

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

市販直後調査・最終報告

謹啓

時下，先生方におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。
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[®]カプセルの進行性線維化を伴う間質性肺疾患の効能又は効果に対する6カ月間の市販直後調査におきましては，多くの先生方にご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度，承認日（2020年5月29日）から2020年11月28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，ご高覧くださいようお願い申し上げます。

日常のご診療にご多忙のところ誠に恐縮ではございますが，今後とも，オフェブ[®]カプセルの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，本剤との関連が疑われる有害事象をご経験され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（MR）までご連絡いただきますよう，よろしくお願い申し上げます。

謹白

2021年3月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

オフエブ®カプセル 100mg・150mg 効能又は効果

- 特発性肺線維症（2015年7月3日承認）
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（2019年12月20日承認）
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患（2020年5月29日承認）

1. 市販直後調査の概要

製品名	オフエブ®カプセル 100mg・150mg
調査対象効能・効果	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
調査実施期間	2020年5月29日～2020年11月28日（6カ月間）
調査対象医療機関数	1856施設 （進行性線維化を伴う間質性肺疾患以外で処方されている施設も含めたオフエブカプセル全納入施設）
副作用報告症例数	96例131件（うち重篤な副作用報告症例数16例16件）

2. 報告された副作用の概要

調査期間の6カ月間に報告された副作用は96例131件で、表2: 1のとおりでした（報告症例の原疾患の内訳：間質性肺疾患 27例，関節リウマチ+間質性肺疾患 3例，皮膚筋炎+間質性肺疾患 2例，不明 64例）。

器官別大分類の収集状況は、「胃腸障害」が50例63件と最も多く、次いで「肝胆道系障害」13例13件、「臨床検査」12例14件でした。主な副作用は「下痢」（29件）、「悪心」（11件）、「肝機能異常」（7件）、「嘔吐」（4件）、「食欲減退」，「軟便」，「嚥下障害」，「肝障害」，「体重減少」（各3件）であり、いずれも非重篤でした。重篤な副作用は16例16件報告され、「胃癌」（2例2件，原疾患：不明）、「肺の悪性新生物」，「心室細動」，「間質性肺疾患」，「胃腸出血」，「胆石症」，「肝硬変」，「薬物性肝障害」，「転倒」（各1例1件，原疾患：間質性肺疾患）、「気胸」，「消化管穿孔」，「急性膵炎」，「大腸潰瘍」，「大腿骨頸部骨折」，「上肢骨折」（各1例1件，原疾患：不明）であり、「胃腸出血」，「心室細動」，「間質性肺疾患」の症例を除き，患者情報あるいは発現事象の詳細は不明でした。

表 2: 1 市販直後調査中の報告副作用一覧（2020年5月29日～2020年11月28日）

器官別大分類	基本語/副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) (3例)	* 胃癌	2	0	2
	* 肺の悪性新生物	1	0	1
血液及びリンパ系障害（1例）	* 血栓性微小血管症	0	1	1
代謝および栄養障害（3例）	食欲減退	0	3	3
神経系障害（2例）	* 意識変容状態	0	1	1
	頭痛	0	1	1
心臓障害（2例）	* 徐脈	0	1	1
	* 心室細動	1	0	1
血管障害（1例）	高血圧	0	1	1

表 2: 1 市販直後調査中の報告副作用一覧（2020年5月29日～2020年11月28日）（続き）

器官別大分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (5例)	* 咳嗽	0	1	1
	間質性肺疾患	1	0	1
	* 好酸球性肺炎	0	1	1
	* 気胸	1	0	1
	喀血	0	1	1
胃腸障害 (50例)	* 胃腸障害	0	1	1
	胃腸出血	1	0	1
	下痢	0	29	29
	軟便	0	3	3
	便秘	0	1	1
	* 鼓腸	0	1	1
	腹痛	0	1	1
	上腹部痛	0	1	1
	腹部不快感	0	2	2
	悪心	0	11	11
	嘔吐	0	4	4
	* 口内炎	0	1	1
	* 嚥下障害	0	3	3
	消化管穿孔	1	0	1
	* 急性膵炎	1	0	1
	* 大腸潰瘍	1	0	1
* 齲歯	0	1	1	
肝胆道系障害 (13例)	* 胆石症	1	0	1
	肝機能異常	0	7	7
	* 肝硬変	1	0	1
	薬物性肝障害	1	0	1
	肝障害	0	3	3
皮膚および皮下組織障害 (5例)	発疹	0	1	1
	そう痒症	0	1	1
	薬疹	0	2	2
	脱毛症	0	1	1
	* 多汗症	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害 (2例)	* 背部痛	0	2	2
	* 顎骨嚢胞	0	1	1
腎および尿路障害 (5例)	* 尿路結石	0	1	1
	* 血尿	0	1	1
	* 腎機能障害	0	2	2
	* ネフローゼ症候群	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の 状態 (5例)	* 発熱	0	2	2
	* 倦怠感	0	2	2
	* 疼痛	0	1	1

表 2: 1 市販直後調査中の報告副作用一覧（2020年5月29日～2020年11月28日）（続き）

器官別大分類	副作用名	発現件数		
		重篤	非重篤	合計
臨床検査(12例)	血圧上昇	0	2	2
	* 平均赤血球容積増加	0	1	1
	* 白血球数減少	0	1	1
	* 好酸球数増加	0	1	1
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2	2
	肝酵素上昇	0	1	1
	* 尿中蛋白陽性	0	2	2
	体重減少	0	3	3
傷害、中毒および処置合併症 (3例)	* 大腿骨頸部骨折	1	0	1
	* 上肢骨折	1	0	1
	* 転倒	1	0	1
外科および内科処置 (1例)	* 抜歯	0	1	1
総計		16	115	131

【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、本剤の使用理由や患者情報が得られていない症例、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。

3. 医薬品リスク管理計画 (RMP) について

本剤のRMPにおける安全性検討事項は次表のとおりです。

【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	該当なし

本調査期間中に報告された副作用は表2: 1のとおりであり、本調査の結果から、本剤のRMPの安全性検討事項の変更及び通常のリスク最小化策である添付文書の使用上の注意の改訂等が必要となるような新たな安全性の懸念は認められませんでした。

4. 本剤の適正使用について

4.1 下痢，悪心等の消化器症状

本調査期間において，本剤投与後に非重篤な下痢（軟便を含む），悪心あるいは嘔吐の発現が39例47件報告されました。39例中22例（下痢と悪心の両事象を発現した1例，下痢と嘔吐の両事象を発現した1例を含む）は本剤の投与情報が得られており，継続が9例（転帰：回復 2例，未回復 1例，不明 6例），減量が7例（転帰：軽快 2例，不明 5例），中断又は中止が8例（転帰：回復 3例，軽快2例，回復後減量再開にて再発 1例，不明 2例）でした。

本剤投与後に，下痢，悪心等の消化器症状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してください。

(添付文書 抜粋)

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（3.0%）

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。[7.1 参照]

4.2 肝機能障害，肝機能障害のある患者への投与

本調査期間において，本剤投与後に重篤な肝硬変及び薬物性肝障害（各1例1件），非重篤な肝機能異常7例7件，肝障害3例3件，AST増加2例2件，ALT増加，肝酵素上昇（各1例1件）が報告されました。15例中12例（AST増加とALT増加の両事象を発現した1例を含む）は本剤の投与情報が得られており，継続が4例（転帰：回復 1例，不明 3例），中断あるいは中止が8例（転帰：回復 2例，軽快 1例，不明 5例）でした。

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ってください。

本調査期間中に肝障害，悪心，軟便（いずれも非重篤）の副作用が報告された1例において，脂肪肝の合併が報告されていました。

肝機能障害のある患者への本剤の投与に際しては，下記添付文書の記載をご確認いただき，本剤の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いただき，肝機能障害の有無をご確認ください。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、使用は避けてください。

(添付文書 抜粋)

7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 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。[8.1, 11.1.2 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 AST, ALT, 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。[7.2, 11.1.2 参照]

9. 特定の患者背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度及び高度の肝機能障害 (Child Pugh B, C) のある患者

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。使用する場合は、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。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) のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2, 8.1, 16.6.1 参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害 (Child Pugh A) のある患者

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。肝機能障害が悪化するおそれがある。[7.2, 8.1, 16.6.1 参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.2 肝機能障害 (2.1%)

[7.2, 8.1 参照]

16. 薬物動態

16.6 特定の患者背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者

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 (外国人データ)。

本剤の医療従事者向け資材「オフェブ適正使用ガイド」では、適正使用のポイントについてまとめており、医薬品医療機器総合機構のウェブサイトにおいて公表されております。患者向け資材「オフェブを服用される患者さんへ (進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者さん)」と共に、日常のご診療や患者の指導にお役立ていただけますと幸いです。

015225