

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

ピレスパ®錠200mg

Pirespa® 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 200 mg
一般名	和 名：ピルフェニドン（JAN） 洋 名：Pirfenidone（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008 年 10 月 16 日 薬価基準収載年月日：2008 年 12 月 12 日 販売開始年月日：2008 年 12 月 12 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/

本 IF は 2022 年 3 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F 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 (<http://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 I F 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 I F 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、「I F 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

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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 I F 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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

I F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。I F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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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I F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、I Fを利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	8. トランスポーターに関する情報	41
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	41
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	41
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	41
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	42
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	42
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	42
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	46
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	46
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	53
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	54
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	54
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	57
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	57
1. 剤形	7	2. 毒性試験	60
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	66
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	66
4. 力価	8	2. 有効期間	66
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	66
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	66
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	66
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9	6. 同一成分・同効薬	66
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	66
10. 容器・包装	9	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	66
11. 別途提供される資材類	10	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	66
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	67
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	67
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	67
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	67
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	67
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XI. 文献	68
5. 臨床成績	13	1. 引用文献	68
VI. 薬効薬理に関する項目	27	2. その他の参考文献	68
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	27	XII. 参考資料	69
2. 薬理作用	27	1. 主な外国での発売状況	69
VII. 薬物動態に関する項目	34	2. 海外における臨床支援情報	71
1. 血中濃度の推移	34	XIII. 備考	74
2. 薬物速度論のパラメータ	38	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	74
3. 母集団（ポピュレーション）解析	38	2. その他の関連資料	74
4. 吸収	38		
5. 分布	39		
6. 代謝	40		
7. 排泄	41		

略語表

略語	略語内容
AaDO ₂	肺胞気-動脈血酸素分圧較差 (alveolar arterial difference of oxygen)
APD ₅₀	50%再分極時の活動電位持続時間 (action potential duration at 50% repolarization)
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time)
AUC	血中 (血清中／血漿中) 濃度-時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve)
b-FGF	塩基性線維芽細胞増殖因子 (b-fibroblast growth factors)
BLM	ブレオマイシン (bleomycin)
C _{max}	最高血中 (血清中／血漿中) 濃度 (maximum blood (serum／plasma) concentration)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
DL _{co}	一酸化炭素肺拡散能 (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)
DTH	遅延型過敏症 (delayed type hypersensitivity)
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (human ether-a-go-go related gene)
HPLC	液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography)
HRCT	高分解能コンピュータ断層撮影 (high-resolution computed tomography)
IFN- γ	インターフェロン- γ (interferon- γ)
IIPs	特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias)
IL	インターロイキン (interleukin)
IPF	特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis)
KL-6	Krebs von der Lungen Nr.6
LPS	リポ多糖 (lipopolysaccharide)
mBSA	メチル化ウシ血清アルブミン (methylated bovine serum albumin)
MCP-1	単球走化性タンパク質-1 (monocyte chemoattractant protein-1)
PA	UVA 防御指数 (protection grade of UVA)
PaO ₂	動脈血酸素分圧 (partial pressure of oxygen in arterial blood)
PDGF	血小板由来増殖因子 (platelet - derived growth factor)
QTc 間隔	補正 QT 間隔 (QTc interval)
SP-A	サーファクタントプロテイン A (surfactant protein A)
SP-D	サーファクタントプロテイン D (surfactant protein D)
SPF	紫外線防御指数 (sun protection factor)
SpO ₂	動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation)
SRBC	ヒツジ赤血球 (sheep red blood cells)
T _{1/2}	消失半減期 (elimination half-life)
TGF- β 1	形質転換増殖因子- β 1 (transforming growth factor- β 1)
Th1・2	ヘルパーT細胞 1・2 (helper T cells 1・2)
TLC	全肺気量 (total lung volume)
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (time to maximum plasma concentration)
TNF- α	腫瘍壊死因子- α (tumor necrosis factor α)
UIP	通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia)
UVA	長波長紫外線 (long wavelength UV)
VA	肺胞気量 (alveolar air volume)
VC	肺活量 (vital capacity)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピレスパ錠（一般名：ピルフェニドン）は Marnac 社（米国テキサス州）及び KDL 社（東京）から導入された抗線維化剤であり、塩野義製薬株式会社が特発性肺線維症（IPF：Idiopathic Pulmonary Fibrosis）の治療薬として 1996 年に国内開発を開始した。

IPF は、高度に肺線維化が進行して不可逆性の蜂巢肺形成を来す予後不良の難治性疾患であり、肺胞隔壁を炎症・線維化病変の基本的な場とする間質性肺炎のうち原因不明の特発性間質性肺炎（IIPs：Idiopathic Interstitial Pneumonias）の中では約 50～60%と最も頻度が高いとされている。

本剤は、抗線維化作用を有することから、肺間質の線維化を抑制することにより特発性肺線維症に対して有効性を示す薬剤として、2008 年 10 月に世界で初めて製造販売承認を取得した。また、本剤は希少疾病用医薬品として指定された。

再審査申請を行った結果、2019 年 12 月に医薬品、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の再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカイン等の各種サイトカイン及び線維化形成に関与する増殖因子に対する産生調節作用、線維芽細胞増殖抑制作用やコラーゲン産生抑制作用等を有する。これらの複合的な作用に基づき抗線維化作用を示す。〔マウス、*in vitro*〕（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 第Ⅲ相試験において、プラセボに比べて肺活量の低下を抑制した。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (3) 重大な副作用：肝機能障害、黄疸、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。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

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材、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

（2025 年 10 月時点）

本剤は希少疾病用医薬品として 1998 年 9 月に厚生大臣により、指定（指定番号：第 113 号）を受けている。

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

ピレスパ®錠200mg

(2) 洋名

Pirespa® Tablets

(3) 名称の由来

Pirfenidone（ピルフェニドン）と Improved Respiration（呼吸の改善）を組み合わせて命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ピルフェニドン（JAN）

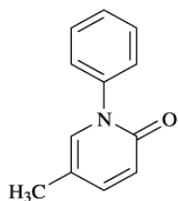
(2) 洋名（命名法）

Pirfenidone（JAN、INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



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

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：S-7701

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～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 各種溶媒に対する溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
メタノール	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (99.5)	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
水	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい

* : 日局 18 通則 30 による

表Ⅲ－2 各種 pH 緩衝液に対する溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
0.1 mol/L 塩酸試液	5.1×10	やや溶けにくい
pH 3.0 緩衝液*	5.6×10	やや溶けにくい
pH 7.0 緩衝液*	5.8×10	やや溶けにくい
pH 11.0 緩衝液*	5.9×10	やや溶けにくい
希水酸化ナトリウム試液	6.2×10	やや溶けにくい

* : Britton-Robinson の緩衝液

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 : 108.2℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa : -0.34 (3 級アミノ基) [紫外可視吸光度測定法]

(6) 分配係数

20℃における 1-オクタノールと水又は pH 7.0 の Britton-Robinson 緩衝液間の分配係数は、濃度の違いによる差はなく、有機層への分配が大きかった。

表Ⅲ－3 分配係数

(測定温度 20℃)

溶媒系	ピルフェニドン濃度 (mg/mL)	分配比 (1-オクタノール層/水層)	分配係数
1-オクタノール/水	1	11.32	1.05
	10	12.01	1.08
1-オクタノール/pH 7.0 緩衝液*	1	12.39	1.09
	10	12.34	1.09

* : Britton-Robinson の緩衝液

(7) その他の主な示性値

- ・ pH : 6.09 (0.1 mg/mL 水溶液) 、 6.03 (0.01 mg/mL 水溶液)
- ・ 紫外吸収極大波長及びモル吸光係数

表Ⅲ－4 紫外吸収極大波長及びモル吸光係数

溶媒	吸収極大波長 [λ (nm)]	モル吸光係数 [ϵ (Lmol ⁻¹ cm ⁻¹)]
水	221	1.03×10^4
	311	5.98×10^3
1 mol/L 塩酸試液	220	8.79×10^3
	298	5.63×10^3
水酸化ナトリウム試液	311	6.11×10^3
メタノール	222	1.14×10^4
	317	5.74×10^3

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－5 有効成分の安定性

試験区分		保存条件			包装形態	保存期間	試験結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		25℃	60%RH	遮光	ポリエチレン袋（二重） ＋ファイバードラム	60 ヶ月	規格内
		27℃	—	遮光		60 ヶ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH	遮光		6 ヶ月	規格内
苛酷試験	加温	60℃	—	遮光	ガラス瓶（密栓）	3 ヶ月	2 ヶ月後から、わずかに特異なおいを認めた。
	加湿	25℃	80%RH	遮光	ガラス瓶（開栓）	3 ヶ月	規格内
	曝光	25℃	—	D65 ランプ	シャーレ＋ラップ*1	120 万 lx・hr*2	規格内
	曝光＋加湿	25℃	75%RH	D65 ランプ	シャーレ（開放）	120 万 lx・hr*2	曝光面がやや黄色味を帯びた。総類縁物質が約 0.03%増加した。

*1：ポリ塩化ビニリデンフィルム

*2：120 万 lx・hr のときの総近紫外放射エネルギーは 200 W・hr/m² 以上

試験項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量

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

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと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（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトル又は標準品のスペクトルと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（HPLC）

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

表Ⅳ－1 製剤の外観及び性状

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 12.2 mm 短径 約 6.4 mm 厚さ 約 4.5 mm		
質量	約 0.30 g		

(3) 識別コード

表Ⅳ－2 識別コード

販売名	ピレスパ錠200mg
識別コード	Ⓢ 521 : 200
記載場所	錠、PTP シート

(4) 製剤の物性

日局「製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験」を行ったとき、日局の判定基準に適合した。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ－3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ピレスパ錠200mg
有効成分	1 錠中 ピルフェニドン 200 mg
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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

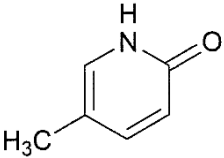
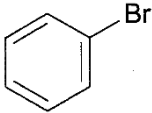
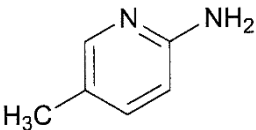
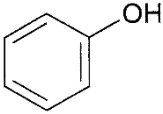
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

表Ⅳ－4 混入する可能性のある類縁物質

化合物名	構造式	由来
5-メチル-1 <i>H</i> ピリジン-2-オン		製造原料
ブロモベンゼン		製造原料
2-アミノ-5-メチルピリジン		製造原料に混入の可能性のある不純物
フェノール		製造原料に混入の可能性のある不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の最終包装形態である PTP 包装品及びポリエチレン瓶包装品について長期保存試験及び加速試験を行った結果、すべての項目において規格内であった。また、苛酷試験（曝光）においても、すべての項目において規格内であった。

表Ⅳ－5 製剤の安定性

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	試験項目	試験結果
	温度	湿度	光				
長期保存試験	25℃	60%RH	遮光	PTP	4 年	*2	規格内
				ポリエチレン瓶			
加速試験	40℃	75%RH	遮光	PTP	6 ヶ月	*2	規格内
				ポリエチレン瓶			
苛酷試験 （曝光）	25℃	—	D65 ランプ	シャーレ （開放）	120 万 lx・hr ^{*1}	*3	規格内

*1：120 万 lx・hr のときの総近紫外放射エネルギーは 200 W・hr/m² 以上

*2：性状、確認試験、質量偏差試験、類縁物質、溶出試験、溶出プロファイル、含量（HPLC）

*3：性状、確認試験、類縁物質、溶出試験、含量（HPLC）

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）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する（本品の 30 分間の溶出率は 85%以上である）。

条件：回転数 50 rpm

試験液 水

分析法 HPLC

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

500 錠 [瓶、バラ]

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリプロピレン、アルミニウム

瓶包装

瓶：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

緩衝材：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

米国における一般臨床試験ではピルフェニドンの投与量を 40 mg/kg/日（1 日 3 回投与）と設定しており、有害事象の程度から必要に応じて減量する方法を選択していた。この試験で副作用として消化器症状が 65%、皮膚症状が 37%の症例に発現していた。薬物動態のプロファイルが外国人と日本人で類似していたことから、米国での試験用量である 40 mg/kg/日を体重 60 kg として算出した 2400 mg/日は、副作用の発現頻度が高く、試験用量には適さないと考えた。また、京都大学で実施されていた臨床研究においては、40 mg/kg/日で実施されたが、約半数の症例が 30 mg/kg/日に減量された。したがって、国内第 I 相試験における最高用量の 600 mg を 1 回投与量の限度とする 1 日 3 回投与の 1800 mg/日を日本人における最高用量とした。日本においても有害事象の程度に応じて減量できる規定を定めて実施し、1800 mg/日までの有効性及び安全性を検討した。

また、米国における一般臨床試験においても漸増期間が設けられていることから、漸増期間を設定した。第 II 相試験においては 1 週間の漸増期間としたが、投与初期の忍容性を更に高めるために第 III 相試験においては 4 週間の漸増期間とした。

初期の投与量は日本での第 I 相試験において有害事象（症状）がみられなかった 1 回 200 mg（1 日 3 回）に設定した。

投与方法については、食事により最高血漿中濃度（C_{max}）が低下する傾向が認められたが、非臨床試験の結果から血漿中濃度と有害事象の発現に関連があると考えられたことから、C_{max} が低下する食後投与とした。

以上、1 回 200 mg（600 mg/日）食後経口投与で開始し、1 回量を 200 mg ずつ漸増し、1 回 600 mg（1800 mg/日）まで増量し、その後は有害事象等患者の状態に応じて用量を適宜増減することとした。

また、国内第 III 相試験において胃腸障害等の発現時に減量又は休薬された後、症状の軽減に伴って増量又は漸増投与開始により投与継続が可能となった症例があったため、用法及び用量に関連する注意として「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。」が設定された。

4. 用法及び用量に関連する注意

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 200 mg (1 日 600 mg) から開始し、2 週間を目安に 1 回 200 mg ずつ漸増し、1 回 600 mg (1 日 1800 mg) 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 400 mg (1 日 1200 mg) 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]

(解 説)

7.1 漸増期間の目安

国内第Ⅱ相試験では、600 mg/日 (分 3) で 2 日間、1200 mg/日 (分 3) で 2 日間、その後 1800 mg/日 (分 3) まで増量する漸増法を設定した結果、胃腸障害の発現が投与初期に集中したため、第Ⅲ相試験では、漸増期間を延長し、600 mg/日 (分 3) で 2 週間、1200 mg/日 (分 3) で 2 週間、その後 1800 mg/日 (分 3) に増量する漸増法を設定した結果、全試験期間中における胃腸障害の発生件数に占める漸増期間中における胃腸障害の発現件数の割合は第Ⅱ相試験よりも低下した。

以上より、本剤を使用する際には胃腸障害の発現に留意しながら慎重に経過を観察し、投与量を漸増することが必要であり、初期用量として 1 回 200 mg (1 日 600 mg) から開始し、2 週間を目安に 1 回 200 mg ずつ漸増し、1 回 600 mg (1 日 1800 mg) で維持することが望ましい。

7.2 減量、休薬について

国内第Ⅲ相試験において胃腸障害等の発現時に減量又は休薬された後、症状の軽減に伴って増量又は漸増投与開始により、投与継続が可能となった症例があった。

なお、1 日 600 mg における有効性については検討していないことから、維持用量の目安は 1 回 400 mg (1 日 1200 mg) 以上とすることが望ましい。

7.3 食後投与

健康成人男性 6 例に本剤 400 mg を食後及び空腹時単回経口投与したとき、食事により $C_{\max}$ 、投与後 0 から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-48 \text{ hr}}$) は有意に低下し、最高血漿中濃度到達時間 ($T_{\max}$) は空腹時投与に比べ有意に遅延した。

なお、消失半減期 ($T_{1/2}$) には有意差は認められなかった。

以上より、食後投与に比べ空腹時投与では、本剤の血漿中濃度が高くなり、副作用があらわれるおそれがあるため、食後に服用させる必要がある。

「Ⅶ. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験

健康成人男性 18 例に本剤 200 mg、400 mg 及び 600 mg を単回経口投与した結果、有害事象の発現例数（件数）は 200 mg 群で 6 例中 1 例（1 件）、400 mg 群で 6 例中 3 例（4 件）、600 mg 群で 6 例中 5 例（7 件）であった。用量の増加に伴い副作用の発現が増大する傾向がみられたが、発現した副作用の程度は帯状疱疹の 1 件が中等度であったのを除きいずれも軽度であり、処置を要さず、転帰が改善であった 2 件（単球増多、帯状疱疹）を除き消失した。単回経口投与における本剤の 600 mg までの忍容性に問題のないことが示唆された [1]。

2) 反復投与試験

健康成人男性 12 例に本剤 1 回 200 mg を 1 日 3 回で投与を始め、6 日間ごとに 1 回 400 mg を 1 日 3 回、1 回 600 mg を 1 日 3 回と投与量を増加する漸増法で計 18 日間反復経口投与した結果、有害事象の発現例数（件数）は 12 例中 7 例（15 件）で 2 例以上の有害事象は異常便 3 例（7 件）及び傾眠 3 例（3 件）であったが、発現した有害事象はいずれも軽度であり、重篤な有害事象はなかった。

1 回 200 mg、400 mg 及び 600 mg を 1 日 3 回各 6 日間計 18 日間反復経口投与における忍容性に問題ないことが示唆された [1]。

(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

有効性を評価した臨床試験は、プラセボを対照とした二重盲検比較試験 2 試験（第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験）である。

① プラセボを対照とした二重盲検比較試験（第Ⅲ相試験） [2]

試験目的 : 特発性肺線維症に対するビルフェニドン高用量群（H：1800 mg/日群）のプラセボ群（P）に対する優越性を、肺活量の投与開始前からの変化量を用いて検証

試験方法 : 二重盲検層別ランダム化並行群間比較試験

対象疾患 : 特発性肺線維症

主な選択基準: i) 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

ii) 投与開始前に実施したトレッドミルを用いた 6 分間歩行試験時における労作時 SpO₂ が下記の基準を同時に満たす。

・安静時 SpO₂ と労作時 SpO₂ 最低値の差が 5% 以上

・労作時 SpO₂ 最低値が 85% 以上

有効性評価 : 主要評価項目 ; 肺活量

重点副次評価項目 ; 無増悪生存期間、労作時 SpO₂ 最低値

その他の評価項目 ; 呼吸機能検査値（TLC、DLco、DLco/VA、安静時 AaDO₂、安静時 PaO₂）、病態マーカー（KL-6、SP-D、SP-A）、急性増悪発現率

検定の有意水準 ; 両側 0.1

SpO ₂ : 動脈血酸素飽和度	PaO ₂ : 動脈血酸素分圧
TLC : 全肺気量	KL-6 : Krebs von der Lungen Nr.6
DLco : 一酸化炭素肺拡散能	SP-D : サーフアクタントプロテイン D
VA : 肺胞気量	SP-A : サーフアクタントプロテイン A
AaDO ₂ : 肺胞気-動脈血酸素分圧較差	

投与方法 : 漸増期間を 4 週間とし、1800 mg/日群（H）は、600 mg/日（200 mg を 1 日 3 回）で 2 週間、1200 mg/日（400 mg を 1 日 3 回）で 2 週間と漸増し、その後治療用量 1800 mg/日（600 mg を 1 日 3 回）で 48 週間の食後経口投与を行った。1200 mg/日群（L）は、600 mg/日（200 mg を 1 日 3 回）で 4 週間、その後治療用量 1200 mg/日（400 mg を 1 日 3 回）で 48 週間の食後経口投与を行った。

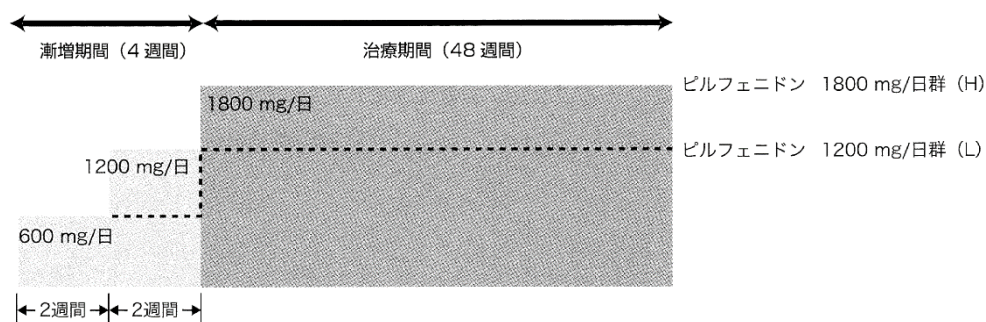


図 V-1 第Ⅲ相試験の投与方法

表V-1 有効性解析対象例における患者背景因子の分布 (FAS)

項目		ピルフェニドン 1800 mg/日群 (H) 108 例		ピルフェニドン 1200 mg/日群 (L) 55 例		プラセボ群 (P) 104 例		両側 p 値
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	
性	男	85	78.7	47	85.5	81	77.9	Pe = 0.5323
	女	23	21.3	8	14.5	23	22.1	
年齢	20 歳以上 35 歳未満	0	—	0	—	0	—	Pk = 0.3525
	35 歳以上 50 歳未満	2	1.9	2	3.6	3	2.9	
	50 歳以上 65 歳未満	39	36.1	25	45.5	38	36.5	
	65 歳以上	67	62.0	28	50.9	63	60.6	
喫煙歴	現在喫煙している	5	4.6	10	18.2	13	12.5	Pe = 0.0674
	以前喫煙していた	81	75.0	33	60.0	70	67.3	
	喫煙したことがない	22	20.4	12	21.8	21	20.2	
罹病期間	1 年未満	17	15.7	10	18.2	21	20.2	Pk = 0.8427
	1 年以上 3 年未満	35	32.4	18	32.7	30	28.8	
	3 年以上	54	50.0	26	47.3	49	47.1	
	不明	2	1.9	1	1.8	4	3.8	
初回診断からの 期間	1 年未満	38	35.2	20	36.4	41	39.4	Pk = 0.8599
	1 年以上 3 年未満	29	26.9	13	23.6	25	24.0	
	3 年以上	41	38.0	22	40.0	38	36.5	
	不明	0	—	0	—	0	—	
前治療歴 (ステロイド)	無	99	91.7	49	89.1	98	94.2	Pe = 0.4898
	有	9	8.3	6	10.9	6	5.8	
前治療歴 (ステロイド以外)	無	86	79.6	42	76.4	83	79.8	Pe = 0.8380
	有	22	20.4	13	23.6	21	20.2	

Pe は Fisher 正確検定、Pk は Kruskal-Wallis 検定による p 値を示す。

FAS : 最大の解析対象集団

表V-2 有効性解析対象例における基線値の分布 (FAS)

項目	ピルフェニドン 1800 mg/日群 (H) 108 例		ピルフェニドン 1200 mg/日群 (L) 55 例		プラセボ群 (P) 104 例		両側 p 値
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	
%VC	106	77.3 ± 16.8	55	76.2 ± 18.7	104	79.1 ± 17.4	Pa = 0.5702
%TLC	106	73.2 ± 16.5	55	72.4 ± 15.6	103	75.2 ± 15.7	Pa = 0.5046
%DLco	106	52.1 ± 16.8	55	53.6 ± 19.1	103	55.2 ± 18.2	Pa = 0.4446
PaO ₂ (Torr)	106	79.8 ± 10.2	55	81.6 ± 8.4	104	81.0 ± 9.5	Pa = 0.4792

Pa は分散分析による p 値を示す。

VC : 肺活量

ア．肺活量の投与開始前からの変化量

肺活量の投与開始前から投与 52 週後（又は最終観察時点）までの変化量をピルフェニドン群（1800 mg/日及び 1200 mg/日）とプラセボ群で比較したところ、ピルフェニドン群はプラセボ群に比べて肺活量の低下を抑制することが示された。

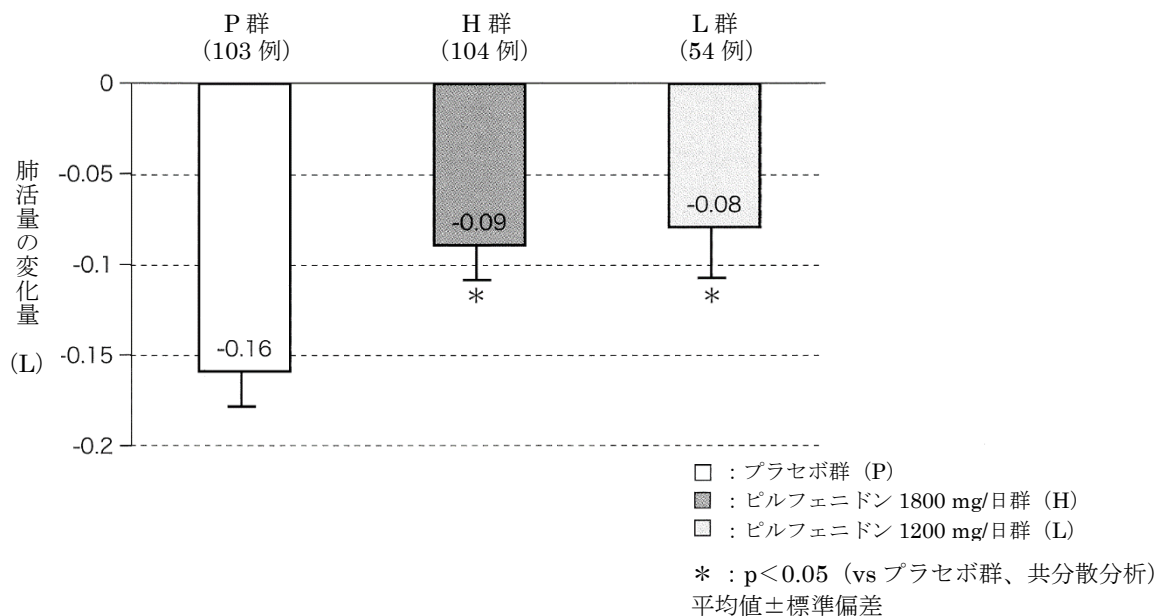


図 V-2 肺活量の変化量

表 V-3 肺活量の変化量の比較^注

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	1800 mg/日	104	-0.09	0.02	0.07 (0.01、0.13)	0.0416*
	1200 mg/日	54	-0.08	0.03	0.09 (0.02、0.16)	0.0394*
プラセボ		103	-0.16	0.02	—	—

投与開始後 4 週目までに中止した症例は解析から除外

注：投与前値を共変量とした共分散分析

* : $p < 0.05$

測定方法：最大吸気位からできるだけ呼出して肺活量を測定する。

表V-4 層別解析による肺活量の変化量の比較

項目		ピルフェニドン 1800 mg/日群 (H) 104 例		ピルフェニドン 1200 mg/日群 (L) 54 例		プラセボ群 (P) 103 例		両側 p 値 (LSD)		
		例数	平均値 (L)	例数	平均値 (L)	例数	平均値 (L)	H 群 対 P 群	L 群 対 P 群	H + L 群 対 P 群
性	男	82	-0.10	46	-0.06	80	-0.19	0.0291	0.0091	0.0045
	女	22	-0.08	8	-0.17	23	-0.08	0.9895	0.3005	0.4637
年齢	20 歳以上 35 歳未満	0	—	0	—	0	—	—	—	—
	35 歳以上 50 歳未満	2	-0.09	2	-0.15	3	-0.18	0.5909	0.8312	0.6533
	50 歳以上 65 歳未満	36	-0.11	25	-0.05	38	-0.24	0.0215	0.0039	0.0023
	65 歳以上	66	-0.09	27	-0.09	62	-0.11	0.5753	0.7619	0.6209
喫煙歴	現在喫煙している	4	0.10	10	0.00	13	-0.06	0.3273	0.6143	0.3418
	以前喫煙していた	79	-0.09	32	-0.08	70	-0.21	0.0023	0.0084	0.0009
	喫煙したことがない	21	-0.15	12	-0.15	20	-0.05	0.1725	0.2275	0.1330
罹病期間	1 年未満	15	-0.07	10	-0.06	21	-0.12	0.6416	0.6516	0.5801
	1 年以上 3 年未満	34	-0.06	18	-0.20	30	-0.23	0.0100	0.6718	0.0957
	3 年以上	53	-0.12	25	0.01	48	-0.13	0.7103	0.0051	0.0412
初回診断からの 期間	1 年未満	36	-0.06	20	-0.19	40	-0.14	0.2447	0.5198	0.8278
	1 年以上 3 年未満	28	-0.11	13	-0.05	25	-0.27	0.0147	0.0054	0.0021
	3 年以上	40	-0.11	21	0.01	38	-0.12	0.8450	0.0186	0.1026
前治療歴 (ステロイド)	無	95	-0.09	48	-0.08	97	-0.18	0.0144	0.0240	0.0054
	有	9	-0.15	6	-0.08	6	0.07	0.0884	0.2839	0.1198
前治療歴 (ステロイド以外)	無	82	-0.09	41	-0.10	82	-0.19	0.0182	0.0584	0.0125
	有	22	-0.09	13	-0.02	21	-0.06	0.7336	0.5782	0.8685
基線時%VC	60%未満	15	-0.23	12	-0.17	12	-0.19	0.6234	0.8853	0.8499
	60%以上 70%未満	17	-0.12	9	-0.18	23	-0.19	0.3703	0.9409	0.5894
	70%以上 80%未満	30	-0.06	8	-0.03	20	-0.18	0.0869	0.1249	0.0588
	80%以上 90%未満	22	-0.04	13	0.02	23	-0.12	0.4113	0.2049	0.2090
	90%以上	20	-0.07	12	-0.04	25	-0.15	0.2037	0.1309	0.0935

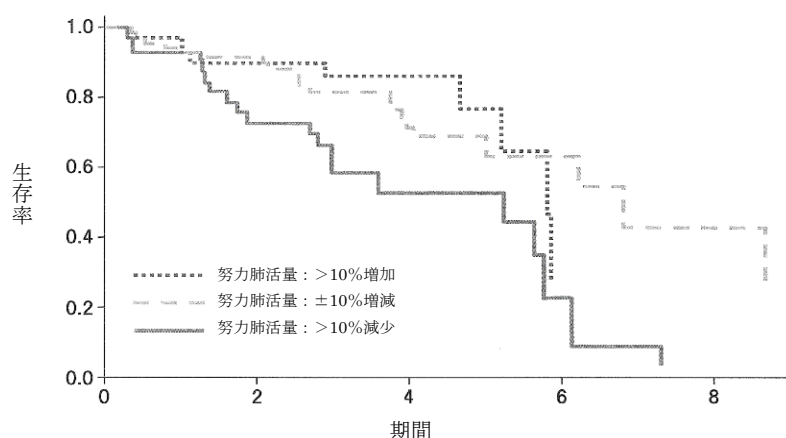
投与開始後 4 週目までに中止した症例は解析から除外

〔参 考〕

努力肺活量の変化と生存率の関係 (外国人データ) [3]

海外において、通常型間質性肺炎 (UIP) 患者 80 例を対象として 6 ヶ月間の努力肺活量*変化を観察した結果、努力肺活量が 10%以上減少した患者では、努力肺活量の増加、若しくは 10%未満の減少であった患者と比べて生存率の低下が認められたことから、努力肺活量の変化は UIP 患者において、予後の重要な指標となることが示された。

* : 拘束性換気障害の疾患では肺活量と努力肺活量の臨床的意義は同様

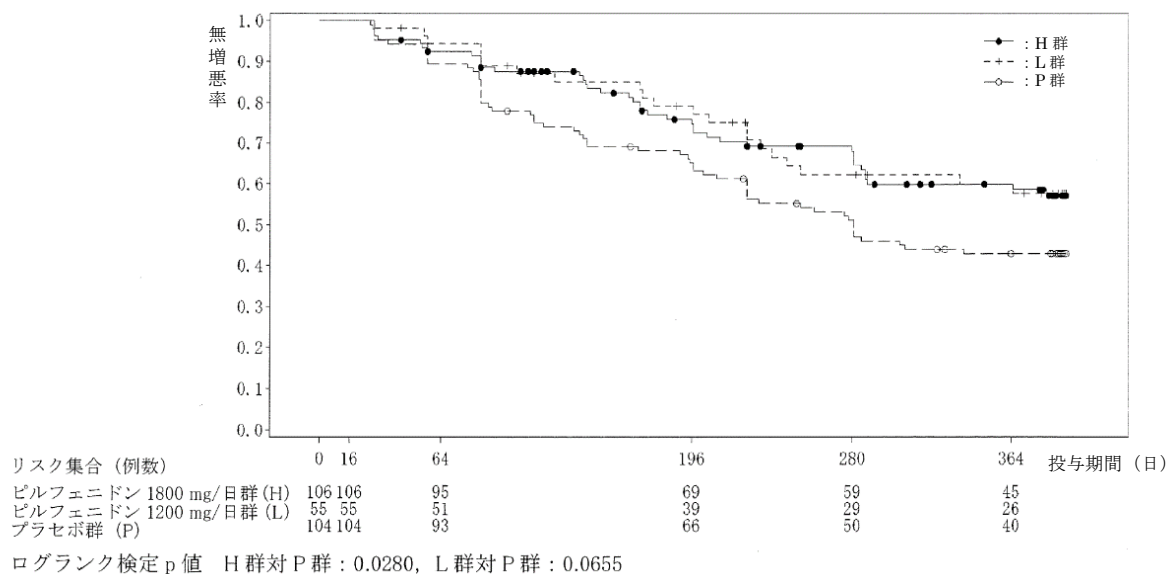


図V-3 努力肺活量の変化別の生存率

イ. 無増悪生存期間の分布

無増悪*生存期間に基づいて、Kaplan-Meier の方法によって累積無増悪率を推定し、ログランク検定により無増悪生存期間の分布を比較したところ、ピルフェニドン群はプラセボ群に比べて無増悪率が高かった。

*増悪：死亡又は肺活量測定値の投与開始値に対する 10%以上の低下



判定方法：死亡又は肺活量の 10%以上の低下が認められた場合は、増悪日は死亡日又は 10%以上の低下が認められた肺活量測定日とする。なお、症状の悪化に伴い肺活量の測定が不可能となった場合には、この時点で肺活量の 10%以上の低下が認められたと判定する。

図 V-4 Kaplan - Meier 法による無増悪生存期間の分布

ウ. 6 分間歩行試験における労作時 SpO₂ 最低値の変化量

投与開始前から投与 52 週後（又は最終観察時点）までの変化量をピルフェニドン群とプラセボ群で比較し、ピルフェニドン群はプラセボ群と比べて労作時 SpO₂ 最低値の変化量に有意差は認められなかった。

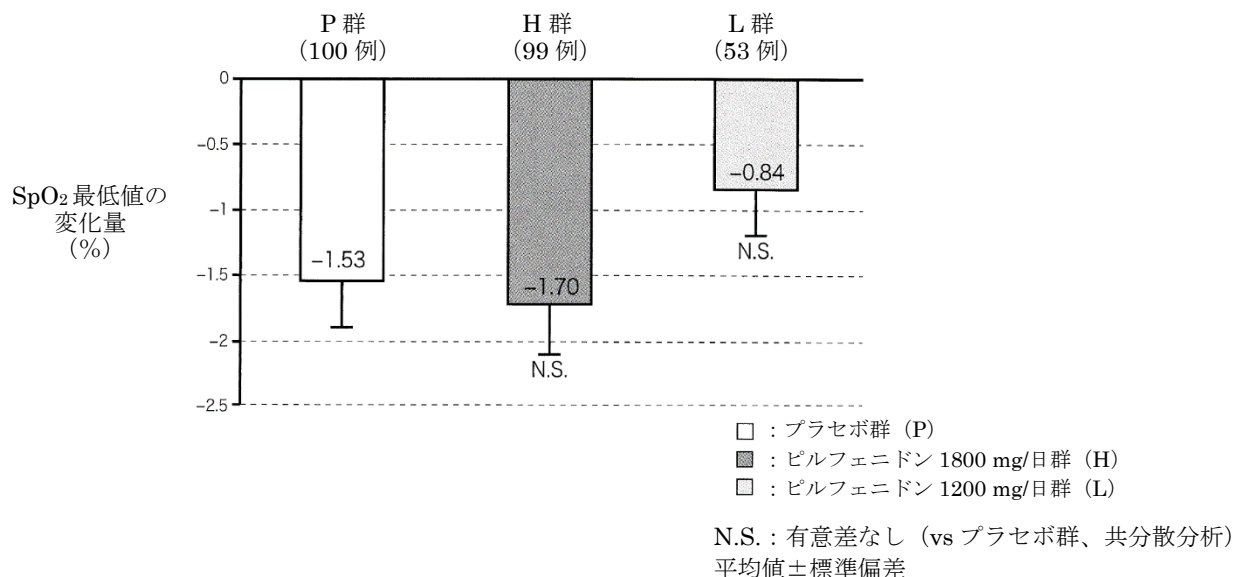


図 V-5 労作時 SpO₂ 最低値の変化量

表 V-5 労作時 SpO₂ 最低値の変化量の比較^注

群		有効性評価 対象例数	調整平均 (%)	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	1800 mg/日	99	-1.70	0.35	-0.17 (-0.98, 0.65)	0.7393
	1200 mg/日	53	-0.84	0.48	0.69 (-0.29, 1.67)	0.2485
プラセボ		100	-1.53	0.35	—	—

投与開始後 4 週目までに中止した症例は解析から除外

注：投与前値を共変量とした共分散分析

測定方法：パルスオキシメータのプロープを指先に装着し、立位で 1 分間以上安静にし、SpO₂ 値が安定していることを確認した後、安静時 SpO₂ を測定する。その後、あらかじめ設定した速度でトレッドミルを用いて 6 分間歩行運動を行い、歩行中 SpO₂ 最低値及びトレッドミルの最低値を測定する。

エ. その他の評価項目

呼吸機能検査値（TLC、DLco、DLco/VA、安静時 PaO₂、安静時 AaDO₂）及び病態マーカー（KL-6、SP-D、SP-A）の投与開始前から投与 52 週後（又は最終観察時点）までの変化量並びに急性増悪発現率を示す。

表 V-6 呼吸機能検査値及び病態マーカーの変化量の比較^注

評価項目	ピルフェニドン 1800 mg/日群 (H)		ピルフェニドン 1200 mg/日群 (L)		プラセボ群 (P)		両側 p 値 (LSD)		
	例数	平均値	例数	平均値	例数	平均値	H 群 対 P 群	L 群 対 P 群	H 群 対 L 群
TLC (L)	99	-0.16	52	-0.06	99	-0.20	0.5344	0.0408	0.1250
DLco (mL/min/mmHg)	96	-0.88	51	-0.51	98	-1.36	0.2317	0.0768	0.4379
DLco/VA (mL/min/mmHg/L)	96	-0.26	51	-0.15	98	-0.31	0.6681	0.2568	0.4380
安静時 PaO ₂ (Torr)	98	-2.09	54	-3.39	103	-3.85	0.2433	0.7996	0.4710
安静時 AaDO ₂ (Torr)	98	2.14	54	3.16	103	3.59	0.3325	0.8081	0.5709
KL-6 (U/mL)	105	23.97	54	-1.20	104	117.21	0.2228	0.2017	0.7854
SP-D (ng/mL)	105	-25.14	54	-18.63	104	-21.90	0.8223	0.8514	0.7090
SP-A (ng/mL)	105	1.02	54	0.49	104	-0.89	0.6283	0.7724	0.9122

投与開始後 4 週目までに中止した症例は解析から除外

注：一元分類分散分析

表 V-7 急性増悪発現率

評価項目	ピルフェニドン 1800 mg/日群 (H) 108 例		ピルフェニドン 1200 mg/日群 (L) 55 例		プラセボ群 (P) 104 例	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
急性増悪発現	6	5.6	3	5.5	5	4.8

判定方法：下記 (a) ~ (d) の基準をすべて満たす。

(a) 1 ヶ月以内の経過で呼吸困難の増強、(b) 胸部 X 線又は胸部 HRCT で両側性すりガラス影・浸潤影の出現や増加、(c) PaO₂ が直前と比較して 10 Torr 以上低下、(d) 明らかな肺感染症や心不全を除外

HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影

オ. 副作用

1800 mg/日群では安全性評価対象例 109 例中に 96 例 (88.1%)、1200 mg/日群では安全性評価対象例 55 例中に 43 例 (78%)、プラセボ群では安全性評価対象例 107 例中 73 例 (68.2%) に副作用が認められた。主なものは、1800 mg/日群で光線過敏症 56 例 (51.4%)、食欲不振 15 例 (13.8%)、1200 mg/日群で光線過敏症 29 例 (53%)、胃不快感及び食欲不振が各 6 例 (11%)、プラセボ群では光線過敏症 24 例 (22.4%)、胃不快感 9 例 (8.4%)、そう痒症 8 例 (7.5%) であった。

また、1800 mg/日群では安全性評価対象例 109 例中に 46 例 (42.2%)、1200 mg/日群では安全性評価対象例 55 例中に 20 例 (36%)、プラセボ群では安全性評価対象例 107 例中 22 例 (20.6%) に臨床検査値の異常変動が認められた。主なものは、1800 mg/日群で γ -GTP 上昇 18 例 (16.5%)、CRP 上昇 13 例 (11.9%)、1200 mg/日群では γ -GTP 上昇 8 例 (15%)、CRP 上昇 4 例 (7%)、プラセボ群では ALT 上昇及び γ -GTP 上昇が各 6 例 (5.6%) であった。

死亡例を含む重篤な副作用は、1800 mg/日群では特発性肺線維症*が 5 例、発熱が 2 例、筋痛、胃癌、肺の悪性新生物、AST・ALT・ γ -GTP 増加が各 1 例、1200 mg/日群では肺の悪性新生物が 1 例、プラセボ群では特発性肺線維症*2 例、自殺既遂、肺の悪性新生物、肺扁平上皮癌第 1 期、脳血栓が各 1 例に認められた。

*：本試験では原疾患の悪化は有害事象として集計していないが「特発性肺線維症の急性増悪」は病態の急激な悪化のため「特発性肺線維症」として集計している。

② プラセボを対照とした二重盲検比較試験（第Ⅱ相試験）^[4]

試験目的：慢性型の特発性間質性肺炎*に対するピルフェニドンの有効性及び安全性を、プラセボを対照として検討

試験方法：二重盲検ランダム化並行群間比較試験

対象疾患：慢性型の特発性間質性肺炎

有効性評価：主要評価項目；労作時 SpO₂

主な副次評価項目；肺活量、急性増悪発現率

検定の有意水準；両側 0.05

投与方法：漸増期間を 7 日間とし、漸増期間に 600 mg/日（200 mg を 1 日 3 回）から 1200 mg/日（400 mg を 1 日 3 回）を経て 1800 mg/日（600 mg を 1 日 3 回）まで段階的に増量し、その後、漸増期間に決定した治療用量（1 日 3 回）で 48 週間の食後経口投与を行った。

*：慢性型の特発性間質性肺炎は、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では「特発性肺線維症」と「その他原因不明の間質性肺炎」に区別されているが、その大部分は「特発性肺線維症」であり、「特発性肺線維症」の同義名称としている。

ア. 6 分間歩行試験における労作時 SpO₂ 面積及び最低値の変化量

労作時 SpO₂ の投与開始前から投与 9 ヶ月後までの変化量をピルフェニドン群とプラセボ群で検討し、ピルフェニドン群はプラセボ群と比べて労作時 SpO₂ 面積及び最低値の変化量に有意差は認められなかった。

表 V-8 労作時 SpO₂ 面積の変化量の比較 注

群	有効性評価 対象例数	調整平均値 (%)	標準誤差	p 値
ピルフェニドン	66	8.12	0.04	0.0923
プラセボ	30	8.23	0.06	

注：投与前値を共変量とした共分散分析

表 V-9 労作時 SpO₂ 最低値の変化量の比較 注

群	有効性評価 対象例数	平均値 (%)	標準偏差	p 値
ピルフェニドン	66	0.4697	3.8838	0.0722
プラセボ	31	-0.9355	3.3559	

注：Welch の t 検定

測定方法：パルスオキシメータのプロープを指先に装着し、立位で 1 分間以上安静にし、SpO₂ 値が安定していることを確認した後、安静時 SpO₂ を測定する。その後、あらかじめ設定した速度でトレッドミルを用いて 6 分間歩行運動を行い、歩行中 SpO₂ 最低値及びトレッドミルの最低値を測定する。

イ．肺活量の投与開始前からの変化量

肺活量の投与開始前から投与 9 ヶ月後までの変化量をピルフェニドン群とプラセボ群で検討したところ、ピルフェニドン群は肺活量の低下を抑制することが示された。

表 V-10 肺活量の変化量の比較 注

群	有効性評価 対象例数	平均値 (L)	標準偏差	p 値
ピルフェニドン	67	-0.03	0.22	0.0366*
プラセボ	31	-0.13	0.19	

*：p<0.05

注：Welch の t 検定

測定方法：最大吸気位からできるだけ呼出して肺活量を測定する。

ウ．急性増悪発現率

投与 9 ヶ月後までの急性増悪発現率を示す。

表 V-11 急性増悪発現率

評価項目	ピルフェニドン投与群 72 例		プラセボ群 35 例	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
急性増悪発現	0	—	5	14.3

判定方法：下記 (ア) ～ (エ) の基準をすべて満たす。

(ア) 1 ヶ月以内の経過で呼吸困難の増強、(イ) 胸部 X 線又は胸部 HRCT で両側性すりガラス影・浸潤影の出現や増加、(ウ) PaO₂ が直前と比較して 10 Torr 以上低下、(エ) 明らかな肺感染症や心不全を除外

エ. 副作用

ピルフェニドン群では安全性評価対象例 73 例中 67 例 (92%)、プラセボ群では安全性評価対象例 36 例中 17 例 (47%) に副作用が認められた。主なものはピルフェニドン群で光線過敏症 36 例 (49%)、食欲不振 20 例 (27%)、胃不快感 17 例 (23%)、嘔気 16 例 (22%)、倦怠 (感) 12 例 (16%)、眠気 11 例 (15%)、プラセボ群で眠気 5 例 (14%) であった。

また、ピルフェニドン群では安全性評価対象例 73 例中 37 例 (51%)、プラセボ群では安全性評価対象例 36 例中 10 例 (28%) に臨床検査値の異常変動が認められた。主なものはピルフェニドン群で γ -GTP 上昇 20 例 (27%)、プラセボ群で AST 上昇 4 例 (11%) であった。

重篤な副作用はピルフェニドン群で腹部膨満感、食欲不振が 1 例に 2 件、胆管炎、顔面神経麻痺、てんかんが 1 例、プラセボ群で発熱が 1 例に認められた。

2) 安全性試験

第Ⅱ相試験後、引き続き本剤を希望する慢性型の特発性間質性肺炎*患者 49 例 (先行する試験での本剤投与群 34 例、プラセボ群 15 例) を対象に最長約 92 週の継続投与試験を実施した。

先行する試験で実薬を服用していた患者にはその投与量を継続し、先行する試験でプラセボを服用していた患者には、1 回 200 mg (1 日 600 mg) から開始し、患者の安全性に配慮しながら 1 回 600 mg (1 日 1800 mg) を上限に漸増し、投与は 1 日 3 回毎食後とした。

投与期間の長期化によって、新たに発現した有害事象 (5 例以上) は、原疾患の進行に伴うと考えられる胸痛 (程度はすべて軽度) だけであり、本剤の長期投与に関して重大な問題はなく、患者の半数以上が設定期間満了までの投与が可能であった。

副作用は 71.4% (35/49 例) に発現し、日光過敏症 (光線過敏症) 及び胃腸障害等、第Ⅱ相試験と同様の副作用が発現するものの投与期間の長期化により、頻度の増加や重症化は認められず、本剤の減量・休薬等の処置を講じながら長期の服薬が可能であると判断した [4]。

*：慢性型の特発性間質性肺炎は、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では「特発性肺線維症」と「その他原因不明の間質性肺炎」に区別されているがその大部分は「特発性肺線維症」であり、「特発性肺線維症」の同義名称としている。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

[参 考]

非盲検オープンラベル試験（外国人データ） [5]

試験目的 : 特発性肺線維症患者におけるピルフェニドンの有効性及び安全性を評価

試験方法 : 非盲検オープンラベル試験

対象疾患 : 特発性肺線維症〔典型的な臨床所見を呈し、開胸肺生検により UIP の組織像が確認された患者 54 例〕

有効性評価: 主要評価項目; 生存期間、治療 12 ヶ月後の呼吸機能検査値の変化

投与方法 : 15 日以上の間をかけてピルフェニドン 40 mg/kg/日 (1 日 3 回分割投与) まで漸増し、最大投与量 3600 mg/日※で投与を行った。

※: 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

1) 生存期間

特発性肺線維症患者を対象とした非盲検オープンラベル試験（海外臨床試験）において、ピルフェニドン投与開始から 25 ヶ月間に 54 例中 21 例 (39%) が死亡し、Kaplan-Meier 法により生存率曲線を推定し、1 年後の推定生存率は 78% (95%信頼区間: 66~89%)、2 年後の推定生存率は 63% (95%信頼区間: 50~76%) であった。

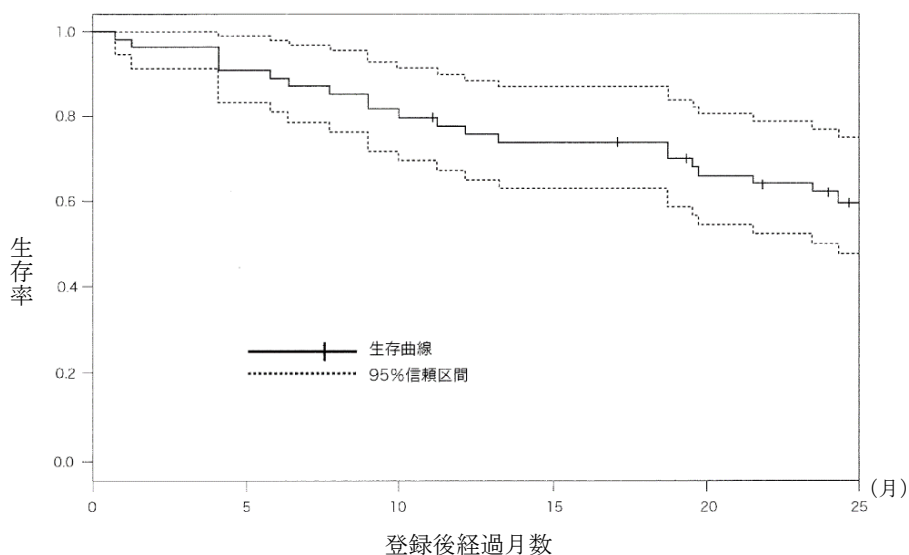


図 V-6 Kaplan - Meier 法による推定生存率曲線

2) 治療 12 ヶ月後の呼吸機能検査値の変化

努力肺活量及び全肺気量の平均値が診断時から登録時までには低下していたのに対し、ピルフェニドン投与により努力肺活量及び全肺気量の安定化*が認められた。

*: 努力肺活量及び全肺気量の 10%以上の増加を改善、10%以下の減少を悪化と判断する。改善も悪化もみられなかった場合は安定状態とする。

3) 安全性

副作用は 47 例 (87%) に認められ、主なものは悪心 24 例 (44%)、疲労感 23 例 (42%)、光線過敏症 13 例 (24%) であった [5]。

(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

特定使用成績調査

① 目的

本剤は希少疾病用医薬品に指定されており、承認時までの国内臨床試験における症例数が少ないため、投与された全症例を対象に使用実態下における副作用の発現状況及び安全性又は有効性等に影響を与えると考えられる要因を検討する。

② 調査実施期間

2008 年 11 月から 2011 年 10 月（2009 年 10 月に症例登録終了）、観察期間は最長 2 年間とした。

③ 症例数

全国 395 施設から 1385 例を収集した。安全性評価対象症例は 1371 例であり、投与前重症度がⅢ度及びⅣ度である重症症例が 67.4%含まれていた。有効性評価対象症例は 1344 例であった。

④ 安全性

ア. 副作用の発現状況

安全性評価対象症例 1371 例のうち、副作用は 915 例に 1797 件発現し、副作用発現率は 66.74%であった。主な副作用は食欲減退 400 件（29.18%）、光線過敏性反応 206 件（15.03%）、悪心 113 件（8.24%）、腹部不快感 88 件（6.42%）であった。

イ. 重点調査項目（光線過敏性反応）

安全性評価対象症例 1371 例のうち、光線過敏性反応は 206 例（15.03%）で発現し、そのうち 4 例が重篤症例であった。この 4 例を含めた 181 例（87.9%）が「回復」又は「軽快」した。また、重篤症例 4 例のうち 3 例を含めた 52 例が「投与中止」又は「休薬」したが、153 例（74.3%）が減量や治療薬投与等の対処療法により投与を継続した。なお、光曝露に伴う皮膚の発がんは認められなかった。

ウ. その他の主な副作用（消化器症状）

安全性評価対象症例 1371 例のうち、食欲減退、悪心及び腹部不快感を含む消化器症状は 570 例（41.58%）に発現した。消化器症状の中で最も発現率の高い食欲減退については、発現した 400 例のうち 321 例（80.25%）が「回復」又は「軽快」した。このうち 203 例（63.24%）は本剤の減量や治療薬の投与等の対処療法により本剤投与継続中に「回復」又は「軽快」した。一方で、安全性評価対象症例のうち 119 例（8.68%）が食欲減退により本剤の投与を中止した。

エ. 特別な背景を有する患者（肝機能障害、腎機能障害）

安全性評価対象症例 1371 例のうち肝機能障害を有する症例は 124 例であった。このうち 87 例において、食欲減退が 35 件（28.23%）、光線過敏性反応が 21 件（16.94%）、倦怠感が 12 件（9.68%）、肝機能異常が 9 件（7.26%）等、計 171 件の副作用がみられた。なお、肝機能障害の有無で副作用発現率に有意差は認められなかった。

安全性評価対象症例 1371 例のうち腎機能障害を有する症例は 47 例であった。このうち 31 例において、食欲減退 14 件（29.79%）、倦怠感 6 件（12.77%）、光線過敏性反応 5 件（10.64%）等、計 57 件の副作用がみられた。なお、腎機能障害の有無で副作用発現率に有意差は認められなかった。

表 V-12 肝機能障害及び腎機能障害の有無別の副作用発現率

機能障害の有無		発現例数/評価対象例数	発現率 (%)	p 値 (χ^2 検定)
肝機能障害	あり	87/124	70.16	0.3965
	なし	828/1247	66.40	
腎機能障害	あり	31/47	65.96	0.9078
	なし	884/1324	66.77	

副作用発現率 (%) = 副作用発現症例数/安全性評価対象症例数 × 100

⑤ 有効性

有効性評価対象症例のうち、投与開始前及び投与開始後の肺活量値がそろっている 689 例を評価対象症例とした。最長 2 年間の観察期間において、最終観察時点における投与開始前値からの肺活量変化量は -0.13L であった。

表 V-13 肺活量変化量

評価対象症例数	最終観察時までの日数 (中央値、日)	最終観察時の肺活量変化量	
		平均値 (L)	95%信頼区間
689	343	-0.13	(-0.15、-0.11)

肺活量変化量 = 投与中止・終了時肺活量値 - 投与開始前肺活量値
投与開始 4 週以内に中止した症例は除外した。

有効性評価対象症例のうち、急性増悪発現の有無を確認できた 1332 例を評価対象症例とした。最長 2 年間の観察期間において、本剤投与中、投与中止又は終了から 28 日以内における急性増悪発現率は 18.8% であった。

表 V-14 急性増悪の発現状況変化量

評価対象症例数	急性増悪発現症例数	急性増悪発現率	
		発現率 (%)	95%信頼区間
1332	251	18.8	(16.78、21.05)

急性増悪発現率 (%) = 急性増悪発現症例数/評価対象症例数 × 100

自覚症状（咳嗽・呼吸困難）については、投与開始 24 ヶ月時点において、評価対象症例の約 70~80% が「改善」又は「不変」であった。

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

該当資料なし

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、最新の電子添文を参照すること。

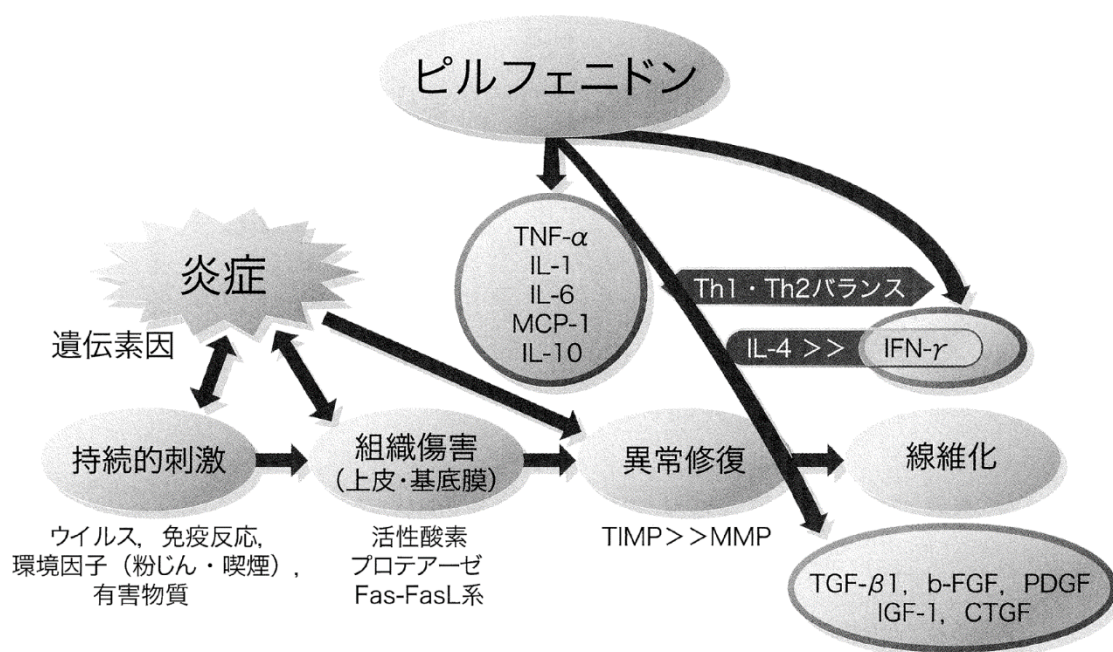
2. 薬理作用

(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、線維化形成に参与する増殖因子（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 [6]。

TNF- α	: 腫瘍壊死因子- α
IL	: インターロイキン
Th1・2	: ヘルパーT 細胞 1・2
IFN- γ	: インターフェロン- γ

TGF- β 1	: 形質転換増殖因子- β 1
b-FGF	: 塩基性線維芽細胞増殖因子
PDGF	: 血小板由来増殖因子



(一部改変)

西岡安彦ほか：日本胸部臨床. 2003；62（11 増刊）：S147

図VI-1 ピルフェニドンの抗線維化作用メカニズム

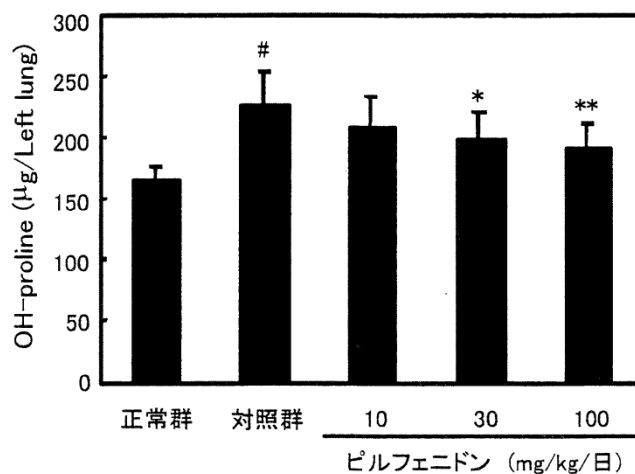
Fas-FasL	: Fass-Fas Ligand	TIMP	: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
MMP	: Matrix Metalloproteinase	PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor-1	CTGF	: Connective Tissue Growth Factor

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ブレオマイシン (BLM) 誘発マウス肺線維症モデルにおける抗線維化作用

① 抗線維化作用の評価

BLM 誘発マウス肺線維症モデルにおいて、ピルフェニドンは BLM 投与に伴うヒドロキシプロリン量の増加が、ピルフェニドン投与によって用量依存的に抑制され、抗線維化におけるピルフェニドン最小有効投与量は 30 mg/kg/日であった [7]。



平均値±標準偏差
n=10/群 (正常群のみ n=8)

: p<0.05 (vs 正常群、Student's t-test)

* : p<0.05 (vs 対照群、Dunnett's test)

** : p<0.01 (vs 対照群、Dunnett's test)

動物種 : マウス (ICR 系、雄、BLM 投与時 13 週齢)

肺線維症モデル作製法 ; BLM (10 mg/kg/日) 尾静脈 5 日間連続投与

投与方法 : BLM 投与初日 2 週間後から 4 週間反復経口投与

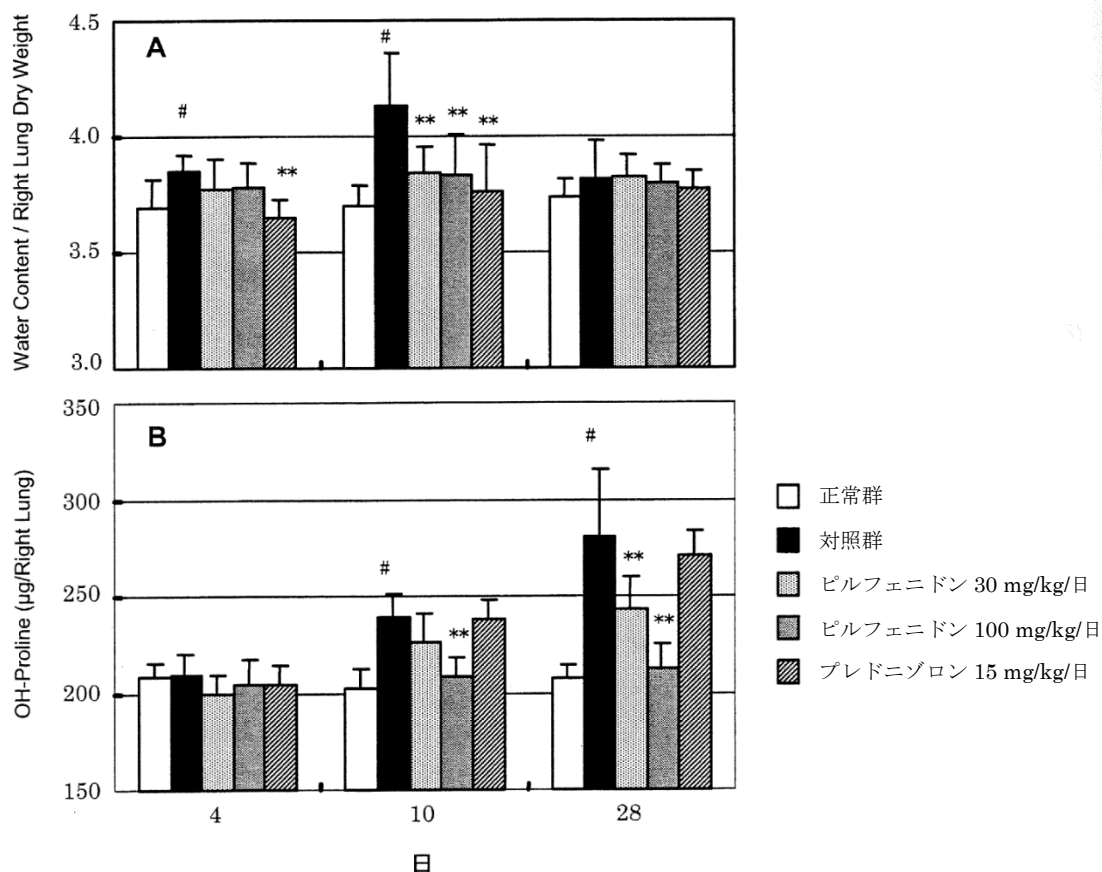
ピルフェニドン 10、30 及び 100 mg/kg/日、1 日 3 回分割

試験方法 : 左肺組織中のヒドロキシプロリン含量を定量

図VI-2 ヒドロキシプロリン量に対する作用

② 炎症性浮腫及びヒドロキシプロリン量に対する作用

BLM 誘発マウス肺線維症モデルにおいて、ピルフェニドンは BLM 投与によって 10 日目に最大となる炎症性浮腫及び 28 日目に最大となるヒドロキシプロリン量の増加を抑制した [7]。



平均値±標準偏差

n=10/群 (10 日目のピルフェニドン 100 mg/kg/日投与群のみ n=9)

: p<0.05 (vs 正常群、Student's t-test)

** : p<0.01 (vs 対照群、Dunnett's test)

動物種：マウス（ICR 系、雄、BLM 投与時 13 週齢）

肺線維症モデル作製法：BLM（10 mg/kg/日）尾静脈 5 日間連続投与

投与方法：BLM 投与初日から 4 日、10 日、28 日間反復経口投与

ピルフェニドン；30、100 mg/kg/日、1 日 3 回分割

プレドニゾロン；15 mg/kg/日、1 日 1 回

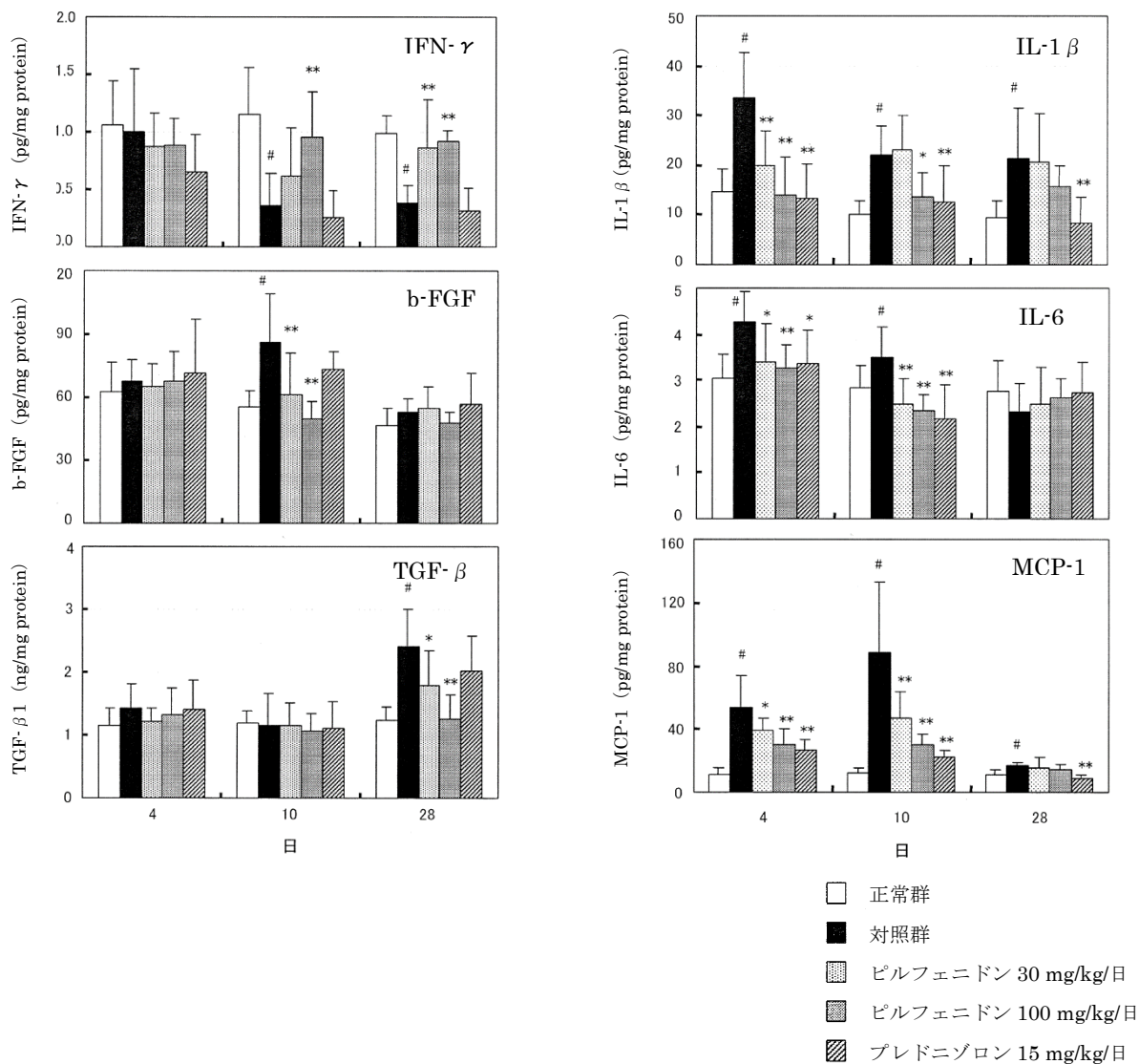
試験方法：炎症性浮腫；右肺摘出後、肺湿重量と乾燥重量を測定して肺浮腫の進行度を算出
 ヒドロキシプロリン量；右肺組織中のヒドロキシプロリン含量を定量

図VI-3 炎症性浮腫及びヒドロキシプロリン量に対する作用

③ 肺各種サイトカインに対する作用

BLM 誘発マウス肺線維症モデルにおいて、ピルフェニドンは用量依存的に IFN- γ レベルの低下を抑制し、b-FGF 及び TGF- β 1 の上昇も用量依存的に抑制した。

また、ピルフェニドン及びプレドニゾロンは共に炎症性浮腫を抑制し、炎症性サイトカインやケモカインである IL-1 β 、IL-6 及び単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) の増加を抑制した [7]。



平均値±標準偏差

n=10/群 (10 日目のピルフェニドン 100 mg/kg/日投与群のみ n=9)

: p<0.05 (vs 正常群、Student's t-test)

* : p<0.05 (vs 対照群、Dunnett's test)

** : p<0.01 (vs 対照群、Dunnett's test)

動 物 種 : マウス (ICR 系、雄、BLM 投与時 13 週齢)

肺線維症モデル作製法 ; BLM (10 mg/kg/日) 尾静脈 5 日間連続投与

投与方法 : BLM 投与初日から 4 日、10 日、28 日間反復経口投与

ピルフェニドン ; 30、100 mg/kg/日、1 日 3 回分割

プレドニゾロン ; 15 mg/kg/日、1 日 1 回

試験方法 : 採血し、酵素標識免疫測定法 (ELISA) で測定

図VI-4 肺各種サイトカインに対する作用

2) エンドトキシンによるマウス急性炎症モデルにおける作用

エンドトキシンによるマウス急性炎症モデル*を用いて、ピルフェニドンの抗炎症作用 ($n=62$)、組織傷害保護作用 ($n=16$) 及び炎症性サイトカイン産生に対する作用 ($n=30$) を検討した。

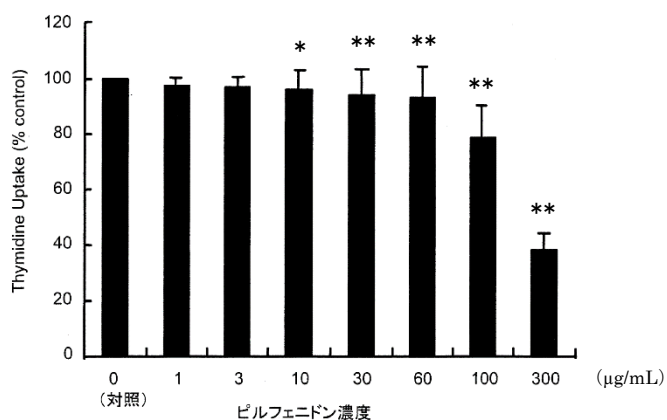
ピルフェニドンは肝細胞の傷害を抑制し、大腸菌由来リポ多糖 (LPS) 投与からピルフェニドン投与までの時間間隔が短い程、致死率は低下した。

ピルフェニドンは LPS 投与による炎症性サイトカイン $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-12 及び $\text{IFN-}\gamma$ の産生を用量依存的に有意に抑制し、抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生を用量依存的に著しく亢進させた。また、組織傷害に続発する線維化への影響を評価するため、LPS 投与されたマウスの肝臓組織中の $\text{TGF-}\beta 1$ の動態を検討したところ、ピルフェニドンは $\text{TGF-}\beta 1$ の上昇を有意に抑制した [8] ($p<0.01$ vs 対照群、Dunnett's test)。

* : マウス (C57BL/6、雌) に LPS (50 $\mu\text{g/kg}$) 及び D-gal (250 $\mu\text{g/kg}$) を単回腹腔内投与

3) 培養細胞を用いた *in vitro* 試験

ヒト線維芽細胞増殖抑制作用、ヒト線維芽細胞コラーゲン産生抑制作用、ヒト単球 THP-1 細胞における $\text{TGF-}\beta 1$ 産生抑制作用及びヒト単球 THP-1 細胞における $\text{TNF-}\alpha$ 産生抑制作用において、最小有効濃度はそれぞれ 10、30、6 及び 6 $\mu\text{g/mL}$ であった [9]。

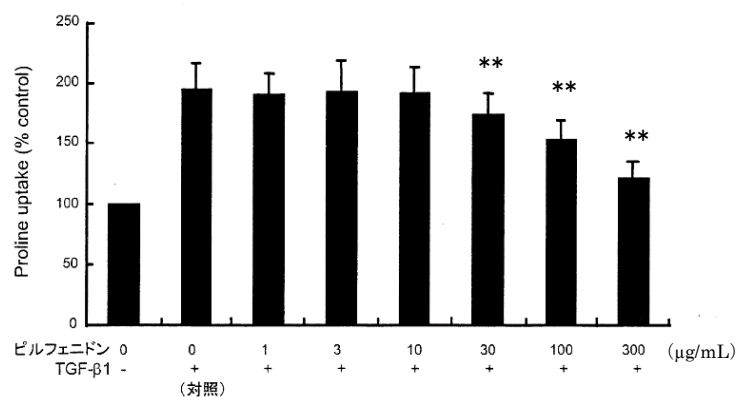


$n=3$ /群で実施した実験を 4 回実施したその %control の平均値 $\pm$ 標準偏差

* : $p<0.05$ [vs 対照群 (無添加)、乱塊法の誤差分散を用いた Dunnett's test]

** : $p<0.01$ [vs 対照群 (無添加)、乱塊法の誤差分散を用いた Dunnett's test]

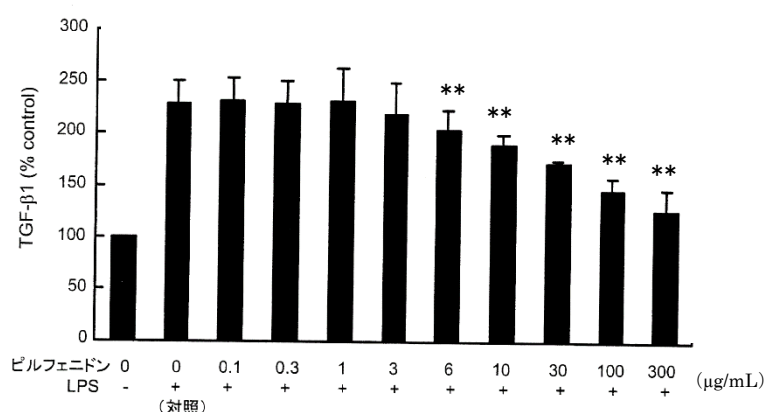
図VI-5 ヒト線維芽細胞の増殖に対するピルフェニドンの抑制作用



$n=3$ /群で実施した実験を 4 回実施したその%control の平均値±標準偏差

** : $p<0.01$ [vs 対照群 (TGF- β 1+, ピルフェニドン無添加)、乱塊法の誤差分散を用いた Dunnett's test]

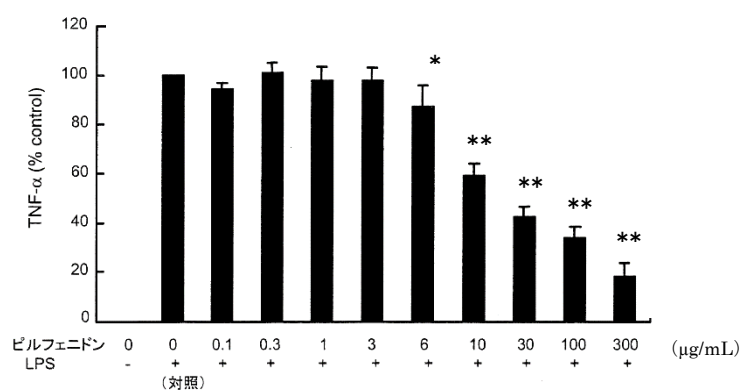
図VI-6 ヒト線維芽細胞のコラーゲン産生に対するピルフェニドンの抑制作用



$n=4$ /群で実施した実験を 4 回実施したその%control の平均値±標準偏差

** : $p<0.01$ [vs 対照群 (LPS+, ピルフェニドン無添加)、乱塊法の誤差分散を用いた Dunnett's test]

図VI-7 LPS 刺激ヒト単球 THP-1 細胞における TGF- β 1 産生に対するピルフェニドンの抑制作用



$n=4$ /群で実施した実験を 4 回実施したその%control の平均値±標準偏差

* : $p<0.05$ [vs 対照群 (LPS+, ピルフェニドン無添加)、乱塊法の誤差分散を用いた Dunnett's test]

** : $p<0.01$ [vs 対照群 (LPS+, ピルフェニドン無添加)、乱塊法の誤差分散を用いた Dunnett's test]

図VI-8 LPS 刺激ヒト単球 THP-1 細胞における TNF- α 産生に対するピルフェニドンの抑制作用

(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

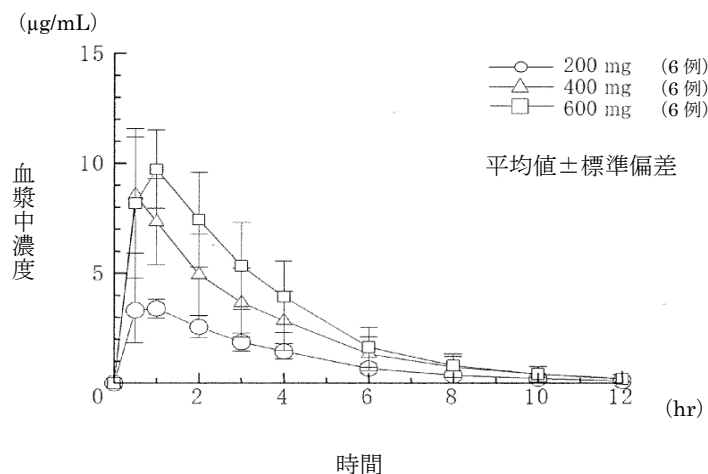
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

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 200 mg、400 mg 及び 600 mg を空腹時※単回経口投与したときの血漿中濃度を図VII-1 に、薬物動態パラメータを表VII-1 に示す。C_{max}、AUC はいずれも投与量に比例して増加した [1]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）



図VII-1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表VII-1 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48 hr} (µg · 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

注意：異なる被験者群による

（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

AUC_{0-48 hr}：投与後 0 から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

〔参 考〕

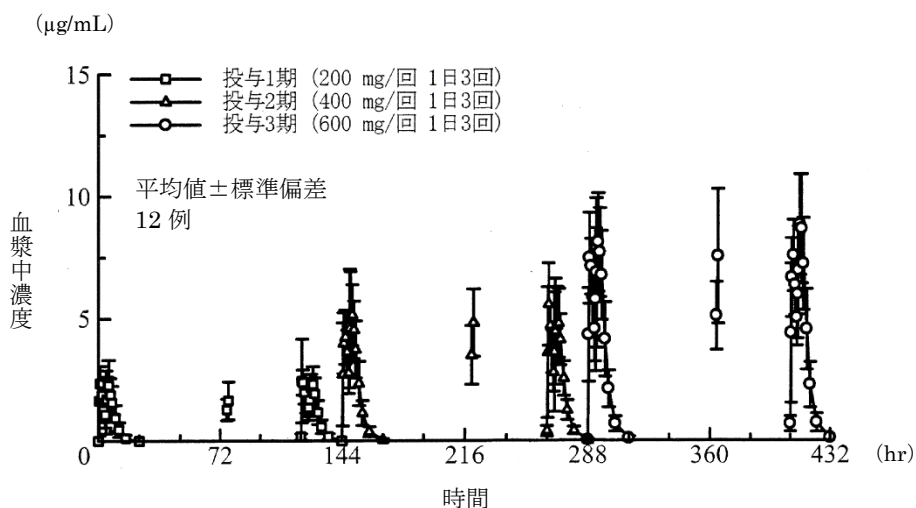
健康成人男性各 6 例にピルフェニドン 200 mg、400 mg 及び 600 mg を空腹時※単回経口投与したとき、ピルフェニドン-5-カルボン酸体（主代謝物）の C_{max}、AUC はいずれも投与量にほぼ比例して増加した [1]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 食後反復投与

健康成人男性 12 例にピルフェニドン 200 mg、400 mg 及び 600 mg 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血漿中濃度を図Ⅶ-2 に、薬物動態パラメータを表Ⅶ-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 C_{max} 、AUC はいずれも投与量にほぼ比例して増大した [1]。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）



図Ⅶ-2 食後反復経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表Ⅶ-2 食後反復経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

1 回投与量 (mg)	例数	投与日 (通算)	C _{max} 0-4 hr ^{*1} (μg/mL)	T _{max} 0-4 hr ^{*1} (hr)	C _{max} 4-24 hr ^{*2} (μg/mL)	T _{max} 4-24 hr ^{*2} (hr)	AUC _{0-24 hr} ^{*3} (μg・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		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		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

$C_{max\ 0-4\ hr}$ ：投与後 0 から 4 時間までの最高血漿中濃度

$T_{max\ 0-4\ hr}$ ：投与後 0 から 4 時間までの最高血漿中濃度到達時間

$C_{max\ 4-24\ hr}$ ：投与後 4 から 24 時間までの最高血漿中濃度

$T_{max\ 4-24\ hr}$ ：投与後 4 から 24 時間までの最高血漿中濃度到達時間

$AUC_{0-24\ hr}$ ：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

3) 患者

慢性型の特発性間質性肺炎*患者 15 例にピルフェニドン 200 mg を食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表Ⅶ-3 に示す。C_{max} 及び T_{max} を健康成人（投与量 400 mg、食後）と比較し、患者における血漿中濃度推移は健康成人とほぼ類似すると考えられた。

また、特発性肺線維症患者 143 例に食後反復経口投与したとき、C_{max} は投与量に比例して増加した [1]。

*：慢性型の特発性間質性肺炎は、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では「特発性肺線維症」と「その他原因不明の間質性肺炎」に区別されているがその大部分は「特発性肺線維症」であり、「特発性肺線維症」の同義名称としている。

表Ⅶ-3 食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（患者及び健康成人）

対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-last} (µg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
患者	200	15	2.70 ± 0.70	1.76 ± 1.11	7.31 ± 1.58	3.53 ± 2.21* ¹
健康成人	400	6	4.88 ± 1.72	1.83 ± 0.75	22.13 ± 10.63* ²	1.77 ± 0.55

*1：12 例

(測定法：HPLC) (平均値±標準偏差)

*2：AUC_{0-48 hr}

AUC_{0-last}：最終測定可能時点までの AUC

(3) 中毒域

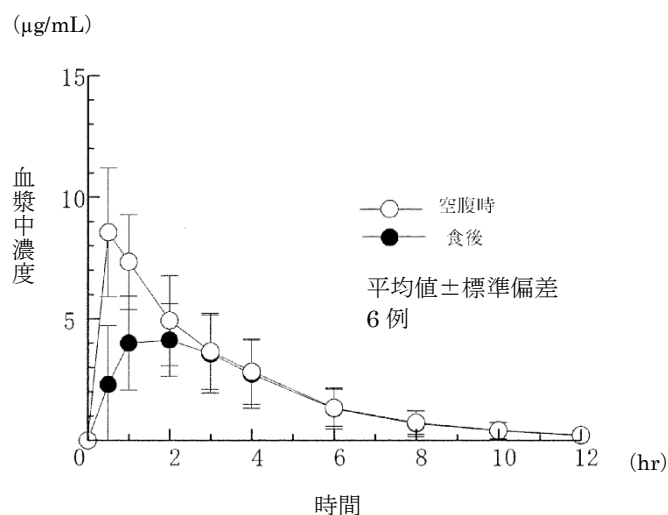
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人男性 6 例にピルフェニドン 400 mg 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Ⅶ-3 に、薬物動態パラメータを表Ⅶ-4 に示す。食事により $C_{\max}$ 、AUC は有意に低下し、 $T_{\max}$ は有意に遅延した [1] [2] (クロスオーバー分散分析)。(「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）



図Ⅶ-3 食後及び空腹時単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表Ⅶ-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（健康成人）

投与量 (mg)	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)	$\text{AUC}_{0-48 \text{ hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (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
p 値		0.0024**	0.0179*	0.0307*	0.1373

*： $p < 0.05$ 、**： $p < 0.01$ （クロスオーバー分散分析）（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

特発性肺線維症の患者を対象とした第Ⅲ相試験において、 $C_{\max}$ が食欲不振・食欲減退、光線過敏症及び γ -GTP 上昇の発現に影響を及ぼすことが示されたため、本剤は $C_{\max}$ が低下する食後に投与すべきであると考えられた。

2) 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」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

慢性型の特発性間質性肺炎*患者 12 例にピルフェニドン 200 mg を食後単回経口投与したとき、吸収速度定数は $6.8053 \pm 6.8869 \text{ hr}^{-1}$ (平均値±標準偏差) であった [1]。

(3) 消失速度定数

慢性型の特発性間質性肺炎*患者 12 例にピルフェニドン 200 mg を食後単回経口投与したとき、消失速度定数は $0.2758 \pm 0.1574 \text{ hr}^{-1}$ (平均値±標準偏差) であった [1]。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

慢性型の特発性間質性肺炎*患者 12 例にピルフェニドン 200 mg を食後単回経口投与したとき、分布容積は $54.495 \pm 12.994 \text{ L}$ (平均値±標準偏差) であった [1]。

(6) その他

該当資料なし

*：慢性型の特発性間質性肺炎は、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では「特発性肺線維症」と「その他原因不明の間質性肺炎」に区別されているがその大部分は「特発性肺線維症」であり、「特発性肺線維症」の同義名称としている。

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

絶食したラット (SD 系、雄 $n=3$ /群) の消化管ループに ^{14}C -ピルフェニドン 20 mg/kg を注入したときの吸収は、十二指腸と空腸が最も速やかで、次いで回腸と結腸であり、胃からの吸収は最も遅かった [10]。

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

妊娠ラット（SD 系、雌 $n=4$ ）に ^{14}C -ピルフェニドン 100 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児の全身及び臓器・組織中放射能濃度は、投与後 30 分に最高濃度を示し、母動物の血漿中放射能濃度の約 1/2 であった。ピルフェニドンはラットにおいて胎盤を通過し胎児へ移行することが認められている [11]。

(3) 乳汁への移行性

哺乳ラット（SD 系、雌 $n=5$ ）に ^{14}C -ピルフェニドン 100 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能は、投与後 0.42 時間に血漿中放射能とほぼ同程度の最高濃度を示した。ピルフェニドンはラットにおいて乳汁中への移行が認められている [12]。

(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

ラット（SD 系、雄 $n=4$ /群）に ^{14}C -ピルフェニドン 100 mg/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 [13]。

薬効標的臓器である肺中の未変化体濃度について、BLM 誘発マウス肺線維症モデル（ICR 系、雄 $n=4$ /群）を用いて検討した。ピルフェニドンを 10 mg/kg 及び 33.3 mg/kg で単回経口投与したときの肺中未変化体濃度は、いずれも血漿中未変化体濃度と同程度の値を示し、肺への移行は良好であった [14]。

表Ⅶ－5 血漿及び肺中未変化体の薬物動態パラメータ（BLM 誘発マウス）

投与量 (mg/kg)	n	組織名	$C_{\max}^{*1}$ ($\mu\text{g/mL or g}$)	$T_{\max}^{*2}$ (hr)	$AUC_{0-6\text{ hr}}^{*2}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL or g}$)
10	4	血漿	3.59 $\pm$ 1.12	0.167	2.13
		肺	3.97 $\pm$ 1.17	0.167	2.18
33.3	4	血漿	18.6 $\pm$ 1.3	0.167	7.54
		肺	16.6 $\pm$ 0.7	0.167	7.33

（測定法：HPLC）（*1：平均値 $\pm$ 標準偏差、*2：平均値）

$AUC_{0-6\text{ hr}}$ ：投与後 0 から 6 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

(6) 血漿蛋白結合率

健康成人男性 6 例にピルフェニドン 600 mg 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 [1] (*ex vivo*)。

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表Ⅶ-6 血清蛋白結合率（健康成人）

	例数	血清蛋白結合率 (%)		
		最小値	最大値	平均
投与 1 時間後	6	54.16	59.31	56.36 ± 1.75
投与 3 時間後		54.89	62.47	59.26 ± 2.50

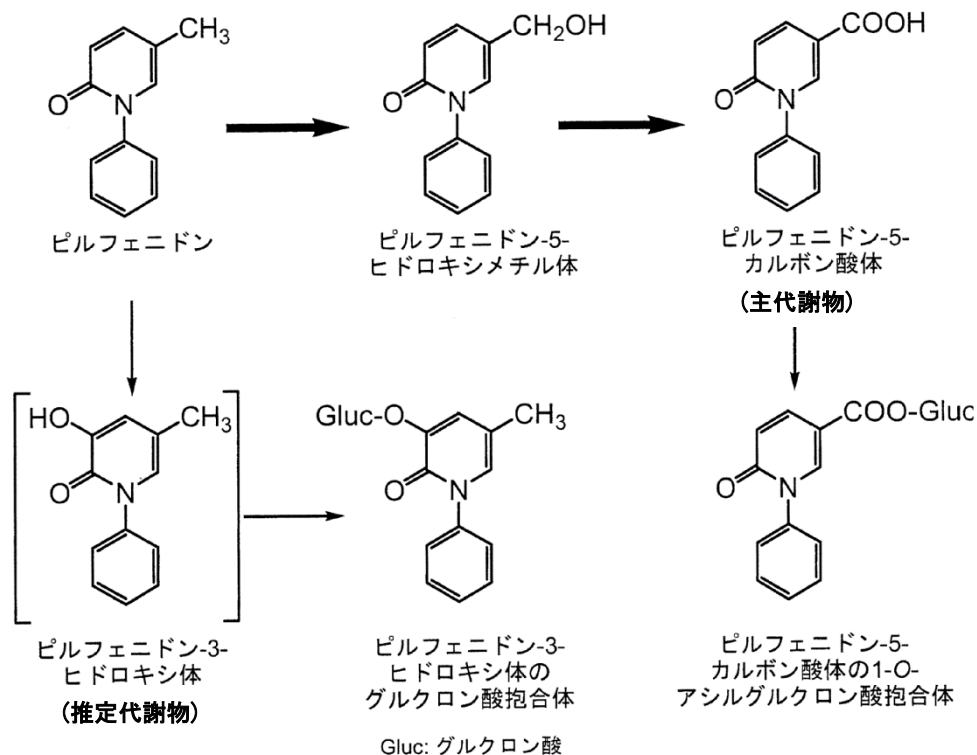
（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ラット（SD 系、雄）の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物並びにイヌ（ビーグル、雄）の血漿、尿及び糞中代謝物からピルフェニドンの代謝経路を推定した。

ピルフェニドンは、主にピリドン環の 5-メチル基が酸化的代謝を受けピルフェニドン-5-ヒドロキシメチル体となり、更に酸化的代謝を受けピルフェニドン-5-カルボン酸体（主代謝物）となる [15]。



図Ⅶ-4 ピルフェニドンの推定代謝経路（ラット、イヌ）

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ピルフェニドンはヒト肝ミクロソームにおいて、主に肝代謝酵素チトクローム P450（CYP）1A2 で代謝され、CYP2C9、2C19、2D6 及び 2E1 も本剤の代謝に関与している [16] (*in vitro*)。
（「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照）

(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

LPS 投与マウス（C57BL/6、雌 $n=3$ /群）において、ピルフェニドン-5-カルボン酸体（主代謝物）にはほとんど活性が認められなかった [6]。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主にピルフェニドン-5-カルボン酸体（主代謝物）として尿中に排泄される [1]。

(2) 排泄率

健康成人男性各 6 例にピルフェニドン 200 mg、400 mg 及び 600 mg 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 [1]。

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

表Ⅶ-7 尿中排泄率（空腹時単回経口投与）

投与量 (mg)	例数	尿中排泄率 (%)		
		ピルフェニドン	ピルフェニドン-5-カルボン酸体*	合計
200	6	0.10 ± 0.10	87.65 ± 1.94	87.76 ± 1.90
400	6	0.17 ± 0.13	88.56 ± 7.09	88.74 ± 6.98
600	6	0.14 ± 0.09	91.71 ± 3.44	91.85 ± 3.45

（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

*：ピルフェニドン-5-カルボン酸体の排泄量をピルフェニドン重量になるように分子量換算

注意：異なる被験者群による

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。

（解 説）

国内の承認時までの臨床試験において、光線過敏症が 137 例（51.7%）に発現している。しかし、モルモットを用いた皮膚光毒性試験において認められた皮膚光毒性に対するサンスクリーンの予防効果を検討した結果、SPF50 +、PA +++のサンスクリーンに予防効果が認められた。また、国内第Ⅲ相試験では、治験実施計画書に「強い紫外線にあたることをできるだけ避け、外出時には長袖、帽子の着用や日焼け止め〔長波長紫外線（UVA）曝露に対する防護効果の強い PA +++の製品が望ましい〕の使用を心がけること」と記載し注意を促した。その結、第Ⅱ相試験と比較し、光線過敏症の発現頻度は低下しなかったが、重症度を軽減し（第Ⅱ相試験：軽度約 48%、中等度約 52%、第Ⅲ相試験：軽度約 71%、中等度約 29%）、光線過敏症による中止率を

低下させることができた。（第Ⅱ相試験：約 11%、第Ⅲ相試験：約 3%）

以上の結果から、生活指導により光線過敏症によるリスクを軽減できると考え、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、及び、発疹やそう痒等の皮膚の異常が認められた場合には、速やかに受診するように患者に指導すること。

SPF：紫外線防御指数

PA：UVA 防御指数

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。

（解 説）

国内の承認時までの臨床試験において、傾眠が 23 例（8.7%）、浮動性めまいが 12 例（4.5%）発現している。したがって、危険を伴う機械の操作（車の運転、重機の操縦等）に従事しないよう患者に指導すること。

「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用 ◆ 副作用頻度一覧表等」の項参照

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〕

（解 説）

国内の承認時までの臨床試験において、肝機能障害、黄疸が報告されている。本剤投与中は肝機能検査を定期的に行い、患者の状態を十分に観察する。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

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。

（解 説）

国内の承認時までの臨床試験において、高度な腎機能障害を有する患者は除外されており、腎機能障害を有する患者での使用経験は少ないことから、腎機能障害のある患者へは慎重に投与すること。

(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。

(解 説)

国内の承認時までの臨床試験において黄疸等を伴う重篤な肝機能障害が報告されている。また、本剤の主な代謝部位が肝臓であることから、本剤を肝機能障害のある患者に投与した場合に、肝機能障害を悪化させる可能性があると考えられる。したがって、肝機能障害のある患者では肝機能検査値の変動に注意するなど、慎重に投与すること。

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(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 [11][17]。

(解 説)

国内の承認時までの臨床試験において、妊娠中の患者に対する使用経験はなく、安全性は確立されていない。一方、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 1000 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、1000 mg/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 [11][17]。

<ウサギ>

妊娠ウサギにピルフェニドンを 30、100 及び 300 mg/kg/日の用量で反復経口投与したとき、100 mg/kg/日の用量で早産、300 mg/kg/日の用量で流産が少数例で認められた [11][17]。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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 [12][17]。

(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 [12][17]。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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。

(解 説)

国内の承認時までの臨床試験において、65 歳以上の高齢者における副作用、臨床検査値の異常変動の発現頻度を表Ⅷ－1 に示す。

表Ⅷ－1 年齢別副作用発現頻度

年齢	副作用発現率
全例	91.3% (242 例/265 例)
35 歳以上 50 歳未満	75.0% (6 例/ 8 例)
50 歳以上 65 歳未満	90.7% (97 例/107 例)
65 歳以上 75 歳未満	92.7% (139 例/150 例)

特発性肺線維症の患者は高齢者が多く、一般的に高齢者は生理機能が低下しており、副作用が発現しやすい傾向にあることから、慎重に投与することが必要である。

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 [18]。	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 [18]。	
タバコ	本剤の AUC が約 50% に減少したとの報告がある [19]。	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]

（解 説）

国内の承認時までの臨床試験において、AST、ALT 上昇、黄疸等が発現し、血液凝固系異常が認められるなど肝不全状態であったと考えられる重篤な症例が 1 例報告されたことから、「重大な副作用」に「肝機能障害、黄疸」を記載し、注意喚起した。

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]

（解 説）

国内において、本剤との因果関係が否定できない「無顆粒球症」、「発熱性好中球減少症」の副作用が同一症例で1例報告されたことから、「重大な副作用」の項に追記して注意を喚起した。また、無顆粒球症、好中球減少は白血球減少を伴うことから、「白血球減少」を「重大な副作用」の項に追記し、更なる注意喚起を図った。以下に国内において報告された症例の概要を示す。

症例の概要（無顆粒球症、白血球減少、好中球減少）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用				
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
男・50 代	特発性間質性肺炎（C 型肝炎）	600 mg 21 日間 1200 mg 4 日間	投与 149 日前	慢性 C 型肝炎を発症 特発性間質性肺炎を発症 プレドニゾロン 50 mg/日投与開始 副作用予防（ステロイド）にファモチジン 10 mg ×2 回/日投与開始（本剤中止後も継続） 特発性間質性肺炎に対し、本剤 600 mg/日投与開始			
既往歴		盲腸手術、腎炎	投与開始日	特発性間質性肺炎に対し、本剤 600 mg/日投与開始			
			3 日目	プレドニゾロン投与中止			
			22 日目	本剤 1200 mg/日に増量			
			25 日目	発熱性好中球減少症、無顆粒球症が発現			
			26 日目 (本剤中止日)	発熱にて救急外来。好中球 100/mm ³ 以下となり入院。CT 上では明らかな間質性肺炎の合併はなし。本剤の投与を中止し、セフェビム塩酸塩 1 g ×3 回/日投与開始			
併用薬			中止 4 日後	血液内科受診にて、G-CSF 75 μg/日を投与し、クリーンベッド導入			
			5 日後	発熱が改善			
			10 日後	顆粒球が改善し、G-CSF 投与中止 (発熱性好中球減少症、無顆粒球症が回復)			
併用薬		プレドニゾロン、ファモチジン、メコバラミン、ゾピクロン、リン酸ピリドキサル、アレンドロン酸ナトリウム水和物、センノシド、レバミピド、ウルソデオキシコール酸					
臨床検査 の推移		投与 4 日前	投与開始			投与中止	
			1 日目	8 日目	25 日目（発現日）	10 日後	
	白血球数 (/mm ³)	13100	13200	12700	2600	15900	
	好中球数 (/mm ³)	9563	9636	10541	130	12400	

(2) その他の副作用

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		

◆ 副作用頻度一覧表等

1) 副作用及び臨床検査値の異常変動の発現頻度

承認時における安全性評価対象例 265 例中、副作用は 233 例 (87.9%) に認められた。主なものは、光線過敏症 137 例 (51.7%)、食欲不振 61 例 (23.0%)、胃不快感 37 例 (14.0%)、嘔気 32 例 (12.1%) であった。

また、臨床検査値の異常変動は安全性評価対象例 265 例中 120 例 (45.3%) に認められた。主なものは、 γ -GTP 上昇 53 例 (20.0%) であった。

表Ⅷ－2 副作用及び臨床検査値の異常変動の発現状況

	安全性評価対象例数	
	265 例	
	副作用発現例数	副作用発現率 (%)
副作用 (全体)	242	91.3
症状	233	87.9
臨床検査値	120	45.3

< 症状 >

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
心臓障害	動悸	3	1.1
	心室性頻脈	2	0.8
	狭心症	1	0.4
	不整脈	1	0.4
	第二度房室ブロック	1	0.4
	上室性期外収縮	1	0.4
	頻脈	1	0.4
耳及び迷路障害	回転性めまい	1	0.4
	耳垢栓塞	1	0.4
眼障害	眼の異常感	2	0.8
	結膜炎	1	0.4
	眼瞼紅斑	1	0.4
	流涙増加	1	0.4
	高眼圧症	1	0.4
	視覚障害	1	0.4
胃腸障害	胃不快感	37	14.0
	悪心	32	12.1
	下痢	18	6.8
	消化不良	16	6.0
	腹部膨満	11	4.2
	嘔吐	11	4.2
	便秘	10	3.8
	腹痛	5	1.9
	胃炎	5	1.9
	口内炎	5	1.9
	腹部不快感	4	1.5
	上腹部痛	4	1.5
	口唇炎	4	1.5
	逆流性食道炎	4	1.5
	胃潰瘍	3	1.1
	十二指腸潰瘍	2	0.8
	びらん性胃炎	2	0.8
	口唇乾燥	2	0.8
	食道炎	2	0.8
	おくび	1	0.4

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
胃腸障害	変色便	1	0.4
	舌炎	1	0.4
	痔核	1	0.4
	過敏性腸症候群	1	0.4
	口腔内不快感	1	0.4
	肛門周囲炎	1	0.4
	変色歯	1	0.4
	食道ポリープ	1	0.4
	口唇びらん	1	0.4
	心窩部不快感	1	0.4
	口の錯感覚	1	0.4
全身障害及び投与局所様態	倦怠感	20	7.5
	発熱	9	3.4
	異常感	5	1.9
	胸部不快感	4	1.5
	口渇	3	1.1
	熱感	2	0.8
	無力症	1	0.4
	胸痛	1	0.4
	悪寒	1	0.4
	顔面浮腫	1	0.4
	疲労	1	0.4
肝胆道系障害	胆管炎	1	0.4
	黄疸	1	0.4
感染症及び寄生虫症	蜂巣炎	1	0.4
	憩室炎	1	0.4
	毛包炎	1	0.4
	食道カンジダ症	1	0.4
	外耳炎	1	0.4
	爪囲炎	1	0.4
	肺炎	1	0.4
	鼻炎	1	0.4
	口腔真菌感染	1	0.4
傷害、中毒及び処置合併症	挫傷	1	0.4
臨床検査	体重減少	11	4.2
	尿中白血球陽性	1	0.4
	駆出率減少	1	0.4
	潜血陽性	1	0.4
	尿検査異常	1	0.4
代謝及び栄養障害	食欲不振	50	18.9
	食欲減退	11	4.2
	痛風	1	0.4
筋骨格系及び結合組織障害	背部痛	4	1.5
	四肢痛	3	1.1
	筋力低下	2	0.8
	関節痛	1	0.4
	筋骨格痛	1	0.4
	筋痛	1	0.4
	変形性脊椎炎	1	0.4
	筋骨格硬直	1	0.4
	四肢不快感	1	0.4
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	肺の悪性新生物	4	1.5
	胃癌	3	1.1
	腎細胞癌、病期不明	1	0.4

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
神経系障害	傾眠	23	8.7
	浮動性めまい	12	4.5
	頭痛	12	4.5
	味覚異常	8	3.0
	体位性めまい	4	1.5
	感覚鈍麻	3	1.1
	意識消失	3	1.1
	知覚過敏	2	0.8
	振戦	2	0.8
	てんかん	1	0.4
	顔面神経麻痺	1	0.4
	味覚減退	1	0.4
	錯感覚	1	0.4
	嗅覚錯誤	1	0.4
	感覚障害	1	0.4
精神障害	不眠症	3	1.1
	不快気分	1	0.4
	神経症	1	0.4
腎及び尿路障害	円柱尿	2	0.8
	水腎症	2	0.8
	腎結石症	1	0.4
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	特発性肺線維症	5	1.9
	呼吸困難	2	0.8
	鼻漏	2	0.8
	咳嗽	1	0.4
	喀血	1	0.4
	過換気	1	0.4
	間質性肺疾患	1	0.4
	鼻閉	1	0.4
	咽喉頭疼痛	1	0.4
	胸膜炎	1	0.4
	呼吸不全	1	0.4
	咽喉頭不快感	1	0.4
皮膚及び皮下組織障害	光線過敏性反応	137	51.7
	発疹	15	5.7
	紅斑	9	3.4
	そう痒症	7	2.6
	湿疹	6	2.3
	薬疹	3	1.1
	扁平苔癬	3	1.1
	皮膚炎	2	0.8
	皮膚剥脱	2	0.8
	蕁麻疹	2	0.8
	皮脂欠乏性湿疹	1	0.4
	貨幣状湿疹	1	0.4
	多形紅斑	1	0.4
	多汗症	1	0.4
	苔癬化	1	0.4
	痒疹	1	0.4
	丘疹	1	0.4
	中毒性皮疹	1	0.4
	色素沈着障害	1	0.4
血管障害	血管炎	2	0.8
	ほてり	2	0.8

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.9.1) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

<臨床検査値>

臨床検査値異常	発現例数	発現率 (%)	臨床検査値異常	発現例数	発現率 (%)
γ -GTP 増加	53	20.0	プロトロンビン時間延長	2	0.8
CRP 増加	28	10.6	APTT 時間延長	1	0.4
ALT (GPT) 増加	24	9.1	APTT 時間短縮	1	0.4
AST (GOT) 増加	21	7.9	抱合ビリルビン増加	1	0.4
LDH 増加	18	6.8	血中アルブミン減少	1	0.4
Al-P 増加	14	5.3	血中カルシウム増加	1	0.4
尿中血陽性	13	4.9	血中コリンエステラーゼ減少	1	0.4
白血球数増加	12	4.5	血中クレアチニン増加	1	0.4
好酸球数増加	11	4.2	血中フィブリノゲン減少	1	0.4
血中コレステロール増加	9	3.4	血中カリウム減少	1	0.4
好中球数増加	9	3.4	凝固因子減少	1	0.4
尿中蛋白陽性	8	3.0	ヘパプラスチン減少	1	0.4
血中尿素増加	7	2.6	単球数増加	1	0.4
ヘモグロビン減少	6	2.3	総蛋白減少	1	0.4
赤血球数減少	5	1.9	総蛋白増加	1	0.4
白血球数減少	4	1.5	プロトロンビン時間短縮	1	0.4
血中ビリルビン増加	3	1.1	チモール混濁反応異常	1	0.4
白血球百分率数異常	3	1.1	硫酸亜鉛混濁反応異常	1	0.4
尿中ブドウ糖陽性	3	1.1	尿中ビリルビン増加	1	0.4
ヘマトクリット減少	3	1.1	血小板数増加	1	0.4
リンパ球数減少	3	1.1	尿中ウロビリルビン陽性	1	0.4
リンパ球数増加	2	0.8	抗好中球細胞質抗体増加	1	0.4
血小板数減少	2	0.8	リンパ球形態異常	1	0.4

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.9.1) の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計
 APTT : 活性化部分トロンボプラスチン時間

2) 光線過敏症及び胃腸障害（食欲不振・食欲減退） [2] [4]

① 光線過敏症の重症度と処置別件数

第Ⅲ相試験では光線過敏症に対する予防対策※を徹底したため、重症度を軽減し、中止例の発現を抑えることができた。

※：患者に対する「強い紫外線にあたることをできるだけ避け、外出時には長袖、帽子の着用や日焼け止め（UVA 曝露に対する防護効果の強い PA +++ の製品が望ましい。）の使用を心がける。」の注意喚起

表Ⅷ－3 有害事象の処置と程度（光線過敏症）

程度 処置	第Ⅲ相試験						第Ⅱ相試験		
	1800 mg/日群			1200 mg/日群			1800 mg/日群		
	軽度	中等度	計	軽度	中等度	計	軽度	中等度	計
継続*	44	4	48 (68.6%)	29	3	32 (80.0%)	14	2	16 (32.0%)
減量	4	9	13 (18.6%)	2	1	3 (7.5%)	3	4	7 (14.0%)
休薬	1	5	6 (8.6%)	1	2	3 (7.5%)	5	14	19 (38.0%)
中止	1	2	3 (4.3%)	0	2	2 (5.0%)	2	6	8 (16.0%)
計	50 (71.4%)	20 (28.6%)	70	32 (80.0%)	8 (20.0%)	40	24 (48.0%)	26 (52.0%)	50

※：処置「該当せず」を含む。高度の症例はなし。

注意：試験別の頻度集計

② 胃腸障害（食欲不振・食欲減退）の発現時期

第Ⅱ相試験では 600 mg/日を 2 日間、1200 mg/日を 2 日間投与し、1800 mg/日にまで漸増したところ、胃腸障害の発現が投与初期に集中したため、第Ⅲ相試験では 600 mg/日で 2 週間、1200 mg/日で 2 週間と漸増期間を延長して実施した。

漸増期間の延長により、試験期間中の胃腸障害の全発生件数に占める漸増期間中に発生した胃腸障害の件数の割合は低下した。

表Ⅷ－4 胃腸障害の発現時期

時期	1 週間（漸増期：第Ⅱ相試験）	12 週まで*1	24 週まで*1	36 週まで*1	最終観察時	計
	4 週間（漸増期：第Ⅲ相試験）					
第Ⅱ相試験： 消化管障害*2	64 (41.0%)	55 (35.2%)	20 (12.8%)	10 (6.4%)	7 (4.5%)	156
第Ⅲ相試験： 胃腸障害*3	30 (19.6%)	51 (33.3%)	30 (19.6%)	19 (12.4%)	23 (15.0%)	153

*1：漸増期終了からの期間

*2：J-ART に基づく有害事象名

*3：MedDRA/J に基づく有害事象名。MedDRA/J に基づく集計の胃腸障害に食欲不振、食欲減退を加えた。

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。

(解 説)

日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日）「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」に基づく注意喚起である。

12. 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 [20]。

(解 説)

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 µg/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 C_{max} が 11.9 µg/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 1800 mg/日投与時の C_{max} は 10 µg/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 [20]。

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、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 [21]。 [8.1 参照]

(解 説)

モルモットを用いた皮膚光毒性試験において、40 mg/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 160 mg/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 [21]。

表Ⅷ-5 サンスクリーンを用いたピルフェニドンの皮膚光毒性抑制効果

サンスクリーンの種類	ピルフェニドンの皮膚光毒性抑制効果	
	紅斑抑制* (肉眼観察)	炎症性変化発現抑制* (病理組織学的観察)
サンスクリーン 1 (乳液、SPF20、PA+)	有意な効果なし	有意な効果なし
サンスクリーン 2 (乳液、SPF32、PA++)	有意な効果あり	有意な効果なし
サンスクリーン 3 (乳液、SPF50+、PA+++)	有意な効果あり	有意な効果あり
サンスクリーン 4 (クリーム、SPF50+、PA+++)	有意な効果あり	有意な効果あり

*：サンスクリーン非塗布群との比較 (スコア化による、 $p < 0.05$ 、Steel 法)

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 800 mg/kg/日以上、ラット 750 mg/kg/日以上) 及び子宮腫瘍 (ラット 1500 mg/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 [22]。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった [23]。

(解 説)

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 800 mg/kg/日以上、ラット 750 mg/kg/日以上) 及び子宮腫瘍 (ラット 1500 mg/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 [22][23]。

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 300 mg/kg）、心拍数増加（ラット、イヌともに 100 mg/kg 以上）が観察され、心電図では、房室ブロック（ラット 100 mg/kg 以上）、連発性の心室性期外収縮（ラット 300 mg/kg）、QTc 間隔への影響（イヌ 100 mg/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 [24]。

（解 説）

心血管系試験において、以下の結果が得られた [24]。

<ラット>

無麻酔ラットでは、100 mg/kg 以上の用量で心拍数増加及び房室ブロック、300 mg/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、100 mg/kg 以上の用量で心拍数増加、100 mg/kg の用量で QT 及び QTc 間隔の延長、300 mg/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、100 mg/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 µg/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

表Ⅸ-1 安全性薬理試験 [24] [25] [26] [27]

試験項目		動物種 (系統)	性 n/群	投与経路	投与量*1 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系	一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (ddY 系)	雄 4/群	経口	30 100 300	30 mg/kg : 軽度の鎮痛 (1/4 例)、軽度の眼瞼下垂 (1/4 例) 100 mg/kg : 鎮静 (4/4 例)、軽度の眼瞼下垂 (2/4 例)、異常姿勢 (3/4 例)、軽度の体温低下 (1/4 例) 300 mg/kg : 鎮静 (4/4 例)、眼瞼下垂 (4/4 例)、異常姿勢 (4/4 例)、体温低下 (4/4 例)、四肢の異常姿勢 (2/4 例)、よろめき歩行 (3/4 例)
		イヌ (ビーグル)	雄 4/群	経口	30 100 300	100 mg/kg : 嘔吐 (1/4 例)、移所運動亢進 (4/4 例)、飲水行動の増加 (3/4 例) 300 mg/kg : 嘔吐 (4/4 例)、移所運動亢進 (4/4 例)、飲水行動の増加 (4/4 例)
	嘔吐発現に関する検討	イヌ (ビーグル)	雄 4/群	経口	200	ピルフェニドン誘発嘔吐 (発現回数及び発現潜時) に対して、アザセトロン塩酸塩、メトクロプラミド塩酸塩 (いずれも 0.1 及び 0.3 mg/kg、静脈内) は抑制効果を及ぼさず
	自発運動に及ぼす影響	マウス (ddY 系)	雄 8/群	経口	30 100 300	100 mg/kg 以上 : 低下
	ペントバルビタール麻酔に及ぼす影響	マウス (ddY 系)	雄 8/群	経口	30 100 300	300 mg/kg : 麻酔時間延長
	電撃痙攣に及ぼす影響	マウス (ddY 系)	雄 8/群	経口	30 100 300	300 mg/kg : 痙攣閾値上昇
	ペンチレンテトラゾール痙攣に及ぼす影響	マウス (ddY 系)	雄 8/群	経口	30 100 300	300 mg/kg : 痙攣閾値上昇
	酢酸誘発ライジングに及ぼす影響 (疼痛反応)	マウス (ddY 系)	雄 10/群	経口	30 100 300	300 mg/kg : 発現回数抑制
	体温に及ぼす影響	マウス (ddY 系)	雄 6/群	経口	30 100 300	100 mg/kg 以上 : 低下
	視床下部細胞外ドパミン濃度に及ぼす影響	ラット (F344)	雌 6/群	経口	30 100 300	100 mg/kg 以上 : 上昇
	線条体細胞外ドパミン濃度に及ぼす影響	ラット (F344)	雌 6/群	経口	30 100 300	300 mg/kg : 軽度な減少

試験項目		動物種 (系統)	性 n/群	投与経路	投与量*1 (mg/kg)	特記すべき所見
心血管系	収縮期、拡張期及び平均 血圧、心拍数、腹部大動 脈血流量、心電図に及ぼ す影響	麻酔ラット (SD 系)	雄 6/群	十二指腸内	10 30 100 300	媒体： 心室性期外収縮 (2/6 例) 10 mg/kg： 心室性期外収縮 (3/6 例) 30 mg/kg： 平均血圧低下、収縮期血圧低下、拡張 期血圧低下、血流量増加、心室性期外 収縮 (3/6 例) 100 mg/kg： 平均血圧低下、収縮期血圧低下、拡張 期血圧低下、心拍数増加、血流量増加、 心室性期外収縮 (4/6 例) 300 mg/kg： 平均血圧低下、収縮期血圧低下、拡張 期血圧低下、心拍数増加、血流量増加、 心室性期外収縮 (5/6 例)、連続性の心 室性期外収縮 (2/6 例)、T 波の平低下 (1/6 例)
	収縮期、拡張期及び平均 血圧、心拍数、心電図に 及ぼす影響	無麻酔ラット (SD 系)	雄 6/群	十二指腸内	30 100 300	媒体： 心室性期外収縮 (2/6 例) 30 mg/kg： 心室性期外収縮 (2/6 例) 100 mg/kg： 心拍数増加、心室性期外収縮 (6/6 例)、 房室ブロック (1/6 例) 300 mg/kg： 平均血圧低下、収縮期血圧低下、拡張 期血圧低下、心拍数増加、心室性期外 収縮 (6/6 例)、連発性の心室性期外収 縮 (2/6 例)、房室ブロック (2/6 例)
	収縮期、拡張期及び平均 血圧、心拍数、心電図に 及ぼす影響	麻酔イヌ (ビーグル)	雄 4/群	十二指腸内	30 100 300	100 mg/kg 以上： 収縮期、平均及び拡張期血圧低下、心 拍数増加
		無麻酔イヌ (ビーグル)	雄 4/群	経口	30 100 300	100 mg/kg： 心拍数増加、QT 間隔延長、QTc 間隔 延長、嘔吐による一過性の徐脈 (1/4 例) 300 mg/kg： 心拍数増加、QT 及び QTc 間隔短縮傾 向、嘔吐による一過性の徐脈 (4/4 例)
	心筋活動電位に及ぼす影 響 (APD ₅₀ 、APD ₉₀ 、活 動電位振幅、静止膜電 位、最大立ち上がり速 度)	モルモット (Hartley 系)	雄 5/群	灌流液中に 適用	*3	ピルフェニドン 1000 µmol/L：APD ₅₀ 短縮 ピルフェニドン-5-カルボン酸体 影響なし
	hERG 電流に及ぼす影 響	hERG チャ ンネル発現 CHO-K1 細 胞*2	5/群	灌流液中に 適用	*4	ピルフェニドン 1000 µmol/L：抑制 ピルフェニドン-5-カルボン酸体 影響なし

APD₅₀：50%再分極時の活動電位持続時間

APD₉₀：90%再分極時の活動電位持続時間

試験項目		動物種 (系統)	性 n/群	投与経路	投与量*1 (mg/kg)	特記すべき所見
呼吸系	呼吸数及び呼吸量に及ぼす影響	麻酔ラット (SD 系)	雄 6/群	十二指腸内	10 30 100 300	30 mg/kg : 呼吸量増加 100 mg/kg 以上 : 呼吸量増加、呼吸数減少
	呼吸数及び血液ガスに及ぼす影響	無麻酔イス (ビーグル)	雄 4/群	経口	30 100 300	100 mg/kg : 動脈血酸素分圧増加 300 mg/kg : 呼吸数増加、動脈血 pH 増加
胃腸管系	摘出回腸自動運動に及ぼす影響	ウサギ (日本白色種)	雄 6/群	栄養液中に適用	*5	100 µmol/L : 軽度の筋緊張低下
	胃排泄能に及ぼす影響	ラット (SD 系)	雌 8/群	経口	30 100 300	30 mg/kg 以上 : 抑制
	小腸輸送能に及ぼす影響	ラット (SD 系)	雌 8/群	経口	30 100 300	100 mg/kg 以上 : 抑制

*1：特に記載のない場合、単回投与

*2：CHO-K1 細胞；チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

*3：ピルフェニドン；1、10、100、1000 µmol/L、ピルフェニドン-5-カルボン酸体；10、100、1000 µmol/L

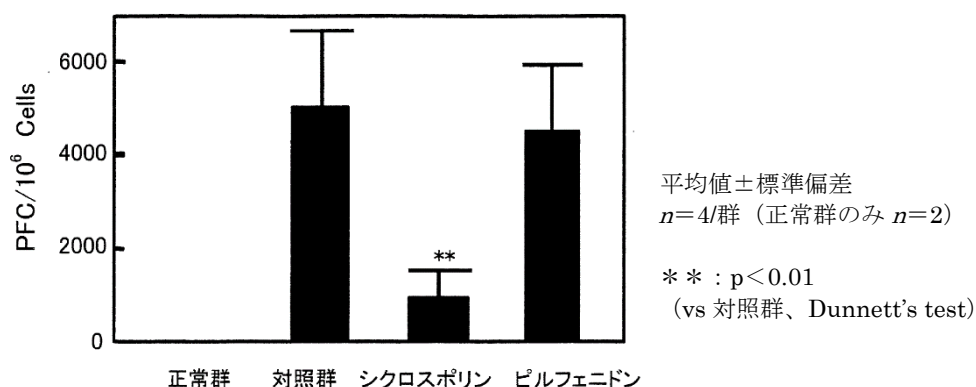
*4：ピルフェニドン；10、100、1000 µmol/L、ピルフェニドン-5-カルボン酸体；10、100、1000 µmol/L

*5：ピルフェニドン；1、10、100 µmol/L

(3) その他の薬理試験

免疫抑制作用

ピルフェニドンの免疫抑制作用の有無について、代表的な免疫抑制剤であるシクロスポリンを対照薬として、体液性免疫反応の代表的な評価法である *in vivo* のヒツジ赤血球 (SRBC) 免疫マウスの抗 SRBC 抗体産生細胞の誘導に対する作用と、細胞性免疫反応の代表的な評価法であるメチル化ウシ血清アルブミン (mBSA) 感作マウス遅延型過敏症 (DTH) 反応の誘導に対する作用について検討した結果、ピルフェニドンの体液性免疫及び細胞性免疫に対する抑制効果は弱いと考えられた [28]。



動物種：マウス (C3H、雄、SRBC 投与時 12 週齢)

体液性免疫反応系；SRBC 単回尾静脈投与

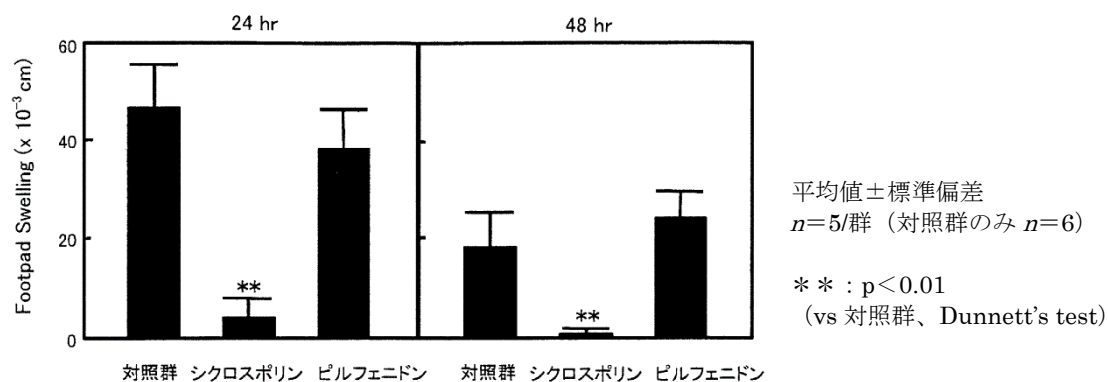
投与方法：SRBC 投与初日から 4 日間反復経口投与

ピルフェニドン；500 mg/kg/日、1 日 2 回分割

シクロスポリン；100 mg/kg/日、1 日 1 回

試験方法：脾細胞中の抗 SRBC 抗体産生細胞数を SRBC のプラーク (溶血斑) 形成細胞測定法 (PFC アッセイ) で測定

図区－1 体液性免疫抑制作用



動物種：マウス (BDF1、雌、アジュバント感作時 7 週齢)
細胞性免疫反応系；mBSA とフロイント不完全アジュバントの等量混合エマルジョンを皮下投与して感作、9 日後 mBSA のみをマウスの右足フットパッドに注射して DTH 反応を惹起
投与方法：アジュバント感作日から 9 日後まで反復経口投与
ビルフェニドン；500 mg/kg/日、1 日 2 回分割
シクロスポリン；100 mg/kg/日、1 日 1 回
試験方法：両足フットパッドの腫脹をダイヤルゲージで測定

図IX-2 細胞性免疫抑制作用

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット (SD 系) の概略の致死量は、絶食下投与では 1000 mg/kg、非絶食下投与では 1000 mg/kg を超える量であった。異常歩行、活動性低下、横臥位、眼瞼下垂、呼吸抑制、散瞳、流涙及び体温低下の所見が認められ、毒性は、雄より雌で、非絶食ラットより絶食ラットで強く発現した。

また、イヌ (ビーグル) の概略の致死量は、1000 mg/kg を超える量であった。四肢脱力、嘔吐、活動性低下、流涎、散瞳等の所見が認められ、毒性は雄より雌で強く発現した [29]。

表IX-2 単回投与毒性試験

動物種 (系統)		性、n/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット (SD 系)	絶食下	雌雄各 6/群	経口	500、1000	1000
	非絶食下	雌雄各 6/群	経口	1000	>1000
イヌ (ビーグル)		雌雄各 1/群	経口	300、1000	>1000

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験 [30]

動物種（系統）	性、n/群	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
ラット (SD 系)	雌雄 各 10/群 回復性試験 雌雄 各 6/群	1 ヶ月	経口	20 100 500	100	100 mg/kg/日以上： 肝薬物代謝酵素活性の上昇（雄） 500 mg/kg/日： 活動性低下、呼吸抑制、流涙、肝薬物代謝 酵素活性の上昇 回復性試験（1 ヶ月）：休薬による回復性あり
	雌雄 各 12/群 回復性試験 雌雄 各 6/群	6 ヶ月	経口	20 100 500 1000	100	100 mg/kg/日以上： 肝薬物代謝酵素活性の上昇（雄） 500 mg/kg/日以上： 活動性低下、呼吸抑制、APTT の軽度延長 （雌）、肝薬物代謝酵素活性の上昇（雌）、 肝臓重量の増加（雄） 1000 mg/kg/日： 摂餌量の減少（雄）、飼料効率の低下（雄）、 体重増加の抑制（雄）、赤血球数の軽度減 少（雌）、ヘモグロビン濃度及びヘマトク リット値の軽度低下（雌）、肝臓重量の増 加（雌）、小葉中心帯肝細胞の肥大（雄） 回復性試験（35 日）：休薬による回復性あり
イヌ (ビーグル)	雌雄 各 4/群 回復性試験 雌雄 各 3/群	3 ヶ月	経口	20 70 200	70	20 mg/kg/日以上： 顎下腺重量の軽度な増加（雄）、前立腺重 量の減少（雄）、肝薬物代謝酵素活性の上 昇（雄） 70 mg/kg/日以上： 肝薬物代謝酵素活性の上昇（雌） 200 mg/kg/日： 嘔吐、流涎、活動性低下、異常歩行、異常 発声、四肢の硬直や弛緩、呼吸不整、呼吸 促迫、起立困難、頭部揺動、痙攣（雌）、 睡眠、眼瞼下垂、散瞳、振戦、少量の粘液 便や下痢便、顎下腺重量の増加（雌）、顎 下腺の粘液腺肥大（雄）、前立腺の萎縮（雄）、 子宮重量の減少と萎縮（雌） 回復性試験（5 週間）：休薬による回復性あり
	雌雄 各 4/群 回復性試験 雌雄 各 3/群	9 ヶ月	経口	20 70 200	20	20 mg/kg/日以上： 肝薬物代謝酵素活性の上昇 70 mg/kg/日以上： 流涎、嘔吐、体重増加抑制（雄）、顎下腺 の粘液腺肥大 200 mg/kg/日： 異常歩行、起立困難、四肢の硬直や弛緩、 頭部揺動、異常発声、活動性低下、体重増 加抑制（雌）、顎下腺の重量増加 回復性試験（5 週間）：休薬による回復性あり

(3) 遺伝毒性試験

細菌（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いる染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いる小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験において、ピルフェニドンはすべて陰性であり、遺伝毒性は認められなかった [23]。

表Ⅸ-4 遺伝毒性試験

試験の種類	動物種（系統）等	用量又は投与量	試験成績
復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	ネズミチフス菌 (TA100、TA1535、TA98、TA1537)、大腸菌 (WP2 <i>uvrA</i>)	78.1～5000 μg/プレート	遺伝子突然変異誘発性なし
染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU 細胞)	1.25～10 mmol/L 0.625～5 mmol/L	CHL/IU 細胞に対する染色体異常誘発性なし
小核試験	マウス (ICR 系) 雄、 <i>n</i> =4～5/群	200、400、800 mg/kg (単回経口投与)	マウス骨髄細胞に対する染色体異常誘発性なし
UDS 試験	ラット (F344) 雄、 <i>n</i> =3/群	1000、2000 mg/kg (単回経口投与)	ラット肝細胞に対する DNA 損傷性なし

(4) がん原性試験

マウス（B6C3F₁、雌雄各 *n*=50/群）を用いた 104 週間がん原性試験（800、2000 及び 5000 mg/kg/日混餌投与）において、肝細胞腫瘍の発生増加が認められた。

ラット（F344、雌雄各 *n*=50/群）を用いた 104 週間がん原性試験（375、750 及び 1500 mg/kg/日混餌投与）において、肝細胞腫瘍の発生増加及び子宮癌（雌）の発生増加が認められた。

ピルフェニドンは遺伝毒性試験のいずれも陰性であり、腫瘍の発生に遺伝子傷害性発がんの関与はないと考えられ、ラット及びマウスにおける肝細胞腫瘍の発生増加は、フェノバルビタール型の肝 CYP 誘導に伴う肝臓変化に起因した非遺伝子傷害性の作用によるもので、げっ歯類特有とみなされる。

また、ラットがん原性試験で認められた子宮発がんも、ピルフェニドンの視床下部における細胞外ドパミン濃度上昇作用を介した血漿中の性ホルモン濃度の変動に起因することが示唆され、ラット特異的な機序による発がんと考えられる [22]。

(5) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ-5 生殖発生毒性試験^[17]

試験項目	動物種 (系統)	性、 <i>n</i> /群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
受胎能及び 胚・胎児発生	ラット (SD系)	雌雄 各20/群	経口	50 150 450 1000	雄動物 一般毒性：50 生殖毒性：1000 雌動物 一般毒性（交配前） ：50 未満 一般毒性（妊娠中） ：50 生殖毒性：150 胚・胎児 発生毒性：1000	雄動物 150 mg/kg/日以上：眼瞼下垂 450 mg/kg/日以上：活動性低下、 四肢の脱力や弛緩、異常歩行、 摂餌量減少に伴う体重増加抑制 1000 mg/kg/日：呼吸抑制、肝臓 重量の増加 雌動物 (交配前) 50 mg/kg/日以上：活動性低下、 眼瞼下垂 450 mg/kg/日以上：摂餌量減少、 性周期延長 1000 mg/kg/日：死亡（3例） (妊娠中) 150 mg/kg/日以上：体重増加抑 制 1000 mg/kg/日：摂餌量減少 胚・胎児 影響なし
胚・胎児発生	ウサギ (日本白色種)	雌 18～19/群	経口	30 100 300	母動物 一般毒性：30 生殖毒性：30 胎児 発生毒性：300	母動物 100 mg/kg/日：早産（1例） 100 mg/kg/日以上：呼吸促進、 眼瞼下垂、耳介の下垂、腹臥位、 耳介血管の拡張、驚愕反応の遅 鈍、摂餌量減少 300 mg/kg/日：流産（2例）、 死亡（1例）、流涎、流涙、呼吸 深大、体重増加抑制 胎児 影響なし
出生前及び出 生後の発生並 びに母体の機 能	ラット (SD系)	雌 19～20/群	経口	100 300 1000	F0 母動物 一般毒性：100 未満 生殖毒性：300 F1 出生児 発生毒性：100	F0 母動物 100 mg/kg/日：妊娠中の摂餌量 減少 100 mg/kg/日以上：活動性低下 300 mg/kg/日以上：呼吸抑制、 妊娠中及び哺育中の摂餌量減 少、体重増加抑制 1000 mg/kg/日：死亡（5例）、 流涙、妊娠期間の延長、出生率 の低下 F1 出生児 300 mg/kg/日以上：体重増加抑 制 1000 mg/kg/日：出生率低下

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」及び「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモット（Hartley 系、雌 $n=10$ ）において、ピルフェニドンを経口投与又はフロイントアジュバントと共に皮下投与した場合にはピルフェニドンに対する能動全身アナフィラキシー（ASA）反応及び特異抗体産生は観察されず、免疫原性は認められなかった。ピルフェニドン-ウシ γ -グロブリン（BGG）で免疫した動物の血清を用いた受身皮膚アナフィラキシー（PCA）試験においてのみ、弱いアレルギー誘発原性を示した [31]。

2) 皮膚光感作性試験

モルモット（Hartley 系）において、ピルフェニドンを 40 及び 160 mg/kg/日の用量で 10 日間経口投与（雌 $n=6$ 及び 5/群）又は 5 w/v%液を 100 μ L の用量で経皮投与（雌 $n=6$ ）したのち紫外線を照射したが、背部皮膚に皮膚光感作性は認められなかった。しかし、感作期間中に、160 mg/kg/日の経口投与群で耳介皮膚に光毒性と推定される一過性の紅潮・肥厚が認められた [21]。

3) 皮膚光毒性試験

- ① モルモット（Hartley 系）において、ピルフェニドンを 40 及び 160 mg/kg の用量で単回経口投与（雌 $n=5$ /群）又は 1 及び 5 w/v%液を 100 μ L の用量で単回経皮投与（雌 $n=5$ /群）した皮膚光毒性試験では、背部皮膚に皮膚光毒性は認められなかったが、耳介に皮膚光毒性を発現する可能性が示唆されたため、皮膚光感作性試験と同じ紫外線照射量を用いて皮膚光毒性を再検討し、回復性も調べた。

モルモット（Hartley 系）において、ピルフェニドンを 2.5、10、40 及び 160 mg/kg/日の用量で経口投与（雌 $n=6$ /群）したのち紫外線照射を行う操作を 3 日間繰り返し、160 mg/kg/日の用量で回復性試験群を設けた。160 mg/kg/日投与群で毎回の紫外線照射後、耳介皮膚に中等度の紅斑が発現し、肉眼的に観察された耳介皮膚の変化は次の処置までには軽減し、40 mg/kg/日以上投与群では病理組織学的に真皮の炎症性変化が認められ、耳介皮膚に皮膚光毒性が認められた。回復性試験群では真皮の炎症性変化も病理組織学的に回復性が認められた。

モルモット耳介皮膚にサンスクリーン（SPF50 +、PA +++）を塗布し、ピルフェニドン 160 mg/kg を経口投与後直ちに紫外線照射を行ったところ、肉眼的には耳介皮膚の紅斑、病理組織学的には炎症性変化が軽減し、サンスクリーン塗布による皮膚光毒性の予防効果が認められた [21]。

- ② ピルフェニドンの反復投与・反復紫外線照射時の光毒性に起因する全身への影響の有無を評価し、併せて発現する皮膚症状の転帰について確認するため、ヘアレスマウス（Hos : HR-1 系）を用いた反復投与・反復紫外線照射による光毒性試験を実施した。その結果、ピルフェニドンの 500 mg/kg/日 1 ヶ月間反復投与は紫外線照射によりヘアレスマウスの皮膚及び耳介の表皮において光毒性作用を惹起するが、皮膚反応及び病理組織学的変化の程度は軽度で、反復投与・反復紫外線照射による増悪は認められず、1 ヶ月間の休薬により回復することが示された。また、内部諸器官・組織にはいずれも変化は認められなかった。

これらの結果から、ピルフェニドン投与に起因した光毒性は紫外線照射部位である皮膚局所に限局され、光毒性が内部諸器官・組織を含む全身に及ぶものではないと考えられる [21]。

4) 光遺伝毒性 (*in vitro*)

ピルフェニドンは、光照射による細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性であったが、光照射によるチャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いる染色体異常試験では陽性であった。しかし、ピルフェニドンの光分解物による染色体異常試験で陰性の結果が得られたことから、光分解物が染色体異常誘発に関与している可能性は低い。なお、ピルフェニドンの主代謝物であるピルフェニドン-5-カルボン酸体では、光照射による復帰突然変異試験及び染色体異常試験共に陰性であった [20]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ピレスパ錠 200mg 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

有効期間：4 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

- ・特発性肺線維症（IPF）とは
- ・特発性肺線維症（IPF）と診断された方へ 難病医療費助成制度のご案内
- ・ピレスパを服用される方へ（服薬指導箋）
- ・ピレスパを服用されている方へ ～光線過敏症を防ぐための日焼け止めの正しい塗り方～
- ・ピレスパを服用される方へ 特発性肺線維症（IPF）治療日誌
- ・ピレスパを服用される方へ 特発性肺線維症（IPF）

<https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/pirespa.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：オフエブカプセル 100mg、150mg

7. 国際誕生年月日

2008 年 10 月 16 日（日本）

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

表 X－1 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・履歴	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
ピレスパ錠200mg	2008 年 10 月 16 日	22000AMX02373000	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 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

再審査結果通知年月日：2019 年 12 月 19 日

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（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

10 年：2008 年 10 月 16 日～2018 年 10 月 15 日（希少疾病用医薬品）

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

表 X-2 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
ピレスパ錠200mg	3999025F1021	3999025F1021	118930801	620008559

14. 保険給付上の注意

設定されていない

X I. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 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
2. 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
3. Flaherty, K. R. et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 168 : 543-548 (PMID : 12773329) 200803142
4. 社内資料：第Ⅱ相臨床試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.5.5、2.5.3.2） 200801763
5. Ganesh, R. et al. : Am J Respir Crit Care Med. 1999 ; 159 : 1061-1069 (PMID : 10194146) 200200197
6. 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
7. 社内資料：BLM 誘発マウス肺線維症モデルにおける作用（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.2.1） 200801768
8. 社内資料：エンドトキシンによるマウス急性炎症モデルにおける作用（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.3.2） 200801769
9. 社内資料：培養細胞を用いた *in vitro* 試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 200801770
10. 社内資料：ラットにおける消化管吸収（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.5.3） 200803141
11. 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
12. 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
13. 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
14. 社内資料：BLM 誘発マウス肺線維症モデルにおける肺中濃度（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4） 200801764
15. 社内資料：代謝経路（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.3.3） 200801765
16. 社内資料：酸化的代謝に関与する CYP 分子種の同定 201101505
17. 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
18. 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
19. 社内資料：タバコによる薬物動態への影響 201101506
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 社内資料：安全性薬理試験、心血管系（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.2.4） 200801758
25. 社内資料：安全性薬理試験、中枢神経系（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.5.4） 200801772
26. 社内資料：安全性薬理試験、呼吸系（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.2.3） 200801773
27. 社内資料：安全性薬理試験、胃腸管系（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.2.3） 200801774
28. 社内資料：免疫抑制作用（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.2.2） 200801771
29. 社内資料：単回投与毒性試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.4.1） 200801775
30. 社内資料：反復投与毒性試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.4.2） 200801776
31. 社内資料：抗原性試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.4.4.6） 200801777

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・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。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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 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。

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 200 mg（1 日 600 mg）から開始し、2 週間を目安に 1 回 200 mg ずつ漸増し、1 回 600 mg（1 日 1800 mg）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 400 mg（1 日 1200 mg）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〕

表 XII-1 外国での承認状況

国名	米国（改訂年月：2023年2月）
会社名	Genentech USA, Inc. A Member of the Roche Group
販売名	ESBRIET
剤形・規格	• Capsules : 267 mg • Tablets : 267 mg, 801 mg
承認年	2014 年
効能・効果	1 INDICATIONS AND USAGE ESBRIET is indicated for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).
用法・用量	2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Testing Prior to ESBRIET Administration Conduct liver function tests prior to initiating treatment with ESBRIET [see Warnings and Precautions (5.1)]. 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:

用法・用量	Table 1. Dosage Titration for ESBRIET in Patients with IPF								
	<table> <tr> <th>Treatment days</th><th>Dosage</th></tr> <tr> <td>Days 1 through 7</td><td>267 mg three times daily (801 mg/day)</td></tr> <tr> <td>Days 8 through 14</td><td>534 mg three times daily (1602 mg/day)</td></tr> <tr> <td>Days 15 onward</td><td>801 mg three times daily (2403 mg/day)</td></tr> </table>	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)
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.								

国名	欧州（改訂年月：2025年4月）
会社名	Roche Registration GmbH
販売名	Esbriet
剤形・規格	267 mg hard capsules
承認年月日	2011 年 2 月 28 日
効能・効果	4.1 Therapeutic indications Esbriet is indicated in adults for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).
用法・用量	4.2 Posology and method of administration Treatment with Esbriet should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of IPF. <u>Posology</u> <u>Adults</u> Upon initiating treatment, the dose should be titrated to the recommended daily dose of nine capsules per day over a 14-day period as follows: - Days 1 to 7: one capsule, three times a day (801 mg/day) - Days 8 to 14: two capsules, three times a day (1602 mg/day) - Day 15 onward: three capsules, three times a day (2403 mg/day) The recommended maintenance daily dose of Esbriet is three 267 mg capsules three times a day with food for a total of 2403 mg/day. Doses above 2403 mg/day are not recommended for any patient (see section 4.9). Patients who miss 14 consecutive days or more of Esbriet treatment should re-initiate therapy by undergoing the initial 2-week titration regimen up to the recommended daily dose. For treatment interruption of less than 14 consecutive days, the dose can be resumed at the previous recommended daily dose without titration. <u>Dose adjustments and other considerations for safe use</u> Gastrointestinal events: In patients who experience intolerance to therapy due to gastrointestinal undesirable effects, patients should be reminded to take the medicinal product with food. If symptoms persist, the dose of pirfenidone may be reduced to 1-2 capsules (267 mg – 534 mg) two to three times/day with food with re-escalation to the recommended daily dose as tolerated. If symptoms continue, patients may be instructed to interrupt treatment for one to two weeks to allow symptoms to resolve. <i>Photosensitivity reaction or rash:</i> Patients who experience a mild to moderate photosensitivity reaction or rash should be reminded to use a sunblock daily and to avoid exposure to the sun (see section 4.4). The dose of pirfenidone may be reduced to 3 capsules/day (1 capsule three times a day). If the rash persists after 7 days, Esbriet should be discontinued for 15 days, with re-escalation to the recommended daily dose in the same manner as the dose escalation period. Patients who experience severe photosensitivity reaction or rash should be instructed to interrupt the dose and to seek medical advice (see section 4.4). Once the rash has resolved, Esbriet may be re-introduced and re-escalated up to the recommended daily dose at the discretion of the physician. <i>Hepatic function:</i> In the event of significant elevation of alanine and/or aspartate aminotransferases (ALT/AST) with or without bilirubin elevation, the dose of pirfenidone should be adjusted or treatment discontinued according to the guidelines listed in section 4.4.

用法・用量	<u>Special populations</u> <u>Elderly</u> No dose adjustment is necessary in patients 65 years and older (see section 5.2). <u>Hepatic impairment</u> No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment (i.e. Child-Pugh Class A and B). However, since plasma levels of pirfenidone may be increased in some individuals with mild to moderate hepatic impairment, caution should be used with Esbriet treatment in this population. Esbriet therapy should not be used in patients with severe hepatic impairment or end stage liver disease (see section 4.3, 4.4 and 5.2). <u>Renal impairment</u> No dose adjustment is necessary in patients with mild renal impairment. Esbriet should be used with caution in patients with moderate (CrCl 30-50 ml/min) renal impairment. Esbriet therapy should not be used in patients with severe renal impairment (CrCl <30 ml/min) or end stage renal disease requiring dialysis (see sections 4.3 and 5.2). <u>Paediatric population</u> There is no relevant use of Esbriet in the paediatric population for the indication of IPF. <u>Method of administration</u> Esbriet is for oral use. The capsules are to be swallowed whole with water and taken with food to reduce the possibility of nausea and dizziness (see sections 4.8 and 5.2).
-------	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

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 [11] [17]。

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 [12] [17]。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 2 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The data with ESBRIET use in pregnant women are insufficient to inform on drug associated risks for major birth defects and miscarriage. In animal reproduction studies, pirfenidone was not teratogenic in rats and rabbits at oral doses up to 3 and 2 times, respectively, the maximum recommended daily dose (MRDD) in adults [see Data]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.

米国の添付文書 (2023 年 2 月)	<u>Data</u> <u>Animal Data</u> Animal reproductive studies were conducted in rats and rabbits. In a combined fertility and embryofetal development study, female rats received pirfenidone at oral doses of 0, 50, 150, 450, and 1000 mg/kg/day from 2 weeks prior to mating, during the mating phase, and throughout the periods of early embryonic development from gestation days (GD) 0 to 5 and organogenesis from GD 6 to 17. In an embryofetal development study, pregnant rabbits received pirfenidone at oral doses of 0, 30, 100, and 300 mg/kg/day throughout the period of organogenesis from GD 6 to 18. In these studies, pirfenidone at doses up to 3 and 2 times, respectively, the maximum recommended daily dose (MRDD) in adults (on mg/m² basis at maternal oral doses up to 1000 mg/kg/day in rats and 300 mg/kg/day in rabbits, respectively) revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to pirfenidone. In the presence of maternal toxicity, acyclic/irregular cycles (e.g., prolonged estrous cycle) were seen in rats at doses approximately equal to and higher than the MRDD in adults (on a mg/m² basis at maternal doses of 450 mg/kg/day and higher). In a pre- and post-natal development study, female rats received pirfenidone at oral doses of 0, 100, 300, and 1000 mg/kg/day from GD 7 to lactation day 20. Prolongation of the gestation period, decreased numbers of live newborn, and reduced pup viability and body weights were seen in rats at an oral dosage approximately 3 times the MRDD in adults (on a mg/m² basis at a maternal oral dose of 1000 mg/kg/day). 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> No information is available on the presence of pirfenidone in human milk, the effects of the drug on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production. The lack of clinical data during lactation precludes clear determination of the risk of ESBRIET to an infant during lactation; therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ESBRIET and the potential adverse effects on the breastfed child from ESBRIET or from the underlying maternal condition. <u>Data</u> Animal Data: A study with radio-labeled pirfenidone in rats has shown that pirfenidone or its metabolites are excreted in milk. There are no data on the presence of pirfenidone or its metabolites in human milk, the effects of pirfenidone on the breastfed child, or its effects on milk production.
-------------------------	---

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3

〔分類の概要〕

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

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.

TGA <<https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2025/10/7 アクセス)

(2) 小児等に関する海外情報

本邦の電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 2 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of ESBRIET in pediatric patients have not been established.

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2025 年 4 月)	5.1 Pharmacodynamic properties <u>Paediatric population</u> The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Esbriet in all subsets of the paediatric population in IPF (see section 4.2 for information on paediatric use).

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) 粉碎

表XⅢ－1 粉碎後の安定性^{*1}

試験区分	保存条件			包装形態	保存期間	試験項目	試験結果
	温度	湿度	光				
加速試験	40℃	75%RH	遮光	粉碎した錠剤をガラス容器に入れ、開栓して保管する。	3ヵ月	*2	規格内

*1：いずれの検体とも、取り出し後は蓋をして、試験を実施するまで冷所（5℃）で保管する。

*2：性状、類縁物質、含量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標



製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 - 1 - 8