

— 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

2020年5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<sup>注)</sup>

**オフェブ<sup>®</sup> カプセル100mg**

**オフェブ<sup>®</sup> カプセル150mg**

**Ofev<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>カプセル 100mg・150mg において「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」が追加承認されたことに伴い、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

効能又は効果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 ○ 進行性線維化を伴う間質性肺疾患	【効能・効果】 ○ 特発性肺線維症 ○ 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

改訂理由

承認事項一部変更、「進行性線維化に伴う間質性肺疾患」の効能追加(令和2年5月29日付)

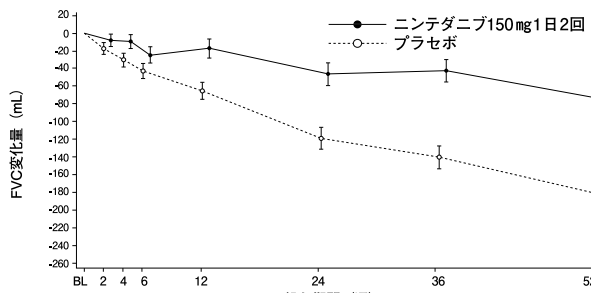
一部変更承認に伴い「4. 効能又は効果」を改訂しました。

効能又は効果追加に伴うその他の改訂内容（ 部 改訂）

改 訂 後		改 訂 前																																	
<p>5. 効能又は効果に関連する注意                      &lt;全身性強皮症に伴う間質性肺疾患&gt;  <u>5.1 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。</u>                      &lt;進行性線維化に伴う間質性肺疾患&gt;  <u>5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。</u></p>		<p>5. 効能又は効果に関連する注意                      &lt;全身性強皮症に伴う間質性肺疾患&gt;                      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>← 追記</p>																																	
<p>11. 副作用                      (中略)                      11.1 重大な副作用                      11.1.1 重度の下痢 (3.0%) 略                      11.1.2 肝機能障害 (2.1%) 略                      11.1.3 血栓塞栓症 (静脈血栓塞栓 (頻度不明)、動脈血栓塞栓 (0.2%)) 略                      11.1.4~11.1.6 略                      11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5%以上 10%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(中略)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢 (56.1%)、 悪心 (21.6%)、 嘔吐 (11.0%)、 腹痛 (10.9%)</td> <td></td> <td>便秘</td> </tr> <tr> <td>胆管系障害</td> <td>肝酵素上昇 (AST、ALT、 ALP、<math>\gamma</math>-GTP 上昇等) (12.2%)</td> <td></td> <td>高ビリルビン血症</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">(以下略)</p>			10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	(中略)				胃腸障害	下痢 (56.1%)、 悪心 (21.6%)、 嘔吐 (11.0%)、 腹痛 (10.9%)		便秘	胆管系障害	肝酵素上昇 (AST、ALT、 ALP、 $\gamma$ -GTP 上昇等) (12.2%)		高ビリルビン血症	<p>11. 副作用                      (中略)                      11.1 重大な副作用                      11.1.1 重度の下痢 (3.2%) 略                      11.1.2 肝機能障害 (1.7%) 略                      11.1.3 血栓塞栓症 (静脈血栓塞栓 (頻度不明)、動脈血栓塞栓 (0.3%)) 略                      11.1.4~11.1.6 略                      11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>5%以上 10%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">(中略)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>下痢 (55.4%)、 悪心 (20.8%)、 腹痛 (10.7%)、 嘔吐 (10.4%)</td> <td></td> <td>便秘</td> </tr> <tr> <td>胆管系障害</td> <td></td> <td>肝酵素上昇 (AST、ALT、 ALP、<math>\gamma</math>-GTP 上昇等)</td> <td>高ビリルビン血症</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">(以下略)</p>			10%以上	5%以上 10%未満	5%未満	(中略)				胃腸障害	下痢 (55.4%)、 悪心 (20.8%)、 腹痛 (10.7%)、 嘔吐 (10.4%)		便秘	胆管系障害		肝酵素上昇 (AST、ALT、 ALP、 $\gamma$ -GTP 上昇等)	高ビリルビン血症
	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満																																
(中略)																																			
胃腸障害	下痢 (56.1%)、 悪心 (21.6%)、 嘔吐 (11.0%)、 腹痛 (10.9%)		便秘																																
胆管系障害	肝酵素上昇 (AST、ALT、 ALP、 $\gamma$ -GTP 上昇等) (12.2%)		高ビリルビン血症																																
	10%以上	5%以上 10%未満	5%未満																																
(中略)																																			
胃腸障害	下痢 (55.4%)、 悪心 (20.8%)、 腹痛 (10.7%)、 嘔吐 (10.4%)		便秘																																
胆管系障害		肝酵素上昇 (AST、ALT、 ALP、 $\gamma$ -GTP 上昇等)	高ビリルビン血症																																
<p>16. 薬物動態                      16.1 血中濃度                      (中略)  <u>進行性線維化を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 3 に示す<sup>4)</sup>。</u>                      表 3 進行性線維化を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"> <thead> <tr> <th></th> <th>用量補正後トラフ血漿中濃度 [ng/mL/mg]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体集団(311 例)</td> <td>0.0767 (71.9)</td> </tr> <tr> <td>日本人集団(49 例)</td> <td>0.107 (60.5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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</p>			用量補正後トラフ血漿中濃度 [ng/mL/mg]	全体集団(311 例)	0.0767 (71.9)	日本人集団(49 例)	0.107 (60.5)	<p>16. 薬物動態                      16.1 血中濃度                      (中略)                      ← 追記</p>																											
	用量補正後トラフ血漿中濃度 [ng/mL/mg]																																		
全体集団(311 例)	0.0767 (71.9)																																		
日本人集団(49 例)	0.107 (60.5)																																		

効能又は効果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 (中略) <u>&lt;進行性線維化を伴う間質性肺疾患&gt;</u> 17.1.4 <u>国際共同第Ⅲ相試験(1199.247 試験)</u> 進行性線維化を伴う間質性肺疾患<sup>†</sup>患者 663 例(日本人 108 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。その結果、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 4 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。<sup>4)</sup>ベースラインからの FVC の平均変化量の推移を図 4 に示す。 <sup>†</sup>特発性肺線維症以外の間質性肺疾患と診断され、胸部 HRCT での線維化の広がり肺全野の 10%超で確認され、かつ医師により適切と考えられた疾患管理を行ったにもかかわらずスクリーニング前の 24 カ月以内において次の i)~iv)のいずれかの間質性肺疾患の進行性の基準を満たす患者を対象とした。 i) %FVC の 10%以上の減少(相対変化量)がみられる ii) %FVC の 5%以上、10%未満の減少(相対変化量)がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある iii) %FVC の 5%以上、10%未満の減少(相対変化量)がみられ、かつ、胸部画像上での線維化変化の増加がみられる iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化変化の増加がみられる</p> <p>表 4 FVC の年間減少率 (mL/年)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2" style="text-align: center;">1199.247 試験</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">本剤群</th> <th style="text-align: center;">プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FVC の年間減少率</td> <td style="text-align: center;">-80.8</td> <td style="text-align: center;">-187.8</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]<sup>a)</sup></td> <td style="text-align: center;">[-110.4, -51.2]</td> <td style="text-align: center;">[-216.9, -158.6]</td> </tr> <tr> <td>(例数)</td> <td style="text-align: center;">(332)</td> <td style="text-align: center;">(331)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群との差</td> <td style="text-align: center;">107.0</td> <td rowspan="2" style="text-align: center;">/</td> </tr> <tr> <td>[95%信頼区間]<sup>a)</sup></td> <td style="text-align: center;">[65.4, 148.5]</td> </tr> <tr> <td>p 値<sup>a)b)</sup></td> <td style="text-align: center;">p&lt;0.0001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ベースライン(mL)</td> <td style="text-align: center;">2340.1±740.2 (332)</td> <td style="text-align: center;">2321.1±728.0 (331)</td> </tr> <tr> <td>投与 52 週時(mL)</td> <td style="text-align: center;">2271.8±783.0 (265)</td> <td style="text-align: center;">2157.8±733.0 (274)</td> </tr> <tr> <td>変化量(mL)</td> <td style="text-align: center;">-75.1±250.8 (265)</td> <td style="text-align: center;">-181.1±220.0 (274)</td> </tr> </tbody> </table> <p>平均値±標準偏差(例数) a) 投与群、HRCT の画像パターン、ベースライン時の FVC (mL)、投与群と時間の交互作用及びベースライン時の FVC と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル b) 有意水準両側 5%、全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる集団における本剤群とプラセボ群の比較について Hochberg 法により仮説検定の多重性を調整</p>		1199.247 試験		本剤群	プラセボ群	FVC の年間減少率	-80.8	-187.8	[95%信頼区間] <sup>a)</sup>	[-110.4, -51.2]	[-216.9, -158.6]	(例数)	(332)	(331)	プラセボ群との差	107.0	/	[95%信頼区間] <sup>a)</sup>	[65.4, 148.5]	p 値 <sup>a)b)</sup>	p<0.0001		ベースライン(mL)	2340.1±740.2 (332)	2321.1±728.0 (331)	投与 52 週時(mL)	2271.8±783.0 (265)	2157.8±733.0 (274)	変化量(mL)	-75.1±250.8 (265)	-181.1±220.0 (274)	<p>17. 臨床成績 (中略) ← 追記</p>
		1199.247 試験																														
	本剤群	プラセボ群																														
FVC の年間減少率	-80.8	-187.8																														
[95%信頼区間] <sup>a)</sup>	[-110.4, -51.2]	[-216.9, -158.6]																														
(例数)	(332)	(331)																														
プラセボ群との差	107.0	/																														
[95%信頼区間] <sup>a)</sup>	[65.4, 148.5]																															
p 値 <sup>a)b)</sup>	p<0.0001																															
ベースライン(mL)	2340.1±740.2 (332)	2321.1±728.0 (331)																														
投与 52 週時(mL)	2271.8±783.0 (265)	2157.8±733.0 (274)																														
変化量(mL)	-75.1±250.8 (265)	-181.1±220.0 (274)																														

改 訂 後	改 訂 前
 <p>患者数 プラセボ群 325 326 325 320 311 296 274 ニンテダニブ群 326 320 322 314 298 285 265</p> <p>図4 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>本試験の最終解析時における副作用発現割合は 81.9%(272/332 例)であった。主な副作用は、下痢 214 例(64.5%)、悪心 82 例(24.7%)及び嘔吐 44 例(13.3%)であった。</p>	<p>← 追記</p>
<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) <math>\alpha</math>、<math>\beta</math> 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、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患及び進行性線維化を伴う間質性肺疾患の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する<sup>15),17)</sup>。</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<sup>18),19)</sup>。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-<math>\beta</math> 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<sup>20)</sup>。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<sup>21)</sup>。マウス及びラットのプ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、マウスの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデル、及び慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた <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<sup>22),23),24)</sup>。</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、慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた <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<sup>23),24)</sup>。</p>	<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) <math>\alpha</math>、<math>\beta</math> 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関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する<sup>15),16)</sup>。</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<sup>17),18)</sup>。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-<math>\beta</math> 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<sup>19)</sup>。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<sup>20)</sup>。マウス及びラットのプ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<sup>21),22)</sup>。</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<sup>22)</sup>。</p>

効能又は効果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>4) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1199.247 試験) (2020年5月29日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.3.2、 2.7.4.2、2.7.6.1)</p> <p>24) 社内資料:薬効薬理試験(慢性アレルギー誘発 性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関する マウスモデルにおける作用)(2020年5月29日 承認、CTD 2.6.2.2)</p>	<p>23. 主要文献</p> <p>← 追記</p>

改訂理由

<p><b>承認事項一部変更、「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」の効能追加(令和2年5月29日付)</b></p> <p>「5. 効能又は効果に関連する注意、5.2」 臨床試験の組入れ基準を考慮して、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められるILD患者を選択することが重要であることから設定しました。</p> <p>「11. 副作用」 臨床成績の項で示した4つの国際共同第Ⅲ相臨床試験において報告された副作用を合算して算出した発現割合に基づき、改訂しました。</p> <p>「16. 薬物動態、16.1 血中濃度」 1199.247試験において得られた、定常状態時のトラフ血漿中濃度値を記載しました。</p> <p>「17. 臨床成績、17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(1199.247試験)」 1199.247試験における有効性及び安全性の結果は、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」 進行性線維化を伴う間質性肺疾患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」 進行性線維化を伴う間質性肺疾患に関する主要文献を記載しました。</p>
---

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.290 (2020年7月上旬発行予定)」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

015095