

◎リファジンカプセル [内]

【重要度】 【一般製剤名】 リファンピシン (RFP) (U) Rifampicin, Rifampin 【分類】 抗結核抗生物質

【単位】 ◎150mg/Cap

【常用量】 成人 10mg/kg/日, 小児 10~20mg/kg [最大 600mg/日] (結核診療ガイドライン, 結核 89: 683-90, 2014)

【その他の報告】 450mg/日 (1)

【用法】 分 1. 朝食前投与を基本とする。食前投与の方が血中濃度は上昇するが、食後で効果が落ちることはないとされている (結核診療ガイドライン 2009) 通常の細菌と異なり結核菌は細菌分裂に 20 時間以上かかるため、ピーク値をできるだけ高くする方が効果に優れ、1 日 1 回投与がよい。

【透析患者への投与方法】 減量の必要なし (4,7, 17, サンフォード感染症治療ガイド, 結核 61: 53-4, 1986, 結核 89: 683-90, 2014)

【その他の報告】 50%に減量 (10) 50%に減量も考慮 (3) DOTS の観点から他の抗結核薬を HD 後にまとめて投与することが望ましい (結核 89: 683-90, 2014)

【PD】 PD 腹膜炎に 1 日 1 回 450mg 経口投与 [体重 50kg 以上なら 600mg に増量] (Li PK, et al: Perit Dial Int 2016 PMID: 27282851)

出口部およびトンネル感染には体重 50kg 未満 450mg/日, 体重 50kg 以上 600mg/日 (Li PK, et al: Perit Dial Int 30: 393-423, 2010)

300mg を 1 日 2 回 (Keane WF, et al: Perit Dial Int 20: 396-411, 2000) 50~100%量 (17) 300~600mg を 24hr 毎 (サンフォード感染症治療ガイド)

【CRRT】 減量の必要なし (17) 300~600mg を 24hr 毎 (サンフォード感染症治療ガイド)

【保存期 CKD 患者への投与方法】 減量の必要なし (5,7)

【その他の報告】 Ccr 10~50mL/min : 50~100%, Ccr <10mL/min : 50%に減量 (10)

Ccr <50mL/min : 50~100%に減量 (12,17) GFR 50mL/min 未満 : 50%に減量も考慮 (3)

Ccr >50mL/min : 600mg を 24hr 毎, Ccr 50mL/min 未満 : 300~600mg を 24hr 毎 (サンフォード感染症治療ガイド)

【特徴】 一次抗結核薬で滅菌的に作用する。

【主な副作用・毒性】 重篤な肝機能障害, 腎障害 (Nephrol Dial Transplant 13: 924-9, 1998 および Nephron 90 :116-8, 2002), TEN, 紅皮症 (剥脱性皮膚炎), 急性副腎不全 (副腎クリーゼ), 胃腸障害, 過敏症など

【モニターすべき項目】 肝機能 (U)

【吸収】 胃腸管より良好に吸収される (U) 食物の存在下で吸収は遅れるが吸収は良好。胃酸分泌の亢進により吸収は良好になる (11) 食事により Cmax が 36%低下 (AUC は 6%低下) し, PD 特性から可能なら空腹時投与 [消化器症状があいまい軽食後] が効果的と思われる (Burman WJ, et al: Clin Pharmacokinetics 40:327-341, 2001)

【F】 いくつかの報告で吸収は完全であるとされているがデータが不十分である。そのような報告ではおそらく rifampicin とその deacetyl 代謝物に言及しており, ある程度初回通過効果を受けることが予測される (13) 初回通過効果をほとんど受けない (11) 100% (14) 68% (Burman WJ, et al: Clin Pharmacokinetics 40: 327-341, 2001)

【tmax】 1.5~4hr (U) 食物とともに投与すると Cmax は低下し, tmax は遅延する可能性がある (U) 1.9hr (1) 2~4hr で個人差あり, PAS との併用により吸収は遅れる (11) 1~3hr (13) 【Cmax】 600mg/日を 15~18 日間投与したとき 6.5 μg/mL (13) 600mg 経口投与で 7~9 μg/mL, 600mg 静注後 30min 後で約 17.5 μg/mL (U) 8~20 μg/mL [600mg.po] (Burman WJ, et al: Clin Pharmacokinetics 40:327-341, 2001)

【代謝】 肝ミクロソームの酸化酵素の自己誘導により急速に脱アセチル化され, 活性代謝物 (25-O-desacetyl rifampin) になる。他の同定された代謝物 rifampin quinone, desacetyl rifampin quinone, 3-formylrifampin を含む (U) 繰り返し投与によってデアセチル化酵素を含む肝代謝酵素を誘導するため t1/2 は短縮し AUC は縮小する (11) CYP3A 等多くの CYP を誘導する (13) 脱アセチル体は肝循環する (1) 脱アセチル体には未変化体より弱い抗菌活性がある (1)

【排泄】 尿中未変化体排泄率 15~30% (4) 5~15% (6) 9% (7) 15~30% (10,12) 7% (13) 13~24% (Burman WJ, et al: Clin Pharmacokinetics 40:327-341, 2001) Rifampicin は肝再循環するが活性代謝物のデアセチル化体は肝再循環しない。投与量の 60~65%が糞便中に現れる。6~15%が未変化体として, 15%が活性代謝物として尿中に排泄される。不活性の 3-formyl 誘導体は 7%が排泄される。Rifampicin は腎障害患者でも蓄積はしない。その排泄率は肝ミクロソームの酸化酵素の自己誘導のために, 療法の最初 6~10 日間は上昇する。高投与量後の排泄は胆汁排泄機構の飽和により非常にゆっくり (U) 活性代謝物は糞便中に排泄 (4)

【CL】 9.57±1.60L/hr [po] (1) 167mL/min (10) 3.45mL/min/kg (7) 3.5mL/min/kg, 1 日投与量が 300mg では変化しないが 900mg になると腎障害で低下 (13)

【非腎 CL/総 CL】 85% (10)

【t1/2】 2.26hr (1) α相: 約 0.6hr, β相初期は 3~5hr, 連続投与により 2~3hr に短縮する (U) 2~5hr (2) 4hr (10) 3.4hr [1~6] hr, 繰り返し投与により t1/2 は短縮する (11) 3.5hr, 肝障害・肝硬変・急性ウイルス性肝炎・900mg の大量投与時の腎障害では延長。単回投与量が多ければ t1/2 は延長するが, 連続投与により 1.7hr に短縮する。これは自己誘導による (13) 1.5~5hr (12) 脱アセチル体 2~5hr (Burman WJ, et al: Clin Pharmacokinetics 40: 327-41, 2001) 腎障害時 3.85hr (1)

【透析患者の t1/2】 2~5hr (2) 1.8~3.1hr (10) 3hr (14) 1.8~11hr (12)

【蛋白結合率】 89% (U) 60~90% (12,13) 57~90% (7) 80% (10) 60~80%で約 30%はアルブミンと結合 (11) という高い説と, 24~27% (1) 2.5~40% (4) 25% (15) という低い説があり一致していない

【Vd】 1.6L/kg (U) 0.78~0.93L/kg (4) 0.96L/kg (7) 1.0L/kg (10) 1.1L/kg (11) 0.6L/kg (14) 0.97L/kg (13) 0.9L/kg (12)

【分布】 脳脊髄液を含むほとんどの体組織や体液に広く存在する。髄膜炎に炎症があれば, 脳脊髄液濃度は上昇する; 肝・胆嚢・胆汁・尿中の濃度は血清中よりも高い; 唾液中濃度は血清濃度の 20%で治療濃度に達している; 胎盤を通過し, 出生時, 胎児の血清濃度は母親の血清濃度の約 30%に達している; 親水性の体液にも浸透する; 乳汁中にも分布する。脂溶性である rifampicin は, 細胞外と同じように細胞内にも到達し, 感受性のある細菌やマイコプラズマを殺菌する (U) 脳脊髄液中には血漿濃度の 1/10 が分布するが, 炎症状態では濃度が上昇する (11)

【MW】 822.94

【透析性】HD, PD とも除去できない (U) 除去率 1% (15) 透析で除去される (4) 透析液への薬物移行についてはあり、なし、異なる見解がある (結核 61:53-54,1986)
HD 中半減期は腎機能正常者より短くなる (1) 透析液中には一部のみ移行する (結核 89: 683-90,2014) 【PD】PD クリアランスは 0.03L/hr で全身 CL の 0.57%, PD 液への移行率は 9.8%とほとんど移行しない (Ahn C, et al: Perit Dial Int 23: 362, 2003)

【TDM ポイント】一般的に TDM は必要ない (5) 有効治療域 0.1~1.0mg/L (14) 代謝物にも活性がある (サンフォード感染症治療ガイド)
Cmax > 8.2 μ g/mL は結核菌殺菌に関連しており、髄膜炎では Cmax 22 μ g/mL 以上や AUC(0-6) 70 以上は死亡率の低下と関連するなど、血中濃度モニターによる治療管理が有用である可能性がある (Abulfathi AA, et al: Clin Pharmacokinet 2019 PMID: 31049868)

【pKa】1.7, 7.9 (1) 【O/W 係数】資料なし (1)

【相互作用】CYP3A4 をはじめとする肝薬物代謝酵素および P 糖蛋白を誘導し、多数の相互作用が報告されている (1) 最新の情報を確認すること (5) CYP3A4 を強く誘導 [5+], 2C9 [2+], 2C19 [2+], 1A2 [+], 2C19 [2+] を誘導, CYP2D6 は誘導しない (8) ジアゼパムの t_{1/2} は RFP 併用により 58hr が 14hr に短縮し、総 CL は 1.50mL/min が 0.37mL/min に低下 (Clin Pharmacol Ther 29: 671-678, 1981) トリアゾラムの AUC は RFP 併用により 5.1%に低下, Cmax は 12.4%に低下 (Clin Pharmacol Ther 61: 8-14,1997) RFP 併用によりゾピクロンの AUC は 18%に低下, Cmax は 29.2%に低下 (Villikka K, et al: Br J Clin Pharmacol 43: 471-4, 1997 PMID: 9159561) ゾルピデムの AUC は RFP 併用により 27%に低下, Cmax は 39%に低下 (Clin Pharmacol Ther 62: 629-34,1997) RFP 併用時の睡眠導入剤投与量として理論的には、ジアゼパムでは 4 倍量、トリアゾラムでは 5~20 倍量、ゾピクロンでは 3~5 倍量、ゾルピデムでは 2.5~3 倍量が必要と考えられるが、現実的には影響を受けにくいタイプの薬物を選択する (5) フルニトラゼパム、リルマザホン、プロチゾラム、エスタゾラム、クアゼパムに関する RFP との相互作用の報告はない。アトルバスタチンとその活性代謝物濃度を低下 (Backman JT, et al: Clin Pharmacol Ther 78:154-167,2005) シメプレピルの AUC を 48%低下 (1) OATP1B1 阻害作用を有するため基質薬物の血中濃度が上昇することがあるため注意 (5)

【主な臨床報告】10mg/kg (最大 600mg) の 4 か月レジメンの潜在性結核治療において INH に対して非劣勢 (Menzies D, et al: N Engl J Med 2018 PMID: 30067931)

【備考】薬物相互作用が強い場合があるので、必要な場合にはリファブチンで替える (結核診療ガイドライン)

リファンピシンの代謝酵素誘導作用は 1 週間程度で最大に達し、中止後は 2 週間程度かけて徐々に消失する (Niemi M, et al: Clin Pharmacokinet 2003 PMID: 12882588)

【更新日】20231219

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。