

医 薬 品 イ ン タ ビ ュ ー フ ォ ー ム

日本病院薬剤師会のI F記載要領2013に準拠して作成

抗線維化剤

ピルフェニドン錠 200mg「日医工」

Pirfenidone Tablets

剤 形	錠剤（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・発売年月日	承認年月日：2020年 2月 17日 薬価基準収載：2020年 6月 19日 発売年月日：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 I F は 2020 年 2 月 作 成（第 1 版）の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ

<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

IF利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構のホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

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. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 薬理作用	11
II. 名称に関する項目	2	VII. 薬物動態に関する項目	12
1. 販売名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	12
2. 一般名	2	2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 構造式又は示性式	2	3. 吸収	13
4. 分子式及び分子量	2	4. 分布	13
5. 化学名（命名法）	2	5. 代謝	14
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2	6. 排泄	14
7. CAS 登録番号	2	7. トランスポーターに関する情報	14
III. 有効成分に関する項目	3	8. 透析等による除去率	14
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	15
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	15
3. 有効成分の確認試験法	3	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
4. 有効成分の定量法	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
IV. 製剤に関する項目	4	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
1. 剤形	4	5. 慎重投与内容とその理由	15
2. 製剤の組成	4	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	4	7. 相互作用	16
4. 製剤の各種条件下における安定性	5	8. 副作用	16
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 高齢者への投与	17
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	17
7. 溶出性	8	11. 小児等への投与	17
8. 生物学的試験法	9	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	17
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9	13. 過量投与	17
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	14. 適用上の注意	17
11. 力価	9	15. その他の注意	18
12. 混入する可能性のある夾雑物	9	16. その他	18
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9	IX. 非臨床試験に関する項目	19
14. その他	9	1. 薬理試験	19
V. 治療に関する項目	10	2. 毒性試験	19
1. 効能又は効果	10	X. 管理的事項に関する項目	20
2. 用法及び用量	10	1. 規制区分	20
3. 臨床成績	10		

2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	20
8. 同一成分・同効薬	20
9. 国際誕生年月日	20
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
11. 薬価基準収載年月日	20
12. 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.....	21
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその 内容.....	21
14. 再審査期間	21
15. 投与期間制限医薬品に関する情報	21
16. 各種コード	21
17. 保険給付上の注意	21
X I. 文献	22
1. 引用文献	22
2. その他の参考文献	22
X II. 参考資料	22
1. 主な外国での発売状況	22
2. 海外における臨床支援情報	22
X III. 備考	23
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報.....	23
2. その他の関連資料	24

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・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 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。
- （5）重大な副作用（頻度不明）として，肝機能障害，黄疸，無顆粒球症，白血球減少，好中球減少が報告されている。

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)

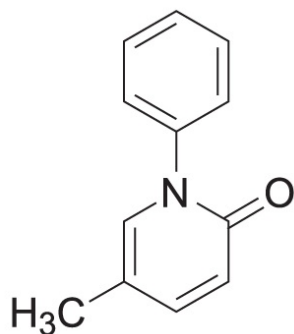
(2) 洋名 (命名法)

Pirfenidone (JAN)

(3) ステム

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)

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

7. CAS 登録番号

53179-13-8

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

(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。

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

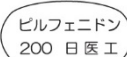
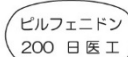
検出器：紫外吸光光度計

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, 外観及び性状

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

(2) 製剤の物性

(「IV - 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照)

(3) 識別コード

(「IV - 1.(1) 剤形の区別, 外観及び性状」の項参照)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 錠中ピルフェニドン 200mg 含有

(2) 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, 黄色三二酸化鉄, カルナウバロウ

(3) その他

該当記載事項なし

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

(1) 加速試験

本品につき加速試験(40℃, 75%RH, 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。

◇ピルフェニドン錠 200mg「日医工」 加速試験 [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ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
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	淡黄色の楕円形 のフィルムコー ティング錠	淡黄色の楕円形 のフィルムコー ティング錠	淡黄色の楕円形 のフィルムコー ティング錠	淡黄色の楕円形 のフィルムコー ティング錠
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 [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ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
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	淡黄色の楕円形 のフィルムコー ティング錠	淡黄色の楕円形 のフィルムコー ティング錠	淡黄色の楕円形 のフィルムコー ティング錠	淡黄色の楕円形 のフィルムコー ティング錠
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) 無包装の安定性試験

本資料の情報に関する注意

本資料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、可否を示すものではない。

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 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
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 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
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（%）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 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

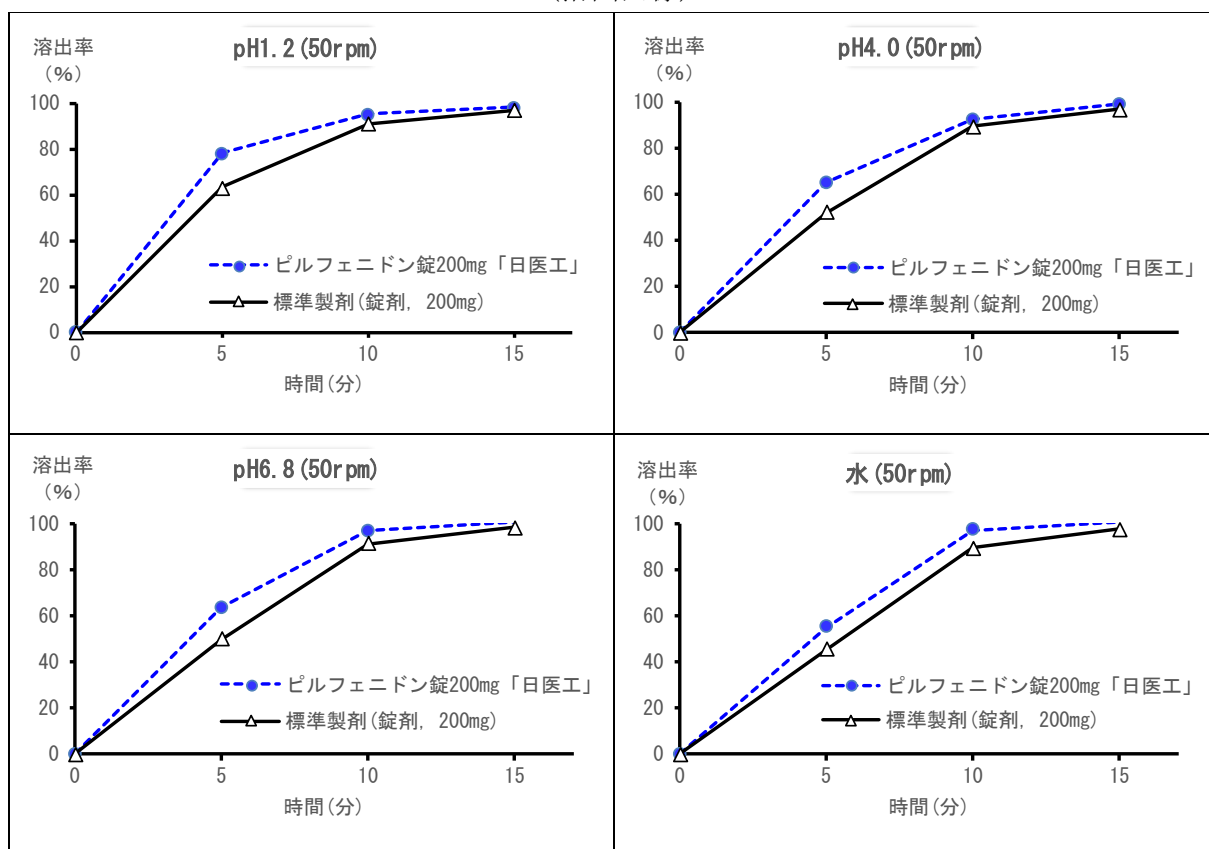
回転数及び試験液：50rpm (pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水)

[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)

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

定量法で得た試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。また、それらのピークの吸収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。

10. 製剤中の有効成分の定量法

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

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

特発性肺線維症

2. 用法及び用量

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>

- （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。
- （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、（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。
- （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。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当資料なし

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験

該当資料なし

（4）探索的試験

該当資料なし

（5）検証的試験

1）無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2）比較試験

該当資料なし

3）安全性試験

該当資料なし

4）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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連の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

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

ピルフェニドンの主要な作用機序は, transforming growth factor - β (TGF - β) の産生抑制である。TGF - β は, 2型肺胞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 α (SDF - 1 α) , interferon - γ (IFN - γ) 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。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

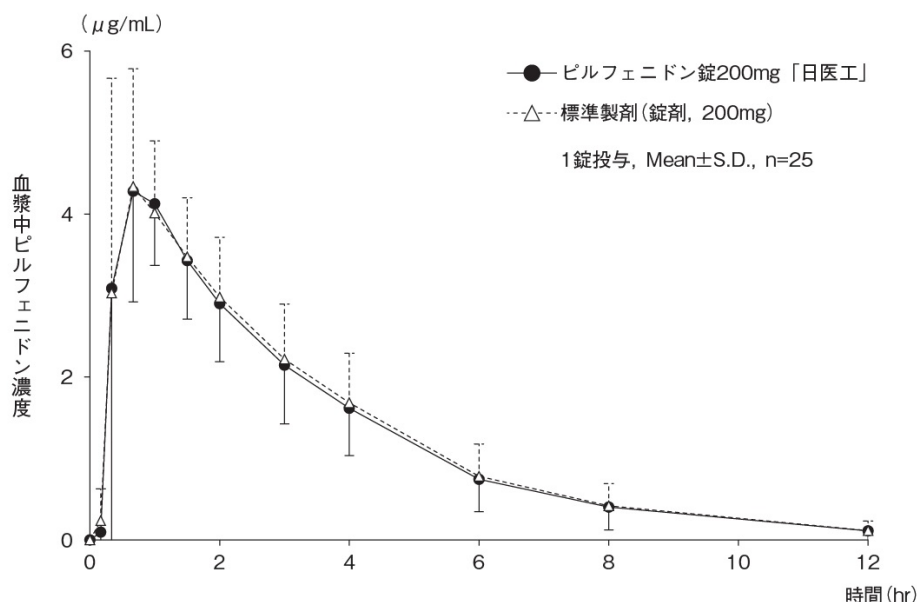
(2) 最高血中濃度到達時間

(「臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

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, C_{max}）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。



[薬物速度論的パラメータ]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (µg·hr/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (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
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, C_{max} 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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

(「Ⅷ - 7. 相互作用」の項参照)

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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 - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

(3) 乳汁への移行性

(「Ⅷ - 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

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。

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

【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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

（「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照）

5. 慎重投与内容とその理由

【慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）】

（1）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。〕

（2）腎機能障害のある患者〔使用経験が少ない。〕

（3）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

（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。

1）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〕

2）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。

（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。

（3）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〕

7. 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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当記載事項なし

(2) 併用注意とその理由

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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(2) 重大な副作用と初期症状（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。

(3) 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	γ - GTP 上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

- 1) **禁忌**：本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
- 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。
 - ①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〕
 - ②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。
- 3) **その他の副作用**：皮膚（光線過敏症、発疹、そう痒、紅斑、湿疹、扁平苔癬）の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。

9. 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ので、慎重に投与すること。

10. 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。〕

11. 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。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。)

15. 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。

16. その他

該当記載事項なし

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) 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. 有効期間又は使用期限

外箱等に表示の使用期限内に使用すること（3年：安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

（「規制区分」の項参照）

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有，くすりのしおり：有

（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

（3）調剤時の留意点について

該当記載事項なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP包装：100錠（10錠×10），バラ包装：200錠

7. 容器の材質

PTP包装：ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔

バラ包装：ポリエチレンボトル，ポリプロピレンキャップ

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ピレスパ錠 200mg

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ピルフェニドン錠 200mg「日医工」	2020年2月17日	30200AMX00233000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ピルフェニドン錠 200mg「日医工」	2020年6月19日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

本剤は，投薬期間制限の対象となる医薬品ではない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード	HOT(9桁) コード
ピルフェニドン錠 200mg「日医工」	3999025F1030	622788201	127882801

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 日医工株式会社 社内資料（安定性試験）
- 2) 日医工株式会社 社内資料（溶出試験）
- 3) 柏田 建 他：日本内科学会雑誌, 105(6), 970 - 976 (2016)
- 4) 日医工株式会社 社内資料（生物学的同等性試験）

2. その他の参考文献

なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

なし

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、純度試験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 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
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℃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

なし