

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

**抗線維化剤
ピルフェニドン錠
ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」
Pirfenidone Tablets**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ピルフェニドン 200mg 含有
一般名	和名：ピルフェニドン 洋名：Pirfenidone
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始 年月日	製造販売承認：2020年 2月 17日 薬価基準収載：2020年 6月 19日 販売開始：2020年 6月 19日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日医工株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日医工株式会社 お客様サポートセンター TEL：0120-517-215 FAX：076-442-8948 医療関係者向けホームページ https://www.nichiiko.co.jp/

本IFは2023年7月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用	11
3. 製品の製剤学的特性.....	1	VII. 薬物動態に関する項目	12
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	1. 血中濃度の推移.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	2. 薬物速度論的パラメータ.....	14
6. RMP の概要.....	1	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	14
II. 名称に関する項目	2	4. 吸収.....	14
1. 販売名.....	2	5. 分布.....	14
2. 一般名.....	2	6. 代謝.....	15
3. 構造式又は示性式.....	2	7. 排泄.....	15
4. 分子式及び分子量.....	2	8. トランスポーターに関する情報.....	15
5. 化学名（命名法）又は本質.....	2	9. 透析等による除去率.....	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	10. 特定の背景を有する患者.....	15
III. 有効成分に関する項目	3	11. その他.....	15
1. 物理化学的性質.....	3	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	3	1. 警告内容とその理由.....	16
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	3	2. 禁忌内容とその理由.....	16
IV. 製剤に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ...	16
1. 剤形.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ...	16
2. 製剤の組成.....	4	5. 重要な基本的注意とその理由	16
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	16
4. 力価.....	5	7. 相互作用.....	18
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	5	8. 副作用.....	18
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	19
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7	10. 過量投与.....	19
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	7	11. 適用上の注意.....	19
9. 溶出性.....	7	12. その他の注意.....	19
10. 容器・包装.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	21
11. 別途提供される資材類.....	8	1. 薬理試験.....	21
12. その他.....	8	2. 毒性試験.....	21
V. 治療に関する項目	9	X. 管理的事項に関する項目	22
1. 効能又は効果.....	9	1. 規制区分.....	22
2. 効能又は効果に関連する注意.....	9	2. 有効期間.....	22
3. 用法及び用量.....	9	3. 包装状態での貯法.....	22
4. 用法及び用量に関連する注意.....	9	4. 取扱い上の注意点.....	22
5. 臨床成績.....	9	5. 患者向け資材.....	22

略 語 表

6.	同一成分・同効薬.....	22
7.	国際誕生年月日	22
8.	製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日.....	22
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容.....	22
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容.....	22
11.	再審査期間	22
12.	投薬期間制限に関する情報.....	22
13.	各種コード	22
14.	保険給付上の注意	23
X I.	文献	24
1.	引用文献	24
2.	その他の参考文献.....	24
X II.	参考資料	25
1.	主な外国での発売状況.....	25
2.	海外における臨床支援情報	26
X III.	備考	27
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たっての参考情報.....	27
2.	その他の関連資料.....	28

略語	略語内容
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
Cmax	最高血中濃度
tmax	最高血中濃度到達時間
t _{1/2}	消失半減期

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、ピルフェニドンを有効成分とする抗線維化剤である。

「ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」」は、日医工株式会社が後発医薬品として開発を企画し、規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、2020年2月17日に承認を取得、2020年6月19日に販売を開始した。(薬食発第1121第2号(平成26年11月21日)に基づき承認申請)

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ピルフェニドンを有効成分とする抗線維化剤である。
- (2) 重大な副作用として、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(0.4%)、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少(いずれも頻度不明)が報告されている。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 識別性を高めるため、錠剤の両面に成分名、含量、社名をレーザー印字した。
- (2) 押し出し性を考慮し、PTPにPVC(ポリ塩化ビニル)を採用した。
- (3) PTP包装は、100錠、バラ包装は200錠がある。
- (4) PTPシートは、ピッチコントロールを行い、1錠ごとに成分名、含量、GS1データバー、「肺線維症の薬」を表示した。
- (5) PTP包装の個装箱は、開封を示す目印「開封済」と、販売名、使用期限、製造番号、GS1データバーを記載した切り取りタグ付きである。また、バラ包装のボトルはキャップに貼付可能な副片ラベル付きである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」

(2) 洋名

Pirfenidone Tablets

(3) 名称の由来

一般名より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ピルフェニドン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

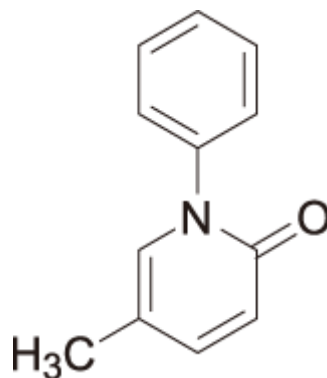
Pirfenidone (JAN)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式

化学構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₂H₁₁NO

分子量：185.22

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名：5-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyridin-2-one (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール及びアセトニトリルに溶けやすく、水にやや溶けにくい。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外可視吸光度測定法

本品のメタノール溶液につき吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

本品につき臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

液体クロマトグラフィー

検出器：紫外吸光光度計

移動相：トリエチルアミン、水、リン酸、メタノール、アセトニトリル混液

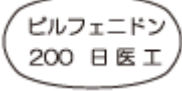
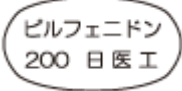

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」
剤形		楕円形のフィルムコーティング錠
色調		淡黄色～淡黄褐色
外形	表面	
	裏面	
	側面	
直径 (mm)		12.3×6.4
厚さ (mm)		4.6
質量 (mg)		295
本体表示		ピルフェニドン 200 日医工

(3) 識別コード

(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

(4) 製剤の物性

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(5) その他

該当記載事項なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」
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、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

◇ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」 加速試験 40℃、75%RH [最終包装形態 (PTP 包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <淡黄色～淡黄褐色の楕円形の フィルムコーティング錠>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC)	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 n=3 (質量偏差試験) <15.0%以下>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	0.81～1.41 0.69～1.87 0.60～1.41	—	—	1.05～1.29 0.86～1.34 0.88～1.15
溶出性 (%) n=18 <15 分、85%以上>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	96.1～100.8 95.2～101.1 94.9～101.3	98.3～101.5 96.0～101.1 98.9～101.5	98.2～100.8 97.5～103.1 98.5～102.0	93.6～100.4 96.6～100.8 97.2～100.7
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	98.79～99.31 99.43～99.93 99.48～99.66	98.47～98.87 98.66～99.27 99.15～99.73	99.29～99.51 100.57～100.78 100.36～100.66	99.65～100.43 100.18～101.24 99.33～100.88

※1：個々の類縁物質 0.1%以下、総類縁物質 0.2%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

◇ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」 加速試験 40℃、75%RH [最終包装形態 (バラ包装)]

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間			
		開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状 n=3 <淡黄色～淡黄褐色の楕円形の フィルムコーティング錠>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	適合	適合	適合	適合
確認試験 n=3 (HPLC)	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	適合	適合	適合	適合
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	適合	適合	適合	適合
製剤均一性 n=3 (質量偏差試験) <15.0%以下>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	0.81～1.41 0.69～1.87 0.60～1.41	—	—	1.03～1.53 0.96～1.39 0.81～1.17
溶出性 (%) n=18 <15 分、85%以上>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	96.1～100.8 95.2～101.1 94.9～101.3	99.6～101.5 100.1～101.2 100.0～103.1	99.0～101.0 99.2～101.5 98.8～101.1	97.9～100.8 91.9～100.7 95.8～101.3
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	PIR200T1-1 PIR200T1-2 PIR200T1-3	98.79～99.31 99.43～99.93 99.48～99.66	99.03～99.46 98.33～99.15 98.86～99.08	99.61～100.17 99.95～100.43 99.90～100.13	99.14～99.42 99.32～100.01 99.14～101.03

※1：個々の類縁物質 0.1%以下、総類縁物質 0.2%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%) —：未実施

(2) 無包装状態の安定性

試験期間：2020/1/22～2020/5/12

◇ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」 無包装 40℃ [遮光、気密容器]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <淡黄色～淡黄褐色の楕円形の フィルムコーティング錠>	EV0100	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	EV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <15分、85%以上>	EV0100	95.9～100.8	96.1～100.8	96.7～101.2	96.1～101.5	92.9～99.8
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	EV0100	100.18～100.47	99.14～100.11	99.98～100.76	98.63～99.03	98.76～99.36
(参考値) 硬度 (N) n=10	EV0100	186～212	170～203	189～210	180～214	176～206

※1：個々の類縁物質 0.1%以下、総類縁物質 0.2%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」 無包装 25℃、75%RH [遮光、開放]

試験項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10 <淡黄色～淡黄褐色の楕円形の フィルムコーティング錠>	EV0100	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	EV0100	適合	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <15分、85%以上>	EV0100	95.9～100.8	98.5～100.1	96.7～101.6	99.1～102.0	98.5～100.5
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	EV0100	100.18～100.47	99.45～99.82	99.35～100.18	97.81～98.38	98.06～99.22
(参考値) 硬度 (N) n=10	EV0100	186～212	148～175	131～142	137～150	130～149

※1：個々の類縁物質 0.1%以下、総類縁物質 0.2%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

◇ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」 無包装 室温、曝光 [D65光源 (約 1600Lx)、シャーレをラップで覆う]

試験項目 <規格>	ロット 番号	総曝光量			
		開始時	30万 Lx・hr	60万 Lx・hr	120万 Lx・hr
性状 n=10 <淡黄色～淡黄褐色の楕円形の フィルムコーティング錠>	EV0100	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色の楕円 形のフィルムコー ティング錠	淡黄褐色が 退色した
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	EV0100	適合	適合	適合	適合
溶出性 (%) n=6 <15分、85%以上>	EV0100	95.9～100.8	97.1～100.9	96.0～100.5	96.6～99.9
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	EV0100	100.18～100.47	99.20～99.57	99.96～100.39	98.84～100.12
(参考値) 硬度 (N) n=10	EV0100	186～212	174～202	171～190	173～196

※1：個々の類縁物質 0.1%以下、総類縁物質 0.2%以下 ※2：表示量に対する含有率 (%)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

溶出試験²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審 査発 0229 第 10 号）

試験条件

装置：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

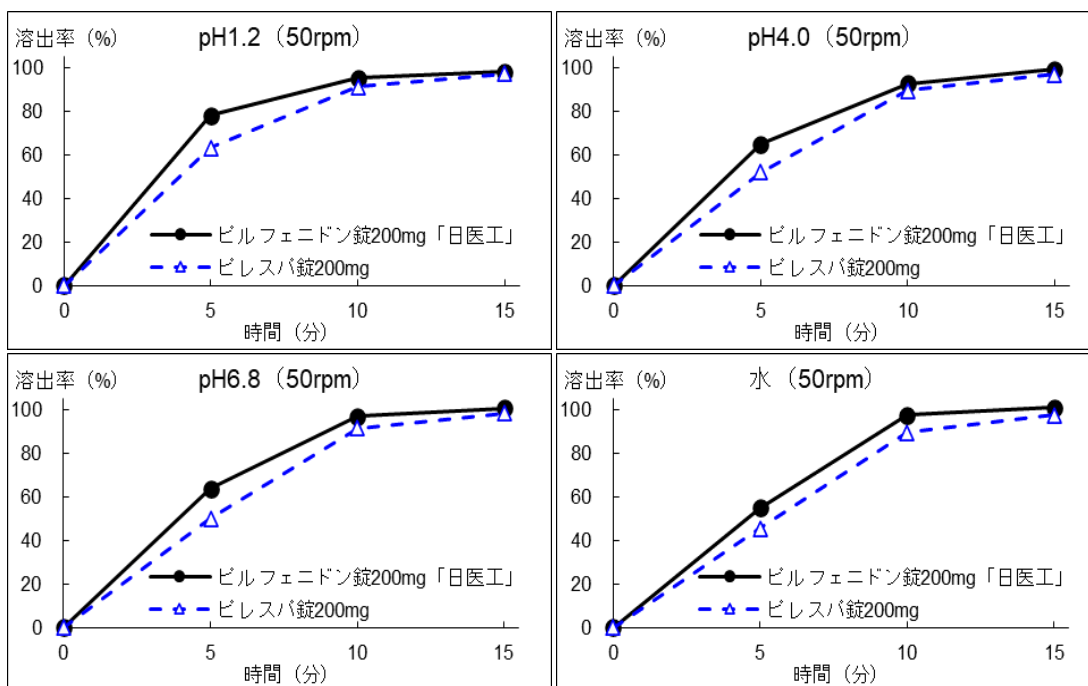
回転数及び試験液：50rpm（pH1.2、pH4.0、pH6.8、水）

[判定]

- ・ pH1.2（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH4.0（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ pH6.8（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 水（50rpm）では、標準製剤及び本品はともに 15 分以内に平均 85%以上溶出した。
- ・ 100rpm の溶出試験では、50rpm の各試験液において、30 分以内に標準製剤、本品ともに平均 85%以上溶出したため、100rpm の溶出試験を省略した。

以上、本品の溶出挙動を標準製剤（ピレスパ錠 200mg）と比較した結果、全ての試験液において「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準に適合した。

(溶出曲線)



(n=12)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠×10 ; PTP]

200錠 [プラスチックボトル ; バラ]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	バラ包装
PTP : ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 ピロー : ポリプロピレンフィルム	ボトル : ポリエチレン キャップ : ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当記載事項なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

特発性肺線維症

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び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、維持用量の目安を 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]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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^{3)、4)}。

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、ピルフェニドン錠 1800mg/日群で 96/109 例（88.1%）、ピルフェニドン錠 1200mg/日群で 43/55 例（78.2%）に認められた。主な副作用（症状）は、ピルフェニドン錠 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%）、ピルフェニドン錠 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、ピルフェニドン錠 1800mg/日群で 46/109 例（42.2%）、ピルフェニドン錠 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、ピルフェニドン錠 1800mg/日群では γ -GTP 上昇 18 例（16.5%）、CRP 上昇 13 例（11.9%）、ピルフェニドン錠 1200mg/日群では γ -GTP 上昇 8 例（14.5%）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プレドニゾロン、デキサメタゾン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・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- β 1、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⁵⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 空腹時単回投与

健康成人男性各6例にピルフェニドン錠 200mg、400mg 及び 600mg を空腹時単回経口投与したときの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⁶⁾。

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·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) (平均値±標準偏差)

16.1.2 反復投与

健康成人男性 12 例にピルフェニドン錠 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⁶⁾。

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·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	12	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	12	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

※1：朝投与における値

(測定法：HPLC) (平均値±標準偏差)

※2：昼投与における値

※3：1 日 2 回投与における値

16.1.3 生物学的同等性試験

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号）

ピルフェニドン錠 200mg「日医工」及びピレスパ錠 200mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（ピルフェニドンとして 200mg）健康成人男性に絶食単回経口投与して血漿中ピルフェニドン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁷⁾。

表 16-3 薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→12} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
ピルフェニドン錠 200mg「日医工」	15.32±4.68	5.38±2.38	0.75±0.35	2.04±0.50
ピレスパ錠 200mg	15.69±4.49	5.24±1.60	0.76±0.40	2.07±0.46

(1 錠投与、Mean±S.D., n=25)

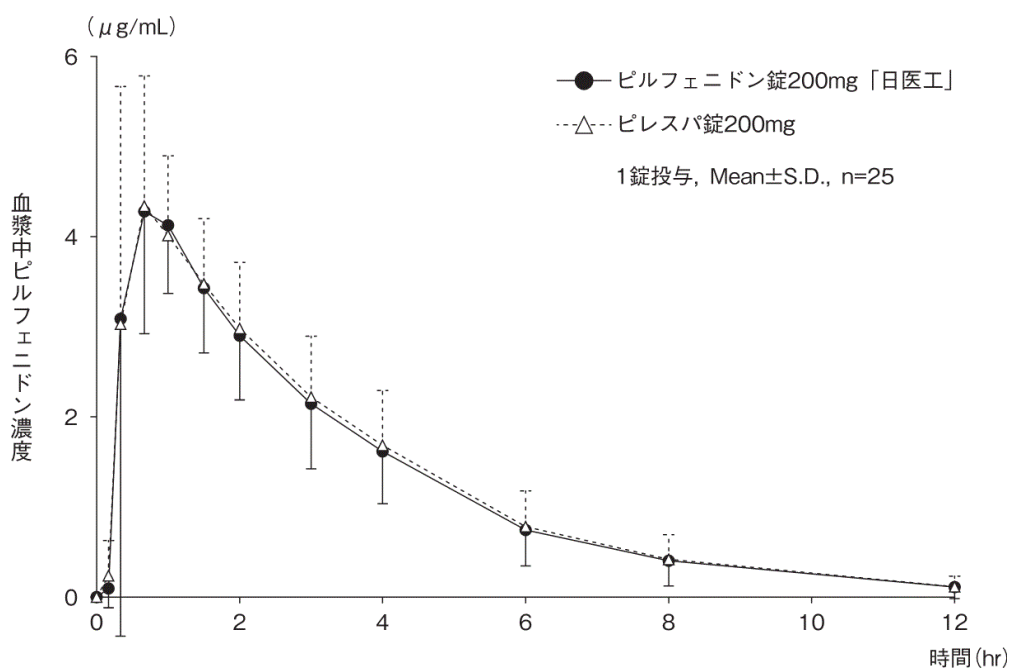


図 16-1 血漿中薬物濃度推移

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 6 例にピルフェニドン錠 400mg を食後及び空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 16-4 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⁸⁾。[7.3 参照]

表 16-4 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 ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
400	食後	6	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)

(「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

(「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬」の項参照)

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

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⁹⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

16.3.2 蛋白結合率

健康成人にピルフェニドン錠 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^{6)、10)}。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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 もピルフェニドン錠の代謝に関与している^{11)、12)} (*in vitro*)。[10. 参照]

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP1A2 で代謝される。[16.4 参照]

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性各 6 例にピルフェニドン錠 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⁶⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

本剤は、特発性肺線維症の診断及び治療に精通している医師のもとで、本剤の使用が適切と思われる患者に対してのみ投与を行うこと。

2. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、再投与により重大な過敏症があらわれることがあるので、「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」への本剤の投与は避ける必要がある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。)

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

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。

(3) 肝機能障害患者

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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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^{13)、14)}。

(解説)

動物試験（ラット、ウサギ）において催奇形性は認められなかったが、以下の結果が得られたことから、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と考えられる。

<ラット>

妊娠ラットにピルフェニドンを 100、300 及び 1000mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、1000mg/kg/日の用量で妊娠期間の延長及び妊娠末期に数例の母動物が死亡したことに伴う出産率の低下が認められ、また、出生率の低下も認められた。また、ピルフェニドンは胎盤を通過し、胎児へ移行することが確認されている^{13)、14)}。

<ウサギ>

妊娠ウサギにピルフェニドンを 30、100 及び 300mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、100mg/kg/日の用量で早産、300mg/kg/日の用量で流産が少数例で認められた^{13)、14)}。

(6) 授乳婦

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^{13)、15)}。

(解説)

授乳婦への投与に関するデータはないが、動物試験（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たことから、本剤投与中は授乳を避けるよう患者に指導すること^{13)、15)}。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

7. 相互作用

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]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。	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。	
タバコ	本剤の AUC が約 50%に減少したとの報告がある。	喫煙は CYP1A2 を誘導する。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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		
-----	-----	-----------------------	--	--

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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^{16)、17)}。

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¹⁸⁾。[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。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった^{16)、19)-21)}。

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²²⁾。

(解説)

15.2.1 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を有することが確認された。また、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が認められている。これらの試験における本剤の曝露量は、光染色体異常試験において染色体異常誘発が認められたときの濃度が 16 μ g/mL 以上、皮膚光毒性試験において耳介真皮に軽度から中等度の炎症性変化が認められたときの Cmax が 11.9 μ g/mL であった。一方、健康成人男性における反復投与試験での 1800mg/日投与時の Cmax は 10 μ g/mL であった。これらの結

果から、光遺伝毒性と光毒性及び光線過敏症を生じる薬物濃度に大きな乖離はなく、本剤投与により光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があると考えられていた¹⁶⁾。しかし、「医薬品の光安全性評価ガイドライン」（平成 26 年 5 月 21 日、薬食審査発 0521 第 1 号）が策定され、当該記載の根拠となった光遺伝毒性試験は感度が過剰に高く偽陽性結果が生じること、光遺伝毒性試験データの解釈、すなわち、臨床的に関連性のある UV 依存性の皮膚がん増加に対する意義が不明瞭であることから、標準的な光毒性試験プログラムの一部として実施することは推奨されないことが記載された。当該ガイドラインの策定により、光遺伝毒性試験結果のヒトへの外挿の適切性が不明瞭となったこと、更に、2008 年 12 月の発売以降、国内において「皮膚がん」は報告されていない（2017 年 3 月時点）ことから、光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性に関する記載を削除・整備した。

15.2.2 モルモットを用いた皮膚光毒性試験において、40mg/kg/日以上用量で耳介真皮に軽度から中等度の炎症性変化がみられ、皮膚光毒性を有することが認められている。そこで、あらかじめサンスクリーン（SPF20、PA+～SPF50+、PA+++）を耳介皮膚に塗布し、皮膚光毒性試験において明瞭な紅斑が認められた 160mg/kg 単回経口投与後、長波長紫外線（UVA）及び中波長紫外線（UVB）を同時照射し、皮膚光毒性に対するサンスクリーン塗布による予防効果を検討した結果、SPF50+、PA+++のサンスクリーンの塗布により、肉眼的には耳介皮膚の紅斑が、病理組織学的には炎症性変化が有意に抑制された¹⁸⁾。

15.2.3 マウス及びラットを用いた 104 週混餌投与によるがん原性試験において、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。肝細胞腫瘍はフェノバルビタール型肝薬物代謝酵素誘導に伴う肝臓変化によるもの、子宮腫瘍は血漿中の性ホルモン濃度の変動によるものであり、いずれもげっ歯類に特異的な非遺伝子傷害性の発がん機序によるものであると考えられている。なお、遺伝毒性試験では陰性の結果が報告されている^{19)、21)}。

15.2.4 心血管系試験において、以下の結果が得られた²²⁾。

<ラット>

無麻酔ラットでは、100mg/kg 以上の用量で心拍数増加及び房室ブロック、300mg/kg の用量で連発性の心室性期外収縮及び血圧低下が認められた。

<イヌ>

無麻酔イヌでは、100mg/kg 以上の用量で心拍数増加、100mg/kg の用量で QT 及び QTc 間隔の延長、300mg/kg の用量で QT 及び QTc 間隔の短縮傾向が認められた。この QT 及び QTc 間隔に対する作用を精査する目的で、麻酔イヌを用いた心血管系試験を追加実施した結果、100mg/kg 以上の用量で血圧低下、心拍数増加が認められたが、QTc 間隔を含む心電図パラメータに影響は認められなかった。なお、*in vitro* 心臓電気生理学的試験では、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（hERG）発現細胞において、185.2 μ g/mL の濃度でも hERG 電流抑制率は低く、モルモット乳頭筋の活動電位試験においても同濃度で心筋活動電位に顕著な影響を及ぼさず、活動電位延長作用は認められなかった。

QTc 間隔：補正 QT 間隔

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤	ピルフェニドン錠 200mg「日医工」	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分	ピルフェニドン	劇薬

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有

くすりのしおり：有

その他の患者向け資材：有（「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ピレスパ錠 200mg

7. 国際誕生年月日

不明

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ピルフェニドン錠 200mg「日医工」	2020年2月17日	30200AMX00233000	2020年6月19日	2020年6月19日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピルフェニドン錠 200mg「日医工」	3999025F1030	3999025F1030	127882801	622788201

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料：溶出性試験
- 3) 第Ⅲ相臨床試験（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.5.5）
- 4) 第Ⅲ相臨床試験（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
- 5) 抗線維化作用メカニズム（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.2.6）
- 6) 臨床における薬物動態（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 7) 川島佳美他：診療と新薬. 2020；57（4）：333-339
- 8) 臨床における薬物動態（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.1.2）
- 9) ラットにおける体内組織への移行性（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 10) 第Ⅰ相臨床試験（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 11) 酸化的代謝に関与する CYP 分子種の同定（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.7.2.2）
- 12) Yongjie Z., et al. : Xenobiotica. 2021；51（12）：1352-1359（PMID: 34779706）
- 13) 生殖発生毒性試験（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
- 14) 胎盤・胎児移行性（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.4.4）
- 15) 乳汁移行性（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.4.6）
- 16) 光遺伝毒性（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.6.9）
- 17) その他の毒性試験（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.7.17）
- 18) 皮膚光感作性試験及び皮膚光毒性試験（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.6.8）
- 19) がん原性試験（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.6.5）
- 20) 毒性試験の概要まとめ（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.6.1）
- 21) 遺伝毒性試験（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.6.4）
- 22) 安全性薬理試験、心血管系（ピレスパ錠：2008年10月16日承認、申請資料概要 2.6.2.4）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果	用法及び用量
特発性肺線維症	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。

<DailyMed (USA)、2023年8月検索>

国名	アメリカ
会社名	Genentech, Inc.
販売名	ESBRIET [®] pirfenidone tablet, coated
剤形・規格	267 mg, 801 mg
INDICATIONS AND USAGE	
ESBRIET is indicated for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).	
DOSAGE AND ADMINISTRATION	
2.1 Testing Prior to ESBRIET Administration Conduct liver function tests prior to initiating treatment with ESBRIET.	
2.2 Recommended Dosage The recommended daily maintenance dosage of ESBRIET is 801 mg three times daily for a total of 2403 mg/day. Doses should be taken with food at the same time each day. Upon initiation of treatment, titrate to the full dosage of 2403 mg/day over a 14-day period as follows:	
Table 1. Dosage Titration for ESBRIET in Patients with IPF	
Treatment days	Dosage
Days 1 through 7	267 mg three times daily (801 mg/day)
Days 8 through 14	534 mg three times daily (1602 mg/day)
Days 15 onward	801 mg three times daily (2403 mg/day)
Dosages above 2403 mg/day are not recommended for any patient. Patients should not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose. Patients should not take more than 3 doses per day.	
2.3 Dosage Modifications due to Adverse Reactions Patients who miss 14 or more days of ESBRIET should re-initiate treatment by undergoing the initial 2-week titration regimen up to the full maintenance dosage. For treatment interruption of less than 14 days, the dosage prior to the interruption can be resumed. If patients experience significant adverse reactions (i.e., gastrointestinal, photosensitivity reaction or rash, severe cutaneous adverse reactions (SCAR)), consider temporary dosage reductions or interruptions of ESBRIET to allow for resolution of symptoms. If a SCAR is confirmed, permanently discontinue ESBRIET	
<u>Dosage Modification due to Elevated Liver Enzymes</u>	
Dosage modifications or interruptions may also be necessary when liver enzyme and bilirubin	

elevations are exhibited. For liver enzyme elevations, modify the dosage as follows:

If a patient exhibits >3 but $\leq 5 \times$ the upper limit of normal (ULN) ALT and/or AST without symptoms or hyperbilirubinemia after starting ESBRIET therapy:

- Discontinue confounding medications, exclude other causes, and monitor the patient closely.
- Repeat liver chemistry tests as clinically indicated.
- The full daily dosage may be maintained, if clinically appropriate, or reduced or interrupted (e.g., until liver chemistry tests are within normal limits) with subsequent re-titration to the full dosage as tolerated.

If a patient exhibits >3 but $\leq 5 \times$ ULN ALT and/or AST accompanied by symptoms or hyperbilirubinemia:

- Permanently discontinue ESBRIET.
- Do not rechallenge patient with ESBRIET.

If a patient exhibits $>5 \times$ ULN ALT and/or AST:

- Permanently discontinue ESBRIET.
- Do not rechallenge patient with ESBRIET.

2.4 Dosage Modification due to Drug Interactions

Strong CYP1A2 Inhibitors (e.g., fluvoxamine, enoxacin)

Reduce ESBRIET to 267 mg three times a day (801 mg/day).

Moderate CYP1A2 Inhibitors (e.g., ciprofloxacin)

With use of ciprofloxacin at a dosage of 750 mg twice daily, reduce ESBRIET to 534 mg three times a day (1602 mg/day).

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意の項の記載とオーストラリア分類とは異なる。

（「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

	Drug Name	Category
オーストラリアの分類	pirfenidone	B3

(2021年4月検索)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類（An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy）

Category B3：

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。

医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉砕

粉砕物の安定性試験

ピルフェニドン錠 200mg 「日医工」

粉砕物の安定性を 25℃・75%RH の保存条件で検討した結果、性状は淡黄色を帯びた白い粉末であり、純度及び含量は規格内であった。

試験実施期間：2020/1/22～2020/5/12

● 粉砕物 25℃・75%RH [遮光、開放] (最小値～最大値)

測定項目 <規格>	ロット 番号	保存期間				
		開始時	2週	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月
性状 n=10	EV0100	淡黄色を帯び た白い粉末	淡黄色を帯び た白い粉末	淡黄色を帯び た白い粉末	淡黄色を帯び た白い粉末	淡黄色を帯び た白い粉末
純度試験 (HPLC) n=3 <※1>	EV0100	適合	適合	適合	適合	適合
含量 (%) ※2 n=3 <95.0～105.0%>	EV0100	100.18～ 100.47	99.95～ 101.01	99.88～ 100.55	98.60～99.52	99.34～99.84
(参考値) 重量変化 (%)	EV0100	—	+0.9	+1.0	+0.8	+0.9

※1：個々の類縁物質 0.1%以下、総類縁物質 0.2%以下

※2：表示量に対する含有率 (%)

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ通過性試験

ピルフェニドン錠 200mg「日医工」

1) 試験方法

[崩壊懸濁試験]

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、検体1個をディスペンサー内に入れてピストンを戻し、約55°Cの温湯20mLを吸い取った。ディスペンサーに蓋をして5分間放置後、ディスペンサーを手で15往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察した。十分な崩壊が認められない場合は、更に5分間放置後、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

上記の操作で十分な崩壊懸濁が認められない場合は、検体1個を分包し、上から乳棒で数回軽く叩いて検体を破壊し、同様の操作を行い、崩壊懸濁の状況を観察した。

[通過性試験]

懸濁液の入ったディスペンサーを経管チューブに接続し、約2~3mL/秒の速度で注入した。チューブは体内挿入端から約3分の2を水平にし、注入端をその約30cm上の高さに固定した。注入後に適量の常水を注入してチューブ内を濯ぐときのチューブ内の残存物の有無にて通過性を観察した。

試験実施期間：2020/2/10~2020/2/14

ロット番号：EV0100

2) 試験結果

	崩壊懸濁試験	通過性試験
ピルフェニドン錠 200mg「日医工」	5分以内に崩壊・懸濁した。	8Fr.チューブを通過した。

本試験は、「内服薬 経管投与ハンドブック ((株) じほう)」に準じて実施した。

2. その他の関連資料

患者向け資料

ピルフェニドン錠 200mg「日医工」を服用される方へ

**ピルフェニドン錠200mg「日医工」
を服用される方へ**

ピルフェニドン錠200mg「日医工」を服用するには光線過敏症(日光にさらされた部分の赤みや炎症、かゆみ・軽い痛み・刺激感を伴う皮疹などの症状)があらわれることがあります。このような症状が認められた場合には、主治医の先生にご相談ください。

光線過敏症の対策は、可能な限り日光(紫外線)を防衛することです。

- 外出時には天候にかかわらず、長袖、帽子などを着用しましょう。
- 顔、首、手などに日焼け止め(SPF50+、PA+++以上)を塗ることも光線過敏症の防止に有効です。

紫外線から保護するもの



首筋にカバーの付いた帽子



日傘



長い手袋



スカーフやマフラー



サングラス



マスク



サンスクリーン



遮光カーテン



紫外線防止フィルム