

チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤

劇薬，処方箋医薬品[※]

オフェブ[®] カプセル100mg

オフェブ[®] 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

市販直後調査 最終報告

謹啓

平素は格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、オフェブ[®]カプセルは特発性肺線維症を効能・効果とし、2015年8月31日より販売を開始し、6カ月間の市販直後調査を実施いたしました。市販直後調査におきましては、ご多忙にもかかわらず多大なご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、承認日（2015年7月3日）から2016年2月29日までにご報告いただきました副作用をまとめましたので、ご高覧くださいますようお願い申し上げます。

今後とも、本剤のご使用に際しましては、適正使用にご注意いただくとともに、副作用が発現した場合には適切な処置を行っていただき、速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡賜りますよう、ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

謹白

2016年6月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

1. 市販直後調査の概要

製品名	オフェブ®カプセル 100mg・150mg
効能・効果	特発性肺線維症
調査実施期間	2015年8月31日～2016年2月29日
調査対象医療機関数	1,221施設
推定患者数	約1,500人
副作用報告症例数	223例361件（うち重篤な副作用報告症例数51例66件）

2. 副作用の発現状況

承認日（2015年7月3日）以降2016年2月29日までに報告された副作用発現状況は後述（P6～P7）のとおりです。調査期間中に報告された副作用は223例361件であり、重篤な副作用は51例66件、非重篤な副作用は172例295件でした。

2件以上報告されている重篤な副作用は、「特発性肺線維症」（12件）、「肝障害」（7件）、「食欲減退」（5件）、「肝機能異常」（4件）、「間質性肺疾患」、「死亡」（各3件）、「脳梗塞」、「心不全」、「肺障害」、「下痢」、「悪心」、「血小板数減少」、「肝酵素上昇」（各2件）でした。

また、非重篤な副作用のうち3件以上報告された事象は、「下痢」（58件）、「肝酵素上昇」（33件）、「肝機能異常」（30件）、「食欲減退」、「悪心」（各22件）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（16件）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」（13件）、「肝障害」（11件）、「特発性肺線維症」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」（各5件）、「腹痛」、「嘔吐」、「倦怠感」（各4件）、「発疹」、「血中アルカリホスファターゼ増加」、「血中ビリルビン増加」（各3件）でした。

上記以外の肝機能障害関連事象として、「黄疸」、「肝炎」（各1件、重篤）、「胆汁うっ滞」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「肝機能検査異常」（各1件、非重篤）が報告されています。

その他の副作用の報告状況は、P6～P7の表「報告副作用集計」をご参照ください。

3. 本剤の適正使用について

3.1 肝機能障害のある患者への投与について

肝機能障害のある患者への本剤の投与に際しては、以下にご留意ください。

- 本剤の投与開始前に必ず肝機能検査（AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等）を行い、肝機能障害の有無を確認してください。
- 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、本剤の使用は避けてください。
- 投与された場合は、血中濃度が過度に上昇し、重篤な副作用が発現する可能性があります。

また、本剤の添付文書の抜粋を以下にお示ししますので、ご参照ください。

【使用上の注意】（抜粋）

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. 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〕

【薬物動態】（抜粋）

6. 肝障害患者（外国人データ）

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 Cmax 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 Cmax 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。

※ 参考：Child Pugh 分類について

Child Pugh 分類は、肝機能障害の程度を示す指標です。肝硬変・肝不全等の重篤な肝疾患を合併している場合、患者の重症度の評価に用いられる分類です。下記疾患に該当しない患者は Child Pugh 分類に該当しません。なお、Child Pugh 分類を使用する疾患は以下のとおりです。

- ・肝硬変、肝不全
- ・ウイルス性肝炎（B 型・C 型肝炎）
- ・アルコール性肝炎
- ・原発性胆汁性肝硬変（PBC）や、その他の類似疾患
- ・肝癌（原発性）

Child Pugh 分類は、脳症、腹水、血清ビリルビン濃度、血清アルブミン濃度、プロトロンビン活性値の 5 項目を 1～3 点で評価し、合計した総スコアでクラス・重症度を判定します。

スコア	1	2	3
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン (mg/dL)	<2	2.0～3.0	>3.0
血清アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8～3.5	<2.8
プロトロンビン活性値 (%)	>70	40～70	<40

総スコア	クラス	重症度
5～6	A	軽度
7～9	B	中等度
10～15	C	高度

Pugh RN. et al: BrJ Surg 1973; 60(8): 646-649 より改変

3.2 肝機能障害関連事象について

市販直後調査期間において、本剤投与後に肝機能障害あるいは肝関連の臨床検査値の異常などの副作用の発現が報告されています。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してください。異常が認められた場合には減量又は投与を中断し、適切な処置を実施してください。本剤の添付文書の抜粋を以下にお示ししますので、ご参照ください。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

- (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。

2. 重要な基本的注意

- (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]

4. 副作用

- (1) 重大な副作用
- 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。

3.3 下痢, 悪心について

市販直後調査期間において、本剤投与後に下痢あるいは悪心の発現が報告されています。本剤投与後にこれら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上、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してください。本剤の添付文書の抜粋を以下にお示ししますので、ご参照ください。

<用法・用量に関連する使用上の注意> (抜粋)

- (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、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。

4. 副作用

(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。

本剤の適正使用ガイドに、上述の肝機能障害のある患者、肝機能障害、下痢、悪心などの副作用に関する注意事項等を記載しておりますので、合わせてご参照ください。

オフエブ®カプセル 報告副作用集計

(2016年2月29日現在)

器官別大分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
感染症および寄生虫症 (7件)	* 気管支肺アスペルギルス症	1	0	1
	* 気道感染	0	1	1
	* 感染再燃	0	1	1
	* 肺炎	1	0	1
	* 鼻咽頭炎	0	1	1
	* インフルエンザ	0	1	1
	* インフルエンザ性肺炎	1	0	1
血液およびリンパ系障害 (3件)	* 血小板減少症	1	0	1
	* 好酸球増加症	0	1	1
	* 出血性素因	0	1	1
免疫系障害 (1件)	* 過敏症	0	1	1
代謝および栄養障害 (28件)	食欲減退	5	22	27
	* 低ナトリウム血症	0	1	1
精神障害 (1件)	* 神経過敏	0	1	1
神経系障害 (5件)	* 脳梗塞	2	0	2
	* 意識消失	1	0	1
	* 浮動性めまい	0	1	1
	* 感覚鈍麻	0	1	1
耳および迷路障害 (1件)	* 耳鳴	0	1	1
心臓障害 (6件)	* 急性心筋梗塞	1	0	1
	* 心筋梗塞	1	0	1
	* 心肺停止	1	0	1
	* 冠動脈狭窄	1	0	1
	* 心不全	2	0	2
血管障害 (2件)	* 大動脈瘤破裂	1	0	1
	* ほてり	0	1	1
呼吸器, 胸郭および縦隔障害 (35件)	* 気縦隔症	0	2	2
	* 特発性肺線維症*	12	5	17
	間質性肺疾患	3	0	3
	* 呼吸困難	1	1	2
	* 低酸素症	0	2	2
	喀血	0	1	1
	湿性咳嗽	0	1	1
	* 痰貯留	0	2	2
	* 発声障害	0	1	1
	* 肺障害	2	0	2
	鼻出血	0	2	2
	胃腸障害 (106件)	* 胃腸障害	0	1
胃腸出血		1	0	1
吐血		0	1	1
下痢		2	58	60
便秘		0	1	1
* 粘液便		0	1	1
軟便		0	2	2
腹痛		1	4	5
上腹部痛		0	2	2
腹部不快感		0	1	1

(次ページに続く)

器官別大分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
胃腸障害	悪心	2	22	24
	嘔吐	0	4	4
	* 出血性十二指腸潰瘍	1	0	1
	* 口内炎	0	1	1
	* 齲歯	0	1	1
肝胆道系障害 (55 件)	* 胆汁うっ滞	0	1	1
	* 黄疸	1	0	1
	肝機能異常	4	30	34
	* 肝炎	1	0	1
	肝障害	7	11	18
皮膚および皮下組織障害 (4 件)	* 紅斑	0	1	1
	発疹	0	3	3
筋骨格系および結合組織障害 (1 件)	* 筋痙縮	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態 (14 件)	* 発熱	1	2	3
	* 無力症	0	2	2
	* 倦怠感	1	4	5
	* 悪寒	0	1	1
	* 死亡	3	0	3
臨床検査 (91 件)	* 血中乳酸脱水素酵素増加	0	1	1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	3	3
	* アミラーゼ増加	0	1	1
	* 国際標準比減少	0	1	1
	* 血小板数減少	2	1	3
	* 好酸球数増加	0	1	1
	* 白血球数減少	0	1	1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	16	16
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	13	13
	血中ビリルビン増加	0	3	3
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5	5
	* 肝機能検査値上昇	0	1	1
	肝酵素上昇	2	33	35
	* 抗好中球細胞質抗体陽性	0	1	1
	* 血中ブドウ糖増加	0	1	1
	* C-反応性蛋白増加	0	2	2
	* 血中クレアチニン増加	0	1	1
	* 血中ナトリウム減少	0	1	1
体重減少	0	1	1	
傷害、中毒および処置合併症 (1 件)	* 挫傷	0	1	1
総計		66	295	361

【集計表をご参照いただくときの注意事項】

- 集計表の副作用名は、報告いただいた副作用名を ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の基本語 (PT: Preferred Terms) に読み替えて記載しております。
- 本集計は、承認日 (2015 年 7 月 3 日) 以降に第 1 報が入手された症例を対象とし、調査が終了していない症例や評価の確定していない報告も含まれており、調査の進捗により、今後、その取り扱いが変更されることがあります。
- *印は、集計時点の添付文書から予測できない副作用です。
- 表中の副作用名ごとの数字は、発現件数です。1 症例に複数の副作用を認めている症例もあります。
- 重篤の件数は、先生方から重篤とご報告いただきました件数に加えて、社内検討により重篤と判断した件数の合計です。
- 本集計は、自発報告による症例の集計のため、総使用症例数が明らかではありません。したがって、発現頻度は不明です。
- ※は、原疾患の悪化、進行及び増悪を含みます。

