第 19 回 日本臨床薬理学会 1998 年 11 月 20～21 日 別府

肺線維症症例に投与された抗線維化剤 Pirfenidone の
単回経口投与時の薬物動態

谷 山 正 好^{*1} 門 井 実^{*1} 東 辻 未 恵^{*1}
 大 林 祥 悟^{*1} 成 田 眞 康^{*2} 長 井 苑 子^{*3}
 濱 田 邦 夫^{*3} 重 松 三知夫^{*3} 三 尾 直 士^{*3}
 池 田 顕 彦^{*3} 泉 孝 英^{*3} 山 内 士 具^{*4}
 Solomon B. Margolin^{*5}

【薬物の概要】

Pirfenidone (以下、PFDと略す。)は、5-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridoneであり、ラットにおいて実験腎炎における抗線維化作用を有することが知られている。¹⁾また、現在米国において、肺線維症に対して約 50 例の臨床試験が進められている。²⁾本邦においても、CAPDにより発症した硬化性腹膜症患者者に対して、医師の個人輸入のもとで治療に供されている。³⁾

【目的】

薬剤の臨床効果および副作用の評価の上で、その薬物動態の理解は、重要である。

今回我々は、既存の薬物による治療効果が期待できない慢性型の肺線維症症例に対して、救命を目的として抗線維化剤PFDを投与し、その治療効果および副作用発現の状況を把握することを目的として、初回投与時のPFD血漿中濃度を測定し、薬物動態値を求めて検討を加えた。

【方法】

● 投与方法および採血条件

インフォームド・コンセントを得た肺線維症患者 15 症例(男 13 名、女 2 名;平均年齢 60.5 歳)について、初回投与量 400mg(体重当り平均投与量 6.8mg/kg)のPFDを経口投与し、投与後、15 分から 24 時間まで、8 点の採血を実施して得た血漿について、HPLC 法³⁾により血漿中PFD濃度を求めた。

また、健常人 4 名(男 3 名、女 1 名;平均年齢 41.8 歳)について、10mg/kg(通常治療量:40mg/kg/日、1 日 4 回経口投与)を水で服用した際の、全血、血漿、血清、血清の限外ろ液中のPFD濃度を求め、1週間休薬後同量をミルクで服用した際の血漿中PFD濃度を測定し、山岡の Multi を用い薬物動態の解析を行った。

● 検体の処理

血漿は、EDTA-2Na 加真空採血管により静脈血を前腕部より採血し、3000rpm, 10 分間遠心した後、その上清を試料とした。全血は、真空採血管により血漿と同様に採血した。その一部について、10 分間静置後、3000rpm, 10 分間遠心した後、その上清を血清試料とした。各試料は、採血・分離後、-40℃で凍結し、測定まで保管した。測定に当たり、各試料を室温で融解し、血清試料の一部は、ウルトラフリー C3 LTK(分画分子量:30000 ミリポア、日本)に約 0.4mL を加え、4600rpm5 分間遠心し、そのろ液を血清の限外ろ液として試料とした。HPLC 用試料の作成は、OASISTM HLB(Waters Co, Ltd., Milford, Massachusetts, U.S.A.)を用いて固相抽出を行なった。

● HPLC システム

移動相;メタノール:20mM リン酸一カリウム(pH4.5) [50:50]

機器構成;600E Multi solvent Delivery System, 717 puls Autosampler, 996 Photodiode Array Detector(検出波長 310nm), Scanning Fluorescence Detector(励起波長 315nm, 検出波長 375nm), Symmetry C18 column(4.6 × 150mm)(以上、Waters Co, Ltd., Milford, Massachusetts, U.S.A.)

測定条件;カラム温度 35℃、流速 1.5mL/分、注入量 10 μ L

内部標準液(IS);塩酸テトラカイン(和光純薬)

*1 医療法人明陽会成田記念病院薬局
〒441-8021 豊橋市白河町 78

*2 医療法人明陽会成田記念病院内科

*3 京都大学大学院呼吸器病態学

*4 KDL Inc. *5 Marnac Inc.

Fig.1. 肺線維症患者におけるPirfenidone初回投与時の血漿中濃度の推移

【結果】

肺線維症患者 15 名の初回投与時のPFD血漿中濃度の推移を図 1 に示す。1-コンパートメントモデルにより解析した結果、 T_{max} は、 1.41 ± 0.65 [h]、 AUC_{0-24} は、 33.04 ± 14.23 [$\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h$]、 KEI は、 0.275 ± 0.137 [h^{-1}]であった。

健常人 4 名におけるPFDを水で服用後の全血、血漿、血清、血清限外ろ過液およびミルクで服用後の各試料におけるPFD濃度の推移は、ほぼ肺線維症患者と同様であった。全血のPFD濃度の推移は、血漿中と各測定点において有意な差は得られなかった。また、血漿、血清および血清の限外ろ過液中のPFD濃度は、服用後1時間から2時間までは、血漿中濃度は、血清中濃度に比べ有意な差 ($p < 0.05$) を持って高かった。一方、血清の限外ろ過液中のPFD濃度は、血清中濃度と比べ、各測定点において有意に低い値を示した ($p < 0.05$)。

水で服用した場合とミルクで服用した場合のPFD血漿中の薬物動態値は、それぞれ T_{max} は、 1.686 ± 0.451 [h] および 1.745 ± 0.538 [h]、 AUC_{0-24} は、 43.11 ± 7.11 [$\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h$] および 40.94 ± 9.60 [$\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h$]、 K_a は、 1.160 ± 0.477 [h^{-1}] および K_a は、 1.064 ± 0.559 [h^{-1}]、 KEI は、 0.320 ± 0.062 [h^{-1}] および KEI は、 0.336 ± 0.062 [h^{-1}] であり有意差は認められなかった ($p < 0.05$)。

【考察】

肺線維症患者 15 名間で薬物動態値は、各パラメーターともバラツキがあり、投与量、年齢間で有意な差は認められなかった。肺線維症症例間の最高

血中濃度とトラフ値(1日4回投与を考慮した場合投与後 6 時間値がトラフ値に相当する。)には幅がみられた。このバラツキを検証して行くためには、個々の患者の他剤との相互作用を考慮していく必要があると思われる。健常人 4 名における水またはミルクによるPFD服用間について、薬物動態値は、各パラメーターで有意な差が見られなかった。健常人の血液中のPFDの分布を調べた結果、血球中には速やかに移行することが示唆された。一方、血清中濃度とその限外ろ過液を比較すると、血清中 40% 程度が遊離の状態が存在していると推定される。

【結論】

1. 肺線維症患者のPFD初回投与の薬物動態値は、各パラメーターとも投与量、年齢間で有意な差は認められなかった。
2. 個々の患者において他剤(AZT, PLS, CAM, ITZLなど)との相互作用を考慮する必要がある。
3. 健常人の薬物動態値は、水で服用したときとミルクで服用したときの差は認められなかった。

【文献】

- 1) Fujio Shimizu et al. : Pirfenidone prevents the progression of irreversible glomerular sclerotic lesions in rats. *Nephrology*, 3, 315-322 (1997)
- 2) Raghu, G. : Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) with a new antifibrotic drug- Pirfenidone (PFD). Presented to the American Lung Association/American Thoracic Society International Conference, May 16-21, 1997. San Francisco, CA.
- 3) M. Taniyama et al. : Pharmacokinetics of an antifibrotic agent, pirfenidone, in haemodialysis patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 52: 77-78 (1997)