

再審査報告書

令和元年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ピレスパ錠 200 mg
有 効 成 分 名	ピルフェニドン
申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	特発性肺線維症
承 認 の 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 200 mg を 1 日 3 回（1 日 600 mg）食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら 1 回量を 200 mg ずつ漸増し、1 回 600 mg（1 日 1800 mg）まで増量する。なお、症状により適宜増減する。
承 認 年 月 日	平成 20 年 10 月 16 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	なし

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ピレスパ錠 200 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤が投与された全症例を対象とし、日常の診療における本剤の使用実態下において以下の事項等を把握することを目的とする。 ・ 未知の副作用（特に重要な副作用について） ・ 本剤の使用実態下における副作用の発現状況 [重要な特定された副作用] 光線過敏症、胃腸障害（食欲不振、胃不快感、嘔気等）、肝機能障害、精神神経系副作用（眠気、めまい、ふらつき感等） [重要な潜在的な副作用] 皮膚の発がん、中枢神経系副作用、心血管系副作用 ・ 安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因
重点調査項目	光線過敏症の発現状況
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	特発性肺線維症患者
実施期間	平成 20 年 11 月～平成 23 年 10 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始日から 1 年間。1 年以上投与されている症例は、更に 1 年間追跡調査を行う。
実施施設数	669 施設
収集症例数	1,385 例
安全性解析対象症例数	1,371 例
有効性解析対象症例数	1,344 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象 1,371 例のうち、915 例に 1,797 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 10 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 66.7%（915/1,371 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 91.3%（242/265 例）に比べて高くなかった。また、承認時までの臨床試験と比較して、発現した副作用の種類及び発現割合に問題点はみられなかった。

表2 特定使用成績調査における副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)	
血液およびリンパ系障害	13	(0.9)
貧血	11	(0.8)
代謝および栄養障害	407	(29.7)
食欲減退	399	(29.1)
神経系障害	122	(8.9)
浮動性めまい	31	(2.3)
味覚異常	26	(1.9)
頭痛	10	(0.7)
傾眠	48	(3.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	57	(4.2)
特発性肺線維症	11	(0.8)
胃腸障害	291	(21.2)
腹部不快感	88	(6.4)
便秘	29	(2.1)
下痢	28	(2.0)
消化不良	21	(1.5)
悪心	113	(8.2)
嘔吐	21	(1.5)
肝胆道系障害	61	(4.4)
肝機能異常	46	(3.4)
肝障害	14	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	280	(20.4)
光線過敏性反応	206	(15.0)
そう痒症	17	(1.2)
発疹	38	(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	106	(7.7)
倦怠感	76	(5.5)
発熱	11	(0.8)
臨床検査	102	(7.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	(1.0)
C-反応性蛋白増加	16	(1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	40	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	11	(0.8)

MedDRA/J version 17.0

安全性解析対象 1,371 例のうち、本剤投与期間が 12 カ月を超える 659 例における副作用発現割合は 67.5% (445/659 例) であり、投与期間が 12 カ月以内の症例の副作用発現割合 (66.0% (470/712 例)) と大きな違いはなかった。また、本剤投与開始からの期間別に副作用発現状況を検討したところ、本剤の投与期間が長くなるに伴って発現が増える副作用はなく、長期使用時に特徴的な副作用が発現する傾向もみられなかった。

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象 1,371 例のうち、光線過敏性反応は 206 例（うち重篤は 4 例）に発現し、重篤症例 4 例を含めた 181 例が「回復」又は「軽快」していた。本調査での発現割合は 15.0%（206/1,371 例）であり、承認時までの臨床試験における光線過敏性反応の発現割合 51.7%（137/265 例）に比べて高くなかった。また、光線過敏性反応が発現した 206 例中、当該副作用が 2 回発現した症例は 17 例、3 回発現した症例は 2 例であったが、承認時に懸念されていた「皮膚の発がん」は本調査では認められなかった。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 78 例 109 件、予測できない重篤な副作用は 159 例 189 件であり、予測できない非重篤な副作用は 237 例 294 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 5 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。特発性肺線維症や特発性肺線維症の進行に伴う症状、合併症や併用薬の影響等他の要因が考えられる症例が多く、いずれの副作用についても、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用はなかったことから、現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

表 3 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	380	483	159	189	237	294
感染症および寄生虫症	45	52	17	19	30	33
気管支炎	7	7	0	0	7	7
肺炎	10	10	8	8	2	2
血液およびリンパ系障害	17	17	6	6	11	11
貧血	11	11	1	1	10	10
代謝および栄養障害	18	21	6	6	12	15
低ナトリウム血症	6	6	1	1	5	5
神経系障害	27	28	6	7	21	21
感覚鈍麻	10	10	0	0	10	10
眼障害	16	21	3	3	13	18
羞明	7	7	1	1	6	6
心臓障害	15	17	9	10	6	7
心房細動	5	5	3	3	2	2
血管障害	13	13	6	6	7	7
高血圧	6	6	0	0	6	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	96	103	66	69	30	34
呼吸困難	8	8	1	1	7	7
特発性肺線維症	21	21	21	21	0	0
間質性肺疾患	9	9	9	9	0	0
肺障害	5	5	4	4	1	1
気胸	12	12	11	11	1	1

胃腸障害	36	36	12	12	24	24
胃炎	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	33	35	11	13	22	22
腹部不快感	5	5	2	2	3	3
死亡	7	7	7	7	0	0
疼痛	5	5	2	2	3	3
臨床検査	57	69	14	15	44	54
C-反応性蛋白増加	19	19	3	3	16	16
リンパ球数減少	5	5	0	0	5	5
血小板数減少	9	9	9	9	0	0

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

5.1.1 肺活量

有効性解析対象 1,344 例のうち、本剤投与開始前及び投与開始後の肺活量（以下、「VC」）値が得られている 689 例における、最終観察時点における投与開始前値からの VC 変化量の平均値は -0.13 L (95%信頼区間 $[-0.15, -0.11]$) であった。本調査における本剤投与 12 カ月時点における VC 変化量は、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験、投与期間 52 週間）における結果と大きな違いはなかった（表 4）。

表 4 VC 変化量

承認時までの臨床試験			特定使用成績調査		
本剤用量	例数	VC 変化量	例数	VC 変化量	95%信頼区間
1800 mg/日	104	-0.09 ± 0.02	663	-0.07 ± 0.01	$[-0.09, 0.05]$
1200 mg/日	54	-0.08 ± 0.03			

VC 変化量 (L) : 平均値±標準誤差、投与開始 4 週以内に中止した症例は除外。

5.1.2 急性増悪発現率

有効性解析対象 1,344 例中、急性増悪（表 5 の基準で判断）発現の有無が確認できたのは 1,332 例であり、本剤投与中又は投与中止・終了から 28 日以内に急性増悪を発現した症例は 251 例（発現率 18.8%）であった。

表 5 特発性肺線維症の急性増悪の判断基準

以下の両方を満たす場合を「急性増悪」とする。 (1) 特発性肺線維症の経過中に、1 カ月以内の経過で①から③のすべてがみられる。 ① 呼吸困難の増強 ② 高分解能 CT 所見で蜂巢肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影 ③ 動脈血酸素分圧の低下（同一条件下で動脈血酸素分圧 10 mmHg 以上） (2) 明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全が除外できる。 <参考所見> (1) CRP、LDH の上昇 (2) KL-6、SP-A、SP-D 等の上昇

本調査において本剤投与 12 カ月以内に急性増悪が発現した症例の割合は 12.8% (170/1,332 例) であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相試験、投与期間 52 週間）における急性増悪の発現率（用量：1800 mg/日で 5.6% (6/108 例)、1200 mg/日で 5.5% (3/55 例)）より高かった。本調査における急性増悪の発現率は、本剤投与前の特発性肺線維症の重症度がⅠ度からⅣ度へと高くなるにつれて増加する傾向が認められている（表 6）。本調査では重症度がⅢ度又はⅣ度の重症症例が 67.3% と多かったのに対し、承認時までの臨床試験では重症度がⅠ度又はⅡ度の軽症患者が 67.5% と多く、投与前重症度が承認時までの臨床試験と比較して重症に偏っていることが、本調査で急性増悪の発現率が高かった原因の一つであると考えた。また、自然経過における急性増悪の発現頻度は、日本の治療と診断の手引き¹⁾では年間 5～15%程度、米国胸部疾患学会（American Thoracic Society：ATS）のガイドライン²⁾では約 5～10%と記載されているものの、その根拠となる報告には大きな差があることから、本調査における急性増悪の発現率が特に高いものではないと考える。

表 6 本剤投与前の重症度別の急性増悪発現状況

		評価対象の 症例数（例）	急性増悪の発現 症例数（例）	急性増悪発現率	
				発現率（%）	95%信頼区間
全体		1,332	170	12.8	[11.02, 14.67]
投与前 重症度	Ⅰ度	260	13	5.0	[2.69, 8.40]
	Ⅱ度	170	6	3.5	[1.31, 7.52]
	Ⅲ度	365	50	13.7	[10.34, 17.66]
	Ⅳ度	531	100	18.8	[15.59, 22.42]
	不明	6	1	16.7	[0.42, 64.12]

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構へ報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 1 件であった（表 7）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 欧州製品概要が改訂され、血管浮腫に関する注意が追記された。（平成 26 年 8 月）
研究報告	① 本剤の第Ⅲ相臨床試験に参加した症例の転帰（予後）を確認するために、厚生労働省厚生科学研究の研究班が実施した追跡調査結果に関する報告（平成 24 年 6 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

¹⁾ 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き（改訂第 2 版）．南江堂；2011, p. 67-73

²⁾ Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2011; 183; 788