

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

添付文書改訂のお知らせ

2019年12月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤

ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

オフェブ[®] カプセル100mg

オフェブ[®] カプセル150mg

Ofev[®] Capsules 100mg・150mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

謹啓

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素は弊社製品にご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、オフェブ[®]カプセル 100mg・150mg において「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」が追加承認されたこと及び医療用医薬品添付文書の記載要領が改正されたことに伴い、添付文書を下記のとおり改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

つきましては、今後のご使用に際しまして、ご留意くださいますようお願い申し上げます。

謹言

効能追加に伴う改訂内容（_____部 改訂）

改 訂 後	改 訂 前
4. 効能又は効果 ○ 特発性肺線維症 ○ 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患	【効能・効果】 特発性肺線維症

改訂理由

製造販売承認事項一部変更、「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」の効能追加(令和元年 12 月 20 日付)
一部変更承認に伴い「4. 効能又は効果」を改訂しました。

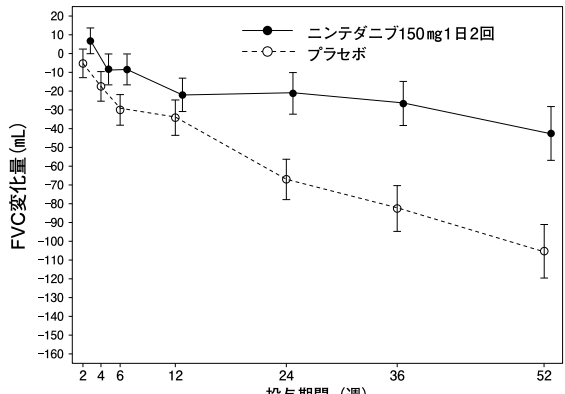
効能追加に伴うその他の改訂内容（_____部 改訂）

改 訂 後	改 訂 前																																								
<p>1. 警告</p> <p>本剤の使用は、<u>本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。</u></p>	<p>【警告】</p> <p>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。</p>																																								
<p>5. 効能又は効果に関連する注意</p> <p><u>〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉</u></p> <p>皮膚病変等の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。</p>	<p>← 新設</p>																																								
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p><u>〈効能共通〉</u></p> <p>7.1 略</p> <p>7.2 略</p> <p><u>〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉</u></p> <p>7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.3 参照]</p>	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>(1) 略</p> <p>(2) 略</p> <p>← 追記</p>																																								
<p>11. 副作用</p> <p>(中略)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 20%;">10%以上</th> <th style="width: 20%;">5%以上 10%未満</th> <th style="width: 20%;">5%未満</th> <th style="width: 25%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(中略)</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>発疹、そう痒症、<u>脱毛症</u></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(以下略)</td> </tr> </tbody> </table>		10%以上	5%以上 10%未満	5%未満		(中略)					皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症、 <u>脱毛症</u>	(以下略)					<p>4. 副作用</p> <p>(中略)</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>以下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中断を行うなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 20%;">10%以上^{注2)}</th> <th style="width: 20%;">5%以上 10%未満^{注2)}</th> <th style="width: 20%;">5%未満^{注2)}</th> <th style="width: 25%;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(中略)</td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>発疹、そう痒症</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">(以下略)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注2)特発性肺線維症を対象とする第Ⅲ相国際共同試験(試験1199.32 及び試験1199.34)の日本人部分集団の発現率に基づく。</p>		10%以上 ^{注2)}	5%以上 10%未満 ^{注2)}	5%未満 ^{注2)}	頻度不明	(中略)					皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症	(以下略)				
	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満																																						
(中略)																																									
皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症、 <u>脱毛症</u>																																					
(以下略)																																									
	10%以上 ^{注2)}	5%以上 10%未満 ^{注2)}	5%未満 ^{注2)}	頻度不明																																					
(中略)																																									
皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症																																					
(以下略)																																									
<p>16. 薬物動態</p> <p>16.1 血中濃度</p> <p>(中略)</p> <p><u>全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤 150 mg を1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラフ血漿中濃度を表2に示す³⁾。</u></p> <p>表2 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤 150mg を1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;"></th> <th style="width: 60%;">用量補正後トラフ血漿中濃度</th> </tr> <tr> <td></td> <th style="text-align: center;">[ng/mL/mg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団(258例)</td> <td style="text-align: center;">0.0555 (65.4)</td> </tr> <tr> <td>日本人集団(30例)</td> <td style="text-align: center;">0.0763 (63.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>幾何平均(幾何変動係数%)、用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む</u></p>		用量補正後トラフ血漿中濃度		[ng/mL/mg]	全体集団(258例)	0.0555 (65.4)	日本人集団(30例)	0.0763 (63.0)	<p>【薬物動態】</p> <p>1. 血中濃度</p> <p>(1) 血中濃度 (日本人データ)</p> <p>← 追記</p>																																
	用量補正後トラフ血漿中濃度																																								
	[ng/mL/mg]																																								
全体集団(258例)	0.0555 (65.4)																																								
日本人集団(30例)	0.0763 (63.0)																																								

効能追加に伴うその他の改訂内容（続き）（_____部 改訂）

改 訂 後	改 訂 前																				
<p>17. 臨床成績</p> <p>17.1 有効性及び安全性に関する試験</p> <p><特発性肺線維症></p> <p>17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(1199.32 試験) (中略)</p> <p>17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(1199.34 試験) (中略)</p> <p><全身性強皮症に伴う間質性肺疾患></p> <p>17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(1199.214 試験)</p> <p>全身性強皮症発症[†]から7年以内で、胸部 HRCT で10%以上の線維化が認められる全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者 576 例(日本人 70 例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 150mg 又はプラセボを1日2回、52週間経口投与[‡]した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表3のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた³⁾。ベースラインからの FVC の平均変化量の推移を図3に示す。</p> <p>[†]最初の非レイノー症状により定義</p> <p>[‡]低用量ステロイドは、治験期間中も同一用量で併用可能とし、シクロホスファミド、アザチオプリン、中用量以上のステロイド等については併用不可と設定した。</p>	<p>【臨床成績】</p> <p>国際共同試験 (中略)</p> <p>← 追記</p>																				
<p>表3 FVCの年間減少率 (mL/年)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">1199.214 試験</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FVCの年間減少率 [95%信頼区間]^{a)} (例数)</td> <td>-52.4 [-79.6, -25.2] (287)</td> <td>-93.3 [-120.0, -66.7] (288)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差 [95%信頼区間]^{a)} p 値^{a)}</td> <td>40.95 [2.88, 79.01] p=0.0350</td> <td style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td>ベースライン(mL)</td> <td>2458.5±735.9 (288)</td> <td>2541.0±815.5 (288)</td> </tr> <tr> <td>投与52週時(mL)</td> <td>2436.7±755.3 (241)</td> <td>2450.3±809.4 (257)</td> </tr> <tr> <td>変化量(mL)</td> <td>-42.7±219.8 (241)</td> <td>-104.8±228.9 (257)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差(例数)</p> <p>a) 投与群、ATAの状態、性別をカテゴリカル変数の固定効果、時間、ベースライン時のFVC[mL]、年齢、身長、投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果としたランダム係数回帰モデル。ランダム効果として、患者個別の切片及び時間を含めた。</p>			1199.214 試験		本剤群	プラセボ群	FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} (例数)	-52.4 [-79.6, -25.2] (287)	-93.3 [-120.0, -66.7] (288)	プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	40.95 [2.88, 79.01] p=0.0350	/	ベースライン(mL)	2458.5±735.9 (288)	2541.0±815.5 (288)	投与52週時(mL)	2436.7±755.3 (241)	2450.3±809.4 (257)	変化量(mL)	-42.7±219.8 (241)	-104.8±228.9 (257)
	1199.214 試験																				
	本剤群	プラセボ群																			
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} (例数)	-52.4 [-79.6, -25.2] (287)	-93.3 [-120.0, -66.7] (288)																			
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	40.95 [2.88, 79.01] p=0.0350	/																			
ベースライン(mL)	2458.5±735.9 (288)	2541.0±815.5 (288)																			
投与52週時(mL)	2436.7±755.3 (241)	2450.3±809.4 (257)																			
変化量(mL)	-42.7±219.8 (241)	-104.8±228.9 (257)																			

効能追加に伴うその他の改訂内容（続き）（ _____ 部 改訂）

改 訂 後	改 訂 前																								
 <p style="text-align: center;">● ニンテダニブ150mg 1日2回 ○ プラセボ</p> <p style="text-align: center;">FVC変化量 (mL)</p> <p style="text-align: center;">投与期間 (週)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>患者数</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>283</td> <td>281</td> <td>280</td> <td>283</td> <td>280</td> <td>268</td> <td>257</td> </tr> <tr> <td>ニンテダニブ群</td> <td>283</td> <td>281</td> <td>273</td> <td>278</td> <td>265</td> <td>262</td> <td>241</td> </tr> </table> <p>図3 ベースラインから投与 52 週時までの FVC の平均変化量の推移(平均値±標準誤差)</p> <p>本試験における副作用発現割合は 82.6%(238/288 例)であった。主な副作用は、下痢 197 例(68.4%)、悪心 71 例(24.7%)及び嘔吐 51 例(17.7%)であった。</p>	患者数								プラセボ群	283	281	280	283	280	268	257	ニンテダニブ群	283	281	273	278	265	262	241	<p>← 追記</p>
患者数																									
プラセボ群	283	281	280	283	280	268	257																		
ニンテダニブ群	283	281	273	278	265	262	241																		
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α、β 及び線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 1、2、3 及び VEGFR の各受容体においてアデノシン 5'-三リン酸 (ATP) 結合ポケットを占拠する低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、特発性肺線維症及び全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の発症に<u>関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する</u>^{15),16)}。</p> <p>18.2 抗線維化作用</p> <p>ニンテダニブは、ヒト末梢血単核球を用いた <i>in vitro</i> 試験において、線維化の発症に<u>関与すると考えられている線維化メディエーターの放出を抑制した</u>^{17),18)}。さらに、ニンテダニブは <i>in vitro</i> 試験において、PDGF、FGF 及び VEGF 刺激によって誘導される特発性肺線維症患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、TGF-β 2 によって誘導される線維芽細胞の形質転換を抑制した¹⁹⁾。また、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来の肺線維芽細胞の増殖、遊走、筋線維芽細胞への形質転換及び細胞外マトリクスの発現を抑制した²⁰⁾。マウス及びラットのブレオマイシン誘発肺線維症モデル、マウスのシリカ誘発肺線維症モデル、及びマウスの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデルを用いた <i>in vivo</i> 試験においてもニンテダニブは肺線維症に対する抗線維化効果を示した^{21),22)}。</p> <p>18.3 抗炎症作用</p> <p>ニンテダニブは、肺線維症モデルマウスを用いた <i>in vivo</i> 試験において、肺組織に対する抗炎症作用を示した²²⁾。</p>	<p>【薬効薬理】</p> <p>1. 作用機序</p> <p>ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α、β 及び線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 1、2、3 及び VEGFR の各受容体においてアデノシン 5'-三リン酸 (ATP) 結合ポケットを占拠する低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、特発性肺線維症の病態に<u>関与する線維芽細胞の増殖、遊走及び形質転換に関わるシグナル伝達を阻害する</u>。</p> <p>2. 抗線維化及び抗炎症作用</p> <p>ニンテダニブは、<i>in vitro</i> 試験において、PDGF、FGF 及び VEGF 刺激によって誘導される患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、TGF-β 2 によって誘導される線維芽細胞の形質転換を抑制した^{15),16)}。また本剤は、ブレオマイシン誘発肺線維症モデル及びシリカ誘発肺線維症モデルを用いた <i>in vivo</i> 試験において抗線維化及び抗炎症効果を示した^{17~20)}。</p>																								

効能追加に伴うその他の改訂内容（続き）（_____部 改訂）

改 訂 後	改 訂 前
<p>23. 主要文献</p> <p>3) 社内資料:第Ⅲ相国際共同試験(1199.214 試験) (2019年12月20日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.3)</p> <p>16) Hilberg F. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2018 ; 364 : 494-503</p> <p>17) 社内資料 : 薬効薬理試験 (ヒト末梢血単核球細胞からのメディエーター放出に対する作用) (2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2)</p> <p>18) 社内資料 : 薬効薬理試験 (ヒトT細胞からのメディエーター放出に対する作用) (2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2)</p> <p>19) Hostettler K.E. et al. : Respiratory Research. 2014 ; 15 : 157</p> <p>20) 社内資料 : 薬効薬理試験 (肺線維芽細胞の増殖, 遊走及び収縮に対する作用 (2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2))</p> <p>21) Huang J. et al. : Ann Rheum Dis. 2017 ; 76 : 1941-1948</p> <p>22) Wollin L. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 349 : 209-220</p>	<p>【主要文献】</p> <p>← 追記</p>

改訂理由

<p>製造販売承認事項一部変更、「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」の効能追加(令和元年12月20日付)</p> <p>「1. 警告」 特発性肺線維症(IPF)又は全身性強皮症に伴う間質性肺疾患(SSc-ILD)の治療に十分な知識・経験をもつ医師が、本剤の臨床試験成績等を十分に把握した上で個々の患者において本剤投与の適否を慎重に判断いただくことが重要なことから、改訂しました。</p> <p>「5. 効能又は効果に関連する注意」 皮膚病変等のSSc-ILD以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていないことを情報提供するため、効能又は効果に関連する注意を設定しました。</p> <p>「7. 用法及び用量に関連する注意、7.3」 SSc-ILDの臨床試験では、SSc-ILD患者において使用が想定される免疫抑制薬等との併用時の有効性及び安全性は検討されていないことから、注意を記載しました。</p> <p>「11. 副作用、11.2 その他の副作用」 その他の副作用として「脱毛症」を5%未満の区分にあらたに記載しました。</p> <p>「16. 薬物動態、16.1 血中濃度」 SSc-ILDの臨床試験において得られた、定常状態時のトラフ血漿中濃度を記載しました。</p> <p>「17. 臨床成績、17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(1199.214試験)」 SSc-ILDの国際共同試験(1199.214試験)における有効性及び安全性の結果を記載しました。全体集団と日本人部分集団において異なる傾向はみられていないことから、試験全体の結果を記載しました。</p> <p>「18. 薬効薬理」 添付文書の記載要領改正に基づく改訂を行うとともに、SSc-ILDに関する薬効薬理試験の結果を記載しました。</p> <p>「23. 主要文献」 SSc-ILDに関する主要文献を記載しました。</p>
--

その他の改訂内容（ _____ 部 改訂）

改 訂 後	改 訂 前
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1～9.5 略</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。</p>	<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)、(2) 略</p> <p>(3)授乳中の女性には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。]</p>
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>	<p>4. 副作用</p> <p>本剤の臨床試験は 1529 例の特発性肺線維症患者を対象に実施された。</p> <p>第Ⅲ相国際共同試験の 2 試験(試験 1199.32 及び試験 1199.34)は 1061 例を対象に実施され、638 例に本剤が投与された。これらの 2 試験は、本剤 150mg の 1 日 2 回投与で 52 週間の無作為化、二重盲検のプラセボ対照により実施された。試験全体での主な副作用は、下痢 342 例(53.6%)、悪心 122 例(19.1%)、肝酵素上昇 67 例(10.5%)及び腹痛 65 例(10.2%)であった。日本人 126 例中 76 例に本剤が投与され、主な副作用は、下痢 51 例(67.1%)、肝酵素上昇 21 例(27.6%)、食欲減退 11 例(14.5%)、悪心 9 例(11.8%)であった。(承認時)</p>

改訂理由

添付文書記載要領の改正※

新記載要領に基づく改訂のうち、主な改訂項目を抜粋しています。記載方法の変更であり、本剤の安全性情報に変更はございません。

「9. 特定の背景を有する患者に関する注意、9.6 授乳婦」

新記載要領では、授乳婦に対する注意事項は、「授乳を避けさせること」、「授乳しないことが望ましい」又は「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」を基本として記載することとされており、本剤の非臨床試験で乳汁中への移行が認められるものの、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であることから、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」に改訂しました。

「11. 副作用」

新記載要領に基づき、前段の副作用の概要は削除し、「17. 臨床成績」の各試験の項に副作用発現割合を記載しました。また、効能追加にあたり新たに実施した臨床試験の結果は、既承認のIPFの臨床試験における副作用の発現傾向と異ならないことが確認されたことから、重大な副作用及びその他の副作用の発現割合は、3試験の全体集団のデータを合算し、記載しました。

※「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年6月8日付、薬生発0608第1号）及び「医療用医薬品の添付文書等の記載要領の留意事項について」（平成29年6月8日付、薬生安発0608第1号）

改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報No.287（2020年3月中旬発行予定）」に掲載されます。

また、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）に最新添付文書、並びにDSUが掲載されます。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

014995