

**オフエブ®カプセル 100 mg
オフエブ®カプセル 150 mg
に係る
医薬品リスク管理計画書**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

オフェブカプセル 100 mg, オフェブカプセル 150 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オフェブカプセル 100 mg オフェブカプセル 150 mg	有効成分	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
製造販売業者	日本ベーリンガーインゲルハイム 株式会社	薬効分類	87399
提出年月		平成29年10月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
下痢, 悪心等の消化器症状	4	間質性肺炎	9	該当なし	15
肝機能障害	5	重篤な皮膚障害	10		
血栓塞栓症	6	出血	11		
血小板減少	7	顎骨壊死	12		
消化管穿孔	7	創傷治癒遅延	13		
		中等度又は高度の肝機能障害 (Child Pugh B, C) 患者への 投与	14		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性					16

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	17
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (全例調査)	17
特発性肺線維症患者 (IPF) を対象に, オフェブカ プセルを長期間経口投与したときの安全性を検討 する製造販売後臨床試験	18
特発性肺線維症患者を対象に, ピルフェニドン治 療に加えオフェブカプセルを長期投与した際の, 忍容性, 安全性を検討する製造販売後臨床試験	19
FVC の軽度障害が認められる特発性肺線維症患 者を対象に, 細胞外マトリックスのターンオーバ ーによるバイオマーカーの変化に対するニンテダ ニブの効果を検討する製造販売後臨床試験	21
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 (全例調査)	23
FVC の軽度障害が認められる特発性肺線維症患 者を対象に, 細胞外マトリックスのターンオーバ ーによるバイオマーカーの変化に対するニンテダ ニブの効果を検討する製造販売後臨床試験	23

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	24
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材 (オフェブ適正使用ガイド) の作成と提供	24
患者向け資材 (オフェブを服用される患者さん へ) 作成と提供	24

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 10 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都品川区大崎 2-1-1 ThinkPark Tower
氏 名：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
代表取締役社長 青野 吉晃

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015 年 7 月 3 日	薬効分類	87399
再審査期間	10 年	承認番号	カプセル 100mg 22700AMX00693000 カプセル 150mg 22700AMX00694000
国際誕生日	2014 年 10 月 15 日		
販売名	オフエブカプセル 100 mg, オフエブカプセル 150 mg		
有効成分	ニンテダニブエタンスルホン酸塩		
含量及び剤型	1 カプセル中にニンテダニブとして 100 mg, 150 mg を含有		
用法及び用量	通常、成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量する。		
効能又は効果	特発性肺線維症		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用		

	成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	

変更の履歴

前回提出日

平成 28 年 12 月 9 日提出

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査（全例調査）の実施計画書及び実施要綱改訂
2. 医薬品安全性監視計画の概要に，特定使用成績調査の調査票記入対象症例に関する記載を追加
3. 医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の一覧の記載変更

変更理由：

1. 特定使用成績調査（全例調査）の登録のみへの移行のため
2. 特定使用成績調査（全例調査）の登録のみへの移行のため
3. 最新状況に更新したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
下痢, 悪心等の消化器症状	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>特発性肺線維症患者を対象とした第 III 相国際共同試験（試験 1199.32 及び 1199.34）で、器官別大分類にみて本剤群の 76.5%（488/638 名）及びプラセボ群の 39.7%（168/423 名）に胃腸障害が報告された。そのうちプラセボ群より本剤群で多く認められた有害事象は、下痢 62.4%（398/638 名）、悪心 24.5%（156/638 名）、嘔吐 11.6%（74/638 名）、腹痛 8.8%（56/638 名）及び上腹部痛 6.4%（41/638 名）であった。</p> <p>同試験の日本人患者（126 名）では、本剤群の 89.5%（68/76 名）及びプラセボ群の 40.0%（20/50 名）に胃腸障害が報告された。そのうちプラセボ群より本剤群で多く認められた有害事象は、下痢 75.0%（57/76 名）、悪心 19.7%（15/76 名）、嘔吐 13.2%（10/76 名）、便秘 13.2%（10/76 名）、上腹部痛 6.6%（5/76 名）、腹痛 5.3%（4/76 名）及び胃炎 5.3%（4/76 名）であった。</p> <p>胃腸障害を発現した患者の大多数でその重症度は軽度又は中等度であり、用量減量又はそれ以外の方法で管理可能であったが、重篤な事象（3.3%）も発現していること、高い頻度で発現する有害事象であることから、下痢、悪心等の消化器症状は重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療関係者向け資材の作成、配布2. 患者向け資材の作成、配布 <p>【選択理由】</p>

	<p>早期に下痢，悪心等の消化器症状に対処することで，本剤による治療が継続できるように，医療関係者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供し，本剤使用上の注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>特発性肺線維症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（試験1199.32及び1199.34）で，本剤群の13.6%（87/638名）及びプラセボ群の2.6%（11/423名）に有害事象として肝酵素上昇が認められ，同試験における日本人患者（126名）では，本剤群の39.5%（30/76名）及びプラセボ群の8.0%（4/50名）に有害事象として肝酵素上昇が認められた。</p> <p>また，同第Ⅲ相試験で，本剤群の1.6%（10/638名）及びプラセボ群0.2%（1/423名）に，肝不全，肝線維症，肝硬変，及びその他肝損傷（SMQを適用）に分類される注目すべき有害事象が認められた。</p> <p>同様の日本人集団解析では，本剤群2.6%（2/76名）及びプラセボ群0%（0/50名）であった。</p> <p>重篤な事象も発現していること，高い頻度で発現する有害事象であることから重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし，通常の医薬品安全性監視活動に加え，当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに，集積した安全性情報を適切に評価し，追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供し，また，集積検討結果に基づいて適切な対応をすることで，本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>

血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

特発性肺線維症患者を対象とした第 III 相国際共同試験（試験 1199.32 及び 1199.34）では、本剤群の 3.8%（24/638 名）及びプラセボ群の 2.4%（10/423 名）に塞栓症及び血栓症に分類される有害事象が報告されている。静脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は投与群間で同様（本剤群 1.1%，プラセボ群 1.2%）であったが、動脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は本剤群で高かった（本剤群 2.5%，プラセボ群 0.7%）。また、本剤と同様に血管新生阻害作用を有するスニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、及び VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ（遺伝子組換え）では、癌患者を対象とした臨床試験において血栓・塞栓関連事象の発現が認められている。

以上より、血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成，配布
 2. 患者向け資材の作成，配布

【選択理由】

医療関係者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をすることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。

血小板減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後では血小板減少の報告があり，出血に至った重篤な症例も報告されていることから，血小板減少を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし，通常の医薬品安全性監視活動に加え，特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し，また，集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで，本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>
消化管穿孔	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 特発性肺線維症患者を対象とした第III相国際共同試験（試験1199.32及び1199.34）では，本剤群の0.3%（2/638名）及びプラセボ群の0%（0/423名）に消化管穿孔に分類される有害事象が報告されている。また，本剤と同様にVEGFRを介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤（ベバシズマブ（遺伝子組換え），スニチニブリンゴ酸塩，ソラフェニブトシル酸塩）を投与された癌患者において消化管穿孔が報告されている。 以上より，消化管穿孔を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査

	<p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をすることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>
--	--

重要な潜在的リスク

間質性肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

特発性肺線維症患者を対象とした第 III 相国際共同試験（試験 1199.32 及び 1199.34）では、間質性肺疾患の報告はなかったが、非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした第 III 相臨床試験では、間質性肺疾患の発現割合は、試験 1199.13 では本剤群 1.4%、プラセボ群 0.8%、試験 1199.14 では本剤群 0.6%、プラセボ群 0.8%であった。なお、当該試験における本剤の投与量は 200 mg1 日 2 回であり、すべての患者が試験 1199.13 ではドセタキセル、試験 1199.14 ではペメトレキセドとの併用療法を行っていた。

特発性肺線維症患者に対する臨床試験において、本剤の投与に関連する間質性肺炎の発現は認められていないが、特発性肺線維症の増悪と間質性肺炎の鑑別は困難であり、発現の可能性を否定できない。

以上より、間質性肺炎を潜在的なリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成、配布
 2. 患者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。

重篤な皮膚障害

重要な潜在的リスクとした理由：

特発性肺線維症患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（試験 1199.32 及び 1199.34）で、発疹（Rash）に分類される注目すべき有害事象の発現割合は、本剤群 6.9%（44/638 名）、プラセボ群 9.0%（38/423 名）であり、同様の日本人集団解析では、本剤群 7.9%（6/76 名）、プラセボ群 20.0%（10/50 名）であった。

特発性肺線維症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、重篤な発疹や光線過敏性皮膚障害を示す有害事象の報告は認められなかったが、本剤と同様に血管新生阻害作用を有する一部の薬剤では、癌患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚及び皮下組織障害の発現が認められている。

以上より、重篤な皮膚障害を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 重篤な皮膚障害の発現は認められていないため、通常のリスク最小化活動として、添付文書への記載はしない。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成，配布
 2. 患者向け資材の作成，配布

【選択理由】

医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。

出血	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤と同様に VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤（ベバシズマブ（遺伝子組換え）、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩）では出血リスクの上昇が知られており、VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害することにより血小板と内皮細胞の恒常性が破綻することにより発現すると考えられている（Verheul HMW et al. <i>Nat Rev Cancer</i>. 7: 475-485, 2007）。出血リスクのある患者（遺伝的な出血素因を有する患者、高用量の抗凝固剤治療を行っている患者）が除外された、特発性肺線維症患者を対象とした第 III 相国際共同試験（試験 1199.32 及び 1199.34）では、本剤群の 10.3%（66/638 名）及びプラセボ群の 7.8%（33/423 名）で出血に分類される有害事象が認められ、大多数の事象は非重篤であり、もっとも多く報告されたのは鼻出血であった。</p> <p>以上より、発現に注意が必要な事象であることから、出血を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>速やかに網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、市販直後調査や当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>

顎骨壊死	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>特発性肺線維症患者を対象とした第 III 相国際共同試験(試験 1199.32 及び 1199.34)では、顎骨壊死又は骨壊死は報告されていないが、本剤の癌を対象とした臨床試験において顎骨壊死が認められている。また、類薬 [血管内皮増殖因子受容体阻害剤] において、投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中又は投与経験のある患者であった。</p> <p>以上より、顎骨壊死を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>速やかに網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>

創傷治癒遅延

重要な潜在的リスクとした理由：

VEGFR 阻害作用を有する薬剤において創傷治癒の遅延リスクが認められていること、VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害することにより血小板と内皮細胞の恒常性が破綻することにより発現すると考えられている (Verheul HMW et al. *Nat Rev Cancer*. 7: 475-485, 2007)。

以上より、発現に注意が必要な事象であることから、創傷治癒遅延を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

速やかに網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成，配布
 2. 患者向け資材の作成，配布

【選択理由】

医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。

中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与

重要な潜在的リスクとした理由：

承認時までの臨床試験では肝機能障害のある患者（AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える患者，ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者）は除外されており，中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）を有する患者におけるニンテダニブの有効性・安全性は検討されていない。

また，肝障害（Child Pugh A, B）を有する患者を対象とした海外の第 I 相試験（1199.200）において，健康成人と比較してニンテダニブ 100mg 単回投与時に軽度肝障害（Child Pugh A）を有する患者では， C_{max} と AUC が 2.2 倍高くなり，中等度肝障害（Child Pugh B）を有する患者では， C_{max} が 7.6 倍、AUC が 8.7 倍高くなることが示された。中等度及び高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）のある患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用は避けることとされており，投与した場合は，血中濃度の過度な上昇による重篤な副作用の発現が否定できない。

以上より，中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

当該情報に関して，市販後使用実態下での情報を入手した場合，評価を行い，必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成，配布

【選択理由】

医療関係者向け資材を用いて情報提供し，また，集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで，本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

有効性に関する検討事項	
使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 長期の使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期の使用実態下における有効性の検討を目的とし、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報を収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（全例調査）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：下痢，悪心等の消化器症状，肝機能障害，血栓塞栓症，血小板減少，消化管穿孔</p> <p>重要な潜在的リスク：間質性肺炎，重篤な皮膚障害，出血，顎骨壊死，創傷治癒遅延，中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与</p> <p>【目的】</p> <p>特発性肺線維症の患者を対象に，使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査方法：全例調査</p> <p>登録期間：<u>本剤の販売開始日から承認条件が解除される日まで*</u></p> <p>調査期間：<u>本剤の販売開始日から2020年6月30日（予定）まで</u></p> <p>観察期間：本剤投与開始後104週間</p> <p>* <u>調査票記入対象症例は，2017年10月15日までに本剤の投与を開始した症例及び調査依頼者が調査票記入を必要と判断した症例とする。2017年10月16日以降に本剤の投与を開始した症例については，承認条件が解除されるまでの間は症例登録のみ継続する。詳細な情報の入手が必要となった場合は調査票に記入を依頼する。</u></p> <p>予定症例数：1000例（安全性解析対象症例として）</p> <p>例数設定の根拠：実施可能性を踏まえて予定例数を1000例と設定する。なお，当該設定においては0.3%の発現頻度の事象を95%以上の確率で1例以上検出できる精度を有する。また，国際共同第III相試験2試験の併合データにおいて，AST又はALTの基準値上限の5倍以上の増加が発現した割合は2.2%であり，閾値を2.2%とすると，仮に真の発現リスクが閾値の2倍以上であっても閾値4.4%に対する検出力が90%以上となるように推定精度を担保した上で，当該事象の発現を確認するためには626例が必要と算出される。</p> <p>重点調査項目：下痢，悪心等の消化器症状，肝機能障害，血栓塞栓症，消化管穿孔，出血，薬剤性間質性肺炎</p>	

	<p>【実施計画の根拠】 使用実態下における本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目になる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
<p>特発性肺線維症患者（IPF）を対象に、オフエブカプセルを長期間経口投与したときの安全性を検討する製造販売後臨床試験</p>	
	<p>【目的】 本試験の主要目的は、第 III 相試験（1199.32 試験又は 1199.34 試験）で本剤の 1 年間投与と追跡調査期間を完了した特発性肺線維症患者を対象に、本剤を長期間投与した時の安全性を検討することである。 承認時までには治験として実施していた本試験を、承認後に製造販売後臨床試験に切り替えたものである。</p> <p>【実施計画】 試験方法：非盲検，多施設共同，延長試験 患者数 総患者数：約 750 名（承認時点での投与継続中の日本人は 44 名） 治療群ごと：本剤 150mg 1 日 2 回投与群：約 600 名 本剤 100mg 1 日 2 回投与群：約 150 名 対象疾患：特発性肺線維症（IPF） 主な選択基準：1199.32 試験又は 1199.34 試験で本剤の 1 年間投与と追跡調査期間を完了した患者 被験薬：Nintedanib 用量：300mg（150mg1 日 2 回），200mg（100mg1 日 2 回） 投与方法：経口投与 投与期間：投与期間は患者によって異なる。投与中止基準に該当した場合は投与を中止する。 試験期間は計 6.5 年程度と予想される。 国内では、個々の患者の治療の打ち切り、製造販売後臨床試験依頼者による試験の中止基準に</p>

	<p>合致する，又はすべての試験参加施設で本剤の市販薬が処方可能となるまで試験を継続する。 有効性評価項目：該当せず 安全性評価項目：有害事象及び身体所見（体重，バイタルサイン，臨床検査を含む） 解析方法：有害事象とその他の安全性パラメータの記述統計量を算出する。</p> <p>【実施計画の根拠】 第III相（二重盲検）プラセボ対照試験（1199.32試験又は1199.34試験）に参加し，1年間の投与期間とその後の追跡調査期間を完了したすべての患者のうち，治験薬が奏効したと考えられ，かつ，その投与を希望する患者にnintedanibを投与することが今回の延長試験の目的である。また，nintedanibを長期間投与したときのIPF患者の忍容性と安全性を検討し，生存調査も目的としている。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 節目となる時期：日本人データカットオフ時 その根拠：日本人データカットオフ後試験結果をまとめるため</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目になる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無を含めて，医薬品安全性監視計画の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。</p>
	<p>特発性肺線維症患者を対象に，ピルフェニドン治療に加えオフェブカプセルを長期投与した際の，忍容性，安全性を検討する製造販売後臨床試験</p>
	<p>【目的】 本試験の主要な目的は，本剤の前試験（1199.31）を完了した特発性肺線維症患者を対象とし，ピルフェニドン治療に加え本剤を長期間投与した際の，忍容性及び安全性を検討することである。 副次的な目的として，ピルフェニドン治療に加え本剤を長期間投与した際の有効性を探索的に検討する。</p> <p>【実施計画】 試験方法：非盲検試験 患者数：約20名（承認時点での投与継続例は6名） 対象疾患：特発性肺線維症（IPF） 主な選択基準：1199.31試験をピルフェニドンを併用した状態で完了し，現在もピルフェニド</p>

<p>ンの併用を継続中の特発性肺線維症患者</p> <p>被験薬：Nintedanib</p> <p>用量：150mg1日2回</p> <p>投与方法：経口投与</p> <p>投与期間：個々の患者の治療の打ち切り，製造販売後臨床試験依頼者による試験の中止基準に合致する，又はすべての試験参加施設で本剤の市販薬が処方可能となるまで試験を継続する。</p> <p>IPFの病態の悪化がみられた場合（1199.40試験のベースライン時に比べて努力肺活量（FVC）の予測値に対する割合の減少率が10%を超える，又はDLcoの予測値に対する割合の減少率が15%を超える，あるいは肺移植が予定された場合）は投与中止を検討する。</p> <p>有効性評価項目：FVC低下率，DLco低下率，IPF急性増悪</p> <p>安全性評価項目：有害事象，体重，バイタルサイン，臨床検査値</p> <p>解析方法：記述統計的に要約を行う。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>日本人IPF患者を対象として，Nintedanibをピルフェニドン併用あるいは非併用下で短期間投与する安全性及び薬物動態試験（1199.31試験）が実施された。1199.31試験の結果から，ピルフェニドン併用下，Nintedanib 150 mg 1日2回4週間投与までの忍容性が示され，さらなる長期投与試験の実施の妥当性が示唆された。一方，第III相国際共同試験（1199.32/.34）及びそのロールオーバー試験（1199.33）はピルフェニドンを併用禁止としている。本試験（1199.40）は，1) 1199.31試験に参加した患者にとって，試験参加は長期投与試験参加のための前提条件であり，そのような機会を提供する試験が望まれたこと。2) 1199.31試験に参加した少数の患者であっても，Nintedanibとピルフェニドンを長期併用した際の安全性を検討する試験の実施は意義があると考えられたことから，1199.31試験のフォローアップ試験として本試験を計画した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>節目となる時期：治験総括報告書の補遺作成時</p> <p>その根拠：試験結果を解析し，試験終了後に総括報告書補遺を作成するため</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目になる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無を含めて，医薬品安全性監視計画の変更要否について検討を行う。

FVC の軽度障害が認められる特発性肺線維症患者を対象に、細胞外マトリックスのターンオーバーによるバイオマーカーの変化に対するニンテダニブの効果を検討する製造販売後臨床試験

【目的】

各種 ECM ターンオーバーバイオマーカーに対するニンテダニブの効果及びこれら ECM バイオマーカーの変化による疾患進行の予測因子としての可能性について検討する。

【実施計画】

試験方法：12 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験及びそれに引き続き 40 週間，実薬継続投与試験

患者数：約 490 名を登録（スクリーニング）：日本人は 42 名

約 350 名を組み入れ（ランダム化割付け）：日本人は 30 名

ニンテダニブ群：117 名／プラセボ群：233 名

対象疾患：特発性肺線維症（IPF）

主な選択基準：40 歳以上の男性及び女性。

国際ガイドラインの基準に従い IPF と診断されて 3 年未満。

FVC が正常予測値の 80% 以上)

被験薬：ニンテダニブ

用量：300 mg（150 mg 1 日 2 回）

投与方法：経口投与

投与期間：52 週間

有効性の評価：

- 主要評価項目：ベースラインから 12 週後までの血中 CRPM の変化率
- 重要な副次評価項目：52 週後までに疾患進行症例の割合

安全性の評価：有害事象（特に、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象），身体所見，体重，12 誘導心電図，バイタルサイン，臨床検査値

【実施計画の根拠】

IPF の多様な臨床経過を予測することは困難であり，現時点では，個別の臨床経過や治療効果を予測するマーカーがないことから，治療介入の時期を判断する材料に乏しく，早期段階の患者については経過観察とする医師が少なくない。

したがって，早期患者の臨床経過及び治療効果を予測するバイオマーカーを明らかにすることは，IPF 患者の治療・管理において重要な課題の一つであると考えられる。

本試験では，最近発表された PROFILE 試験で IPF の予後予測因子としての可能性が示唆された ECM バイオマーカーについて，更に検証を深めると共に，これら ECM バイオマーカーに対するニンテダニブの効果を検証することを目的としている。この試験の結果によっては，新たな IPF の管理指標のエビデンスを得ることができ，ひいてはより効果的な IPF 治療に繋がることが期待される。

<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 節目となる時期：試験終了時 その根拠：試験結果を解析し，試験終了後に総括報告書を作成するため</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目になる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。・新たな安全性検討事項の有無を含めて，医薬品安全性監視計画の変更要否について検討を行う。
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動の「特定使用成績調査（全例調査）」を参照
FVCの軽度障害が認められる特発性肺線維症患者を対象に，細胞外マトリックスのターンオーバーによるバイオマーカーの変化に対するニンテダニブの効果を検討する製造販売後臨床試験	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供・注意喚起，患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材（オフエブ適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 下痢，悪心等の消化器症状，肝機能障害，血栓塞栓症，血小板減少，消化管穿孔，間質性肺炎，重篤な皮膚障害，出血，顎骨壊死，創傷治癒遅延，中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，下痢，悪心等の消化器症状，肝機能障害，血栓塞栓症，血小板減少，消化管穿孔，薬剤性間質性肺炎，重篤な皮膚障害，出血，顎骨壊死，創傷治癒遅延の早期検出と適切な診断・重症化の予防，治療のための情報を提供する。また，肝機能障害患者への適正使用について情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時にMR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時点等において，製造販売後に得られた安全性情報に基づき，下痢，悪心等の消化器症状，肝機能障害，血栓塞栓症，血小板減少，消化管穿孔，薬剤性間質性肺炎，重篤な皮膚障害，出血，顎骨壊死，創傷治癒遅延の発現状況を評価する。肝機能障害患者への適正使用の状況を確認する。この結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>
患者向け資材（オフエブを服用される患者さんへ）作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 下痢，悪心等の消化器症状，肝機能障害，血栓塞栓症，血小板減少，消化管穿孔，間質性肺炎，重篤な皮膚障害，出血，顎骨壊死，創傷治癒遅延</p> <p>【目的】 本剤による下痢，悪心等の消化器症状，肝機能障害，血栓塞栓症，血小板減少，消化管穿孔，薬剤性間質性肺炎，重篤な皮膚障害，出血，顎骨壊死，創傷治癒遅延の特徴について患者の確実な理解を促し，適切な対処により治療継続を可能とするため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時にMR が提供，説明し，資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。

	<p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告書提出時点等において、製造販売後に得られた安全性情報に基づき、下痢、悪心等の消化器症状、肝機能障害、血栓塞栓症、血小板減少、消化管穿孔、薬剤性間質性肺炎、重篤な皮膚障害、出血、顎骨壊死、創傷治癒遅延の発現状況を評価する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>
--	--

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6カ月後	終了	作成済（2016年4月提出）
特定使用成績調査 （全例調査）	1000例	安全性定期報告時	販売開始から実施	調査終了後の 安全性定期報告時
特発性肺線維症患者（IPF）を対象に，オフェブカプセルを長期間経口投与したときの安全性を検討する製造販売後臨床試験	ニンテダニブ 150mg 1日2回投与群：約600名 ニンテダニブ 100mg 1日2回投与群：約150名 （承認時点での投与継続中の日本人は44名）	安全性定期報告時 日本人データカットオフ時	<u>実施終了</u>	試験終了後
特発性肺線維症患者を対象に，ピルフェニドン治療に加えオフェブカプセルを長期投与した際の，忍容性，安全性を検討する製造販売後臨床試験	約20名 （承認時点での投与継続例は6名）	安全性定期報告時 治験総括報告書の補遺作成時	<u>実施終了</u>	試験終了後

<p>FVC の軽度障害が認められる特発性肺線維症患者を対象に、細胞外マトリックスのターンオーバーによるバイオマーカーの変化に対するニンテダニブの効果を検討する製造販売後臨床試験</p>	<p>患者数：約 490 名を登録（スクリーニング）：日本人は 42 名 約 350 名を組み入れ（ランダム化割付け）：日本人は 30 名 ニンテダニブ群：117 名 プラセボ群：233 名</p>	<p>安全性定期報告時 試験終了時</p>	<p>2016 年 7 月より実施</p>	<p>試験終了後</p>
---	---	---------------------------	-----------------------	--------------

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

追加の医薬品安全性 監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (全例調査)	1000 例	調査終了時	販売開始 から実施	調査終了後の 安全性定期報 告時
FVC の軽度障害が 認められる特発性 肺線維症患者を対 象に、細胞外マトリ ックスのターンオ ーバーによるバイ オマーカーの変化 に対するニンテダ ニブの効果を検討 する製造販売後臨 床試験	患者数：約 490 名 を登録（スクリー ニング）：日本人 は 42 名 約 350 名を組み入 れ（ランダム化割 付け）：日本人は 30 名 ニンテダニブ群： 117 名 プラセボ群：233 名	安全性定期報告時 試験終了時	2016年7月 より実施	試験終了後

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供・注意喚起，患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査に基づく情報提供	実施期間：販売開始から6カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2カ月以内	終了
医療関係者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時点	実施中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時点	実施中