

貯 法：室温保存
有効期間：4 年抗線維化剤
ピルフェニドン錠
劇薬、処方箋医薬品^注承認番号 22000AMX02373000
販売開始 2008 年 12 月ピレスパ[®]錠 200mgPirespa[®] Tablets

シオノギ製薬

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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。

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	ピレスパ錠 200mg
有効成分	1 錠中 ピルフェニドン 200mg
添加剤	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、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

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			
	表面	裏面	側面
大きさ	長径 約 12.2mm 短径 約 6.4mm 厚さ 約 4.5mm		
質量	約 0.30g		
識別コード	① 521 : 200		

4. 効能・効果

特発性肺線維症

6. 用法・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。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 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、7.1 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。
- 7.3 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。[16.2.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 光線過敏症があらわれることがあるため、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。[15.2.2 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。

- 8.2 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。

- 8.3 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。[11.1.1 参照]

- 8.4 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。[11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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)}。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。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^{1), 3)}。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。[16.4 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルボキサミンマレイン酸塩	本剤の AUC が約 4 倍増加したとの報告がある ⁴⁾ 。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害する。
シプロフロキサシン	本剤の AUC が約 1.8 倍増加したとの報告がある ⁴⁾ 。	
タバコ	本剤の AUC が約 50% に減少したとの報告がある ⁵⁾ 。	喫煙は CYP1A2 を誘導する。

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減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

ピレスバ錠 (2)

11. 1 重大な副作用

11. 1. 1 肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (0. 4%)

AST、ALT 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。[8. 3 参照]

11. 1. 2 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少 (いずれも頻度不明)

[8. 4 参照]

11. 2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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		抑うつ、 不安、不 眠
肝臓	γ-GTP 上昇 (20.0%)、 AST 上昇、ALT 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	血小板減 少	
その他	倦怠感	体重減少、発熱、 味覚異常、筋骨 格痛、ほてり		

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 シートの誤飲により、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併発することがある。

15. その他の注意

15. 2 非臨床試験に基づく情報

15. 2. 1 ヒトにおける光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性について十分な情報はないが、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は乖離はない⁶⁾。

15. 2. 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⁷⁾。
[8. 1 参照]

15. 2. 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⁸⁾。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった⁹⁾。

15. 2. 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¹⁰⁾。

16. 薬物動態

16. 1 血中濃度

16. 1. 1 空腹時単回投与

健康成人男性各 6 例に本剤 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を図 16-1 に、薬物動態パラ

メータを表 16-1 に示す。Cmax、AUC はいずれも投与量に比例して増大した¹¹⁾。

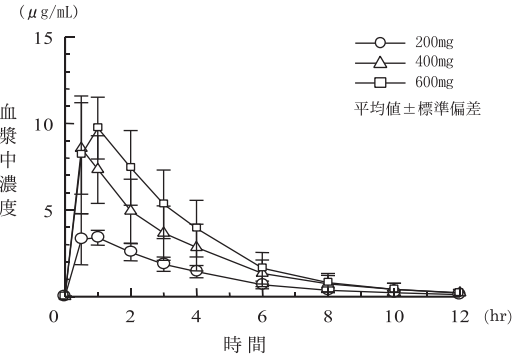


図16-1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 16-1 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例 数	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μ g $\cdot$ hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	3.88 $\pm$ 0.82	0.75 $\pm$ 0.27	13.97 $\pm$ 2.71	2.10 $\pm$ 0.45
400	6	9.24 $\pm$ 1.74	0.58 $\pm$ 0.20	29.10 $\pm$ 11.77	1.96 $\pm$ 0.55
600	6	10.57 $\pm$ 1.78	0.83 $\pm$ 0.26	37.03 $\pm$ 11.97	1.76 $\pm$ 0.40

(測定法: HPLC) (平均値 $\pm$ 標準偏差)

16. 1. 2 反復投与

健康成人男性 12 例に本剤 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 16-2 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 6 日目の Cmax、AUC はいずれも投与量にほぼ比例して増大した¹¹⁾。

表 16-2 反復投与時の薬物動態パラメータ

1 回 投与量 (mg)	例 数	投与日 (通算)	Cmax ₀₋₄ ^{※1} (μ g/mL)	Tmax ₀₋₄ ^{※1} (hr)	Cmax ₄₋₂₄ ^{※2} (μ g/mL)	Tmax ₄₋₂₄ ^{※2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ ^{※3} (μ g $\cdot$ hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	1	2.71 $\pm$ 0.91	1.08 $\pm$ 0.47	2.83 $\pm$ 1.12	6.04 $\pm$ 1.05	19.17 $\pm$ 6.46	2.17 $\pm$ 0.30
		6	3.06 $\pm$ 1.28	1.08 $\pm$ 0.82	2.70 $\pm$ 0.51	6.29 $\pm$ 0.96	22.03 $\pm$ 5.47	2.25 $\pm$ 0.29
400	12	1 (7)	4.94 $\pm$ 1.29	1.79 $\pm$ 0.89	6.22 $\pm$ 1.59	5.79 $\pm$ 1.36	46.13 $\pm$ 10.01	2.42 $\pm$ 0.48
		6 (12)	6.19 $\pm$ 1.89	1.17 $\pm$ 0.54	5.91 $\pm$ 2.09	6.38 $\pm$ 1.15	48.69 $\pm$ 11.21	2.36 $\pm$ 0.38
600	6	1 (13)	8.20 $\pm$ 1.29	1.25 $\pm$ 0.45	9.21 $\pm$ 1.97	6.33 $\pm$ 1.15	77.22 $\pm$ 15.44	2.53 $\pm$ 0.42
		6 (18)	8.19 $\pm$ 1.54	1.71 $\pm$ 0.54	10.00 $\pm$ 1.70	6.13 $\pm$ 1.00	82.31 $\pm$ 16.50	2.55 $\pm$ 0.45

※1: 朝投与における値

※2: 昼投与における値

※3: 1 日 2 回投与における値

(測定法: HPLC) (平均値 $\pm$ 標準偏差)

16. 2 吸収

16. 2. 1 食事の影響

健康成人男性 6 例に本剤 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を図 16-2 に、薬物動態パラメータを表 16-3 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¹¹⁾。[7. 3 参照]

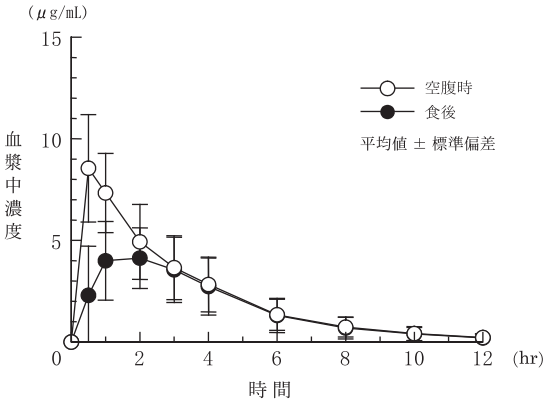


図 16-2 食後及び空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 16-3 食後及び空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	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±10.63	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) (平均値±標準偏差)

16.3 分布

16.3.1 組織移行

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¹²⁾。

16.3.2 蛋白結合率

健康成人に本剤 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¹¹⁾。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームにおいて、主に肝代謝酵素 CYP1A2 で代謝され、CYP2C9、2C19、2D6 及び 2E1 も本剤の代謝に関与している¹³⁾ (*in vitro*)。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人男性各 6 例に本剤 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¹¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(二重盲検試験)

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 52 週後の肺活量の低下を抑制することが示された(表 17-1)。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¹⁴⁾。

表 17-1 肺活量の変化量の比較※

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	0.02	0.07 (0.01, 0.13)	0.0416
	1200mg/日	54	-0.08	0.03	0.09 (0.02, 0.16)	0.0394
プラセボ		103	-0.16	0.02	—	—

※：投与前値を共変量とした共分散分析

副作用(症状)は、本剤 1800mg/日群で 96/109 例(88.1%)、本剤 1200mg/日群で 43/55 例(78.2%)に認められた。主な副作用(症状)は、本剤 1800mg/日群では光線過敏症 56 例(51.4%)、食欲不振 15 例(13.8%)、胃不快感 11 例(10.1%)、本剤 1200mg/日群では光線過敏症 29 例(52.7%)、食欲不振及び胃不快感が各 6 例(10.9%)であった。

また、副作用(臨床検査値)は、本剤 1800mg/日群で 46/109 例(42.2%)、本剤 1200mg/日群で 20/55 例(36.4%)に認められた。主な副作用(臨床検査値)は、本剤 1800mg/日群ではγ-GTP 上昇 18 例(16.5%)、CRP 上昇 13 例(11.9%)、本剤 1200mg/日群ではγ-GTP 上昇 8 例(14.5%)であった¹⁴⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ピルフェニドン

(Pirfenidone) (JAN)

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

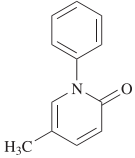
分子式：C₁₂H₁₁N₁O

分子量：185.22

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。

化学構造式：



融点：108.2℃

22. 包装

500 錠 [瓶、バラ]

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 社内資料：生殖発生毒性試験(2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.6) [200801754]
- 社内資料：胎盤・胎児移行性(2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4) [200801753]
- 社内資料：乳汁移行性(2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.4.6) [200801755]
- 社内資料：フルボキサミン、シプロフロキサシンによる薬物動態への影響 [201400175]
- 社内資料：タバコによる薬物動態への影響 [201101506]
- 社内資料：光遺伝毒性(2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.9) [200801779]
- 社内資料：皮膚光感作性試験及び皮膚光毒性試験(2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.8) [200801778]
- 社内資料：がん原性試験(2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.5、2.6.6.9) [200801756]
- 社内資料：遺伝毒性試験(2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.4) [200801757]
- 社内資料：安全性薬理試験、心血管系(2008/10/16 承認、申請

ピレスバ錠 (4)

資料概要 2. 6. 2. 4) [200801758]

- 11) 社内資料:臨床における薬物動態(2008/10/16 承認、申請資料概要 2. 7. 1. 2、2. 7. 2. 2) [200801760]
- 12) 社内資料:ラットにおける体内組織への移行性(2008/10/16 承認、申請資料概要 2. 6. 4. 4) [200801761]
- 13) 社内資料:酸化的代謝に関与する CYP 分子種の同定 [201101505]
- 14) 社内資料:第Ⅲ相臨床試験(2008/10/16 承認、申請資料概要 2. 5. 5、2. 7. 6. 5) [200801759]
- 15) 社内資料:抗線維化作用メカニズム(2008/10/16 承認、申請資料概要 2. 6. 2. 6) [200801766]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

<https://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号