

健康成人男子に対する ジゴキシン 0.0625 mg 錠および 0.125 mg 錠投与における血清中濃度推移

板倉 弘 重¹⁾ 関野 久 邦²⁾ 高橋 健 司³⁾
川村 誠³⁾ 小豆澤 智⁴⁾ 北尾 誠 史⁴⁾

緒 言

ジゴキシンは、*Digitalis lanata* 葉から分離される結晶性の配糖体で、うっ血性心不全、心房細動・粗動による頻脈などの治療に古くから使用されている薬剤である。しかしながら、その有効治療域は狭く、体内動態に個体差が認められるため、薬物血中濃度モニタリング (TDM) が推奨されており、患者の病態、年齢および体重に合わせた投与量設定が必要な薬剤のひとつとなっている。ジゴキシンの有効治療濃度域はこれまで 0.8 ~ 2.0 ng/mL といわれてきたが、近年の研究報告で至適血清中濃度が 1.0 ng/mL 以下であることが明らかにされ¹⁾²⁾、我が国の慢性心不全治療ガイドラインでは左室駆出率が 45% 以下の洞調律心不全患者の至適血清中濃度として 0.5 ~ 0.8 ng/mL が提案されている。

ジゴキシン治療により、良好な予後を達成するためには、その投与開始用量を患者の体重、年齢、腎機能等に応じて決定する必要がある、臨床現場ではノモグラムや推定式が活用されている³⁾。近年報告された新しいノモグラムから推定されたジゴキシンの投与量は 0.0625 ~ 0.1875 mg/日の範囲内で、対象の約 40% は推定投与量が 0.0625 mg/日であった⁴⁾。

また、ジゴキシン投与量の実態調査では 1 回に

0.0625 mg のジゴキシンが投与されている患者は全体の 17.7% で、その比率は加齢に伴って上昇し、80 歳代では約 30%、90 歳以上では半数以上にのぼっており、0.0625 mg の投与頻度が比較的高いことが報告されている⁵⁾。

京都薬品工業株式会社ではジゴキシン製剤の投与量の低用量化に対応すべく 2002 年に割線を施したジゴキシン 0.125 mg 錠 (販売名: ハーフジゴキシン® KY 錠 0.125) を開発している⁶⁾⁷⁾。0.0625 mg 投薬時には、散剤または 0.125 mg 錠を半錠に分割して投与されているが、散剤では錠剤での投薬時より血中濃度が低いとの報告もある⁸⁾。また、錠剤を分割する場合、分割作業が煩雑であるばかりでなく、分割誤差による含量の不均一化などの問題もあり、0.0625 mg 錠の開発が望まれていた。

京都薬品工業株式会社ではこのような医療現場からの要望に応え、容易にきめ細かい投与量調整ができるようジゴキシンの 0.0625 mg 錠 (販売名: ジゴキシン錠 0.0625 「KYO」) を開発した。

今回、ジゴキシン 0.125 mg 錠 (販売名: ハーフジゴキシン® KY 錠 0.125) の半量製剤としてのジゴキシン錠 0.0625 「KYO」の薬物動態を明らかにする目的で、健康成人男子を対象に、ジゴキシン錠 0.0625 「KYO」およびハーフジゴキシン® KY 錠 0.125 をクロスオーバー法にて単回経口投与する臨

1) 医療法人社団エミリオ森口 芝浦スリーワンクリニック (〒105-0023 東京都港区芝浦 1-1-1 浜松町ビルディング)

2) 医療法人社団邦英会 関野臨床薬理クリニック (〒171-0014 東京都豊島区池袋 3-28-3)

3) 京都薬品工業株式会社 研究本部 技術研究部 (〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町 38)

4) 京都薬品工業株式会社 経営企画本部 (〒604-8444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町 38)

床試験を実施し、両製剤の薬物濃度推移および薬物動態パラメータを比較した。

なお、本試験は「ヘルシンキ宣言」の倫理的原則を遵守し、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第3項および第80条の2ならびに「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日、厚生省令第28号）および各省令に関する通知に従い、2015年5月に医療法人社団邦英会 関野臨床薬理クリニックにおいて実施した。

試験方法

本試験は生物学的同等性について検証を行うものではないが、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて、2剤2期のクロスオーバー法による単回経口投与試験を非盲検で実施した。

1. 被験薬

ジゴキシニン錠 0.0625「KYO」（Lot. No. 52303；京都薬品工業株式会社製造）およびハーフジゴキシニン®KY錠 0.125（Lot. No. 4R006；京都薬品工業株式会社製造）を用いた。

2. 被験者の選択

被験薬投与開始前28日以内にスクリーニング試験を実施し、以下の基準を満たし、試験責任医師等が被験者として適格であると判定した志願者を被験者とした。

① 試験開始に先立ち、被験者本人の自由意志により、本試験への参加の同意を文書で取得した者

② 年齢が20歳以上、40歳以下の日本人健康成人男子（年齢は同意取得時のもの）

③ スクリーニング検査時の身体質量指数（BMI）が18.5以上、25.0未満の者（小数第2位を四捨五入した値）

$$\text{BMI} = \text{体重 (kg)} / [\text{身長 (m)}]^2$$

④ 試験開始前に以下に示すスクリーニング検査を実施し、試験責任医師等が本試験の被験者として適格であると判定した者

1) 被験者情報：生年月日、性別、身長、体重、BMI、年齢、現病歴、既往歴、薬物アレルギー、飲酒習慣、喫煙習慣、試験参加歴、献血記録、常用健康食品・常用薬

2) 診察・問診：自覚症状、他覚所見

3) バイタルサイン：収縮期血圧・拡張期血圧（安静臥位、整数表示）、体温（腋窩、安静臥位、小数点第1位表示）、脈拍数（安静臥位、整数表示）

4) 12誘導心電図：12誘導心電図（安静臥位）

5) 血液学的検査：白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球像（Neutro, Lympho, Mono, Eosino, Baso）

6) 血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、 γ -GT、ALP、LDL、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、Ca、無機リン

7) 尿検査：尿定性検査（尿たん白、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿ケトン体、尿ビリルビン、尿潜血反応）、尿比重、尿pH

8) 免疫学的検査：梅毒血清反応（RPR、TPLA）、HBs抗原、HCV抗体、HIV抗原・抗体

また、以下のいずれかの条件に当てはまる者は、本試験の被験者として選択しなかった。

① 本試験に不適当と考えられる既往歴（血液・心・肝・腎・肺疾患）を有し、試験実施が被験者の安全性確保上で問題があると試験責任医師等が判断した者

② 薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃切除、胃腸縫合術、腸管切除等の消化器系の手術歴を有する者（ただし、虫垂炎は除く）

③ 房室ブロックまたは洞房ブロックを有する者

④ 現在、治療中または治療の必要がある疾患を有する者

⑤ 被験薬成分のいずれかに対して、既知の過敏症を有する者

⑥ アルコール依存または薬物依存を有する者

⑦ 各期の入院前2日から退院時まで禁酒および禁煙が保てない者

⑧ 本試験の第I期入院前120日以内に他の臨床試験に参加して、薬剤が投与された者

⑨ 本試験の第I期入院前90日以内に400 mL以上、60日以内に200 mL以上の献血をした者または30日以内に成分献血をした者

⑩ 本試験の第I期入院前7日以内に他の医薬品等を使用した者

- ⑪ 試験終了まで他の医薬品等を使用する必要がある者
- ⑫ 本試験の第Ⅰ期入院前3日以内に、グレープフルーツもしくはグレープフルーツ含有飲食物またはセントジョーンズワート（セイヨウトドリソウ）含有飲食物および栄養補助食品（サプリメント、飲料含む）を摂取した者
- ⑬ HBs抗原、HCV抗体、梅毒血清反応およびHIV抗原・抗体のうち、いずれかが陽性の者
- ⑭ その他、試験責任医師等により本試験の対象として不適と判断した者

3. 被験者の管理

各被験者は、投与前日より入院し、投与後3日目の検査を終了した後に退院した。なお、試験責任医師は、被験者を以下の条件で管理した。

- ① 入院前3日から入院時まで、グレープフルーツ、セントジョーンズワート含有食品および栄養補助食品（サプリメント、飲料含む）の摂取を禁止した。
- ② 各期の入院前2日から退院時まで、アルコール含有飲料の摂取を禁止した。また、試験期間中は過度の飲酒を避けさせた。
- ③ 入院期間中の食事は被験者全員同一メニューとし、さらに第Ⅰ期および第Ⅱ期のメニューも同一とした。また、指定した飲物（水、麦茶）以外の摂取を禁止した。
- ④ 入院前2日から退院時までには禁煙とした。
- ⑤ 第Ⅰ期入院前7日から試験終了時（第Ⅰ期と第Ⅱ期の間の休薬期間も含む）まで被験薬以外の使用を禁止した。
- ⑥ 入院前3日から退院時までには激しい運動（労働を含む）を禁止した。また、試験期間を通して極力運動（労働を含む）は避けさせた。

4. 試験計画

被験者12名を無作為にA群およびB群の2群（1群6名）に割り付け、2剤2期のクロスオーバー法を用いてジゴキシン錠0.0625「KYO」およびハーフジゴキシン[®]KY錠0.125を投与することとした。第Ⅰ期の投薬から第Ⅱ期の投薬までには14日間の休薬期間を設けた。

5. 安全性

試験期間中、診察・問診（自覚症状・他覚所見）、バイタルサイン（収縮期血圧・拡張期血圧、脈拍

数、体温）、12誘導心電図、臨床検査（血液学的検査・生化学的検査・尿検査）を行い、有害事象に対し被験薬との因果関係を評価した。

6. 被験薬の投与および採血

被験薬投与前10時間以上絶食させた被験者にジゴキシンを0.0625 mg含有するジゴキシン錠0.0625「KYO」またはジゴキシンを0.125 mg含有するハーフジゴキシン[®]KY錠0.125を水150 mLとともに単回経口投与した。被験薬投与から4時間までは必要時以外は安静坐位とした。

薬物動態解析用の採血は、被験薬の投与前、投与後0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 12, 24, 36および48時間の12時点で行った。採取した血液は室温にて30分放置後、冷却遠心分離（4°C, 3000 rpm, 10分間）し、得られた血清をサンプルチューブ（ポリプロピレン製）に分取した。血清検体は、ジゴキシン濃度測定まで-20°C以下で凍結保存した。

7. 血清中ジゴキシン濃度の測定

血清中ジゴキシン濃度は高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により測定した。血清試料に水/メタノール混液（1:1）、内標準（ジギトキシン）溶液および0.1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて混和した後、固相（Oasis[®]MCX, 30 mg）抽出し、溶出液を実試料溶液とした。別に、ブランク血清に7濃度の標準溶液、内標準溶液および0.1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、血清試料と同様に処理し、検量線用標準試料溶液とした。検量線用標準試料溶液および実試料溶液それぞれ50 μLをLC/MSに注入し、内標準物質のピーク面積に対するジゴキシンのピーク面積の比とジゴキシンの濃度から、 $1/y^2$ で重み付けを行った検量線より実試料中のジゴキシン濃度を算出した。なお、血清中濃度は小数点第4位まで求めて四捨五入し、定量下限（0.01 ng/mL）未満の測定値は0として薬物動態解析を行った。

8. 薬物動態解析

ジゴキシンの血清中濃度測定結果から、WinNonlinを用いてノンコンパートメントモデルにより以下の薬物動態パラメータを算出した。

- ① 最終サンプリング時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC₀₋₄₈）

直線台形法により被験薬投与前から投与48時間後までの曲線下面積を求めた。

表1 被験者の背景

群	被験者番号	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI
A	A01	33	167.1	66.6	23.9
	A02	20	168.8	65.9	23.1
	A03	31	169.1	54.4	19.0
	A04	26	164.1	56.1	20.8
	A05	25	168.0	69.4	24.6
	A06	21	167.4	55.1	19.7
	平均値 標準偏差	26.0 5.2	167.42 1.80	61.25 6.75	21.85 2.33
B	B01	27	170.0	64.4	22.3
	B02	29	166.5	57.3	20.7
	B03	30	169.2	68.3	23.9
	B04	34	172.0	65.5	22.1
	B05	29	167.0	64.6	23.2
	B06	31	167.0	51.9	18.6
	平均値 標準偏差	30.0 2.4	168.62 2.16	62.00 6.14	21.80 1.91

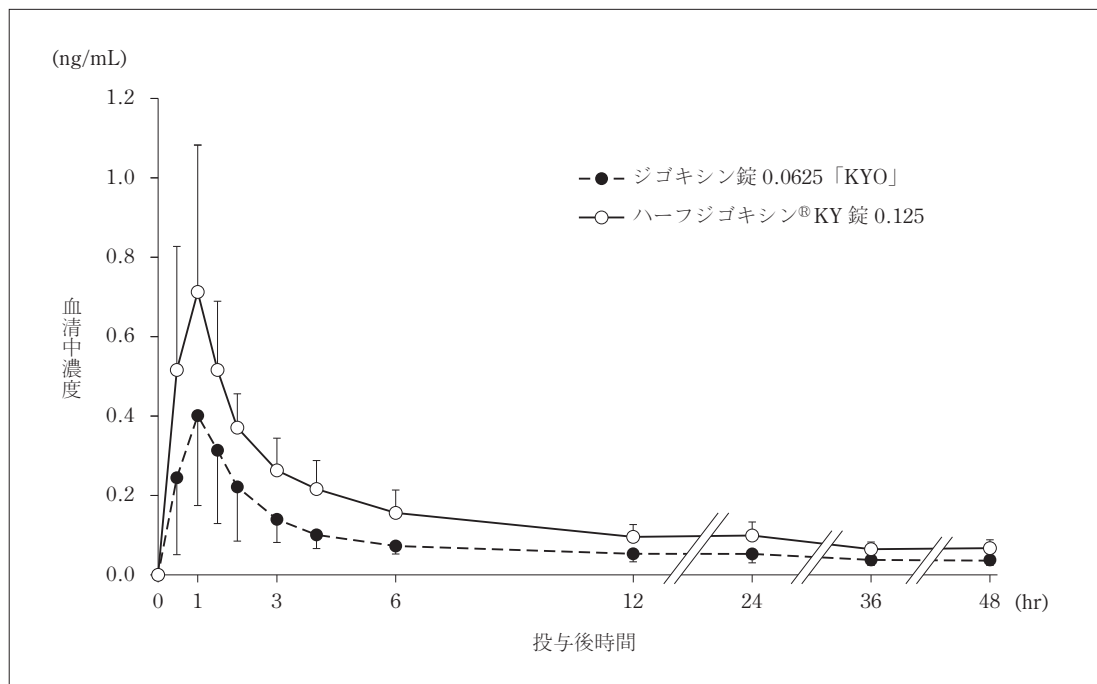


図1 健康成人男子におけるジゴキシン錠 0.0625 「KYO」 およびハーフジゴキシン®KY錠 0.125 投与後の血清中ジゴキシン濃度推移 (n = 12, 平均値 ± 標準偏差)

② 最高血清中濃度 (C_{max})

実測値より求めた。

③ 無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{∞})

次式により算出した。

$$AUC_{\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}, \text{ ここで } AUC_{t-\infty} = C_t/k_{el}$$

ただし、 t は最終定量可能時点、 C_t は最終定量可能時点の濃度とした。

④ 最高血清中濃度到達時間 (t_{max})

実測値より求めた。

⑤ 平均滞留時間 (MRT)

次式により算出した。ただし、 t は最終定量可能時点とした。

表2 健康成人男子におけるジゴキシン錠 0.0625 「KYO」 およびハーフジゴキシン®KY錠 0.125 投与後の血清中ジゴキシン濃度

投与製剤	群	時期	被験者 番号	採血時間 (hr) / 血清中濃度 (ng/mL)											
				投与前	0.5	1	1.5	2	3	4	6	12	24	36	48
ジゴキシン錠 0.0625 「KYO」	A	I	A01	BLQ	0.430	0.423	0.220	0.148	0.131	0.113	0.073	0.045	0.037	0.032	0.024
			A02	BLQ	0.027	0.269	0.204	0.124	0.066	0.050	0.037	0.031	0.032	0.018	0.020
			A03	BLQ	0.435	0.432	0.321	0.307	0.197	0.118	0.072	0.043	0.054	0.037	0.045
			A04	BLQ	0.108	0.766	0.744	0.572	0.251	0.148	0.100	0.058	0.081	0.039	0.052
			A05	BLQ	0.372	0.318	0.205	0.128	0.090	0.065	0.077	0.053	0.045	0.031	0.031
			A06	BLQ	0.129	0.212	0.241	0.190	0.135	0.082	0.061	0.046	0.039	0.030	0.037
			平均値 標準偏差	0 0	0.2502 0.1822	0.4033 0.1973	0.3225 0.2110	0.2448 0.1741	0.1450 0.0686	0.0960 0.0367	0.0700 0.0206	0.0460 0.0093	0.0480 0.0178	0.0312 0.0074	0.0348 0.0123
	B	II	B01	BLQ	0.031	0.140	0.198	0.123	0.074	0.051	0.045	0.035	0.022	0.015	0.017
			B02	BLQ	0.212	0.180	0.124	0.098	0.120	0.086	0.062	0.035	0.039	0.031	0.027
			B03	BLQ	0.518	0.676	0.417	0.287	0.154	0.128	0.077	0.055	0.057	0.039	0.041
			B04	BLQ	0.064	0.143	0.122	0.097	0.072	0.067	0.059	0.029	0.029	0.019	0.020
			B05	BLQ	0.488	0.713	0.442	0.248	0.156	0.123	0.075	0.063	0.054	0.041	0.035
			B06	BLQ	0.063	0.479	0.491	0.285	0.149	0.129	0.074	0.092	0.070	0.036	0.030
			平均値 標準偏差	0 0	0.2293 0.2213	0.3885 0.2689	0.2990 0.1693	0.1897 0.0932	0.1208 0.0393	0.0973 0.0341	0.0653 0.0124	0.0515 0.0238	0.0452 0.0183	0.0302 0.0108	0.0283 0.0090
平均値 標準偏差	0 0	0.2398 0.1936	0.3959 0.2250	0.3108 0.1828	0.2173 0.1362	0.1329 0.0547	0.0967 0.0338	0.0677 0.0164	0.0488 0.0175	0.0466 0.0173	0.0307 0.0088	0.0316 0.0108			
ハーフ ジゴキシン® KY錠 0.125	B	I	B01	BLQ	0.021	0.196	0.321	0.302	0.135	0.102	0.068	0.037	0.040	0.036	0.032
			B02	BLQ	0.522	0.411	0.291	0.249	0.213	0.214	0.131	0.081	0.084	0.050	0.050
			B03	BLQ	0.948	1.233	0.856	0.497	0.281	0.236	0.278	0.124	0.130	0.089	0.088
			B04	BLQ	0.321	0.289	0.265	0.203	0.215	0.181	0.155	0.072	0.064	0.042	0.040
			B05	BLQ	0.867	1.272	0.659	0.409	0.240	0.201	0.174	0.134	0.104	0.069	0.070
			B06	BLQ	0.544	1.038	0.591	0.407	0.339	0.264	0.174	0.117	0.154	0.079	0.105
			平均値 標準偏差	0 0	0.5372 0.3438	0.7398 0.4945	0.4972 0.2413	0.3445 0.1116	0.2372 0.0690	0.1997 0.0558	0.1633 0.0687	0.0942 0.0372	0.0960 0.0422	0.0608 0.0213	0.0642 0.0286
	A	II	A01	BLQ	0.440	0.764	0.566	0.416	0.231	0.176	0.103	0.081	0.072	0.048	0.050
			A02	BLQ	0.010	0.232	0.559	0.407	0.168	0.137	0.114	0.062	0.063	0.041	0.044
			A03	BLQ	0.812	0.841	0.531	0.410	0.266	0.206	0.151	0.100	0.125	0.076	0.078
			A04	BLQ	0.745	0.836	0.585	0.402	0.411	0.290	0.177	0.115	0.115	0.073	0.073
			A05	BLQ	0.653	0.639	0.428	0.306	0.323	0.325	0.187	0.118	0.116	0.068	0.071
			A06	BLQ	0.281	0.791	0.566	0.427	0.340	0.281	0.168	0.114	0.111	0.072	0.081
			平均値 標準偏差	0 0	0.4902 0.3072	0.6838 0.2332	0.5392 0.0572	0.3947 0.0443	0.2898 0.0862	0.2358 0.0737	0.1500 0.0344	0.0983 0.0225	0.1003 0.0260	0.0630 0.0147	0.0662 0.0154
平均値 標準偏差	0 0	0.5137 0.3118	0.7118 0.3697	0.5182 0.1686	0.3696 0.0851	0.2635 0.0794	0.2178 0.0651	0.1567 0.0523	0.0963 0.0294	0.0982 0.0335	0.0619 0.0175	0.0652 0.0219			

< BLQ (Below limit of quantitation) : 定量下限値 0.010 ng/mL

$$MRT = \int t \cdot Cdt / AUC_{0-t}$$

⑥ 消失速度定数 (k_{el})

対数濃度-時間曲線の終末相の直線部分の勾配に相当する値を消失速度定数とした。終末相の最終測定時点より遡って定量下限値未満のデータを除く3点以上の測定点に対し、直線式への最小二乗法を適用し決定係数が最も大きな値を示した直線を採用した。なお、WinNonlinの仕様により調整済み決定係数が最も大きな値との差が0.0001以内であれば測定点数の大きい方を選択することとした。

⑦ 消失半減期 (t_{1/2})

次式により算出した。

$$t_{1/2} = \ln(2) / k_{el}$$

結果および考察

1. 被験者の背景

日本人健康成人男子志願者に対し事前に検診を行い、試験参加に適切と判断された12例を被験者とした。被験者の年齢は20歳～34歳、身長は164.1 cm～172.0 cm、体重は51.9 kg～69.4 kg、BMIは18.6～24.6であった。

表3 健康成人男子にジゴキシン錠0.0625「KYO」(0.0625 mg錠) およびハーフジゴキシン®KY錠0.125 (0.125 mg錠) を投与したときの薬物動態パラメータ

被験者 番号	C _{max} (ng/mL)			AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)			AUC _∞ (ng・hr/mL)		AUC ₀₋₄₈ /AUC _∞ (%)	
	0.0625 mg錠	0.125 mg錠	製剤比	0.0625 mg錠	0.125 mg錠	製剤比	0.0625 mg錠	0.125 mg錠	0.0625 mg錠	0.125 mg錠
A01	0.430	0.764	0.563	2.62	4.57	0.572	4.04	7.37	64.9	62.1
A02	0.269	0.559	0.481	1.63	3.61	0.452	2.65	5.15	61.5	69.9
A03	0.435	0.841	0.517	3.24	6.36	0.509	4.29	9.75	75.5	65.2
A04	0.766	0.836	0.916	4.39	6.67	0.658	6.21	10.33	70.6	64.6
A05	0.372	0.653	0.570	2.61	6.34	0.412	4.14	8.40	63.2	75.5
A06	0.241	0.791	0.305	2.40	6.28	0.382	4.54	11.02	52.8	57.0
B01	0.198	0.321	0.617	1.47	2.49	0.589	2.09	5.93	70.4	42.0
B02	0.212	0.522	0.406	2.15	4.49	0.477	3.91	5.86	54.9	76.7
B03	0.676	1.233	0.548	3.57	7.91	0.451	6.43	11.27	55.5	70.2
B04	0.143	0.321	0.445	1.60	3.86	0.416	2.29	6.05	70.1	63.7
B05	0.713	1.272	0.561	3.57	6.65	0.536	5.51	9.48	64.7	70.1
B06	0.491	1.038	0.473	3.65	7.30	0.500	4.54	11.18	80.3	65.3
平均値	0.4122	0.7626	0.5335	2.740	5.544	0.4962	4.219	8.483	65.36	65.19
標準偏差	0.2137	0.3119	0.1476	0.943	1.678	0.0816	1.402	2.318	8.45	9.19

被験者 番号	MRT (hr)		t _{max} (hr)		t _{1/2} (hr)		k _{el} (/hr)	
	0.0625 mg錠	0.125 mg錠	0.0625 mg錠	0.125 mg錠	0.0625 mg錠	0.125 mg錠	0.0625 mg錠	0.125 mg錠
A01	15.20	15.39	0.5	1	41.0	38.7	0.0169	0.0179
A02	17.15	16.76	1	1.5	35.4	24.4	0.0196	0.0284
A03	16.44	17.20	0.5	1	16.2	30.2	0.0428	0.0230
A04	15.34	16.04	1	1	24.3	34.8	0.0285	0.0199
A05	16.87	16.50	0.5	0.5	34.1	20.1	0.0203	0.0345
A06	17.83	17.03	1.5	1	40.1	40.6	0.0173	0.0171
B01	16.01	17.54	1.5	1.5	25.2	74.6	0.0275	0.0093
B02	18.14	16.68	0.5	0.5	45.2	18.9	0.0153	0.0366
B03	15.50	15.90	1	1	48.4	26.5	0.0143	0.0262
B04	17.35	16.09	1	0.5	23.7	38.1	0.0293	0.0182
B05	15.24	15.42	1	1	38.6	28.0	0.0180	0.0247
B06	15.99	17.78	1.5	1	20.7	25.6	0.0336	0.0271
平均値	16.423	16.529	0.96	0.96	32.73	33.37	0.02362	0.02358
標準偏差	1.035	0.783	0.40	0.33	10.43	14.81	0.00871	0.00771

製剤比 : 0.0625 mg錠 / 0.125 mg錠

被験者の年齢, 身長, 体重およびBMIを表1に示した。

2. 薬物動態

(1) 血清中濃度推移

ジゴキシン錠0.0625「KYO」(ジゴキシン0.0625 mg錠) 1錠又はハーフジゴキシン®KY錠0.125 (ジゴキシン0.125 mg錠) 1錠を被験者12名に単回経口投与した後の血清中ジゴキシンの濃度推移を図1および表2に示した。

血清中ジゴキシン濃度は, 投与後0.5時間から上昇し, ジゴキシン錠0.0625「KYO」, ハーフジゴキシン®KY錠0.125ともに投与後1時間が最高濃度で, それぞれ 0.3959 ± 0.2250 ng/mL (平均値±標準偏差, 以下同様) および 0.7118 ± 0.3697 ng/mLであった。その後, 緩やかに濃度が下降し, 投

与後48時間の血清中ジゴキシン濃度は, それぞれ 0.0316 ± 0.0108 ng/mL および 0.0652 ± 0.0219 ng/mLであった。血清中ジゴキシン濃度推移は, 投与量に依存し, ハーフジゴキシン®KY錠0.125に対してジゴキシン錠0.0625「KYO」の平均血清中濃度がほぼ1/2となる推移を示した。

(2) 薬物動態パラメータ

血清中ジゴキシンの薬物動態パラメータを表3に示した。

薬物動態パラメータを比較すると, ジゴキシン錠0.0625「KYO」およびハーフジゴキシン®KY錠0.125のC_{max} (平均値±標準偏差, 以下同様) はそれぞれ 0.4122 ± 0.2137 ng/mL, 0.7626 ± 0.3119 ng/mL, AUC₀₋₄₈ はそれぞれ 2.740 ± 0.943 ng・hr/mL, 5.544 ± 1.678 ng・hr/mLであった。C_{max},

AUC₀₋₄₈の製剤比は、それぞれ 0.5335 ± 0.1476 および 0.4962 ± 0.0816 となり、ジゴキシン錠0.0625「KYO」はハーフジゴキシン®KY錠0.125のほぼ1/2であった。

また、ジゴキシン錠0.0625「KYO」およびハーフジゴキシン®KY錠0.125の t_{max} はそれぞれ 0.96 ± 0.40 hr, 0.96 ± 0.33 hrであり、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 32.73 ± 10.43 hr, 33.37 ± 14.81 hrであり類似していた。

これら以外の薬物動態パラメータでは、AUC_∞はそれぞれ 4.219 ± 1.402 ng・hr/mLおよび 8.483 ± 2.318 ng・hr/mLでジゴキシン錠0.0625「KYO」はハーフジゴキシン®KY錠0.125のほぼ1/2であり、MRTはそれぞれ 16.423 ± 1.035 hr, 16.529 ± 0.783 hr, k_{el} はそれぞれ 0.02362 ± 0.00871 /hr, 0.02358 ± 0.00771 /hrであり類似していた。

3. 安全性

本試験では、被験薬が投与された被験者12例のうち、ジゴキシン錠0.0625「KYO」投与時に1例(1件)の有害事象が報告された。この事象は第I期投与後に発現したAST上昇で、その程度は軽度であり無処置にて回復が確認されたが、被験薬投与後の時間的経過から被験薬との因果関係は関連ありと判断された。また、その他の重篤なものを含む有害事象は認められず、本試験においては、被験者の安全性に問題はなかった。

結 論

健康成人男子12例に、ジゴキシン錠0.0625「KYO」(ジゴキシン0.0625 mg錠)1錠およびハーフジゴキシン®KY錠0.125(ジゴキシン0.125 mg錠)1錠を2剤2期のクロスオーバー法にて単回経口投与した際の血清中ジゴキシン濃度を測定し、両製剤の薬物濃度推移および薬物動態パラメータを算出した。

血清中ジゴキシンの濃度推移は、両製剤とも投与後ほぼ1時間で最高血清中濃度に達し、その後、緩やかに低下して投与後48時間には定量下限値付近

まで低下した。

薬物動態パラメータについてはC_{max}およびAUC₀₋₄₈の製剤比は、それぞれ 0.5335 ± 0.1476 , 0.4962 ± 0.0816 で、ジゴキシン錠0.0625「KYO」はハーフジゴキシン®KY錠0.125のほぼ1/2であった。

また、重篤な有害事象は認められなかったことから、被験者の安全性に問題はないと判断された。

これらの結果から、ジゴキシン錠0.0625「KYO」はハーフジゴキシン®KY錠0.125の半量製剤として適切な薬物動態を有する製剤であり、臨床現場でのきめ細かな投与量選択を可能とするために有用な製剤であることが示唆された。

文 献

- 1) Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al: Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA: the journal of the American Medical Association* **289**: 871-878, 2003.
- 2) Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al: Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *European heart journal* **27**: 178-186, 2006.
- 3) 上野和行, 田中秀子: 日本人のジゴキシン体内動態の解析と初期投与ノモグラムの作成. *Geriatric Medicine (老年医学)* **40**: 835-841, 2002.
- 4) 福本恭子, 土下喜正, 水岡大策, 他: 日本人におけるジゴキシン体内動態パラメータの解析と投与ノモグラムの検討. *TDM 研究* **31**: 69-75, 2014.
- 5) 小林真理子, 三星 知, 長井一彦, 他: ジゴキシン投与量の実態調査. *診療と新薬* **52**: 63-67, 2015.
- 6) 大西明弘, 保田国伸, 谷澤俊博, 他: ジゴキシン0.125 mg錠(ハーフジゴキシンKY錠0.125)の生物学的同等性試験. *診療と新薬* **39**: 285-291, 2002.
- 7) 大西明弘, 保田国伸, 谷澤俊博, 他: 健康成人男子に対するジゴキシン0.125 mg錠及び0.25 mg錠投与における血清中濃度推移. *診療と新薬* **39**: 477-483, 2002.
- 8) 川井仁之, 上野和行, 西堀崇子, 他: ジゴキシン服用入院患者を対象とした錠剤と散剤の血中濃度の比較検討およびその変動要因の評価. *医療薬学* **30**: 261-265, 2004.