バイエル薬品 第一三共 日本ベーリンガーインゲル ハイム 田辺三菱製薬 武田薬品工業			武田薬品工業 大日本住友製薬 第一三共 日本ベーリンガーインゲル ハイム バイエル薬品 アステラス製薬 田辺三菱製薬		
協力員： 野上 昭彦				日本メドトロニック セント・ジュード・メディ カル			ジョンソン・エンド・ジョ ンソン 日本メドトロニック		
協力員： 松本 宣明							中外製薬		

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特に申告なし。

申告なし

班員：市田 路子 なし
 班員：上野 和行 なし
 班員：菅原 満 なし
 班員：土下 喜正 なし
 班員：土岐 浩介 なし
 班員：長谷川 純一 なし
 班員：前田 頼伸 なし
 協力員：笠井 英史 なし
 協力員：篠原 徳子 なし
 協力員：鈴木 敦 なし
 協力員：住友 直方 なし
 協力員：橋口 正行 なし
 協力員：平田 純生 なし
 協力員：湯川 栄二 なし

1. 日本臨床薬理学会編. 臨床薬理学 (第3版). 医学書院 2011.
2. Campbell TJ, Williams KM. Therapeutic drug monitoring: antiarrhythmic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 Suppl 1: 21S-34S.
3. Boobis AR, Shiga T, Edwards RJ. Genetic polymorphisms and cardiovascular drug metabolism. In: Martin R Wilkins, editor. Cardiovascular pharmacogenetics. Springer-Verlag, 2003: 39-77.
4. Aronson JK, Hardmann M. ABC of monitoring drug therapy. Measuring plasma drug concentrations. *BMJ* 1992; 305: 1078-1080.
5. Ried LD, Horn JR, McKenna DA. Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 72-78.
6. Reynolds DJ, Aronson JK. ABC of monitoring drug therapy. Making the most of plasma drug concentration measurements. *BMJ* 1993; 306: 48-51.
7. Woosley RL. Role of plasma concentration monitoring in the evaluation of response to antiarrhythmic drugs. *Am J Cardiol* 1988; 62: 9H-17H.
8. Tsuchishita Y, Itoh K, Mizokawa N, et al. Relationship between serum cibenzoline concentrations and hypoglycemia. *Jpn J Ther Drug Monitor* 2003; 20: 331-333.
9. Takada M, Shibakawa M. Efficacy of therapeutic drug monitoring in prevention of hypoglycemia caused by cibenzoline. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 695-700.
10. Tsuchishita Y, Fukumoto K, Kusumoto M, et al. Relationship between serum aprindine concentration and neurologic side effects in Japanese. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 637-639.
11. Atkinson AJ Jr, Stec GP, Lertora JJ, et al. Impact of active metabolites on monitoring plasma concentrations of therapeutic drugs. *Ther Drug Monit* 1980; 2: 19-27.
- 11a. Romero K, Woosely RL. Arrhythmia and conduction disturbances. In: Antman EM, Sabatine MS, editors. Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's Heart Disease, 4th edn. Elsevier, 2013: 343-364.
12. Buxton ILO, Benet LZ. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination: introduction. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, et al., editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th edn. McGraw-Hill, 2011: 17-39.
13. Westfall TC, Westfall DP. Adrenergic agonists and antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, et al., editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th edn. McGraw-Hill, 2011: 277-334.
14. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part I. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 689-723.
15. Walle T, Webb JG, Bagwell EE, et al. Stereoselective delivery and actions of beta receptor antagonist. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 115-124.
16. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.
17. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, et al. Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation* 1983; 67: 1347-1355.
18. Stäubli M, Bircher J, Galeazzi RL, et al. Serum concentrations of amiodarone during long-term therapy: relation to dose, efficacy and toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24: 485-494.
19. Rotmensch HH, Belhassen B, Swanson BN, et al. Steady-state serum amiodarone concentrations: relationships with antiarrhythmic efficacy and toxicity. *Ann Intern Med* 1984; 101: 462-469.
20. Yamada Y, Shiga T, Matsuda N, et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71: 1610-1616.
21. 志賀剛. アミオダロン静注から経口薬による維持療法への移行—血中濃度からの考案—. *心電図* 2010; 30: 354-358.
22. Yabek SM, Kato R, Singh BN. Effects of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, on the electrophysiologic properties of isolated cardiac muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: 197-207.
23. Quaglini D, Ha HR, Duner E, et al. Effects of metabolites and analogs of amiodarone on alveolar macrophages: structure-activity relationship. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 287: L438-L447.
24. Deleted in proof.
25. Wang T, Bergstrand RH, Thompson KA, et al. Concentration-dependent pharmacologic properties of sotalol. *Am J Cardiol* 1986; 57: 1160-1165.
26. Drayer DE. Pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between drug enantiomers in humans: an overview. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 125-133.
27. 「ソタロール錠」医薬品インタビューフォーム. 2012年4月改訂.
28. Benet LZ. Pharmacokinetics and metabolism of bepridil. *Am J Cardiol* 1985; 55: 8C-13C.
29. 「ベプリコール®錠 50 mg/ベプリコール®錠 100 mg」医薬品インタビューフォーム. 2014年8月改訂 (第9版).
30. 杉薫, 草野歩, 野呂眞人, 他. ベプリジルの基礎と臨床. 4ベプリジルの薬物動態の特徴. *心電図* 2007; 27: 30-35.
31. 栗田隆志, 安田正之, 中里祐二, 他. ベプリジルの基礎と臨床. 8 催不整脈作用とその他の副作用について. *心電図* 2007; 27: 61-73.
32. 鎌倉令, 山田優子, 岡村英夫, 他. 不整脈例におけるベプリジルの至適投与量と血中濃度. *心電図* 2011; 31: 150-157.
33. Shiga T, Suzuki A, Naganuma M, et al. Clinical outcome in paroxysmal or persistent atrial fibrillation patients receiving bepridil. *Circ J* 2011; 75: 1334-1342.
34. Miura S, Sumiyoshi M, Tsuchiya H, et al. The serum bepridil concentration as a safe rhythm control strategy in patients with atrial tachyarrhythmias. *J Arrhythmia* 2012; 28: 187-191.
35. 福本恭子, 笠井英史, 土下喜正, 他. 心房細動患者におけるベプリジルの母集団薬物動態解析. *TDM 研究* 2012; 29: 77-82.
36. Shiga T, Hashiguchi M, Naganuma M, et al. Contributing factors to the apparent clearance of bepridil in patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation: analysis using a population pharmacokinetics method. *Ther Drug Monitor* 2013; 35: 367-373.
37. 上野和行, 福本恭子. ベプリジルの体内動態と TDM の要点. *臨医薬* 2012; 28: 877-885.
38. Sampson KJ, Kass RS. Anti-arrhythmic drugs. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, et al., editors. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th edn. McGraw-Hill, 2011: 815-848.
39. Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 251-266.
40. Beller GA, Smith TW, Abelman WH, et al. Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med* 1971; 284: 989-997.
41. Ordog GJ, Benaron S, Bhasin V, et al. Serum digoxin levels and mortality in 5,100 patients. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 32-39.
42. Koch-Weser J, Duhme DW, Greenblatt DJ. Influence of serum digoxin concentration measurements on frequency of digitoxicity. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 284-287.
43. Duhme DW, Greenblatt GJ, Koch-Weser J. Reduction of digoxin toxicity associated with measurements of serum levels. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Ann Intern Med* 1976; 80: 516-519.
44. Aronson JK, Hardmann M. ABC of monitoring drug therapy. Digoxin. *BMJ* 1992; 305: 1149-1152.
45. Wing D, Duff HJ. Impact of a therapeutic drug monitoring program for digoxin. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1405-1408.
46. Cañas F, Tanasijevic MJ, Na'uf N, et al. Evaluating the appropriateness of digoxin level monitoring. *Arch Intern Med* 1999; 159: 363-368.
47. Mordaini MR, Krähenbühl S, Schlienger RG. Appropriateness of digoxin level monitoring. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 506-512.
48. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
49. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-878.
50. Adams KF Jr, Ghali JK, Herbert Patterson J, et al. A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 483-493.
51. Miyashita H, Sato T, Tamura T, et al. The problems of digitalis therapy from the viewpoint of serum concentration with special reference to the sampling time, to the overlapping range of serum

- concentration where intoxicated and non-intoxicated patients are located and to atrial fibrillation. *Jpn Circ J* 1986; 50: 628–635.
52. Winter ME. Digoxin. In: Winter ME, editor. Basic clinical pharmacokinetics, 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health, 2010: 198–239.
 53. Aronson JK. Clinical pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 137–149.
 54. 堀了平, 宮崎勝巳, 水柿道直, 他. 日本人における母集団薬物動態パラメータの推定 (1): ジゴキシン. TDM 研究 1994; 11: 7–17.
 55. Kramer WG, Kolibash AJ, Lewis RP, et al. Pharmacokinetics of digoxin: relationship between response intensity and predicted compartmental drug levels in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1979; 7: 47–61.
 56. Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest* 1970; 49: 2377–2386.
 57. 上野和行, 内海順子, 石田保晴, 他. ジゴキシンの副作用発現頻度に及ぼす TDM の寄与. 病院薬学 1995; 21: 105–108.
 58. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, et al. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 427–432.
 59. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation* 1999; 99: 1265–1270.
 60. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497–504.
 61. Stone JA, Soldin SJ. An update on digoxin. *Clin Chem* 1989; 35: 1326–1331.
 62. Valdes R Jr. Endogenous digoxin-like immunoreactive factors: impact on digoxin measurements and potential physiological implications. *Clin Chem* 1985; 31: 1525–1532.
 63. Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances: impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 132–140.
 64. Dasgupta A, Reyes MA. Effect of Brazilian, Indian, Siberian, Asian, and North American ginseng on serum digoxin measurement by immunoassays and binding of digoxin-like immunoreactive components of ginseng with Fab fragment of antidigoxin antibody (Digibind). *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 229–236.
 65. 今野彩, 寺澤優子, 青野浩直, 他. Dimension によるジゴキシン血中濃度測定における交差反応性の検討. TDM 研究 2005; 22: 113–114.
 66. 片桐文彦, 佐藤なみ, 堤喜美子, 他. 血中薬物濃度測定器の変更に伴う血中薬物濃度の評価. TDx, 原子吸光度法から Dimension Xpand へ. TDM 研究 2007; 24: 34–39.
 67. Jones TE, Morris RG. Discordant results from “real-world” patient samples assayed for digoxin. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1797–1803.
 68. Hermida-Cadahia EF, Calvo MM, Tutor JC. Interference of circulating endogenous antibodies on the Dimension® DGNA digoxin immunoassay: elimination with a heterophilic blocking reagent. *Clin Biochem* 2010; 43: 1475–1477.
 69. Smith TW, Haber E. Digitalis (third of four parts). *N Engl J Med* 1973; 289: 1063–1072.
 70. 上野和行, 宮井一義. 血中ジゴキシン濃度中毒域の再検討. 病院薬学 1991; 17: 34–37.
 71. Brown J, Brown K, Forrest A. Vancomycin AUC24/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 634–638.
 72. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, et al. Endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88: 1–22.
 73. Giuliano C, Haase KK, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 95–106.
 74. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269–289.
 75. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82–98.
 76. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 734–744.
 77. Bartal C, Danon A, Schlaefter F, et al. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med* 2003; 114: 194–198.
 78. Andrés I, López R, Pou L, et al. Vancomycin monitoring: one or two serum levels? *Ther Drug Monit* 1997; 19: 614–619.
 79. 中島光好, 片桐謙, 尾熊隆嘉. 塩酸バンコマイシン点滴静注時の臨床第 I 相試験. 日化療会誌 1992; 40: 210–224.
 80. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 848–852.
 81. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 139–148.
 82. Blaser J, Stone BB, Groner MC, et al. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1054–1060.
 83. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, et al. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 443–451.
 84. 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会・日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—編. 抗菌薬 TDM ガイドライン. 杏林舎 2012.
 85. Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38: 507–521.
 86. Leport C, Perronne C, Massip P, et al. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 871–876.
 87. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2392–2397.
 88. 平田純生, 和泉智, 古久保拓, 他. 血液透析による薬物除去率に影響する要因. TDM 研究 2005; 22: 141–142.
 89. Kramer P. Digitalis pharmacokinetics and therapy with respect to impaired renal function. *Klin Wochenschr* 1977; 55: 1–11.
 90. 平田純生, 和泉智, 古久保拓, 他. 血液透析による薬物除去率に影響する要因. 透析会誌 2004; 37: 1893–1900.
 91. Pancorbo S, Comty C. Digoxin pharmacokinetics in continuous peritoneal dialysis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 639.
 92. Fitzsimmons WE. Influence of assay methodologies and interferences on the interpretation of digoxin concentrations. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 538–542.
 93. Hirata S, Izumi S, Furukubo T, et al. Interaction between clarithromycin and digoxin in patients with end stage renal disease. *Int J Pharmacol Ther* 2005; 43: 30–36.
 94. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002; 91: 203–209.
 95. Pollard TA, Lampasona V, Akkerman S, et al. Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 232–237.
 96. Giusti DL, Hayton WL. Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intel Clin Pharm* 1973; 7: 382–387.
 97. McQuinn RL, Pentikäinen PJ, Chang SF, et al. Pharmacokinetics of flecainide in patients with cirrhosis of the liver. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 566–572.
 98. Lee JT, Yee YG, Dorian P, et al. Influence of hepatic dysfunction on the pharmacokinetics of propafenone. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 384–389.
 99. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, et al. Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lidocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 86–93.
 100. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, et al. Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo: effects of liver function. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 80–88.
 101. Colli A, Buccino G, Cocciolo M, et al. Disposition of a flow-limited drug (lidocaine) and a metabolic capacity-limited drug (theophylline) in liver cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 642–649.
 102. Pentikäinen PJ, Hietakorpi S, Halinen MO, et al. Cirrhosis of the

- liver markedly impairs the elimination of mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 83–88.
103. Kessler KM, Humphries WC Jr, Black M, et al. Quinidine pharmacokinetics in patients with cirrhosis or receiving propranolol. *Am Heart J* 1978; 96: 627–635.
 104. Debruyne D, Gram LF, Grollier G, et al. Quinidine disposition in relation to antipyrine elimination and debrisoquine phenotype in alcoholic patients with and without cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1989; 9: 319–325.
 105. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–649.
 106. O'Connor P, Feely J. Clinical pharmacokinetics and endocrine disorders. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 345–364.
 107. Burk O, Brenner SS, Hofmann U, et al. The impact of thyroid disease on the regulation, expression, and function of ABCB1 (MDR1/P glycoprotein) and consequences for the disposition of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 685–694.
 108. Shenfield GM, Thompson J, Horn DB. Plasma and urinary digoxin in thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 437–443.
 109. 上野和行, 川井仁之, 田中一彦, 他. ビルシカイニドの体内動態の特徴と初期投与ノモグラムの検討. *Pharma Medica* 2003; 21: 165–171.
 110. Fukumoto K, Tanemura M, Tsuchishita Y, et al. Effect of protein binding of pilsicainide on the pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 183–186.
 111. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, et al. Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy: a population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling. *Drugs Aging* 2011; 28: 831–841.
 112. Baker EJ, Hayler AM, Curry PV, et al. Measurement of plasma disopyramide as a guide to paediatric use. *Int J Cardiol* 1986; 10: 65–69.
 113. Perry JC, McQuinn RL, Smith RT Jr, et al. Flecainide acetate for resistant arrhythmias in the young: efficacy and pharmacokinetics. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 185–191.
 114. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394–e434.
 115. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010–2011 年度合同研究班報告). 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012: 89–271.
 116. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007 年度合同研究班報告). 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2008 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_miyatake_h.pdf
 117. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157–1167.
 118. Bradley JS, Nelson JD. Nelson's pediatric antimicrobial therapy, 19th edn. American Academy of Pediatrics, 2013.
 119. Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, et al. Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 398–402.
 120. Broome L, So TY. An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 470364.
 121. Kim DI, Im MS, Choi JH, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin according to initial dosing regimen in pediatric patients. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 1000–1005.
 122. Eiland LS, English TM, Eiland EH 3rd. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 582–589.
 123. McKamy S, Hernandez E, Jahng M, et al. Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children. *J Pediatr* 2011; 158: 422–426.
 124. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 612–618.
 125. 砂川慶介, 野々山勝人, 岩井直一, 他. 小児・新生児における MRSA 敗血症に対する Teicoplanin の薬物動態及び臨床的検討. *Jpn J Antibiot* 2002; 55: 656–677.
 126. Sánchez A, López-Herce J, Cueto E, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in critically ill paediatric patients. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 407–409.
 127. Reed MD, Yamashita TS, Myers CM, et al. The pharmacokinetics of teicoplanin in infants and children. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 789–796.
 128. Dufort G, Ventura C, Olivé T, et al. Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 494–498.
 129. 小林昌宏, 有馬三佐代, 木村利美, 他. 小児における teicoplanin の母集団薬物動態解析. 日化療会誌 2007; 55: 17–22.
 130. Kacet N, Dubos JP, Roussel-Delvallez M, et al. Teicoplanin and amikacin in neonates with staphylococcal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 10–20.
 131. Degraeuwe PL, Beuman GH, van Tiel FH, et al. Use of teicoplanin in preterm neonates with staphylococcal late-onset neonatal sepsis. *Biol Neonate* 1998; 73: 287–294.
 132. Fanos V, Kacet N, Mosconi G. A review of teicoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 423–427.
 133. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1077–1097.
 134. Murphy JE, Austin ML, Frye RF. Evaluation of gentamicin pharmacokinetics and dosing protocols in 195 neonates. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55: 2280–2288.
 135. Knight JA, Davis EM, Manouilov K, et al. The effect of postnatal age on gentamicin pharmacokinetics in neonates. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 992–996.
 136. Stolk LM, Degraeuwe PL, Nieman FH, et al. Population pharmacokinetics and relationship between demographic and clinical variables and pharmacokinetics of gentamicin in neonates. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 527–531.
 137. Best EJ, Gazarian M, Cohn R, et al. Once-daily gentamicin in infants and children: a prospective cohort study evaluating safety and the role of therapeutic drug monitoring in minimizing toxicity. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 827–832.
 138. Briggs GG, Freeman RK. Drugs in pregnancy and lactation, 10th edn. Wolters Kluwer Health, 2015.
 139. Hale WT, Rowe EH. Medications and mothers' milk, 16th edn. Hale Publishing, 2014.
 140. 伊藤真也, 村島温子編. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 (改訂 2 版). 南江堂 2014.
 141. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告). 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2010 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa_h.pdf
 142. Staum JM. Enzyme induction: rifampin-disopyramide interaction. *DICP* 1990; 24: 701–703.
 143. Aitio ML, Mansury L, Tala E, et al. The effect of enzyme induction on the metabolism of disopyramide in man. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 279–285.
 144. Kessler JM, Keys PW, Stafford RW. Disopyramide and phenytoin interaction. *Clin Pharm* 1982; 1: 263–264.
 145. Ragosta M, Wehl AC, Rosenfeld LE. Potentially fatal interaction between erythromycin and disopyramide. *Am J Med* 1989; 86: 465–466.
 146. Iida H, Morita T, Suzuki E, et al. Hypoglycemia induced by interaction between clarithromycin and disopyramide. *Jpn Heart J* 1999; 40: 91–96.
 147. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84–112.
 148. Pentikäinen PJ, Koivula IH, Hiltunen HA. Effect of rifampicin treatment on the kinetics of mexiletine. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 261–266.
 149. Begg EJ, Chinwah PM, Webb C, et al. Enhanced metabolism of mexiletine after phenytoin administration. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 219–223.
 150. Southworth W, Friday KJ, Ruffy R. Possible amiodarone-aprindine interaction. *Am Heart J* 1982; 104: 323.
 151. Hashimoto Y, Kuroda T, Konishi M, et al. The effects of verapamil on the gastrointestinal metabolism of aprindine. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 1995; 30: 571–580.
 152. 黒田勤, 橋本泰明, 小西正倫, 他. Diltiazem と Aprindine の薬物相互作用 Mexiletine との比較検討. 臨薬理 1994; 25: 569–575.
 153. Tsuruoka S, Ioka T, Wakaumi M, et al. Severe arrhythmia as a result of the interaction of cetirizine and pilsicainide in a patient with renal insufficiency: first case presentation showing competition for excretion via renal multidrug resistance protein 1 and organic

- cation transporter 2. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 389–396.
154. Tjandra-Maga TB, van Hecken A, van Melle P, et al. Altered pharmacokinetics of oral flecainide by cimetidine. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 108–110.
155. Funck-Brentano C, Becquemont L, Kroemer HK, et al. Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of flecainide during repeated dosing in humans: contribution of genetic factors, dose-dependent clearance, and interaction with amiodarone. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 256–269.
156. Windle J, Prystowsky EN, Miles WM, et al. Pharmacokinetic and electrophysiologic interactions of amiodarone and procainamide. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 603–610.
157. Saal AK, Werner JA, Greene HL, et al. Effect of amiodarone on serum quinidine and procainamide levels. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1264–1267.
158. Kosoglou T, Rocci ML Jr, Vlases PH. Trimethoprim alters the disposition of procainamide and N-acetylprocainamide. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 467–477.
159. Vlases PH, Kosoglou T, Chase SL, et al. Trimethoprim inhibition of the renal clearance of procainamide and N-acetylprocainamide. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1350–1353.
160. Martin DE, Shen J, Griener J, et al. Effects of ofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of procainamide. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 85–91.
161. Bauer LA, Black DJ, Lill JS, et al. Levofloxacin and ciprofloxacin decrease procainamide and N-acetylprocainamide renal clearances. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1649–1651.
162. Christian CD Jr, Meredith CG, Speeg KV Jr. Cimetidine inhibits renal procainamide clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 221–227.
163. Bauer LA, Black D, Gensler A. Procainamide-cimetidine drug interaction in elderly male patients. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 467–469.
164. Rodvold KA, Paloucek FP, Jung D, et al. Interaction of steady-state procainamide with H₂-receptor antagonists cimetidine and ranitidine. *Ther Drug Monit* 1987; 9: 378–383.
165. Dilger K, Greiner B, Fromm MF, et al. Consequences of rifampicin treatment on propafenone disposition in extensive and poor metabolizers of CYP2D6. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 551–559.
166. Castel JM, Cappiello E, Leopaldi D, et al. Rifampicin lowers plasma concentrations of propafenone and its antiarrhythmic effect. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 155–156.
167. Libersa CC, Briquet SA, Motte KB, et al. Dramatic inhibition of amiodarone metabolism induced by grapefruit juice. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 373–378.
168. L  r S, Neumann J, Scholz H. Interaction between sotalol and an antacid preparation. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43: 269–272.
169. Tartini R, Kappenberger L, Steinbrunn W, et al. Dangerous interaction between amiodarone and quinidine. *Lancet* 1982; 1: 1327–1329.
170. Marcus FI. Drug interactions with amiodarone. *Am Heart J* 1983; 106: 924–930.
171. McNulty RM, Lazor JA, Sketch M. Transient increase in plasma quinidine concentrations during ketoconazole-quinidine therapy. *Clin Pharm* 1989; 8: 222–225.
172. Spinler SA, Cheng JW, Kindwall KE, et al. Possible inhibition of hepatic metabolism of quinidine by erythromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 89–94.
173. Data JL, Wilkinson GR, Nies AS. Interaction of quinidine with anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 1976; 294: 699–702.
174. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Itraconazole increases plasma concentrations of quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 510–517.
175. Urbano AM. Phenytoin-quinidine interactions in a patient with recurrent ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1983; 308: 225.
176. Chapron DJ, Mumford D, Pitegoff GI. Apparent quinidine-induced digoxin toxicity after withdrawal of pentobarbital: a case of sequential drug interactions. *Arch Intern Med* 1979; 139: 363–365.
177. Rodgers GC, Blackman MS. Quinidine interaction with anticonvulsants. *Drug Intell Clin Pharm* 1983; 17: 819–820.
178. Twum-Barima Y, Carruthers SG. Quinidine-rifampin interaction. *N Engl J Med* 1981; 304: 1466–1469.
179. Bussey HI, Merritt GJ, Hill EG. The influence of rifampin on quinidine and digoxin. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1021–1023.
180. Schwartz A, Brown JR. Quinidine-rifampin interaction. *Am Heart J* 1984; 107: 789–790.
181. Andreassen AH, Br  sen K, Damkier P. A comparative pharmacokinetic study in healthy volunteers of the effect of carbamazepine and oxcarbazepine on CYP3A4. *Epilepsia* 2007; 48: 490–496.
182. Hardy BG, Schentag JJ. Lack of effect of cimetidine on the metabolism of quinidine: effect on renal clearance. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26: 388–391.
183. Hardy BG, Zador IT, Golden L, et al. Effect of cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of quinidine. *Am J Cardiol* 1983; 52: 172–175.
184. Damkier P, Hansen LL, Br  sen K. Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of quinidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 451–456.