

—— 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

2016年1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
劇薬、処方箋医薬品^{注)}

オフエブ[®] カプセル100mg

オフエブ[®] カプセル150mg

Ofev[®] Capsules 100mg・150mg

(ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤)

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、オフエブ[®]カプセル 100mg・150mg の添付文書を厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知（平成 28 年 1 月 12 日付）による改訂，並びに自主改訂をいたしましたので、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

改訂内容（_____部 追加・改訂）

| 改 訂 後 | 改 訂 前 |
|--|--|
| <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝機能障害のある患者 <u>〔肝機能障害が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害（Child Pugh B）のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害（Child Pugh C）のある患者では使用経験がない。（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）〕</u></p> <p>(2) （以下略、現行のとおり）</p> | <p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝機能障害のある患者 〔肝機能障害が悪化するおそれがある。中等度（Child Pugh B）、高度（Child Pugh C）の肝機能障害ある患者では使用経験がない。（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>(2) （以下略）</p> |
| <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) （略、現行のとおり）</p> <p>(2) <u>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。</u> <u>〔「薬物動態」の項参照〕</u></p> <p>(3) （以下略、現行のとおり）</p> | <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) （略）</p> <p>(2) （以下略）</p> |
| <p>【薬物動態】</p> <p>1. ～5. （略、現行のとおり）</p> <p>6. <u>肝障害患者（外国人データ）</u> <u>肝障害患者に本剤 100mg を単回投与した場合、健康成人に比べて軽度肝障害（Child Pugh A）を有する群では C_{max} が 2.2 倍（90%信頼区間：1.3～3.7）、AUC が 2.2 倍（90%信頼区間：1.2～3.8）上昇し、また中等度肝障害（Child Pugh B）を有する群では C_{max} が 7.6 倍（90%信頼区間：4.4～13.2）、AUC が 8.7 倍（90%信頼区間：5.7～13.1）上昇した。</u></p> <p>7. 高齢者（日本人及び外国人の併合データ） （略、現行のとおり）</p> <p>8. 薬物間相互作用 （以下略、現行のとおり）</p> | <p>【薬物動態】</p> <p>1. ～5. （略、現行のとおり）</p> <p>6. 高齢者（日本人及び外国人の併合データ） （略）</p> <p>7. 薬物間相互作用 （以下略）</p> |

改訂理由

| |
|---|
| <p>厚生労働省医薬・生活衛生安全対策課長通知（平成 28 年 1 月 12 日付）に基づく改訂</p> <p>「重要な基本的注意」の項</p> <p>上記のとおり、中等度の肝機能障害（Child Pugh B）を有する場合、本剤の曝露量が上昇すること、並びに高度の肝機能障害（Child Pugh C）を有する患者では本剤の安全性及び有効性を検討していないことから、留意すべき事項を追記し、注意喚起することといたしました。</p> |
|---|

改訂理由

自主改訂

1. 「慎重投与」の項

肝機能障害 (Child Pugh A、B) を有する被験者を対象とした第I相臨床試験 (海外) において、中等度の肝機能障害 (Child Pugh B) を有する場合、本剤の曝露量が特に上昇する結果が得られていることから、慎重投与に追加記載し注意喚起することといたしました。

2. 「薬物動態」の項

肝機能障害患者 (Child Pugh A、B) における臨床第I相試験の結果が得られたことから、「肝障害患者」の項を追加記載し、注意喚起することといたしました。

P. 4～5 にオフェブ®カプセルの【使用上の注意】全文を記載しておりますので、併せてご参照ください。

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.246 (2016年2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。

オフェブ® カプセル100mg・150mg

改訂後の【使用上の注意】(部追加・改訂)

*2016年1月改訂(第2版)

【警告】

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)】

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
〔動物(ラット、ウサギ)を用いた生殖発生毒性試験で、催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

特発性肺線維症

【用法・用量】

通常、成人にはニンテダニブとして1回150mg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100mgの1日2回投与へ減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 下痢、悪心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえで、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
- (2) AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中断を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
〔重要な基本的注意〕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
〔肝機能障害が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害(Child Pugh B)のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害(Child Pugh C)のある患者では使用経験がない。(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)〕
- (2) 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者
〔血栓塞栓症の発現を助長する可能性がある。〕
- (3) 出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者
〔出血リスクを助長する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び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。肝機能障害のある患者に投与する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。
- * (2) 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。
〔薬物動態〕の項参照

- (3) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

3. 相互作用

本剤に関わる主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であり、加水分解産物はその後グルクロン酸抱合酵素(UGT)によりグルクロン酸抱合体に代謝される。また、本剤はP-糖蛋白の基質である。

〔薬物動態〕の項参照

【併用注意】(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|--|---|
| P-糖蛋白阻害剤 エリスロマイシン シクロスポリン等 | ケトコナゾールとの併用によりニンテダニブのAUCが約1.6倍、C _{max} が約1.8倍に上昇した。P-糖蛋白阻害剤との併用時は観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与の中断、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。 〔薬物動態〕の項参照 | 本剤はP-糖蛋白の基質であり、P-糖蛋白の阻害により本剤の曝露が上昇する可能性がある。 |
| P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort)、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等 | リファンピシンとの併用によりニンテダニブのAUCが約50%、C _{max} が約60%まで減少した。P-糖蛋白誘導剤との併用により、本剤の作用が減弱する可能性がある。P-糖蛋白誘導作用のない又は少ない薬剤の選択を検討すること。 〔薬物動態〕の項参照 | 本剤はP-糖蛋白の基質であり、P-糖蛋白の誘導により本剤の曝露が低下する可能性がある。 |

4. 副作用

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。

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)

(1) 重大な副作用

- 1) 重度の下痢(3.3%^(注1))：重度の下痢があらわれることがある。下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕の項参照
- 2) 肝機能障害(0.9%^(注1))：肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を実施し観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中断し、適切な処置を実施すること。
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕及び「重要な基本的注意」の項参照
- 3) 血栓塞栓症(静脈血栓塞栓(頻度不明)、動脈血栓塞栓(0.5%^(注1)))：血栓塞栓症があらわれることがある。血栓塞栓症の徴候がみられる場合は本剤による治療の中断を検討し、適切な処置を行うこと。
- 4) 消化管穿孔(0.2%^(注1))：消化管穿孔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、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行い、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎(頻度不明)：本剤の癌を対象とした臨床試験で間質性肺炎がみられており、胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性の間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 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)の全体集団の発現率に基づく。

(2) その他の副作用^{注2)}

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治療の中断を行うなど適切な処置を行うこと。

| | 10%以上 | 5%以上10%未満 | 5%未満 |
|------------|---|-----------|----------|
| 代謝及び栄養障害 | 食欲減退(14.5%) | 体重減少 | |
| 血管障害 | | | 高血圧 |
| 胃腸障害 | 下痢(67.1%)、悪心(11.8%) | 腹痛 | 嘔吐、便秘 |
| 肝胆道系障害 | 肝酵素上昇(AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GTP上昇等)(27.6%) | | 高ビリルビン血症 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | 発疹 |
| 神経障害 | | | 頭痛 |
| その他 | | | 出血 |

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。

5. 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているため慎重に投与すること。

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女性には投与しないこと。

[動物(ラット、ウサギ)を用いた生殖発生毒性試験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。]

(2) 妊娠可能な女性には本剤の投与中及び投与終了の少なくとも3カ月後までは適切な避妊措置をとること。

(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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児における本剤の安全性、有効性は確立していない。

[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

服用時

(1) 服薬を忘れた場合は、次の服薬スケジュール(朝又は夕方)から推奨用量で再開すること。本剤の1日最大用量300mgを超えて服薬しないこと。

(2) カプセルは嚙まずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

薬剤交付時

(3) 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。]

(4) 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装^{注3)}のまま調剤を行うことが望ましい。

注3) 1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。

9. その他の注意

(1) 本剤との因果関係は明確ではないが、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(VEGFR)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。

(2) 反復投与毒性試験で、ラットでは出血及び壊死を伴う切歯の破折が認められ、ラット及びサルでは、成長中の骨で骨端成長板の肥厚が認められた。

日本ベ-リング-インゲルハム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号