Rifampicin の酵素誘導と時間依存性¹⁾

河野晴一,*,^a 羽田文四郎,^a 土屋俊晶,^b 久保博昭^c

国立療養所西新潟病院薬剤科,^a 内科,^b 北里大学薬学部薬品分析学教室^c

Enzyme Induction by Rifampicin and Its Time-Dependent Pharmacokinetics¹⁾

HARUICHI KOHNO,*,^a BUNSHIRO HATA,^a TOSHIKI TSUCHIYA^b
and HIROAKI KUBO^c

Pharmaceutical Division,^a Internal Medicine,^b National Sanatorium Nishiniigata
Hospital, 1-14-1 Masago Niigata, 950-21, Japan and School
of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University,^c 9-1,
Shirokane 5-chome, Minato-ku, Tokyo, 108, Japan

(Received December 26, 1983)

Pharmacokinetics and enzyme induction effects of rifampicin, an antituberculosis, were studied on 8 female and 2 male patients. Rifampicin (450 mg) was administered orally every morning before breakfast over a period of 8 weeks. On the 1st, 14th, 21st, 28th and 56th days of treatment, venous blood samples were drawn immediately, 2, 4 and 8 h after the administration of rifampicin. Rifampicin level in the serum was determined by high-performance liquid chromatography. Determination of rifampicin level was made in duplicate. Data of rifampicin levels in the serum (C_t) were calculated with a personal computer. Biexponential equation, $C_t = A(e^{-K_a t} - e^{-K_e t})$, and the pharmacokinetic parameters were non linear least squares regression analysis. The first-pass effect was obtained from calculated by the method of Gibaldi *et al.*

C_{max} and area under blood concentration curve gradually decreased until the 21st day of treatment and, thereafter, reached a steady-state until the 56th day of treatment. Biological half-life fluctuated until the 28th day of treatment and reached steady-state on day 28.

V_d , Cl and first-pass effects showed a definite increase until the 21st day of treatment. After that, they reached a steady-state until the 56th day of treatment.

In summary, pharmacokinetics of rifampicin was found to be time-dependent and closely related to the enzyme inducibility of the drug.

Keywords—rifampicin; HPLC; first-pass effect; enzyme induction; time-dependent kinetics

緒 言

一次選択の抗結核剤として繁用されている rifampicin (RFP) は、肝薬物代謝酵素の強力な誘導剤の1つであることが知られている。²⁻⁵⁾ また、本薬物は消化管で吸収されたのち初回通過効果を受け、肝静脈を経て循環血流中にはいり、組織へ移行するという、投与経路に依存したファルマコキネティックスをもつことが報告されている。^{6,7)} それ故、酵素誘導による治療期間の延長、薬物相互作用、また、その代謝物である、25-desacetyl-rifampicin (DR) による副作用等が、臨床上非常に重要な問題となっている。⁸⁾ 著者らは前報⁹⁾ で RFP のファルマコキネティックスの特性は健康人群に比し患者群の吸収に関するパラメータ、尿中排泄に関するパラメータ等が著しく低値で、分布に関するパラメータ等、初回通過効果が高い値を示すことを報告した。このことは、酵素誘導による胆汁排泄の促進¹⁰⁾ と深い関わりをもつことであると思われる。そこで著者等は、酵素誘導による血中濃度の低下と時間との関係を明らかにするために、RFP およびその代謝物 DR の血中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により、56 日間にわたり、経日的に測定し、RFP のファルマコキネティックスの特性、肝薬物代謝酵素誘導の影響、初回通過効果について検討し、興味ある知見が得られたので報告する。

実 験 方 法

1) 対象 国立療養所西新潟病院に入院中の肺結核患者を被験者とした。被験者はすべて以前に RFP を服用していない新入院の患者であり、今後 RFP による治療を必要とした。

入院患者 10 名 (男子 8 名, 女子 2 名) の年齢は 38.4 ± 18.6 歳, 体重は 51.1 ± 4.8 kg で, 予め, 肝機能に異常のないことを確認した後投薬を開始した。

2) 投与量および投与方法 RFP (リファジン®) 3 カプセル (全量 450 mg) を朝食前 30 min に服用させた。なおイソニアジド (INH) 400 mg を朝食後 30 min に服用している。

3) 採血日および採血時間 初回治療日, 14 日目, 21 日目, 28 日目および 56 日目に, 服用前と服用後 1, 2, 4, 8 h に肘静脈から採血した。採血量は 1 回あたり 1.0 ml で, 採血後 2—3 h 放置し, 3000 rpm で 10 分間遠心後, 血清を採取し, 試料とした。試料は測定まで $2-5^{\circ}\text{C}$ で保存した。

4) 測定方法 血清中 RFP 並びにその代謝物である DR 濃度は HPLC を用いて, 久保らの方法¹¹⁾により duplicate で測定した。装置は, Waters 社の M-45 Solvent Delivery System, U6K injector, 相馬光学の S-310A UV 検出器を用い, カラムには, Waters μ -Bondapak C₁₈ (粒子径 10 μm , 3.9 mm $\times$ 30 cm i.d.) 逆相充填カラムを使用した。測定波長は 340 nm に設定した。移動相は, 0.01 M 酢酸ナトリウムを含む 38% アセトニトリル溶液を酢酸で pH 7.0 に調整したものを使用し, 流速は 1.0 ml/min で行った。定量操作としては, 血清 20 μl を遠沈管に入れ, 次に 100 μl のメタノールを加え, ミキサーで混和し, 析出した血清タンパクを, 10000 rpm (約 7800g) で 1 分間遠心 (KM-15000A 型遠心器, クボタ商事) して得た上清 90 μl を HPLC に注入した。得られたクロマトグラム上で RFP のピークの高さを求め, 別に作成した RFP の検量線の回帰直線の方程式を用いて定量した。

5) 解析法 a) One-compartment Open Model による血清中 RFP 濃度の解析——一次吸収過程により RFP が吸収され, かつその体内分布が, one-compartment open model により表わすことができると考えた場合, 血清中 RFP 濃度 C と時間 t の間に次の関係式が成立する。¹²⁾

$$C = A(e^{-K_e t} - e^{-K_a t}) \quad \dots\dots (\text{Eq. 1})$$

ただし, K_e は消失速度定数, K_a は吸収速度定数である。

Eq. 1 にデータをあてはめて, 繰返しを含む非線形最小二乗法により, 各パラメータを求めた。

パラメータ A は

$$A = \frac{K_a \times F \cdot D}{V_d(K_a - K_e)} \quad \dots\dots (\text{Eq. 2})$$

ただし, $F \cdot D$ は吸収量, V_d はみかけの分布容積である。みかけの分布容積 V_d は Eq. 3 であらわされる。

$$V_d = \frac{K_a \times F \cdot D}{A(K_a - K_e)} \quad \dots\dots (\text{Eq. 3})$$

Total body clearance: Cl_{tot} は

$$\text{Cl}_{\text{tot}} = \frac{V_d}{F \cdot K_e} \quad \dots\dots (\text{Eq. 4})$$

であらわされ, V_d , Cl_{tot} については 100% 吸収を仮定した。

また, $t=0-480$ min の area under blood concentration curve (AUC) は台形則により算出した。

b) 初回通過効果の解析——Gibaldi ら¹³⁾が, 初回通過効果の程度, すなわち経口剤の到達すべき生物学的利用能の上限を予測する方法として次の式を示している。

$$f = \frac{\text{flow rate}}{\text{flow rate} + [\text{dose}/(\text{area})_2]} \quad \dots\dots (\text{Eq. 5})$$

$$\text{初回通過効果} = (1 - f) \times 100 \quad \dots\dots (\text{Eq. 6})$$

ただし, f = 生物学的利用能の上限, $(\text{area})_2$ = 経口で投与された場合の AUC 値である。Flow rate = ヒトの肝血流 (今回は 1.5 l/min とし計算した)。

なお a), b) の解析は, パーソナル・コンピュータ (NEC PC 8801) を用いて行った。

結 果

1) C_{max} と時間の関係

初回治療日: 12.2 ± 2.4 (Mean $\pm$ SE) $\mu\text{g/ml}$, 14 日目: 9.2 ± 1.6 $\mu\text{g/ml}$, 21 日目: 7.3 ± 1.4 $\mu\text{g/ml}$ と投与 21 日

目までは漸次減少し、それ以後は 28 日目： $7.5 \pm 1.8 \mu\text{g/ml}$, 56 日目： $6.7 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ と steady-state の傾向を示した (Fig. 1).

2) AUC (0→480 min) と時間との関係

初回治療日： $49.0 \pm 8.2 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 14 日目： $36.4 \pm 5.8 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 21 日目： $26.4 \pm 4.8 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$ と漸次減少し、それ以後は 28 日目： $25.4 \pm 4.8 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 56 日目： $27.8 \pm 8.7 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$ と steady-state の傾向を示した (Fig. 2).

3) 代謝物 DR の AUC (0→480 min) と時間との関係

代謝物 DR の AUC と時間との関係は RFP の AUC との関係と同様の傾向を示した。すなわち、初回治療日： $8.8 \pm 1.6 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 14 日目： $4.7 \pm 0.9 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 21 日目： $3.4 \pm 0.7 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$ と漸次減少し、それ以後では、28 日目： $3.4 \pm 0.6 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$, 56 日目： $3.8 \pm 0.8 (\mu\text{g/ml}) \cdot \text{h}$ と steady-state の傾向を示した (Fig. 3).

4) 生物学的半減期と時間との関係

初回治療日： $2.4 \pm 0.3 \text{ h}$, 14 日目： $2.9 \pm 0.4 \text{ h}$, 21 日目： $2.1 \pm 0.3 \text{ h}$, 28 日目： $2.9 \pm 0.5 \text{ h}$, 56 日目： $3.1 \pm 0.6 \text{ h}$ と初回治療日以降、増加-減少-増加の過程をとり、21 日目以降、steady-state の傾向を示した (Fig. 4).

5) みかけの分布容積 (V_d) と時間との関係

初回治療日： $0.78 \pm 0.14 (\text{l/kg})$, 14 日目： $1.26 \pm 0.31 (\text{l/kg})$, 21 日目： $1.38 \pm 0.33 (\text{l/kg})$, 28 日目： $1.99 \pm 0.43 (\text{l/kg})$, 56 日目： $1.88 \pm 0.54 (\text{l/kg})$ と初回治療日より 21 日目まで徐々に増加の傾向を示し、以後、steady-state となった (Fig. 5).

6) トータル・クリアランス (Cl_{tot}) と時間との関係

初回治療日： $0.23 \pm 0.04 (\text{l/kg/h})$, 14 日目： $0.30 \pm 0.05 (\text{l/kg/h})$, 21 日目： $0.51 \pm 0.15 (\text{l/kg/h})$, 28 日目： $0.51 \pm 0.01 (\text{l/kg/h})$, 56 日目： $0.40 \pm 0.07 (\text{l/kg/h})$ と初回治療日より増加の傾向を示し、以後、steady-state となった (Fig. 6).

Fig. 1. Relationship between C_{max} and Day of Treatment

Fig. 2. Relationship between Area Under the Curve and Day of Treatment

Fig. 3. Relationship between AUC (DR) and Day of Treatment

Fig. 4. Relationship between Biological Half-life and Day of Treatment

Fig. 5. Relationship between Distribution of Volume and Day of Treatment

Fig. 6. Relationship between Clearance and Day of Treatment

Fig. 7. Relationship between First-Pass Effect (%) and Day of Treatment

Fig. 8. Fitting of Exponential Equations of Serum Level-Time Course Data for Rifampicin

7) 初回通過効果と時間との関係

初回治療日: 11.2 ± 1.6 (%), 14 日目: 14.4 ± 2.1 (%), 21 日目: 19.4 ± 4.1 (%), 28 日目: 20.9 ± 3.0 (%), 56 日目: 17.7 ± 2.2 (%) と初回治療日より 21 日目まで徐々に増加し, 以後 steady-state となった (Fig. 7).

それぞれのパラメータは APAS (automated pharmacokinetic analysis system)¹⁴⁾ という会話形式で行うプログラムを用いて解析された. アルゴリズムは, ガウス・ニュートン法を用い, データの重みを 1, 数値微分のきざみを 0.0001 とした. Fig. 8 は, データ・フィッティングした 1 例である. AIC (赤池の情報量基準)¹⁵⁾ は -36.24 と非常に良好であった.

考 察

酵素誘導により薬物代謝が促進され, 薬物のトータル・クリアランスが大きくなり, また, C_{max} が低下することはファルマコキネティックスの観点からはきわめて重要であり, また臨床上からみても, 酵素誘導により, ファルマコダイナミックスと持続時間が低下する現象はかなり重要である.

RFP は薬物代謝酵素系を活性化して, 自己誘導, 外部誘導そして交叉誘導などをおこして, 個々の被験者におけるファルマコキネティックスのパラメータ値に著しい差が認められる.^{7,8)} また酵素誘導は生体の恒常性を制御する一因子であり, その速度は用量依存性である.¹⁰⁾

RFP の患者血中濃度と経時的投与期間の関係は「体内分布耐性」¹⁷⁾ という現象が考えられる. この現象は明らかに消失過程の変動に関係しており, 血中濃度は薬物投与初期段階における方がその後のそれに比較して高いことがよくあり, これは耐性の現象を証明する 1 つのモデルである.

吸収に関するパラメータとしての $C_{\max}$, RFP の AUC および DR の AUC が経日的投与期間に対して減少-steady-state の傾向を示し, 一方 V_d , Cl_{tot} , 初回通過効果が増加-steady-state の傾向を示すことは, とりもなおさず, RFP のファルマコキネティクスは, 初回治療日より 21 日目頃に「体内分布耐性」を示すことが推測される。 $t_{1/2}$, K_e 値はこの時期に大きく動揺している。

このように RFP のファルマコキネティクスは初回治療日より 21 日目頃「体内分布耐性」を現し, 投与期間依存性のキネテックスであることが示唆された。RFP は初回通過効果のため, 450 mg (3 カプセル) を単回投与しなければならず, 結核菌の増殖期間が非常に長いため, 1 日 1 回の投与でよいとされてきた。¹⁸⁾ しかしながら, このように, 投与期間依存性のキネテックスを示し, 「体内分布耐性」のある薬物の投与には, 十分な配慮が必要ではないかと思われる。著者等は RFP 初回投与後 21 日目を以降に血中濃度モニタリングを実施し, その結果をもとに臨床症状との関係を考察し, 投与計画を立てるべきであると考えている。

結 語

(1) RFP の $C_{\max}$ および AUC と DR の AUC 値は初回治療日より 21 日目までは漸次減少し, それ以降は steady-state の傾向を示した。

(2) RFP の V_d , Cl_{tot} , 初回通過効果は初回治療日より 21 日目までは徐々に増加し, それ以降は steady-state となった。

(3) RFP の $t_{1/2}$ 値は減少-増加-減少を経て steady-state の傾向を示した。

以上の結果より, RFP のファルマコキネティクスは, 投与期間依存性であり, 「体内分布耐性」を現わすことが示唆された。

これらの結果は, RFP の酵素誘導と深い関係があり, 「体内分布耐性」が起これと思われる初回治療日より 21 日目を以降に血中濃度モニタリングを行うことが不可欠と思われる。

謝辞 本研究で使用した RFP およびその代謝物 DR 原末を提供していただいた第一製薬株式会社に心から感謝いたします。

なお本研究の研究費の一部は国立療養所地区個別研究費によった。

引用文献および注

- 1) 日本薬学会第 103 年会で発表, 1983 年 4 月。
- 2) A. M. Jezequell, F. Orandi, L. T. Tenconi, *Gut.*, **12**, 984 (1971).
- 3) H. M. Bolt, M. Bolt, H. Kappus, *Acta Endocrinologica*, **85**, 189 (1977).
- 4) D. Pessayre, P. Mazel, *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 943 (1973).
- 5) H. Remmer, B. Schoene, R. A. Fleishmann, *Drug. Metab. Dispos.*, **1**, 224 (1976).
- 6) G. Acocella, *Clin. Pharmacokin.*, **3**, 108 (1978).
- 7) M. T. Kenny, B. Strates, *Drug. Metab. Rev.*, **12**, 159 (1981).
- 8) 中川英雄, 梅根善一, 砂原茂一, 結核, **56**, 577 (1981).
- 9) 河野晴一, 羽田文四郎, 土屋俊晶, 久保博昭, 小林良江, 臨床薬理, **13**, 403 (1982).
- 10) H. Remmer, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 116 (1972).
- 11) 久保博昭, 木下俊夫, 小林良江, 徳 永彦, 分析化学, **31**, 175 (1982).
- 12) J. Wagner, "Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics," Drug Intelligence Publication, Inc., Hamilton, 1975, p. 74.
- 13) M. Gibaldi, R. N. Boves, S. Feldman, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1338 (1970).
- 14) 山岡 清, 谷川原祐介, "マイコンによる薬物速度論入門," 南江堂, 東京, 1983, p. 159.
- 15) K. Yamaoka, T. Nakagawa, K. Uno, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**, 165 (1978).
- 16) G. T. Tucker, "Principle of Pharmacokinetics," A. Richens, V. Mark, (Ed.), "Therapeutic Drug Monitoring," Churchill Livingstone, New York, 1981, pp. 31—53.
- 17) S. H. Curry, "からだの中の薬の動き-薬物の生体内挙動と速度論," 瀬崎 仁, 堀 了平訳, 廣川書店, 1980, p. 128.
- 18) W. Riess, "A. Symposium on Rimactane. CIBA.," CIBA Limited, 1968, p. 28.