

新薬紹介：リフヌア錠

本年 4 月に難治性咳嗽の新薬、リフヌア錠が発売されました。難治性咳嗽は患者の QOL を損ね、体力を奪い、時に終末期鎮静を行う理由にもなります。これまで難治性咳嗽を直接のターゲットとする薬剤はなく、今回のリフヌアが初めての薬剤になるので、コラムで紹介したいと思います。

注：本文の使用感や使われる患者のイメージは杉田が説明で受けた印象からの私見です。実際に投薬する際には添付文書等の確認をお願いします。

難治性咳嗽とは

読んで字のごとく、治すことが難しい咳ですが。咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019 に定義があります。定義は大きく 2 つに別れ、UCC(Unexplained chronic cough) と CHS(Cough hypersensitivity syndrome)があります。



まず UCC の定義は「精査で原因が不明で、最新の診療ガイドラインにしたがって専門家の指導のもとで行う治療トライアルによっても 8 週間以上持続する咳」となっています。難治性咳嗽の言葉からイメージするものとしてはこちらが近いのではないのでしょうか。

一方 CHS は「低レベルの温度・機械的・化学的刺激を契機に生じる難治性の咳を呈する

臨床的症候群」となっています。こちらは原因疾患が診断されていてもよいですが、十分な治療を尽くしてもなお対応困難ということで、呼吸器疾患全般を見ている中では遭遇する可能性は UCC より高く、現場が対応に難渋する病態かと思います。原因には咳喘息、逆流性食道炎、あるいはそれらの合併が多いとされます。

リフヌアの適応

リフヌアの適応は「難治性の慢性咳嗽」であり、「最新のガイドライン等を参考に、慢性咳嗽の原因となる病歴、職業、環境要因、臨床的検査結果等を含めた包括的な診断に基づく十分な治療を行っても咳嗽が継続する場合に使用を考慮こと」と注釈されています。前述の UCC でも CHS でも使用することは可能ですが、その診断に至るまでの十分な診断努力と治療努力が必要になります。**レセプトに難治性の慢性咳嗽と診断した理由を記載する**ことが求められており、当面は呼吸器専門医の関与のもとで使われるべき薬剤だと思います。

リフヌアの機序

リフヌアは神経の C 繊維上の P2X3 受容体の拮抗薬です。C 繊維は細く無髄の神経繊維で、感覚神経や自律神経の一部です。疼痛にも関与していて伝達速度が遅いことから鈍痛の知覚が C 繊維によると考えられています（筆者は緩和ケアの認定薬剤師なのでこちらで知っていました）。リフヌアは P2X3 受容体を遮断することで感覚神経の活性化を抑制し、咳嗽中枢に対する刺激を減らすことが咳嗽を減らす効果になります。

機序から咳の原因によらず、咳自体の発生機序を止める薬剤になります。

ただし、リフヌアの使用で咳が全くなくなるわけではなく、ある程度のところで効果が頭打ちになるようなので、咳の発生機序はまだ全て解明できていないわけではなさそうです。それでも、これまで難治性咳嗽で打つ手なしに苦しんでいた患者によっては福音となる可能性のある薬剤だと思います。

リフヌア錠概要

- ・一般名：ゲーファピキサントクエン酸塩
- ・名前の由来：特になし
- ・適応：難治性の慢性咳嗽
- ・剤形：円形のフィルムコーティング錠
- ・薬価：203.2 円/錠(406.4 円/日)
- ・通常用法：1 日 2 回 1 回 1 錠(45mg)
- ・主な副作用：味覚異常(約 40%)、悪心、口腔乾燥
- ・製造販売：杏林製薬
- ・新薬制限：2023/5/1～解禁
- ・使用上の注記：難治性の慢性咳嗽であると判断した理由を診療報酬明細書の摘要欄に記載

すること



FAQ

Q. 一包化、粉碎、簡易懸濁は可能か

A. 一包化は可能と思われる。粉碎は可能と思われるが、苦い・酸っぱい味がするため経口投与は患者によっては難しいかもしれない。

簡易懸濁はデータなし。

Q. 腎障害、肝障害患者への対応

A. 腎排泄が主。eGFR30mL/min/1.73 m²未満では1日1回1錠(45mg)に減量。肝障害での減量はおそらく不要。

Q. 透析患者への使用は可能か

A. データ不十分。体内動態等から使うなら1日1回1錠(45mg)が妥当ではないか。過量投与になった場合は味覚異常の発現・重症化が多い。

Q. 効果発現にはどれぐらいかかるか

A. 治験のデザインから効果判定は4週間だが、患者の声として数日で効果の実感が得られているようだ。

Q. 味覚異常はいつ頃発現するか

A. 開始後すぐ。中央値で2日。血中濃度と相関するとされる。

Q. 味覚異常は具体的には

A. 人により様々だが、P2X3 及び関連する P2X2/3 受容体は甘味、うま味、塩味に関連するとされており、これらが減退・消失することや反対の味覚が強く感じられるなどが多いのでは。

Q. 味覚異常に対して何か対策はあるか

A. 血中濃度と相関するので、朝食前、夕食後に内服して次の食事までの時間が空くようにして影響を減らすのがよいのでは無いかとされている。

休薬すれば改善するが、再投与ではまた発生する。慣れてくる可能性はある。

感想・印象・まとめ

咳嗽は日常よく見る症状ですが、難治になると対応が大変な症状です。緩和ケアに関わっていると肺癌患者で終末期が近くなってきたときに難治性咳嗽を呈することがあり、発作的に咳き込んだあげくに失神する方も居ます（連続した咳によって胸腔内圧が上昇し、脊髄内圧の上昇→脳虚血の可能性が推測されているそうです）。医療用麻薬、ステロイド、抗不安薬などの呼吸困難3点セットの対応を提案しますが、どうにもならず終末期鎮静をかけることになった方もいました。

そういった方の咳嗽がゼロにはできなくとも減ってくれば、あるいは鎮静まで行かずに済んだかも知れない。そういったケースで使えるようになって欲しいと期待しています。このケースは UCC とは言えないので CHS として、レセプトの書き方を気をつける必要があるとは思いますが。

適応と副作用から繁用される薬剤では無いと思いますが、本当に咳で困っている患者には届けてあげられるよう、提案の引出に入れておきたい薬剤だと思います。

（文責：埼玉県立循環器・呼吸器病センター 薬剤部 杉田英章）