医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

日本標準商品分類番号 87399

オフェブ適正使用ガイド

チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤

劇薬 処方箋医薬品 注意・医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

オフェブ® カプセル 100mg 150mg

ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤 OFEV® Capsules 100mg・150mg

本ガイドでは、オフェブを適正に使用していただくため、投与対象患者の選択、投与方法、治療前から治療中に注意すべき事項や、発現する可能性のある副作用・有害事象とその対策について解説しています。熟読の上、オフェブの適正使用の参考としてください。

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Boehringer Ingelheim

はじめに —適正使用に関するお願い

オフェブは、特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（INPULSIS 試験）において、有効性及び安全性が確認され、2015 年 7 月に「特発性肺線維症」を効能又は効果として承認されました。

また、本剤は、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（SENSCIS 試験）において、有効性及び安全性が確認され、2019 年 12 月に「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」を効能又は効果として承認されました。

さらに、本剤は、進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（INBUILD 試験）において、有効性及び安全性が確認され、2020 年 5 月に「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」を効能又は効果として承認されました。

本ガイドでは、本剤をより安全にご使用いただくために、適正使用のポイントについてまとめました。日常のご診療や患者の指導にお役立ていただければ幸いです。

監修：

吾妻 安良太 先生（所沢美原総合病院 呼吸器内科部長 兼 治験・臨床研究センター長／日本医科大学 名誉教授）

渥美 達也 先生（北海道大学大学院医学院・医学研究院 免疫・代謝内科学教室 教授）

井上 義一 先生（一般財団法人 大阪府結核予防会 大阪複十字病院 顧問／国立病院機構 近畿中央呼吸器センター 臨床研究センター 客員研究員）

小倉 髙志 先生（地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立循環器呼吸器病センター 所長／間質性肺炎センター長）

桑名 正隆 先生（日本医科大学付属病院 リウマチ・膠原病内科 教授）

近藤 康博 先生（公立陶生病院 副院長 兼 呼吸器・アレルギー疾患内科）

佐藤 伸一 先生（東京大学大学院医学系研究科 皮膚科学 教授）

50 音順

Contents

治療の流れと注意事項 ……4
製品概要 ……8
■ 警告 ……8
■ 禁忌 ……8
■ 効能又は効果（効能又は効果に関連する注意） ……8
■ 用法及び用量（用法及び用量に関連する注意） ……9
投与開始前の注意事項（必ずご一読ください） ……11
副作用・有害事象に関連する注意事項（必ずご一読ください） ……12
主な副作用 ……20
（1）肝機能障害 ……20
（2）下痢 ……30
（3）悪心・嘔吐 ……42
注意すべき副作用・有害事象 ……54
（1）血栓塞栓症 ……54
（2）血小板減少 ……62
（3）消化管穿孔 ……63
（4）ネフローゼ症候群 ……64
（5）動脈解離 ……65
（6）創傷治癒遅延 ……66
（7）出血 ……67
（8）間質性肺炎 ……70
（9）顎骨壊死 ……72
（10）重篤な皮膚障害 ……73
ご使用に際しての注意点 ……78
Q & A ……82
参考資料 ……86
■ 投与前チェックリスト ……86
Drug Information ……88

治療の流れと注意事項

本剤の使用に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。

警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

→ いいえ → 他の治療法を検討してください ▶ 警告 8ページ

↓ はい

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※1
- □ 進行性線維化を伴う間質性肺疾患※2

→ いいえ → 他の治療法を検討してください ▶ 効能又は効果 8ページ

↓ はい

※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。

※2 製品電子添文「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。

▶ 製品電子添文「17. 臨床成績」の項のINBUILD試験については5〜7ページ「臨床試験情報」を参照

禁忌（次の患者には投与しないこと）

- □ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
- □ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

→ あてはまる → 他の治療法を検討してください ▶ 禁忌 8ページ

↓ あてはまらない

特定の背景を有する患者

- □ 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者
- □ 出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者
- □ 肝機能障害患者

▶ 特定の背景を有する患者 78ページ

↓ あてはまる

本剤を使用する際は慎重に投与し、投与中は観察を十分に行ってください。
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。

→ 投与不適 → 他の治療法を検討してください

↓ あてはまらない

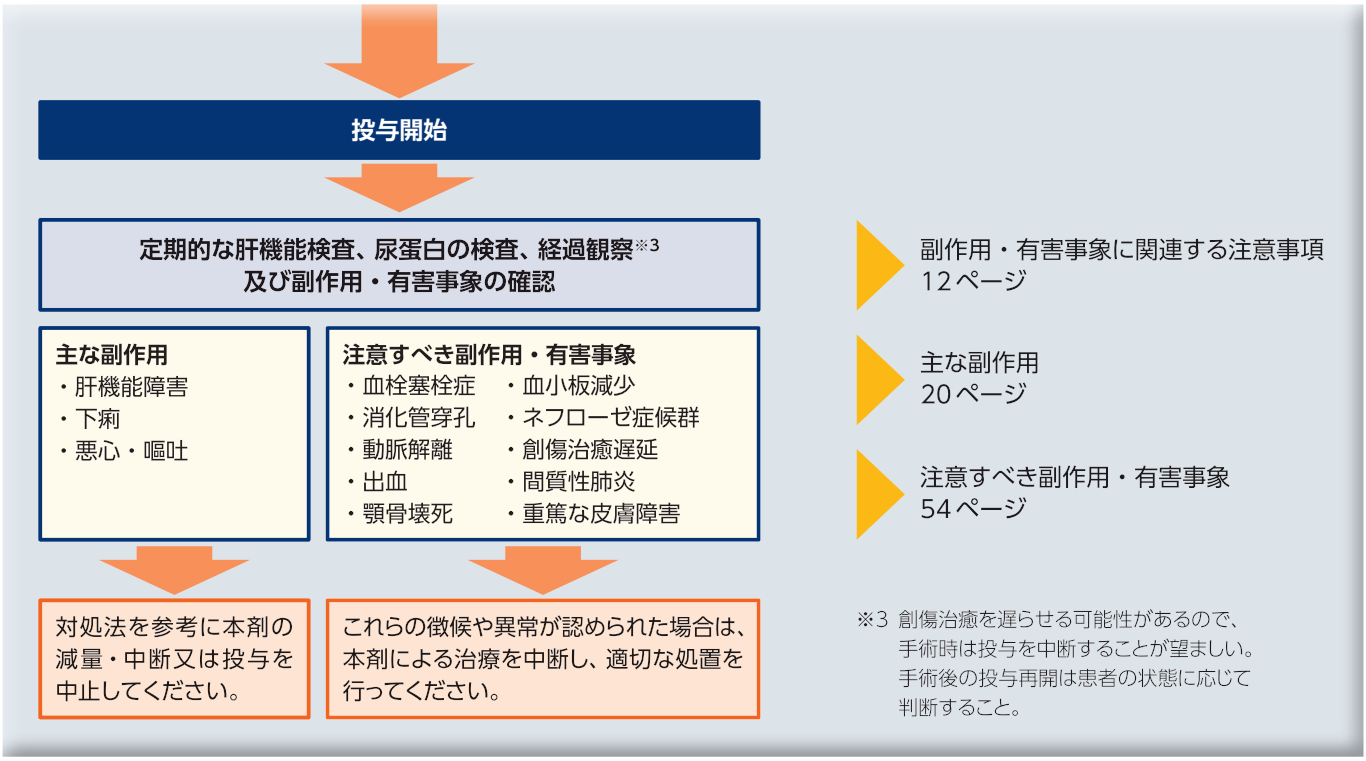
投与開始前の肝機能検査の実施

▶ 投与開始前の注意事項 11ページ
ご使用に際しての注意点 78ページ

↓

患者への説明

▶ 用法及び用量 9ページ
投与前チェックリスト 86ページ



臨床試験情報　INBUILD試験（製品電子添文「17. 臨床成績」より）

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）

進行性線維化を伴う間質性肺疾患†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[1)]。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。

† 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が肺全野の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

表4　FVCの年間減少率（mL/年）

	1199.247試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 ［95%信頼区間］a)（例数）	−80.8 ［−110.4、−51.2］（332）	−187.8 ［−216.9、−158.6］（331）
プラセボ群との差 ［95%信頼区間］a) p値a) b)	107.0 ［65.4、148.5］ 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）

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

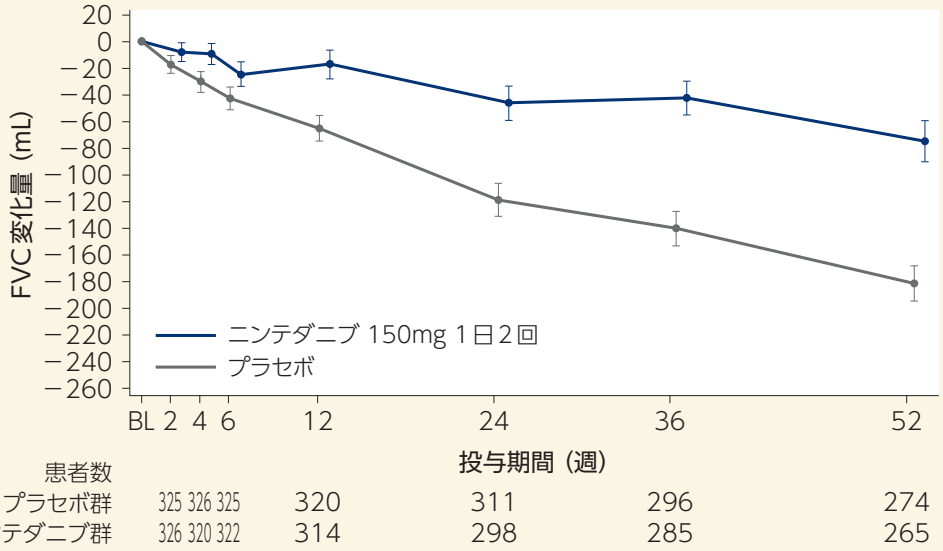


図4　ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

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。

1）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）

INBUILD試験におけるベースライン時のILDの臨床診断名

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ群（n=332）	プラセボ群（n=331）
ILD臨床診断グループ		
過敏性肺炎	84（25.3）	89（26.9）
自己免疫性間質性肺疾患※1	82（24.7）	88（26.6）
特発性非特異性間質性肺炎	64（19.3）	61（18.4）
分類不能型特発性間質性肺炎	64（19.3）	50（15.1）
他の間質性肺疾患※2	38（11.4）	43（13.0）

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

※1 自己免疫性間質性肺疾患：「関節リウマチに伴う間質性肺疾患」、「混合性結合組織病に伴う間質性肺疾患」、「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」、並びに「その他の線維化を伴う間質性肺疾患」の中から選択した診断名を含めた
※2 他の間質性肺疾患：「サルコイドーシス」、「曝露に関連する間質性肺疾患」、並びに「その他の線維化を伴う間質性肺疾患」の中から選択した診断名を含めた

INPULSIS試験、SENSCIS試験及びINBUILD試験選択基準

各試験における%FVC及び%DLcoに関する選択基準は下記のとおりでした。

INPULSIS試験
- ランダム化前の%FVCが50%以上
- ランダム化前の%DLcoが30～79%

SENSCIS試験
- ランダム化割り付け時点で%FVCが40%以上
- ランダム化割り付け時点で%DLcoが30～89%

INBUILD試験
- ランダム化割り付け時点で%FVCが45%以上
- ランダム化割り付け時点で%DLcoが30%以上80%未満

Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2014; 370（22）：2071-2082.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
Distler O. et al.: N Engl J Med 2019; 380（26）：2518-2528.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
Flaherty KR. et al.: N Engl J Med 2019; 381（18）：1718-1727.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

製品概要

■ 警告

1. 警告
本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

製品電子添文「1. 警告」より

■ 禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製品電子添文「2. 禁忌」より

■ 効能又は効果（効能又は効果に関連する注意）

4. 効能又は効果
〇特発性肺線維症
〇全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
〇進行性線維化を伴う間質性肺疾患
5. 効能又は効果に関連する注意
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
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。
〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉
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※。

製品電子添文「4. 効能又は効果、5. 効能又は効果に関連する注意」より

※ 製品電子添文「17. 臨床成績」については 5〜7 ページを参照

■ 用法及び用量（用法及び用量に関連する注意）

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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、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。

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]

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.3参照]

製品電子添文「6. 用法及び用量、7. 用法及び用量に関連する注意」より

製品概要

● 副作用・有害事象による減量・中断基準

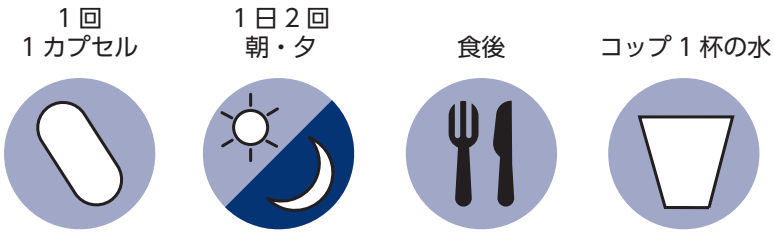
副作用・有害事象がみられた場合は、対症療法に加えて、本剤の治療が可能な状態に回復するまで減量や中断を検討してください。治療の中断後、本剤の治療を再開する場合は、1回100mgの1日2回から再開することを検討してください。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察してください。

1回100mgの1日2回投与でも改善がみられない場合は、本剤の治療を中止してください。

下記の副作用への対処法は本冊子の該当ページをご参照ください。

肝機能障害（12～13ページ参照）
下痢（14ページ参照）
悪心・嘔吐（15ページ参照）

参考　患者指導のポイント



- オフェブの推奨用量は1回150mgの1日2回です。
- 朝・夕食後に服用してください。
- コップ1杯の水で、噛まずに服用してください。

服用を忘れてしまった場合は、次に服用するスケジュール（朝又は夕方）から1回分を服用してください。
2回分をまとめて1度に服用しないでください。

投与開始前の注意事項（必ずご一読ください）

肝機能障害のある患者

- **本剤の投与開始前に必ず肝機能検査（AST、ALT、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。**

肝障害（Child Pugh A、B）を有する被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験において、本剤100mgを単回投与した結果、健康被験者と比較して軽度肝障害（Child Pugh A）のある被験者ではC_{max}及びAUCが2.2倍、中等度肝障害（Child Pugh B）のある被験者ではC_{max}が7.6倍、AUCが8.7倍となり、特に中等度肝障害のある場合にニンテダニブの曝露量が上昇することが示されました。
このため、高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある患者でもニンテダニブの曝露量が上昇する可能性があります。
また、中等度（Child Pugh B）及び高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある患者では本剤の有効性及び安全性は検討されていません。
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。

AST：aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、ALT：alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）

重要な基本的注意（78ページ参照）
特定の背景を有する患者に関する注意（78ページ参照）

参考 Child Pugh分類

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.: Br J Surg 1973; 60(8): 646-649.より改変

生殖能を有する患者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。

特定の背景を有する患者に関する注意（78ページ参照）

副作用・有害事象に関連する注意事項

肝機能障害

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ります。

- **本剤の投与開始前及び投与中は必ず定期的に肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を行ってください。**
- **AST又はALTに基準値上限の3倍を超える上昇が認められた場合は、「対処法（13ページ）」を参考に、肝機能障害の徴候や症状を伴わない場合は本剤を減量又は中断してください。肝機能障害の徴候や症状を伴う場合は本剤の投与を中止してください。**
- **「倦怠感」、「発熱」、「黄疸」、「悪心・嘔吐」、「発疹」、「かゆみ」などの症状があらわれた場合は、医療機関を受診するよう患者に指導してください。**

INPULSIS 試験、SENSCIS 試験及び INBUILD 試験では、AST、ALT 及び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いました。

肝機能の検査

本剤の投与前

・本剤の投与開始前に、必ず肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を行ってください。肝機能障害の程度を評価の上、本剤の投与の可否を判断してください。

本剤の投与中

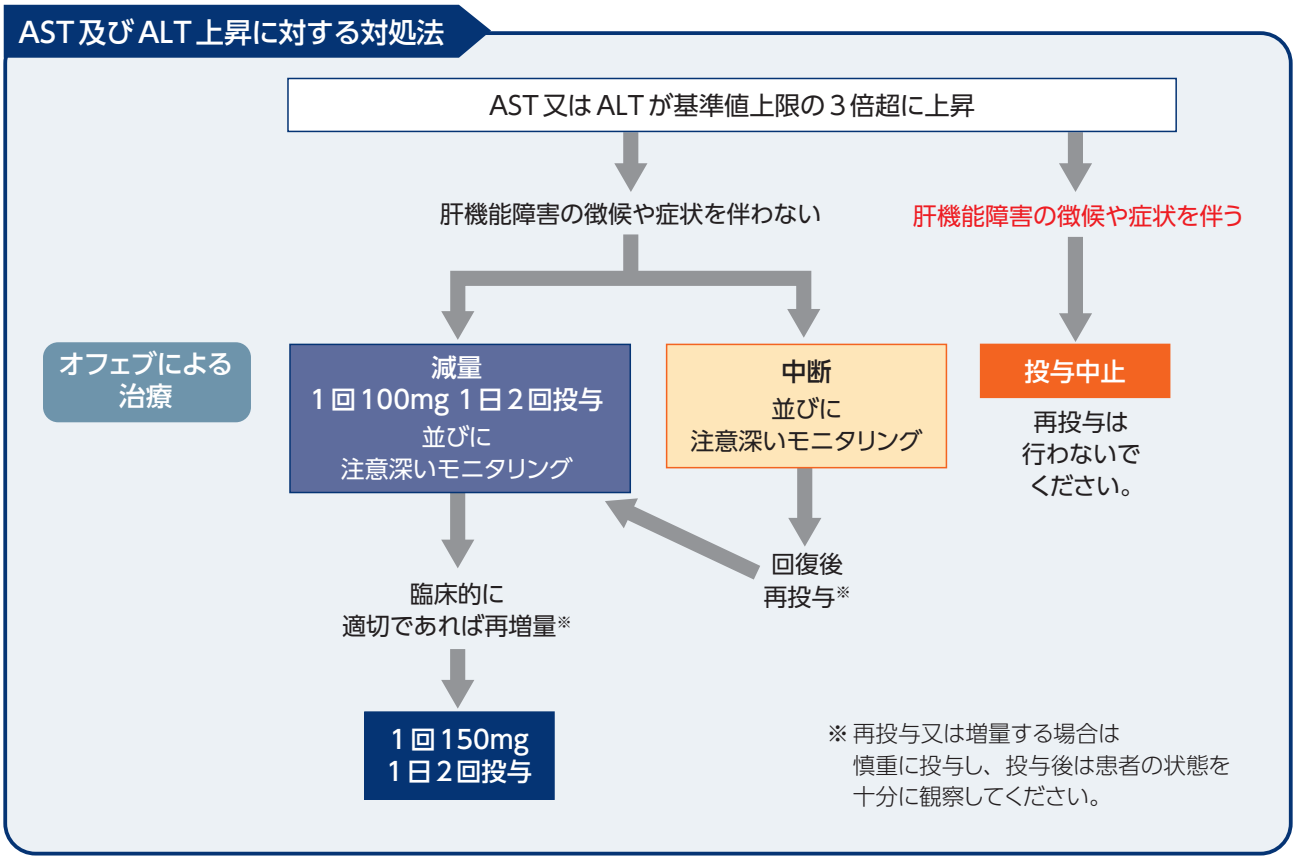
・定期的な肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン等）を実施し、注意深く観察してください。
・来院時又は臨床上必要と判断された場合は検査を行ってください。

肝機能障害のある患者に投与する場合

・肝機能検査をより頻回に行うなど、肝機能障害の程度にかかわらず慎重に患者の状態を観察してください。

● AST 及び ALT 上昇に対する対処法

本剤の投与に伴い、AST、ALT が基準値上限の 3 倍を超えた場合は、本剤を減量又は中断し、患者の状態を十分に観察してください。
黄疸などの肝機能障害の徴候や症状が認められた場合には、本剤の投与を中止し、再投与は行わないでください。



主な副作用

肝機能障害（20～29 ページ参照）

副作用・有害事象に関連する注意事項

下痢

下痢は、IPF 患者を対象とした INPULSIS 試験、SSc-ILD 患者を対象とした SENSCIS 試験及び PF-ILD 患者を対象とした INBUILD 試験のオフェブ群において、最も頻度の高い副作用でした。

- **下痢に伴い、脱水、電解質失調、腎機能障害などの重篤な臨床経過をたどる場合があります。**
- **「対処法」を参考に、水分補給、止瀉剤、電解質投与（補液）など、適切な処置を速やかに行うとともに、本剤の減量・中断又は投与中止を考慮してください。対症療法の施行後も、重度の下痢が継続する場合には、本剤の投与を中止し、再投与は行わないでください。**

本剤の投与に伴う下痢は、対症療法や本剤の減量・中断を行いますが、一部の患者では投与中止に至ることがあります［オフェブの投与に伴う下痢（有害事象）による投与中止は、INPULSIS試験（投与52週まで）：4.4%（28例/638例）、SENSCIS試験（投与52週まで）：6.9%（20例/288例）、INBUILD試験（投与52週まで）：5.7%（19例/332例）］。

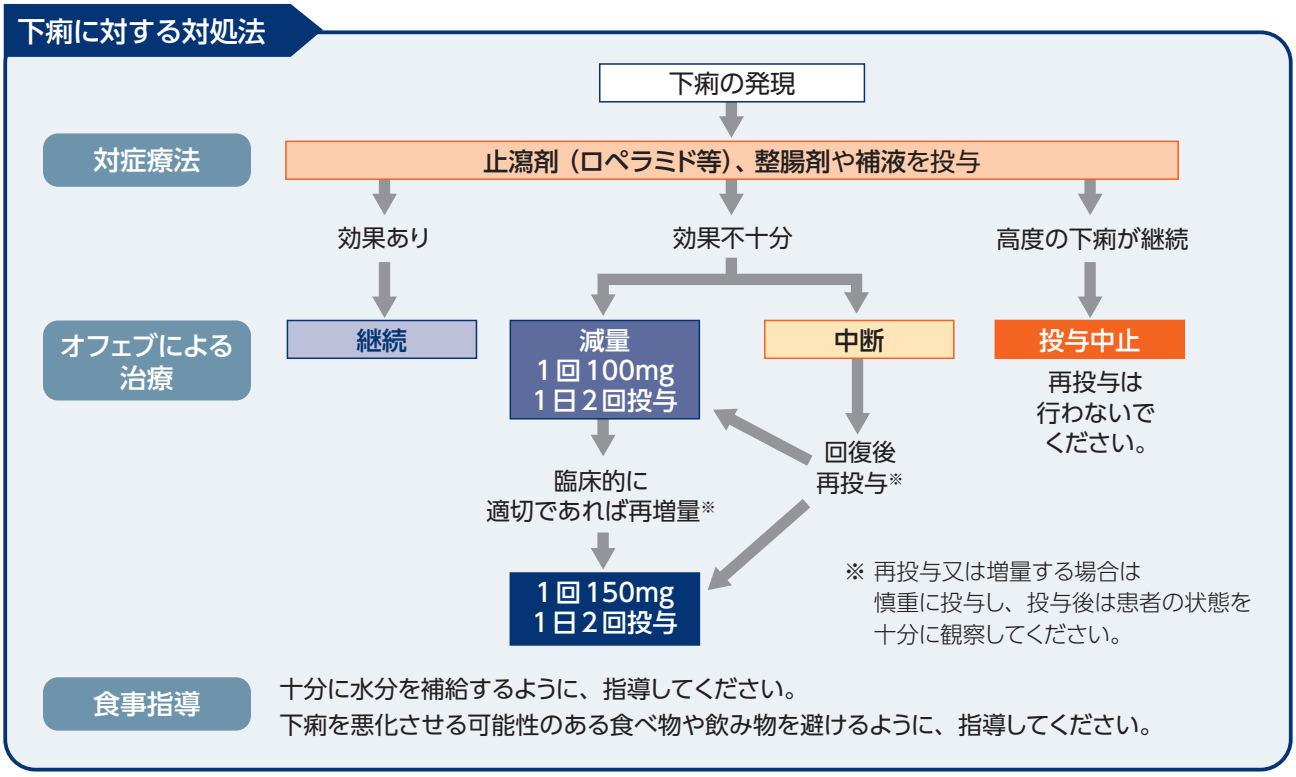
対処法

本剤の投与に伴う下痢は、通常、初回発現時にできるだけ速やかにロペラミドなどの止瀉剤による対症療法を行ってください。

適切な対症療法にもかかわらず、下痢が継続する場合には、本剤の減量・中断又は投与中止を考慮してください。

対症療法にもかかわらず持続するような高度（重度）の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないでください。

下痢に対する対処法



悪心・嘔吐

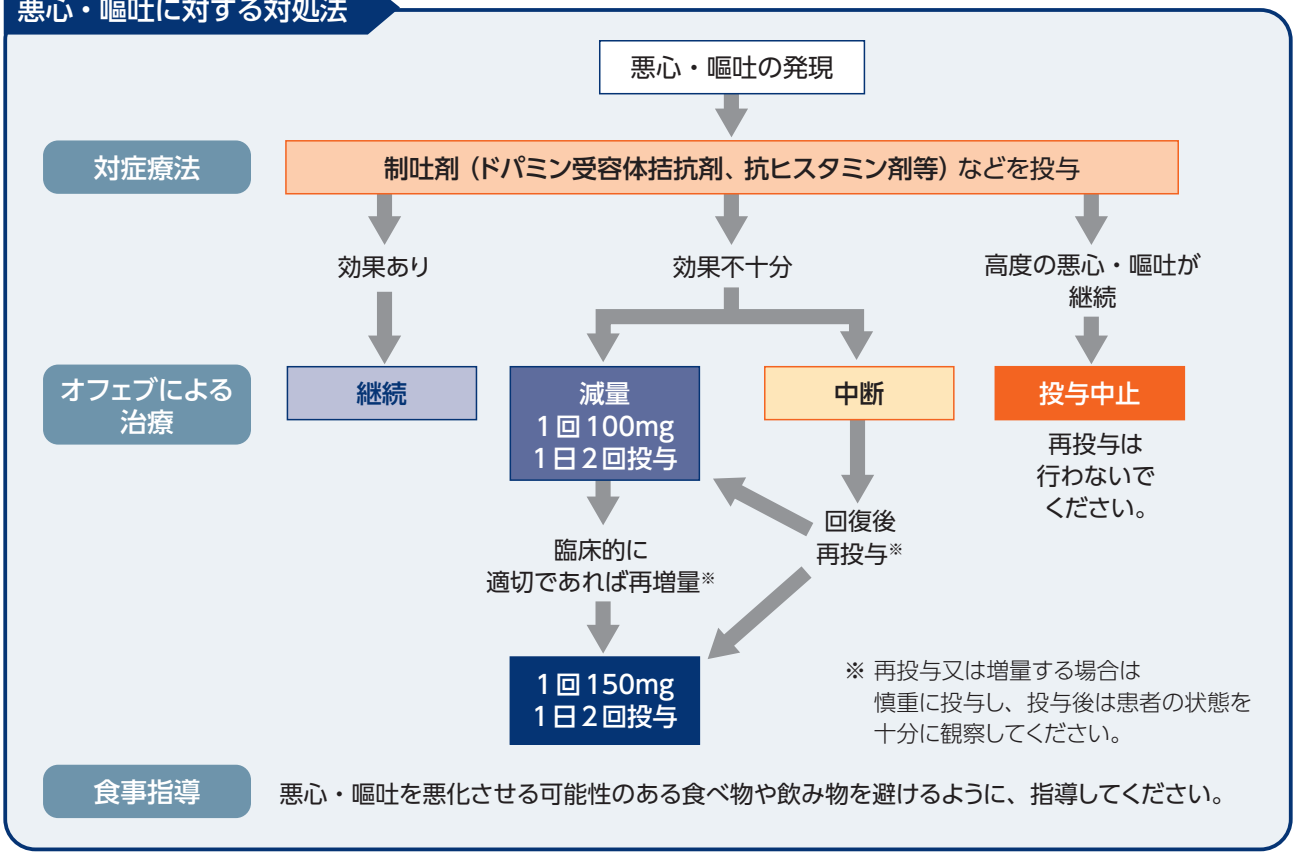
- 悪心・嘔吐が発現した場合は、悪心・嘔吐に対する標準的な対症療法を行ってください。
- 制吐剤の投与などの適切な対症療法を行っても症状が持続する場合は、本剤の減量・中断又は投与中止を考慮してください（「対処法」参照）。

有害事象として発現した悪心・嘔吐の多くは軽度から中等度でしたが、一部の患者では投与中止に至ることがあります［オフェブの投与に伴う悪心・嘔吐（有害事象）による投与中止は、INPULSIS 試験（投与 52 週まで）：悪心2.0%（13例/638例）、嘔吐0.8%（5例/638例）、SENSCIS試験（投与52週まで）：悪心2.1%（6 例 /288 例）、嘔吐 1.4%（4 例 /288 例）、INBUILD 試験（投与 52 週まで）：悪心 0.3%（1 例 /332 例）、嘔吐 0.9%（3 例 /332 例）］。

対処法

悪心・嘔吐に対する、標準的な対症療法を行ってください。適切な対症療法にもかかわらず、悪心・嘔吐が継続する場合には、本剤の減量又は中断を検討してください。
高度の症状が継続する場合は、本剤の投与を中止してください。

悪心・嘔吐に対する対処法



主な副作用

下痢（30～41 ページ参照）
悪心・嘔吐（42～53 ページ参照）

副作用・有害事象に関連する注意事項

血栓塞栓症

血栓塞栓事象があらわれることがあります。
- **必ず血栓及び心血管系リスクをご確認いただき、リスクの高い患者には、投与の可否を慎重に検討してください。**
- **本剤を使用する際は慎重に投与し、投与中は観察を十分に行ってください。**
- **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てください。**

● **対処法**　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てください。

血小板減少

血小板減少があらわれることがあります。
- **出血に至った重篤な症例も報告されているため、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行ってください。**

● **対処法**　異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

消化管穿孔

消化管穿孔があらわれることがあります。
- **腹部の外科的処置の既往がある患者には十分に注意してください。**
- **胃腸出血／潰瘍の既往がある患者には十分に注意してください。**

● **対処法**　本剤投与中は観察を十分に行い、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、適切な処置を行ってください。消化管穿孔が認められた患者には、再投与しないでください。

ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群があらわれることがあります。
- **投与期間中は尿蛋白を定期的に検査するなど観察を十分に行ってください。**

● **対処法**　異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

動脈解離

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがあります※1。

- **VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤において、動脈解離の発現リスクが高い傾向が認められています。**
- **本剤はVEGFR阻害作用を有することから、投与中は患者の状態に十分注意してください。**

● **対処法**　異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

創傷治癒遅延※2

創傷治癒を遅らせる可能性があります。

- **手術時は本剤の投与を中断してください。**
- **手術後に本剤による治療を開始するとき、又は中断後に再開するときは、創傷治癒の適切な診断に基づき判断してください。再開後は患者の状態を十分に観察してください。**

● **対処法**　異常が認められた場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。

出血

出血リスクを助長する可能性があります。

- **「出血性素因がある」、「抗凝固剤治療を行っている」などの出血リスクを必ずご確認いただき、投与の可否を慎重に検討してください。**
- **出血が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。**
- **胃腸出血/潰瘍の既往がある患者には十分に注意してください。**

● **対処法**　出血が認められた場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。

※1 レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf
※2 有害事象としての報告のみ
VEGFR：vascular endothelial growth factor receptor（血管内皮増殖因子受容体）

副作用・有害事象に関連する注意事項

間質性肺炎

- 本剤の癌を対象とした臨床試験で、間質性肺炎が報告されています。SENSCIS 試験においては、原疾患の悪化である間質性肺疾患（本剤との因果関係が否定できない）が報告されています。また、INBUILD 試験において、間質性肺疾患と記録された有害事象には、間質性肺疾患の異常な悪化又は（急性の）増悪が含まれています。
- 本剤の使用中にみられる IPF、SSc-ILD 及び PF-ILD の悪化や進行と、薬剤性間質性肺疾患を判別することは困難であることから、本剤の投与中は患者の状態を注意深く観察してください。
- 「息切れ、空咳の増強」、「発熱」などの症状があらわれた場合は、主治医に連絡・相談の上、医療機関を受診するようにしてください。

● **対処法**　胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性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、ステロイド治療等の適切な処置を行ってください。

顎骨壊死※

- VEGFR 阻害剤において、顎骨やその他の骨壊死との関連性が報告されています。
- 本剤はVEGFR阻害作用を有することから、投与中は患者の状態に十分注意してください。

● **対処法**　異常がみられた場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。

重篤な皮膚障害

- VEGFR 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ます。
- 本剤はVEGFR阻害作用を有することから、投与中は患者の状態に十分注意してください。

● **対処法**　異常がみられた場合は、本剤の投与を中断し、適切な処置を行ってください。

※ 有害事象としての報告のみ

●オフェブの副作用

重大な副作用（製品電子添文「11.1 重大な副作用」より）：重度の下痢（3.0%）、肝機能障害（2.1%）、血栓塞栓症［静脈血栓塞栓（頻度不明）、動脈血栓塞栓（0.2%）］、血小板減少（0.2%）、消化管穿孔（0.1%）、間質性肺炎（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明）、動脈解離（頻度不明）
その他の副作用（製品電子添文「11.2 その他の副作用」より）：下痢（56.1%）、悪心（21.6%）、嘔吐（11.0%）、腹痛（10.9%）、肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、γ-GTP 上昇等）（12.2%）、食欲減退、体重減少（各5%以上10%未満）等

オフェブの主な副作用は「胃腸障害」であり、下痢、悪心・嘔吐などの消化器症状が発現することがあります。また、肝酵素（AST、ALT、ALP、γ-GTP等）及びビリルビンが上昇することがあります。

オフェブは VEGFR 阻害作用を持つチロシンキナーゼ阻害剤です。VEGFR 阻害剤には特徴的な副作用が報告されています。VEGFR 阻害剤共通の副作用として、血栓塞栓症、消化管穿孔、ネフローゼ症候群、動脈解離、創傷治癒遅延、出血、顎骨壊死が発現する可能性があります。また、VEGFR 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、重篤な皮膚障害が報告されています。

国内製造販売後調査及び PF-ILD 患者を対象とした INBUILD 試験において、オフェブとの因果関係が否定できない血小板減少が報告されています。

SSc-ILD 患者を対象とした SENSCIS 試験において、オフェブとの因果関係が否定できない間質性肺疾患の発現が認められています。

それぞれの副作用・有害事象に関する詳細は、製品電子添文及び本冊子の該当ページをご参照ください。

主な副作用
肝機能障害（20～29ページ参照）
下痢（30～41ページ参照）
悪心・嘔吐（42～53ページ参照）

注意すべき副作用・有害事象
血栓塞栓症（54～61ページ参照）
血小板減少（62ページ参照）
消化管穿孔（63ページ参照）
ネフローゼ症候群（64ページ参照）
動脈解離（65ページ参照）
創傷治癒遅延（66ページ参照）
出血（67～69ページ参照）
間質性肺炎（70～71ページ参照）
顎骨壊死（72ページ参照）
重篤な皮膚障害（73ページ参照）

ALP：alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）、γ-GTP：gamma glutamyl transferase（ガンマグルタミルトランスフェラーゼ）

主な副作用

(1) 肝機能障害

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]

製品電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」より抜粋

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]

製品電子添文「8. 重要な基本的注意」より抜粋

9. 特定の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]

製品電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より抜粋

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]

11.2 その他の副作用

肝胆道系障害：10%以上　肝酵素上昇 (AST、ALT、ALP、γ-GTP 上昇等) (12.2%)、1%未満　高ビリルビン血症

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

16. 薬物動態

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者

肝障害患者に本剤 100mg を単回経口投与した場合、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）。

製品電子添文「16. 薬物動態」より抜粋

INPULSIS 試験、SENSCIS 試験及び INBUILD 試験除外基準

INPULSIS 試験、SENSCIS 試験及び INBUILD 試験では、下記のような患者は除外されていました。

肝機能に関する除外規定

- AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える。
- ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える。

INPULSIS 試験では、AST、ALT、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いたため、肝機能障害患者は少数例であり（軽度 4.7%、中等度 0%、高度 0%）、肝機能障害のある患者に対する有効性及び安全性に、明確な結論は得られませんでした。

Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2014; 370(22): 2071-2082.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
Distler O. et al.: N Engl J Med 2019; 380(26): 2518-2528.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
Flaherty KR. et al.: N Engl J Med 2019; 381（18）: 1718-1727.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

4. 効能又は効果
〇特発性肺線維症
〇全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
〇進行性線維化を伴う間質性肺疾患
5. 効能又は効果に関連する注意
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
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。
〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉
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※。
6. 用法及び用量
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。

製品電子添文該当項目より抜粋

※ 製品電子添文「17. 臨床成績」については 5～7 ページを参照

主な副作用

1. 発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験において、有害事象として肝酵素上昇が、オフェブ群13.6%（87例/638例）、プラセボ群2.6%（11例/423例）に認められました。日本人集団では、オフェブ群39.5%（30例/76例）、プラセボ群8.0%（4例/50例）に認められました。

臨床検査値の評価について、オフェブ群において、AST及び/又はALTが基準値上限3倍以上の上昇の発現割合は、5.0%（32例/638例）でした。日本人集団では、6.6%（5例/76例）でした。なお、INPULSIS試験では、AST又はALTが基準値上限の5倍以上に上昇した場合は、本剤の投与を中断しました。

表　肝酵素上昇（臨床検査値異常）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝638)	プラセボ (n＝423)	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝76)	プラセボ (n＝50)
AST最大値				
≧3ULN	21 (3.3)	1 (0.2)	4 (5.3)	0 (0.0)
≧5ULN	8 (1.3)	1 (0.2)	1 (1.3)	0 (0.0)
≧8ULN	4 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALT最大値				
≧3ULN	28 (4.4)	3 (0.7)	4 (5.3)	0 (0.0)
≧5ULN	10 (1.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)
≧8ULN	4 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST及び/又はALT最大値				
≧3ULN	32 (5.0)	3 (0.7)	5 (6.6)	0 (0.0)
≧5ULN	14 (2.2)	1 (0.2)	3 (3.9)	0 (0.0)
≧8ULN	5 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン最大値 ≧2ULN	3 (0.5)	2 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST及び/又はALT最大値 ≧3ULNかつ 総ビリルビン最大値※1 ≧2ULN	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

※1 総ビリルビン増加はAST又はALTの増加から30日以内の発現とした
ULN：upper limit of normal（基準値上限）　　社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

また、INPULSIS試験において、肝不全、肝線維症、肝硬変、及びその他肝損傷（SMQ※2を適用）に分類される注目すべき有害事象が、オフェブ群1.6%（10例/638例）、プラセボ群0.2%（1例/423例）に認められました。日本人集団では、オフェブ群2.6%（2例/76例）、プラセボ群0%（0例/50例）に認められました。

※2 SMQはある定義された医学的状態又は関心のある領域に関連するMedDRA用語のグループで、通常は基本語レベルで構成される

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験において、有害事象として肝酵素上昇が、オフェブ群13.2%（38例/288例）、プラセボ群3.1%（9例/288例）に認められました。日本人集団では、オフェブ群11.8%（4例/34例）、プラセボ群2.8%（1例/36例）に認められました。

臨床検査値の評価について、オフェブ群において、ALT及び/又はASTが基準値上限3倍以上の上昇の発現割合は、4.9%（14例/288例）でした。日本人集団では、2.9%（1例/34例）でした。なお、SENSCIS試験では、ALT又はASTが基準値上限の5倍以上に上昇した場合は、本剤の投与を中断しました。

表　肝酵素上昇（臨床検査値異常）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝288)	プラセボ (n＝288)	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝34)	プラセボ (n＝36)
ALT最大値				
≧3ULN	10 (3.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (2.8)
≧5ULN	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
≧8ULN	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
AST最大値				
≧3ULN	8 (2.8)	1 (0.3)	1 (2.9)	1 (2.8)
≧5ULN	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
≧8ULN	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
ALT及び/又はAST最大値				
≧3ULN	14 (4.9)	2 (0.7)	1 (2.9)	1 (2.8)
≧5ULN	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
≧8ULN	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (2.8)
総ビリルビン最大値				
≧1.5ULN	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≧2ULN	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALP最大値				
≧1.5ULN	10 (3.5)	3 (1.0)	1 (2.9)	1 (2.8)
≧2ULN	3 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

また、SENSCIS試験において、肝不全、肝線維症、肝硬変、及びその他の肝細胞障害（SMQを適用）に分類される注目すべき有害事象が、オフェブ群3.8%（11例/288例）、プラセボ群1.0%（3例/288例）に認められました。日本人集団では、オフェブ群20.6%（7例/34例）、プラセボ群2.8%（1例/36例）に認められました。

主な副作用

PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験において、有害事象として肝酵素上昇が、オフェブ群22.6%（75例/332例）、プラセボ群5.7%（19例/331例）に認められました。日本人集団では、オフェブ群44.2%（23例/52例）、プラセボ群5.4%（3例/56例）に認められました。

臨床的に意義のある肝酵素上昇について、オフェブ群において、AST及び/又はALTが基準値上限3倍以上の上昇の発現割合は、13.0%（43例/332例）でした。日本人集団では、オフェブ群21.2%（11例/52例）でした。なお、INBUILD試験では、AST又はALTが基準値上限の3倍以上に上昇した場合は、本剤の投与を中断しました。

表　肝酵素上昇（臨床検査値異常）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝332)	プラセボ (n＝331)	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝52)	プラセボ (n＝56)
AST及び/又はALT最大値				
≧3ULN	43 (13.0)	6 (1.8)	11 (21.2)	0 (0.0)
≧5ULN	10 (3.0)	1 (0.3)	2 (3.8)	0 (0.0)
≧8ULN	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
総ビリルビン最大値				
≧1.5ULN	3 (0.9)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
≧2ULN	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ALKP最大値				
≧1.5ULN	17 (5.1)	5 (1.5)	5 (9.6)	1 (1.8)
≧2ULN	8 (2.4)	2 (0.6)	3 (5.8)	0 (0.0)

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

また、INBUILD試験において、注目すべき有害事象の肝障害として規定した肝胆道系の異常又は肝酵素上昇がみられた患者は、オフェブ群4.8%（16例/332例）、プラセボ群1.2%（4例/331例）に認められました。日本人集団では、オフェブ群7.7%（4例/52例）に認められました。

2. 発現時期

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現時期（投与52週まで）

AST、ALT上昇の発現は、特定の時点に集中する傾向は認められませんでした。

表　AST、ALT上昇の発現時期

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝638)	プラセボ (n＝423)	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝76)	プラセボ (n＝50)
AST及び/又はALTが基準値上限の3倍以上になるまでの期間、日数カテゴリー別※				
≦21日	11（1.7）	0（0.0）	－	－
＞21～≦42日	4（0.6）	0（0.0）	－	－
＞42～≦63日	2（0.3）	0（0.0）	－	－
＞63日	15（2.4）	3（0.7）	－	－
イベントなし	606（95.0）	420（99.3）	－	－
AST及び/又はALTが基準値上限の5倍以上になるまでの期間、日数カテゴリー別				
≦21日	3（0.5）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞21～≦42日	3（0.5）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞42～≦63日	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞63日	8（1.3）	1（0.2）	3（3.9）	0（0.0）
イベントなし	624（97.8）	422（99.8）	73（96.1）	50（100.0）

※ 日本人集団での解析は未実施

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

主な副作用

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（全期間※）

AST、ALT上昇の発現は、特定の時点に集中する傾向は認められませんでした。

表　AST、ALT上昇の発現時期

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝288)	プラセボ (n＝288)	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝34)	プラセボ (n＝36)
AST及び/又はALTが基準値上限の3倍以上になるまでの期間、日数カテゴリー別				
≦21日	4（1.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞21～≦42日	3（1.0）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）
＞42～≦63日	2（0.7）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞63～≦84日	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞84日	7（2.4）	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）
イベントなし	272（94.4）	286（99.3）	34（100.0）	36（100.0）
AST及び/又はALTが基準値上限の5倍以上になるまでの期間、日数カテゴリー別				
≦21日	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞21～≦42日	1（0.3）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞42～≦63日	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞63～≦84日	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
＞84日	3（1.0）	1（0.3）	0（0.0）	1（2.8）
イベントなし	284（98.6）	287（99.7）	34（100.0）	35（97.2）

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

※ 全期間：最後の患者の投与期間が52週に到達した時点、最長100週までの試験期間

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現時期（投与52週まで）

AST、ALT上昇の発現は、特定の時点に集中する傾向は認められませんでした。

表　AST、ALT上昇の発現時期

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝332)	プラセボ (n＝331)	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝52)	プラセボ (n＝56)
AST及び/又はALTが基準値上限の3倍以上かつビリルビンが基準値上限の2倍以上になるまでの期間、日数カテゴリー別				
≦30日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
＞30～≦60日	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
＞60～≦90日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
＞90日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イベントなし	332 (100.0)	330 (99.7)	52 (100.0)	56 (100.0)
AST及び/又はALTが基準値上限の5倍以上になるまでの期間、日数カテゴリー別				
≦30日	4 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
＞30～≦60日	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
＞60～≦90日	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
＞90日	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
イベントなし	322 (97.0)	330 (99.7)	50 (96.2)	56 (100.0)

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

3. 転帰

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における転帰（投与52週まで）

INPULSIS試験において、本剤の投与と臨床上問題となる肝損傷の症状及び徴候との関連は認められませんでした。

重篤な肝酵素上昇として、日本人集団では入院が必要となった患者が2例認められました。治療継続が可能であった患者は93.3%（28例/30例）であり、投与を中止した患者は6.7%（2例/30例）でした。

表　有害事象として肝酵素上昇が認められた患者における重症度、転帰（日本人集団）

症例数（%）	日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=76)	プラセボ (n=50)
肝酵素上昇の発現例	30 (100.0)	4 (100.0)
重症度		
軽度	23 (76.7)	4 (100.0)
中等度	6 (20.0)	0 (0.0)
高度	1 (3.3)	0 (0.0)
転帰		
回復	28 (93.3)	2 (50.0)
未回復	2 (6.7)	2 (50.0)
回復したが後遺症あり	0 (0.0)	0 (0.0)
治療経過		
中止・減量なし※1	25 (83.3)	4 (100.0)
試験薬の永続的な減量	3 (10.0)	0 (0.0)
試験薬の中止	2 (6.7)	0 (0.0)
重篤な肝酵素上昇の割合		
重篤な肝酵素上昇	2 (6.7)	0 (0.0)
致死的な肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)
入院が必要な肝酵素上昇	2 (6.7)	0 (0.0)

※1 中断及び一時的な減量を含む

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における転帰（投与52週まで）

SENSCIS試験において、重篤な薬物性肝障害は、オフェブ群、プラセボ群いずれも1例に発現しました（オフェブ群1例の重症度は重度ではなく、いずれの患者も投与中止後に回復）。

重篤な肝細胞損傷は、オフェブ群の1例に発現しました（減量後に速やかに回復）。

重篤な肝障害は、オフェブ群の1例に発現しました（倦怠感により来院し、ALT値が基準値上限の10倍超を示しましたが、加療せずに試験薬の投与中止後、速やかに回復）。

オフェブ群において、有害事象として報告された肝酵素上昇は、前述の肝障害1例以外はすべて非重篤でした。

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における転帰（投与52週まで）

INBUILD試験において、肝不全の重篤な有害事象として、薬物性肝障害1.8%（6例/332例）、肝損傷0.9%（3例/332例）及び肝硬変0.3%（1例/332例）がオフェブ群で報告されました。これらはすべて非致死性であり、また、肝硬変の発現例を除き転帰は回復であり、投与中止又は減量後も含め66例が回復しました。肝酵素上昇の重篤な有害事象を発現した患者は、オフェブ群4例、プラセボ群2例であり、6例すべてが投与中止後に回復しました。

日本人集団で報告された肝酵素の増加又は異常値に関連した有害事象はすべて非重篤であり、肝胆道系の重篤な有害事象はすべて試験薬の減量又は投与中止後に回復しました。

表　有害事象として肝酵素上昇が認められた患者における重症度、転帰、治療経過

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝332)	プラセボ (n＝331)	オフェブ 150mg 1日2回 (n＝52)	プラセボ (n＝56)
肝酵素上昇の発現例	76（100.0）	19（100.0）	23（100.0）	3（100.0）
重症度				
軽度	53（69.7）	15（78.9）	18（78.3）	3（100.0）
中等度	21（27.6）	2（10.5）	5（21.7）	0（0.0）
重度	2（2.6）	2（10.5）	0（0.0）	0（0.0）
転帰				
回復	66（86.8）	16（84.2）	22（95.7）	2（66.7）
未回復※2	8（10.5）	2（10.5）	1（4.3）	1（33.3）
後遺症	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
不明	2（2.6）	1（5.3）	0（0.0）	0（0.0）
治療経過				
中止・減量なし	38（50.0）	14（73.7）	10（43.5）	3（100.0）
試験薬の永続的な減量	28（36.8）	3（15.8）	11（47.8）	0（0.0）
試験薬の中止	10（13.2）	2（10.5）	2（8.7）	0（0.0）
重篤な肝酵素上昇の割合				
重篤な肝酵素上昇	4（5.3）	2（10.5）	0（0.0）	0（0.0）
致死的な肝酵素上昇	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
入院が必要な肝酵素上昇	2（2.6）	1（5.3）	0（0.0）	0（0.0）
その他の重篤な肝酵素上昇	2（2.6）	1（5.3）	0（0.0）	0（0.0）

※2 以前の健康な状態に復しておらず、有害事象について追跡中の患者

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

【補足】
肝酵素上昇として、ALT上昇、AST上昇、血中ALP上昇、γ-GT上昇、肝酵素異常、高ビリルビン血症（MedDRA基本語）が含まれます。

主な副作用

(2) 下痢

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、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。

製品電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」より抜粋

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]

11.2 その他の副作用

胃腸障害：10%以上　下痢 (56.1%)、悪心 (21.6%)、嘔吐 (11.0%)、腹痛 (10.9%)、1%以上5%未満　便秘、1%未満　虚血性大腸炎

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

1．発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、下痢が53.4%（341例/638例）に認められました。日本人集団では、67.1%（51例/76例）に認められました。

表　下痢（副作用）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=76)	プラセボ (n=50)
下痢	341（53.4）	46（10.9）	51（67.1）	5（10.0）

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、下痢が68.4%（197例/288例）に認められました。日本人集団では、76.5%（26例/34例）に認められました。

表　下痢（副作用）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=288)	プラセボ (n=288)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=34)	プラセボ (n=36)
下痢	197（68.4）	57（19.8）	26（76.5）	8（22.2）

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、下痢が59.0%（196例/332例）に認められました。日本人集団では、73.1%（38例/52例）に認められました。

表　下痢（副作用）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=332)	プラセボ (n=331)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=52)	プラセボ (n=56)
下痢	196（59.0）	59（17.8）	38（73.1）	13（23.2）

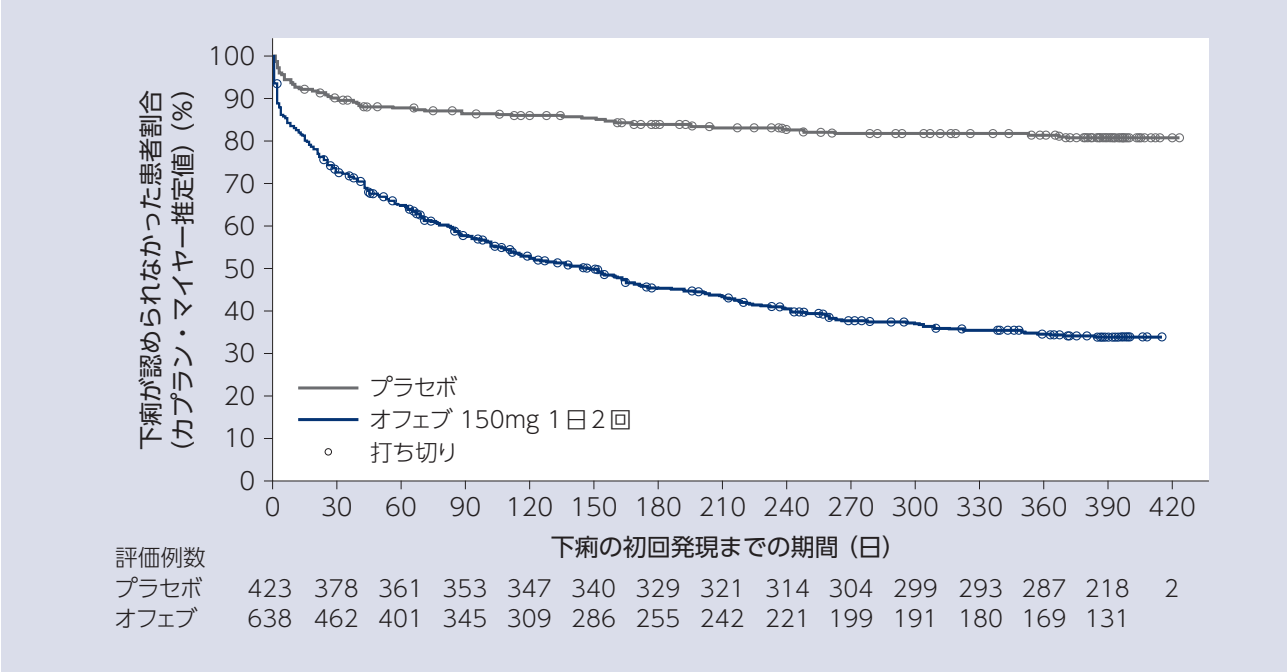
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

2. 発現時期

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現時期（投与52週まで）

INPULSIS試験のオフェブ群において、有害事象として下痢が認められた患者のうち、下痢の初回発現が投与開始から1カ月以内に認められた患者は44.0%（175例/398例）、投与開始から3カ月以内に認められた患者は67.1%（267例/398例）でした。下痢の初回発現までの期間の中央値は148日でした。
日本人集団では、初回発現が投与開始から1カ月以内に認められた患者は45.6%（26例/57例）、3カ月以内に認められた患者は61.4%（35例/57例）でした。下痢の初回発現までの期間の中央値は102日でした。

図　下痢（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



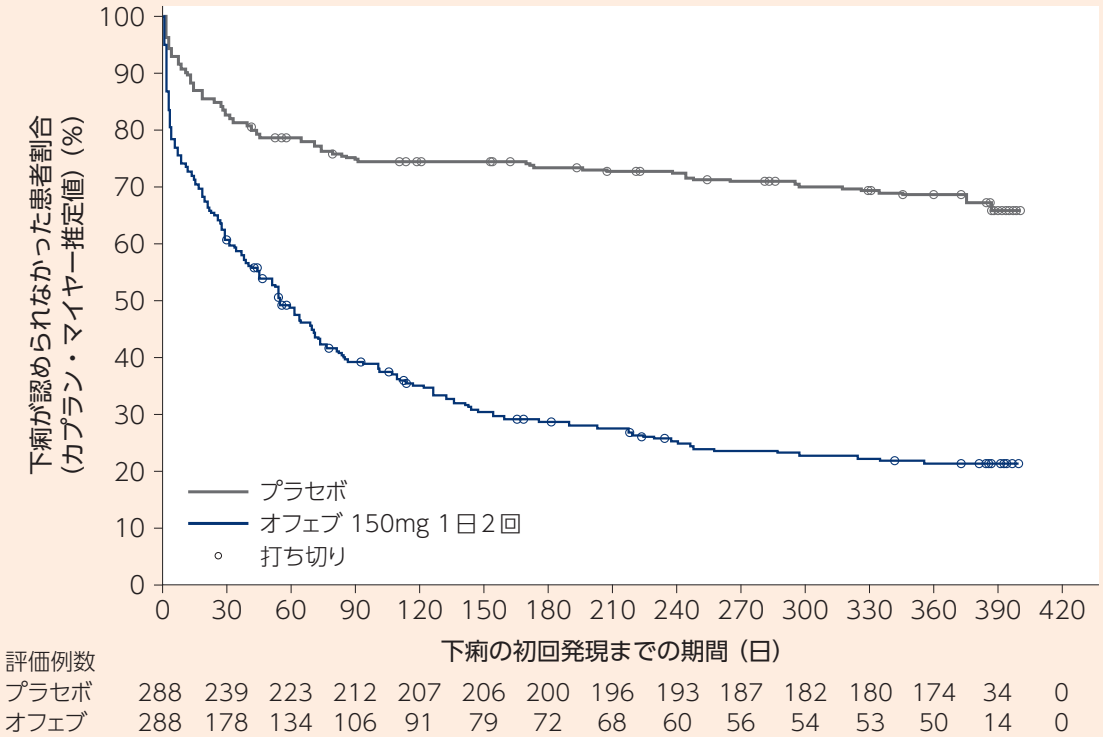
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現時期（投与52週まで）

SENSCIS試験のオフェブ群において、有害事象として下痢が認められた患者のうち、下痢の初回発現が投与開始から2カ月以内に認められた患者は67.9%でした。下痢の初回発現までの期間の中央値は55日でした。

日本人集団では、初回発現が投与開始から3カ月以内に認められた患者は75.0%（21例/28例）でした。下痢の初回発現までの期間の中央値は64日でした。

図　下痢（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



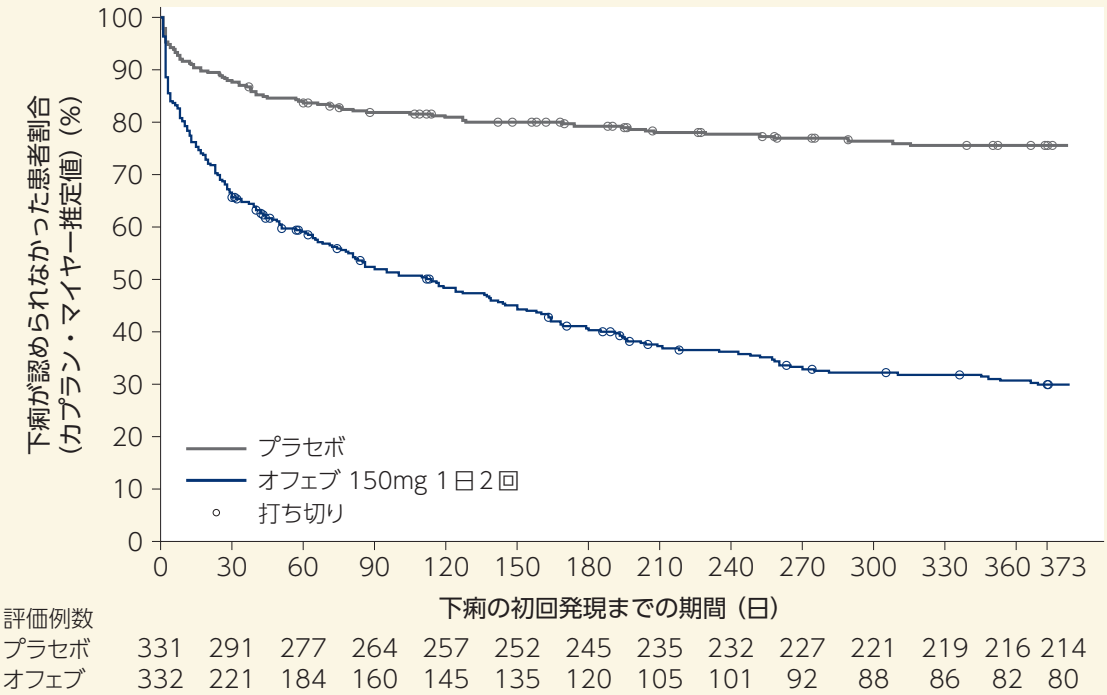
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現時期（投与52週まで）

INBUILD試験のオフェブ群で下痢の追加情報が収集できた患者221例のうち、下痢の初回発現が投与開始から1カ月以内に認められた患者は51.6%（114例/221例）でした。下痢の初回発現までの期間の中央値は114.0日でした。

日本人集団のオフェブ群で下痢の追加情報が収集できた患者41例のうち、初回発現が投与開始から1カ月以内に認められた患者は48.8%（20例/41例）でした。下痢の初回発現までの期間の中央値は59.0日でした。

図　下痢（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

(2) 下痢

3. 転帰

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における転帰（投与52週まで）

● 重症度

INPULSIS試験のオフェブ群において、副作用として発現した高度の下痢が3.3%（21例/638例）に認められました。
オフェブ群で有害事象として認められた下痢の94.5%（376例/398例）は軽度～中等度であり、高度の下痢は5.3%（21例/398例）でした。日本人集団では、すべて軽度～中等度であり、高度の下痢は認められませんでした。

● 転帰

有害事象として下痢が認められた患者のうち87.9%（350例/398例）は回復し、後遺症や死亡例はありませんでした。日本人集団では、94.7%（54例/57例）が回復しました。

● 治療経過

有害事象として下痢が認められた患者のうちオフェブの永続的な減量が行われた患者は14.3%（57例/398例）、投与を中止した患者は7.0%（28例/398例）でした。
日本人集団では、オフェブの永続的な減量が行われた患者は8.8%（5例/57例）、投与を中止した患者は3.5%（2例/57例）でした。

● 重篤な下痢

重篤な有害事象として報告された下痢の発現割合は、オフェブ群0.5%（2例/398例）であり、2例とも入院に至りましたが死亡に至った下痢の報告はありませんでした。日本人集団では、重篤な有害事象として報告された下痢はありませんでした。

表　有害事象として下痢を１回以上発現した患者における重症度、転帰、治療経過

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=76)	プラセボ (n=50)
下痢※1の発現例	398（100.0）	78（100.0）	57（100.0）	9（100.0）
重症度※2				
軽度	226（56.8）	60（76.9）	48（84.2）	9（100.0）
中等度	150（37.7）	16（20.5）	8（14.0）	0（0.0）
高度	21（5.3）	2（2.6）	0（0.0）	0（0.0）
転帰				
回復	350（87.9）	72（92.3）	54（94.7）	9（100.0）
未回復	43（10.8）	6（7.7）	2（3.5）	0（0.0）
後遺症	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
不明	5（1.3）	0（0.0）	1（1.8）	0（0.0）
治療経過				
中止・減量なし※3	313（78.6）	77（98.7）	50（87.7）	9（100.0）
試験薬の永続的な減量	57（14.3）	0（0.0）	5（8.8）	0（0.0）
試験薬の中止	28（7.0）	1（1.3）	2（3.5）	0（0.0）
重篤な下痢の割合				
重篤な下痢	2（0.5）	1（1.3）	0（0.0）	0（0.0）
致死的な下痢	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
入院が必要な下痢	2（0.5）	1（1.3）	0（0.0）	0（0.0）

※1 有害事象として基本語「diarrhoea（下痢）」と報告された事象
※2 日本人集団で１名不明
※3 中断及び一時的な減量を含む

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

【補足】

有害事象の解析は、MedDRA（Medical Dictionary for Regulatory Activities）を用いて行い、器官別大分類（SOC：system organ class）及び基本語（PT：preferred term）で集計しています。MedDRAは階層的なコーディングシステムであり、試験参加医師が使用した有害事象の報告語（verbatim term）を下層語にコーディングし、次に下層語を基本語、高位語、高位グループ語及び器官別大分類に関連付けます。

主な副作用

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における転帰（投与52週まで）

● 重症度

SENSCIS試験のオフェブ群で有害事象として認められた下痢は、軽度が49.5%（108例/218例）、中等度が45.0%（98例/218例）、高度が5.5%（12例/218例）でした。
日本人集団では、すべて軽度～中等度であり、高度の下痢は認められませんでした。

● 転帰

有害事象として下痢が認められた患者のうち92.7%（202例/218例）は回復し、後遺症は0.5%（1例/218例）にみられました。死亡例はありませんでした。日本人集団では、96.4%（27例/28例）が回復しました。

● 治療経過

有害事象として下痢を発現した患者の90.8%（198例/218例）は、下痢の発現後もオフェブの投与を継続しました。
日本人集団では、下痢を発現した患者の96.4%（27例/28例）が、下痢の発現後もオフェブの投与を継続しました。

● 重篤な下痢

重篤な有害事象として報告された下痢の発現割合は、オフェブ群0.9%（2例/218例）でした。
日本人集団では重篤な下痢は報告されませんでした。

表　有害事象として下痢を１回以上発現した患者における重症度、転帰、治療経過

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=288)	プラセボ (n=288)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=34)	プラセボ (n=36)
下痢の発現例	218 (100.0)	91 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)
副作用としての下痢	197 (90.4)	57 (62.6)	26 (92.9)	8 (72.7)
重症度				
軽度	108 (49.5)	61 (67.0)	21 (75.0)	10 (90.9)
中等度	98 (45.0)	27 (29.7)	7 (25.0)	1 (9.1)
高度	12 (5.5)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
転帰				
回復	202 (92.7)	86 (94.5)	27 (96.4)	11 (100.0)
未回復※	14 (6.4)	5 (5.5)	1 (3.6)	0 (0.0)
後遺症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治療経過				
中止・減量なし	141 (64.7)	88 (96.7)	20 (71.4)	11 (100.0)
試験薬の永続的な減量	57 (26.1)	2 (2.2)	7 (25.0)	0 (0.0)
試験薬の中止	20 (9.2)	1 (1.1)	1 (3.6)	0 (0.0)
重篤な下痢の割合				
重篤な下痢	2 (0.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
入院が必要な下痢	2 (0.9)	2 (2.2)	–	–

※ 以前の健康な状態に復しておらず、有害事象について追跡中の患者

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

主な副作用

PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における転帰（投与52週まで）

● 重症度

INBUILD試験のオフェブ群で有害事象として認められた下痢は、Grade 1が66.5%（147例/221例）、Grade 2が23.1%（51例/221例）、Grade 3が10.4%（23例/221例）でした。
日本人集団では、Grade 1が75.6%（31例/41例）、Grade 2が19.5%（8例/41例）、Grade 3が4.9%（2例/41例）でした。

● 転帰

有害事象として下痢が認められた患者のうち、68.3%（151例/221例）は回復し、死亡例はありませんでした。日本人集団では、61.0%（25例/41例）が回復しました。

● 治療経過

有害事象として下痢が認められた患者のうちオフェブの永続的な減量が行われた患者は21.3%（47例/221例）、投与を中止した患者は8.6%（19例/221例）でした。
日本人集団では、オフェブの永続的な減量が行われた患者は17.1%（7例/41例）、投与を中止した患者は4.9%（2例/41例）でした。

● 重篤な下痢

重篤な有害事象として報告された下痢の発現割合は、オフェブ群0.9%（2例/221例）でした。
日本人集団では重篤な下痢は報告されませんでした。

表　有害事象として下痢を１回以上発現した患者における重症度、転帰、治療経過

症例数 (%)	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=332)	プラセボ (n=331)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=52)	プラセボ (n=56)
下痢の発現例	221 (100.0)	79 (100.0)	41 (100.0)	18 (100.0)
副作用としての下痢	195 (88.2)	59 (74.7)	38 (92.7)	13 (72.2)
重症度 (CTCAE※1)				
Grade 1	147 (66.5)	64 (81.0)	31 (75.6)	17 (94.4)
Grade 2	51 (23.1)	10 (12.7)	8 (19.5)	1 (5.6)
Grade 3	23 (10.4)	5 (6.3)	2 (4.9)	0 (0.0)
転帰				
回復	151 (68.3)	64 (81.0)	25 (61.0)	15 (83.3)
未回復※2	70 (31.7)	13 (16.5)	16 (39.0)	2 (11.1)
後遺症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (5.6)
治療経過				
中止・減量なし	155 (70.1)	75 (94.9)	32 (78.0)	18 (100.0)
試験薬の永続的な減量	47 (21.3)	3 (3.8)	7 (17.1)	0 (0.0)
試験薬の中止	19 (8.6)	1 (1.3)	2 (4.9)	0 (0.0)
重篤な下痢の割合				
重篤な下痢	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
入院が必要な下痢	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

※1 下痢の判定基準：有害事象共通用語規準（CTCAE）第４版
Grade 1：ベースラインと比べて＜４回／日の排便回数増加
Grade 2：ベースラインと比べて 4-6 回／日の排便回数増加
Grade 3：ベースラインと比べて７回以上／日の排便回数増加、便失禁
Grade 4：生命を脅かす
Grade 5：死亡
※2 最終的な転帰にかかわらず、未回復の下痢が１件以上みられたすべての患者を含む

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247 試験）［承認時評価資料］

(3) 悪心・嘔吐

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、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。

製品電子添文「7. 用法及び用量に関連する注意」より抜粋

11. 副作用

11.2 その他の副作用

胃腸障害：10%以上　下痢（56.1%）、悪心（21.6%）、嘔吐（11.0%）、腹痛（10.9%）、1%以上5%未満　便秘、1%未満　虚血性大腸炎

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

1. 発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

● 悪心

INPULSIS試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、悪心が19.1%（122例/638例）に認められました。日本人集団では、11.8%（9例/76例）に認められました。

● 嘔吐

INPULSIS試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、嘔吐が7.1%（45例/638例）に認められました。日本人集団では、2.6%（2例/76例）に認められました。

表　悪心・嘔吐（副作用）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=76)	プラセボ (n=50)
悪心	122 (19.1)	19 (4.5)	9 (11.8)	0 (0.0)
嘔吐	45 (7.1)	5 (1.2)	2 (2.6)	0 (0.0)

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

(3) 悪心・嘔吐

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

● 悪心

SENSCIS試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、悪心が24.7%（71例/288例）に認められました。日本人集団では、14.7%（5例/34例）に認められました。

● 嘔吐

SENSCIS試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、嘔吐が17.7%（51例/288例）に認められました。日本人集団では、14.7%（5例/34例）に認められました。

表　悪心・嘔吐（副作用）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=288)	プラセボ (n=288)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=34)	プラセボ (n=36)
悪心	71 (24.7)	21 (7.3)	5 (14.7)	1 (2.8)
嘔吐	51 (17.7)	12 (4.2)	5 (14.7)	1 (2.8)

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

● 悪心

INBUILD試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、悪心が23.8%（79例/332例）に認められました。日本人集団では23.1%（12例/52例）に認められました。

● 嘔吐

INBUILD試験のオフェブ群において、本剤の副作用として、嘔吐が12.3%（41例/332例）に認められました。日本人集団では11.5%（6例/52例）に認められました。

表　悪心・嘔吐（副作用）の発現状況

症例数（%）	全体集団		日本人集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=332)	プラセボ (n=331)	オフェブ 150mg 1日2回 (n=52)	プラセボ (n=56)
悪心	79 (23.8)	19 (5.7)	12 (23.1)	0 (0.0)
嘔吐	41 (12.3)	7 (2.1)	6 (11.5)	0 (0.0)

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

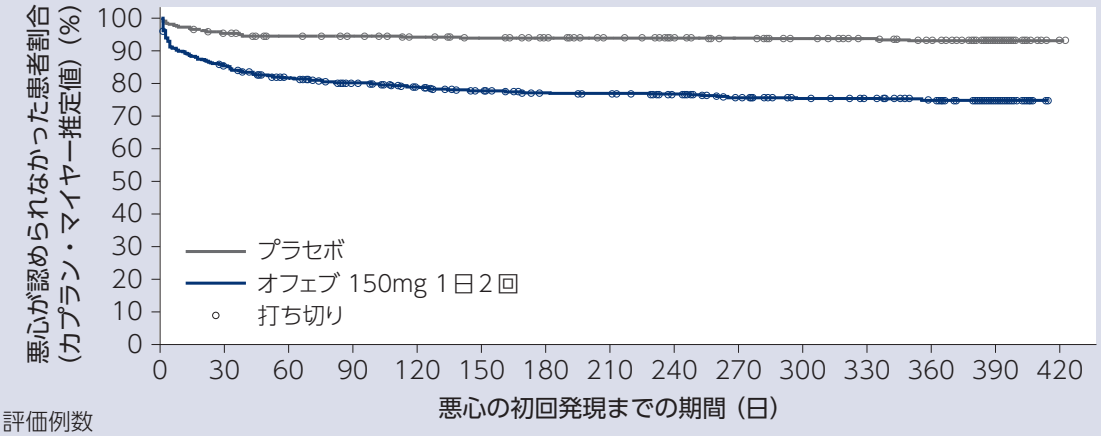
2. 発現時期

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現時期（投与52週まで）

● 悪心

INPULSIS試験のオフェブ群において、有害事象として悪心が認められた患者のうち、悪心の初回発現が投与開始から1カ月以内に認められた患者は60.9%（95例/156例）でした。

図　悪心（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



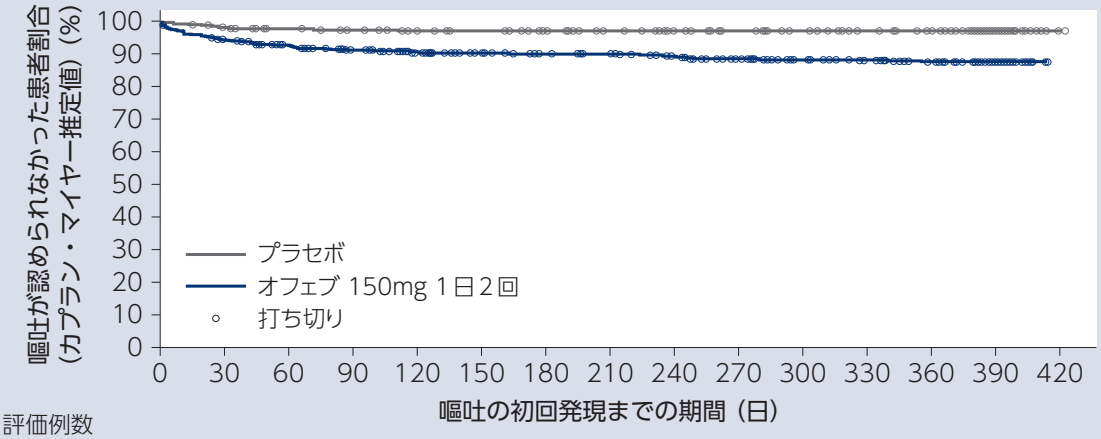
評価例数															
プラセボ	423	400	389	385	378	373	366	359	352	344	338	332	325	250	2
オフェブ	638	540	505	481	461	445	430	427	416	399	388	382	368	295	

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

● 嘔吐

INPULSIS試験のオフェブ群において、有害事象として嘔吐が認められた患者のうち、嘔吐の初回発現が投与開始から1カ月以内に認められた患者は47.3%（35例/74例）、投与開始から3カ月以内に認められた患者は74.3%（55例/74例）でした。

図　嘔吐（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



評価例数															
プラセボ	423	413	403	397	390	386	379	372	365	358	352	345	340	260	2
オフェブ	638	599	575	549	530	519	506	502	488	470	457	447	434	342	

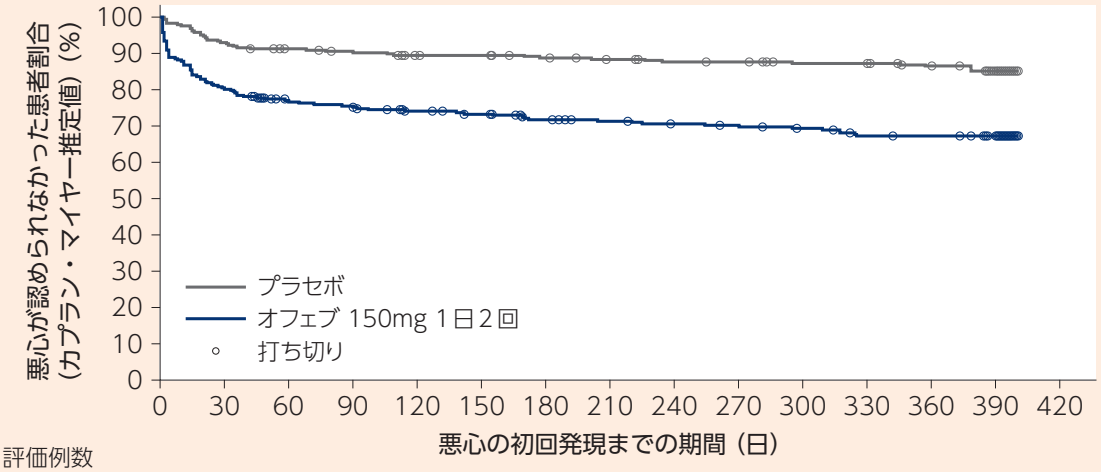
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

■ SSc-ILD 患者を対象とした SENSCIS 試験における発現時期（投与 52 週まで）

● 悪心

SENSCIS 試験のオフェブ群において、有害事象として悪心が認められた患者のうち、悪心の初回発現が投与開始から 1 カ月以内に認められた患者は 62.6%（57 例 /91 例）でした。

図　悪心（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



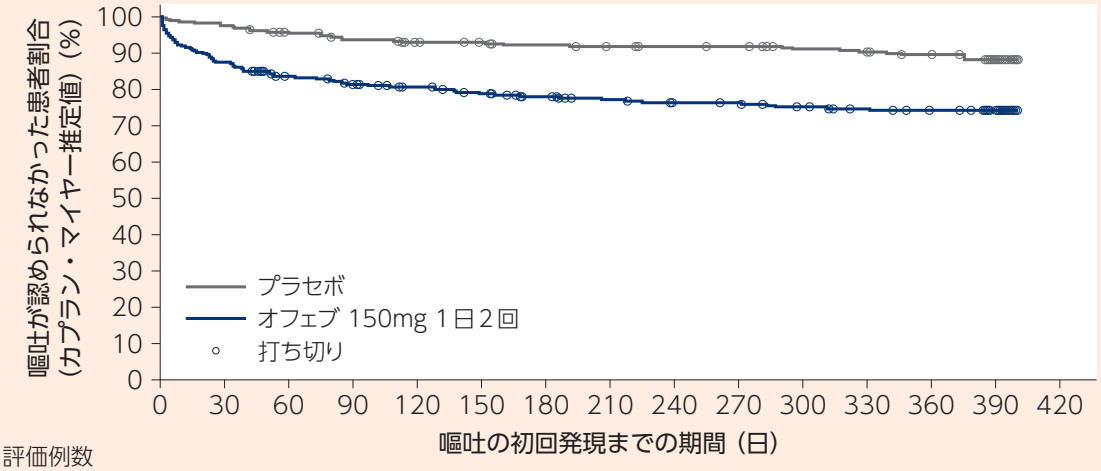
評価例数															
プラセボ	288	268	259	255	248	247	242	238	234	233	228	228	221	46	0
オフェブ	288	232	211	207	197	192	183	178	174	172	168	161	160	40	0

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214 試験）［承認時評価資料］

● 嘔吐

SENSCIS 試験のオフェブ群において、有害事象として嘔吐が認められた患者のうち、嘔吐の初回発現が投与開始から 1 カ月以内に認められた患者は 50.7%（36 例 /71 例）でした。

図　嘔吐（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



評価例数															
プラセボ	288	281	272	264	258	255	251	248	246	244	238	236	230	44	0
オフェブ	288	252	231	223	214	206	198	191	186	185	179	174	170	40	0

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214 試験）［承認時評価資料］

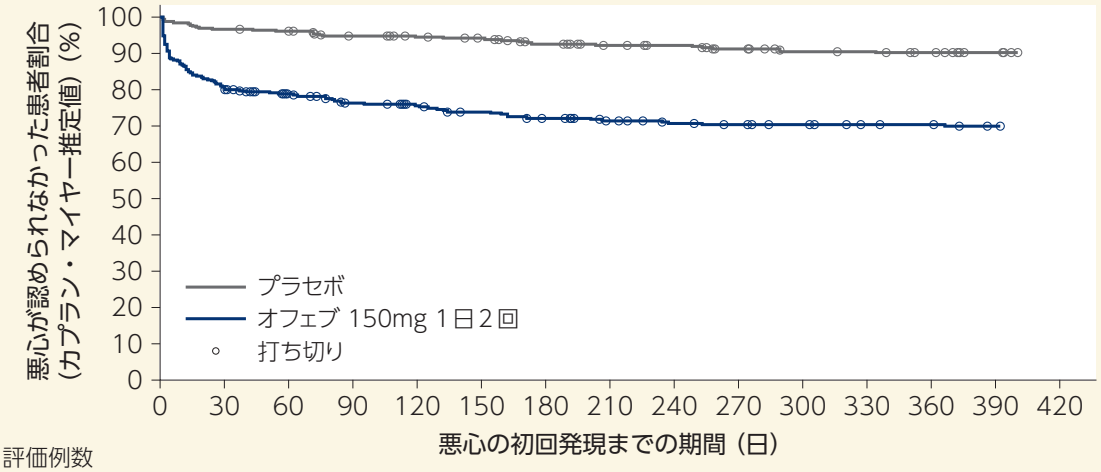
主な副作用

PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現時期（投与52週まで）

● 悪心

INBUILD試験のオフェブ群において、有害事象として悪心が認められた患者のうち、悪心の初回発現が投与開始から1カ月以内に認められた患者は68.8%（66例/96例）でした。

図　悪心（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



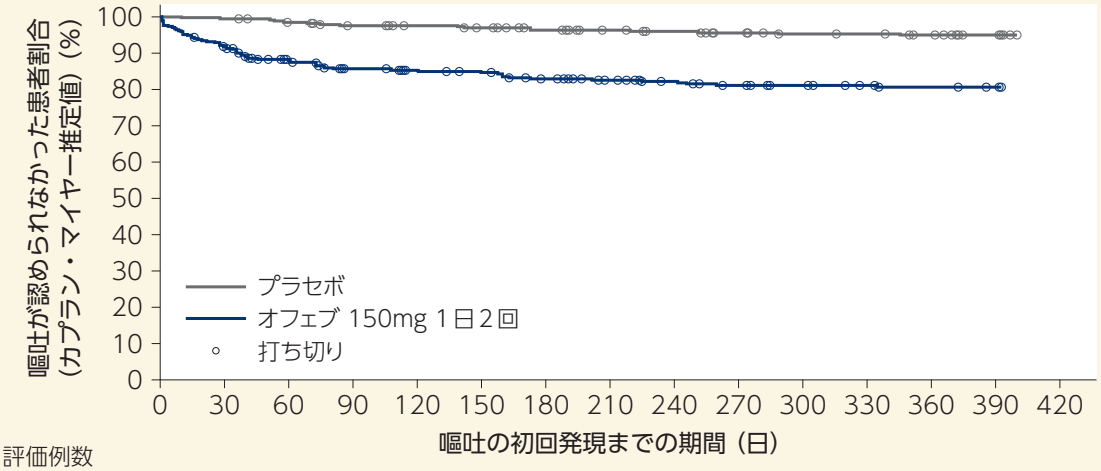
評価例数															
プラセボ	331	320	317	306	301	297	287	279	275	268	260	259	255	4	0
オフェブ	332	268	249	233	223	215	208	200	194	191	188	184	183	1	0

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

● 嘔吐

INBUILD試験のオフェブ群において、有害事象として嘔吐が認められた患者のうち、嘔吐の初回発現が投与開始から1カ月以内に認められた患者は44.3%（27例/61例）でした。

図　嘔吐（有害事象）の初回発現までの期間（全体集団）



評価例数															
プラセボ	331	329	324	314	310	306	299	292	287	282	276	275	271	5	0
オフェブ	332	305	277	262	253	250	239	231	224	218	214	209	206	2	0

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

(3) 悪心・嘔吐

3. 転帰

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における転帰（投与52週まで）

● 悪心

INPULSIS試験のオフェブ群において有害事象として認められた悪心の98.8%（154例/156例）は、軽度～中等度であり、高度の悪心は1.3%（2例/156例）でした。
重篤な有害事象として報告された悪心はありませんでした。
日本人集団では、オフェブ群においてのみ有害事象として悪心が15例に認められ、全例が軽度でした。また、全例が回復し、中止・減量なしでした。

● 嘔吐

INPULSIS試験のオフェブ群において有害事象として認められた嘔吐の94.6%（70例/74例）は、軽度～中等度であり、高度の嘔吐は5.4%（4例/74例）でした。
重篤な有害事象として報告された嘔吐は、オフェブ群の1例であり、入院に至りました。
日本人集団では、オフェブ群においてのみ有害事象として嘔吐が10例に認められ、全例が軽度でした。また、全例が回復し、中止・減量なしでした。

表　有害事象として悪心・嘔吐を1回以上発現した患者における重症度、転帰、治療経過

【悪心】

症例数 (%)	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)
悪心※1の発現例	156 (100.0)	28 (100.0)
重症度		
軽度	116 (74.4)	26 (92.9)
中等度	38 (24.4)	2 (7.1)
高度	2 (1.3)	0 (0.0)
転帰		
回復	143 (91.7)	22 (78.6)
未回復	12 (7.7)	6 (21.4)
後遺症	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	1 (0.6)	0 (0.0)
治療経過		
中止・減量なし※2	135 (86.5)	28 (100.0)
試験薬の永続的な減量	8 (5.1)	0 (0.0)
試験薬の中止	13 (8.3)	0 (0.0)
重篤な悪心の割合		
重篤な悪心	0 (0.0)	0 (0.0)
致死的な悪心	0 (0.0)	0 (0.0)
入院が必要な悪心	0 (0.0)	0 (0.0)

【嘔吐】

症例数 (%)	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)
嘔吐※3の発現例	74 (100.0)	11 (100.0)
重症度		
軽度	49 (66.2)	9 (81.8)
中等度	21 (28.4)	2 (18.2)
高度	4 (5.4)	0 (0.0)
転帰		
回復	69 (93.2)	11 (100.0)
未回復	5 (6.8)	0 (0.0)
後遺症	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	0 (0.0)	0 (0.0)
治療経過		
中止・減量なし※2	64 (86.5)	11 (100.0)
試験薬の永続的な減量	5 (6.8)	0 (0.0)
試験薬の中止	5 (6.8)	0 (0.0)
重篤な嘔吐の割合		
重篤な嘔吐	1 (1.4)	0 (0.0)
致死的な嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)
入院が必要な嘔吐	1 (1.4)	0 (0.0)

※1 有害事象として基本語「nausea (悪心)」と報告された事象
※2 中断及び一時的な減量を含む
※3 有害事象として基本語「vomiting (嘔吐)」と報告された事象

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (安全性の併合解析) [承認時評価資料]

主な副作用

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における転帰（投与52週まで）

● 悪心

SENSCIS試験のオフェブ群において有害事象として認められた悪心の98.9%（90例/91例）は、軽度～中等度であり、高度の悪心は1.1%（1例/91例）でした。有害事象として悪心が認められた患者のうち89.0%（81例/91例）が回復しました。永続的な減量が行われた患者、投与を中止した患者は各6.6%（6例/91例）でした。

重篤な有害事象として報告された悪心はありませんでした。

日本人集団では、オフェブ群において有害事象として悪心が7例に認められ、すべて軽度～中等度でした。日本人集団では全例が回復し、永続的な減量が行われた患者、投与を中止した患者は各14.3%（1例/7例）でした。

● 嘔吐

SENSCIS試験のオフェブ群において有害事象として認められた嘔吐の95.8%（68例/71例）は、軽度～中等度であり、高度の嘔吐は4.2%（3例/71例）でした。有害事象として嘔吐が認められた患者のうち97.2%（69例/71例）が回復しました。

重篤な有害事象として報告された嘔吐はありませんでした。

日本人集団では、オフェブ群において有害事象として嘔吐が7例に認められ、すべて軽度～中等度でした。日本人集団では85.7%（6例/7例）が回復し、永続的な減量が行われた患者は14.3%（1例/7例）でした。

表　有害事象として悪心・嘔吐を１回以上発現した患者における重症度、転帰、治療経過

【悪心】

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=288)	プラセボ (n=288)
悪心の発現例	91（100.0）	39（100.0）
重症度		
軽度	60（65.9）	33（84.6）
中等度	30（33.0）	5（12.8）
高度	1（1.1）	1（2.6）
転帰		
回復	81（89.0）	31（79.5）
未回復※	9（9.9）	8（20.5）
後遺症	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）
不明	1（1.1）	0（0.0）
治療経過		
中止・減量なし	79（86.8）	39（100.0）
試験薬の永続的な減量	6（6.6）	0（0.0）
試験薬の中止	6（6.6）	0（0.0）
重篤な悪心の割合		
重篤な悪心	0（0.0）	0（0.0）
致死的な悪心	0（0.0）	0（0.0）
入院が必要な悪心	0（0.0）	0（0.0）

【嘔吐】

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=288)	プラセボ (n=288)
嘔吐の発現例	71（100.0）	30（100.0）
重症度		
軽度	44（62.0）	21（70.0）
中等度	24（33.8）	8（26.7）
高度	3（4.2）	1（3.3）
転帰		
回復	69（97.2）	29（96.7）
未回復※	2（2.8）	0（0.0）
後遺症	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）
不明	0（0.0）	1（3.3）
治療経過		
中止・減量なし	61（85.9）	29（96.7）
試験薬の永続的な減量	6（8.5）	0（0.0）
試験薬の中止	4（5.6）	1（3.3）
重篤な嘔吐の割合		
重篤な嘔吐	0（0.0）	2（6.7）
致死的な嘔吐	0（0.0）	0（0.0）
入院が必要な嘔吐	0（0.0）	2（6.7）

※ 以前の健康な状態に復しておらず、有害事象について追跡中の患者

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

主な副作用

PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における転帰（投与52週まで）

● 悪心

INBUILD試験のオフェブ群において有害事象として認められた悪心はすべて軽度～中等度であり、高度の悪心は認められませんでした。有害事象として悪心が認められた患者のうち72.9%（70例/96例）が回復しました。永続的な減量が行われた患者は11.5%（11例/96例）、投与を中止した患者は1.0%（1例/96例）でした。

重篤な有害事象として報告された悪心はありませんでした。

日本人集団では、オフェブ群において有害事象として悪心が15例に認められ、すべて軽度～中等度でした。日本人集団では80.0%（12例/15例）が回復し、永続的な減量が行われた患者は26.7%（4例/15例）でした。

● 嘔吐

INBUILD試験のオフェブ群において有害事象として認められた嘔吐はすべて軽度～中等度であり、高度の嘔吐は認められませんでした。有害事象として嘔吐が認められた患者のうち96.7%（59例/61例）が回復しました。

重篤な有害事象として報告された嘔吐はありませんでした。

日本人集団では、オフェブ群において有害事象として嘔吐が8例に認められ、すべて軽度でした。

日本人集団では全例が回復し、永続的な減量が行われた患者、投与を中止した患者は各12.5%（1例/8例）でした。

表　有害事象として悪心・嘔吐を１回以上発現した患者における重症度、転帰、治療経過

【悪心】

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=332)	プラセボ (n=331)
悪心の発現例	96（100.0）	31（100.0）
重症度		
軽度	77（80.2）	27（87.1）
中等度	19（19.8）	4（12.9）
高度	0（0.0）	0（0.0）
転帰		
回復	70（72.9）	20（64.5）
未回復※	23（24.0）	10（32.3）
後遺症	1（1.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）
不明	2（2.1）	1（3.2）
治療経過		
中止・減量なし	84（87.5）	28（90.3）
試験薬の永続的な減量	11（11.5）	2（6.5）
試験薬の中止	1（1.0）	1（3.2）
重篤な悪心の割合		
重篤な悪心	0（0.0）	0（0.0）
致死的な悪心	0（0.0）	0（0.0）
入院が必要な悪心	0（0.0）	0（0.0）

【嘔吐】

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=332)	プラセボ (n=331)
嘔吐の発現例	61（100.0）	16（100.0）
重症度		
軽度	48（78.7）	8（50.0）
中等度	13（21.3）	8（50.0）
高度	0（0.0）	0（0.0）
転帰		
回復	59（96.7）	14（87.5）
未回復※	2（3.3）	2（12.5）
後遺症	0（0.0）	0（0.0）
死亡	0（0.0）	0（0.0）
不明	0（0.0）	0（0.0）
治療経過		
中止・減量なし	50（82.0）	13（81.3）
試験薬の永続的な減量	8（13.1）	3（18.8）
試験薬の中止	3（4.9）	0（0.0）
重篤な嘔吐の割合		
重篤な嘔吐	0（0.0）	0（0.0）
致死的な嘔吐	0（0.0）	0（0.0）
入院が必要な嘔吐	0（0.0）	0（0.0）

※ 以前の健康な状態に復しておらず、有害事象について追跡中の患者

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247 試験）［承認時評価資料］

注意すべき副作用・有害事象

(1) 血栓塞栓症

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者

血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。

製品電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より抜粋

11. 副作用

11.1 重大な副作用

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%））

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

INPULSIS 試験除外基準

INPULSIS 試験では、下記のような患者は除外されていました。

血栓症リスクに関する除外規定

- 出血の遺伝的素因がある患者
- ランダム化前 12 カ月以内に血栓性イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作など）

心疾患に関する除外規定

- 心疾患（ランダム化前 6 カ月以内の心筋梗塞又は 1 カ月以内の不安定狭心症）

SENSCIS 試験除外基準

SENSCIS 試験では、下記のような患者は除外されていました。

血栓症リスクに関する除外規定

- スクリーニング前 12 カ月以内の血栓イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作）

心疾患に関する除外規定

- スクリーニング前 6 カ月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症

INBUILD試験除外基準

INBUILD試験では、下記のような患者は除外されていました。

血栓症リスクに関する除外規定

- 遺伝的な出血素因を有する患者
- 線維素溶解薬、治療用量の抗凝固薬投与（ビタミンK拮抗薬、直接トロンビン阻害薬、ヘパリン、ヒルジンなど）、高用量の抗血小板療法を必要とする患者
- スクリーニング前12カ月以内の血栓イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作を含む）

心疾患に関する除外規定

- スクリーニング前6カ月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症

これらの患者に対しては、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を投与してください。

Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2014; 370 (22) : 2071-2082.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
Distler O. et al.: N Engl J Med 2019; 380 (26) : 2518-2528.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
Flaherty KR. et al.: N Engl J Med 2019; 381 (18) :1718-1727.
本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

塞栓および血栓の発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験において、有害事象としての「塞栓および血栓（SMQ）」はオフェブ群3.8%（24例/638例）及びプラセボ群2.4%（10例/423例）に認められ、多くは重篤な有害事象として報告されました［オフェブ群：3.1%（20例/638例）、プラセボ群：2.4%（10例/423例）］。

「動脈の塞栓および血栓（ATE）」の有害事象の発現割合は、オフェブ群2.5%（16例/638例）、プラセボ群0.7%（3例/423例）でした。重篤なATEはオフェブ群2.0%（13例/638例）、プラセボ群0.7%（3例/423例）でした。

「静脈の塞栓および血栓（VTE）」の有害事象の発現割合は、オフェブ群1.1%（7例/638例）、プラセボ群1.2%（5例/423例）でした。重篤なVTEはオフェブ群0.9%（6例/638例）、プラセボ群1.2%（5例/423例）でした。日本人集団では、オフェブ群では認められず、プラセボ群4.0%（2例/50例）でした。

表　塞栓および血栓（SMQ）（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)
動脈の塞栓および血栓（SMQ）	16（2.5）	3（0.7）
心筋梗塞	7（1.1）	2（0.5）
急性心筋梗塞	3（0.5）	0（0.0）
一過性脳虚血発作	2（0.3）	0（0.0）
大動脈血栓症	1（0.2）	0（0.0）
頚動脈閉塞	1（0.2）	0（0.0）
冠動脈形成	1（0.2）	0（0.0）
冠動脈ステント挿入	1（0.2）	0（0.0）
冠動脈閉塞	1（0.2）	0（0.0）
網膜動脈閉塞	0（0.0）	1（0.2）
静脈の塞栓および血栓（SMQ）	7（1.1）	5（1.2）
肺塞栓症	5（0.8）	3（0.7）
深部静脈血栓症	1（0.2）	3（0.7）
血栓性静脈瘤	1（0.2）	0（0.0）

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

【補足】

「塞栓および血栓（SMQ）」には、3つの下位SMQすなわち、「動脈の塞栓および血栓（ATE）」、「静脈の塞栓および血栓（VTE）」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」が含まれます。このうち、「塞栓および血栓」、「ATE」及び「VTE」を注目すべき有害事象として解析しました。

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験において、「動脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）」の有害事象の発現割合は、オフェブ群0.7%（2例/288例）、プラセボ群0.7%（2例/288例）でした。日本人集団では、両群ともにみられませんでした。

「静脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）」の有害事象の発現割合は、オフェブ群1.4%（4例/288例）、プラセボ群1.0%（3例/288例）でした。日本人集団では、プラセボ群では認められず、オフェブ群2.9%（1例/34例）（深部静脈血栓症）でした。

表　塞栓および血栓（SMQ）（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=288)	プラセボ (n=288)
動脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）	2 (0.7)	2 (0.7)
静脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）	4 (1.4)	3 (1.0)
腋窩静脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
頚静脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3)	1 (0.3)
大静脈血栓症	1 (0.3)	0 (0.0)
肺塞栓症	0 (0.0)	1 (0.3)
網膜静脈閉塞	0 (0.0)	1 (0.3)

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

注意すべき副作用・有害事象

PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験において、「動脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）」の有害事象発現割合は、オフェブ群0.9%（3例/332例）、プラセボ群0.9%（3例/331例）でした。「静脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）」はオフェブ群0.9%（3例/332例）、プラセボ群1.5%（5例/331例）でした。
日本人集団では、「動脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）」は両群ともに認められず、「静脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）」はオフェブ群1.9%（1例/52例）、プラセボ群1.8%（1例/56例）でした。

表　塞栓および血栓（SMQ）（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=332)	プラセボ (n=331)
動脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）	3（0.9）	3（0.9）
静脈の塞栓および血栓（SMQ狭域）	3（0.9）	5（1.5）
肺塞栓症	1（0.3）	3（0.9）
深部静脈血栓症	2（0.6）	1（0.3）

SMQ：MedDRA 標準検索式　　社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

心臓障害及び虚血性心疾患の発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

有害事象として認められた全心臓障害の発現割合は、オフェブ群10.0%（64例/638例）、プラセボ群10.6%（45例/423例）で、虚血性心疾患（心筋梗塞含む）は、オフェブ群4.2%（27例/638例）、プラセボ群4.0%（17例/423例）でした。

日本人集団では、有害事象として報告された全心臓障害は、オフェブ群5.3%（4例/76例）、プラセボ群4.0%（2例/50例）でした。そのうち重篤な有害事象として報告されたのは、オフェブ群1例（急性心筋梗塞）、プラセボ群1例（狭心症）でした。

表　心臓障害（SOC）及び虚血性心疾患（SMQ）（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)
全心臓障害（SOC）	64（10.0）	45（10.6）
重篤な心臓障害	32（5.0）	23（5.4）
致死的な心臓障害	3（0.5）	6（1.4）
虚血性心疾患（SMQ）※	27（4.2）	17（4.0）
重篤な虚血性心疾患	15（2.4）	10（2.4）
致死的な虚血性心疾患	2（0.3）	2（0.5）
心筋梗塞（SMQ）	17（2.7）	5（1.2）
重篤な心筋梗塞	11（1.7）	2（0.5）
致死的な心筋梗塞	2（0.3）	1（0.2）
その他の虚血性心疾患（SMQ）	11（1.7）	13（3.1）
重篤なその他の虚血性心疾患	5（0.8）	8（1.9）
致死的なその他の虚血性心疾患	0（0.0）	1（0.2）

※ SMQ心筋梗塞及びSMQ他の虚血性心疾患が含まれる

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

【補足】

心血管系の有害事象の発現について、MedDRAの器官別大分類（SOC）である「心臓障害」及びMedDRA標準検索式（SMQ）の「虚血性心疾患」を対象に評価を行いました。「虚血性心疾患」には、「心筋梗塞」及び「他の虚血性心疾患」の2つのSMQが含まれます。

注意すべき副作用・有害事象

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験において、有害事象として認められた主要心血管イベント（MACE）の発現割合は、オフェブ群1.4%（4例/288例）、プラセボ群1.7%（5例/288例）でした。出血性脳卒中及び虚血性脳卒中がオフェブ群1.0%（3例/288例）、プラセボ群0.3%（1例/288例）に認められ、いずれも致死的ではありませんでしたが重篤でした。

日本人集団では、MACEと判定された有害事象は、両群ともにみられませんでした。

表　心臓障害（SOC）及び虚血性心疾患（SMQ）（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=288)	プラセボ (n=288)
主要心血管イベント（MACE）	4（1.4）	5（1.7）
致死的な心臓障害（SOC）	1（0.3）	2（0.7）
不整脈	1（0.3）	0（0.0）
急性心筋梗塞	0（0.0）	1（0.3）
心停止	0（0.0）	1（0.3）
致死的又は非致死的な心筋梗塞（SMQ広域）	2（0.7）	3（1.0）
血中クレアチニンホスファターゼ増加	2（0.7）	1（0.3）
急性心筋梗塞	0（0.0）	1（0.3）
トロポニン増加	0（0.0）	1（0.3）
致死的又は非致死的な脳卒中	1（0.3）	1（0.3）
くも膜下出血	1（0.3）	0（0.0）
脳梗塞	0（0.0）	1（0.3）
急性心筋梗塞（SMQ狭域）	0（0.0）	2（0.7）
出血性脳卒中及び虚血性脳卒中（SMQ狭域）※1	3（1.0）	1（0.3）
心不全（SMQ狭域）	1（0.3）	1（0.3）
QT延長（SMQ狭域）※2	2（0.7）	0（0.0）

※1 SMQ出血性中枢神経系血管障害又はSMQ虚血性中枢神経系血管障害
※2 SMQ torsade de pointes/QT延長　　社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

【補足】

MACEの定義として、MedDRAのSOCである「心臓障害」で致死的な事象、SOCの「血管障害」で致死的な事象、致死的又は非致死的な「心筋梗塞（SMQ広域）」並びに「脳卒中」の4つのサブカテゴリーを含めました。

■PF-ILD 患者を対象とした INBUILD 試験における発現状況（投与 52 週まで）

INBUILD 試験において、有害事象として認められた主要心血管イベント（MACE）の発現割合は、オフェブ群 3.6%（12 例 /332 例）、プラセボ群 3.3%（11 例 /331 例）でした。虚血性又は出血性脳卒中は、オフェブ群 0.3%（1 例 /332 例）、プラセボ群 0.9%（3 例 /331 例）でした。
日本人集団では、MACE の発現割合は、オフェブ群 3.8%（2 例 /52 例）、プラセボ群 0%（0 例 /56 例）であり、致死的又は非致死的な心筋梗塞（SMQ 広域）の発現割合は、オフェブ群 3.8%（2 例 /52 例）、プラセボ群 0%（0 例 /56 例）でした。

表　心臓障害（SOC）及び心血管系有害事象（SMQ）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=332)	プラセボ (n=331)
心筋梗塞（SMQ 狭域）	3（0.9）	3（0.9）
虚血性又は出血性脳卒中（SMQ 狭域）	1（0.3）	3（0.9）
虚血性脳卒中	1（0.3）	2（0.6）
出血性脳卒中	1（0.3）	1（0.3）
主要心血管イベント（MACE）	12（3.6）	11（3.3）
致死的又は非致死的な心筋梗塞（SMQ 広域）	10（3.0）	6（1.8）
致死的又は非致死的な脳卒中	1（0.3）	2（0.6）
致死的な心臓障害（SOC）	1（0.3）	0（0.0）
致死的な血管障害（SOC）	0（0.0）	1（0.3）
突然死 / 心臓死	0（0.0）	2（0.6）
心不全（SMQ 狭域）	3（0.9）	4（1.2）
QT 延長（SMQ 狭域）	1（0.3）	0（0.0）

SMQ：MedDRA 標準検索式　　社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247 試験）［承認時評価資料］

(2) 血小板減少

8. 重要な基本的注意

8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]

製品電子添文「8. 重要な基本的注意」より抜粋

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.4 **血小板減少** (0.2%)

血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。[8.2参照]

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

発現状況

IPFの国内製造販売後において、オフェブとの因果関係が否定できない血小板減少が報告されており、出血に至った重篤な症例も報告されています。

■ IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験のオフェブ群において、副作用として血小板減少が0.2%（1例/638例）に認められました。

■ SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験のオフェブ群において、副作用として血小板減少が0.3%（1例/288例）に認められました。

■ PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験のオフェブ群において、副作用として血小板減少が0.3%（1例/332例）に認められました。

（3）消化管穿孔

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.5 消化管穿孔（0.1%）

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うこと。

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験において消化管穿孔のリスクの増加はみられていませんが、オフェブ群で有害事象として消化管穿孔が0.3%（2例/638例）に認められました（1例は腹膜膿瘍、1例は腹膜炎及び穿孔性十二指腸潰瘍）。

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験のオフェブ群において、投与52週まで、有害事象として消化管穿孔はみられませんでした。

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験のオフェブ群において、投与52週まで、有害事象として非重篤な消化管穿孔が0.3%（1例/332例）に認められました。

(4) ネフローゼ症候群

8. 重要な基本的注意

8.3 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[11.1.7 参照]。

製品電子添文「8. 重要な基本的注意」より抜粋

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.7 ネフローゼ症候群（頻度不明）

[8.3 参照]

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

発現状況

市販後の国内外の使用経験において、因果関係が否定できない症例が複数例報告されています。

IPF 患者を対象とした INPULSIS 試験、及び SSc-ILD 患者を対象とした SENSCIS 試験及び PF-ILD 患者を対象とした INBUILD 試験（いずれも投与 52 週まで）のオフェブ群において、ネフローゼ症候群の報告はありませんでした。

（5） 動脈解離

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.8 動脈解離（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[1)]。

1) NDBを用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

発現状況

レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より、VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められています。

IPF患者を対象としたINPULSIS試験、及びSSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験及びPF-ILD患者を対象としたINBUILD試験（いずれも投与52週まで）のオフェブ群において、動脈解離の報告はありませんでした。

(6) 創傷治癒遅延

8. 重要な基本的注意

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、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。

製品電子添文「8. 重要な基本的注意」より抜粋

発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験において、オフェブ群で創傷治癒不良を示唆する重篤な有害事象が1例（創離開）報告されました。

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験のオフェブ群において、投与52週まで、有害事象として創傷治癒遅延はみられませんでした。

SENSCIS試験では、原疾患の悪化は有害事象として報告することとされ、ベースライン時にあった皮膚潰瘍病変が、試験薬投与後に悪化した場合は、すべて報告すべき有害事象とみなされました。

有害事象として皮膚潰瘍は、オフェブ群18.4%（53例/288例）、プラセボ群17.4%（50例/288例）に報告されました。日本人集団では、皮膚潰瘍がオフェブ群23.5%（8例/34例）、プラセボ群8.3%（3例/36例）に報告されました。

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験のオフェブ群において、投与52週まで、有害事象として創傷治癒遅延はみられませんでした。

有害事象として、皮膚潰瘍はオフェブ群0.6%（2例/332例）、プラセボ群0.3%（1例/331例）に報告されました。

（7）出血

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1.2 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。

製品電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より抜粋

11. 副作用

11.2 その他の副作用

その他：1%以上5%未満　出血

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験において、有害事象として出血が、オフェブ群10.3%（66例/638例）、プラセボ群7.8%（33例/423例）に認められました。

表　出血（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)
出血の有害事象	66（10.3）	33（7.8）
鼻出血	26（4.1）	13（3.1）
挫傷	10（1.6）	4（0.9）

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

重篤な有害事象として報告された出血は、オフェブ群1.3%（8例/638例）、プラセボ群1.4%（6例/423例）でした。オフェブ群の1例で、死亡に至った有害事象として出血事象（胃腸出血及び吐血）が報告されました（プラセボ群なし）。

INPULSIS試験の日本人集団では、有害事象として報告された出血は、オフェブ群6.6%（5例/76例）、プラセボ群6.0%（3例/50例）でした。オフェブ群では、鼻出血2例、尿中血陽性、挫傷、出血性膀胱炎が各1例であり、プラセボ群では鼻出血1例及び挫傷2例でした。
重篤な有害事象として報告されたのは、オフェブ群1例（出血性膀胱炎）でした。

注意すべき副作用・有害事象

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験において、有害事象として出血が、オフェブ群11.1%（32例/288例）、プラセボ群8.3%（24例/288例）に認められました。

表　出血（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=288)	プラセボ (n=288)
出血の有害事象（SMQ狭域）※1	32（11.1）	24（8.3）
呼吸器系の出血	9（3.1）	13（4.5）
泌尿生殖器系の出血	6（2.1）	6（2.1）
皮膚の出血	7（2.4）	3（1.0）
胃腸系の出血－下部消化管	8（2.8）	1（0.3）
胃腸系の出血－口腔	2（0.7）	1（0.3）
胃腸系の出血－上部消化管	1（0.3）	1（0.3）
中枢神経系の出血	2（0.7）	0（0.0）
その他の出血	2（0.7）	2（0.7）
造血障害による血小板減少症（SMQ広域）	2（0.7）	0（0.0）
好中球減少症（SMQ狭域）※2	4（1.4）	5（1.7）

※1 SMQ出血関連用語（臨床検査用語を除く）
※2 SMQ無顆粒球症及びSMQ造血障害による白血球減少症
社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

重篤な有害事象として報告された出血は、オフェブ群1.4%（4例/288例）、プラセボ群0.7%（2例/288例）でした。

SENSCIS試験の日本人集団では、有害事象として報告された出血は、オフェブ群2.9%（1例/34例）、プラセボ群5.6%（2例/36例）でした。オフェブ群1例の出血事象は鼻出血でした。

PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験において、有害事象として出血が、オフェブ群11.1%（37例/332例）、プラセボ群12.7%（42例/331例）に認められました。

表　出血（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=332)	プラセボ (n=331)
出血（SMQ狭域）	37（11.1）	42（12.7）
胃腸系の出血−口腔	0（0.0）	2（0.6）
胃腸系の出血−上部消化管	3（0.9）	1（0.3）
胃腸系の出血−下部消化管	7（2.1）	2（0.6）
胃腸系の出血−非特異的	0（0.0）	0（0.0）
皮膚の出血	9（2.7）	8（2.4）
呼吸器系の出血	14（4.2）	17（5.1）
中枢神経系の出血	0（0.0）	1（0.3）
泌尿生殖器系の出血	4（1.2）	7（2.1）
その他の出血	5（1.5）	9（2.7）
血小板減少症（SMQ狭域）	1（0.3）	2（0.6）
造血障害による血小板減少症（SMQ広域）	1（0.3）	2（0.6）
好中球減少症（SMQ狭域）	2（0.6）	2（0.6）

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

重篤な有害事象として報告された出血は、オフェブ群0.9%（3例/332例）、プラセボ群1.5%（5例/331例）でした。

INBUILD試験の日本人集団では、有害事象として報告された出血は、オフェブ群9.6%（5例/52例）、プラセボ群17.9%（10例/56例）でした。オフェブ群で、重篤な有害事象としての出血は報告されませんでした。

(8) 間質性肺炎

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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。

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験において、副作用として報告された間質性肺疾患はオフェブ群では認められませんでした。有害事象として、特発性肺線維症※1を含む間質性肺疾患（SMQ）が、オフェブ群10.2%（65例/638例）、プラセボ群14.4%（61例/423例）にみられました。このうち最も多くみられた事象は、特発性肺線維症（オフェブ群64例、プラセボ群61例）でした。オフェブ群のすべての事象は試験参加医師により本剤との因果関係はないと判定されました。

非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象としたニンテダニブ200mg 1日2回投与による第Ⅲ相臨床試験における「間質性肺疾患」の発現割合は、1199.13試験（ドセタキセル併用）では、ニンテダニブ群1.4%（9例/652例）、プラセボ群0.8%（5例/655例）であり、1199.14試験（ペメトレキセド併用）では、ニンテダニブ群0.6%（2例/345例）、プラセボ群0.9%（3例/346例）でした。なお、死亡に至った有害事象は認められませんでした。

※1 特発性肺線維症の悪化、進行及び増悪を含むMedDRA ver.16.1 基本語の「特発性肺線維症」に相当

表　間質性肺疾患（SMQ）（有害事象）の発現状況

症例数（%）	全体集団	
	オフェブ 150mg 1日2回 (n=638)	プラセボ (n=423)
間質性肺疾患（SMQ）	65（10.2）	61（14.4）
特発性肺線維症※2	64（10.0）	61（14.4）
肺線維症	1（0.2）	0（0.0）
急性呼吸窮迫症候群※3	0（0.0）	1（0.2）
薬剤性間質性肺疾患（SMQ）※4	0（0.0）	3（0.7）
特発性肺線維症※2	0（0.0）	3（0.7）

※2 特発性肺線維症の悪化、進行及び増悪を含むMedDRA ver.16.1 基本語の「特発性肺線維症」に相当
※3 広域検索用語
※4 因果関係は試験参加医師の判断による

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS 試験では、原疾患の悪化は有害事象として報告することとされていました。「間質性肺疾患の悪化」のうち、間質性肺疾患は、オフェブ群 4.5%（13 例 /288 例）、プラセボ群 3.1%（9 例 /288 例）に報告され、オフェブ群の 1 例は試験薬との因果関係が否定できない有害事象と報告されました。
有害事象として「間質性肺疾患の悪化（MedDRA 基本語の間質性肺疾患、肺線維症、全身性硬化症肺、呼吸不全、及び急性呼吸不全を含む）」は、オフェブ群 6.6%（19 例 /288 例）、プラセボ群 5.9%（17 例 /288 例）に報告されました。重篤なものはオフェブ群 4.5%（13 例 /288 例）、プラセボ群 4.5%（13 例 /288 例）に報告されました。

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験において、副作用として報告された間質性肺疾患は認められませんでした。有害事象として、「呼吸不全及び間質性肺疾患の進行（MedDRA 基本語の急性呼吸不全、慢性呼吸不全、慢性好酸球性肺炎、過敏性肺炎、低酸素症、特発性間質性肺炎、間質性肺疾患、肺臓炎、肺線維症、呼吸窮迫、呼吸不全）」は、オフェブ群 12.3%（41 例 /332 例）、プラセボ群 19.0%（63 例 /331 例）に報告されました。両群で最も発現割合が高かった基本語は、間質性肺疾患であり、オフェブ群 4.8%（16 例 /332 例）、プラセボ群 11.8%（39 例 /331 例）でした。間質性肺疾患で重篤なものは、オフェブ群 3.3%（11 例 /332 例）、プラセボ群 9.4%（31 例 /331 例）に報告されました。

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
5. 効能又は効果に関連する注意
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
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。
〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉
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※。
6. 用法及び用量
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。

製品電子添文該当項目より抜粋

※ 製品電子添文「17. 臨床成績」については 5〜7 ページを参照

(9) 顎骨壊死

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

製品電子添文「15. その他の注意」より抜粋

発現状況

IPF 患者を対象とした INPULSIS 試験、及び SSc-ILD 患者を対象とした SENSCIS 試験及び PF-ILD 患者を対象とした INBUILD 試験（いずれも投与 52 週まで）のオフェブ群において、顎骨壊死の報告はありませんでしたが、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ます。

(10) 重篤な皮膚障害

11. 副作用
11.2 その他の副作用
皮膚及び皮下組織障害：1%未満　発疹、そう痒症、脱毛症

製品電子添文「11. 副作用」より抜粋

発現状況

■IPF患者を対象としたINPULSIS試験における発現状況（投与52週まで）

INPULSIS試験において、有害事象として発疹（SSc※1）が、全体集団ではオフェブ群6.9%（44例/638例）、プラセボ群9.0%（38例/423例）に、日本人集団では、オフェブ群7.9%（6例/76例）、プラセボ群20.0%（10例/50例）に認められました。

■SSc-ILD患者を対象としたSENSCIS試験における発現状況（投与52週まで）

SENSCIS試験において、有害事象として発疹※2がオフェブ群4.2%（12例/288例）、プラセボ群3.1%（9例/288例）に、そう痒症がオフェブ群2.8%（8例/288例）、プラセボ群1.4%（4例/288例）に認められました。
日本人集団では、皮膚潰瘍がオフェブ群23.5%（8例/34例）、プラセボ群8.3%（3例/36例）に、発疹がオフェブ群2.9%（1例/34例）、プラセボ群0%（0例/36例）に、そう痒症がオフェブ群0%（0例/34例）、プラセボ群2.8%（1例/36例）に認められました。

■PF-ILD患者を対象としたINBUILD試験における発現状況（投与52週まで）

INBUILD試験において、有害事象として発疹がオフェブ群4.2%（14例/332例）、プラセボ群3.3%（11例/331例）に、そう痒症がオフェブ群2.4%（8例/332例）、プラセボ群4.8%（16例/331例）に認められました。
日本人集団では、発疹がオフェブ群5.8%（3例/52例）、プラセボ群1.8%（1例/56例）に、そう痒症がオフェブ群0%（0例/52例）、プラセボ群1.8%（1例/56例）に認められました。

INPULSIS試験、SENSCIS試験及びINBUILD試験のいずれにおいても、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ませんでしたが、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ます。

※1 SScはMedDRA基本語をグループ化して作成した特別検索カテゴリーである
※2 治験依頼者が設定したMedDRAクエリー

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
5. 効能又は効果に関連する注意
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
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。
〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉
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※。

製品電子添文該当項目より抜粋

※ 製品電子添文「17. 臨床成績」については5～7ページを参照

参考 INPULSIS試験における副作用（投与52週まで）

【いずれかの治療群で発現割合5%以上の副作用（全体集団）】

症例数（%）	オフェブ（n=638）	プラセボ（n=423）
全副作用	455（71.3）	120（28.4）
下痢	341（53.4）	46（10.9）
悪心	122（19.1）	19（4.5）
食欲減退	54（8.5）	13（3.1）
嘔吐	45（7.1）	5（1.2）
腹痛	40（6.3）	5（1.2）
体重減少	36（5.6）	5（1.2）

【いずれかの治療群で発現割合5%以上の副作用（日本人集団）】

症例数（%）	オフェブ（n=76）	プラセボ（n=50）
全副作用	66（86.8）	18（36.0）
下痢	51（67.1）	5（10.0）
食欲減退	11（14.5）	2（4.0）
肝機能異常	10（13.2）	0（0.0）
悪心	9（11.8）	0（0.0）
肝酵素上昇	8（10.5）	2（4.0）
体重減少	5（6.6）	1（2.0）
腹部不快感	3（3.9）	3（6.0）
消化不良	3（3.9）	3（6.0）

副作用名はMedDRA ver.16.1の「基本語」に基づいて評価した

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）［承認時評価資料］

参考 SENSCIS試験における副作用（投与52週まで）

【いずれかの治療群で発現割合5%以上の副作用（全体集団）】

症例数（%）	オフェブ（n＝288）	プラセボ（n＝288）
全副作用	238（82.6）	125（43.4）
下痢	197（68.4）	57（19.8）
悪心	71（24.7）	21（7.3）
嘔吐	51（17.7）	12（4.2）
腹痛	22（7.6）	9（3.1）
体重減少	20（6.9）	4（1.4）
食欲減退	18（6.3）	8（2.8）
ALT増加	16（5.6）	2（0.7）

【いずれかの治療群で発現割合5%以上の副作用（日本人集団）】

症例数（%）	オフェブ（n＝34）	プラセボ（n＝36）
全副作用	30（88.2）	14（38.9）
下痢	26（76.5）	8（22.2）
肝障害	6（17.6）	0（0.0）
悪心	5（14.7）	1（2.8）
嘔吐	5（14.7）	1（2.8）
体重減少	3（8.8）	0（0.0）
食欲減退	3（8.8）	0（0.0）
ALT増加	2（5.9）	0（0.0）
AST増加	2（5.9）	0（0.0）

副作用名はMedDRA ver.21.1の「基本語」に基づいて評価した

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）［承認時評価資料］

注意すべき副作用・有害事象

参考 INBUILD試験における副作用（投与52週まで）

【いずれかの治療群で発現割合5%以上の副作用（全体集団）】

症例数（%）	オフェブ（n=332）	プラセボ（n=331）
全副作用	262（78.9）	126（38.1）
下痢	196（59.0）	59（17.8）
悪心	79（23.8）	19（5.7）
嘔吐	41（12.3）	7（2.1）
腹痛	21（6.3）	2（0.6）
上腹部痛	18（5.4）	2（0.6）
ALT増加	36（10.8）	8（2.4）
AST増加	32（9.6）	6（1.8）
体重減少	31（9.3）	4（1.2）
食欲減退	37（11.1）	10（3.0）

【いずれかの治療群で発現割合5%以上の副作用（日本人集団）】

症例数（%）	オフェブ（n=52）	プラセボ（n=56）
全副作用	47（90.4）	21（37.5）
下痢	38（73.1）	13（23.2）
悪心	12（23.1）	0（0.0）
嘔吐	6（11.5）	0（0.0）
AST増加	7（13.5）	1（1.8）
ALT増加	6（11.5）	1（1.8）
体重減少	5（9.6）	1（1.8）
肝機能異常	11（21.2）	2（3.6）
食欲減退	3（5.8）	1（1.8）
高血圧	3（5.8）	0（0.0）

副作用名はMedDRA ver.22.0の「基本語」に基づいて評価した

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）［承認時評価資料］

ご使用に際しての注意点

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]

8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

8.3 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[11.1.7 参照]

8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、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。

製品電子添文「8. 重要な基本的注意」より

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者

血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。

9.1.2 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。

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]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

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。[2.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

製品電子添文「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」より

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

10.2 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 [16.7.1参照]	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。	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。 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 [16.7.2参照]	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。	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。 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。

製品電子添文「10. 相互作用」より

11. 副作用

次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うこと。

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]

11.1.2 肝機能障害（2.1%）

[7.2、8.1参照]

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%））

11.1.4 血小板減少（0.2%）

血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。[8.2参照]

11.1.5 消化管穿孔（0.1%）

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うこと。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.7 ネフローゼ症候群（頻度不明）

[8.3参照]

11.1.8 動脈解離（頻度不明）

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。

製品電子添文「11. 副作用」より

ご使用に際しての注意点

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退、 体重減少		
血管障害			高血圧	
胃腸障害	下痢（56.1%）、悪心（21.6%）、 嘔吐（11.0%）、腹痛（10.9%）		便秘	虚血性大腸炎
肝胆道系障害	肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、 γ-GTP上昇等）（12.2%）			高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症、脱毛症
神経障害			頭痛	
その他			出血	

製品電子添文「11. 副作用」より

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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）のまま調剤を行うことが望ましい。

注）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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 カプセルは噛まずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

製品電子添文「14. 適用上の注意」より

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

製品電子添文「15. その他の注意」より

Q & A

Q1 オフェブを飲み忘れた場合はどうしたらよいですか?

A 飲み忘れた場合は、その回の分は服用せず、次回の服用時に 1 回分を服用するようにしてください。
2 回分をまとめて 1 度に服用しないでください。

Q2 過量投与した場合はどのように対処したらよいですか?

A オフェブの過量投与に対する特定の解毒剤や治療法はありません。過量投与が認められた場合には、治療を中断し、必要に応じて適切な処置を行ってください。

〈参考〉
単回投与では癌患者を対象とした第 I 相試験で450mgが投与されました。これに加えて、癌患者の臨床試験で 1 回 600mg を 1 日 2 回投与で 8 日間まで投与した 2 例の報告があります。本剤の副作用として知られている肝酵素上昇と消化器系症状がみられ、その後、回復しました。
IPF 患者を対象とした第Ⅲ相試験（INPULSIS-1 試験及び INPULSIS-2 試験）では 1 例の患者で 1 日量として 600mg が 21 日間投与されました。非重篤な有害事象（鼻咽頭炎）が報告され、過量投与中に回復し、他の有害事象は報告されませんでした。
市販後の使用経験において、数名に偶発的な過量投与（2 カプセルを 1 回で常用、又は誤って追加用量を服用）がみられ、主に非重篤な有害事象が報告されましたが、IPF 患者で確立されたオフェブの安全性プロファイルと一致するものでした。
SSc-ILD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（SENSCIS 試験）では過量投与の報告はありませんでした。

Q3 オフェブを保存する上で注意する必要はありますか?

A 本剤は、25℃未満で保存してください。また吸湿性があることから、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導してください。

Q4 PTP シートから取り出し、他剤と一包化（分包化）することはできますか?

A 本剤は吸湿性があることから、PTP シートから取り出して処方することは推奨されません。本剤を無包装で保管した場合、水分の増加とそれにより生じるカプセル殻の変色が 100mg カプセルの保存中に認められています（25℃/湿度 75%の保存条件下で 1 カ月超の保存）。そのため、本剤を服用する際は、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導してください。

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
5. 効能又は効果に関連する注意
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
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。
〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉
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※。
6. 用法及び用量
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。
14. 適用上の注意（抜粋）
14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 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。
14.1.2 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）のまま調剤を行うことが望ましい。
注）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。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 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。

製品電子添文該当項目より抜粋

※ 製品電子添文「17. 臨床成績」については 5～7 ページを参照

Q5 下痢に関して、患者に指導すべきポイントはありますか?

A 本剤の投与前に、患者に下剤、便秘剤、下痢の原因となる薬剤やサプリメントなど、併用薬をご確認ください。
本剤の投与により下痢が発現した場合、又は下痢が継続する場合は、医療機関を受診するように指導してください。

下記のような点を注意するように、食事の指導を行ってください[1~3]。
- 一度にたくさん食べたり、過食を避ける。少量に分け、頻回に食べる。
- 下痢によって失われた水分を補給する。室温に戻してゆっくり飲む。
- 下記の食べ物、飲み物の摂取を避ける。
  揚げ物などの脂っこい物、刺激の強い物、高繊維食品（生野菜、果物、全粒穀類、豆、ナッツなど）、甘い物、カフェインを多く含む物、アルコール、炭酸飲料、牛乳、乳製品など

Q6 悪心・嘔吐に関して、患者に指導すべきポイントはありますか?

A 本剤の投与により悪心・嘔吐が発現した場合、又は悪心・嘔吐が継続する場合は、医療機関を受診するように指導してください。

下記のような点を注意するように、食事や生活の指導を行ってください[1, 4]。
- 一度にたくさん食べたり、過食を避ける。少量に分け、頻回に食べる。
- あっさりとした冷たい物（リンゴジュースなど）を飲む。
- 水分を取るときは、食事の前後少なくとも1時間あける。
- ゆっくりと飲食し、消化しやすいように、よく噛む。
- 熱い物は冷ましてからのほうがにおいが気にならない。
- 氷などをなめる。
- 食後は椅子などに腰かけて安静にする（食後2時間は横にならない）。
- 揚げ物などの脂っこい物、刺激の強い食べ物、飲み物などの摂取や強いにおいのある物（香辛料、たばこ、香水など）を避ける。
- しめつけの少ない洋服を着る。
- 吐気を催したときは、深呼吸する。

1) 「When treating patients with OFEV® Manage side effects if they arise」 Boehringer Ingelheim International GmbH
2) Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Diarrhoea
http://www.guysandstthomas.nhs.uk/resources/patient-information/nutrition-and-dietetics/diarrhoea.pdf（2020年6月）
3) Nutritionist Resource, Diarrhoea
http://www.nutritionist-resource.org.uk/articles/diarrhoea.html
4) Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Nausea and vomiting
http://www.guysandstthomas.nhs.uk/resources/patient-information/nutrition-and-dietetics/nausea-and-vomiting.pdf（2020年6月）

Q7 食欲減退や体重減少に関して、患者に指導すべきポイントはありますか?

A 本剤の投与により食欲減退や体重減少が発現した場合、又は食欲減退や体重減少が継続する場合は、医療機関を受診するように指導してください。

下記のような点を注意するように、食事や生活の指導を行ってください。

- 食べたいと思ったときにすぐに食べられる物を用意しておく。
- 少量の食事を小さな食器に盛る。
- 患者の好む物を用意する。
- 消化がよく、栄養価の高い食品を選ぶ。
- 食事を楽しめる雰囲気を作る。
- 体重を定期的に測定し、体重減少に注意する。
- 食事だけでなく、水分もあまり取れなくなった場合には、医師に相談する。
- 栄養士による栄養指導を参考にする。

参考 食欲減退や体重減少への対処法

INPULSIS試験（投与52週まで）のオフェブ群において、本剤の副作用として、食欲減退が8.5%（54例/638例）、体重減少が5.6%（36例/638例）に認められました。SENSCIS試験（投与52週まで）のオフェブ群では、本剤の副作用として、食欲減退が6.3%（18例/288例）、体重減少が6.9%（20例/288例）に認められました。またINBUILD試験（投与52週まで）のオフェブ群では、本剤の副作用として食欲減退が11.1%（37例/332例）、体重減少が9.3%（31例/332例）に認められました。
食欲減退は、下痢、悪心・嘔吐などの消化器症状の副作用に伴って起こることも多く、精神的な原因によることもあります。食欲減退を遷延化させないために、消化器症状などがある場合は早期から対症療法を行ってください。
また、食事の工夫が重要ですので、患者だけでなくご家族への指導をお願いします。食べやすい食事を用意したり、気分のよいときに食べることができるように、いつでも食べられる用意をしておくなどの工夫が重要になります。
体重減少は、下痢、悪心・嘔吐などの消化器症状や食欲減退などの副作用に伴って起こることも多く、また疾患の進行などによって起こる場合もあります。体重を定期的に測定し、体重減少に注意してください。

6. 用法及び用量
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。
7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
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、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（抜粋）
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]
11.2 その他の副作用（抜粋）
代謝及び栄養障害：5%以上10%未満　食欲減退、体重減少
胃腸障害：10%以上　下痢（56.1%）、悪心（21.6%）、嘔吐（11.0%）、腹痛（10.9%）、1%以上5%未満　便秘、1%未満　虚血性大腸炎

製品電子添文該当項目より抜粋

■ 投与前チェックリスト

本剤の投与にあたり本チェックリストをご確認の上、投与を検討いただきますようお願いいたします。

□ 赤枠に該当する場合は、他の治療法をご検討ください。
□ 青枠に該当する場合は、ベネフィット-リスクをご検討の上、患者の状態を観察しながら、慎重に投与してください。

【警告】

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。	□ はい	□ いいえ

【効能又は効果】

特発性肺線維症	□ はい	□ いいえ
全身性強皮症に伴う間質性肺疾患※1	□ はい	□ いいえ
進行性線維化を伴う間質性肺疾患※2	□ はい	□ いいえ

※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。
※2 製品電子添文「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※。

※ 製品電子添文「17. 臨床成績」については5～7ページを参照

【禁忌】

妊婦又は妊娠している可能性のある女性	□ はい	□ いいえ
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	□ はい	□ いいえ

【特定の背景を有する患者】

血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者 ・心筋梗塞や脳卒中の既往がある ・冠動脈疾患の既往がある ・心血管系リスクがある	□ いいえ	□ はい	安全性は検討していません。 発現を助長する可能性があるので投与中は十分に観察してください。 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てください。
出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者	□ いいえ	□ はい	安全性は検討していないため、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
肝機能障害患者	□ いいえ	□ はい	肝機能検査をより頻回に行うなど、肝機能障害の程度にかかわらず慎重に患者の状態を観察してください。 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、使用は避けてください。

【特定の背景を有する患者】

生殖能を有する者	□ いいえ	□ はい	妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
授乳婦	□ いいえ	□ はい	治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
小児等	□ いいえ	□ はい	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	□ いいえ	□ はい	一般に生理機能が低下しています。

【注意が必要な患者】

腹部の外科的処置の既往がある患者	□ いいえ	□ はい	腹部の外科的処置後は、患者の状態に応じて投与の可否を慎重に判断してください。 消化管穿孔があらわれることがあるので、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ってください。
胃腸出血、潰瘍の既往がある患者	□ いいえ	□ はい	出血及び消化管穿孔が発現する可能性があるため、患者の状態に応じて投与の可否を判断してください。 本剤を投与する際は、観察を十分に行ってください。
創傷治癒の遅延のおそれがある患者	□ いいえ	□ はい	手術時は本剤の投与を中断してください。 創傷治癒の適切な診断に基づいてください。

P-糖蛋白阻害剤を併用している患者	□ いいえ	□ はい	本剤の曝露が上昇する可能性があります。
P-糖蛋白誘導剤を併用している患者	□ いいえ	□ はい	本剤の曝露が低下する可能性があります。

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)

オフェブ® カプセル 100mg 150mg

Ofev® Capsules 100mg・150mg

(ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤)
注)注意ー医師等の処方箋により使用すること

貯法	25℃を超えるところに保存しないこと
有効期間	3年
日本標準商品分類番号	87399

	カプセル100mg	カプセル150mg
承認番号	22700AMX00693000	22700AMX00694000
薬価収載	2015年8月	
販売開始	2015年8月	
国際誕生	2014年10月	

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

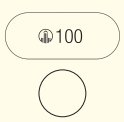
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩120.4mg (ニンテダニブとして100mg)	1カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩180.6mg (ニンテダニブとして150mg)
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ハードファット、大豆レシチン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
剤形	うすい橙色不透明の軟カプセル剤	褐色不透明の軟カプセル剤
内容物	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液
外形		
長径	約16.3mm	約17.6mm
直径	約6.2mm	約7.1mm
重さ	約441.96mg	約626.76mg
識別コード	100	150

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
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。
〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉
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。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
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、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。
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]
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.3参照]

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]
8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
8.3 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[11.1.7参照]
8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者
血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。
9.1.2 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。
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]
*9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]
9.5 妊婦
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。[2.1、9.4参照]
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。
10.2 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 [16.7.1参照]	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。	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。 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 [16.7.2参照]	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。	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。 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。

11. 副作用

次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うこと。
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]
11.1.2 肝機能障害(2.1%)
[7.2、8.1参照]
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%))
11.1.4 血小板減少(0.2%)
血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。[8.2参照]
11.1.5 消化管穿孔(0.1%)
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うこと。
11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)
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。
11.1.7 ネフローゼ症候群(頻度不明)
[8.3参照]
11.1.8 動脈解離(頻度不明)
大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある。
11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	1%以上5%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退、体重減少		
血管障害			高血圧	
胃腸障害	下痢(56.1%)、悪心(21.6%)、嘔吐(11.0%)、腹痛(10.9%)		便秘	虚血性大腸炎
肝胆道系障害	肝酵素上昇(AST、ALT、ALP、γ-GTP上昇等)(12.2%)			高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症、脱毛症
神経障害			頭痛	
その他			出血	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意
14.1.1 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。
14.1.2 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)のまま調剤を行うことが望ましい。
注)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。
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 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。
14.2.2 カプセルは噛まずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報
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。
15.2 非臨床試験に基づく情報
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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈オフェブカプセル100mg〉
28カプセル(14カプセル×2)PTP
〈オフェブカプセル150mg〉
28カプセル(14カプセル×2)PTP

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社　DIセンター
〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号　ThinkPark Tower
0120-189-779
(受付時間)9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。
●その他の詳細は製品電子添文をご参照ください。

*2024年9月改訂(第7版)

製造販売元
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

OFEV®

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

015071-H 2024年9月作成