

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2015

課題番号：23591607

研究課題名(和文) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の薬物血中濃度による評価

研究課題名(英文) Evaluation of Plasma Concentration of the Antiarrhythmic Agent for Treatment of Fetus Tachycardia

研究代表者

小竹 武 (KOTAKE, Takeshi)

近畿大学・薬学部・教授

研究者番号：40450887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：胎児頻脈性不整脈の治療によるDXおよびSTの経胎盤的投与を導入された入院対象患者32例を解析した。臍帯血/母体血の平均薬剤移行率はDX(16例)67.6%、ST(7例)73.9%であった。DX濃度(26例)は推定クレアチニンクリアランス(Ccr)と相関を示さず( $P=0.18$ )、血清クレアチニン(Scr)とは相関傾向( $P=0.06$ )、投与量と相関を示した( $P<0.001$ )。ST濃度(12例)はCcr、Scrと相関を示さず、投与量と相関を示した( $P=0.04$ )。胎児心拍数は薬物療法導入から対数近似的に速やかに低下した。対象症例をさらに集積し、胎児頻脈性不整脈治療の保険診療の承認申請を予定している。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted in 32 hospitalized patients (average age 31.2, average weight 59.0) to investigate pharmacokinetics and pharmacodynamic. The mean cord blood/maternal plasma concentration of DX (16 examples) and ST (7 examples) was 67.6% and 73.9%, respectively. As for the dosage, a correlation was found in both DX plasma concentrations (26 examples) ( $P<0.001$ ) and ST plasma concentration (12 examples) ( $P=0.04$ ). There was a correlation tendency between DX plasma concentration and serum creatinine (Scr) ( $P=0.06$ ), was not a significant correlation between ST plasma concentration and Scr ( $P=0.18$ ). Furthermore, maternal heart rate related to DX plasma concentration weakly ( $P=0.09$ ), but did not relate to ST plasma concentration ( $P=0.51$ ). Treatment of fetus tachycardia made fetal atrial heart rate decreased like log approximation. It is expected to apply for approval of health insurance treatment by analyzing more additional target cases.

研究分野：医療薬剤

キーワード：胎児不整脈 抗不整脈薬 薬物血中濃度 経胎盤的胎児治療

### 1. 研究開始当初の背景

平成 22 年にはじめて出生後の新生児の呼吸窮迫症候群などのリスク軽減のため、肺の発育を促す効果のあるベタメタゾンリン酸エステルナトリウムの胎盤経路による胎児治療の保険診療が認められた。胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療は平成 22 年の申請において、高度医療制度で認められることとなったが、胎児頻脈の薬物療法は母体投与による胎盤通過に依存し、その薬物動態のエビデンスは少なく、現在も治療法を模索している段階である。

### 2. 研究の目的

ジゴキシン (DX) 単独、DX とソタロール (ST) 併用、ST 単独投与という胎児頻脈の治療を受けた患者の前向き研究において、母体及び臍帯血の DX と ST 血清濃度と生化学検査および生理機能検査値との関連性を解析することによって、有効性・安全性の評価指標を検討した。

### 3. 研究の方法

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療の臨床試験(【胎児治療】)プロトコール

#### 1 選択基準

胎児心拍 180 bpm 以上が持続し、上室性頻拍(Superior Ventricle Tachycardia: SVT)あるいは心房粗動(Atrial Flutter: AFL, 洞性頻脈や上室性期外収縮(PAC)、心室性期外収縮(PVC)は除く)と診断される胎児を有する患者本人(母体)

頻脈性不整脈の持続：胎児心拍数モニタリング 40 分、あるいは胎児心エコーの 30 分において、50%以上に頻脈が認められた場合

妊娠 22 週以降 37 週未満の母体

単児の母体

本人(母体)または本人の理解が不十分な状態の場合、家族から本研究参加について同意が書面で得られている症例

#### 2 実施プロトコール

○short VA SVT と AFL の場合

##### 【第 1 選択薬】

DX(注、錠)単独投与

急速飽和投与として DX 注射 0.5 mg を静脈投与する。その後、8 時間間隔で 0.25 mg を静脈投与する。

静脈投与が不可の場合には DX 錠 0.25 mg を 1 回 2T1 日 3 回毎食後(6T/日)投与し、その後、維持投与として DX 錠 0.25 mg を 1 回 1T1 日 3 回毎食後(3T/日)投与する。

##### 【第 2 選択薬】

第 1 選択薬で有効血中濃度確認後 3 日以上は無効の場合

DX(注、錠)(第 1 選択薬のプロトコール)継続に ST1 回 80 mg1 日 2 回朝夕食後(160 mg/日)で追加投与を開始する。

ST 開始後 3 日で改善しなければ ST 錠 240 mg/日へ増量し、さらに 3 日で改善しなければ 320 mg/日へ増量する。

【第 3 選択薬】第 2 選択薬で ST 最大増量後 3 日以上は無効の場合

ST を中止し、DX(注、錠)(第 1 選択薬のプロトコール)継続にフレカイニド(タンボコール®錠)1 回 100 mg1 日 2 回朝夕食後(200 mg/日)で切り替え投与する。

タンボコール開始後 3 日で改善しなければフレカイニド 300 mg/日へ増量する。

第 3 選択薬でフレカイニド最大増量後 3 日以上経過後、有効判定する。

○long VA SVT の場合

##### 【第 1 選択薬】

ST1 回 80 mg1 日 2 回朝夕食後(160 mg/日)で投与を開始する。

ST 開始後 3 日で改善しなければ ST 錠 240 mg/日へ増量し、さらに 3 日で改善しなければ 320 mg/日へ増量する。

##### 【第 2 選択薬】

ST を中止し、フレカイニド 1 回 100 mg1 日 2 回朝夕食後(200 mg/日)を切り替え投与する。

タンボコール開始後 3 日で改善しなければフレカイニド 300 mg/日へ増量する。第 2 選択薬でフレカイニド最大増量後 3 日以上経過後、有効判定する。

薬物血中濃度測定用採血時間、検体の搬送手続き及び要綱

すべて薬剤投与前に分離剤無しプレーン 5 mL 採血管で母体から採血し、遠心分離 3000 rpm 5 分以上で血清分離し、匿名化ラベル(登録番号、薬剤名、日付)を貼付したサンプル管に - 30 以下で冷凍保存する。

#### 3 TDM

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療の臨床試験」にしたがって患者登録を行う。登録症例に対し胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬治療(【胎児治療】)を「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療の臨床試験」のプロトコールにしたがって施行し、薬物血中濃度を測定して、観察項目を因子として有効性、安全性と薬物血中濃度結果との相関関係を分析評価する。

・血中濃度測定用採血時期(図 1,2)

○DX 単独投与の採血スケジュール

薬剤投与 24 時間後、3 日後、7 日後、14 日後に採血し、その後分娩まで 2 週間ごとに血中濃度測定用採血を実施する。ただし、内服薬投与の場合、薬剤投与 24 時間後は採血しない。さらに分娩前後の母体ならびに臍帯血と分娩 2 日後の母体から薬物血中濃度用採血を実施する。

○DX 以外の薬剤が追加あるいは変更となった場合の採血スケジュール

薬剤の投与変更があった場合は、その日から起算して 3 日後、7 日後、14 日後で採血を実施する。さらにその後分娩まで 2 週間ごとと分娩前後の母体ならびに臍帯血と分娩 2 日後の母体から薬物血中濃度用採血を実施する。

#### ◇ 患者基本調査

プロトコル(図 1,2)に基づいた患者のCRFから項目(治療開始妊娠週数、分娩週数、DX投与日数、DX投与量、ST投与日数、ST投与量)を心房粗動、上室性頻拍のうち、short VA SVT、long VA SVTの投薬状況ごとに調査した。さらに投与経過日数と母体の心房心拍数、心室心拍数との関連性を解析した。

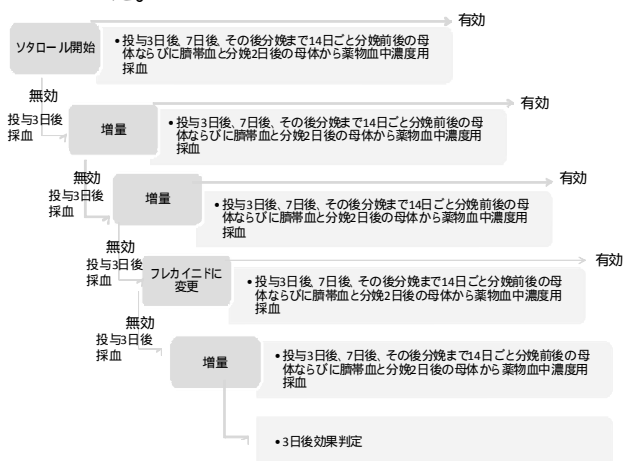


図 1. long VA SVT の治療の場合



図 2. short VA SVT と AFL の治療の場合

#### ◇ 薬物血中濃度測定方法

- ・DX 濃度測定 EMIT 法
- ・ST 濃度測定 HPLC 法

DX 投与における消化器症状の有害事象について、DX 血中濃度の違いを t 検定、症状の発現の有無における DX 濃度の境界域を ROC 分析で解析した。

#### ◇ 薬物動態パラメーターの算出

DX は経口投与の吸収率(F)=0.7 と仮定し、薬物血中濃度のトラフ値から PEDA-VB を利用し、薬物動態パラメーターを算出した。ST は定常状態を示す 2 点の血中濃度から 1-コンパートメントモデルと仮定して、薬物動態パラメーターを算出した。分娩後の母体の薬物血中濃度と臍帯血の薬物血中濃度から薬物の胎児移行率を算出した。それらのパラメー

ターを医薬品インタビューフォームの報告と比較した。

さらに、血中トラフ濃度を従属変数、Scr、Ccr、投与量、母体心拍数を独立変数で多変量解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### 結果

今回の対象基本情報は表 1 のとおりであり、32 例で上室性頻拍は 14 例 short VA SVT 11 例、long VA SVT 3 例、AFL は 18 例であった。また、short VA SVT の場合は DX 開始後、7 例が ST 併用投与に移行し、さらに 2 例が ST 併用投与からフレカイニド併用投与へ移行していた(表 2)。AFL の場合、DX 単独投与例が過半数を占めていた(表 3)。SVT および AFL の治療開始妊娠週数は 25-36 週でばらついており、薬剤投与期間は 2-84 日間と症例によって大きくばらついていた。DX 治療開始妊娠週数が AFL の場合は  $32.1 \pm 2.7$  であったのに対し、short VA SVT の場合は  $28.6 \pm 3.5$  であり、 $p < 0.01$  未満と有意差が認められた(表 2,3)。

表 1. 患者基本情報

年齢(歳)	31.2±4.5
体重(kg)	59.0±11.4
身長(cm)	156.5±5.6
治療開始妊娠週数(週)	31.0±3.6
分娩週数(週)	36.9±2.1
血清クレアチニン(mg/dL)	0.50±0.09
推定クレアチンクリアランス(mL/min)	154±38

平均±標準偏差値

治療開始妊娠週数	分娩週数	DX 投与日数	DX 投与量 (mg/日)	ST 投与日数	ST 投与量 (mg/日)
35	35	3	0.75	-	-
30	38	54	0.125 ~ 0.75	53	40 ~ 160
27*	37	67	0.125 ~ 0.75	9	160 ~ 320
25	37	77	0.125 ~ 0.75	-	-
26	38	84	0.25 ~ 0.75	74	160 ~ 240
32	38	42	0.75	-	-
34	37	19	0.5 ~ 0.625	10	160 ~ 240
27	37	67	0.25 ~ 0.75	63	240 ~ 320
26	37	-	-	-	-
26**	38	83	0.375 ~ 0.75	10	240 ~ 320
27	39	80	0.25 ~ 0.75	76	160

表 2. short VA SVT 投薬状況

DX 単独投与 : 30.0%

\*:フレカイニド 200 mg/日 49 日間投与

\*\* :フレカイニド 200-300 mg/日 73 日間投与

表 2. AFL 投薬状況

治療開始妊娠週数	分娩週数	DX 投与日数	DX 投与量 (mg/日)	ST 投与日数	ST 投与量 (mg/日)
33	40	49	0.625-0.75	42	160-240
31	34	15	0.5-0.75	7	240
32	38	42	0.375-0.75	-	-
35	36	6	0.25	-	-
28	38	58	0.00625-0.75	55	80-160
32	38	35	0.125-0.75	-	-
35	38	19	0.5-0.75	-	-
32	38	46	0.25-0.75	-	-
35	39	27	0.75-1	-	-
35	37	14	0.5-0.75	5	160
29	37	55	0.375-0.75	48	160-240
26	28	7	0.75	3	160
34	36	9	0.5-0.75	1	160
33	34	2	1	3	160
30	37	45	0.125-0.75	-	-
29	36	48	0.375-0.75	-	-
33	37	27	0.5-0.75	-	-
35	37	17	0.5-0.75	-	-

DX 単独投与 : 55.6%

表 4. long VA SVT 投薬状況

治療開始妊娠週数	分娩週数	ST 投与日数	ST 投与量 (mg/日)
36	37	8	40
36	37	4	160
27	38	79	160~240

胎児心拍数は治療経過日数とともに低下し、1例が24日目で230 bpmであったが、治療約20日経過後では胎児心拍数が正常値に至った(図3)。

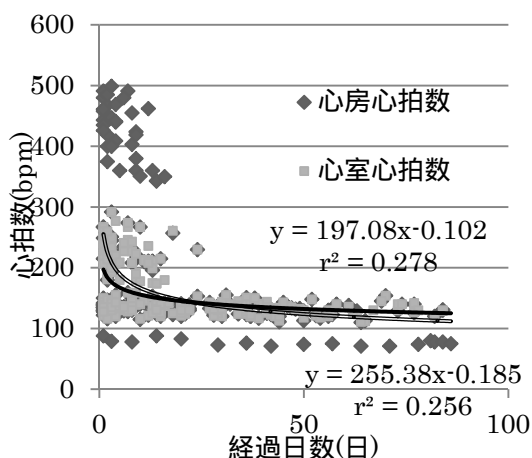
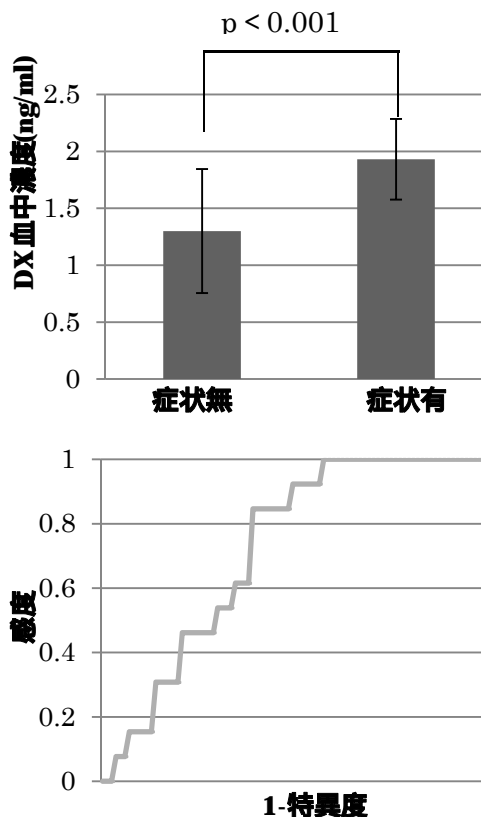


図 3. 胎児心拍数経過

有害事象では消化器症状を呈した症例が最も多く、消化器症状の有無によるDX平均血中濃度(有:1.30±0.54 ng/mL、無:1.93±0.35 ng/mL)は有意差が認められていた。また、ROC分析により、1.7 ng/mL以上で、消化器症状の発現頻度が有意に高くなることが推定された(図4)。



P<0.001  
AUC=0.830(95%信頼区間 0.749 0.911)  
Youden Index=1.70  
図 4. 消化器症状 DX 血中濃度比較

今回の研究で得られたDXパラメーターはインタビューフォームの常人データと合致していた。移行率はインタビューフォームに記載されている報告により25.9~100(%)とばらつきがあったが、73.1±27.5(%)と高い移行率を示した。STパラメーターの半減期はインタビューフォームと同等であったが、クリアランスは低値を示した。胎児移行率はDXの移行率と同等であった(表5,6)。

DXは腎排泄型薬剤である特徴の血清クレアチニン値と母体心拍数に相関傾向が認められていたが、STには認められなかった(表7,8)。

表 5. DX・ST 薬物動態パラメーター

PEDA-VB 解析 F=0.7	解析可能 26 例	1-コンパートメント解析	解析可能 4 例
解析時投与量 (mg/日)	0.52±0.23	解析時投与量 (mg/日)	240±65.3
解析時 DX トラフ血中濃度 (ng/mL)	1.39±0.55	解析時 ST トラフ血中濃度 (ng/mL)	629±261
半減期(hr)	37.4±8.9	半減期 (hr)	9.92±4.37
DX クリアランス (L/kg/hr)	0.166±0.037	ST クリアランス (L/kg/hr)	0.098±0.012

表 6. DX・ST 臍帯血移行率

	解析可能 16 例		解析可能 7 例
分娩時母体 DX 血中濃度 (ng/mL)	0.87±0.56	分娩時母体 ST 血中濃度 (ng/mL)	684±328
臍帯血 DX 血中濃度 (ng/mL)	0.55±0.33	臍帯血 ST 血中濃度 (ng/mL)	499±243
推定胎児 移行率(%)	73.1±27.5	推定胎児 移行率(%)	74.0±31.2

表 7. DX 血中濃度(トラフ)との相関

解析 26 例	推定値	標準誤差	t 値	有意確率
切片	-1.13	0.79	-1.42	0.169
Scr	2.35	1.17	2	<b>0.058</b>
Ccr	0.003	0.002	1.37	0.184
DX 投与量	1.76	0.303	5.8	<b>&lt;.0001</b>
母体心拍数	-0.007	0.004	-1.75	<b>0.082</b>

表 8. ST 血中濃度(トラフ)との相関

解析 11 例	推定値	標準誤差	t 値	有意確率
切片	339	958	0.35	0.732
Scr	-96.6	1046	-0.09	0.929
Ccr	-2.55	3.56	-0.72	0.495
ST 投与量	3.14	1.31	2.4	<b>0.043</b>
母体心拍数	-1.76	3.1	-0.57	0.571

### 考察

今回の研究において AFL の場合、DX 単独投与で効果的であった症例が 55.6% で DX の有効性が認められた。一方、short VA SVT の場合に DX が有効であった症例は 30% とやや低かった。また、ST やフレカイニドに移行している症例が 7 例あり、DX だけではなく ST でも効果が認められないケースが認められた。AFL と short VA SVT の治療開始妊娠週数に有意差が認められたことから DX 単独で奏効する要因に治療開始妊娠週数が関係しているかもしれない。妊娠末期では糸球体濾過量が上昇し、腎排泄型薬物の排泄が促進するといわれているが、

今回の症例で DX 総クリアランスは 9.79 L/hr と常人と変わらず、充進は認められなかった。インタビューフォームにあった DX 胎児移行率(%)は 83.3、54.5、25.9、100、64 と今回の結果である 73.1±27.5(%)と見かけ上概ね合致したが、今回の研究結果も同様にばらつきが認められ、DX の移行率に関しては一概に一律の移行率を示すわけではなく、母体あるいは胎児の状態による可能性が考えられたが、十分な移行率が得られたことから胎児頻脈性不整脈の治療には有効性が高いという評価できるかもしれない。

多変量解析によって DX 血中濃度(トラフ)に影響を及ぼす因子として、投与量は有意性があり、血清クレアチニン値も p=0.058 という傾向があり、DX の腎排泄型薬剤の特徴が示す通り、妊婦にも示された。ST に関しては血清クレアチニンあるいはクレアチンクリアランスとの有意な相関が認められておらず、ST 投与量のみに関連しているため、対象研究数が少ないことが起因しているのかもしれない。

### 課題

今回の研究結果によって、胎児頻脈性不整脈に対する抗不整脈薬の経胎盤的胎児治療に有効であることは示唆されるが、安全性に関する十分な検証がさらに必要となる。

今後、この研究は当初の計画である対象症例 50 例を引き続き集積、解析を実施し、関連学会へ公表し、胎児頻脈性不整脈の経胎盤的抗不整脈薬投与の保険診療承認を厚生労働省へ申請する予定である。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔学会発表〕(計 1 件)

小竹 武、玄番 瑛子、井上 知美、石渡 俊二、栗原 健、和田 恭一、橋詰 宏美、三好 剛一、桂木 真司、左合 治彦、前野 泰樹、池田 智明: 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬(ジゴキシン、ソタロール)投与における薬力学的、薬物動態学的アプローチについて、第 25 回日本医療薬学会、2015 年 11 月 21 日、横浜

### 6. 研究組織

(1)研究代表者

小竹 武 (KOTAKE, Takeshi)

近畿大学・薬学部・教授

研究者番号: 40450887

(4)研究協力者

桂木 真司 (KATSURAGI, Shinji)

池田 智明 (IKEDA, Tomoaki)