

オフエブ[®]カプセル 100mg
オフエブ[®]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 April 2020	Page 1 of 10
Proprietary confidential information © 2020 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	

目 次

目 次	2
略号一覧表	3
1. 起原又は発見の経緯	4
2. 進行性線維化を伴う間質性肺疾患について	5
2.1 対象疾患	5
2.2 現行の治療	5
3. 開発の経緯	7
4. 医薬品優先審査品目該当性相談	8
5. 申請効能以外での開発状況	8
6. 参考文献	9

略号一覧表

IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
SSc-ILD	Systemic sclerosis-interstitial lung disease	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
DPLD	Diffuse parenchymal lung disease	びまん性肺疾患
PF-ILD	Progressive fibrosing ILD	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常性間質性肺炎
QOL	Quality of life	患者の生活の質

1. 起原又は発見の経緯

ニンテダニブは、血管内皮細胞増殖因子受容体 (VEGFR)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR)、Src ファミリーキナーゼ (Src, Lck, Lyn) [CTD5.4-28_P08-08684] 及びコロニー刺激因子 1 受容体を含む、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。これらのキナーゼ及びそれらの下流のシグナル伝達経路はいずれも線維性組織リモデリングの発症に関与していることが明らかになっている。

ニンテダニブは推奨用量 150 mg 1 日 2 回投与 (bid) で、70 を超える国で特発性肺線維症 (IPF) の治療薬として承認されている (国内商品名：オフエブ、国内承認：2015 年 7 月 3 日)。

また、ニンテダニブは、複数の癌の治療薬としても治験が実施され、一次化学療法後の成人の局所進行、転移性又は局所再発性非小細胞肺がんのうち、組織学的に腺癌に分類される型の治療薬として、ドセタキセルとの併用療法、推奨用量 200 mg 1 日 2 回が数カ国で承認 (日本では未承認) を取得している (製品名 Vargatef®)。

さらに、ニンテダニブは、広範な全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 (SSc-ILD) を対象に SENSICIS® 試験で検討された。SSc 患者では、進行性の肺線維化は、罹病率や死亡に関連するよくみられる合併症の 1 つである。IPF と同様に、ニンテダニブ投与によって、FVC の年間減少率でプラセボに対して 44% の低下抑制が認められ、安全性プロファイルは IPF と同様であった。この試験結果に基づき、2019 年 4 月 18 日付で、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を国内で行い、2019 年 12 月 20 日付で承認された。

2. 進行性線維化を伴う間質性肺疾患について

2.1 対象疾患

間質性肺疾患（interstitial lung disease : ILD, びまん性肺疾患 [diffuse parenchymal lung disease : DPLD] とも表現される）は 200 を超える肺疾患を包含する大きなグループで捉えられる。特発性肺線維症（IPF）は、最もよく知られている進行性線維化を伴う間質性肺疾患（progressive fibrosing ILD : PF-ILD）である一方で、IPF 以外に、病態のある時点において進行性の線維化がみられ、異なる臨床的診断名となる患者群が存在する。こういった患者での経過は、IPF に類似しており、進行性の肺の線維化で定義付けられ、免疫修飾作用を持つ薬剤を適応外で用いても呼吸器症状の悪化、肺機能の低下がみられ、最終的には早期に死に至る [CTD5.4-05_P17-10582, CTD5.4-06_P18-04729, CTD5.4-08_P19-01738, CTD5.4-23_R19-0854]。異なる分類の ILD の現在入手可能なデータから、高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）での線維化パターンが主に予後に関与し [CTD5.4-46_R06-4129, CTD5.4-15_R15-3262, CTD5.4-18_R16-0553, CTD5.4-17_R16-0496, CTD5.4-19_R16-0560, CTD5.4-20_R16-0756, CTD5.4-14_R14-3529]、通常性間質性肺炎（UIP）パターンがみられる場合、他の線維化パターンよりも進行が速いと示唆されている [CTD5.4-16_R15-3264, CTD5.4-14_R14-3529]。

これら患者では、肺の傷害に対する反応として、線維形成がみられ、もとの傷害原因や初期の臨床反応とは関係なく、自己継続的に線維化が進行するという仮説がある [CTD5.4-05_P17-10582]。抗線維化薬が、PF-ILD 患者でのこういった病態過程での進行を緩やかにすると考えられる。IPF に対するニンテダニブ及びピルフェニドン以外には PF-ILD を対象に承認された治療薬はない。IPF と他の PF-ILD は病態生理学的及び臨床的に類似性がみられることから、ニンテダニブは、両者に共通する進行性線維化の病因メカニズムの最終段階に作用することが期待され、ニンテダニブの IPF で示された有効性、すなわち病態の進行抑制が PF-ILD 患者でも同様であると考えられた。

また、こういった患者での経過は、IPF に類似しており、進行性の肺の線維化で定義付けられ、免疫修飾作用を持つ薬剤を適応外で用いても呼吸器症状の悪化、肺機能の低下がみられ、最終的には早期に死に至る [CTD5.4-05_P17-10582, CTD5.4-06_P18-04729, CTD5.4-08_P19-01738, CTD5.4-23_R19-0854]。PF-ILD は、患者を衰弱させていく疾患であり、患者の生活の質（quality of life [QOL]）及び健康を脅かす。

2.2 現行の治療

IPF には、疾患進行抑制のために用いられる薬剤として、ニンテダニブ及びピルフェニドンが承認されている。他の PF-ILD には承認された薬剤はなく、IPF 及び SSc-ILD 以外の ILD のための国際的な治療ガイドラインもない [CTD5.4-25_R19-2487]。よって、臨床では、コルチコステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス（日本では、PM/DM-ILD に対して承認されている）、シクロスポリン、リツキシマブといった免疫修飾作用を持つ薬剤が適応外で使用されている。免疫修飾薬が、IPF 以外の線維化がみられる ILD で使用されている一方で、ILD に対するこれら薬剤の有効性及び安全性は確立していない

[CTD5.4-43_P19-04412]。患者に対し免疫修飾薬のベネフィットがないと予測された場合、治療に携わる医師には、治療選択肢として薬剤以外の治療法のみしかない。

したがって、PF-ILD 患者の治療に際し、安全で有効な治療薬は急を要する医療ニーズである [CTD5.4-07_P18-12316]。

3. 開発の経緯

PF-ILD 患者でのニンテダニブの有効性及び安全性は、1 つの大規模第 III 相国際共同試験（1199.247 試験：INBUILD[®]試験）で評価した [CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552]。本試験は、多施設多国間、前向き、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照検証試験であった。本試験は医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH GCP）及び参加各国の規制要件に従い、各国の規制当局並びに医療機関を含む関連する倫理委員会及び治験審査委員会の確認及び承認後に実施した。開発の経緯図を図 3: 1 に示す。

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。

資料の種類		20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	CTDモジュール
非臨床	薬理試験								4.2.1.1
臨床	第III相 有効性及び安全性試験 (1199.247)								5.3.5.1

図 3: 1 開発の経緯図

なお、1199.247 試験で途中中止でない患者では、継続する非盲検試験（1199.248 試験）への参加が可能であった。該当する患者は、本継続試験で非盲検下でのニンテダニブ投与を開始している。

今般、国内において、表 3:1 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、欧州及び米国では、それぞれ 20■年■月及び 2019 年 9 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 [CTD1.6-03, CTD1.6-04 参照]。

表 3: 1 申請内容

申請品目	オフエブカプセル 100 mg, オフエブカプセル 150 mg
効能・効果（案）	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
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。

4. 医薬品優先審査品目該当性相談

ニンテダニブエタンスルホン酸塩は、1199.247 試験の試験成績に基づき、20 年 月 日付で、「予定される効能又は効果：進行性線維化を伴う間質性肺疾患」として、相談を申請した。2019 年 12 月 4 日に優先審査に指定された（薬生薬審発 1204 第 5 号）。

5. 申請効能以外での開発状況

全身性強皮症に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（1199.214 試験）が実施された。この試験結果に基づき、2019 年 4 月 18 日付で、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を国内で行い、2019 年 12 月 20 日付で承認された。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（1199.225 試験）が実施されている。

6. 参考文献

- P17-10582 Flaherty KR, Brown KK, Wels AU, et al. Design of the PF-ILD trial: a doubleblind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. *BMJ Open Respir Res* 2017;4:e000212.
- P18-04729 Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ on behalf of the IPF Consensus Working Group. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51:1800692.
- P18-12316 Richeldi L, Varone F, Bergna M et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev* 2018;27:180074.
- P19-01738 Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Resp Rev* 2019;28:180100.
- R14-3529 Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax* 2014;69(3):216-222.
- R15-3262 Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. *Chest* 2014;146(3):775-785.
- R15-3264 Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35(6):1322-1328.
- R16-0496 Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2013;144(5):1644-1651.
- R16-0553 Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2008;134(1):133-138.
- R16-0560 Lynch DA, Godwin JD, Safran S et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(4):488-493.
- R16-0756 Moguloc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Greater Manchester Pulmonary Fibrosis Consortium. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:103-108.
- R19-0854 Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Resp Res (Lond)* 2019;20(1):57.
- R19-2487 Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A et al. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Current Practice in Diagnosis and Management. *Curr Med Res Opin* 2019. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
- P08-08684 Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008. 68(12):4774-4782.
- P19-04412 Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Adv Ther* 2019. DOI: 10.1007/s12325-019-00992-9.

R06-4129

Jegal Y, Kim DS, Shim TS et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:639-644.

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 : 9 April 2020	Page 1 of 5
Proprietary confidential information © 2020 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	

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.....	5

1. 外国における使用状況

ニンテダニブは、2019年4月現在、Ofevの販売名で、特発性肺線維症（IPF）を適応として70カ国以上で承認されている。国内においても、オフエブカプセル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、非小細胞肺癌（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2019年2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。

進行性線維化を伴う間質性肺疾患の適応については、欧州で2020年1月、米国で2019年9月にベーリンガーインゲルハイム社が承認申請し、米国で2020年3月9日に承認されている。

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。
	-	2019年2月27日 / -	-	成人の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の治療	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。（変更箇所のみ）

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
	-	20 年 月 日 / -	-		-
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 含有する 150 mg : ニンテダニブと して 150 mg を 含有する	Ofev は特発性 肺線維症 (IPF) の治療を効能・ 効果とするキナ ーゼ阻害剤であ る	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。 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)
	-	2019 年 9 月 9 日/2020 年 3 月 9 日	-	Ofev は進行性 線維化を伴う間 質性肺疾患の治 療を効能・効果 とするキナーゼ 阻害剤である	-

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

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 (1)	3/2020
Dosage and Administration, Testing Prior to OFEV Administration (2.1)	9/2019
Warnings and Precautions (5)	3/2020

INDICATIONS AND USAGE

OFEV is a kinase inhibitor indicated for:

- Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). (1.1)
- Treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype (1.2)
- Slowing the rate of decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). (1.3)

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 ($\geq 5\%$) 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: 3/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis
- 1.2 Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype
- 1.3 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

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis

14.2 Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype

14.3 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 Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype

OFEV is indicated for the treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype [see *Clinical Studies* (14.2)].

1.3 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 (Study 1, Study 2, and Study 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 chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype study (Study 5), the majority (95%) of patients with ALT and/or AST elevations had elevations less than 5 times ULN and the majority (94%) 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 (Study 1, Study 2, and Study 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 chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype study (Study 5), diarrhea was reported in 67% versus 24% of patients treated with OFEV and placebo, respectively [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Diarrhea led to permanent dose reduction in 16% of patients treated with OFEV compared to less than 1% of placebo-treated patients. Diarrhea led to discontinuation of OFEV in 6% 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 to 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 dose reduction or 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 (Study 1, Study 2, and Study 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 chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype study (Study 5), nausea was reported in 29% versus 9% and vomiting was reported in 18% versus 5% 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 (Study 1, Study 2, and Study 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 chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype study (Study 5), nausea led to discontinuation of OFEV in less than 1% 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 (Study 1, Study 2, and Study 3), arterial thromboembolic events were reported in 2.5% of patients treated with OFEV and less than 1% 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 less than 1% of placebo-treated patients. In the chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype study (Study 5), arterial thromboembolic events were reported in less than 1% of patients in both treatment arms. Myocardial infarction was observed in less than 1% of patients in both treatment arms. 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 (Study 1, Study 2, and Study 3), bleeding events were reported in 10% of patients treated with OFEV and in 7% of patients treated with placebo. In the chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype study (Study 5), bleeding events were reported in 11% of patients treated with OFEV and in 13% 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 clinical trials, epistaxis was the most frequent bleeding event reported.

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 (Study 1, Study 2, and Study 3), gastrointestinal perforation was reported in less than 1% of patients treated with OFEV, compared to 0 cases in the placebo-treated patients. In the chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype study (Study 5), gastrointestinal perforation was not reported in any patients in any treatment arm. 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, 332 patients with chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype, 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 (Study 2 and Study 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 Study 1, Study 2, and Study 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%). Alopecia was also reported in more patients treated with OFEV than placebo (0.8% vs. 0.4%).

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%), and in 15 (28%) versus 7 (14%) patients 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)].

Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype

OFEV was studied in a phase 3, double-blind, placebo-controlled trial (Study 5) in which 663 patients with chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype were randomized to receive OFEV 150 mg twice daily (n=332) or placebo (n=331) for at least 52 weeks. At 52 weeks, the median duration of exposure was 12 months for patients in both treatment arms. Subjects ranged in age from 27 to 87 years (median age of 67 years). The majority of patients were Caucasian (74%) or Asian (25%). Most patients were male (54%).

The most frequent serious adverse event reported in patients treated with OFEV, more than placebo, was pneumonia (4% vs. 3%). Adverse events leading to death were reported in 3% of patients treated with OFEV and in 5% of patients treated with placebo. No pattern was identified in the adverse events leading to death.

Adverse reactions leading to permanent dose reductions were reported in 33% 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 (16%).

Adverse reactions leading to discontinuation were reported in 20% of OFEV-treated patients and 10% of placebo-treated patients. The most frequent adverse reaction that led to discontinuation in OFEV-treated patients was diarrhea (6%).

The safety profile in patients with chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype treated with OFEV was consistent with that observed in IPF patients. In addition, the following adverse events were reported in OFEV more than placebo in chronic progressive fibrosing ILD: nasopharyngitis (13% vs. 12%), upper respiratory tract infection (7% vs 6%), urinary tract infection (6% vs. 4%), fatigue (10% vs. 6%), and back pain (6% vs. 5%).

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 $\geq 5\%$ 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.

In addition, alopecia was reported in patients treated with OFEV, more than placebo (1.4% vs. 1.0%).

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 sternbrae (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 (Study 1, Study 2, and Study 3), 61% were 65 and over, while 16% were 75 and over. In the chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype clinical study (Study 5), 61% were 65 and over, while 19% were 75 and older. In SSc-ILD (Study 4), 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.

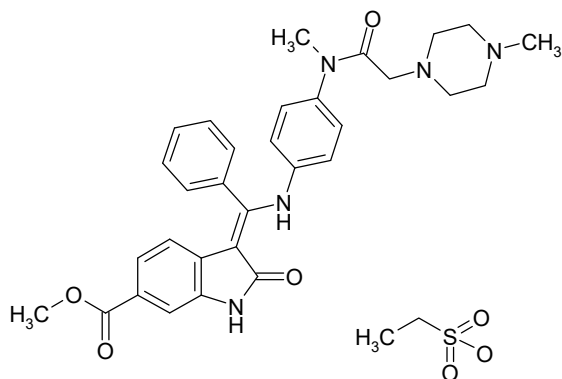
10 OVERDOSAGE

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 FLT-3 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 chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype, 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 CYP3A4 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 [¹⁴C] 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-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-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 [NCT00514683]) and two phase 3 studies (Study 2 [NCT01335464] and Study 3 [NCT01335477]). These were randomized, double-blind, placebo-controlled studies comparing treatment with OFEV 150 mg twice daily to placebo for 52 weeks.

Study 2 and Study 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 Study 2 and Study 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 FEV₁/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 Study 1, Study 2, and Study 3^a

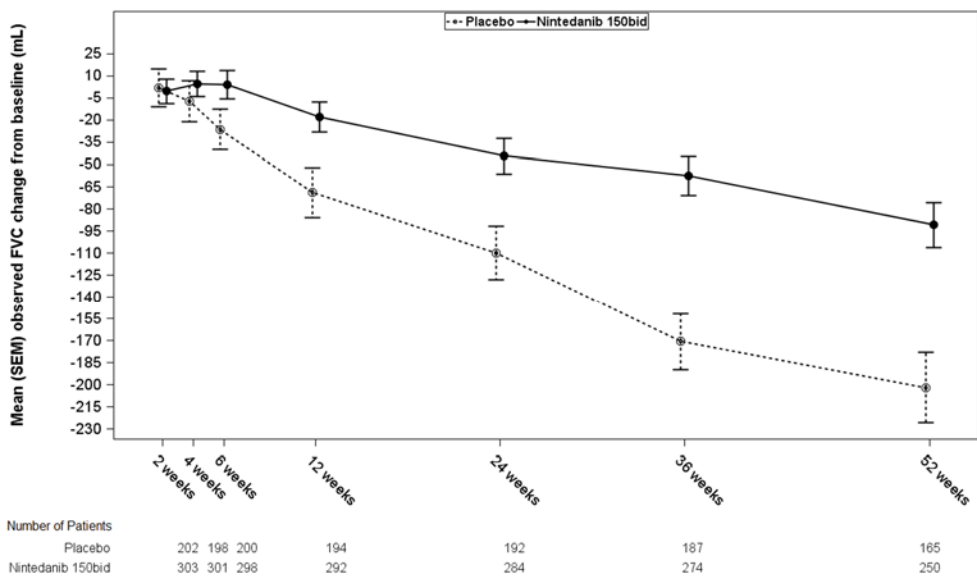
	Study 1		Study 2		Study 3	
	OFEV 150 mg twice daily	Placebo	OFEV 150 mg twice daily	Placebo	OFEV 150 mg twice daily	Placebo
Number of analyzed patients	84	83	309	204	329	219
Rate ^a of decline over 52 weeks	-60	-191	-115	-240	-114	-207
Comparison vs placebo Difference ^b	131		125		94	
95% CI	(27, 235)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

^aRandomized set in Study 1; treated set in Study 2 and Study 3

^bEstimated 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 Study 1 and Study 3.

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

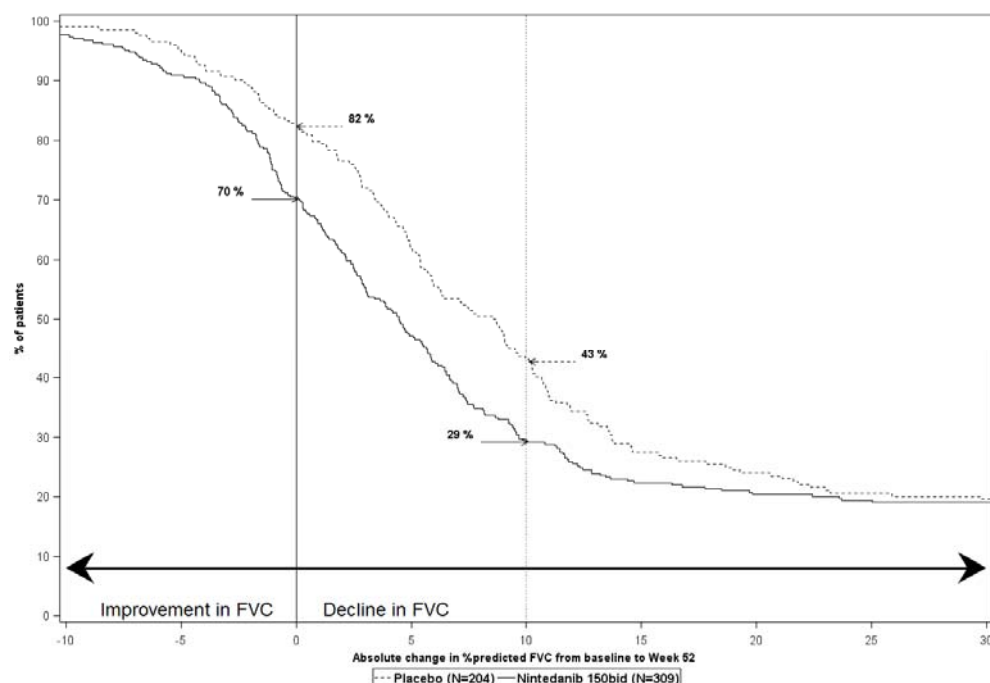


bid = twice daily

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 $\geq 0\%$ decline or $\geq 10\%$ 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

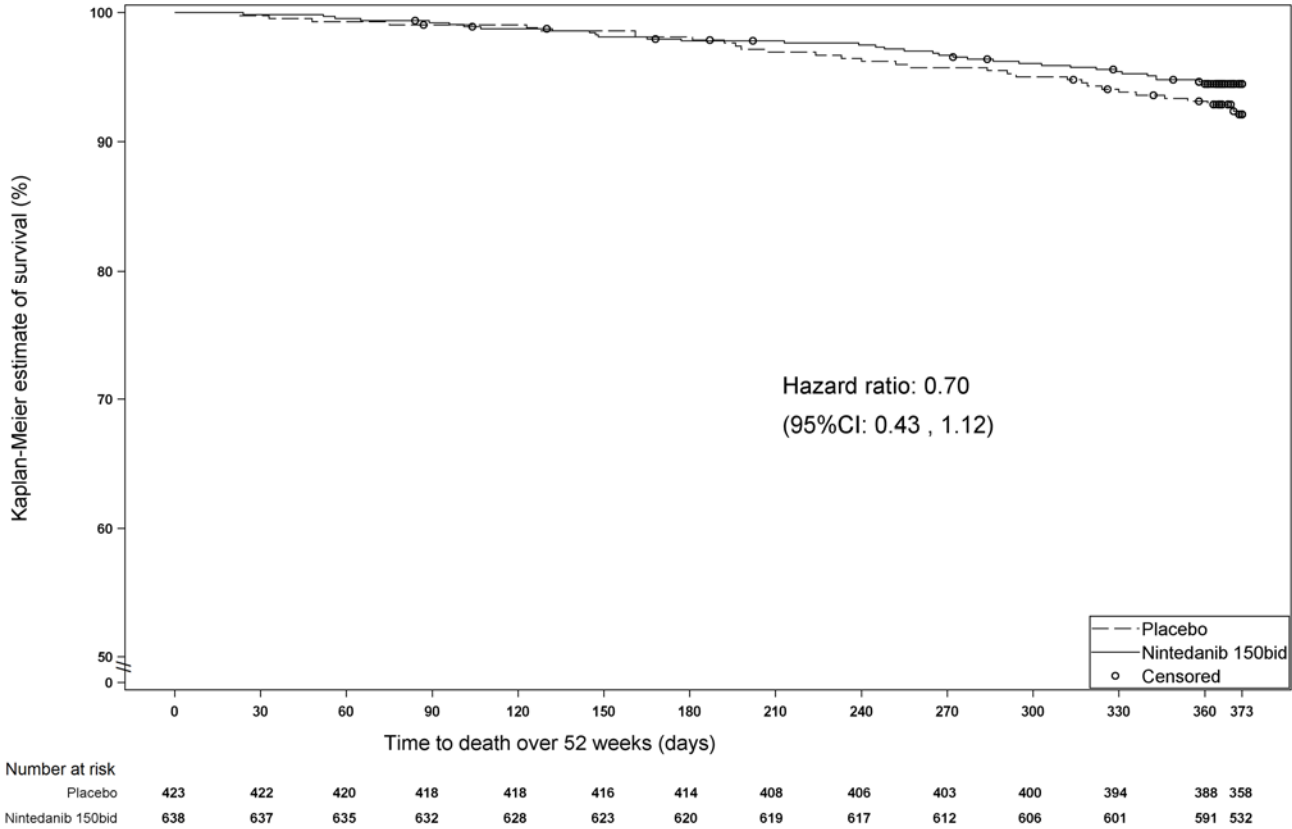
Time to First Acute IPF Exacerbation

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 Study 2 and Study 3. In Study 1 (investigator-reported) and Study 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 Study 2 and Study 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: Study 2 and Study 3



bid = twice daily

14.2 Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype

The clinical efficacy of OFEV has been studied in patients with chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (Study 5 [NCT02999178]). A total of 663 patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either OFEV 150 mg twice daily or matching placebo for at least 52 weeks. Randomization was stratified based on high resolution computed tomography (HRCT) fibrotic pattern as assessed by central readers: 412 patients with UIP-like HRCT pattern and 251 patients with other HRCT fibrotic patterns were randomized. There were 2 co-primary populations defined for the analyses in this trial: all patients (the overall population) and patients with HRCT with UIP-like HRCT fibrotic pattern.

The primary endpoint was the annual rate of decline in FVC (in mL) over 52 weeks. Other endpoints included time to first acute ILD exacerbation and time to death.

Patients with a clinical diagnosis of a chronic fibrosing ILD were selected if they had relevant fibrosis (greater than 10% fibrotic features) on HRCT and presented with clinical signs of progression (defined as FVC decline $\geq 10\%$, FVC decline $\geq 5\%$ and $<10\%$ with worsening symptoms or imaging, or worsening symptoms and worsening imaging all in the 24 months prior to screening). Patients were required to have an FVC greater than or equal to 45% of predicted and a DLCO 30% to less than 80% of predicted. Patients were required to have progressed despite management deemed appropriate in clinical practice by investigators for the patient’s relevant ILD.

Patients with IPF, relevant airways obstruction (i.e., pre-bronchodilator FEV1/FVC less than 0.7), or significant pulmonary hypertension 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. Patients were also excluded if they received other investigational therapy, previous treatment with nintedanib or pirfenidone, azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, tacrolimus, oral corticosteroids greater than 20 mg/day, or the combination of oral corticosteroids + azathioprine + n-acetylcysteine within 4 weeks of randomization, cyclophosphamide within 8 weeks prior to randomization, or rituximab within 6 months.

The majority of patients were Caucasian (74%) or Asian (25%). Patients were mostly male (54%) and had a mean age of 66 years and a mean FVC percent predicted of 69%, and 49% were never-smokers. The underlying clinical ILD diagnoses in groups represented in the trial were hypersensitivity pneumonitis (26%), autoimmune ILDs (26%), idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (19%), unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia (17%), and other ILDs (12%).

Annual Rate of Decline in FVC

There was a statistically significant reduction in the annual rate of decline in FVC (in mL) over 52 weeks in patients receiving OFEV compared to patients receiving placebo. The annual rate of decline in FVC (in mL) over 52 weeks was significantly reduced by 107 mL in patients receiving OFEV compared to patients receiving placebo. Results in the subpopulations of patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern and patients with other fibrotic patterns (Other HRCT) are included with the overall population in Table 4.

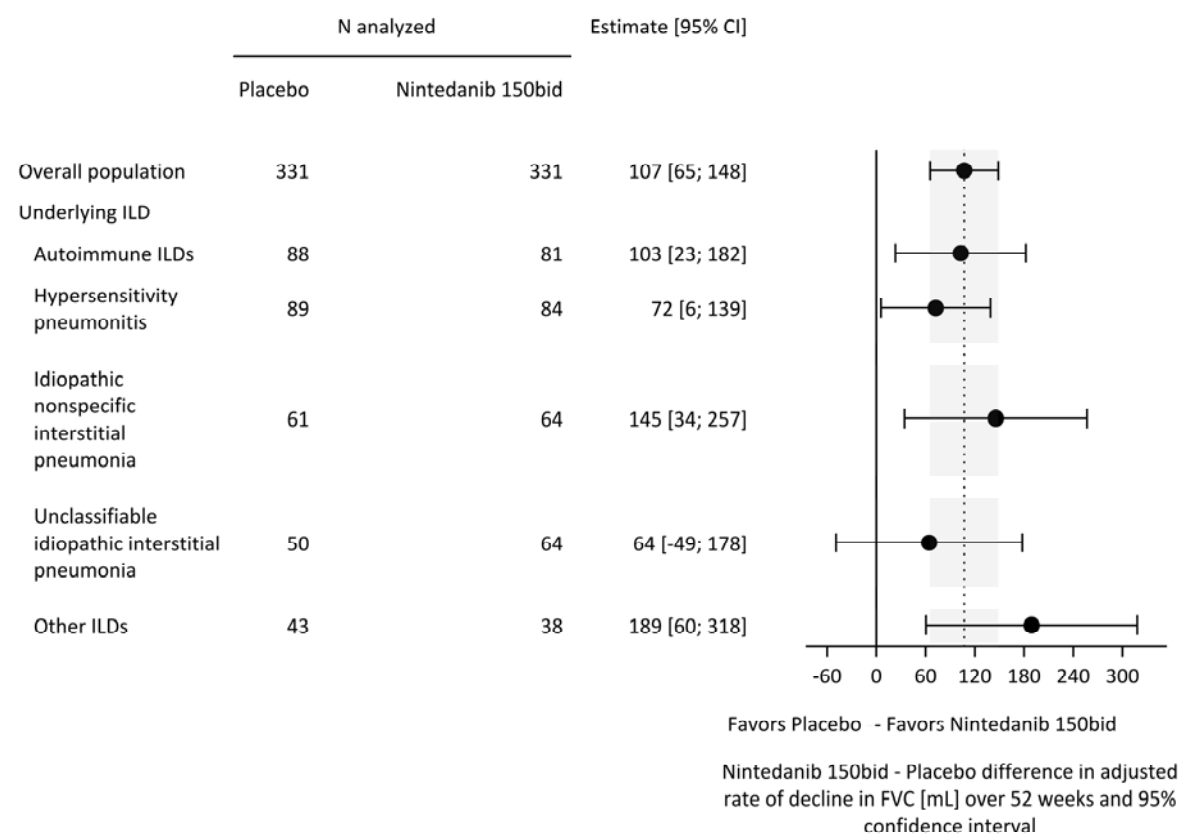
Table 4 Annual Rate of Decline in FVC (mL) in Study 5

	Overall		UIP-like Subpopulation		Other HRCT Subpopulation	
	OFEV	Placebo	OFEV	Placebo	OFEV	Placebo
Number of analyzed patients	331	331	206	206	125	125
Adjusted annual rate of decline over 52 weeks	-81	-188	-83	-211	-79	-154
Comparison vs placebo difference ^a	107		128		75*	
95% CI	(65, 148)		(71, 186)		(16, 135)*	
*Comparison based on the Other HRCT subpopulation was not included in the multiple testing procedure. Values shown here are for descriptive purposes.						

^aBased on a random coefficient regression model with fixed categorical effects of treatment, HRCT pattern, fixed continuous effects of time, baseline FVC (mL), and including treatment by time and baseline by time interactions

A post-hoc exploratory analysis by ILD diagnosis was performed and is shown in Figure 4. Treatment response across ILD diagnoses was consistent for FVC.

Figure 4 Annual Rate of Decline in FVC (mL) over 52 Weeks based on Underlying ILD Diagnosis in Study 5*

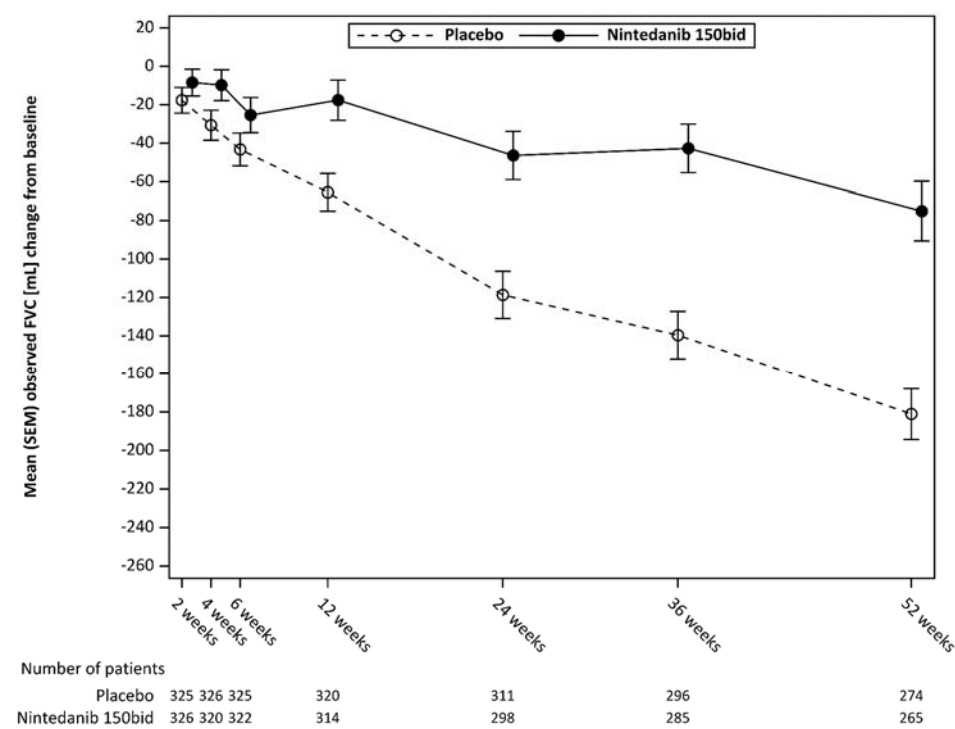


ILD = interstitial lung disease; Autoimmune ILDs: includes rheumatoid arthritis-associated ILD, mixed connective tissue disease, systemic sclerosis-associated ILD, and other terms; Other ILDs: includes fibrosing ILDs not categorized under autoimmune ILDs, hypersensitivity pneumonitis, idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, or unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia. The three most common ILDs in this category are exposure-related ILD, sarcoidosis, and pleuro-parenchymal fibroelastosis.

*These results are from a post-hoc exploratory analysis. Values shown here are for descriptive purposes.

Figure 5 shows the change in FVC from baseline over time in the treatment groups. When the mean observed FVC change from baseline was plotted over time, the curves diverged at all timepoints through Week 52.

Figure 5 Mean (SEM) Observed FVC Change from Baseline (mL) Over 52 Weeks in Study 5

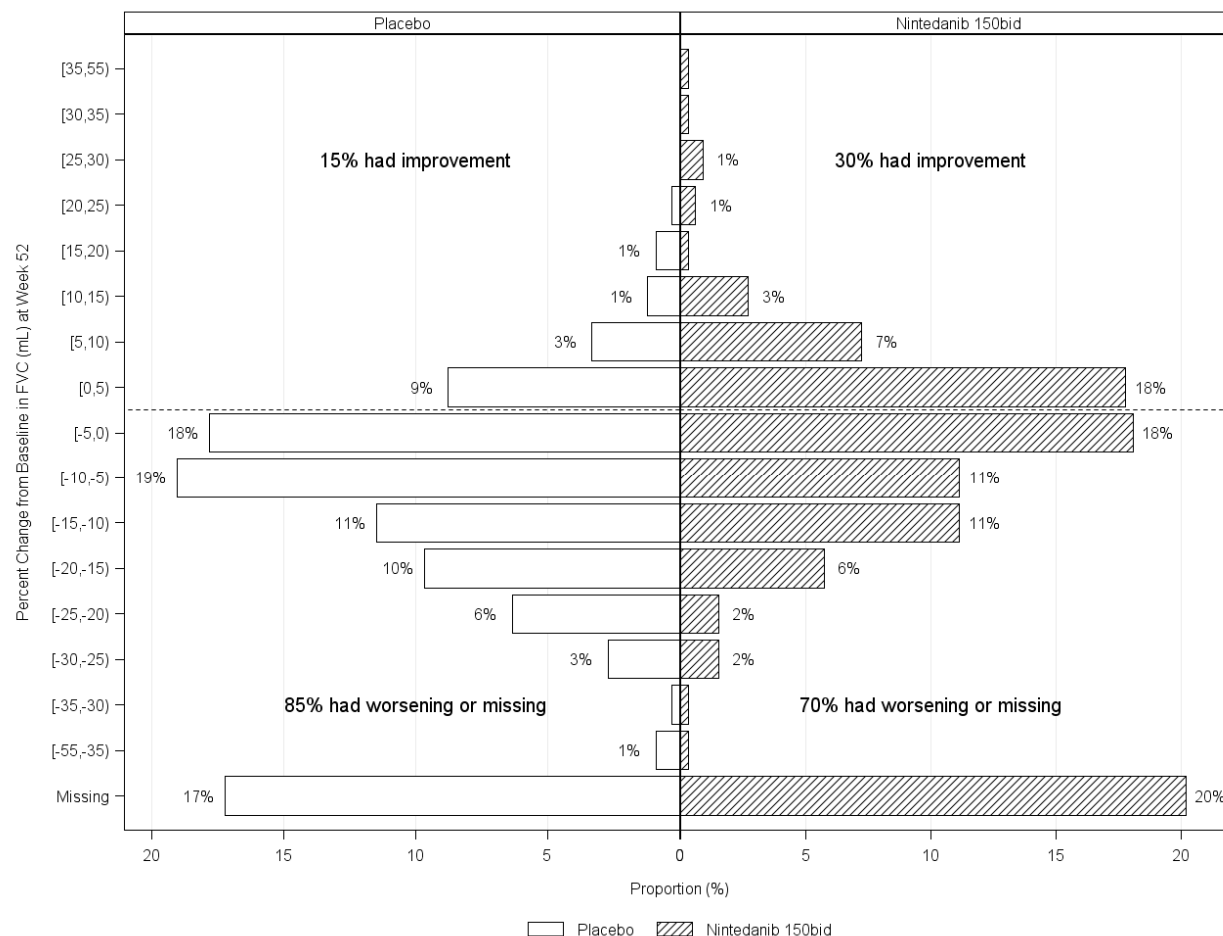


bid = twice daily

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 5. 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 5)^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

Time to First Acute ILD Exacerbation

Acute ILD exacerbation was defined as unexplained worsening or development of dyspnea within 30 days, new diffuse pulmonary infiltrates on chest x-ray, and/or new HRCT parenchymal abnormalities with no pneumothorax or pleural effusion, and exclusion of alternative causes. Acute ILD exacerbations were not adjudicated.

The risk of first acute ILD exacerbation did not show a statistically significant difference between the OFEV group compared to placebo (52 week treatment period: HR 0.72, (95% CI: 0.38, 1.37); whole trial: HR 0.63 (95% CI: 0.37, 1.07)).

Survival

Survival was evaluated for OFEV compared to placebo in Study 5 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 (52 week treatment period: HR 0.94 (95% CI: 0.47, 1.86); whole trial: HR 0.78 (95% CI: 0.50, 1.21)).

14.3 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 [NCT02597933]). 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 FEV₁/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 5.

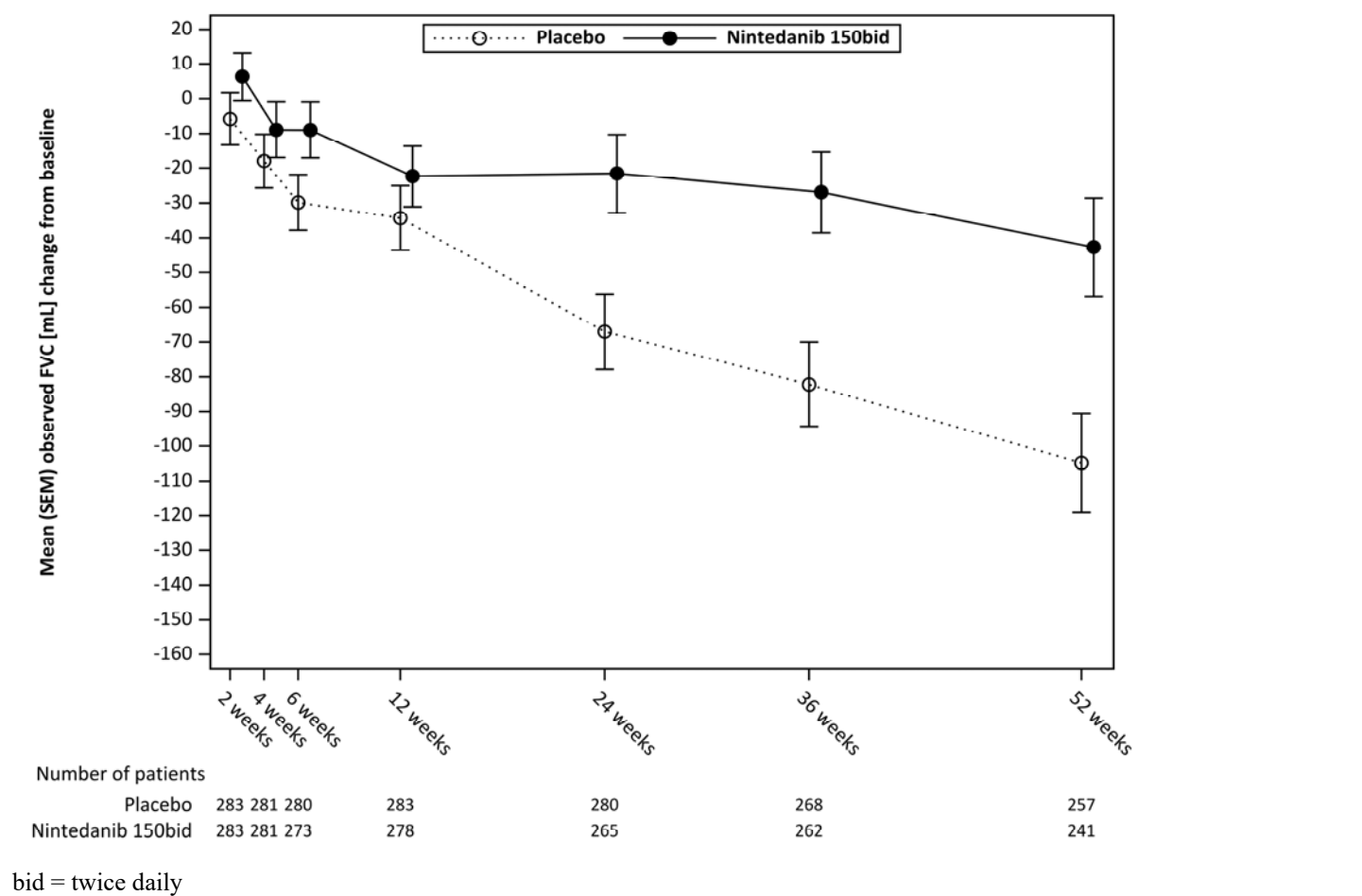
Table 5 Annual Rate of Decline in FVC (mL) in Study 4

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

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

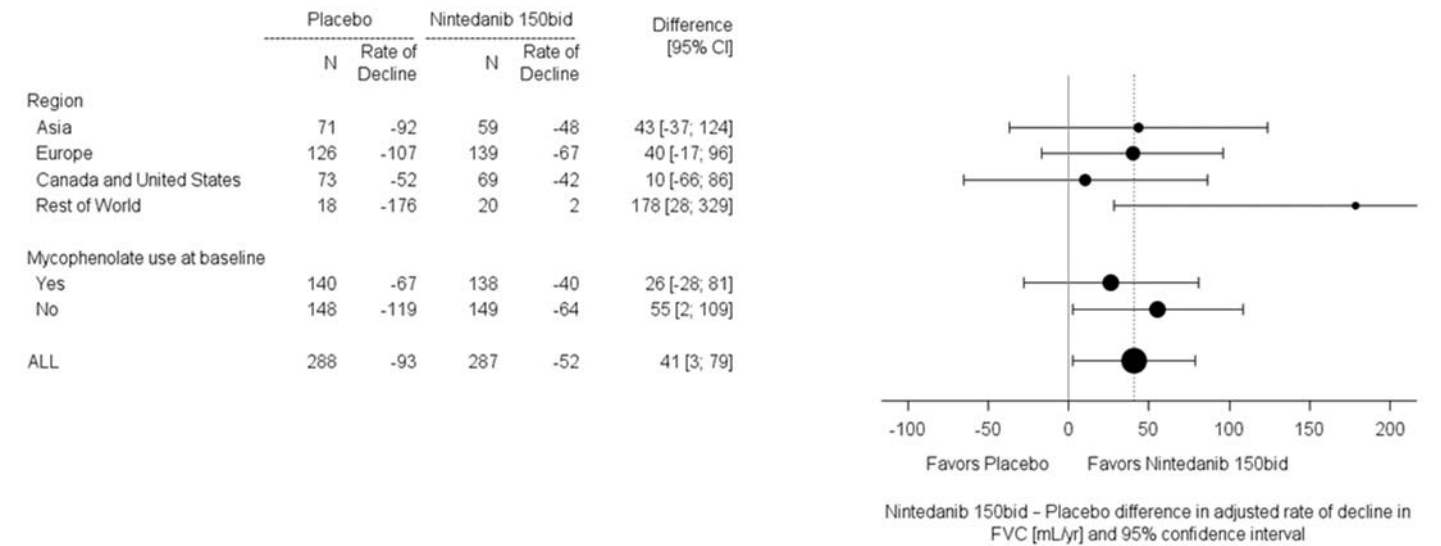
Figure 7 displays the change from baseline over time in both treatment groups. When the mean observed FVC change from baseline was plotted over time, the curves diverged at all timepoints through Week 52. Separation of the mean values is seen after 12 weeks of treatment.

Figure 7 Mean (SEM) Observed FVC Change from Baseline (mL) Over Time in Study 4



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 8).

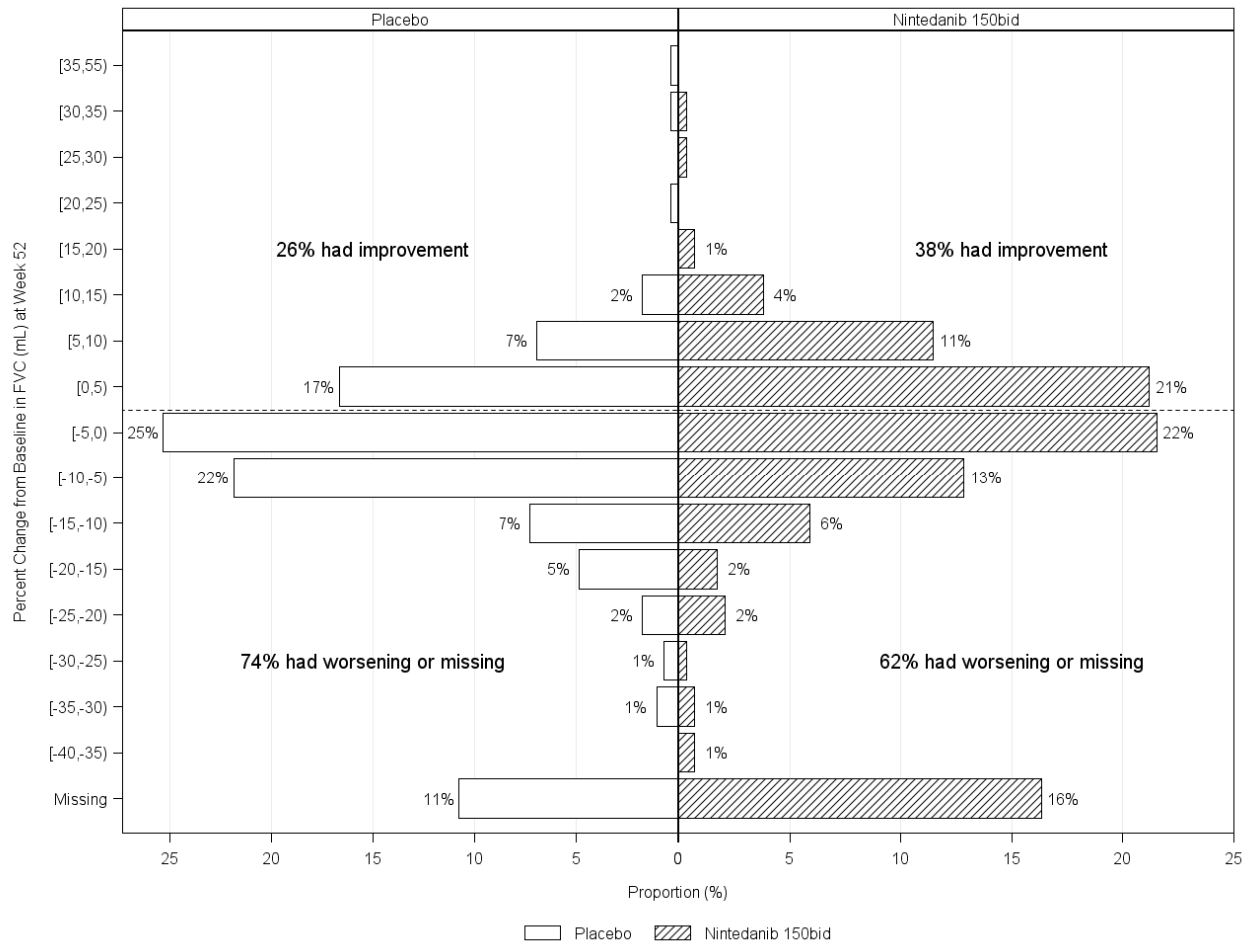
Figure 8 Subgroup Analyses of the Mean Treatment Difference in FVC (mL) Decline at Week 52 by Region and Mycophenolate Use (Study 4)



Percent Change from Baseline in Forced Vital Capacity

Figure 9 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 9 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 © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

IT6996KB272020

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 (1)	2020 年 3 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)	2020 年 3 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 (IPF) の治療 (1.1)
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (ILD) の治療 (1.2)
- 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 (1.3)

----- 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)
- 治療開始前に, すべての患者に対して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。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。一時的な減量や投与中止が必要になる場合がある。(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。ホルモン製剤による避妊の有効性に対するニンテダニブの影響は不明であるため, ホルモン避妊薬を使用している女性には, バリア法を追加するよう助言すること。(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, 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)

患者への情報提供及び FDA 承認の患者用添付文書については 17 章を参照。

改訂日：2020 年 3 月

全処方情報：目次*

1	効能・効果	3
1.1	特発性肺線維症	3
1.2	進行性線維化を伴う間質性肺疾患	3
1.3	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患	3
2	用法・用量	3
2.1	OFEV 投与前の検査	3
2.2	推奨用法・用量	3
2.3	副作用による用量調節	3
3	剤型・含量	4
4	禁忌	4
5	警告及び使用上の注意	4
5.1	肝機能障害	4
5.2	肝酵素上昇及び薬物性肝障害	4
5.3	胃腸障害	5
5.4	胚・胎児への毒性	6

5.5	動脈血栓塞栓の事象	6
5.6	出血のリスク	6
5.7	消化管穿孔	6
6	副作用	7
6.1	臨床試験における副作用	7
6.2	市販後の使用経験	10
7	薬物相互作用	10
7.1	P-糖蛋白及び CYP3A4 の阻害剤と誘導剤	10
7.2	抗凝固剤	10
7.3	ビルフェニドン	11
7.4	ボセンタン	11
8	特別な患者集団における使用	11
8.1	妊婦	11
8.2	授乳	11
8.3	男女の生殖能	12
8.4	小児への投与	12

8.5 高齢者への投与.....	12	13 非臨床毒性.....	16
8.6 肝機能障害.....	12	13.1がん原性，変異原性，受胎能障害.....	16
8.7 腎機能障害.....	12	14 臨床試験.....	17
8.8 喫煙者.....	13	14.1特発性肺線維症.....	17
10 過量投与.....	13	14.2進行性線維化を伴う間質性肺疾患.....	20
11 組成・性状.....	13	14.3全身性強皮症に伴う間質性肺疾患.....	25
12 臨床薬理.....	13	16 包装／貯法及び取扱い上の注意.....	28
12.1作用機序.....	13	17 患者への情報提供.....	28
12.2薬力学.....	14		
12.3薬物動態.....	14		

*全処方情報から除外された項目又は小項目は記載されていない。

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 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

進行性線維化を伴う間質性肺疾患の治療 [臨床試験 (14.2) 参照]。

1.3 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 による治療開始前に、すべての患者に対して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。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。臨床試験及び市販後において，非重篤又は重篤な薬物性肝障害が報告された。市販後に，致死的な転帰を伴う高度の肝障害が報告されている。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。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。進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験 5）において，ALT 及び／又は AST 上昇のある患者の大部分（95%）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（94%）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）では，ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上であった患者は，OFEV 群で 4.9%，プラセボ群で 0.7%であった〔特別な集団への投与（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

下痢

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。進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験5）において、下痢はプラセボ群で24%、OFEV群で67%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%未満、OFEV群で16%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6%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%未満、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。下痢の初期症状が見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は用量減量又は投与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。進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験5）において、悪心はOFEV群で29%、プラセボ群で9%に認められ、嘔吐はOFEV群で18%、プラセボ群で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、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）において、投与中止となった悪心はOFEV群で2%、投与中止となった嘔吐はOFEV群で1%に認められた。進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験5）において、投与中止となった悪心はOFEV群で1%未満、投与中止となった嘔吐はOFEV群で1%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、投与中止となった悪心はOFEV群で2%、投与中止となった嘔吐はOFEV群で1%に認められた。

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を避け、OFEV投与中又は最終投与の少なくとも3カ月後までは極めて有効な避妊措置を取るよう助言すること。ニンテダニブがホルモン避妊薬の有効性を低下させるかどうかは現時点で不明であるため、ホルモン避妊薬を使用している女性には、バリア法を追加するよう助言すること。OFEVによる治療を開始する前及び治療中に、必要に応じて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服用中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1%未満にみられた。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1%未満にみられた。進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験5）において、動脈血栓塞栓の事象は両治療群とも1%未満にみられた。心筋梗塞は、両治療群とも1%未満にみられた。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）では、両投与群の患者の0.7%で動脈血栓塞栓事象が報告された。心筋梗塞は、OFEV群で0例、プラセボ群で0.7%であった。

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。進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験5）において、出血事象はOFEV群での11%, プラセボ群で13%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、出血事象はOFEV群で11%, プラセボ群で8%にみられている。臨床試験において、最も多くみられた事象は鼻出血であった。

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群で1%未満にみられたが、プラセボ群ではみられなかった。進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象とした試験（試験5）において、消化管穿孔はいずれの治療群にもみられなかった。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、OFEV群及びプラセボ群のいずれにも消化管穿孔の症例は報告されなかった。

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 332 例の進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者、280 例を超える全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者で評価された。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=723	Placebo n=508
Gastrointestinal disorders (胃腸障害)		
下痢	62%	18%
Nausea (悪心)	24%	7%
Abdominal pain (腹痛) ^a	15%	6%
Vomiting (嘔吐)	12%	3%
Hepatobiliary disorders (肝胆道系障害)		
Liver enzyme elevation (肝酵素増加) ^b	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 (高血圧) ^c	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) 及び 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)及び 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)及び 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%)。脱毛症も, プラセボ群より OFEV 群で多く報告された (0.8%対 0.4%)。

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]。

進行性線維化を伴う間質性肺疾患

OFEVはランダム化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験（試験5）で検討され、進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者663例を、52週間以上にわたりOFEV 1回150 mgの1日2回投与を受ける群（n=332）又はプラセボの投与を受ける群（n=331）に無作為に割り付けた。52週時点での投与期間の中央値は、両群とも12カ月であった。患者の年齢範囲は27歳から87歳であった（中央値は67歳）。患者の大半は白人（74%）又はアジア人（25%）であった。患者の多くは男性であった（54%）。

プラセボ群よりもOFEV群で最も高頻度にみられた重篤な有害事象は肺炎であった（OFEV群4%及びプラセボ群3%）。死亡につながった有害事象はOFEVの投与を受けた患者の3%、プラセボの投与を受けた患者の5%にみられた。死亡につながった有害事象では、パターンは特定されなかった。

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33%、プラセボの投与を受けた患者の4%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（16%）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20%、プラセボの投与を受けた患者の10%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（6%）であった。

進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者にOFEVを投与したときの安全性プロファイルは、特発性肺線維症患者で認められたものと一致していた。さらに、以下の有害事象が、進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者においてプラセボよりもOFEVで多く報告された：鼻咽頭炎（13%対12%），上気道感染（7%対6%），尿路感染（6%対4%），疲労（10%対6%），及び背部痛（6%対5%）。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

OFEVは、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験（試験4）で検討され、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者576例にOFEV 150 mg（n=288）又はプラセボ（n=288）を1日2回投与した。患者には52週間以上投与することとした。個々の患者には100週間まで投与した。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った（75%）。患者の大部分は白人（67%），アジア人（25%）又は黒人（6%）であった。ベースライン時、患者の49%がミコフェノール酸による安定した治療を受けていた。

OFEV群において、プラセボ群よりも最も発現頻度が高かった重篤な有害事象は、間質性肺疾患（ニンテダニブ群2.4%対プラセボ群1.7%）及び肺炎（ニンテダニブ群2.8%対プラセボ群0.3%）であった。52週間以内に、OFEV群5例（1.7%）及びプラセボ群4例（1.4%）が死亡した。いずれの投与群でも、死亡に至った有害事象に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群で34%、プラセボ群で4%にみられた。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（22%）であった。

投与中止に至った副作用は、OFEV群で16%、プラセボ群の9%にみられた。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（7%），悪心（2%），嘔吐（1%），腹痛（1%）及び間質性肺炎（1%）であった。

ベースライン時にミコフェノール酸を併用していたOFEV投与患者と併用していなかった患者における安全性プロファイルは、同程度であった。

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
下痢	76%	32%
Nausea (悪心)	32%	14%
Vomiting (嘔吐)	25%	10%
Skin ulcer (皮膚潰瘍)	18%	17%
Abdominal pain (腹痛) ^a	18%	11%
Liver enzyme elevation (肝酵素増加) ^b	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 (めまい)	6%	4%
Hypertension ^c (高血圧) ^c	5%	2%

^a abdominal pain (腹痛), abdominal pain upper (上腹部痛), abdominal pain lower (下腹部痛)及び esophageal pain (食道痛)を含む。

^b 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)及び hepatic function abnormal (肝機能異常)を含む。

^c hypertension (高血圧), blood pressure increased (血圧上昇)及び hypertensive crisis (高血圧クライゼ)を含む。

また、OFEV の投与を受けた患者では、脱毛症がプラセボよりも高い頻度でみられた（OFEV 群 1.4%及びプラセボ群 1.0%）。

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]、肺炎、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-gp 及び CYP3A4 阻害剤（エリスロマイシン等）と OFEV との併用により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

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に影響を及ぼさなかった〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8 特別な患者集団における使用

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〕。妊婦には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治療中に、必要に応じて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は、妊婦に投与すると胎児に害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。ニンテダニブがホルモン避妊薬の有効性を低下させるかどうかは現時点で不明であるため、ホルモン避妊薬を使用している女性には、バリア法を追加するよう助言すること。

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（試験1、試験2及び試験3）の全被験者数のうち、61%が65歳以上、16%が75歳以上の患者であった。進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象とした臨床試験（試験5）では、61%が65歳以上、19%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試験（試験4）では21.4%が65歳以上、1.9%が75歳以上であった。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。

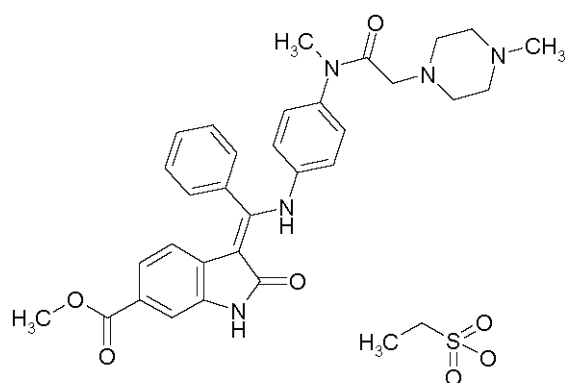
10 過量投与

特発性肺線維症患者を対象とした試験において、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, 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（FLT3）。FLT-3 を除くこれらのキナーゼは、間質性肺疾患の発症に関与している。ニンテダニブは、これらのキナーゼのアデノシン三リン酸（ATP）結合ポケットに競合的に結合し、間質性

肺疾患における線維性組織リモデリングの発症に関与することが示されている細胞内シグナル伝達カスケードを阻害する。ニンテダニブは次の nRTK も阻害する：Lck, Lyn 及び Src キナーゼ。FLT-3 及び nRTK の阻害による間質性肺疾患に対するニンテダニブの有効性への関与については不明である。

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 mg 1 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、進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者、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 $[V_{ss}] = 1050 \text{ L}$ ）。

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 CYP3A4 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

¹⁴C-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平均曝露量は、 C_{max} で 2.4 倍高く（90%信頼区間：1.6～3.6）、 AUC_{0-inf} で 2.2 倍高かった（90%信頼区間：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%信頼区間：4.4～11.0）、 AUC_{0-inf} で 7.6 倍高かった（90%信頼区間：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、ボセンタン 125 mg を定常状態で 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に影響を及ぼさなかった。

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* のラット骨髓小核試験において、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 (NCT00514683)] 及び 2つの第 III 相試験 [試験 2 (NCT01335464) 及び試験 3 (NCT01335477)] 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 と試験 3 のデザインは同一であった。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 mg 1日 1回, 50 mg 1日 2回, 及び 100 mg 1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[FEV₁/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、シクロフォ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 における FVC の年間減少率 (mL) ^a

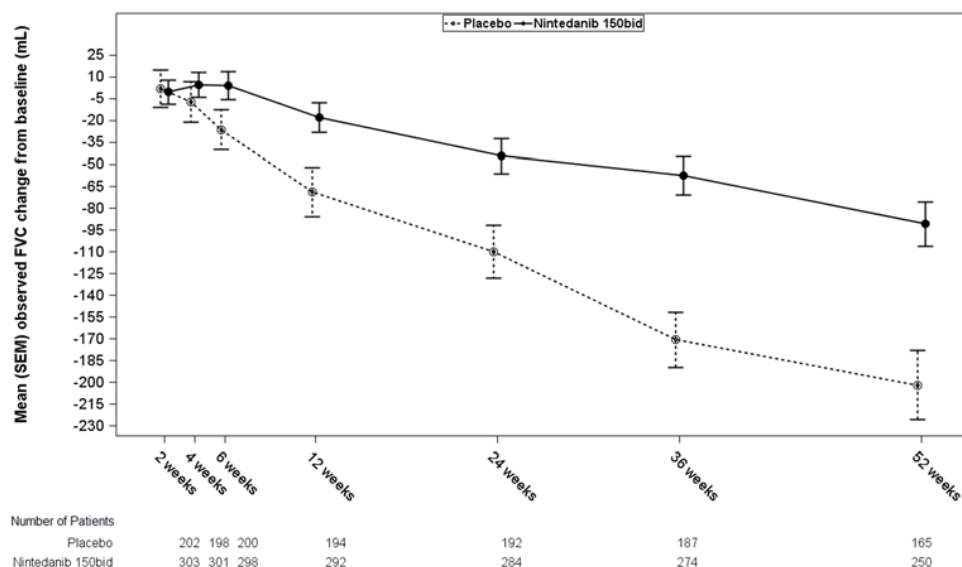
	Study 1		Study 2		Study 3	
	OFEV 150 mg twice daily	Placebo	OFEV 150 mg twice daily	Placebo	OFEV 150 mg twice daily	Placebo
Number of analyzed patients	84	83	309	204	329	219
Rate ^a of decline over 52 weeks	-60	-191	-115	-240	-114	-207
Comparison vs placebo Difference ^b	131		125		94	
95% CI	(27, 235)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

^a 試験 1 のランダム化集団。試験 2 及び試験 3 で投与を受けた集団

^b ランダム係数回帰モデルに基づいて推定

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。

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)

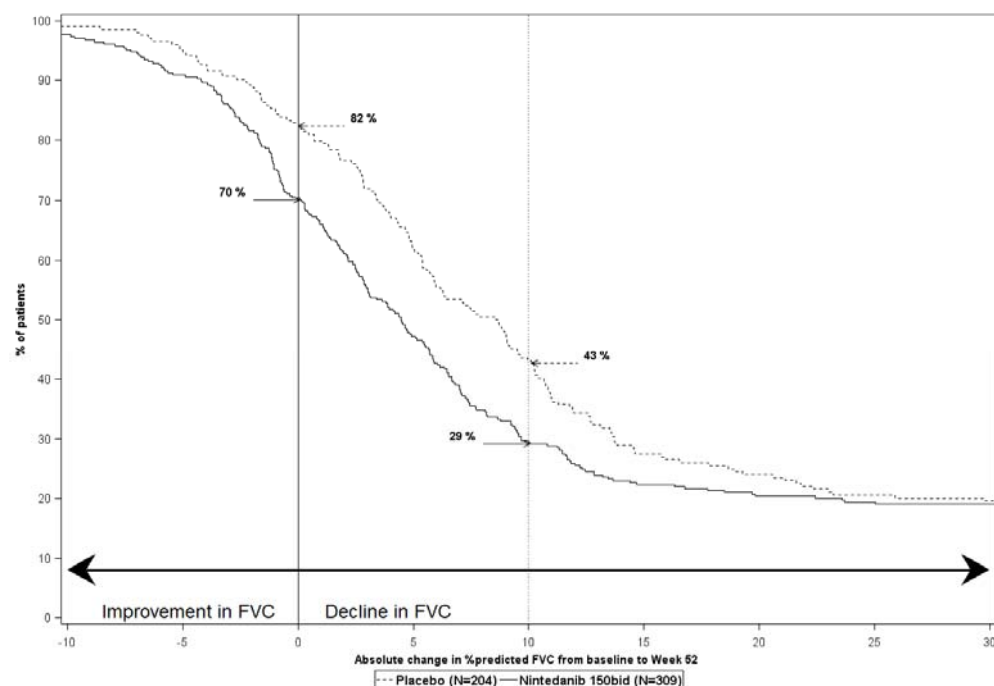


bid : 1 日 2 回投与

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。

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。



* 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すべ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

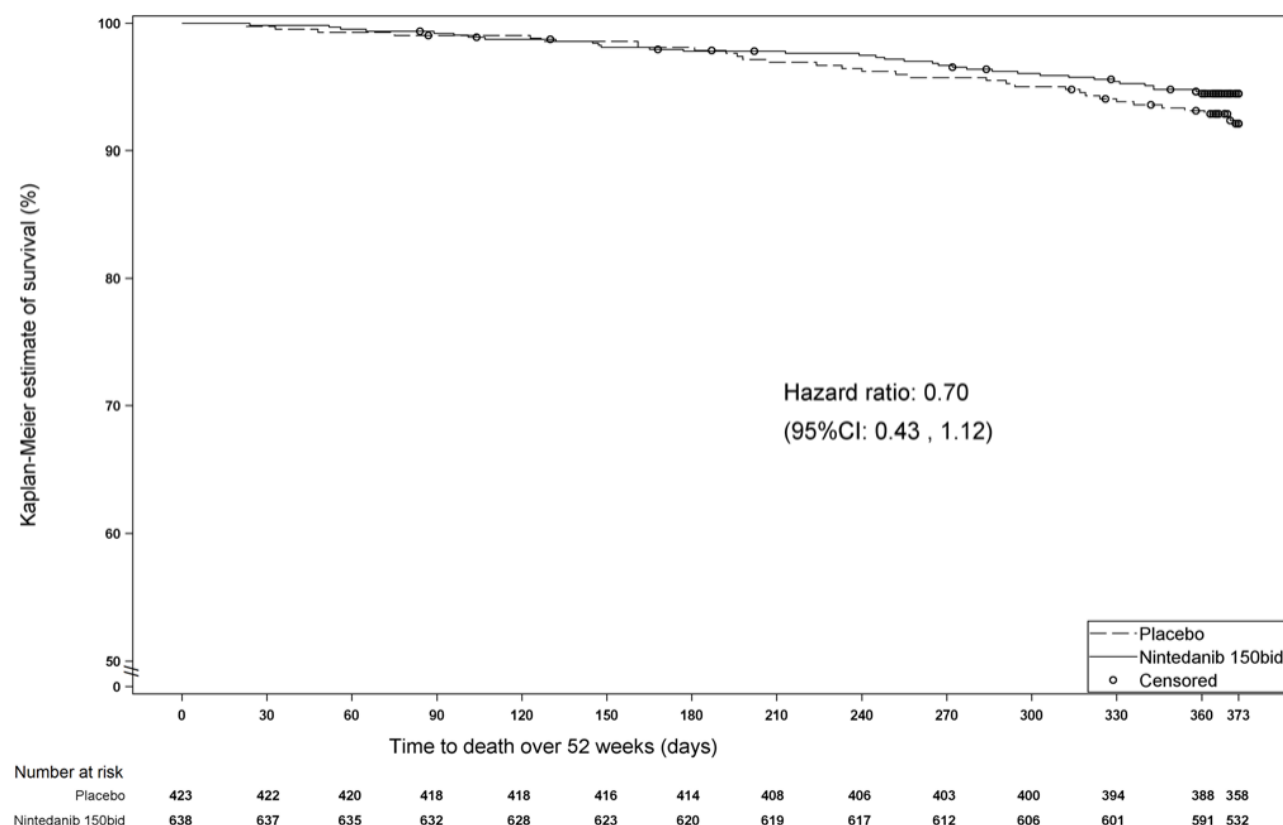
特発性肺線維症の初回急性増悪までの時間

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）。

生存率

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）。

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



bid : 1日2回投与

14.2 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

OFEVの臨床的有効性は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照第III相試験〔試験5 (NCT02999178)〕において進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象に検討された。合計663例の患者は、OFEV 150 mgあるいはプラセボを1日2回52週間以上投与する群に1:1の比率で無作為に割り付けられた。HRCTで通常の間質性肺炎（UIP）様の線維化パターンが認められた患者412例と、HRCTでその他の線維化パターンが認められた患者251例を無作為に割り付けた。本試験では、全患者（全患者集団）及びHRCTでUIP様の線維化パターンが認められた患者の2種類の主要解析対象集団が設定された。

主要評価項目は、52週間の努力肺活量（FVC）（mL）の年間減少率とした。その他の評価項目は、間質性肺疾患の初回急性増悪又は死亡に至るまでの時間とした。

進行性線維化を伴う間質性肺疾患と臨床診断された患者のうち、HRCTにより関連する線維化（10%を超える線維化の特徴）が認められ、進行の臨床兆候（FVCの10%以上の減少、症状もしくは画像検査の悪化を伴うFVCの5%以上10%未満の減少又はスクリーニング前の24カ月間の症状又は画像検査の悪化と定義する）がみられる患者が選択された。患者は、FVCが予測値の45%以上、DLCOが予測値の30～80%未満であることとした。治験責任医師が臨床診療において適切であると判断した管理にもかかわらず、関連する間質性肺炎が進行した患者を対象とした。

明らかな気道閉塞（すなわち、気管支拡張薬投与前のFEV1/FVCが0.7未満）のある特発性肺線維症患者又は重大な肺高血圧症の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脳卒中を発現した患者は試験の対象から除外された。また、ランダム化前4週間以内に他の治験薬による治療、ニンテダニブ又はピ

ルフェニドン，アザチオプリン，シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル，タクロリムス，経口コルチコステロイド> 20 mg/日，又は経口コルチコステロイド＋アザチオプリン＋n-アセチル・システインの併用療法を受けていた患者，ランダム化前 8 ヶ月以内にシクロフォスファミド又は 6 ヶ月以内にリツキシマブの投与を受けていた患者も除外された。

患者の大半は白人（74%）又はアジア人（25%）であった。患者の多くは男性で（54%），平均年齢は 66 歳であった。FVC の予測値に対する割合の平均は 69%であった。49%は非喫煙者であった。本試験の試験対象群において基礎疾患として臨床診断された ILD は，過敏性肺炎（26%），自己免疫性 ILD（26%），突発性非特異的間質性肺炎（19%），分類不能型特発性間質性肺炎（17%）及びその他の ILD（12%）であった。

FVC の年間減少率

OFEV 投与群ではプラセボ投与群に比べ，52 週間の FVC の年間減少率（mL）で統計的に有意な減少が認められた。52 週間の FVC の年間減少率（mL）は，プラセボ投与群と比べ OFEV 投与群の方が 107 mL も有意に減少した。HRCT で UIP 様の線維化パターンが認められた患者及びその他の線維化パターン（その他の HRCT）の部分集団の結果を，全患者集団の結果と共に表 4 に示す。

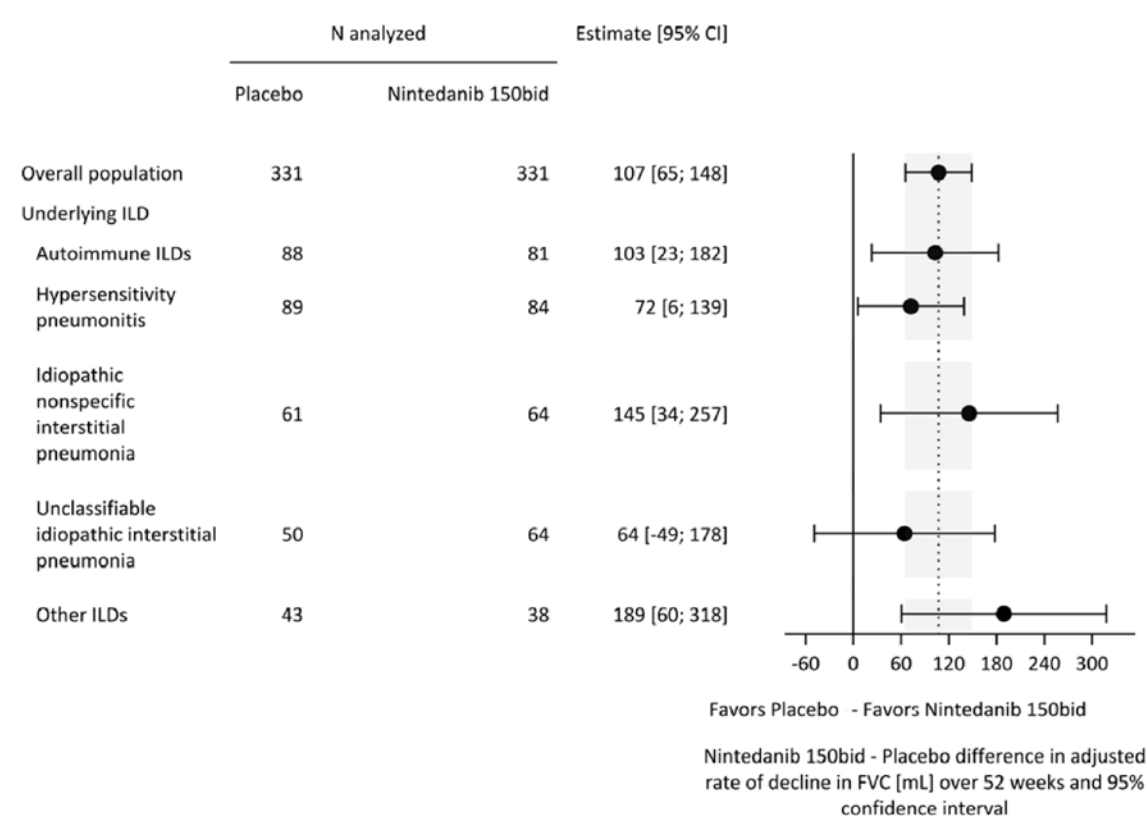
表 4 試験 5 における FVC の年間減少率（mL）

	Overall		UIP-like Subpopulation		Other HRCT Subpopulation	
	OFEV	Placebo	OFEV	Placebo	OFEV	Placebo
Number of analyzed patients	331	331	206	206	125	125
Adjusted annual rate of decline over 52 weeks	-81	-188	-83	-211	-79	-154
Comparison vs placebo difference ^a	107		128		75*	
95% CI	(65, 148)		(71, 186)		(16, 135)*	
* Comparison based on the Other HRCT subpopulation was not included in the multiple testing procedure. Values shown here are for descriptive purposes.						

^a 治療のカテゴリー別の固定効果，HRCT のパターン，持続時間の固定効果，ベースライン時の FVC（mL）及び治療時と時間及びベースライン時と時間の相互作用などによるランダム係数回帰モデルに基づく

間質性肺疾患の診断による事後探索的解析を実施し、図 4 に示す。間質性肺疾患の診断における治療効果は、FVC について一貫していた。

図 4 試験 5 における基礎疾患としての間質性肺疾患の診断に基づく 52 週間の FVC (mL) の年間減少率*

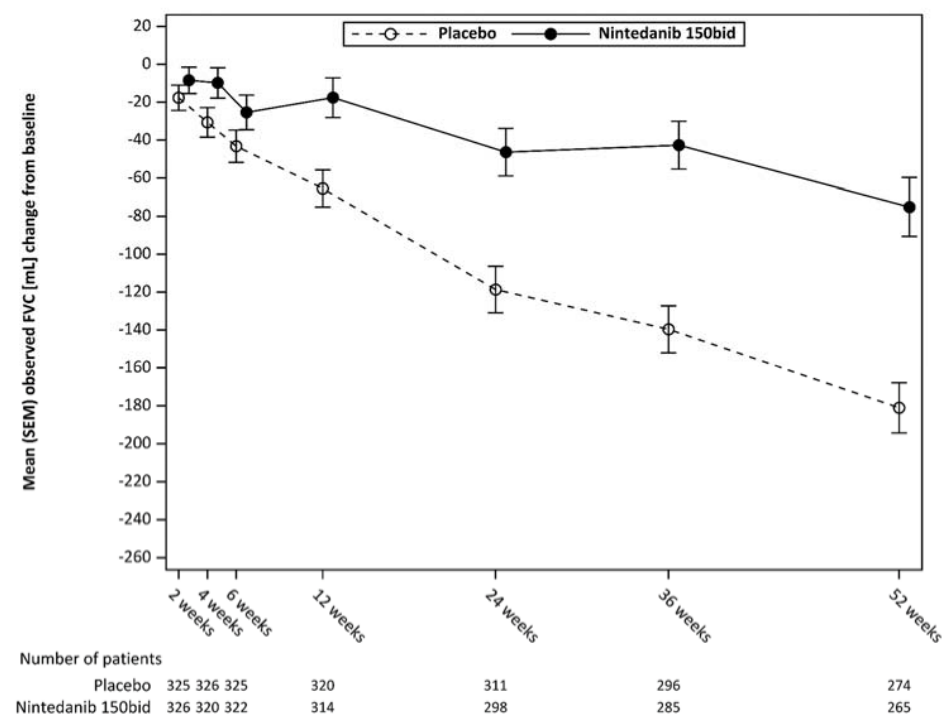


ILD：間質性肺疾患，自己免疫性ILD：関節リウマチ関連ILD，混合性結合組織病，全身性強皮症関連ILD及びその他の用語を含む，その他のILD：自己免疫性ILDに分類されない線維化を伴うILD，過敏性肺炎，特発性非特異的間質性肺炎又は分類不能型特発性間質性肺炎を含む。このカテゴリーで最も多いILDは，曝露関連ILD，サルコイドーシス及び胸膜実質性線維弾性症の3つである。

*これらの結果は事後探索的解析から得たものである。ここに示す値は，記述目的のためものである。

両投与群のベースラインからのFVCの変化量の経時的推移を図5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。

図 5 試験 5 におけるベースラインからの FVC の平均変化量 (SEM) の 52 週間の推移 (mL)

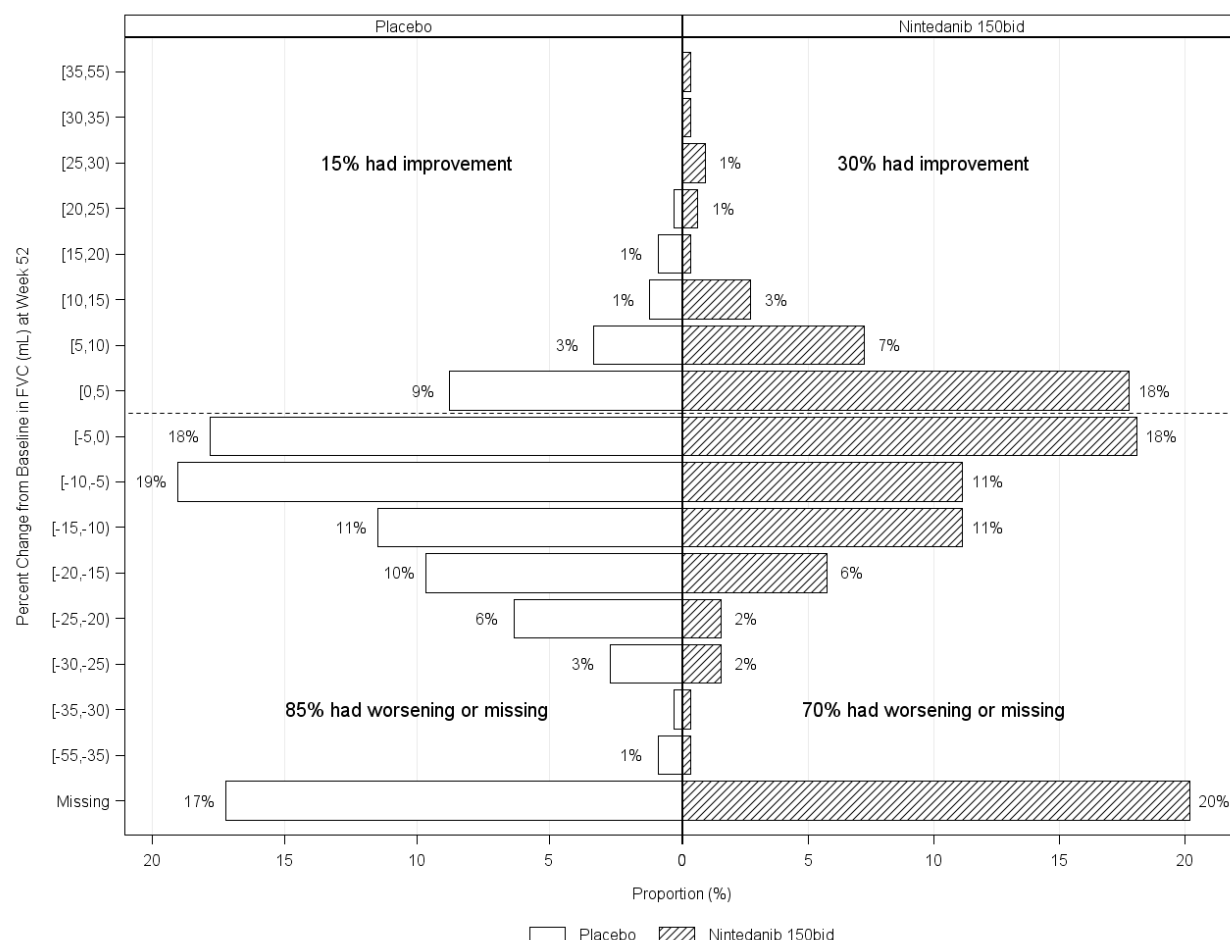


bid : 1 日 2 回投与

努力肺活量のベースラインからの変化率

試験 5 の 52 週時点における mL 単位の FVC のベースラインからの変化率を図 6 に示す。大半の患者では、OFEV による肺機能低下はプラセボよりも少なかった。

図 6 投与群ごとのベースラインから 52 週時点までの FVC (mL) の変化率及び 5 の増加率又は減少率のヒストグラム (試験 5) ^a



^a 52 週の時点で FVC データが欠測と分類された被験者は、310 日目と 373 日目の間に FVC の評価が行われなかった被験者である。

bid : 1 日 2 回投与

間質性肺疾患の初回急性増悪までの時間

間質性肺疾患の急性増悪は、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 HRCT 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。間質性肺疾患の急性増悪は判定されなかった。

OFEV 群とプラセボ群との間に、間質性肺疾患の初回急性増悪リスクの統計的有意差は認められなかった (52 週間の治療期間 : ハザード比 0.72, (95%信頼区間 : 0.38, 1.37) , 試験全体 : ハザード比 0.63 (95%信頼区間 : 0.37, 1.07)) 。

生存率

試験 5 において、主要評価項目 (FVC) の結果を補強するため、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。全死亡率に統計的有意差は認められなかった (52 週間の治療期間 : ハザード比 0.94 (95%信頼区間 : 0.47, 1.86)) : 試験全体 : ハザード比 0.78 (95%信頼区間 : 0.50, 1.21)) 。

14.3 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、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照第 III 相試験 [試験 4 (NCT02597933)] において全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象に検討された。合計 580 例の患者は、OFEV 150 mg あるいはプラセボを 1 日 2 回 52 週間以上投与する群に 1:1 の比率で無作為に割り付けられ、そのうち 576 例に投与した。ランダム化は抗トポイソメラーゼ抗体 (ATA) の状態により層別化した。個々の患者は盲検下で最長 100 週間治験薬の投与を受けた。主要評価項目は、52 週間の FVC の年間減少率とした。52 週時点における修正 Rodnan 皮膚スコア (mRSS) のベースラインからの絶対変化量は、重要な副次評価項目であった。試験全体の死亡率は、追加の副次的評価項目であった。

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、発症 (最初の非レイノー症状) が 7 年未満であり、過去 12 ヶ月以内に実施された HRCT スキャンで線維症が 10%以上であった。患者は、FVC が予測値の 40%以上、DLCO が予測値の 30~89%であることとした。明らかな気道閉塞 (すなわち、気管支拡張薬投与前の FEV₁/FVC が 0.7 未満) 又は造血幹細胞移植の施行歴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。重大の肺高血圧症、3 個以上の指尖潰瘍、入院を要する重度の指壊死の既往又は強皮症腎クリーゼの既往がある患者は除外された。また、他の治験薬の投与を受けている患者、ニンテダニブ又はピルフェニドンの投与を受けている患者、ランダム化前 8 週間以内にアザチオプリンの投与を受けている患者、ランダム化前 6 カ月以内にシクロホスファミド又はシクロスポリン A の投与を受けている患者も除外された。

患者の大半は女性 (75%) であった。患者の大部分は白人 (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。全体として、患者の 52%がびまん性全身性強皮症 (Ssc) を有し、48%が限局性全身性強皮症を有していた。非レイノー症状の初回発現からの平均期間は 3.49 年であった。ベースライン時、患者の 49%が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 の年間減少率 (mL) は、プラセボ投与群と比べ OFEV 投与群の方が 41 mL も有意に減少し、44%の相対的な治療効果と一致した。表 5 参照。

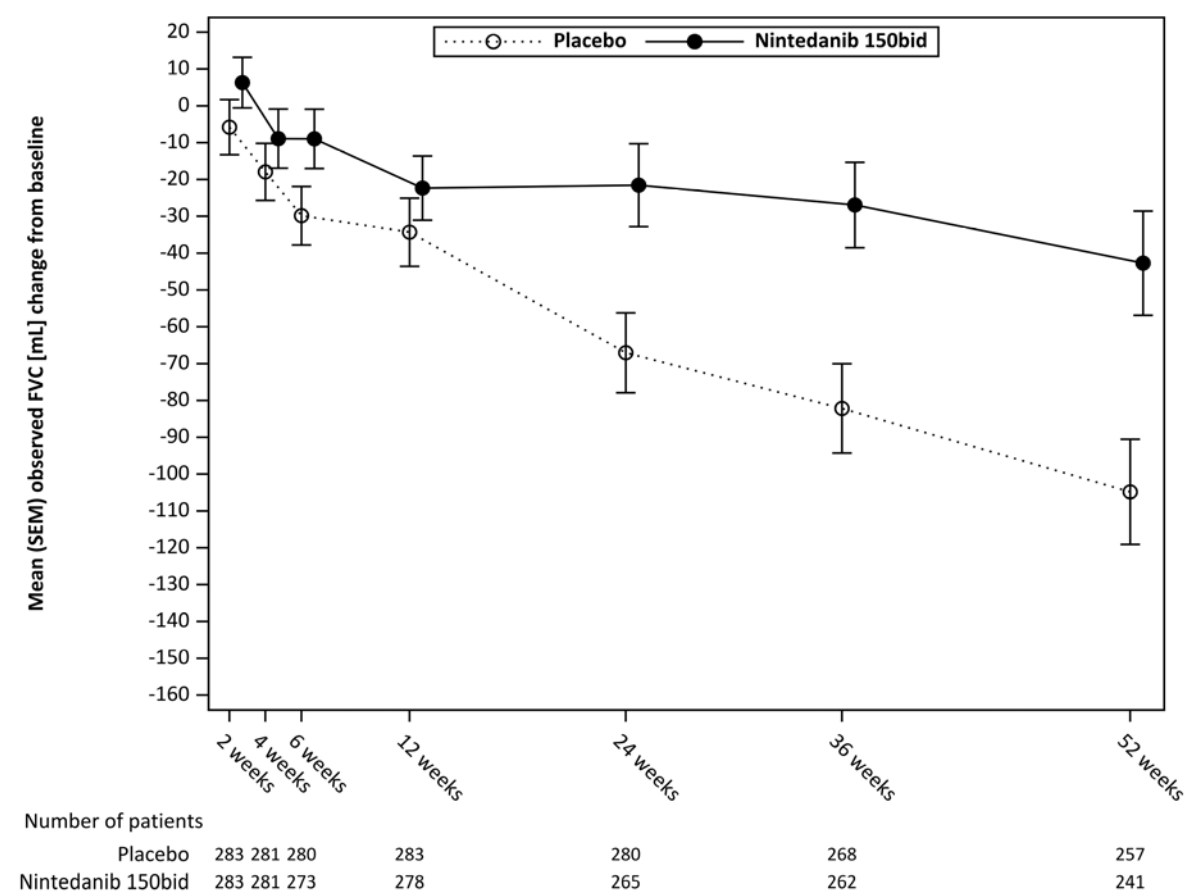
表 5 試験 4 における FVC の年間減少率 (mL)

	OFEV 150 mg 1 日 2 回	プラセボ
解析した患者数	287	288
52 週間の調整後減少率	-52	-93
プラセボとの比較 差 ^a	41	
95%信頼区間	(3, 79)	

^a 性別、身長、年齢、ATA 状態、ベースライン時の FVC、ベースライン時の FVC と時間の関係で調整し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 7 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。12 週間の投与後に平均値の分離が認められる。

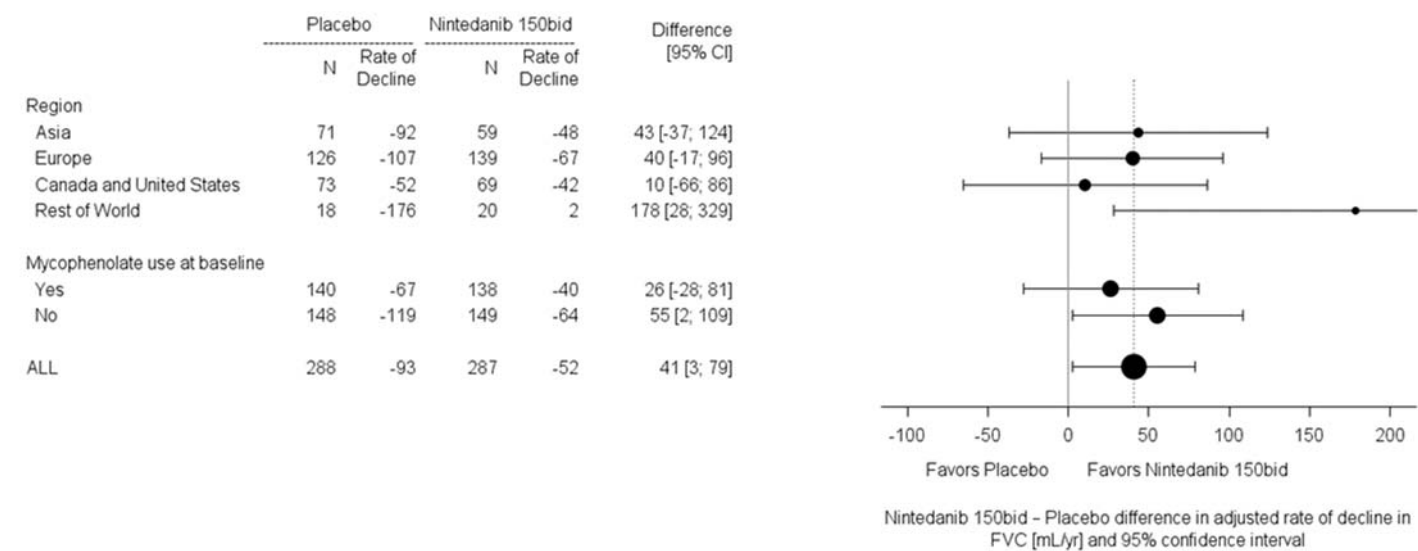
図 7 試験 4 におけるベースラインからの FVC の平均変化量 (SEM) の経時的推移 (mL)



bid : 1 日 2 回投与

事前に規定した 2 つのサブグループ有効性解析では、地域及びミコフェノール酸の使用ごとに、52 週時点における患者の FVC 減少率の平均治療差を検討した (図 8)。

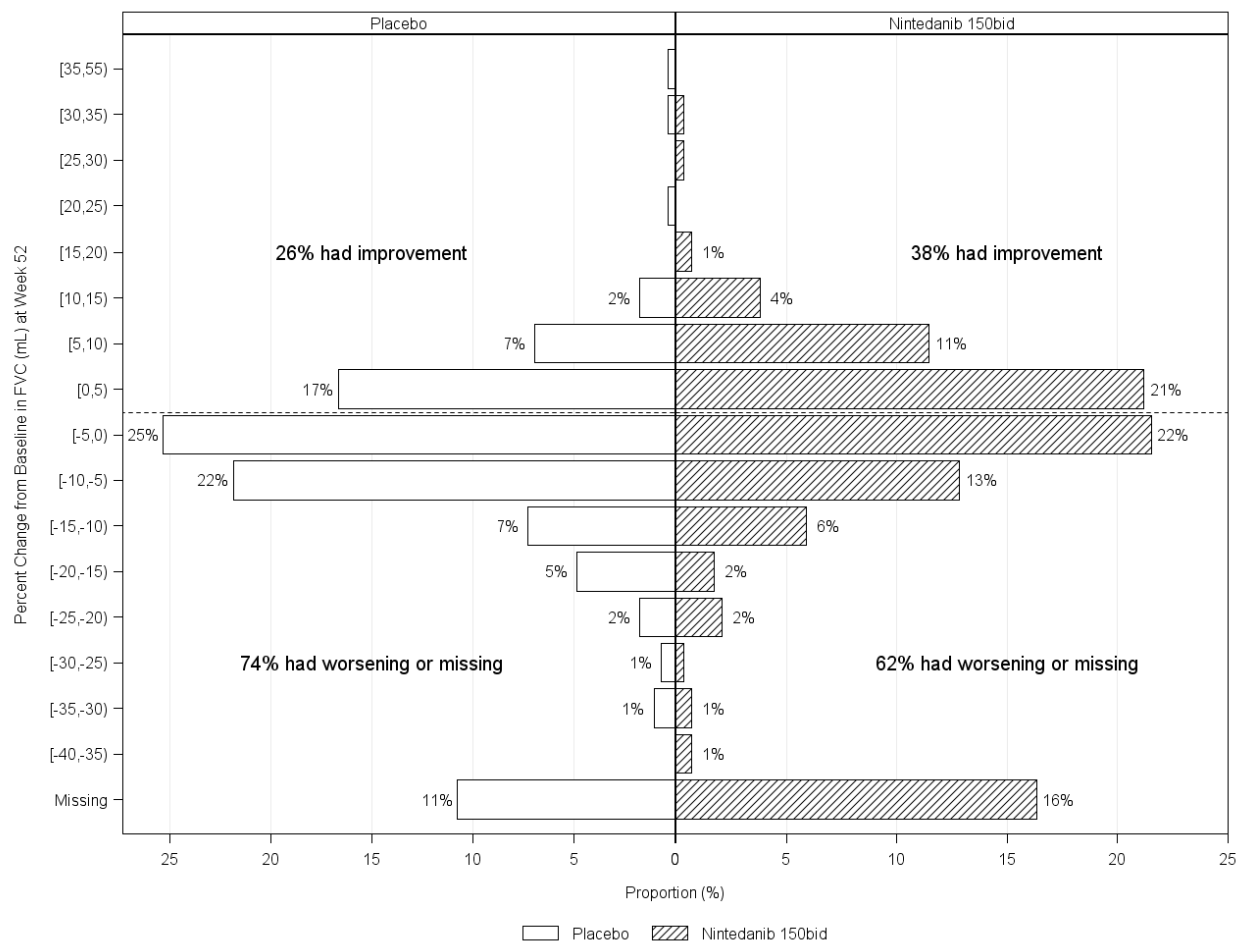
図 8 地域及びミコフェノール酸の使用の有無別にみた 52 週時点における FVC (mL) 減少の平均治療差のサブグループ解析 (試験 4)



努力肺活量のベースラインからの変化率

試験 4 の 52 週時点における mL 単位の FVC のベースラインからの変化率を図 9 に示す。大半の患者では、OFEV による肺機能低下はプラセボよりも少なかった。

図 9 投与群ごとのベースラインから 52 週時点までの FVC (mL) の変化率及びの 5 の増加率又は減少率のヒストグラム (試験 4) ^a



^a 52 週の時点で FVC データが欠測と分類された被験者は、310 日目と 373 日目の間に FVC の評価が行われなかった被験者である。

bid : 1 日 2 回投与

修正 Rodnan 皮膚スコア

OFEV を投与した患者では、mRSS におけるベネフィットは認められなかった。52 週時点における mRSS のベースラインからの調整平均絶対変化量は、OFEV 群 (-2.17 (95%信頼区間 : -2.69, -1.65)) とプラセボ群 (-1.96 (95%信頼区間 : -2.48, -1.45)) との間で同程度であった。投与群間の調整平均の差は 0.21%であった (95%信頼区間 : 0.94, 0.53)。

生存率

試験全体の死亡率の探索的解析では、生存率に差は認められなかった (OFEV : n=10 (3.5%) 対 プラセボ : n=9 (3.1%))。試験全体での死亡までの時間の解析では、ハザード比は 1.16 (95%信頼区間 : 0.47, 2.84) となった。

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°C（77°F）で保管すること。保管温度の許容範囲は 15°C～30°C（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・胎児への毒性

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。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。ホルモン避妊薬を使用している女性には，バリア法を追加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妊娠が疑われる場合は，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〕。

動脈血栓塞栓の事象

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

出血の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、苦味があるので嚙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 © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH

ALL RIGHTS RESERVED

IT6996KB272020

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 : 3 April 2020	Page 1 of 11
Proprietary confidential information © 2020 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	

目 次

目 次	2
1.7 同種同効品一覧表	3

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。

1.7 同種同効品一覧表

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

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	ピルフェニド ン	タクロリムス水和物	プレドニゾロン	注射用プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム	メチルプレドニゾ ロン	メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル
販売名	オフェブカプセル 100mg, 同 150mg	ピレスパ錠 200mg [1.7-01]	プログラフカプセル 0.5mg, 同 1mg [1.7-02]	プレドニン錠 5mg [1.7-03]	水溶性プレドニン 10mg, 同 20mg, 同 50mg [1.7-04]	メドロール錠 2mg, 同 4mg [1.7-05]	デボ・メドロール水懸 注 20mg, 同 40mg [1.7-06]
会社名	日本ベーリンガー インゲルハイム株 式会社	塩野義製薬株 式会社	アステラス製薬株式 会社	塩野義製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	ファイザー株式会 社	ファイザー株式会社
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 進行性線維化を伴 う間質性肺疾患	特発性肺線維 症	○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、脾移植、 小腸移植 ○骨髄移植における 拒絶反応及び移植片 対宿主病の抑制 ○重症筋無力症 ○関節リウマチ（既存 治療で効果不十分な 場合に限る） ○ループス腎炎（ステ ロイド剤の投与が効 果不十分、又は副作用 により困難な場合） ○難治性（ステロイド 抵抗性、ステロイド依 存性）の活動期潰瘍性 大腸炎（中等症～重症 に限る） ○多発性筋炎・皮膚筋 炎に合併する間質性 肺炎	1. 内科・小児科領域 (1) 内分泌疾患： 慢性 副腎皮質機能不全（原 発性、続発性、下垂 体性、医原性）、急性 副腎皮質機能不全（副 腎クリーゼ）、副腎性 器症候群、亜急性甲状 腺炎、甲状腺中毒症〔 甲状腺（中毒性）クリ ーゼ〕、甲状腺疾患に 伴う悪性眼球突出症、 ACTH 単独欠損症 (2) リウマチ疾患： 関 節リウマチ、若年性関 節リウマチ（スチル病 を含む）、リウマチ熱 （リウマチ性心炎を含 む）、リウマチ性多発 筋痛 (3) 膠原病： エリテマ トーデス（全身性及び 慢性円板状）、全身性 血管炎（高安動脈炎、 結節性多発動脈炎、顕 微鏡的多発血管炎、多 発血管炎性肉芽腫症	1. 内科・小児科領域 (1) 内分泌疾患： 慢性副腎皮質 機能不全（原発性、続発性、下 垂体性、医原性）〔③〕、急性 副腎皮質機能不全（副腎クリー ゼ）〔①②③〕、副腎性器症候 群、亜急性甲状腺炎、甲状腺疾 患に伴う悪性眼球突出症、 ACTH 単独欠損症〔③*〕、甲 状腺中毒症〔甲状腺（中毒性） クリーゼ〕〔①②③*〕 (2) リウマチ疾患： 関節リウマ チ、若年性関節リウマチ（スチ ル病を含む）〔③、関節腔内注 射〕、リウマチ熱（リウマチ性 心炎を含む）〔①*②*③〕、 リウマチ性多発筋痛〔③〕 (3) 膠原病： エリテマトーデス （全身性及び慢性円板状）、全 身性血管炎（大動脈炎症候群、 結節性動脈周囲炎、多発性動脈 炎、ヴェゲナ肉芽腫症を含む）、 多発性筋炎（皮膚筋炎）〔①* ②*③〕、強皮症〔③*〕 (4) 川崎病の急性期（重症であ り、冠動脈障害の発生の危険 がある場合） 〔①〕	1. 内科・小児科領域 (1) 内分泌疾患 急性副腎皮質機能 不全（副腎クリー ゼ）、慢性副腎皮質 機能不全（原発性、 続発性、下垂体性、 医原性）、副腎性器 症候群、亜急性甲状 腺炎、甲状腺中毒症 〔甲状腺（中毒性） クリーゼ〕、甲状腺 疾患に伴う悪性眼 球突出症、ACTH 単 独欠損症 (2) 膠原病 リウマチ熱（リウマ チ性心炎を含む）、 エリテマトーデス （全身性及び慢性 円板状）、多発性筋 炎（皮膚筋炎）、全 身性血管炎（大動脈 炎症候群、結節性動 脈周囲炎、多発性動 脈炎、ヴェゲナ肉芽 腫症を含む）	1. 内科・小児科領域 (1) 内分泌疾患 副腎性器症候群〔* ①〕 (2) 膠原病 リウマチ熱（リウマチ 性心炎を含む）、エリ テマトーデス（全身性 及び慢性円板状）、全 身性血管炎（大動脈炎 症候群、結節性動脈周 囲炎、多発性動脈炎、 ヴェゲナ肉芽腫症を 含む）、多発性筋炎（皮 膚筋炎）〔①〕 (3) アレルギー性疾 患 気管支喘息（但し、筋 肉内注射以外の投与 法では不適当な場合 に限る）〔① ⑧〕、 喘息性気管支炎（小児 喘息性気管支炎を含 む）〔*① ⑧〕、薬 剤その他の化学物質 によるアレルギー・中 毒（薬疹、中毒疹を含

1.7 同種同効品一覧表

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

一般的 名称	ニンテダニブエタ ンスルホン酸塩	ピルフェニド ン	タクロリムス水和物	プレドニゾロン	注射用プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム	メチルプレドニゾ ロン	メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル
				を含む)、多発性筋炎 (皮膚筋炎)、強皮症 (4) 川崎病の急性期 (重症であり、冠動脈 障害の発生の危険が ある場合) (5) 腎疾患: ネフロー ゼ及びネフローゼ症 候群 (6) 心疾患: うっ血性 心不全 (7) アレルギー性疾 患: 気管支喘息、喘息 性気管支炎(小児喘息 性気管支炎を含む)、 薬剤その他の化学物 質によるアレルギー ー・中毒(薬疹、中毒 疹を含む)、血清病 (8) 重症感染症: 重症 感染症(化学療法と併 用する) (9) 血液疾患: 溶血性 貧血(免疫性又は免疫 性機序の疑われるも の)、白血病(急性白 血病、慢性骨髄性白血 病の急性転化、慢性リ ンパ性白血病)(皮膚 白血病を含む)、顆粒 球減少症(本態性、続 発性)、紫斑病(血小 板減少性及び血小板 非減少性)、再生不良 性貧血、凝固因子の障	(5) 腎疾患: ネフローゼ及びネ フローゼ症候群〔①*②*③*〕 (6) 心疾患: うっ血性心不全 〔①*②*③*〕 (7) アレルギー性疾患: 気管支 喘息(ただし、筋肉内注射は他 の投与法では不適當な場合に 限る)〔①②③ネブライザー〕、 喘息性気管支炎(小児喘息性気 管支炎を含む)〔③*ネブライ ザー〕、喘息発作重積状態、ア ナフィラキシーショック〔① ②〕、薬剤その他の化学物質に よるアレルギー・中毒(薬疹、 中毒疹を含む)〔①*②*③*〕、 血清病〔①②③*〕 (8) 重症感染症: 重症感染症 (化学療法と併用する)〔①② ③*〕 (9) 血液疾患: 溶血性貧血(免 疫性又は免疫性機序の疑われ るもの)、白血病(急性白血病、 慢性骨髄性白血病の急性転化、 慢性リンパ性白血病)(皮膚白 血病を含む)、顆粒球減少症(本 態性、続発性)、紫斑病(血小 板減少性及び血小板非減少 性)、再生不良性貧血、凝固因 子の障害による出血性素因〔① ②③*〕、白血病(急性白血病、 慢性骨髄性白血病の急性転化、 慢性リンパ性白血病)(皮膚白 血病を含む)のうち髄膜白血病 〔脊髄腔内注入〕 (10) 消化器疾患: 限局性腸	(3) アレルギー性疾 患 気管支喘息、喘息性 気管支炎(小児喘息 性気管支炎を含 む)、薬剤その他の 化学物質によるア レルギー・中毒(薬 疹、中毒疹を含む)、 血清病、蕁麻疹(慢 性例を除く)(重症 例に限る)、アレル ギー性血管炎及び その類症(急性痘瘡 様苔癬状粗糠疹を 含む) (4) 血液疾患 溶血性貧血(免疫性 又は免疫性機序の 疑われるもの)、白 血病(急性白血病、 慢性骨髄性白血病 の急性転化、慢性リ ンパ性白血病)(皮 膚白血病を含む)、 顆粒球減少症(本態 性、続発性)、紫斑 病(血小板減少性及 び血小板非減少 性)、再生不良性貧 血、凝固因子の障害 による出血性素因 (5) 神経疾患 脳脊髄炎(脳炎、脊 髄炎を含む)(但し、 髄膜炎を含む)(臨	む)、蕁麻疹(慢性例 を除く)(重症例に限 る)、血清 病〔*①〕 (4) 血液疾患 溶血性貧血(免疫性又 は免疫性機序の疑わ れるもの)、白血病(急 性白血病、慢性骨髄性 白血病の急性転化、慢 性リンパ性白血病) (皮膚白血病を含む)、 顆粒球減少症(本態 性、続発性)、紫斑病 (血小板減少性及び血 小板非減少性)、再生 不良性貧血〔*①〕 (5) 神経疾患 脳脊髄炎(脳炎、脊髄 炎を含む)(但し、一 次性脳炎の場合は頭 蓋内圧亢進症状がみ られ、かつ他剤で効果 が不十分なときに短 期間用いること)、多 発性硬化症(視束脊髄 炎を含む)、顔面神経 麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、 小舞蹈病〔*①〕 (6) 消化器疾患 胆汁うっ滞型急性肝 炎、肝硬変(活動型、 難治性腹水を伴うも の)、胆汁うっ滞を伴う もの)、劇症肝炎(臨

1.7 同種同効品一覧表

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

一般的 名称	ニンテダニブエタ ンスルホン酸塩	ピルフェニド ン	タクロリムス水和物	プレドニゾロン	注射用プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム	メチルプレドニゾ ロン	メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル
				害による出血性素因 (10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎 (11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スブルーを含む） (12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（ただし、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの） (13) 肺疾患：サルコイドーシス（ただし、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） (14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、	炎、潰瘍性大腸炎〔①*②*③*注腸〕 (11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スブルーを含む）〔①*②*③*〕 (12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）〔①②③*〕、胆汁うっ滞型急性肝炎〔②*③*〕、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）〔③*〕 (13) 肺疾患：びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）〔①*②*ネブライザー〕 (14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）結核性髄膜炎〔脊髄腔内注入〕、結核性胸膜炎〔胸腔内注入〕 (15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、重症筋無力症〔①②③*脊髄腔内注入〕、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）〔①②③脊髄腔内注入〕、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）〔①*②*③*脊髄腔内注入〕、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎〔③*〕 (16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫	一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎 (6) 消化器疾患限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの） (7) 呼吸器疾患びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） (8) 結核性疾患	床的に重症とみなされるものを含む）〔*①〕、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎〔*① ⑦〕 (7) 呼吸器疾患びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）〔⑧〕 (8) 循環器疾患ネフローゼ及びネフローゼ症候群、うっ血性心不全〔*①〕 (9) 重症感染症重症感染症（化学療法と併用する）〔*①〕 (10) 新陳代謝疾患特発性低血糖症〔*①〕 (11) その他内科的疾患悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スブルーを含む）〔*①〕 2. 外科領域副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）〔*①〕、侵襲後肺水

1.7 同種同効品一覧表

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

一般的 名称	ニンテダニブエタ ンスルホン酸塩	ピルフェニド ン	タクロリムス水和物	プレドニゾロン	注射用プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム	メチルプレドニゾ ロン	メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル
				結核性心臓のう炎 (15) 神経疾患： 脳脊 髄炎（脳炎、脊髄炎を 含む）（ただし、一次 性脳炎の場合は頭蓋 内圧亢進症状がみら れ、かつ他剤で効果が 不十分なときに短期 間用いること。）、末 梢神経炎（ギランバレ ー症候群を含む）、筋 強直症、重症筋無力 症、多発性硬化症（視 束脊髄炎を含む）、小 舞踏病、顔面神経麻 痺、脊髄蜘蛛膜炎、デ ュシェンヌ型筋ジス トロフィー (16) 悪性腫瘍： 悪性 リンパ腫及び類似疾 患（近縁疾患）、多発 性骨髄腫、好酸性肉芽 腫、乳癌の再発転移 (17) その他の内科的 疾患： 特発性低血糖 症、原因不明の発熱 2. 外科領域： 副腎摘 除、臓器・組織移植、 侵襲後肺水腫、副腎皮 質機能不全患者に対 する外科的侵襲、蛇 毒・昆虫毒（重症の虫 さされを含む） 3. 整形外科領域： 強 直性脊椎炎（リウマチ	（リンパ肉腫症、細網肉腫症、 ホジキン病、皮膚細網症、菌状 息肉症）及び類似疾患（近縁疾 患）〔①②③*脊髄腔内注入〕、 好酸性肉芽腫〔①②③*〕、乳 癌の再発転移〔③*〕 (17) その他の内科的疾患 特発性低血糖症〔①②③*〕、 原因不明の発熱〔③*〕 2. 外科領域： 副腎摘除〔①② ③〕、臓器・組織移植、副腎皮 質機能不全患者に対する外科 的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の 虫さされを含む）〔③*〕、侵 襲後肺水腫〔①ネブライザー〕、 外科的ショック及び外科的シ ョック様状態、脳浮腫、輸血に よる副作用、気管支痙攣（術中） 〔①〕 3. 整形外科領域： 強直性脊椎 炎（リウマチ性脊椎炎）〔③〕、 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎 炎）に伴う四肢関節炎、変形性 関節症（炎症症状がはっきり認 められる場合）、非感染性慢性 関節炎、痛風性関節炎〔関節腔 内注射〕、関節周囲炎（非感染 性のものに限る）、腱周囲炎（非 感染性のものに限る）〔軟組織 内注射、腱鞘内注射、滑液嚢内 注入〕、腱炎（非感染性のもの に限る）〔軟組織内注射、腱鞘 内注射〕、腱鞘炎（非感染性の ものに限る）〔腱鞘内注射〕、 滑液包炎（非感染性のものに限	結核性髄膜炎（抗結 核剤と併用する）、 結核性胸膜炎（抗結 核剤と併用する）、 結核性腹膜炎（抗結 核剤と併用する） (9) 循環器疾患 ネフローゼ及びネ フローゼ症候群、う っ血性心不全 (10) 重症感染症 重症感染症（化学療 法と併用する） (11) 新陳代謝疾患 特発性低血糖症 (12) その他内科的 疾患 サルコイドーシス （但し、両側肺門リ ンパ節腫脹のみの 場合を除く）、重症 消耗性疾患の全身 状態の改善（癌末 期、スプルーを含 む）、悪性リンパ腫 （リンパ肉腫症、細 網肉腫症、ホジキン 病、皮膚細網症、菌 状息肉症）及び類似 疾患（近縁疾患）、 好酸性肉芽腫、乳癌 の再発転移 2.外科領域 臓器・組織移植、侵 襲後肺水腫、副腎皮	腫〔⑧〕 3. 整形外科領域 強直性脊椎炎（リウマ チ性脊椎炎）〔①〕、 強直性脊椎炎（リウマ チ性脊椎炎）に伴う四 肢関節炎〔②〕、関節 リウマチ、若年性関節 リウマチ（スチル病を 含む）〔① ②〕、リ ウマチ性多発筋痛 〔①〕、変形性関節症 （炎症症状がはっき り認められる場合）、 外傷後関節炎、非感染 性慢性関節炎〔②〕、 関節周囲炎（非感染性 のものに限る）、腱周 囲炎（非感染性のもの に限る）〔③ ④ ⑤〕、 腱炎（非感染性のもの に限る）〔③ ④〕、 腱鞘炎（非感染性のも のに限る）〔④〕、滑 液包炎（非感染性のも のに限る）〔⑤〕 4. 泌尿器科領域 前立腺癌（他の療法が 無効な場合）〔*①〕、 陰茎硬結〔*① ⑥〕 5. 眼科領域 内眼・視神経・眼窩・ 眼筋の炎症性疾患の 対症療法（ブドウ膜 炎、網脈絡膜炎、網膜

1.7 同種同効品一覧表

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

一般的 名称	ニンテダニブエタ ンスルホン酸塩	ピルフェニド ン	タクロリムス水和物	プレドニゾロン	注射用プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム	メチルプレドニゾ ロン	メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル
				性脊椎炎) 4. 産婦人科領域： 卵 管整形術後の癒着防 止, 副腎皮質機能障害 による排卵障害 5. 泌尿器科領域： 前 立腺癌(他の療法が無 効な場合), 陰茎硬結 6. 皮膚科領域： △湿 疹・皮膚炎群(急性湿 疹, 亜急性湿疹, 慢性 湿疹, 接触皮膚炎, 貨 幣状湿疹, 自家感作性 皮膚炎, アトピー皮膚 炎, 乳・幼・小児湿疹, ビダール苔癬, その他 の神経皮膚炎, 脂漏性 皮膚炎, 進行性指掌角 皮症, その他の手指の 皮膚炎, 陰部あるいは 肛門湿疹, 耳介及び外 耳道の湿疹・皮膚炎, 鼻前庭及び鼻翼周辺 の湿疹・皮膚炎等)(た だし, 重症例以外は極 力投与しないこと。), △痒疹群(小児ストロ フルス, 蕁麻疹様苔 癬, 固定蕁麻疹を含 む)(ただし, 重症例 に限る。また, 固定蕁 麻疹は局注が望まし い。), 蕁麻疹(慢性 例を除く)(重症例に 限る), △乾癬及び類	る)〔滑液嚢内注入〕、脊髄浮 腫〔①〕 4. 産婦人科領域： 卵管閉塞症 (不妊症)に対する通水療法 〔卵管腔内注入〕、卵管整形術 後の癒着防止〔③*卵管腔内注 入〕、副腎皮質機能障害による 排卵障害〔③*〕 5. 泌尿器科領域： 前立腺癌(他 の療法が無効な場合)〔③*〕、 陰茎硬結〔③*局所皮内注射〕 6. 皮膚科領域： △湿疹・皮膚 炎群(急性湿疹亜急性湿疹, 慢 性湿疹, 接触皮膚炎, 貨幣状湿 疹, 自家感作性皮膚炎, アトピー 皮膚炎, 乳・幼・小児湿疹, ビダール苔癬その他の神経皮 膚炎, 脂漏性皮膚炎, 進行性指 掌角皮症, その他の手指の皮膚 炎, 陰部あるいは肛門湿疹, 耳 介及び外耳道の湿疹・皮膚炎, 鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮 膚炎等)(ただし, 重症例以外 は極力投与しないこと。局注は 浸潤, 苔癬化の著しい場合のみ とする。)△痒疹群(小児スト ロフルス, 蕁麻疹様苔癬, 固定 蕁麻疹を含む)(ただし, 重症 例に限る。また, 固定蕁麻疹は 局注が望ましい。)[③*局所 皮内注射]、蕁麻疹(慢性例を 除く)(重症例に限る), △乾 癬及び類症(関節症性乾癬, 乾 癬性紅皮症, 膿疱性乾癬, 稽留 性肢端皮膚炎, 疱疹状膿痂疹,	質機能不全患者に 対する外科的侵襲、 蛇毒・昆虫毒(重症 の虫さされを含む) 3.整形外科領域 関節リウマチ、若年 性関節リウマチ(ス チル病を含む)、リ ウマチ性多発筋痛 4.泌尿器科領域 前立腺癌(他の療法 が無効の場合)、陰 茎硬結 5.眼科領域 内眼・視神経・眼 窩・眼筋の炎症性疾 患の対症療法(ブド ウ膜炎、網脈絡膜 炎、網膜血管炎、視 神経炎、眼窩炎性偽 腫瘍、眼窩漏斗尖端 部症候群、眼筋麻 痺)、外眼部及び前 眼部の炎症性疾患 の対症療法で点眼 が不適当又は不十 分な場合(眼瞼炎、 結膜炎、角膜炎、強 膜炎、虹彩毛様体 炎)、眼科領域の術 後炎症 6.皮膚科領域 *湿疹・皮膚炎群(急 性湿疹、亜急性湿 疹、慢性湿疹、接触	血管炎、視神経炎、眼 窩炎性偽腫瘍、眼窩漏 斗尖端部症候群、眼筋 麻痺)、外眼部及び前 眼部の炎症性疾患の 対症療法で点眼が不 適当又は不十分な場 合(眼瞼炎、結膜炎、 角膜炎、強膜炎、虹彩 毛様体炎)、眼科領域 の術後炎症〔*①〕 6. 皮膚科領域 湿疹・皮膚炎群(急性 湿疹、亜急性湿疹、慢 性湿疹、接触皮膚炎、 貨幣状湿疹、自家感作 性皮膚炎、アトピー皮 膚炎、乳・幼・小児湿 疹、ビダール苔癬、そ の他の神経皮膚炎、脂 漏性皮膚炎、進行性指 掌角皮症、その他の手 指の皮膚炎、陰部ある いは肛門湿疹、耳介及 び外耳道の湿疹・皮膚 炎、鼻前庭及び鼻翼周 辺の湿疹・皮膚炎な ど)(但し、重症例以外 は極力投与しないこ と)(局注は浸潤、苔 癬化の著しい場合の みとする)、痒疹群(小 児ストロフルス、蕁麻 疹様苔癬、固定蕁麻疹 を含む)(但し、重症

1.7 同種同効品一覧表

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

一般的 名称	ニンテダニブエタ ンスルホン酸塩	ピルフェニド ン	タクロリムス水和物	プレドニゾロン	注射用プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム	メチルプレドニゾ ロン	メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル
				症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色皰糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮膚症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Sencar-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、△紅皮症（ヘブラ紅色皰糠疹を含む）〔②*③*〕、△尋常性乾癬（重症例）〔②*③*局所皮内注射〕、△毛孔性紅色皰糠疹（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、レイノー病、潰瘍性慢性膿皮症新生児スクレレーマ〔③*〕、△円形脱毛症（悪性型に限る）、△早期ケロイド及びケロイド防止〔局所皮内注射〕	ライター症候群〕、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮膚症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Sencar-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性	皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、*痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、*乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、*掌蹠膿疱症（重症例に限る）、*扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫硬化症、紅斑	例に限る、また固定蕁麻疹は局注が望ましい）、乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群（局所皮内は尋常性乾癬のみ）〕〔*① *⑥〕、扁平苔癬（重症例に限る）〔*① *⑥〕、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、アナフィラクトイド紫斑（単純型、シェーライン型、ヘノッホ型）（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮膚症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Sencar-Usher 症候群、

7. 眼科領域：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症

1.7 同種同効品一覧表

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

一般的 名称	ニンテダニブエタ ンスルホン酸塩	ピルフェニド ン	タクロリムス水和物	プレドニゾロン	注射用プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム	メチルプレドニゾ ロン	メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル
				疱疹を含む)、先天性表皮水疱症、帯状疱疹(重症例に限る)、△紅皮症(ヘブラ紅色皰糠疹を含む)、顔面播種状粟粒性狼瘡(重症例に限る)、アレルギー性血管炎及びその類症(急性痘瘡様苔癬状皰糠疹を含む)、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ 注:△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 7. 眼科領域: 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体	療法(ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺)〔①*③*結膜下注射、球後注射、点眼〕、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合(眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎)〔①*③*結膜下注射、球後注射〕、眼科領域の術後炎症〔①*③*結膜下注射、点眼〕 8. 耳鼻咽喉科領域: 急性・慢性中耳炎〔①*②*③*中耳腔内注入〕、滲出性中耳炎・耳管狭窄症〔①*②*③*中耳腔内注入、耳管内注入〕、急性感音性難聴、口腔外科領域手術後の後療法〔①②③〕、血管運動(神経)性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症(枯草熱)〔③ネブライザー、鼻腔内注入、鼻甲介内注射〕、副鼻腔炎・鼻茸〔③ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、鼻茸内注射〕、進行性壊疽性鼻炎〔①②③ネブライザー、鼻腔内注入、副鼻腔内注入、喉頭・気管注入〕、喉頭炎・喉頭浮腫〔①②③ネブライザー、喉頭・気管注入〕、喉頭ポリープ・結節〔①*②*③*ネブライザー、喉頭・気管注入〕、食道の炎症(腐蝕性食道炎、直達鏡使用後)及び食道拡張術後〔①②③ネブライザー、食道注入〕、	症(★多形滲出性紅斑、結節性紅斑)(但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る)、アナフィラクトイド紫斑(単純型、シェーンライン型、ヘノッホ型)、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮膚症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病(眼症状のない場合)、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、★円形脱毛症(悪性型に限る)、天疱瘡群(尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡)、デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む)、先天性表皮水疱症、帯状疱疹(重症例に限る)、★紅皮症(ヘブラ紅色皰糠疹を含む)、顔面播種状粟粒性狼瘡(重症例に限る)、	増殖性天疱瘡)、デューリング疱疹状皮膚炎(類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む)、帯状疱疹(重症例に限る)、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ、レイノー病〔★①〕、紅皮症(ヘブラ紅色皰糠疹を含む)〔★*①〕、限局性強皮症〔⑥〕、強皮症〔*①〕、円形脱毛症(悪性型に限る)、早期ケロイド及びケロイド防止〔★⑥〕 7. 耳鼻咽喉科領域 耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法〔①③⑥⑧⑨⑩⑪⑬⑭〕、副鼻腔炎・鼻茸〔①⑧⑨⑩⑫〕、進行性壊疽性鼻炎〔①⑧⑨⑩⑬〕、血管運動(神経)性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症(枯草熱)〔①⑧⑨⑪〕、喉頭ポリープ・結節〔*①⑧⑬〕、難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)〔③〕 8. 口腔外科領域 口腔外科領域手術後の後療法〔①〕

1.7 同種同効品一覧表

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

一般的 名称	ニンテダニブエタ ンスルホン酸塩	ピルフェニド ン	タクロリムス水和物	プレドニゾロン	注射用プレドニゾロンコハク 酸エステルナトリウム	メチルプレドニゾ ロン	メチルプレドニゾロ ン酢酸エステル
				炎), 眼科領域の術後 炎症 8. 耳鼻咽喉科領域: 急性・慢性中耳炎, 滲出性中耳炎・耳管狭窄症, メニエル病及びメニエル症候群, 急性感音性難聴, 血管運動(神経)性鼻炎, アレルギー性鼻炎, 花粉症(枯草熱), 副鼻腔炎・鼻茸, 進行性壊疽性鼻炎, 喉頭炎・喉頭浮腫, 食道の炎症(腐蝕性食道炎, 直達鏡使用後)及び食道拡張術後, 耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法, 難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの), 嗅覚障害, 急性・慢性(反復性)唾液腺炎	耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法〔①②③軟組織内注射, 局所皮内注射, ネブライザー, 鼻腔内注入, 副鼻腔内注入, 鼻甲介内注射, 喉頭・気管注入, 中耳腔内注入, 食道注入〕、難治性口内炎及び舌炎(局所療法で治癒しないもの)〔軟組織内注射〕, 嗅覚障害〔①*②*③*ネブライザー, 鼻腔内注入〕, 急性・慢性(反復性)唾液腺炎〔①*②*③*唾液腺管内注入〕 注Ⅰ: 投与法 ① 静脈内注射 ② 点滴静脈内注射 ③ 筋肉内注射 注Ⅱ: *印の付されている投与法は以下のような条件でのみ使用できる。(その事由がなくなつた場合は, 速やかに他の投与法に切り替えること。) 1. 静脈内注射及び点滴静脈内注射: 経口投与不能時, 緊急時及び筋肉内注射不適時 2. 筋肉内注射: 経口投与不能時	潰瘍性慢性膿皮症、強皮症 7.耳鼻咽喉科領域 血管運動(神経)性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症(枯草熱)、進行性壊疽性鼻炎、耳鼻咽喉科領域の手術後 注: *印: 外用剤を用いても効果が不十分な場合、あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。	注Ⅰ: 投与法 ①筋肉内注射②関節腔内注射③軟組織内注射④腱鞘内注射⑤滑液嚢内注入⑥局所皮内注射⑦注腸⑧ネブライザー⑨鼻腔内注入⑩副鼻腔内注入⑪鼻甲介内注射⑫鼻茸内注射⑬喉頭・気管注入⑭中耳腔内注入 注Ⅱ: *印ー筋肉内注射 経口投与不能な場合のみ用いること *印ー外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること
添付文 書改訂 日		2017 年 3 月	2019 年 6 月	2019 年 12 月	2019 年 12 月	2019 年 12 月	2019 年 12 月

※2017年3月改訂（第6版、警告・使用上の注意の項の自主改訂）
※2014年3月改訂

貯 法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間4年）

劇薬，処方箋医薬品^{注1)}

抗線維化剤

シオノギ製薬

ピレスパ錠200mg

ピルフェニドン錠

Pirespa[®]

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	22000AMX02373
薬価収載	2008年12月
販売開始	2008年12月
国際誕生	2008年10月

【警告】**

本剤の使用は，特発性肺線維症の治療に精通している医師のもとで行うこと。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	ピレスパ錠 200mg
成分・含量 (1錠中)	ピルフェニドン 200mg
添加物	乳糖水和物，カルメロースカルシウム，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム，ヒプロメロース，クエン酸トリエチル，酸化チタン，タルク，黄色三二酸化鉄

2. 性状

販売名	ピレスパ錠 200mg		
性状・剤形	淡黄色～淡黄褐色の楕円形のフィルムコーティング錠である。		
外形			
	表面	裏面	側面
大きさ	長径 約 12.2mm 短径 約 6.4mm 厚さ 約 4.5mm		
重量	約 0.30g		
識別コード	⑤ 521 : 200		

【効能・効果】

特発性肺線維症

【用法・用量】

通常，成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回（1日600mg）食後に経口投与し，患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し，1回600mg（1日1800mg）まで増量する。
なお，症状により適宜増減する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 本剤は初期用量として1回200mg（1日600mg）から開始し，2週間を目安に1回200mgずつ漸増し，1回600mg（1日1800mg）で維持することが望ましい。
- 胃腸障害等の発現時には必要に応じて減量又は休薬を検討すること。なお，症状が軽減した場合，1.に従い漸増し，維持用量を目安を1回400mg（1日1200mg）以上とすることが望ましい。
- 食後投与と比べ空腹時投与では，本剤の血漿中濃度が高値を示し，副作用があらわれるおそれがあるので，食後に投与すること。〔薬物動態〕の項参照

【使用上の注意】**，*

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝機能障害のある患者〔肝機能障害を悪化させるおそれがある。〕
- 腎機能障害のある患者〔使用経験が少ない。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 光線過敏症があらわれることがあるため，投与にあたっては，事前に患者に対し以下の点について十分に指導すること。
 - 外出時には長袖の衣服，帽子等の着用や日傘，日焼け止め効果の高いサンスクリーン（SPF50+，PA+++）の使用により，紫外線にあたることを避けるなど，光曝露に対する防護策を講じること。〔「その他の注意」の項参照〕
 - 発疹，そう痒等の皮膚の異常が認められた場合には，速やかに医師に連絡すること。
- 眠気，めまい，ふらつきが起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，本剤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。〔「重大な副作用」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は，主に肝代謝酵素 CYP1A2 で代謝され，CYP2C9，2C19，2D6 及び 2E1 も本剤の代謝に関与している。

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
フルボキサミン レイン酸塩	本剤の AUC が約 4 倍増加したとの報告がある ¹⁾ 。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害する。
シプロフロキサ ン	本剤の AUC が約 1.8 倍増加したとの報告がある ¹⁾ 。	
タバコ	本剤の AUC が約 50% に減少したとの報告がある ²⁾ 。	喫煙は CYP1A2 を誘導する。

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 265 例中，副作用は 233 例（87.9%）に認められた。主なものは，光線過敏症 137 例（51.7%），食欲不振 61 例（23.0%），胃不快感 37 例（14.0%），嘔気 32 例（12.1%）であった。
また，臨床検査値の異常変動は安全性評価対象例 265 例中 120 例（45.3%）に認められた。主なものは，γ-GTP 上昇 53 例（20.0%）であった。

（1）重大な副作用

- 肝機能障害，黄疸（0.1～1%未満）：AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれ，肝不全に至ることがあるので，定期的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投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。
- 無顆粒球症，白血球減少，好中球減少（頻度不明）：無顆粒球症，白血球減少，好中球減少があらわれることがあるので，定期的に血液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。

（2）その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて，減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注 1) 注意—医師等の処方箋により使用すること

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	光線過敏症 (51.7%), 発疹	そう痒, 紅斑, 湿疹, 扁平苔癬		
消化器	食欲不振 (23.0%), 胃不快感 (14.0%), 嘔気 (12.1%), 下痢, 胸やけ	腹部膨満感, 嘔吐, 便秘, 逆流性食道炎, 口内炎, 腹部不快感, 腹痛, 口唇炎	口唇びらん	
循環器		動悸		
精神神経系	眠気, めまい, ふらつき (感)	頭痛, 頭重		抑うつ, 不安, 不眠
肝臓	γ -GTP 上昇 (20.0%), AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇, LDH 上昇	ビリルビン上昇		
血液		白血球増加, 好酸球増加	血小板減少	
その他	倦怠感	体重減少, 発熱, 味覚異常, 筋骨格痛, ほてり		

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、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[ラットにおいて、妊娠期間の延長及び出生率の低下、胎児への移行が認められている。また、ウサギでは、流産又は早産が認められている。なお、いずれの動物試験においても催奇形性は認められなかった^{3), 4)}。]
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ラットにおいて、乳汁中への移行及び哺育中期以降に出生児の体重増加抑制が認められている^{4), 5)}。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

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。)

9. その他の注意

- (1) ヒトにおける光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性について十分な情報はないが、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において、光照射による染色体構造異常誘発性が認められており、光毒性 (光線過敏症) が惹起される血漿中濃度と光遺伝毒性を生じる薬物濃度には乖離はない⁶⁾。
- (2) モルモットを用いた皮膚光毒性試験において、皮膚光毒性を有することが認められた。なお、SPF50+, PA++++ のサンスクリーンで光毒性の発現を予防できることが確認されている⁷⁾。
- (3) マウス、ラットを用いた長期がん原性試験 (104 週) において、肝細胞腫瘍 (マウス 800mg/kg/日以上、ラット 750mg/kg/日以上) 及び子宮腫瘍 (ラット 1500mg/kg/日) の発生増加が認められたが、いずれもげっ歯類に特異的な機序によるものと考えられる⁸⁾。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった⁹⁾。
- (4) ラット、イヌを用いた心血管系試験において、血圧低下 (ラット 300mg/kg)、心拍数増加 (ラット、イヌともに 100mg/kg 以上) が観察され、心電図では、房室ブロック (ラット 100mg/kg 以上)、連発性の心室性期外収縮 (ラット 300mg/kg)、QTc 間隔への影響 (イヌ 100mg/kg 以上) が認められた。なお、*in vitro* 心臓電気生理学的試験では、心筋活動電位や hERG 電流に対する影響は少ないことが確認されている¹⁰⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 空腹時単回投与

健康成人男性各 6 例に 200mg、400mg 及び 600mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1・表 1 に示す。

Cmax、AUC はいずれも投与量にほぼ比例して増加した¹¹⁾。

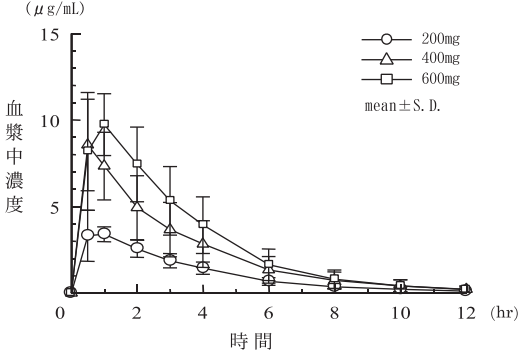


図1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	3.88±0.82	0.75±0.27	13.97±2.71	2.10±0.45
400	6	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
600	6	10.57±1.78	0.83±0.26	37.03±11.97	1.76±0.40

(測定法:HPLC) (mean±S. D.)

(2) 反復投与

健康成人男性 12 例に 200mg、400mg 及び 600mg を漸増法でそれぞれ 1 日 3 回朝、昼、夕の毎食後 6 日間 (投与第 1 日目及び 6 日目は朝と昼投与の 1 日 2 回) 計 18 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2 に示す。

各投与量における投与第 1 日目と 6 日目の血漿中濃度はほぼ同様の時間推移を示し、投与第 1 日目の Cmax、AUC はいずれも投与量の増加に従い比例的に増大した¹¹⁾。

表 2 薬物動態パラメータ

1 回投与量 (mg)	n	投与日 (通算)	Cmax _{0-4^{b)}} (μg/mL)	Tmax _{0-4^{b)}} (hr)	Cmax _{4-24^{b)}} (μg/mL)	Tmax _{4-24^{b)}} (hr)	AUC _{0-24^{c)}} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	12	1	2.71±0.91	1.08±0.47	2.83±1.12	6.04±1.05	19.17±6.46	2.17±0.30
		6	3.06±1.28	1.08±0.82	2.70±0.51	6.29±0.96	22.03±5.47	2.25±0.29
400	12	1(7)	4.94±1.29	1.79±0.89	6.22±1.59	5.79±1.36	46.13±10.01	2.42±0.48
		6(12)	6.19±1.89	1.17±0.54	5.91±2.09	6.38±1.15	48.69±11.21	2.36±0.38
600	12	1(13)	8.20±1.29	1.25±0.45	9.21±1.97	6.33±1.15	77.22±15.44	2.53±0.42
		6(18)	8.19±1.54	1.71±0.54	10.00±1.70	6.13±1.00	82.31±16.50	2.55±0.45

a) 朝投与における値

b) 昼投与における値

c) 1 日 2 回投与における値

(測定法：HPLC) (mean±S. D.)

2. 食事の影響

健康成人男性 6 例に 400mg を食後及び空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 2・表 3 に示す。食事により Cmax、AUC は有意に低下し、Tmax は有意に遅延した¹¹⁾。

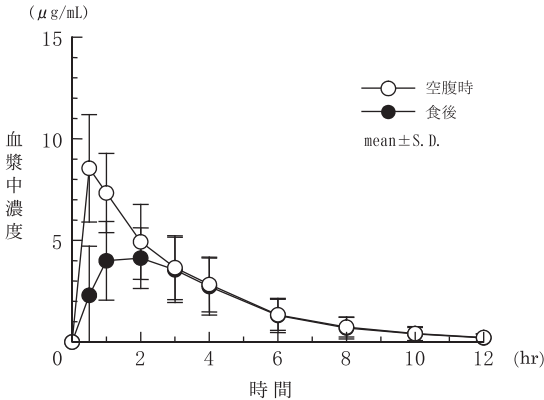


図2 食後及び空腹時単回経口投与時の血漿中濃度
表3 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)		n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
400	食後	6	4.88±1.72	1.83±0.75	22.13±10.63	1.77±0.55
	空腹時		9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55

(測定法: HPLC) (mean±S. D.)

3. 分布
(参考)
ラットに¹⁴C-ピルフェニドン 100mg/kg を単回経口投与したとき、血漿より高い放射能濃度を示す臓器・組織は、肝臓、腎臓、脾臓及び包皮腺であった。大部分の臓器・組織中放射能濃度は、投与後 5～30 分に最高濃度を示した後、半減期 4～7 時間で消失したが、包皮腺の半減期は他組織に比べ長く約 15 時間であった¹²⁾。
4. 代謝
ヒト肝ミクロソームにおいて、主に肝代謝酵素 CYP1A2 で代謝され、CYP2C9、2C19、2D6 及び 2E1 も本剤の代謝に関与している¹³⁾。(in vitro)
5. 排泄
健康成人男性各 6 例に 200mg、400mg 及び 600mg を空腹時単回経口投与したとき、いずれの投与量においても 48 時間までの尿中排泄率は未変化体 1%未満、ピルフェニドン-5-カルボン酸体(主代謝物) 約 90%であった¹¹⁾。
6. その他
血清蛋白結合率: 健康成人に 600mg を空腹時単回経口投与したとき、限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は、投与後 1 時間及び 3 時間後において、54～62%であった¹¹⁾。

【臨床成績】

承認時におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、ピルフェニドン投与はプラセボに比べて肺活量の低下を抑制することが示された(表 4)。なお、本試験の対象は、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班第 4 次改訂の特発性間質性肺炎の臨床的診断基準に基づき特発性肺線維症と診断され、投与前に実施したトレッドミルを用いた 6 分間歩行試験時の労作時 SpO₂ 最低値が 85%以上かつ安静時 SpO₂ との差が 5%以上である患者とした¹⁴⁾。

表 4 肺活量の変化量の比較 注1

群		有効性評価 対象例数	調整平均 (L)	標準 誤差	プラセボ群との比較	
					調整平均の差 (90%信頼区間)	両側 p 値
ピルフェニドン	1800mg/日	104	-0.09	0.02	0.07 (0.01, 0.13)	0.0416
	1200mg/日	54	-0.08	0.03	0.09 (0.02, 0.16)	0.0394
プラセボ		103	-0.16	0.02	—	—

注 1: 投与前値を共変量とした共分散分析

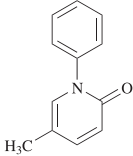
【薬効薬理】

炎症性サイトカイン (TNF-α、IL-1、IL-6 等) の産生抑制と抗炎症性サイトカイン (IL-10) の産生亢進を示し、Th2 型への偏りの改善 (Th1・Th2 バランスの修正) につながる IFN-γ レベルの低下の抑制

を示し、線維化形成に関与する増殖因子 (TGF-β1、b-FGF、PDGF) の産生抑制を示すなどの各種サイトカイン及び増殖因子に対する産生調節作用を有する。また、線維芽細胞増殖抑制作用やコラーゲン産生抑制作用も有する。これらの複合的な作用に基づき抗線維化作用を示すと考えられる¹⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: ピルフェニドン (JAN)
Pirfenidone
化学名: 5-Methyl-1-phenyl-1H-pyridin-2-one
分子式: C₁₂H₁₁N
分子量: 185.22
化学構造式:



性状: 白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
メタノール、エタノール (99.5) 又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けにくい。
融点: 108.2℃

【包装】

ピレスパ錠 200mg: 瓶 500 錠
PTP100 錠 (10 錠 × 10)

【主要文献】*

- [文献請求番号]
- 社内資料 (フルボキサミン、シプロフロキサシンによる薬物動態への影響) [201400175]
 - 社内資料 (タバコによる薬物動態への影響) [201101506]
 - 社内資料 (胎盤・胎児移行性) [200801753]
 - 社内資料 (生殖発生毒性試験) [200801754]
 - 社内資料 (乳汁移行性) [200801755]
 - 社内資料 (光遺伝毒性) [200801779]
 - 社内資料 (皮膚光感作性試験及び皮膚光毒性試験) [200801778]
 - 社内資料 (がん原性試験) [200801756]
 - 社内資料 (遺伝毒性試験) [200801757]
 - 社内資料 (安全性薬理試験、心血管系) [200801758]
 - 社内資料 (臨床における薬物動態) [200801760]
 - 社内資料 (ラットにおける体内組織への移行性) [200801761]
 - 社内資料 (酸化的代謝に関与する CYP 分子種の同定) [201101505]
 - 社内資料 (第Ⅲ相臨床試験) [200801759]
 - 社内資料 (抗線維化作用メカニズム) [200801766]

【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/>

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

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

免疫抑制剤
日本薬局方

タクロリムスカプセル プロGRAF®カプセル0.5mg プロGRAF®カプセル1mg Prograf® Capsules 0.5mg・1mg

日本標準商品分類番号

8 7 3 9 9 9

	カプセル0.5mg	カプセル1mg
承認番号	20800AMZ00693	20500AMZ00157
販売開始	1996年8月	1993年6月

貯法：室温保存
有効期間：3年

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤の投与において、重篤な副作用（腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等）により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用すること。

1.2 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていないので、切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。[16.1.10 参照]

〈臓器移植〉

1.3 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。

〈関節リウマチ〉

1.4 関節リウマチ治療に精通している医師のみが使用するとともに、患者に対して本剤の危険性や本剤の投与が長期にわたることなどを予め十分説明し、患者が理解したことを確認した上で投与すること。また、何らかの異常が認められた場合には、服用を中止するとともに、直ちに医師に連絡し、指示を仰ぐよう注意を与えること。

〈ループス腎炎〉

1.5 本剤の投与は、ループス腎炎の治療に十分精通している医師のもとで行うこと。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

1.6 本剤の投与は、多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の治療法に十分精通している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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 シクロスポリン又はボセンタン投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.3 カリウム保持性利尿剤投与中の患者 [8.2、10.1 参照]
- 2.4 生ワクチンを接種しないこと [10.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1カプセル中）	添加剤
プロGRAFカプセル0.5mg	日局 タクロリムス水和物 0.51mg (タクロリムスとして0.5mg)	乳糖水和物、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム
プロGRAFカプセル1mg	日局 タクロリムス水和物 1.02mg (タクロリムスとして1mg)	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・号数・重量	識別コード
プロGRAFカプセル0.5mg	硬カプセル剤	淡黄色		田607
			号数	
			5号	
プロGRAFカプセル1mg	硬カプセル剤	白色		田617
			号数	
			5号	

4. 効能又は効果

- 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、脾移植、小腸移植
- 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制
- 重症筋無力症
- 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限り）
- ループス腎炎（ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合）
- 難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限り）
- 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈骨髄移植〉

5.1 HLA適合同胞間移植では本剤を第一選択薬とはしないこと。

〈重症筋無力症〉

5.2 本剤を単独で使用した場合及びステロイド剤未治療例に使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。本剤の単独使用及びステロイド剤未治療例における使用の経験は少ない。

〈関節リウマチ〉

5.3 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

〈ループス腎炎〉

5.4 急性期で疾患活動性の高い時期に使用した際の本剤の有効性及び安全性は確立されていない。

〈潰瘍性大腸炎〉

5.5 治療指針等を参考に、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）であることを確認すること。

5.6 本剤による維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈腎移植の場合〉

通常、移植2日前よりタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。術後初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。維持量は1回0.06mg/kg、1日2回経口投与を標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

〈肝移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量し、維持量は1日量0.10mg/kgを標準とするが、症状に応じて適宜増減する。

〈心移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.03～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。また、拒絶反応発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.075～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈肺移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.05～0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、症状に応じて適宜増減し、安定した状態が得られた後には、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈膵移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈小腸移植の場合〉

通常、初期にはタクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。以後、徐々に減量して有効最少量で維持する。

〈骨髄移植の場合〉

通常、移植1日前よりタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与する。移植初期にはタクロリムスとして1回0.06mg/kgを1日2回経口投与し、以後、徐々に減量する。また、移植片対宿主病発現後に本剤の投与を開始する場合には、通常、タクロリムスとして1回0.15mg/kgを1日2回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。

なお、本剤の経口投与時の吸収は一定しておらず、患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度が低い場合の拒絶反応及び移植片対宿主病の発現を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフレベル（trough level）の血中濃度を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後あるいは投与開始直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。なお、血中トラフ濃度が20ng/mLを超える期間が長い場合、副作用が発現しやすくなるので注意すること。

〈重症筋無力症の場合〉

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

〈関節リウマチの場合〉

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、高齢者には1.5mgを1日1回夕食後経口投与から開始し、症状により1日1回3mgまで増量できる。

〈ループス腎炎の場合〉

通常、成人にはタクロリムスとして3mgを1日1回夕食後に経口投与する。

〈潰瘍性大腸炎の場合〉

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.025mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後2週間、目標血中トラフ濃度を10～15ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。投与開始後2週以降は、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし投与量を調節する。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の場合〉

通常、成人には、初期にはタクロリムスとして1回0.0375mg/kgを1日2回朝食後及び夕食後に経口投与する。以後、目標血中トラフ濃度を5～10ng/mLとし、血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節する。

7.用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 血液中のタクロリムスの多くは赤血球画分に分布するため、本剤の投与量を調節する際には全血中濃度を測定すること。

7.2 カプセルを使用するに当たっては、次の点に留意すること。

7.2.1 顆粒とカプセルの生物学的同等性は検証されていない。[顆粒のカプセルに対するCmax比及びAUC比の平均値はそれぞれ1.18及び1.08；16.1.10 参照]

7.2.2 カプセルと顆粒の切り換え及び併用に際しては、血中濃度を測定することにより製剤による吸収の変動がないことを確認すること。なお、切り換えあるいは併用に伴う吸収の変動がみられた場合には、必要に応じて投与量を調節すること。

7.3 高い血中濃度が持続する場合に腎障害が認められているので、血中濃度（およそ投与12時間後）をできるだけ20ng/mL以下に維持すること。[11.1.1 参照]

7.4 他の免疫抑制剤との併用により、過度の免疫抑制の可能性がある。特に、臓器移植において3剤あるいは4剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して調節すること。

〈肝移植、腎移植及び骨髄移植〉

7.5 市販後の調査において、承認された用量に比べ低用量を投与した成績が得られているので、投与量設定の際に考慮すること。[16.1.1、16.1.2、16.1.4、17.2.1、17.2.2、17.2.6 参照]

〈骨髄移植〉

7.6 クレアチニン値が投与前の25%以上上昇した場合には、本剤の25%以上の減量又は休薬等の適切な処置を考慮すること。[11.1.1 参照]

7.7 血中濃度が低い場合に移植片対宿主病が認められているので、移植片対宿主病好発時期には血中濃度をできるだけ10～20ng/mLとすること。

〈重症筋無力症〉

7.8 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

〈関節リウマチ〉

7.9 高齢者には、投与開始4週後まで1日1.5mg投与として安全性を確認した上で、効果不十分例には、1日3mgに増量することが望ましい。また、増量する場合には、副作用の発現を防ぐため、およそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。[9.8 参照]

〈ループス腎炎〉

7.10 副作用の発現を防ぐため、投与開始3カ月間は1カ月に1回、以後は定期的におよそ投与12時間後の血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。また、本剤を2カ月以上継続投与しても、尿蛋白などの腎炎臨床所見及び免疫学的所見で効果があらわれない場合には、投与を中止するか、他の治療法に変更することが望ましい。一方、本剤により十分な効果が得られた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.11 治療初期は頻回に血中トラフ濃度を測定し投与量を調節するため、入院又はそれに準じた管理の下で投与することが望ましい。

7.12 原則、1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、特に次の点に注意して用量を調節すること。[17.1.12 参照]

7.12.1 初回投与から2週間まで

- ・初回投与後12時間及び24時間の血中トラフ濃度に基づき、1回目の用量調節を実施する。
- ・1回目の用量調節後少なくとも2日以上経過後に測定された2点の血中トラフ濃度に基づき、2回目の用量調節を実施する。

- ・2回目の用量調節から1.5日以上経過後に測定された1点の血中トラフ濃度に基づき、2週時（3回目）の用量調節を実施する。
 - 7.12.2 2週以降
 - ・投与開始後2週時（3回目）の用量調節から1週間程度後に血中トラフ濃度を測定し、用量調節を実施する。また、投与開始4週以降は4週間に1回を目安とし、定期的に血中トラフ濃度を測定することが望ましい。
 - 7.12.3 用量調節にあたっては服薬時の食事条件（食後投与/空腹時投与）が同じ血中トラフ濃度を用いる。
 - 7.13 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
 - 7.14 2週間投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、投与を中止すること。
 - 7.15 通常、3カ月までの投与とすること。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉
 - 7.16 1日あたりの投与量の上限を0.3mg/kgとし、血中トラフ濃度に基づき投与量を調節すること。
 - 7.17 カプセル剤のみを用い、0.5mg刻みの投与量を決定すること。
 - 7.18 投与開始時は原則としてステロイド剤を併用すること。また、症状が安定した後はステロイド剤の漸減を考慮すること。[17.1.13 参照]
 - 8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

 - 8.1 腎障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（クレアチニン、BUN、クレアチニークリアランス、尿中NAG、尿中 β_2 ミクログロブリン等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[8.11、8.12、11.1.1 参照]
 - 8.2 高カリウム血症が発現することがあるので、頻回に血清カリウムの測定を行うこと。なお、カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸カリウム、トリウムテレン）の併用あるいはカリウムの過剰摂取を行わないこと。[2.3、10.1 参照]
 - 8.3 高血糖、尿糖等の膵機能障害の発現頻度が高いので、頻回に臨床検査（血液検査、空腹時血糖、アミラーゼ、尿糖等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。特に投与初期にはその発現に十分注意すること。[11.1.14、11.1.15 参照]
 - 8.4 本剤投与中に心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心筋障害（心機能低下、壁肥厚を含む）等が認められているので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど患者の状態をよく観察すること。[8.13、11.1.2 参照]
 - 8.5 高血圧が発現することがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。
 - 8.6 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[9.1.1、11.1.10 参照]
 - 8.7 過度の免疫抑制により感染に対する感受性の上昇、リンパ腫等の悪性腫瘍発生の可能性があるので、十分注意すること。[10.2、11.1.13 参照]
 - 8.8 本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分行うこと。
- 〈骨髄移植〉
- 8.9 移植片対宿主病が発症した場合は速やかに治療を開始することが望ましく、また、シクロスポリンが既に投与されている症例では継続治療が可能かどうかを早期に見極め、困難と判断されれば速やかにシクロスポリンを中止し、本剤に切り換えること。

〈重症筋無力症〉

- 8.10 胸腺非摘除例に使用する場合、本剤の投与開始前及び投与開始後において、定期的に胸腺腫の有無を確認すること。胸腺腫が確認された場合には、胸腺摘除等の胸腺腫の治療を適切に実施するとともに、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で本剤を投与すること。本剤の胸腺腫への影響は明らかになっていない。

〈関節リウマチ〉

- 8.11 少数例ながら非ステロイド性抗炎症剤を2剤以上併用した症例でクレアチニン上昇発現率が高かったので腎障害の発現に注意すること。[8.1 参照]

〈ループス腎炎〉

- 8.12 病態の進行による腎障害の悪化がみられるので特に注意すること。[8.1 参照]

- 8.13 基礎疾患である全身性エリテマトーデスにおいて冠動脈疾患の危険因子とされている高脂血症、高血圧症等の疾患を合併する機会が多いことから、それらの疾患の適切な治療を進めながら本剤を投与すること。[8.4 参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

- 8.14 本剤の投与は、潰瘍性大腸炎の治療法に十分精通している医師のもとで行うこと。

〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

- 8.15 本剤によりニューモシスティス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。

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 感染症のある患者

感染症が悪化する可能性がある。[8.6、11.1.10 参照]

9.1.2 関節リウマチに間質性肺炎を合併している患者

間質性肺炎が悪化する可能性がある。[11.1.18 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者

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。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。[11.1.10 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.3 肝機能障害患者

薬物代謝能が低下し、本剤血中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現を防ぐため、定期的に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。

9.5 妊婦

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。動物実験（ウサギ）で催奇形作用、胎児毒性が報告されている¹⁾。ヒトで胎盤を通過することが報告されている²⁾。妊娠中に本剤を投与された女性において、早産及び児への影響（低出生体重、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害）の報告がある³⁾⁴⁾。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。母乳中へ移行することが報告されている。[16.3.2 参照]

9.7 小児等

特に2歳未満の乳幼児例において、リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の可能性が高い。[11.1.13 参照] 骨髄移植、腎移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植、重症筋無力症、関節リウマチ、ループス腎炎、潰瘍性大腸炎及び多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎では小児等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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下している。[7.9 参照]

10. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.1 参照]

10.1 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 等 [2.4 参照]	類薬による免疫抑制下で、生ワクチン接種により発症したとの報告がある。	免疫抑制作用により発症の可能性が増加する。
シクロスポリン (サンディミュン、ネオーラル) [2.2 参照]	副作用が増強されたとの報告 ⁵⁾ がある。なお、シクロスポリンより本剤に切り換える場合はシクロスポリンの最終投与から24時間以上経過後に本剤の投与を開始することが望ましい。	本剤との併用によりシクロスポリンの血中濃度が上昇したとの報告がある ⁵⁾ 。シクロスポリンはCYP3A4で代謝されるため、併用した場合、競合的に拮抗しシクロスポリンの代謝が阻害される。
ボセンタン (トラクリア) [2.2 参照]	ボセンタンの副作用が発現する可能性がある。	本剤との併用によりボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。また、ボセンタンはCYP3A4で代謝されるとともにCYP3A4誘導作用も有するため、併用により本剤の血中濃度が変動する可能性がある。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン (アルダクトンA) カンレノ酸カリウム (ソルダクトン) トリアムテレン (トリテレン) [2.3、8.2 参照]	高カリウム血症が発現することがある。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

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
抗生物質 エリスロマイシン ジョサマイシン クラリスロマイシン アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール フルコナゾール ボリコナゾール 等 カルシウム拮抗剤 ニフェジピン ニルバジピン* ニカルジピン ジルチアゼム 等 HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル サキナビル ネルフィナビル その他の薬剤 プロモクリプチン ダナゾール エチニルエストラジオール オメプラゾール ランソプラゾール トフィソバム アミオダロン 飲食物 グレープフルーツジュース	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
テラプレビル	本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A4で代謝される薬剤又はCYP3A4の阻害作用を有する薬剤や飲食物との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。テラプレビル750mg 1日3回 8日間服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが70倍に上昇したとの報告がある ⁶⁾ 。
* グラゾプレビル レテルモビル	腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。	CYP3A阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する。
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤の血中濃度のモニタリング及び投与量・投与間隔の調整を行うとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル（25mg・150mg・100mg）1日1回服用後、本剤を併用したとき、本剤のAUCが86倍に上昇したとの報告がある。
抗てんかん剤 カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン** 抗生物質 リファンピシン リファブチン	拒絶反応出現の可能性はある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	薬物代謝酵素が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
飲食物 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	CYP3A4が誘導され、本剤の代謝が促進されるため、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。
腎毒性のある薬剤 アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 スルファメトキサゾール・トリメトプリム 非ステロイド性抗炎症剤 等	腎障害が発現することがある。	本剤と相手薬の腎毒性が相互に増強される。
不活化ワクチン インフルエンザHAワクチン 等	ワクチンの効果を減弱させることがある。	本剤の免疫抑制作用により、接種されたワクチンに対する抗体産生が抑制される。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等 抗リウマチ薬(DMARD) メトトレキサート等 [8.7 参照]	過度の免疫抑制が起こることがある。	ともに免疫抑制作用を有する。
エブレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるため、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	本剤と相手薬の副作用が相互に増強される。

※併用により相互に代謝が阻害され、ニルバジピンの血中濃度も上昇する可能性がある。
※併用によりフェニトインの血中濃度が上昇したとの報告がある（機序不明）。

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
（効能共通）

11.1.1 急性腎障害（0.1～5 %未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）
[7.3、7.6、8.1 参照]

11.1.2 心不全、不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留、心筋障害（各0.1～5 %未満）
心筋障害（ST-T変化、心機能低下、心内腔拡大、壁肥厚等）、心不全、心室性あるいは上室性の不整脈、心筋梗塞、狭心症、心膜液貯留があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.3 中枢神経系障害（0.1～5 %未満）
可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、錯乱、言語障害、視覚障害、麻痺等の症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳血管障害（0.1～5 %未満）
脳梗塞、脳出血等の脳血管障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、神経学的検査やCT、MRIによる画像診断を行うこと。

11.1.5 血栓性微小血管障害（0.1～5 %未満）
溶血性尿毒症症候群、血栓性血小板減少性紫斑病等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.6 汎血球減少症、血小板減少性紫斑病（各0.1～5 %未満）、無顆粒球症、溶血性貧血、赤芽球癆（いずれも頻度不明）

11.1.7 イレウス（0.1～5 %未満）

11.1.8 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.9 呼吸困難、急性呼吸窮迫症候群（各0.1～5 %未満）

11.1.10 感染症（15%以上）
細菌性、ウイルス性、真菌性あるいは原虫性感染症が発現又は増悪することがある。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。異常が認められた場合には、減量・休薬、抗生物質の投与等を行うこと。[8.6、9.1.1、9.1.3 参照]

11.1.11 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）
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。

11.1.12 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.13 リンパ腫等の悪性腫瘍（0.1～5 %未満）
Epstein-Barrウイルスに関連したリンパ増殖性疾患あるいはリンパ腫（初期症状：発熱、リンパ節腫大等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量・休薬等の適切な処置を行うこと。特に抗リンパ球抗体の併用例において、発現の可能性が高い。また、過度の免疫抑制により、悪性腫瘍発現の可能性が高まることがある。[8.7、9.7 参照]

11.1.14 肺炎（0.1～5 %未満）
[8.3 参照]

11.1.15 糖尿病及び糖尿病の悪化（0.1～5 %未満）、高血糖（15 %以上）
[8.3 参照]

11.1.16 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
AST、ALT、 γ -GTP、Al-P、LDHの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。
（重症筋無力症）

11.1.17 クリーゼ（頻度不明）
症状があらわれた場合には、人工呼吸等を行うこと。
（関節リウマチ）

11.1.18 間質性肺炎（頻度不明）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液検査等を実施し、感染症との鑑別診断を考慮に入れて、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	5 %以上	0.1～5 %未満	0.1%未満	頻度不明
腎臓	腎障害（BUN上昇、クレアチニン上昇、クレアチニンクリアランス低下、尿蛋白）(23.1%)	尿量減少、尿尿、多尿	頻尿、残尿感	
代謝異常	高カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症	アシドーシス、高コレステロール血症、高リン酸血症、低リン酸血症、高クロール血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、低蛋白血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、尿糖		CK上昇

	5 %以上	0.1～5 %未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	浮腫、頻脈、動悸、心電図異常、血圧低下	徐脈	
精神神経系	振戦	しびれ、不眠、失見当識、せん妄、不安、頭痛、感覚異常	めまい、眼振、外転神経麻痺、四肢硬直、傾眠、意識混濁、うつ病、興奮	運動失調、幻覚
消化器		腸管運動障害、食欲不振、下痢、腹痛、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、大腸炎、口内炎、悪心、嘔吐、腹部膨満感	下血	胸やけ、消化管出血
脾臓		アミラーゼ上昇		
肝臓	肝機能異常 (AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇)			
血液		貧血、血小板増多、血小板減少、白血球増多、白血球減少	リンパ球減少	好中球減少
皮膚		発疹、紅斑、そう痒、脱毛		
その他		胸水、腹水、喘息、発熱、全身倦怠感、体重減少、ほてり、月経過多	咽喉頭異和感、筋肉痛、関節痛、味覚異常	疼痛、発赤、眼痛、多汗、口渴、冷感、胸痛

発現頻度は本剤の肝移植、骨髄移植及び腎移植での臨床試験及び市販後の調査成績に基づいている。



プログラフ®カプセル0.5mg/1mg

13. 過量投与

13.1 症状

BUN上昇、クレアチニン上昇、悪心、手振戦、肝酵素上昇等が報告されている⁷⁾⁸⁾。

13.2 処置

特異的な解毒薬はない。透析によって除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 免疫抑制剤による治療を受けた患者では、悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌等）の発生率が高いとする報告がある。

〈関節リウマチ〉

15.1.2 本剤とメトトレキサート、他の抗リウマチ薬あるいは抗TNF α 製剤を併用した際の有効性及び安全性は確立していない。

15.1.3 人工関節置換術等の手術時における本剤の安全性は確立していない。

〈ループス腎炎〉

15.1.4 28週投与によりクレアチニクレアランスの低下がみられている。28週を超える臨床試験成績は少なく、長期投与時の安全性は確立されていない。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット（1.0～3.0mg/kg、皮下投与）で、精子数の減少及び精子運動能の低下が、また高用量群では繁殖能の軽度低下が認められた⁹⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 腎移植 [7.5 参照]

(1) 承認時までの臨床試験において、成人腎移植患者9例にプログラフカプセル0.16mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁰⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	トラフ値* (ng/mL)	F** (%)
4.2±2.9	44±45	274±198	16±12	20±17.8

※12時間後血中濃度 (平均±S.D.)

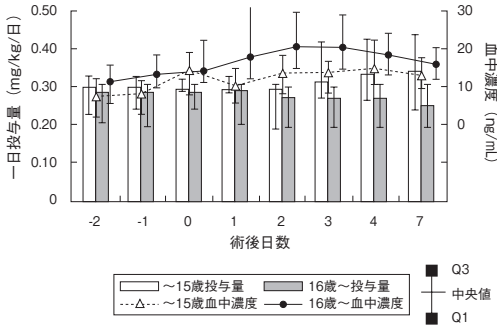
※※生体内利用率

(2) 市販後の調査において、小児腎移植患者5例（平均年齢9歳）にプログラフ（平均投与量0.218mg/kg）を朝食1時間前と朝食直後に投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹¹⁾。

	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	F* (%)
朝食1時間前	1.6±0.5	51±24	247±85	11.9±3.7
朝食直後	2.8±0.8	28±11	205±78	10.0±3.9

※生体内利用率 (平均±S.D.)

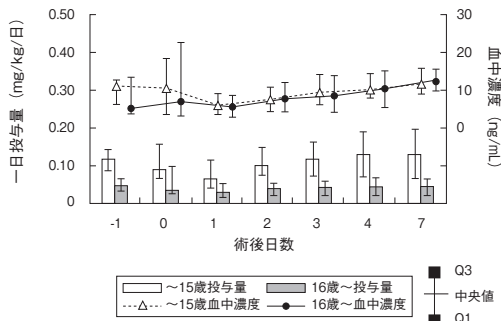
(3) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹²⁾。



16.1.2 肝移植 [7.5 参照]

(1) 小児肝移植患者（平均年齢5.3歳）においては、成人に比べ体重換算で2.7～4.4倍の経口投与量で同程度の血清中濃度が得られた¹³⁾（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

(2) 市販後の調査において得られた移植初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹⁴⁾。

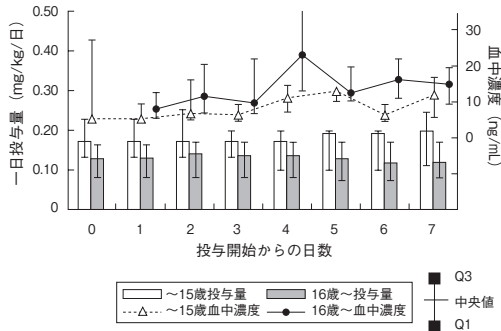


16.1.3 小腸移植

小児小腸移植患者（平均年齢2.9歳）においては、成人に比べ体重換算で1.3～2.5倍の経口投与量で同程度の血漿中濃度が得られた¹⁵⁾（外国人でのプログラフカプセル投与時のデータ）。

16.1.4 骨髄移植 [7.5 参照]

治療投与時の投与開始初期の投与量とトラフ値は次のとおりであった¹⁶⁾。



16.1.5 重症筋無力症

承認時までの臨床試験において、成人重症筋無力症患者90例にプログラフカプセル 3 mgを経口投与したときの投与 8～16時間後の平均血中濃度は4.19ng/mL（0.65ng/mL～22.44ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は2例であった¹⁷⁾。

市販後の調査において、プログラフ（カプセル・顆粒）3 mgを経口投与した重症筋無力症患者539例の使用実態下における平均血中濃度は4.73ng/mL（検出限界以下～14.2ng/mL）であった。なお、平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は17例であった¹⁸⁾。

16.1.6 関節リウマチ

成人関節リウマチ患者12例にプログラフカプセル 3 mgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった¹⁹⁾（外国人データ）。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	F [※] (%)
1.3±0.58	19.64±6.32	192.88±86.42	34.89±8.69	25.1±14.4

※生体内利用率（平均±S.D.）
また、国内の成人関節リウマチ患者にプログラフカプセル1.5及び3 mgを経口投与したときの血中濃度は用量の増加に伴い増加した²⁰⁾²¹⁾。

なお、国内の成人関節リウマチ患者での臨床試験において血中濃度を測定した326例中、本剤投与 8～16時間後の平均血中濃度が10ng/mL以上を示した患者は8例のみであった。クレアチニン上昇等の副作用は血中濃度が高い場合に多く認められる傾向にあった。

16.1.7 ループス腎炎

成人ループス腎炎患者25例にプログラフカプセル 3 mgを経口投与したときの投与 8～16時間後の平均血中濃度は4.35ng/mL（1.70～7.30ng/mL）であった²²⁾。

16.1.8 潰瘍性大腸炎

成人潰瘍性大腸炎患者 8 例にプログラフカプセル0.05mg/kgを経口投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²³⁾。

Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
2.4±1.4	22±13	136±105

（平均±S.D.）

16.1.9 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎

成人多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例にプログラフカプセルを1日2回経口投与したときの平均血中トラフ濃度は6.55ng/mL（2.52～11.40ng/mL）であった。その時の平均投

与量は0.0721mg/kg/日（0.030～0.156mg/kg/日）であった。なお、平均血中トラフ濃度が10ng/mL以上を示した患者は3例であった²⁴⁾。

16.1.10 プログラフカプセルとプログラフ顆粒の比較

成人腎移植患者9例にプログラフカプセル及びプログラフ顆粒を同用量投与したときの薬物動態パラメータは次のとおりであった²⁵⁾。[1.2、7.2.1 参照]

症例 番号	投与量 (mg/kg/回)	カプセル		顆粒		比(顆粒/カプセル)	
		Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	Cmax	AUC _{0-12h}
1	0.03	10	42.7	18	94.4	1.80	2.21
2	0.02	10	70.2	9.3	68.6	0.93	0.98
3	0.06	27	165.4	23	113.3	0.85	0.69
4	0.02	14	105.6	7.2	41.8	0.51	0.40
6	0.02	9.9	61.5	14	69.2	1.41	1.13
7	0.03	13	92.0	13	103.8	1.00	1.13
8	0.02	6.2	36.7	6.8	27.6	1.10	0.75
9	0.02	4.1	32.6	3.8	34.1	0.93	1.05
10	0.04	20	230.8	42	320.0	2.10	1.39
平均値 ±S.D.	-	-	-	-	-	1.18 ±0.50	1.08 ±0.51

16.2 吸収

16.2.1 健康成人にて食事による本剤薬物動態パラメータへの影響を検討したところ、食直後及び食後1.5時間に経口投与した場合は空腹時に比べ有意にCmax及びAUCの低下がみられ、Tmaxは延長した²⁶⁾（外国人データ）。

16.2.2 成人潰瘍性大腸炎患者におけるトラフ濃度を用いた母集団薬物動態解析から、本剤を食後投与時の経口吸収性は、平均的に絶食下服薬時の62%と推定された²⁷⁾。

16.3 分布

16.3.1 本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上であった。

16.3.2 肝移植後の授乳婦 6 例にて本剤の乳汁中移行を検討したところ、平均血漿中濃度の約半分の移行が認められた⁴⁾（外国人データ）。[9.6 参照]

16.3.3 ラットに¹⁴C標識タクロリムス0.32mg/kgを静注したところ、5分後には放射能はほとんどの組織に移行し、特に副腎、肺、心臓、甲状腺に高かった。移行した放射能は血中濃度の低下とともに消失した。なお、大脳、小脳へは低濃度の移行が認められ、放射能の消失は遅かった²⁸⁾。

16.4 代謝

16.4.1 本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[10. 参照]

16.4.2 肝移植患者での血中、尿中及び胆汁中代謝物は主として脱メチル体及び水酸化体であった²⁹⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

代謝物の大部分は胆汁中に排泄され、未変化体の尿中排泄率は1%以下であった³⁰⁾（外国人データ）。なお、本剤の血中濃度は腎機能あるいは透析による影響を受けない。

16.7 薬物相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝されるため、CYP3A4で代謝される他の薬物との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A4を誘導する薬物との併用により本剤の血中濃度が低下する可能性がある。一方、本剤がCYP3A4での代謝を阻害することにより、CYP3A4で代謝される他の薬物の血中濃度を上昇させる可能性がある。また、本剤の血漿蛋白結合率は98.8%以上と高いので、血漿蛋白との親和性が強い薬剤との相互作用の可能性がある。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈移植領域〉

17.1.1 腎移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（35例）、国内後期第Ⅱ相試験（69例）、国内第Ⅲ比較試験（82例）

承認時までの臨床試験（1990～1994年）において、腎移植後の一次治療効果は、186例で検討され、1年累積生存率及び1年累積生着率はそれぞれ97.3%及び93.0%であった。拒絶反応は74/186例（39.8%）で延べ101回みられた¹⁰⁾³¹⁾³²⁾。

(2) 国内第Ⅲ相試験

救済的治療試験では既存薬による継続治療が困難な症例104例にプログラフ（注射液・カプセル）が投与され、55例（52.9%）で「有効」以上の成績が得られた³³⁾。
プログラフ顆粒を17例に12週間投与して検討した結果（1996～1998年）、生着率は94.1%（16/17例）、拒絶反応が発現した症例は2/17例（11.8%）であった。プログラフカプセルからの切り換

え例（19例）での検討では、全例で移植腎は生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった²⁵⁾³⁴⁾。

17.1.2 肝移植における拒絶反応の抑制

(1) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1991年）において、国内で生体部分肝移植手術を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された24例の6カ月累積生存率は65.6%であった。このうち8例は救済的治療であった。拒絶反応は4/24例（16.7%）で延べ7回みられたが、いずれも軽度でそのうちの1回を除きステロイドパルス療法により消失ないし軽快した。また、上記の成績を含め、1990～1995年に国内で生体部分肝移植を受け、プログラフ（注射液・カプセル）が投与された120例の6カ月生存率は81.7%であった³⁵⁾³⁶⁾。

プログラフ顆粒を7例に12週間投与して検討した結果（1997～1998年）、生着率は100%、拒絶反応が発現した症例は4/7例（57.1%）であった。プログラフカプセルからの切り換え例（8例）での検討では、全例で移植肝の生着が維持され、拒絶反応は発現しなかった³⁷⁾³⁸⁾。

17.1.3 心移植における拒絶反応の抑制

心移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{39)～42)}（外国人データ）。

17.1.4 肺移植における拒絶反応の抑制

肺移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている⁴¹⁾⁴³⁾⁴⁴⁾（外国人データ）。

17.1.5 膵移植における拒絶反応の抑制

膵移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている⁴⁵⁾⁴⁶⁾（外国人データ）。

17.1.6 小腸移植における拒絶反応の抑制

小腸移植におけるプログラフ（注射液・カプセル）の拒絶反応の抑制効果が確認されている^{47)～49)}（外国人データ）。

17.1.7 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制

〔予防投与〕

(1) 国内前期第Ⅱ相試験（21例）、国内後期第Ⅱ相試験（38例）、国内第Ⅲ相比較試験（66例）

承認時までの臨床試験（1991～1996年）において、骨髄移植後の移植片対宿主病（GVHD）の予防を目的にプログラフ（注射液・カプセル）を投与した125例中、予後に影響を及ぼし、治療が必要となるgradeⅡ以上のGVHDの発症は18例（14.4%）であった^{50)～52)}。プログラフ顆粒を9例に投与して検討した結果（1996～1998年）、gradeⅡ以上のGVHDの発現率は33.3%（3/9例）であった⁵³⁾。

〔治療投与〕

(2) 国内試験

承認時までの臨床試験（1990～1993年）において、骨髄移植後のGVHD39例に対しプログラフ（注射液・カプセル）を投与し、急性GVHD7/13例（53.8%）及び慢性GVHD12/26例（46.2%）が有効以上の効果を示した⁵⁴⁾。

〈重症筋無力症〉

17.1.8 国内前期第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

胸腺摘除後の治療において、ステロイド剤の投与によっても効果不十分、又は副作用によりステロイド剤での治療が困難な全身型重症筋無力症14例に既存薬剤（ステロイド剤、抗コリンエステラーゼ剤等）に加え、プログラフカプセルを投与した結果、10例で筋力等の改善を認めた。また、易疲労感の改善や入院治療を余儀なくされていた症例で職場復帰が可能となった例もみられた⁵⁵⁾。

ステロイド剤で症状の安定が得られている胸腺摘除後もしくは胸腺非摘除の重症筋無力症患者を対象とした第Ⅲ相試験では、プログラフカプセルを28週間投与し、併用ステロイド剤の投与量をプラセボ群と比較した。本試験では、5mg/隔日/4週の割合でステロイド剤を減量し、症状の安定が維持できない場合には、ステロイド剤の増量を行った。その結果、タクロリムス群では、症状の安定を維持したままステロイド剤の減量を認め、投与終了前12週間及び投与終了前4週間のステロイド平均投与量（プレドニゾン換算量）は、それぞれ4.91mg/日及び3.81mg/日であった⁵⁶⁾。

ステロイド平均投与量*（mg/日）の推移			
	タクロリムス群 [n=40]	プラセボ群 [n=40]	調整済の平均の差** [95%信頼区間]
投与開始時	13.78±3.958	13.88±3.545	－
投与終了前 12週間	4.91±4.041	6.51±4.889	－1.58 [－3.342～0.184]
投与終了前 4週間	3.81±4.066	7.23±7.319	－3.48 [－6.010～－0.953]

*プレドニゾン換算量（平均±S.D.）
**タクロリムス群－プラセボ群

17.1.9 国内第Ⅲ相非盲検試験

ステロイド剤の投与によっても効果不十分で、胸腺非摘除の重症筋無力症患者10例に、プログラフカプセルを28週間投与した第Ⅲ相試験において、8例で筋力（合計QMGスコア）の改善を認め、9例で併用ステロイド剤が減量された（中間成績）⁵⁷⁾。

合計QMGスコアの推移

投与開始時 [n=10]	最終時 [n=10]	変化量 [n=10]
13.3±5.17	10.6±6.17	－2.7±2.26

（平均±S.D.）

〈関節リウマチ〉

17.1.10 国内後期第Ⅱ相高齢者試験及び国内第Ⅲ相比較試験

過去の治療において抗リウマチ薬の少なくとも1剤により十分な効果が得られなかった関節リウマチ患者に、プログラフカプセルを後期第Ⅱ相試験では16週間、第Ⅲ相試験では28週間投与した。その結果、プログラフカプセルの第Ⅲ相試験における米国リウマチ学会（ACR）の有効性評価方法での20%改善例の割合（ACR20改善率）は、非高齢者では49.0%（50/102例）、高齢者は50.0%（27/54例）であった^{58)～61)}。

ACR20改善率（非高齢者）

試験名	一日投与量*		
	プラセボ	1.5mg	3 mg
後期第Ⅱ相用量検索試験	9/64（14.1）	14/57（24.6）	28/58（48.3）
第Ⅲ相比較試験**	－	－	50/102（49.0）
計	9/64（14.1）	14/57（24.6）	78/160（48.8）

〔改善例/症例数（%）〕

*非高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常3mgである。

**実薬対照比較試験

ACR20改善率（高齢者）

試験名	一日投与量*		
	1.5mg	1.5mg開始 3mgまで増量可	3 mg
後期第Ⅱ相高齢者試験	9/27（33.3）	－	11/25（44.0）
第Ⅲ相高齢者試験	－	27/54（50.0）	－

〔改善例/症例数（%）〕

*高齢者に対するプログラフカプセルの承認された1日用量は、通常1.5mgであり、症状により3mgまで増量可である。

〈ループス腎炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相比較試験

ステロイド剤だけでは治療困難で持続性腎炎臨床所見及び免疫学的活動性を有するループス腎炎患者63例を対象とし、プログラフカプセル群28例、プラセボ群35例に28週間投与した。プログラフカプセル群における最終時の疾患活動性合計スコア*の変化率は－32.9%であり、持続性腎炎所見、免疫学的活動性の指標である1日尿蛋白量、補体（C3）の実測値の変化率は各々－60.8%、16.4%であった。なお、クレアチニンクリアランス（Ccr）の変化率は－22.0%であった⁶²⁾。

	タクロリムス群 [n=27]	プラセボ群 [n=34]	群間差の 95%信頼区間
疾患活動性合計スコア*の 変化率（%）mean±S.D.	－32.9±31.0	3.3±38.2	－
1日尿蛋白量の実測値の 変化率（%）中央値 （第1四分位、第3四分位）	－60.8 （－73.7、－37.2）	8.7 （－14.0、90.0）	[－115.0～－48.7]
補体（C3）の実測値の 変化率（%）中央値 （第1四分位、第3四分位）	16.4 （10.3、27.5）	－2.8 （－11.1、18.2）	[8.5～26.7]
Ccrの実測値の変化率（%） 中央値 （第1四分位、第3四分位）	－22.0** （－33.5、－4.2）	－1.4 （－19.3、16.9）	[－30.5～－3.4]

*疾患活動性合計スコアは1日尿蛋白量、尿中赤血球数、血清クレアチニン、抗dsDNA抗体、補体（C3）の5項目のスコア（各々0～3点の4段階）からなる。
**Ccrについてのみタクロリムス群の評価症例数は26例。

〈潰瘍性大腸炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相比較試験及び国内第Ⅲ相非盲検試験 [7.12 参照]

中等度又は重症の難治性潰瘍性大腸炎患者62例を対象とし、プログラフカプセル群32例、プラセボ群30例に2週間投与した（比較試験）。プログラフカプセル群における改善率（DAIスコアによる改善度）は表1のとおりであった⁶³⁾。また、重症の難治性潰瘍性大腸炎患者11例に、プログラフカプセルを2週間投与した（非盲検試験）。改善率（DAIスコアによる改善度）は45.5%（5/11例）であった⁶⁴⁾。両試験とも用量は1回0.025mg/kg 1日2回を初回用量とし、その後目標トラフ濃度（10～15ng/mL）となるよう用量調節した^{注)}。また、第Ⅲ相比較試験のタクロリムス群患者及び重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に、2週以降の目標トラフ濃度を5～10ng/mLとしてプログラフカプセルを最長12週間投与した結果、最終投与時における改善率（DAIスコアによる改善度）は、それぞれ61.9%（13/21例）⁶³⁾及び66.7%（6/9例）⁶⁴⁾であった。

表1 DAISコア改善率

	改善例/症例数（％）	
	タクロリムス群	プラセボ群
DAISコアによる改善度*	16/32（50.0）	4/30（13.3）

※DAISコアにおいて排便回数、血便、下部消化管内視鏡所見、医師の全般的評価の4項目全てが改善した場合を「改善」とした。

注)第Ⅲ相試験での用量調節法⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾

以下のとおり用量を規定し、少なくとも投与開始日から2週間は服薬時の食事条件（経口食/絶食）は変えず、入院管理下で投与した。全期間を通じ、1日投与量の上限は目標トラフ濃度が得られなくとも0.3mg/kg/日相当とした。

用量調節機会	血中トラフ濃度の測定時期	用量調節方法
1回目 ^{*1} 原則、投与4日目	投与1日目（12及び24時間値）	$D_{new}=D_{old} \times 12.5 / ((C_{12h}+C_{24h}) / 2 \times 3)$
2回目 ^{*2} 原則、投与10日目	1回目の調節から2、3日経過時点（原則、投与7、8日目）で2時点	$D_{new}=D_{old} \times 12.5 / C^{\$}$
3回目 ^{*3} 投与15日目	2回目の調節から1.5日以上経過時点（原則、投与12日目）で1時点	$D_{new}=D_{old} \times 7.5 / C^{\#}$
3回目の調節以降随時（必要に応じて）	3、4、6、8、10、12週時又は中止/終了時	$D_{new}=D_{old} \times 7.5 / C_{trough}$

D_{old}：調節前の投与量（投与開始時は0.025mg/kg）。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

投与開始時の投与量

体重(kg)	30≦～<50.0	50.0≦～<70.0	70.0≦～<90.0	90.0≦～≦100.0
投与量(mg/回)	1	1.5	2	2.5

D_{new}：調節後の投与量。算出された値の小数点以下第二位を四捨五入し、0.5mg刻みで最も近い値とする。

※1：C_{12h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{24h}を用いた式；D_{new}=D_{old}×12.5/（C_{24h}×2.5）より、またC_{24h}が定量下限値未満又は欠測の場合、C_{12h}を用いた式；D_{new}=D_{old}×12.5/（C_{12h}×4）より2回目の用量を算出する。共に定量下限値未満又は欠測の場合には、定量下限値の半値を代入して表中の式により算出する。

※2：調節後算出された投与量の増加分が1回目増量分の2分の1を超える場合、血中トラフ濃度が既に10ng/mL以上の場合には用量調節せず、また10ng/mL未満の場合には増加分を1回目増量分の2分の1とする。

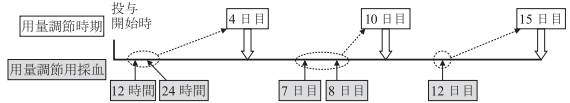
※3：C[#]が7.5ng/mL以上15ng/mL未満の場合には、直近の用量を単に0.6倍（＝7.5/12.5倍）した用量とする。

C^{\$}：1回目の調節から2、3日経過時点における2点の血中トラフ濃度の平均値。

C[#]：2回目の調節から1.5日以上経過時点における血中トラフ濃度。2点ある場合はその平均値。

C_{trough}：2週以降において、目標濃度域（5～10ng/mL）を逸脱した血中トラフ濃度。

投与2週までの投与量調節・標準スケジュール



〈多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎〉

17.1.13 国内多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する医師主導治験（単群の多施設共同オープン試験）〔7.18 参照〕

多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者25例に、ステロイド剤との併用下でプログラフカプセルを52週間投与した。その結果、投与52週後における全生存率及び無増悪生存率はそれぞれ88.0％及び76.4％であった⁽⁶⁵⁾。

17.2 製造販売後調査等

〈移植領域〉

17.2.1 腎移植における拒絶反応の抑制〔7.5 参照〕

(1) 使用成績調査・小児特別調査・長期特別調査

市販後の調査（1996～2006年）における1年累積生存率及び1年累積生着率は、成人（1,233例）ではそれぞれ98.6％及び95.8％、小児（205例）ではそれぞれ99.3％及び97.3％であった⁽⁶⁶⁾。

17.2.2 肝移植における拒絶反応の抑制〔7.5 参照〕

(1) 使用成績調査

市販後の調査（1993～2003年）における6カ月累積生存率は、成人（244例）では74.1％、小児（504例）では87.9％であった⁽⁶⁷⁾。

17.2.3 心移植における拒絶反応の抑制

(1) 使用成績調査・長期特別調査

市販後の調査における心移植一次治療症例（10例）の12週累積生存率及び12週累積生着率はいずれも100％、12週累積拒絶反応発現率は40.0％であった。また、3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも100％、3年累積拒絶反応発現率は50.0％であった⁽⁶⁸⁾。

17.2.4 肺移植における拒絶反応の抑制

(1) 特定使用成績調査

市販後の調査における肺移植一次治療症例（12例）の3年累積生存率及び3年累積生着率はいずれも82.5％、3年累積拒絶反応発現率は75.0％であった⁽⁶⁹⁾。

17.2.5 膵移植における拒絶反応の抑制

(1) 特定使用成績調査

市販後の調査における膵移植一次治療症例（35例）の4年累積生存率は100％、4年累積生着率は78.3％、4年累積拒絶反応発現率は37.7％、4年累積インスリン離脱率は95.5％であった⁽⁷⁰⁾。

17.2.6 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制〔7.5 参照〕

(1) 使用成績調査・小児特別調査

〔予防投与〕

市販後の調査（1999～2004年）におけるgradeⅡ以上のGVHDの累積発現率（移植後100日時点）は、成人（215例）では44.1％、小児（117例）では40.8％であった⁽⁷¹⁾。

なお、承認時までの臨床試験では、HLA適合同胞間移植が64.0％を占めていたのに対し、市販後の調査では2.1％であった。

〔治療投与〕

市販後の調査（1994～2004年）における急性GVHDに対する有効率は、56.8％（42/74例）であった⁽⁷¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

タクロリムスは、T細胞受容体等からのシグナル伝達を介した免疫亢進作用に重要な酵素であるカルシニューリンを阻害することで、サイトカイン産生抑制及びそれに伴う免疫抑制作用を示す⁽⁷²⁾。

18.2 *In vitro*作用

18.2.1 T細胞刺激によるT細胞からのインターロイキン（IL）-2及びインターフェロン（IFN）-γのみならず、腫瘍壊死因子α、IL-1β及びIL-6等の産生も抑制する^{(73)～(75)}。

18.2.2 免疫系以外の骨髄細胞等の増殖に対する抑制作用は弱く、免疫系細胞に対する選択性が示されている⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾。

18.3 移植に対する作用

18.3.1 同所性肝移植モデル（カニクイザル⁽⁷⁶⁾、イヌ⁽⁷⁷⁾、ラット⁽⁷⁸⁾）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.2 ラット再生肝の促進及びイヌ門脈結紮による細胞萎縮の回復、分裂細胞数の増加等肝臓に対する増殖促進効果を有する^{(79)～(81)}。

18.3.3 移植片対宿主病モデル（マウス⁽⁸²⁾、ラット⁽⁸³⁾）において、移植片対宿主反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.3.4 腎移植モデル（ヒビ⁽⁸⁴⁾、イヌ⁽⁸⁵⁾、ラット⁽⁸⁶⁾）、心移植モデル（ラット⁽⁸⁷⁾、肺移植モデル（イヌ⁽⁸⁸⁾）及び膵移植モデル（イヌ⁽⁸⁹⁾）における移植臓器拒絶反応を抑制し、生存期間を延長させる。

18.4 関節炎に対する作用

関節炎モデル（ラット）における炎症性サイトカイン産生を抑制し、関節炎症及び骨・軟骨病変を改善する^{(90)～(92)}。

18.5 腎炎に対する作用

腎炎モデル（マウス）における抗二重鎖DNA抗体産生及び血中の補体成分の低下を抑制し、糸球体腎炎病変の悪化及び尿蛋白の上昇を抑制する⁽⁹³⁾⁽⁹⁴⁾。

18.6 大腸炎に対する作用

炎症性腸疾患モデル（マウス）において、大腸粘膜の活性化T細胞からのIFN-γの産生を抑制し⁽⁹⁵⁾、大腸炎病態を軽減する⁽⁹⁶⁾。

18.7 間質性肺炎に対する作用

間質性肺炎モデル（マウス）の肺胞におけるT細胞に起因する炎症反応及び線維化を抑制する⁽⁹⁷⁾。また、肺傷害モデル（マウス、イヌ）の生存率を改善する⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾。

18.8 重症筋無力症に対する作用

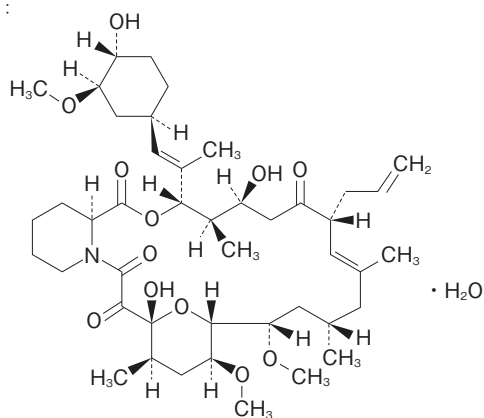
重症筋無力症モデル（ラット）において、抗アセチルコリン受容体抗体の産生を抑制し、自発性微小終板電位の振幅を改善する⁽¹⁰⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：タクロリムス水和物（Tacrolimus Hydrate）

化学名：(3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R*, 9*E*, 12*S*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 18*R*, 19*R*, 26*aS*)-5, 19-Dihydroxy-3-{(1*E*)-2-[(1*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethenyl}-14, 16-dimethoxy-4, 10, 12, 18-tetramethyl-8-(prop-2-en-1-yl)-15, 19-epoxy-5, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24, 25, 26, 26*a*-hexadecahydro-3*H*-pyrido[2, 1-*c*][1, 4]oxaazacyclotricosine-1, 7, 20, 21(4*H*, 23*H*)-tetrone monohydrate

構造型式：



分子式：C₄₄H₆₉NO₁₂・H₂O

分子量：822.03

融 点：130～133℃

分配係数：1000以上（1-オクタノール/水系）

性 状：タクロリムス水和物は白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（99.5）に極めて溶けやすく、*N,N*-ジメチルホルムアミド又はエタノール（95）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋により品質保持をはかっているのですが、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

〈プログラフカプセル0.5mg〉

100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

〈プログラフカプセル1mg〉

100カプセル（10カプセル×10、乾燥剤入り）

23. 主要文献

- 1) Saegusa, T. et al. : 基礎と臨床 1992; 26 (3) : 969-981 [PRG-01148]
- 2) Zheng, S. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2013; 76 (6) : 988-996 [PRG-36798]
- 3) Coscia, L.A. et al. : Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2014; 28 (8) : 1174-1187 [PRG-36799]
- 4) Jain, A. et al. : Transplantation 1997; 64 (4) : 559-565 [PRG-05533]
- 5) Fung, J. J. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22 (1) Suppl.1 : 6-12 [PRG-00191]
- 6) Garg, V. et al. : Hepatology 2011; 54 (1) : 20-27 [PRG-28255]
- 7) Curran, C. F. et al. : Transplantation 1996; 62 (9) : 1376-1377 [PRG-04546]
- 8) Mrvos, R. et al. : J. Toxicol. Clin. Toxicol. 1997; 35 (4) : 395-399 [PRG-05400]
- 9) 社内報告書：ラット・生殖毒性（DIR940072）
- 10) 石橋道男 他：移植 1994; 29 (3) : 294-313 [PRG-02352]
- 11) 社内報告書：小児腎移植患者・薬物動態（DIR080173）
- 12) 社内報告書：腎移植患者・薬物動態（DIR080174）
- 13) McDiarmid, S. V. et al. : Transplantation 1993; 55 (6) : 1328-1332 [PRG-01716]
- 14) 社内報告書：肝移植患者・薬物動態（DIR080175）
- 15) Jain, A. et al. : Transplant. Proc. 1994; 26 (3) : 1609-1610 [PRG-02370]
- 16) 社内報告書：骨髄移植患者・薬物動態（DIR080176）
- 17) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR090173）
- 18) 社内報告書：重症筋無力症患者・薬物動態（DIR160018）
- 19) 社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要へー1-2）-（1）（DIR050001）
- 20) 社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要へー1-2）-（2）（DIR050002）
- 21) 社内報告書：関節リウマチ患者・薬物動態（2005年4月11日承認 申請資料概要へー1-2）-（3）（DIR050003）
- 22) 社内報告書：ループス腎炎患者・薬物動態（2007年1月26日承認 CTD 2.7.2）（DIR070003）
- 23) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（DIR090108）

- 24) 社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験・薬物動態（DIR130021）
- 25) 高原史郎 他：今日の移植 1999; 12 (5) : 537-543 [PRG-08414]
- 26) Dressler, D. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59 (2) : 151 [PRG-03974]
- 27) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・薬物動態（2009年7月7日承認 CTD 2.7.2.3.3）（DIR090109）
- 28) Iwasaki, K. et al. : 薬物動態 1998; 13 (3) : 259-265 [PRG-06905]
- 29) Christians, U. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2741-2744 [PRG-00688]
- 30) Venkataramanan, R. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23 (6) : 2736-2740 [PRG-00687]
- 31) 深尾 立 他：移植 1994; 29 (6) : 614-631 [PRG-02754]
- 32) 落合武徳 他：移植 1994; 29 (6) : 650-681 [PRG-02756]
- 33) 高橋公太 他：移植 1994; 29 (6) : 682-697 [PRG-02757]
- 34) 大島伸一 他：移植 2001; 36 (1) : 20-38 [PRG-10222]
- 35) 上本伸二 他：臨床麻酔 1993; 17 (8) : 1087-1089 [PRG-01833]
- 36) Inomata, Y. et al. : Transplantation 1996; 61 (2) : 247-252 [PRG-03643]
- 37) 上本伸二 他：今日の移植 1999; 12 (4) : 445-451 [PRG-08155]
- 38) 上本伸二 他：今日の移植 2000; 13 (2) : 185-194 [PRG-08973]
- 39) Reichart, B. et al. : J. Heart Lung Transplant. 1998; 17 (8) : 775-781 [PRG-07233]
- 40) Taylor, D. O. et al. : J. Heart Lung Transplant. 1999; 18 (4) : 336-345 [PRG-07960]
- 41) Mentzer, R. M. Jr. et al. : Transplantation 1998; 65 (1) : 109-113 [PRG-06237]
- 42) Pham, S. M. et al. : J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1996; 111 (4) : 764-772 [PRG-03803]
- 43) Keenan, R. J. et al. : Ann. Thorac. Surg. 1995; 60 (3) : 580-585 [PRG-03344]
- 44) Reichenspurner, H. et al. : Transplantation 1999; 68 (1) : 67-71 [PRG-08173]
- 45) Gruessner, R. W. G. : Clin. Transplant. 1997; 11 (4) : 299-312 [PRG-05540]
- 46) Corry, R. J. et al. : Transplant. Proc. 1998; 30 (2) : 521 [PRG-06437]
- 47) Atkison, P. et al. : Pediatr. Transplant. 1997; 1 (2) : 111-118 [PRG-08067]
- 48) 古川博之 他：今日の移植 1997; 10 (4) : 527-536 [PRG-05378]
- 49) Kareem, M. A. et al. : Ann. Surg. 2009; 250 (4) : 567-581 [PRG-25785]
- 50) 平岡 諱 他：今日の移植 1997; 10 (4) : 593-604 [PRG-05380]
- 51) 金丸昭久 他：今日の移植 1998; 11 (3) : 367-380 [PRG-06465]
- 52) 平岡 諱 他：今日の移植 1998; 11 (5) : 649-676 [PRG-07196]
- 53) 平岡 諱 他：今日の移植 2000; 13 (3) : 277-288 [PRG-09279]
- 54) 正岡 徹 他：今日の移植 1993; 6 (3) : 313-320 [PRG-01707]
- 55) 社内報告書：全身型重症筋無力症患者・前期第Ⅱ相試験（DIR090168）
- 56) 社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相比較試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090170）
- 57) 社内報告書：重症筋無力症患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年10月16日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090171）
- 58) Kondo, H. et al. : J. Rheumatol. 2004; 31 (2) : 243-251 [PRG-15720]
- 59) 社内報告書：関節リウマチ患者・後期第Ⅱ相高齢者試験（2005年4月11日承認 申請資料概要トー1-4）（DIR050004）
- 60) 社内報告書：関節リウマチ患者・第Ⅲ相比較試験（2005年4月11日承認 申請資料概要トー1-5）（DIR050005）
- 61) Kawai, S. et al. : Rheumatology 2006; 45 (4) : 441-444 [PRG-19478]
- 62) 社内報告書：ループス腎炎患者・第Ⅲ相比較試験（2007年1月26日承認 CTD 2.7.6.1、CTD 2.7.3.3）（DIR070004）

- 63) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相比較試験（2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR090105）
- 64) 社内報告書：潰瘍性大腸炎患者・第Ⅲ相非盲検試験（2009年7月7日承認 CTD 2.7.6.2）（DIR090106）
- 65) 社内報告書：多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎患者・医師主導治験（2013年6月14日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR130022）
- 66) 社内報告書：腎移植患者・使用成績調査等（DIR080178）
- 67) 社内報告書：肝移植患者・使用成績調査（DIR080177）
- 68) 社内報告書：心移植患者・使用成績調査等（DIR120159）
- 69) 社内報告書：肺移植患者・特定使用成績調査（DIR120160）
- 70) 社内報告書：脾移植患者・特定使用成績調査（DIR120161）
- 71) 社内報告書：骨髄移植患者・使用成績調査等（DIR080179）
- 72) 奥原正國 他：日本農芸化学会誌 1996; 70（1）：1-8 [PRG-03740]
- 73) Kino, T. et al. : J. Antibiot. 1987; 40（9）：1256-1265 [PRG-00003]
- 74) Sakuma, S. et al. : Br. J. Pharmacol. 2000; 130（7）：1655-1663 [PRG-09368]
- 75) Sakuma, S. et al. : Int. Immunopharmacol. 2001; 1（4）：749-757 [PRG-10660]
- 76) Monden, M. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22（1）Suppl.1：66-71 [PRG-00207]
- 77) Todo, S. et al. : Transplant. Proc. 1987; 19（5）Suppl.6：64-67 [PRG-00039]
- 78) 稲垣和郎：広島大学医学雑誌 1988; 36（1）：81-89 [PRG-00110]
- 79) 岡村直孝：移植 1991; 26（5）：436-444 [PRG-00678]
- 80) Mazzaferro, V. et al. : Transplant. Proc. 1990; 22（1）Suppl.1：93-95 [PRG-00216]
- 81) Loreal, O. et al. : Transplant. Proc. 1991; 23（6）：2825-2828 [PRG-00715]
- 82) 社内報告書：マウス移植片対宿主病モデル・薬理作用（DIR940004）
- 83) Markus, P. M. et al. : Surgery 1991; 110（2）：357-364 [PRG-00582]
- 84) Todo, S. et al. : Surgery 1989; 106（2）：444-451 [PRG-00091]
- 85) Ochiai, T. et al. : Transplant. Proc. 1987; 19（5）Suppl.6：53-56 [PRG-00035]
- 86) 社内報告書：ラット腎移植モデル・薬理作用（DIR960009）
- 87) Ochiai, T. et al. : Transplantation 1987; 44（6）：734-738 [PRG-00050]
- 88) 和田洋巳 他：今日の移植 1992; 5（4）：387-391 [PRG-01270]
- 89) 剣持 敬 他：日本外科学会雑誌 1992; 93（6）：626-631 [PRG-01169]
- 90) Sakuma, S. et al. : Inflamm. Res. 2001; 50（10）：509-514 [PRG-11482]
- 91) Magari, K. et al. : Inflamm. Res. 2003; 52（12）：524-529 [PRG-15696]
- 92) Magari, K. et al. : J. Rheumatol. 2003; 30（10）：2193-2200 [PRG-15312]
- 93) 社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060209）
- 94) 社内報告書：マウス腎炎モデル・薬理作用（DIR060210）
- 95) 社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090125）
- 96) 社内報告書：IL10欠損マウス・薬理作用（DIR090123）
- 97) Fujiki, M. et al. : Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1999; 21（6）：675-683 [PRG-08654]
- 98) Koshika, T. et al. : Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163（1）：79-84 [PRG-10109]
- 99) Koshika, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2005; 515（1-3）：169-178 [PRG-18045]
- 100) Yoshikawa, H. et al. : J. Autoimmun. 1997; 10（1）：11-16 [PRG-04959]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

※2019年12月改訂（第23版，製造販売元変更に伴う改訂）
※2019年8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5年）

合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方 プレドニゾロン錠

処方箋医薬品^{注1)}

プレドニン錠5mg
Predonine®

日本標準商品分類番号
872456

承認番号	16000AMZ01740
薬価収載	1957年4月
販売開始	1956年3月
再評価結果	1992年6月
効能追加	2015年6月

 シオノギ製薬

【警告】

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患者についてのみ実施すること。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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】*

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
2. 消化性潰瘍の患者〔肉芽組織増殖抑制作用により，潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。〕
3. 精神病の患者〔大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え，症状が増悪することがある。〕
4. 結核性疾患の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
5. 単純疱疹性角膜炎の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
6. 後嚢白内障の患者〔症状が増悪することがある。〕
7. 緑内障の患者〔眼圧の亢進により，緑内障が増悪することがある。〕
8. 高血圧症の患者〔電解質代謝作用により，高血圧症が増悪することがある。〕
9. 電解質異常のある患者〔電解質代謝作用により，電解質異常が増悪することがある。〕
10. 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により，症状が増悪することがある。〕
11. 最近行った内臓の手術創のある患者〔創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。〕
12. 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	プレドニン錠 5mg
有効成分 (1錠中)	プレドニゾロン 5mg
添加物	乳糖水和物，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，カルメロースカルシウム，ステアリン酸マグネシウム，タルク，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄

2. 性状

販売名	プレドニン錠 5mg		
性状・剤形	うすいだいだい色の素錠である。		
外形			
	表面	裏面	側面

販売名	プレドニン錠 5mg
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm
重量	約 0.05g
識別コード	① 341 : 5

【効能・効果】*

1. 内科・小児科領域

- (1) 内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性，続発性，下垂体性，医原性），急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ），副腎性器症候群，亜急性甲状腺炎，甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕，甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症，ACTH 単独欠損症
- (2) リウマチ疾患：関節リウマチ，若年性関節リウマチ（スチル病を含む），リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む），リウマチ性多発筋痛
- (3) 膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状），全身性血管炎（高血圧性，結節性多動脈炎，顕微鏡的多発血管炎，多発血管炎性肉芽腫症を含む），多発性筋炎（皮膚筋炎），強皮症
- (4) 川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）
- (5) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群
- (6) 心疾患：うっ血性心不全
- (7) アレルギー性疾患：気管支喘息，喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む），薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹，中毒疹を含む），血清病
- (8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する）
- (9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの），白血病（急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む），顆粒球減少症（本態性，続発性），紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性），再生不良性貧血，凝固因子の障害による出血性素因
- (10) 消化器疾患：限局性腸炎，潰瘍性大腸炎
- (11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スブルーを含む）
- (12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む），胆汁うっ滞型急性肝炎，慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（ただし，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る），肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの）
- (13) 肺疾患：サルコイドーシス（ただし，両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く），びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）
- (14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）
肺結核（粟粒結核，重症結核に限る），結核性髄膜炎，結核性胸膜炎，結核性腹膜炎，結核性心臓炎
- (15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（ただし，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること），末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視床脊髄炎を含む），小舞蹈病，顔面神経麻痺，脊髄網膜炎，デュシェンヌ型筋ジストロフィー
- (16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患），多発性骨髄腫，好酸性肉芽腫，乳癌の再発転移

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症，原因不明の発熱

2. 外科領域：副腎摘除，臓器・組織移植，侵襲後肺水腫，副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲，蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
3. 整形外科領域：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）
4. 産婦人科領域：卵管整形術後の癒着防止，副腎皮質機能障害による排卵障害
5. 泌尿器科領域：前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結
6. 皮膚科領域：
△印の付されている効能・効果に対しては，外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。
△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ピダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし，重症例以外は極力投与しないこと），△痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（ただし，重症例に限る。また，固定蕁麻疹は局注が望ましい），△麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る），△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例），関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，稽留性肢端皮膚炎，疱疹状膿疱疹，ライター症候群），△掌蹠膿疱症（重症例に限る），△毛孔性紅色皰糠疹（重症例に限る），△扁平苔癬（重症例に限る），成年性浮腫性硬化症，紅斑症（△多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（ただし，多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る），IgA 血管炎（重症例に限る），ウェーバークリスチャン病，粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症，スチブンス・ジョンソン病，皮膚口内炎，フックス症候群，ベーチェット病（眼症状のない場合），リップシュッツ急性陰門潰瘍〕，レイノー病，△円形脱毛症（悪性型に限る），天疱瘡群（尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，Senear-Usher 症候群，増殖性天疱瘡），デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡，妊娠性疱疹を含む），先天性表皮水疱症，帯状疱疹（重症例に限る），△紅皮症（ヘブラ紅色皰糠疹を含む），顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る），アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状皰糠疹を含む），潰瘍性慢性膿皮症，新生児スクレレーマ
7. 眼科領域：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎，網脈絡膜炎，網膜血管炎，視神経炎，眼窩炎性偽腫瘍，眼窩漏斗尖端部症候群，眼筋麻痺），外眼部及び眼前部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎，結膜炎，角膜炎，強膜炎，虹彩毛様体炎），眼科領域の術後炎症
8. 耳鼻咽喉科領域：急性・慢性中耳炎，滲出性中耳炎・耳管狭窄症，メニエル病及びメニエル症候群，急性感音性難聴，血管運動（神経）性鼻炎，アレルギー性鼻炎，花粉症（枯草熱），副鼻腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，喉頭炎・喉頭浮腫，食道の炎症（腐蝕性食道炎，直達鏡使用後）及び食道拡張術後，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法，難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの），嗅覚障害，急性・慢性（反復性）唾液腺炎

【用法・用量】

通常，成人にはプレドニゾンとして 1 日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減するが，悪性リンパ腫に用いる場合，抗悪性腫瘍剤との併用において，1 日量として 100mg/m²（体表面積）まで投与できる。

川崎病の急性期に用いる場合，通常，プレドニゾンとして 1 日 2mg/kg（最大 60mg）を 3 回に分割経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 本剤の投与量，投与スケジュール，漸減中止方法等については，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。
2. 川崎病の急性期に用いる場合には，有熱期間は注射剤で治療

し，解熱後に本剤に切り替えること。

【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) 感染症の患者〔免疫機能抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。〕
 - (2) 糖尿病の患者〔糖新生作用等により血糖が上昇し，糖尿病が増悪するおそれがある。〕
 - (3) 骨粗鬆症の患者〔蛋白異化作用等により，骨粗鬆症が増悪するおそれがある。〕
 - (4) 腎不全の患者〔薬物の排泄が遅延するため，体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
 - (5) 甲状腺機能低下のある患者〔血中半減期が延長するとの報告があり，副作用があらわれるおそれがある。〕
 - (6) 肝硬変の患者〔代謝酵素活性の低下等により，副作用があらわれやすい。（「薬物動態」の項参照）〕
 - (7) 脂肪肝の患者〔脂肪分解・再分布作用により，肝臓への脂肪沈着が増大し，脂肪肝が増悪するおそれがある。〕
 - (8) 脂肪塞栓症の患者〔大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり，症状が増悪するおそれがある。〕
 - (9) 重症筋無力症の患者〔使用当初，一時症状が増悪するおそれがある。〕
 - (10) 高齢者〔「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤の投与により，**誘発感染症，続発性副腎皮質機能不全，消化管潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
 - 1) 投与に際しては，特に適応，症状を考慮し，他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には，本剤を投与しないこと。また，局所的投与で十分な場合には，局所療法を行うこと。
 - 2) 投与中は副作用の発現に対し，常に十分な配慮と観察を行い，また，患者をストレスから避けるようにし，事故，手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
 - 3) 特に，本剤投与中に**水痘又は麻疹に感染すると，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。
 - a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては，水痘又は麻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，適切な処置を講ずること。
 - c. 水痘又は麻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，水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
 - 4) **連用後，投与を急に中止すると，ときに発熱，頭痛，食欲不振，脱力感，筋肉痛，関節痛，ショック等の離脱症状があらわれることがあるので**，投与を中止する場合には，徐々に減量するなど慎重に行うこと。**離脱症状があらわれた場合には，直ちに再投与又は増量すること。**
 - (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者において，B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には，本剤の減量を考慮し，抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお，投与開始前に HBs 抗原陰性の患者において，B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
 - (3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者，又は投与中止後 6 ヶ月以内の患者では，免疫機能が低下していることがあり，生ワクチンの接種により，ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので，これらの患者には**生ワクチンを接種しないこと**。
 - (4) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は，副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は，血圧及び腎機能を慎重にモニターし，強皮症

腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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
デスマプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

(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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロバミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD ₃ 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD ₃ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 2299 例中、副作用は 512 例（22.27%）に認められた。主なものは、満月様顔貌が 110 件等であった¹⁾。

(1) 重大な副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 1) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）：誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）
- 3) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）：消化管潰

瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告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。

4) 肺炎（頻度不明）

5) 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）

6) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパシー（頻度不明）

7) 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。

8) 血栓症（頻度不明）：血栓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。

9) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。

10) 硬膜外脂肪腫（頻度不明）：硬膜外脂肪腫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するなど、適切な処置を行うこと。

11) 腱断裂（頻度不明）：アキレス腱等の腱断裂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するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
過敏症 ^{注1}	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

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、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。〔動物試験（ラット²⁾、マウス³⁾、ウサギ⁴⁾、ハムスター⁵⁾）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- (2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

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。)

9. その他の注意

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者 (参考)

健康成人、肝機能障害患者及び腎機能障害患者にプレドニゾロン 1mg をエタノール 0.25mL で溶解し、生理食塩液 30mL を加えて静注したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す⁶⁾。

表 1 薬物動態パラメータ

対象	n	T _{1/2} (hr)	MCR ^{注 1} (L/day・m ²)
健康成人	16	2.5±0.7	75±25
慢性肝疾患患者	20	3.0±0.7	61±14
慢性腎不全患者	16	3.7±1.2 ^{注 2}	47±22 ^{注 2}

注 1：metabolic clearance rate

注 2：健康成人と有意差あり p<0.01 (t 検定)

(測定法：RIA) (mean±S. D.)

(2) 健康成人と高齢者

(参考)

健康成人と高齢者にプレドニゾン※0.8mg/kg を単回経口投与したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表 2 に示す⁷⁾。(外国人によるデータ)

※：プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾロンに変換され活性型となる。

表 2 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	CL (mL/min・kg)
健康成人	19	0.648±0.115	1.283±0.700	2.74±0.39
高齢者	12	0.735±0.089 ^{注 1}	1.100±0.800	2.04±0.28 ^{注 1}

注 1：健康成人と有意差あり p<0.01 (t 検定)

(測定法：HPLC) (mean±S. D.)

2. 代謝

(1) 代謝物

- 健康成人 3 例に ¹⁴C-標識プレドニゾロン 30mg を経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の 33～42% が未変化体、12～29% が 6β-水酸化体であった⁸⁾。
- 強皮症患者 1 例に ¹⁴C-標識プレドニゾロン 4mg を経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20-ジヒドロ体、6β-水酸化体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された⁹⁾。(外国人によるデータ)

(2) 代謝酵素

プレドニゾロンの一部は C-6 位が代謝され 6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素は CYP3A4 である^{10), 11)}。

(3) 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紮患者の C_{max} 及び T_{max} は健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾロン内服時の初回通過効果は臨床上重要ではないことが示唆された¹²⁾。(外国人によるデータ)

3. 排泄

健康成人 3 例に ¹⁴C-標識プレドニゾロン 30mg を経口投与したとき、7 日間で総放射活性の 42～75% が尿中に排泄された⁸⁾。

4. その他

血漿蛋白結合率：90～95%

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例は 2351 例であり、有効率は 69.5% (1633 例) であった¹⁾。

【薬効薬理】

薬理作用

プレドニゾロンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：プレドニゾロン (JAN) [日局]

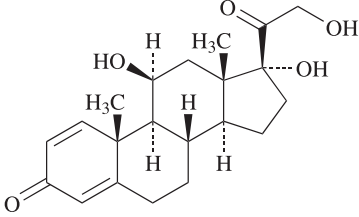
Prednisolone

化学名：11β, 17, 21-Trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione

分子式：C₂₁H₂₈O₅

分子量：360.44

化学構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノール又はエタノール (95) にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

結晶多形が認められる。

融点：約 235℃ (分解)

分配係数：35.48 [pH7, 1-オクタノール/緩衝液]

【取扱い上の注意】

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがありますが、これは使用色素によるものです。

【包装】

プレドニン錠 5mg：瓶 500 錠

PTP100 錠 (10 錠×10),

PTP500 錠 (10 錠×50)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 塩野義製薬集計；大内道夫ほか：内科の領域、1959, 7(2), 79 [195900099] を含む計 180 文献
- Momma, K. et al. : Pediatr. Res., 1981, 15, 19 [198101672]
- Pinsky, L. et al. : Science, 1965, 147, 402 [200401965]
- Walker, B. E. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125(4), 1281 [196700167]
- Shah, R. M. et al. : J. Embryol. Exp. Morph., 1976, 36(1), 101 [200401966]
- Kawai, S. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., 1985, 60(5), 848 [198503953]
- Stuck, A. E. et al. : Clin. Pharmacol. Ther., 1988, 43(4), 354 [198802202]
- 中川卓雄：J. Kyoto Pref. Univ. Med., 1972, 81(3), 145 [197200400]
- Vermeulen, A. : J. Endocrinol., 1959, 18, 278 [195900090]
- 千葉寛：治療, 1994, 76(9), 2214 [199401231]
- 宮崎達男：ステロイドホルモン (清水直容編), 1988, pp. 50-51, 中外医学社, 東京
- Bergrem, H. et al. : Scand. J. Gastroenterol., 1983, 18, 273 [198302390]

【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/

製造販売元**

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

販売元**

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

＊ ＊ 2019 年 12 月改訂（第 16 版，禁忌・使用上の注意の項の自主改訂）
＊ 2019 年 12 月改訂

貯 法：遮光・室温保存

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

合成副腎皮質ホルモン剤

日本標準商品分類番号
872456

日本薬局方 注射用プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム

処方箋医薬品^{注 1)}

水溶性プレドニン[®]10mg

水溶性プレドニン[®]20mg

水溶性プレドニン[®]50mg

Predonine[®]

	10mg	20mg	50mg
承認番号	13527KUZ11297	13527KUZ11297	14100AZZ06780
薬価収載	1961年11月	1961年11月	1967年7月
販売開始	1963年12月	1961年2月	1967年3月
再評価結果	1992年6月	1992年6月	1992年6月
効能追加	2013年9月	2013年9月	2013年9月

 シオノギ製薬

【禁忌（次の患者又は部位には投与しないこと）】＊＊

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 感染症のある関節腔内，滑液嚢内，腱鞘内又は腱周囲〔免疫機能抑制作用により，感染症が増悪することがある。〕
3. 動揺関節の関節腔内〔関節症状が増悪することがある。〕
4. デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが，特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症，全身の真菌症の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
2. 消化性潰瘍の患者〔肉芽組織増殖抑制作用により，潰瘍治癒（組織修復）が障害されることがある。〕
3. 精神病の患者〔大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え，症状が増悪することがある。〕
4. 結核性疾患の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
5. 単純疱疹性角膜炎の患者〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕
6. 後嚢白内障の患者〔症状が増悪することがある。〕
7. 緑内障の患者〔眼圧の亢進により，緑内障が増悪することがある。〕
8. 高血圧症の患者〔電解質代謝作用により，高血圧症が増悪することがある。〕
9. 電解質異常のある患者〔電解質代謝作用により，電解質異常が増悪することがある。〕
10. 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により，症状が増悪することがある。〕
11. 最近行った内臓の手術創のある患者〔創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。〕
12. 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕
13. ウイルス性結膜・角膜疾患，結核性眼疾患，真菌性眼疾患及び急性化膿性眼疾患の患者に対する眼科的投与〔免疫機能抑制作用により，症状が増悪することがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

販売名	水溶性プレドニン 10mg	水溶性プレドニン 20mg	水溶性プレドニン 50mg
有効成分 (1 管中)	プレドニゾン 10mg に相当するプレドニ ゾンコハク酸エス テルナトリウム（プレ ドニゾンコハク 酸エステルとして 12.78mg）	プレドニゾン 20mg に相当するプレドニ ゾンコハク酸エス テルナトリウム（プレ ドニゾンコハク 酸エステルとして 25.56mg）	プレドニゾン 50mg に相当するプレドニ ゾンコハク酸エス テルナトリウム（プレ ドニゾンコハク 酸エステルとして 63.9mg）
添加物	乾燥炭酸ナトリウム， リン酸水素ナトリウム 水和物，結晶リン 酸二水素ナトリウム	乾燥炭酸ナトリウム， リン酸水素ナトリウム 水和物，結晶リン 酸二水素ナトリウム	乾燥炭酸ナトリウム， リン酸水素ナトリウム 水和物，結晶リン 酸二水素ナトリウム

2. 性状

販売名	水溶性プレドニン 10mg	水溶性プレドニン 20mg	水溶性プレドニン 50mg
性状・剤形	白色の粉末又は多孔 質の軽い塊である。 （注射剤）	白色の粉末又は多孔 質の軽い塊である。 （注射剤）	白色の粉末又は多孔 質の軽い塊である。 （注射剤）
pH	6.5～7.2 1g/40mL 注射用水	6.5～7.2 1g/40mL 注射用水	6.5～7.2 1g/40mL 注射用水
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 0.4 10mg/1mL 注射用水	約 0.4 20mg/2mL 注射用水	約 0.4 50mg/5mL 注射用水

【効能・効果】＊

☆印の付されている投与法は以下のような条件でのみ使用できる。
（その事由がなくなった場合は，速やかに他の投与法に切り替えること。）

1. 静脈内注射及び点滴静脈内注射：経口投与不能時，緊急時及び筋肉内注射不適時
2. 筋肉内注射：経口投与不能時

効能・効果	静脈内 注射	点滴静脈 内注射	筋肉内 注射	その他の用法
1. 内科・小児科領域				
(1) 内分泌疾患				
慢性副腎皮質機能不全（原発性，続発性，下垂体性，医原性）			○	
急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）	○	○	○	
副腎性器症候群，亜急性甲状腺炎，甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症，ACTH 単独欠損症			○☆	
甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕	○	○	○☆	
(2) リウマチ疾患				
関節リウマチ，若年性関節リウマチ（スチル病を含む）			○	関節腔内注射

注 1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

水溶性プレドニン（2）

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）	○★	○★	○	
リウマチ性多発筋痛			○	
(3) 膠原病				
エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）	○★	○★	○	
強皮症			○★	
(4) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）	○			
(5) 腎疾患				
ネフローゼ及びネフローゼ症候群	○★	○★	○★	
(6) 心疾患				
うっ血性心不全	○★	○★	○★	
(7) アレルギー性疾患				
気管支喘息（ただし、筋肉内注射は他の投与法では不適当な場合に限る）	○	○	○	ネブライザー
喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）			○★	ネブライザー
喘息発作重積状態、アナフィラキシーショック	○	○		
薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）	○★	○★	○★	
血清病	○	○	○★	
(8) 重症感染症				
重症感染症（化学療法と併用する）	○	○	○★	
(9) 血液疾患				
溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因	○	○	○★	
白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）のうち髄膜白血病				脊髄腔内注入
(10) 消化器疾患				
限局性腸炎、潰瘍性大腸炎	○★	○★	○★	注腸
(11) 重症消耗性疾患				
重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スブルーを含む）	○★	○★	○★	
(12) 肝疾患				
劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）	○	○	○★	
胆汁うっ滞型急性肝炎		○★	○★	
肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）			○★	
(13) 肺疾患				
びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）	○★	○★		ネブライザー
(14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）				
結核性髄膜炎				脊髄腔内注入
結核性胸膜炎				胸腔内注入
(15) 神経疾患				

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（ただし、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、重症筋無力症	○	○	○★	脊髄腔内注入
多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）	○	○	○	脊髄腔内注入
末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）	○★	○★	○★	脊髄腔内注入
小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎			○★	
(16) 悪性腫瘍				
悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）	○	○	○★	脊髄腔内注入
好酸性肉芽腫	○	○	○★	
乳癌の再発転移			○★	
(17) その他の内科的疾患				
特発性低血糖症	○	○	○★	
原因不明の発熱			○★	
2. 外科領域				
副腎摘除	○	○	○	
臓器・組織移植、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）			○★	
侵襲後肺水腫	○			ネブライザー
外科的ショック及び外科的ショック様状態、脳浮腫、輸血による副作用、気管支痙攣（術中）	○			
3. 整形外科領域				
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）			○	
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）に伴う四肢関節炎、変形性関節症（炎症症状がはっきり認められる場合）、非感染性慢性関節炎、痛風性関節炎				関節腔内注入
関節周囲炎（非感染性のものに限る）、腱周囲炎（非感染性のものに限る）				軟組織内注射 腱鞘内注射 滑液嚢内注入
腱炎（非感染性のものに限る）				軟組織内注射 腱鞘内注射
腱鞘炎（非感染性のものに限る）				腱鞘内注射
滑液包炎（非感染性のものに限る）				滑液嚢内注入
脊髄浮腫	○			
4. 産婦人科領域				
卵管閉塞症（不妊症）に対する通水療法				卵管腔内注入
卵管整形術後の癒着防止			○★	卵管腔内注入
副腎皮質機能障害による排卵障害			○★	
5. 泌尿器科領域				
前立腺癌（他の療法が無効な場合）			○★	
陰茎硬結			○★	局所皮内注射

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
6. 皮膚科領域 △印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピタール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし、重症例以外は極力投与しないこと。局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする。）△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（ただし、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい。） 蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症（関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群）、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Seneear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、△紅皮症（ヘブラ紅色粧瘡を含む） △尋常性乾癬（重症例） △多孔性紅色粧瘡（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（ただし、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、レイノー病、帯状疱疹（重症例に限る）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ △円形脱毛症（悪性型に限る）、△早期ケロイド及びケロイド防止			○★	局所皮内注射
		○★	○★	局所皮内注射
	○★		○★	結膜下注射 球後注射 点眼
	○★		○★	結膜下注射 球後注射
	○★		○★	結膜下注射 点眼
7. 眼科領域 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網脈血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺） 外眼及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎） 眼科領域の術後炎症	○★		○★	結膜下注射 球後注射 点眼
	○★		○★	結膜下注射 球後注射
	○★		○★	結膜下注射 点眼
8. 耳鼻咽喉科領域 急性・慢性中耳炎 滲出性中耳炎・耳管狭窄症 急性感音性難聴、口腔外科領域手術後の後療法	○★	○★	○★	中耳腔内注入 中耳腔内注入 耳管内注入
	○	○	○	

効能・効果	静脈内注射	点滴静脈内注射	筋肉内注射	その他の用法
血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱） 副鼻腔炎・鼻茸			○	ネブライザー 鼻腔内注入 鼻甲介内注入
			○	ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 鼻茸内注入
進行性壊疽性鼻炎	○	○	○	ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 喉頭・気管注入
喉頭炎・喉頭浮腫	○	○	○	ネブライザー 喉頭・気管注入
喉頭ポリープ・結節	○★	○★	○★	ネブライザー 喉頭・気管注入
食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後	○	○	○	ネブライザー 食道注入
耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法			○	軟組織内注射 局所皮内注射 ネブライザー 鼻腔内注入 副鼻腔内注入 鼻甲介内注入 喉頭・気管注入 中耳腔内注入 食道注入
難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）				軟組織内注射
嗅覚障害	○★	○★	○★	ネブライザー 鼻腔内注入
急性・慢性（反復性）唾液腺炎	○★	○★	○★	唾液腺管内注入

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

川崎病の急性期に用いる場合には、下記の点に注意すること。

1. 静注用免疫グロブリン不応例又は静注用免疫グロブリン不応予測例に投与すること。
2. 発病後 7 日以内に投与を開始することが望ましい。

【用法・用量】

（静脈内注射）

通常、成人にはプレドニゾンとして 1 回 10～50mg を 3～6 時間ごとに静脈内注射する。

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾンとして 1 日 2mg/kg（最大 60mg）を 3 回に分割静脈内注射する。

（点滴静脈内注射）

通常、成人にはプレドニゾンとして 1 回 20～100mg を 1 日 1～2 回点滴静脈内注射する。

（筋肉内注射）

通常、成人にはプレドニゾンとして 1 回 10～50mg を 3～6 時間ごとに筋肉内注射する。

（関節腔内注射）

通常、成人にはプレドニゾンとして 1 回 4～30mg を関節腔内注射する。原則として投与間隔を 2 週間以上とすること。

（軟組織内注射）

通常、成人にはプレドニゾンとして 1 回 4～30mg を軟組織内注射する。原則として投与間隔を 2 週間以上とすること。

（腱鞘内注射）

通常、成人にはプレドニゾンとして 1 回 4～30mg を腱鞘内注射する。原則として投与間隔を 2 週間以上とすること。

（滑液嚢内注入）

通常、成人にはプレドニゾンとして 1 回 4～30mg を滑液嚢内注入する。原則として投与間隔を 2 週間以上とすること。

（脊髄腔内注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回5mgを週2～3回脊髄腔内注入する。

（胸腔内注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回5～25mgを週1～2回胸腔内注入する。

（局所皮内注射）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回0.1～0.4mgずつ4mgまでを週1回局所皮内注射する。

（卵管腔内注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして2～5mgを卵管腔内注入する。

（注腸）

通常、成人にはプレドニゾロンとして2～30mgを直腸内注入する。

（結膜下注射）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2.5～10mgを結膜下注射する。その際の液量は0.2～0.5mLとする。

（球後注射）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回5～20mgを球後注射する。その際の液量は0.5～1.0mLとする。

（点眼）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回1.2～5mg/mL溶液1～2滴を1日3～8回点眼する。

（ネブライザー）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2～10mgを1日1～3回ネブライザーで投与する。

（鼻腔内注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2～10mgを1日1～3回鼻腔内注入する。

（副鼻腔内注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2～10mgを1日1～3回副鼻腔内注入する。

（鼻甲介内注射）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回4～30mgを鼻甲介内注射する。

（鼻茸内注射）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回4～30mgを鼻茸内注射する。

（喉頭・気管注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2～10mgを1日1～3回喉頭あるいは気管注入する。

（中耳腔内注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2～10mgを1日1～3回中耳腔内注入する。

（耳管内注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2～10mgを1日1～3回耳管内注入する。

（食道注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回2.5～5mgを食道注入する。

（唾液腺管内注入）

通常、成人にはプレドニゾロンとして1回1～2mgを唾液腺管内注入する。

なお、上記用量は年齢、症状により適宜増減する。（川崎病の急性期に用いる場合を除く）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、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。

【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) 感染症の患者〔免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。〕
- (2) 糖尿病の患者〔糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増

悪するおそれがある。〕

- (3) 骨粗鬆症の患者〔蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。〕
- (4) 腎不全の患者〔薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- (5) 甲状腺機能低下のある患者〔血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (6) 肝硬変の患者〔代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。〕
- (7) 脂肪肝の患者〔脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。〕
- (8) 脂肪塞栓症の患者〔大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。〕
- (9) 重症筋無力症の患者〔使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。〕
- (10) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により、**誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。
 - 1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
 - 2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
 - 3) 特に、本剤投与中に**水痘又は麻疹に感染すると、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。
 - a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻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、適切な処置を講ずること。
 - c. 水痘又は麻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、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
 - 4) **連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがある**ので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。**離脱症状**があらわれた場合には、**直ちに再投与又は増量**すること。
 - 5) 眼科用に用いる場合には原則として、2週間以上の長期投与は避けること。
- (2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
- (3) 本剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を増悪させることがあるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意が必要である。
- (4) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるため、これらの患者には**生ワクチンを接種しない**こと。
- (5) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症

腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

(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
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が减弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザビリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を减弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロバミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を减弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
活性型ビタミンD ₃ 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム血症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD ₃ 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
非脱分極性筋弛緩剤 バンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明

4. 副作用

再評価結果における安全性評価対象例 430 例中、副作用は 37 例（8.6％）に認められた。主なものは、消化管潰瘍が 20 件等であった¹⁾。

(1) 重大な副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

- 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、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状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) 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）：誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 3) 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）

- 4) 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告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) 肺炎（頻度不明）

- 6) 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）

- 7) 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）

- 8) 緑内障、後囊白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。

- 9) 血栓症（頻度不明）：血栓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。

- 10) 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。

- 11) 喘息発作の増悪（頻度不明）：気管支喘息患者の喘息発作を増悪させることがあるので十分注意すること。

(2) その他の副作用

次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

種類\頻度	頻度不明
投与部位	関節の不安定化（関節腔内注射時） ^{注1} 、疼痛・腫脹・圧痛の増悪（関節腔内注射時）、局所組織の萎縮による陥没（筋肉内又は皮内注射時）
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされているので、投与後は患者をしばらく安静にさせること。

5. 高齢者への投与

高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[動物試験（ラット²⁾、マウス³⁾、ウサギ⁴⁾、ハムスター⁵⁾）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。
- (2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。
- (3) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児では，特に投与部位の組織の萎縮（陥没）を起こしやすいので，筋肉内又は皮下注射はなるべく避けること。

8. 適用上の注意

- (1) **アンプルカット時**：アンプルカット時に異物の混入を避けるため，アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
- (2) **調製方法**
- 1) 調製液は澄明のもののみを用い，調製後速やかに使用すること。
- 2) 通常 1～5mL の注射用水又は生理食塩液を，アンプルの内容に加えて溶解し，溶液を調製する。
- (3) **静脈内注射時**：静脈内注射により，血管痛，静脈炎を起こすことがあるので，これを予防するため，注射液の調製，注射部位，注射方法等について十分注意し，その注射速度はできるだけ遅くすること。
- (4) **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) 筋肉内注射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，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。

9. その他の注意

- (1) 副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害，抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。
- (2) プレドニゾロン経口製剤の投与中に，腸管囊胞様気腫症，縦隔気腫が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人にプレドニゾロンコハク酸エステル 20mg を単回筋肉内注射したとき，血清中プレドニゾロンコハク酸エステル濃度は投与 5 分後に 86 μ g/dL の最高値を示し，その後急速に減少し，半減期は約 30 分であった。プレドニゾロンコハク酸エステルは血中で徐々にプレドニゾロンに転換され，プレドニゾロンの最高値はプレドニゾロンコハク酸エステルのそれに約 30 分遅れて 36 μ g/dL を示した⁶⁾。（測定法：RIA）

(2) 腎機能障害患者

健康成人及び腎機能障害患者にプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 20mg を単回静脈内注射したときの薬物動態パラメータを表 1 に示す⁷⁾。（外国人によるデータ）

表 1 薬物動態パラメータ

対象	n	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	VD _{SS} (L)	CL _T (mL/min)
健康成人	12	481±81	2578±621	3.17±0.44	26.7±3.6	102±23
透析患者	7	535±56	3982±981 ^{注1)}	4.74±0.99 ^{注2)}	26.5±1.6	66±17 ^{注1)}

注 1：健康成人と有意差あり p<0.01 (Wilcoxon test)

注 2：健康成人と有意差あり p<0.05

（測定法：RIA）（mean±S. D.）

2. 代謝

プレドニゾロンの一部は C-6 位が代謝され 6 β -水酸化体になる。その主な代謝酵素は CYP3A4 である^{8), 9)}。

【臨床成績】

再評価結果における有効性評価対象例は 357 例であり，有効率は 84.0%（300 例）であった¹⁾。

【薬効薬理】

薬理作用

プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは合成糖質副腎皮質ホルモンで，抗炎症作用，抗アレルギー作用，免疫抑制作用のほか，広範囲にわたる代謝作用を有する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称：プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（JAN）

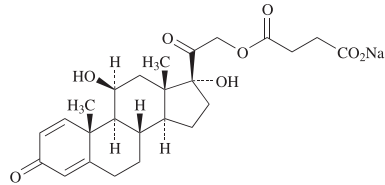
Prednisolone Sodium Succinate

化学名：Monosodium 11 β , 17, 21-trihydroxypregna-1, 4-diene-3, 20-dione 21-succinate

分子式：C₂₅H₃₁NaO₈

分子量：482.50

化学構造式：



性状：白色の微細な結晶性の粉末で，においはない。

メタノールに溶けやすく，エタノール（95）にやや溶けやすく，水又はジエチルエーテルに極めて溶けにくい[※]。

融点：約 205℃（分解）[※]

製法：本品は「プレドニゾロンコハク酸エステル」をとり，「乾燥炭酸ナトリウム」又は「水酸化ナトリウム」を加え，注射剤の製法により製する。

※プレドニゾロンコハク酸エステル

【包装】

水溶性プレドニン 10mg：10 管，50 管

水溶性プレドニン 20mg：10 管，50 管

水溶性プレドニン 50mg：5 管

【主要文献】

〔文献請求番号〕

- 1) 塩野義製薬集計；勝正孝ほか：臨牀内科小児科，1961，16(2)，187
〔196100137〕を含む計 35 文献
- 2) Momma, K. et al.：Pediatr. Res., 1981, 15, 19〔198101672〕
- 3) Pinsky, L. et al.：Science, 1965, 147, 402〔200401965〕
- 4) Walker, B. E.：Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, 125(4)，1281
〔196700167〕
- 5) Shah, R. M. et al.：J. Embryol. Exp. Morph., 1976, 36(1)，101
〔200401966〕
- 6) 宮地幸隆ほか：診断と治療，1976, 64(6)，944〔197600598〕
- 7) Bergrem, H.：Kidney International, 1983, 23, 876〔198302389〕
- 8) 千葉寛：治療，1994, 76(9)，2214〔199401231〕
- 9) 宮崎達男：ステロイドホルモン（清水直容編），1988, pp. 50-51，中外医学社，東京

【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/

製造販売元*

シオノギファーマ株式会社

大阪府摂津市三島 2 丁目 5 番 1 号

販売元*

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

メドロール錠[®] 2mg メドロール錠[®] 4mg

Medrol[®] Tablets 2mg

Medrol[®] Tablets 4mg

メチルプレドニゾロン錠

貯 法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	2 mg	4 mg
承認番号	21900AMX00657	21900AMX00658
薬価収載	2007年6月	
販売開始	2007年8月	
国際誕生	1957年10月	

【禁 忌】

1. 次の患者には投与しないこと

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

2. 次の薬剤を投与しないこと

- 生ワクチン又は弱毒生ワクチン〔「相互作用」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

- 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させるので、感染症を悪化させるおそれがある。〕
- 消化性潰瘍、憩室炎の患者〔消化管粘膜保護作用を減弱させ、また、組織の修復を阻害するので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 精神病の患者〔中枢神経刺激作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 結核性疾患の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化又は顕性化させるおそれがあるので、適宜抗結核療法を併用すること。〕
- 単純疱疹性角膜炎の患者〔角膜に穿孔が生じるおそれがある。〕
- 後嚢白内障の患者〔水晶体嚢の透過性を変化させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 緑内障の患者〔眼圧を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 高血圧症の患者〔ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 電解質異常のある患者〔電解質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 最近行った内臓の手術創のある患者〔組織の修復を阻害するので、創傷治癒が障害されるおそれがある。〕
- 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕

【組成・性状】

1. 組成

1 錠中：

	メドロール錠 2 mg	メドロール錠 4 mg
有効成分 (含量)	日局 メチルプレドニゾロン (2 mg)	日局 メチルプレドニゾロン (4 mg)
添 加 物	ステアリン酸カルシウム 精製白糖 トウモロコシデンプン 乳糖水和物 流動パラフィン 赤色3号	ステアリン酸カルシウム トウモロコシデンプン 乳糖水和物 流動パラフィン

2. 性状

販 売 名	含 量	外 形				識別コード	色 調 等
		上面	下面	側面			
メドロール錠 2 mg	2 mg				長径 8.2 mm 短径 5.6 mm 厚さ 2.3 mm 重量 105 mg	UPJOHN 49	淡紅色 割線入り 素錠
メドロール錠 4 mg	4 mg				長径 8.2 mm 短径 5.6 mm 厚さ 2.2 mm 重量 100 mg	UPJOHN 56	白色 割線入り 素錠

【効能・効果】

★印：外用剤を用いても効果が不十分な場合、あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。

1. 内科・小児科領域

(1)内分泌疾患

急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH単独欠損症

(2)膠原病

リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）

(3)アレルギー性疾患

気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状枇糠疹を含む）

(4)血液疾患

溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因

(5)神経疾患

脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞蹈病、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎

(6)消化器疾患

限局性腸炎、潰瘍性大腸炎、劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）

(7)呼吸器疾患

びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

(8)結核性疾患

結核性髄膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性胸膜炎（抗結核剤と併用する）、結核性腹膜炎（抗結核剤と併用する）

- (9)循環器疾患
ネフローゼ及びネフローゼ症候群、うっ血性心不全
- (10)重症感染症
重症感染症（化学療法と併用する）
- (11)新陳代謝疾患
特発性低血糖症
- (12)その他内科的疾患
サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーフを含む）、悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移
- 2. 外科領域**
臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）
- 3. 整形外科領域**
関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ性多発筋痛
- 4. 泌尿器科領域**
前立腺癌（他の療法が無効の場合）、陰茎硬結
- 5. 眼科領域**
内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症
- 6. 皮膚科領域**
*湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、*痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、*乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、積留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、*掌蹠膿疱症（重症例に限る）、*扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫硬化症、紅斑症（*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA血管炎、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、*円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、*紅皮症（ヘブラ紅色秕糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、潰瘍性慢性膿皮症、強皮症
- 7. 耳鼻咽喉科領域**
血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、進行性壊疽性鼻炎、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）

【用法・用量】

通常、成人にはメチルプレドニゾロンとして1日4～48 mgを1～4回に分割経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

【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)感染症の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。また、炎症反応を抑制し、徴候を隠蔽するおそれがあるので、感染症に対する適切な処置を行うこと。〕

- (2)糖尿病の患者〔糖新生を促進させ、また、細胞のインスリンに対する感受性を低下させるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3)骨粗鬆症の患者〔骨基質の合成を阻害し、骨形成を抑制するので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (4)腎不全の患者、うっ血性心不全の患者〔ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (5)甲状腺機能低下のある患者、肝硬変の患者〔代謝が阻害され、副作用があらわれるおそれがある。〕
- (6)脂肪肝、脂肪塞栓症の患者〔脂質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- (7)重症筋無力症の患者〔使用当初、一時症状を悪化させるおそれがある。〕
- (8)潰瘍性大腸炎（切迫穿孔、膿瘍、他の化膿性感染症の疑いがある場合）の患者〔炎症反応を抑制するので、これらの疑いがある場合、その徴候を隠蔽するおそれがある。〕
- (9)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与により、**誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。
- 1)投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
- 2)投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
- 3)副腎皮質ホルモン剤の連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- (2)副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。
- (3)特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、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麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
- 2)水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻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、適切な処置を講ずること。
- 3)水痘又は麻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、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
- (4)強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

(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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン （乾燥BCGワクチン等）	ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがある。	免疫抑制が生じる量の副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている患者

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※※ デスモプレシン酢酸塩水和物(ミニリンメルト)(男性における夜間多尿による夜間頻尿)	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

(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
シクロスポリン	双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また、痙攣が起こるおそれがある。 必要に応じて本剤又はシクロスポリンを減量するなど用量に注意すること。	相互に代謝が阻害される。
エリスロマイシン イトラコナゾール ミコナゾール キヌプリスチン ダルホプリスチン エストロゲン（経口避妊薬を含む） アプレビタント	本剤の作用が増強するおそれがある。 必要に応じて本剤又はこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤が代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
抗凝血剤 バルナバリンナトリウム ワルファリンカリウム等	抗凝血剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。 必要に応じて本剤又は抗凝血剤の用量を調節すること。	本剤は血液凝固能を高め、抗凝血剤の効果を拮抗する可能性がある。 また一方、本剤の消化器系の副作用により、抗凝血剤の出血の危険性が増大する可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム臭化物 バンクロニウム臭化物等	非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。 また、併用により短期間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至るおそれがある。 必要に応じて本剤又は非脱分極性筋弛緩剤の用量を調節すること。	機序不明
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 サザビリン ジクロフェナク等	消化器系の副作用（消化性潰瘍、消化管出血等）を起こすおそれが高くなる。 必要に応じて本剤又は非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を減量するなど用量に注意すること。	ともに消化器系の副作用を起こすおそれがある。
カリウム排泄型利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等	低カリウム血症があらわれるおそれがある。 必要に応じて本剤又はカリウム排泄型利尿剤を減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒があらわれるおそれがある。 必要に応じて本剤又はジゴキシンを減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄による血中カリウム値低下により、ジゴキシンの作用が増強する。
サリチル酸誘導体 サザビリン アスピリン等	サリチル酸中毒（めまい、耳鳴、悪心・嘔吐、過呼吸、高熱、意識障害等の症状）を起こすおそれがある。 必要に応じて本剤又はサリチル酸誘導体の用量を調節すること。 サリチル酸中毒があらわれた場合には、サリチル酸誘導体の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤はサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進すると考えられているので、本剤の急な減量又は中止により、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加すると考えられる。
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。 必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の代謝が促進される。
経口糖尿病用剤 アカルボース トルブタミド等 インスリン製剤	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。 必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の糖新生促進作用等により、血糖値を上昇させる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用

- 1) 感染症（頻度不明）：ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は微候の隠蔽、感染症の悪化等があらわれることがある。これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホル

モン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行うこと。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 2) 続発性副腎皮質機能不全（頻度不明）：続発性副腎皮質機能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直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 骨粗鬆症（頻度不明）、骨頭無菌性壊死（頻度不明）：骨粗鬆症があらわれ、脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死があらわれることがあるので、疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはMRI等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 胃腸穿孔（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）、消化性潰瘍（頻度不明）：胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍があらわれることがあるので、便潜血のチェック等の観察を十分に行い、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) ミオパチー（頻度不明）：連用によりミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下等の観察を十分に行い、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) 血栓症（頻度不明）：血栓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。
- 7) 心筋梗塞（頻度不明）、脳梗塞（頻度不明）、動脈瘤（頻度不明）：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれたとの報告があるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。
- 8) 頭蓋内圧亢進（頻度不明）、痙攣（頻度不明）：頭蓋内圧亢進、痙攣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。
- 9) 精神変調（頻度不明）、うつ状態（頻度不明）：精神変調、うつ状態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。
- 10) 糖尿病（頻度不明）：糖尿病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) 緑内障（頻度不明）、後囊白内障（頻度不明）、中心性漿液性脈絡網膜症（頻度不明）、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）：連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性脈絡網膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性脈絡網膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。なお、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。
- 12) 心破裂（頻度不明）：急性心筋梗塞を起こした患者で、心破裂があらわれたとの報告があるので、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。
- 13) うっ血性心不全（頻度不明）：うっ血性心不全があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には心電図等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 14) 食道炎（頻度不明）：食道炎があらわれたとの報告があるので、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。
- 15) カボジ肉腫（頻度不明）：カボジ肉腫があらわれたとの報告があるので、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。
- 16) 腱断裂（頻度不明）：アキレス腱等の腱断裂があらわれたとの報告があるので、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。
- 17) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラキシーがあらわれたとの報告があるので、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹

疹等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	頻度不明
内 分 泌	月経異常、クッシング様症状
消 化 器	肺炎、下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
循 環 器	血圧上昇
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい
筋・骨 格	筋力低下、筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-Pの上昇、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、低カリウム性アルカローシス、カリウム低下、ナトリウム貯留
眼	網膜障害、眼球突出
血 液	白血球増多
皮 膚	創傷治癒障害、紫斑、皮下出血、ざ瘡、多毛症、脱毛、色素沈着、皮膚線条、発汗異常、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
過 敏 症	発疹、紅斑、そう痒
そ の 他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、仮性脳腫瘍、易刺激性

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。〔高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。〕

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔動物実験（マウス）で催奇形作用（口蓋裂）が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。〕

(2)授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することがある。〕

7. 小児等への投与

- (1)観察を十分に行うこと。〔小児等の発育抑制があらわれることがある。〕
- (2)長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。

8. その他の注意

- (1) β_2 -刺激剤との併用により、低カリウム血症があらわれることがある。
- (2)外国において、死菌ワクチン又は不活化ワクチンの効果を減弱させるとの報告がある。
- (3)副腎皮質ホルモン剤の投与により、皮膚試験の反応が抑制されることがあるので、本剤投与中に皮膚試験を実施する場合は注意すること。

【薬物動態】

血中濃度^{1)注}

メチルプレドニゾン40 mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度は、投与2時間後に最高値329 ng/mLに達する（20人平均）。

注：日本人のデータではない。

【参考】²⁾

ラット腎筋内にメチルプレドニゾロンを注入し、一定時間後の各臓器の最高値を比較すると、肝、腎で最も高く、次いで副腎、脾、心筋、肺、大腸、筋肉であった。

主に肝で代謝され、一次代謝は主として還元反応、二次代謝は抱合反応及び腸肝循環が推測される。

排泄経路は主として糞中であり、48時間排泄で尿中20.9%、糞中45.6%であった。

【薬効薬理】^{3～6)}

作 用	対 象	投与法	基準ステロイド	効力比 （基準ステロイド の効力＝1）
抗炎症作用	ラット（雄、雌）	皮下	hydrocortisone prednisolone	6 2
肝グリコーゲン 沈着作用	副腎摘出ラット（雄）	皮下	hydrocortisone prednisolone	10 3
		経口	hydrocortisone prednisolone	16 3
抗リウマチ作用	ヒ ト	経口	prednisolone	同 程 度
好酸球減少作用	ヒ ト	経口	hydrocortisone prednisolone	5 5/4
血糖上昇作用	ヒ ト	経口	hydrocortisone prednisolone	5 5/4
副腎抑制作用	ヒ ト	経口	prednisolone	同 程 度
Na貯留作用	副腎摘出ラット（雄）	皮下	貯留作用なし	
	ヒ ト	経口		

【有効成分に関する理化学的知見】

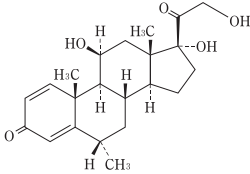
一般名：メチルプレドニゾン（Methylprednisolone）

化学名：11 β ,17,21-Trihydroxy-6 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式：C₂₂H₃₀O₅

分子量：374.47

構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末で、においはない。

メタノール又は1,4-ジオキサンにやや溶けにくく、エタノール（95）又はクロロホルムに溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：232～240℃（分解）

【包 装】

メドロール錠 2 mg：100錠（SP）

メドロール錠 4 mg：100錠（SP）

【主要文献】

- 1) Colburn, W. A. et al. : Steroids 22(5) : 687, 1973 [L19970424023]
- 2) 嶺尾 徹：日本内分泌学会雑誌 52(12) : 1243, 1976 [L20030602027]
- 3) Lyster, S. C. et al. : Proc Soc Exp Biol Med 94(1) : 159, 1957 [L20030526041]
- 4) Boland, E. W. et al. : Ann Rheum Dis 16 : 297, 1957 [L20030602033]
- 5) West, K. M. : Metabolism 7 : 441, 1958 [L20030602036]
- 6) Dulin, W. E. et al. : Metabolism 7 : 398, 1958 [L20030602039]

【文献請求先】

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

デポ・メドロール[®]水懸注 20mg

デポ・メドロール[®]水懸注 40mg

Depo-Medrol[®] Sterile Aqueous Suspension 20mg・40mg

メチルプレドニゾロン酢酸エステル懸濁注射液

貯 法：室温保存

使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

	20 mg	40 mg
承認番号	22000AMX00385	22000AMX00715
薬価収載	2008年6月	
販売開始	2008年8月	
国際誕生	1958年3月	

【禁 忌】

1. 次の患者又は部位には投与しないこと

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2)デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (3)感染症のある関節腔内、滑液嚢内、腱鞘内又は腱周囲〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させるので、感染症を悪化させるおそれがある。〕
- (4)動揺関節の関節腔内〔関節の不安定化が起こり、症状を悪化させるおそれがある。〕

2. 次の薬剤を投与しないこと

生ワクチン又は弱毒生ワクチン〔「相互作用」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

1. 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させるので、感染症を悪化させるおそれがある。〕
2. 消化性潰瘍、憩室炎の患者〔消化管粘膜保護作用を減弱させ、また、組織の修復を阻害するので、症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 精神病の患者〔中枢神経刺激作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
4. 結核性疾患の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化又は顕性化させるおそれがある。〕適宜抗結核療法を併用すること。〕
5. 単純疱疹性角膜炎の患者〔角膜に穿孔が生じるおそれがある。〕
6. 後嚢白内障の患者〔水晶体嚢の透過性を変化させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
7. 緑内障の患者〔眼圧を上昇させ、症状を悪化させるおそれがある。〕
8. 高血圧症の患者〔ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
9. 電解質異常のある患者〔電解質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
10. 血栓症の患者〔血液凝固促進作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
11. 最近行った内臓の手術創のある患者〔組織の修復を阻害するので、創傷治癒が障害されるおそれがある。〕
12. 急性心筋梗塞を起こした患者〔心破裂を起こしたとの報告がある。〕

【組成・性状】

1. 組成

1 mL中：

成分	デポ・メドロール水懸注20mg	デポ・メドロール水懸注40mg
有効成分	メチルプレドニゾロン酢酸エステル 20 mg	メチルプレドニゾロン酢酸エステル 40 mg

成分	デポ・メドロール水懸注20mg	デポ・メドロール水懸注40mg
添加物	カアトレジン マクロゴール4000 pH調節剤 等張化剤	カアトレジン マクロゴール4000 pH調節剤 等張化剤

2. 性状

本剤は水性懸濁注射液であり、その溶液のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

	デポ・メドロール水懸注20mg	デポ・メドロール水懸注40mg
pH	3.0～7.0	
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）	

【効能・効果】

1. 内科・小児科領域

○内数字は投与法を示す

注Ⅰ参照のこと

*印 ★印 注Ⅱ参照のこと

(1)内分泌疾患

副腎性器症候群〔*①〕

(2)膠原病

リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）〔①〕

(3)アレルギー性疾患

気管支喘息（但し、筋肉内注射以外の投与方法では不適当な場合に限る）〔①⑧〕、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）〔*①⑧〕、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、血清病〔*①〕

(4)血液疾患

溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血〔*①〕

(5)神経疾患

脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、顔面神経麻痺、脊髄蜘蛛膜炎、小舞蹈病〔*①〕

(6)消化器疾患

胆汁うっ滞性急性肝炎、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）、劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）〔*①〕、限局性腸炎、潰瘍性大腸炎〔*①⑦〕

(7)呼吸器疾患

びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）〔⑧〕

(8)循環器疾患

ネフローゼ及びネフローゼ症候群、うっ血性心不全〔*①〕

(9)重症感染症

重症感染症（化学療法と併用する）〔*①〕

(10)新陳代謝疾患

特発性低血糖症〔*①〕

(1)その他内科的疾患

悪性リンパ腫（リンパ肉腫症、細網肉腫症、ホジキン病、皮膚細網症、菌状息肉症）及び類似疾患（近縁疾患）、重症消耗性疾患の全身状態の改善（痛末期、スプルーを含む）〔*①〕

2.外科領域

副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）〔*①〕、侵襲後肺水腫〔⑧〕

3.整形外科領域

強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）〔①〕、強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）に伴う四肢関節炎〔②〕、関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）〔①②〕、リウマチ性多発筋痛〔①〕、変形性関節症（炎症症状がはっきり認められる場合）、外傷後関節炎、非感染性慢性関節炎〔②〕、関節周囲炎（非感染性のものに限る）、腱周囲炎（非感染性のものに限る）〔③④⑤〕、腱炎（非感染性のものに限る）〔③④〕、腱鞘炎（非感染性のものに限る）〔④〕、滑液包炎（非感染性のものに限る）〔⑤〕

4.泌尿器科領域

前立腺癌（他の療法が無効な場合）〔*①〕、陰茎硬結〔*①⑥〕

5.眼科領域

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症〔*①〕

6.皮膚科領域

湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ピダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）（局注は浸潤、苔癬化の著しい場合のみとする）、痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る、また固定蕁麻疹は局注が望ましい）、乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、積留性肢端皮膚炎、疱疹状膿疱疹、ライター症候群（局所皮内は尋常性乾癬のみ）〕〔*①*⑥〕、扁平苔癬（重症例に限る）〔*①*⑥〕、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（*多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、パーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Seneary-Usher症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、帯状疱疹（重症例に限る）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ、レイノー病〔*①〕、紅皮症（ヘブラ紅色秕糠疹を含む）〔*①〕、限局性強皮症〔⑥〕、強皮症〔*①〕、円形脱毛症（悪性型に限る）、早期ケロイド及びケロイド防止〔*⑥〕

7.耳鼻咽喉科領域

耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法〔①③⑥⑧⑨⑩⑪⑬⑭〕、副鼻腔炎・鼻茸〔①⑧⑨⑩⑫〕、進行性壊疽性鼻炎〔①⑧⑨⑩⑬〕、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）〔①⑧⑨⑪〕、喉頭ポリープ・結節〔*①⑧⑬〕、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）〔③〕

8.口腔外科領域

口腔外科領域手術後の後療法〔①〕

注Ⅰ：投与方法

- | | | |
|---------|---------|----------|
| ①筋肉内注射 | ⑥局所皮内注射 | ⑪鼻甲介内注射 |
| ②関節腔内注射 | ⑦注腸 | ⑫鼻茸内注射 |
| ③軟組織内注射 | ⑧ネブライザー | ⑬喉頭・気管注入 |
| ④腱鞘内注射 | ⑨鼻腔内注入 | ⑭中耳腔内注入 |
| ⑤滑液嚢内注入 | ⑩副鼻腔内注入 | |

注Ⅱ：*印－筋肉内注射

経口投与不能な場合のみ用いること

*印－外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること

【用法・用量】

各用法における、通常成人の用量（メチルプレドニゾロン酢酸エステルとして）は下記のとおりである。なお、年齢、症状により適宜増減する。

用法 注射・注入部位	1回の用量 (mg)	投与回数
①筋肉内注射	40～120	1～2週間隔1回
②関節腔内注射	4～40	間隔2週以上1回
③軟組織内注射	4～40	〃
④腱鞘内注射	4～40	〃
⑤滑液嚢内注入	4～40	〃
⑥局所皮内注射	2～8mg宛40mgまで	週1回
⑦注腸	40～120	――
⑧ネブライザー	2～10	1日1～3回
⑨鼻腔内注入	2～10	1日1～3回
⑩副鼻腔内注入	2～10	1日1～3回
⑪鼻甲介内注射	4～40	――
⑫鼻茸内注射	4～40	――
⑬喉頭・気管注入	2～10	1日1～3回
⑭中耳腔内注入	2～10	1日1～3回

【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）感染症の患者〔免疫機能を抑制し、宿主防御能を低下させ、症状を悪化させるおそれがある。また、炎症反応を抑制し、徴候を隠蔽するおそれがあるので、感染症に対する適切な処置を行うこと。〕
- （2）糖尿病の患者〔糖新生を促進させ、また、細胞のインスリンに対する感受性を低下させるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- （3）骨粗鬆症の患者〔骨基質の合成を阻害し、骨形成を抑制するので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- （4）腎不全の患者、うっ血性心不全の患者〔ナトリウム貯留作用により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- （5）甲状腺機能低下のある患者、肝硬変の患者〔代謝が阻害され、副作用があらわれるおそれがある。〕
- （6）脂肪肝、脂肪塞栓症の患者〔脂質代謝に影響を与えるので、症状を悪化させるおそれがある。〕
- （7）重症筋無力症の患者〔使用当初、一時症状を悪化させるおそれがある。〕
- （8）気管支喘息の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- （9）潰瘍性大腸炎（切迫穿孔、膿瘍、他の化膿性感染症の疑いがある場合）の患者〔炎症反応を抑制するので、これらの疑いがある場合、その徴候を隠蔽するおそれがある。〕
- （10）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2.重要な基本的注意

（1）本剤の投与により、**誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化性潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用**があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。

- （1）投与に際しては特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。
- （2）投与中は副作用の出現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。
- （3）副腎皮質ホルモン剤の連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。
- （2）副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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

炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

- (3)他の副腎皮質ホルモン剤の投与により、気管支喘息患者の喘息発作を悪化させたとの報告があるので、薬物、食物、添加物等に過敏な喘息患者には特に注意が必要である。
- (4)特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、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麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - 2)水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻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、適切な処置を講ずること。
 - 3)水痘又は麻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、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。
- (5)強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

3.相互作用

本剤は主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。

(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
生ワクチン又は弱毒生ワクチン（乾燥BCGワクチン等）	ワクチン株の異常増殖又は毒性の復帰があらわれるおそれがある。	免疫抑制が生じる量の副腎皮質ホルモン剤の投与を受けている患者
※※ デスモプレシン酢酸塩水和物（ミニリンメルト）（男性における夜間多尿による夜間頻尿）	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明

(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
シクロスポリン	双方の血中濃度が上昇するおそれがある。また、痙攣が起るおそれがある。必要に応じて本剤又はシクロスポリンを減量するなど用量に注意すること。	相互に代謝が阻害される。
エリスロマイシン イトラコナゾール ミコナゾール キヌプリスチン ダルホプリスチン エストロゲン（経口避妊薬を含む） アプレピタント	本剤の作用が増強するおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤を減量するなど用量に注意すること。	これらの薬剤が代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の代謝が阻害される。
抗凝血剤 バルナバリンナトリウム ワルファリンカリウム等	抗凝血剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。必要に応じて本剤又は抗凝血剤の用量を調節すること。	本剤は血液凝固能を高め、抗凝血剤の効果に拮抗する可能性がある。また一方、本剤は消化器系の副作用により、抗凝血剤の出血の危険性が増大する可能性がある。
非脱分極性筋弛緩剤 ベクロニウム臭化物 バンクロニウム臭化物等	非脱分極性筋弛緩剤の作用を増強又は減弱させるおそれがある。また、併用により短期間でミオパチーがあらわれ、四肢麻痺に至るおそれがある。必要に応じて本剤又は非脱分極性筋弛緩剤の用量を調節すること。	機序不明
非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤 サザビリン ジクロフェナク等	消化器系の副作用（消化性潰瘍、消化管出血等）を起こすおそれが高くなる。必要に応じて本剤又は非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤を減量するなど用量に注意すること。	ともに消化器系の副作用を起こすおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム排泄型利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド フロセミド等	低カリウム血症があらわれるおそれがある。必要に応じて本剤又はカリウム排泄型利尿剤を減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄が促進される。
ジゴキシン	ジゴキシン中毒があらわれるおそれがある。必要に応じて本剤又はジゴキシンを減量するなど用量に注意すること。	カリウム排泄による血中カリウム値低下により、ジゴキシンの作用が増強する。
サリチル酸誘導体 サザビリン アスピリン等	サリチル酸中毒（めまい、耳鳴、悪心・嘔吐、過呼吸、高熱、意識障害等の症状）を起こすおそれがある。必要に応じて本剤又はサリチル酸誘導体の用量を調節すること。サリチル酸中毒があらわれた場合には、サリチル酸誘導体の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	本剤はサリチル酸誘導体の代謝・排泄を促進すると考えられているので、本剤の急な減量又は中止により、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が増加すると考えられる。
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等 フェントイン リファンピシン カルバマゼピン	本剤の作用が減弱するおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の代謝が促進される。
経口糖尿病用剤 アカルボース トルブタミド等 インスリン製剤	これらの薬剤の効果が減弱されるおそれがある。必要に応じて本剤又はこれらの薬剤の用量を調節すること。	本剤の糖新生促進作用等により、血糖値を上昇させる。

4.副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用

- 1)アナフィラキシー（頻度不明）：呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等のアナフィラキシーがあらわれた場合には、血圧の維持、体液の補充管理、気道の確保等の適切な処置を行うこと。
- 2)感染症（頻度不明）：ウイルス、細菌、真菌、原虫、寄生虫等による感染症の誘発又は徴候の隠蔽、感染症の悪化等があらわれることがある。これらの感染症の発現頻度は、副腎皮質ホルモン剤を増量すると高くなるとの報告があるので、抗菌剤等による適切な処置を行うこと。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 3)続発性副腎皮質機能不全（頻度不明）：続発性副腎皮質機能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直ちに再投与又は増量するなど適切な処置を行うこと。
- 4)骨粗鬆症（頻度不明）、骨頭無菌性壊死（頻度不明）：骨粗鬆症があらわれ、脊椎圧迫骨折、病的骨折を起こすことがある。また、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死があらわれることがあるので、疼痛等の症状の観察を十分に行い、異常が認められた場合にはMRI等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5)胃腸穿孔（頻度不明）、消化管出血（頻度不明）、消化性潰瘍（頻度不明）：胃腸穿孔、消化管出血、消化性潰瘍があらわれることがあるので、便潜血のチェック等の観察を十分に行い、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)ミオパチー（頻度不明）：連用によりミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下等の観察を十分に行い、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)血栓症（頻度不明）：血栓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。
- 8)頭蓋内圧亢進（頻度不明）、痙攣（頻度不明）：頭蓋内圧亢進、痙攣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。
- 9)精神変調（頻度不明）、うつ状態（頻度不明）：精神変調、うつ状態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。

- 10) **糖尿病（頻度不明）**：糖尿病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) **緑内障（頻度不明）、後囊白内障（頻度不明）、中心性漿液性脈絡網膜症（頻度不明）、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）**：連用により眼圧上昇、緑内障、後囊白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性脈絡網膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性脈絡網膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。なお、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。
- 12) **心破裂（頻度不明）**：急性心筋梗塞を起こした患者で、心破裂があらわれたとの報告があるので、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。
- 13) **うっ血性心不全（頻度不明）**：うっ血性心不全があらわれたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には心電図等の検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 14) **食道炎（頻度不明）**：食道炎があらわれたとの報告があるので、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。
- 15) **カポジ肉腫（頻度不明）**：カポジ肉腫があらわれたとの報告があるので、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。
- 16) **腱断裂（頻度不明）**：アキレス腱等の腱断裂があらわれたとの報告があるので、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。
- 17) **失明（頻度不明）、視力障害（頻度不明）**：頭皮、鼻内又は咽・喉頭部への使用により失明、視力障害があらわれたとの報告があるので、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。

(2) 類薬における副作用

気管支喘息発作の悪化：気管支喘息患者で他の副腎皮質ホルモン剤の投与により喘息発作を悪化させたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

	頻度不明
内 分 泌	月経異常、クッシング様症状
消 化 器	肺炎、下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進
循 環 器	血圧上昇
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい
筋・骨格	筋力低下、筋肉痛、関節痛
投 与 部 位	関節腔内投与：関節の不安定化 ¹⁾ 、疼痛・腫脹・圧痛の悪化 筋肉内、皮内投与：局所に組織の萎縮による陥没
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、AI-Pの上昇、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、低カリウム性アルカローシス、カリウム低下、ナトリウム貯留
眼	網膜障害、眼球突出
血 液	白血球増多
皮 膚	創傷治癒障害、紫斑、皮下出血、さ瘡、多毛症、脱毛、色素沈着、色素脱失、皮膚線条、発汗異常、皮膚菲薄化・脆弱化、脂肪織炎
過 敏 症	発疹、紅斑、そう痒
そ の 他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、鼻内投与による鼻炎、無菌膿瘍、仮性脳腫瘍、易刺激性

注：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。これらの症状は投与直後に患部を強く動かすと起こりやすいとされているので、投与後は患者をしばらく安静にさせること。

5. 高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること。[高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[動物実験（マウス）で催奇形作用（口蓋裂）が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。]

(2) 授乳婦

本剤投与中は授乳を避けさせること。[母乳中へ移行することがある。]

7. 小児等への投与

- (1) 観察を十分に行うこと。[小児等の発育抑制があらわれることがある。]
- (2) 長期投与した場合、頭蓋内圧亢進症状があらわれることがある。
- (3) 小児等では、筋肉内又は皮内投与はなるべく避けること。[特に投与部位の組織の萎縮（陥没）を起こしやすい。]

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は用法・用量にしたがって使用し、静脈内注射、脊髄腔内注射、硬膜外注射、眼科用等に対して使用しないこと。

(2) 筋肉内投与時

- 1) 神経走行部位を避けるように注意すること。
- 2) 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、部位を変えて注射すること。

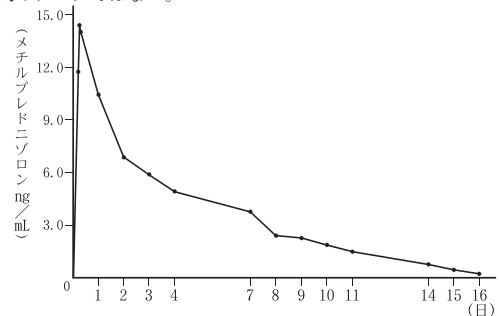
9. その他の注意

- (1) β_2 -刺激剤との併用により、低カリウム血症があらわれることがある。
- (2) 外国において、死菌ワクチン又は不活化ワクチンの効果を減弱させるとの報告がある。
- (3) 副腎皮質ホルモン剤の投与により、皮膚試験の反応が抑制されることがあるので、本剤投与中に皮膚試験を実施する場合は注意すること。

【薬物動態】¹⁾

血中濃度²⁾

メチルプレドニゾン酢酸エステル40 mgを筋注後、6時間目に血中のメチルプレドニゾン濃度は最高値（1443 ng/mL）となる。また、2日目までかなり急速に減少、その後4日目から16日目まで、それよりやや緩慢に降下する。
注：日本人のデータではない。



【参考】

1. 分布²⁾

ビーグル犬に³H-メチルプレドニゾン酢酸エステル筋注投与後、42日目に各組織への移行は肝が最も高く、次いで半腱様筋、小腸、心臓、皮膚、大腸、腎臓の順であった。

2. 代謝³⁾

主に肝で代謝され、一次代謝は主として還元反応、二次代謝は抱合反応及び腸肝循環が推測される。

3. 排泄²⁾

ビーグル犬に筋肉内及び経口投与した場合、糞中が主要排泄経路であった。

【薬効薬理】⁴⁾

SD系雄ラットを用いるCotton pellet法による試験では、ヒドロコルチゾン酢酸エステルの20倍以上の効力（皮下注）を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

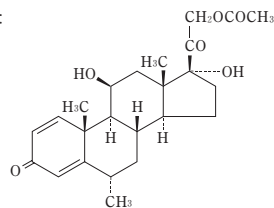
一般名：メチルプレドニゾロン酢酸エステル (Methylprednisolone Acetate)

化学名：11 β ,17 α ,21-trihydroxy-6 α -methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 21-acetate

分子式：C₂₄H₃₂O₆

分子量：416.51

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。

ジオキサンにやや溶けやすく、メタノール、エタノール、無水エタノール又はクロロホルムにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包 装】

デポ・メドロール水懸注 20mg：1 mL×5 バイアル

デポ・メドロール水懸注 40mg：1 mL×5 バイアル

【主要文献】

- | | |
|---|----------------|
| 1) Stubbs, S. S. : Transplant Proc 7 (1) : 11, 1975 | [L20030613046] |
| 2) Buhler, D. R. et al. : Endocrinology 76 : 852, 1965 | [L20030616010] |
| 3) 嶺尾 徹 : 日本内分泌学会雑誌 52 (12) : 1243, 1976 | [L20030602027] |
| 4) 社内資料：効力比較試験 | [L20041116002] |

【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。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

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 : 10 April 2020	Page 1 of 19
Proprietary confidential information © 2020 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	

目 次

目 次	2
1. 効能・効果（案）及びその設定根拠	3
1.1 効能・効果（案）	3
1.2 効能・効果（案）の設定根拠	3
1.2.1 1199.247 試験の有効性	4
1.2.2 1199.247 試験の安全性	10
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠	12
2.1 用法・用量（案）	12
2.2 用法・用量（案）の設定根拠	12
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	13
4. 添付文書（案）	19

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能・効果（案）

効能・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。

【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
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

1.2 効能・効果（案）の設定根拠

間質性肺疾患（interstitial lung disease : ILD, びまん性肺疾患 [diffuse parenchymal lung disease : DPLD] とも表現される）は 200 を超える肺疾患を包含する大きなグループで捉えられる。特発性肺線維症（IPF）は、最もよく知られている進行性線維化を伴う間質性肺疾患（progressive fibrosing ILD : PF-ILD）である一方で、IPF 以外に、病態のある時点において進行性の線維化がみられ、異なる臨床的診断名となる患者群が存在する。こういった患者での経過は、IPF に類似しており、進行性の肺の線維化で定義付けられ、免疫修飾作用を持つ薬剤を適応外で用いても呼吸器症状の悪化、肺機能の低下がみられ、最終的には早期に死に至る。

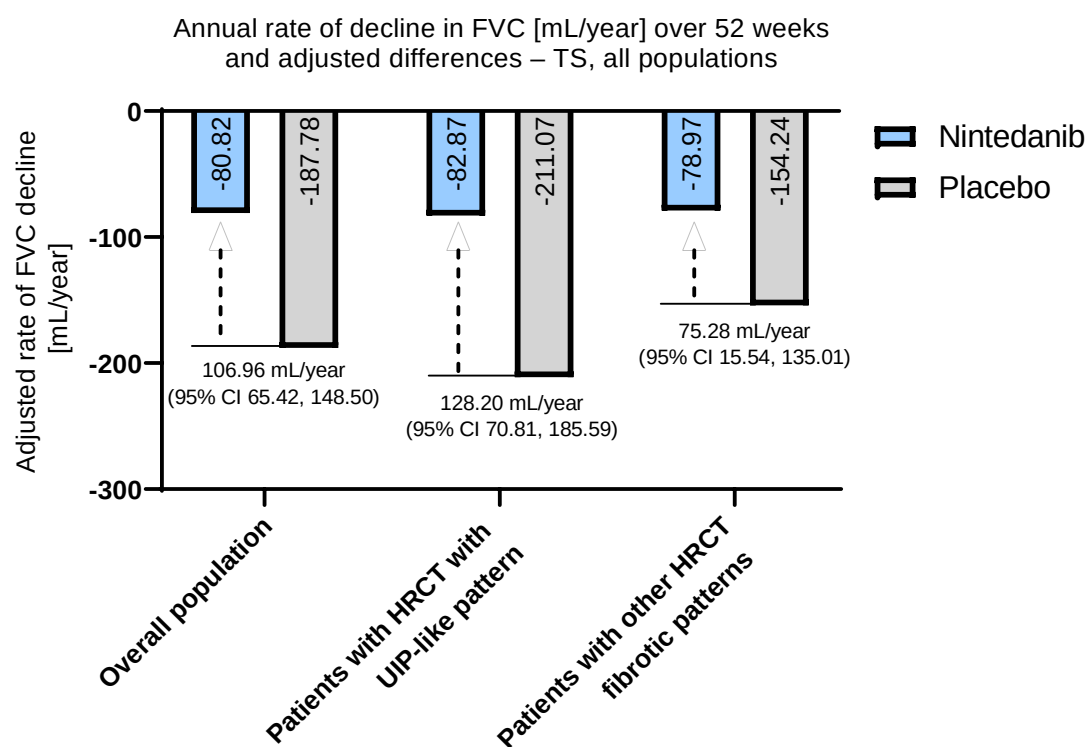
IPF には、疾患進行抑制のために用いられる薬剤として、ニンテダニブ及びピルフェニドンが承認されている。他の PF-ILD には承認された薬剤はなく、IPF 及び SSc-ILD 以外の ILD のための国際的な治療ガイドラインもない。よって、臨床では、コルチコステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス（日本では、PM/DM-ILD に対して承認されている）、シクロスポリン、リツキシマブといった免疫修飾作用を持つ薬剤が適応外で使用されている。免疫修飾薬が、IPF 以外の線維化がみられる ILD で使用されている一方で、ILD に対するこれら薬剤の有効性及び安全性は確立していない。患者に対し免疫修飾薬のベネフィットがないと予測された場合、治療に携わる医師には、治療選択肢として薬剤以外の治療法のみしかない。したがって、PF-ILD 患者の治療に際し、安全で有効な治療薬は急を要する医療ニーズである。

PF-ILD 患者でのニンテダニブの有効性及び安全性は、1 つの大規模第 III 相国際共同試験（1199.247 試験 : INBUILD®試験）で評価した。本試験は、多施設多国間、前向き、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照検証試験であった。日本を含む 15 カ国から合計 663 名の患者が、割付け比 1 : 1 で、ニンテダニブ 150 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与群に割り付けられた。画像を中央判定し、「高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）で UIP 様線維化パターンがみられる患者」、 「HRCT で他の線維化パターンがみられる患者」で層別割付けを実施した。Co-primary 評価集団である「HRCT で他の線維化パターンがみられる患者」を含め治験対象集団とした。

1199.247 試験の主要な解析は、最後に割り付けられた患者が 52 週間の投与（Part A）を完了した時点（LPLVPE）までのデータを用いて実施し、ベネフィット・リスクを評価した。患者は試験全体の終了まで盲検下で割り付けられた治験薬（ニンテダニブ又はプラセボ）の服用を 52 週以降も継続した（Part B）。

1.2.1 1199.247 試験の有効性

本試験の主要評価項目は FVC の年間減少率（mL 単位で表した 52 週間の減少量）であった。2 つの co-primary 評価集団で（全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団、以下同順）、プラセボに対しニンテダニブで 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）が有意に抑制された（ $p < 0.0001$ ）。補完的集団（他の線維化パターンがみられる患者集団）の結果も一致した。ニンテダニブ投与の効果は HRCT での線維化パターンに無関係であった（交互作用の p 値は 0.2268）。年間減少率の調整群間差を [図 1.2.1: 1](#) に示した。FVC 年間減少率の相対的な低下抑制は全体集団で 57%、HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団では 61%、HRCT で他の線維化パターンがみられる患者集団で 49% の低下抑制であった（[表 1.2.1: 1](#)）。FVC のベースラインからの絶対変化量の経時推移（観測値）で、ニンテダニブによる効果は早期からみとめられ、持続することが示された。



引用元 : [CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.1.1: 1](#), [15.2.1.1.2: 1](#), [15.2.1.1.3: 1](#), [Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.1.3.1](#)

図 1.2.1: 1 52 週間の FVC の年間減少率 (mL/年) 及び調整後の投与群間差 – TS
全体集団

表 1.2.1: 1 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－TS（すべての評価集団）

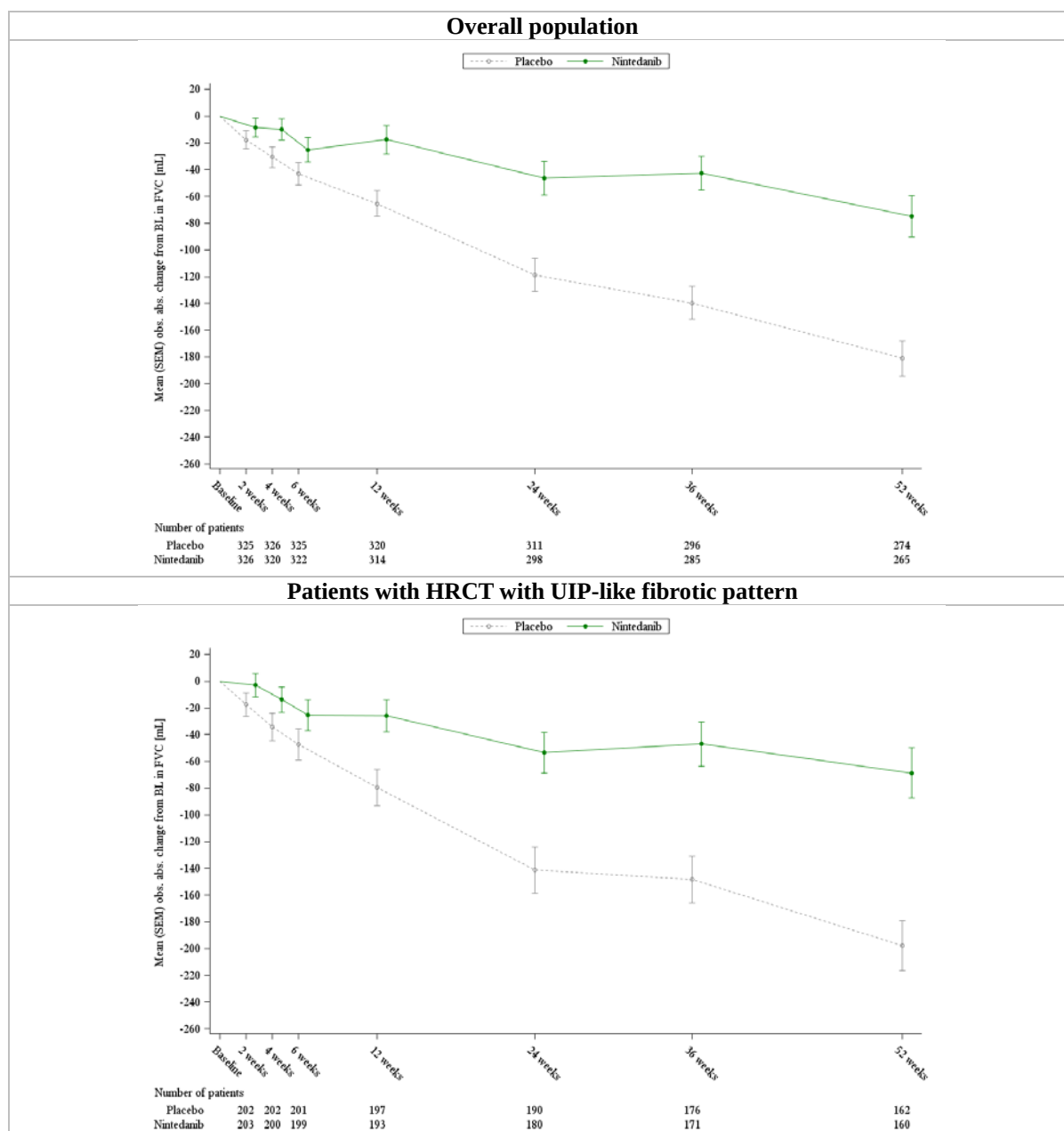
Treatment	Number analysed	Rate of FVC decline over 52 weeks			Comparison vs. placebo			
		Adjusted rate ¹	SE	95% CI	Adjusted difference ¹	SE	95% CI	p-value
Overall population								
Placebo	331	-187.78	14.84	(-216.92, -158.64)				
Nintedanib 150 mg bid	332	-80.82	15.07	(-110.42, -51.22)	106.96	21.15	(65.42, 148.50)	<0.0001
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern								
Placebo	206	-211.07	20.49	(-251.38, -170.77)				
Nintedanib 150 mg bid	206	-82.87	20.76	(-123.73, -42.02)	128.20	29.17	(70.81, 185.59)	<0.0001
Patients with other HRCT fibrotic patterns								
Placebo	125	-154.24	21.20	(-196.02, -112.47)				
Nintedanib 150 mg bid	126	-78.97	21.64	(-121.60, -36.33)	75.28	30.32	(15.54, 135.01)	0.0137 ²

1) 固定効果として投与群，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），ベースライン時の FVC（mL），並びに投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。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。

2) 名目上の p 値

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.1.1: 1, 15.2.1.1.2: 1, 15.2.1.1.3: 1, Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.1.3.1

2 つの co-primary 評価集団について図 1.2.1: 2 に示すとおり，主解析モデルから得られた FVC の年間減少率の推定値は，両群とも 52 週時に観察された FVC のベースラインからの変化量と類似していた。経時推移の曲線は 2 週間投与後には群間で差が開き始め，52 週時まで経時的に大きくなった。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.1.1: 1, 15.2.1.2.1.2: 1

図 1.2.1: 2 FVC (mL) のベースラインからの平均 (SEM) 変化量の経時推移 (52 週間) –TS (co-primary 評価集団)

日本では、1199.247 試験で合計 108 名の患者が割り付けられた。プラセボと比較した 52 週間の FVC の年間減少率 (mL/年) の低下抑制で、日本人集団でも、2 つの co-primary 評価集団で一貫性が認められた。日本人患者の 52 週間の FVC 年間減少率の調整群間差の点推定値は、いずれの co-primary 評価集団でも、全体集団の点推定値とおおむね類似しており、その信頼区間は全体集団の点推定値を含んでいた。例数は少ないものの、HRCT で他の線維化パターンがみられる日本人集団でも同様の結果であった。年間減少率の調整投与群間差は表 1.2.1: 2 に示されている。

日本人の co-primary 評価集団で 52 週間に観察された FVC のベースラインからの変化量の経時推移を、図 1.2.1: 3 に示した。

全体集団同様に、日本人集団でも肺機能の副次評価項目及びその他の評価項目（%FVC 相対変化でのカテゴリカル解析，%FVC のベースラインからの絶対変化量など）で、主要評価項目の結果が裏付けられ、ニンテダニブによる肺機能低下を遅らせる効果を補完する結果が得られた。

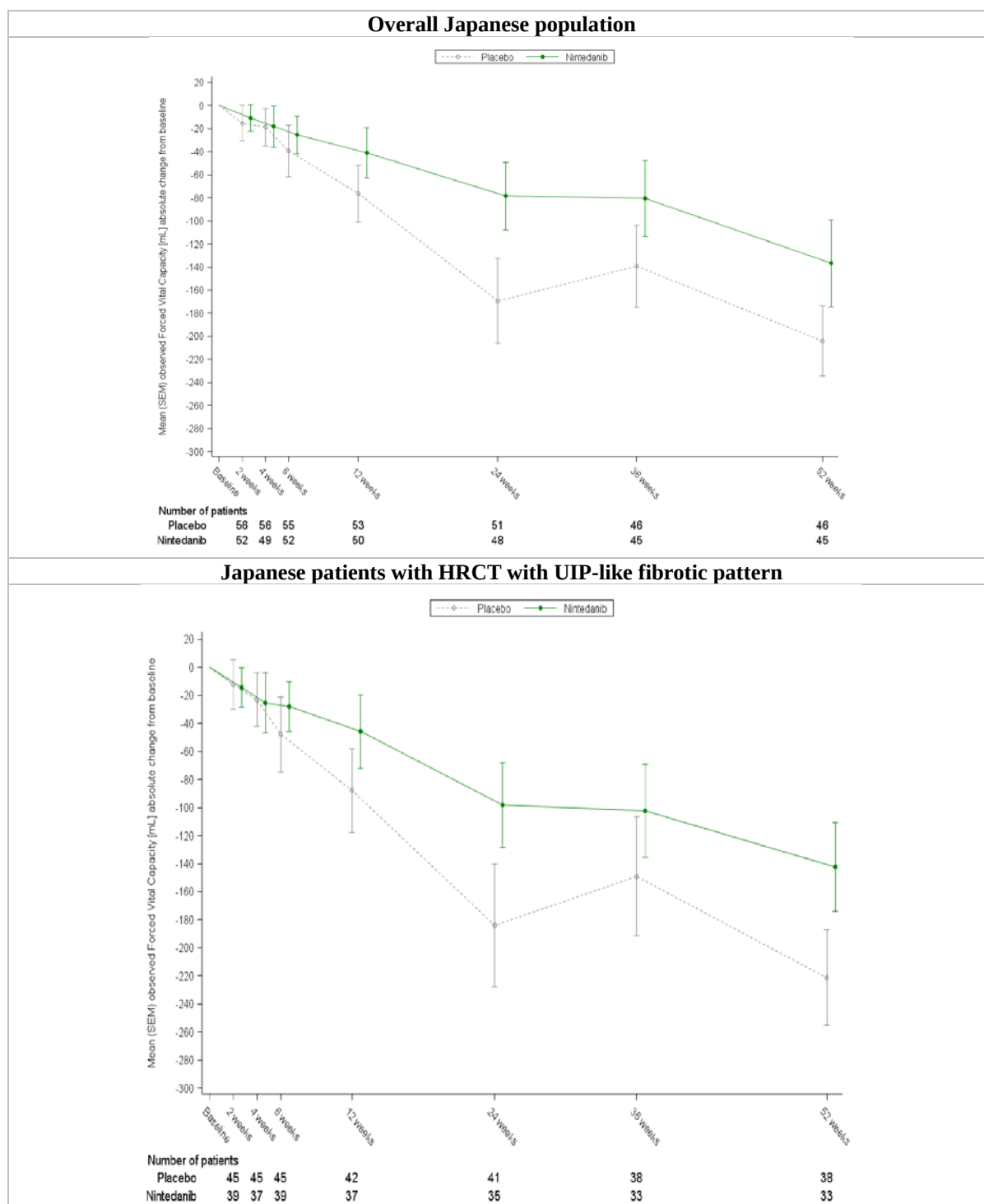
表 1.2.1: 2 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の部分集団解析（日本人／日本人以外， subgroup model）－TS（co-primary 評価集団）

Japanese / non Japanese, Treatment	Number analysed	Adjusted rate ¹⁾	SE	Rate of decline over 52 weeks		Adjusted difference ¹⁾	SE	Comparison vs. placebo		interaction p-value ²⁾
				95% CI	95% CI			95% CI	95% CI	
				Lower	Upper			Lower	Upper	
Overall population										
										0.7506
Japanese										
Placebo	56	-240.36	36.90	-312.85	-167.87					
Nintedanib 150 mg bid	52	-148.31	37.12	-221.22	-75.40	92.05	52.30	-10.69	194.80	
non-Japanese										
Placebo	275	-177.65	16.15	-209.36	-145.94					
Nintedanib 150 mg bid	279	-67.41	16.46	-99.74	-35.08	110.24	23.05	64.97	155.52	
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only										
										0.5605
Japanese										
Placebo	45	-257.14	43.78	-343.28	-170.99					
Nintedanib 150 mg bid	39	-163.55	46.42	-254.90	-72.20	93.59	63.72	-31.81	218.98	
non-Japanese										
Placebo	161	-198.02	23.08	-243.43	-152.61					
Nintedanib 150 mg bid	167	-62.72	23.12	-108.22	-17.22	135.30	32.64	71.09	199.52	

1) 固定効果として HRCT パターン（全体集団の解析のみ）及びベースライン時の FVC [mL]，ランダム効果として患者個別の切片及び時間，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。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。

2) 部分集団の不均質性の F 検定

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c29459642_Table 15.2.5.1.1: 1, 15.2.5.1.2: 1



引用元 : CTD 5.3.5.1-02_c29459642_Figure 15.2.1.2.1.1: 1, 15.2.1.2.1.2: 1

図 1.2.1: 3 FVC (mL) のベースラインからの平均 (SEM) 変化量の経時推移 (52 週間) –TS (日本人 co-primary 評価集団)

1.2.2 1199.247 試験の安全性

本剤投与 52 週間における全体集団で、ニンテダニブ群でプラセボ群より発現割合が高かった主な有害事象は、器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：80.7%，プラセボ群：45.0%，以下同順），「臨床検査」（34.3%，16.9%）及び「代謝および栄養障害」（20.8%，11.5%）であった。これらは、ニンテダニブ群でプラセボ群より下痢（66.9%，23.9%），悪心（28.9%，9.4%），嘔吐（18.4%，5.1%），腹痛（10.2%，2.4%），上腹部痛（9.0%，1.8%），肝酵素上昇（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 [13.0%，3.6%] 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 [11.4%，3.6%]），食欲減退（14.5%，5.1%）及び体重減少（12.3%，3.3%）の発現割合が高かったことに起因していた。間質性肺疾患（4.8%，11.8%）及び咳嗽（9.9%，13.3%）の発現割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。その他の比較的良好にみられた有害事象の発現割合は、両群で同程度であった。

治験期間全体における全体集団の両群で比較的良好にみられた有害事象は、器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：84.0%，プラセボ群：49.5%，以下同順），「感染症および寄生虫症」（62.0%，65.9%），及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（46.4%，54.7%）であった。器官別大分類「胃腸障害」，「臨床検査」（39.2%，21.1%），「代謝および栄養障害」（24.4%，17.5%），「皮膚および皮下組織障害」（22.9%，16.9%），及び「肝胆道系障害」（12.3%，3.3%）の有害事象の発現割合は、ニンテダニブ群でプラセボ群より 5% 超高かった。これは主に基本語で下痢，悪心，嘔吐，腹痛（上腹部痛），ALT 増加，AST 増加，肝機能異常，体重減少，及び食欲減退の発現割合がニンテダニブ群で高かったことに起因していた。詳細は，[CTD 2.7.4_2.2.4 項] を参照のこと。

本剤投与 52 週間における日本人集団全体で、ニンテダニブ群でプラセボ群より発現割合が高かった主な有害事象は、器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：94.2% [49/52 名]，プラセボ群：46.4% [26/56 名]，以下同順），「臨床検査」（42.3% [22/52 名]，14.3% [8/56 名]）及び「肝胆道系障害」（38.5% [20/52 名]，3.6% [2/56 名]）であった。これは主に下痢（78.8% [41/52 名]，32.1% [18/56 名]），悪心（28.8% [15/52 名]，1.8% [1/56 名]），嘔吐（15.4% [8/52 名]，0.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（15.4% [8/52 名]，1.8% [1/56 名]），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13.5% [7/52 名]，1.8% [1/56 名]），体重減少（13.5% [7/52 名]，5.4% [3/56 名]）及び肝機能異常（25.0% [13/52 名]，3.6% [2/56 名]）の発現割合が、ニンテダニブ群でプラセボ群よりも高かったことに起因する。間質性肺疾患の発現割合は、ニンテダニブ群（13.5% [7/52 名]）でプラセボ群（32.1% [18/56 名]）より低かった。その他の比較的良好にみられた有害事象の発現割合は、両群で同程度であった。

治験期間全体における日本人集団で、両群で比較的良好にみられた有害事象は、器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：96.2% [50/52 名]，プラセボ群：58.9% [33/56 名]，以下同順），「感染症および寄生虫症」（61.5% [32/52 名]，67.9% [38/56 名]），及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（42.3% [22/52 名]，66.1% [37/56 名]）であった。発現割合がプラセボ群よりニンテダニブ群で 10% 超高かった器官別大分類は，「胃腸障害」，「臨床検査」（44.2% [23/52 名]，14.3% [8/56 名]），及び「肝胆道系障害」（40.4% [21/52 名]，5.4% [3/56 名]）であった。

これは主に基本語で下痢，悪心，嘔吐，ALT 増加，AST 増加，体重減少，及び肝機能異常の発現割合がニンテダニブ群で高かったことに起因していた。詳細は，[\[CTD 2.7.4_2.7.2.4 項\]](#)を参照のこと。

PF-ILD 患者でのニンテダニブの安全性プロファイルは，概して IPF 及び SSc-ILD での安全性プロファイルに一致した。脱毛症及び頭痛が新たな副作用として同定された。ニンテダニブに新たな重要なリスクは認められていない。IPF 患者での臨床試験の広範な評価及び市販後の使用経験，ニンテダニブの作用機序に基づき，ニンテダニブの重要な特定されたリスク及び潜在的リスクは，PF-ILD 患者集団でも同様であると考えられた。

本試験結果より，ニンテダニブ投与で FVC の年間減少率（mL/年）はプラセボと比較して顕著に抑制され，投与群間差は 57%の相対的な低下抑制であった。HRCT の画像パターン及び ILD の臨床診断を問わず一貫して認められた。1199.247 試験の結果は，過去に実施された IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験の結果に一致しており，両患者集団でニンテダニブの肺機能の低下が効果的に遅らせられること，すなわち ILD 疾患進行を遅らせられることが示された。また，PF-ILD 患者でのニンテダニブの安全性プロファイルは，概して IPF 及び SSc-ILD での安全性プロファイルに一致した。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・効果（案）は「**進行性線維化を伴う間質性肺疾患**」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。

＜進行性線維化を伴う間質性肺疾患＞

「17. 臨床試験」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法・用量（案）

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

【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。

2.2 用法・用量（案）の設定根拠

1199.247 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、PF-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。

1199.247 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。PF-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、PF-ILD 患者を対象とした国際共同試験（1199.247 試験）に日本も参加し、同じ用法・用量で有効性を評価した。1199.247 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た。

日本人集団の全体的な有害事象プロファイルは、全体集団とおおむね同様であった。ニンテダニブ群では、投与 52 週間で持続的な減量に至った有害事象の発現割合が、日本人集団全体（ニンテダニブ群：44.2% [23/52 名]，プラセボ群：0.0%）で全体集団（ニンテダニブ群：33.1%，プラセボ群：4.2%，以下同順）よりわずかに高かった。これに対して、ニンテダニブ群の投与 52 週間で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は日本人集団（21.2% [11/52 名]，17.9% [10/56 名]）と全体集団（19.6%，10.3%）で同程度であり、重篤な有害事象の発現割合も全体集団（32.2%，33.2%）と日本人集団（36.5% [19/52 名]，48.2% [27/56 名]）で同程度であった。

全体として、1199.247 試験の日本人集団でみられた有害事象プロファイルは、全体集団とおおむね同様であり、ニンテダニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

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・用量（案）に変更はなく、既承認と同じ用法・用量を設定した。

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（1199.247 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

現行の記載のとおり

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

7. 用法・用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 下痢、悪心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえで、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は 1 回 100mg、1 日 2 回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて 1 回 150mg、1 日 2 回へ増量することができる。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

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]

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

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

現行の記載のとおり

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]

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

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（3.0%）**

下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。[7.1 参照]

11.1.2 肝機能障害（2.1%）

[7.2、8.1 参照]

11.1.3 血栓塞栓症（静脈血栓塞栓（頻度不明）、動脈血栓塞栓（0.2%））**11.1.4 血小板減少（0.2%）**

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

11.1.5 消化管穿孔（0.1%）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部 X 線、CT 等の必要な検査を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

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

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（ <u>56.1%</u> ）、悪心（ <u>21.6%</u> ）、嘔吐（ <u>11.0%</u> ）、腹痛（ <u>10.9%</u> ）		便秘
肝胆道系障害	<u>肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、γ-GTP 上昇等）（<u>12.2%</u>）</u>		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（1199.32, .34, .247 試験）及び現行の記載に準じて設定した。

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 カプセルは嚙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

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

4. 添付文書（案）

次頁以降に添付文書（案）を示す。効能追加に伴う変更箇所は下線で示した。なお、当該効能追加に伴って現行の添付文書から記載整備を行った箇所を取り消し線及び破線で示した。

最新の添付文書を参照すること。

2020年●月改訂（第●版、効能変更）
2019年12月改訂

日本標準商品分類番号
87399

貯 法	25℃を超えるところに保存しないこと
有効期間	3年

	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

®= 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）

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 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		

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
- 進行性線維化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。

＜進行性線維化に伴う間質性肺疾患＞

「17. 臨床試験」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

- 下痢、悪心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえで、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
- 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＞

- 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ため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

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	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、

	処置を行うこと。	C _{max} が約1.8倍に上昇した。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等 [16.7.2参照]	P-糖蛋白誘導剤との併用により、本剤の作用が減弱する可能性がある。 P-糖蛋白誘導作用のない又は少ない薬剤の選択を検討すること。	P-糖蛋白の誘導により本剤の曝露が低下する可能性がある。 リファンピシンとの併用によりニンテダニブのAUCが約50%、C _{max} が約60%まで減少した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（3.0%）

下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。[7.1参照]

11.1.2 肝機能障害（2.1%）

[7.2、8.1参照]

11.1.3 血栓塞栓症（静脈血栓塞栓（頻度不明）、動脈血栓塞栓（0.2%））

11.1.4 血小板減少（0.2%）

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

11.1.5 消化管穿孔（0.1%）

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）

胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性の間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.2 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（56.1%）、悪心（21.6%）、嘔吐（11.0%）、腹痛（10.9%）		便秘
肝胆道系障害	肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、 γ -GTP上昇等）（12.2%）		高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害			発疹、そう痒症、脱毛症
神経障害			頭痛
その他			出血

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 服薬を忘れた場合は、次の服薬スケジュール(朝又は夕方)から推奨用量で再開すること。

14.2.2 カプセルは嚥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⁾。

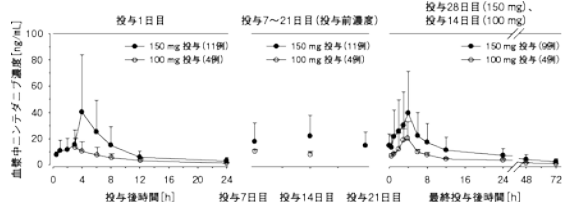


図1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での血漿中濃度(算術平均+標準偏差)

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 _{τ,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^{注)}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²⁾(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150mg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³⁾。

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

進行性線維化を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3に示す⁴⁾。

表3 進行性線維化を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(311例)	0.0767 (71.9)
日本人集団(49例)	0.107 (60.5)

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^{注)}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²⁾(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4のとおりであった⁵⁾(外国人データ)。

表4 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-∞} [ng・h/mL]	98.4 (33.0) ^{a)}	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)
a) 11例

16.3 分布

¹⁴C-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⁵⁾(*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⁷⁾。加水分解産物であるBIBF1202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^{8),9)} (*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^{注)}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²⁾ (外国人データ)。

健康成人に¹⁴C-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¹⁰⁾ (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¹¹⁾ (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^{注)}した場合、ニンテダニブのAUC_{0-∞}は60.5%、C_{max}は79.6%上昇した¹²⁾ (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-∞}は50.1%、C_{max}は59.8%まで低下した¹³⁾ (外国人データ)。

16.7.3 ビルフェニドンとの併用

日本人の特発性肺線維症患者20例にビ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、本剤及びビ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。本剤をビ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)。一方でビ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⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は1回150mg、1日2回経口投与及び1回100mg、1日2回経口投与である。

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¹⁴⁾。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

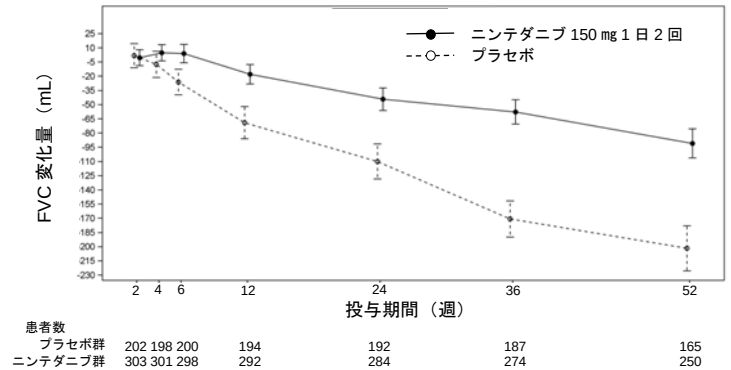


図1 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移 (平均値±標準偏差)

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¹⁵⁾。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

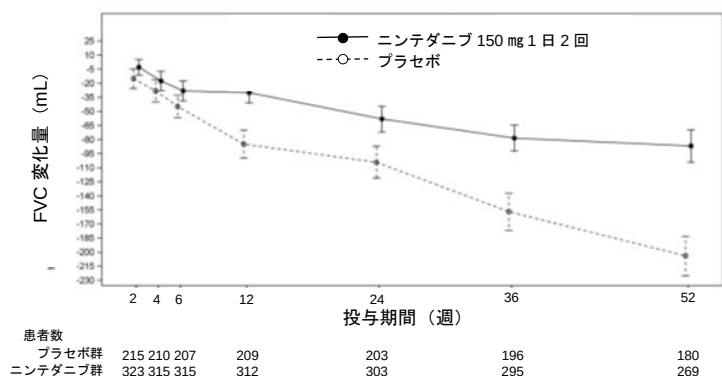


図2 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

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³⁾。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

[‡]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)	
投与52週時（mL）	2436.7±755.3 (241)	
変化量（mL）	-42.7±219.8 (241)	

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。

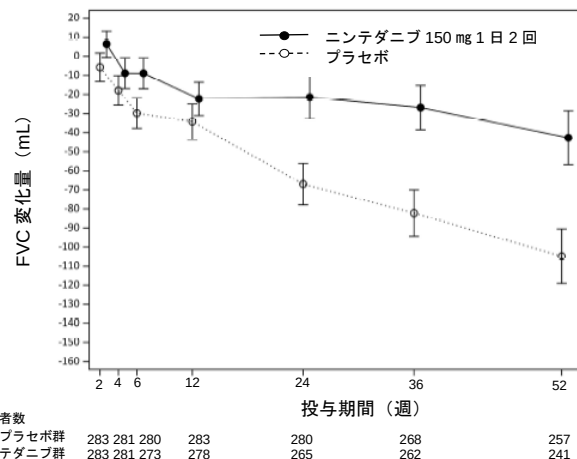


図3 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

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。

<進行性線維化を伴う間質性肺疾患>

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）

進行性線維化を伴う間質性肺疾患[†]患者663例（日本人108例）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した。その結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量（FVC）の年間減少率（mL/年）は表4のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた⁴⁾。ベースラインからのFVCの平均変化量の推移を図4に示す。

[†]特発性肺線維症以外の間質性肺疾患と診断され、胸部HRCTでの線維化の広がり肺全野の10%超を確認され、かつ医師により適切と考えられた疾患管理を行ったにもかかわらずスクリーニング前の24カ月以内に於いて次のi)～iv)のいずれかの間質性肺疾患の進行性の基準を満たす患者を対象とした。

- i) %FVCの10%以上の減少（相対変化量）がみられる
- ii) %FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある
- iii) %FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、胸部画像上での線維化変化の増加がみられる
- iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化変化の増加がみられる

表4 FVCの年間減少率（mL/年）

	1199.247試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)}	-80.8 [-110.4, -51.2]	-187.8 [-216.9, -158.6]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a)}	107.0 [65.4, 148.5] <0.0001	/
ベースライン（mL）	2340.1±740.2 (332)	
投与52週時（mL）	2271.8±783.0 (265)	
変化量（mL）	-75.1±250.8 (265)	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、HRCTの画像パターン、ベースライン時のFVC（mL）、投与群と時間の交互作用及びベースライン時のFVCと時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

b) 有意水準両側 5%、全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる集団における本剤群とプラセボ群の比較について Hochberg 法により仮説検定の多重性を調整

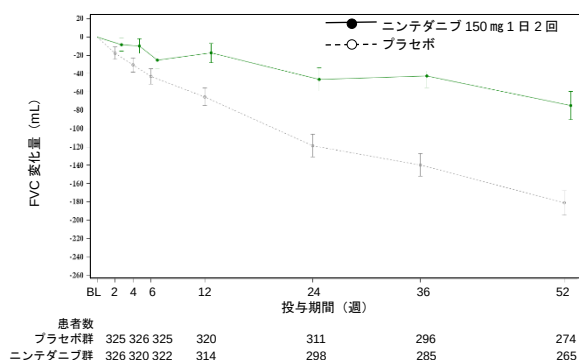


図 4 ベースラインから投与 52 週までの FVC の平均変化量の推移 (平均値±標準誤差)

本試験の最終解析時における副作用発現割合は 81.9% (272/332 例) であった。主な副作用は、下痢 214 例 (64.5%)、悪心 82 例 (24.7%) 及び嘔吐 44 例 (13.3%) であった。

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、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患及び進行性線維化を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^{[16], [17]}。

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^{[18], [19]}。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- β 2 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^[21]。マウス及びラットのプ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、マウスの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデル、及び慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた *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^{[22], [23], [24]}。

18.3 抗炎症作用

ニンテダニブは、肺線維症モデルマウス、慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた *in vivo* 試験において、肺組織に対する抗炎症作用を示した^{[23], [24]}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

$C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$

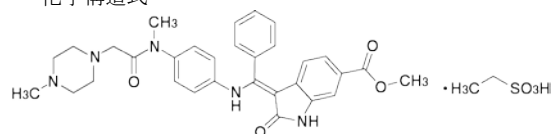
分子量

649.76

性状

あざやかな黄色の粉末

化学構造式



融点

$305 \pm 5^\circ\text{C}$

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

- 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)
- 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)
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (1199.214 試験) (2019 年 12 月 20 日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.6.3)
- 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (1199.247 試験) (2020 年×月×日承認、CTD 2.7.2.2, 2.7.3.2, 2.7.4.2, 2.7.6.1)
- 社内資料：食事の影響試験 (2015 年 7 月 3 日承認、CTD 2.7.6.1)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用試験 (2015 年 7 月 3 日承認、CTD 2.7.6.2)

- 14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（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）
- 15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（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）
- 16) Hilberg F. et al. : Cancer Res. 2008 ; 68 : 4774-
4782
- 17) Hilberg F. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2018 ;
364 : 494-503
- 18) 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）
（2019 年 12 月 20 日承認、CTD 2.6.2.2）
- 19) 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）（2019 年
12 月 20 日承認、CTD 2.6.2.2）
- 20) Hostettler K. E. et al. : Respiratory Research.
2014 ; 15 : 157
- 21) 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）（2019 年 12 月
20 日承認、CTD 2.6.2.2）
- 22) Huang J. et al. : Ann Rheum Dis. 2017 ; 76 : 1941-
1948
- 23) Wollin L. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ;
349 : 209-220
- 24) 社内資料：薬効薬理試験（慢性アレルギー誘発性の
肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関
するマウスモデルにおける作用）（2020
年×月×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 : 15 September 2019	Page 1 of 3
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	

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

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

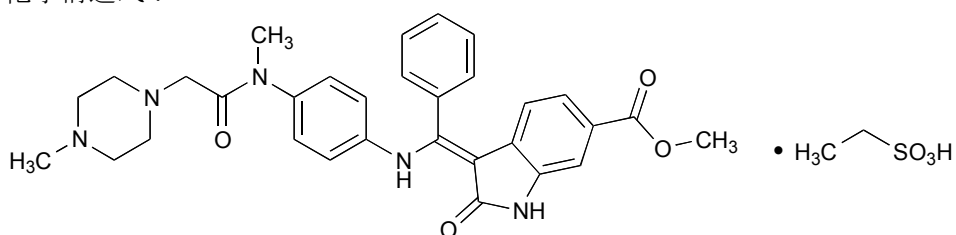
化学名 (英名) :

Methyl (3Z)-3-[(4-[N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl)amino](phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

化学名 (日本名)

(3Z)-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-1H-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 : $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$

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

オフエブ®カプセル 100 mg, オフエブ®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 : 8 April 2020	Page 1 of 6
Proprietary confidential information © 2020 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	

目 次

目 次	2
1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

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 (3Z)-3-[(4-[N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl)amino](phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-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 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患														
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： <table><tr><th>動物種</th><th>概略致死量 経口 (mg/kg)</th></tr><tr><td>マウス♂♀</td><td>>2000</td></tr><tr><td>ラット♂♀</td><td>>2000</td></tr></table> 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 <table><tr><th>動物種 投与期間 投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見 (↑：増加， ↓減少)</th></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>			動物種	概略致死量 経口 (mg/kg)	マウス♂♀	>2000	ラット♂♀	>2000	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)			
動物種	概略致死量 経口 (mg/kg)														
マウス♂♀	>2000														
ラット♂♀	>2000														
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)													

	マウス 13 週間 経口	10, 30, 100	<u>全投与群</u> 体重増加量↓ <u>30 mg/kg/日</u> 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 <u>100 mg/kg/日</u> 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	<u>5 mg/kg/日</u> : NOAEL <u>20 mg/kg/日</u> 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 <u>80 mg/kg/日</u> 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 (骨髓, 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	<u>3 mg/kg/日</u> : NOAEL <u>15 mg/kg/日</u> 下痢, 嘔吐 <u>60 mg/kg/日</u> 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, 骨髓)	
	カニクザル 13 週間 経口	3, 15, 30/20	<u>3 mg/kg/日</u> : NOAEL <u>15 mg/kg/日</u> 体重/体重増加量↓, 細胞数減少 (骨髓) , 脂肪置換 (骨髓) <u>30/20 mg/kg/日</u> 体重↓, 胸腺重量↓, 細胞数減少 (胸腺, 骨髓) , 脂肪置換 (骨髓)	
	アカゲザル 52 週間 経口	10, 20, 60/45/30	<u>10 mg/kg/日</u> : NOAEL <u>全投与群</u> 骨端板肥厚 (薬理作用に関連する) <u>>20 mg/kg/日</u> 体重増加量↓ <u>60 mg/kg/日</u> 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	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%)		臨床検査値異常の種類 例数 体重減少 20 (6.9 %)	

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

ニンテダニブエタンスルホン酸塩

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	悪心 嘔吐 等	71 (24.7%) 51 (17.7%) 等	アラニンアミノトランスフェラーゼ [*] 増加 16 (5.6 %) γ-グルタミルトランスフェラーゼ [*] 増加 14 (4.9 %) 等
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社		

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 進行性線維化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% 進行性線維化に伴う間質性肺疾患患者 272/332 例=81.9%	
	[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 %)	臨床検査値異常の種類 例数 肝酵素上昇 21 (27.6 %)
	食欲減退 11 (14.5 %) 悪心 9 (11.8 %) 等	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ゼ [※] 増加 16 (5.6 %) γ-グルタミルトランスフェラーゼ [※] 増加 14 (4.9 %) 等	
	[進行性線維化に伴う間質性肺疾患患者] 副作用の種類 例数 下痢 214 (64.5%) 悪心 82 (24.7%) 嘔吐 44 (13.3%) 等	
	臨床検査値異常の種類 例数 アラニンアミノトランスフェラーゼ [※] 増加 41 (12.3 %) 体重減少 37 (11.1 %) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [※] 増加 35 (10.5 %) 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	The effect of nintedanib (BIBF1120 ES) in a mouse model of severe allergic lung inflammation and remodeling	評価
4.2.1.1-02	Evaluation of the therapeutic efficacy of Nintedanib in a model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	評価
4.2.1.1-03	Evaluation Of BIBF 1120 On Established Collagen Induced Arthritis (CIA) In Mice	評価
4.3 参考文献		
4.3-01	Valeyre D, Duchemann B, Nunes H, Uzunhan Y, Annesi-Maesano I. Interstitial lung diseases. ERS Monogr. 2014. 65: 79-87.	
4.3-02	Travis WD, et al, ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013. 188 (6): 733 - 748.	
4.3-03	Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current concepts. Curr Rheumatol Rep. 2017. 19:79.	
4.3-04	Churg A, Bilawich AM, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis: what is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? Arch Pathol Lab Med. 2018. 142: 109 - 119.	
4.3-05	Duechs MJ, Tilp C, Gantner F, Erb KJ. Development of a Novel Severe Triple Allergen Asthma Model in Mice Which Is Resistant to Dexamethasone and Partially Resistant to TLR7 and TLR9 Agonist Treatment. Plos One. 2014. 9(3): e91233.	
4.3-06	Keith RC, Powers JL, Redente EF, Sergew A, Martin RJ, Gizinski A, et al. A novel model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in SKG mice. Exp Lung Res. 2012. 38(2): 55 - 66.	
4.3-07	Lee HY, Hur J, Kim IK, Kang JY, Yoon HK, Lee SY, et al. Effect of nintedanib on airway inflammation and remodeling in a murine chronic asthma model. Exp Lung Res. 2017. 43 (4/5): 187-196.	
4.3-08	Sakaguchi N, Takahashi T, Hata H, Nomura T, Tagami T, Yamazaki S, et al. Altered thymic T-cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. Nature. 2003. 426 (6965): 454 - 460.	
4.3-09	Yoshitomi H, Sakaguchi N, Kobayashi K, Brown GD, Tagami T, Sakihama T, et al. A role for fungal -glucans and their receptor Dectin-1 in the induction of autoimmune arthritis in genetically susceptible mice. J Exp Med. 2005. 201 (6): 949 - 960.	

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	参考
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	A Phase I trial to investigate the effect of nintedanib on the pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel in female patients with Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)	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 for nintedanib in subjects with chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype	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	INBUILD®: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD).	評価
5.3.5.1-02	Additional analyses on study 1199.247 for Japan submission	評価
5.3.5.1-03	Additional analyses on study 1199.247 based on DBL2 for Japan submission	評価
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書		
5.3.6-01	オフエブカプセル 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
5.3.6-03	オフエブカプセル 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 (第7回)	参考
5.3.6-04	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (Ofev reporting interval: 16 Oct 2018 to 15 Oct 2019)	参考
5.4 参考文献		
5.4-01	Overview of the FDA background materials for New Drug Application (NDA) 22-535, Esbriet (pirfenidone) for the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) to reduce the decline in lung function. Website: fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf (accessdate: 19 Nov 2010).	
5.4-02	Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR et al. Design of the Inpulsis trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2014;108(7):1023-1030.	
5.4-03	Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. Am J Respir Crit Care Med 2016;194(3):265-275.	
5.4-04	Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis - FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. N Engl J Med 2015;372(13):1189-1191.	
5.4-05	Flaherty KR, Brown KK, Wels AU, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. BMJ Open Respir Res 2017;4:e000212.	
5.4-06	Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ on behalf of the IPF Consensus Working Group. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. Eur Respir J 2018;51:1800692.	
5.4-07	Richeldi L, Varone F, Bergna M et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. Eur Respir Rev 2018;27:180074.	
5.4-08	Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Resp Rev 2019;28:180100.	
5.4-11	Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, Vokonas PS, Schwartz J. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. Am J Respir Crit Care Med 2007. 176:742-747.	
5.4-13	Braendli O, Schindler C, Kuenzli N, Keller R, Perruchoud AP, SAPALDIA Team Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. Thorax 1996. 51:277-283.	
5.4-14	Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. Thorax 2014;69(3):216-222.	
5.4-15	Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. Chest 2014;146(3):775-785.	
5.4-16	Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J 2010;35(6):1322-1328.	
5.4-17	Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest 2013;144(5):1644-1651.	

	5.4-18	Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. <i>Chest</i> 2008;134(1):133-138.
	5.4-19	Lynch DA, Godwin JD, Safrin S et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005;172(4):488-493.
	5.4-20	Moguloc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Greater Manchester Pulmonary Fibrosis Consortium. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2001;164:103-108.
	5.4-21	Ofev (nintedanib) capsules, for oral use (Boehringer Ingelheim) (U.S. prescribing information, revised: 11/2018). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/205832s010lbl.pdf (access date: 19 December 2018) 2018.
	5.4-22	Ofev 100 mg soft capsules, 150 mg soft capsules (Boehringer Ingelheim) (summary of product characteristics, manufacturers responsible for batch release, conditions or restrictions regarding supply and use, other conditions and requirements of the marketing authorisation, conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product, labelling and package leaflet, last updated: 26/11/2018). https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ofev-eparproduct-information_en.pdf (access date: 20 February 2019) 2018.
	5.4-23	Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. <i>Resp Res (Lond)</i> 2019;20(1):57.
	5.4-24	Cottin V Pulmonary fibrosis: 'idiopathic' is not 'cryptogenic'. <i>Eur Respir J</i> 2019. 53: 1802314.
	5.4-25	Wijssenbeek M, Kreuter M, Olson A et al. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Current Practice in Diagnosis and Management. <i>Curr Med Res Opin</i> 2019. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
	5.4-26	Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. <i>Biometrika</i> 1988;75(4):800-802.
	5.4-27	Dingemans J, Schaarschmidt D, Giersbergen PLM van Investigation of the mutual pharmacokinetic interactions between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and simvastatin. <i>Clin Pharmacokinet</i> 2003. 42(3): 293-301.
	5.4-28	Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. <i>Cancer Res</i> 2008. 68(12):4774-4782.
	5.4-29	Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>N Engl J Med</i> 2011. 365(12): 1079-1087.
	5.4-30	Richeldi L, et al. INPULSIS Trial Investigators Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>New England Journal of Medicine</i> , published on May 18, 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1402584 <i>N Engl J Med</i> 2014. 370(22): 2071-2082.
	5.4-31	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. <i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i> , Fast Forward, Published on December 20, 2017, doi:10.1124/jpet.117.244129 <i>J Pharmacol Exp Ther</i> 2018. 364(3): 494-503.
	5.4-32	Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. <i>Cancer Res</i> 2008;68(12):4774-4782.
	5.4-34	Raghu G et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2011;183(6):788-824.
	5.4-35	du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2011;184(4):459-466.
	5.4-36	du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase 3 trials. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2012;186(8):712-715.
	5.4-37	King TE, Albera C, Bradford WZ et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2014;189(7):825-831.
	5.4-43	Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. <i>Adv Ther</i> 2019. DOI: 10.1007/s12325-019-00992-9.
	5.4-44	Latsi PI, Bois RM du, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2003;168:531-537.
	5.4-45	Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2003;168:538-542.
	5.4-46	Jegal Y, Kim DS, Shim TS et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2005;171:639-644.

	5.4-47	Flaherty KR, Mumford JA, Murray S et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:543-548.
	5.4-48	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.
	5.4-49	Verheul HMW, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer 2007;7:475-485.
	5.4-50	Patel AS, Siegert RJ, Brignall K et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. Thorax 2012;67:804-810.
	5.4-51	Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. J Med Econ 2012;15(5):829-835.
	5.4-52	Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. Eur Respir J 2011;38(1):176-183.
	5.4-53	Schmidt SL, Tayob N, Han MK et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. Chest 2014;145(3):579-585.
	5.4-54	Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population based study. Chest 2015;147(1):150-156.
	5.4-55	Richeldi L, Kreuter M, Selman M, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. Thorax 2018;73(6):581-583.
	5.4-58	Crestani B, Huggins JT, Kaye M, 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 Respir Med 2019;7(1):60-68.
	5.4-61	Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumour efficacy. Cancer Res 2008;68(12):4774-4782.

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
5.3.4.1	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
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書
5.3.5.5	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録