

再審査報告書

令和 8 年 7 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オフエブカプセル 100 mg オフエブカプセル 150 mg
有 効 成 分 名	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
申 請 者 名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① <u>特発性肺線維症</u> ② 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 ③ 進行性肺線維症※ ¹
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	① <u>平成 27 年 7 月 3 日</u> ② 令和元年 12 月 20 日 ③ 令和 2 年 5 月 29 日
再 審 査 期 間	① <u>10 年</u> ② 10 年 ③ 5 年 10 カ月
承 認 条 件 ※ ²	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※1：「医薬品の承認事項及び電子化された添付文書等における「進行性肺線維症」の名称の取扱いについて」（令和 8 年 5 月 18 日付け医薬薬審発 0518 第 4 号、医薬安発 0518 第 2 号）に基づき、令和 8 年 5 月 18 日付けで進行性線維化を伴う間質性肺疾患から進行性肺線維症に変更された。 ※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。」の承認条件は、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局（現：医薬局）医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たすものと判断されている（令和 5 年 5 月 8 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

オフエブカプセル 100 mg 及び同カプセル 150 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書（以下、「RMP」）において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクとして平成 28 年 1 月に「中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B、C）患者への投与」が追加され（6 項参照）、重要な特定されたリスクとして平成 28 年 7 月に「血小板減少」、令和 4 年 3 月に「ネフローゼ症候群」、令和 6 年 2 月に「動脈解離」が追加され（4.2 項及び 6 項参照）、令和 7 年 2 月に有効性に関する検討事項の「使用実態下における有効性」が削除された¹⁾。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 下痢、悪心等の消化器症状 - 肝機能障害 - 血栓塞栓症 - 血小板減少 - 消化管穿孔 - ネフローゼ症候群 - 動脈解離	- 間質性肺炎 - 重篤な皮膚障害 - 出血 - 顎骨壊死 - 創傷治癒遅延 - 中等度又は高度の肝機能障害 (Child Pugh B、C) 患者への投与	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 特定使用成績調査（特発性肺線維症（以下、「IPF」）） - 特定使用成績調査（長期投与） （全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（以下、「SSc-ILD」）） - 特定使用成績調査（長期投与） （進行性肺線維症（以下、「PPF」））	特定使用成績調査（IPF）	- 医療関係者向け資材（オフエブ適正使用ガイド）（IPF、SSc-ILD、PPF）の作成と提供 - 患者向け資材（オフエブを服用される患者さんへ）作成と提供（IPF） - 患者向け資材（オフエブを服用される患者さんご家族の方へ）作成と提供（SSc-ILD） - 患者向け資材（オフエブを服用される患者さんご家族の方へ）作成と提供（PPF）

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

¹⁾ 全例調査に係る承認条件の解除に際して評価されたことに伴い、特定使用成績調査の終了時に削除された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (IPF)	
目的	IPF に対する本剤の使用実態下での安全性及び有効性について確認する。
安全性検討事項	下痢、悪心等の消化器症状、肝機能障害、血栓塞栓症、血小板減少、消化管穿孔、間質性肺炎、重篤な皮膚障害、出血、顎骨壊死、創傷治癒遅延、中等度又は高度の肝機能障害 (Child Pugh B、C) 患者への投与
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	全例調査方式
対象患者	本剤が投与された IPF 患者
実施期間	平成 27 年 8 月～令和 5 年 10 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始後 104 週間 (24 カ月)
実施施設数	1,013 施設
収集症例数	5,754 例
安全性解析対象症例数	5,734 例
有効性解析対象症例数	5,676 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療関係者向け資材の作成と提供の概要

医療関係者向け資材 (オフエブ適正使用ガイド) の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、下痢、悪心等の消化器症状、肝機能障害、血栓塞栓症、血小板減少、消化管穿孔、ネフローゼ症候群、動脈解離、薬剤性間質性肺炎、重篤な皮膚障害、出血、顎骨壊死、創傷治癒遅延の早期検出と適切な診断・重症化の予防、治療のための情報を提供する。また、肝機能障害患者への適正使用について情報を提供するため
安全性検討事項	下痢、悪心等の消化器症状、肝機能障害、血栓塞栓症、血小板減少、消化管穿孔、ネフローゼ症候群、動脈解離、間質性肺炎、重篤な皮膚障害、出血、顎骨壊死、創傷治癒遅延、中等度又は高度の肝機能障害 (Child Pugh B、C) 患者への投与
具体的な方法	・納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。
実施期間	平成 27 年 7 月 3 日～継続中

表 5 患者向け資材作成と提供の概要

患者向け資材 (オフエブを服用される患者さんへ) 作成と提供	
目的	本剤による下痢、悪心等の消化器症状、肝機能障害、血栓塞栓症、血小板減少、消化管穿孔、ネフローゼ症候群、動脈解離、薬剤性間質性肺炎、重篤な皮膚障害、出血、顎骨壊死、創傷治癒遅延の特徴について患者の確実な理解を促し、適切な対処により治療継続を可能とするため
安全性検討事項	下痢、悪心等の消化器症状、肝機能障害、血栓塞栓症、血小板減少、消化管穿孔、ネフローゼ症候群、動脈解離、間質性肺炎、重篤な皮膚障害、出血、顎骨壊死、創傷治癒遅延
具体的な方法	・納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。
実施期間	平成 27 年 7 月 3 日～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 5,734 例における副作用発現割合は 67.2% (3,852/5,734)

例)であり、承認時までの臨床試験²⁾における副作用発現割合 85.6% (125/146 例)を上回ること
はなかった。発現した主な副作用は、下痢 2,037 例、肝機能異常 822 例及び食欲減退 572 例であ
った。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要
な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであり、承認時までの副作用発現状
況と比べて、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。

表 6 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	5,734 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (割合%)	発現症例数 (割合%)
重要な特定されたリスク		
下痢、悪心等の消化器症状	93 (1.6)	2,416 (42.1)
肝機能障害	125 (2.2)	1,416 (24.7)
血栓塞栓症	11 (0.2)	2 (<0.1)
血小板減少	14 (0.2)	40 (0.7)
消化管穿孔	7 (0.1)	0
ネフローゼ症候群 [*]	1 (<0.1)	4 (0.1)
重要な潜在的リスク		
間質性肺炎	103 (1.8)	20 (0.3)
重篤な皮膚障害	0	4 (0.1)
出血	31 (0.5)	54 (0.9)
顎骨壊死	0	0
創傷治癒遅延	0	4 (0.1)
中等度又は高度の肝機能障害 (Child Pugh B、C) 患者へ の投与 (対象症例 10 例)	3 (30.0)	3 (30.0)

※：特定使用成績調査の後期に重要な特定されたリスクに追加され、併せて評価された。

MedDRA/J version 24.1

なお、特定使用成績調査終了後に重要な特定されたリスクに追加された動脈解離 (6 項参照)
は、再審査期間中に 6 例が報告され、そのうち 1 例が特定使用成績調査の症例であった。報告さ
れた動脈解離はいずれも重篤であり、転帰は回復 3 例、未回復、死亡及び不明各 1 例であった。
転帰が死亡となった症例は、詳細情報の不足により因果関係の評価が困難な症例であった。

また、承認時の審査報告書³⁾にて製造販売後調査で検討することとされた、長期使用時の安全性、
他剤 (ピルフェニドン含む) 併用時の安全性、光過敏関連事象の発現状況、本剤の使用実態下の
用量強度⁴⁾は表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 特定使用成績調査におけるその他の検討事項の影響

安全性解析対象症例数		5,734 例	
検討事項		症例数	副作用発現例数 (割合%)
投与期間	31 日以下	5,734	2,040 (35.4)
	31 日超 91 日以下	5,595	1,132 (20.2)
	91 日超 182 日以下	4,676	896 (19.2)
	182 日超 273 日以下	3,793	534 (14.1)
	273 日超 364 日以下	3,282	363 (11.1)
	364 日超 455 日以下	2,884	246 (8.5)

²⁾ 第Ⅱ相試験 (1199.31 試験及び 1199.40 試験) 及び第Ⅲ相試験 (1199.32 試験、1199.33 試験及び 1199.34 試験) の
併合解析結果

³⁾ 平成 27 年 5 月 20 日付け「オフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg 審査報告書」

⁴⁾ (実際の投与量/投与期間) ÷ (150 mg 1 日 2 回とした場合の投与量/投与期間) × 100 (%)

	455 日超 546 日以下		2,406	213 (8.9)
	546 日超 637 日以下		2,128	135 (6.3)
	637 日超 728 日以下		1,811	95 (5.2)
	728 日超		1,618	12 (0.7)
併用薬	なし		700	317 (45.3)
	あり		5,004	3,521 (70.4)
	止瀉薬	なし	4,409	2,646 (60.0)
		あり	1,315	1,199 (91.2)
	抗凝固薬	なし	5,193	3,449 (66.4)
		あり	525	392 (74.7)
	肺癌治療薬	なし	5,668	3,808 (67.2)
		あり	65	44 (67.7)
	IPF 治療薬※	なし	3,380	2,324 (68.8)
		あり	2,332	1,516 (65.0)
	ピルフェニドン	なし	5,452	3,678 (67.5)
		あり	272	166 (61.0)
光過敏関連事象（定義は別添参照）				0

※：ピルフェニドン、N-アセチルシステイン、コルチコステロイド、免疫抑制剤等

長期投与時の安全性

本剤の投与が継続に伴い、一定期間内の副作用発現割合が高くなる傾向は認められず、長期投与時に特徴的な副作用も認められなかった。

他剤併用時の安全性

他剤を併用した集団で副作用発現割合が高く、併用薬の種類別では止瀉薬、抗凝固薬の併用集団での副作用発現割合が高かった。止瀉薬については下痢等の消化器症状の対症療法として止瀉薬が併用された結果であると考えられた（下痢の発現割合は、止瀉薬併用例 80.4%（1,057/1,315 例）、止瀉薬非併用例 22.1%（976/4,409 例））。抗凝固薬の併用例では抗凝固薬の既知の副作用である出血の発現割合が高く（併用例 3.1%（14/454 例⁵⁾）、非併用例 1.4%（71/5,193 例）、併用薬側の影響も考えられた。また、既知の光毒性のリスクを有する IPF 治療薬ピルフェニドンを併用した症例においても光過敏関連事象は認められなかった。

光過敏関連事象

特定使用成績調査において、光過敏に関する副作用は認められなかった。

用量強度

特定使用成績調査の用量強度は表 8 のとおりであり、病態が進展していると考えられる%FVC⁶⁾が 70%未満の患者の割合が多い（43.7%（2,506/5,734 例）⁷⁾）特定使用成績調査では承認時までの臨床試験と比べて用量強度は低かったが、用量強度区分別での副作用発現割合が承認時までの臨床試験を上回ることにはなかった。

⁵⁾ 本剤投与開始前から抗凝固薬を服用していた患者

⁶⁾ 年齢、性別、身長から算出される FVC（努力肺活量）の正常予測値に対する実際の FVC の割合（%）

⁷⁾ ベースライン時の%FVC が未記載である 1,194 例を分母に含めた場合

当該症例を除外した場合の患者割合は 55.2%（2,506/4,540 例）、

承認時までの臨床試験における%FVC が 70%以下の患者割合は 34.0%（361/1,061 例）であった。

表 8 特定使用成績調査における用量強度区分別の副作用発現状況

評価対象期間	用量強度		症例数	副作用発現例数（割合%）
	平均値±標準偏差（%）	区分		
投与 52 週（臨床試験における投与期間）	87.03±17.81	90%未満	2,271	1,832（80.7）
		90%以上	3,436	1,816（52.9）
全投与期間	86.01±17.89	90%未満	2,465	2,060（83.6）
		90%以上	3,242	1,781（54.9）
承認時までの臨床試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合解析結果）				
投与 52 週	93.68±11.26	90%未満	153	145（94.8）
		90%以上	485	310（63.9）

その他、安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、新たな対応が必要となるような特段の懸念は認められなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下の安全性に特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 6,911 例 12,371 件、予測できない重篤な副作用は 1,171 例 1,513 件、予測できない非重篤な副作用は 2,218 例 5,779 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 50 件以上又は重篤な副作用が 30 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。なお、再審査期間中に出血を伴う重篤な国内症例が集積したことから、添付文書の「重大な副作用」の項に「血小板減少」を追記し注意喚起を行い（「使用上の注意」の改訂について）（平成 28 年 7 月 5 日付け薬生安発 0705 第 1 号）に基づく対応）、RMP の重要な特定されたリスクに設定した。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	3,108	7,292	1,171	1,513	2,218	5,779
感染症および寄生虫症	295	329	108	122	193	207
上咽頭炎	58	60	1	1	57	59
肺炎	56	60	35	38	21	22
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	112	123	111	121	1	2
肺の悪性新生物	44	46	44	46	0	0
代謝および栄養障害	187	219	29	36	161	183
過小食	91	94	2	2	89	92
神経系障害	389	497	56	61	336	436
浮動性めまい	83	102	3	3	80	99
味覚障害	112	114	0	0	112	114
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1,028	1,827	411	486	685	1,341
咳嗽	324	397	5	6	321	391
呼吸困難	323	397	24	24	305	373
労作性呼吸困難	102	111	4	4	98	107

特発性肺線維症	215	227	190	201	25	26
気胸	90	101	90	101	0	0
湿性咳嗽	101	105	0	0	101	105
胃腸障害	680	863	87	95	601	768
腹部膨満	97	100	0	0	97	100
消化不良	52	56	0	0	52	56
嚥下障害	63	63	0	0	63	63
鼓腸	48	52	1	1	47	51
胃腸障害	61	61	3	3	58	58
筋骨格系および結合組織障害	254	365	29	30	229	335
背部痛	46	53	4	4	42	49
筋力低下	47	54	0	0	47	54
一般・全身障害および投与部位の状態	919	1,340	200	204	751	1,136
死亡	126	126	126	126	0	0
疲労	113	120	0	0	113	120
倦怠感	277	301	9	9	268	292
発熱	140	161	23	23	120	138
全身健康状態悪化	57	59	4	4	53	55
体調不良	78	80	4	4	74	76
臨床検査	467	648	30	33	442	615
酸素飽和度低下	76	83	5	5	72	78
KL-6 増加	63	71	1	1	62	70
外科および内科処置	139	140	85	86	54	54
外科手術	38	38	37	37	1	1

MedDRA/J version 28.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 5,676 例のうち、投与前後の FVC 値が得られた 3,041 例を対象とした FVC 推移は表 10 のとおりであった。承認時までの臨床試験では投与 52 週時までの FVC の年間減少率 (mL/年) を主要評価項目としており、特定使用成績調査では臨床試験と比べて FVC の年間減少率抑制効果が下回った。急性増悪発生率についても臨床試験を上回ったが、臨床試験では急性増悪の判定が独立判定委員会による評価であり、厳密であったことに加え、特定使用成績調査では急性増悪と判定されやすい定義⁸⁾であったことが影響したと考える。

また、本剤の用量強度区分別の FVC 年間減少率は表 11 のとおりであった。承認時までの臨床試験では組入れが少なかった、ベースライン時の%FVC が 70%以下の呼吸機能が低下した患者 (臨床試験では 34.0% (361/1,061 例) (プラセボ群を含む)) においても、ベースライン時に呼吸機能が低下していない患者と比べて FVC 年間減少率抑制効果が劣る傾向は認められず、用量強度が大きく異なることもなかった。

⁸⁾ 承認時までの臨床試験：以下をすべて含む 1 カ月以内の説明のつかない臨床像を急性増悪と定義した。

①30 日以内の原因不明の呼吸困難の悪化又は発現、②前回来院以降、気胸あるいは胸水 (新たなすりガラス陰影の場合) ではない、胸部 X 線における新たに生じたびまん性肺浸潤影、かつ/又は高分解能コンピューター断層撮影検査上の新たな実質性異常、③日常診療及び微生物学的検査で感染症、左心不全、肺塞栓症、原因の特定可能な急性肺障害を除外できる。

特定使用成績調査：医師の報告に基づく急性増悪。

表 10 本剤投与後の FVC 推移

		特定使用成績調査		承認時までの臨床試験			
				1199.32 試験		1199.34 試験	
評価時期		症例数	FVC (mL)	症例数	FVC (mL)	症例数	FVC (mL)
ベースライン※1		3,131	2,229.2±718.5	309	2,756.8±735.1	329	2,672.8±776.0
変化量 ※2	4 週	980	-41.0±260.8				
	13 週	1,569	-36.8±237.1				
	26 週	1,431	-56.4±272.2				
	52 週	1,034	-101.5±327.6	309	-90.9±242.7	269	-86.9±283.4
	78 週	621	-135.4±323.0				
	104 週	481	-152.5±323.0				
最終観察時		3,131	-144.2±344.0				
FVC 年間減少率※3 (mL/年)		3,041	-133.24±5.46	309 35※4	-114.65±15.33 -142.20±45.81※4	329 41※4	-113.59±15.73 -137.60±45.09※4
急性増悪発生率 (%) (急性増悪例数)		5,676	13.1 (745)	309	6.1 (19)	329	3.6 (12)

※1：ベースラインは調査開始時点の FVC、数値は平均値±標準偏差

※2：ベースラインからの変化量、数値は平均値±標準偏差

※3：数値は平均値±標準誤差

特定使用成績調査は、来院、性別、ベースライン年齢、ベースライン身長、ベースライン FVC、来院ごとのベースライン FVC を固定効果、患者固有の切片及び時間をランダム効果としたランダム係数回帰モデル、臨床試験は、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）を変量効果とした線形混合効果モデルによる。

※4：日本人部分集団

表 11 %FVC 及び用量強度区分別の FVC 年間減少率

用量強度区分	90%以上	90%未満
ベースライン時の %FVC が 70%未満（呼吸機能が低下した重症例）の患者（1,190 例）		
解析対象症例	467	723
FVC 年間減少率※ (mL/年)	-36.69±17.19	-175.98±15.89
ベースライン時の %FVC が 70%以上の患者（1,194 例）		
解析対象症例	583	611
FVC 年間減少率※ (mL/年)	-111.30±14.41	-182.00±18.51

※：平均値±標準誤差

来院、性別、ベースライン年齢、ベースライン身長、ベースライン FVC、来院ごとのベースライン FVC を固定効果、患者固有の切片及び時間をランダム効果としたランダム係数回帰モデルによる

なお、承認時の審査報告書にて製造販売後調査等での検討が必要とされた、他剤併用時の有効性については、表 12 のとおりであった。肺癌治療薬との併用症例は少なく、詳細な検討は困難であるが、併用有無別で本剤の有効性が大きく異なる併用薬は認められなかった。

表 12 併用薬別の本剤投与後の FVC 推移

		ベースライン※1		52 週時※2		104 週時※2	
併用薬剤		症例数	FVC (mL)	症例数	FVC (mL)	症例数	FVC (mL)
併用薬全体	なし	292	2,259.8±725.2	82	-58.5±228.4	34	-159.4±330.8
	あり	2,825	2,226.9±717.6	949	-105.7±335.0	446	-151.1±322.6
止瀉薬	なし	2,179	2,185.2±725.0	628	-96.2±309.0	275	-124.8±341.3
	あり	944	2,329.2±694.1	405	-110.2±355.0	204	-189.2±293.2
抗凝固薬	なし	2,821	2,226.1±725.5	923	-105.8±332.1	435	-153.5±324.3
	あり	303	2,252.3±652.2	107	-75.6±283.3	43	-140.1±323.0
肺癌治療薬	なし	3,096	2,225.1±718.2	1,029	-100.9±327.9	480	-152.4±323.3
	あり	35	2,585.4±660.4	5	-214.0±243.2	1	-230.0
IPF 治療薬※3	なし	1,925	2,233.9±724.3	656	-95.5±308.1	326	-145.4±302.0
	あり	1,198	2,128.0±697.8	375	-111.8±359.5	154	-167.8±365.0

※1：調査開始時点の FVC、数値は平均値±標準偏差

※2：ベースラインからの変化量、数値は平均値±標準偏差（1 例の場合は個別値）

※3：ピルフェニドン、N-アセチルシステイン、コルチコステロイド、免疫抑制剤等

その他、有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、新たな対応が必要となるような特段の懸念は認められなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下の有効性に特段の懸念は認められないと判断した。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 25 件、研究報告は 1 件であった（表 13）。検討の結果、以下の措置報告について対応を行った。

- ・措置報告②：添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項に肝機能障害患者への投与に関して追記し、注意喚起するとともに、RMP の重要な潜在的リスクに「中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B、C）患者への投与」を追加した（平成 28 年 1 月）。
- ・措置報告③、④A、⑤、⑦：本剤納入施設に対して、「特発性肺線維症（IPF）患者におけるオフエブカプセル投与中の重篤な肝機能障害と定期的な肝機能検査のお願い」により、処方医及び治験責任医師に情報提供を行った（平成 30 年 2 月）。
- ・措置報告⑧：該当試験の全治験実施医療機関へ情報提供を行い、参加中の全患者に対して該当試験の中止について説明を行うよう、治験実施医療機関の治験責任医師に依頼した（平成 30 年 8 月）。
- ・措置報告⑪、⑮：添付文書の「重大な副作用」の項に動脈解離に関して追記し注意喚起するとともに、RMP の重要な特定されたリスクに「動脈解離」を追加し、注意喚起を行った（「使用上の注意」の改訂について」（令和 6 年 2 月 15 日付け薬生安発 0215 第 1 号）に基づく対応）。
- ・措置報告⑬、⑲：添付文書の「その他の副作用」の項に「虚血性大腸炎」を追記し、注意喚起を行った（令和 2 年 8 月）。
- ・措置報告⑯：実施中であった国内製造販売後臨床試験⁹⁾の実施医療機関に情報提供を行った（令和 2 年 11 月）。
- ・措置報告⑰、⑱：添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項にネフローゼ症候群に関して追記し注意喚起することとともに、RMP の重要な特定されたリスクに「ネフローゼ症候群」を追加した（「使用上の注意」の改訂について」（令和 4 年 3 月 15 日付け薬生安発 0315 第 1 号）に基づく対応）。

その他の措置報告については、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 13 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① EMA の PRAC による欧州添付文書の改訂勧告（出血事象）（英国、平成 27 年 11 月） ② 肝機能障害患者への投与に関する対応（EU-RMP、CCDS、米国／欧州添付文書共通の改訂（又は改訂合意）事項は薬物動態試験結果に基づく軽度肝機能障害患者の用量情報の追記・更新。その他、EU-RMP の改訂（投与開始前の肝機能値を検査し、投与中は定期的に観察すること
------	--

⁹⁾ PPF 患者を対象とした、長期的な安全性を検討する製造販売後臨床試験

	の追記)、CCDS の改訂 (血中濃度及び有害事象リスクの上昇の追記)、米国添付文書の改訂 (PLLR に基づく記載整備) (6 件、ドイツ・米国・英国、平成 27 年 12 月～平成 28 年 8 月) ③ 欧州添付文書及び Package Leaflet の改訂勧告 (薬剤性肝障害、重篤な肝障害 (Package Leaflet) の追記) (英国、平成 28 年 11 月) ④ CCDS の改訂 (A : 薬剤性肝障害、B : 可逆性後白質脳症候群に関する追記) (2 件、ドイツ、A : 平成 28 年 12 月、B : 令和 7 年 6 月) ⑤ DHPC 及び DIL 配布を伴う CCDS の改訂 (薬物性肝障害関連) (ドイツ、平成 29 年 12 月～平成 30 年 1 月) ⑥ カナダ添付文書の改訂 (消化管穿孔リスクの追記) (カナダ、平成 30 年 2 月) ⑦ 米国添付文書の改訂 (薬物性肝障害に関する追記) (米国、平成 30 年 2 月) ⑧ 主要評価項目である無増悪生存期間の解析結果を踏まえた、切除不能な悪性胸膜中皮腫患者を対象とした臨床試験の中止 (ドイツ、平成 30 年 5 月) ⑨ 死亡例の発生による進行固形腫瘍の医師主導治験の中止 (ドイツ、平成 30 年 8 月～令和元年 9 月) ⑩ カプセルの外側にニンテダニブが付着した製剤の検出に伴う、海外流通製剤の回収 (ドイツ、令和元年 6 月) ⑪ VEGF 阻害剤の動脈瘤、動脈解離についての各国の措置対応 (欧州・英国・オーストラリア添付文書の改訂要請又は勧告、FDA の DARRTS への登録) (ドイツ・英国、令和元年 8 月～令和 3 年 1 月) ⑫ スイス医薬品局による添付文書改訂に伴う DHPC の要請 (ドイツ、令和元年 8 月～令和 7 年 6 月) ⑬ EMA の PRAC による欧州添付文書の改訂勧告 (虚血性大腸炎の追記) と、それを受けたスイス医薬品局及びカナダ保健省による添付文書等の改訂要求 (ドイツ、令和 2 年 3 月～令和 3 年 7 月) ⑭ 癌領域の効能を有する製剤に対する、EMA の PRAC による添付文書改訂勧告 (敗血症関連情報の追記) (ドイツ、令和 2 年 6 月) ⑮ 動脈瘤、動脈解離リスクに対する対応 (カナダ添付文書の改訂、FDA による VEGFR TKIs への規制措置を必要とする旨の公表) (カナダ・米国、令和 2 年 7 月) ⑯ 臨床試験に供給した製剤バッチにおける破損／漏出したカプセルの検出 (ドイツ・日本、令和 2 年 10 月) ⑰ 米国・欧州・カナダ添付文書の改訂 (ネフローゼ域のタンパク尿の追記) (ドイツ・米国、令和 3 年 6 月～令和 4 年 1 月) ⑱ 血栓性微小血管症に対する措置 (欧州添付文書の改訂、スイス添付文書の改訂要請) (ドイツ、令和 3 年 7 月～令和 4 年 2 月) ⑲ TGA によるオーストラリア添付文書の改訂勧告 (虚血性大腸炎及び急性腎障害の追記) (ドイツ、令和 4 年 1 月)
研究報告	軽度及び中等度肝障害患者における最高血中濃度、濃度－時間曲線下面積の上昇 (対健康成人) (平成 27 年 10 月～同年 12 月)

特に断りのない限り、措置報告・研究報告はニンテダニブを対象とする。

EMA : 欧州医薬品庁、PRAC : ファーマコビジランスリスク評価委員会、EU-RMP : 欧州医薬品リスク管理計画書、CCDS : 企業中核データシート、PLLR : 妊婦又は授乳婦の添付文書記載ルール、DHPC : 医療従事者宛てレター、DIL : 治験責任医師宛てレター、VEGF : 血管内皮増殖因子、FDA : 米国食品医薬品局、DARRTS : 文書の保管、報告及び規制事項追跡システム、VEGFR TKIs : 血管内皮細胞増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (ニンテダニブを含む)、TGA : オーストラリア薬品・医薬品行政局

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画 (今回の再審査対象に限る。) については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、高位語を HLT、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
下痢、悪心等の消化器症状	SOC : 「胃腸障害」 に包含される PT
肝機能障害	SMQ : 「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」 (狭域)、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」 (広域)、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」 (狭域)、「非感染性肝炎」 (狭域) に包含される PT
血栓塞栓症	SMQ : 「動脈の塞栓および血栓」 又は 「静脈の塞栓および血栓」 (いずれも狭域) に包含される PT
血小板減少	SMQ : 「造血障害による血小板減少症」 (狭域) に包含される PT
消化管穿孔	SMQ : 「消化管の穿孔」 (狭域) に包含される PT
ネフローゼ症候群	PT : ネフローゼ症候群又は SMQ : 「蛋白尿」 (狭域) に包含される PT
動脈解離	「動脈解離」 又は 「大動脈解離」 を含む事象。ただし、静脈及び詳細不明の血管解離、動脈解離又は大動脈解離を示唆する徴候／症状、検査及び手技に関連する事象は除く。
間質性肺炎	SMQ : 「間質性肺疾患」 (狭域) に包含される PT
重篤な皮膚障害	SMQ : 「重症皮膚副作用」 (狭域) に包含される PT
出血	SMQ : 「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」 (狭域) に包含される PT のうち、用語中に “出血” を含む事象、メレナ、吐血、咯血、月経過多及びそれらの関連事象。ただし、国内添付文書に含まれない事象 (例 : 破裂、血腫、挫傷、動脈／静脈の穿孔) を除く。
顎骨壊死	PT : 顎骨壊死
創傷治癒遅延	PT : 治癒不良
光過敏関連事象	HLT : 「光過敏および光線性皮膚症状態」 に包含される PT

MedDRA/J version 28.0