

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.04.06	접수번호	20180059104 20180058747
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심고 규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	영진약품(주)		
제품명	파이브로정400밀리그램(피르페니돈) 파이브로정600밀리그램(피르페니돈)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	피르페니돈		
제조/수입 품목	<input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입	전문/일반	<input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반
제형/함량	이 약 1정 590mg 중 피르페니돈 400 mg 이 약 1정 885mg 중 피르페니돈 600 mg		
신청 사항	효능효과	특발성폐섬유증의 치료	
	용법용량	<p>◦ 성인 : 이 약은 초기용량으로 1일 3회, 1회 피르페니돈으로서 200mg 을 식 후에 경구투여한다. 환자의 반응과 내약성에 따라 2주 간격으로 1회 200mg 씩 증량하여 1일 3회, 1회 600mg (1일 1800mg)까지 증량할 수 있다. 이 약 투여시 위장관계 이상반응이 나타날 경우 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 용량 감량 또는 투여중단을 고려한다.</p> <p>◦ 간장애환자 경증 내지 중등증의 간장애환자(예. Child-Pugh A, B)에 대한 용량조절은 필요하지 않으나, 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다. 이 약 투여시 정기적으로 간기능 검사를 실시하고 간효소수치가 유의하게 상승할 경우 용량조절 또는 투여중단을 고려한다.(사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의. 참조) 중증의 간장애환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.</p> <p>◦ 신장애환자 경증 내지 중등증의 신장애환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율<30mL/min) 또는 투석중인 말기 신질환 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.</p> <p>◦ 소아 및 청소년</p>	

		18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. ◦ 고령자 65세 이상의 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.	
최종 허가 사항	허가일자	2018.07.30	
	효능·효과	불임 참조	
	용법·용량	불임 참조	
	사용상의 주의사항	불임 참조	
	저장방법 및 사용기간	불임 참조	
	허가조건	불임 참조	
국외 허가현황	<ul style="list-style-type: none"> • 일본 : Pirespa정200mg, 시오노기제약, 2008.10.16. 허가 • 유럽 : Esbriet 267mg, 534mg, 801mg film-coated tablet, Esbriet 267mg hard capsule, Roche, 2011.2.28. 허가 • 미국 : ESBRIET 267mg, 801mg film-coated tablets, ESBRIET 267mg capsule, Genetech Inc, 2014.10.15. 허가 • 호주 : Esbriet 267mg, 534mg, 801mg film-coated tablet, Esbriet 267mg hard capsule, Roche, 2016.2.29. 허가 • 스위스 : Esbriet 267mg, 534mg, 801mg hard capsule, film-coated tablet, Roche Pharma AG, 2015.9.23. 허가 		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	박인혜, 도희정, 오정원
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유)주정훈, 박재현, 장정운 (기시)이나영, 박재현, 장정운
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합관정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

특발성폐섬유증의 치료

○ 용법·용량

○ 성인 : 이 약은 초기용량으로 1일 3회, 1회 피르페니돈으로서 200mg을 식후에 경구투여한다. 환자의 반응과 내약성에 따라 2주 간격으로 1회 200mg씩 증량하여 1일 3회, 1회 600mg(1일 1800mg)까지 증량할 수 있다.

이 약 투여시 위장관계 이상반응이 나타날 경우 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 용량 감량 또는 투여중단을 고려한다.

○ 간장애환자

경증 내지 중등증의 간장애환자(예. Child-Pugh A, B)에 대한 용량조절은 필요하지 않으나, 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.

이 약 투여시 정기적으로 간기능 검사를 실시하고 간효소수치가 유의하게 상승할 경우 용량조절 또는 투여중단을 고려한다.(사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의. 참조)

중증의 간장애환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.

○ 신장애환자

경증 내지 중등증의 신장애환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율<30mL/min) 또는 투석중인 말기 신질환 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.

○ 소아 및 청소년

18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

○ 고령자

65세 이상의 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자
- 2) 중증의 간장애 환자 또는 말기 간질환자
- 3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌청소율<30mL/min) 또는 투석이 요구되는 말기 신질환자
- 4) 플루복사민 병용투여 환자
- 5) 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자(이 약은 유당을 포함하고 있다)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 환자 (간기능 장애를 악화시킬 위험이 있다.)
- 2) 신장애 환자 (사용 경험이 적다)
- 3) 고령자
- 4) 광과민증 병력이 있는 환자
- 5) 이 약은 황색4호(타르트트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
- 6) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상 반응

1) 일본에서 실시한 특발성폐섬유증환자(총 265명) 대상 위약대조 임상시험 중 233명(87.9%)의 피험자에서 이상반응이 보고되었다. 가장 흔한 이상반응은 광과민증(51.7%), 식욕부진(23.0%), γ -GTP 상승(20.0%), 위불쾌감(14.0%), 구역(12.1%) 등 이었다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100, <1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000, <1/100$). 빈도불명

발현부위	발현빈도(%)			
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도 불명
정신신경계		졸음, 현기증, 휘청거림, 두통, 두중감, 미각이상		불안, 불면, 우울
소화기계	식욕부진, 위불쾌감, 구역	설사, 가슴쓰림, 복부팽만, 구토, 변비, 역류성 식도염, 구내염, 복부불쾌, 복통, 구진염	입술 진무름	
피부	광과민증	발진, 가려움증, 홍반, 습진, 편평		

		태선		
순환기계		두근거림		
혈액		백혈구증가, 호산구증가	혈소판감소	백혈구감소 무과립구증 호중구감소
근골격계		근골격통		
전신		피로, 체중감소, 발열, 화끈거림		
실험실검사	간효소(γ -GTP, AST, ALT) 수치 상승	알카라인 포스파타제 상승, LDH 상승 빌리루빈 상승		

2) 일본을 제외한 외국에서 실시한 건강한 성인 및 특발성폐섬유증 환자(총 1,650명) 대상 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구역(32.4%), 발진(26.2%), 설사(18.8%), 피로(18.5%), 소화불량(16.1%), 식욕부진(11.4%), 두통(10.1%), 광과민증(9.3%)등 이었다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100, < 1/10$).

발현부위	발현빈도	
	매우 흔하게	흔하게
정신신경계	두통	불면, 어지러움, 졸음, 미각이상, 혼수
소화기계	소화불량. 구역, 설사	위식도성 역류 질환, 구토, 복부팽만, 복부불쾌, 복통, 상복부통증, 위불쾌감, 위염, 변비, 장내가스참
호흡기계		호흡곤란, 기침, 습성기침(객담이나 점액의 배출을 수반하는 기침)
혈관계		안면홍조
피부	광과민증, 발진	가려움증, 홍반, 피부건조, 홍반성 발진, 반점발진, 소양성발진, 일광화상
근골격계		근육통, 관절통
전신	피로, 식욕부진	무력감, 가슴통증, 체중감소, 식욕 감퇴
감염		상기도감염, 비노기계감염
실험실검사		간효소 수치(ALT, AST, γ -GTP) 상승

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여시 광과민증이 매우 흔하게 보고되었다. 이 약 투여기간 동안 직사광선(태양 등 포함) 노출을 피하거나 최소화해야 한다. 외출시에 긴소매 의복, 모자 등을 착용하고, 양산, 자외선 차단제 등을 사용하며, 광과민증을 일으키는 약물의 복용을 피해야 한다.

2) 이 약 투여시 피부 이상반응(광과민증, 발진, 가려움증 등)이 나타날 수 있다. 이러한 경우, 의사에게 신속하게 알리도록 해야 한다. 또한 중증도에 따라 용량감량 또는 일시적인 투여중지를 고려해야 한다.

3) 이 약 투여시 간효소(AST, ALT 등) 수치 상승을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 간기능 검사(ALT, AST, 빌리루빈)를 실시한다. 투여 시작 후에는 정기적으로(최초 6개월 동안 1개월마다, 그 이후에는 3개월마다) 검사를 실시하여 환자 상태를 모니터링해야 한다.

4) 이 약 투여시 간효소 수치가 유의하게 상승할 경우, 용량조절 또는 투여중단을 고려해야 한다.

① 간효소(ALT/AST) 수치가 정상상한치의 3~5배 상승한 경우 : 투여약물 중 농도상승의 원인이 될 수 있는 약물을 모두 중단하고, 환자를 면밀히 모니터링한다. 필요시 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. 간기능 검사결과 정상범위 이내이고 내약성을 보인다면, 1일 권장용량으로 재증량할 수 있다.

② 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 이내 상승 및 고빌리루빈혈증 등의 증상을 동반할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여해서는 안된다.

③ 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 초과 상승할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

5) 위장관계 이상반응(식욕부진, 구역, 설사 등)이 나타날 경우, 환자의 중증도에 따라 용량감량 또는 투여중단을 고려한다.

6) 무과립구증, 백혈구감소, 호중구 감소가 나타날 수 있으므로, 정기적으로 혈액검사를 실시한다. 환자를 면밀히 모니터링하고, 필요시 투여중지 등 적절한 처치를 실시한다.

7) 이 약 투여시 졸음, 어지러움, 휘청거림, 피로 등의 증상이 나타날 수 있으므로, 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다. 또한 어지러움이 개선되지 않거나 악화될 경우 용량감량 또는 투여중지를 고려해야 한다.

8) 이 약 투여 시 체중감소가 흔하게 보고되었다. 따라서 이 약을 투여하는 환자의 체중을 모니터링 해야 하며, 임상적으로 유의한 체중감소가 나타날 경우 칼로리 섭취를 적절히 증가시켜야 한다.

5. 상호작용

1) CYP1A2 저해제 : 플루복사민은 CYP1A2에 대한 강력한 저해제로 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 노출이 4배 증가하였다. 따라서 이 약은 플루복사민과 병용투여해서는 안된다. 중증도의 CYP1A2 저해제 (예. 시프로플록사신, 아미오다론, 프로파페논)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소(예, CYP2C9, 2C19, 및 2D6)를 모두 저해하는 약물과 이 약의 병용

투여는 피해야 한다.

2) CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 저해제 (예. 아미오다론, 플루코나졸, 클로람페니콜, 플루옥세틴, 파록세틴) : CYP1A2 저해제와 병용투여시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.

3) CYP1A2 유도제 : 강력한 CYP1A2 유도제와 이 약의 병용투여시 피르페니돈의 노출이 유의하게 감소할 수 있으므로 이 약과 병용투여는 피해야 한다. 중등도의 CYP1A2 유도제 (예.

오메프라졸)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 낮아질 수 있다.

4) CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소를 모두 유도하는 강력한 유도제 (예, 리팜피신) : 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 유의하게 감소할 수 있으므로 가능한 이 약과 병용투여하지 않는다.

5) 흡연 : 흡연은 강력한 CYP1A2 유도제로 흡연자에서 피르페니돈 노출은 비흡연자에 비해 약 50% 감소하였다. 따라서 이 약의 투여기간동안 금연해야 한다.

6) 자몽주스 : 자몽주스는 CYP1A2를 저해하므로 이 약을 투여하는 동안 자몽주스 섭취를 제한하여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험자료는 없다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대한 투여는 권장되지 않는다. 고용량 ($\geq 1000\text{mg/kg/day}$)이 노출된 랫트에서 임신기간 연장, 출생률 저하가 나타났고, 토끼에서 유산 또는 조산이 나타났다. 동물시험에서 피르페니돈 및 그 대사체는 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 랫트와 토끼에서 최기형성은 확인되지 않았다.

2) 피르페니돈 또는 대사체가 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으므로, 수유부는 이 약을 투여시 수유를 피해야 한다. 랫드에서 피르페니돈과 그 대사체가 모유로 이행되었고, 수유중기 이후에 출생아의 체중증가가 억제되었다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 18 세 이하의 소아에 대한 사용경험이 없기 때문에 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

9. 과량 투여시의 처치

1) 피르페니돈의 과량투여에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 일본을 제외한 외국에서 건강한 성인에게 1 회 6캡슐 (267mg/캡슐), 1 일 3 회 (1 일4806mg)까지 투여한 시험에서 발현된 이상 반응은 경증으로 일시적이었으며 이 약의 이상 반응으로 가장 흔하게 보고된 증상

들과 일치하였다.

2) 과량투여시 환자의 활력징후를 모니터링하고, 임상적 상태를 면밀히 관찰하면서 의학적 처치를 실시해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 기타

1) 차이니스햄스터 폐유래 배양세포를 이용한 광염색체이상시험에서 광조사에 의한 염색체 구조이상 이 나타났다.

2) 기니피그에 대한 피부 광독성시험에서 피르페니돈 투여후 자외선 (UVA 및 UVB) 조사시 피부독성이 나타났다. 또한 피르페니돈으로 유도된 광독성은 자외선차단제에 의해 유의하게 감소됨을 확인하였다.

3) 마우스 및 랫트에 대한 발암성시험(104주) 결과 간세포종양(마우스 800 mg/kg/일 이상, 랫트 750 mg/kg/일 이상) 및 자궁종양(랫트 1500mg/kg/일)의 발생증가가 나타났으나, 모두 설치류 특이적인 기전에 의한 영향으로 간주되었다.

4) 랫트 및 개에 대한 안전성약리시험(심혈관계 시험)에서 혈압저하(랫트300mg/kg), 심박수 증가(랫트, 개 모두 100mg/kg 이상), 방실 차단 (랫트 100mg/kg 이상), 심실성기외수축(랫트 300mg/kg), QTc 간격 영향(개 100mg/kg 이상)이 관찰되었다. 또한 in vitro시험에서 심근활동전위와 hERG 전류에 대한 영향은 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월 (400 밀리그램)

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월 (600 밀리그램)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건

○ (기타) 「약사법」 제50조4 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제 10호에 따른 특허관계 확인서를 제출한 의약품

- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조의2제1항제2호

1. 회귀의약품
2. 이 의약품은 등재의약품 ‘피레스과정200밀리그램(피르페니돈)’에 관한 특허 제0777169호의 특허권이 무효이거나 해당 특허권을 침해하지 않는다는 ‘특허관계 확인서’가 제출된 의약품임
3. 위해성관리계획을 승인받은(의약품심사조정과-4736, 2018.07.30) 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것
4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음. 끝.

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.04.06				
보완요청일자		2018.06.21	2018.06.21		
보완접수일자		2018.07.02	2018.07.02		
최종처리일자	2018.07.30				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분
 [별표1] II. II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제→ 단일제)

제출자료	자료 번호 ^{주1)}																								비고												
	1	2								3				4						5			6			7	8										
		가				나				가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다				가	나								
구분	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	(1)	(2)	(3)	가	나	다	가	나					
제출자료	○	*	*	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	X	X	○	X	*	X	X	X	X	△	X	X	△	*	*	○	X	○	○	주3,4	
제출여부	○	X	X	○	○	○	○	X	△	△	○	○	○	△	△	X	X	△	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	○	X	○	○	
면제사유	*주 4. 환자의 복용 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량의 범위내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 하는 품목 중, 경구용 정제 및 캡슐제는 주성분과 첨가제의 원료의약품및분량이 유사한 경우에 한하여 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료로 4, 5 및 6의 자료를 갈음할 수 있다. 다만, 기허가품목보다 고함량 제제인 경우는 치료용량범위내에서 유효성분의 선형 소실 약물동태(linear elimination kinetics)가 입증되고 유효성분의 특성을 고려할 때 제제의 안전성이 인정되는 경우에 한한다. (예: 100mg 정제의 허가사항이 1회 2정 복용으로 되어 있어 복용 순응도를 높이기 위하여 200mg 정제 1회 1정 복용으로 허가받고자 하는 경우 등)																																				

- 제출자료 목록
 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
 2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
 - 가. 원료의약품에 관한 자료
 - 3) 제조방법에 관한 자료
 - 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 6) 시험성적에 관한 자료
 - 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
 - 2) 제조방법에 관한 자료
 - 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
 - 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
 - 5) 시험성적에 관한 자료
 - 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
 - 7) 용기 및 포장에 관한 자료
 3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
 6. 임상시험성적에 관한 자료
 7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
 8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(파이브로정 400, 600밀리그램)은 환자의 복약 순응도를 높일 목적 등으로 이미 허가된 용법·용량(1회 200~600mg씩 1일 3회 투여) 범위 내에서 단위제형당 주성분의 함량을 증감하여 허가받고자 품목임.
- 임상시험성적에 관한 자료로서 의약품동등성시험기준에 따른 비교용출시험자료와 선형소실 약물동태 자료를 제출함.
 - ‘파이브로정(피르페니돈)’을 대조약으로 하여, 신청품목(400mg, 600mg)의 의약품동등성시험(비교용출)을 실시하였으며, 동등함을 입증하였음.
 - 피르페니돈의 선형소실 약물동태 자료(200mg, 400mg, 600mg) 검토결과, AUC 및 Cmax 모두 용량 비례적으로 증가함이 확인됨.
- 신청사항(효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항)은 기허가 피르페니돈 제제 허가사항을 준용하여 신청하였고, 용법·용량만 다음과 같이 수정하여 제출하였음. 신청 용법·용량은 타당하다고 사료됨.

함량	200mg (기허가 품목)	400mg, 600mg (신청품목)
용법 용량	○ 성인: 이 약은 초기용량으로 1일 3회, 1회 1정(피르페니돈으로서 200mg)을 식후에 경구투여한다. 환자의 반응과 내약성에 따라 2주 간격으로 1회 1정(200mg)씩 증량하여 1일 3회, 1회 3정(1회 600mg, 1일 1800mg)까지 증량할 수 있다. (이하 중략)	○ 성인 : 이 약은 초기용량으로 1일 3회, 1회 피르페니돈으로서 200mg 을 식후에 경구투여한다. 환자의 반응과 내약성에 따라 2주 간격으로 1회 200mg 씩 증량하여 1일 3회, 1회 600mg (1일 1800mg)까지 증량할 수 있다. (이하 중략)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 파이브로정 400밀리그램, 600밀리그램(피르페니돈)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 229 (기타의 호흡기관용약)
- 약리작용 기전 : TGF- β *에 의한 섬유아세포의 분화 및 콜라겐 합성을 억제
 - * Transforming growth factor: 정상세포를 형질전환하여 증식 촉진
- 기타 약물의 간단한 설명: 피르페니돈은 희귀질환인 특발성폐섬유화증(IPF) 치료제로 개발되었음.
- 당해 의약품의 간단한 특징점 : 피르페니돈 고함량 제제(400mg/정, 600mg/정)의 개발을 통해 환자의 약물 복용편의성 및 복약순응도 향상에 기여

1.2. 기원 및 개발경위

- 파이브로정(피르페니돈)은 피르페니돈을 주성분으로 하는 필름코팅정제로, 특발성폐섬유화증(IPF) 치료제임. 현재 특발성폐섬유화증 환자의 경우 피르페니돈으로서 1회 200mg ~ 600mg을 1일 3회 복용해야 함.
- 미국에서 허가된 오리지널 피르페니돈 제제(ESBRIET 267mg, 534mg, 801mg capsule and film-coated tablets, Genetech Inc, 2014.10.15. 허가)의 경우 초회투여 시 267mg으로 시작하여 534mg, 801mg으로 투여량을 조절하게 되며, 권장 1회 투여량은 801mg임(권장 1일 투여량: 801mg 씩 1일 3회, 총 2403mg/일). 또한 유럽에서 역시 고함량 피르페니돈 제제가 허가 승인되었으며, 267mg 외에 534mg, 801mg 고함량 제제가 함께 시판중임.
- 현재 국내에 시판중인 피르페니돈 제제는 200mg 제품이 유일함. 따라서 용량 조절에 따라 권장 투여량인 1회 600mg을 복용하기 위해서는 1회 2~3정을 하루 3번씩 복용해야 하는 불편함이 있음. 이에 피르페니돈 고함량 제제(400mg/정, 600mg/정)의 개발을 통해 환자의 약물 복용편의성 및 복약순응도를 향상시킴으로써 특발성폐섬유화증 환자의 치료율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대됨.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 특발성폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)
 - 1) 정의: 만성적으로 진행되는 간질성 폐질환의 하나로, 병의 경과가 좋지 않고 증명된 치료방법이 없는 질환임. 폐포벽에 만성염증세포들이 침투하여 폐에서 섬유화를 일으키는 질병으로 폐조직의 심한 구조적 변화가 야기되어 폐기능 저하로 사망하게 됨. 진단 후 생존기간 3~5년 정도임.
 - 2) 위험인자: 바이러스, 흡연, 위식도역류 등이 위험인자로 알려져 있으나 불확실함.
 - 3) 발생률 및 유병률: 외국의 경우 10만명당 약 3~5명 발병보고, 50대 이후 호발, 남자가 여자보다 발생을 2배 높음. 국내 IPF 유병률은 인구 10만명 당 30~70명 정도임.
 - 4) 증상: 만성적으로 1~2년에 걸쳐 서서히 진행되는 마른 기침, 운동시 호흡곤란 나타남. 말기에는 폐동맥 고혈압이 나타나며, 누우면 호흡곤란이 심해지고, 전신부종 등의 우심실 부전 증상 나타남.
진단시 폐 아랫부위에서 특징적인 흡기말 수포음이 들리고, 폐기능 검사시 폐유순도(폐탄력성)가 감소하여 폐용적이 감소하고, 폐확산능 저하, 가스교환 장애가 나타남.
 - 5) 치료: 약물치료, 비약물치료(폐이식, 산소치료, 호흡재활치료), 합병증 치료(급성악화, 폐고혈압, 위식도 역류질환 등), 증상완화 치료(기침 등)로 나눌 수 있음. 병이 진행되어 완전히 섬유화로 굳어진 다음에는 어떤 치료를 하더라도 호전되지 않음. 미국 흉부학회(ATS), 유럽호흡기학회(ERS), 일본호흡기학회(JRS), 라틴아메리카흉부학회(ALAT)가 공동으로 발표한 2015년 "IPF 치료 가이드라인"에는 항응고제, 피르페니돈, 이마티닙, 닌테다닙,

암브리센탄, 제산제 등을 포함한 총 12가지 치료전략에 대한 권고사항이 제시되어 있음. 피르페니돈의 경우 IPF 환자에게 사용할 수 있는 약물로, 조건부 사용가능 약물로 권고하고 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 추가적인 평가가 필요한 규명된 위해성, 잠재적 위해성 및 중요한 부족정보에 대해 위해성관리계획을 수립함. ('붙임 2 위해성관리계획 요약' 참조)

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

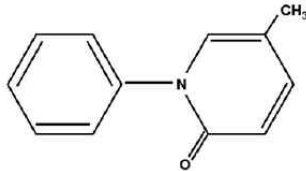
- 해당없음

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 피르페니돈(EP)
- 일반명 : 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone or 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone
- 분자식 : C₁₂H₁₁NO (MW : 185.23)



- 구조식 :

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 유럽약전(EP)의 'pirfenidone' 항에 따름.

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목(별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (<input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중 <input type="checkbox"/> 기타) 순도시험 (■ 유연물질 <input type="checkbox"/> 기타) <input type="checkbox"/> 건조감량/수분 <input type="checkbox"/> 특수시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 ■ 함량시험 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.	
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 <input type="checkbox"/> 입도시험/입자도시험 <input type="checkbox"/> 금속성이물시험 <input type="checkbox"/> 단위분무량시험/단위분무당함량시험 <input type="checkbox"/> 무균시험 <input type="checkbox"/> 미생물한도시험 <input type="checkbox"/> 불용성미립자시험 <input type="checkbox"/> 불용성이물시험 <input type="checkbox"/> 알코올수시험 <input type="checkbox"/> 엔도톡신/발열성물질시험 <input type="checkbox"/> 점착력시험 <input type="checkbox"/> 형상시험 <input type="checkbox"/> 기타시험 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.	

- * 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험
- * 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

<파이브로정 400 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, PP캡	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

<파이브로정 600 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병, PP캡	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월(400 mg)
- 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월(600 mg)

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 9개월과 가속 6개월의 안정성 시험결과, 시간에 따른 변동 없이 기준 내 적합하므로 「의약품등의 안정성시험 기준」 제5조 및 별표3에 따라 제조일로부터 18개월까지의 사용기간이 인정됨.(400 mg)
- 장기, 가속 6개월의 안정성 시험결과, 시간에 따른 변동 없이 기준 내 적합하므로 「의약품등의 안정성시험 기준」 제5조 및 별표3에 따라 제조일로부터 12개월까지의 사용기간이 인정됨.(600 mg)

4. 독성에 관한 자료

- 해당없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 의약품동등성시험 : 약효동등성과 검토 (적합)
 - 400mg, 600mg 비교용출시험자료(기시조건), 벨리데이션자료, 선형소실 약물동태입증자료
 - 대조약 : 영진약품(주), 파이브로정200밀리그램(피르페니돈)
- 선형소실 약물동태
 - 피르페니돈 200, 400, 600mg 단회 및 반복투여 시 AUC 및 Cmax가 투여량에 거의 비례하여 증가.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국, 영국, 스위스, 일본 허가사항 제출
 - 미국 : ESBRIET 267mg, 801mg film-coated tablets, ESBRIET 267mg capsule, Genetech Inc
 - 영국 : Esbriet 267mg, 534mg, 801mg film-coated tablet, Esbriet 267mg hard capsule, Roch
 - 스위스 : Esbriet 267mg, 534mg, 801mg hard capsule, film-coated tablet, Roch
 - 일본 : Pirespa정200mg, 시오노기제약

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 파이브로정 400, 600밀리그램(신청품목) vs 피레스파정(피르페니돈 200mg)

구분	신청품목	유사품목
제품명	파이브로정400밀리그램, 600밀리그램(피르페니돈)	피레스파정200밀리그램(피르페니돈)
성분, 함량	피르페니돈 400밀리그램, 600밀리그램	피르페니돈 200밀리그램
효능 효과	특발성폐섬유증의 치료	특발성폐섬유증의 치료
용법 용량	<p>○ 성인 : 이 약은 초기용량으로 1일 3회, 1회 피르페니돈으로서 200mg 을 식후에 경구투여한다. 환자의 반응과 내약성에 따라 2주 간격으로 1회 200mg 씩 증량하여 1일 3회, 1회 600mg (1일 1800mg)까지 증량할 수 있다.</p> <p>이 약 투여시 위장관계 이상반응이 나타날 경우 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 용량 감량 또는 투여중단을 고려한다.</p> <p>○ 간장애환자 경증 내지 중등증의 간장애환자(예. Child-Pugh A, B)에 대한 용량조절은 필요하지 않으나, 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.</p> <p>이 약 투여시 정기적으로 간기능 검사를 실시하고 간효소수치가 유의하게 상승할 경우 용량조절 또는 투여중단을 고려한다.(사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의. 참조)</p>	<p>○ 성인 : 이 약은 초기용량으로 1일 3회, 1회 1정(피르페니돈으로서 200mg)을 식후에 경구투여한다. 환자의 반응과 내약성에 따라 2주 간격으로 1회 1정(200mg)씩 증량하여 1일 3회, 1회 3정(1회 600mg, 1일 1800mg)까지 증량할 수 있다.</p> <p>이 약 투여시 위장관계 이상반응이 나타날 경우 환자의 반응을 면밀히 관찰하고 용량 감량 또는 투여중단을 고려한다.</p> <p>○ 간장애환자 경증 내지 중등증의 간장애환자(예. Child-Pugh A, B)에 대한 용량조절은 필요하지 않으나, 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.</p> <p>이 약 투여시 정기적으로 간기능 검사를 실시하고 간효소수치가 유의하게 상승할 경우 용량조절 또는 투여중단을 고려한다.(사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의. 참조)</p>

	<p>중증의 간장애환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 신장애환자 경증 내지 중등증의 신장애환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율<30mL/min) 또는 투석중인 말기 신질환 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다. ◦ 소아 및 청소년 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. ◦ 고령자 65세 이상의 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 	<p>중증의 간장애환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ 신장애환자 경증 내지 중등증의 신장애환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율<30mL/min) 또는 투석중인 말기 신질환 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다. ◦ 소아 및 청소년 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. ◦ 고령자 65세 이상의 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.
<p>사용상의 주의사항</p>	<p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자 2) 중증의 간장애 환자 또는 말기 간질환자 3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌청소율<30mL/min) 또는 투석이 요구되는 말기 신질환자 4) 플루복사민 병용투여 환자 5) 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자(이 약은 유당을 포함하고 있다) <p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 간장애 환자 (간기능 장애를 악화시킬 위험이 있다.) 2) 신장애 환자 (사용 경험이 적다) 3) 고령자 4) 광과민증 병력이 있는 환자 5) 이 약은 황색4호(타르트트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. 6) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. <p>3. 이상반응</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 일본에서 실시한 특발성폐섬유증환자(총 265명) 대상 위약대조 임상시험 중 233명(87.9%)의 피험자에서 이상반응이 보고되었다. 가장 흔한 이상반응은 광과민증(51.7%), 식욕부진(23.0%), γ-GTP 상승(20.0%), 위불쾌감(14.0%), 구역(12.1%) 등 이었다. 입 	<p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자 2) 중증의 간장애 환자 또는 말기 간질환자 3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌청소율<30mL/min) 또는 투석이 요구되는 말기 신질환자 4) 플루복사민 병용투여 환자 5) 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자(이 약은 유당을 포함하고 있다) <p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 간장애 환자 (간기능 장애를 악화시킬 위험이 있다.) 2) 신장애 환자 (사용 경험이 적다) 3) 고령자 4) 과민증 병력이 있는 환자 <p>3. 이상반응</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 일본에서 실시한 특발성폐섬유증환자(총 265명) 대상 위약대조 임상시험 중 233명(87.9%)의 피험자에서 이상반응이 보고되었다. 가장 흔한 이상반응은 광과민증(51.7%), 식욕부진(23.0%), γ-GTP 상승(20.0%), 위불쾌감(14.0%), 구역(12.1%) 등 이었다. 입

발현부위	발현빈도(%)			
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도 불명
정신신경계		졸음, 현기증, 휘청거림, 두통, 두중감, 미각이상		불안, 불면, 우울
소화기계	식욕부진, 위불쾌감, 구역	설사, 가슴쓰림, 복부팽만, 구토, 변비, 역류성 식도염, 구내염, 복부불쾌, 복통, 구진염	입술진무름	
피부	광과민증	발진, 가려움증, 홍반, 습진, 편평태선		
순환기계		두근거림		
혈액		백혈구증가, 호산구증가	혈소판 감소	백혈구감소, 무과립구증, 호중구감소
근골격계		근골격통		
전신		피로, 체중감소, 발열, 화끈거림		
실험실검사	간효소(γ -GTP, AST, ALT) 수치 상승	알카라인 포스파타제 상승, LDH 상승, 빌리루빈 상승		

상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $<1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000$, $<1/100$). 빈도불명

2) 일본을 제외한 외국에서 실시한 건강한 성인 및 특발성폐섬유증 환자(총 1,650명) 대상 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구역(32.4%), 발진(26.2%), 설사(18.8%), 피로(18.5%), 소화불량(16.1%), 식욕부진(11.4%), 두통(10.1%), 광과민증(9.3%)등 이었다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

발현부위	발현빈도	
	매우 흔하게	흔하게
정신신경계	두통	불면, 어지러움, 졸음, 미각이상, 혼수
소화기계	소화불량, 구역, 설사	위식도성 역류 질환, 구토, 복부팽만, 복부불쾌, 복통, 상복부통증, 위불쾌감, 위염, 변비, 장내가스참
호흡기계		호흡곤란, 기침, 습성기침(객담이나 점액의 배출을 수반하는 기침)
혈관계		안면홍조

발현부위	발현빈도(%)			
	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도 불명
정신신경계		졸음, 현기증, 휘청거림, 두통, 두중감, 미각이상		불안, 불면, 우울
소화기계	식욕부진, 위불쾌감, 구역	설사, 가슴쓰림, 복부팽만, 구토, 변비, 역류성 식도염, 구내염, 복부불쾌, 복통, 구진염	입술진무름	
피부	광과민증	발진, 가려움증, 홍반, 습진, 편평태선		
순환기계		두근거림		
혈액		백혈구증가, 호산구증가	혈소판 감소	백혈구감소, 무과립구증, 호중구감소
근골격계		근골격통		
전신		피로, 체중감소, 발열, 화끈거림		
실험실검사	간효소(γ -GTP, AST, ALT) 수치 상승	알카라인 포스파타제 상승, LDH 상승, 빌리루빈 상승		

상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $<1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1000$, $<1/100$). 빈도불명

2) 일본을 제외한 외국에서 실시한 건강한 성인 및 특발성폐섬유증 환자(총 1,650명) 대상 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구역(32.4%), 발진(26.2%), 설사(18.8%), 피로(18.5%), 소화불량(16.1%), 식욕부진(11.4%), 두통(10.1%), 광과민증(9.3%)등 이었다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

발현부위	발현빈도	
	매우 흔하게	흔하게
정신신경계	두통	불면, 어지러움, 졸음, 미각이상, 혼수
소화기계	소화불량, 구역, 설사	위식도성 역류 질환, 구토, 복부팽만, 복부불쾌, 복통, 상복부통증, 위불쾌감, 위염, 변비, 장내가스참
호흡기계		호흡곤란, 기침, 습성기침(객담이나 점액의 배출을 수반하는 기침)
혈관계		안면홍조

피부	광과민증, 발진	가려움증, 홍반, 피부건조, 홍반성 발진, 반점발진, 소양성발진, 일광화상
근골격계		근육통, 관절통
전신	피로, 식욕부진	무력감, 가슴통증, 체중감소, 식욕 감퇴
감염		상기도감염, 비노기계감염
실험실검사		간효소 수치(ALT, AST, γ -GTP) 상승

피부	광과민증, 발진	가려움증, 홍반, 피부건조, 홍반성 발진, 반점발진, 소양성발진, 일광화상
근골격계		근육통, 관절통
전신	피로, 식욕부진	무력감, 가슴통증, 체중감소, 식욕 감퇴
감염		상기도감염, 비노기계감염
실험실검사		간효소 수치(ALT, AST, γ -GTP) 상승

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여시 광과민증이 매우 흔하게 보고되었다. 이 약 투여기간 동안 직사광선(태양등 포함) 노출을 피하거나 최소화해야 한다. 외출시에 긴소매 의복, 모자 등을 착용하고, 양산, 자외선 차단제 등을 사용하며, 광과민증을 일으키는 약물의 복용을 피해야한다.

2) 이 약 투여시 피부 이상반응(광과민증, 발진, 가려움증 등)이 나타날 수 있다. 이러한 경우, 의사에게 신속하게 알리도록 해야 한다. 또한 중증도에 따라 용량감량 또는 일시적인 투여중지를 고려해야 한다.

3) 이 약 투여시 간효소(ALT, AST 등) 수치 상승을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 간기능 검사(ALT, AST, 빌리루빈)를 실시한다. 투여시작 후에는 정기적으로(최초 6개월 동안 1개월마다, 그 이후에는 3개월마다) 검사를 실시하여 환자 상태를 모니터링해야 한다.

4) 이 약 투여시 간효소 수치가 유의하게 상승할 경우, 용량조절 또는 투여중단을 고려해야 한다.

① 간효소(ALT/AST) 수치가 정상상한치의 3~5배 상승한 경우 : 투여약물 중 농도상승의 원인이 될 수 있는 약물을 모두 중단하고, 환자를 면밀히 모니터링한다. 필요시 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. 간기능 검사결과 정상범위 이내이고 내약성을 보인다면, 1일 권장용량으로 재증량할 수 있다.

② 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 이내 상승 및 고빌리루빈혈증 등의 증상을 동반할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

③ 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 초과 상승할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

5) 위장관계 이상반응(식욕부진, 구역, 설사 등)이 나타날 경우, 환자의 중증도에 따라 용량감량 또는 투여중단을 고려한다.

6) 무과립구증, 백혈구감소, 호중구 감소가 나타날

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여시 광과민증이 매우 흔하게 보고되었다. 이 약 투여기간 동안 직사광선(태양등 포함) 노출을 피하거나 최소화해야 한다. 외출시에 긴소매 의복, 모자 등을 착용하고, 양산, 자외선 차단제 등을 사용하며, 광과민증을 일으키는 약물의 복용을 피해야한다.

2) 이 약 투여시 피부 이상반응(광과민증, 발진, 가려움증 등)이 나타날 수 있다. 이러한 경우, 의사에게 신속하게 알리도록 해야 한다. 또한 중증도에 따라 용량감량 또는 일시적인 투여중지를 고려해야 한다.

3) 이 약 투여시 간효소(ALT, AST 등) 수치 상승을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 간기능 검사(ALT, AST, 빌리루빈)를 실시한다. 투여시작 후에는 정기적으로(최초 6개월 동안 1개월마다, 그 이후에는 3개월마다) 검사를 실시하여 환자 상태를 모니터링해야 한다.

4) 이 약 투여시 간효소 수치가 유의하게 상승할 경우, 용량조절 또는 투여중단을 고려해야 한다.

① 간효소(ALT/AST) 수치가 정상상한치의 3~5배 상승한 경우 : 투여약물 중 농도상승의 원인이 될 수 있는 약물을 모두 중단하고, 환자를 면밀히 모니터링한다. 필요시 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. 간기능 검사결과 정상범위 이내이고 내약성을 보인다면, 1일 권장용량으로 재증량할 수 있다.

② 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 이내 상승 및 고빌리루빈혈증 등의 증상을 동반할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

③ 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 초과 상승할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

5) 위장관계 이상반응(식욕부진, 구역, 설사 등)이 나타날 경우, 환자의 중증도에 따라 용량감량 또는 투여중단을 고려한다.

6) 무과립구증, 백혈구감소, 호중구 감소가 나타날

<p>수 있으므로, 정기적으로 혈액검사를 실시한다. 환자를 면밀히 모니터링하고, 필요시 투여중지 등 적절한 처치를 실시한다.</p> <p>7) 이 약 투여시 졸음, 어지러움, 휘청거림, 피로 등의 증상이 나타날 수 있으므로, 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다. 또한 어지러움이 개선되지 않거나 악화될 경우 용량 감량 또는 투여중지를 고려해야 한다.</p> <p>8) 이 약 투여 시 체중감소가 흔하게 보고되었다. 따라서 이 약을 투여하는 환자의 체중을 모니터링 해야 하며, 임상적으로 유의한 체중감소가 나타날 경우 칼로리 섭취를 적절히 증가시켜야 한다.</p> <p>5. 상호작용</p> <p>1) CYP1A2 저해제 : 플루복사민은 CYP1A2에 대한 강력한 저해제로 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 노출이 4배 증가하였다. 따라서 이 약은 플루복사민과 병용투여해서는 안된다. 중등도의 CYP1A2 저해제 (예. 시프로플록사신, 아미오다론, 프로파페논)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소(예, CYP2C9, 2C19, 및 2D6)를 모두 저해하는 약물과 이 약의 병용투여는 피해야 한다.</p> <p>2) CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 저해제 (예. 아미오다론, 플루코나졸, 클로람페니콜, 플루옥세틴, 파록세틴) : CYP1A2 저해제와 병용투여시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.</p> <p>3) CYP1A2 유도제 : 강력한 CYP1A2 유도제와 이 약의 병용투여시 피르페니돈의 노출이 유의하게 감소할 수 있으므로 이 약과 병용투여는 피해야 한다. 중등도의 CYP1A2 유도제 (예. 오메프라졸)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 낮아질 수 있다.</p> <p>4) CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소를 모두 유도하는 강력한 유도제(예, 리팜피신) : 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 유의하게 감소할 수 있으므로 가능한 이 약과 병용투여하지 않는다.</p> <p>5) 흡연 : 흡연은 강력한 CYP1A2 유도제로 흡연자에서 피르페니돈 노출은 비흡연자에 비해 약 50% 감소하였다. 따라서 이 약의 투여기간동안 금연해야 한다.</p> <p>6) 자몽주스 : 자몽주스는 CYP1A2를 저해하므로 이 약을 투여하는 동안 자몽주스 섭취를 제한하여야 한다.</p> <p>6. 임부 및 수유부에 대한 투여</p>	<p>수 있으므로, 정기적으로 혈액검사를 실시한다. 환자를 면밀히 모니터링하고, 필요시 투여중지 등 적절한 처치를 실시한다.</p> <p>7) 이 약 투여시 졸음, 어지러움, 휘청거림, 피로 등의 증상이 나타날 수 있으므로, 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다. 또한 어지러움이 개선되지 않거나 악화될 경우 용량 감량 또는 투여중지를 고려해야 한다.</p> <p>8) 이 약 투여 시 체중감소가 흔하게 보고되었다. 따라서 이 약을 투여하는 환자의 체중을 모니터링 해야 하며, 임상적으로 유의한 체중감소가 나타날 경우 칼로리 섭취를 적절히 증가시켜야 한다.</p> <p>5. 상호작용</p> <p>1) CYP1A2 저해제 : 플루복사민은 CYP1A2에 대한 강력한 저해제로 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 노출이 4배 증가하였다. 따라서 이 약은 플루복사민과 병용투여해서는 안된다. 중등도의 CYP1A2 저해제 (예. 시프로플록사신, 아미오다론, 프로파페논)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소(예, CYP2C9, 2C19, 및 2D6)를 모두 저해하는 약물과 이 약의 병용투여는 피해야 한다.</p> <p>2) CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 저해제 (예. 아미오다론, 플루코나졸, 클로람페니콜, 플루옥세틴, 파록세틴) : CYP1A2 저해제와 병용투여시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.</p> <p>3) CYP1A2 유도제 : 강력한 CYP1A2 유도제와 이 약의 병용투여시 피르페니돈의 노출이 유의하게 감소할 수 있으므로 이 약과 병용투여는 피해야 한다. 중등도의 CYP1A2 유도제 (예. 오메프라졸)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 낮아질 수 있다.</p> <p>4) CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소를 모두 유도하는 강력한 유도제(예, 리팜피신) : 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 유의하게 감소할 수 있으므로 가능한 이 약과 병용투여하지 않는다.</p> <p>5) 흡연 : 흡연은 강력한 CYP1A2 유도제로 흡연자에서 피르페니돈 노출은 비흡연자에 비해 약 50% 감소하였다. 따라서 이 약의 투여기간동안 금연해야 한다.</p> <p>6) 자몽주스 : 자몽주스는 CYP1A2를 저해하므로 이 약을 투여하는 동안 자몽주스 섭취를 제한하여야 한다.</p> <p>6. 임부 및 수유부에 대한 투여</p>
--	--

<p>1) 임부를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험자료는 없다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대한 투여는 권장되지 않는다. 고용량 ($\geq 1000\text{mg/kg/day}$)이 노출된 랫트에서 임신기간 연장, 출생률 저하가 나타났고, 토끼에서 유산 또는 조산이 나타났다. 동물시험에서 피르페니돈 및 그 대사체는 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 랫트와 토끼에서 최기형성은 확인되지 않았다.</p> <p>2) 피르페니돈 또는 대사체가 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으므로, 수유부는 이 약을 투여시 수유를 피해야 한다. 랫드에서 피르페니돈과 그 대사체가 모유로 이행되었고, 수유중기 이후에 출생아의 체중증가가 억제되었다.</p> <p>7. 소아에 대한 투여 이 약은 18 세 이하의 소아에 대한 사용경험이 없기 때문에 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.</p> <p>8. 고령자에 대한 투여 일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.</p> <p>9. 과량 투여시의 처치 1) 피르페니돈의 과량투여에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 일본을 제외한 외국에서 건강한 성인에게 1 회 6캡슐 (267mg/캡슐), 1 일 3 회 (1 일4806mg) 까지 투여한 시험에서 발현된 이상 반응은 경증으로 일시적이었으며 이 약의 이상 반응으로 가장 흔하게 보고된 증상들과 일치하였다. 2) 과량투여시 환자의 활력징후를 모니터링하고, 임상적 상태를 면밀히 관찰하면서 의학적 처치를 실시해야 한다.</p> <p>10. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.</p> <p>11. 기타 1) 차이니스햄스터 폐유래 배양세포를 이용한 광염색체이상시험에서 광조사에 의한 염색체 구조이상 나타났다. 2) 기니피그에 대한 피부 광독성시험에서 피르페니돈 투여후 자외선 (UVA 및 UVB) 조사시 피부독성이 나타났다. 또한 피르페니돈으로 유도된 광독성은 자외선차단제에 의해 유의하게 감소됨을 확인하였</p>	<p>1) 임부를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험자료는 없다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대한 투여는 권장되지 않는다. 고용량 ($\geq 1000\text{mg/kg/day}$)이 노출된 랫트에서 임신기간 연장, 출생률 저하가 나타났고, 토끼에서 유산 또는 조산이 나타났다. 동물시험에서 피르페니돈 및 그 대사체는 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 랫트와 토끼에서 최기형성은 확인되지 않았다.</p> <p>2) 피르페니돈 또는 대사체가 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으므로, 수유부는 이 약을 투여시 수유를 피해야 한다. 랫드에서 피르페니돈과 그 대사체가 모유로 이행되었고, 수유중기 이후에 출생아의 체중증가가 억제되었다.</p> <p>7. 소아에 대한 투여 이 약은 18 세 이하의 소아에 대한 사용경험이 없기 때문에 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.</p> <p>8. 고령자에 대한 투여 일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.</p> <p>9. 과량 투여시의 처치 1) 피르페니돈의 과량투여에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 일본을 제외한 외국에서 건강한 성인에게 1 회 6캡슐 (267mg/캡슐), 1 일 3 회 (1 일4806mg) 까지 투여한 시험에서 발현된 이상 반응은 경증으로 일시적이었으며 이 약의 이상 반응으로 가장 흔하게 보고된 증상들과 일치하였다. 2) 과량투여시 환자의 활력징후를 모니터링하고, 임상적 상태를 면밀히 관찰하면서 의학적 처치를 실시해야 한다.</p> <p>10. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.</p> <p>11. 기타 1) 차이니스햄스터 폐유래 배양세포를 이용한 광염색체이상시험에서 광조사에 의한 염색체 구조이상 나타났다. 2) 기니피그에 대한 피부 광독성시험에서 피르페니돈 투여후 자외선 (UVA 및 UVB) 조사시 피부독성이 나타났다. 또한 피르페니돈으로 유도된 광독성은 자외선차단제에 의해 유의하게 감소됨을 확인하였</p>
---	---

<p>다.</p> <p>3) 마우스 및 랫트에 대한 발암성시험(104주) 결과 간세포종양(마우스 800 mg/kg/일 이상, 랫트 750 mg/kg/일 이상) 및 자궁종양(랫트1500mg/kg/일)의 발생증가가 나타났으나, 모두 설치류 특이적인 기전에 의한 영향으로 간주되었다.</p> <p>4) 랫트 및 개에 대한 안전성약리시험(심혈관계 시험)에서 혈압저하(랫트300mg/kg), 심박수 증가(랫트, 개 모두 100mg/kg 이상), 방실 차단 (랫트 100mg/kg 이상), 심실성기외수축(랫트 300mg/kg), QTc 간격 영향(개100mg/kg 이상)이 관찰되었다. 또한 in vitro시험에서 심근활동전위와 hERG 전류에 대한 영향은 없었다.</p>	<p>다.</p> <p>3) 마우스 및 랫트에 대한 발암성시험(104주) 결과 간세포종양(마우스 800 mg/kg/일 이상, 랫트 750 mg/kg/일 이상) 및 자궁종양(랫트1500mg/kg/일)의 발생증가가 나타났으나, 모두 설치류 특이적인 기전에 의한 영향으로 간주되었다.</p> <p>4) 랫트 및 개에 대한 안전성약리시험(심혈관계 시험)에서 혈압저하(랫트300mg/kg), 심박수 증가(랫트, 개 모두 100mg/kg 이상), 방실 차단 (랫트 100mg/kg 이상), 심실성기외수축(랫트 300mg/kg), QTc 간격 영향(개100mg/kg 이상)이 관찰되었다. 또한 in vitro시험에서 심근활동전위와 hERG 전류에 대한 영향은 없었다.</p>
--	--

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	영진약품(주)	허가일	2018.07.30
제품명	파이브로정400밀리그램 파이브로정600밀리그램	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	위해성관리계획 (ver.2.1, 2018.6.20.)
주성분 및 함량	이 약 1정 중, 피르페니돈(EP) 400밀리그램, 600밀리그램		
효능·효과	특발성폐섬유증의 치료		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> • 광과민증 • 간효소(γ-GTP, AST, ALT) 수치 상승 • 소화기계 증상(구역, 위부 불편감, 설사, 식욕부진, 소화불량) • 피로 • 발진 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 일반적인 의약품 감시활동 ▶ 시판후조사(비교관찰연구) 	첨부문서 환자용 사용설명서 의·약사등 전문가용 사용설명서
2. 중요한 잠재적 위해성		
<ul style="list-style-type: none"> • 약물상호작용 • 특수한 심장사건 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 일반적인 의약품 감시활동 ▶ 시판후조사(비교관찰연구) 	첨부문서 환자용 사용설명서 의·약사등 전문가용 사용설명서
3. 중요한 부족정보		
<ul style="list-style-type: none"> • 임신/수유부 • 중증의 간장애 환자 • 중증의 신장애 환자 • 다른 IPF 치료제를 투여중인 환자 • 다른 면역억제제 치료를 받고 있는 환자 • 18세 이하의 소아 및 청소년 환자 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ 일반적인 의약품 감시활동 ▶ 시판후조사(비교관찰연구) 	첨부문서 환자용 사용설명서 의·약사등 전문가용 사용설명서

※ 환자용 사용설명서

환자용 사용설명서	
제품명	파이브로정® (FYBRO TAB)
성분명	피르페니돈 (Pirfenidone)
함유량 (1 정 중)	200mg/정, 400mg/정, 600mg/정
주요 효능효과	특발성폐섬유증의 치료
동 안에서 내용이 의사의 소견이나 치료를 대체할 수는 없습니다.	
이 약에 대해서 알아야 할 가장 중요한 정보는 무엇인가요?	
<p>1. 본 약제를 복용하기 전, 다음 사항을 포함한 환자의 건강상태를 의사에게 알려야 합니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 간장애 환자 • 신장애 환자 • 흡연자 • 임신 또는 임신을 계획하는 환자 (태아에 대한 본 약제의 위해성은 알려지지 않았습니다.) • 수유부 또는 수유를 계획하는 환자 (본 약제가 모유로 이행되는지는 알려지지 않았습니다.) <p>2. 현재 복용하고 있는 약물에 대해서 의사에게 알려야 합니다.</p> <p>전문 의약품, 일반 의약품, 영양제 및 한약제를 포함하여 현재 복용중인 모든 약물에 대해서 의사에게 알려야 합니다.</p> <p>3. 본 약제를 복용하는 동안 직사광선 노출, 광과민증을 일으키는 약물, 흡연 등을 피해야 합니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 직사광선: 본 약제는 직사광선(태양등 포함)에 노출 시 피부과민반응을 유발하여 피부 화상을 입을 수 있습니다. 외출 시에 긴 소매 의복, 모자 등을 착용하고 양산, 자외선 차단제(SPF 50 이상)를 사용해야 합니다. 화상이나 발진 등의 증상이 나타나면 의사에게 알려야 합니다. • 직사광선(태양등 포함)에 대한 피부과민반응을 유발하는 약물의 복용을 피해야 합니다. • 흡연: 흡연은 본 약제의 작용에 영향을 미칠 수 있습니다. <p>4. 본 약제로 유발될 수 있는 이상반응은 다음과 같습니다.</p> <p>1) 본 약제는 다음을 포함한 중대한 이상반응을 유발할 수 있습니다.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 간독성: 피부 또는 눈의 흰자위가 노랗게 변하거나(황달), 암갈색 소변, 상복부 통증, 평소보다 쉽게 출혈이나 멍이 생김, 피곤함 등의 증상이 특정한 이유 없이 생긴다면 즉시 의사에게 알려야 합니다. 본 약제로 치료하는 동안에는 간 기능을 확인하기 위해 혈액검사를 정기적으로 시행할 것입니다. • 햇빛 에 대한 과민반응(광과민증)과 발진 • 소화기계 부작용: 본 약제는 구역, 구토, 설사, 소화불량, 속 쓰림, 복부 통증과 같은 	

소화기계 증상을 유발할 수 있습니다. 소화기계 증상이 완화되지 않거나 더 심해진다면, 즉시 의사에게 알려야 합니다. 투약중지, 용량조절, 증상완화조치 등의 방법이 취해질 수 있습니다.

2) 본 약제의 가장 흔한 이상반응은 다음과 같습니다.

- 피로, 불면, 상기도감염증, 부비동염, 두통, 어지러움, 체중감소 및 식욕저하
단, 이상에서 언급된 것 외에도 본 약제로 인해 이상반응이 발생할 수 있습니다.

영진약품 부작용 보고

주 소 : 서울시 송파구 올림픽로 35 다길 13

홈 페이지 : <http://www.yungjin.co.kr>

E - mail : safety@yungjin.co.kr

소비자상담 : 080-990-8200

본 약제의 사용 중 발생한 이상사례에 대해서는 한국의약품안전관리원으로 온라인보고(<https://www.drugsafe.or.kr>), 오프라인보고(e-mail, fax, 우편), 전화보고(대표전화 1644-6223) 등으로 할 수 있습니다.

환자용 사용설명서는 제품설명서를 대신할 수 없습니다. 추가적인 중요한 안전성 정보에 대해서는 제품설명서를 참고해주시기 바랍니다.