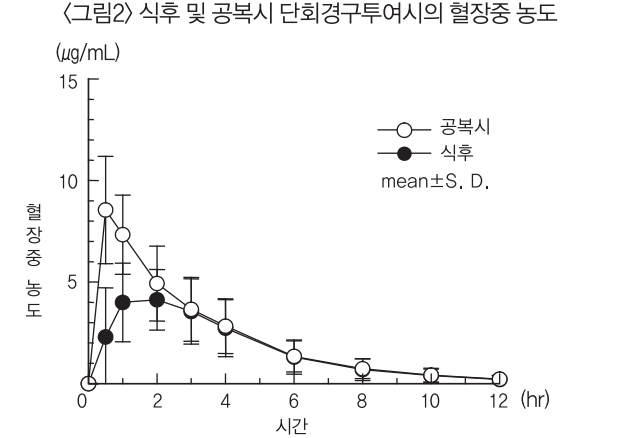


2. 식사의 영향

건강한 성인 남성 6례에 400mg를 식후 및 공복시 단회 경구투여 했을 때의 혈장중 농도 및 약물 동태 파라미터는 그림 2, 표 3과 같이 나타났습니다. 식사에 의해 Cmax, AUC는 유의하게 저하하고, Tmax는 유의하게 지연되었습니다.²⁾



〈표3〉 약물동태 파라미터

투여량 (mg)	n	Cmax (ug/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (ug · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
400	식후	4.88±1.72	1.83±0.75	22.13±10.63	1.77±0.55
	공복시	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55

(측정법 : HPLC)(mean±S. D.)

3. 분포

(참고)
랫트에게[¹⁴C]-피르페니돈 100mg/kg를 단회 경구투여 했을 때, 혈장보다 높은 방사능 농도를 나타내는 장기·조직은 간장, 신장, 췌장 및 포피선이었습니다. 대부분의 장기·조직 중 방사능 농도는 투여 후 5~30분에 최고 농도를 나타낸 후 반감기 4~7시간에서 소실되었지만, 포피선의 반감기는 타조직에 비해 길고 약 15 시간이었습니다.³⁾

4. 대사

사람의 간마이크로솜에 대해 주로 간대사 효소 CYP1A2로 대사되고, CYP2C9, 2C19, 2D6 및 2E1도 이 약의 대사에 관여하고 있습니다.⁴⁾ (*in vitro*)

5. 배설

건강한 성인 남성 각 6례에 200mg, 400mg 및 600mg을 공복시 단회 경구투여 했을 때, 모든 투여량에서 48시간까지의 뇨중 배설율은 미변화체 1%미만, 피르페니돈5-카르본산체 (주대사물) 약 90%입니다.²⁾

6. 기타

혈청 단백질 결합율 : 건강한 성인에게 600mg을 공복시 단회 경구투여 했을 때, 한외여과법으로 측정한 혈청 단백질 결합율은, 투여 후 1시간 및 3시간 후에 54~62% 였습니다.²⁾

【임상 성적】

승인시 위약을 대조로 한 이중맹검 비교시험에서, 피르페니돈 투여는 위약에 비해 폐활량의 저하를 억제하는 것으로 나타났습니다(표 4). 또한 분시험의 대상은, 일본의 후생노동성 비만성폐질환 조사 연구반 제 4차 개정의 특발성 간질성 폐렴의 임상적 진단 기준에 근거해 특발성폐섬유증 이라고 진단되어 투여전에 실시한 트레드밀을 이용한 6분간 보행 시험 결과 SpO₂ 최저치가 85%이상이고 안정시 SpO₂와의 차이가 5%이상인 환자를 대상으로 했습니다.⁵⁾

〈표4〉 폐활량의 변화량 비교 주1						
군		유효성평가 대상례수	조절평균 (L)	표준오차	위약군과의 비교	
					조절평균차이 (90%신뢰구간)	양측p값
피르페니돈	1,800mg/일	104	-0.09	0.02	0.07 (0.01, 0.13)	0.0416
	1,200mg/일	54	-0.08	0.03	0.09 (0.02, 0.16)	0.0394
위약		103	-0.16	0.02	-	-

주1: 투여직전을 공변량으로 하여 공분산분석

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자
- 2) 중증의 간장애 환자
- 3) 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율(30mL/min)
- 4) 플루복사민 병용투여 환자
- 5) 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자(이 약은 유당을 포함하고 있습니다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 간장애 환자 (간기능 장애를 악화시킬 위험이 있습니다.)
- 2) 신장애 환자
- 3) 고령자
- 4) 광과민증 병력이 있는 환자

3. 이상반응

- 1) 일본에서 실시한 특발성폐섬유증 환자(총 265명) 대상 위약대조 임상시험 중 233명(87.9%)의 피험자에서 이상반응이 보고 되었습니다. 가장 흔한 이상반응은 광과민증(51.7%), 식욕부진 (23.0%), γ-GPT 상승(20.0%), 위불쾌감(14.0%), 구역(12.1%) 등 이었습니다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였습니다. 빈도는 다음과 같습니다 : 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100, < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1000, < 1/100). 빈도불명

발현부위	발현빈도(%)			
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도 불명
정신신경계		졸음, 현기증 휘청거림, 두통, 두중감,마각이상		불안, 불면, 우울
소화기계	식욕부진, 위불쾌감, 구역	설사, 가슴쓰림, 복부팽만,구토, 변비, 역류성,식도염, 구내염, 복부불쾌, 복통, 구진염	입술 진무름	
피부	광과민증	발진, 가려움증, 홍반, 습진, 편평태선		
순환기계		두근거림		
혈액		백혈구증가, 호산구증가	혈소판감소	백혈구감소 무과립구증 호중구감소
근골격계		근골격통		
전신		피로, 체중감소, 발열, 화끈거림		
실험실검사	간효소 (γ-GPT, AST, ALT) 수치 상승	알카라인 포스파타제 상승, LDH 상승 빌리루빈 상승		

- 2) 유럽에서 실시한 건강한 성인 및 특발성폐섬유증 환자(총 1,345 명) 대상 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구역 (32.8%), 발진(28.7%), 피로(22.3%), 설사(21.7%), 식욕부진 (16.8%), 광과민증(12.2%) 등 이었습니다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재 하였습니다. 빈도는 다음과 같습니다 : 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100, < 1/10).

발현부위	발현빈도(%)		
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
정신신경계		불면, 어지러움, 두통, 졸음, 마각이상	
소화기계	소화불량, 구역, 설사	위식도성 역류 질환, 구토, 복부팽만, 복부불쾌, 복통, 상복부통증, 위불쾌감, 위염, 변비, 장내가스참	
호흡기계		호흡곤란, 기침, 습성기침(객담이나 점액의 배출을 수반하는 기침)	
혈관계		안면홍조	
피부	광과민증, 발진	가려움증, 홍반, 피부건조, 홍반성 발진, 반점발진, 소양성발진, 일광화상	
근골격계	근육통, 관절통		
전신	피로	무력감, 가슴통증, 체중감소, 식욕부진, 식욕 감퇴	
감염		상기도감염, 비호기계감염	
실험실검사		간효소 수치(ALT, AST, γ-GPT) 상승	

4. 일반적 주의

- 1) 이 약 투여시 광과민증이 매우 흔하게 보고되었습니다. 이 약 투여 기간 동안 직사광선(태양등 포함) 노출을 피하거나 최소화해야 합니다. 또한 외출시에 긴소매 의복, 모자 등을 착용하고, 양산, 자외선 차단제 등을 사용하며, 광과민증을 일으키는 약물의 복용을 피해야 합니다.
- 2) 이 약 투여시 피부 이상반응(광과민증, 발진, 가려움증 등)이 나타날 수 있습니다. 이러한 경우, 의사에게 신속하게 알리도록 해야 합니다. 또한 중증도에 따라 용량감량 또는 일시적인 투여중지를 고려해야 합니다.
- 3) 이 약 투여시 간효소(ALT, ALT 등) 수치 상승을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있습니다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 간기능 검사 (ALT, AST, 빌리루빈)를 실시합니다. 투여시작 후에는 정기적 으로 (최초 6개월 동안 1개월마다, 그 이후에는 3개월마다) 검사를 실시 하여 환자 상태를 모니터링해야 합니다.
- 4) 이 약 투여시 간효소 수치가 유의하게 상승할 경우, 용량조절 또는 투여 중단을 고려해야 합니다.
 - ① 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 3~5배 상승한 경우 : 투여약물 중 농도상승의 원인이 될 수 있는 약물을 모두 중단하고, 환자를 면밀히 모니터링합니다. 필요시 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단합니다. 간기능 검사결과 정상범위 이내이고 내약성을 보인다면, 1일 권장용량으로 재증량할 수 있습니다.
 - ② 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 이내 상승 및 고빌리루 빈혈증 등의 증상을 동반할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안됩니다.
 - ③ 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 이상 상승할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안됩니다.
- 5) 위장관계 이상반응(식욕부진, 구역, 설사 등)이 나타날 경우, 환자의 중증도에 따라 용량감량 또는 투여중단을 고려합니다.
- 6) 무과립구증, 백혈구감소, 호중구 감소가 나타날 수 있으므로, 정기적으로 혈액검사를 실시합니다. 환자를 면밀히 모니터링하고, 필요시 투여중지 등 적절한 처치를 실시합니다.
- 7) 이 약 투여시 졸음, 어지러움, 휘청거림, 피로 등의 증상이 나타날 수 있으므로, 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의합니다. 또한 어지러움이 개선되지 않거나 악화될 경우 용량감량 또는 투여중지를 고려해야 합니다.
- 8) 이 약 투여 시 체중감소가 흔하게 보고되었습니다. 따라서 이 약을 투여 하는 환자의 체중을 모니터링 해야 하며, 임상적으로 유의한 체중감소가 나타날 경우 칼로리 섭취를 적절히 증가시켜야 합니다.

5. 상호작용

- 1) CYP1A2 저해제 : 플루복사민은 CYP1A2에 대한 강력한 저해제로 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 노출이 4배 증가하였습니다. 따라서 이 약은 플루복사민과 병용투여해서는 안됩니다. 중증도의 CYP1A2 저해제 (예, 시프로플록사신, 아미오다론, 프로파페논) 와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 합니다.
- 2) CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 저해제 (예, 아미오다론, 플루코나졸, 클로람페니콜, 플루옥세틴, 파록세틴) : CYP1A2 저해제와 병용 투여시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 합니다.
- 3) CYP1A2 유도제 : 강력한 CYP1A2 유도제와 이 약의 병용투여시 피르페니돈의 노출이 유의하게 감소할 수 있으므로 이 약과 병용투여하지 않습니다. 중증도의 CYP1A2 유도제 (예, 오메프라졸) 와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 낮아질 수 있습니다.
- 4) CYP450 유도제 : 강력한 CYP450 유도제(예, 리팜피신와 이 약의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 유의하게 감소할 수 있으므로 병용투여하지 않습니다.
- 5) 흡연 : 흡연은 강력한 CYP1A2 유도제로 흡연자에서 피르페니돈 노출은 비흡연자에 비해 약 50% 감소하였습니다. 따라서 이 약의 투여기간동안 금연해야 합니다.
- 6) 자몽주스 : 자몽주스는 CYP1A2를 저해하므로 이 약을 투여하는 동안 자몽주스 섭취를 제한하여야 합니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험자료는 없습니다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대한 투여는 권장되지 않습니다. 고용량 (≥1000mg/kg/day)이 노출된 랫트에서 임신 기간 연장, 출생을 저하가 나타났고, 토끼에서 유산 또는 조산이 나타났습니다. 동물시험에서 피르페니돈 및 그 대사체는 태반을 통과하는 것으로 나타났습니다.
- 2) 피르페니돈 또는 대사체가 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으므로, 수유부는 이 약을 투여시 수유를 피해야 합니다. 랫드에서 피르페니돈과 그 대사체가 모유로 이행되었고, 수유중기 이후에 출생아의 체중증가가 억제되었습니다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만의 소아에 대한 사용경험이 없으므로 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않습니다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여합니다.

9. 과량 투여시의 처치

- 1) 피르페니돈의 과량투여에 대한 임상적 경험은 제한적입니다. 건강한 성인에 대해 1회 6캡슐(267mg/캡슐), 1일 3회(1일 4806mg) 까지 투여한 시험에서 피르페리돈 투여시 흔하게 보고된 이상반응 들이 경증의 일시적인 증상으로 나타났습니다.
- 2) 과량투여시 환자의 활력징후를 모니터링하고, 임상적 상태를 면밀히 관찰하면서 의학적 처치를 실시해야 합니다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생 이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관합니다.

11. 기타

- 1) 차이니스햄스터 폐유래 배양세포를 이용한 광염색체이상시험에서 광조사에 의한 염색체 구조 이상이 나타났습니다.
- 2) 기니피그에 대한 피부 광독성시험에서 피르페니돈 투여후 자외선 (UVA 및 UVB) 조사시 피부독성이 나타났습니다. 또한 피르페니돈 으로 유도된 광독성은 자외선차단제에 의해 유의하게 감소됨을 확인하였습니다.
- 3) 마우스 및 랫트에 대한 발암성시험(104주) 결과 간세포종양(마우스 800 mg/kg/일 이상, 랫트 750 mg/kg/일 이상) 및 자궁종양(랫트 1,500mg/kg/일)의 발생증가가 나타났으나, 모두 설치류 특이 적인 기전에 의한 영향으로 간주되었습니다.
- 4) 랫트 및 개에 대한 안전성약리시험(심혈관계 시험)에서 혈압저하 (랫트 300mg/kg), 심박수 증가(랫트, 개 모두 100mg/kg 이상), 심실성기외수축(랫트 300mg/kg), QTc 간격 영향(개100 mg/kg)이 관찰되었습니다. 또한 in vitro시험에서 심근활동전위와 hERG 전류에 대한 영향은 없었습니다.

참고문헌

- 1) 사내 자료(항섬유화 작용 메카니즘)
- 2) 사내 자료(임상에서의 약물 동태)
- 3) 사내 자료(랫트에서의 체내 조직에의 이행성)
- 4) 사내자료(산화적 대사에 관여하는 CYP 분자종의동정)
- 5) 사내 자료(제Ⅲ 상임시험)

저장방법

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

포장단위

100정

○이 제품은 공정거래위원회 고시 소비자 분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

○이 설명서는 2015년 8월 14일자로 작성되었으며 이후로 변경된 내용은 홈페이지(www.ildong.com)에서 확인 할 수 있습니다.

® Reg. Trademark of SHIONOGI

 **SHIONOGI & CO., LTD.**

제조사 :
일본 시오노기제약
Settsu Plant 5-1, Mishima 2-chome, Settsu, Osaka 566-0022, Japan

수입판매자 :
일동제약주식회사
본사 : 서울특별시 서초구 바우외로27길 2
공장 : 경기도 안성시 공단로 25
소비자상담실 : (전화) 080-022-1010 (수신자부담)
www.ildong.com