

貯 法：室温保存  
 使用期限：外箱等に表示の使用期限内に使用すること  
 規制区分：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	30200AMX00233000
薬価収載	2020年6月
販売開始	2020年6月

## 抗線維化剤

# ピルフェニドン錠200mg「日医工」

## Pirfenidone Tablets

## ピルフェニドン錠

## 【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。

## 【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

## 【組成・性状】

## 1. 組成

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
添加物	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、黄色三酸化鉄、カルナウバロウ

## 2. 製剤の性状

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	

## 【効能・効果】

特発性肺線維症

## 【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。

## ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 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。
- 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、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。
- 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。

## 【使用上の注意】

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
- 腎機能障害のある患者〔使用経験が少ない。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

## 2. 重要な基本的注意

- 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。〔「その他の注意」の項参照〕
  - 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。
- 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。
- AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う**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。〔「重大な副作用」の項参照〕

## 3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP1A2で代謝され、CYP2C9、2C19、2D6及び2E1も本剤の代謝に関与している。

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	ピルフェニドン製剤の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	ピルフェニドン製剤のAUCが約1.8倍増加したとの報告がある。	
タバコ	ピルフェニドン製剤の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。

## 4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (1) 重大な副作用（以下、全て頻度不明）

## 1) 肝機能障害、黄疸

AST（GOT）、ALT（GPT）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ので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## 2) 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少

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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

## (2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮膚	光線過敏症、発疹、そう痒、紅斑、湿疹、扁平苔癬
消化器	食欲不振、胃不快感、嘔気、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	$\gamma$ -GTP上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP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

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

## 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。[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。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[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。]

## 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

## 8. 適用上の注意

### 薬剤交付時

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

## 9. その他の注意

(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。

(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。

(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。

(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。

## 【薬物動態】

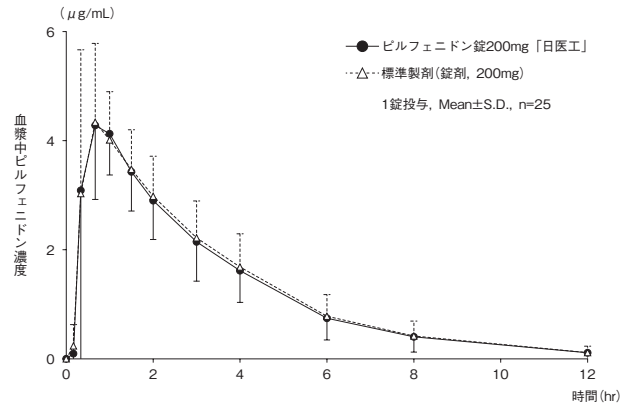
### 生物学的同等性試験

ピルフェニドン錠200mg「日医工」及び標準製剤を、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<sup>1)</sup>。

## <ピルフェニドン錠200mg「日医工」>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0→12</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (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
標準製剤 (錠剤, 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)



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。

## 【薬効薬理】

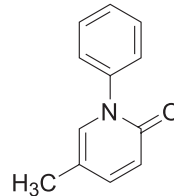
ピルフェニドンの主要な作用機序は、transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) の産生抑制である。TGF- $\beta$  は、2型肺上皮細胞が線維芽細胞・筋線維芽細胞に分化する「上皮間葉転換」という事象を制御して線維化を促進する。ピルフェニドンはその経路を遮断することで、抗線維化効果を発揮する。その他、basic-fibroblast growth factor (b-FGF)、stroma cell derived factor-1  $\alpha$  (SDF-1  $\alpha$ )、interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) など線維化や炎症に関連する因子を抑制するメカニズムが知られる<sup>2)</sup>。

## 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ピルフェニドン (Pirfenidone)

化学名：5-Methyl-1-phenyl-1H-pyridin-2-one

構造式：



分子式：C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO

分子量：185.22

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

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。

## 【取扱い上の注意】

### 安定性試験

本品につき加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヵ月)を行った結果、ピルフェニドン錠200mg「日医工」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された<sup>3)</sup>。

## 【包装】

ピルフェニドン錠200mg「日医工」

100錠(10錠×10; PTP)

200錠(バラ)

## 【主要文献】

- 1) 川島佳美 他：診療と新薬, 57(4), 333(2020)
- 2) 柏田 建 他：日本内科学会雑誌 105(6):970-976, 2016
- 3) 日医工株式会社 社内資料：安定性試験

**【文献請求先】**

主要文献欄に記載の文献・社内資料は下記にご請求下さい。

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

☎ (0120) 517-215

Fax (076) 442-8948