オフェブ®カプセル 100mg
オフェブ®カプセル 150mg

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
剤形・含量：	カプセル 150 mg, 100 mg
文書名：	1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
文書作成日：	9 November 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1.　起原又は発見の経緯 4
2.　全身性強皮症に伴う間質性肺疾患について 5
2.1　対象疾患 5
2.2　国内における疫学調査 5
2.3　治療の現状 5
3.　開発の経緯 6
4.　希少疾病用医薬品としての指定 8
5.　申請効能以外での開発状況 8
6.　参考文献 9

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

略号一覧表

IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
SSc	Systemic Sclerosis	全身性強皮症
SSc-ILD	Systemic sclerosis-interstitial lung disease	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 起原又は発見の経緯

ニンテダニブはベーリンガーインゲルハイム社が開発している血管内皮細胞増殖因子受容体, 血小板由来増殖因子受容体, 線維芽細胞増殖因子受容体, Src ファミリーキナーゼ（Src, Lck, Lyn）［CTD 5.4-06_P08-08684］及びコロニー刺激因子 1 受容体［CTD 5.4-17_P18-00197］を含む，特定の受容体チロシンキナーゼ及び非受容体チロシンキナーゼを標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。

ニンテダニブは，2019 年 11 月現在，Ofev の販売名で，特発性肺線維症（IPF）を適応として 65 カ国以上で承認されている。国内においても，オフェブカプセル 100 mg，同カプセル 150 mg の販売名で，2015 年 7 月に特発性肺線維症の適応で承認されている。

また，Vargatef の販売名で，非小細胞肺がん（組織型：腺癌）に対するドセタキセルとの併用療法について欧州で 2014 年 11 月に承認されている。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患について

2.1 対象疾患

全身性強皮症（SSc）は病因不明の重篤な疾患である。全身性（多臓器）の免疫学的異常，血管異常及び線維化異常を特徴とする希少疾患である［CTD 5.4-24_R14-4918, CTD 5.4-25_R14-4927］。

全身性強皮症では様々な臓器に症状が発現する［CTD 5.4-15_P17-04969, CTD 5.4-57_R17-0419］。

疾患の経過も様々で予測できないが，臓器症状は疾患の初期段階で明らかになる傾向がみられる。EUSTAR コホートで早期の SSc 患者を調査したところ，皮膚硬化，消化管及び肺の合併症が最も早期に発現する臓器症状であり，レイノー現象（多くの患者で最初に発現する SSc 症状）の発現から 1 年後の患者の大半に認められた［CTD 5.4-57_R17-0419］。

SSc 患者での間質性肺疾患（ILD）推定有病率のばらつきは大きく（約 20%から約 65%），それぞれの調査で用いた ILD の定義によって異なる［CTD 5.4-52_R17-0318, CTD 5.4-46_R16-1352］。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の臨床経過は個々の患者で予測不能であるが，疾患の進行は主に診断後 1 年間で現れる［CTD 5.4-40-_R15-2466，CTD 5.4-51_R17-0317，CTD 5.4-57_R17-0419］。現在，肺線維症が SSc 患者の主な死因である［CTD 5.4-26_R14-4929，CTD 5.4-45_R16-0564］。SSc-ILD の生存期間中央値は 5～8 年である［CTD 5.4-09_P14-07919］。

2.2 国内における疫学調査

SSc は指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号，告示番号 51）であり，平成 29 年度の特定医療費受給者証交付件数は 27,423 人である（平成 29 年度衛生行政報告例厚生労働省 2018; 第 10 章 1 第 1 表）。SSc 患者の 50～60%において，胸部高解像度 CT により，何らかの間質性変化が検出されるとの報告［CTD 5.4-97_R17-0319］から，国内における SSc-ILD の患者数は約 17,000 人と推定されている。

2.3 治療の現状

国内では，「強皮症」を効能・効果として承認を取得している薬剤は，免疫抑制剤（アザチオプリン［強皮症］，シクロホスファミド［治療抵抗性のリウマチ性疾患：強皮症］）及び副腎皮質ステロイド（強皮症，膠原病としての強皮症，治療抵抗性の下記リウマチ性疾患：強皮症）である。なお，現在，SSc-ILD を効能・効果とした薬剤は承認されていない。SSc-ILD における線維化や構造破壊の基礎に慢性炎症が存在することから，現在の疾患修飾療法の主体は免疫抑制療法である。シクロホスファミドは，現時点で SSc-ILD の進行を遅らせる効果の高いエビデンスを有する唯一の治療薬である。しかしながら，長期安全性に対する懸念から投与期間は 1 年以内に限定され，その後は維持療法としてアザチオプリンなどの比較的安全性の高い他の免疫抑制剤に投与変更する必要があり，シクロホスファミドの効果は限定的となっている［CTD 5.4-96_R18-3639］。なお，アザチオプリンは SSc-ILD に対するファーストライン治療として推奨されていない。また，シクロホスファミドの代替療法として，ミコフェノール酸モフェチル，シクロスポリン，タクロリムスなどの免疫抑制剤の使用が提案されているが，現時点でいずれも SSc に対する承認は取得していない［CTD 5.4-96_R18-3639］。このため，アンメット・メディカル・ニーズが非常に高い疾患領域である。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 開発の経緯

SSc-ILD 患者でのニンテダニブの有効性及び安全性は，大規模国際共同第 III 相臨床試験 1199.214（SENSCIS®）で評価された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］。SSc-ILD は希少疾患であり患者数が少ないことから，1 つの検証試験で実施することを選択した。この開発計画については，対面助言による医薬品医療機器総合機構の助言を踏まえて立案，実施した。

開発計画及び PMDA の助言の詳細については，第 2 部における該当箇所を表 3: 1 に示し，本項での記載を省略する。

また，開発の経緯図を図 3: 1 に示す。

表 3: 1 第 1 部（5）に記載する内容の第 2 部における記載箇所

第 1 部（5）に記載する内容	第 2 部における記載箇所
本申請の臨床開発計画	2.5.1.3 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患におけるニンテダニブの臨床開発計画
PMDA の助言	2.5.1.4 規制当局による助言
本剤の有効性, 安全性に基づく有用性の記載	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論
非臨床試験成績の概略	2.4 非臨床試験の概括評価 2.4.2 薬理試験

本申請は新効能に係るものであり，既承認の IPF と同一の製剤を同一の用法・用量で用いるため，品質に関する試験及び薬理試験以外の非臨床に関する試験は新たに実施していない。

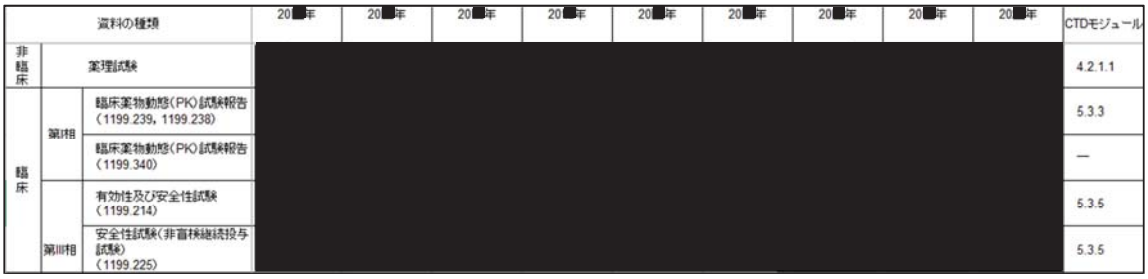


図 3: 1 開発の経緯図

なお，52 週以降，最長 100 週の治験薬の投与を継続して 1199.214 試験を完了し，投与終了 28 日後の追跡調査来院を実施した患者は，非盲検継続投与試験 1199.225 に参加可能であり，現在，1199.225 試験を継続中である。また，IPF 患者集団と比較すると，SSc-ILD 患者集団では妊娠可能な女性の割合が高いことから，非小細胞肺がん患者を対象としたニンテダニブとホルモン避妊薬との薬物相互作用試験［CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303］を実施したが，患者登録状況が不良であったため早期に中止された。そのため，現在，SSc-ILD 患者を対象とした代替の試験（1199.340 試験）が海外で進行中である。

今般，本邦において，表 3: 2 に示すとおり，ニンテダニブの医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請するに至った。なお，米国では 2019 年 9 月に承認されており，欧州では，20■ 年 ■ 月

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

にベーリンガーインゲルハイム社が[redacted]承認申請している。

表 3: 2　　申請内容

申請品目	オフェブカプセル 100 mg，オフェブカプセル 150 mg
効能・効果（案）	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
用法・用量（変更なし）	通常，成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回，朝・夕食後に経口投与する。なお，患者の状態によりニンテダニブとして 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量する。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 希少疾病用医薬品としての指定

ニンテダニブエタンスルホン酸塩は，1199.214 試験の試験成績に基づき，2019 年 3 月 25 日付で，「予定される効能又は効果：全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」として，希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（31 薬）第 434 号）。

5. 申請効能以外での開発状況

進行性線維化を伴う間質性肺疾患に対するニンテダニブの有効性及び安全性を検討する検証試験として，日本を含む国際共同第 III 相臨床試験（1199.247 試験）が実施され，現在，[redacted]承認申請中である。また，同試験を完了した患者を対象に，非盲検継続投与試験（1199.248 試験）が実施されている。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6. 参考文献

P08-08684 Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, Garin-Chesa P, Bader G, Zoephel A, Quant J, Heckel A, Rettig WJ. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008;68(12):4774-4782.

P14-07919 Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? Arthritis and Rheumatology, Accepted Article, Accepted: May 08, 2014, doi: 10.1002/art.38702; 2014. p. 1967-1978.

P17-04969 Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet, Published Online April 13, 2017, doi: 10.1016/ S0140-6736(17)30933-9; 2017. p. 1685-1699.

P18-00197 Hilberg F, Tontsch-Grunt U, Baum A, Le AT, Doebele RC, Lieb S, et al. The triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinases. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Fast Forward, Published on December 20, 2017, doi:10.1124/jpet.117.244129; 2018. p. 494- 503.

R14-4918 Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. Curr Opin Rheumatol 2012;24(2):165-170.

R14-4927 Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med 2009;360(19): 1989-2003.

R14-4929 Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972 - 2002. Ann Rheum Dis 2007;66(7):940-944.

R15-2466 Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, Wells AU, Denton CP. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol 2014;66(6):1625-1635.

R16-0564 Tyndall AJ, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 2010;69:1809-1815.

R16-1352 Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, Dijk AP van, Laar JM van, Bootsma H, Hal PTW van, Hoogen FHJ van den, Daele PLA van. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in the Netherlands: an epidemiological study. Ann Rheum Dis 2009;68(6):961-965.

R17-0317 Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 2000;43(11):2437-2444.

R17-0318 Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(4):519-524.

R17-0419 Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al, EUSTAR Coauthors. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. Plos One 2016;11(10):e0163894

R18-3639 Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. J Dermatol 2018;45:633-691.

R17-0319 Suliman Y A, et al: BRIEF REPORT: Pulmonary Function Fests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol 67 (12): 3256-3261, 2015

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
剤形・含量：	カプセル 150 mg, 100 mg
文書名：	1.6 外国における使用状況等に関する資料
文書作成日：	5 November 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　外国における使用状況 3
2.　外国における添付文書 4
2.1　企業中核データシート 4
2.2　欧州の添付文書 4
2.3　米国の添付文書 4

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 外国における使用状況

ニンテダニブは，2019 年 11 月現在，Ofev の販売名で，特発性肺線維症（IPF）を適応として 65 カ国以上で承認されている。国内においても，オフェブカプセル 100 mg，同カプセル 150 mg の販売名で，2015 年 7 月に特発性肺線維症の適応で承認されている。また，Vargatef の販売名で，非小細胞肺がん（組織型：腺癌）に対するドセタキセルとの併用療法について欧州で 2014 年 11 月に承認されている。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の適応については，米国で 2019 年 9 月に承認されており，欧州では 20[redacted] 年[redacted] 月にベーリンガーインゲルハイム社が承認申請している。

表 1: 1 に欧州及び米国における承認・申請状況の概略を示す。

表 1: 1 欧州及び米国における承認・申請状況の概略

国名/地域	販売名	申請日/承認日	剤形・含量	効能・ 効果	用法・用量
EU 加盟国	Ofev 100 mg soft capsules Ofev 150 mg soft capsules	2014 年 5 月 5 日 /2015 年 1 月 15 日	軟カプセル剤 100 mg： ニンテダニブとして 100 mg を含有する 150 mg： ニンテダニブとして 150 mg を含有する	成人の特発性肺線維症（IPF）の治療	治療は，Ofev の適応症の診断と治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで開始すること。 用量 推奨用量はニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回，約 12 時間間隔で投与する。 1 回 150 mg の 1 日 2 回投与に忍容性がみられない患者には 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与を推奨する。 服薬を忘れた場合は，次の服薬スケジュールから推奨用量で再開すること。服薬を忘れた場合でも一度に 2 回分をまとめて服用しないこと。1 日最大用量 300 mg を超えて服薬しないこと。
		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日/ ー		[redacted]	[redacted]
米国	Ofev capsules	2014 年 5 月 2 日 /2014 年 10 月 15 日	軟カプセル剤 100 mg： ニンテダニブとして 100 mg を	Ofev は特発性肺線維症（IPF）の治療を効能・効果とするキナ	推奨用量：1 回 150 mg を 1 日 2 回，約 12 時間間隔で食後に経口投与する。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

国名/地域	販売名	申請日/承認日	剤形・含量	効能・ 効果	用法・用量
			含有する 150 mg：ニンテダニブとして 150 mg を含有する	ーゼ阻害剤である	軽度（Child Pugh A）の肝機能障害のある患者の推奨用量：1 回 100 mg を 1 日 2 回, 約 12 時間間隔で食後に経口投与する。 副作用発現時には，1 回 100 mg の 1 日 2 回投与への一時的な減量あるいは一時的な休薬，又は投与中止を検討すること。 本剤での治療開始前に，肝機能検査及び妊娠検査を実施すること。
		2019 年 3 月 7 日/ 2019 年 9 月 6 日		Ofev は全身性強皮症に伴う間質性肺疾患を有する患者の呼吸機能の低下抑制を効能・効果とするキナーゼ阻害剤である	本剤での治療開始前に，患者全員に肝機能検査を実施し，妊娠可能な女性には妊娠検査を実施すること。（変更箇所のみ）

2. 外国における添付文書

2.1 企業中核データシート（CCDS: Company Core Data Sheet）

企業中核データシート（CCDS）を添付する［CTD1.6-02］。

2.2 欧州の添付文書

欧州の添付文書及び邦訳の概略を添付する［CTD1.6-03］。

2.3 米国の添付文書

米国の添付文書及び邦訳の概略を添付する［CTD1.6-04］。

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]OFEV®
Drug substance	nintedanib esilate
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	

CCDS NO. **20**

非開示情報のため，2～50頁を削除

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use OFEV safely and effectively. See full prescribing information for OFEV.

OFEV® (nintedanib) capsules, for oral use
Initial U.S. Approval: 2014

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage,	
Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (1.2)	9/2019
Dosage and Administration,	
Testing Prior to OFEV Administration (2.1)	9/2019
Warnings and Precautions (5)	9/2019

----------INDICATIONS AND USAGE----------

OFEV is a kinase inhibitor indicated for:

- Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). (1.1)
- Slowing the rate of decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended dosage: 150 mg twice daily approximately 12 hours apart taken with food. (2.2)
- Recommended dosage in patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A): 100 mg twice daily approximately 12 hours apart taken with food. (2.2, 8.6)
- Consider temporary dose reduction to 100 mg, treatment interruption, or discontinuation for management of adverse reactions. (2.3, 5.2, 5.3, 6)
- Prior to treatment initiation, conduct liver function tests in all patients and a pregnancy test in females of reproductive potential. (2.1, 5.2, 5.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Capsules: 150 mg and 100 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hepatic impairment: OFEV is not recommended for use in patients with moderate or severe hepatic impairment. In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), the recommended dosage is 100 mg twice daily approximately 12 hours apart taken with food. Consider treatment interruption, or discontinuation for management of adverse reactions in these patients. (2.2, 2.3, 5.1, 8.6, 12.3)
- Elevated liver enzymes and drug-induced liver injury: ALT, AST, and bilirubin elevations have occurred with OFEV, including cases of drug-induced liver injury. In the postmarketing period, non-serious and serious cases of drug-induced liver injury, including severe liver injury with fatal outcome, have been reported. The majority of hepatic events occur within the first three months of treatment. Liver enzyme and bilirubin increases were reversible with dose modification or interruption in the majority of cases. Monitor ALT, AST, and bilirubin prior to initiation of treatment, at regular intervals during the first three months of treatment, and periodically thereafter or as clinically indicated. Temporary dosage reductions or discontinuations may be required. (2.1, 2.3, 5.2)
- Gastrointestinal disorders: Diarrhea, nausea, and vomiting have occurred with OFEV. Treat patients at first signs with adequate hydration and antidiarrheal medicine (e.g., loperamide) or anti-emetics. Discontinue OFEV if severe diarrhea, nausea, or vomiting persists despite symptomatic treatment. (5.3)
- Embryo-Fetal toxicity: Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use highly effective contraception. As the impact of nintedanib on the effectiveness of hormonal contraception is unknown, advise women using hormonal contraceptives to add a barrier method. (5.4, 8.1, 8.3)
- Arterial thromboembolic events have been reported. Use caution when treating patients at higher cardiovascular risk including known coronary artery disease. (5.5)
- Bleeding events have been reported. Use OFEV in patients with known bleeding risk only if anticipated benefit outweighs the potential risk. (5.6)
- Gastrointestinal perforation has been reported. Use OFEV with caution when treating patients with recent abdominal surgery, previous history of diverticular disease or receiving concomitant corticosteroids or NSAIDs. Discontinue OFEV in patients who develop gastrointestinal perforation. Only use OFEV in patients with known risk of gastrointestinal perforation if the anticipated benefit outweighs the potential risk. (5.7)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (≥5%) are: diarrhea, nausea, abdominal pain, vomiting, liver enzyme elevation, decreased appetite, headache, weight decreased, and hypertension. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at (800) 542-6257 or (800) 459-9906 TTY or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Coadministration of P-gp and CYP3A4 inhibitors may increase nintedanib exposure. Monitor patients closely for tolerability of OFEV. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Lactation: Breastfeeding is not recommended. (8.2)
- Renal impairment: The safety and efficacy of OFEV have not been studied in patients with severe renal impairment and end-stage renal disease. (8.7, 12.3)
- Smokers: Decreased exposure has been noted in smokers which may alter the efficacy profile of OFEV. (8.8)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 9/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis
1.2 Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Testing Prior to OFEV Administration
2.2 Recommended Dosage
2.3 Dosage Modification due to Adverse Reactions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hepatic Impairment
5.2 Elevated Liver Enzymes and Drug-Induced Liver Injury
5.3 Gastrointestinal Disorders
5.4 Embryo-Fetal Toxicity
5.5 Arterial Thromboembolic Events
5.6 Risk of Bleeding
5.7 Gastrointestinal Perforation
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 P-glycoprotein (P-gp) and CYP3A4 Inhibitors and Inducers
7.2 Anticoagulants
7.3 Pirfenidone
7.4 Bosentan
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
8.8 Smokers
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics

Reference ID: 4487848

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis
14.2 Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis

OFEV is indicated for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

1.2 Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease

OFEV is indicated to slow the rate of decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Testing Prior to OFEV Administration

Conduct liver function tests in all patients and a pregnancy test in females of reproductive potential prior to initiating treatment with OFEV *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.4)]*.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of OFEV is 150 mg twice daily administered approximately 12 hours apart.

OFEV capsules should be taken with food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]* and swallowed whole with liquid. OFEV capsules should not be chewed or crushed because of a bitter taste. The effect of chewing or crushing of the capsule on the pharmacokinetics of nintedanib is not known.

If a dose of OFEV is missed, the next dose should be taken at the next scheduled time. Advise the patient to not make up for a missed dose. Do not exceed the recommended maximum daily dosage of 300 mg.

In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), the recommended dosage of OFEV is 100 mg twice daily approximately 12 hours apart taken with food.

2.3 Dosage Modification due to Adverse Reactions

In addition to symptomatic treatment, if applicable, the management of adverse reactions of OFEV may require dose reduction or temporary interruption until the specific adverse reaction resolves to levels that allow continuation of therapy. OFEV treatment may be resumed at the full dosage (150 mg twice daily), or at the reduced dosage (100 mg twice daily), which subsequently may be increased to the full dosage. If a patient does not tolerate 100 mg twice daily, discontinue treatment with OFEV *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3, 5.5, 5.7) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Dose modifications or interruptions may be necessary for liver enzyme elevations. Conduct liver function tests (aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and bilirubin) prior to initiation of treatment with OFEV, at regular intervals during the first three months of treatment, and periodically thereafter or as clinically indicated. Measure liver tests promptly in patients who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice. Discontinue OFEV in patients with AST or ALT greater than 3 times the upper limit of normal (ULN) with signs or symptoms of liver injury and for AST or ALT elevations greater than 5 times the upper limit of normal. For AST or ALT greater than 3 times to less than 5 times the ULN without signs of liver damage, interrupt treatment or reduce OFEV to 100 mg twice daily. Once liver enzymes have returned to baseline values, treatment with OFEV may be reintroduced at a reduced dosage (100 mg twice daily), which subsequently may be increased to the full dosage (150 mg twice daily) *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.

In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), consider treatment interruption, or discontinuation for management of adverse reactions.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

150 mg capsules: brown, opaque, oblong, soft capsules imprinted in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "150".

100 mg capsules: peach, opaque, oblong, soft capsules imprinted in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "100".

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatic Impairment

Treatment with OFEV is not recommended in patients with moderate (Child Pugh B) or severe (Child Pugh C) hepatic impairment *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A) can be treated with a reduced dose of OFEV *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

5.2 Elevated Liver Enzymes and Drug-Induced Liver Injury

Cases of drug-induced liver injury (DILI) have been observed with OFEV treatment. In the clinical trials and postmarketing period, non-serious and serious cases of DILI were reported. Cases of severe liver injury with fatal outcome have been reported in the postmarketing period. The majority of hepatic events occur within the first three months of treatment. In clinical trials, administration of OFEV was associated with elevations of liver enzymes (ALT, AST, ALKP, GGT) and bilirubin. Liver enzyme and bilirubin increases were reversible with dose modification or interruption in the majority of cases. In IPF studies (Studies 1, 2, and 3), the majority (94%) of patients with ALT and/or AST elevations had elevations less than 5 times ULN and the majority (95%) of patients with bilirubin elevations had elevations less than 2 times ULN. In the SSc-ILD study (Study 4), a maximum ALT and/or AST greater than or equal to 3 times ULN was observed for 4.9% of patients in the OFEV group and for 0.7% of patients in the placebo group *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. Patients with a low body weight (less than 65 kg), Asian, and female patients may have a higher risk of elevations in liver enzymes. Nintedanib exposure increased with patient age, which may also result in a higher risk of increased liver enzymes *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Conduct liver function tests (ALT, AST, and bilirubin) prior to initiation of treatment with OFEV, at regular intervals during the first three months of treatment, and periodically thereafter or as clinically indicated. Measure liver tests promptly in patients who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice. Dosage modifications or interruption may be necessary for liver enzyme elevations *[see Dosage and Administration (2.1, 2.3)]*.

5.3 Gastrointestinal Disorders

Diarrhea

In clinical trials, diarrhea was the most frequent gastrointestinal event reported. In most patients, the event was of mild to moderate intensity and occurred within the first 3 months of treatment. In IPF studies (Studies 1, 2, and 3), diarrhea was reported in 62% versus 18% of patients treated with OFEV and placebo, respectively *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Diarrhea led to permanent dose reduction in 11% of patients treated with OFEV compared to 0 placebo-treated patients. Diarrhea led to discontinuation of OFEV in 5% of the patients

compared to less than 1% of placebo-treated patients. In the SSc-ILD study (Study 4), diarrhea was reported in 76% versus 32% of patients treated with OFEV and placebo, respectively *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Diarrhea led to permanent dose reduction in 22% of patients treated with OFEV compared to 1% of placebo-treated patients. Diarrhea led to discontinuation of OFEV in 7% of the patients compared 0.3% of placebo-treated patients.

Dosage modifications or treatment interruptions may be necessary in patients with adverse reactions of diarrhea. Treat diarrhea at first signs with adequate hydration and antidiarrheal medication (e.g., loperamide), and consider treatment interruption if diarrhea continues *[see Dosage and Administration (2.3)]*. OFEV treatment may be resumed at the full dosage (150 mg twice daily), or at the reduced dosage (100 mg twice daily), which subsequently may be increased to the full dosage. If severe diarrhea persists despite symptomatic treatment, discontinue treatment with OFEV.

Nausea and Vomiting

In IPF studies (Studies 1, 2, and 3), nausea was reported in 24% versus 7% and vomiting was reported in 12% versus 3% of patients treated with OFEV and placebo, respectively. In the SSc-ILD study (Study 4), nausea was reported in 32% versus 14% and vomiting was reported in 25% versus 10% of patients treated with OFEV and placebo, respectively *[see Adverse Reactions (6.1)]*. In most patients, these events were of mild to moderate intensity. In IPF studies (Studies 1, 2, and 3), nausea led to discontinuation of OFEV in 2% of patients and vomiting led to discontinuation of OFEV in 1% of the patients. In the SSc-ILD study (Study 4), nausea led to discontinuation of OFEV in 2% of patients and vomiting led to discontinuation of OFEV in 1% of the patients.

For nausea or vomiting that persists despite appropriate supportive care including anti-emetic therapy, dose reduction or treatment interruption may be required *[see Dosage and Administration (2.3)]*. OFEV treatment may be resumed at the full dosage (150 mg twice daily), or at the reduced dosage (100 mg twice daily), which subsequently may be increased to the full dosage. If severe nausea or vomiting does not resolve, discontinue treatment with OFEV.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, OFEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Nintedanib caused embryo-fetal deaths and structural abnormalities in rats and rabbits when administered during organogenesis at less than (rats) and approximately 5 times (rabbits) the maximum recommended human dose (MRHD) in adults. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant while receiving treatment with OFEV and to use highly effective contraception during treatment and at least 3 months after the last dose of OFEV. It is currently unknown whether nintedanib may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, therefore advise women using hormonal contraceptives to add a barrier method. Verify pregnancy status prior to treatment with OFEV and during treatment as appropriate *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3) and Clinical Pharmacology (12.1)]*.

5.5 Arterial Thromboembolic Events

Arterial thromboembolic events have been reported in patients taking OFEV. In IPF studies (Studies 1, 2, and 3), arterial thromboembolic events were reported in 2.5% of patients treated with OFEV and 0.8% of placebo-treated patients. Myocardial infarction was the most common adverse reaction under arterial thromboembolic events, occurring in 1.5% of OFEV-treated patients compared to 0.4% of placebo-treated patients. In the SSc-ILD study (Study 4), arterial thromboembolic events were reported in 0.7% of patients in both treatment arms. There were 0 cases of myocardial infarction in OFEV-treated patients compared to 0.7% of placebo-treated patients.

Use caution when treating patients at higher cardiovascular risk including known coronary artery disease. Consider treatment interruption in patients who develop signs or symptoms of acute myocardial ischemia.

5.6 Risk of Bleeding

Based on the mechanism of action (VEGFR inhibition), OFEV may increase the risk of bleeding. In IPF studies (Studies 1, 2, and 3), bleeding events were reported in 10% of patients treated with OFEV and in 7% of patients treated with placebo. In the SSc-ILD study (Study 4), bleeding events were reported in 11% of patients treated with OFEV and in 8% of patients treated with placebo. In the postmarketing period non-serious and serious bleeding events, some of which were fatal, have been observed.

Use OFEV in patients with known risk of bleeding only if the anticipated benefit outweighs the potential risk.

5.7 Gastrointestinal Perforation

Based on the mechanism of action, OFEV may increase the risk of gastrointestinal perforation. In IPF studies (Studies 1, 2, and 3), gastrointestinal perforation was reported in 0.3% of patients treated with OFEV, compared to 0 cases in the placebo-treated patients. In the SSc-ILD study (Study 4), no cases of gastrointestinal perforation were reported in patients treated with OFEV or in placebo-treated patients. In the postmarketing period, cases of gastrointestinal perforations have been reported, some of which were fatal. Use caution when treating patients who have had recent abdominal surgery, previous history of diverticular disease or receiving concomitant corticosteroids or NSAIDs.

Discontinue therapy with OFEV in patients who develop gastrointestinal perforation. Only use OFEV in patients with known risk of gastrointestinal perforation if the anticipated benefit outweighs the potential risk.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling:

- Elevated Liver Enzymes and Drug-Induced Liver Injury *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Gastrointestinal Disorders *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Embryo-Fetal Toxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Arterial Thromboembolic Events *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Risk of Bleeding *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Gastrointestinal Perforation *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of OFEV was evaluated in over 1000 IPF patients and over 280 patients with SSc-ILD. Over 200 IPF patients were exposed to OFEV for more than 2 years in clinical trials.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis

OFEV was studied in three randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week trials. In the phase 2 (Study 1) and phase 3 (Studies 2 and 3) trials, 723 patients with IPF received OFEV 150 mg twice daily and 508 patients received placebo. The median duration of exposure was 10 months for patients treated with OFEV and 11 months for patients treated with placebo. Subjects ranged in age from 42 to 89 years (median age of 67 years). Most patients were male (79%) and Caucasian (60%).

The most frequent serious adverse reactions reported in patients treated with OFEV, more than placebo, were bronchitis (1.2% vs. 0.8%) and myocardial infarction (1.5% vs. 0.4%). The most common adverse events leading to death in patients treated with OFEV, more than placebo, were pneumonia (0.7% vs. 0.6%), lung neoplasm malignant (0.3% vs. 0%), and myocardial infarction (0.3% vs. 0.2%). In the predefined category of major adverse cardiovascular events (MACE) including MI, fatal events were reported in 0.6% of OFEV-treated patients and 1.8% of placebo-treated patients.

Adverse reactions leading to permanent dose reductions were reported in 16% of OFEV-treated patients and 1% of placebo-treated patients. The most frequent adverse reaction that led to permanent dose reduction in the patients treated with OFEV was diarrhea (11%).

Adverse reactions leading to discontinuation were reported in 21% of OFEV-treated patients and 15% of placebo-treated patients. The most frequent adverse reactions that led to discontinuation in OFEV-treated patients were diarrhea (5%), nausea (2%), and decreased appetite (2%).

The most common adverse reactions with an incidence of greater than or equal to 5% and more frequent in the OFEV than placebo treatment group are listed in Table 1.

Table 1 Adverse Reactions Occurring in ≥5% of OFEV-treated Patients and More Commonly Than Placebo in Studies 1, 2, and 3

Adverse Reaction	OFEV, 150 mg n=723	Placebo n=508
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	62%	18%
Nausea	24%	7%
Abdominal pain[a]	15%	6%
Vomiting	12%	3%
Hepatobiliary disorders		
Liver enzyme elevation[b]	14%	3%
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	11%	5%
Nervous system disorders		
Headache	8%	5%
Investigations		
Weight decreased	10%	3%
Vascular disorders		
Hypertension[c]	5%	4%

[a] Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, gastrointestinal pain and abdominal tenderness.
[b] Includes gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic function abnormal, liver function test abnormal, transaminase increased, blood alkaline phosphatase-increased, alanine aminotransferase abnormal, aspartate aminotransferase abnormal, and gamma-glutamyltransferase abnormal.
[c] Includes hypertension, blood pressure increased, hypertensive crisis, and hypertensive cardiomyopathy.

In addition, hypothyroidism was reported in patients treated with OFEV, more than placebo (1.1% vs. 0.6%).

Combination with Pirfenidone
Concomitant treatment with nintedanib and pirfenidone was investigated in an exploratory open-label, randomized (1:1) trial of nintedanib 150 mg twice daily with add-on pirfenidone (titrated to 801 mg three times a day) compared to nintedanib 150 mg twice daily alone in 105 randomized patients for 12 weeks. The primary endpoint was the percentage of patients with gastrointestinal adverse events from baseline to Week 12. Gastrointestinal adverse events were in line with the established safety profile of each component and were

experienced in 37 (70%) patients treated with pirfenidone added to nintedanib versus 27 (53%) patients treated with nintedanib alone.

Diarrhea, nausea, vomiting, and abdominal pain (includes upper abdominal pain, abdominal discomfort, and abdominal pain) were the most frequent adverse events reported in 20 (38%) versus 16 (31%), in 22 (42%) versus 6 (12%), in 15 (28%) versus 6 (12%) patients, and in 15 (28%) versus 7 (14%) treated with pirfenidone added to nintedanib versus nintedanib alone, respectively. More subjects reported AST or ALT elevations (greater than or equal to 3x the upper limit of normal) when using pirfenidone in combination with nintedanib (n=3 (6%)) compared to nintedanib alone (n=0) *[see Warnings and Precautions (5.2, 5.3)]*.

Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease

OFEV was studied in a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Study 4) in which 576 patients with SSc-ILD received OFEV 150 mg twice daily (n=288) or placebo (n=288). Patients were to receive treatment for at least 52 weeks; individual patients were treated for up to 100 weeks. The median duration of exposure was 15 months for patients treated with OFEV and 16 months for patients treated with placebo. Subjects ranged in age from 20 to 79 years (median age of 55 years). Most patients were female (75%). Patients were mostly Caucasian (67%), Asian (25%), or Black (6%). At baseline, 49% of patients were on stable therapy with mycophenolate.

The most frequent serious adverse events reported in patients treated with OFEV, more than placebo, were interstitial lung disease (2.4% nintedanib vs. 1.7% placebo) and pneumonia (2.8% nintedanib vs. 0.3% placebo). Within 52 weeks, 5 patients treated with OFEV (1.7%) and 4 patients treated with placebo (1.4%) died. There was no pattern among adverse events leading to death in either treatment arm.

Adverse reactions leading to permanent dose reductions were reported in 34% of OFEV-treated patients and 4% of placebo-treated patients. The most frequent adverse reaction that led to permanent dose reduction in the patients treated with OFEV was diarrhea (22%).

Adverse reactions leading to discontinuation were reported in 16% of OFEV-treated patients and 9% of placebo-treated patients. The most frequent adverse reactions that led to discontinuation in OFEV-treated patients were diarrhea (7%), nausea (2%), vomiting (1%), abdominal pain (1%), and interstitial lung disease (1%).

The safety profile in patients treated with OFEV with or without mycophenolate at baseline was comparable.

The most common adverse reactions with an incidence of greater than or equal to 5% in OFEV-treated patients and more commonly than in placebo are listed in Table 2.

Table 2 Adverse Reactions Occurring in ≥5% of OFEV-treated Patients and More Commonly Than Placebo in Study 4

Adverse Reaction	OFEV, 150 mg n=288	Placebo n=288
Diarrhea	76%	32%
Nausea	32%	14%
Vomiting	25%	10%
Skin ulcer	18%	17%
Abdominal pain[a]	18%	11%
Liver enzyme elevation[b]	13%	3%
Weight decreased	12%	4%
Fatigue	11%	7%
Decreased appetite	9%	4%
Headache	9%	8%
Pyrexia	6%	5%
Back pain	6%	4%
Dizziness	6%	4%
Hypertension[c]	5%	2%

[a] Includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, and esophageal pain.
[b] Includes alanine aminotransferase increased, gamma-glutamyltransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hepatic enzyme increased, blood alkaline phosphatase increased, transaminase increased, and hepatic function abnormal.
[c] Includes hypertension, blood pressure increased, and hypertensive crisis.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of OFEV. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. The following adverse reactions have been identified during postapproval use of OFEV: drug-induced liver injury *[see Warnings and Precautions (5.2)]*, non-serious and serious bleeding events, some of which were fatal *[see Warnings and Precautions (5.6)]*, pancreatitis, thrombocytopenia, rash, pruritus.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 P-glycoprotein (P-gp) and CYP3A4 Inhibitors and Inducers

Nintedanib is a substrate of P-gp and, to a minor extent, CYP3A4 *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Coadministration with oral doses of a P-gp and CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, increased exposure to nintedanib by 60%. Concomitant use of P-gp and CYP3A4 inhibitors (e.g., erythromycin) with OFEV may increase exposure to nintedanib *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. In such cases, patients should be monitored closely for tolerability of OFEV. Management of adverse reactions may require interruption, dose reduction, or discontinuation of therapy with OFEV *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

Coadministration with oral doses of a P-gp and CYP3A4 inducer, rifampicin, decreased exposure to nintedanib by 50%. Concomitant use of P-gp and CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort) with OFEV should be avoided as these drugs may decrease exposure to nintedanib *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Anticoagulants

Nintedanib is a VEGFR inhibitor and may increase the risk of bleeding. Monitor patients on full anticoagulation therapy closely for bleeding and adjust anticoagulation treatment as necessary *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

7.3 Pirfenidone
In a multiple-dose study conducted to assess the pharmacokinetic effects of concomitant treatment with nintedanib and pirfenidone, the coadministration of nintedanib with pirfenidone did not alter the exposure of either agent *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Therefore, no dose adjustment is necessary during concomitant administration of nintedanib with pirfenidone.

7.4 Bosentan
Coadministration of nintedanib with bosentan did not alter the pharmacokinetics of nintedanib *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*, OFEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no data on the use of OFEV during pregnancy. In animal studies of pregnant rats and rabbits treated during organogenesis, nintedanib caused embryo-fetal deaths and structural abnormalities at less than (rats) and approximately 5 times (rabbits) the maximum recommended human dose *[see Data]*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2% to 4% and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15% to 20%.

Data

Animal Data

In animal reproduction toxicity studies, nintedanib caused embryo-fetal deaths and structural abnormalities in rats and rabbits at less than and approximately 5 times the maximum recommended human dose (MRHD) in adults (on a plasma AUC basis at maternal oral doses of 2.5 and 15 mg/kg/day in rats and rabbits, respectively). Malformations included abnormalities in the vasculature, urogenital, and skeletal systems. Vasculature anomalies included missing or additional major blood vessels. Skeletal anomalies included abnormalities in the thoracic, lumbar, and caudal vertebrae (e.g., hemivertebra, missing, or asymmetrically ossified), ribs (bifid or fused), and sternebrae (fused, split, or unilaterally ossified). In some fetuses, organs in the urogenital system were missing. In rabbits, a significant change in sex ratio was observed in fetuses (female:male ratio of approximately 71%:29%) at approximately 15 times the MRHD in adults (on an AUC basis at a maternal oral dose of 60 mg/kg/day). Nintedanib decreased post-natal viability of rat pups during the first 4 post-natal days when dams were exposed to less than the MRHD (on an AUC basis at a maternal oral dose of 10 mg/kg/day).

8.2 Lactation
Risk Summary

There is no information on the presence of nintedanib in human milk, the effects on the breast-fed infant or the effects on milk production. Nintedanib and/or its metabolites are present in the milk of lactating rats *[see Data]*. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from OFEV, advise women that breastfeeding is not recommended during treatment with OFEV.

Data

Milk and plasma of lactating rats have similar concentrations of nintedanib and its metabolites.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, OFEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman and may reduce fertility in females of reproductive potential *[see Use in Specific Populations (8.1), Clinical Pharmacology (12.1), and Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Counsel patients on pregnancy prevention and planning.

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to treatment with OFEV and during treatment as appropriate *[see Dosage and Administration (2.1), Warnings and Precautions (5.4), and Use in Specific Populations (8.1)]*.

Contraception

OFEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to avoid becoming pregnant while receiving treatment with OFEV. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment, and for at least 3 months after taking the last dose of OFEV. It is currently unknown whether nintedanib may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, therefore advise women using hormonal contraceptives to add a barrier method.

Infertility

Based on animal data, OFEV may reduce fertility in females of reproductive potential *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects in phase 2 and 3 clinical studies of OFEV in IPF, 60.8% were 65 and over, while 16.3% were 75 and over. In SSc-ILD, 21.4% were 65 and over, while 1.9% were 75 and older. In phase 3 studies, no overall differences in effectiveness were observed between subjects who were 65 and over and younger subjects; no overall differences in safety were observed between subjects who were 65 and over or 75 and over and younger subjects, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Hepatic Impairment

Nintedanib is predominantly eliminated via biliary/fecal excretion (greater than 90%). In a PK study performed in patients with hepatic impairment (Child Pugh A, Child Pugh B), exposure to nintedanib was increased *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), the recommended dosage of OFEV is 100 mg twice daily *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Monitor for adverse reactions and consider treatment interruption, or discontinuation for management of adverse reactions in these patients *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Treatment of patients with moderate (Child Pugh B) and severe (Child Pugh C) hepatic impairment with OFEV is not recommended *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

8.7 Renal Impairment

Based on a single-dose study, less than 1% of the total dose of nintedanib is excreted via the kidney *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Adjustment of the starting dose in patients with mild to moderate renal impairment is not required. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of nintedanib have not been studied in patients with severe renal impairment (less than 30 mL/min CrCl) and end-stage renal disease.

8.8 Smokers

Smoking was associated with decreased exposure to OFEV *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may alter the efficacy profile of OFEV. Encourage patients to stop smoking prior to treatment with OFEV and to avoid smoking when using OFEV.

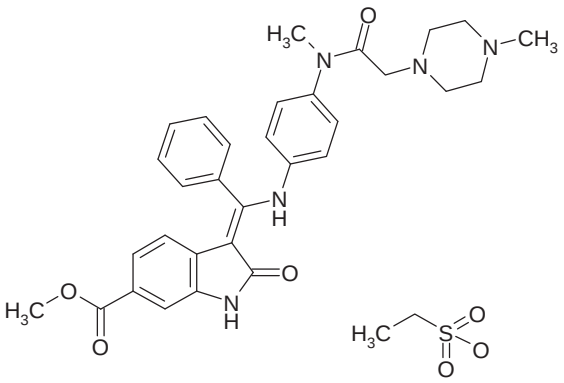
10 OVERDOSAGE

In IPF trials, one patient was inadvertently exposed to a dose of 600 mg daily for a total of 21 days. A non-serious adverse event (nasopharyngitis) occurred and resolved during the period of incorrect dosing, with no onset of other reported events. Overdose was also reported in two patients in oncology studies who were exposed to a maximum of 600 mg twice daily for up to 8 days. Adverse events reported were consistent with the existing safety profile of OFEV. Both patients recovered. In case of overdose, interrupt treatment and initiate general supportive measures as appropriate.

11 DESCRIPTION

OFEV capsules contain nintedanib, a kinase inhibitor *[see Mechanism of Action (12.1)]*. Nintedanib is presented as the ethanesulfonate salt (esylate), with the chemical name 1*H*-Indole-6-carboxylic acid, 2,3-dihydro-3-[[[4-[methyl[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]amino]phenyl]amino]phenylmethylene]-2-oxo-,methyl ester, (3*Z*)-, ethanesulfonate (1:1).

Its structural formula is:



Nintedanib esylate is a bright yellow powder with an empirical formula of $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$ and a molecular weight of 649.76 g/mol.

OFEV capsules for oral administration are available in 2 dose strengths containing 100 mg or 150 mg of nintedanib (equivalent to 120.40 mg or 180.60 mg nintedanib ethanesulfonate, respectively). The inactive ingredients of OFEV are the following: Fill Material: triglycerides, hard fat, lecithin. Capsule Shell: gelatin, glycerol, titanium dioxide, red ferric oxide, yellow ferric oxide, black ink.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Nintedanib is a small molecule that inhibits multiple receptor tyrosine kinases (RTKs) and non-receptor tyrosine kinases (nRTKs). Nintedanib inhibits the following RTKs: platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) α and β, fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1-3, vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) 1-3, colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R), and Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT-3). These kinases except for FLT-3 have been implicated in pathogenesis of interstitial lung diseases (ILD). Nintedanib binds competitively to the adenosine triphosphate (ATP) binding pocket of these kinases and blocks the intracellular signaling

cascades, which have been demonstrated to be involved in the pathogenesis of fibrotic tissue remodeling in ILD. Nintedanib also inhibits the following nRTKs: Lck, Lyn and Src kinases. The contribution of FLT3 and nRTK inhibition to nintedanib efficacy in ILD is unknown.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

In a study in renal cell cancer patients, QT/QTc measurements were recorded and showed that a single oral dose of 200 mg nintedanib as well as multiple oral doses of 200 mg nintedanib administered twice daily for 15 days did not prolong the QTcF interval.

12.3 Pharmacokinetics

The PK properties of nintedanib were similar in healthy volunteers, patients with IPF, patients with SSc-ILD, and cancer patients. The PK of nintedanib is linear. Dose proportionality was shown by an increase of nintedanib exposure with increasing doses (dose range 50 to 450 mg once daily and 150 to 300 mg twice daily). Accumulation upon multiple administrations in patients with IPF was 1.76-fold for AUC. Steady-state plasma concentrations were achieved within one week of dosing. Nintedanib trough concentrations remained stable for more than one year. The inter-individual variability in the PK of nintedanib was moderate to high (coefficient of variation of standard PK parameters in the range of 30% to 70%), intra-individual variability low to moderate (coefficients of variation below 40%).

Absorption

Nintedanib reached maximum plasma concentrations approximately 2 to 4 hours after oral administration as a soft gelatin capsule under fed conditions. The absolute bioavailability of a 100 mg dose was 4.7% (90% CI: 3.62 to 6.08) in healthy volunteers. Absorption and bioavailability are decreased by transporter effects and substantial first-pass metabolism.

After food intake, nintedanib exposure increased by approximately 20% compared to administration under fasted conditions (90% CI: 95.3% to 152.5%) and absorption was delayed (median t_{max} fasted: 2.00 hours; fed: 3.98 hours), irrespective of the food type.

Distribution

Nintedanib follows bi-phasic disposition kinetics. After intravenous infusion, a high volume of distribution which was larger than total body volume (V_{ss}: 1050 L) was observed.

The *in vitro* protein binding of nintedanib in human plasma was high, with a bound fraction of 97.8%. Serum albumin is considered to be the major binding protein. Nintedanib is preferentially distributed in plasma with a blood to plasma ratio of 0.87.

Elimination

The effective half-life of nintedanib in patients with IPF was 9.5 hours (gCV 31.9%). Total plasma clearance after intravenous infusion was high (CL: 1390 mL/min; gCV 28.8%). Urinary excretion of unchanged drug within 48 hours was about 0.05% of the dose after oral and about 1.4% of the dose after intravenous administration; the renal clearance was 20 mL/min.

Metabolism

The prevalent metabolic reaction for nintedanib is hydrolytic cleavage by esterases resulting in the free acid moiety BIBF 1202. BIBF 1202 is subsequently glucuronidated by UGT enzymes, namely UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, and UGT 1A10 to BIBF 1202 glucuronide. Only a minor extent of the biotransformation of nintedanib consisted of CYP pathways, with CYP 3A4 being the predominant enzyme involved. The major CYP-dependent metabolite could not be detected in plasma in the human absorption, distribution, metabolism,

and elimination study. *In vitro*, CYP-dependent metabolism accounted for about 5% compared to about 25% ester cleavage.

Excretion
The major route of elimination of drug-related radioactivity after oral administration of [^{14}C] nintedanib was via fecal/biliary excretion (93.4% of dose), and the majority of OFEV was excreted as BIBF 1202. The contribution of renal excretion to the total clearance was low (0.65% of dose). The overall recovery was considered complete (above 90%) within 4 days after dosing.

Specific Populations
Age, Body Weight, and Sex
Based on population PK analysis, age and body weight were correlated with nintedanib exposure. However, the effects on exposure are not sufficient to warrant a dose adjustment. There was no influence of sex on the exposure of nintedanib.

Renal Impairment
Based on a population PK analysis of data from 933 patients with IPF, exposure to nintedanib was not influenced by mild (CrCl: 60 to 90 mL/min; n=399) or moderate (CrCl: 30 to 60 mL/min; n=116) renal impairment. Data in severe renal impairment (CrCl below 30 mL/min) was limited.

Hepatic Impairment
A dedicated single-dose phase I pharmacokinetics study of OFEV compared 8 subjects with mild hepatic impairment (Child Pugh A) and 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) to 17 subjects with normal hepatic function. In subjects with mild hepatic impairment, the mean exposure to nintedanib was 2.4-fold higher based on C_{max} (90% CI 1.6 to 3.6) and 2.2-fold higher based on $AUC_{0\text{-}inf}$ (90% CI 1.4 to 3.5). In subjects with moderate hepatic impairment, exposure was 6.9-fold higher based on C_{max} (90% CI 4.4 to 11.0) and 7.6-fold higher based on $AUC_{0\text{-}inf}$ (90% CI 5.1 to 11.3). Subjects with severe hepatic impairment (Child Pugh C) have not been studied.

Smokers
In the population PK analysis, the exposure of nintedanib was 21% lower in current smokers compared to ex- and never-smokers. The effect is not sufficient to warrant a dose adjustment.

Drug Interaction Studies
Potential for Nintedanib to Affect Other Drugs
Effect of nintedanib coadministration on pirfenidone AUC and C_{max} was evaluated in a multiple-dose study. Nintedanib did not have an effect on the exposure of pirfenidone.

In *in vitro* studies, nintedanib was shown not to be an inhibitor of OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, or MRP-2. *In vitro* studies also showed that nintedanib has weak inhibitory potential on OCT-1, BCRP, and P-gp; these findings are considered to be of low clinical relevance. Nintedanib and its metabolites, BIBF 1202 and BIBF 1202 glucuronide, did not inhibit or induce CYP enzymes *in vitro*.

Potential for Other Drugs to Affect Nintedanib
Nintedanib is a substrate of P-gp and, to a minor extent, CYP3A4. Coadministration with the P-gp and CYP3A4 inhibitor, ketoconazole, increased exposure to nintedanib 1.61-fold based on AUC and 1.83-fold based on C_{max} in a dedicated drug-drug interaction study. In a drug-drug interaction study with the P-gp and CYP3A4 inducer, rifampicin, exposure to nintedanib decreased to 50.3% based on AUC and to 60.3% based on C_{max} upon coadministration with rifampicin compared to administration of nintedanib alone.

Effect of pirfenidone coadministration on nintedanib AUC and C_{max} was evaluated in a multiple-dose drug-drug interaction study. Pirfenidone did not have an effect on the exposure of nintedanib. Concomitant treatment with nintedanib and pirfenidone was also investigated in a separate trial, which was an exploratory open-label, randomized (1:1) trial of nintedanib 150 mg twice daily with add-on pirfenidone (titrated to 801 mg three times a day) compared to nintedanib 150 mg twice daily alone in 105 randomized patients for 12 weeks. Similar nintedanib trough plasma concentrations were observed when comparing patients receiving nintedanib alone with patients receiving nintedanib with add-on pirfenidone.

Healthy volunteers received a single dose of 150 mg nintedanib before and after multiple dosing of 125 mg bosentan twice daily at steady state. Coadministration of nintedanib with bosentan did not alter the pharmacokinetics of nintedanib.

Nintedanib displays a pH-dependent solubility profile with increased solubility at acidic pH less than 3. However, in the clinical trials, coadministration with proton pump inhibitors or histamine H2 antagonists did not influence the exposure (trough concentrations) of nintedanib.

In *in vitro* studies, nintedanib was shown not to be a substrate of OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, MRP-2, or BCRP. *In vitro* studies also showed that nintedanib was a substrate of OCT-1; these findings are considered to be of low clinical relevance.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Two-year oral carcinogenicity studies of nintedanib in rats and mice have not revealed any evidence of carcinogenic potential. Nintedanib was dosed up to 10 and 30 mg/kg/day in rats and mice, respectively. These doses were less than and approximately 4 times the MRHD on a plasma drug AUC basis.

Nintedanib was negative for genotoxicity in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay, the mouse lymphoma cell forward mutation assay, and the *in vivo* rat micronucleus assay.

In rats, nintedanib reduced female fertility at exposure levels approximately 3 times the MRHD (on an AUC basis at an oral dose of 100 mg/kg/day). Effects included increases in resorption and post-implantation loss, and a decrease in gestation index. Changes in the number and size of corpora lutea in the ovaries were observed in chronic toxicity studies in rats and mice. An increase in the number of females with resorptions only was observed at exposures approximately equal to the MRHD (on an AUC basis at an oral dose of 20 mg/kg/day). Nintedanib had no effects on male fertility in rats at exposure levels approximately 3 times the MRHD (on an AUC basis at an oral dose of 100 mg/kg/day).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis

The clinical efficacy of OFEV has been studied in 1231 patients with IPF in one phase 2 (Study 1) and two phase 3 (Studies 2 and 3). These were randomized, double-blind, placebo-controlled studies comparing treatment with OFEV 150 mg twice daily to placebo for 52 weeks.

Studies 2 and 3 were identical in design. Study 1 was very similar in design. Patients were randomized in a 3:2 ratio (1:1 for Study 1) to either OFEV 150 mg or placebo twice daily for 52 weeks. Study 1 also included other treatment arms (50 mg daily, 50 mg twice daily, and 100 mg twice daily) that are not further discussed. The primary endpoint was the annual rate of decline in Forced Vital Capacity (FVC). Time to first acute IPF exacerbation was a key secondary endpoint in Studies 2 and 3 and a secondary endpoint in Study 1. Change from baseline in FVC percent predicted and survival were additional secondary endpoints in all studies.

Patients were required to have a diagnosis of IPF (ATS/ERS/JRS/ALAT criteria) for less than 5 years. Diagnoses were centrally adjudicated based on radiologic and, if applicable, histopathologic confirmation. Patients were required to be greater than or equal to 40 years of age with an FVC greater than or equal to 50% of predicted and a carbon monoxide diffusing capacity (DLCO, corrected for hemoglobin) 30% to 79% of predicted. Patients with relevant airways obstruction (i.e., pre-bronchodilator FEV_1/FVC less than 0.7) or, in the opinion of the investigator, likely to receive a lung transplant during the studies were excluded (being listed for lung transplant was acceptable for inclusion). Patients with greater than 1.5 times ULN of ALT, AST, or bilirubin, patients with a known risk or predisposition to bleeding, patients receiving a full dose of anticoagulation treatment, and patients with a recent history of myocardial infarction or stroke were excluded from the studies. Patients were also excluded if they received other investigational therapy, azathioprine, cyclophosphamide, or cyclosporine A within 8 weeks of entry into this trial, or n-acetyl cysteine and prednisone (greater than 15 mg/day or equivalent) within 2 weeks. The majority of patients were Caucasian (60%) or Asian (30%) and male (79%). Patients had a mean age of 67 years and a mean FVC percent predicted of 80%.

Annual Rate of Decline in FVC

A statistically significant reduction in the annual rate of decline of FVC (in mL) was demonstrated in patients receiving OFEV compared to patients receiving placebo based on the random coefficient regression model, adjusted for gender, height, and age. The treatment effect on FVC was consistent in all 3 studies. See Table 3 for individual study results.

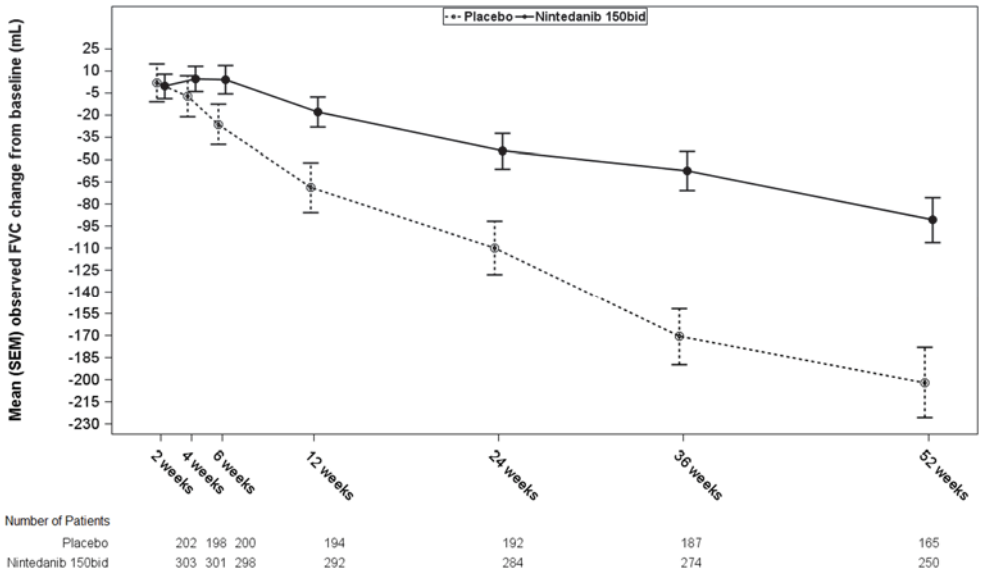
Table 3 Annual Rate of Decline in FVC (mL) in Studies 1, 2, and 3[a]

	Study 1		**Study 2**		**Study 3**	
	OFEV 150 mg twice daily	**Placebo**	**OFEV 150 mg twice daily**	**Placebo**	**OFEV 150 mg twice daily**	**Placebo**
Number of analyzed patients	84	83	309	204	329	219
Rate[a] of decline over 52 weeks	-60	-191	-115	-240	-114	-207
Comparison vs placebo Difference[b]	131		125		94	
95% CI	(27, 235)		(78, 173)		(45, 143)	

[a]Randomized set in Study 1; treated set in Studies 2 and 3
[b]Estimated based on a random coefficient regression model

Figure 1 displays the change from baseline over time in both treatment groups for Study 2. When the mean observed FVC change from baseline was plotted over time, the curves diverged at all timepoints through Week 52. Similar plots were seen for Studies 1 and 3.

Figure 1 Mean (SEM) Observed FVC Change from Baseline (mL) Over Time in Study 2

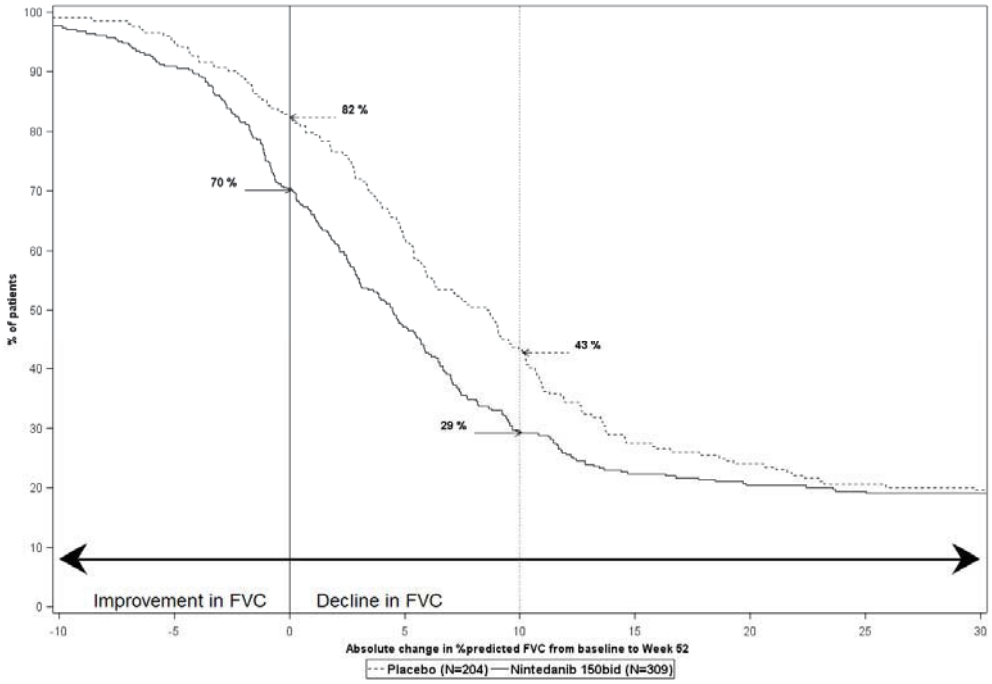


bid = twice daily

Change from Baseline in Percent Predicted Forced Vital Capacity

Figure 2 presents the cumulative distribution for all cut-offs for the change from baseline in FVC percent predicted at Week 52 for Study 2. For all categorical declines in lung function, the proportion of patients declining was lower on OFEV than on placebo. Study 3 showed similar results.

Figure 2 Cumulative Distribution of Patients by Change in Percent Predicted FVC from Baseline to Week 52 (Study 2).* The vertical lines indicate ≥0% decline or ≥10% decline.



*Missing data for change from baseline at Week 52 in percent predicted FVC (due to death, lost to follow-up or censoring before 52 weeks) was imputed using the worst decline from baseline at Week 52 observed among all patients with available data, regardless of treatment.
bid = twice daily

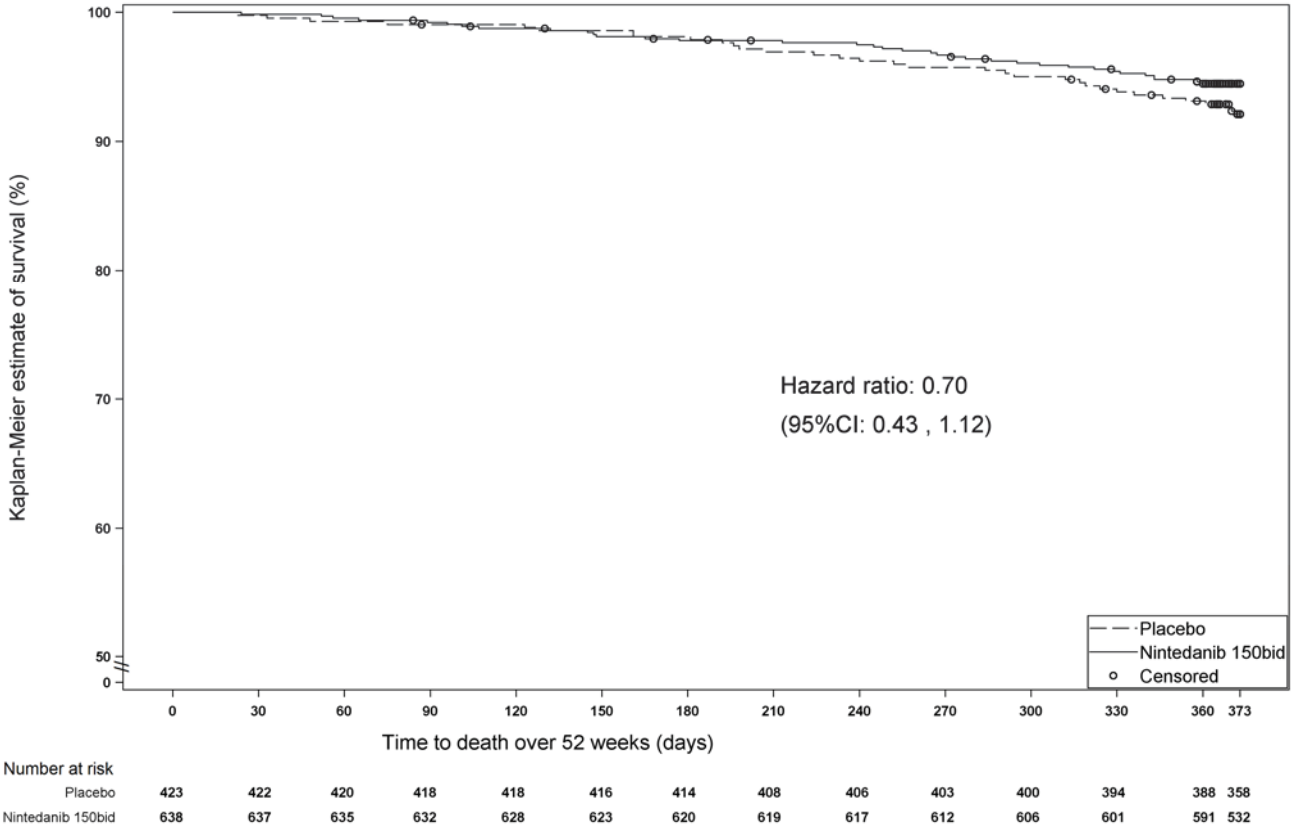
Time to First Acute IPF Exacerbation

Acute IPF exacerbation was defined as unexplained worsening or development of dyspnea within 30 days, new diffuse pulmonary infiltrates on chest x-ray, and/or new high-resolution CT parenchymal abnormalities with no pneumothorax or pleural effusion, and exclusion of alternative causes. Acute IPF exacerbation was adjudicated in Studies 2 and 3. In Studies 1 (investigator-reported) and 3 (adjudicated), the risk of first acute IPF exacerbation over 52 weeks was significantly reduced in patients receiving OFEV compared to placebo (hazard ratio [HR]: 0.16, 95% CI: 0.04, 0.71) and (HR: 0.20, 95% CI: 0.07, 0.56), respectively. In Study 2 (adjudicated), there was no difference between the treatment groups (HR: 0.55, 95% CI: 0.20, 1.54).

Survival

Survival was evaluated for OFEV compared to placebo in Studies 2 and 3 as an exploratory analysis to support the primary endpoint (FVC). All-cause mortality was assessed over the study duration and available follow-up period, irrespective of cause of death and whether patients continued treatment. All-cause mortality did not show a statistically significant difference (See Figure 3).

Figure 3 Kaplan-Meier Estimates of All-Cause Mortality at Vital Status – End of Study: Studies 2 and 3



bid = twice daily

14.2 Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease

The clinical efficacy of nintedanib has been studied in patients with SSc-ILD in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (Study 4). A total of 580 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either OFEV 150 mg twice daily or matching placebo for at least 52 weeks, of which 576 patients were treated. Randomization was stratified by anti-topoisomerase antibody (ATA) status. Individual patients remained on blinded trial treatment for up to 100 weeks. The primary endpoint was the annual rate of decline in FVC over 52 weeks. The absolute change from baseline in the modified Rodnan skin score (mRSS) at Week 52 was a key secondary endpoint. Mortality over the whole trial was an additional secondary endpoint.

Patients were diagnosed with SSc-ILD based upon the 2013 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism classification criteria for SSc with onset of disease (first non-Raynaud symptom) of less than 7 years and greater than or equal to 10% fibrosis on a chest high resolution computed tomography (HRCT) scan conducted within the previous 12 months. Patients were required to have an FVC greater than or equal to 40% of predicted and a DLCO 30-89% of predicted. Patients with relevant airways obstruction (i.e., pre-bronchodilator FEV_1/FVC less than 0.7) or previous or planned hematopoietic stem cell transplant were excluded from the trial. Patients with greater than 1.5 times ULN of ALT, AST, or bilirubin, patients with a known risk or predisposition to bleeding, patients receiving a full dose of anticoagulation treatment, and patients with a recent history of myocardial infarction or stroke were excluded from the study. Patients were excluded if they had significant pulmonary hypertension, more than three digital fingertip ulcers, a history of severe digital necrosis requiring hospitalization, or a history of scleroderma renal crisis. Patients were also excluded if they received other investigational therapy, previous treatment with nintedanib or pirfenidone, azathioprine within 8 weeks prior to randomization, or cyclophosphamide or cyclosporine A within 6 months prior to randomization.

The majority of patients were female (75%). Patients were mostly Caucasian (67%), Asian (25%), or Black (6%). The mean age was 54 years. Overall, 52% of patients had diffuse cutaneous systemic sclerosis (SSc) and 48% had limited cutaneous SSc. The mean time since first onset of a non-Raynaud symptom was 3.49 years. At baseline, 49% of patients were on stable therapy with mycophenolate.

Annual Rate of Decline in FVC

The annual rate of decline of FVC (in mL) over 52 weeks was significantly reduced by 41 mL in patients receiving OFEV compared to patients receiving placebo, corresponding to a relative treatment effect of 44%. See Table 4.

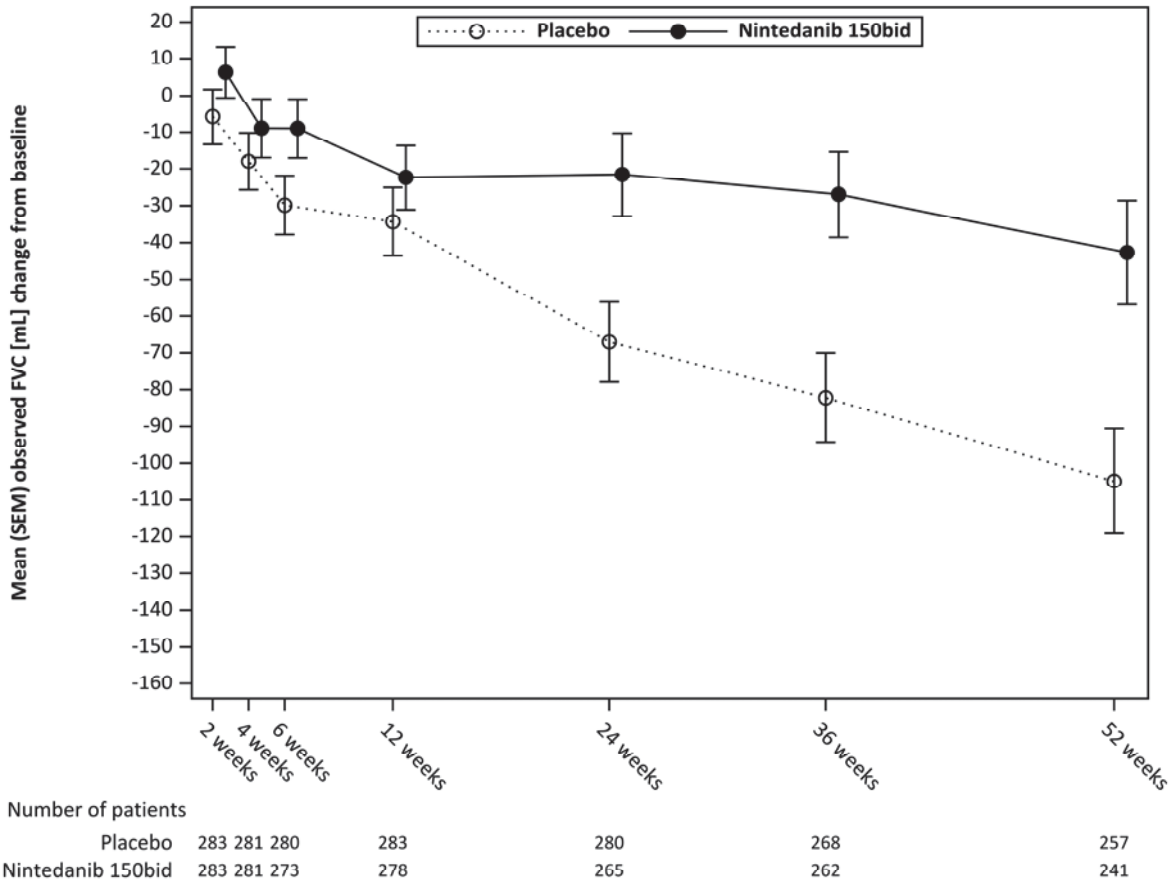
Table 4 Annual Rate of Decline in FVC (mL) in Study 4

	OFEV 150 mg twice daily	**Placebo**
Number of analyzed patients	287	288
Rate of decline over 52 weeks	-52	-93
Comparison vs placebo Difference[a]	41	
95% CI	(3, 79)	

[a]Based on a random coefficient regression model, adjusted for gender, height, age, ATA status, FVC at baseline, FVC at baseline-by-time

Figure 4 displays the change from baseline over time in both treatment groups. When the mean observed FVC change from baseline was plotted over time, the curves diverged at all timepoints through Week 52. Separation of the mean values is seen after 12 weeks of treatment.

Figure 4 Mean (SEM) Observed FVC Change from Baseline (mL) Over Time in Study 4

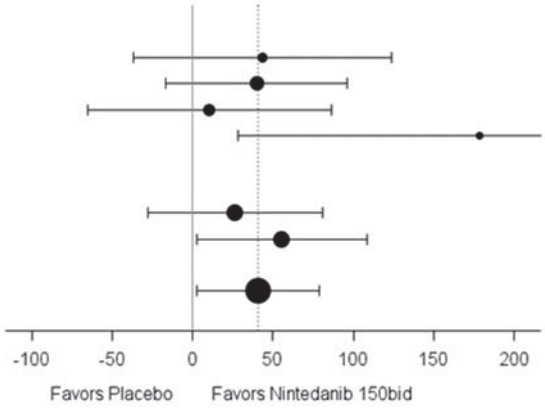


bid = twice daily

In two pre-specified subgroup efficacy analyses, the mean treatment difference in FVC decline at 52 weeks in patients were examined by region and mycophenolate use (Figure 5).

Figure 5 Subgroup Analyses of the Mean Treatment Difference in FVC (mL) Decline at Week 52 by Region and Mycophenolate Use (Study 4)

	Placebo		Nintedanib 150bid		Difference [95% CI]
	N	Rate of Decline	N	Rate of Decline	
Region					
Asia	71	-92	59	-48	43 [-37; 124]
Europe	126	-107	139	-67	40 [-17; 96]
Canada and United States	73	-52	69	-42	10 [-66; 86]
Rest of World	18	-176	20	2	178 [28; 329]
Mycophenolate use at baseline					
Yes	140	-67	138	-40	26 [-28; 81]
No	148	-119	149	-64	55 [2; 109]
ALL	288	-93	287	-52	41 [3; 79]

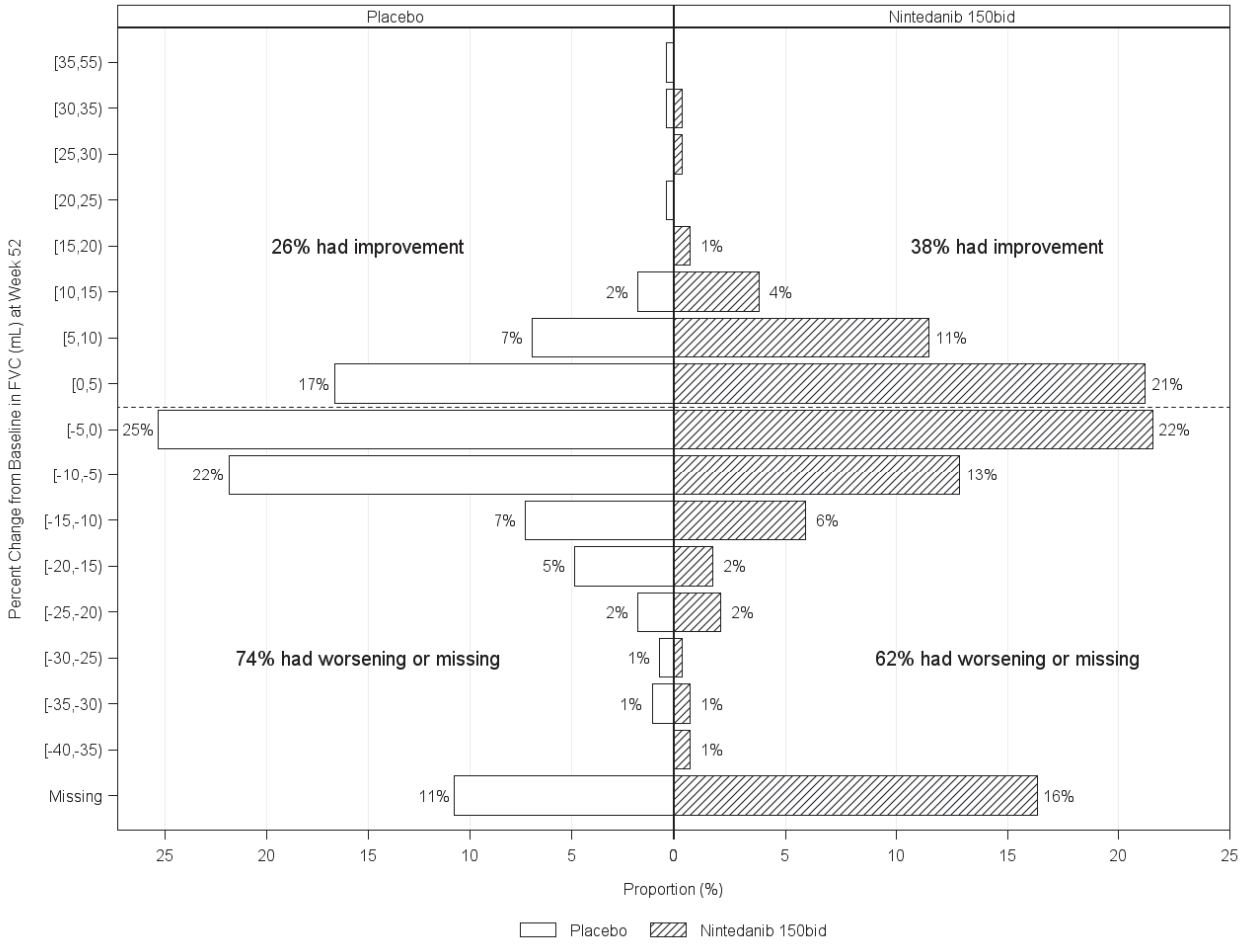


Nintedanib 150bid – Placebo difference in adjusted rate of decline in FVC [mL/yr] and 95% confidence interval

Percent Change from Baseline in Forced Vital Capacity

Figure 6 presents the percent change from baseline in FVC in mL at Week 52 for Study 4. For the majority of patients, the decline in lung function was less on OFEV than on placebo.

Figure 6 Histogram of the Percent Change in FVC (mL) from Baseline to Week 52 According to Treatment and Percent Increments or Decrements of 5 (Study 4)[a]



[a] Patients classified as having missing FVC data at Week 52 are those with no FVC assessment between Day 310 and Day 373.
bid = twice daily

Modified Rodnan Skin Score

No benefit in mRSS was observed in patients receiving OFEV. The adjusted mean absolute change from baseline in mRSS at Week 52 was comparable between the OFEV group (-2.17 (95% CI: -2.69, -1.65)) and the placebo group (-1.96 (95% CI: -2.48, -1.45)). The adjusted mean difference between the treatment groups was -0.21 (95% CI: -0.94, 0.53).

Survival

No difference in survival was observed in an exploratory analysis of mortality over the whole trial (OFEV: n=10 (3.5%) vs. placebo: n=9 (3.1%)). The analysis of time to death over the whole trial resulted in a HR of 1.16 (95% CI: 0.47, 2.84).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

150 mg: brown, opaque, oblong, soft capsules imprinted in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "150". They are packaged in HDPE bottles with a child-resistant closure, available as follows:
Bottles of 60 NDC: 0597-0145-60

100 mg: peach, opaque, oblong, soft capsules imprinted in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "100". They are packaged in HDPE bottles with a child-resistant closure, available as follows:
Bottles of 60 NDC: 0597-0143-60

Storage
Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from exposure to high humidity and avoid excessive heat. If repackaged, use USP tight container. Keep out of reach of children.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Elevated Liver Enzymes and Drug-Induced Liver Injury
Advise patients that they will need to undergo liver function testing periodically. Advise patients to immediately report any symptoms of a liver problem (e.g., skin or the whites of eyes turn yellow, urine turns dark or brown (tea colored), pain on the right side of stomach, bleed or bruise more easily than normal, lethargy, loss of appetite) *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Gastrointestinal Disorders
Inform patients that gastrointestinal disorders such as diarrhea, nausea, and vomiting were the most commonly reported gastrointestinal events occurring in patients who received OFEV. Advise patients that their healthcare provider may recommend hydration, antidiarrheal medications (e.g., loperamide), or anti-emetic medications to treat these side effects. Temporary dosage reductions or discontinuations may be required. Instruct patients to contact their healthcare provider at the first signs of diarrhea or for any severe or persistent diarrhea, nausea, or vomiting *[see Warnings and Precautions (5.3) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Embryo-Fetal Toxicity
Counsel patients on pregnancy prevention and planning. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to avoid becoming pregnant while receiving treatment with OFEV. Advise females of reproductive potential to use highly effective contraception during treatment, and for at least 3 months after taking the last dose of OFEV. Advise women using hormonal contraceptives to add a barrier method. Advise female patients to notify their doctor if they become pregnant or suspect they are pregnant during therapy with OFEV *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Arterial Thromboembolic Events
Advise patients about the signs and symptoms of acute myocardial ischemia and other arterial thromboembolic events and the urgency to seek immediate medical care for these conditions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Risk of Bleeding
Bleeding events have been reported. Advise patients to report unusual bleeding *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Gastrointestinal Perforation

Serious gastrointestinal perforation events have been reported. Advise patients to report signs and symptoms of gastrointestinal perforation *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Lactation
Advise patients that breastfeeding is not recommended while taking OFEV *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Smokers
Encourage patients to stop smoking prior to treatment with OFEV and to avoid smoking when using OFEV *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Administration
Instruct patients to swallow OFEV capsules whole with liquid and not to chew or crush the capsules due to the bitter taste. Advise patients to not make up for a missed dose *[see Dosage and Administration (2)]*.

Distributed by:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

Licensed from:
Boehringer Ingelheim International GmbH

OFEV is a registered trademark of and used under license from Boehringer Ingelheim International GmbH.

Copyright © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

IT6996JI052019

処方情報の重要な項目
これらの重要な項目には，OFEVを安全かつ有効に使用するのに必要な情報がすべて含まれているわけではない。OFEVの全処方情報を確認すること。

OFEV®（ニンテダニブ）カプセル，経口剤米国での初回承認：2014年

最近の主な変更

効能・効果	
全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（1.2）	2019年9月
用法・用量	
OFEV投与前の検査（2.1）	2019年9月
警告及び使用上の注意（5）	2019年9月

効能・効果
OFEVは以下を効能・効果とするキナーゼ阻害剤である。
- 特発性肺線維症の治療(IPF)（1.1）
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患(SSc-ILD)を有する患者の呼吸機能の低下抑制（1.2）

用法・用量
- 推奨用量：1回150 mgを1日2回，約12時間間隔で食後に経口投与する。(2.2)
- 軽度（Child Pugh A）の肝機能障害のある患者の推奨用量：1回100 mgを1日2回，約12時間間隔で食後に経口投与する。(2.2，8.6)
- 副作用発現時には，1回100 mgの1日2回投与への一時的な減量あるいは一時的な休薬，又は投与中止を検討すること。(2.3, 5.2, 5.3, 6)
- 本剤での治療開始前に，患者全員に肝機能検査を実施し，妊娠可能な女性には妊娠検査を実施すること。（2.1, 5.2, 5.4）

剤型・含量
カプセル：150 mg及び100 mg (3)

禁忌
なし（4）

警告及び使用上の注意
- 肝機能障害：中等度又は高度の肝機能障害のある患者にはOFEVの使用を推奨しない。軽度（Child Pugh A）の肝機能障害がある患者の推奨用量は，1回100 mgを1日2回，約12時間間隔で食後に経口投与する。副作用発現時には，一時的な休薬又は投与中止を検討すること。（2.2, 2.3, 5.1, 8.6, 12.3）
- 肝酵素上昇及び薬物性肝障害：OFEVの投与により，薬物性肝障害例を含むALT，AST及びビリルビンの上昇が発現した。市販後に致死的な転帰を伴う高度の肝障害を含む薬物性肝障害の非重篤及び重篤な症例が報告されている。肝機能障害の大部分は治療開始から3カ月以内に発現している。大部分の症例で，肝酵素及びビリルビンの上昇は，用量調節又は一時的な休薬で回復した。治療開始前，治療開始後3カ月間は一定の間隔で，それ以降は定期的に又は臨床上の必要性に応じてALT，AST及びビリルビンの値を観察すること。一時的な減量又は投与の中止が必要となる場合がある。(2.1, 2.3, 5.2)
- 胃腸障害：OFEVの投与により下痢，悪心，及び嘔吐が発現した。初期症状が見られた時点で十分な水分補給及び止瀉剤（ロペラミド等）や制吐剤で治療すること。対症療法を受けたにもかかわらず重度の下痢，悪心，又は嘔吐が持続する場合はOFEVの投与を中止すること。(5.3)
- 胚・胎児毒性：本剤は胎児に重大な影響を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には，胎児へのリスクを説明し，極めて有効な避妊法を使用するよう助言すること。ホルモン避妊剤の効果に対するニンテダニブの影響については不明のため，ホルモン避妊剤を使用している女性には，バリア法の併用を助言すること。(5.4, 8.1, 8.3)
- 動脈血栓塞栓の事象が報告されている。冠動脈疾患の既往のある患者を含む心血管系リスクの高い患者には注意すること。(5.5)
- 出血の事象が報告されている。出血の危険性のある患者に対してはOFEV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すること。(5.6)
- 消化管穿孔が報告されている。腹部の外科的処置の最近の既往がある患者，憩室症の既往のある患者又はコルチコステロイド若しくはNSAIDを併用している患者には，OFEVは特に注意して投与すること。 消化管穿孔を発現した患者には，OFEVによる治療を中止すること。消化管穿孔の危険性のある患者に対してはOFEV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すること。(5.7)

副作用
最も発現頻度の高い（≥5%）副作用は，下痢，悪心，腹痛， 嘔吐，肝酵素上昇，食欲減退，頭痛，体重減少，及び高血圧である。(6.1)

副作用が疑われる場合には，ベーリンガーインゲルハイム社電話番号：(800) 542-6257又は(800) 459-9906 (TTY)又はFDA（電話番号：1-800-FDA-1088，URL：*www.fda.gov/medwatch*）までご報告下さい。

薬物相互作用
- P-糖蛋白及びCYP3A4の阻害剤をOFEVと併用投与した場合，ニンテダニブの曝露が上昇する可能性がある。OFEVの忍容性に関して患者の観察を十分に行うこと。(7.1)

特別な患者集団における使用
- 授乳：授乳は推奨されない。（8.2）
- 腎機能障害：高度の腎機能障害のある患者及び末期腎疾患のある患者に対するOFEVの安全性，有効性は検討されていない。(8.7, 12.3)
- 喫煙者：喫煙者では曝露の減少が認められていることから，OFEVの有効性プロファイルが変化する可能性がある。(8.8)

17　患者への情報提供及びFDA承認の患者用添付文書を参照。

改訂日：2019年9月

全処方情報

1　効能・効果

1.1 特発性肺線維症

特発性肺線維症の治療

1.2 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患を有する患者の呼吸機能の低下抑制

2　用法・用量

2.1 OFEV投与前の検査

OFEVによる治療を開始する前に，患者全員に肝機能検査を実施し，妊娠可能な女性には妊娠検査を実施すること *[警告及び使用上の注意 (5.2, 5.4）参照]*。

2.2 推奨用法・用量

OFEVは，推奨用量として1回150 mgを1日2回，約12時間間隔で投与する。

OFEVカプセルは食後に服用 *[臨床薬理 (12.3) 参照]* し，そのまま水で飲み込むこと。OFEVカプセルは苦いので噛んだり砕いたりしないこと。OFEVカプセルを噛んだり砕いたりした時のニンテダニブの薬物動態に対する影響は不明である。

OFEVの服用を忘れた場合は，次の服薬スケジュールから再開すること。飲み忘れた分の薬は服用しないよう患者を指導すること。1日最大用量300 mgを超えて服薬しないこと。

軽度（Child Pugh A）の肝機能障害がある患者には，OFEVは，推奨用量として1回100 mgを1日2回，約12時間間隔で食後に投与する。

2.3 副作用による用量調節

OFEVの治療により副作用がみられた場合は，対症療法に加えて，OFEVによる治療が可能な状態に回復するまで減量や一時的な休薬を検討すること。OFEVによる治療を再開する場合は，1回150 mgの1日2回投与又は減量した1回100 mgの1日2回投与で再開し，その後，状態に応じて1回150 mgの1日2回投与への増量を検討すること。1回100 mgの1日2回投与に忍容性がみられない場合は，OFEVによる治療を中止すること *[警告及び使用上の注意 (5.2, 5.3, 5.5, 5.7) 及び副作用 (6.1) 参照]* 。

肝酵素上昇に対し，用量調節又は治療の一時中断が必要な場合がある。OFEVによる治療開始前，治療開始から3カ月間は一定の間隔で，それ以降は定期的に又は臨床上の必要性に応じて肝機能検査（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びビリルビン）を実施すること。疲労，食欲不振，右上腹部不快感，暗色尿又は黄疸などの肝機能障害を示す症状を呈する患者には迅速に肝機能検査を実施すること。肝損傷の徴候若しくは症状があり，AST若しくはALTが基準値上限の3倍を超える患者，又はASL若しくはALTの上昇が基準値上限の5倍を超える患者にはOFEVの投与を中止すること。AST又はALTが基準値上限の3倍超かつ5倍未満で，肝損傷の徴候がない場合，一時的に休薬するか，OFEVを1回100 mg，1日2回に減量する。肝酵素がベースライン値に回復したら，減量した用量（100 mg，1日2回）でOFEVの投与を再開し，その後1回150 mg，1日2回投与に増量してもよい *[警告及び使用上の注意 (5.2)並びに副作用(6.1)参照]*。

軽度（Child Pugh A）の肝機能障害がある患者では，副作用発現時には，一時的な休薬又は投与中止を検討すること。

3　剤型・含量

150 mgカプセル：褐色，不透明，長楕円型の軟カプセルで，黒字でBoehringer Ingelheim社のロゴマークと「150」が印字されている。

100 mgカプセル：桃色，不透明，長楕円型の軟カプセルで，黒字でBoehringer Ingelheim社のロゴマークと「100」が印字されている。

4　禁忌

なし

5　警告及び使用上の注意

5.1 肝機能障害

中等度（Child Pugh B）及び高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある患者には，OFEVによる治療は推奨されない *[特別な患者集団への投与 (8.6) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]*。軽度（Child Pugh A）の肝機能障害のある患者は，減量したOFEVで治療してもよい *[用法・用量 (2.2)参照]* 。

5.2 肝酵素上昇及び薬物性肝障害

OFEV治療による薬物性肝障害（DILI）の症例が観察されている。治験及び市販後において，非重篤又は重篤なDILIの症例が報告されている。市販後において，致死的な転帰を伴う高度の肝障害が報告されている。肝障害の大部分は，治療開始から3カ月以内に発現する。臨床試験では，OFEVの投与は，肝酵素（ALT，AST，ALKP，GGT）及びビリルビンの上昇と関連していた。大部分の症例では肝酵素及びビリルビンの上昇は，用量調節又は一時的な休薬により回復した。特発性肺線維症患者を対象とした試験（試験1，試験2及び試験3）において，ALT及び／又はAST上昇のある患者の大部分（94%）では基準値上限の5倍未満の上昇であり，ビリルビン上昇患者の大部分（95%）では基準値上限の2倍未満の上昇であった。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験4）において，基準値上限の3 倍［3×ULN］以上のALT及び/又はASTの最大値がOFEV群で4.9%，プラセボ群で0.7%で認められた。*[特別な患者集団への投与 (8.6)及び臨床薬理 (12.3)参照]*。低体重（65 kg未満），アジア系及び女性患者は，肝酵素上昇リスクが高い可能性がある。ニンテダニブの曝露が患者の年齢とともに増大したため，肝酵素上昇のリスクが増大する可能性もある *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。

OFEVによる治療開始前，治療開始から3カ月間は一定の間隔で，それ以降は定期的に又は臨床上の必要性に応じて肝機能検査（ALT，AST及びビリルビン）を実施すること。疲労，食欲不振，右上腹部不快感，暗色尿又は黄疸などの肝損傷を示す症状を呈する患者には，迅速に肝機能検査を実施すること。肝酵素上昇に対し用量調節又は投与の中断が必要な場合がある *[用法・用量 (2.1, 2.3) 参照]*。

5.3 胃腸障害

<u>下痢</u>

臨床試験において，最も発現頻度の高かった消化管系副作用は下痢であった。大部分の患者において，下痢の重症度は軽度から中等度であり，治療開始後3カ月以内に発現した。特発性肺線維症患者を対象とした試験（試験1，試験2及び試験3）において，下痢はプラセボ群で18%，OFEV群で62%に認められた *[副作用 (6.1)参照]*。永続的な減量を要した下痢は，プラセボ群では認められず，OFEV群では11%に認められた。投与中止となった下痢は，プラセボ群で1%未満，OFEV群で5%に認められた。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験4）において，下痢はプラセボ群で32%，OFEV群で76%に認められた *[副作用 (6.1)参照]*。永続的な減量を要した下痢は，プラセボ群で1%，OFEV群で22%に認められた。投与中止となった下痢は，プラセボ群で0.3%，OFEV群で7%に認められた。

下痢の副作用がみられた患者では，用量調節又は投与の中断が必要な場合がある。下痢の初期症状がみられた時点で速やかに十分な水分補給及び止瀉剤（ロペラミド等）の投与を行い，下痢が継続する場合にはOFEVによる治療の中断を検討すること *[用法・用量(2.3) 参照]*。OFEVによる治療の再開は1回150 mgの1日2回投与又は減量した1回100 mgの1日2回投与で行い，その後，状態に応じて1回150 mgの1日2回投与への増量を検討すること。対症療法を受けたにもかかわらず重度の下痢の症状が持続する場合はOFEVによる治療を中止すること。

悪心・嘔吐

特発性肺線維症患者を対象とした試験（試験1，試験2及び試験3）において，悪心はOFEV群で24%，プラセボ群で7%に認められ，嘔吐はOFEV群で12%，プラセボ群で3%に認められた。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験4）において，悪心はOFEV群で32%，プラセボ群で14%に認められ，嘔吐はOFEV群で25%，プラセボ群で10%に認められた *[副作用(6.1)参照]*。ほとんどの患者では，事象の重症度は軽度から中等度であった。特発性肺線維症患者を対象とした試験（試験1，試験2及び試験3）及び全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験4）において，2%の患者が悪心，1%の患者が嘔吐によりOFEVの投与を中止した。

制吐剤の治療を含めて適切な対症療法にもかかわらず悪心又は嘔吐が持続する場合は，OFEVの減量又は休薬を検討すること *[用法・用量(2.3) 参照]*。OFEVによる治療の再開は1回150 mgの1日2回投与又は減量した1回100 mgの1日2回投与で行い，その後，状態に応じて1回150 mgの1日2回投与への増量を検討すること。重度の悪心又は嘔吐が持続する場合はOFEVによる治療を中止すること。

5.4 胚・胎児への毒性

動物を用いた非臨床試験及びその作用機序に基づき，OFEVを妊婦に投与すると，胎児に重大な影響を及ぼす可能性がある。器官形成期のラットに成人の臨床最大推奨用量（MRHD）の5倍未満，ウサギに約5倍のニンテダニブを投与すると，ラット及びウサギの胚・胎児に死亡及び形態異常が生じた。妊婦には胎児に対する危険性について説明すること。妊娠可能な女性には，OFEVによる治療中の妊娠は避け，OFEV投与中又は投与終了の少なくとも3カ月後までは極めて有効な避妊措置をとるよう助言すること。現時点でニンテダニブがホルモン避妊剤の効果を減弱させるかどうかは不明であるため，ホルモン避妊剤を服用中は，バリア法の併用について助言すること。OFEVによる治療を開始する前及び必要に応じて治療中に妊娠状態を確認すること *［特別な患者集団への投与（8.1, 8.3）及び臨床薬理（12.1）参照］*。

5.5 動脈血栓塞栓の事象

OFEV服用患者で動脈血栓塞栓の事象が報告されている。特発性肺線維症患者を対象とした試験（試験1，試験2及び試験3）において，動脈血栓塞栓の事象はOFEV群で2.5%，プラセボ群で0.8%にみられた。動脈血栓塞栓の事象のうち心筋梗塞が最も発現頻度の高い副作用で，OFEV群で1.5%，プラセボ群で0.4%にみられた。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験4）において，動脈血栓塞栓の事象はOFEV群及びプラセボ群ともに患者の0.7%にみられた。心筋梗塞は，プラセボ群で0.7%にみられたが，OFEV群ではみられなかった。

冠動脈疾患の既往のある患者を含む心血管系リスクの高い患者に対しては注意すること。急性心筋虚血の徴候や症状がみられる患者に対してはOFEVによる治療の中断を検討すること。

5.6 出血のリスク

OFEVの作用機序（VEGFR阻害）に基づき，OFEVは出血のリスクを上昇させる可能性がある。特発性肺線維症患者を対象とした試験（試験1，試験2及び試験3）において，出血事象はOFEV群

で10%，プラセボ群で7%にみられている。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験4）において，出血事象はOFEV群での11%，プラセボ群で8%にみられた。市販後に非重篤及び重篤な出血事象が認められ，その中には致死的な例もあった。

出血の危険性のある患者に対してはOFEV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すること。

5.7 消化管穿孔

OFEVの作用機序に基づき，OFEVは消化管穿孔のリスクを上昇させる可能性がある。特発性肺線維症患者を対象とした試験（試験1，試験2及び試験3）において，消化管穿孔はOFEV群の0.3%でみられたが，プラセボ群ではみられなかった。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験4）において，消化管穿孔はOFEV群又はプラセボ群でみられなかった。市販後に消化管穿孔例が報告され，その中には致死的な例もあった。腹部の外科的処置の最近の既往，憩室症の既往歴のある患者，コルチコステロイド又はNSAIDを使用している患者は，特に注意して治療すること。

消化管穿孔が発現した患者ではOFEVによる治療を中止すること。消化管穿孔の危険性のある患者に対してはOFEV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すること。

6 副作用

以下の副作用については，本文書の他のセクションで詳述されている：

- 肝酵素上昇及び薬物性肝障害*[警告及び使用上の注意(5.2) 参照]*
- 胃腸障害 *[警告及び使用上の注意(5.3) 参照]*
- 胚・胎児への毒性 *[警告及び使用上の注意(5.4) 参照]*
- 動脈血栓塞栓の事象 *[警告及び使用上の注意(5.5) 参照]*
- 出血のリスク *[警告及び使用上の注意(5.6) 参照]*
- 消化管穿孔 *[警告及び使用上の注意(5.7) 参照]*

6.1 臨床試験における副作用

臨床試験は様々な条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験における副作用発現率は他の薬剤の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできず，また実際の医療現場における発現率を反映しないこともある。

OFEVの安全性は，1000例を超える特発性肺線維症の患者及び280例を超える全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者で評価された。臨床試験においてOFEVの投与を2年以上受けた特発性肺線維症の患者も200例を超えていた。

特発性肺線維症

OFEVは3つのランダム化，二重盲検，プラセボ対照，52週間投与試験で検討された。第II 相試験（試験1）及び第III相試験（試験2及び試験3）において，特発性肺線維症の患者723 例がOFEV 1回150 mgの1日2回投与を受け，508例がプラセボの投与を受けた。投与期間の中央値は，OFEVの投与を受けた患者では10カ月，プラセボの投与を受けた患者では11カ月であった。患者の年齢範囲は42歳から89歳であった（中央値は67歳）。患者の多くは男性であり（79%），また白人であった（60%）。

OFEVの投与を受けた患者において，重篤な副作用でプラセボよりも発現頻度が高く，最も高頻度にみられたものは，気管支炎（OFEV群1.2%及びプラセボ群0.8%）及び心筋梗塞（OFEV群1.5%及びプラセボ群0.4%）であった。OFEVの投与を受けた患者において，死亡につながった有害事象でプラ

セボよりも発現頻度が高く，最も高頻度にみられたものは，肺炎（OFEV群0.7%及びプラセボ群0.6%），肺の悪性新生物（OFEV群0.3%及びプラセボ群0%）及び心筋梗塞（OFEV群0.3%及びプラセボ群0.2%）であった。事前に規定した心筋梗塞を含む主な心血管系有害事象カテゴリーでは，致死的事象がOFEVの投与を受けた患者の0.6%，プラセボの投与を受けた患者の1.8%でみられた。

永続的な減量につながった副作用は，OFEVの投与を受けた患者の16%，プラセボの投与を受けた患者の1%でみられた。OFEVの投与を受けた患者において，永続的な減量につながった副作用で最も発現頻度が高かったものは下痢（11%）であった。

投与中止に至った副作用は，OFEVの投与を受けた患者の21%，プラセボの投与を受けた患者の15%でみられた。OFEVの投与を受けた患者において，投与中止につながった副作用で最も発現頻度が高かったものは，下痢（5%），悪心（2%）及び食欲減退（2%）であった。

OFEVの投与を受けた患者でプラセボ群よりも発現頻度が高く，5%以上の患者でみられた最も発現頻度が高かった副作用を表1に示す。

表1　試験1，試験2及び試験3におけるOFEVの投与を受けた患者でプラセボ群よりも発現頻度が高く，5%以上の患者でみられた副作用

Adverse Reaction	**OFEV, 150 mg n=723**	**Placebo n=508**
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		
Diarrhea (下痢)	62%	18%
Nausea (悪心)	24%	7%
Abdominal pain[a] (腹痛)	15%	6%
Vomiting (嘔吐)	12%	3%
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		
Liver enzyme elevation[b] (肝酵素増加)	14%	3%
Metabolism and nutrition disorders (代謝および栄養障害)		
Decreased appetite (食欲減退)	11%	5%
Nervous system disorders (神経系障害)		
Headache (頭痛)	8%	5%
Investigations (臨床検査)		
Weight decreased (体重減少)	10%	3%
Vascular disorders (血管障害)		
Hypertension[c] (高血圧)	5%	4%

[a] Includes abdominal pain (腹痛), abdominal pain upper (上腹部痛), abdominal pain lower (下腹部痛), gastrointestinal pain (消化器痛) and abdominal tenderness (腹部圧痛).

[b] Includes gamma-glutamyltransferase increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加), hepatic enzyme increased (肝酵素上昇), alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加), aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加), hepatic function abnormal (肝機能異常), liver function test abnormal (肝機能検査異常), transaminase increased (トランスアミナーゼ上昇), blood alkaline phosphatase-increased (血中アルカリホスファターゼ増加), alanine aminotransferase abnormal (アラニンアミノトランスフェラーゼ異常), aspartate aminotransferase abnormal (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常), and gamma-glutamyltransferase abnormal (γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常).

[c] Includes hypertension (高血圧), blood pressure increased (血圧上昇), hypertensive crisis (高血圧クリーゼ), and hypertensive cardiomyopathy (高血圧性心筋症).

また，OFEV の投与を受けた患者では，甲状腺機能低下症がプラセボよりも高い頻度でみられた

（OFEV 群1.1%及びプラセボ群0.6%）。

ピルフェニドンとの併用
105例の患者をニンテダニブ150 mg，1日2回とピルフェニドンのアドオン療法（1日3回801 mgに漸増）の併用又はニンテダニブ150 mg，1日2回の単剤投与に無作為に割り付け，12週間比較した探索的な非盲検ランダム化（1:1）試験でニンテダニブとピルフェニドンの併用療法が検討された。主要評価項目は，ベースラインから12週目までに消化器系の有害事象が発現した患者の割合であった。消化器系の有害事象は，各要素の確立された安全性プロファイルと一致しており，ピルフェニドンとニンテダニブの併用群では37例（70%），ニンテダニブ単剤投与群では27例（53%）で発現した。
最も発現頻度の高かった有害事象は下痢，悪心，嘔吐及び腹痛（上腹部痛，腹部不快感及び腹痛を含む）で，ピルフェニドンとニンテダニブの併用群では下痢20例（38%），悪心22例（42%），嘔吐15例（28%）及び腹痛15例（28%），ニンテダニブ単剤投与群では下痢16例（31%），悪心6例（12%）、嘔吐6例（12%）及び腹痛7例（14%）であった。AST又はALT上昇（基準値上限の3倍以上）は，ニンテダニブ単剤投与（n=0）に比べて，ピルフェニドンとニンテダニブを併用投与した患者で多くみられた（n=3（6%））*[警告及び使用上の注意(5.2, 5.3)参照]*。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
OFEVは第III相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験（試験4），全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者576例がOFEV 150 mg（n=288）又はプラセボ（n=288）の1日2回投与で検討された。52週間以上の投与を受けた患者：各患者は最長100週間まで投与を受けた：投与期間の中央値は，OFEVの投与を受けた患者では15カ月，プラセボの投与を受けた患者では16カ月であった。患者の年齢範囲は20歳から79歳であった（中央値は55歳）。患者の多くは女性であり（75%）、白人（67%），アジア人（25%）又は黒人（6%）であった。ベースラインの時点で，患者の49%はミコフェノール酸による安定した治療を受けていた。
重篤な副作用でOFEV群の方がプラセボ群よりも発現頻度が高く，最も高頻度にみられたものは間質性肺疾患（ニンテダニブ群2.4 %及びプラセボ群1.7%）及び肺炎（ニンテダニブ群2.8 %及びプラセボ群0.3%）であった。52週以内に，OFEV群5例（1.7%）及びプラセボ群4例（1.4%）が死亡した。いずれの投与群にも，死亡につながる有害事象のパターンは認められなかった。
永続的な減量につながった副作用は，OFEV群の34%，プラセボ群の4%でみられた。OFEV群において，永続的な減量につながった副作用で最も発現頻度が高かったものは下痢（22%）であった。
投与中止に至った副作用は，OFEV群の16%，プラセボ群の9%でみられた。OFEV群において，投与中止につながった副作用で最も発現頻度が高かったものは，下痢（7%），悪心（2%），嘔吐（1%），腹痛（1%）及び間質性肺疾患（1%）であった。
OFEV投与を受けた患者において，ベースラインでミコフェノール酸による治療を受けていた患者又は受けていない患者における安全性プロファイルは同等であった。
プラセボ群よりもOFEV群の方が発現頻度が高く，5%以上でみられた発現頻度が高かった副作用を表2に示す。

表2　試験4において，プラセボ群よりもOFEV群の方が発現頻度が高く，5%以上の患者でみられた副作用

Adverse Reaction	OFEV, 150 mg n=288	Placebo n=288
Diarrhea (下痢)	76%	32%
Nausea(悪心)	32%	14%
Vomiting(嘔吐)	25%	10%
Skin ulcer(皮膚潰瘍)	18%	17%
Abdominal pain[a] (腹痛)	18%	11%

Liver enzyme elevation[b] (肝酵素増加)	13%	3%
Weight decreased (体重減少)	12%	4%
Fatigue(疲労)	11%	7%
Decreased appetite (食欲減退)	9%	4%
Headache(頭痛)	9%	8%
Pyrexia(発熱)	6%	5%
Back pain(背部痛)	6%	4%
Dizziness(浮動性めまい)	6%	4%
Hypertension[c] (高血圧)	5%	2%

[a] Includes abdominal pain (腹痛), abdominal pain upper (上腹部痛), abdominal pain lower (下腹部痛), and esophageal pain (食道痛).

[b] Includes alanine aminotransferase increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加), gamma-glutamyltransferase increased (γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加), aspartate aminotransferase increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加), hepatic enzyme increased (肝酵素上昇), blood alkaline phosphatase increased (血中アルカリホスファターゼ増加), transaminase increased(トランスアミナーゼ上昇), and hepatic function abnormal (肝機能異常).

[c] Includes hypertension (高血圧), blood pressure increased (血圧上昇), and hypertensive crisis (高血圧クリーゼ).

6.2 市販後の使用経験

OFEVの市販後に以下の副作用が特定された。これらの副作用は規模不明の集団から任意に報告されたため，その発現頻度の信頼できる推定又は薬剤への曝露との因果関係の確立は必ずしも可能ではない。OFEVの市販後に以下の副作用が特定された：薬物性肝障害 *[警告及び使用上の注意 (5.2)参照]*，非重篤及び重篤な出血事象（その中には致死的な例もあった）*[警告及び使用上の注意 (5.6)参照]*，膵炎，血小板減少，発疹，そう痒症。

7 薬物相互作用

7.1 P-糖蛋白及びCYP3A4の阻害剤と誘導剤

ニンテダニブはP-糖蛋白の基質で，CYP3A4でもわずかに代謝される *[臨床薬理 (12.3)参照]*。P-糖蛋白とCYP3A4の阻害剤であるケトコナゾールの経口投与との併用によりニンテダニブの曝露が60%上昇した。P-糖蛋白とCYP3A4の阻害剤（エリスロマイシン等）をOFEVと併用投与した場合，ニンテダニブの曝露が上昇する可能性がある *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。そのような場合には，OFEVの忍容性に関して患者の観察を十分に行うこと。副作用が認められた場合はOFEVの投与の中断，減量又は中止等の適切な処置を行うこと *[用法・用量(2.3) 参照]*。

P-糖蛋白とCYP3A4の誘導剤であるリファンピシンの経口投与との併用によりニンテダニブの曝露が50%に低下した。P-糖蛋白とCYP3A4の誘導剤（カルバマゼピン,フェニトイン及びセント・ジョーンズ・ワート等）をOFEVと併用投与した場合，ニンテダニブの曝露が低下する可能性があるため，これらの薬剤との併用は避けること *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。

7.2 抗凝固剤

ニンテダニブはVEGFR阻害剤であり，出血のリスクを上昇させる可能性がある。高用量の抗凝固剤の投与を行っている患者に対しては，出血の有無について十分に観察し，必要に応じて抗凝固療法の調節を行うこと *[警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]*。

7.3 ピルフェニドン

ニンテダニブとピルフェニドンの併用投与による薬物動態への影響を評価するために実施された反復投与試験において，ニンテダニブとピルフェニドンを併用投与したところ，いずれの薬剤の曝露量にも変化はなかった *[臨床薬理 (12.3)参照]*。したがって，ニンテダニブとピルフェニドンを併用投与する場合，用量調節を行う必要はない。

7.4 ボセンタン

ボセンタンをニンテダニブと併用したところ，ニンテダニブの薬物動態に変化はなかった *[臨床薬理 (12.3)参照]*。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦

リスクの概要

動物を用いた非臨床試験及びその作用機序に基づき *［臨床薬理 (12.1）参照]*，OFEVを妊婦に投与すると胎児に重大な影響を及ぼす可能性がある。妊娠中のOFEVの使用に関するデータはない。動物試験では，器官形成期に妊娠中のラットに成人の臨床最大推奨用量の5倍未満，妊娠中のウサギに約5倍のニンテダニブを投与すると，ラット及びウサギの胚・胎児の死亡及び形態異常が生じた *［データ参照］*。妊婦へ胎児に対する危険性について説明すること。

効能・効果の対象となる集団における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では，重大な先天性欠損の推定背景リスクは2～4%，臨床的に確認された妊娠における流産の推定背景リスクは15～20%である。

データ

動物データ

動物の生殖毒性試験では，ラットに成人の臨床最大推奨用量（MRHD）の5倍未満，ウサギに約5倍のニンテダニブを投与すると，胚・胎児の死亡及び構造的異常が生じた（母動物にラットは2.5 mg/kg/日，ウサギは15 mg/kg/日を経口投与した時の血漿AUCに基づく）。奇形は，脈管系，泌尿器系及び骨格系の異常であった。脈管系異常として，主要な血管の欠如又は増生が認められた。骨格異常として，胸椎，腰椎及び尾椎の異常（半椎，椎骨欠損，非対称性の骨化等），肋骨の異常（分岐又は癒合）及び胸骨の異常（癒合，分割，又は片側性の骨化）が認められた。泌尿器系の臓器が欠如している胎仔もいた。ウサギでは，MRHDにおける成人の曝露の約15倍の曝露（母動物に60 mg/kg/日を経口投与した時のAUCに基づく）において，胎仔の性比に有意な変化が認められた（雌雄比は約71%：29%）。ニンテダニブは，母動物がMRHDにおける曝露よりも少ない曝露（母動物に10 mg/kg/日を経口投与した時のAUCに基づく）を受けた時のラット出生児の4日生存率を低下させた。

8.2 授乳

リスクの概要

ニンテダニブのヒト乳汁中への移行，母乳栄養または乳汁分泌への影響に関する情報はない。授乳ラットの乳汁中にニンテダニブ及びその代謝物が分泌されることが示されている（データ参照）。ニンテダニブによる乳児への重大な副作用の可能性があるため，OFEVによる治療中は授乳を中止するよう助言すること。

データ

授乳中のラットの乳汁及び血漿中のニンテダニブ及びその代謝物の濃度は類似している。

8.3 男女の生殖能

動物を用いた非臨床試験及びその作用機序に基づき，OFEVを妊婦に投与すると胎児に重大な影響を及ぼし，妊娠可能な女性の受胎能を低下させる可能性がある *[特別な患者集団への投与 (8.1), 臨床薬理 (12.1) 及び非臨床毒性 (13.1)参照]*。避妊や妊娠の計画について患者に助言すること。

妊娠検査

OFEVの投与を開始する前及び必要に応じて投与中に，妊娠可能な女性の妊娠状態を確認すること *[用法・用量(2.1)，警告及び使用上の注意 (5.4) 及び特別な患者集団への投与 (8.1) 参照］*。

避妊
OFEVを妊婦に投与すると，胎児に重大な影響を及ぼす可能性がある。OFEVによる治療中は妊娠を避けるよう，妊娠可能な女性に助言する。OFEVによる治療中及び投与終了の少なくとも3カ月後までは極めて有効な避妊措置をとるよう妊娠可能な女性に助言すること。現時点でニンテダニブがホルモン避妊剤の効果を減弱させるかどうかは不明であるため，ホルモン避妊剤を服用中は，バリア法の併用について助言すること。

不妊
動物データに基づき，OFEVは妊娠可能な女性の受胎能を低下させる可能性がある[*非臨床毒性 (13.1) 参照*]。

8.4 小児への投与
小児におけるOFEVの安全性，有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与
特発性肺線維症患者を対象としたOFEVの第II相及び第III相臨床試験の全被験者数のうち，60.8%が65歳以上，16.3%が75歳以上の患者であった。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした臨床試験では，21.4%が65歳以上，1.9%が75歳以上の患者であった。第III相試験において，65歳以上の被験者と65歳未満の被験者との間に有効性に関する全般的な差はみられなかった。また，65歳以上又は75歳以上の被験者と65歳未満の被験者との間に安全性に関する全般的な差はみられなかったが，一部の高齢者において感受性が高くなる可能性は否定できない。

8.6 肝機能障害
ニンテダニブの主排泄経路は，胆管を経て糞中に排泄される（> 90%）。肝機能障害（Child Pugh A，Child Pugh B）のある患者を対象に実施した薬物動態試験では，ニンテダニブへの曝露が増加した *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。軽度（Child Pugh A）の肝機能障害がある患者のOFEVの推奨用量は，1回100 mgを1日2回で投与する *[用法・用量 (2.2) 参照]*。副作用を経過観察し，副作用発現時には一時的な休薬又は投与中止を検討すること *[用法・用量 (2.3) 参照]*。中等度（Child Pugh B）及び高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある患者にはOFEVによる治療は推奨されない *[警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]*。

8.7 腎機能障害
単回投与試験の結果から，ニンテダニブの腎排泄は総投与量の1%未満である *[臨床薬理 (12.3) 参照]*。軽度から中等度の腎機能障害患者では初期投与量の用量調節は必要ない。高度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/min未満）及び末期の腎疾患患者に対するニンテダニブの安全性，有効性，薬物動態は検討されていない。

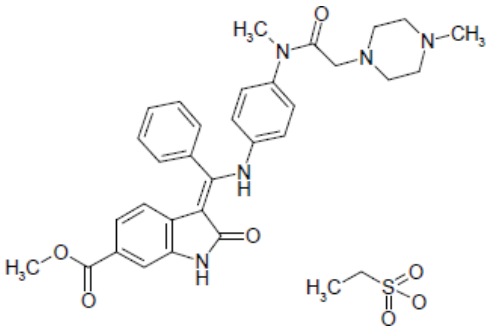
8.8 喫煙者
喫煙によりOFEVの曝露が低下した *[臨床薬理 (12.3) 参照]* ことから，喫煙によってOFEVの有効性プロファイルが変化する可能性がある。患者に対し，OFEVによる治療を開始する前に禁煙し，OFEVの投与中は喫煙しないよう促すこと。

10 過量投与
臨床試験において，1例の患者で1日量として600 mgが21日間投与された。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なかった。また，がん患者の臨床試験において，1回600 mgを1日2回, 8日間まで投与された2例の過量投与が報告された。OFEVの副作用として知られている有害事象が報告された。2例の患者ともこれらの事象から回復した。過量投与の場合は治療を中断し，必要に応じて一般的な対症療法を行うこと。

11　　組成・性状

OFEVカプセルは，キナーゼ阻害剤であるニンテダニブを含有する*[作用機序 (12.1) 参照]*。ニンテダニブはエタンスルホン酸塩（以下，エシレート）であり，化学名は1*H*-Indole-6-carboxylic acid, 2,3-dihydro-3-[[[4-[methyl[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]amino]phenyl]amino] phenylmethylene]-2-oxo-,methyl ester, (3*Z*)-, ethanesulfonate (1:1)である。

化学構造式は以下のとおりである：



ニンテダニブエシレートは，分子式$C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$で，分子量649.76 g/mol のあざやかな黄色の粉末である。

経口用OFEVカプセルには，ニンテダニブ100 mgを含有する製剤と150 mgを含有する製剤の2つの含量の製剤がある（ニンテダニブエタンスルホン酸塩として120.40 mg及び180.60 mgにそれぞれ相当する）。OFEVの非活性成分は以下のとおりである：カプセル内容物：トリグリセリド，ハードファット，レシチン。カプセル剤皮：ゼラチン，グリセロール，二酸化チタン，赤色三二酸化鉄，黄色三二酸化鉄，黒色インク。

12　　臨床薬理

12.1 作用機序

ニンテダニブは，複数の受容体チロシンキナーゼ（RTK）及び非受容体チロシンキナーゼ（nRTK）を阻害する低分子化合物である。ニンテダニブは以下のRTKを阻害する：血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α，β，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1-3，血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）1-3及びコロニー刺激因子1受容体（CSF1R）及びFms様チロシンキナーゼ3(FLT-3)。FLT-3を除くこれらのキナーゼは間質性肺疾患（ILD）の発症機序に関係があるとされている。ニンテダニブは，これらのキナーゼのアデノシン5'-三リン酸（ATP）結合ポケットに結合し，線維化を伴う組織変性の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する。
また，ニンテダニブは以下のnRTKを阻害する：Lck（リンパ球特異的蛋白質チロシンキナーゼ），Lyn（蛋白質チロシンキナーゼlyn）及びSrc（癌原遺伝子蛋白質チロシンキナーゼsrc）の各キナーゼ。ILDにおけるニンテダニブの有効性に対するFLT3及びnRTK阻害の寄与は不明である。

12.2 薬力学

心臓電気生理学

腎細胞癌患者を対象とした試験においてQT／QTc測定を行った結果，ニンテダニブ200 mg単回経口投与及びニンテダニブ200 mg1日2回15日間反復経口投与でQTcF間隔の延長は認められなかった。

12.3 薬物動態

ニンテダニブの薬物動態は，健康被験者，特発性肺線維症患者，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者及び癌患者において同様であった。ニンテダニブの薬物動態は線形である。用量の増加とニンテダニブの曝露の増加には用量比例性が認められた（用量範囲は，1日1回投与の場合は50～450 mg，1 日2回投与の場合は150～300 mg）。特発性肺線維症患者における反復投与時の血漿中濃度の累積は，AUCで1.76倍であった。血漿中濃度は1週間以内の投与により定常状態に達した。ニンテダニブのトラフ血漿中濃度は，1年間以上投与しても変化しなかった。ニンテダニブの薬物動態の個体間変動は中等度～高度（標準薬物動態パラメータの変動係数は30%～70% の範囲）であり，個体内変動は軽度～中等度（変動係数は40%未満）であった。

吸収

摂食下に軟カプセル剤のニンテダニブを経口投与すると，ニンテダニブは投与後約2～4時間で最高血漿中濃度に達した。健康被験者に100 mgを投与した時の絶対バイオアベイラビリティは4.7%（90%信頼区間：3.62～6.08）であった。ニンテダニブの吸収とバイオアベイラビリティは，トランスポーター効果と大幅な肝初回通過効果により低下する。

食後に投与したとき，食事の種類によらず，ニンテダニブの曝露は，空腹時投与に比べ約20%（90%信頼区間：95.3～152.5%）上昇し，吸収は遅延した（t_{max}の中央値は，空腹時2.00時間，食後3.98時間）。

分布

ニンテダニブの血漿中濃度は，二相性に低下した。静脈内投与時の分布容積は総体容積よりも大きかった（定常状態の分布容積［Vss］＝1050 L）。

*in vitro*でのニンテダニブのヒト血漿蛋白結合率は97.8%と高かった。主要な結合蛋白は血清アルブミンであると考えられる。ニンテダニブのヒト血液／血漿の濃度比は0.87であり，血漿中により多く分布した。

排泄

特発性肺線維症患者におけるニンテダニブの実効半減期は9.5時間であった（31.9% gCV［幾何変動係数］）。静脈内投与時の全身クリアランスは高かった（CL：1390 mL/min, 28.8% gCV）。48時間後までの未変化体の尿中排泄率は，経口投与後で投与量の約0.05%，静脈内投与後で投与量の約1.4%であり，腎クリアランスは20 mL/minであった。

代謝

ニンテダニブの主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であり，その結果，遊離酸部分であるBIBF 1202が生成される。BIBF 1202はさらに，グルクロン酸転移（UGT）酵素であるUGT 1A1，UGT 1A7，UGT 1A8及びUGT 1A10によりBIBF 1202グルクロン酸抱合体に代謝される。ニンテダニブの代謝に関与する主要なCYPはCYP 3A4であるが，代謝に対するCYPの寄与は小さかった。ヒト薬物動態試験において，主要なCYPにより代謝された代謝物は血漿中から検出されなかった。*in vitro*では，エステル加水分解が約25%であったのに対し，CYPによる代謝は約5%であった。

排泄

^{14}C-ニンテダニブ経口投与時の放射能の主要な排泄経路は糞中／胆汁中排泄であり（投与量の93.4%），OFEVの多くはBIBF 1202として排泄された。全身クリアランスに対する腎排泄の寄与は小さかった（投与量の0.65%）。投与された放射能は，投与後4日以内にほぼ完全（90%超）に回収されたと考えられた。

特別な患者集団

年齢，体重及び性別
母集団薬物動態解析の結果，ニンテダニブの曝露は年齢及び体重と相関していた。しかし，これらの曝露への影響は用量調節を必要とするほど大きなものではなかった。性別はニンテダニブの曝露に影響を及ぼさなかった。

腎機能障害
特発性肺線維症患者933例のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果，ニンテダニブの曝露は，軽度（クレアチニンクリアランス[CrCl]：60～90 mL/min，399例）及び中等度（CrCl：30～60 mL/min，116例）の腎機能障害により影響を受けなかった。高度（CrCl：30 mL/min未満）の腎機能障害のデータはほとんどない。

肝機能障害
OFEVの単回投与第I相薬物動態試験1試験において，軽度（Child Pugh A）の肝機能障害のある被験者8例と中等度（Child Pugh B）の肝機能障害のある被験者8例を肝機能が正常な被験者17例と比較した。軽度の肝機能障害がある被験者のニンテダニブへの曝露は，C_{max}で2.4倍高く（90% CI 1.6 - 3.6），$AUC_{0\text{-}inf}$で2.2倍高かった（90% CI 1.4 - 3.5）。中等度の肝機能障害がある被験者のニンテダニブへの曝露は，C_{max}で6.9倍高く（90% CI 4.4 - 11.0），$AUC_{0\text{-}inf}$で7.6倍高かった（90% CI 5.1 - 11.3）。高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある被験者については検討しなかった。

喫煙者
母集団薬物動態解析において，喫煙者でのニンテダニブの曝露は，過去に喫煙していた者及び非喫煙者と比べ，21%低かった。この影響は用量調節を必要とするほど大きなものではない。

薬物相互作用試験
ニンテダニブが他の薬物に影響を及ぼす可能性
ニンテダニブとの併用がピルフェニドンのAUC及びC_{max}に及ぼす影響について，反復投与試験で検討した。ニンテダニブは，ピルフェニドンの曝露に影響を及ぼさなかった。

ニンテダニブは，OATP-1B1，OATP-1B3，OATP-2B1，OCT-2又はMRP-2の阻害剤ではないことが，*in vitro*で示されている。ニンテダニブは，OCT-1，BCRP及びP-糖蛋白に対して弱い阻害能を有していることも*in vitro*で示されているが，これらの作用の臨床的意義は小さいと考えられる。ニンテダニブ，その代謝物であるBIBF 1202及びBIBF 1202グルクロン酸抱合体は，*in vitro*でCYP酵素を阻害も誘導もしなかった。

他の薬物がニンテダニブに影響を及ぼす可能性
ニンテダニブはP-糖蛋白の基質であり，弱いながらCYP3A4の基質である。薬物間相互作用の検討を目的とした試験において，P-糖蛋白及びCYP3A4の阻害剤であるケトコナゾールとの併用により，ニンテダニブのAUCは1.61倍，C_{max}は1.83倍に上昇した。P-糖蛋白及びCYP3A4の誘導剤であるリファンピシンを用いた薬物間相互作用試験において，リファンピシンとの併用により，ニンテダニブ単独投与時と比較して，ニンテダニブのAUCは50.3%，C_{max}は60.3%に低下した。

ピルフェニドンとの併用がニンテダニブのAUC及びC_{max}に及ぼす影響について，反復投与による薬物間相互作用試験で評価した。ピルフェニドンは，ニンテダニブの曝露に影響を及ぼさなかった。また，別の試験でも，105例の患者をニンテダニブ150 mg，1日2回とピルフェニドンのアドオン療法（1日3回801 mgに漸増）の併用又はニンテダニブ150 mg，1日2回の単剤投与に無作為に割り付け，12週間比較した探索的な非盲検ランダム化（1:1）試験でニンテダニブとピルフェニドンの併用療法が検討された。ニンテダニブの単剤投与を受けた患者と，ニンテダニブとピルフェニドンのアドオン療法を受けた患者を比較したところ，ニンテダニブのトラフ血漿中濃度は同

等であることが認められた。
健康被験者に，定常状態でボセンタン125 mgを1日2回反復投与する前後にニンテダニブ150 mgを単回投与した。ニンテダニブとボセンタンの併用投与はニンテダニブの薬物動態を変化させないことが示された。

ニンテダニブはpH依存的な溶解性を示し，pH3未満の酸性で溶解性が増加した。しかし，臨床試験において，ニンテダニブの曝露（トラフ血漿中濃度）は，プロトンポンプ阻害剤又はヒスタミンH2拮抗剤との併用により影響を受けなかった。

ニンテダニブは，OATP-1B1，OATP-1B3，OATP-2B1，OCT-2，MRP-2又はBCRPの基質ではないことが，*in vitro*で示されている。ニンテダニブは，OCT-1の基質であることも*in vitro*で示されているが，これらの作用の臨床的意義は小さいと考えられる。

13　非臨床毒性

13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

ラット及びマウスを用いた2年間の経口投与によるがん原性試験において，ニンテダニブががん原性を示す所見は認められなかった。ラット及びマウスに，ニンテダニブをそれぞれ10 mg/kg/日まで及び30mg/kg/日まで投与した。これらの用量は，血漿中濃度のAUCに基づくと，MRHDよりも低い用量及びMRHDの約4倍に相当した。

*in vitro*の微生物復帰突然変異試験，マウスリンフォーマ試験及び*in vivo*のラット骨髄小核試験において，ニンテダニブに変異原性は認められなかった。

ラットにおいて，ニンテダニブは，MRHDにおける曝露の約3倍の曝露（100 mg/kg/日経口投与時のAUC）で，雌の受胎能を低下させた。これらの影響には，胎児吸収及び着床後死亡の増加，及び妊娠率の低下が含まれていた。ラット及びマウスの慢性毒性試験において，卵巣の黄体の数及び大きさの変化が認められた。胎児吸収のみがみられた雌の数の増加は，MRHDにおける曝露とほぼ同じ曝露（20 mg/kg/日経口投与時のAUC）において認められた。ラットにおいて，ニンテダニブは，MRHDにおける曝露の約3倍の曝露（100 mg/kg/日経口投与時のAUC）で，雄の受胎能に影響を及ぼさなかった。

14　臨床試験

14.1 特発性肺線維症

OFEVの臨床的有効性は，1つの第II相試験（試験1）及び2つの第III相試験（試験2及び試験3）において1231例の特発性肺線維症患者を対象に検討された。これらの試験は，OFEV 1回150 mgの1日2回投与をプラセボと52週間で比較するランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

試験2及び試験3は同一のデザインであった。試験1も類似のデザインであった。患者はOFEV 150 mgあるいはプラセボを1日2回52週間投与する群に3:2（試験1では1:1）の比率で割り付けられた。試験1では他の投与群も設けられた（50 mg1日1回，50 mg1日2回，及び100 mg1日2回）。主要評価項目は努力肺活量（FVC）の年間減少率であった。特発性肺線維症の初回急性増悪までの時間は，試験2及び試験3における重要な副次評価項目であり，試験1における副次評価項目であった。FVCの予測値に対する割合のベースラインからの変化量及び生存は，すべての試験における他の副次評価項目であった。

対象は特発性肺線維症（米国胸部疾患学会[ATS]/欧州呼吸器学会[ERS]/日本呼吸器学会[JRS]/中南米胸部協会[ALAT]の診断基準）と診断されてから5年未満の患者とした。診断は放射線学的所見（胸部HRCT）に基づいて中央判定され，必要な場合は組織病理学的な確認が行われた。年齢40歳

以上で，FVCが予測値の50%以上，かつ一酸化炭素拡散能（DLCO，ヘモグロビン補正）が予測値の30%から79%である患者が選択された。明らかな気流閉塞（すなわち，気管支拡張薬投与前の一秒率[FEV_1/FVC]が0.7未満）のある患者又は試験期間中に肺移植を受ける可能性が高いと治験担当医師が判断した患者は除外された（肺移植の候補リストに載ることは問題なし）。ALT，AST又はビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超える患者，出血のリスク又は素因が知られている患者，通常上限用量の抗凝固療法を受けている患者，及び心筋梗塞又は脳卒中の最近の既往のある患者は試験の対象から除外された。本試験への参加前8週間以内に他の試験的治療，アザチオプリン，シクロホスファミド又はシクロスポリンAの投与を受けていた患者，2週間以内にn-アセチル・システイン及びプレドニゾン（15 mg/日当量を超える）の投与を受けていた患者も除外された。患者の多くは白人（60%）又はアジア人（30%）で，また，男性（79%）が多かった。患者の平均年齢は67歳，FVCの予測値に対する割合の平均は80%であった。

FVCの年間減少率

性別，身長及び年齢で調整したランダム係数回帰モデルにおいて，OFEVの投与を受けた患者ではプラセボの投与を受けた患者に比べ，FVCの年間減少率（mL）に統計的に有意な減少が認められた。FVCに対する治療効果は3つすべての試験間で一貫していた。それぞれの試験の結果を表3に示す。

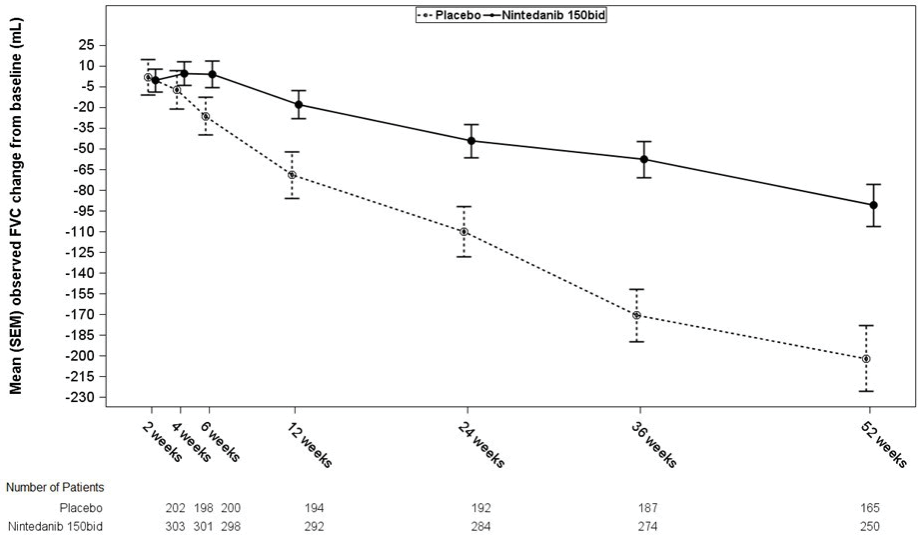
表3　試験1，試験2及び試験3[a]におけるFVCの年間減少率（mL）

	Study 1		**Study 2**		**Study 3**	
	OFEV 150 mg twice daily	**Placebo**	**OFEV 150 mg twice daily**	**Placebo**	**OFEV 150 mg twice daily**	**Placebo**
Number of analyzed patients	84	83	309	204	329	219
Rate[a] of decline over 52 weeks	-60	-191	-115	-240	-114	-207
Comparison vs placebo Difference[b]	131		125		94	
95% CI	(27, 235)		(78, 173)		(45, 143)	

[a]Randomized set in Study 1; treated set in Studies 2 and 3

[b]Estimated based on a random coefficient regression model

試験2における両投与群のベースラインからの変化の経時的推移を図1に示す。ベースラインからのFVCの平均変化量を経時的にプロットすると，52週時点までのすべての測定時期で両投与群の曲線は離れていた。試験1及び試験3についても，同様のプロットであった。

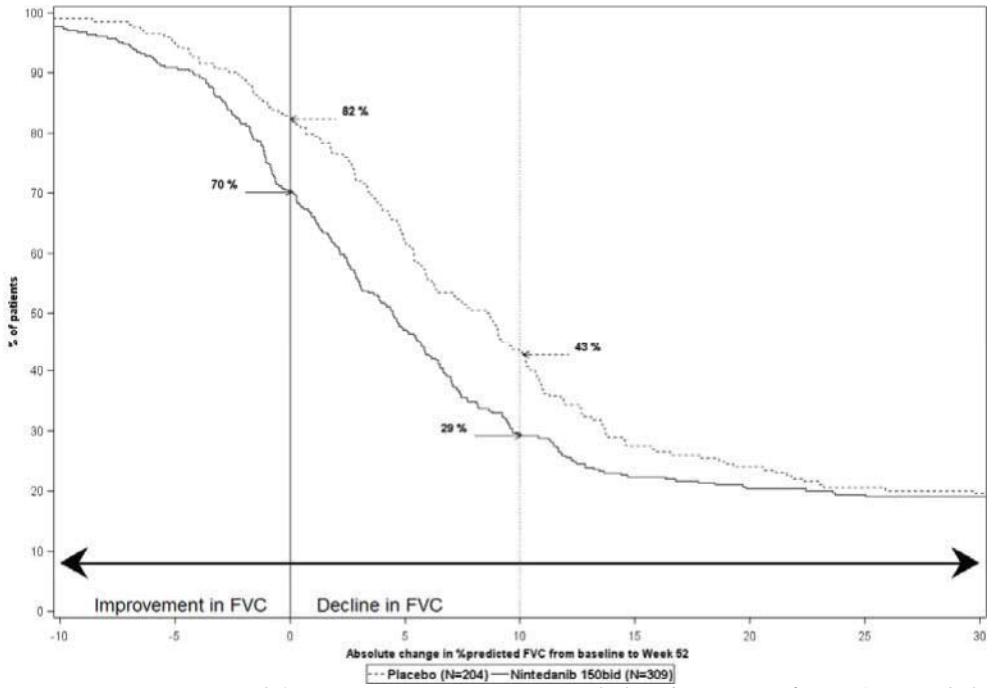


bid：1日2回投与

図1　試験2におけるベースラインからの FVC の平均変化量（SEM）の経時的推移（mL）

努力肺活量の予測値に対する割合のベースラインからの変化

試験2における52週時点でのFVCの予測値に対する割合のベースラインからの変化のすべてのカットオフの累積分布を図2に示す。肺機能のすべてのカテゴリーの減少について，減少した患者の割合はプラセボ群よりもOFEV群のほうが低かった。試験3でも同様の結果が認められた。



* ベースラインから52週時点までのFVCの予測値に対する割合の変化の欠測データ（死亡，追跡調査不能又は52週以前の打ち切りによる）は，治療群に関係なく，使用可能なデータを持つ全ての患者で得られたベースラインから52週時点までの最も少なかった減少の値を用いて補完した。

bid：1日2回投与

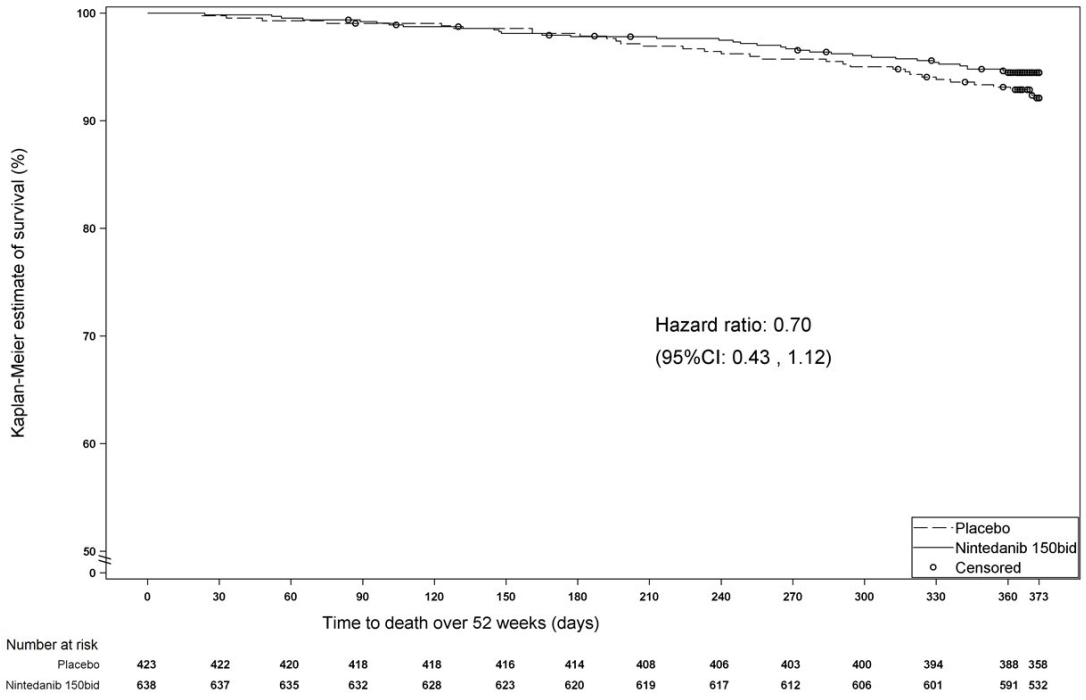
図2　ベースラインから52週時点までのFVCの予測値に対する割合の変化の患者の累積分布（試験2）*縦線は0%以上の減少又は10%以上の減少を示す。

特発性肺線維症の初回急性増悪までの時間

特発性肺線維症の急性増悪は，30日以内の説明不可能な呼吸困難の悪化又は発現，胸部X線上の新たなびまん性肺浸潤，及び／又は高分解能CT上の気胸又は胸水以外の新たな肺実質異常で，他の原因が除外されるものと定義した。特発性肺線維症の急性増悪は試験2及び試験3では判定委員会による判定が行われた。52週間の特発性肺線維症の初回急性増悪のリスクは，試験1（治験担当医師による報告）及び試験3（委員会による判定）においてそれぞれ，プラセボの投与を受けた患者に比べOFEVの投与を受けた患者で有意に減少した（ハザード比：0.16，95%信頼区間：0.04～0.71，及びハザード比：0.20，95%信頼区間：0.07～0.56）。試験2（委員会による判定）においては，投与群間に差はみられなかった（ハザード比：0.55，95%信頼区間：0.20～1.54）。

生存時間関連の分析

試験2及び試験3において，主要評価項目（FVC）の結果を補強するための探索的解析として，プラセボと比較したOFEVの生存分析を行った。全死亡率については，試験期間及び可能な限りの追跡調査期間を通じ，死亡原因及び患者が治療を継続したか否かに関わらず，調査した。全死亡率に統計的に有意な差は認められなかった（図3参照）。



bid：1日2回投与

図3　　全死亡率のカプラン・マイヤー推定値－試験終了時：試験2及び試験3

14.2 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

ニンテダニブの臨床的有効性は，第III相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験（試験4）における全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者から得られている。580名が1：1の比率でニンテ

ダニブ150 mg又は対応するプラセボの1日2回投与にランダム化割付けされ，このうち576例が治験薬の投与を受けた。ランダム化を抗トポイソメラーゼ抗体（ATA）の状態により層別した。患者はそれぞれ盲検下で試験治療を最長100週間継続した。主要評価項目は52週間のFVCの年間減少率とした。重要な副次評価項目はmodified Rodnan skin score（mRSS）の52週時のベースラインからの変化量とした。試験期間全体の死亡率はその他の副次評価項目であった。

患者は，米国リウマチ学会／欧州リウマチ学会の2013年分類基準に基づき全身性強皮症に伴う間質性肺疾患と診断され，疾患発症（最初の非レイノー症状）から7年以内で，過去12ヵ月以内に撮影した高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）上で，肺の線維化の程度が10%以上であり，FVCが予測値の40%以上，DLCOが予測値の30～89%である患者が選択された。明らかな気道閉塞（すなわち，気管支拡張薬投与前のFEV1/FVC <0.7）のある患者又は造血幹細胞移植の既往又は予定のある患者は試験の対象から除外された。

ALT，AST又はビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超える患者，出血のリスク又は素因が知られている患者，通常上限用量の抗凝固療法を受けている患者，及び直近で心筋梗塞又は不安定狭心症を発現した患者は試験の対象から除外された。3カ所以上の手指潰瘍（digital fingertip ulcers）のある患者及び重大な肺高血圧症の患者，入院を要する重度の指壊死の既往歴，強皮症の腎クリーゼの既往歴のある患者も除外された。また，ランダム化前8週間以内に他の薬物治療，ニンテダニブ又はピルフェニドン，アザチオプリンの投与を受けていた患者，ランダム化前6ヵ月以内にシクロホスファミド又はシクロスポリンAの投与を受けていた患者も除外された。

患者の多くは女性であった（75%）。また，白人（67%），アジア人（25%）又は黒人（6%）であった。平均年齢は54歳であった。全体で患者の52%はびまん皮膚硬化型全身性強皮症であり，48%は限局皮膚硬化型全身性強皮症であった。最初の非レイノー症状の発症からの平均期間は3.49年であった。ベースラインで患者の49%はミコフェノール酸による安定した治療を受けていた。

FVCの年間減少率

52週間のFVCの調整年間減少率は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で有意に41mL小さく，相対的に44%低下した治療効果に相当する。表4を参照。

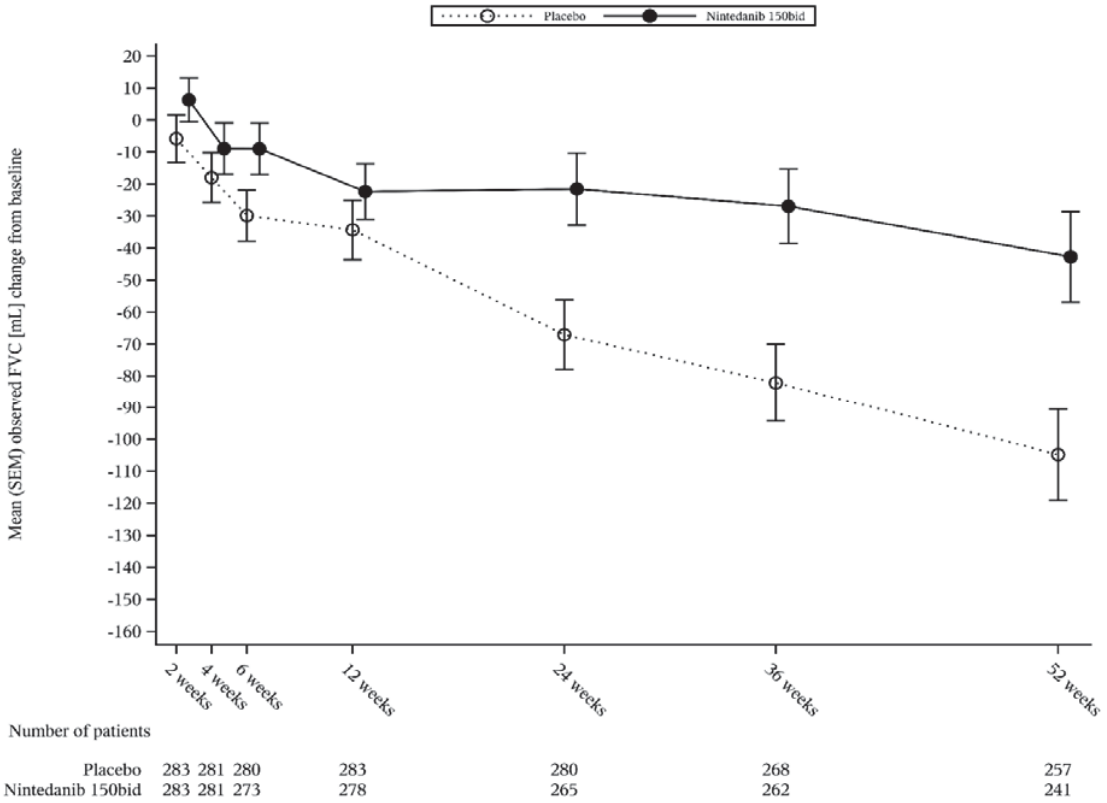
表4　試験4におけるFVCの年間減少率（mL）

	OFEV 150 mg twice daily	**Placebo**
Number of analyzed patients	287	288
Rate of decline over 52 weeks	-52	-93
Comparison vs placebo Difference[a]	41	
95% CI	(3, 79)	

[a] カテゴリカル変数の固定効果として，投与群，ATA の状態，性別，連続変数の固定効果として，時間，ベースライン時のFVC［mL］，年齢，身長，投与群×時間の交互作用，ベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。

両投与群のベースラインからの変化の経時的推移を図4に示す。ベースラインからのFVCの平均

変化量を経時的にプロットすると，52週時点までのすべての測定時期で両投与群の群間の差が広がっており，12週以降には差がみられた。



bid：1日2回投与

図4　　試験4におけるベースラインからのFVCの平均変化量（SEM）の経時的推移（mL）

予め規定された2つの部分集団における有効性解析において，52 週間のFVC の年間減少率の平均治療群間差が地域及びミコフェノール酸使用の有無で評価された（図5参照）。

	Placebo		Nintedanib 150bid		Difference [95% CI]
	N	Rate of Decline	N	Rate of Decline	
Region					
Asia	71	-92	59	-48	43 [-37; 124]
Europe	126	-107	139	-67	40 [-17; 96]
Canada and United States	73	-52	69	-42	10 [-66; 86]
Rest of World	18	-176	20	2	178 [28; 329]
Mycophenolate use at baseline					
Yes	140	-67	138	-40	26 [-28; 81]
No	148	-119	149	-64	55 [2; 109]
ALL	288	-93	287	-52	41 [3; 79]

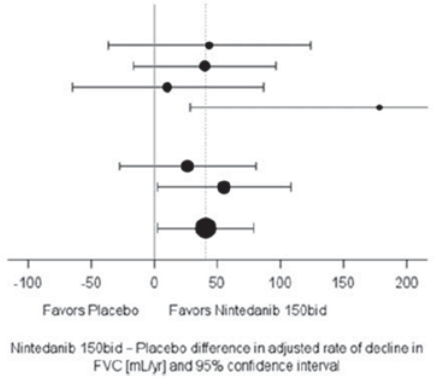
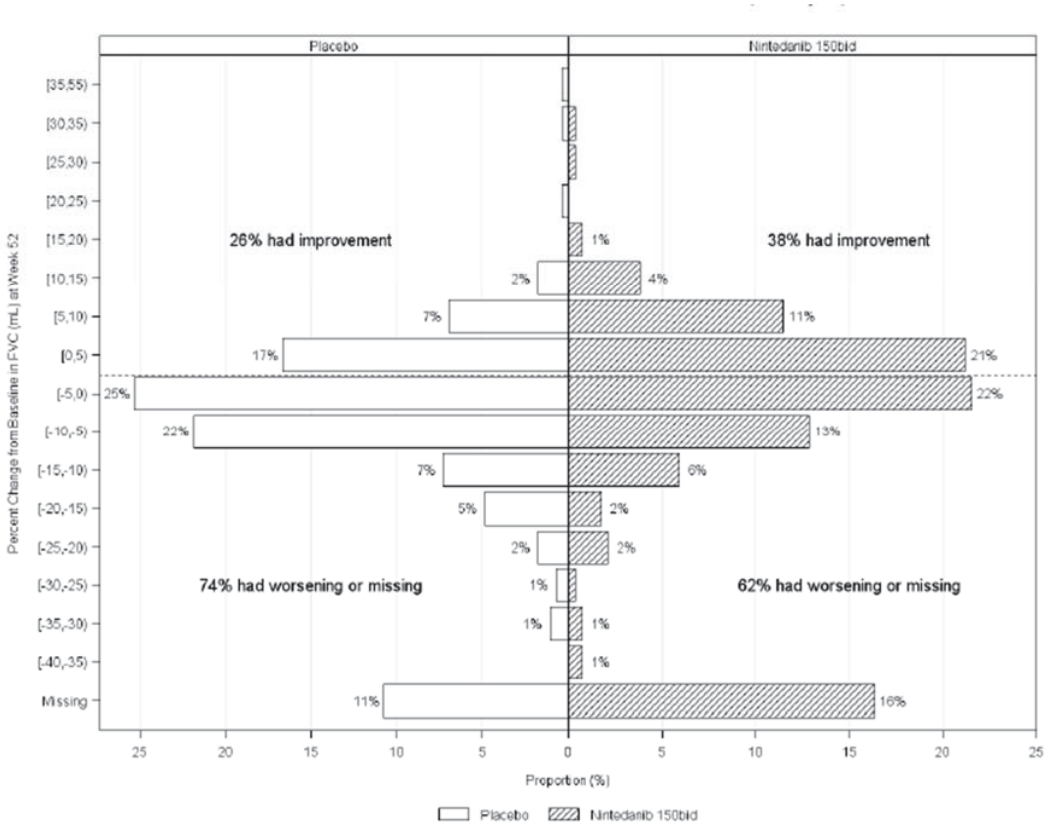


図5　　地域及びミコフェノール酸使用の有無による部分集団解析における52 週間のFVC の年間減少率の平均治療群間差（試験4）

ベースラインからのFVCの変化量

試験4におけるベースラインからのFVC(mL)の52週時の%変化量を図6に示す。

大半の患者において，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で肺機能の低下が少なかった。



a 52週時にFVC 欠測値として分類された患者は，310日から373日はFVC未評価の患者である

bid：1日2回投与

図6　　ベースラインからのFVC(mL)の52週時の%変化量のヒストグラム（5%刻み，試験4）

Modified Rodnan Skin Score（mRSS）

OFEV群では，mRSSにおける有益性は認められなかった。52週時点でのmRSSのベースラインからの調整平均変化量は，OFEV群（-2.17（95%信頼区間：-2.69～-1.65））及びプラセボ群（-1.96（95%信頼区間：-2.48～-1.45））で同程度であった。調整平均群間差は-0.21（95%信頼区間：-0.94～0.53）であった。

生存時間関連の分析

試験期間全体の死亡率の探索的解析において，生存率の差は認められなかった（OFEV群：n=10（3.5%）及びプラセボ群：n=9（3.1%））。試験期間全体の死亡に至るまでの時間のハザード比は1.16（95%信頼区間：0.47～2.84）であった。

16　　包装／貯法及び取扱い上の注意

150 mg：褐色，不透明，長楕円型の軟カプセルで，黒字でBoehringer Ingelheim社のロゴマークと「150」が印字されている。チャイルドレジスタンス機能のある高密度ポリエチレン製ボトルに入れられ，以下の包装形態で提供される：60カプセル（ボトル入）NDC：0597-0145-60

100 mg：桃色，不透明，長楕円形の軟カプセルで，黒字で Boehringer Ingelheim社のロゴマークと「100」が印字されている。チャイルドレジスタンス機能のある高密度ポリエチレン製ボトルに入れられ，以下の包装形態で提供される：60カプセル（ボトル入）NDC：0597-0143-60

貯法

25℃（77°F）で保管すること。保管温度の許容範囲は15℃～30℃（59°F～86°F）とする［米国薬局方（USP）のControlled Room Temperatureを参照］。高温多湿を避けること。開封後はUSPが規定する気密容器を用いること。子供の手の届かないところに保管すること。

17　　患者への情報提供

FDAに承認された患者用添付文書（患者向け説明文書）を読むよう患者に指導すること。

肝酵素上昇及び薬物性肝障害

定期的に肝機能検査を受ける必要があることを患者に指導すること。また，肝機能障害の症状（皮膚又は白目が黄色くなる，尿の色が濃くなったり茶色くなったりする（紅茶色），右腹部の痛み，普段より出血しやすい又はあざができやすい，無気力，食欲喪失など）が認められた場合はすぐに報告するよう忠告すること *[警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]*。

胃腸障害

下痢，悪心，及び嘔吐等の胃腸障害がOFEVを投与された患者に最も多く認められた消化管事象であることを患者に伝えること。また，これらの副作用の治療として，医療従事者から水分補給，止瀉剤（ロペラミド等）又は制吐剤の使用を勧められる可能性があることを患者に説明すること。一時的な減量や投与中止が必要になる場合がある。下痢の初期症状がみられる場合や，重度又は持続性の下痢，悪心，嘔吐が現れた場合は，医療従事者に連絡するよう患者に指導すること *[警告及び使用上の注意 (5.3) 及び副作用 (6.1) 参照]*。

胚・胎児毒性

避妊や妊娠の計画について患者に助言すること。妊娠可能な女性には，胎児に対する危険性を説明し，OFEVによる治療を受けている間の妊娠を回避するよう助言すること。また、OFEV投与中及び投与終了の少なくとも3カ月後までは極めて有効な避妊措置をとるよう助言すること。ホルモン避妊剤を服用中は，バリア法を併用するよう助言すること。OFEVによる治療中に妊娠した場合又はその疑いがある場合，医師に通知するよう女性患者に助言すること *[警告及び使用上の注意 (5.4) 並びに特別な患者集団への投与（8.1，8.3) 参照]*。

動脈血栓塞栓事象

急性心筋虚血及びその他の動脈血栓塞栓事象の徴候及び症状について患者に説明し，これらの症状が認められた場合は直ちに受診する必要があることを忠告すること *[警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]*。

出血のリスク

出血事象が報告されている。異常な出血が見られた場合は報告するよう患者に忠告すること *[警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]*。

消化管穿孔

重篤な消化管穿孔の事象が報告されている。消化管穿孔の徴候及び症状が現れた場合は報告する

よう患者に忠告すること *[警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]*。

授乳
OFEV治療中の授乳は推奨しないことを患者に説明すること *[特別な患者集団への投与 (8.2) 参照]*。

喫煙者
OFEVによる治療を開始する前に禁煙し，OFEV使用中は喫煙しないよう患者に促すこと*[臨床薬理 (12.3)参照]*。

投与方法
OFEVカプセルは水と一緒にそのまま飲み込み，苦味があるので噛んだり砕いたりしないよう患者を指導すること。服薬を忘れた場合でも飲み忘れた分の薬は服用しないよう患者に忠告すること *[用法・用量 (2) 参照]*。

販売元：
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

提携先：
Boehringer Ingelheim International GmbH

OFEVはBoehringer Ingelheim International GmbHの登録商標であり，同社の許諾のもと使用される。

Copyright © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED
IT6996JI052019

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
剤形・含量：	カプセル 150 mg, 100 mg
文書名：	1.7 同種同効品一覧表
文書作成日：	6 October 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.7　同種同効品一覧表 3

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1.7 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品について表 1.7: 1 に示す。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表

一般的名称	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物	アザチオプリン	アザチオプリン	シクロホスファミド水和物
販売名	オフェブカプセル 100 mg，同 150 mg	経口用エンドキサン原末 100mg ［1.7-01］	エンドキサン錠 50 mg ［1.7-02］	アザニン錠 50 mg ［1.7-03］	イムラン錠 50mg ［1.7-04］	注射用エンドキサン 100 mg，注射用エンドキサン 500 mg ［1.7-05］
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	提携先：ドイツ バクスター社 製造販売元：塩野義製薬株式会社	提携先：ドイツ バクスター社 製造販売元：塩野義製薬株式会社	田辺三菱製薬株式会社	製造販売元（輸入）：アスペンジャパン株式会社	提携先：ドイツ バクスター社 製造販売元：塩野義製薬株式会社
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. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解** 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 **2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患** 全身性エリテマトーデ	**1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解** 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 **2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患** 全身性エリテマトーデ	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植，肝移植，心移植，肺移植 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），全身性エリテマトーデス（SLE），多発性筋炎，皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び難治性リウマチ性疾患 4. 自己免疫性肝炎	1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植 2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持 3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患 4. 自己免疫性肝炎	**1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解** 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫 **2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法** 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）

一般的名称	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物	アザチオプリン	アザチオプリン	シクロホスファミド水和物
		ス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 **3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）**	ス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患 **3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）**			**3. 褐色細胞** **4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療** 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi 貧血，Wiskott-Aldrich 症候群，Hunter 病等） **5. 腫瘍特異的 T 細胞輸注療法の前処置** **6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患** 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患
添付文書改訂日		2015 年 3 月	2015 年 3 月	2019 年 2 月	2019 年 2 月	2019 年 3 月

＊2015 年 3 月改訂（第 2 版，薬食安通知等に基づく使用上の注意の項等の改訂）
2012 年 5 月作成

貯　　法：2～8℃（冷蔵庫）で保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

日本標準商品分類番号
874211

承認番号	22400AMX00603
薬価収載	2012年6月
販売開始	2012年7月

アルキル化剤

劇薬，処方箋医薬品[注 1)]

経口用エンドキサン®原末100mg

シクロホスファミド水和物散

Endoxan®

シオノギ製薬

【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。］
2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
3. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
4. ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ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. ペントスタチンを投与中の患者[1)]［「相互作用」の項参照］
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を合併している患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	経口用エンドキサン原末 100mg
成分・含量（1 瓶中）	シクロホスファミド水和物 106.9mg（無水物として 100mg に相当）

2. 性状

販売名	経口用エンドキサン原末 100mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。（散剤）

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 本剤を溶解し，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 100～200mg を経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。
2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss 症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	本剤を溶解し，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）	本剤を溶解し，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 50～100mg を 8～12 週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	本剤を溶解し，通常，小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として 1 日 2～3mg/kg を 8～12 週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが，通常 1 日 100mg までとする。原則として，総投与量は 300mg/kg までとする。

〔参考：経口液剤の調製法〕

シクロホスファミド（無水物換算）100mg（1 瓶）あたり 5mL の精製水等を，シリンジを用いてバイアル内に注入し，薬剤を溶解させる。シリンジを用いて薬液を回収し，投薬瓶に移した後，単シロップで 10mL に調製する。［「適用上の注意」の項参照］

注 1）注意－医師等の処方箋により使用すること

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

ネフローゼ症候群に対しては，診療ガイドライン[2)～4)]等の最新の情報を参考に，本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の使用については，本剤の曝露を最小限とするため，慎重に本剤の液剤調製を行うとともに，錠剤での投与が困難な患者のみに使用すること。［「適用上の注意」の項参照］
2. ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は，本剤の投与スケジュールについて，国内のガイドライン[2)～4)]等の最新の情報を参考にすること。

【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) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］

(2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］

(3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

(4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］

(5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］

(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。

(2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(3) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。

(4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，**性腺に対する影響**を考慮すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[5)]。

(5) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある[5)]。

3. 相互作用

本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1)]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1)]。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

エンドキサン P 錠※の承認時における安全性評価対象例 42 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 32 例（76%）に認められた[6)～8)]。

（※：エンドキサン P 錠はエンドキサン錠（本剤と同一有効成分の経口製剤）の旧販売名）

(1) 重大な副作用

1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2) **骨髄抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。

3) **出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明）**：出血性膀胱炎，排尿障害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，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］

4) **イレウス，胃腸出血（0.1～5%未満）**：イレウス，胃腸出血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。

5) **間質性肺炎，肺線維症（0.1～5%未満）**：間質性肺炎，肺線維症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。

6) **心筋障害，心不全（0.1～5%未満）**：心筋障害，心不全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。

7) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，

高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

8）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。

9）**肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，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。

10）**急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，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）**横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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，休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害，黄疸，コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇，蛋白尿，浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振，味覚異常，口渇，潰瘍性口内炎，胸やけ，おくび，腹部膨満感，腹痛，便秘，下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛，皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛，眩暈，不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全，甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症，卵巣機能不全，無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱，創傷の治癒遅延，高血糖，CK（CPK）上昇	

5. 高齢者への投与

高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。

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婦人には投与しないことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤2.5 mg/kgを投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[9]。本剤5.1 mg/kgを投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[10]。］

(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症状の寛解，治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］

8. 過量投与

徴候，症状：過量投与による主な副作用として，骨髄抑制，急性腎不全，出血性膀胱炎，排尿障害，心筋障害，心不全，肝中心静脈閉塞症，口内炎等が起こり得る。［「副作用」の項参照］

処置：本剤は特有の解毒剤を有していないが，血液透析により除去されるとの報告がある[11]。本剤の過量投与が疑われた場合は投与を中止し，中毒症状の出現など患者の状態により血液透析を考慮するとともに，輸血，血液造血因子の投与等の対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1) 調製時：

1）本剤は，細胞毒性を有するため，調製時には手袋等を着用し，安全キャビネット内で実施することが望ましい。皮膚及び粘膜に薬液が付着した場合には，直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

2）本剤はバイアル入りの散剤である。調製する際は，バイアルを開栓せずに溶解すること。

3）バイアルに精製水等を注入する際及び溶解時は，できる限り泡立たないように注意すること。

4）溶解後，単シロップ等で経口液剤を調製すること。

(2) 薬剤交付時：

1）経口液剤に調製後，速やかに交付すること。

2）時間とともに有効成分の含量が低下するおそれがあるので，経口液剤は冷蔵庫で保管するよう指導すること。また，調製後4週間以内に服用させること。

3）経口液剤が皮膚及び粘膜等についた場合は，流水でよく洗い流すよう指導すること。

【薬物動態】

1. 代謝

(1) 本剤は，主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている[12]。（*in vitro*）

(2) 代謝物[13]：4-ヒドロキシシクロホスファミド※，アルドホスファミド※，ホスファミドマスタード※，アクロレイン，4-ケトシクロホスファミド，カルボキシホスファミド
（※：活性代謝物）

2. 排泄

（外国人によるデータ）
（参考）

(1) 各種の悪性腫瘍患者26例に，^{14}C-標識シクロホスファミド6.8～80mg/kg※を静脈内投与した場合，尿中には投与量の約62%が2日以内に，約68%が4日以内に排泄された。また，糞便中には投与量の約1.8%が4日以内に排泄され，呼気中には投与量の約0.9～1.4%が4日以内に排泄された[14]。（※：一部承認外の高用量を含む。）

(2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[13]，活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1%[15]，未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10%であった[16]。

3. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド12～24%[13]（外国人によるデータ）

【薬効薬理】

1. **薬理作用**

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果（*in vivo*）

マウスの Ehrlich 癌，Bashford 癌，ラットの吉田肉腫，Walker 癌，Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し，マウス L1210 白血病，ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[17)～20)]。

(2) 細胞学的効果（*in vitro*）

ラット吉田肉腫の試験において，短時間内に分裂像の減少，異常分裂像がみられ，細胞の膨化，核の崩壊，細胞質の融解を認めた[21)]。

2. **作用機序**

シクロホスファミドは生体内で活性化された後，腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し，抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

(1) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 75mg/kg を腹腔内投与し，腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ，DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した[22)]。

(2) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30，60，120mg/kg を腹腔内に投与した場合，いずれの投与量においても，腫瘍細胞分裂周期の G_2 期（分裂前期）に作用し，M 期（分裂期）への移行を遅らせ，その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお，120mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した[23)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

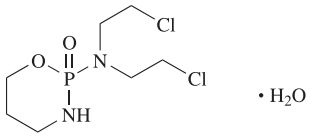
一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）［日局］
Cyclophosphamide Hydrate

化学名：*N*,*N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく，エタノール（95），無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく，水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

【包装】

経口用エンドキサン原末 100mg：10 瓶

【主要文献】*

〔文献請求番号〕

1) Gryn, J. et al. ：Bone Marrow Transplantation, 1993, **12**, 217〔199302440〕
2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会．小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版：日本小児腎臓病学会雑誌，2005, **18**(2), 170〔201101118〕
3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会．ネフローゼ症候群診療指針：日本腎臓学会誌，2011, **53**(2), 78〔201101119〕
4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009：日本腎臓学会編，2009〔201101194〕
5) Philibert, D. et al. ：Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, **4**(10), 550〔201101120〕
6) 森本健ほか：社内資料（乳癌の術後再発予防における使用経験，1988）〔198801998〕
7) 吉田穣：社内資料（早期乳癌の術後再発予防における使用経験，1988）〔198801999〕
8) 中里博昭ほか：社内資料（胃癌の術後再発予防等における使用経験，1988）〔198801997〕
9) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床，1982, **16**(2), 517〔198200663〕
10) Trasler, J. M., et al. ：Nature, 1985, **316**, 144〔198503489〕
11) Wang, L. H. et al. ：Clin. Pharmacol. Ther., 1981, **29**(3), 365〔199901496〕
12) Chang, T. K. H. et al. ：Cancer Res., 1993, **53**(23), 5629〔199302712〕
13) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態，1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社，大阪
14) Bagley, C. M. et al. ：Cancer Res., 1973, **33**, 226〔197300522〕
15) Wagner, T. et al. ：J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, **100**, 95〔198101631〕
16) Wagner, T. et al. ：Contr. Oncol., 1987, **26**, 69〔198702357〕
17) Sugiura, K. et al. ：Cancer Res., 1961, **21**, 1412〔196100101〕
18) 山口健二ほか：基礎と臨床，1982, **16**(6), 2997〔198200661〕
19) 桜井欽夫ほか：最新医学，1961, **16**(6), 1729〔196100102〕
20) Venditti, J. M. et al. ：Cancer Res., 1959, **19**, 986〔195900062〕
21) 海老名敏明ほか：日本臨牀，1961, **19**(10), 1990〔196100005〕
22) Liss, E. et al. ：Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493〔196500117〕
23) Palme, G. et al. ：Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497〔196500116〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ　バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045　大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

Ⓡ：バクスター社登録商標

＊＊2015年3月改訂（第14版，薬食安通知等に基づく使用上の注意の項等の改訂）
＊2014年9月改訂

＊貯　　法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

日本標準商品分類番号
874211

承認番号	21900AMX01512
薬価収載	2007年12月
販売開始	1992年10月
効能追加	2011年9月

アルキル化剤

＊日本薬局方 シクロホスファミド錠

劇薬，処方箋医薬品注1)

エンドキサン®錠50mg

Endoxan®

シオノギ製薬

【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。[外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている1)。]
2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
3. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ医師のもとで行うこと。
4. ネフローゼ症候群に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識とネフローゼ症候群治療の経験を持つ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）】

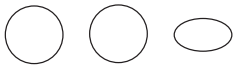
1. ペントスタチンを投与中の患者1)［「相互作用」の項参照］
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を合併している患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	エンドキサン錠50mg
成分・含量（1錠中）	シクロホスファミド水和物53.45mg（無水物として50mgに相当）
添加物	乳糖水和物，トウモロコシデンプン，グリセリン，リン酸水素カルシウム水和物，ゼラチン，タルク，ステアリン酸マグネシウム，モンタン酸エステルワックス，ポリソルベート20，カルメロースナトリウム，ポビドンK25，軽質無水ケイ酸，マクロゴール35000，沈降炭酸カルシウム，酸化チタン，精製白糖

2. 性状

販売名	エンドキサン錠50mg
性状・剤形	白色の円形の糖衣錠で，においはない。
外形	 表面　裏面　側面
大きさ	直径 約8.1mm 厚さ 約4.6mm
重量	約0.24g

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫（ホジキン病，リンパ肉腫，細網肉腫），乳癌 急性白血病，真性多血症，肺癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日100～200mgを経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 他の抗腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。
2. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，ヴェゲナ肉芽腫症，結節性多発動脈炎，Churg-Strauss症候群，大動脈炎症候群等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50～100mgを経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
3. ネフローゼ症候群（副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。）	通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日50～100mgを8～12週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	通常，小児にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日2～3mg/kgを8～12週間経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減するが，通常1日100mgまでとする。原則として，総投与量は300mg/kgまでとする。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
ネフローゼ症候群に対しては，診療ガイドライン2)～4)等の最新の情報を参考に，本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
ネフローゼ症候群に対し本剤を投与する際は，本剤の投与スケジュールについて，国内のガイドライン[2)～4)]等の最新の情報を参考にすること。

【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) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］
(2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］
(3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］
(4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］
(5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］
(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。
(2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。
(3) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。
(4) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，**性腺に対する影響**を考慮すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[5)]。
(5) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある[5)]。

3. 相互作用

本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	骨髄移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1)]。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. 副作用

エンドキサン P 錠※の承認時における安全性評価対象例 42 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 32 例（76%）に認められた[6)～8)]。
（※：エンドキサン P 錠は本剤の旧販売名）

(1) 重大な副作用

1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
2) **骨髄抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
3) **出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明）**：出血性膀胱炎，排尿障害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，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」の項参照］
4) **イレウス，胃腸出血（0.1～5%未満）**：イレウス，胃腸出血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。
5) **間質性肺炎，肺線維症（0.1～5%未満）**：間質性肺炎，肺線維症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。
6) **心筋障害，心不全（0.1～5%未満）**：心筋障害，心不全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。
7) **抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。
8) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。

9）**肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，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。

10）**急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，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）**横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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，休薬又は中止するなどの適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	5%以上又は頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓		肝障害，黄疸，コリンエステラーゼ値の低下等	
腎臓	乏尿による尿浸透圧の上昇，蛋白尿，浮腫等		
消化器	悪心・嘔吐	食欲不振，味覚異常，口渇，潰瘍性口内炎，胸やけ，おくび，腹部膨満感，腹痛，便秘，下痢等	
過敏症	発疹等		
皮膚	脱毛，皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色等		
精神神経系	倦怠感	頭痛，眩暈，不眠	運動失調等
呼吸器		肺水腫等	
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧等	
内分泌		副腎皮質機能不全，甲状腺機能亢進等	
性腺		無精子症，卵巣機能不全，無月経等	
その他	低ナトリウム血症	発熱，創傷の治癒遅延，高血糖，CK（CPK）上昇	

5. 高齢者への投与

高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。

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婦人には投与しないことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤2.5 mg/kg を投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[9]。本剤5.1 mg/kg を投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[10]。］

(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症状の寛解，治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) ネフローゼ症候群の場合：低出生体重児，新生児又は乳児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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。）

【薬物動態】

1. 代謝

(1) 本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている[11]。（*in vitro*）

(2) 代謝物[12]：4-ヒドロキシシクロホスファミド※，アルドホスファミド※，ホスファミドマスタード※，アクロレイン，4-ケトシクロホスファミド，カルボキシホスファミド
（※：活性代謝物）

2. 排泄

（外国人によるデータ）
（参考）

(1) 各種の悪性腫瘍患者 26 例に，^{14}C-標識シクロホスファミド 6.8～80mg/kg※を静脈内投与した場合，尿中には投与量の約 62%が 2 日以内に，約 68%が 4 日以内に排泄された。また，糞便中には投与量の約 1.8%が 4 日以内に排泄され，呼気中には投与量の約 0.9～1.4%が 4 日以内に排泄された[13]。（※：一部承認外の高用量を含む。）

(2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[12]，活性代謝物の尿中排泄率は 12 時間で投与量の約 1%[14]，未変化体の尿中排泄率は 24 時間で投与量の約 10%であった[15]。

3. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド 12～24%[12]（外国人によるデータ）

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果（*in vivo*）
マウスの Ehrlich 癌，Bashford 癌，ラットの吉田肉腫，Walker 癌，Jensen 肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し，マウス L1210 白血病，ラット腹水肝癌 AH13 等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[16)～19)]。

(2) 細胞学的効果（*in vitro*）
ラット吉田肉腫の試験において，短時間内に分裂像の減少，異常分裂像がみられ，細胞の膨化，核の崩壊，細胞質の融解を認めた[20]。

2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後，腫瘍細胞の DNA 合成を阻害し，抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

(1) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 75mg/kg を腹腔内投与し，腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ，DNA 及び RNA の合成を共に抑制したが DNA の方をより著明に抑制した[21]。

(2) マウス Ehrlich 癌（腹水型）に 30，60，120mg/kg を腹腔内に投与した場合，いずれの投与量においても，腫瘍細胞分裂周期の G_2 期（分裂前期）に作用し，M 期（分裂期）への移行を遅らせ，その結果として細胞の増殖を抑制した。
なお，120mg/kg 投与群においては S 期（DNA 合成期）にも作用した[22]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）［日局］
Cyclophosphamide Hydrate

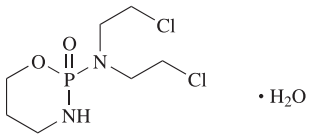
化学名：*N*,*N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-

oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく，エタノール（95），無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく，水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

【包装】

エンドキサン錠50mg：PTP100錠（10錠×10）

【主要文献】**

〔文献請求番号〕

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, **12**, 217〔199302440〕
2) 小児ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン作成委員会. 小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン 1.0 版：日本小児腎臓病学会雑誌, 2005, **18**(2), 170〔201101118〕
3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針：日本腎臓学会誌, 2011, **53**(2), 78〔201101119〕
4) エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009：日本腎臓学会編, 2009〔201101194〕
5) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, **4**(10), 550〔201101120〕
6) 森本健ほか：社内資料（乳癌の術後再発予防における使用経験, 1988）〔198801998〕
7) 吉田穣：社内資料（早期乳癌の術後再発予防における使用経験, 1988）〔198801999〕
8) 中里博昭ほか：社内資料（胃癌の術後再発予防等における使用経験, 1988）〔198801997〕
9) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床, 1982, **16**(2), 517〔198200663〕
10) Trasler, J. M., et al. : Nature, 1985, **316**, 144〔198503489〕
11) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, **53**(23), 5629〔199302712〕
12) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態, 1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社, 大阪
13) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, **33**, 226〔197300522〕
14) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, **100**, 95〔198101631〕
15) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, **26**, 69〔198702357〕
16) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, **21**, 1412〔196100101〕
17) 山口健二ほか：基礎と臨床, 1982, **16**(6), 2997〔198200661〕
18) 桜井欽夫ほか：最新医学, 1961, **16**(6), 1729〔196100102〕
19) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, **19**, 986〔195900062〕
20) 海老名敏明ほか：日本臨牀, 1961, **19**(10), 1990〔196100005〕
21) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493〔196500117〕
22) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497〔196500116〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ　バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045　大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

Ⓡ：バクスター社登録商標

**2019年2月改訂(第17版)　D10
*2018年7月改訂

貯　　法	室温保存 開封後は光を避けて保存のこと
使用期限	外箱に使用期限を表示
規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

070029-2

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	21800AMX10001
薬価収載	1978年4月
販売開始	1978年8月
再審査結果	2012年6月
**効能追加	2019年2月

免疫抑制剤
日本薬局方

アザチオプリン錠
アザニン®錠50mg
AZANIN® Tablets 50mg

【警告】
1) 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ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) 本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既往歴のある患者
2) 白血球数3,000/mm^{3}以下の患者〔白血球数が更に減少することがある。〕
3) フェブキソスタット又はトピロキソスタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	アザニン錠50mg
成分・含量(1錠中)	日局　アザチオプリン　50mg
添加物	ステアリン酸マグネシウム、デキストリン、トウモロコシデンプン、乳糖水和物
剤形	素錠(割線入)
色調	淡黄色
外形	
サイズ(mm)	直径：8.0　厚さ：3.0
重さ(g)	0.16
識別コード	TA101

【効能・効果】
1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
**2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
*3. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
**4. 自己免疫性肝炎

効能・効果に関連する使用上の注意
(1) 本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。
** (2) 本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における寛解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。
(3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。
** (4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用を考慮すること。

【用法・用量】
1. 移植の場合
通常、成人及び小児において、下記量を1日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。
(1) 腎移植の場合
初期量としてアザチオプリン　2～3mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン　0.5～1mg/kg相当量
(2) 肝、心及び肺移植の場合
初期量としてアザチオプリン　2～3mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン　1～2mg/kg相当量
**2. ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合
通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量(通常、成人には50～100mg)を経口投与する。
*3. 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合
通常、成人及び小児には、1日量として1～2mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが1日量として3mg/kgを超えないこと。
**4. 自己免疫性肝炎の場合
通常、成人及び小児には、1日量としてアザチオプリン1～2mg/kg相当量(通常、成人には50～100mg)を経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1)肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値(血液検査、肝機能、腎機能検査等)を慎重に観察し、異常を認めた場合さらに減量を考慮すること。〔「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

(2)ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の患者では、2年程度を目安に本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。

(3)本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。

＊＊(4)本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討すること。

【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)骨髄機能抑制のある患者〔骨髄機能を更に抑制するおそれがある。〕

2)感染症を合併している患者〔免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。〕

3)出血性素因のある患者〔骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。〕

4)肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者〔肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕

5)腎不全のある患者〔骨髄機能抑制があらわれるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕

6)水痘患者〔致命的な全身症状があらわれるおそれがある。〕

7)アロプリノールを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

＊2．重要な基本的注意

1)**骨髄機能抑制、肝機能障害**等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査(血液検査、肝機能、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

2)**感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

3)本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

①本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。

②水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。

③水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるので留意すること。

＊＊4)Nudix hydrolase15(NUDT15)Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告があるので、他の薬剤の使用を考慮する等、投与には十分に注意すること。〔「その他の注意」の項参照〕

5)**小児**に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

6)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、**性腺**及び**生殖能**に対する影響を考慮すること。

7)他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるので、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行(退縮)するとの報告がある。[1,2]

8)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

3．相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン(乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等)	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。
フェブキソスタット(フェブリク) トピロキソスタット(トピロリック、ウリアデック)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝物6-メルカプトプリン(6-MP)の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MPの血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタット及びトピロキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

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
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の1/3～1/4に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MPの血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には、凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。

不活化ワクチン（B型肝炎ワクチン、インフルエンザワクチン等）	不活化ワクチンの作用を減弱させるとの報告がある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤（ペニシラミン等）	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるおそれがある。	併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。
アミノサリチル酸誘導体（メサラジン、サラゾスルファピリジン等）	骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)を阻害するとの報告がある。[3,4]〔「その他の注意」「薬物動態」の項参照〕
リバビリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバビリンはイノシン一リン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシン一リン酸(meTIMP)が蓄積すると考えられる。
メトトレキサート	6-MPのAUCが上昇するおそれがある。併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。	6-MPと高用量のメトトレキサート(20mg/m^{2}経口)と併用した場合、6-MPのAUCが約31％上昇したとの報告がある。[5]

4．副作用

(1)重大な副作用（頻度不明）

1)次のような症状があらわれることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

①血液障害：再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血

②ショック様症状（悪寒、戦慄、血圧降下等）[6]

③肝機能障害、黄疸

④悪性新生物（悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等）

2)**感染症**

肺炎、敗血症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

3)次のような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

間質性肺炎（発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う）

4)**重度の下痢**

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5)**進行性多巣性白質脳症（PML）**

進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	頻度不明
皮　膚	発疹[注1)]、血管炎[注1)]
腎　臓	腎機能障害[注1)]
膵　臓	膵炎
消化器	食欲不振[注2)]、悪心[注2)]、嘔吐[注2)]、下痢
循環器	心悸亢進
全身症状	全身倦怠感[注1)]、筋痛[注1)]、関節痛[注1)]、発熱[注1)]、悪寒[注1)]
その他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい[注1)]

注1）このような症状があらわれた場合には、過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。

注2）投与初期にこのような症状があらわれた場合には、食後に投与することにより軽減することがある。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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治療上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すること。妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。〔ヒトで胎盤を通過することが報告されている。[7)] リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある。[7~10)] 本剤を妊娠期間中に投与された女性（特に副腎皮質ステロイドを併用した場合）において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験（ウサギ、ラット、マウス）で催奇形性が報告されている。[11~13)]〕

*2）パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの

妊娠を避けさせることが望ましい。〔細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[14~16]〕

3)授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。〔授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。〕

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない)。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

8．適用上の注意

薬剤交付時：

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、更には穿孔をお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。〕

9．過量投与

徴候・症状：

本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。また、本剤7.5gを服用した後、悪心、嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。

治療：

胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが(8時間の血液透析により約43%除去されることが報告されている[17])、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

10. その他の注意

1)動物実験で、悪性リンパ腫(ラット[18]、マウス)、外耳道において扁平上皮癌(ラット[18])が発生したとの報告がある。

2)長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常を起こすとの報告がある。[19] 免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること。[1]

3)肝中心静脈閉塞(症)、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある。[20,21]

**4)本剤の代謝に関わる酵素であるNUDT15について、遺伝子多型が報告されており、NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告がある。[22] なお、日本人でNUDT15 Arg139Cys遺伝子多型をホモ接合体(Cys/Cys)で有する頻度は1%程度、ヘテロ接合体(Arg/Cys、Cys/His)で有する頻度は20%程度との報告がある。[22,23]〔「重要な基本的注意」の項参照〕

5)TPMTが遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕

6)TPMT活性が遺伝的に欠損している患者にTPMTを阻害する薬剤(アミノサリチル酸誘導体等)と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強される可能性がある。〔「相互作用」の項参照〕

7)本剤の活性代謝物である6-MPと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある。〔「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照〕

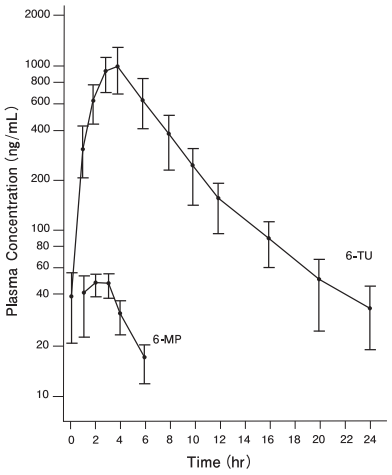
8)副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

【薬 物 動 態】注3)

1.吸収

白血病患者に経口投与された ^{35}S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される。[24] 注4)

7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3~2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-メルカプトプリン(6-MP)及び6-チオ尿酸(6-TU)の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。[25]



(n=7)

	Cmax(ng/mL)	Tmax(hr)	$t_{1/2}$(hr)	AUC_{0-24}(ng·hr/mL)
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	−
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

(n=6)

2.代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びチオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)によって代謝された後、尿中に排出される。^{35}S標識アザチオプリン(100mg)を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50%、48時間尿中に約70%の放射能がおもに6-TU及び無機硫酸塩として排泄された。[24] 注4)

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)によってチオイノシン酸に代謝された後、6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)あるいはメチルチオイノシン一リン酸(meTIMP)に変換される。[26] 6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた($r=-0.785$、$p<0.01$)。[27]

注3) 外国人における成績である。

注4) アザニン錠は白血病の適応は有していない。

【臨 床 成 績】

1.腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より[28]

(1)生体腎移植(3,508例)
導入免疫抑制剤として本剤投与(1,088例)、本剤とミゾリビンとの併用(32例)又は本剤とシクロスポリンとの併用(339例)が実施された3群における5年生着率はそれぞれ69.5%、69.8%、68.7%、10年生着率はそれぞれ45.6%、36.3%、65.1%であった。
(2)死体腎移植(1,588例)
導入免疫抑制剤として本剤投与(395例)、本剤とミゾリビンとの併用(9例)又は本剤とシクロスポリンとの併用(96例)が実施された3群における5年生着率はそれぞれ40.4%、88.8%、71.1%、10年生着率はそれぞれ32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

2.肝移植における拒絶反応の抑制
1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績[29)注5)]
アザチオプリン(2mg/kg)にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群(98例)とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群(66例)を比較検討した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群(21%)に比し三剤併用群(1%)で有意に低く、本剤の有用性が示された(p=0.0005)。

3.心移植における拒絶反応の抑制
1983年から1988年までに心移植術を受けた77例における成績[30)注5)]
アザチオプリン(2mg/kg/日)にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群(23例)とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群(54例)を比較検討した結果、2年生存率はそれぞれ92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期(3ヵ月以内)の拒絶反応発現率は有意に低かった(p=0.05)。移植後早期(3ヵ月以内)の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった(p=0.05)が、重篤なものはなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった。

4.肺移植における拒絶反応の抑制
1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン(2mg/kg)とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生存率82%、2年生存率81%の成績であった。[31)注5)注6)]

**5.クローン病
公表論文の成績より[32)注5)]
アザチオプリン(2.5mg/kg)にプレドニゾロン(初期用量として60mg)を併用投与した群(21例)とプレドニゾロン単独投与群(21例)を比較検討した。16週後の寛解率はアザチオプリン併用群(76%)がプレドニゾロン単独投与群(38%)に比べ有意に高く(p=0.03)、また試験期間中の平均プレドニゾロン投与量も有意な低値を示した(p=0.02)。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各1例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した。

**6.潰瘍性大腸炎
公表論文の成績より[33)注5)]
重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって寛解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン(2.5mg/kg/日)を併用した群(17例)とサラゾスルファピリジンのみの群(18例)でアザチオプリンの寛解維持効果を比較検討した。その結果、1年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した(p=0.05)。
注5) 外国人における成績である。
注6) 注射剤を用いた成績である。

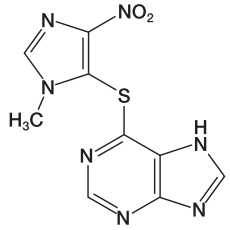
【薬 効 薬 理】

1.薬理作用
アザチオプリンは生体内で6-メルカプトプリン(6-MP)に変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約4倍である。[34)]
アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)にアザチオプリン(2mg/kg/日)及びプレドニゾロン(1mg/kg)の併用投与群はシクロスポリン(10mg/kg/日又は25mg/kg/日)の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった。[35)]
イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン(2mg/kg/日)及びシクロスポリン(17mg/kg/日)をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、5頭の内2頭はそれぞれ13ヵ月及び6ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、3頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾロンのパルス療法により回復し、5ヵ月以上生存した。[36)]
モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(100mg/kg/日の腹腔内投与)は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した。[37)]
ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン(1mg/kg/日の腹腔内投与)は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した。[38)]

2.作用機序[26, 34)]
生体内で6-MPに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす。細胞内に取り込まれた6-MPは、チオイノシン酸から6-TGNに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸(PRPP)から5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

○一般名:アザチオプリン(Azathioprine)
○化学名:6-(1-Methyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-ylthio)purine



$C_9H_7N_7O_2S$:277.26

○性状
・淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。
・ピリジン又は*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。
・水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。
・光によって徐々に着色する。
・融点:約240℃ (分解)

【包　　装】

アザニン錠50mg：100錠（10錠×10）

【主 要 文 献】

1）Penn, I.：Drug Safety 2000；**23**(2)：101-113
2）Euvrard, S. et al.：N. Engl. J. Med. 2003；**348**(17)：1681-1691
3）Szumlanski, C. L. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1995；**39**(4)：456-459
4）Lowry, P. W. et al.：Gut 2001；**49**(5)：656-664
5）Balis, F. M. et al.：Clinical Pharmacol. Ther. 1987；**41**(4)：384-387
6）Keystone, E. C. et al.：Arthritis. Rheum. 1981；**24**：1453-1454
*7）Jharap, B. et al.：Gut 2014；**63**, 451-457
*8）Cleary, B. J. et al.：Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. 2009；**85**, 647-654
*9）DeWitte, D. B. et al.：J. Pediatr. 1984；**105**, 625-628
*10）Ono, E. et al.：Am. J. Transplant 2015；**15**, 1654-1665
11）Tuchmann-Duplessis, H. et al.：C. R. Seances Soc. Biol. Fil. 1964；**158**：1984-1990
12）Rosenkrantz, J. G. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1967；**97**(3)：387-394
13）藤井建男　他：応用薬理 1968；**2**(4)：401-410
*14）Speck, W. T. et al.：Cancer Res. 1976；**36**, 108-109
*15）Henderson, L. et al.：Mutat. Res. 1993；**291**, 79-85
*16）van Went, G. F.：Mutat. Res. 1979；**68**, 153-162
17）Schusziarra, V. et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm. 1976；**14**(4)：298-302
18）Cohen, S. M. et al.：Cancer Res. 1983；**43**：2768-2772
19）Dalton, A. et al.：Cancer Genet. Cytogenet. 1990；**45**：93-99
20）Gane, E. et al.：Hepatology 1994；**20**(1)：88-94
21）Gerlag, P. G. G. et al.：Transplant. Proc. 1987；**19**(5)：3699-3703
22）Kakuta, Y. et al.：J Gastroenterol. 2018；53**(9)：1065-1078
23）Kakuta, Y. et al.：J Gastroenterol. 2018；53**(2)：172-180
24）Elion, G. B.：Proc. Roy. Soc. Med. 1972；**65**：257-260
25）Chan, G. L. C. et al.：J. Clin. Pharmacol. 1990；**30**：358-363
26）Bergan, S.：BioDrugs 1997；**8**(6)：446-456
27）Schütz, E. et al.：Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1996；**34**(3)：199-205
28）日本移植学会：移植 1995；**30**(4)：428-449
29）van Hoek, B. et al.：Transplant. Proc. 1991；**23**(1)：1403-1405
30）Casale, A. S. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989；**98**(5)：951-955
31）Cooper, J. D. et al.：J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994；**107**(2)：460-471
32）Ewe, K. et al.：Gastroenterology 1993；**105**(2)：367-372
33）Sood, A. et al.：J Gastroenterol. 2002；**37**(4)：270-274
34）Elion, G. B.：Fed. Proc. 1967；**26**(3)：898-904
35）Borleffs, J. C. C. et al.：Transplantation 1981；**32**(2)：161-162
36）Veith, F. J. et al：Transplantation 1981；**32**(6)：474-481
37）Norris, A. A. et al.：Agents Actions 1982；**12**(1-2)：239-242
38）Murthy, S. N. S. et al.：Agents Actions 1991；**34**(1-2)：244-246

【文献請求先】

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター
〒541-8505 大阪市中央区道修町3-2-10
電話 0120-753-280

製造販売元
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10

※※2019年２月改訂（第18版）
※2018年７月改訂（第17版）

日本標準商品分類番号
873999

免疫抑制剤
日本薬局方

アザチオプリン錠
イムラン®錠50mg
Imuran® Tablets50mg

規制区分：
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

承認番号	21900AMX01133
薬価収載	1970年８月
販売開始	1969年10月
再審査結果	2012年６月
効能追加	2019年２月

貯　　法：遮光した気密容器、室温保存
使用期限：包装に表示

【警　　告】
(1)　臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法及び移植患者の管理に精通している医師又はその指導のもとで行うこと。
(2)　治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ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)　本剤の成分又はメルカプトプリンに対し過敏症の既往歴のある患者
(2)　白血球数3000/mm³以下の患者［白血球数が更に減少することがある。］
(3)　フェブキソスタット又はトピロキソスタットを投与中の患者［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】
1．組成

成分・含量	1錠中に日局アザチオプリン50mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール400

2．性状
本品は淡黄白色の割線つきのフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表（直径）	裏	側面（厚さ）	質量
イムラン錠50mg	GX CH1	GX CH1 (7.4mm)	◯	(3.0mm)	157.5mg

【効能・効果】
1．下記の臓器移植における拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植、心移植、肺移植
※※2．ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持
※3．治療抵抗性の下記リウマチ性疾患
全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患
※※4．自己免疫性肝炎

効能・効果に関連する使用上の注意
(1)　本剤を臓器移植における拒絶反応の抑制を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤との併用で用いること。
※※(2)　本剤をステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎を有する患者に投与する場合は、他の標準的な治療法では十分に効果が得られない患者に限ること。なお、本剤をステロイド依存性のクローン病における寛解導入を目的として投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用で用いること。
(3)　本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合は、副腎皮質ステロイド等との併用を考慮すること。
※※(4)　本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合は、副腎皮質ステロイドとの併用を考慮すること。

【用法・用量】
1．移植の場合
通常、成人及び小児において、下記量を１日量として経口投与する。しかし、本剤の耐薬量及び有効量は患者によって異なるので、最適の治療効果を得るために用量の注意深い増減が必要である。
(1)　腎移植の場合
初期量としてアザチオプリン　２～３mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン　0.5～１mg/kg相当量
(2)　肝、心及び肺移植の場合
初期量としてアザチオプリン　２～３mg/kg相当量
維持量としてアザチオプリン　１～２mg/kg相当量
※※2．ステロイド依存性のクローン病の寛解導入及び寛解維持並びにステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持の場合
通常、成人及び小児には、１日量としてアザチオプリン１～２mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。
※3．全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、結節性多発動脈炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、高安動脈炎等）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患の場合
通常、成人及び小児には、１日量として１～２mg/kg相当量を経口投与する。なお、症状により適宜増減可能であるが１日量として３mg/kgを超えないこと。
※※4．自己免疫性肝炎の場合
通常、成人及び小児には、１日量としてアザチオプリン１～２mg/kg相当量（通常、成人には50～100mg）を経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 肝機能障害又は腎不全のある患者では、投与量を通常投与量の下限とすることが望ましい。臨床検査値(血液検査、肝機能、腎機能検査等)を慎重に観察し、異常を認めた場合さらに減量を考慮すること(「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照)。

(2) ステロイド依存性のクローン病及びステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の患者では、2年程度を目安に本剤の投与継続の要否を検討すること。なお、臨床的な治療効果は3～4ヵ月の投与ではあらわれない場合がある。

(3) 本剤を治療抵抗性のリウマチ性疾患に投与する場合、本剤の治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。

※※(4) 本剤を自己免疫性肝炎に投与する場合、治療効果が認められた際には効果を維持できる最低用量まで減量することを検討すること。また、6ヵ月投与しても治療効果があらわれない場合には、投与継続の要否を検討すること。

【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) 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能を更に抑制するおそれがある。]

(2) 感染症を合併している患者[免疫能を低下させ、感染症を増悪させるおそれがある。]

(3) 出血性素因のある患者[骨髄機能を抑制し、出血傾向を増悪させるおそれがある。]

(4) 肝機能障害又は肝炎の病歴のある患者[肝機能障害の発現・増悪又は骨髄機能抑制があらわれるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]

(5) 腎不全のある患者[骨髄機能抑制があらわれるおそれがある(「重要な基本的注意」の項参照)。]

(6) 水痘患者[致命的な全身症状があらわれるおそれがある。]

(7) アロプリノールを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

※2．重要な基本的注意

(1) **骨髄機能抑制、肝機能障害**等の重篤な副作用が起こることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に臨床検査(血液検査、肝機能、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれることがあるので、投与は慎重に行うこと(「重大な副作用」の項参照)。

(2) **感染症、出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(3) 本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。

1) 本剤投与前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認すること。血清中のウイルス抗体価の測定は、既往歴の確認に有用である。

2) 水痘又は帯状疱疹の既往のない患者においては、水痘又は帯状疱疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、免疫グロブリンの投与等の適切な処置を行うこと。

3) 水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は帯状疱疹を発症する可能性があるので留意すること。

※※(4) Nudix hydrolase 15(NUDT15)Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告があるので、他の薬剤の使用を考慮する等、投与には十分に注意すること(「その他の注意」の項参照)。

(5) **小児**に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

(6) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、**性腺**及び**生殖能**に対する影響を考慮すること。

(7) 他の免疫抑制剤と併用する場合には、過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫及び他の悪性腫瘍が発現する可能性があるので、有効最低限の免疫抑制を維持するなど十分注意すること。また、非ホジキンリンパ腫及びカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量若しくは投与中止により、退行(退縮)するとの報告がある[1),2)]。

(8) 免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。

3．相互作用

(1) **併用禁忌**(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 乾燥弱毒生麻しんワクチン 乾燥弱毒生風しんワクチン 経口生ポリオワクチン 乾燥BCG　等	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがある。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性を表す可能性がある。
フェブキソスタット(フェブリク) トピロキソスタット(トピロリック、ウリアデック)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	本剤の代謝物6-メルカプトプリン(6-MP)の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-MPの血中濃度が上昇することがアロプリノールで知られている。フェブキソスタット及びトピロキソスタットもキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(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
アロプリノール	骨髄抑制等の副作用を増強する。併用する場合には、本剤を通常投与量の⅓～¼に減量すること。	アロプリノールが本剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果、6-MPの血中濃度が上昇する。
ワルファリン	抗凝血作用が減弱することがある。併用する場合には凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	ワルファリンの代謝を促進させることが考えられている。
不活化ワクチン B型肝炎ワクチン インフルエンザワクチン等	不活化ワクチンの作用を減弱させるとの報告がある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
細胞障害又は骨髄抑制作用のある薬剤 ペニシラミン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。	各薬剤とも骨髄機能抑制作用が報告されている。
カプトプリル エナラプリル	骨髄抑制が起こるおそれがある。	併用により骨髄機能抑制に伴う症状が報告されている。
アミノサリチル酸誘導体 メサラジン サラゾスルファピリジン等	骨髄抑制が起こるおそれがある。併用する場合には、本剤の減量を考慮すること。	アミノサリチル酸誘導体が本剤の代謝酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ(TPMT)を阻害するとの報告がある[3),4)](「その他の注意」及び「薬物動態」の項参照)。
リバビリン	骨髄抑制が起こるおそれがある。	リバビリンはイノシン一リン酸脱水素酵素(IMPDH)を阻害することにより、6-チオグアニンヌクレオチド(6-TGN)の産生が低下し、代謝産物のメチルチオイノシン一リン酸(meTIMP)が蓄積すると考えられる。
メトトレキサート	6-MPのAUCが上昇するおそれがある。併用する場合には、適切な白血球数を維持するよう用量を調節すること。	6-MPと高用量のメトトレキサート(20mg/m^{2}経口)と併用した場合、6-MPのAUCが約31%上昇したとの報告がある[5)]。

4．副作用

(1) 重大な副作用

1) 次のような症状があらわれることがあるので、投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

①血液障害：再生不良性貧血、汎血球減少、貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、無顆粒球症、血小板減少、出血

②ショック様症状(悪寒、戦慄、血圧降下等)[6)]

③肝機能障害、黄疸

④悪性新生物(悪性リンパ腫、皮膚癌、肉腫、子宮頸癌、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群等)

2) **感染症**

肺炎、敗血症があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。投与初期は1～2週間ごとを目安に、その後も頻回に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。

3) 次のような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

間質性肺炎(発熱、咳嗽、呼吸困難、捻髪音、胸部X線異常、動脈血酸素分圧低下等を伴う)

4) **重度の下痢**

クローン病又は潰瘍性大腸炎患者への本剤の再投与により重度の下痢が再発し、本剤との関連性が疑われた報告がある。本剤投与中に下痢があらわれた場合には本剤との関連性も考慮に入れ、必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) **進行性多巣性白質脳症(PML)**

進行性多巣性白質脳症(PML)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	頻度不明
皮　　膚	発疹[注1)]、血管炎[注1)]
腎　　臓	腎機能障害[注1)]
膵　　臓	膵炎
消 化 器	食欲不振[注2)]、悪心・嘔吐[注2)]、下痢
循 環 器	心悸亢進
全身症状	全身倦怠感[注1)]、筋痛[注1)]、関節痛[注1)]、発熱[注1)]、悪寒[注1)]
そ の 他	脱毛、口内炎、舌炎、めまい[注1)]

注1) このような症状があらわれた場合には過敏症が疑われるため、本剤の投与を中止すること。

注2) 投与初期にこのような症状があらわれたときには、食後に投与することにより軽減することがある。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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治療上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すること。妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。[ヒトで胎盤を通過することが報告されている[7)]。リンパ球に染色体異常を有する児が出生したとの症例報告、出生した児で先天奇形、血球数の減少、免疫担当細胞数の減少が認められたとの報告がある[7)～10)]。本剤を妊娠期間中に投与された女性(特に副腎皮質ステロイドを併用した場合)において、早産及び低出生体重児の出産が報告されている。両親のいずれかへの本剤投与に引き続き、自然流産が発現したという報告もある。また、動物実験(ウサギ、ラット、マウス)で催奇形性が報告されている[11)～13)]。]

※(2) パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中はパートナーの妊娠を避けさせることが望ましい。[細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている[14)～16)]。]

(3) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[授乳婦の投与に関する安全性は確立していない。]

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児、新生児、乳児に対しては使用経験がない。幼児に対しては使用経験が少ない。]（「重要な基本的注意」の項参照）

8．適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔をお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)。

9．過量投与

徴候・症状：本剤の長期過量投与による骨髄抑制の結果、感染症、咽頭の潰瘍形成、内出血及び出血が発現する。

また、本剤7.5gを服用した後、悪心・嘔吐、下痢に引き続き軽度の白血球減少及び軽度の肝機能障害が発現し、回復した症例が報告されている。

治療：胃洗浄・対症療法などの適切な処置を行うこと。その後、頻回に検査を行うなど患者の状態を注意深く観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、本剤は血液透析により一部除去可能ではあるが（8時間の血液透析により約43％除去されることが報告されている[17]）、過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。

10. その他の注意

(1) 動物実験で、悪性リンパ腫（ラット[18]、マウス）、外耳道において扁平上皮癌（ラット[18]）が発生したとの報告がある。

(2) 長波の紫外線と相乗的に作用して染色体異常をおこすとの報告がある[19]。免疫抑制剤による治療を受けた患者は皮膚癌が発症する可能性が高いため、UVカット素材の衣類の着用やサンスクリーンを使用し、日光の直接照射を避けること[1]。

(3) 肝中心静脈閉塞（症）、結節性再生性過形成等の所見を認めたとの報告がある[20),21)]。

※※(4) 本剤の代謝に関わる酵素であるNUDT15について、遺伝子多型が報告されており、NUDT15 Arg139Cys遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少等の発現の可能性が高くなるとの報告がある[22)]。なお、日本人でNUDT15 Arg139Cys遺伝子多型をホモ接合体（Cys/Cys）で有する頻度は1％程度、ヘテロ接合体（Arg/Cys、Cys/His）で有する頻度は20%程度との報告がある[22),23)]（「重要な基本的注意」の項参照）。

(5) TPMTが遺伝的に欠損している患者においては、骨髄抑制があらわれやすいとの報告がある（「薬物動態」の項参照）。

(6) TPMT活性が遺伝的に欠損している患者にTPMTを阻害する薬剤（アミノサリチル酸誘導体等）と本剤を併用する場合には、骨髄抑制が増強される可能性がある（「相互作用」の項参照）。

(7) 本剤の活性代謝物である6-MPと細胞毒性のある薬剤を併用した場合、TPMT活性の低い患者では、二次性白血病や骨髄異形成症候群の発現リスクが上昇するとの報告がある（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）。

(8) 副腎皮質ステロイド剤を含む免疫抑制治療を受けている臓器移植患者において大腸炎、憩室炎ならびに腸管穿孔等の重篤な消化器症状の発現が報告されている。

【薬 物 動 態】[注1)]

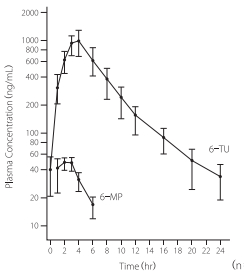
1．吸収

白血病患者に経口投与された^{35}S標識アザチオプリンは、胃腸管から速やかに吸収される[24)注2)]。

7名の腎移植患者にアザチオプリンを1.3～2.8mg/kgの投与量で1日1回反復経口投与した時の6-MP及び6-チオ尿酸（6-TU）の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった[25)]。

	Cmax（ng/mL）	Tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{0-24}（ng・hr/mL）
6-MP	73.7±23.7	1.8±1.1	1.9±0.6	—
6-TU	1210±785	3.5±0.6	3.4±1.0	7860±5210

（n＝6）



2．代謝・排泄

アザチオプリンは生体内ですみやかに6-MPに分解され、さらにキサンチンオキシダーゼ及びTPMTによって代謝された後、尿中に排泄される。^{35}S標識アザチオプリン（100mg）を3名の白血病患者に経口投与したとき、24時間尿中に投与量の約50％、48時間尿中に約70％の放射能がおもに6-TU及び無機硫酸塩として排泄された[24)注2)]。

一方、細胞内に入った6-MPはヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）によってチオイノシン酸に代謝された後、6-TGNあるいはmeTIMPに変換される[26)]。

6-MP及びチオイノシン酸のメチル化反応に関与するTPMTには遺伝多型が報告されている。38名の腎又は心移植患者にアザチオプリンを投与したとき、赤血球中TPMT活性と6-TGN濃度の間に有意な負の相関性が認められた（r＝－0.785、p＜0.01）[27)]。

注1）外国人における成績である。

注2）イムラン錠は白血病の適応は有していない。

【臨 床 成 績】

1．腎移植における拒絶反応の抑制

1983年から1994年に施行された腎移植症例についての日本移植学会による集計より[28)]

(1) 生体腎移植（3,508例）

導入免疫抑制剤として本剤投与（1,088例）、本剤とミゾリビンとの併用（32例）又は本剤とシクロスポリンとの併用（339例）が実施された3群における5年生着率はそれぞれ69.5%、69.8%、68.7%、10年生着率はそれぞれ45.6%、36.3%、65.1%であった。

(2) 死体腎移植（1,588例）

導入免疫抑制剤として本剤投与（395例）、本剤とミゾリビンとの併用（9例）又は本剤とシクロスポリンとの併用（96例）が実施された3群における5年生着率はそれぞれ40.4%、88.8%、71.1%、10年生着率はそれぞれ32.4%、88.8%、60.2%であり、併用群で有意に高い成績が得られた。

2．肝移植における拒絶反応の抑制

1985年から1989年までに肝移植術を受けた164例における成績[29)注1)]

アザチオプリン（2 mg/kg）にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群（98例）とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群（66例）を比較検討した。慢性拒絶反応である胆管の脱落率は、二剤併用群（21%）に比し三剤併用群（1%）で有意に低く、本剤の有用性が示された（p＝0.0005）。

3．心移植における拒絶反応の抑制

1983年から1988年までに心移植術を受けた77例における成績[30)注1)]

アザチオプリン（2 mg/kg/日）にシクロスポリン及びプレドニゾンを併用した三剤併用群（23例）とシクロスポリンとプレドニゾンを併用した二剤併用群（54例）を比較検討した結果、2年生存率はそれぞれ92%、75%であった。また、二剤併用群に比べ、三剤併用群では、移植後早期（3ヵ月以内）の拒絶反応発現率は有意に低かった（p＝0.05）。移植後早期（3ヵ月以内）の感染症発症率は三剤併用群の方が二剤併用群よりも有意に高かった（p＝0.05）が、重篤なものはなく、移植後3ヵ月以降では有意差は認められなかった。

4．肺移植における拒絶反応の抑制

1988年から1992年までに一側肺移植73例、両側肺移植58例の計131例に対し、アザチオプリン（2mg/kg）とシクロスポリン及びプレドニゾンの併用を中心とした免疫抑制療法が実施された結果、1年生存率82%、2年生存率81%の成績であった。[31)注1)注2)]

※※**5．クローン病**

公表論文の成績より[32)注1)]

アザチオプリン（2.5mg/kg）にプレドニゾロン（初期用量として60mg）を併用投与した群（21例）とプレドニゾロン単独投与群（21例）を比較検討した。16週後の寛解率はアザチオプリン併用群（76%）がプレドニゾロン単独投与群（38%）に比べ有意に高く（p＝0.03）、また試験期間中の平均プレドニゾロン投与量も有意な低値を示した（p＝0.02）。アザチオプリン併用群では嘔気・嘔吐及び血清リパーゼ濃度の上昇が各1例でみられたが、前者は投与中止により、また後者は投与継続中にそれぞれ消失した。

※※**6．潰瘍性大腸炎**

公表論文の成績より[33)注1)]

重度の初発患者を対象にステロイドの非経口投与及び経口投与によって寛解導入し、サラゾスルファピリジンにアザチオプリン（2.5mg/kg/日）を併用した群（17例）とサラゾスルファピリジンのみの群（18例）でアザチオプリンの寛解維持効果を比較検討した。その結果、1年後までの再燃率はアザチオプリン併用群では23.5%、サラゾスルファピリジン単独投与群では55.6%であり、アザチオプリン併用群で有意に低い再燃を示した（p＝0.05）。

注1）外国人における成績である。

注2）注射剤を用いた成績である。

【薬 効 薬 理】

1．薬理作用

アザチオプリンは生体内で6-MPに変換されて作用するが、マウスにおけるアザチオプリンの抗体産生抑制作用の強さは、6-MPの約４倍である[34]。

アカゲザル腎移植モデルを用いた検討において、シクロスポリン（10mg/kg/日又は25mg/kg/日）にアザチオプリン（２mg/kg/日）及びプレドニゾロン（１mg/kg）の併用投与群はシクロスポリン（10mg/kg/日又は25mg/kg/日）の単独投与群に比し、移植腎の生着期間は同程度以上であり、腎毒性或いは易感染性の徴候は観察されなかった[35]。

イヌ同種肺移植モデルにアザチオプリン（２mg/kg/日）及びシクロスポリン（17mg/kg/日）をそれぞれ14日間及び35日間経口投与し、その後シクロスポリンを漸減したところ、５頭の内２頭はそれぞれ13ヵ月及び６ヵ月生存し、正常な肺機能を維持すると共に明確な拒絶反応を示さず、３頭は拒絶反応を示したもののメチルプレドニゾロンのパルス療法により回復し、５ヵ月以上生存した[36]。

モルモット免疫性大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン（100mg/kg/日の腹腔内投与）は下痢、直腸出血等の発生率を低下させ、結腸における炎症性病変及び浮腫の形成を抑制した[37]。

ラット免疫複合体・ホルムアルデヒド誘発大腸炎モデルにおいて、アザチオプリン（１mg/kg/日の腹腔内投与）は結腸での血漿滲出、好中球浸潤及び浮腫形成を抑制した[38]。

2．作用機序[26),34)]

生体内で6-MPに分解され、核酸合成を阻害することにより免疫抑制作用をあらわす。細胞内に取り込まれた6-MPは、チオイノシン酸から6-TGNに変換され、DNAへ取り込まれて細胞障害作用を発揮すると考えられている。また、チオイノシン酸及びそのメチル化体は、5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸（PRPP）から5-ホスホリボシルアミンへの形成反応等プリンヌクレオチド合成に不可欠な反応を阻害する。

【有効成分に関する理化学的知見】

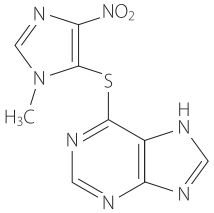
一般名：アザチオプリン（Azathioprine）

化学名：6-（1-Methyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-ylthio）purine

分子式：$C_9H_7N_7O_2S$

分子量：277.26

構造式：



性　状：淡黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。ピリジン又は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、ジエチルエーテル又はクロロホルムにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。
光によって徐々に着色する。

融　点：約240℃（分解）

【包　　装】

イムラン錠50mg：100錠（10錠×10）PTP

※※【主 要 文 献】

1）Penn I.：Drug Safety, **23**（2）, 101-113（2000）
2）Euvrard S, et al.：N Engl J Med, **348**, 1681-1691（2003）
3）Szumlanski CL, et al.：Br J Clin Pharmacol, **39**, 456-459（1995）
4）Lowry PW, et al.：Gut, **49**, 656-664（2001）
5）Balis FM, et al.：Clinical Pharmacol Ther, **41**, 384-387（1987）
6）Keystone EC, et al.：Arthritis Rheum, **24**, 1453-1454（1981）
7）Jharap B, et al.：Gut, **63**, 451-457（2014）
8）Cleary BJ, et al.：Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, **85**, 647-654（2009）
9）DeWitte DB, et al.：J Pediatr, **105**, 625-628（1984）
10）Ono E, et al.：Am J Transplant, **15**, 1654-1665（2015）
11）Tuchmann-Duplessis H, et al.：Compt Rend Soc Biol, **158**, 1984-1990（1964）
12）Rosenkrantz JG, et al.：Am J Obstet Gynecol, **97**, 387-394（1967）
13）藤井建男ほか：応用薬理, **2**, 401-410（1968）
14）Speck WT, et al.：Cancer Res, **36**, 108-109（1976）
15）Henderson L, et al.：Mutat Res, **291**, 79-85（1993）
16）van Went GF.：Mutat Res, **68**, 153-162（1979）
17）Schusziarra V, et al.：Int J Clin Pharmacol Biopharm, **14**, 298-302（1976）
18）Cohen SM, et al.：Cancer Res, **43**, 2768-2772（1983）
19）Dalton A, et al.：Cancer Genet Cytogenet, **45**, 93-99（1990）
20）Gane E, et al.：Hepatology, **20**, 88-94（1994）
21）Gerlag PGG, et al.：Transplant Proc, **19**, 3699-3703（1987）
22）Kakuta Y, et al.：J Gastroenterol, **53**, 1065-1078（2018）
23）Kakuta Y, et al.：J Gastroenterol, **53**, 172-180（2018）
24）Elion GB.：Proc R Soc Med, **65**, 257-260（1972）
25）Chan GL, et al.：J Clin Pharmacol, **30**, 358-363（1990）
26）Bergan S.：BioDrugs, **8**, 446-456（1997）
27）Schütz E, et al.：Eur J Clin Chem Clin Biochem, **34**, 199-205（1996）
28）日本移植学会：移植, **30**, 428-449（1994）
29）van Hoek B, et al.：Transplant Proc, **23**, 1403-1405（1991）
30）Casale AS, et al.：J Thorac Cardiovasc Surg, **98**, 951-955（1989）
31）Cooper JD, et al.：J Thorac Cardiovasc Surg, **107**, 460-471（1994）
32）Ewe K, et al.：Gastroenterology, **105**, 367-372（1993）
33）Sood A, et al.：J Gastroenterol, **37**, 270-274（2002）
34）Elion, GB.：Fed Proc, **26**, 898-904（1967）
35）Borleffs JCC, et al.：Transplantation, **32**, 161-162（1981）
36）Veith FJ, et al.：Transplantation, **32**, 474-481（1981）
37）Norris AA, et al.：Agents Actions, **12**, 239-242（1982）
38）Murthy SNS, et al.：Agents Actions, **34**, 244-246（1991）

【資料請求先】

アスペンジャパン株式会社
〒102-0073　東京都千代田区九段北一丁目８番10号
カスタマーセンター
TEL：0120-161-576
FAX：0120-788-654

aspen

製造販売元（輸入）
アスペンジャパン株式会社
東京都千代田区九段北一丁目８番10号
http://www.aspenpharma.co.jp

®登録商標

＊＊2019年3月改訂（第17版，医薬品製造販売承認事項一部変更承認に基づく効能・効果，用法・用量の項等の改訂）
＊2015年6月改訂

日本標準商品分類番号
874211

貯　　法：2～8℃（冷蔵庫）で保存
使用期限：外箱等に表示（使用期間3年）

アルキル化剤

劇薬，処方箋医薬品[注1)]

注射用エンドキサン®100mg
注射用エンドキサン®500mg＊＊，＊

注射用シクロホスファミド水和物
Endoxan®

	100mg	500mg
承認番号	21300AMY00054	14000AZY00518
薬価収載	2001年7月	1967年7月
販売開始	1962年8月	1966年7月
再評価結果	1982年8月	1982年8月
効能追加	2019年3月	2019年3月

シオノギ製薬

【警告】

1. 本剤とペントスタチンを併用しないこと。［外国においてシクロホスファミドとペントスタチンとの併用により，心毒性が発現し死亡した症例が報告されている[1)]。］
2. 本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては，各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。
3. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。
(1) 造血幹細胞移植に十分な知識と経験を有する医師のもとで行うこと。
(2) 強い骨髄抑制により致命的な感染症等が発現するおそれがあるので，下記につき十分注意すること。
1) 重症感染症を合併している患者には投与しないこと。
2) 本剤投与後，患者の観察を十分に行い，感染症予防のための処置（抗感染症薬の投与等）を行うこと。
(3) 「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項を参照し，慎重に投与すること。
4. 治療抵抗性のリウマチ性疾患に本剤を投与する場合には，緊急時に十分対応できる医療施設において，本剤についての十分な知識と治療抵抗性のリウマチ性疾患治療の経験を持つ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. ペントスタチンを投与中の患者[1)]　［「相互作用」の項参照］
2. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
3. 重症感染症を合併している患者［特に造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，感染症が増悪し致命的となることがある。］

【組成・性状】

1. 組成

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
有効成分（1瓶中）	シクロホスファミド水和物106.9mg（無水物として100mgに相当）	シクロホスファミド水和物534.5mg（無水物として500mgに相当）

2. 性状

販売名	注射用エンドキサン100mg	注射用エンドキサン500mg
性状・剤形	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）	白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けやすい。（注射剤）
pH	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液	4.0～6.0 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液
浸透圧比〔生理食塩液に対する比〕	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液	1.1～1.4 20mg（無水物換算）/mL生理食塩液

【効能・効果】＊＊，＊【用法・用量】＊＊，＊

効能・効果	用法・用量
1. 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，肺癌，乳癌，急性白血病，真性多血症，子宮頸癌，子宮体癌，卵巣癌，神経腫瘍（神経芽腫，網膜芽腫），骨腫瘍 ただし，下記の疾患については，他の抗悪性腫瘍剤と併用することが必要である。 慢性リンパ性白血病，慢性骨髄性白血病，咽頭癌，胃癌，膵癌，肝癌，結腸癌，睾丸腫瘍，絨毛性疾患（絨毛癌，破壊胞状奇胎，胞状奇胎），横紋筋肉腫，悪性黒色腫	(1) 単独で使用する場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回100mgを連日静脈内に注射し，患者が耐えられる場合は1日量を200mgに増量する。 総量3000～8000mgを投与するが，効果が認められたときは，できる限り長期間持続する。白血球数が減少してきた場合は，2～3日おきに投与し，正常の1/2以下に減少したときは，一時休薬し，回復を待って再び継続投与する。 間欠的には，通常成人300～500mgを週1～2回静脈内に注射する。 必要に応じて筋肉内，胸腔内，腹腔内又は腫瘍内に注射又は注入する。 また，病巣部を灌流する主幹動脈内に1日量200～1000mgを急速に，あるいは，持続的に点滴注入するか，体外循環を利用して1回1000～2000mgを局所灌流により投与してもよい。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合 単独で使用する場合に準じ，適宜減量する。 悪性リンパ腫に用いる場合，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m²（体表面積）を間欠的に静脈内投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。

注1）注意－医師等の処方箋により使用すること

効能・効果	用法・用量
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 乳癌（手術可能例における術前，あるいは術後化学療法）	(1) ドキソルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
	(2) エピルビシン塩酸塩との併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回600mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
	(3) エピルビシン塩酸塩，フルオロウラシルとの併用において，標準的なシクロホスファミドの投与量及び投与方法は，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，20日間休薬する。これを1クールとし，4～6クール繰り返す。 なお，年齢，症状により適宜減量する。
3. 褐色細胞腫	ビンクリスチン硫酸塩，ダカルバジンとの併用において，通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として1日1回750mg/m²（体表面積）を静脈内投与後，少なくとも20日間休薬する。これを1クールとし，投与を繰り返す。 なお，患者の状態により適宜減量する。
4. 下記疾患における造血幹細胞移植の前治療 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，重症再生不良性貧血，悪性リンパ腫，遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Fanconi貧血，Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）	**(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群の場合** 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与する。
	(2) 重症再生不良性貧血の場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。
	(3) 悪性リンパ腫の場合 通常，成人にはシクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間投与する。 患者の状態，併用する薬剤により適宜減量すること。
	(4) 遺伝性疾患（免疫不全，先天性代謝障害及び先天性血液疾患：Wiskott-Aldrich症候群，Hunter病等）の場合 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として，1日1回50mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日4日間又は1日1回60mg/kgを2～3時間かけて点滴静注し，連日2日間投与するが，疾患及び患者の状態により適宜減量する。 **Fanconi貧血に投与する場合**には，細胞の脆弱性により，移植関連毒性の程度が高くなるとの報告があるので，総投与量40mg/kg（5～10mg/kgを4日間）を超えないこと。
5. 腫瘍特異的T細胞輸注療法の前処置	再生医療等製品の用法及び用量又は使用方法に基づき使用する。
6. 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス，全身性血管炎（顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症，結節性多発動脈炎，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，高安動脈炎等），多発性筋炎/皮膚筋炎，強皮症，混合性結合組織病，及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患	**(1) 成人** 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500～1000mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。
	(2) 小児 通常，シクロホスファミド（無水物換算）として1日1回500mg/m²（体表面積）を静脈内に注射する。原則として投与間隔を4週間とする。 なお，年齢，症状により適宜増減する。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

遺伝性疾患に対する造血幹細胞移植の前治療に用いる場合には，それぞれの疾患に対する治療の現状と造血幹細胞移植を実施するリスク・ベネフィットを考慮した上で本剤を適応すること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞*

1. 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，下記の点に注意すること。
   (1) 肥満患者には，投与量が過多にならないように，標準体重から換算した投与量を考慮すること。
   (2) 投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように，1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。患者の年齢及び状態を考慮し，輸液の量を調節すること。
2. 褐色細胞腫患者において，本剤を含む化学療法施行後に高血圧クリーゼを含む血圧変動が報告されていることから，本剤

を含む化学療法開始前にα遮断薬等を投与すること。

3. 悪性リンパ腫に用いる場合，本剤の投与量，投与スケジュール等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。

4. **注射液の調製法**

シクロホスファミド（無水物換算）100mg あたり 5mL の生理食塩液，注射用水等を加えて溶解する。

静脈内等へのワンショット投与の場合には，溶液が低張となるため注射用水を使用しないこと。

点滴静注の場合には，溶解後適当な補液で希釈すること。

【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) 肝障害のある患者［肝障害が増悪するおそれがある。］

(2) 腎障害のある患者［腎障害が増悪するおそれがある。］

(3) 骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］

(4) 感染症を合併している患者［骨髄抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。］

(5) 水痘患者［致命的な全身障害があらわれることがある。］

(6) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

(7) 造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合は，次の患者にも慎重に投与すること。

1) 膀胱に障害のある患者［膀胱の障害が悪化するおそれがある。］

2) Fanconi 貧血の患者［細胞の脆弱性が報告されており，副作用が強く発現するおそれがある。］

2. **重要な基本的注意**

(1) **骨髄抑制，出血性膀胱炎等**の重篤な副作用が起こることがあるので，頻回に臨床検査（血液検査，尿検査，肝機能・腎機能検査等）を行うなど，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。出血性膀胱炎の防止のため尿量の増加を図ること。また，使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ，遷延性に推移することがあるので，投与は慎重に行うこと。

本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告[2]があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後 24 時間は 150mL/時間以上の尿量を保つように，1 日 3L 以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。

(2) **感染症，出血傾向**の発現又は増悪に十分注意すること。

(3) 本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用する場合には，**肝中心静脈閉塞症**（hepatic veno-occlusive disease：VOD）の発現に注意すること。初期の症状として体重増加，肝腫及び肝の圧痛を有するとの報告があるので，体重，肝腫等に注意すること。（VOD の適切な治療法は確立されていない）

(4) 小児等に投与する場合には，副作用の発現に特に注意し，慎重に投与すること。

(5) 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には，**性腺に対する影響**を考慮すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，男女とも性腺障害のリスクが増加するとの報告がある[3]。

(6) 二次性悪性腫瘍（急性白血病，骨髄異形成症候群，悪性リンパ腫，膀胱腫瘍，腎盂・尿管腫瘍等）が発生したとの報告があるため，本剤の投与終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。なお，シクロホスファミドの総投与量の増加により，発癌のリスクが増加するとの報告がある[3]。

(7) 褐色細胞腫に本剤を使用する際には，関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シクロホスファミド水和物（褐色細胞腫（傍神経節細胞腫を含む））」等）を熟読すること。

3. **相互作用**

本剤は，主に肝代謝酵素 CYP2B6 で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6 も本剤の代謝に関与していることが報告されている。

(1) **併用禁忌（併用しないこと）**

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン コホリン	造血幹細胞移植の患者で，本剤投与中にペントスタチンを単回投与したところ，錯乱，呼吸困難，低血圧，肺水腫等が認められ，心毒性により死亡したとの報告がある。また，動物試験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の 10 倍相当量）とシクロホスファミド（LD_{50} 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD_{50} 前後）を同時期に単回投与したとき，それぞれを単独投与したときに比べて死亡率の増加が認められた[1]。	明らかな機序は不明である。本剤は用量依存性の心毒性があり，ペントスタチンは心筋細胞に影響を及ぼす ATP の代謝を阻害する。両剤の併用により心毒性が増強すると考えられている[1]。

(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
他の抗悪性腫瘍剤 アロプリノール 放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。	共に骨髄抑制作用を有する。
フェノバルビタール	本剤の作用が増強することがある。	フェノバルビタールの酵素誘導により本剤の活性型への変換が促進される。
副腎皮質ホルモン クロラムフェニコール	本剤の作用が減弱することがある。	副腎皮質ホルモン，クロラムフェニコールは肝における本剤の代謝を競合的に阻害し，活性化を抑制する。
インスリン	血糖降下作用が増強されることがある。	本剤がインスリン抗体の生成を阻害するため，遊離のインスリン量が多くなり，血糖降下作用が増強される。
オキシトシン	オキシトシンの作用が増強されることがある。	機序は不明
バソプレシン	バソプレシンの作用が減弱されることがある。	本剤がバソプレシンの排泄を増加させる。
チオテパ	本剤の作用が減弱されるおそれがある。	本剤の活性化を抑制するとの報告がある。
アントラサイクリン系薬剤 ドキソルビシン塩酸塩，エピルビシン塩酸塩等	心筋障害が増強されるおそれがある。また，これらの薬剤との併用療法終了後に遅発性心毒性が発現したとの報告があるため，治療終了後も長期間経過を観察するなど十分注意すること。	明らかな機序は不明であるが，共に心筋障害を有する。
脱分極性筋弛緩剤 スキサメトニウム等	脱分極性筋弛緩剤の作用が増強され，遷延性無呼吸を起こすおそれがある。	本剤がコリンエステラーゼによる脱分極性筋弛緩剤の分解を阻害すると考えられている。

4. **副作用**

再評価結果時の安全性評価対象例 5021 例（経口投与を含む）中，主なものは，白血球減少 1903 例（37.90％），悪心・嘔吐 1041 例（20.73％），脱毛 1221 例（24.32％）等であった。

また，急性白血病等の造血幹細胞移植の前治療における本剤の第 2 相臨床試験の安全性評価対象例 67 例中，主なものは悪心・嘔吐 61 例（91％），下痢，口内炎各 42 例（各 63％），脱毛 38 例（57％）であった。

(1) **重大な副作用**

（副作用の発現頻度は再評価結果の成績による）

造血幹細胞移植の前治療に本剤を投与する場合には，副作用の発現頻度が高くなり，重篤性が強くなるおそれがあるので注意すること。

1) **ショック，アナフィラキシー（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシーがあらわれることがあるので，観察を十分に行い，

血圧低下，呼吸困難，喘鳴，蕁麻疹，不快感等があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2）**骨髄抑制（頻度不明）**：汎血球減少，貧血，白血球減少，血小板減少，出血があらわれることがあるので，本剤投与期間中には末梢血液の観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与間隔の延長，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。

3）**出血性膀胱炎，排尿障害（頻度不明※）**：出血性膀胱炎，排尿障害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，減量，休薬等の適切な処置を行うこと。
本剤を造血幹細胞移植の前治療に投与する場合には，出血性膀胱炎等の泌尿器系障害の発現頻度が高くなるとの報告があるため，頻回に臨床検査（尿検査等）を行うこと。また，泌尿器系障害の発現抑制のため，投与終了後24時間は150mL/時間以上の尿量を保つように，1日3L以上の輸液を投与するとともにメスナを併用すること。
〔※：造血幹細胞移植の前治療に，メスナ未使用で本剤を投与した場合，出血性膀胱炎の発現頻度が35％（肉眼的血尿）であったとの報告がある[2)]。〕［「重要な基本的注意」の項参照］

4）**イレウス，胃腸出血（5％未満）**：イレウス，胃腸出血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。

5）**間質性肺炎，肺線維症（頻度不明）**：間質性肺炎，肺線維症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。

6）**心筋障害，心不全（5％未満），心タンポナーデ，心膜炎（頻度不明）**：心筋障害，心不全，心タンポナーデ，心膜炎，心嚢液貯留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。特に本剤を高用量で投与する場合（造血幹細胞移植の前治療等）は，十分に注意すること。

7）**抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明）**：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。

8）**中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。

9）**肝機能障害，黄疸（頻度不明）**：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査を行うなど観察を十分に行い，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。

10）**急性腎不全（頻度不明）**：急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，腎機能検査を行うなど観察を十分に行い，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）**横紋筋融解症（頻度不明）**：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

1）再評価結果及び自発報告によるその他の副作用

種類＼頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
肝臓		肝機能異常，黄疸	コリンエステラーゼ低下
腎臓		蛋白尿，浮腫	
消化器	悪心・嘔吐	口渇，潰瘍性口内炎，腹痛，便秘，下痢	食欲不振，味覚異常，胸やけ，おくび，腹部膨満感
過敏症		発疹	
種類＼頻度	5％以上	5％未満	頻度不明
皮膚	脱毛	皮膚炎，色素沈着，爪の変形・変色	
精神神経系		頭痛，眩暈，不眠，運動失調	倦怠感
呼吸器			肺水腫，鼻道刺激感
循環器		心電図異常，心悸亢進，低血圧	血圧上昇
内分泌系		副腎皮質機能不全	甲状腺機能亢進
性腺		無月経	無精子症，卵巣機能不全
その他		発熱，注射時熱感，局所痛，CK（CPK）上昇	創傷の治癒遅延，高血糖，低ナトリウム血症

2）造血幹細胞移植の前治療に対する第2相臨床試験における安全性評価対象例の集計

種類＼頻度	5％以上	5％未満
血液		血清FDP増加，AT-3減少，播種性血管内凝固症候群
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ビリルビン値上昇，A1-P上昇，LDH上昇	
腎臓		クレアチニン上昇，BUN上昇
消化器	悪心・嘔吐，下痢，口内炎，便秘	胃痛
皮膚	脱毛	そう痒，色素沈着
精神神経系		頭痛
循環器		心電図異常，不整脈
その他	発熱，感染，血清ナトリウム低下	咽頭炎，咽頭痛，疼痛，ウイルス性脳炎，血清カリウム上昇，血清クロール低下，血清総蛋白減少，血清マグネシウム低下

5. 高齢者への投与

高齢者では，生理機能が低下していることが多く，副作用があらわれやすいので，用量並びに投与間隔に留意すること。

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婦人には投与しないことが望ましい。また，妊娠する可能性のある婦人及びパートナーが妊娠する可能性のある男性には，適切な避妊をするよう指導すること。妊娠中に本剤を使用するか，本剤を使用中に妊娠した場合は，胎児に異常が生じる可能性があることを患者に説明すること。［催奇形性を疑う症例報告があり，動物試験では，本剤2.5mg/kgを投与した雌ラットで胚・胎児の死亡及び催奇形作用が報告されている[4)]。本剤5.1mg/kgを投与した雄ラットを，本剤を投与しない雌ラットと交配させたところ，胎児の死亡増加及び奇形を認めたとの報告がある[5)]。］

(2) 授乳婦に投与する場合には，授乳を中止させること。［乳汁中に分泌されることが報告されている。］

7. 小児等への投与

(1) 自覚的並びに他覚的症状の緩解，乳癌及び褐色細胞腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法，造血幹細胞移植の前治療の場合：低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［「重要な基本的注意」の項参照］

(2) 治療抵抗性のリウマチ性疾患の場合：低出生体重児，新生児，乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。［低出生体重児，新生児に対しては使用経験がない。乳児，幼児に対しては使用経験が少ない。（「重要な基本的注意」の項参照）］

8. 適用上の注意

(1) **調製方法**：本剤は溶解後速やかに使用すること。

(2) **筋肉内注射時**：筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。

1）筋肉内投与はやむを得ない場合にのみ必要最小限に行うこと。同一部位への反復注射は行わないこと。特に低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児には注意すること。

2）神経走行部位を避けること。

3）注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること。
4）注射部位に疼痛，硬結をみることがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

各種の悪性腫瘍患者8例に注射用シクロホスファミドを静脈内投与したときの血漿中の活性代謝物（4-ヒドロキシシクロホスファミド＋アルドホスファミド）の薬物動態パラメータを表1に示す[6]。（外国人によるデータ）

表1 活性代謝物の薬物動態パラメータ

投与量[注1] (mg/kg)	*n*	Cmax (μg/mL)	AUC_{0-12} (μg・hr/mL)
20	8	1.31±0.73	4.66±1.20

注1：活性代謝物測定のために承認外の高用量を投与している。

（測定法：蛍光法）（mean±S.D.）

本剤を造血幹細胞移植の前治療に使用した際のシクロホスファミドの薬物動態パラメータを表2に示す。（外国人によるデータ）

表2 造血幹細胞移植の前治療時におけるシクロホスファミドの薬物動態パラメータ

半減期（hr）		P値	文献
Day1	Day2		
7.1	5.5	p＜0.0005	[7]
4.7±1.3	2.8±0.4	p＜0.02	[8]
8.7±4.6	3.6±0.9	p=0.00000	[9]
6.77±1.27	4.51±0.99	p=0.00001	[10]

（mean±S.D.）

2. 分布

(1) 分布容積：0.763±0.161 L/kg（mean±S.D.）[11]（外国人によるデータ）

(2)（参考）

マウスに ^{14}C-標識シクロホスファミド500mg/kgを腹腔内投与又は皮下投与した際の組織内濃度は，血液，肝では投与後1時間で最高濃度を示し，腸を除く他の組織では，2時間まで増加し，その後減少した。腸では4時間で最高濃度を示した[12]。

3. 代謝

(1) 本剤は，主に肝代謝酵素CYP2B6で代謝され，活性化される。また，CYP2C8，2C9，3A4，2A6も本剤の代謝に関与していることが報告されている。（*in vitro*）[13]

(2) 代謝物[14]：4-ヒドロキシシクロホスファミド※，アルドホスファミド※，ホスファミドマスタード※，アクロレイン，4-ケトシクロホスファミド，カルボキシホスファミド

（※：活性代謝物）

4. 排泄

（外国人によるデータ）

(1) 各種の悪性腫瘍患者26例に，^{14}C-標識シクロホスファミド6.8～80mg/kg※を静脈内投与した場合，尿中には投与量の約62％が2日以内に，約68％が4日以内に排泄された。また，糞便中には投与量の約1.8％が4日以内に排泄され，呼気中には投与量の約0.9～1.4％が4日以内に排泄された[15]。（※：一部承認外の高用量を含む。）

(2) 大部分は不活性代謝物として尿中に排泄され[14]，活性代謝物の尿中排泄率は12時間で投与量の約1％[6]，未変化体の尿中排泄率は24時間で投与量の約10％であった[16]。

5. その他

血漿蛋白結合率：シクロホスファミド12～24％[14]（外国人によるデータ）

【臨床成績】

1. 自覚的並びに他覚的症状の緩解

再評価結果における自覚的並びに他覚的症状の緩解による有効性評価対象例（本剤の単独投与例）4976例の疾患別有効率は，次のとおりであった。

表3 臨床成績

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）	疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）
多発性骨髄腫	159/362	43.9	慢性白血病	92/191	48.2
悪性リンパ腫	616/1060	58.1	咽頭癌	17/28	60.7
肺癌	152/537	28.3	胃癌	57/270	21.1
乳癌	364/1005	36.2	膵癌	5/21	23.8
急性白血病	134/382	35.1	肝癌	13/33	39.4
真性多血症	2/3	－	結腸癌	31/132	23.5
子宮癌	63/304	20.7	睾丸腫瘍	17/27	63.0
卵巣癌	166/358	46.4	絨毛性疾患	25/39	64.1
神経腫瘍	42/84	50.0	横紋筋肉腫	22/34	64.7
骨腫瘍	28/61	45.9	悪性黒色腫	11/45	24.4

2. 造血幹細胞移植の前治療

(1) 急性白血病，慢性骨髄性白血病，骨髄異形成症候群，再生不良性貧血の有効性評価対象66例の患者に対して，他の前治療の併用下で，本剤1日50～60mg/kgを2～4日点滴静注し，その後造血幹細胞移植を実施し，前治療薬剤の評価を実施した。

(2) 本剤の骨髄抑制効果ありは98.5％（65例/66例），移植骨髄生着あり97.0％（64例/66例），前治療の総合効果は95.5％（63例/66例）で，すぐれた有効性を示した。

(3) 本剤は白血球数を速やかに減少（300/mm^{3}未満，平均7.5日）させ，その後白血球数1000/mm^{3}以上に比較的早く回復（移植後平均16.5日）させることから，造血幹細胞移植時の前治療の条件に合致するものと考えられた。

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗腫瘍効果

(1) 動物移植性腫瘍に対する効果（*in vivo*）

マウスのEhrlich癌，Bashford癌，ラットの吉田肉腫，Walker癌，Jensen肉腫等に対して明らかな腫瘍増殖抑制効果を示し，マウスL1210白血病，ラット腹水肝癌AH13等のほか多くの動物移植性腫瘍に対して延命効果を認めている[17)～20)]。

(2) 細胞学的効果（*in vitro*）

ラット吉田肉腫の試験において，短時間内に分裂像の減少，異常分裂像がみられ，細胞の膨化，核の崩壊，細胞質の融解を認めた[21]。

2. 作用機序

シクロホスファミドは生体内で活性化された後，腫瘍細胞のDNA合成を阻害し，抗腫瘍作用をあらわすことが認められている。

(1) マウスEhrlich癌（腹水型）に75mg/kgを腹腔内投与し，腫瘍細胞の核酸合成に及ぼす影響をみたところ，DNA及びRNAの合成を共に抑制したがDNAの方をより著明に抑制した[22]。

(2) マウスEhrlich癌（腹水型）に30，60，120mg/kgを腹腔内に投与した場合，いずれの投与量においても，腫瘍細胞分裂周期のG_2期（分裂前期）に作用し，M期（分裂期）への移行を遅らせ，その結果として細胞の増殖を抑制した。

なお，120mg/kg投与群においてはS期（DNA合成期）にも作用した[23]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：シクロホスファミド水和物（JAN）［日局］

Cyclophosphamide Hydrate

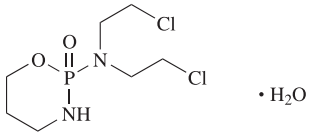
化学名：*N*,*N*-Bis(2-chloroethyl)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-1,3,2-

oxazaphosphorin-2-amine 2-oxide monohydrate

分子式：$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$

分子量：279.10

化学構造式：



性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で，においはない。
酢酸（100）に極めて溶けやすく，エタノール（95），無水酢酸又はクロロホルムに溶けやすく，水又はジエチルエーテルにやや溶けやすい。

融点：45～53℃

分配係数：4.27［1-オクタノール/水］

【包装】

注射用エンドキサン 100mg：10瓶

注射用エンドキサン 500mg：1瓶

【主要文献】

〔文献請求番号〕

1) Gryn, J. et al. : Bone Marrow Transplantation, 1993, **12**, 217〔199302440〕
2) Hows, J. M. et al. : Br. J. Cancer, 1984, **50**, 753〔198402851〕
3) Philibert, D. et al. : Nat. Clin. Pract. Nephrol., 2008, **4**(10), 550〔201101120〕
4) 永岡隆晴ほか：基礎と臨床，1982, **16**(2), 517〔198200663〕
5) Trasler, J. M. et al. : Nature, 1985, **316**, 144〔198503489〕
6) Wagner, T. et al. : J. Cancer Res. Clin. Oncol., 1981, **100**, 95〔198101631〕
7) Schuler, U. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, **20**, 248〔198702539〕
8) Schuler, U. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 1991, **40**, 521〔200301577〕
9) Fasola, G. et al. : Hemotologica, 1991, **76**, 120〔200301703〕
10) Ren, S. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1998, **64**, 289〔200301553〕
11) Wagner, T. et al. : Arzneim.-Forsch./Drug Res., 1984, **34**(1), Nr. 3, 313〔198402886〕
12) Rutman, R. J. : Proc. 3rd. Bielafelder Symposium, 1962, 105〔196200093〕
13) Chang, T. K. H. et al. : Cancer Res., 1993, **53**(23), 5629〔199302712〕
14) 藤田浩：抗癌剤の薬理動態，1986, pp. 9-22, メディカルレビュー社，大阪
15) Bagley, C. M. et al. : Cancer Res., 1973, **33**, 226〔197300522〕
16) Wagner, T. et al. : Contr. Oncol., 1987, **26**, 69〔198702357〕
17) Sugiura, K. et al. : Cancer Res., 1961, **21**, 1412〔196100101〕
18) 山口健二ほか：基礎と臨床，1982, **16**(6), 2997〔198200661〕
19) 桜井欽夫ほか：最新医学，1961, **16**(6), 1729〔196100102〕
20) Venditti, J. M. et al. : Cancer Res., 1959, **19**, 986〔195900062〕
21) 海老名敏明ほか：日本臨牀，1961, **19**(10), 1990〔196100005〕
22) Liss, E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 493〔196500117〕
23) Palme, G. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1965, 497〔196500116〕

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
http://www.shionogi.co.jp/med/

ドイツ　バクスター社提携

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045　大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

Ⓡ：バクスター社登録商標

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
剤形・含量：	カプセル 150 mg, 100 mg
文書名：	1.8 添付文書（案）
文書作成日：	12 November 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.1　効能又は効果（案） 3
1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 3
1.2.1　1199.214 試験の有効性 3
1.2.2　1199.214 試験の安全性 5
2.　用法及び用量（案）及びその設定根拠 7
2.1　用法及び用量（案） 7
2.2　用法及び用量（案）の設定根拠 7
3.　使用上の注意（案）及びその設定根拠 9
4.　添付文書（案） 14

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）

効能又は効果（案）を以下のとおり設定した。今回の医薬品製造販売承認事項一部変更申請（一変申請）における変更箇所は下線で示した。

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

1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

全身性強皮症（SSc）は病因不明の重篤な疾患である。全身性（多臓器）の免疫学的異常，血管異常及び線維化異常を特徴とする希少疾患である。SSc の特徴である線維化は皮膚のみならず内臓にまで及ぶ。間質性肺疾患（ILD）は最も多くみられる症状の 1 つであり，SSc 診断後の 1 年間の進行が比較的速く，SSc 患者における主な死因である。現在，「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）」として承認された薬剤はなく，「強皮症」として承認されている薬剤では，安全性上の懸念により使用が限定されており，非常にアンメット・メディカル・ニーズが高い疾患領域である。

SSc-ILD 患者でのニンテダニブの有効性及び安全性は，第 III 相国際共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較試験（1199.214 試験）で評価した。

日本を含む世界 32 カ国で計 580 名（日本人 71 名を含む）がニンテダニブ 150 mg 又はプラセボのいずれかに 1 : 1 でランダム化割付けされた。ランダム化割付けは抗トポイソメラーゼ I 抗体（ATA）の状態（陽性又は陰性）により層別され，有効性及び安全性の主要評価は投与 52 週時に行った。各患者は，盲検下で最長 100 週まで治験薬の投与を継続することとし，最後の患者の投与期間が 52 週に到達した時点ですべての患者が治験薬の投与を終了した。投与 52 週以降のデータは有効性及び安全性の補足解析に使用した。

1.2.1 1199.214 試験の有効性

1199.214 試験では，52 週間の努力肺活量（FVC）年間減少率を有効性の主要評価項目とした。

ニンテダニブは，52 週間の FVC 年間減少率をプラセボと比べ有意に抑制し，主要評価項目を達成した。ニンテダニブ群の減少率はプラセボ群より 43.8%低かった。調整後の投与群間差は 40.95 mL/年（95% CI : 2.88～79.01）であり，p 値は 0.0350 であった（表 1.2.1: 1）。ILD は SSc の主な死因であり，FVC の減少と SSc 患者の罹患率及び死亡率との間に関連が示されているため，ニンテダニブ群でみられた効果は SSc-ILD の進行を遅らせることに相当すると考えられた。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

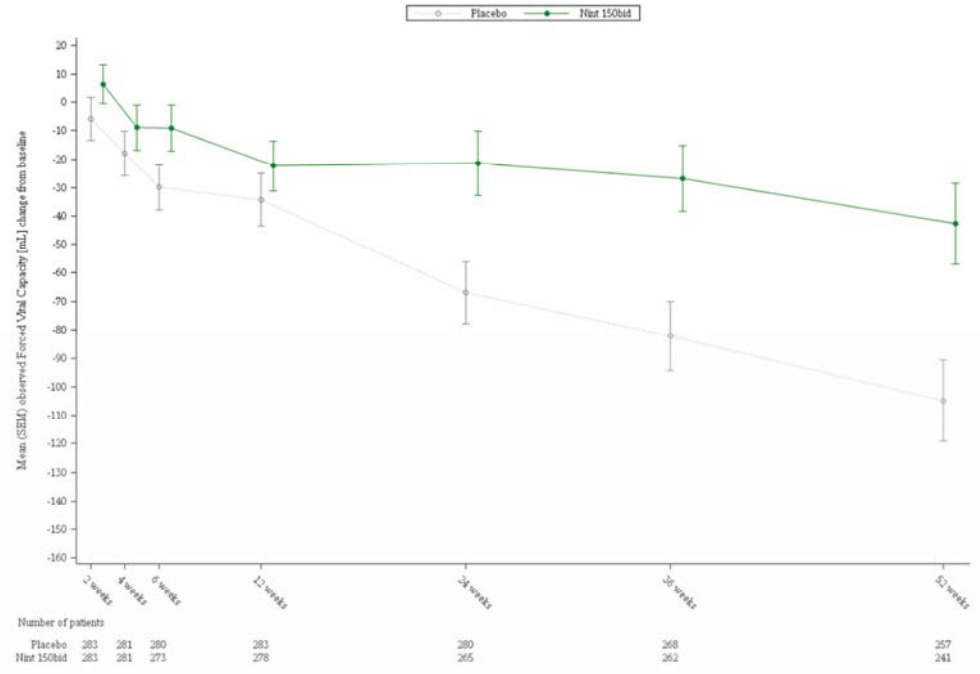
表 1.2.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）（1199.214 試験）－TS（1 回以上治験薬を服薬した集団）

		Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs. placebo				
				95% CI				95% CI		
Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted difference[1)]	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	288	-93.3	13.5	-120.0	-66.7					
Nintedanib 150 mg bid	287	-52.4	13.8	-79.6	-25.2	40.95	19.38	2.88	79.01	0.0350

1）カテゴリカル変数の固定効果として，投与群，ATA の状態，性別，連続変数の固定効果として，時間，ベースライン時の FVC［mL］，年齢，身長，投与群×時間の交互作用，ベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。ランダム効果として，患者個別の切片及び時間を含めた。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。個体間誤差は，分散成分の分散共分散行列によりモデル化した。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.1.1.1: 1

52 週時の FVC のベースラインからの変化量の結果は，52 週間の FVC の年間減少率の結果と一貫していた。ニンテダニブ群の 52 週時の FVC のベースラインからの調整平均変化量（標準誤差）（−54.63［13.94］mL）は，プラセボ群（−101.03［13.62］mL）の約 2 分の 1 であった。調整後の群間の差は 46.41 mL（95% CI：8.09～84.73，p =0.0177）であった。観測された 52 週間の FVC のベースラインからの平均変化量の推移を図 1.2.1: 1 に示した。この図により，投与開始時から群間の差が次第に広がって 12 週以降には差が明白となり，52 週に向かって差が大きくなることが示された。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.1.2.1: 1

図 1.2.1: 1　観測された FVC（mL）のベースラインからの平均（SEM）変化量の推移（1199.214 試験，52 週）－TS

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

日本人集団の subgroup model を用いた解析（日本人 vs 非日本人）の結果，52 週間の FVC の調整年間減少率は，ニンテダニブ群で−86.2 mL/年，プラセボ群で−90.9 mL/年であり，調整群間差は 4.67 mL/年（95%CI：−103.28～112.63）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.4851 で，日本人集団と非日本人集団間に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められず，日本人集団の主要評価項目の結果は，全体集団の結果と一貫した傾向にあると考えられた（表 1.2.1: 2）。

表 1.2.1: 2　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の部分集団解析（日本人／非日本人）（1199.214 試験：subgroup model）－TS

		Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs. placebo				
				95% CI				95% CI		
Japanese / non Japanese, Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted difference[1)]	SE	Lower	Upper	interaction p-value
										0.4851
Japanese										
Placebo	36	-90.9	37.4	-164.3	-17.5					
Nintedanib 150 mg bid	34	-86.2	40.3	-165.3	-7.1	4.67	54.95	-103.28	112.63	
non-Japanese										
Placebo	252	-93.6	14.6	-122.2	-65.0					
Nintedanib 150 mg bid	253	-47.9	14.8	-76.9	-18.9	45.67	20.72	4.97	86.38	

1）　カテゴリカル変数の固定効果として ATA の状態, 性別, 連続変数の固定効果としてベースライン時の FVC［mL］，年齢，身長，並びにベースライン時の FVC×時間，投与群×部分集団，投与群×部分集団×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。ランダム効果として，患者個別の切片及び時間を含めた。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。個体間誤差は，分散成分の分散共分散行列によりモデル化した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.3.1.1: 1

1.2.2　1199.214 試験の安全性

プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった主な有害事象は器官別大分類では「胃腸障害」（ニンテダニブ群：88.2%，プラセボ群：56.9%，以下同順）であり，このうち多くみられた基本語は，下痢（75.7%，31.6%），悪心（31.6%，13.5%）及び嘔吐（24.7%，10.4%）であった。また，器官別大分類「臨床検査」の体重減少（11.8%，4.2%）と「代謝および栄養障害」の食欲減退（9.4%，4.2%），肝機能検査異常（ALT 増加［7.3%，1.0%］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ［GGT］増加［5.9%，1.4%］，AST 増加［5.2%，0.3%］）の発現割合もプラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった。下痢のほとんどは軽度又は中等度であり，重篤と報告されたものはほとんどなかった。ニンテダニブ群で下痢を発現した患者の約 90%は，下痢の発現後もニンテダニブの投与継続が可能であった。

1199.214 試験で比較的よくみられた有害事象は，IPF 治療でニンテダニブを使用したときの安全性プロファイルと一致していた。また，日本人集団の投与 52 週間でみられた有害事象の発現状況は，プラセボ群の重篤な有害事象の発現割合が全体集団に比べて低かったことを除いて，全体集団と同様であった。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

SSc-ILD 患者にニンテダニブを投与した場合に新たに発現する副作用を特定するために，1199.214 試験の安全性データを用いてニンテダニブの安全性をプラセボと比較して検討した結果，新たに発現する副作用として特定されたものはなかった。

また，治験期間全体で比較的よくみられた有害事象は，概して投与 52 週間と同様であった。治験期間全体でみられた有害事象のプロファイルは，IPF 治療でニンテダニブを使用したときの安全性プロファイルと一致していた。

本試験結果より，特定された重要なベネフィットである FVC の年間減少率の抑制は，臨床的に重要な意義があり，ILD 進行の抑制を示している。また，SSc-ILD 患者でのニンテダニブの安全性プロファイルは，IPF 患者と一致し，ニンテダニブ投与に伴う新たなリスクは認められなかったことから，SSc-ILD の治療薬としてのニンテダニブの使用が支持された。SSc-ILD に対する現在の治療選択肢は限られており，かつ安全性上又は有効性上の懸念が示されていることから，本試験結果が持つ意味はとりわけ大きいと考えられた。

日本人集団での有効性，安全性は全体集団と類似しており，全体集団の結果は日本人集団へ外挿可能と考える。

以上のことから，本一変申請における効能又は効果（案）は「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」と設定した。

なお，審査の過程において，以下の効能又は効果に関連する注意が追記された。

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＞

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。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

本一変申請における用法及び用量（案）に変更はなく，以下に示す既承認の用法及び用量と同じである。

6. 用法及び用量

通常、成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。
なお、患者の状態によりニンテダニブとして 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量する。

2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

1199.214 試験では，ニンテダニブの用法・用量として 150 mg 1 日 2 回投与を選択し，100 mg 1 日 2 回投与への減量及び投与の中断を可とした。これは特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第 III 相試験 INPULSIS I（1199.32 試験）及び INPULSIS II（1199.34）並びに第 II 相用量設定試験 TOMORROW（1199.30 試験）の経験に基づくものであった。検討したこの用法・用量は， SSc-ILD 患者でも IPF 患者と同様に，許容可能な忍容性が認められた。詳細については，「臨床的安全性の概要」を参照のこと。

肺線維症及び SSc のモデルマウスを用いてニンテダニブを評価した試験において同程度の有効性が認められていることから，SSc 患者及び IPF 患者において用法・用量が同様であることが示唆される。さらに，ニンテダニブは 100 nmol/L の濃度で，皮膚線維化の基本的な経過（例えば，SSc 患者由来の皮膚線維芽細胞の増殖及び遊走）を効率的かつ有意に阻害した。この濃度は，IPF 患者を対象とした臨床試験でニンテダニブを 150 mg 1 日 2 回経口投与したときに特定されたヒト曝露量（定常状態における C_{max} 59～74 nmol/L）に近い。

1199.214 試験の結果に基づき，既承認の用法・用量を変更する必要はないと考えられた。SSc-ILD 患者におけるニンテダニブの薬物動態及び薬力学に関する詳細な情報は，「臨床薬理試験の概要」に記載した。

日本人集団における用法・用量の設定根拠

これまで本剤の薬物動態，有効性及び安全性に問題となるような民族的違いは認められておらず，IPF 患者では日本と海外で同じ用法・用量が承認されていることに基づき，SSc-ILD 患者を対象とした国際共同試験（1199.214 試験）に日本も参加し，同じ用法・用量で有効性を評価した。1199.214 試験の日本人集団の有効性の結果は，全体集団と一貫した傾向が認められ，FVC の低下抑制に対するニンテダニブの効果について日本人集団と非日本人集団間で不均一性は示唆されなかった。

投与 52 週間で少なくとも 1 回投与量の減量（100 mg 1 日 2 回）を行った日本人患者の割合はニンテダニブ群で 41.2%（14/34 名），プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であり，全体集団（ニンテダニブ群：40.6%，プラセボ群：4.5%）と同様の傾向がみられた。また，実際に投与した治験薬の総量を，治験実施計画書に規定する初回用量（150 mg 1 日 2 回）で計画どおりに 52 週間（又は治験薬投与の中止まで）投与したときの治験薬の総量で除した値である，投与 52 週間の用量強度

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

についても日本人集団（ニンテダニブ群 89.48%，プラセボ群 99.63%）と全体集団（ニンテダニブ群 90.34%，プラセボ群 98.37%）で大きな違いはみられなかった。

以上のことから，全体集団の結果から導かれる推奨用法・用量に関する結論は日本人集団にもあてはまると考え，本一変申請における用法及び用量（案）に変更はなく，既承認と同じ用法及び用量を設定した。

なお，審査の過程において，用法及び用量に関連する注意が以下の記載となった。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜疾患共通＞

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 100 mg、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 150 mg、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 100 mg、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 150 mg、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］

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は，臨床試験成績（1199.214 試験），本剤の企業中核データシート（CCDS）及び現行の記載に基づき設定した。本一変申請における変更箇所は下線で示した。

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。

設定根拠

現行の承認効能における注意喚起と同様に，追加効能の SSc-ILD に関する的確な診断及び適切な治療経験や本剤についての十分な知識に基づき，本剤の適正使用を図る必要がある。

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

設定根拠

現行の記載のとおり

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 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。

設定根拠

現行の記載のとおり

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。

設定根拠

現行の記載のとおり

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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］

設定根拠

現行の記載のとおり

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、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を行うよう指導すること。［9.5 参照］

設定根拠

現行の承認効能における注意喚起と同様に，妊娠可能な女性が本剤の治療中に妊娠しないように適切な避妊措置の実施を徹底する。

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 参照、9.4 参照］

設定根拠

現行の記載のとおり

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。

設定根拠

現行の記載のとおり

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。

設定根拠

現行の記載のとおり

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

設定根拠

現行の記載のとおり

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。

設定根拠

現行の記載のとおり

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**（3.2%）

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**（1.7%）

［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**（0.3%））

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。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	5%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（55.4%）、悪心（20.8%）、腹痛（10.7%）、嘔吐（10.4%）		便秘
肝胆道系障害		肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、γ-GTP 上昇等）	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

設定根拠

- 臨床試験成績（1199.214 試験），現行の記載，添付文書等の記載要領及び CCDS に準じて設定した。
- 現行の重大な副作用に記載されている間質性肺炎は，IPF 患者を対象とした第 III 相国際共同試験では間質性肺疾患の報告はなかったが，クラスエフェクトから類推され，非小細胞肺がんの試験で報告があったことから，設定することになった。SSc-ILD 患者を対象とした第 III 相国際共同試験（1199.214 試験）では，原疾患の進行を示す報告はあったが，薬剤に起因する間質性肺疾患を示唆する報告はみられなかった。本剤の追加効能に間質性肺疾患が含まれるにも関わらず，本剤により間質性肺疾患を引き起こすと誤認されるおそれがあると考えられるため，追加効能の重大な副作用に間質性肺炎は含めないこととした。

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。

設定根拠

現行の記載のとおり

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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。

設定根拠

現行の記載のとおり

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 添付文書（案）

次頁以降に添付文書（案）を示す。効能変更に伴う変更箇所は下線で示した。

最新の添付文書を参照すること。

20XX 年 XX 改訂（第 X 版，効能変更）

貯　　法	25℃未満で保存
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
販 売 開 始	2015 年 8 月	

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

Boehringer Ingelheim

®= 登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

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＞
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。

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
＜疾患共通＞
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 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

妊娠可能な女性に対しては、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を行うよう指導すること。[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（3.2%）

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（1.7%）

[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**（0.3%））

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。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%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(55.4%)、悪心(20.8%)、腹痛(10.7%)、嘔吐（10.4%）		便秘
肝胆道系障害		肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、γ-GTP上昇等）	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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に1日2回経口投与（初回及び最終投与時は1日1回投与）した試験で得られたニンテダニブの血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。ニンテダニブの血漿中濃度は投与7日目までに定常状態に達した[1]。

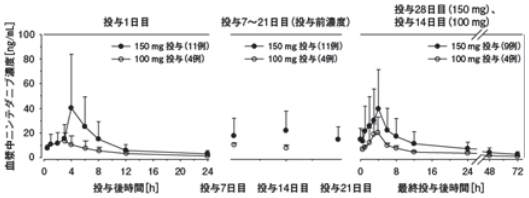


図1　日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での血漿中濃度（算術平均+標準偏差）

表1　日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での薬物動態パラメータ

パラメータ名［単位］		
初回投与後	150mg　11例	100mg　4例
AUC_{0-12}　［ng･h/mL］	152（60.6）	59.0（67.2）
C_{max}　［ng/mL］	34.9（62.8）	13.2（66.9）
t_{max}　［h］	3.90（1.00-6.00）	4.48（1.97-12.0）
最終投与時	150mg　9例	100mg　4例
$AUC_{\tau,ss}$　［ng･h/mL］	218（58.3）	115（32.4）
$C_{max,ss}$　［ng/mL］	39.7（68.1）	20.0（64.5）
$t_{max,ss}$　［h］	3.87（1.00-3.97）	3.42（2.00-4.07）

幾何平均（幾何変動係数%）、$t_{max\,(,ss)}$は中央値（最小値-最大値）

健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時の全身クリアランスは1390mL/min,定常状態での分布容積は1050Lであった[3]（外国人データ）。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤150 mgを1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラフ血漿中濃度を表2に示す[15]。

表2　全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度

	用量補正後トラフ血漿中濃度［ng/mL/mg］
全体集団(258例)	0.0555（65.4）
日本人集団(30例)	0.0763（63.0）

幾何平均（幾何変動係数%）、用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人にニンテダニブ100mgを食後に単回経口投与及び6mgを静脈内単回投与した結果から、絶対バイオアベイラビリティは4.69%であった[3]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表3のとおりであった[2]（外国人データ）。

表3　健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ名［単位］	空腹時　14例	食後　15例
$AUC_{0-\infty}$［ng･h/mL］	98.4（33.0）[注]	119（53.9）
C_{max}　［ng/mL］	11.1（60.3）	13.2（61.6）
t_{max}　［h］	2.00 （1.48-3.98）	3.98 （1.50-6.05）

幾何平均（幾何変動係数%）、t_{max}は中央値（最小値-最大値）
注）11例

16.3 分布

^{14}C-ニンテダニブのヒト血漿蛋白結合率は97.8%であり、ヒト血液／血漿の濃度比は0.869であった[4]（*in vitro*データ）。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いてニンテダニブの代謝を評価した結果、主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であった[5]。加水分解産物であるBIBF 1202はさらにUGT1A1、1A7、1A8及び1A10によりBIBF 1202グルクロン酸抱合体に代謝された[6),7)]（*in vitro*データ）。

16.5 排泄

健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時の未変化体の尿中排泄率は、100mg経口投与後及び6mg静脈内投与後でそれぞれ投与量の0.05%及び1.4%であった[3]（外国人データ）。

健康成人に^{14}C-ニンテダニブ100mg溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の0.649%が尿中に、93.4%が糞中に排泄された[8]（外国人データ）。

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）。

16.6.2 高齢者

特発性肺線維症患者での母集団薬物動態解析の結果、年齢が66歳（解析対象集団の中央値）の場合に比べてAUC_{τ}は79歳では13%高くなり、52歳では14%低くなると予測された[9]（日本人及び外国人の併合データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾールとの併用

健康成人（31例）にケトコナゾール（P-糖蛋白阻害剤）400mgを1日1回3日間反復投与し、ケトコナゾール投与開始後3日目にニンテダニブ50mgを単回併用投与した場合、ニンテダニブの$AUC_{0-\infty}$は60.5%、C_{max}は79.6%上昇した[10]（外国人データ）。

16.7.2 リファンピシンとの併用

健康成人（26例）にリファンピシン（P-糖蛋白誘導剤）600mgを1日1回7日間反復投与し、リファンピシン投与開始後8日目にニンテダニブ150mgを単回投与した場合、ニンテダニブの$AUC_{0-\infty}$は50.1%、C_{max}は59.8%まで低下した[11]（外国人データ）。

16.7.3 ピルフェニドンとの併用

日本人の特発性肺線維症患者20例にピルフェニドンの併用/非併用下で本剤150mgを1日2回、28日間投与し、本剤及びピルフェニドンの薬物動態への影響を、それぞれ並行群間及び個体内比較で検討した。本剤をピルフェニドンと併用した場合、非併用時に比べて本剤の曝露が低くなる傾向がみられた（並行群間比較）。一方でピルフェニドンの曝露に本剤による明らかな影響は認められなかった（個体内比較）[1]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈特発性肺線維症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(1199.32 試験)

特発性肺線維症患者513例（日本人55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1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[12]。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図1に示す。

表1　FVC の年間減少率（mL/年）

	1199.32 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）	-114.7 [-144.8、-84.5]（309）	-239.9 [-276.7、-203.1]（204）
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a) p 値 a)	125.3 [77.7、172.8] p<0.0001	
ベースライン（mL）	2756.8±735.1（309）	2844.5±820.1（204）
投与 52 週時（mL）	2669.0±772.0（250）	2664.4±834.0（165）
変化量（mL）	-90.9±242.7（250）	-201.8±305.9（165）

平均値±標準偏差（例数）

a）投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期（数値変数）を変量効果としたランダム係数回帰モデル

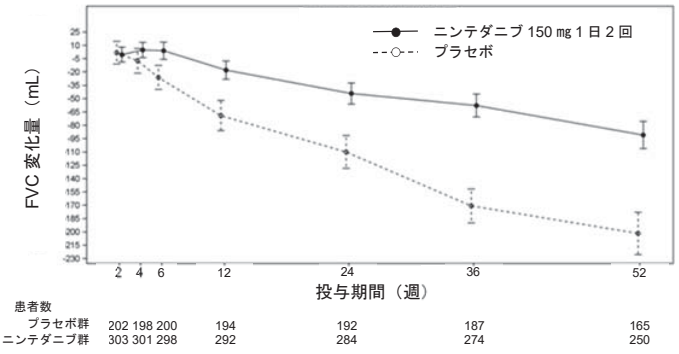


図1　ベースラインから投与 52 週時までの FVC の平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

本試験における副作用発現割合は73.8%(228/309例)であった。主な副作用は、下痢165例（53.4%）、悪心55例（17.8%）及び食欲減退25例（8.1%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(1199.34 試験)

特発性肺線維症患者548例（日本人71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2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[13]。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図2に示す。

表2　FVC の年間減少率（mL/年）

	1199.34 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）	-113.6 [-144.5、-82.7]（329）	-207.3 [-245.3、-169.4]（219）
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a) p 値 a)	93.7 [44.8、142.7] p=0.0002	
ベースライン（mL）	2672.8±776.0（329）	2619.0±787.3（219）
投与 52 週時（mL）	2637.3±811.8（269）	2512.5±821.4（180）
変化量（mL）	-86.9±283.4（269）	-204.0±280.5（180）

平均値±標準偏差（例数）

a）投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期（数値変数）を変量効果としたランダム係数回帰モデル

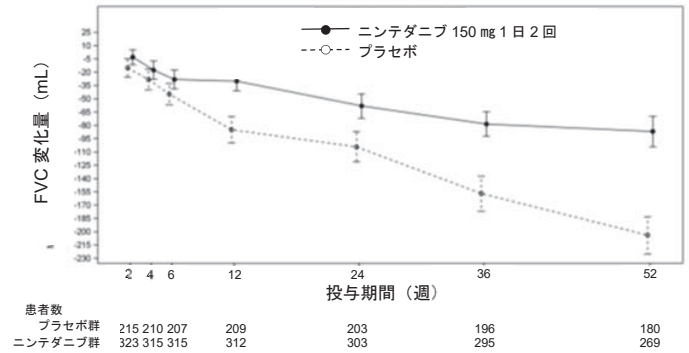


図2　ベースラインから投与 52 週時までの FVC の平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

本試験における副作用発現割合は69%（227/329例）であった。主な副作用は、下痢176例（53.5%）、悪心67例（20.4%）及び食欲減退29例（8.8%）であった。

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(1199.214試験)

全身性強皮症発症†から7年以内で、胸部HRCTで10%以上の線維化が認められる全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者576例（日本人70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3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[15]。ベースラインからのFVCの平均変化量の推移を図3に示す。

† 最初の非レイノー症状により定義

‡ 治験薬投与開始6カ月前より使用している低用量ステロイドは、治験期間中も同一用量で併用可能とし、シクロホスファミド、アザチオプリン、中用量以上のステロイド等については併用不可と設定した。

表3　FVC の年間減少率（mL/年）

	1199.214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）	-52.4 [-79.6、-25.2]（287）	-93.3 [-120.0、-66.7]（288）
プラセボ群との差 [95%信頼区間] a) p値 a)	40.95 [2.88、79.01] p=0.0350	
ベースライン（mL）	2458.5±735.9（288）	2541.0±815.5（288）
投与 52 週時（mL）	2436.7±755.3（241）	2450.3±809.4（257）
変化量（mL）	-42.7±219.8（241）	-104.8±228.9（257）

平均値±標準偏差（例数）

a）投与群、ATA の状態、性別をカテゴリカル変数の固定効果、時間、ベースライン時の FVC[mL]、年齢、身長、投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果としたランダム係数回帰モデル。ランダム効果として、患者個別の切片及び時間を含めた。

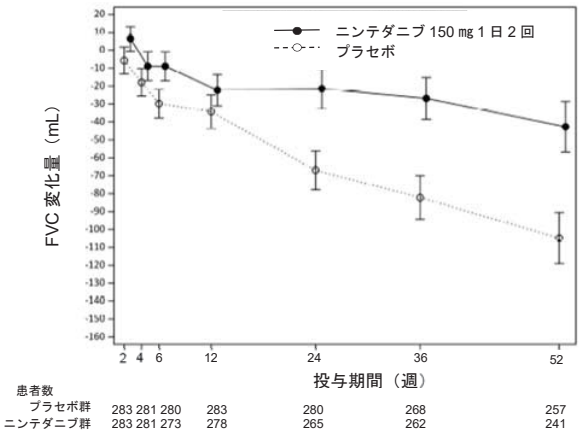


図3　ベースラインから投与52週時までの FVC の平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

本試験における副作用発現割合は82.6%(238/288例)であった。主な副作用は、下痢197例(68.4%)、悪心71例（24.7%）及び嘔吐51例（17.7%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)α、β及び線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1、2、3及びVEGFRの各受容体においてアデノシン5'-三リン酸（ATP）結合ポケットを占拠する低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、特発性肺線維症及び全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する[14),16)]。

18.2 抗線維化作用

ニンテダニブは、ヒト末梢血単核球を用いた*in vitro*試験において、線維化の発症に関与すると考えられている線維化メディエーターの放出を抑制した[17),18)]。さらに、ニンテダニブは*in vitro*試験において、PDGF、FGF及びVEGF刺激によって誘導される特発性肺線維症患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、TGF-β2によって誘導される線維芽細胞の形質転換を抑制した[20)]。また、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来の肺線維芽細胞の増殖、遊走、筋線維芽細胞への形質転換及び細胞外マトリクスの発現を抑制した[22)]。マウス及びラットのブレオマイシン誘発肺線維症モデル、マウスのシリカ誘発肺線維症モデル、及びマウスの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデルを用いた*in vivo*試験においてもニンテダニブは肺線維症に対する抗線維化効果を示した[19),21)]。

18.3 抗炎症作用

ニンテダニブは、肺線維症モデルマウスを用いた*in vivo*試験において、肺組織に対する抗炎症作用を示した[21)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

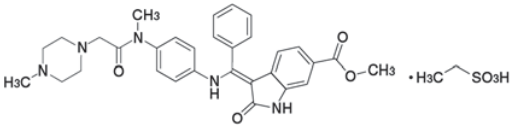
一般名：ニンテダニブエタンスルホン酸塩（Nintedanib Ethanesulfonate）（JAN）

化学名：Methyl (3*Z*) -3- [({4- [*N*-methyl-2- (4-methylpiperazin-1-yl) acetamido] phenyl} amino) (phenyl) methylidene] -2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

分子式：$C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$

分子量：649.76

化学構造式：



性　状：あざやかな黄色の粉末

融　点：305±5℃

分配係数：log D=3.0（pH7.4）

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈特発性肺線維症〉

21.2 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関する

データを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

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

23. 主要文献

1）社内資料：日本人患者での安全性及び薬物動態試験（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2）
2）社内資料：食事の影響試験（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.1）
3）社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.1）
4）社内資料：非臨床薬物動態試験（血漿蛋白結合）（2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.3）
5）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5）
6）社内資料：非臨床薬物動態試験（肝代謝）（2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5）
7）社内資料：非臨床薬物動態試験（小腸代謝）（2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5）
8）社内資料：マスバランス試験（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2）
9）社内資料：特発性肺線維症患者における母集団薬物動態解析（2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.1）
10）社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2）
11）社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2）
12）社内資料：第Ⅲ相国際共同試験（1199.32試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3）
13）社内資料：第Ⅲ相国際共同試験（1199.34試験）（2015年7月3日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3）
14）Hilberg F. et al.：Cancer Res. 68：4774, 2008
15）社内資料：第Ⅲ相国際共同試験（1199.214試験）（201X年X月X日承認、CTD 2.7.3.3）
16）Hilberg F. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 364：494, 2018
17）社内資料：薬効薬理試験（ヒト末梢血単核球細胞からのメディエーター放出に対する作用）（201X年X月X日承認、CTD 2.6.2.2）
18）社内資料：薬効薬理試験（ヒトT細胞からのメディエーター放出に対する作用）（201X年X月X日承認、CTD 2.6.2.2）
19）Huang J. et al.：Ann Rheum Dis. 76：1941, 2017
20）Hostettler K.E. et al.：Respiratory Research. 15：157, 2014
21）Wollin L. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 349：209, 2014
22）社内資料：薬効薬理試験（肺線維芽細胞の増殖，遊走及び収縮に対する作用（201X年X月X日承認、CTD 2.6.2.2）

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）

26. 製造販売業者等

26.1 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

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
剤形・含量：	カプセル 150 mg, 100 mg
文書名：	1.9 一般的名称に係る文書
文書作成日：	23 February 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　国内の一般的名称（JAN） 3
2.　国際一般的名称（INN） 3
3.　試験名称 3
4.　販売名 3

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 国内の一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称は，平成 26 年 9 月 17 付の「医薬品の一般的名称について」（薬食審査発 0917 第 2 号）により，以下の内容で確定した。

JAN（日本名）：ニンテダニブエタンスルホン酸塩

JAN（英名）：Nintedanib Ethanesulfonate

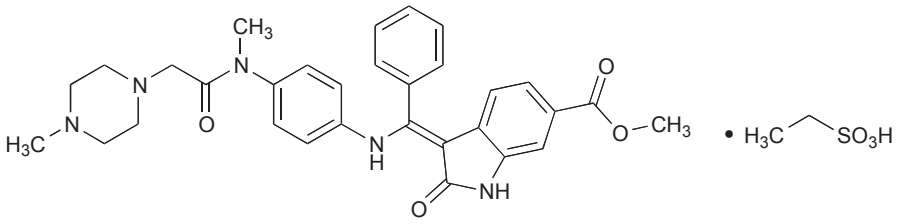
化学名（英名）：

Methyl (3*Z*)-3-[({4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]⁀phenyl}amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-⁀1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

化学名（日本名）

(3*Z*)-3-[({4-[*N*-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド]⁀フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-⁀1*H*-インドール-6-カルボン酸メチル　一エタンスルホン酸塩

化学構造式：



分子式：$C_{31}H_{33}N_5O_4$・$C_2H_6O_3S$

分子量：649.76

2. 国際一般的名称（INN）

nintedanib（r-INN: List 67，WHO Drug Information Vol. 26, No. 1, 2012）

3. 試験名称

治験成分記号：BIBF 1120

4. 販売名

オフェブ®カプセル 100 mg，オフェブ®カプセル 150 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
剤形・含量：	カプセル 150 mg, 100 mg
文書名：	1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
文書作成日：	4 April 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

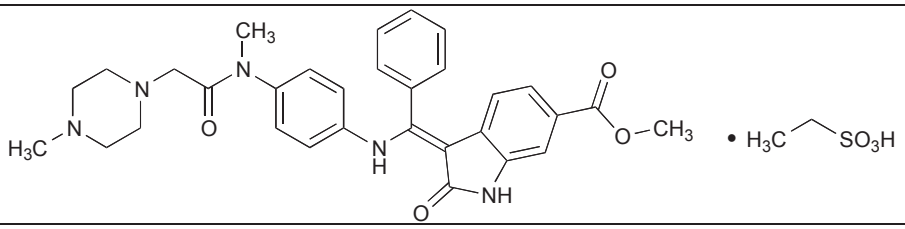
目　次

目　次 2
1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1: 1 現行

化学名・別名	Methyl (3*Z*)-3-[({4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]‿phenyl}amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-‿1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate （別名ニンテダニブ），その塩類及びその製剤
構造式	
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 150 mg を 1 日 2 回，朝・夕食後に経口投与する。なお，患者の状態によりニンテダニブとして 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量する。
劇薬等の指定	劇薬，処方箋医薬品
市販名及び有効成分・分量	原体：ニンテダニブエタンスルホン酸塩 製剤：オフェブカプセル 100 mg（1 カプセル中ニンテダニブとして 100 mg 含有） オフェブカプセル 150 mg（1 カプセル中ニンテダニブとして 150 mg 含有）
毒性	急性毒性：

動物種	概略致死量 経口（mg/kg）
マウス♂♀	>2000
ラット♂♀	>2000

非げっ歯類における急性毒性：

カニクイザル及びアカゲザルの用量設定試験を用いて，非げっ歯類の急性毒性を評価した。

<u>カニクイザル</u>

カニクイザルに，ニンテダニブを 20，40，80 及び 160 mg/kg/日の用量で漸増投与した結果，40 mg/kg/日以上で，一般状態（下痢，嘔吐，皮膚の黄変など）に変化がみられ，試験終了時には体重，摂餌量が減少した。80 mg/kg/日では下痢，嘔吐が重症化し，160 mg/kg/日では状態悪化のため（液状便，嘔吐，活動性低下など），投与 1 日で中止された。

以上の結果から，カニクイザルにおける概略の致死量は 80～160 mg/kg/日であると判断された。

<u>アカゲザル</u>

アカゲザルに，ニンテダニブを 20，40，60，80 及び 120 mg/kg/日の用量で漸増投与した結果，60 mg/kg/日以上で，初回投与後に緑色を呈する着色便がみられ，さらに 80 mg/kg/日では投与 4 日後に嘔吐がみられた。120 mg/kg/日の初回投与後には嘔吐が発生し，投与 2 日以降，嘔吐，下痢，側臥位を呈し，体重減少を伴い状態悪化のため，投与 3 日に動物を切迫屠殺させた。以上の結果から，アカゲザルにおける概略の致死量は 120 mg/kg/日であると判断された。

反復投与毒性

動物種 投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見 （↑：増加，　↓減少）

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	マウス 13 週間 経口	10, 30, 100	全投与群 体重増加量↓ 30 mg/kg/日 赤血球数↓，ヘモグロビン↑，平均赤血球容積（MCV）↑，網状赤血球数↓，肝重量↓，骨端成長板肥厚，関節軟骨細胞腫脹 100 mg/kg/日 赤血球数↓，ヘモグロビン↑， MCV↑，網状赤血球数↓，肝重量↓，歯の障害，骨端成長板肥厚，関節軟骨細胞腫脹，黄体化卵胞，成熟黄体数減少 無毒性量（NOAEL）：<10 mg/kg/日
	ラット 26 週間 経口	5, 20, 80	5 mg/kg/日：NOAEL 20 mg/kg/日 赤血球数↓，血球容積（PCV） ↓，ヘモグロビン↓，器官重量↓（胸腺，副腎），肝細胞ヘモジデリン沈着，関節軟骨細胞腫脹，黄体縮小化/黄体数増加 80 mg/kg/日 途中屠殺，体重増加量↓，赤血球数↓，PCV↓，ヘモグロビン↓，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）↑，アルドラーゼ↑，グルタミン酸脱水素酵素↑，器官重量↓（胸腺，副腎），歯の障害，骨端板肥厚，肝細胞ヘモジデリン沈着，細胞数減少（骨髄，胸腺，脾臓），黄体縮小化／黄体数増加
	カニクザル 4 週間 経口	3, 15, 60	3 mg/kg/日：NOAEL 15 mg/kg/日 下痢，嘔吐 60 mg/kg/日 下痢，嘔吐，体重↓，赤血球数↓，ヘモグロビン↓，網状赤血球数↑，PCV↓，血小板数↑，ALT↑，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ↑，上皮萎縮（食道，舌及び皮膚），絨毛萎縮（小腸），細胞数減少（胸腺，リンパ節，脾臓，骨髄）
	カニクザル 13 週間 経口	3, 15, 30/20	3 mg/kg/日：NOAEL 15 mg/kg/日 体重/体重増加量↓，細胞数減少（骨髄），脂肪置換（骨髄） 30/20 mg/kg/日 体重↓，胸腺重量↓，細胞数減少（胸腺，骨髄），脂肪置換（骨髄）
	アカゲザル 52 週間 経口	10, 20, 60/45/30	10 mg/kg/日：NOAEL 全投与群 骨端板肥厚（薬理作用に関連する） ≥20 mg/kg/日 体重増加量↓ 60 mg/kg/日 投与 6 日目頃から液状便，活動性低下，背弯姿勢，嘔吐，歯肉の貧血，体重減少及び流涎が認められ，20 日間の休薬後，45 mg/kg/日，30 mg/kg/日に減量したが，下痢，流涎及び体重増加量減少が継続した。雌雄各 1 例を状態悪化のため，切迫屠殺した。アルブミン↓，総タンパク↓

副作用	日本人特発性肺線維症患者における副作用の発現率　66/76 例 ＝86.8 %			
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数
	下痢	51 （67.1 %）	肝酵素上昇	21 （27.6 %）
	食欲減退	11 （14.5 %）	体重減少	5 （6.6 %）
	悪心	9 （11.8 %）	血中ビリルビン上昇	1 （1.3 %）
		等		等
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社			

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 変更

化学名･別名		
構造式		
効能・効果	特発性肺線維症 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患	
用法・用量		
劇薬等の指定		
市販名及び有効成分・分量		
毒性		
副作用	副作用の発現率 特発性肺線維症患者（日本人） 66/76 例 = 86.8 % 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者 238/288 例=82.6%	
	［特発性肺線維症患者（日本人）］ 副作用の種類 例数 下痢 51 （67.1 %） 食欲減退 11 （14.5 %） 悪心 9 （11.8 %） 等	臨床検査値異常の種類 例数 肝酵素上昇 21 （27.6 %） 体重減少 5 （6.6 %） 血中ビリルビン上昇 1 （1.3 %） 等
	［全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者］ 副作用の種類 例数 下痢 197（68.4%） 悪心 71（24.7%） 嘔吐 51（17.7%） 等	臨床検査値異常の種類 例数 体重減少 20 （6.9 %） ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加 16 （5.6 %） γｰｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加 14 （4.9 %） 等
会社		

1.12 提出資料一覧表

第4部			
CTD No.		タイトル	評価/参考の別
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
	4.2.1.1-01	Inhibitory potency of Nintedanib (BIBF 1120) on mediator release by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with anti-CD3 or anti-CD3 in combination with anti-CD28.	評価
	4.2.1.1-02	Inhibitory potency of Nintedanib (BIBF 1120 ES) on mediator release by human T cells stimulated with anti-CD3 or anti-CD3 in combination with anti-CD28	評価
	4.2.1.1-03	Evaluation of Nintedanib in preclinical models of systemic sclerosis	評価
	4.2.1.1-05	Effects of Nintedanib on Cellular Model of SSc-ILD	評価
4.3 参考文献			
	4.3-01	Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 44, 208–19 (2014)	
	4.3-02	Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet 390, 1685–99 (2017)	
	4.3-03	Allanore Y, Simms R, Distler O, et al. Systemic sclerosis. Nat Rev Dis Primers 1, 15002 (2015).	
	4.3-04	Matucci-Cerinic M, Krieg T, Guillevin L, et al. Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry. Ann Rheum Dis 75, 1770–6 (2016)	
	4.3-05	Hudson M, Thombs BD, Steele R, et al. Clinical correlates of quality of life in systemic sclerosis measured with the World Health Organization Disability Assessment Schedule II. Arthritis Rheum 59, 279–84 (2008)	
	4.3-06	Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 69, 1809–15 (2010)	
	4.3-07	Baron M, Sutton E, Hudson M, et al. The relationship of dyspnoea to function and quality of life in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 67, 644–50 (2008)	
	4.3-08	Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study placebo group. Arthritis Rheum 63, 3078–85 (2011)	
	4.3-09	Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. PLoS One 11, e0163894 (2016)	
	4.3-10	Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? Arthritis Rheumatol 66, 1967–78 (2014)	
	4.3-11	Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. Nat Clin Pract Rheumatol 2, 134–44 (2006)	
	4.3-12	Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. Front Immunol 6, 272 (2015)	
	4.3-13	Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 24, 102–14 (2015)	
	4.3-14	Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, Garin-Chesa P, Bader G, Zoephel A, Quant J, Heckel A, Rettig WJ, BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res. 68, 4774-82 (2008)	
	4.3-15	Hilberg F, Tontsch-Grunt U, Baum A, Le AT, Doebele RC, Lieb S, et al, The triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinases. J Pharmacol Exp Ther 364 (3), 494 - 503 (2018)	
	4.3-16	Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, Karakiulakis G, Tamm M, Seidel P, Sun Q, Mandal J, Lardinois D, Lambers C, Roth M Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res (Lond) 15, 157 (2014)	
	4.3-17	Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, Kolb M, Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 45 (5), 1434 - 1445 (2015)	
	4.3-18	Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B, Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor, nintedanib, in experimental models of lung fibrosis. J Pharmacol Exp Ther 349, 209 - 220 (2014)	
	4.3-19	Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, Schuppan D, Valenzuela CD, Mentzer SJ, et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. Angiogenesis 20 (3), 359 - 372 (2017)	
	4.3-20	O'Reilly S, Hugle T, Laar JM van, T cells in systemic sclerosis: a reappraisal. Rheumatology (Oxford) 51, 1540 - 1549 (2012)	
	4.3-21	Huang J, Maier C, Zhang Y, Soare A, Dees C, Beyer C, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 76 (11), 1941 - 1948 (2017)	
	4.3-22	Akcora BO, Storm G, Prakash J, Bansal R, Tyrosine kinase inhibitor BIBF1120 ameliorates inflammation, angiogenesis and fibrosis in CCl4-induced liver fibrogenesis mouse model. Sci Rep 7, 44545 (2017)	
	4.3-23	Liu F, Wang L, Qi H, Wang J, Wang Y, Jiang W, Xu L, Liu N, Zhuang S, Nintedanib, a triple tyrosine kinase inhibitor, attenuates renal fibrosis in chronic kidney disease. Clin Sci 131 (16), 2125 - 2143 (2017)	
	4.3-24	Mathai SK, Gulati M, Peng X, Russell TR, Shaw AC, Rubinowitz AN, st al. Circulating monocytes from systemic sclerosis patients with interstitial lung disease show an enhanced profibrotic phenotype. Lab Invest. 2010;90 : 812-823.	
	4.3-25	Truchetet ME, Brembilla NC, Montanari E, Allanore Y, Chizzolini C. Increased frequency of circulating Th22 in addition to Th17 and Th2 lymphocytes in systemic sclerosis: association with interstitial lung disease. Arthritis Res Ther. 2011;13: R166.	

第5部			
CTD No.		タイトル	評価/参考の別
5.2 全臨床試験一覧表			
	5.2-01	臨床試験一覧表	
5.3 試験報告書及び関連情報			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
	5.3.3.4-01	Influence of bosentan on the pharmacokinetics of nintedanib in healthy male subjects	評価
	5.3.3.4-02	A Phase I trial to investigate the effect of nintedanib on the pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel in patients with non-small cell lung cancer This trial was prematurely discontinued	参考
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	5.3.4.2-01	Exposure-Response Analyses forNintedanib in Patients with Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)	参考
	5.3.4.2-02	Update on exposure-response analyses for nintedanib in IPF for efficacy (annual rate of decline in FVC and FVC % predicted) and safety (diarrhea and liver enzyme elevations) endpoints	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
	5.3.5.1-01	SENSCIS®: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with ‘Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease’(SSc-ILD)	評価
	5.3.5.1-02	Additional analyses on study 1199.214 for Japan submission	評価
	5.3.5.1-03	8-05-outputs-x1199p10-csap-r028–safety–topic–resp–tract–infection	評価
	5.3.5.1-04	8-05-outputs-x1199p10-csap-r017–msc–incidence–rate–analyses–safety	評価
	5.3.5.1-05	8-05-outputs-x1199p10-csap-r087-aut-[redacted]	参考
	5.3.5.1-06	outputs-x1199p10-csap_for-pmda-report	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書			
	5.3.5.4-01	3msu-1199-0225-published-output	参考
	5.3.5.4-02	8-05-outputs-x1199p10-csap-r024-aut-jap-3msur	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
	5.3.6-01	オフェブカプセル 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第6回）	参考
	5.3.6-02	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Ofev reporting interval: 16 Oct 2017 to 15 Oct 2018)	参考
5.4 参考文献			
	5.4-01	Dingemanse J, Schaarschmidt D, Giersbergen PLM van. Investigation of the mutual pharmacokinetic interactions between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and simvastatin. Clin Pharmacokinet 2003. 42(3):293-301	
	5.4-02	Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. Clin Pharmacokinet 2007. 46(2):133-157.	
	5.4-03	Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17beta-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. Contraception 2013. 87:706-727.	

	5.4-04	Shenfield GM. Oral contraceptives: are drug interactions of clinical significance? Drug Saf 1993. 9(1):21-37.
	5.4-05	Back DJ, Orme MLE. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. Clin Pharmacokinet 1990. 18(6):472-484.
	5.4-06	Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch- Grunt U, Garin-Chesa P, Bader G, Zoephel A, Quant J, Heckel A, Rettig WJ. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008;68(12):4774-4782.
	5.4-07	Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klueglich M, Bois RM du. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011;365(12):1079-1087.
	5.4-08	Richeldi L, et al, INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. New England Journal of Medicine, published on May 18, 2014; p. 2071-2082.
	5.4-09	Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? Arthritis and Rheumatology, Accepted Article, Accepted: May 08, 2014, doi: 10.1002/art.38702; 2014. p. 1967-1978.
	5.4-10	Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(Suppl 11):S98-S111.
	5.4-11	Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K, Zhang Y, Ramming A, Distler A, Gelse K, Distler O, Schett G, Wollin L, Distler JHW. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases, Published Online First 9 April 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207109; 2016. p. 883-890.
	5.4-12	Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, Laar JM van, Allanore Y, Distler O, EUSTAR Rituximab Study Group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Annals of the Rheumatic Diseases, Online First, published on January 17, 2014, doi: 10.1136/annrheumdis- 2013-204522; 2015. p. 1188-1194.
	5.4-13	Gyger G, Baron M. Systemic sclerosis: gastrointestinal disease and its management. Rheum Dis Clin North Am 2015;41(3):459-473.
	5.4-14	Paterniti MO, Bi Y, Rekic D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Annals of the American Thoracic Society, Article in Press, Published on 07-April-2017, doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-458OC; 2017. p. 1395-1402.
	5.4-15	Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet, Published Online April 13, 2017, doi: 10.1016/ S0140-6736(17)30933-9; 2017. p. 1685-1699.
	5.4-16	Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. Thorax, Online First, published on October 9, 2017, doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209701; 2018. p. 581-583.
	5.4-17	Hilberg F, Tontsch-Grunt U, Baum A, Le AT, Doebele RC, Lieb S, *et al.* The triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinases. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Fast Forward, Published on December 20, 2017, doi: 10.1124/jpet.117.244129; 2018. p. 494- 503.
	5.4-18	Swigris JJ, Wilson H, Esser D, Conoscenti CS, Stansen W, Leidy NK, et al. Psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS trials. BMJ Open Respir Res 2018;5(1):e000278

	5.4-19	Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. Lancet Respiratory Medicine, Published online September 14, 2018, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4; 2018.
	5.4-20	Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's respiratory questionnaire. Respir Med 1991;85(Suppl B):25-31.
	5.4-21	Choi SW, Victorson DE, Yount S, Anton S, Cella D. Development of a conceptual framework and calibrated item banks to measure patient- reported dyspnea severity and related functional limitations. Value Health 2011;14:291-306.
	5.4-22	Maurer B, Graf N, Michel BA, Mueller-Ladner U, Czirjak L, Denton CP, Tyndall A, Metzig C, Lanius V, Khanna D, Distler O, EUSTAR co-authors. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. Annals of the Rheumatic Diseases, Published Online First 30 June 2014, doi: 10.1136/annrheumdis- 2014-205226; 2015. p. 1124-1131.
	5.4-23	Khanna D, *et al.* Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-Penicillamine study. Ann Rheum Dis 2006;65(10):1325-1329.
	5.4-24	Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. Curr Opin Rheumatol 2012;24(2):165-170.
	5.4-25	Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med 2009;360(19): 1989-2003.
	5.4-26	Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972 - 2002. Ann Rheum Dis 2007;66(7):940-944.
	5.4-27	Hinchcliff ME, Beaumont JL, Carns MA, Podlusky S, Thavarajah K, Varga J, Cella D, Chang RW. Longitudinal evaluation of PROMIS-29 and FACIT-dyspnea short forms in systemic sclerosis. Journal of Rheumatology, Published online before print November 1, 2014, doi: 10.3899/jrheum.140143; 2015. p. 64-72.
	5.4-28	Hoogen F van den, *et al.* 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013;65(11):2737- 2747.
	5.4-29	Hinchcliff M, Beaumont JL, Thavarajah K, Varga J, Chung A, Podlusky S, Carns M, Chang RW, Cella D. Validity of two new patient-reported outcome measures in systemic sclerosis: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Health Profile and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea short form. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(11):1620- 1628.
	5.4-30	Johnson SR, Hawker GA, Davis AM. The Health Assessment Questionnaire disability index and Scleroderma Health Assessment Questionnaire in scleroderma trials: an evaluation of their measurement properties. Arthritis Care Res 2005;53(2):256-262.
	5.4-31	Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol 2005;23(Suppl 39):S14-S18.
	5.4-32	Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Wong WK, Seibold JR, Postlethwaite AE, Khanna D, Investigators of the Human Recombinant Relaxin and Oral Bovine Collagen Clinical Trials. Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis-assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford) 2009;48(9):1143-1146.
	5.4-33	Tashkin DP, *et al.* Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 2006;354(25):2655-2666.
	5.4-34	Assassi S, Sharif R, Lasky RE, McNearney TA, Estrada-Y-Martin RM, Draeger H, Nair DK, Fritzler MJ, Reveille JD, Arnett FC, Mayes MD, GENISOS Study Group. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. Arthritis Res Ther 2010;12(5):R166

	5.4-35	Amjadi S, Maranian P, Furst DE, Clements PJ, Wong WK, Postlethwaite AE, Khanna PP, Khanna D, Investigators of the D-Penicillamine, Human Recombinant Relaxin, and Oral Bovine Type I Collagen Clinical Trials. Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials: analysis of three large multicenter, double-blind, randomized controlled trials. Arthritis Rheum 2009;60(8):2490-2498.
	5.4-36	Pope J, McBain D, Petrlich L, Watson S, Vanderhoek L, Leon F de, Seney S, Summers K. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof- of-concept pilot study at a single center. Arthritis Rheum 2011;63(11): 3547-3551.
	5.4-37	Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Janet Stocks on behalf of the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3 - 95 year age range: the global lung function 2012 equations: report of the Global Lung Function Initiative (GLI), ERS task force to establish improved lung function reference values. Eur Respir J 2012;40(6):1324-1343.
	5.4-38	Clements PJ, *et al.* Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. J Rheumatol 1993;20(11):1892-1896.
	5.4-39	Gleevec (imatinib mesylate) tablets for oral use (Novartis) (U.S. prescribing information, revised 12/2008). 2008
	5.4-40	Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, Wells AU, Denton CP. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol 2014;66(6):1625-1635.
	5.4-41	McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, Tan FK, Zhou X, Ahn C, Feghali-Bostwick CA, Fritzler M, Arnett FC, Mayes MD. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis Care Res 2007; 57(2):318-326.
	5.4-42	Khanna D, Saggar R, Mayes MD, Abtin F, Clements PJ, Maranian P, Assassi S, Saggar R, Singh RR, Furst DE. A one-year, phase I/IIa, open- label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis- associated active interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2011;63(11):3540-3546.
	5.4-43	Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Poelzleitner D, Burghuber OC, Tscholakoff D. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. Radiology 1990;176(3):755-759.
	5.4-44	Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum 2003;48(8): 2246-2255.
	5.4-45	Tyndall AJ, *et al.* Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 2010;69:1809-1815.
	5.4-46	Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, Dijk AP van, Laar JM van, Bootsma H, Hal PTW van, Hoogen FHJ van den, Daele PLA van. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in the Netherlands: an epidemiological study. Ann Rheum Dis 2009;68(6):961-965.
	5.4-47	Beretta L, Santaniello A, Lemos A, Masciocchi M, Scorza R. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2007;46(2):296-301.
	5.4-48	Khanna D, Berrocal VJ, Giannini EH, Seibold JR, Merkel PA, Mayes MD, *et al.* The American College of Rheumatology provisional composite response index for clinical trials in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol 2016;68(2):299-311.
	5.4-49	Frantz C, Avouac J, Distler O, Amrouche F, Godard D, Kennedy AT, *et al.* Impaired quality of life in systemic sclerosis and patient perception of the disease: a large international survey. Semin Arthritis Rheum 2016;46:115- 123.

	5.4-50	Merkel PA, Silliman NP, Clements PJ, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, et al, Scleroderma Clinical Trials Consortium. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma: an individual patient meta-analysis of 629 subjects with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2012;64(40):3420-3429.
	5.4-51	Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 2000;43(11):2437-2444.
	5.4-52	Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(4):519- 524.
	5.4-53	Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al, Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med 2016;4:708-719.
	5.4-54	Saketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, Khanna D, Dellaripa PF, Distler O, *et al.* Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. Thorax 2014;69:428-436.
	5.4-55	Wiese AB, Berrocal VJ, Furst DE, Seibold JR, Merkel PA, Mayes MD, *et al.* Correlates and responsiveness to change of measures of skin and musculoskeletal disease in early diffuse systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(11):1731-1739.
	5.4-56	Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1212-1216.
	5.4-57	Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al, EUSTAR Coauthors. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. Plos One 2016;11(10):e0163894
	5.4-58	Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B, *et al.* Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. Arthritis Rheum 2000;43(11):2445-2454.
	5.4-59	Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black CM, *et al.* Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. Arthritis Rheum 2007;56(7):2422-2431.
	5.4-60	Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, *et al.* Short term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatology, Accepted Article, Accepted manuscript online: 20 April 2017, doi: 10.1002/art.40130; 2017.
	5.4-61	Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al, EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2017;76:1327-1339.
	5.4-62	Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, *et al.* Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. N Engl J Med 2018;378(1):35-47.
	5.4-63	Gordon J, Udeh U, Doobay K, Magro C, Wildman H, Davids M, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 24-month open-label, extension phase, single-centre trial. Clin Exp Rheumatol 2014;32(Suppl 86):S189-S193.
	5.4-64	Methotrexate tablets, USP (DAVA Pharmaceuticals) (prescribing information, rev. 01/16). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008085s066lbl. pdf (access date: 8 June 2018); 2016.
	5.4-65	Varga J, Denton CP, Wigley FM, editors. Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management. https://www.springer.com/us/book/9781461490272 (access date: 5 September 2018) ; New York: Springer; 2012.
	5.4-66	Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al, Scleroderma Clinical Trials Consortium, World Scleroderma Foundation. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. J Scleroderma Rel Disord 2017;2(1):11-18.

	5.4-67	Khanna D, Lin CJF, Kuwana M, Allanore Y, Batalov A, Butrimiene I, *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial. ACR/ARHP Sci Mtg 2018, 82nd Ann Mtg of the American College of Rheumatology and 53rd Ann Mtg of the Association of Rheumatology Health Professionals, Chicago, 19 - 24 Oct 2018. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl 10)
	5.4-68	Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. Eur Respir Rev 2018;27:170102
	5.4-69	Distler O, Allanore Y, Denton CP, Kuwana M, Matucci-Cerinic M, Pope JE, et al. Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study (RISE-SSc). ACR/ARHP Sci Mtg 2018, 82nd Ann Mtg of the American College of Rheumatology and 53rd Ann Mtg of the Association of Rheumatology Health Professionals, Chicago, 19 - 24 Oct 2018. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl 9)
	5.4-70	Khanna D, Spino C, Bush E, Johnson S, Chung L, Molitor J, et al. Abatacept vs. placebo in early diffuse cutaneous systemic sclerosis - results of a phase 2 investigator initiated, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized controlled trial study. ACR/ARHP Sci Mtg 2018, 82nd Ann Mtg of the American College of Rheumatology and 53rd Ann Mtg of the Association of Rheumatology Health Professionals, Chicago, 19- 24 Oct 2018. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl 9)
	5.4-71	Sobanski V, Vries-Bouwstra J de, Hoffmann-Vold AM, Huscher D, Alves M, Matucci-Cerinic M, et al, EUSTAR. Association of short-term longitudinal changes in clinical and physiologic variables with overall survival in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. ACR/ARHP Sci Mtg 2018, 82nd Ann Mtg of the American College of Rheumatology and 53rd Ann Mtg of the Association of Rheumatology Health Professionals, Chicago, 19 - 24 Oct 2018 (Poster). 2018
	5.4-72	Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghiade M, *et al.* Cardiac involvement and treatment-related mortality after non- myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. Lancet 2013;381:1116-1124.
	5.4-73	Keir LS, Firth R, Aponik L, Feitelberg D, Sakimoto S, Aguilar E, et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. J Clin Invest 2017;127(1):199-214.
	5.4-74	Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. Annals of the Rheumatic Diseases, First published November 8, 2018, doi:10.1136/annrheumdis-2018-213708; 2018.
	5.4-75	Wernig G, Chen SY, Cui L, Neste C van, Tsai JM, Kambham N, et al. Unifying mechanism for different fibrotic diseases. Proc Natl Acad Sci USA 2017;114(18):4757-4762.
	5.4-76	Kwakkenbos L, Delisle VC, Fox RS, Gholizadeh S, Jewett LR, Levis B, et al. Psychosocial aspects of scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 2015;41:519-528.
	5.4-77	Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. J Scleroderma Rel Disord 2016;1(3):247-256.
	5.4-78	Chu SY, Chen YJ, Liu CJ, Tseng WC, Lin MW, Hwang CY, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. Am J Med 2013;126(11):982-988.
	5.4-79	Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, Alunno A, Terenzi R, Luccioli F, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. Ann Transl Med 2015;3(1):8
	5.4-80	Ali H, Ng KR, Low AH. A qualitative systematic review of the prevalence of coronary artery disease in systemic sclerosis. Int J Rheum Dis 2015;18(3):276-286.
	5.4-81	Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2013;72(7):1188-1193.

	5.4-82	CellCept (mycophenolate mofetil capsules, mycophenolate mofetil tablets), CellCept oral suspension (mycophenolate mofetil for oral suspension), CellCept intravenous (mycophenolate mofetil hydrochloride for injection) (Roche), Rx only (US prescribing information). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050722s021,05 0723s019, 050758s019,050759s024lbl.pdf (access date: 7 December 2018); 2009.
	5.4-83	Khanna D, Clements PJ, Volkmann ER, Wilhalme H, Tseng C, Furst DE, et al. Minimal clinically important differences for the modified Rodnan skin score: results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). Arthritis Res Ther 2019;21:23
	5.4-84	Bois RM du, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Raghu G, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, King TE. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 184 (4), 459 - 466 (2011)
	5.4-85	Bois RM du, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase 3 trials. Am J Respir Crit Care Med 186 (8), 712 - 715 (2012)
	5.4-86	Liu F, Wang L, Qi H, Wang J, Wang Y, Jiang W, *et al.* Nintedanib, a triple tyrosine kinase inhibitor, attenuates renal fibrosis in chronic kidney disease. Clinical Science, Accepted Manuscript, Jun 23, 2017, doi: 10.1042/CS20170134; 2017. p. 2125-2143.
	5.4-87	Huang J, Maier C, Zhang Y, Soare A, Dees C, Beyer C, *et al.* Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases, Online First, published on September 15, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823; 2017. p. 1941-1948.
	5.4-88	Akcora BO, Storm G, Prakash J, Bansal R. Tyrosine kinase inhibitor BIBF1120 ameliorates inflammation, angiogenesis and fibrosis in CCl4- induced liver fibrogenesis mouse model. Sci Rep 2017;7:44545
	5.4-89	Latsi PI, Bois RM du, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med 168, 531 - 537 (2003)
	5.4-90	Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 168, 538 - 542 (2003)
	5.4-91	Hubbard RB, Smith C, Jeune I le, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population- based study. Am J Respir Crit Care Med 2008;178(12):1257-1261.
	5.4-92	Verheul HMW, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer 7, 475 - 485 (2007)
	5.4-93	Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Hayflinger DC, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. J Med Econ 2012;15(5):829-835.
	5.4-94	Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population based study. Chest, online first, August 14, 2014, doi: 10.1378/chest.14-0041; 2015. p. 150-156.
	5.4-95	Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 2015;24:102-114.
	5.4-96	Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. J Dermatol 2018;45:633-691.
	5.4-97	Suliman Y A, et al: Brief Report: Pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol 67 (12): 3256-3261, 2015

5.4-98	Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, Tseng C, Furst DE, Kim GH, et al. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Articles in Press, Published on 03-November-2017, doi: 10.1164/rccm.201709-1845OC; 2018. p. 644-652

提出しない資料一覧

CTD No.	タイトル
M3	**品質に関する文書**
M4	**非臨床試験報告書**
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
M5	**臨床試験報告書**
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2	非対照試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.7	患者データー覧表及び症例記録