ピレスパ錠200mg※に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，塩野義製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません．

塩野義製薬株式会社

※：「グラスピア錠200mg」で申請したが，承認前に販売名を変更した

ピレスパ錠200mg

第１部

(4) 特許状況

塩野義製薬株式会社

1.4 特許状況

[redacted]

[redacted]

ピレスパ錠 200mg

第1部

(5)起原又は発見の経緯及び開発の経緯

塩野義製薬株式会社

1.5 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ピルフェニドン (一般名) は，[redacted] (米国) により発見された．創製当初 (19[redacted]年) は，抗炎症剤としてリウマチ性関節炎や慢性アレルギー性鼻炎等を対象に開発が開始された．その途上，炎症モデルとして検討された肺感染症モデル (イヌ) において抗線維化作用のあることが見出されたため，以後は抗線維化剤としての研究開発に移行した．19[redacted]年に塩野義製薬株式会社 (申請者) は，[redacted]社 (米国 テキサス州) 及び[redacted]社 (東京) より本薬を導入した．

申請者がピルフェニドンを導入した時点で，ピルフェニドンが *in vitro* 試験において線維芽細胞の増殖抑制，コラーゲンの過剰産生抑制等の線維化抑制に繋がる作用を示すこと，肺線維症モデル [1] や硬化性腹膜炎モデル [2] 等の薬効モデルに対して効果があることが報告されていた．また，米国にて実施された特発性肺線維症を対象とした一般臨床試験 (添付資料 5.3.5-06) においても，延命効果及び呼吸機能に対する有効性が示唆されていた．このようなデータを基に，肺胞隔壁の線維化を主病変とする疾患である間質性肺炎に対してピルフェニドンが有効性を示すと考え，国内開発を開始した．日本での間質性肺炎の患者数は 5 万人以下であることから，希少疾病用医薬品の指定申請を行い，1998 (平成 10) 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定 [3] された．

ピルフェニドンの化学構造式を図 1.5-1 に示す．

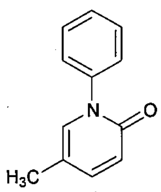


図 1.5-1　ピルフェニドンの化学構造式

なお，ピルフェニドンの対象疾患を開発中に「慢性型の特発性間質性肺炎」から「特発性肺線維症」に変更したが，これは臨床的診断基準の変更に伴うものである．すなわち，第 2 相試験では，厚生省びまん性肺疾患調査研究班の「特発性間質性肺炎の臨床的診断基準 (第 3 次改訂案 1991 年) [4]」を用い，「慢性型の特発性間質性肺炎」を対象とした．その後診断基準の変更があり，第 3 相試験では，厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班の「特発性間質性肺炎の臨床的診断基準 (第 4 次改訂 2001 年) [5]」を用い，「特発性肺線維症」を対象とした．この診断基準の改訂は，米国胸部疾患学会/欧州呼吸器学会 [ATS (American Thoracic Society) / ERS (European Respiratory Society)] によって International Consensus Statement (診断と治療に関する共同声明；2000 年) [6]，International Multidisciplinary Consensus Classification (国際的多分野合意分類；2002 年) [7] が出されたことから，日本の診断基準を国際的診断基準に整合させたものである．したがって，病型分類の変更により対象疾患名は変更されたが，治験対象に本質的な相違はなかった．

1.5.2 特発性肺線維症

(1) 疾患の概要

特発性肺線維症 (IPF : Idiopathic Pulmonary Fibrosis) は，肺胞隔壁を炎症・線維化病変の基本的な場とする疾患である間質性肺炎のうち，原因が特定できない特発性間質性肺炎 (IIPs : Idiopathic Interstitial Pneumonias) の 7 病型の一つである．特発性肺線維症は，特発性間質性肺炎の中でも最も頻度が高く，高度に肺線維化が進行して不可逆性の蜂巣肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である．1974 年には厚生省 (現在の厚生労働省) の特定疾患調査研究の対象疾患に指定され，1994 年度には治療研究対象疾患となり，重症度 3 度以上 [安静時の動脈血酸素分圧 (PaO_2) 70 Torr 未満] の患者は在宅酸素療法[8] を中心とした医療補助の対象となっている．

(2) 肺線維化の進行機序について

特発性肺線維症の原因は現在のところ不明であるが，種々の外因的あるいは内因的刺激により肺胞上皮又は基底膜が傷害され，その傷害部位の修復過程における線維芽細胞の増殖，細胞外マトリックスの過増生により肺胞構造の再構築が生じると共に線維化病変が形成され，機能障害を引き起こす[9]．線維化にはさまざまな炎症細胞の関与が知られているが，これら炎症細胞並びに炎症により活性化された間質細胞から産生される種々のサイトカイン及び増殖因子の作用により病態が修飾されている[10-14]．腫瘍壊死因子 (TNF)-α，単球走化性タンパク質-1 (MCP-1)，インターロイキン (IL)-1，IL-6 等の炎症性サイトカインやケモカインは炎症期における重要な炎症促進因子であり，インターフェロン (IFN)-γ の低下や IL-4 等の上昇に起因する T ヘルパーII (Th2) に偏る炎症の質的偏りも線維化の進行に深く関与していることが明らかになっている．更に，形質転換増殖因子 (TGF)-β1，塩基性線維芽細胞増殖因子 (b-FGF) 等組織再構築に関与する増殖因子も線維化期での線維化を促進すると考えられている．これらのことから考えられる肺線維化の進行機序仮説を図 1.5-2 に示す．

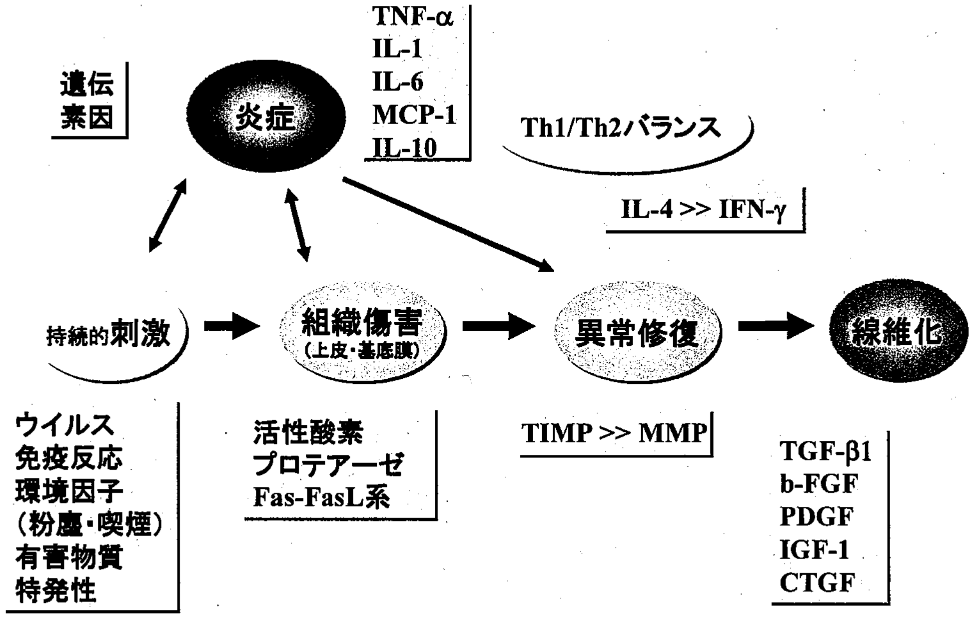


図 1.5-2　肺線維化の進行機序仮説

Fas-FasL：Fas-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.
文献 25) の図を一部改変.

(3)　特発性肺線維症の治療

特発性肺線維症の生存あるいは生活の質 (QOL) に対する有効性が実証された薬物療法はない．特発性肺線維症の治療は，「慢性の肺胞の炎症から肺傷害，そして線維化にいたる過程」をコントロールすることが重要と考えられていたため，副腎皮質ステロイド剤が広く使用されてきた．しかしながら，副腎皮質ステロイド剤の他覚所見の改善を伴う有効率は，国内外で約 10～20%程度と極めて低く，また特発性肺線維症 231 例 (男性 169 例，女性 62 例) の予後に関する調査 [15]から副腎皮質ステロイド剤投与例と非投与例を比較した結果，生存状況に差がなかったとされている (図 1.5-3)．また，一旦使用した副腎皮質ステロイド剤を中止するために漸減するとしばしば症状の増悪を起こすことから，現在では慢性安定期にある患者に対しては副腎皮質ステロイド剤による治療は行わないこととされている [16]．更に，副腎皮質ステロイド剤無効時の第二選択薬として免疫抑制剤が用いられているが，十分満足できる成績は得られておらず，今後の検討課題となっている．

欧米では，副腎皮質ステロイド剤単独に比して，副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が有効であったとの報告に基づき，ATS/ERS の International Consensus Statement [6]では，副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が暫定的な推奨治療とされているが，その有効性は乏しい．また，進行例に対する唯一の根治的療法として肺移植も行われているが，移植後 1 年生存率は 66%程度，3 年生存率は 49% [17] と決して高いものではない．

現在使用されている薬剤はいずれも直接的，間接的に炎症過程を抑制することが主体であり，徐々に進行する線維化を阻止又は改善するものではなく，むしろ重篤な副作用[18]が懸念される．したがって，特発性肺線維症の治療薬として，抗炎症作用のみならず慢性進行性の線維化を抑制する薬剤が望まれている．

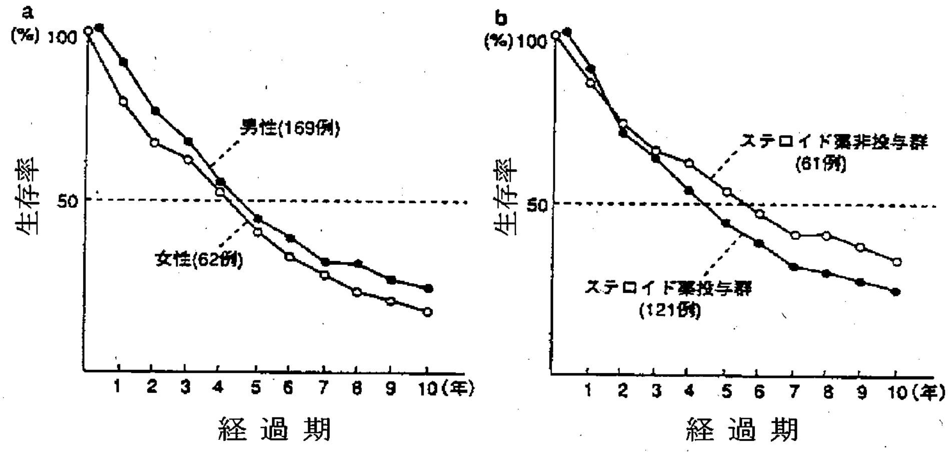


図 1.5-3　特発性肺線維症 231 例の発症 (呼吸困難出現) 後 10 年の経過 (生存率)[15]

1.5.3 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5-4 に示す.

ピルフェニドンは，導入時に米国で毒性試験等が実施されていたが，その多くは米国 FDA による GLP 施行 (1979 年 6 月) 前に実施されたものであり，一部を除きガイドラインに合わなかった．そのため，塩野義製薬株式会社において，各種非臨床試験を再度実施した.

ピルフェニドンは 1998 (平成 10) 年 9 月 4 日に希少疾病用医薬品に指定[3]された後，19[redacted]年より第 1 相単回投与試験を実施した．その後，プラセボを対照とした第 2 相試験 (20[redacted]年[redacted]月) を実施し，これらの成績をもとに 20[redacted]年[redacted]月に承認申請を行った.

しかし，審査の過程において審査センター (現 医薬品医療機器総合機構) より，以下のような指摘を受けた.

有効性について

- 主要評価項目とした労作時 SpO_2 については，有効性が示唆されているものの主要な解析対象における検証が不十分であること.
- 主要評価項目とした労作時 SpO_2 は，ATS のガイドラインにも記載されている指標であるが，主評価指標とした労作時 SpO_2 面積については，広く認知されたものではなく，その妥当性が確認できていないこと.
- 急性増悪の成績に関しては，効果安全性評価委員会の勧告に基づき治験が途中で中止されたため，1 年を通じた投与が行われておらず，季節的要因等の影響が否定できないこと.

安全性について

- ピルフェニドン投与により約半数の患者に出現する光線過敏症が予防策によりどの程度軽減されるかといった根拠を得る必要があること.

これらの指摘を踏まえ，承認申請を取り下げて追加の国内第 3 相試験を実施することとした.

第 3 相試験の計画を立案するにあたり，主要評価項目を SpO_2 最低値とし，投与前値からの変化量についてプラセボとの優越性を検証すること，低用量 (1200 mg) 群を設け，有害事象発生時に治療用量 1800 mg からの減量によるリスクベネフィットを検討すること，1 年間投与により急性増悪抑制効果を検証すること，日焼け止めの使用等による光線過敏症の予防策の検討を行うことがピルフェニドンのリスクベネフィットを評価する上で必要な事項と考えた.

この考えに基づき，審査センターからの意見も踏まえて，追加する第 3 相試験は以下のデザインで実施することとした.

- 特発性肺線維症には確立された評価指標がない状況から，主要評価項目を第 2 相試験と同じ労作時 SpO_2 とし，副次的評価項目として VC 及び無増悪生存期間も検討して成績を補強する.
- 治療用量群として 1800 mg 群，低用量群として 1200 mg 群，プラセボ群を設け，その比を 2:1:2 とした 3 群比較試験とする.
- 特発性肺線維症が希少疾病であることを考慮し，有効性の検定の有意水準は 0.1 とする.
- 治験開始前にステロイドを使用していなかった症例については，治験中の新たなステロ

イド使用は禁止する.

また，ヒトにおける反復投与時の薬物動態をさらに詳細に確認するために，第 1 相反復投与試験も追加実施することとした.

なお，第 2 相試験及び第 3 相試験実施中に以下の重要な治験実施計画書等の変更を行った.

第 2 相試験では，中間解析の結果により二重盲検下での治験を終了し，ピルフェニドン投与を希望する患者へ治験薬を継続提供するため，実施計画書の変更を行った.

第 3 相臨床試験では，試験実施中に治験継続の意思の確認及び主要評価項目の変更を行った. 治験継続の意思の確認は，がん原性試験において，腫瘍の発生増加 (マウス：肝細胞腫瘍，ラット：肝細胞腫瘍及び子宮腫瘍) が認められたため，被験者へがん原性試験の結果に関する情報提供を早期に行うとともにその情報を同意説明文書に盛り込み，再同意を取得した. 主要評価項目は，効果安全性評価委員会の盲検下レビューに基づく勧告に従い，世界的な趨勢として本疾患の評価項目の重要性の変化に対応することが妥当と考え，SpO_2 最低値から VC に変更した.

1.5.3.1 非臨床開発の経緯

1.5.3.1.1 効力を裏付ける試験 (2.6.2.2 項参照)

(1) ブレオマイシン (BLM) 誘発マウス肺線維症モデル

肺線維化の進行には線維芽細胞の増殖とコラーゲン産生が病態として認められる. BLM 誘発マウス肺線維症モデルは代表的な肺線維症モデルとして汎用されており，線維芽細胞の増殖やコラーゲン増生が症状として認められることが知られている [19,20]. そこで，BLM 誘発マウス肺線維症モデルを用いてピルフェニドンの抗線維化作用について検討した.

BLM 誘発マウス肺線維症モデルに，ピルフェニドンを BLM 投与時よりあるいは BLM 投与開始 2 週間後より 1 日 3 回反復経口投与した結果，線維化に伴う肺組織中ヒドロキシプロリン量 (コラーゲン量の指標) の増加が抑制された. 一方，副腎皮質ステロイドであるプレドニゾロンでは，この抑制は認められなかった.

また，BLM 誘発マウス肺線維症モデルにピルフェニドンを反復経口投与し，マウス肺組織中各種サイトカインレベルの変動に対する効果を解析したところ，IFN-γ レベルの低下を抑制し，線維化に伴う b-FGF と TGF-β1 の上昇を抑制した. 一方，対照物質としたプレドニゾロンにはこのような効果が認められなかった.

(2) エンドトキシンショックによるマウス急性炎症モデル

エンドトキシンによるマウス急性炎症モデルでは TNF-α，IL-12，IFN-γ，IL-10 等の各種サイトカインが大量に産生され[21]，肝臓を中心とした多臓器不全が起こり死にいたることが知られている[22-24]．そこで，この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，組織傷害保護作用及び炎症性サイトカイン産生に対する作用を検討した．

ピルフェニドンは，マウスのエンドトキシンショックモデルにおいて，致死率を低下させた．血清中の TNF-α，IL-12 及び INF-γ 産生の抑制並びに IL-10 産生の亢進がみられ，更に，炎症による肝細胞壊死の抑制及び肝組織中での TGF-β1 産生の抑制が認められた．

(3) 培養細胞を用いた *in vitro* 試験

ピルフェニドンの作用メカニズムを明らかにする目的で種々の培養細胞を用いた *in vitro* 試験を実施した．ピルフェニドンはヒト肺線維芽細胞 (WI-38) の増殖を抑制し，TGF-β1 刺激により増加する WI-38 のコラーゲン産生を抑制した．また，リポ多糖で刺激したヒト単球 THP-1 細胞の TGF-β1 産生及び TNF-α 産生を抑制した．

1.5.3.1.2 副次的薬理試験 (2.6.2.3 項参照)

ピルフェニドンの体液性免疫抑制作用及び細胞性免疫抑制作用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評価したが，ピルフェニドンに体液性免疫及び細胞性免疫に対する有意な抑制効果は認められなかった．

1.5.3.1.3 安全性薬理試験 (2.6.2.4 項参照)

ピルフェニドンの全般的な薬理学的特性を把握するために，種々の動物又は細胞を用いて中枢神経系，心血管系，呼吸系及び胃腸管系に及ぼす影響について検討した．

(1) 中枢神経系及び胃腸管系に及ぼす影響

マウスの中枢神経系に及ぼす影響を検討した結果，ピルフェニドンは中枢神経系抑制作用を示した．また，ラット視床下部の細胞外ドーパミン濃度を上昇させたが，ラット線条体の細胞外ドーパミン濃度はほとんど影響が認められなかった．イヌでは，経口投与で嘔吐が観察された．

胃腸管系においては，ラットの胃排出能及び小腸輸送能を抑制したが，ウサギの摘出回腸を用いた *in vitro* 試験では回腸の自動運動に影響を及ぼさなかった．

(2) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

心血管系に関して，ピルフェニドンは無麻酔ラットの心拍数を増加させ，血圧を低下させた．また，心室性期外収縮や房室ブロックが認められた．一方，無麻酔イヌでは，嘔吐の影響と考えられるベースラインの揺らぎを伴う一時的な徐脈が発現した以外に不整脈は観察されなかったが，心拍数の増加を引き起こし，QT 及び QTc 間隔に対する影響が認められた．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，血圧の低下及び心拍数の増加を引き起こしたが，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．また，*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．

呼吸系に関して，ピルフェニドンは十二指腸内投与で麻酔ラットの呼吸量を増加させ，呼吸数を減少させた．無麻酔イヌでは動脈血酸素分圧の増加，呼吸数の増加，動脈血 pH の増加が認められたが，いずれの時点においてもヘモグロビン酸素飽和度に影響は認められなかった．

1.5.3.1.4 薬物動態試験 (2.6.4 項参照)

ピルフェニドンは検討したいずれの動物種においても速やかに吸収され，血漿から速やかに消失した．ラット，イヌ及びマウス血漿中には，未変化体として多く存在し，ピルフェニドン-5-カルボン酸体が主代謝物として認められた．ピルフェニドン-5-ヒドロキシメチル体は，ラット及びマウス血漿中には認められたが，イヌ血漿中には検出されなかった．ラット及びイヌでは投与量の 80%以上が尿中へピルフェニドン-5-カルボン酸体として排泄された．胆汁中にはラットで投与量の 10.3%，イヌで 14.6%が排泄され，ラットにおいては腸肝循環 (再吸収率 7.4%) もみられた．ピルフェニドンはラットの全身組織へ分布し，速やかに消失したが，包皮腺からの消失は遅かった．ピルフェニドンの良好な組織移行性の一因として低いたん白結合率が考えられる．ピルフェニドンの代謝反応には複数のヒト肝チトクローム P450 (CYP) 分子種が関与していることから，ピルフェニドンは他剤による CYP 阻害の影響を受けにくく，また，ピルフェニドンやピルフェニドン-5-カルボン酸体はヒト肝 CYP 酵素をほとんど阻害しないため，ピルフェニドンは CYP を介した薬物相互作用を引き起こす危険性は少ないと考えられる．

1.5.3.1.5 毒性試験 (2.6.6 項参照)

ラット単回経口投与毒性試験における概略の致死量は，絶食下では 1000 mg/kg，非絶食下では 1000 mg/kg を超える量であった．イヌ単回経口投与毒性試験における概略の致死量は 1000 mg/kg を超える量であった．

ラット 1 ヵ月反復経口投与毒性試験及びラット 6 ヵ月反復経口投与毒性試験における無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した．ラット 6 ヵ月反復経口投与毒性試験では，500 mg/kg/日以上の投与群の活動性低下，呼吸抑制及び APTT の延長，1000 mg/kg/日投与群の摂餌量の減少，体重増加抑制，赤血球数の減少，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下が認められた．また，肝薬物代謝酵素の上昇 (フェノバルビタール型) も認められた．なお，これらの変化の回復性は良好であった．

イヌ 3 ヵ月反復経口投与毒性試験における無毒性量は 70 mg/kg/日，イヌ 9 ヵ月反復経口投与毒性試験の無毒性量は 20 mg/kg/日と判断した．イヌ 9 ヵ月反復経口投与毒性試験では，70 mg/kg/日投与で流涎，嘔吐，体重増加抑制，200 mg/kg/日投与では更に異常歩行，起立困難，四肢硬直・弛緩，活動性低下等の症状が認められた．また，肝薬物代謝酵素活性の上昇 (フェノバルビタール型) も認められた．これらの変化は 5 週間の回復性試験で良好な回復又は回復傾向を示した．

薬効評価動物であるマウスにおけるピルフェニドンの毒性を明らかにする目的で実施したマウス 6 週間 1 日 3 回 (TID) 反復経口投与毒性試験において，100 mg/kg/日以上の投与群で腎盂

に炎症性変化が認められ，無毒性量は 60 mg/kg/日と判断した．雌の 10 mg/kg/日以上，雄の 60 mg/kg/日以上の投与群において軽度の肝薬物代謝酵素活性の上昇 (フェノバルビタール型) が認められた．腎盂における炎症性変化は，マウス 2 週間 1 日 1 回 (QD) 反復投与毒性試験においても 100 mg/kg/日以上の投与群で認められたが，ラット 2 週間 TID 反復投与毒性試験では認められず，マウスに特異的な変化であると考えられた．

遺伝毒性として実施した細菌を用いる復帰突然変異試験，培養細胞を用いる染色体異常試験，マウス小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験はすべて陰性であった．

混餌投与によるマウス及びラット 104 週間がん原性試験 (マウス : 800，2000 及び 5000 mg/kg/日投与，ラット : 375，750，1500 mg/kg/日投与) において，ピルフェニドンに明らかながん原性 (マウスとラットで肝細胞腫瘍の発生増加，ラットで子宮腫瘍の発生増加) が認められた．

生殖発生毒性について，ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験においては雌の性周期延長が認められたが，雌雄の受胎能及び胚・胎児発生への影響は認められなかった．無毒性量は，生殖毒性に関して雄動物では 1000 mg/kg/日，雌動物では 150 mg/kg/日，胎児の発生毒性に関して 1000 mg/kg/日であった．ウサギ胚・胎児発生に関する試験では，母動物に早産及び流産が認められたが，胎児の生存性及び発育に対する影響並びに催奇形性は認められなかった．無毒性量は母動物の生殖毒性に関して 30 mg/kg/日，胎児の発生毒性に関して 300 mg/kg/日であった．ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では，母動物の死亡に伴う出産率の低下が認められ，出生児においては出生率の低下及び体重増加抑制がみられたが，出生児の身体発達及び行動・生殖機能に影響はなかった．無毒性量は母動物の生殖毒性に関して 300 mg/kg/日，出生前及び出生後の発生毒性に関しては 100 mg/kg/日であった．

モルモット抗原性試験において，弱いながらアレルギー誘発原性がみられたものの免疫原性は認められなかった．

皮膚光感作性については，皮膚光感作性試験は陰性であった．皮膚光毒性については，皮膚光毒性試験でモルモットの耳介に炎症性変化が観察され，光毒性が認められた．しかし，この毒性変化は投与後 1 日で回復性が認められた．皮膚光毒性に対するサンスクリーンの予防効果について検討したところ，ピルフェニドン投与モルモットでの紫外線照射に伴う耳介皮膚の紅斑は，サンスクリーン (Sun Protection Factor 50+ 及び Protection Grade of UVA 3+) の塗布によって軽減した．また，モルモットにおいてピルフェニドン投与後の紫外線照射開始時期と皮膚光毒性発現の関係を検討した結果，モルモットにピルフェニドンを経口投与後 2 時間以上経過した場合，投与直後の照射に比べて紅斑の発現は有意に軽減し，4 時間以降では紅斑は認められず，病理組織学的変化も軽減した．6 時間後の紫外線照射では皮膚光毒性は発現しなかった．

光遺伝毒性については，光照射による細菌を用いる復帰突然変異試験は陰性，光照射による培養細胞を用いる染色体異常試験では，光染色体構造異常誘発性を有した．しかし，ピルフェニドンの光分解物は染色体異常誘発性を示さなかった．また，主代謝物のピルフェニドン-5-カルボン酸体はいずれの試験においても陰性を示した．

1.5.3.2 臨床開発の経緯

国内では，海外にて既に行われていた第 1 相試験（添付資料 5.3.5-04，05），一般臨床試験（添付資料 5.3.5-06）及び国内で行われていた臨床研究（添付資料 5.3.5-07）を参考にして，臨床開発を開始した．

1.5.3.2.1 第 1 相試験

(1) 第 1 相単回投与試験（2.7.6.1 項参照）

第 1 相単回投与試験は，ピルフェニドンを 200，400，600 mg 単回投与時の日本人での安全性と体内動態及び 400 mg 投与時の食事の影響を検討した．200～600 mg の投与量範囲においてピルフェニドンの体内動態は線形であり，食事により吸収速度は遅くなり，血漿中ピルフェニドン濃度は低下することが示された．また，ピルフェニドンは速やかに代謝され，尿中には主としてピルフェニドン-5-カルボン酸体として排泄されることが示された．安全性においては，600 mg で中等度と判定された帯状疱疹が発現したが，それ以外の有害事象は軽度であり，600 mg までは安全性に問題はないと考えられた．

(2) 第 1 相反復投与試験（2.7.6.2 項参照）

第 1 相反復投与試験は，1 回 200，400，600 mg，1 日 3 回各 6 日間漸増により計 18 日間反復経口投与し，体内動態及び安全性について検討した．この結果，反復投与期間中におけるピルフェニドン及びピルフェニドン-5-カルボン酸体の体内動態はほぼ線形であると判断でき，薬物動態に大きな変化はないと考えられた．また，発現した有害事象は，いずれも軽度であり，安全性に問題はないと考えられた．

1.5.3.2.2 第 2 相試験

(1) 第 2 相試験（比較試験，2.7.6.3 項参照）

特発性肺線維症（当時の臨床診断基準では慢性型の特発性間質性肺炎）を対象に，ピルフェニドン 1800 mg (1 回 600 mg 1 日 3 回）投与のプラセボに対する優越性を検証した．主要評価項目はトレッドミルを用いた 6 分間歩行試験時の労作時 SpO_2 を設定した．

有効性の主要評価項目とした労作時 SpO_2 の投与前からの変化量の解析において，ピルフェニドン群はプラセボ群に対して優れる傾向が示された．副次的評価項目とした VC の変化量において，ピルフェニドン群がプラセボ群よりも優れる傾向がみられた．病態が急激に悪化し，死に至る可能性が高い急性増悪は，プラセボ群に偏って発現した．また，無増悪生存期間については，第 3 相試験で新しく評価項目として設ける際に参考とするため，第 2 相試験での成績を検討した．その結果，ピルフェニドン群はプラセボ群に比べて，無増悪率の低下を抑制することが示された．

安全性については，二重盲検期間にピルフェニドン群では，副作用が 97.3% (71/73 例）発現し，プラセボ群では 66.7% (24/36 例）発現した．試験期間全体（二重盲検期間とオープン試験の継続投与期間）を通じてピルフェニドンを服薬した全症例 99 例のうち 88.9%に副作用（症状）が発現した．最も高い発現率を示した副作用は日光過敏症（光線過敏症）であり，他に，食欲不

振，嘔気，胃不快感，眠気，倦怠 (感)，胸やけ等が発現した．副作用 (臨床検査値) の発現率は 49.5%であり，最も高い発現率を示したのは γ-GTP 上昇であった．

患者におけるピルフェニドン及びピルフェニドン-5-カルボン酸体の薬物動態パラメータは，健康成人を対象とした第 1 相単回投与試験の結果と比較してほぼ同じであり，反復投与期間中における薬物動態に大きな変化はないと考えられた．

(2) **第 2 相試験後継続投与試験 (2.7.6.4 項参照)**

第 2 相試験に参加した後，引き続いて投与を希望する患者を対象として継続投与試験を実施し，49 例にピルフェニドンが投与された．継続投与試験の投与期間は最長で約 92 週間であった．副作用の発現率は 71.4%であった．継続投与試験において，日光過敏症 (光線過敏症) や消化器症状等，第 2 相試験で認められたものと同様の有害事象が発現するものの，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，長期間の服用が可能と考えられた．

1.5.3.2.3 **第 3 相試験 (比較試験，2.7.6.5 項参照)**

特発性肺線維症患者を対象として，ピルフェニドン 1800 mg (1 回 600 mg 1 日 3 回) を 52 週間経口投与し，プラセボに対する優越性を検証するとともに，低用量群 1200 mg (1 回 400 mg 1 日 3 回) を設け，減量時のリスク・ベネフィットを検討した．

有効性の主要評価項目*とした VC 変化量において 1800 mg 群はプラセボ群に比べて VC の低下を抑制することが示された．重点副次評価項目とした無増悪生存期間の分布では，1800 mg 群はプラセボ群に比べて，無増悪率の低下を抑制することが示された．一方，SpO_2 最低値の変化量においては，1800 mg 群とプラセボ群間で差は認められなかった．

安全性については副作用 (全体) の発現率は，1800 mg 群では 90.8% (99/109 例)，1200 mg 群では 83.6% (46/55 例)，プラセボ群では 72.0% (77/107 例)であった．主な副作用 (症状) は，1800 mg 群では光線過敏性反応 (光線過敏症)，食欲不振，胃不快感等，1200 mg 群では光線過敏性反応 (光線過敏症)，胃不快感，食欲不振等，プラセボ群では光線過敏性反応 (光線過敏症) 等であった．副作用 (臨床検査値) は，1800 mg 群では γ-GTP 上昇，CRP 上昇等，1200 mg 群では γ-GTP 上昇等，プラセボ群では γ-GTP 上昇等であった．

薬物動態パラメータについては投与第 12 週目昼投与直前 (トラフ濃度) 及び昼投与 1～2 時間後 (Cmax とみなす) のピルフェニドン及びピルフェニドン-5-カルボン酸体の血漿中濃度を測定した．その結果，2 つの用量群ではあるものの，ピルフェニドン及びピルフェニドン-5-カルボン酸体におけるトラフ濃度及び Cmax に投与量比例性が示唆された．

* 主要評価項目は，効果安全性評価委員会の勧告を受けた後に「SpO_2 最低値の変化量」から「VC 変化量」に変更した．

1.5.4 ピルフェニドンの特徴及び有用性

特発性肺線維症は患者の生存あるいは QOL に寄与することが実証された薬物療法がない予後不良の難治性疾患である．特発性肺線維症を含む，特発性間質性肺炎の平均生存期間は 4～6 年と短く，致死的な疾患とされている．そのため，日本の特発性間質性肺炎のガイドラインでは治療目標を「治癒が期待できない慢性進行性疾患であるため，改善にいたらないまでも悪化を阻止することが到達可能な治療目標」としている．

ピルフェニドンは，非臨床試験において炎症や線維化の進展に関与するサイトカイン及び増殖因子の産生に対する調節作用，線維芽細胞増殖抑制作用並びにコラーゲン産生抑制作用等に基づく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って肺線維症の進行を抑制することが期待される．

臨床試験においては，ピルフェニドンの 1800 mg/日投与はプラセボに比して VC の低下を有意に抑制することが示された．また，無増悪生存期間においても，ピルフェニドンの 1800 mg/日投与はプラセボに比して増悪する症例の割合を有意に抑える傾向が認められた．VC は特発性肺線維症患者では著明に減少することが特徴的とされており，特発性肺線維症では VC と臨床的意義が変わらないFVCの変化量が予後を規定するという報告もある．このことから，ピルフェニドンが本疾患の病態の悪化を抑制し，予後に寄与する可能性が示されたと考える．

また，特発性肺線維症患者では，感染症を契機とした病態の悪化がしばしば認められるため，肺線維症治療薬としては免疫抑制に伴う易感染性を示さないことが望ましい．実際に治療に用いられている副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤ではこうした免疫抑制作用による易感染性が臨床使用の妨げになっている．ピルフェニドンは免疫抑制作用が非常に弱く，臨床試験においても感染症の発現頻度はプラセボと変わらず，こうしたリスクは小さいと考えられる．

ピルフェニドンの投与に際しては，治療の中止が必要となる有害事象の発生に対して慎重な経過観察が必要となるものの，副作用をコントロールしながら服用を続けることは可能であり，本剤によるベネフィットはリスクを上回るものと考える．

なお，ピルフェニドンは抗線維化作用を有し，特発性肺線維症に対して効果を発揮する可能性が示された世界初の薬剤である．

申請品目	ピレスパ錠 200 mg
効能・効果 (案)	特発性肺線維症
用法・用量 (案)	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． ＜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． 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回400 mg (1日1200 mg) 以上を目安とし

て漸増投与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.

1.5.5 参考文献

1) Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. J Lab Clin Med 1995 ; 125 : 779-85.
2) Suga H, Teraoka S, Ota K, Komemushi S, Furutani S, Yamauchi S, et al. Preventive effect of pirfenidone against experimental sclerosing peritonitis in rats. Exp Toxic Pathol 1995 ; 47 : 287-91.
3) 希少疾病用医薬品指定書，1998 年 9 月 4 日
4) 本間行彦，斎木茂樹，土井修，米田良蔵，鈴木明，岩井和郎，他. 特発性間質性肺炎 (IIP) の臨床的診断基準：第 3 次改訂案. 厚生省特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 1991 年度研究報告書 1992 ; 20-32.
5) 班共同研究，工藤翔二. 診断基準改訂に関する報告：わが国の特発性間質性肺炎の歴史と第 4 次臨床診断基準改訂について. 厚生省特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 2000 年度研究報告書 2001 ; 83-8.
6) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis : diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161 : 646-64.
7) American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 165 : 277-304.
8) 日本胸部疾患学会肺生理専門委員会：在宅 (長期) 酸素療法の適応基準. 日本胸部疾患学会雑誌 1988 ; 26 (8) : 巻末ページ.
9) 桑名正隆. 肺線維症の発症機序. 医学のあゆみ 2004 ; 211 (11) : 1063-67.
10) 安井正英. 肺線維化過程におけるサイトカインの役割. Mol Med 2001 ; 38 : 886-92.
11) 中山智子，福田悠. III. 特発性間質性肺炎の病因・病態 3. 線維化の病理・病態. 日胸臨 2003 ; 62 (11) : S140-46.
12) Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001 ; 345 : 517-25.
13) Strieter RM, Keane MP. Innate immunity dictates cytokine polarization relevant to the development of pulmonary fibrosis. J Clin Invest 2004 ; 114 : 165-8.
14) Lesur OJ, Mancini NM, Humbert JC, Chabot F, Polu JM. Interleukin-6, interferon-gamma and phospholipid levels in the alveolar lining fluid of human lungs. Profiles in coal worker's pneumoconiosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 1994 ; 106 : 407-13.
15) 泉孝英. IPF (IIP の慢性型) 症例における肺移植の適応時期に関する検討. 厚生省特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 1991 年度研究報告書 1992 ; 49-52.
16) 工藤翔二，臼杵二郎. 治療・管理. In：河合健，上田眞太郎，河端美則,他編. 特発性間質性肺炎とその周辺疾患. 東京医学社：1996 ; 139-152.

17) Pohl M, Ochoa L, Cooper J. International status of lung transplantation : report of the St. Louis international lung transplant registry. J Transplant Coord 1995 ; 5 : 94-102.

18) 鏡味勝, 松村竜太郎, 冨岡玖夫. 膠原病の薬物治療. 医学と薬学 1997 ; 38 : 458-64.

19) Adamson IY, Bowden DH. The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Am J Pathol 1974 ; 77 : 185-97.

20) Lazo JS, Hoyt DG, Sebti SM, Pitt BR. Bleomycin : A pharmacologic tool in the study of the pathogenesis of interstitial pulmonary fibrosis. Pharmacol Ther 1990 ; 47 : 347-58.

21) Ozmen L, Pericin M, Hakimi J, Chizzonite RA, Wysocka M, Trinchieri G, Gately M, Garotta G. Interleukin 12, interferon γ, and tumor necrosis factor α are the key cytokines of the generalized Shwartzman reaction. J Exp Med 1994 ; 180 : 907-15

22) Galanos C, Freudenberg MA, Reutter W. Galactosamine-induced sensitization to the lethal effects of endotoxin. Proc Natl Acad Sci USA 1979 ; 76 : 5939-43.

23) Levy E, Slusser RJ, Ruebner BH. Hepatic changes produced by a single dose of endotoxin in the mouse. Am J Pathol 1968 ; 52 : 477-502.

24) Lehmann V, Freudenberg MA, Galanos C. Lethal toxicity of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor in normal and D-galactosamine-treated mice. J Exp Med 1987 ; 165 : 657-63.

25) 西岡安彦, 青野純典, 曽根三郎. III. 特発性間質性肺炎の病因・病態 4. 肺線維化の細胞分子病態. 日胸 2003; 62 (11): S147-54.

図 1.5-4 〔ピレスパ錠 200 mg〕の開発の経緯図

資料区分	試験項目		国内	海外	[redacted]	添付資料番号
希少疾病用医薬品の指定			○		[redacted]	
品質に関する試験	原薬	特性，品質評価	○	○		3.2.S.1-01～3.2.S.6-01
		安定性	○	○		3.2.S.7-01～3.2.S.7-02
	製剤	製剤検討，製造，品質評価	○			3.2.P.1-01～3.2.P.7-01
		安定性	○			3.2.P.8-01
薬理試験	効力を裏付ける試験		○			4.2.1.1-01 ～4.2.1.1-15
	副次的薬理		○			4.2.1.2-01
	安全性薬理試験		○			4.2.1.3-01 ～4.2.1.3.13
薬物動態試験	分析法・バリデーション		○			4.2.2.1-01～4.2.2.1-07
	吸収，分布，代謝，排泄の試験		○	○		4.2.2.2-01～4.2.2.5-02
毒性試験	単回投与毒性		○			4.2.3.1-01，4.2.3.1-02
	反復投与毒性		○			4.2.3.2-01～4.2.3.2-09 [redacted]
	遺伝毒性		○	○		4.2.3.3-01～4.2.3.3-04

資料区分	試験項目		国内	海外	[redacted]	添付資料番号
毒性試験	がん原性試験		○		[redacted]	4.2.3.4-01 ～ 4.2.3.4-05，4.2.3.4-06，4.2.3.4-08
	生殖発生毒性		○		[redacted]	4.2.3.5-01 ～ 4.2.3.5-03
	その他の毒性試験		○		[redacted]	4.2.3.7-01～ 4.2.3.7-10
臨床試験	生物薬剤学		○	[redacted]	[redacted]	5.3.1-01～ 5.3.1-04
	ヒト生体試料		○	○	[redacted]	5.3.2.1-01, 5.3.2.2-01～ 5.3.2.2-04
	第 1 相試験		○		[redacted]	5.3.3-01～ 5.3.3-05
	第 2 相試験	比較試験	○		[redacted]	5.3.5-01
		継続投与試験	○		[redacted]	5.3.5-02
	第 3 相試験		○		[redacted]	5.3.5-03

ピレスパ錠 200mg

第１部

(6) 外国における使用状況等に関する資料

塩野義製薬株式会社

1.6 外国における使用状況

ピルフェニドンは外国において承認されていない（2008 年 6 月時点）.

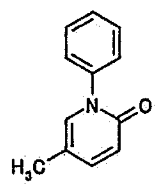
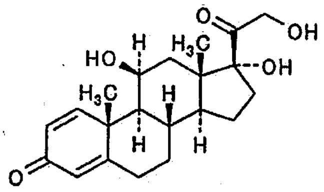
なお，海外では米国企業が，特発性肺線維症を対象とした臨床試験を実施中である.

ピレスパ錠 200mg

第1部

(7) 同種同効品一覧表

塩野義製薬株式会社

一般的名称	ピルフェニドン (Pirfenidone)	プレドニゾロン (Prednisolone)	デキサメタゾン (Dexamethasone)
販売名 (会社名)	ピレスパ錠 200mg (塩野義)	プレドニン錠 5mg (塩野義)	[redacted]
承認番号		16000AMZ01740	
再評価年月		1992 年 6 月	
規制区分	劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品	指定医薬品，処方せん医薬品	
化学構造式			
剤型・含量	錠剤・200mg	錠剤・5mg	
効能・効果 (＊ 対応の一部効能のみを記載)	特発性肺線維症	びまん性間質性肺炎（肺線維症）(放射線肺臓炎を含む) ＊	
用法・用量 (＊ 記載した効能・効果に対応した用法・用量のみ記載)	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． <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 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． 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 400 mg（1 日 1200 mg）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．[「薬物動態」の項参照]	通常，成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する． なお，年齢，症状により適宜増減する．＊	
添付文書の作成年月日		2006 年 7 月改訂（第 11 版）	
警告	1. 本剤の使用にあたっては，光遺伝毒性試験において染色体構造異常を示し，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があることを患者に十分に説明し，理解したことを確認した上で投与を開始すること．[「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照] 2. 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．		

一般的名称	ピルフェニドン (Pirfenidone)	プレドニゾロン (Prednisolone)	デキサメタゾン (Dexamethasone)
禁忌	【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	【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	[redacted]
原則禁忌		【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】 1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある.］ 2. 消化性潰瘍の患者［肉芽組織増殖抑制作用により，潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある.］ 3. 精神病の患者［大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え，症状が増悪することがある.］ 4. 結核性疾患の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある.］ 5. 単純疱疹性角膜炎の患者［免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある.］ 6. 後嚢白内障の患者［症状が増悪することがある.］ 7. 緑内障の患者［眼圧の亢進により，緑内障が増悪することがある.］ 8. 高血圧症の患者［電解質代謝作用により，高血圧症が増悪することがある.］ 9. 電解質異常のある患者［電解質代謝作用により，電解質異常が増悪することがある.］ 10. 血栓症の患者［血液凝固促進作用により，症状が増悪することがある.］ 11. 最近行った内蔵の手術創のある患者［創傷治癒（組織修復）が障害されることがある.］ 12. 急性心筋梗塞を起こした患者［心破裂を起こしたとの報告がある.］	[redacted]

一般的名称	ピルフェニドン (Pirfenidone)	プレドニゾロン (Prednisolone)	デキサメタゾン (Dexamethasone)
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）** (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］	**1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 感染症の患者［免疫機能抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある.］ (2) 糖尿病の患者［糖新生作用等により血糖が上昇し，糖尿病が増悪するおそれがある.］ (3) 骨粗鬆症の患者［蛋白異化作用等により，骨粗鬆症が増悪するおそれがある.］ (4) 腎不全の患者［薬物の排泄が遅延するため，体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある．（「薬物動態」の項参照）］ (5) 甲状腺機能低下のある患者［血中半減期が延長するとの報告があり，副作用があらわれるおそれがある.］ (6) 肝硬変の患者［代謝酵素活性の低下等により，副作用があらわれやすい．（「薬物動態」の項参照）］ (7) 脂肪肝の患者［脂肪分解・再分布作用により，肝臓への脂肪沈着が増大し，脂肪肝が増悪するおそれがある.］ (8) 脂肪塞栓症の患者［大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり，症状が増悪するおそれがある.］ (9) 重症筋無力症の患者［使用当初，一時症状が増悪するおそれがある.］ (10) 高齢者［「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照］	[redacted]

一般的名称	ピルフェニドン (Pirfenidone)	プレドニゾロン (Prednisolone)	デキサメタゾン (Dexamethasone)
使用上の注意	**2. 重要な基本的注意** (1) **光線過敏症があらわれる**ことがあり，また，**光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある**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，帽子等の着用や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により，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． 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]	**2. 重要な基本的注意** (1) 本剤の投与により，**誘発感染症**，**続発性副腎皮質機能不全**，**消化管潰瘍**，**糖尿病**，**精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては次の注意が必要である． 1) 投与に際しては，特に適応，症状を考慮し，他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には，本剤を投与しないこと．また，局所的投与で十分な場合には，局所療法を行うこと． 2) 投与中は副作用の発現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにし，事故，手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと． 3) 特に，本剤投与中に**水痘又は麻疹に感染すると**，**致命的な経過をたどることがある**ので，次の注意が必要である． a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること． b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと．感染が疑われる場合や感染した場合には，直ちに受診するよう指導し，適切な処置を講ずること． c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても，本剤投与中は，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること． 4) 連用後，**投与を急に中止すると**，ときに**発熱**，**頭痛**，**食欲不振**，**脱力感**，**筋肉痛**，**関節痛**，**ショック等の離脱症状があらわれることがある**ので，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと．**離脱症状があらわれた場合には，直ちに再投与又は増量すること**． (2) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者，又は投与中止後 6 ヵ月以内の患者では，免疫機能が低下していることがあり，生ワクチンの接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，これらの患者には**生ワクチンを接種しないこと**．	[redacted]

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ピルフェニドン
(Pirfenidone)</th><th>プレドニゾロン
(Prednisolone)</th><th>デキサメタゾン
(Dexamethasone)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>バルビツール酸誘導体
フェノバルビタール
フェニトイン
リファンピシン</td><td>本剤の作用が減弱することが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>バルビツール酸誘導体，フェニトイン，リファンピシンはチトクロームP-450を誘導し，本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>サリチル酸誘導体
アスピリン，アスピリンダイアルミネート，サザピリン等</td><td>併用時に本剤を減量すると，サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し，血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。</td></tr>
<tr><td>抗凝血剤
ワルファリンカリウム</td><td>抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤は血液凝固促進作用がある。</td></tr>
<tr><td>経口糖尿病用剤
塩酸ブホルミン，クロルプロパミド，アセトヘキサミド等
インスリン製剤</td><td>経口糖尿病用剤，インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤は肝臓での糖新生を促進し，末梢組織での糖利用を抑制する。</td></tr>
<tr><td>利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く）
フロセミド，アセタゾラミド，トリクロルメチアジド等</td><td>低カリウム血症があらわれることがあるので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。</td></tr>
<tr><td>活性型ビタミンD_3製剤
アルファカルシドール等</td><td>高カルシウム尿症，尿路結石があらわれることがあるので，併用する場合には，定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また，用量に注意すること。</td><td>機序は不明
本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害，骨吸収促進等により，また，活性型ビタミンD_3製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。</td></tr>
<tr><td>シクロスポリン</td><td>他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で，シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。</td></tr>
<tr><td>エリスロマイシン</td><td>本剤の作用が増強されるとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>本剤の代謝が抑制される。</td></tr>
<tr><td>非脱分極性筋弛緩剤
臭化パンクロニウム，臭化ベクロニウム</td><td>筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので，併用する場合には用量に注意すること。</td><td>機序は不明</td></tr>
</table>

</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

一般的名称	ピルフェニドン (Pirfenidone)	プレドニゾロン (Prednisolone)	デキサメタゾン (Dexamethasone)
使用上の注意	3. 副作用 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. (1) 重大な副作用 肝機能障害,黄疸(0.1～1%未満):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し,適切な処置を行うこと.	4. 副作用 再評価結果における安全性評価対象例2299例中,副作用は512例(22.27%)に認められた.主なものは,満月様顔貌が110件等であった. (1) 重大な副作用 次の症状があらわれることがあるので,観察を十分に行い,このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと. 1) 誘発感染症,感染症の増悪(頻度不明) 2) 続発性副腎皮質機能不全,糖尿病(頻度不明) 3) 消化管潰瘍,消化管穿孔,消化管出血(頻度不明):消化管潰瘍,消化管穿孔,消化管出血があらわれるとの報告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投与を中止するなど,適切な処置を行うこと. 4) 膵炎(頻度不明) 5) 精神変調,うつ状態,痙攣(頻度不明) 6) 骨粗鬆症,大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死,ミオパチー(頻度不明) 7) 緑内障,後嚢白内障,中心性漿液性網脈絡膜症,多発性後極部網膜色素上皮症(頻度不明):連用により眼圧上昇,緑内障,後嚢白内障(症状:眼のかすみ),中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症(症状:視力の低下,ものがゆがんで見えたり小さく見えたり,視野の中心がゆがんで見えにくくなる.中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ,進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる.)を来すことがあるので,定期的に検査をすることが望ましい. 8) 血栓症(頻度不明):血栓症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投与を中止するなど適切な処置を行うこと. 9) 心筋梗塞,脳梗塞,動脈瘤(頻度不明):心筋梗塞,脳梗塞,動脈瘤があらわれることがあるので,長期投与を行う場合には,観察を十分に行うこと. 10) 硬膜外脂肪腫(頻度不明):硬膜外脂肪腫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するなど,適切な処置を行うこと. 11) 腱断裂(頻度不明):アキレス腱等の腱断裂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するなど適切な処置を行うこと.	[redacted]

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ピルフェニドン
(Pirfenidone)</th><th>プレドニゾロン
(Prednisolone)</th><th>デキサメタゾン
(Dexamethasone)</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
(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．
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>光線過敏症(51.7%)，発疹</td><td>そう痒，紅斑，湿疹，扁平苔癬</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>食欲不振(23.0%)，胃不快感(14.0%)，嘔気(12.1%)，下痢，胸やけ</td><td>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</td><td>口唇びらん</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>眠気，めまい，ふらつき（感）</td><td>頭痛，頭重</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>γ-GTP 上昇(20.0%)，AST (GOT) 上昇，ALT (GPT) 上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇</td><td>ビリルビン上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球増加，好酸球増加，白血球減少</td><td>血小板減少</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>倦怠感</td><td>体重減少，発熱，味覚異常，筋骨格痛，ほてり</td><td></td></tr>
</table>
4. 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．

5. 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，流産また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．］
</td><td>
(2) その他の副作用
次の症状があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症[注1]</td><td>発疹等</td></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td>月経異常，クッシング症候群様症状等</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢，悪心・嘔吐，胃痛，胸やけ，腹部膨満感，口渇，食欲不振，食欲亢進等</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>多幸症，不眠，頭痛，めまい等</td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td>筋肉痛，関節痛等</td></tr>
<tr><td>脂質・蛋白質代謝</td><td>満月様顔貌，野牛肩，窒素負平衡，脂肪肝等</td></tr>
<tr><td>体液・電解質</td><td>浮腫，血圧上昇，低カリウム性アルカローシス等</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>網膜障害，眼球突出等</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球増多等</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>ざ創，多毛，脱毛，色素沈着，皮下溢血，紫斑，線条，そう痒，発汗異常，顔面紅斑，脂肪織炎等</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>発熱，疲労感，ステロイド腎症，体重増加，精子数及びその運動性の増減，尿路結石，創傷治癒障害，皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化</td></tr>
</table>
注 1: 症状があらわれた場合には投与を中止すること．

5. 高齢者への投与
高齢者に長期投与した場合，感染症の誘発，糖尿病，骨粗鬆症，高血圧症，後嚢白内障，緑内障等の副作用があらわれやすいので，慎重に投与すること．［「薬物動態」の項参照］

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，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．［動物試験（ラット，マウス，ウサギ，ハムスター）で催奇形性作用が報告されており，また，新生児に副腎不全を起こすことがある．］
(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．［母乳中へ移行することがある．］
</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>

一般的名称	ピルフェニドン (Pirfenidone)	プレドニゾロン (Prednisolone)	デキサメタゾン (Dexamethasone)
使用上の注意	**6. 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．］ **7. 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．) **8. その他の注意** (1) チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において，光照射による染色体構造異常誘発性が認められており，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乖離がないことから，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある． (2) 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。なお，遺伝毒性試験の結果は陰性であった。 (3) 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．	**7. 小児等への投与** (1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと． (2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある． **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) 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害，抗体反応の欠如が起きたとの報告がある． (2) 本剤投与中に，腸管嚢胞様気腫症，縦隔気腫が発現したとの報告がある．	[redacted]

ピレスパ錠200mg

第１部

(8) 添付文書案

塩野義製薬株式会社

※最新の添付文書を参照のこと

日本標準商品分類番号
873999

	①
承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯　　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間４年）

抗線維化剤

ピルフェニドン錠

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品注1)

ピレスパ®錠 200mg ①

シオノギ製薬

Pirespa®

注1）注意－医師等の処方せんにより使用すること

【警告】

1. 本剤の使用にあたっては，光遺伝毒性試験において染色体構造異常を示し，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があることを患者に十分に説明し，理解したことを確認した上で投与を開始すること。[「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照]
2. 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）】

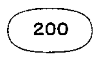
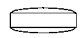
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ピレスパ錠 200mg
成分・含量（1錠中）	ピルフェニドン 200 mg
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，クエン酸トリエチル，酸化チタン，黄色三二酸化鉄，タルク

2. 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
重量	約 0.30 g
識別コード	521：200

【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。

＜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。
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400 mg（1日1200 mg）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。［「薬物動態」の項参照］

【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）
(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］

2. 重要な基本的注意
(1) **光線過敏症があらわれる**ことがあり，また，**光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある**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，帽子等の着用や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により，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。
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］

3. 副作用
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。

(1) 重大な副作用

肝機能障害，黄疸（0.1～1%未満）：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し，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／種類	5%以上	1～5%未満	1%未満
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	
肝臓	γ-GTP上昇（20.0%），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，白血球減少	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. 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。

5. 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[1,2)]。]

(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[2,3)]。]

6. 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。]

7. 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。）

8. その他の注意

(1) チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において，光照射による染色体構造異常誘発性が認められており，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乖離がないことから，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある[4]。

(2) 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[5]。なお，遺伝毒性試験の結果は陰性であった[6]。

(3) 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[7]。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 空腹時単回投与

健康成人男性6例に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及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。

Cmax，AUCはいずれも投与量にほぼ比例して増加した[8]。

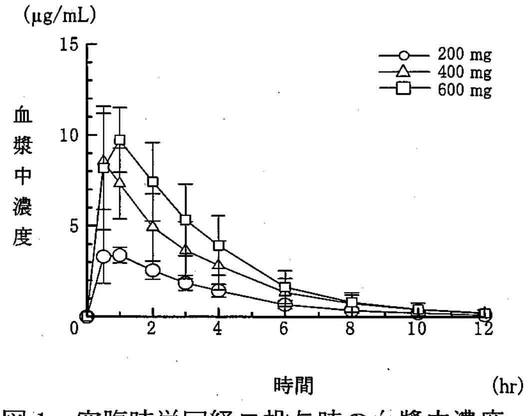


図1　空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表1　薬物動態パラメータ

投与量（mg）	n	Cmax(μg/mL)	Tmax(hr)	AUC_{0-48}(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

（測定法：HPLC）(mean±S.D.)

(2) 反復投与

健康成人男性 12 例に 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薬物動態パラメータを表 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 1 日目の Cmax，AUC はいずれも投与量の増加に従い比例的に増大した[8)]。

表 2　薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	*n*	投与日 (通算)	$Cmax_{0-4}$[a)] (μg/mL)	$Tmax_{0-4}$[a)] (hr)	$Cmax_{4-24}$[b)] (μg/mL)	$Tmax_{4-24}$[b)] (hr)	AUC_{0-24}[c)] (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

（測定法：HPLC）（mean±S.D.）
a) 朝投与における値
b) 昼投与における値
c) 1 日 2 回投与における値

2. 食事の影響

健康成人男性 6 例に 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及び薬物動態パラメータを図 2・表 3 に示す。

食事により Cmax，AUC は有意に低下し，Tmax は有意に遅延した[8)]。

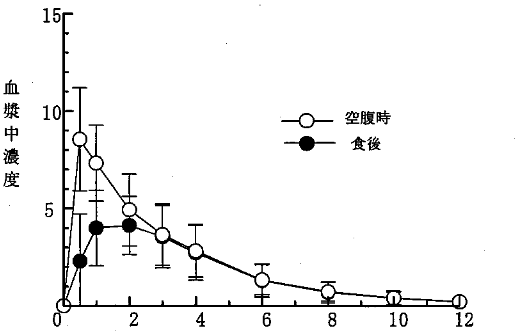


図 2　食後及び空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 3　薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		*n*	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-48} (μg･hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
400	食後	6	4.88±1.72	1.83±0.75	22.13±10.63	1.77±0.55
	空腹時		9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55

（測定法：HPLC）（mean±S.D.）

3. 分布

（参考）

ラットに[^{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，膵臓及び包皮腺であった。大部分の臓器・組織中放射能濃度は，投与後 5～30 分に最高濃度を示した後，半減期 4～7 時間で消失したが，包皮腺の半減期は他組織に比べ長く約 15 時間であった[9)]。

4. 代謝

ヒト肝ミクロソームにおいて複数の CYP 分子種（CYP1A2，2C9，2C19，2D6，2E1）によって代謝される[10)]。(*in vitro*)

代謝反応に複数の CYP 分子種が関与するため，他剤による CYP 阻害の影響を受けにくいと推察される。

5. 排泄

健康成人男性 6 例に 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[8)]。

6. その他

血清蛋白結合率：健康成人に 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[8)]。

【臨床成績】

承認時におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において，ピルフェニドン投与はプラセボに比べて肺活量の低下を抑制することが示された（表 4）。なお，本試験の対象は，厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班第 4 次改訂の特発性間質性肺炎の臨床的診断基準に基づき特発性肺線維症と診断され，投与前に実施したトレッドミルを用いた 6 分間歩行試験時の労作時 SpO_2 最低値が 85%以上かつ安静時 SpO_2 との差が 5%以上である患者とした。

表 4　肺活量の変化量の比較[注1]

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	−	−

注 1：投与前値を共変量とした共分散分析

【薬効薬理】

炎症性サイトカイン（TNF-α，IL-1，IL-6 等）の産生抑制と抗炎症性サイトカイン（IL-10）の産生亢進を示し，Th2 型への偏りの改善（Th1・Th2 バランスの修正）につながる IFN-γレベルの低下の抑制を示し，線維化形成に関与する増殖因子（TGF-β1，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[11]。

【有効成分に関する理化学的知見】

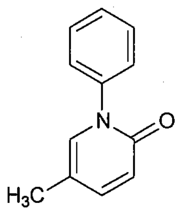
一般的名称：ピルフェニドン（JAN）
Pirfenidone

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

分子式：$C_{12}H_{11}NO$

分子量：185.22

化学構造式：



性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
メタノール，エタノール（99.5）又はジメチルスルホキシドに溶けやすく，水にやや溶けにくい。

融点：108.2℃

【包装】

ピレスパ錠 200mg：瓶 500 錠
PTP 100 錠（10 錠 × 10）

【主要文献及び文献請求先】

〔文献請求番号〕

1) 社内資料（胎盤・胎児移行性）
2) 社内資料（生殖発生毒性試験）
3) 社内資料（乳汁移行性）
4) 社内資料（光遺伝毒性）
5) 社内資料（がん原性試験）
6) 社内資料（遺伝毒性試験）
7) 社内資料（安全性薬理試験，心血管系）

8）社内資料（臨床における薬物動態）
9）社内資料（ラットにおける体内組織への移行性）
10）社内資料（酸化的代謝に関与するCYP分子種の同定）
11）社内資料（抗線維化作用メカニズム）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

塩野義製薬株式会社　医薬情報センター
〒541-0045　大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX（06）6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

製造販売元
塩野義製薬株式会社
〒541-0045　大阪市中央区道修町3丁目1番8号

®：登録商標

ピレスパ錠200mg

第1部

(8)添付文書(案)の設定根拠

塩野義製薬株式会社

1.8 目次

1.8 添付文書 (案) の設定根拠

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

特発性肺線維症

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

第 2 相試験は，厚生省びまん性肺疾患調査研究班の「特発性間質性肺炎の臨床的診断基準 (第 3 次改訂案)[1)]」を用い，「慢性型の特発性間質性肺炎」を対象として実施した．しかしながら，その後診断基準の変更があり，第 3 相試験の対象は，厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班の「特発性間質性肺炎の臨床的診断基準 (第 4 次改訂)[2)]」を用い「特発性肺線維症」を対象として実施した．第 3 次改訂案と第 4 次改訂との診断名称の対比を表 1.8.1-1 に示した．

表 1.8.1-1　第 3 次改訂案と第 4 次改訂との診断名称の対比

旧名称		→	新名称
急性型		→	急性間質性肺炎
慢性型	定型例 (A 群)	→	特発性肺線維症
	非定型例 (B 群)	→	特発性肺線維症
	非定型例 (B 群)	→	その他原因不明の間質性肺炎

第 2 相試験で対象とした「慢性型の特発性間質性肺炎」は，第 4 次改訂では，「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，第 2 相試験の対象患者を第 4 次改訂の診断基準に準じて治験調整委員会が高分解能 CT (HRCT) による診断を行ったところ，その大部分が「特発性肺線維症」と診断されている．したがって，いずれの試験の対象疾患も国際的な診断基準と整合性を図った第 4 次改訂の診断基準で用いられている「特発性肺線維症」と取り扱って問題ないと考えた．

肺活量 (VC) の変化量を有効性評価指標として検討した結果，第 2 相試験及び第 3 相試験でピルフェニドンの 1800 mg 群はプラセボ群に比して VC の低下を抑制することが示された．また，第 2 相試験と第 3 相試験の併合解析を行った結果，併合した変化量の平均値の差の 90%信頼区間の下限は 0 よりも大きく，併合解析においてもピルフェニドンの 1800 mg 群はプラセボ群に比して VC の低下を抑制することが示された (表 1.8.1-2，図 1.8.1-1)．特発性肺線維症は，肺間質が線維化する結果，肺の弾性収縮力が増大し肺が固くなる疾患であり，VC が著明に減少するのが特徴的とされる疾患[3)]である．また，海外での近年の動向をみると，6 ヵ月間あるいは 12 ヵ月間の FVC (特発性肺線維症では VC と臨床的意義は同様) の変化量が，その後の特発性肺線維症の予後を規定するという報告[4~6)]があることから，VC の低下を抑制することは，本

疾患の病態の悪化を抑制し，予後に寄与する可能性が示されたと考えた.

更に，第 3 相での副次的評価項目である無増悪生存期間から求めたハザード比に基づいた併合解析結果を表 1.8.1-3 及び図 1.8.1-2 に示した. 図 1.8.1-2 より，併合した対数ハザード比の 90% 信頼区間の下限は 0 よりも大きく，ピルフェニドンの 1800 mg 群はプラセボ群に比して無増悪率の低下を抑制することが示された.

以上のことから，効能・効果を「特発性肺線維症」とすることが妥当と判断した.

表 1.8.1-2 VC 変化量

	ピルフェニドン群 a)			プラセボ群			平均値	90%信頼区間	
試験	例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	の差	下限	上限
第 2 相試験	67	-0.030	0.213	31	-0.129	0.214	0.099	0.022	0.175
第 3 相試験	104	-0.092	0.249	103	-0.163	0.249	0.071	0.014	0.128

第 2 相試験は 36 週後，第 3 相試験は 52 週後の成績
a) ピルフェニドン 1800mg 群

平均値の差	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
0.081	0.035	0.126

DerSimonian&Laird 法

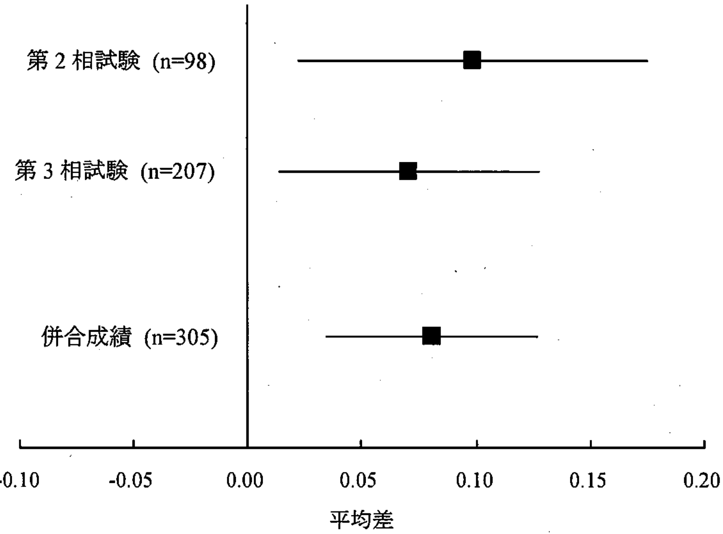


図 1.8.1-1 VC 変化量の平均差±90%信頼区間

表 1.8.1-3　無増悪生存期間

試験	例数			対数ハザード比 (原尺度)			対数	90%信頼区間	
	計	ピルフェニドン群[a]	プラセボ群	ハザード比	下限	上限	ハザード比	下限	上限
第 2 相試験	107	72	35	2.573	1.290	5.134	0.945	0.254	1.636
第 3 相試験	210	106	104	1.567	1.117	2.197	0.449	0.111	0.787

a) ピルフェニドン 1800 mg 群

併合成績

対数	90%信頼区間	
ハザード比	下限	上限
0.562	0.220	0904

DerSimonian&Laird 法

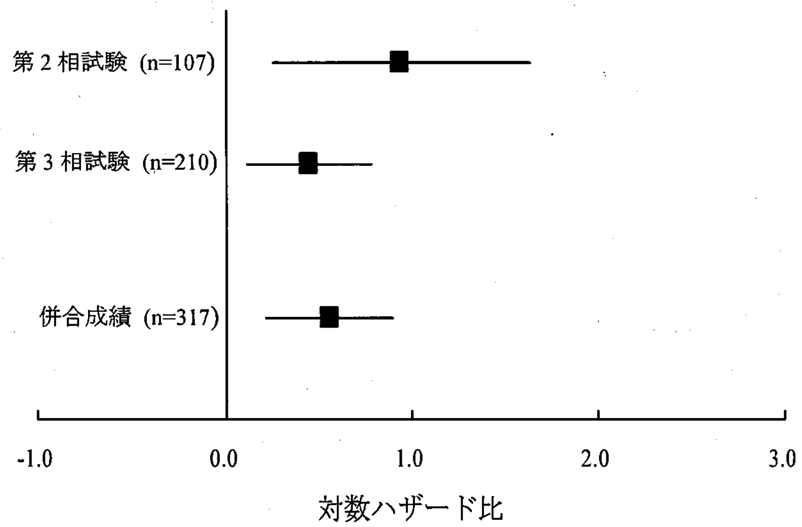


図 1.8.1-2　(無増悪生存期間) 対数ハザード比±90%信頼区間

1.8.1.3 参考文献

1) 本間行彦，斎木茂樹，土井修，米田良蔵，鈴木明，岩井和郎，他：特発性間質性肺炎 (IIP) の臨床的診断基準 第3次改訂案　厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成3年度研究報告書．1991；22-32.
2) 班共同研究, 工藤翔二. 診断基準改訂に関する報告：わが国の特発性間質性肺炎の歴史と第4 次臨床診断基準改訂について. 厚生省特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 2000年度研究報告書 2001；83-8.
3) Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cailes JB, Black CM, du Bois RM. Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a comparison. Am J Respir Crit Care Med 1997；155：1657-64.
4) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia：the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med 2003；168：531-7.
5) Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003；168：538-42.
6) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003；168：543-8.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 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.

＜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 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.
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 回 400 mg (1 日 1200 mg) 以上を目安として漸増投与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.

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 用法について

下記の点を基に，ピルフェニドン投与によって発現する嘔吐等の胃腸障害は血漿中薬物濃度と関連して発現するものの，慣れ現象があると推測した．このため，Cmax が低下する食後投与，慣れ現象が期待できる低用量からの漸増法により日本における患者での臨床試験を実施した.

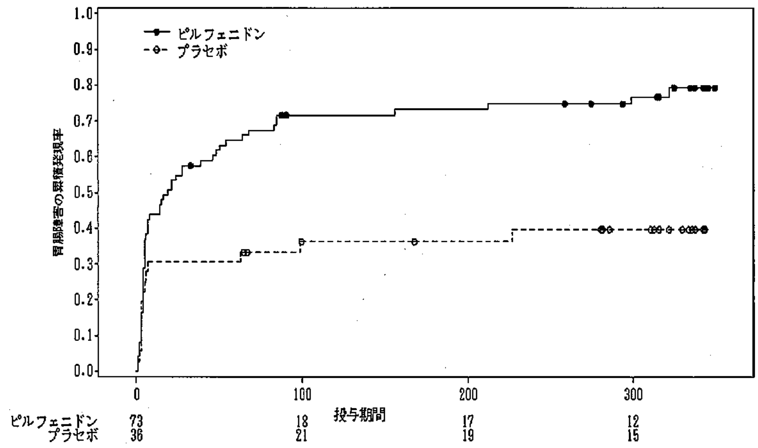
- イヌを用いた 3 ヵ月及び 9 ヵ月反復経口投与毒性試験の結果，嘔吐は投与初期に発現し，70 mg/kg よりも 200 mg/kg で高頻度に発現したが，投与継続によりその発現頻度は減少した.
- トキシコキネティクスの結果より，増量に依存して血漿中薬物濃度が増加した.
- 安全性薬理試験では，100 mg/kg では，イヌ 4 例中 1 例に，300 mg/kg では 4 例全例に投与 1～3 時間後に嘔吐が発現した.
- 米国の特発性肺線維症を対象とした一般臨床試験において漸増期間が設けられていた.
- 第 1 相単回投与試験の結果より，本剤は食後投与時に空腹時投与と比較し Cmax が低下した.

第 2 相試験では，600 mg/日 (分 3) で 2 日間，1200 mg/日 (分 3) で 2 日間漸増して，1800 mg/日 (分 3) まで増量する漸増法を設定した．第 2 相試験では，漸増期間中に有害事象により 1800 mg/日の用量を維持出来なかった症例が 73 例中 10 例 (13.7%) 発生した．その原因は，7 例が胃腸障害であった．また，第 2 相試験での胃腸障害の累積発現率をプロットするとその発現は投与初期に集中していた．この結果を踏まえ，第 3 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，その後治療量の 1800 mg/日 (分 3) に増量するよう変更した．漸増期間を延長したことで，漸増期間中の胃腸障害*の全発生件数に占める発現頻度

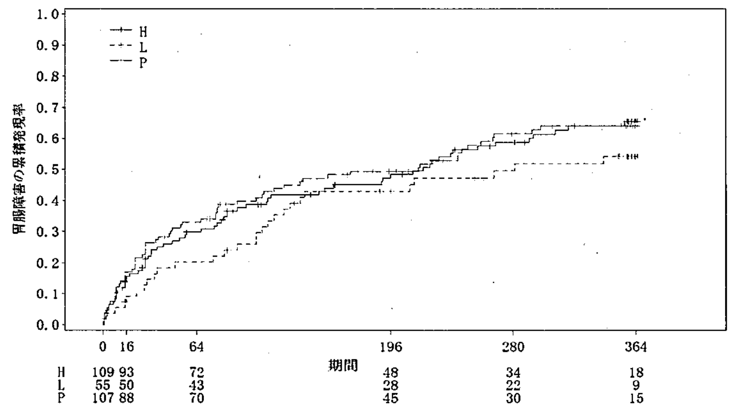
は，第 2 相試験の 41.0% (64 件) から第 3 相試験 (1800 mg 群) では 19.6% (30 件) に低下した．なお，治験期間を通じた発現率はいずれの試験においても大きく変わらなかったが，胃腸障害により中止した症例は第 2 相試験の 7.1% (7 例) から第 3 相試験 (1800 mg 群) では 1.8% (2 例) と低下した (図 1.8.2-1).

注* 第 2 相試験と第 3 相試験の結果を比較するため，第 3 相試験の胃腸障害に MedDRA では含まれていない食欲不振と食欲減退を含めた症例数を提示した．また，図 1.8.2-1 (下図：第 3 相試験) では，食欲不振と食欲減退を含めない成績を提示した．

以上より，ピルフェニドンは低用量から開始し，胃腸障害の発生に留意しながら慎重に経過を観察し，投与量を増量していくことが必要と考えられた．



ログランク検定 p 値　ピルフェニドン群 対 プラセボ群： 0.0008



ログランク検定 p 値 1800mg/日群対プラセボ群 0.8707

図 1.8.2-1　胃腸障害の発現状況　第 2 相試験 (上図) 及び第 3 相試験 (下図)

1.8.2.2.2 用量について

特発性肺線維症は有効な治療法が見出せていない疾患であるため，有効性を検討するためにはプラセボ対照群をおく必要がある．一方で，本疾患は希少疾病であり集積できる症例数が少ないことから，推奨用量を探索するにあたり，複数の実薬比較群を設定することは困難と考えられた．したがって，下記の情報を参考にして臨床用量を設定した．

- 米国で行われた第 1 相単回投与試験 (最大投与量 400 mg) では，安全性に問題がないことが報告されている．しかし，その後に実施された 300～2400 mg/日まで各々3 日間の漸増法で行われた反復投与試験 (1 日 3 回分割) では，1200 mg/日以上で有害事象の発現頻度が増加し，1800 mg/日以上では忍容できない症例が発生した．
- 米国で行われた特発性肺線維症を対象として実施された一般臨床試験では，1 日量としてピルフェニドン 40 mg/kg が投与され，有効性を示唆する結果を得ていた．この試験では，副作用が 87% (47/54 例) に発現した．
- 日本でピルフェニドンを使用した臨床研究では，設定した投与量の 40 mg/kg/日より 30 mg/kg/日に減量を要する症例が発生しているとの情報があった．臨床研究の少数例の検討においても減量を必要とする症例が発現していることから，40 mg/kg/日では忍容性に問題が生じ，長期間の投与継続が困難と予測した．

以上のことから，1 日量として 30 mg/kg/日に平均的な体重と想定した 60 kg を乗じた 1800 mg を最高投与量と設定し，以後の臨床試験を実施した．その結果，第 1 相単回投与試験では，ピルフェニドン 1 回 600 mg 投与で有害事象は，6 例中 5 例に発生したが，帯状疱疹の中等度の 1 件以外は全例軽度であり，忍容可能な用量と考えた．

更に，第 2 相試験では 1800 mg/日においても有害事象で減量を要する症例が発生したことから，第 3 相試験では，減量時の有効性と安全性を確認するために 1200 mg/日群を設定した．なお，1200 mg/日群の症例数は，1800 mg/日群のプラセボに対する優越性を検証するデザインで算出した症例数の 2 分の 1 を設定した．

第 2 相試験及び第 3 相試験の VC の変化量では，いずれの試験においても 1800 mg/日群がプラセボ群に対して有意に優れていた (表 1.8.2-1, 表 1.8.2-2). また, 2 試験の服薬状況は, 1800 mg/日の投与症例の服薬率が 75%以上であった症例の割合が, 第 2 相試験では投与期間 (漸増期間 1 週を含まず) が 36 週以上 48 週未満の症例でみると 86.5%であり, 第 3 相試験では, 投与期間 (漸増期間 4 週を含む) が 40 週超 52 週以下の症例でみると 77.3%であった．

1200 mg/日群についても，VC の変化量においてプラセボ群に対して有意に優れる結果を示したことから，1200 mg/日に減量された場合であっても有効性に関するベネフィットがあると判断し，減量時の投与量の目安として設定した．なお，第 3 相試験での 1200 mg/日の服薬率は，投与期間が 40 週超 52 週以下の症例でみると 90.5%であった．

以上，第 2 相試験及び第 3 相試験の結果から，ピルフェニドン 1800 mg/日の投与で特発性肺線維症に有効であることが示唆されたため 1800 mg/日を推奨用量とした．また，減量時を想定した 1200 mg/日の投与でも一定の効果があることが示唆された．なお，600 mg/日の投与での有効性については検討しなかった．

表 1.8.2-1 第 2 相試験の VC の変化量の比較

薬剤群	例数	平均値 (L)	標準偏差	Welch の t 検定 p 値
ピルフェニドン[a]	67	-0.03	0.22	0.0366
プラセボ	31	-0.13	0.19	

a) ピルフェニドン 1800 mg/日投与

表 1.8.2-2 第 3 相試験の VC の変化量の比較[a]

薬剤群	例数	調整平均 (L)	標準誤差	プラセボ群との比較 両側 p 値
1800 mg 群	104	-0.09	0.02	0.0416
1200 mg 群	54	-0.08	0.03	0.0394
プラセボ群	103	-0.16	0.02	-

a) 投与前値を共変量とした共分散分析

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号，薬安第 59 号，平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号，平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し設定した。

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
【警告】 **1. 本剤の使用にあたっては，光遺伝毒性試験において染色体構造異常を示し，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があることを患者に十分に説明し，理解したことを確認した上で投与を開始すること。[「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照]** **2. 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。**	1. 本剤には光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があることから患者への説明が必要と考え設定した。 2. 本剤は適正使用される必要があることから設定した。
【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	過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。
【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）** (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］	(1) 国内の臨床試験において肝機能検査値異常の報告があることから，本剤が肝機能に影響を与え，肝機能障害を悪化させる可能性があるため，設定した。 (2) 国内の臨床試験において腎機能障害のある患者への使用経験が少ないことから設定した。 (3) 一般的に高齢者は生理機能が低下しているため，副作用が発現しやすい傾向にあることから設定した。

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (1) **光線過敏症があらわれる**ことがあり，また，**光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある**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，帽子等の着用や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により，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。 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］	(1) 光線過敏症の発現防止，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があることから，患者への指導事項を設定した。 (2) 本剤投与による自動車運転及び機械操作等に対する影響は検討されていないが，傾眠，浮動性めまいの副作用報告があることから，生活上の一般的注意として設定した。 (3) 肝機能障害，黄疸があらわれることがあるため，定期的な検査が必要であることから設定した。
3. 副作用 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。 **(1) 重大な副作用** **肝機能障害，黄疸（0.1～1%未満）**：AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇伴う肝機能障害，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し，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。	国内の臨床試験で認められた副作用の概要について記載した。 国内の臨床試験において重篤な肝機能検査値異常が報告されたことから，設定した。 国内の臨床試験で認められた副作用につき報告件数，因果関係等を評価し，記載した。

使用上の注意（案）の記載内容				設定根拠
種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	
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		
肝臓	γ-GTP 上昇（20.0%），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，白血球減少	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. 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。	一般的に高齢者は生理機能が低下しているため，副作用が発現しやすい傾向にあることから設定した。
5. 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。］	(1) 動物試験において催奇形性は認められていない。しかし，ヒトにおいては使用経験がなく本剤の影響は不明である。一方，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ことから，投与しないことが望ましいと設定した。 (2) ラットにおいて，乳汁中へ移行することが認められており，また，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設定した。
6. 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。］	小児等への使用経験がないため記載した。

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
7. 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。）	「PTP の誤飲対策について」（日薬連発第 240 号，平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。
8. その他の注意 (1) チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において，光照射による染色体構造異常誘発性が認められており，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乖離がないことから，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性がある。 (2) 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。なお，遺伝毒性試験の結果は陰性であった。 (3) 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。	(1) 非臨床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，光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性があるため，設定した。 (2) 非臨床試験においてマウス及びラットに肝細胞腫瘍，ラットに子宮腫瘍の発生増加が認められたため，設定した。 (3) 非臨床試験においてラット及びイヌに心血管系への影響が認められたため，設定した。

ピレスパ錠 200mg

第１部

(9) 一般的名称に係る文書

塩野義製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本薬の一般的名称 (JAN) については，平成　年　月　日の医薬品名称調査会で以下のように決定され，平成 14 年 7 月 24 日付医薬審発第 0724001 号により通知された．

一般的名称：

（日本名）ピルフェニドン

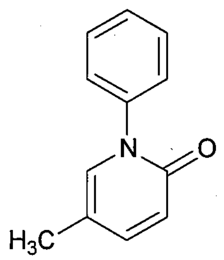
（英　名）Pirfenidone

化　学　名：

（日本名）5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピリジン-2-オン

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

化学構造式：



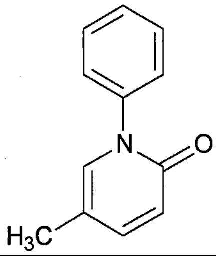
1.9.2 INN

本薬の国際一般名 (INN) については，以下の通り，Suppliment to WHO Chronicle, 29(10), 1975 (Rec.INN : List 15) に収載されている．

一般的名称：pirfenidone

化　学　名：5-methyl-1-phenyl-2(1*H*)-pyridone

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	5-メチル-1-フェニル-1*H*-ピリジン-2-オン（別名：ピルフェニドン）及びその製剤
構造式	
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.
劇薬等の指定	劇薬，処方せん医薬品※
市販名及び有効成分・分量	製剤:ピレスパ錠 200mg(1錠中ピルフェニドン 200mg 含有)
毒性	〔急性毒性〕

〔急性毒性〕

動物種	性	投与経路	概略の致死量
ラット	♂，♀	強制経口	1000 mg/kg
イヌ	♂，♀	強制経口	>1000 mg/kg

〔亜急性毒性〕

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	1ヵ月	強制経口	20, 100, 500	100	活動性低下，呼吸抑制，流涙
イヌ	3ヵ月	強制経口	20, 70, 200	70	嘔吐，流涎，顎下腺の粘液腺肥大，前立腺及び子宮の萎縮性変化

※ ：新薬承認情報提供時に置き換えた.

〔慢性毒性〕

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6 カ月	強制経口	20，100，500，1000	100	活動性低下，呼吸抑制，摂餌量減少，体重増加抑制，APTT 軽度延長，赤血球数軽度減少，モグロビン濃度及びヘマトクリット値軽度低下
イヌ	9 カ月	強制経口	20，70，200	20	流涎，嘔吐，体重増加抑制，顎下腺の粘液腺肥大

副作用

副作用発現率 233/265 = 87.9%　　臨床検査異常発現率 120/265 = 45.3%

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
光線過敏症	137	γ-GTP 上昇	53
食欲不振	61	CRP 上昇	28
胃不快感	37	GPT (AST) 上昇	24
嘔気	32 等	GOT (ALT) 上昇	21 等

会社

塩野義製薬株式会社

ピレスパ錠200mg

第1部

(12)添付資料一覧

塩野義製薬株式会社

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬(ピルフェニドン原薬，Signa社)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1-01	ピルフェニドン原薬の一般情報	[redacted]	-	塩野義製薬株式会社	国内	―	評価資料
3.2.S.2-01	ピルフェニドン原薬の製造	[redacted]	-	[redacted]	国内	―	評価資料
3.2.S.3-01	ピルフェニドン原薬の特性	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	―	評価資料
3.2.S.4-01	ピルフェニドン原薬の管理	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社 [redacted]	国内	―	評価資料
3.2.S.5-01	ピルフェニドン原薬の標準品又は標準物質	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	―	評価資料
3.2.S.6-01	ピルフェニドン原薬の容器及び施栓系	[redacted]	-	[redacted]	国内	―	評価資料
3.2.S.7-01	ピルフェニドン原薬の安定性	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	―	評価資料
3.2.S.7-02	S-7701原薬の安定性試験(苛酷試験，曝光試験)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	―	評価資料

3.2 データ又は報告書
3.2.P 製剤(グラスピア錠200 mg, 錠剤)

資料番号	タイトル	著者 (著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.1-01	グラスピア錠200 mgの処方	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	–	評価資料
3.2.P.2-01	グラスピア錠200 mgの開発の経緯	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	–	評価資料
3.2.P.3-01	グラスピア錠200 mgの製造	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	–	評価資料
3.2.P.4-01	グラスピア錠200 mgの添加剤の管理	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	–	評価資料
3.2.P.5-01	グラスピア錠200 mgの管理	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社 [redacted]	国内	–	評価資料
3.2.P.6-01	グラスピア錠200 mgの標準品又は標準物質	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	–	評価資料
3.2.P.7-01	グラスピア錠200 mgの容器及び施栓系	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	–	評価資料
3.2.P.8-01	グラスピア錠200 mgの安定性	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	–	評価資料

3.2 データ又は報告書
3.2.A その他

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.2 データ又は報告書
3.2.R 各極の要求資料

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

3.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
該当資料なし							

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-01	In vivo study in prophylactic effect of S-7701 in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis (S-7701-EB-551-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-02	In vivo study in post-treatment effect of S-7701 in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis (S-7701-EB-558-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-03	Effect of prednisolone in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis (S-7701-EB-621-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-04	Regulatory effect of S-7701 on lung cytokines in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis (S-7701-EB-605-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-05	S-7701の作用メカニズムの解明 (2) in vivoマウスエンドトキシンショックに対するS-7701の防御効果と炎症性サイトカイン産生調節作用について (S-7701-B-024-N(中間1))	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-06	抗線維症剤Pirfenidone (PFD) の作用メカニズムの解明に関する研究 in vivoマウスエンドトキシンショックに対するS-7701の防御効果と炎症性サイトカイン産生調節作用 (C9-03-01(中間1))	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-07	抗線維症剤Pirfenidone (PFD) の作用メカニズムの解明に関する研究 LPS投与マウス急性肝炎の肝臓組織中のTGF-β1に対するPirfenidone の抑制作用 (C9-03-01(中間4))	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-08	S-7701及びその代謝物のin vivo TNF-α産生抑制作用 (S-7701-B-068-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-09	In vitro study in growth inhibition and cell toxicity for WI-38 by S-7701 (S-7701-EB-559-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-10	In vitro study in collagen synthesis for WI-38 by S-7701 (S-7701-EB-560-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-11	In vitro study in regulation of TGF-β1 production for THP-1 by S-7701 (S-7701-EB-562-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-12	In vitro study in regulation of TNF-α production for THP-1 by S-7701 (S-7701-EB-561-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-13	S-7701及びその代謝物のin vitro TNF-α産生抑制作用 (S-7701-B-069-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.1-14	S-7701の作用メカニズムの解明 (2) S-7701によるBleomycin投与マウス肺線維症に対する抑制効果 (同時投与による予防的効果, 用量依存性) (S-7701-B-024-N (中間3))	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.1.1-15	抗線維症剤Pirfenidone (PFD) の作用メカニズムの解明に関する研究 Bleomycin投与マウス肺線維症モデルに対するS-7701の抑制効果 (治療的効果) (C9-03-01(中間5))	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-01	抗線維症剤Pirfenidone (PFD) の作用メカニズムの解明に関する研究 S-7701の免疫抑制作用について (C9-03-01(中間2))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-01	S-7701の一般薬理試験 (1) (S-7701-B-021-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.3-02	Safety pharmacology of S-7701－Effects on the cardiovascular and respiratory systems in conscious dogs － (S-7701-F-019-L, FBM 02-4652)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-03	Studies on S-7701-induced vomiting in dogs (S-7701-SB-599-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.3-04	Effects of S-7701 on extracellular dopamine levels in rat hypothalamus (S-7701-SB-623-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.3-05	Effects of S-7701 on extracellular dopamine levels in rat striatum (S-7701-SB-624-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.3-06	S-7701の一般薬理試験 (2) (S-7701-B-025-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.1.3-07	Effects of S-7701 on cardiovascular system in anesthetized dogs (Follow up study) (S-7701-SF-596-L, FBM 04-4535)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-08	Safety pharmacology of S-7701-Effects on the in vitro cardiac action potential of guinea pigs- (S-7701-F-020-L, FBM 02-9653)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-09	Effects of S-7701 on action potential in guinea pig papillary muscles (S-7701-SF-512-L, FBM 02-9798)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-10	Effects of 5-carboxylic S-7701 on action potential in guinea pig papillary muscles (S-7701-SF-509-L, FBM 02-9768)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-11	Effects of S-7701 on ionic current in cells expressing HERG channels (S-7701-SF-543-L, SBL35-94)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-12	Effects of 5-carboxylic S-7701 on ionic current in cells expressing HERG channels (S-7701-SF-554-L, SBL35-95)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.1.3-13	Effects of S-7701 on the digestive system (S-7701-B-058-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2 試験報告書
4.2.2 薬物動態試験
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-01	Synthesis of labelled compounds to support drug discovery and ADME studies. Subtitle: Synthesis of labelled S-7701 (B5-02-01)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-02	Synthesis of [^{14}C]-labelled S-7701 (2) (S-7701-B-048-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-03	Purification of [^{14}C]-S-7701 (S-7701-QB-585-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-04	S-7701 の動物における生体試料分析法の設定(中間) (S-7701-B-004-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-05	他部門への支援研究, TKのための測定法バリデーション ラットおよびイヌ血漿中S-7701測定法のバリデーション (1) (A2-03-03(1))	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-06	S-7701 のマウス血漿中濃度測定法の設定 (S-7701-B-056-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.1-07	Validation of analytical methods for determination of S-7701 in mouse lung by HPLC (S-7701-QB-612-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-01	[^{14}C]-S-7701のラット単回投与時の血中濃度 (S-7701-B-007-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-02	S-7701のラットにおける未変化体血中濃度 (S-7701-B-008-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-03	[^{14}C]-S-7701のラットにおける反復投与後の体内動態 (S-7701-B-049-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.2-04	The disposition of total radioactivity following oral and intravenous administration of [^{14}C]-S-7701 to dogs (S-7701-F-002-N, 160957)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.2.2-05	S-7701のイヌ単回投与時の血中濃度 (S-7701-B-022-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-06	S-7701のラットにおける消化管吸収部位 (S-7701-B-052-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.3-01	S-7701のラット単回投与時の組織分布 (S-7701-B-020-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-02	Whole-body ARG in rats following single administration of [^{14}C]-S-7701 (S-7701-PB-592-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-03	[^{14}C]-S-7701の妊娠ラットにおける単回投与後の胎盤通過と全身ARLG (S-7701-B-045-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-04	Plasma and lung concentrations in bleomycin-induced pulmonary fibrosis model mice following single administration of S-7701 (S-7701-PB-615-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-05	Tissue distribution following single administration of [^{14}C]-S-7701 in pigmented rats (S-7701-PB-628-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.3-06	Whole-body ARG following single administration of [^{14}C]-S-7701 in pigmented rats (S-7701-PB-627-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-01	Structure determination of S-7701 metabolites (S-7701-PB-594-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-02	[^{14}C]-S-7701のイヌにおける単回投与後の血漿，尿及び胆汁中代謝物の定量 (S-7701-B-051-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-03	S-7701のイヌ血漿中代謝物の測定 (S-7701-PB-508-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-04	S-7701のマウスにおける血中濃度推移に関する試験 (S-7701-B-067-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-05	Plasma and auricle concentrations in guinea pigs following single administration of [^{14}C]-S-7701 (S-7701-PB-598-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.4-06	[^{14}C]-S-7701のラットにおける単回投与後の尿及び胆汁中代謝物の定量 (S-7701-B-041-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.5-01	[^{14}C]-S-7701のラットにおける単回投与後の腸肝循環 (S-7701-B-039-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.2.5-02	[^{14}C]-S-7701の哺乳ラットにおける単回投与後の乳汁移行 (S-7701-B-044-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2 試験報告書
4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1-01	S-7701のラットにおける単回経口投与毒性試験 (S-7701-B-015-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.1-02	S-7701のイヌにおける単回経口投与毒性試験 (S-7701-B-016-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-01	S-7701のラットにおける1ヵ月反復経口投与毒性試験 (S-7701-B-017-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年12月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-02	S-7701のラットにおける1ヵ月反復経口投与毒性の血液凝固系に関する追加試験 (S-7701-B-023-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-03	S-7701のラットにおける6ヵ月反復経口投与毒性試験 (S-7701-B-029-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-04	S-7701のイヌにおける3ヵ月反復経口投与毒性試験 (S-7701-B-019-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-05	Nine-month oral toxicity study of S-7701 in dogs (S-7701-B-028-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-06	Six-week TID oral toxicity study of S-7701 in mice with 1-month recovery period (S-7701-TF-552-L, SG03250)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-07	S-7701の6週間TID反復経口投与毒性試験時におけるマウス肝薬物代謝酵素系への影響 (S-7701-PB-553-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-08	Two-week oral toxicity study of S-7701 in mice (S-7701-TB-579-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.2-09	Two-week TID oral toxicity study of S-7701 in rats (S-7701-TF-578-L, SG04142)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.2-10	S-7701 のプレ毒性試験 S-7701 のラットにおける単回及び14日間反復経口投与毒性試験 (S-7701-B-005-N (中間))	[redacted]	1997年6月～ 1997年12月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.2-11	S-7701 のプレ毒性試験 S-7701 のイヌにおける単回及び14日間反復経口投与毒性試験 (S-7701-B-005-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3-01	S-7701の細菌を用いる復帰突然変異試験 (S-7701-F-003-L, JBC-98-LAMU-113)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.3-02	S-7701のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (S-7701-F-004-L, JBC-98-AACR-114)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.3-03	Mutagenicity test on Pirfenidone in the in vivo mouse micronucleus assay ([redacted] 19023-0-455OECD)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
4.2.3.3-04	In vivo/ In vitro unscheduled DNA synthesis test of S-7701 with rat liver cells (S-7701-TF-610-L, 9438 (250-068))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4-01	Carcinogenicity study (feed) of S-7701 in mice for 104 weeks (S-7701-TF-506-L, 6649 (250-048))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.4-02	Carcinogenicity study (feed) of S-7701 in rats for 104 weeks (S-7701-TF-505-L, 6651 (250-050))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.4-03	Effects of S-7701 on hepatic drug metabolizing enzymes in B6C3F1 mice after four-week dietary administration (S-7701-PF-602-N, 9077 (250-067))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.4-04	Effects of S-7701 on hepatic drug metabolizing enzymes in F344 rats after four-week dietary administration (S-7701-PF-591-N, 8729 (250-066))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.4-05	One-month dietary study for effects of S-7701 on sex hormones in female F-344 rats (S-7701-TB-609-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.4-06	13-week preliminary carcinogenicity study of S-7701 by feed in mice (S-7701-F-016.Y2-L, 6128 (250-033))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料
4.2.3.4-07	Evaluation of toxicity and systemic exposure of S-7701 in B6C3F_1 mice by a single oral administration (S-7701-F-026-L, 6497 (250-046))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料
4.2.3.4-08	13-week preliminary carcinogenicity study of S-7701 by feed in rats (S-7701-F-018.Y1-L, 6130 (250-035))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料
4.2.3.4-09	Evaluation of toxicity and systemic exposure of S-7701 in F344 rats by a single oral administration (S-7701-F-025-L, 6498 (250-047))	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5-01	S-7701 Oral (gavage) study for effects on fertility and embryo-fetal development in rats (S-7701-B-033-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.5-02	S-7701 oral (gavage) study for effects on embryo-fetal development in rabbits (S-7701-F-006-L, SG99145)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.5-03	S-7701の経口投与によるラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (S-7701-B-059-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.5-04	Study for effects on fertility and fetal development in rats ([redacted] 6896-100)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	参考資料
4.2.3.5-05	S-7701 Oral (gavage) preliminary study for effects on embryo-fetal development in rabbits (S-7701-F-006.Y1-L, SG99144)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	参考資料

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7-01	Antigenicity study of S-7701 in guinea pigs (S-7701-F-012-L, JBC-01-GOAG-235)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.7-02	S-7701皮膚光感作性試験 (モルモット) (S-7701-B-018-L)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～ 19[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-03	Phototoxicity study of S-7701 in guinea pigs (S-7701-B-060-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-04	Study on effect of sunscreens on skin phototoxicity of S-7701 in guinea pigs (S-7701-TB-564-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-05	Study for alleviation of skin phototoxicity of S-7701 in guinea pigs (S-7701-TB-563-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-06	Photomutagenicity test of S-7701 with bacteria (S-7701-F-014-L, M-01-123)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.7-07	Photoclastogenicity test of S-7701 in cultured chinese hamster cells (S-7701-F-013-L, G-01-096)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.7-08	Photomutagenicity test of 5-carboxylic S-7701 with bacteria (S-7701-F-023-L, M-01-150)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7-09	Photoclastogenicity test of 5-carboxylic S-7701 in cultured chinese hamster cells (S-7701-F-022-L, G-01-108)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
4.2.3.7-10	Chromosomal aberration test of S-7701 photodegradation product-1 in cultured chinese hamster lung cells (S-7701-TB-568-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-11	One-month oral phototoxicity study of S-7701 in hairless mice (S-7701-TB-636-L)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
4.2.3.7-12	Preliminary skin phototoxicity study of S-7701 in hairless mice by oral dosing (S-7701-TB-630-R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.7-13	Preliminary phototoxicity study of S-7701 in hairless mice by repeated oral dosing (S-7701-TB-631-R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料
4.2.3.7-14	Preliminary phototoxicity study of S-7701 in hairless mice by repeated oral dosing (2) (S-7701-TB-632-R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	参考資料

4.3 参考文献

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.4-1	在宅（長期）酸素療法の適応基準	日本胸部疾患学会肺生理専門委員会	—	—	国内	日本胸部疾患学会雑誌1988; 26 (8): 巻末ページ.	—
2.4-2	IPF (IIPの慢性型) 症例における肺移植の適応時期に関する検討	泉 孝英	—	—	国内	厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成3年度研究報告書 1991: 49.	—
2.4-3	膠原病の薬物治療	鏡味 勝, 松村竜太郎, 冨岡玖夫	—	—	国内	医学と薬学1997; 38: 458-64.	—
2.4-4	Innate immunity dictates cytokine polarization relevant to the development of pulmonary fibrosis.	Strieter RM, Keane MP.	—	—	海外	J Clin Invest 2004; 114: 165-8.	—
2.4-5	Interleukin-6, interferon-gamma and phospholipid levels in the alveolar lining fluid of human lung. Profiles in coal worker's pneumoconiosis and idiopathic pulmonary fibrosis.	Lesur OJ, Mancini NM, Humbert JC, Chabot F, Polu JM.	—	—	海外	Chest 1994; 106: 407-13.	—
2.4-6	Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders.	Inoue Y, King TEJ, Tinkle SS, Dockstader K, Newman LS.	—	—	海外	Am J Pathol 1996; 149: 2037-54.	—
2.4-7	Transforming growth factor-beta: a key mediator of fibrosis.	Mauviel A.	—	—	海外	Methods Mol Med. 2005;117:69-80.	—
2.4-8	Pirfenidone attenuates bleomycin-induced changes in pulmonary functions in hamsters.	Schelegle ES, Mansoor JK, Giri S.	—	—	海外	Proc Soc Exp Biol Med 1997; 216: 392-7.	—
2.4-9	Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation.	Iyer SN, Hyde DM, Giri SN.	—	—	海外	Inflammation 2000; 24: 477-91.	—
2.4-10	Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis.	Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN.	—	—	海外	J. Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 211-8.	—
2.4-11	Effects of pirfenidone on transforming growth factor-β gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis.	Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1999; 291: 367-73.	—
2.4-12	Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level.	Gurujeyalakshmi G, Hollinger MA, Giri SN.	—	—	海外	Am J Physiol 1999; 276: L311-8.	—

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.4-13	肺線維化過程におけるサイトカインの役割.	安井正英	—	—	国内	Mol Med 2001; 38: 886-92.	—
2.4-14	III. 特発性間質性肺炎の病因・病態 3. 線維化の病理・病態.	中山智子, 福田悠	—	—	国内	日胸 2003; 62 (11): S140-46.	—
2.4-15	Idiopathic pulmonary fibrosis.	Gross TJ, Hunninghake GW.	—	—	海外	N Engl J Med 2001; 345: 517-25.	—
2.4-16	Emerging issue in mouse liver carcinogenesis.	Ward JM, Shibata M, Devor DE.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1996; 24: 129-37.	—
2.4-17	A critical appraisal of the value of the mouse cancer bioassay in safety assessment.	Alden CL, Smith PF, Piper CE, Brej L.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1996; 24: 722-5.	—
2.4-18	The traditional toxicologic paradigm is correct: Dose influences mechanism.	Goodman JI.	—	—	海外	Environ Health Perspect 1998; 106 (Suppl 1): 285-8.	—
2.4-19	Mouse liver tumors and microsomal enzyme-inducing drugs: Experimental and clinical perspectives with phenobarbital. In: Mouse Liver Carcinogenesis: Mechanisms and Species Comparisons.	McClain RM.	—	—	海外	Alan R. Liss, Inc. 1990: 345-65.	—
2.4-20	Nutrition and enzyme inducers in liver tumour promotion in human and rat.	McLean EM, Driver H, McDanell R.	—	—	海外	Bull Cancer 1990; 77: 505-8.	—
2.4-21	Phenobarbital mechanistic data and risk assessment: Enzyme induction, enhanced cell proliferation, and tumor promotion.	Whysner J, Ross PM, Williams GM.	—	—	海外	Pharmacol Ther 1996; 71: 153-91.	—
2.4-22	Bromocriptine and uterine neoplasia.	Griffith RW.	—	—	海外	Br Med J 1977; 1605.	—
2.4-23	Early indicators for carcinogenesis in sex-hormone-sensitive organs.	Neumann F.	—	—	海外	Mutation Res 1991; 248: 341-56.	—
2.4-24	Neoplastic lesions of questionable significance to humans.	Alison RH, Capen CC, Prentice DE.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1994; 22: 179-86.	—
2.4-25	The predictive value of pathological finding in animal toxicity studies.	Gopinath C.	—	—	海外	J Toxicol Pathol 1995; 8: 89-100.	—

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.6.2-1	The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice.	Adamson IY, Bowden DH.	—	—	海外	Am J Pathol 1974; 77: 185-97.	—
2.6.2-2	Bleomycin: A pharmacologic tool in the study of the pathogenesis of interstitial pulmonary fibrosis.	Lazo JS, Hoyt DG, Sebti SM, Pitt BR.	—	—	海外	Pharmacol Ther 1990; 47: 347-58.	—
2.6.2-3	Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale.	Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V.	—	—	海外	J Clin Pathol 1988; 41: 467-70.	—
2.6.2-4	Interleukin 12, interferon γ, and tumor necrosis factor α are the key cytokines of the generalized shwartzman reaction.	Ozmen L, Pericin M, Hakimi J.	—	—	海外	J Exp Med 1994; 180: 907-15.	—
2.6.2-5	Galactosamine-induced sensitization to the letal effects of endotoxin.	Galanos C, Freudenberg MA, Reutter W.	—	—	海外	Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76: 5939-43.	—
2.6.2-6	Hepatic changes produced by a single dose of endotoxin in the mouse.	Levy E, Slusser RJ, Ruebner BH.	—	—	海外	Am J Pathol 1968; 52: 477-502.	—
2.6.2-7	Lethal toxicity of lipopolysaccharide and tumor necrosis factor in normal and D-galactosamine-treated mice.	Lehmann V, Freudenberg MA, Galanos C.	—	—	海外	J Exp Med 1987; 165: 657-63.	—
2.6.2-8	III. 特発性間質性肺炎の病因・病態 6. 上皮からみた分子病態.	彌永和宏	—	—	国内	日胸 2003; 62 (11): S161-71.	—
2.6.2-9	肺線維症の発症機序.	桑名正隆	—	—	国内	医学のあゆみ 2004; 211 (11): 1063-67.	—
2.6.2-10	肺線維化過程におけるサイトカインの役割.	安井正英	—	—	国内	Mol Med 2001; 38: 886-92.	—
2.6.2-11	III. 特発性間質性肺炎の病因・病態 3. 線維化の病理・病態.	中山智子, 福田悠	—	—	国内	日胸 2003; 62 (11): S140-46.	—
2.6.2-12	Idiopathic pulmonary fibrosis.	Gross TJ, Hunninghake GW.	—	—	海外	N Engl J Med 2001; 345: 517-25.	—
2.6.2-13	Innate immunity dictates cytokine polarization relevant to the development of pulmonary fibrosis.	Strieter RM, Keane MP.	—	—	海外	J Clin Invest 2004; 114: 165-8.	—

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.6.2-14	Interleukin-6, interferon-gamma and phospholipid levels in the alveolar lining fluid of human lung. Profiles in coal worker's pneumoconiosis and idiopathic pulmonary fibrosis.	Lesur OJ, Mancini NM, Humbert JC, Chabot F, Polu JM.	—	—	海外	Chest 1994; 106: 407-13.	—
2.6.2-15	Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders.	Inoue Y, King TEJ, Tinkle SS, Dockstader K, Newman LS.	—	—	海外	Am J Pathol 1996; 149: 2037-54.	—
2.6.2-16	Transforming growth factor-beta: a key mediator of fibrosis.	Mauviel A.	—	—	海外	Methods Mol Med. 2005;117:69-80.	—
2.6.2-17	Pirfenidone attenuates bleomycin-induced changes in pulmonary functions in hamsters.	Schelegle ES, Mansoor JK, Giri S.	—	—	海外	Proc Soc Exp Biol Med 1997; 216: 392-7.	—
2.6.2-18	Anti-inflammatory effect of pirfenidone in the bleomycin-hamster model of lung inflammation.	Iyer SN, Hyde DM, Giri SN.	—	—	海外	Inflammation 2000; 24: 477-91.	—
2.6.2-19	Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis.	Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN.	—	—	海外	J. Pharmacol Exp Ther 1999; 289: 211-8.	—
2.6.2-20	Effects of pirfenidone on transforming growth factor-β gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis.	Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN.	—	—	海外	J Pharmacol Exp Ther 1999; 291: 367-73.	—
2.6.2-21	Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level.	Gurujeyalakshmi G, Hollinger MA, Giri SN.	—	—	海外	Am J Physiol 1999; 276: L311-8.	—
2.6.2-22	A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-α at the translational level.	Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R.	—	—	海外	Eur J Pharmacol 2002; 446: 177-85.	—
2.6.2-23	Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation and scavenges hydroxyl radicals.	Misra HP, Rabideau C.	—	—	海外	Mol Cell Biochem 2000 ; 204: 119-26.	—
2.6.2-24	Identification of p38γ as a molecular target of pirfenidone linked to reductions in TGF-β-induced collagen and LPS-induced TNF-α synthesis in cell-based models of fibrosis and inflammation.	Ozes ON, Stevens SK, Blatt LM.	—	—	海外	GTCbio's Protein Kinases in Drug Discovery May 8-9, 2006 Boston, MA.	—
2.6.2-25	The primary structure of p38γ: a new member of p38 group of MAP kinases.	Li Z, Jiang Y, Ulevitch RJ, Han J.	—	—	海外	Biochem Biophys Res Com 1996; 228: 334-40.	—
2.6.2-26	III. 特発性間質性肺炎の病因・病態 4. 肺線維化の細胞分子病態.	西岡安彦, 青野純典, 曽根三郎	—	—	国内	日胸 2003; 62 (11): S147-54.	—

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.6.4-1	18. Specialized sebaceous glands. In pathology of fischer Rats. 1st ed.	Copeland-Haines D, Eustis SL.	—	—	海外	Academic Press; 1990, p. 279-93.	—
2.6.4-2	Tyson's "Glands": Ectopic sebaceous glands and papillomatosis penis.	Hyman AB, Brownstein MH.	—	—	海外	Arch Derm 1969 Jan; 99: 31-6.	—
2.6.6-1	Dietary deprivation induces fetal loss and abortion in rabbits.	Matsuzawa T, Nakata M, Goto I, Tsushima M.	—	—	海外	Toxicology 1981; 22: 255-9.	—
2.6.6-2	Techniques for evaluation of phototoxicity and photoallergy in laboratory animals and man. In: Fitzpatrick TB, Pathak MA, Harber LC, Seiji M, Kurita A, editors. Sunlight and man. Tokyo	Morikawa F, Nakayama Y, Fukuda M, Hamano M, Yokoyama Y, Nagura T, et al.	—	—	海外	Tokyo University Press; 1974. p. 529-57.	—
2.6.6-3	Emerging issue in mouse liver carcinogenesis.	Ward JM, Shibata M, Devor DE.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1996; 24: 129-37.	—
2.6.6-4	A critical appraisal of the value of the mouse cancer bioassay in safety assessment.	Alden CL, Smith PF, Piper CE, Brej L.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1996; 24: 722-5.	—
2.6.6-5	The traditional toxicologic paradigm is correct: Dose influences mechanism.	Goodman JI.	—	—	海外	Environ Health Perspect 1998; 106 (Suppl 1): 285-8.	—
2.6.6-6	Mouse liver tumors and microsomal enzyme-inducing drugs: Experimental and clinical perspectives with phenobarbital. In: Mouse Liver Carcinogenesis: Mechanisms and Species Comparisons.	McClain RM.	—	—	海外	Alan R. Liss, Inc. 1990: 345-65.	—
2.6.6-7	Nutrition and enzyme inducers in liver tumour promotion in human and rat.	McLean EM, Driver H, McDanell R.	—	—	海外	Bull Cancer 1990; 77: 505-8.	—
2.6.6-8	Phenobarbital mechanistic data and risk assessment: Enzyme induction, enhanced cell proliferation, and tumor promotion.	Whysner J, Ross PM, Williams GM.	—	—	海外	Pharmacol Ther 1996; 71: 153-91.	—
2.6.6-9	Bromocriptine and uterine neoplasia.	Griffith RW.	—	—	海外	Br Med J 1977; 1605.	—
2.6.6-10	Early indicators for carcinogenesis in sex-hormone-sensitive organs.	Neumann F.	—	—	海外	Mutation Res 1991; 248: 341-56.	—

資料番号	タイトル	著者(著者名・所属)	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.6.6-11	Neoplastic lesions of questionable significance to humans.	Alison RH, Capen CC, Prentice DE.	—	—	海外	Toxicol Pathol 1994; 22: 179-86.	—
2.6.6-12	The predictive value of pathological finding in animal toxicity studies.	Gopinath C.	—	—	海外	J Toxicol Pathol 1995; 8: 89-100.	—

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
－	臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1-01	S-7701のヒトにおける生体試料分析法の設定 (S-7701-B-12-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 全面改訂	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.1-02	S-7701のヒト血漿中濃度測定法のバリデーション	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 Amend 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 Amend	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1-03	S-7701のヒト血漿中保管安定性の検討	[redacted]	20[redacted]0年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.1-04	Validation of an Analytical Method for Determination of S-7701 and Its Metabolite in Human Urine by HPLC (S-7701-CB-617-C)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.1-01	In vitro protein binding of [^{14}C]-S-7701 (S-7701-PB-593-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-01	S-7701の酸化的代謝に関与するCYP分子種の同定 (S-7701-B-042-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-02	S-7701のヒト肝CYP酵素に対する作用 (S-7701-B-035-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-03	S-7701およびその代謝物のヒト肝CYP酵素に対する作用 (S-7701-F-009-N, AE-3306-G)	[redacted]	20[redacted]年11月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.2.2-04	In vitro evaluation of S-7701 and 5-carboxylic S-7701 as inducers of cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes (S-7701-PF-504-L, XT023017)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	—	評価資料
5.3.3-01	S-7701　第1相臨床試験　単回投与試験	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料
5.3.3-02	S-7701の第1相臨床試験（単回投与）における血清蛋白結合率の測定 (S-7701-B-26-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 Amend	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.3-03	S-7701の第1相臨床試験（単回投与）における血漿中及び尿中薬物濃度の測定 (S-7701-B-27-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 Amend	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.3-04	S-7701の第1相臨床試験（単回投与）における薬物動態解析 (S-7701-B-31-N)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 Amend	塩野義製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.3-05	S-7701　第1相臨床試験　反復投与試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	—	評価資料

資料番号	タイトル	著者（著者名・所属）	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3-06	S-7701の健康成人男子を対象とした第Ⅰ相臨床試験（二重盲検法による反復投与試験）におけるヒト血漿中濃度測定	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	－	評価資料
5.3.3-07	Determination of S-7701 in Urine by HPLC for Phase 1 Study (Multiple Dose Study) (S-7701-CB-618-C)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3-08	S-7701の第1相試験（反復投与）時における薬物動態の解析 (S-7701-CB-619-C)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3-09	S-7701の第2相臨床試験における薬物動態及び薬効の速度論的解析 (S-7701-B-61-N)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3-10	S-7701の第3相試験における薬物動態の解析 (S-7701-CB-586-C)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	塩野義製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3-11	S-7701の外国人における薬物動態データの解析 (S-7701-CB-510-C)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	国内	－	参考資料
5.3.5-01	S-7701の特発性間質性肺炎患者を対象とした第2相臨床試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 他	国内	－	評価資料
5.3.5-02	S-7701の特発性間質性肺炎患者を対象とした継続投与試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 他	国内	－	評価資料
5.3.5-03	S-7701の特発性肺線維症を対象とした第3相臨床試験	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 他	国内	－	評価資料
5.3.5-04	Bioavailability of AMR-69 capsules following oral administration	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.5-05	Clinical tolerance evaluation of AMR-69	[redacted]c	19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.5-06	Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis with a new Antifibrotic Agent,Pirfenidone -Results of a Prospective,Open-label Phase2 Study-	Ganesh Raghu et al.	－	ワシントン大学メディカルセンター	海外	Am J Respir.Crit.Care Med.1999;159:1061-1069	参考資料
5.3.5-07	Open-label Compassionate Use One Year-treatment with Pirfenidone to Patients with Chronic Pulmonary Fibrosis	Sonoko Nagai et al.	－	京都大学医学部附属病院	国内	Internal Medicine 2002;41:1118-1123	参考資料
5.3.5-08	Clinical Study Report.The Pharmacokinetics of Oral Pierfenidone in Healthy Older Adults,Including Effects of Multiple-Dosing,Dose-Ranging,Food,and Antacids 3.	[redacted]	－	[redacted]	海外	-	参考資料

5.4 参考文献

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.5-1	Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis	Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Svhroeder DR, et al.	—	—	海外	Am J Respir Crit Care 1998;157: 199-203.	—
2.5-2	本邦における特発性間質性肺炎 (IIPs) の実際. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成13年度報告書	千田金吾, 鈴木健一郎, 須田隆文, 中村祐太郎, 土屋智義	—	—	国内	厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成13年度報告書. 2002:106-8.	—
2.5-3	Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival	Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A	—	—	海外	Thorax 1980; 35: 171-180.	—
2.5-4	The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis	Stack B H R, Choo-Kang Y F J, Heard B E	—	—	海外	Thorax 1972; 27: 535-542.	—
2.5-5	原因不明のびまん性間質性肺炎:臨床像について	近藤有好	—	—	国内	最新医学 1977; 32; 1117-1124.	—
2.5-6	Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia	Carrington C B, Gaensler E A, Coutu R E, FitzGerald M X , Gupta R G	—	—	海外	New. Engl. J. Med. 1978; 298 : 801-809.	—
2.5-7	特発性間質性肺炎 (IIP)の予後について:第1報	近藤有好, 中俣正美, 国定薫, 月岡一治, 土屋俊晶, 橋本正	—	—	国内	厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和58年度研究報告書 1984; 147-151.	—
2.5-8	在宅 (長期) 酸素療法の適応基準.	日本胸部疾患学会肺生理専門委員会	—	—	国内	日本胸部疾患学会雑誌1988;26(8):巻末ページ.	—
2.5-9	Functional impairment in lone cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis :a comparison	Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cailes JB, Black CM, du Bois RM, et al.	—	—	海外	Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1657-64.	—
2.5-10	Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. In:Harasawa, Fukuchi Y, et al. eds. Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology	Kondo A, Saiki S.	—	—	国内	University of Tokyo Press, Tokyo, 1989;34-42.	—
2.5-11	Acute exacerbation in pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathologic findings in three cases	Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K, et al.	—	—	国内	Chest 1993; 103:1808-12.	—
2.5-12	間質性肺炎－急性増悪の臨床－. 井村裕夫他監修.	谷口博之, 近藤康博, 横井豊治	—	—	国内	最新内科学体系, プログレス11, 呼吸器疾患. 中山書店, 東京, 1997; 206－16.	—
2.5-13	特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討ならびに考察	吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, 蝶名林直彦, 立花昭生, 中田紘一郎, 他	—	—	国内	日胸疾会誌 1984; 22:1012－20.	—
2.5-14	特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告	佐藤篤彦	—	—	国内	厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班1994年度研究報告書 1995; 9-11.	—
2.5-15	IPF (IIPの慢性型) 症例における肺移植の適応時期に関する検討	泉 孝英	—	—	国内	厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成3年度研究報告書 1991:49.	—

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
2.5-16	Idiopathic pulmonary fibrosis:diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS)	American Thoracic Society	―	―	海外	Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:646-64.	―
2.5-17	International status of lung transplantation: report of the StLouis international lung transplant registry	Pohl M, Ochoa L, Cooper J	―	―	海外	J Transplant Coord 1995;5: 94-102.	―
2.5-18	膠原病の薬物治療	鏡味 勝, 松村竜太郎, 冨岡玖夫	―	―	国内	医学と薬学1997; 38:458-64.	―
2.5-19	特発性間質性肺炎－診断と治療の手引き－	日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会	―	―	国内	南江堂, 東京, 2004;29-40.	―
2.5-20	A Placebo-Controlled Trial of Interferon Gamma-1b in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al.	―	―	海外	New Engl J Med 2004;350:125-33.	―
2.5-21	High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al.	―	―	海外	New Engl J Med 2005;353:2229-42.	―
2.5-22	Current and future therapeutic approaches in idiopathic pulmonary fibrosis	Bouros D, Antoniou KM	―	―	海外	Eur Respir J 2005;26:693-702.	―
2.5-23	希少疾病用医薬品指定書 (平成10年9月4日)	―	―	―	―	―	―
2.5-24	Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends	Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al.	―	―	海外	Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:531-7.	―
2.5-25	Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis	Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK	―	―	海外	Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:538-42.	―
2.5-26	Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia	Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al.	―	―	海外	Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:543-8.	―
2.5-27	Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-γ 1b for idiopathic pulmonary fibrosis	King TE, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, et al.	―	―	海外	Chest 2005;127: 171-7.	―
2.5-28	特発性間質性肺炎－診断と治療の手引き－	日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会	―	―	国内	南江堂, 東京, 2004;21-7.	―

1.12 提出すべき資料がない項目リスト

【第 1 部】

(13) その他 ……………………………………………………………………………………該当資料なし

【第 3 部】品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.A その他……………………………………………………………………………………該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料……………………………………………………………………………該当資料なし

3.3 参考文献 ……………………………………………………………………………………該当資料なし

【第 4 部】非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験………………………………………………………………該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用………………………………………………………………該当資料なし

4.2.2.7 その他の薬物動態試験……………………………………………………………………該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.6 局所刺激性試験……………………………………………………………………………該当資料なし