

# P2X3受容体に対する リフヌア<sup>®</sup>の 作用機序



監修

亀井 淳三 先生

順天堂大学 健康総合科学先端研究機構 特任教授 /  
星薬科大学 名誉教授

咳嗽の発生経路として、代表的なのがA $\delta$ 及びC線維を介した迷走神経由来のメカニズムです。喀痰や異物の排除など生体防御反応としての咳嗽を含めた咳のシグナル伝達はA $\delta$ 線維を介して中枢に伝えられます。一方、末梢の知覚神経であるC線維上に発現するプリン作動性P2X3受容体の刺激はC線維の軸索反射を介してA $\delta$ 線維による咳嗽シグナル伝達を増強し、咳感受性の亢進を起こします。**慢性咳嗽**のように咳嗽が長く続く場合や咳嗽の原因が明確に分からない場合は、P2X3受容体の関与も念頭に置く必要があります。

リフヌア<sup>®</sup> (ゲーファピキサント) はP2X3受容体に作用し、咳嗽シグナル伝達を抑える世界初の末梢性鎮咳薬です。従来では対応が難しかった知覚神経由来 (主としてC線維) の咳嗽<sup>※</sup>に対する治療の選択肢になりえると考えます。

※リフヌア<sup>®</sup>の効能又は効果は「難治性の慢性咳嗽」です。

薬価基準収載

選択的P2X3受容体拮抗薬/咳嗽治療薬



## リフヌア<sup>®</sup>錠45mg

LYFNUA<sup>®</sup> Tablets 45mg

ゲーファピキサントクエン酸塩錠

処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)



### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

↓ 捨吐者

### 4. 効能又は効果

難治性の慢性咳嗽

### 5. 効能又は効果に関連する注意

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すること。

### 保険給付上の注意:

本製剤の効能又は効果に関連する注意において「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すること」とされていることを踏まえて、投与開始に当たっては、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適用欄に記載すること。

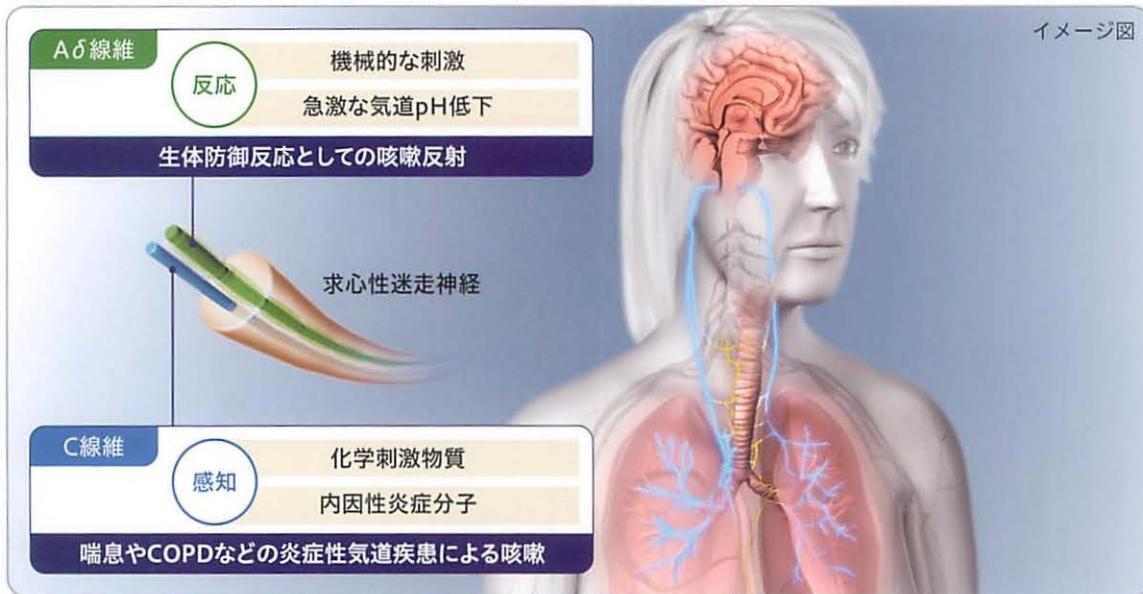
杏林製薬株式会社

20310/4  
2Tab 1/2  
20以上の cause.

# リフヌア<sup>®</sup>は末梢の知覚神経であるC線維上のP2X3受容体に作用し、

## 求心経路による咳嗽反射<sup>1)2)</sup>

咳嗽に関わる求心性迷走神経線維には、A $\delta$ 線維もしくはC線維を介する2つの経路が存在します。A $\delta$ 線維は有髄神経で伝導速度が速く、機械的な刺激や急激な気道pH低下に反応を示します。吸入した粒子を気道から取り除くために、生体防御反応としての咳嗽反射を引き起こすと考えられています。一方、C線維は無髄神経で伝導速度が遅く、吸い込んだ化学刺激物質や内因性炎症分子を感知することから、炎症や組織刺激に反応して活性化すると考えられています。



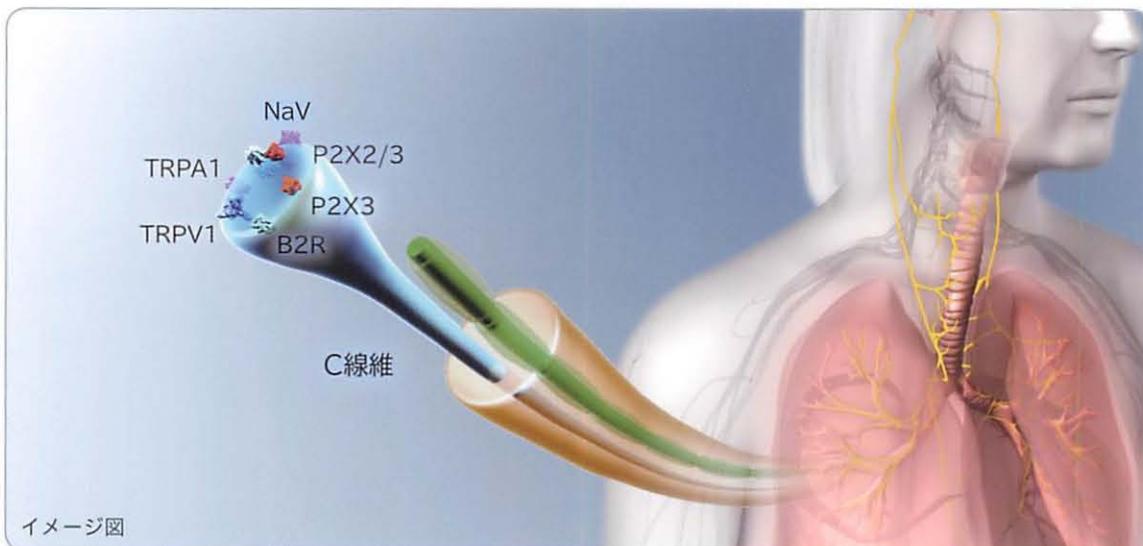
咳嗽に関する求心性神経経路を調べた動物実験とヒト実験の報告に基づいて作図  
COPD：慢性閉塞性肺疾患

- 1) Canning BJ. Pulm Pharmacol Ther. 2011; 24(3): 295-9.  
2) Smith JA, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019; 7(6): 1731-8.

## C線維の活性化に関与する主な受容体<sup>1)~12)</sup>

C線維の活性化に関与する受容体やイオンチャネルは末梢神経に複数存在し、様々な刺激に反応することで咳嗽を引き起こすことが報告されています。

胃食道逆流症 (GERD) による酸はTRPV1受容体、煙に含まれるアクロレインなどの環境刺激物質はTRPA1受容体、細胞外ATPなどのシグナル伝達分子はプリン作動性受容体であるP2X3受容体に結合し咳嗽反射が誘発されると考えられています。



咳嗽に関する求心性神経経路を調べた動物実験とヒト実験の報告に基づいて作図

- 1) Weigand LA, et al. J Physiol. 2012; 590: 4109-20.  
【利益相反】著者のうち1名がMSD社(旧Afferent Pharmaceuticals)の社員である
- 2) Mazzone SB, Udem BJ. Physiol Rev. 2016; 96(3): 975-1024.
- 3) Keller JA, et al. Chest. 2017; 152(4): 833-41.
- 4) Ford AP. Pain Manag. 2012; 2(3): 267-77.  
【利益相反】著者はMSD社(旧Afferent Pharmaceuticals)の社員である
- 5) Idzko M, et al. Nat Med. 2007; 13(8): 913-9.
- 6) Polverino M, et al. Multidiscip Respir Med. 2012; 7(1): 5.
- 7) West PW, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192(1): 30-9.
- 8) Birrell MA, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180(11): 1042-7.
- 9) Bonvini SJ, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2017; 47: 21-8.
- 10) Burnstock G, et al. Pharmacol Rev. 2012; 64(4): 834-68.
- 11) Fowles HE, et al. Eur Respir J. 2017; 49(2): 1601452.
- 12) Sun H, et al. Pulm Pharmacol Ther. 2017; 47: 38-41.

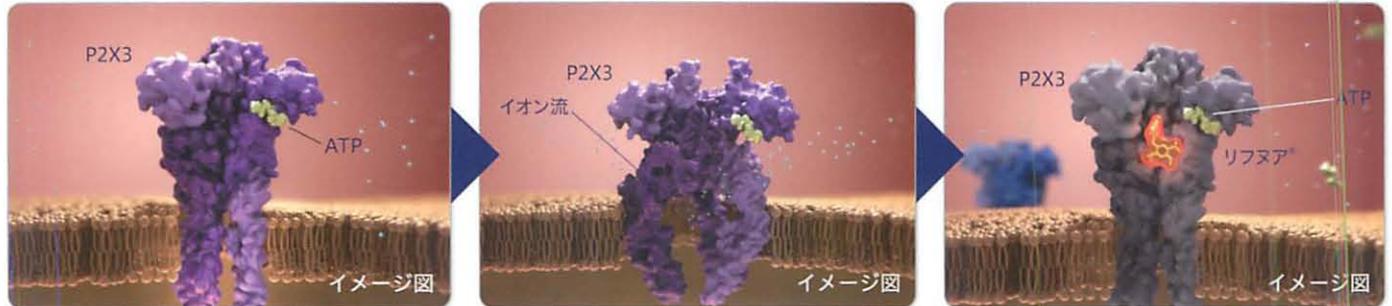


# 咳嗽反射シグナルを抑える世界初の末梢性鎮咳薬です。

## P2X3受容体に対するリフヌア®の作用機序<sup>1)~3)</sup>

細胞外ATPがP2X3受容体に結合すると、非選択的陽イオンチャネルが開き、陽イオンが流入することでC線維が興奮し咳嗽を引き起こします。

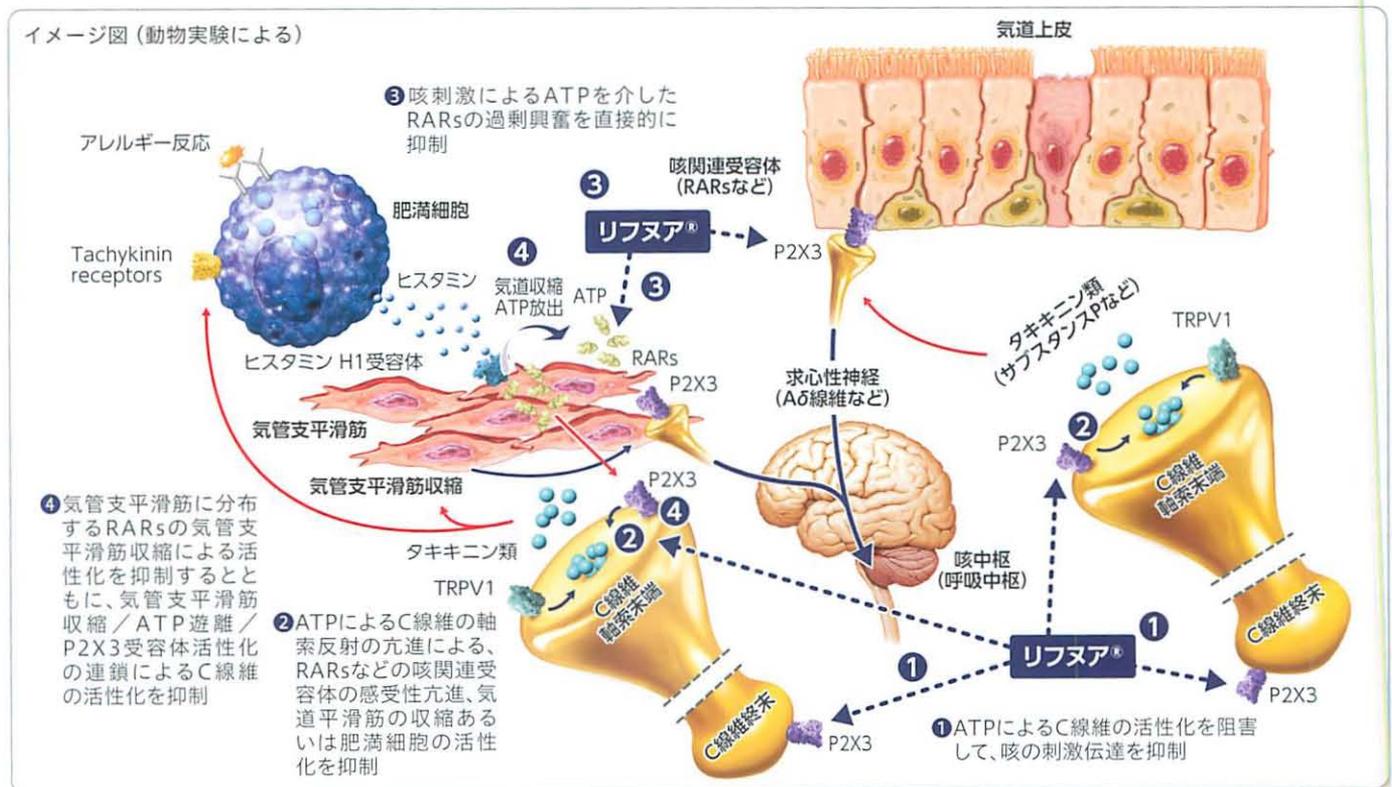
リフヌア®(ゲーファピキサント)はP2X2/3受容体サブタイプに対しても作用し、P2X3受容体を介した細胞外ATPによる咳嗽シグナル伝達を阻害します。生体防御反応としての咳嗽反射に関連する咳中枢には作用せず、末梢神経上に存在するP2X3受容体を介した細胞外ATPシグナル伝達の遮断により、感覚神経の活性化による咳嗽シグナル伝達(咳感受性)の亢進を抑制すると考えられています。



- 1) Richards D, et al. Br J Pharmacol. 2019; 176: 2279-91.  
【利益相反】本研究はMSD社の支援によって実施された。著者のうち2名がMSD社の社員である
- 2) Wang J, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018; 115(19): 4939-44.
- 3) Morice AH, et al. Eur Respir J. 2019; 54(1): 1900439. 【利益相反】本試験はMSD株式会社の支援により実施された

## 咳嗽のメカニズムにおけるリフヌア®の作用点<sup>1)~6)</sup>

リフヌア®は気道上皮や気管支平滑筋に分布するP2X3受容体に作用することで、① ATPによるC線維の活性化を阻害して、咳の刺激伝達を抑制、② ATPによるC線維の軸索反射の亢進による、RARsなどの咳関連受容体の感受性亢進、気道平滑筋の収縮あるいは肥満細胞の活性化を抑制、③ 咳刺激によるATPを介したRARsの過剰興奮を直接的に抑制、④ 気管支平滑筋に分布するRARsの気管支平滑筋収縮による活性化を抑制するとともに、気管支平滑筋収縮/ATP遊離/P2X3受容体活性化の連鎖によるC線維の活性化を抑制することが考えられています。



- 1) Kamei J, et al. Eur J Pharmacol. 2005; 528: 158-61.
- 2) Undem BJ, et al. J Physiol. 2004; 556: 905-17.
- 3) Zhang M, et al. Purinergic Signal. 2022; 18: 289-305.
- 4) Kamei J, et al. Eur J Pharmacol. 2006; 547: 160-4.
- 5) Ford AP, et al. Auton Neurosci. 2021; 235: 102859.  
【利益相反】著者のうち1名がMSD社(旧Afferent Pharmaceuticals)の社員である
- 6) Weigand LA, et al. J Physiol. 2012; 590: 4109-20.  
【利益相反】著者のうち1名がMSD社(旧Afferent Pharmaceuticals)の社員である

選択的P2X3受容体拮抗薬/咳嗽治療薬

リフヌア<sup>®</sup>錠45mgLYFNUA<sup>®</sup> Tablets 45mg

ゲーファピキサントクエン酸塩錠

処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

貯法	室温保存
有効期間	36箇月

販売名	和名 リフヌア <sup>®</sup> 錠45mg 洋名 Lyfnua <sup>®</sup> Tablets 45mg	一般名	和名 ゲーファピキサントクエン酸塩 洋名 Gefapixant Citrate	承認番号	30400AMX00008000
日本標準商品分類番号	87229	薬価収載	2022年4月	販売開始	2022年4月

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	リフヌア錠 <sup>®</sup> 45mg
有効成分	ゲーファピキサントクエン酸塩
分量	ゲーファピキサントとして45mg
添加剤	結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、トリアセチン、三酸化鉄、カルナウバロウ

## 3.2 製剤の性状

販売名	リフヌア錠 <sup>®</sup> 45mg	
剤形・色調	円形・フィルムコーティング錠・ピンク色	
外形	表面	 直径:約10.4mm
	裏面	
	側面	 厚さ:約5.3mm
質量	約463.5mg	
識別コード	777	

## 4. 効能又は効果

難治性の慢性咳嗽

## 5. 効能又は効果に関連する注意

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すること。

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはゲーファピキサントとして1回45mgを1日2回経口投与する。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

重度腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)で透析を必要としない患者には、本剤45mgを1日1回投与すること。[9.2、9.2.1、9.8、16.6.1参照]

## 8. 重要な基本的注意

本剤による咳嗽の治療は原因療法ではなく対症療法であることから、漫然と投与しないこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 スルホンアミド系薬剤に過敏症の既往歴のある患者

交叉過敏症があらわれる可能性がある。本剤の有効成分であるゲーファピキサントは、スルホンアミド基を有する。

## 9.2 腎機能障害患者

腎機能検査を定期的の実施することが望ましい。なお、味覚異常は曝露量依存的に増加する傾向が認められている。[7.、9.8、15.1.1、15.2参照]

9.2.1 重度腎機能障害(eGFR 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)で透析を必要としない患者

ゲーファピキサントの曝露量の上昇が認められた。[7.、9.8、16.6.1参照]

## 9.2.2 透析を必要とする末期腎不全患者

推奨される用法及び用量の調節を設定するための十分なデータは得られていない。[13.1参照]

## 9.5 妊婦

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて胎盤移行が認められた。臨床用量(1回45mgを1日2回投与)の約1.2倍(ラット)の曝露量では、胎児体重の軽度の減少が認められた。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

## 9.7 小児等

18歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

## 9.8 高齢者

腎機能に注意し、必要に応じて用法及び用量を調節すること。本剤は腎排泄型の薬剤である。一般に腎機能が低下していることが多いので、本剤による副作用のリスクが増加するおそれがある。[7.、9.2、9.2.1、16.6.1参照]

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
胃腸障害	悪心、口内乾燥	下痢、上腹部痛、消化不良、口の感覚鈍麻、流涎過多、口の錯覚
感染症及び寄生虫症		上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退
神経系障害	味覚不全(40.4%) <sup>†</sup> 、 味覚消失 <sup>†</sup> 、味覚減退 <sup>†</sup> 、 味覚障害 <sup>†</sup>	浮動性めまい
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛

<sup>†</sup> 味覚不全は、主に苦味、金属味及び/又は塩味としても報告された。味覚関連の副作用(味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚障害)の発現割合は63.1%であった。大多数は、ゲーファピキサントの投与開始後9日以内に発現し、軽度又は中等度であり、ゲーファピキサントの投与中又は投与中止により改善した。なお、味覚関連の副作用は曝露量依存的に増加する傾向が認められている。

## 13. 過量投与

## 13.1 処置

ゲーファピキサントは、血液透析により一部除去される。[9.2.2参照]

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤読により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を発生することがある。

## 15. その他の注意

## 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 プラセボを対照とした国際共同第Ⅲ相試験(027試験)及び海外第Ⅲ相試験(030試験)の併合データにおいて、ゲーファピキサント45mgを1日2回投与した患者683例のうち4例で、膀胱結石1例、尿路結石2例、腎結石症1例が報告された(0.8/100人・年)。一方、プラセボを投与した患者675例のうち3例で、腎結石症2例、尿管結石症1例が報告された(0.5/100人・年)。[9.2、15.2参照]

15.1.2 気道陽圧(PAP)を使用していない中等度から重度の閉塞性睡眠時無呼吸の患者(19例)を対象とした海外臨床試験において、ゲーファピキサント1日180mgの就寝前投与は、プラセボ投与と比較して、すべての睡眠段階にわたって、平均酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)の低下及びSaO<sub>2</sub>が90%未満であった時間の割合の平均が上昇していたが、主要評価項目である無呼吸低呼吸指数(AHI)に違いはなかった。閉塞性睡眠時無呼吸と、難治性の慢性咳嗽の併発例での本剤45mgの1日2回投与では、これらの臨床的な相関性は不明である。

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットに6ヵ月間、又はイヌに9ヵ月間ゲーファピキサントを経口投与すると、ゲーファピキサントからなる尿中結晶がみられ、さらに臨床用量(1回45mgを1日2回投与)での曝露量の4倍(ラット)及び26倍(イヌ)を超える曝露量では、腎、尿管及び膀胱(ラット)又は尿管(イヌ)に回復性のある病変を認めた。[9.2、15.1.1参照]

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

100錠(10錠(PTP)×10)

詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

GS1バーコードを「添文ナビ」で読み取ることにより、最新の電子添文等をご覧いただけます。



発売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地  
(文献請求先及び問い合わせ先:くすり情報センター)

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

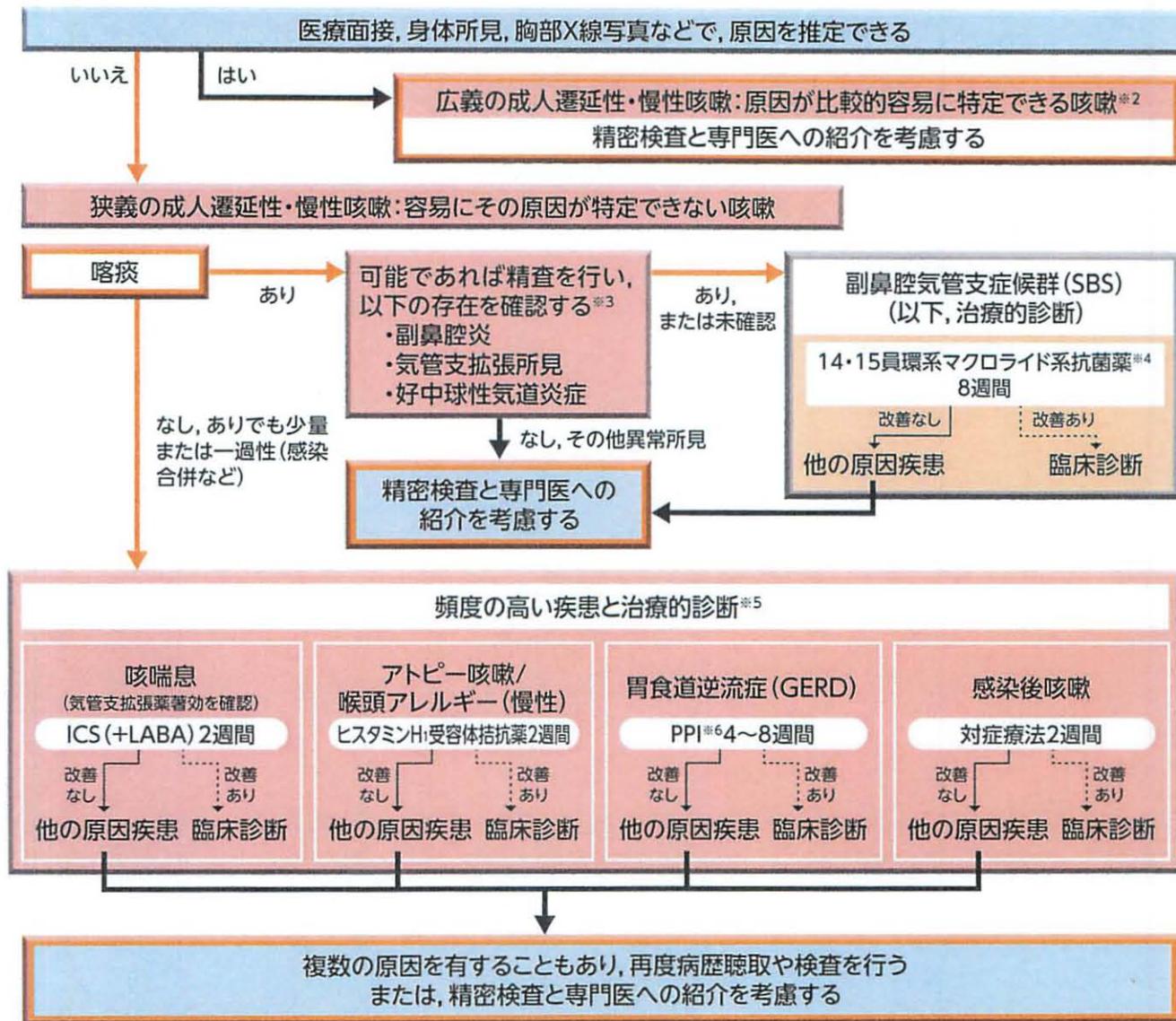
作成年号:2023.7  
LY0020

# 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019

監修:長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野(第二内科) 教授 迎 寛先生

## 成人遷延性・慢性咳嗽への対応

### ● 遷延性・慢性咳嗽の成人患者が来院したら(3週間以降の対応)※1



※1: まずは単一ないし主要な原因について鑑別診断をすすめるが, 例外や複数の原因をもつこともあることに留意する。

※2: 肺結核などの呼吸器感染症, 肺癌などの悪性疾患, 喘息, COPD, 慢性気管支炎, 気管支拡張症, 薬剤性肺障害, 心不全, 鼻副鼻腔疾患など。

※3: 喀痰塗抹・培養(一般細菌, 抗酸菌), 細胞診, 細胞分画や胸部CT検査, 副鼻腔X線またはCT検査を施行。副鼻腔炎については, 好中球性炎症を主体とする従来型副鼻腔炎と, 好酸球性炎症を主体とする好酸球性副鼻腔炎がある。好酸球性副鼻腔炎はJESRECスコアで疑似, 耳鼻咽喉科専門医に診断を依頼する。

※4: まずエリスロマイシン(EM)を使用し, 有効性が得られない場合や副作用が出現した場合は, 他のマクロライド系抗菌薬を考慮する。[「クラリスロマイシン(CAM)【内服薬】を「好中球性炎症性気道疾患」に対して処方した場合, 当該使用事例を審査上認める」とされている(2011年9月28日厚生労働省保険局医療課)。

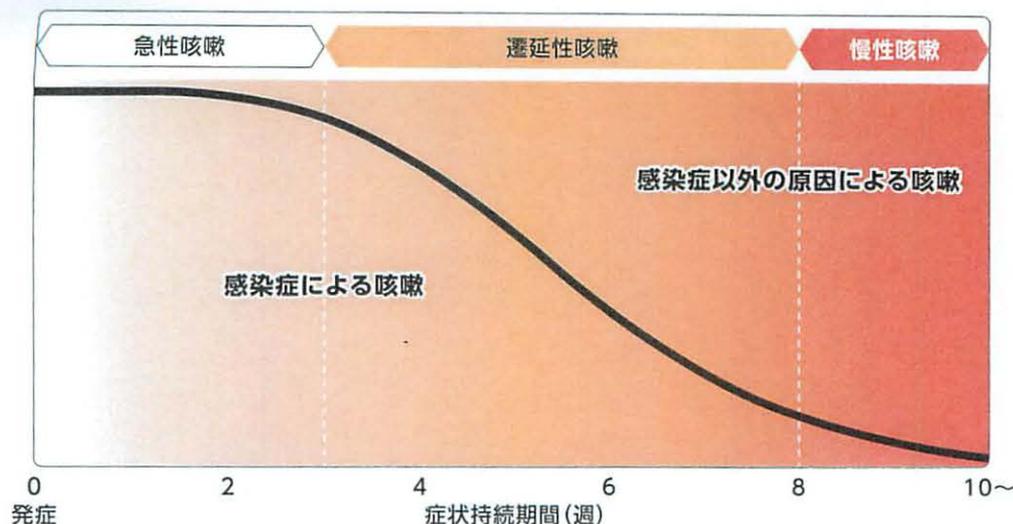
※5: 治療的診断の効果判定までのおよその期間を示した。いずれの疾患においても改善の兆しがない場合は他疾患の可能性にも留意する。

※6: 個人差が大きいため, プロトンポンプ阻害薬(PPI)でも2週間程度で効果発現を確認することが望ましい。PPIは高用量での開始が推奨され, 効果がない場合, ポノプラザンへの変更, 消化管運動機能改善薬の追加投与を考慮する。

記載されている薬剤には一部適応外の薬剤が含まれています。

日本呼吸器学会, 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019. p.v. メディカルレビュー社

症状持続期間と感染症による咳嗽比率



日本呼吸器学会, 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019, p.10. メディカルレビュー社.

●遷延性・慢性咳嗽の各原因疾患に特徴的(特異的)な病歴と特異的治療

原因疾患	病歴	治療法
咳喘息	夜間～早朝の悪化(特に眠れないほどの咳や起坐呼吸), 症状の季節性・変動性	気管支拡張薬
アトピー咳嗽/ 喉頭アレルギー(慢性)	症状の季節性, 咽喉頭のイガイガ感や掻痒感	ヒスタミンH <sub>1</sub> 受容体拮抗薬*
副鼻腔気管支症候群(SBS)	慢性副鼻腔炎の既往・症状, 膿性痰の存在	マクロライド系抗菌薬
胃食道逆流症(GERD)	食道症状(胸やけなど)の存在, 会話時・食後・起床直後・就寝直後・上半身前屈時の悪化, 体重増加に伴う悪化, 亀背の存在	PPIまたはヒスタミンH <sub>2</sub> 受容体拮抗薬, 消化管運動機能改善薬
COPD, 慢性気管支炎	現喫煙者の湿性咳嗽	禁煙
ACE阻害薬による咳	服薬開始後の咳	薬剤中止
感染後咳嗽	上気道炎が先行, 徐々にでも自然軽快傾向(持続時間が短いほど感染後咳嗽の可能性が高くなる)	

\*: ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬は非特異的鎮咳作用を有するが, アトピー咳嗽で著効例が多いことも事実であり, アトピー咳嗽の特異的治療薬としてあげた。

記載されている薬剤には一部適応外の薬剤が含まれています。

日本呼吸器学会, 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019, p.12. メディカルレビュー社より作成

難治性咳嗽

●Unexplained chronic cough(UCC)

ステートメント: 原因疾患が明らかでなく, empiric therapyを含む十分な治療によっても持続する慢性咳嗽を指す。

●Cough hypersensitivity syndrome(CHS)

ステートメント: 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。

日本呼吸器学会, 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019, p.136-137. メディカルレビュー社.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野(第二内科) 教授 迎寛 先生

監修  
コメント

慢性咳嗽治療においては, 咳嗽の持続期間, 原因疾患の見極めとその特異的治療を行うことが基本方針とされています。しかし, なかには容易には原因が特定されない場合や, 複数の原因が存在する場合, また原因疾患の治療を行っても改善が認められない場合などもあります。その場合には, 再度病歴聴取や検査, または精密検査と専門医への紹介を考慮しましょう。