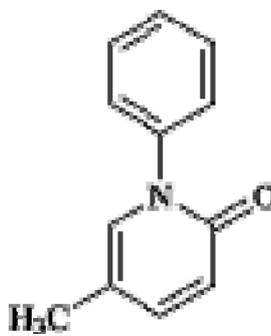


平成21年11月6日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	ピレスパ錠 200mg	構造式 
	一般名	ピルフェニドン	
製造販売業者名		塩野義製薬株式会社	
承認年月日 (販売開始年月日)		平成20年10月16日 (平成20年12月12日)	
効能又は効果		特発性肺線維症	
用法及び用量		通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。	

調査実施機関名	社団医療法人盛岡繋温泉病院
	日本医科大学付属病院
	公立陶生病院
	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
	大分大学医学部付属病院
調査実施期間	平成20年12月12日～平成21年6月11日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、82名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。 それ以外の重篤な副作用として血小板減少(既知)が1例報告された。 その他の副作用として食欲不振等の消化器症状41件を含む58件の副作用が報告された。 このうち、光線過敏症を発症した症例は3例であった。 これらの副作用については、製造販売業者が自主的に全例調査を行っていたこともあり、全て把握されていたことを確認した。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問又はメールにより、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

*2009年6月改訂 (第2版, 指定医薬品の規制区分の廃止に伴う改訂)
2008年10月作成

日本標準商品分類番号
873999

貯法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示 (使用期間 4年) 劇薬, 処方せん医薬品^{(注1)*}

抗線維化剤

ピレスパ錠 200mg^①

ビルフェニドン錠

	①
承認番号	22000AMX02373
薬価収載	2008年12月
販売開始	2008年12月
国際誕生	2008年10月

シオノギ製薬

Pirespa[®] [規制区分から「指定医薬品」を削除]

【警告】

- 本剤の使用にあたっては, 光遺伝毒性試験において染色体構造異常を示し, 光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性のあることを患者に十分に説明し, 理解したことを確認した上で投与を開始すること。[「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照]
- 本剤の使用は, 特発性肺線維症の治療に精通している医師のもとで行うこと。

【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

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ピレスパ錠 200mg
成分・含量 (1錠中)	ビルフェニドン 200mg
添加物	乳糖水和物, カルメロースカルシウム, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸マグネシウム, ヒプロメロース, クエン酸トリエチル, 酸化チタン, タルク, 黄色三酸化鉄

2. 性状

販売名	ピレスパ錠 200mg
性状・剤形	淡黄色～淡黄褐色の楕円形のフィルムコーティング錠である。
外形	
大きさ	長径 約 12.2mm 短径 約 6.4mm 厚さ 約 4.5mm
重量	約 0.30g
識別コード	① 521: 200

【効能・効果】

特発性肺線維症

【用法・用量】

通常, 成人にはビルフェニドンとして初期用量 1回 200mg を 1日 3回 (1日 600mg) 食後に経口投与し, 患者の状態を観察しながら 1回量を 200mg ずつ漸増し, 1回 600mg (1日 1800mg) まで増量する。なお, 症状により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤は初期用量として 1回 200mg (1日 600mg) から開始し, 2週間を目安に 1回 200mg ずつ漸増し, 1回 600mg (1日 1800mg) で維持することが望ましい。
- 胃腸障害等の発現時には必要に応じて減量又は休薬を検討すること。なお, 症状が軽減した場合, 1. に従い漸増し, 維持用量を目安を 1回 400mg (1日 1200mg) 以上とすることが望ましい。
- 食後投与と比べ空腹時投与では, 本剤の血漿中濃度が高値を示し, 副作用があらわれるおそれがあるので, 食後に投与すること。[「薬物動態」の項参照]

【使用上の注意】

- 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
 - 肝機能障害のある患者 [肝機能障害を悪化させるおそれがある。]
 - 腎機能障害のある患者 [使用経験が少ない。]
 - 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 重要な基本的注意
 - 光線過敏症があらわれることがあり, また, 光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性のあるため, 投与にあたっては, 事前に患者に対し以下の点について十分に指導すること。
 - 外出時には長袖の衣服, 帽子等の着用や日傘, 日焼け止め効果の高いサンスクリーン (SPF50+, PA+++) の使用により, 紫外線にあたることを避けるなど, 光曝露に対する防護策を講じること。[「その他の注意」の項参照]
 - 発疹, そう痒等の皮膚の異常が認められた場合には, 速やかに医師に連絡すること。
 - 眠気, めまい, ふらつきが起こることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
 - AST (GOT), ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]
- 副作用

承認時における安全性評価対象例 265 例中, 副作用は 233 例 (87.9%) に認められた。主なものは, 光線過敏症 137 例 (51.7%), 食欲不振 61 例 (23.0%), 胃不快感 37 例 (14.0%), 嘔気 32 例 (12.1%) であった。

また, 臨床検査値の異常変動は安全性評価対象例 265 例中 120 例 (45.3%) に認められた。主なものは, γ -GTP 上昇 53 例 (20.0%) であった。

 - 重大な副作用

肝機能障害, 黄疸 (0.1~1%未満): AST (GOT), ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸があらわれ, 肝不全に至ることがあるので, 定期的に検査を行うなど観察を十分にを行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
 - その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には, 必要に応じて, 減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
皮膚	光線過敏症 (51.7%), 発疹	そう痒, 紅斑, 湿疹, 扁平苔癬	
消化器	食欲不振 (23.0%), 胃不快感 (14.0%), 嘔気 (12.1%), 下痢, 胸やけ	腹部膨満感, 嘔吐, 便秘, 逆流性食道炎, 口内炎, 腹部不快感, 腹痛, 口唇炎	口唇びらん
循環器		動悸	
精神神経系	眠気, めまい, ふらつき (感)	頭痛, 頭重	
肝臓	γ -GTP 上昇 (20.0%), AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇	ビリルビン上昇	
血液		白血球増加, 好酸球増加, 白血球減少	血小板減少

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
その他	倦怠感	体重減少, 発熱, 味覚異常, 筋骨疼痛, ほてり	

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[ラットにおいて、妊娠期間の延長及び出生率の低下、胎児への移行が認められている。また、ウサギでは、流産又は早産が認められている。なお、いずれの動物試験においても催奇形性は認められなかった^{1),2)}。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて、乳汁中への移行及び哺育中期以降に出生児の体重増加抑制が認められている^{2),3)}。]

6. 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 適用上の注意

薬剤交付時: 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シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起して縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

8. その他の注意

(1) チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において、光照射による染色体構造異常誘発性が認められており、光毒性(光線過敏症)が惹起される血漿中濃度と光遺伝毒性を生じる薬物濃度に乖離がないことから、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性⁴⁾がある。

(2) モルモットを用いた皮膚光毒性試験において、皮膚光毒性を有することが認められた。なお、SPF50+, PA+++のサンスクリーンで光毒性の発現を予防できることが確認されている⁵⁾。

(3) マウス, ラットを用いた長期がん原性試験(104週)において、肝細胞腫瘍(マウス800mg/kg/日以上, ラット750mg/kg/日以上)及び子宮腫瘍(ラット1500mg/kg/日)の発生増加が認められたが、いずれもげっ歯類に特異的な機序によるものと考えられる⁶⁾。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった⁷⁾。

(4) ラット, イヌを用いた心血管系試験において、血圧低下(ラット300mg/kg), 心拍数増加(ラット, イヌともに100mg/kg以上)が観察され、心電図では、房室ブロック(ラット100mg/kg以上), 連発性の心室性期外収縮(ラット300mg/kg), QTc間隔への影響(イヌ100mg/kg以上)が認められた。なお、*in vitro*心臓電気生理学的試験では、心筋活動電位やhERG電流に対する影響は少ないことが確認されている⁸⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 空腹時単回投与

健康成人男性各6例に200mg, 400mg及び600mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。

Cmax, AUCはいずれも投与量にほぼ比例して増加した⁹⁾。

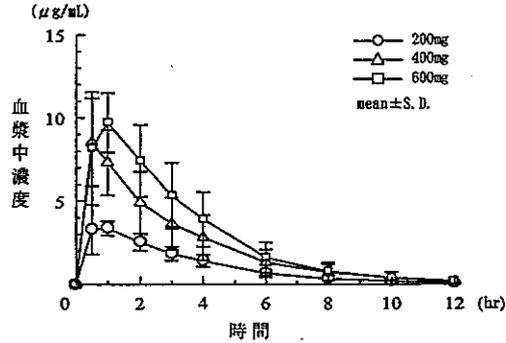


図1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	3.88±0.82	0.75±0.27	13.97±2.71	2.10±0.45
400	6	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
600	6	10.57±1.78	0.83±0.26	37.03±11.97	1.76±0.40

(測定法:HPLC) (mean±S. D.)

(2) 反復投与

健康成人男性12例に200mg, 400mg及び600mgを漸増法でそれぞれ1日3回朝, 昼, 夕の毎食後6日間(投与第1日目及び6日目は朝と昼投与の1日2回)計18日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表2に示す。

各投与量における投与第1日目と6日目の血漿中濃度はほぼ同様の時間推移を示し、投与第1日目のCmax, AUCはいずれも投与量の増加に従い比例的に増大した⁹⁾。

表2 薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	n	投与日 (日数)	Cmax ₀₋₄ ^{a)} (µg/mL)	Tmax ₀₋₄ ^{b)} (hr)	Cmax ₄₋₂₄ ^{b)} (µg/mL)	Tmax ₄₋₂₄ ^{b)} (hr)	AUC ₀₋₂₄ ^{c)} (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	1	2.71±0.91	1.08±0.47	2.83±1.12	6.04±1.05	19.17±6.46	2.17±0.30
		6	3.06±1.28	1.08±0.82	2.70±0.51	6.29±0.96	22.03±5.47	2.25±0.29
400	12	1(7)	4.94±1.29	1.79±0.89	6.22±1.59	5.79±1.36	46.13±10.01	2.42±0.48
		6(12)	6.19±1.89	1.17±0.54	5.91±2.09	6.38±1.15	48.69±11.21	2.36±0.38
600	6	1(13)	8.20±1.29	1.25±0.45	9.21±1.97	6.33±1.15	77.22±15.44	2.53±0.42
		6(18)	8.19±1.54	1.71±0.54	10.00±1.70	6.13±1.00	82.31±16.50	2.55±0.45

a) 朝投与における値

b) 昼投与における値

c) 1日2回投与における値

(測定法:HPLC) (mean±S. D.)

2. 食事の影響

健康成人男性6例に400mgを食後及び空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図2・表3に示す。

食事によりCmax, AUCは有意に低下し、Tmaxは有意に遅延した⁹⁾。

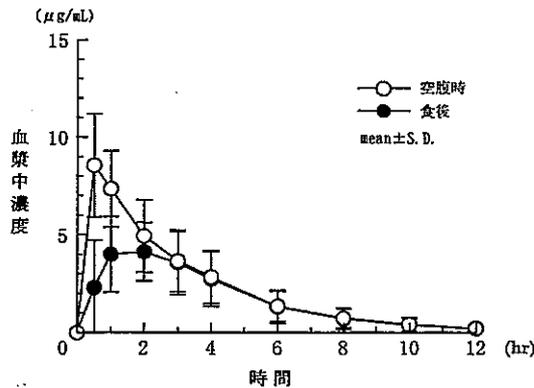


図2 食後及び空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表3 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
400	食後	4.88±1.72	1.83±0.75	22.13±10.83	1.77±0.55
	空腹時	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55

(測定法: HPLC) (mean±S. D.)

3. 分布

(参考)

ラットに¹⁴C-ピルフェニドン 100mg/kg を単回経口投与したとき、血漿より高い放射能濃度を示す臓器・組織は、肝臓、腎臓、脾臓及び包皮腺であった。大部分の臓器・組織中放射能濃度は、投与後5~30分に最高濃度を示した後、半減期4~7時間で消失したが、包皮腺の半減期は他組織に比べ長く約15時間であった¹⁰⁾。

4. 代謝

ヒト肝ミクロソームにおいて複数のCYP分子種(CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1)によって代謝される¹¹⁾。(in vitro) 代謝反応に複数のCYP分子種が関与するため、他剤によるCYP阻害の影響を受けにくいと推察される。

5. 排泄

健康成人男性各6例に200mg, 400mg及び600mgを空腹時単回経口投与したとき、いずれの投与量においても48時間までの尿中排泄率は未変化体1%未満、ピルフェニドン-5-カルボン酸体(主代謝物)約90%であった⁹⁾。

6. その他

血清蛋白結合率: 健康成人に600mgを空腹時単回経口投与したとき、限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は、投与後1時間及び3時間後において、54~62%であった⁹⁾。

【臨床成績】

承認時におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、ピルフェニドン投与はプラセボに比べて肺活量の低下を抑制することが示された(表4)。なお、本試験の対象は、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班第4次改訂の特発性間質性肺炎の臨床的診断基準に基づき特発性肺線維症と診断され、投与前に実施したトレッドミルを用いた6分間歩行試験時の労作時SpO₂最低値が85%以上かつ安静時SpO₂との差が5%以上である患者とした¹²⁾。

表4 肺活量の変化量の比較²⁾

群	有効性評価対象例数	調整平均(L)	標準誤差	プラセボ群との比較	
				調整平均の差(90%信頼区間)	両側p値
ピルフェニドン	1800mg/日	104	-0.09	0.07 (0.01, 0.13)	0.0416
	1200mg/日	54	-0.08	0.09 (0.02, 0.16)	0.0394
プラセボ	103	-0.16	0.02	-	-

注1: 投与前値を共変量とした共分散分析

【薬効薬理】

炎症性サイトカイン(TNF-α, IL-1, IL-6等)の産生抑制と抗炎症性サイトカイン(IL-10)の産生亢進を示し、Th2型への偏りの改善(Th1・Th2バランスの修正)につながるIFN-γレベルの低下の抑制を示し、線維化形成に関与する増殖因子(TGF-β1, b-FGF, PDGF)の産生抑制を示すなどの各種サイトカイン及び増殖因子に対する産生調節作用を有する。また、線維芽細胞増殖抑制作用やコラーゲン産生抑制作用も有する。これらの複合的な作用に基づき抗線維化作用を示すと考えられる¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ピルフェニドン (JAN)

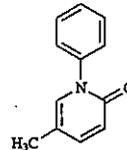
Pirfenidone

化学名: 5-Methyl-1-phenyl-1H-pyridin-2-one

分子式: C₁₂H₁₁N₁O

分子量: 185.22

化学構造式:



性状:

白色~微黄白色の結晶性の粉末である。メタノール、エタノール(99.5)又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けにくい。

融点:

108.2℃

【包装】

ピレスパ錠 200mg: 瓶 500錠

PTP100錠(10錠×10)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 社内資料(胎盤・胎児移行性) [200801753]
- 社内資料(生殖発生毒性試験) [200801754]
- 社内資料(乳汁移行性) [200801755]
- 社内資料(光遺伝毒性) [200801779]
- 社内資料(皮膚光感作性試験及び皮膚光毒性試験) [200801778]
- 社内資料(がん原性試験) [200801756]
- 社内資料(遺伝毒性試験) [200801757]
- 社内資料(安全性薬理試験, 心血管系) [200801758]
- 社内資料(臨床における薬物動態) [200801760]
- 社内資料(ラットにおける体内組織への移行性) [200801761]
- 社内資料(酸化的代謝に関与するCYP分子種の同定) [200801762]
- 社内資料(第Ⅲ相臨床試験) [200801759]
- 社内資料(抗線維化作用メカニズム) [200801766]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号