

## リファキシミンの体内動態

今回はある肝硬変患者さんの処方内容検討会ででてきたお薬、**リファキシミン**の話です。

### 1) リファキシミンとは

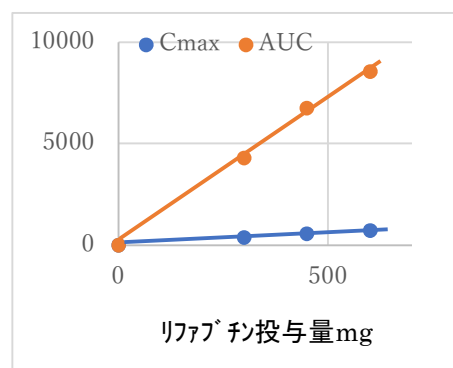
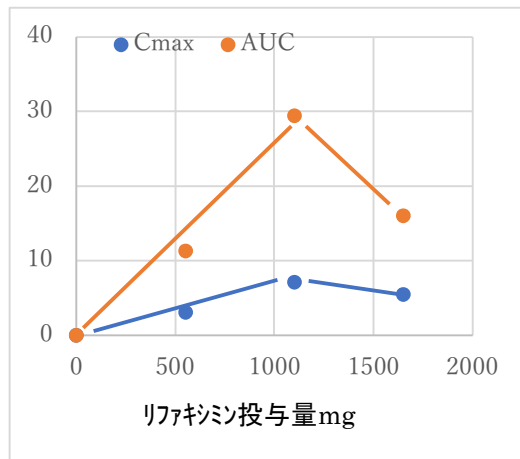
商品名を**リフキシマ錠 200mg**といい「あすか製薬」の製造販売となっている医薬品です。適応症は「**肝性脳性における高アンモニア血症の改善**」で、**難吸収性**の**リファマイシン系**抗菌薬の位置づけです。比較的新しい薬で発売開始が2016年11月になっています。

腸内で**アンモニアを発生させる細菌**のDNA依存性RNAポリメラーゼに結合し、mRNAの合成を阻害し、**殺菌的**に作用する薬です。もちろん、アンモニア産生菌ばかりでなく感受性があれば他の**好気性グラム陽性菌から通性嫌気性グラム陰性菌**まで幅広く殺菌してしまいます。リファマイシン系ですから抗結核薬の**リファンピシン(リファゾン®)**や**リファブチン(ミコブチン®)**と同じ系統で結核菌を含む**抗酸菌**にも**抗菌作用**を示します。リファンピシン等と交差耐性を示す可能性があるため結核かつ肝性脳症の患者さんへの使用はリファンピシン等の耐性を防ぐために他の治療法を選択するよう添付文書に記載されています。大腸に生息するアンモニア産生菌の駆除が目的なので難吸収性に価値があるのですが、添付文書には薬物動態パラメーターが記載されています。難吸収性なのに何故?から次に行きます。

### 2) リファキシミンの薬物動態

#### ①投与量と血中濃度の関係

単回投与量を**550mg→1100mg→1650mg**と増量した時のCmaxとAUCの変化が右図になります(縦軸が濃度;各々ng/mL, ng・hr/mL)。**1100mg迄は線形性**を示していそうですが、そこを越すと血中濃度が減少していききます。この現象はリファキシミンには他のリファマイシン系抗菌薬と同様に**CYP3A4を誘導**する作用があるからと思われます。**リファキシミン自体もCYP3A4で代謝**を受けるため、1回投与量が1000mgを越した付近で酵素誘導が**突然起こり始め**、自らの血中濃度を下げているように見えます。リファキシミンの常用量は**1回400mg**なので、逆にいうと**通常の服用であるかぎり酵素誘導は起こりにくい**と言えます。一方、**リファブチンは300mg→450mg→600mg**の単回投与量別の血中濃度の記載がありますが**線形性**を保っていました(右図;単位は前図と同じ)。そして**450mgを10日間連続投与**した後は単回投与より**Cmax、AUCの低下(未載)**が認められたので、**リファブチンの酵素誘導はゆっくり起こる**と考えられます。ところで酵素誘導は薬剤が特定の受容体と結合し核内に移動しCYP遺伝子と結合し、mRNA転写が開始され、ようやくC



YPが合成されるので**時間がかかります**。一般には**数日から数週間後**に効果が現れるようです。**ステロイド**も同様の過程で種々の蛋白質を合成しますが、蛋白合成まで**約1時間程度**、十分な効果発現までには**数時間から数日間**を要するとされています。リファキシミンの **Tmax(1100mg 投与時)は1.5時間**なので**酵素誘導は1時間以内**に起こり血中濃度に反映していることとなります。そして投与量こそ多いですが**Cmaxはリファブチンの1%、AUCは0.3%に過ぎません**。分子量もリファブチンは847、リファキシミンが786でさほど違いはなくモル濃度差も無視できるほど**リファキシミンの血中での割合は少ない**にも関わらず**異常な早さで酵素誘導が起きている**ようです。その理由は分かりませんが添付文書の併用注意には2項目しかないもののリファキシミンは元々**強力な酵素誘導剤**なのかもしれません。

## ②どれだけ吸収されにくいのか(バイオアベラビリティ)について

インタビューフォームをみても直接バイオアベラビリティに触れた項目はないのですが、薬物動態の排泄の項目に以下の記事がありました。

- (1)  $^{14}\text{C}$  標識した本剤 400mg を単回投与した時、総放射能の回収率は 96.94%、そのうち 96.62% が糞便中からほぼ未変化体として回収され、0.32% が尿中から回収された。

体内に入った量は未回収分含め  $(100 - 96.62) = 3.38\% \approx 3.4\%$  と考えられます。つまり**バイオアベラビリティ(BA)は最大3.4%**と考えるのも良いでしょう。

- (2) 本剤 600~2400mg/日を7日間反復投与した時の尿中未変化体排泄率(fu)は投与量の0.06~0.1%( $\approx 0.08\%$ )であった。

未変化体の腎排泄寄与率( $R_r$ ) =  $f_u \div BA = 0.08 \div 3.4 \approx 0.024$   $\Rightarrow R_r$  が 0.3 以下は肝消失型薬剤なので、本剤は**完璧なる肝消失型薬剤**と言えますが、**BAが3.4%**と極端に低いので、肝硬変患者でも安全に利用できる薬と言えるでしょう。

## 3) 抗菌薬のバイオアベラビリティの違い

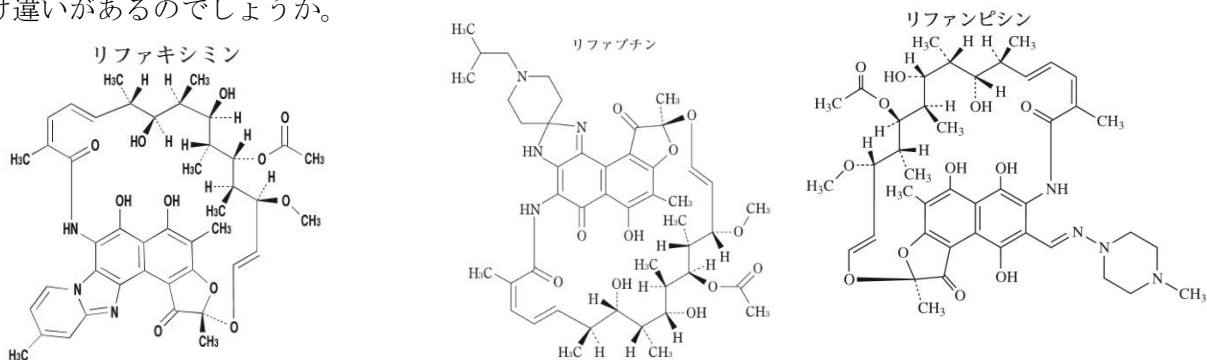
投与量に対する**Cmaxの比**で抗菌薬別の吸収のされやすさを暫定的に見てみました。本当はAUCでの比が良いのですがAUCの記載のない薬がありましたので**Cmaxで統一**しました。

薬剤名	リフキマ	ミコブテイン	リファジン	ジェニナック	フロモックス	ケラシッド*
Cmax/投与量( $\times 10^{-6}$ )	<b>0.02</b>	1.3	18	22	12	5.8

リフキシマは他のリファマイシン系やニューキノロン、セフェム、マクロライドと比べて遙かに吸収の悪いことが分かります。

## 4) リファマイシン系間の構造の違い

リファキシミン(リフキマ®)は他のリファマイシン系より吸収がかなり悪いわけですが、構造上にどれだけ違いがあるのでしょうか。



構造を見ても私にはさっぱり分かりませんが、いずれも**赤色系統の色素**でリファキシミンは水に**ほとんど溶けず**、他の2剤は水に**溶けにくい**とあります。どれも脂溶性で吸収されそうですが、構造のどこかに消化管吸収を拒む構造体があるのでしょうか？

分からないままに**終了**です。