

# オフエブ<sup>®</sup>カプセル100mg/150mg

## 特定使用成績調査 (特発性肺線維症)

### 最終報告書

(集積期間：2015年8月31日～2023年10月15日)

## はじめに

謹啓

時下、先生方におかれましては、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。  
平素はオフェブ®カプセル100mg・同150mg（一般名：ニンテダニブエタンスルホン酸塩、以下、本剤）につきまして、格別のご高配を賜わり、厚く御礼申し上げます。

本剤は、2015年7月に「特発性肺線維症」を効能・効果として、製造販売承認を取得し、同年8月の販売開始より特定使用成績調査（全例調査）（以下、本調査）を実施して参りました。先生方におかれましては、本調査に対し多大なるご協力をいただき心より感謝申し上げます。

この度、本調査の最終報告として、2015年8月31日～2023年10月15日の調査期間で登録され、調査票が回収・固定された全5754例について集計を実施いたしましたので、ご高覧くださいますようお願い申し上げます。本剤の適正使用のためにご参考としていただければ幸甚に存じます。

今後とも、本剤の使用に際しましては、最新の電子化された添付文書にご留意いただき、適正にご使用いただきますようお願い申し上げます。

謹白

2025年6月

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

# 目次

1 特定使用成績調査の概略 .....	3
2 症例構成 .....	3
3 患者背景 .....	4
4 本剤の投与状況 .....	5
4.1 本剤の投与状況 .....	5
4.2 本剤の投与中止又は休薬状況 .....	6
5 安全性 .....	6
5.1 副作用発現状況 .....	6
5.2 重点調査項目 .....	11
5.3 安全性検討事項 .....	18

## 1 特定使用成績調査の概略

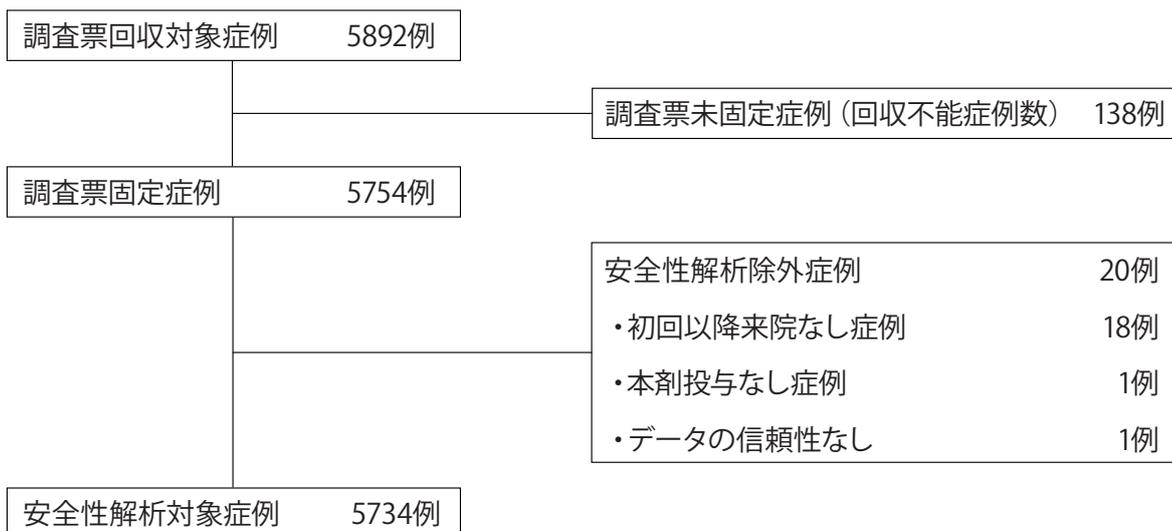
特定使用成績調査の概略は下表のとおりであり、本剤の効能効果である特発性肺線維症患者を対象として、本剤販売開始日（2015年8月31日）から特定使用成績調査（全例調査）を実施しました。

調査の目的	本剤の使用実態下での安全性及び有効性を確認する。
調査対象患者	特発性肺線維症 (IPF) 患者
調査予定症例数	1000例 (安全性解析対象症例として)
調査方法	全例調査方式, 本剤投与開始から原則14日以内に登録を行う。
主な調査項目	患者背景, 本剤の投与状況, 前治療薬/併用薬・併用療法, 合併症/既往歴, 臨床検査, 有害事象等
重点調査項目	下痢, 悪心等の消化器症状, 肝機能障害, 血栓塞栓症, 消化管穿孔, 出血, 薬剤性間質性肺炎
観察期間	本剤投与開始後104週 (24ヵ月) とする。但し, 観察期間中に本剤の投与を中止した症例は, その時点までの観察とする。
登録期間	本剤販売開始日 (2015年8月31日) から承認条件解除日の前日 (2023年5月7日) まで
調査期間	本剤販売開始日 (2015年8月31日) から2023年10月15日まで

## 2 症例構成

本調査では、1013施設と契約締結し、10117例が登録されました。登録症例のうち、調査票回収対象症例は5892例であり、調査票固定症例は5754例でした。

安全性解析対象症例は、調査票固定症例5754例のうち、「初回以降来院なし症例」18例、「本剤投与なし症例」1例、及び「データの信頼性なし」1例の合計20例を除く5734例でした。



### 3 患者背景

安全性解析対象症例 5734 例における患者背景は以下のとおりでした。

背景因子		症例数 <sup>*1</sup> (%)	背景因子	症例数 (%)		
性別	男性	4478 (78.10)	投与開始前の特発性 間質性肺炎重症度 [症例数: 3871 例]	I	1101 (28.44)	
	女性	1256 (21.90)		II	222 (5.73)	
投与開始時年齢	平均値 ± SD	71.7 ± 8.1		III	1034 (26.71)	
	中央値	73.0		IV	1514 (39.11)	
	最小, 最大	17, 98	IPF 罹患期間 (年) [症例数: 5322 例]	平均値 ± SD	3.08 ± 3.41	
	65歳未満	882 (15.38)		中央値	2.03	
	65歳以上	4852 (84.62)		最小, 最大	0.0, 44.7	
	体重 (kg) [症例数: 5439例]	平均値 ± SD	59.40 ± 12.45	ベースライン時のFVC (mL) [症例数: 4979 例]	平均値 ± SD	2121.6 ± 721.3
		中央値	59.10		中央値	2070.0
最小, 最大		26.0, 154.5	ベースライン時の %FVC [症例数: 4540 例]	最小, 最大	108, 5370	
Body Mass Index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> ) [症例数: 5408例]		平均値 ± SD		22.78 ± 3.91	平均値 ± SD	69.433 ± 37.718
	中央値	22.76		中央値	67.200	
	最小, 最大	10.8, 52.6		最小, 最大	14.70, 1810.00	
Body Surface Area (BSA) (m <sup>2</sup> ) [症例数: 5408例]	平均値 ± SD	1.62 ± 0.19	70%未満	2506 (43.70)		
	中央値	1.62	70%以上	2034 (35.47)		
	最小, 最大	1.0, 2.5	合併症	なし	1337 (23.32)	
本剤の使用理由	IPF	5676 (98.99)		あり	4388 (76.53)	
	その他 <sup>*2</sup>	57 (0.99)		不明	9 (0.16)	
長期臥床状態の有無	なし	5457 (95.17)		詳細	心血管障害	2326 (40.57)
	あり	132 (2.30)			胃食道逆流症	592 (10.32)
	不明	145 (2.53)			慢性閉塞性肺疾患	410 (7.15)
肝機能値高値 <sup>*3</sup>	なし	4517 (78.78)	肺癌		305 (5.32)	
	あり	99 (1.73)	肺高血圧症		102 (1.78)	
	不明	1118 (19.50)	胸部HRCT 評価 (画像パターン)		UIP	4218 (73.56)
肺線維症 (IPF以外も 含む) の家族歴	なし	4732 (82.53)	Possible UIP	1080 (18.84)		
	あり	339 (5.91)	Inconsistent with UIP	234 (4.08)		
	不明	662 (11.55)	該当なし	42 (0.73)		
喫煙歴の有無	喫煙歴なし	1385 (24.15)	胸部HRCT 評価 (肺気腫)	あり	671 (11.70)	
	現在は喫煙していない	3952 (68.92)	外科的肺生検 (病理組織 パターン)	UIP	602 (10.50)	
	現在も喫煙している	106 (1.85)		Probable UIP	71 (1.24)	
	不明	288 (5.01)		Possible UIP	29 (0.51)	
出血リスクの遺伝的素 因の有無	なし	5093 (88.82)		Not UIP	49 (0.85)	
	あり	15 (0.26)		該当なし	4983 (86.90)	
	不明	624 (10.88)				
血栓症リスクの遺伝 的素因の有無	なし	5082 (88.63)				
	あり	19 (0.33)				
	不明	629 (10.97)				

\*1: 未記載を除く

\*2: 膠原病関連肺疾患, 線維性非特異性間質性肺炎 (f-NSIP), 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎, リウマチ関連の間質性肺炎, 慢性過敏性肺炎, 上葉優位型肺線維症, 気腫合併肺線維症 (CPFE) など

\*3: AST $\geq$ 100 IU/L 又は ALT $\geq$ 100 IU/L 又は T-Bil $\geq$ 1.5 mg/L

## 4 本剤の投与状況

### 4.1 本剤の投与状況

安全性解析対象症例5734例における本剤の投与状況は以下のとおりでした。

本剤の投与状況		症例数 (%)
投与期間 (日) (休業期間を除く)  平均値 (±SD) : 377.7 (284.4) 中央値 : 345.0 <最小, 最大 : 1, 1430>	31日以下	666 (11.61)
	31日超91日以下	722 (12.59)
	91日超182日以下	718 (12.52)
	182日超273日以下	503 (8.77)
	273日超364日以下	412 (7.19)
	364日超455日以下	423 (7.38)
	455日超546日以下	305 (5.32)
	546日超637日以下	279 (4.87)
	637日超728日以下	568 (9.91)
	728日超	1138 (19.85)
初回投与量*	300mg/日 (150mg, 1日2回)	4810 (83.89)
	初回投与150 mg 1日2回から 100 mg 1日2回への減量あり	1719 (35.74)
	200mg/日 (100mg, 1日2回)	766 (13.36)
	初回投与100 mg 1日2回から 150 mg 1日2回への増量あり	180 (23.50)
	その他	130 (2.27)
	未記載	28 (0.49)

\*本剤の承認された用法用量は、「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。」です。本剤を投与する際には、投与量をご確認いただきますようお願いいたします。

本剤の中止、減量、増量までの期間は以下のとおりでした。

中止までの期間 (日) [症例数:3832例]	
平均値 ± SD	241.0 ± 213.3
中央値	181.5
最小, 最大	(1, 1404)
減量までの期間 (日) [症例数:1719例*1]	
平均値 ± SD	145.2 ± 153.2
中央値	86.0
最小, 最大	(2, 1033)
増量までの期間 (日) [症例数:180例*2]	
平均値 ± SD	66.1 ± 108.8
中央値	23.5
最小, 最大	(4, 725)

\*1: 本剤150mg 1日2回で投与開始し、その後100 mg 1日2回に減量した症例

\*2: 本剤100mg 1日2回で投与開始し、その後150 mg 1日2回に増量した症例

## 4.2 本剤の投与中止状況

安全性解析対象症例5734例における本剤の投与中止状況は以下のとおりでした。

		症例数 (%)
安全性解析対象症例		5734
中止例数		3832 (66.83)
中止理由	有害事象	2553 (44.52)
	効果不十分	316 (5.51)
	改善	22 (0.38)
	来院せず	312 (5.44)
	その他	616 (10.74)
	未記載	13 (0.23)

## 5 安全性

### 5.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例5734例における副作用は3852例に認められ、副作用発現割合は67.18% (3852/5734例) でした。発現割合が1.00%以上の副作用は下表のとおりであり、主な副作用は、下痢35.52% (2037/5734例)、肝機能異常14.34% (822/5734例)、食欲減退9.98% (572/5734例)、肝障害7.83% (449/5734例)、悪心5.77% (331/5734例) 等でした。

副作用名 (PT)	発現症例数 (%)
下痢	2037 (35.52)
肝機能異常	822 (14.34)
食欲減退	572 (9.98)
肝障害	449 (7.83)
悪心	331 (5.77)
嘔吐	112 (1.95)
特発性肺線維症	109 (1.90)
肝酵素上昇	99 (1.73)
軟便	87 (1.52)
倦怠感	70 (1.22)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	61 (1.06)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59 (1.03)
体重減少	59 (1.03)

MedDRA/J version 24.1

重篤な副作用は534例に認められ、副作用発現割合は9.31% (534/5734例) でした。発現割合が0.20%以上の重篤な副作用は下表のとおりであり、主な副作用は、特発性肺線維症1.57% (90/5734例)、食欲減退1.03% (59/5734例)、肝機能異常0.92% (53/5734例) 等でした。死亡に至った副作用は特発性肺線維症 (特発性肺線維症の急性増悪30例含む) が38例と最も多く、次いで死亡 (原因不明の死亡) 18例、呼吸不全7例等でした。

重篤な副作用名 (PT)	発現症例数 (%)
特発性肺線維症	90 (1.57)
食欲減退	59 (1.03)
肝機能異常	53 (0.92)
下痢	47 (0.82)
肝障害	35 (0.61)
気胸	26 (0.45)
薬物性肝障害	22 (0.38)
死亡	18 (0.31)
間質性肺疾患	12 (0.21)

MedDRA/J version 24.1

投与中止に至った有害事象は2321例に認められ、その発現割合は40.48% (2321/5734例) でした。発現割合が0.50%以上の、本剤の投与中止に至った有害事象は下表のとおりであり、主な有害事象は特発性肺線維症 (特発性肺線維症の急性増悪315例含む) 8.23% (472/5734例) が最も多く、次いで下痢6.98% (400/5734例)、食欲減退4.62% (265/5734例) 等でした。

	症例数 (%)
安全性解析対象症例	5734例
投与中止に至った有害事象	2321例 <sup>*1</sup>
投与中止に至った有害事象の発現割合	40.48%
投与中止に至った有害事象名 (PT <sup>*2</sup> )	発現症例数 (%) <sup>*3</sup>
特発性肺線維症 <sup>*4</sup>	472 (8.23)
下痢	400 (6.98)
食欲減退	265 (4.62)
肝機能異常	220 (3.84)
肝障害	105 (1.83)
悪心	98 (1.71)
気胸	72 (1.26)
悪性新生物進行	47 (0.82)
肺炎	47 (0.82)
嘔吐	46 (0.80)
細菌性肺炎	41 (0.72)
呼吸不全	39 (0.68)
倦怠感	37 (0.65)
呼吸困難	36 (0.63)

MedDRA/J version 24.1

\*1: 有害事象による中止例数2553例中、本剤の投与を中止した有害事象の記載があった症例数

\*2: MedDRAの基本語 (Preferred Term: PT)

\*3: 安全性解析対象症例における発現症例数及び発現割合

\*4: 特発性肺線維症の急性増悪315例 (5.49%) 含む

本剤休薬症例数は、150 mg 1日2回投与で990例、100 mg 1日2回投与で143例でした。休薬症例における本剤休薬前の副作用発現割合は、下表のとおりであり、150 mg 1日2回投与で57.78% (572/990例)、100 mg 1日2回投与で51.75% (74/143例) でした。休薬症例における投与再開後の副作用発現割合は、本剤休薬前の副作用発現割合に対していずれの投与量でも低い結果でした。

投与量	休薬症例数 (%) <sup>*1</sup>	副作用発現例数 (%) <sup>*2</sup>		
		休薬前	投与再開後 <sup>*3</sup>	
			150 mg 1日2回	100 mg 1日2回
150 mg 1日2回	990 (17.27)	572 (57.78)	49 (4.95)	244 (24.65)
100 mg 1日2回	143 (2.49)	74 (51.75)	0 (0.00)	22 (15.38)

\*1: 安全性解析対象症例 (5734例) での集計

\*2: 休薬症例数に対する発現例数の割合

\*3: その他、未記載を除く

休薬症例における150 mg 1日2回投与又は100 mg 1日2回投与での休薬前の発現割合が0.20%以上の副作用は、下表のとおりであり、150 mg 1日2回投与及び100 mg 1日2回投与でそれぞれ肝機能異常19.09% (189/990例) 及び7.69% (11/143例)、下痢13.33% (132/990例) 及び23.08% (33/143例)、肝障害11.52% (114/990例) 及び6.29% (9/143例) 等でした。

副作用名 (PT)	投与量	休薬症例数 (%) *1	副作用発現例数 (%) *2		
			休薬前	投与再開後	
				150 mg 1日2回	100 mg 1日2回
肝機能異常	150 mg 1日2回	990 (17.27)	189 (19.09)	3 (0.30)	37 (3.74)
	100 mg 1日2回	143 (2.49)	11 (7.69)	0 (0.00)	3 (2.10)
下痢	150 mg 1日2回	990 (17.27)	132 (13.33)	12 (1.21)	28 (2.83)
	100 mg 1日2回	143 (2.49)	33 (23.08)	0 (0.00)	3 (2.10)
肝障害	150 mg 1日2回	990 (17.27)	114 (11.52)	3 (0.30)	20 (2.02)
	100 mg 1日2回	143 (2.49)	9 (6.29)	0 (0.00)	2 (1.40)
食欲減退	150 mg 1日2回	990 (17.27)	44 (4.45)	2 (0.20)	6 (0.61)
	100 mg 1日2回	143 (2.49)	10 (6.99)	0 (0.00)	1 (0.70)
肝酵素上昇	150 mg 1日2回	990 (17.27)	26 (2.63)	0 (0.00)	4 (0.40)
	100 mg 1日2回	143 (2.49)	1 (0.70)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	150 mg 1日2回	990 (17.27)	21 (2.12)	1 (0.10)	4 (0.40)
	100 mg 1日2回	143 (2.49)	4 (2.80)	0 (0.00)	0 (0.00)
嘔吐	150 mg 1日2回	990 (17.27)	10 (1.01)	1 (0.10)	1 (0.10)
	100 mg 1日2回	143 (2.49)	3 (2.10)	0 (0.00)	0 (0.00)

\*1: その他、未記載を除く

MedDRA/J version 24.1

\*2: 休薬症例数に対する発現例数の割合

休薬または減量に際しては、最新の添付文書「7.用法及び用量に関連する注意〈効能共通〉」をご参照ください。

患者背景要因別の副作用発現割合は下表のとおりでした。男性と比較して女性で副作用発現割合が高く、非高齢者 (65歳未満) と比較して高齢者 (65歳以上85歳未満) で副作用発現割合が高い結果でした。MedDRA 標準検索式 (SMQ) に基づく肝機能障害なしの症例と比較して肝機能障害ありの症例で副作用発現割合が高い結果でした。また、腎機能障害なしの症例と比較して腎機能障害ありの症例で副作用発現割合が高い結果でした。

肺線維症の家族歴について、肺線維症 (IPF 以外も含む) の家族歴なしの症例と比較して家族歴ありの症例で副作用発現割合が高い結果でした。既往歴又は合併症については、既往歴/合併症なしの症例と比較して既往歴/合併症ありの症例で副作用発現割合が高い結果でした。

併用薬について、併用薬なしの症例と比較して併用薬ありの症例で副作用発現割合が高い結果でした。ベースラインでの併用薬なしの症例に対し、ベースラインでの併用薬ありの症例で多く発現した主な副作用は、軟便 (ベースラインでの併用薬ありの症例 1.56% [67/4293例] 及びベースラインでの併用薬なしの症例 0.29% [2/700例], 以下同順), 便秘 (0.98% [42/4293例] 及び 0.00% [0/700例]), 上腹部痛 (0.65% [28/4293例] 及び 0.14% [1/700例]) でした。オントリートメント (P10 の図参照) での併用薬なしの症例に対し、オントリートメントでの併用薬ありの症例で多く発現した主な副作用は、軟便 (オントリートメントでの併用薬ありの症例 2.16% [75/3475例] 及びオントリートメントでの併用薬なしの症例 0.29% [2/700例], 以下同順), 便秘 (1.32% [46/3475例] 及び 0.00% [0/700例]), 高血圧及び上腹部痛 (0.75% [各 26/3475例] 及び 0.14% [各 1/700例]) でした。

併用療法について、併用療法なしの症例と比較して併用療法ありの症例で副作用発現割合が高い結果でした。併用療法なしの症例に対し、併用療法ありの症例で多く発現した主な副作用は、胃食道逆流性疾患 (併用療法ありの症例 0.29% [6/2098例] 及び併用療法なしの症例 0.06% [2/3614例], 以下同順), 胸水 (0.19% [4/2098例] 及び 0.00% [0/3614例]), 不眠症及び関節痛 (0.14% [各 3/2098例] 及び 0.00% [各 0/3614例]) でした。

患者背景要因	症例数(%) **	副作用		オッズ比 (95%信頼区間)
		無 (%)	有 (%)	
安全性解析対象症例	5734	1882 (32.82)	3852 (67.18)	-
性別				
男性	4478 (78.10)	1526 (34.08)	2952 (65.92)	Reference
女性	1256 (21.90)	356 (28.34)	900 (71.66)	1.31 (1.14, 1.50) *
年齢				
65歳未満	882 (15.38)	329 (37.30)	553 (62.70)	Reference
65歳以上75歳未満	2607 (45.47)	814 (31.22)	1793 (68.78)	1.31 (1.12, 1.54) *
75歳以上85歳未満	2049 (35.73)	659 (32.16)	1390 (67.84)	1.25 (1.06, 1.48) *
85歳以上	196 (3.42)	80 (40.82)	116 (59.18)	0.86 (0.63, 1.18)
肝機能障害 (SMQ) *1				
なし	5520 (96.27)	1827 (33.10)	3693 (66.90)	Reference
あり	214 (3.73)	55 (25.70)	159 (74.30)	1.43 (1.05, 1.95) *
腎機能障害				
なし	5491 (95.76)	1821 (33.16)	3670 (66.84)	Reference
あり	242 (4.22)	61 (25.21)	181 (74.79)	1.47 (1.10, 1.98) *
肺線維症 (IPF以外も含む) の家族歴				
なし	4732 (82.53)	1578 (33.35)	3154 (66.65)	Reference
あり	339 (5.91)	91 (26.84)	248 (73.16)	1.36 (1.06, 1.75) *
既往歴				
なし	3888 (67.81)	1398 (35.96)	2490 (64.04)	Reference
あり	1832 (31.95)	477 (26.04)	1355 (73.96)	1.59 (1.41, 1.80) *
合併症				
なし	1337 (23.32)	538 (40.24)	799 (59.76)	Reference
あり	4388 (76.53)	1340 (30.54)	3048 (69.46)	1.53 (1.35, 1.74) *
併用薬				
なし	700 (12.21)	383 (54.71)	317 (45.29)	Reference
あり	5004 (87.27)	1483 (29.64)	3521 (70.36)	2.87 (2.44, 3.37) *
ベースライン併用薬 *2				
なし	700 (12.21)	383 (54.71)	317 (45.29)	Reference
あり	4293 (74.87)	1350 (31.45)	2943 (68.55)	2.63 (2.24, 3.10) *
オントリートメント併用薬 *3				
なし	700 (12.21)	383 (54.71)	317 (45.29)	Reference
あり	3475 (60.60)	757 (21.78)	2718 (78.22)	4.34 (3.66, 5.14) *
併用療法				
なし	3614 (63.03)	1222 (33.81)	2392 (66.19)	Reference
あり	2098 (36.59)	652 (31.08)	1446 (68.92)	1.13 (1.01, 1.27) *

\*: 95%信頼区間が1を含まない

\*\* : 不明を除く

\*1: SMQの「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (広義)」、「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (狭義)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭義)」及び「非感染性肝炎 (広義)」を用いて抽出

\*2: 本剤投与前から投与開始し、投与終了日が本剤投与開始日又は開始日以降の併用薬

\*3: 本剤投与開始日から終了日まで投与開始した併用薬

【参考：ベースライン併用薬とオントリートメント併用薬】

オフエブ®カプセル  
投与開始



\*本剤の承認された用法用量は、「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。」です。本剤を投与する際には、投与量をご確認いただきますようお願いいたします。

## 5.2 重点調査項目

安全性解析対象症例5734例における重点調査項目の副作用発現割合及び、発現割合が0.10%以上の副作用発現状況は下表のとおりであり、下痢、悪心等の消化器症状は43.11% (2472/5734例)、肝機能障害は26.53% (1521/5734例)、薬剤性間質性肺炎は2.11% (121/5734例)、出血は1.48% (85/5734例)、血栓塞栓症は0.21% (12/5734例)、消化管穿孔は0.12% (7/5734例) でした。

重点調査項目	発現症例数 (%)	主な副作用	発現症例数 (%)	重篤症例数 (%)
下痢、悪心等の消化器症状*1	2472 (43.11)	下痢	2037 (35.52)	47 (0.82)
		悪心	331 (5.77)	7 (0.12)
		嘔吐	112 (1.95)	6 (0.10)
		軟便	87 (1.52)	0 (0.00)
		腹痛	53 (0.92)	1 (0.02)
		腹部不快感	53 (0.92)	0 (0.00)
		便秘	50 (0.87)	2 (0.03)
		上腹部痛	35 (0.61)	1 (0.02)
		腹部膨満	27 (0.47)	0 (0.00)
		口内炎	16 (0.28)	0 (0.00)
		腸炎	12 (0.21)	3 (0.05)
		胃炎	12 (0.21)	0 (0.00)
		消化不良	12 (0.21)	0 (0.00)
		胃食道逆流性疾患	8 (0.14)	0 (0.00)
		胃腸出血	8 (0.14)	8 (0.14)
		メレナ	8 (0.14)	6 (0.10)
		胃腸障害	6 (0.10)	0 (0.00)
血便排泄	6 (0.10)	1 (0.02)		
肝機能障害*2	1521 (26.53)	肝機能異常	822 (14.34)	53 (0.92)
		肝障害	449 (7.83)	35 (0.61)
		肝酵素上昇	99 (1.73)	5 (0.09)
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	61 (1.06)	1 (0.02)
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	59 (1.03)	2 (0.03)
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56 (0.98)	2 (0.03)
		血中アルカリホスファターゼ増加	31 (0.54)	1 (0.02)
		薬物性肝障害	22 (0.38)	22 (0.38)
		肝機能検査値上昇	22 (0.38)	1 (0.02)
		血中ビリルビン増加	16 (0.28)	1 (0.02)
		肝機能検査異常	8 (0.14)	1 (0.02)
		肝酵素異常	7 (0.12)	1 (0.02)
薬剤性間質性肺炎*3	121 (2.11)	特発性肺線維症	109 (1.90)	90 (1.57)
		間質性肺疾患	12 (0.21)	12 (0.21)
出血*4	85 (1.48)	鼻出血	22 (0.38)	1 (0.02)
		喀血	12 (0.21)	3 (0.05)
		胃腸出血	8 (0.14)	8 (0.14)
		メレナ	8 (0.14)	6 (0.10)
		血便排泄	6 (0.10)	1 (0.02)
血栓塞栓症*5	12 (0.21)		12 (0.21)	11 (0.19)
消化管穿孔*6	7 (0.12)		7 (0.12)	7 (0.12)

MedDRA/J version 24.1

\*1: MedDRA器官別大分類 (SOC) の「胃腸障害」を発現した症例を抽出

\*2: SMQの「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (広義)」、「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (狭義)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭義)」及び「非感染性肝炎 (広義)」を用いて抽出

\*3: SMQの「間質性肺疾患 (狭義)」を用いて抽出

\*4: SMQの「出血関連用語 (臨床検査用語を除く) (狭義)」を用いて抽出

\*5: SMQの「動脈の塞栓および血栓 (狭義)」及び「静脈の塞栓および血栓 (狭義)」を用いて抽出

\*6: SMQの「消化管の穿孔 (狭義)」を用いて抽出

下痢の副作用発現例2037例の本剤投与開始から発現までの日数の分布を下表に示しました。本剤開始日から30日以内に発現した症例は26.56% (541/2037例) で、90日以内に発現した症例は48.85% (995/2037例) でした。

下痢の発現までの日数 (日)	発現症例数 (%)
0-14	364 (17.87)
15-30	177 (8.69)
31-60	235 (11.54)
61-90	219 (10.75)
91-180	432 (21.21)
181-270	252 (12.37)
271-360	153 (7.51)
361-540	154 (7.56)
541-727	50 (2.45)
728以上	1 (0.05)
不明	0 (0.00)
合計	2037

本剤を150 mg 1日2回投与から減量した症例における本剤減量前後の投与量別の下痢, 悪心等の消化器症状の副作用の発現状況を下表に示しました。本剤減量前の下痢, 悪心等の消化器症状の副作用発現割合は, 29.81% (552/1852例) でした。減量後の副作用発現割合は5.67% (105/1852例) で、減量前の副作用発現割合に対して低い結果でした。

投与量	減量症例数 <sup>*1</sup>	下痢、悪心等の消化器症状 <sup>*2</sup> の副作用発現例数 (%) <sup>*3</sup>		
		減量前	減量後	
			100 mg 1日2回	適応範囲外
150 mg 1日2回	1852	552 (29.81)	105 (5.67)-	10 (0.54)

\*1: 安全性解析対象症例 (5734例) での集計

\*2: SOC「胃腸障害」を発現した症例を抽出した。

\*3: 減量症例数に対する発現例数の割合

休業または減量に際しては、最新の添付文書「7. 用法及び用量に関連する注意 (効能共通)」をご参照ください。

減量前の下痢, 悪心等の消化器症状の主な副作用は、下表のとおりであり、下痢25.92% (480/1852例), 悪心3.51% (65/1852例), 嘔吐0.59% (11/1852例) でした。減量後の副作用の発現割合はいずれも低い結果でした。

副作用名 (PT)	副作用発現例数 (%)		
	減量前	減量後	
		100 mg 1日2回	適応範囲外
下痢	480 (25.92)	67 (3.62)	6 (0.32)
悪心	65 (3.51)	5 (0.27)	0 (0.00)
嘔吐	11 (0.59)	3 (0.16)	0 (0.00)
軟便	8 (0.43)	2 (0.11)	0 (0.00)
腹痛	6 (0.32)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹部不快感	4 (0.22)	1 (0.05)	0 (0.00)
腹部膨満	2 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
上腹部痛	2 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸障害	2 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
心窩部不快感	2 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
便秘	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
血便排泄	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
過敏性腸症候群	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
口内炎	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
大腸出血	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)
顕微鏡的大腸炎	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)

MedDRA/J version 24.1

患者背景要因別の下痢の副作用発現割合は下表のとおりでした。BSAについて、BSA 1.73 m<sup>2</sup>未満と比較して1.73 m<sup>2</sup>以上で下痢の副作用発現割合が高い結果でした。肝機能障害について、SMQに基づく肝機能障害なしの症例と比較して肝機能障害ありの症例で下痢の副作用発現割合が高い結果でした。手術歴について、初回投与前4週間以内の手術歴なしの症例と比較して手術歴ありの症例で下痢の副作用発現割合が高い結果でした。

喫煙歴について、喫煙歴なしの症例と比較して、現在は喫煙していない症例で下痢の副作用発現割合が高い結果でした。飲酒習慣について、飲酒習慣なしの症例と比較して、現在も飲酒している症例で下痢の副作用発現割合が高い結果でした。

胸部HRCT評価（画像パターン）について、UIPの症例と比較してPossible UIPの症例で下痢の副作用発現割合が高い結果でした。既往歴又は合併症については、既往歴／合併症なしの症例と比較して既往歴／合併症ありの症例で下痢の副作用発現割合が高い結果でした。本剤投与期間について、本剤投与期間が31日以下の症例と比較して31日超の症例で下痢の副作用発現割合が高い結果でした。

患者背景要因	症例数**	下痢の副作用		オッズ比 (95%信頼区間)
		無 (%)	有 (%)	
安全性解析対象症例	5734	3697 (64.48)	2037 (35.52)	-
BSA層 (m <sup>2</sup> )				
1.73未満	3896 (67.95)	2572 (66.02)	1324 (33.98)	Reference
1.73以上	1512 (26.37)	904 (59.79)	608 (40.21)	1.31 (1.16, 1.48) *
BMI層 (kg/m <sup>2</sup> )				
18.5未満	721 (12.57)	516 (71.57)	205 (28.43)	0.68 (0.57, 0.81) *
18.5以上25未満	3224 (56.23)	2032 (63.03)	1192 (36.97)	Reference
25以上	1463 (25.51)	928 (63.43)	535 (36.57)	0.98 (0.86, 1.12)
肝機能障害 (SMQ)				
なし	5520 (96.27)	3574 (64.75)	1946 (35.25)	Reference
あり	214 (3.73)	123 (57.48)	91 (42.52)	1.36 (1.03, 1.79) *
初回投与前4週間以内の手術歴				
なし	5650 (98.54)	3654 (64.67)	1996 (35.33)	Reference
あり	64 (1.12)	29 (45.31)	35 (54.69)	2.21 (1.35, 3.63) *
喫煙歴				
喫煙歴なし	1385 (24.15)	949 (68.52)	436 (31.48)	Reference
現在は喫煙していない	3952 (68.92)	2459 (62.22)	1493 (37.78)	1.32 (1.16, 1.51) *
現在も喫煙している	106 (1.85)	66 (62.26)	40 (37.74)	1.32 (0.88, 1.99)
飲酒習慣				
飲酒習慣なし	1690 (29.47)	1124 (66.51)	566 (33.49)	Reference
現在は飲酒していない	925 (16.13)	665 (71.89)	260 (28.11)	0.78 (0.65, 0.93) *
現在も飲酒している	1464 (25.53)	854 (58.33)	610 (41.67)	1.42 (1.23, 1.64) *
胸部HRCT評価 (画像パターン)				
UIP	4218 (73.56)	2754 (65.29)	1464 (34.71)	Reference
Possible UIP	1080 (18.84)	653 (60.46)	427 (39.54)	1.23 (1.07, 1.41) *
Inconsistent with UIP	234 (4.08)	146 (62.39)	88 (37.61)	1.13 (0.86, 1.49)
該当なし	42 (0.73)	26 (61.90)	16 (38.10)	1.16 (0.62, 2.16)
既往歴				
なし	3888 (67.81)	2618 (67.34)	1270 (32.66)	Reference
あり	1832 (31.95)	1068 (58.30)	764 (41.70)	1.47 (1.32, 1.65) *
合併症				
なし	1337 (23.32)	926 (69.26)	411 (30.74)	Reference
あり	4388 (76.53)	2763 (62.97)	1625 (37.03)	1.33 (1.16, 1.51) *
本剤投与期間 (休業期間を除く)				
31日以下	666 (11.61)	606 (90.99)	60 (9.01)	Reference
31日超91日以下	722 (12.59)	600 (83.10)	122 (16.90)	2.05 (1.48, 2.85) *
91日超182日以下	718 (12.52)	536 (74.65)	182 (25.35)	3.43 (2.51, 4.69) *
182日超273日以下	503 (8.77)	315 (62.62)	188 (37.38)	6.03 (4.37, 8.31) *
273日超364日以下	412 (7.19)	243 (58.98)	169 (41.02)	7.02 (5.05, 9.77) *
364日超455日以下	423 (7.38)	236 (55.79)	187 (44.21)	8.00 (5.77, 11.10) *
455日超546日以下	305 (5.32)	164 (53.77)	141 (46.23)	8.68 (6.13, 12.30) *
546日超637日以下	279 (4.87)	146 (52.33)	133 (47.67)	9.20 (6.46, 13.11) *
637日超728日以下	568 (9.91)	266 (46.83)	302 (53.17)	11.47 (8.39, 15.67) *
728日超	1138 (19.85)	585 (51.41)	553 (48.59)	9.55 (7.15, 12.75) *

\*: 95%信頼区間が1を含まない

\*\* : 未記載を除く

肝機能障害の副作用発現例1521例の本剤投与開始から発現までの日数の分布を下表に示しました。本剤開始日から30日以内に発現した症例は61.08% (929/1521例) で、90日以内に発現した症例は82.51% (1255/1521例) でした。

肝機能障害*1の 発現までの日数 (日)	発現症例数 (%)
0-14	536 (35.24)
15-30	393 (25.84)
31-60	205 (13.48)
61-90	121 (7.96)
91-180	140 (9.20)
181-270	47 (3.09)
271-360	33 (2.17)
361-540	28 (1.84)
541-727	17 (1.12)
728以上	1 (0.07)
合計	1521

\*1: SMQの「肝臓関連臨床検査, 徴候および症状 (広義)」、「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (狭義)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭義)」及び「非感染性肝炎 (広義)」を用いて抽出

本剤を150 mg 1日2回投与から減量した症例における本剤減量前後の投与量別の肝機能障害の副作用の発現状況を下表に示しました。本剤を150 mg 1日2回投与から減量した1852例中、本剤減量前の肝機能障害の副作用発現割合は11.72% (217/1852例) でした。減量後の副作用発現割合は1.51% (28/1852例) で、減量前の副作用発現割合に対して低い結果でした。

投与量	減量症例数	肝機能障害*1の副作用発現例数 (%) *2		
		減量前	減量後	
			100 mg 1日2回	適応範囲外
150 mg 1日2回	1852	217 (11.72)	28 (1.51)	3 (0.16)

\*1: SMQの「肝臓関連臨床検査, 徴候および症状 (広義)」、「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (狭義)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭義)」及び「非感染性肝炎 (広義)」を用いて抽出

\*2: 減量症例数に対する発現例数の割合

休業または減量に際しては、最新の添付文書「7.用法及び用量に関連する注意 (効能共通)」をご参照ください。

本剤を150 mg 1日2回投与から減量した症例での減量前の肝機能障害の主な副作用はそれぞれ肝機能異常6.26% (116/1852例), 肝障害3.67% (68/1852例), 肝酵素上昇0.65% (12/1852例) でした。減量後の副作用の発現割合は1項目を除いて低い結果でした。

副作用名 (PT)	副作用発現例数 (%) *1		
	減量前	減量後	
		100 mg 1日2回	適応範囲外
肝機能異常	116 (6.26)	13 (0.70)	1 (0.05)
肝障害	68 (3.67)	7 (0.38)	2 (0.11)
肝酵素上昇	12 (0.65)	2 (0.11)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.43)	0 (0.00)	0 (0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (0.38)	1 (0.05)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (0.38)	0 (0.00)	0 (0.00)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.16)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能検査値上昇	2 (0.11)	1 (0.05)	0 (0.00)
血中ビリルビン増加	2 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝機能検査異常	2 (0.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝酵素異常	1 (0.05)	1 (0.05)	0 (0.00)
薬物性肝障害	1 (0.05)	0 (0.00)	0 (0.00)

\*1: 減量症例数に対する発現例数の割合

MedDRA/J version 24.1

安全性解析対象5734例中、肝機能検査値（ALT、AST及び総ビリルビン値）が上昇した症例の検査値推移を下表に示しました。肝機能検査値が上昇した症例としては、ALT及びASTは、ベースライン時に100 U/L未満で本剤投与開始後に100 U/L以上となった症例を対象とし、総ビリルビン値（mg/dL）は、ベースライン時に1.5 mg/dL未満で本剤投与開始後に1.5 mg/dL以上となった症例を対象としました。

検査項目	症例数	ベースライン時 平均値 ± SD (最小値, 最大値)	最高値 平均値 ± SD (最小値, 最大値)	ベースラインからの 変化量 平均値 ± SD (最小値, 最大値)	最高値発現までの 投与期間 (日) 平均値 ± SD (最小値, 最大値)
ALT値 (U/L)	561	24.04 ± 14.73 (6.0, 95.0)	214.31 ± 254.97 (100.0, 3683.0)	190.27 ± 256.91 (11.0, 3664.0)	137.5 ± 186.7 (2, 730)
AST値 (U/L)	469	26.32 ± 12.61 (8.0, 96.0)	271.99 ± 530.32 (100.0, 6469.0)	245.68 ± 531.20 (34.0, 6449.0)	154.0 ± 197.7 (2, 820)
総ビリルビン値 (mg/dL)	341	0.874 ± 0.288 (0.10, 1.49)	2.102 ± 1.287 (1.50, 15.60)	1.229 ± 1.359 (0.01, 15.00)	241.4 ± 220.5 (2, 773)

患者背景要因別の肝機能障害の副作用発現割合は下表のとおりでした。性別について、男性と比較して女性で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。既往歴については、中枢神経系血管障害について統計学的有意差が認められ、中枢神経系血管障害の既往歴なしの症例と比較して中枢神経系血管障害の既往歴ありの症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。合併症について、合併症なしの症例と比較して合併症ありの症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。

併用薬について、併用薬なしの症例と比較して併用薬ありの症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。ベースラインでの併用薬なしの症例と比較してベースラインでの併用薬ありの症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。オントリートメントでの併用薬なしの症例と比較してオントリートメントでの併用薬ありの症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。併用療法について、併用療法なしの症例と比較して併用療法ありの症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。呼吸リハビリテーションプログラムについて、調査期間中の呼吸リハビリテーションプログラムへの参加なしの症例と比較して、参加ありの症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。

肺機能検査について、ベースライン時の%FVCが70%以上の症例と比較して70%未満の症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。本剤投与期間について、本剤投与期間が31日以下の症例と比較して、637日超728日以下の症例で肝機能障害の副作用発現割合が高い結果でした。

患者背景要因	症例数	肝機能障害 <sup>*1</sup> の副作用		オッズ比 (95%信頼区間)
		無 (%)	有 (%)	
安全性解析対象症例	5734	4213 (73.47)	1521 (26.53)	-
性別				
男性	4478 (78.10)	3396 (75.84)	1082 (24.16)	Reference
女性	1256 (21.90)	817 (65.05)	439 (34.95)	1.69 (1.47, 1.93) *
既往歴				
なし	3888 (67.81)	2872 (73.87)	1016 (26.13)	Reference
あり	1832 (31.95)	1330 (72.60)	502 (27.40)	1.07 (0.94, 1.21)
合併症				
なし	1337 (23.32)	1054 (78.83)	283 (21.17)	Reference
あり	4388 (76.53)	3151 (71.81)	1237 (28.19)	1.46 (1.26, 1.69) *
併用薬				
なし	700 (12.21)	582 (83.14)	118 (16.86)	Reference
あり	5004 (87.27)	3607 (72.08)	1397 (27.92)	1.91 (1.55, 2.35) *
ベースライン併用薬				
なし	700 (12.21)	582 (83.14)	118 (16.86)	Reference
あり	4293 (74.87)	3090 (71.98)	1203 (28.02)	1.92 (1.56, 2.37) *
オントリートメント併用薬				
なし	700 (12.21)	582 (83.14)	118 (16.86)	Reference
あり	3475 (60.60)	2445 (70.36)	1030 (29.64)	2.08 (1.68, 2.57) *
併用療法				
なし	3614 (63.03)	2686 (74.32)	928 (25.68)	Reference
あり	2098 (36.59)	1509 (71.93)	589 (28.07)	1.13 (1.00, 1.28) *
調査期間中の呼吸リハビリテーションプログラムへの参加				
なし	4503 (78.53)	3340 (74.17)	1163 (25.83)	Reference
あり	1139 (19.86)	804 (70.59)	335 (29.41)	1.20 (1.04, 1.38) *
肺機能検査 (ベースライン時の%FVC)				
70%未満	2506 (43.70)	1753 (69.95)	753 (30.05)	1.25 (1.10, 1.43) *
70%以上	2034 (35.47)	1514 (74.43)	520 (25.57)	Reference
本剤投与期間 (休業期間を除く)				
31日以下	666 (11.61)	466 (69.97)	200 (30.03)	Reference
31日超91日以下	722 (12.59)	516 (71.47)	206 (28.53)	0.93 (0.74, 1.17)
91日超182日以下	718 (12.52)	533 (74.23)	185 (25.77)	0.81 (0.64, 1.02)
182日超273日以下	503 (8.77)	396 (78.73)	107 (21.27)	0.63 (0.48, 0.82) *
273日超364日以下	412 (7.19)	313 (75.97)	99 (24.03)	0.74 (0.56, 0.98) *
364日超455日以下	423 (7.38)	305 (72.10)	118 (27.90)	0.90 (0.69, 1.18)
455日超546日以下	305 (5.32)	219 (71.80)	86 (28.20)	0.91 (0.68, 1.23)
546日超637日以下	279 (4.87)	204 (73.12)	75 (26.88)	0.86 (0.63, 1.17)
637日超728日以下	568 (9.91)	328 (57.75)	240 (42.25)	1.70 (1.35, 2.16) *
728日超	1138 (19.85)	933 (81.99)	205 (18.01)	0.51 (0.41, 0.64) *

\*: 95%信頼区間が1を含まない

\*1: SMQの「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (広義)」、「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (狭義)」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (狭義)」及び「非感染性肝炎 (広義)」を用いて抽出

安全性解析対象5734例中, 1.48% (85/5734例) に出血の副作用が発現しました。発現割合が0.20%以上の副作用は, 鼻出血が0.38% (22/5734例), 喀血が0.21% (12/5734例) でした。また, 抗凝固薬等併用の有無別の出血の副作用発現状況 (発現割合がSOC別で1.00%以上, 抗凝固薬等の有無「有」でPT別0.20%以上) を下表に示しました。

	抗凝固薬等の有無		
	無	有	不明
調査症例数	5193	454	87
SOC別又はPT別副作用発現症例数 (%)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (0.64)	7 (1.54)	0 (0.00)
鼻出血	17 (0.33)	5 (1.10)	0 (0.00)
喀血	10 (0.19)	2 (0.44)	0 (0.00)
胃腸障害	24 (0.46)	7 (1.54)	0 (0.00)
メレナ	6 (0.12)	2 (0.44)	0 (0.00)
血便排泄	4 (0.08)	2 (0.44)	0 (0.00)
歯肉出血	1 (0.02)	1 (0.22)	0 (0.00)
大腸出血	0 (0.00)	1 (0.22)	0 (0.00)
痔出血	0 (0.00)	1 (0.22)	0 (0.00)

MedDRA/J version 24.1

安全性解析対象症例5734例中, 0.21% (12/5734例) に血栓塞栓症の副作用が発現しました。合併症 (心血管障害) の有無及び本剤投与期間別の血栓塞栓症の副作用発現割合を下表に示しました。心血管障害の有無別の血栓塞栓症の副作用発現割合に差は認められませんでした。本剤投与期間別では, 本剤投与開始から365日未満の症例での発現割合と比較し, 本剤投与開始から365日以上で血栓塞栓症の副作用発現割合が低い結果でした。

要因	症例数	血栓塞栓症 <sup>*1</sup> の副作用		オッズ比 (95%信頼区間)
		無 (%)	有 (%)	
症例数	5734	5722 (99.79)	12 (0.21)	
合併症 (心血管障害)				
なし	3403	3395 (99.76)	8 (0.24)	Reference
あり	2326	2322 (99.83)	4 (0.17)	0.73 (0.22, 2.43)
不明	5	5 (100.00)	0 (0.00)	-
本剤投与期間				
365日未満	2968	2958 (99.66)	10 (0.34)	Reference
365日以上	2766	2764 (99.93)	2 (0.07)	0.21 (0.05, 0.98) *

\*: 95%信頼区間が1を含まない

\*1: SMQの「動脈の塞栓および血栓 (狭義)」及び「静脈の塞栓および血栓 (狭義)」を用いて抽出

### 5.3 安全性検討事項

本剤の医薬品リスク管理計画書 (RMP) において安全性検討事項とした項目のうち、重点調査項目 (下痢, 悪心等の消化器症状, 肝機能障害, 血栓塞栓症, 消化管穿孔, 出血, 薬剤性間質性肺炎) 以外の重要な特定されたリスク, 重要な潜在的リスク及び重要な不足情報について検討を行いました。

本剤の重要な特定されたリスクは、「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」です。「下痢, 悪心等の消化器症状」, 「肝機能障害」, 「血栓塞栓症」, 「消化管穿孔」は、5.2 重点調査項目にて記載済みのため、RMPに2016年7月7日に追加した「血小板減少」及び2022年3月15日に追加した「ネフローゼ症候群」について記載します。

なお、本調査終了後の2024年2月21日に「動脈解離」がRMPに追加されていますが、これは2024年2月15日に公表された、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) を用いた調査結果に基づいたものです。当該調査結果で、VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤 (以下、「VEGF/VEGFR阻害剤」) では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ (遺伝子組換え) と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められました。そのため、VEGF/VEGFR阻害剤の薬理学的機序等を踏まえ、動脈解離はVEGF/VEGFR阻害剤に共通のリスクであると考えられたため、追加されたものとなります。

血小板減少は、SMQの「造血障害による血小板減少症 (狭義)」を用いて抽出された症例について検討しました。血小板減少の副作用発現状況は下表のとおりであり、安全性解析対象症例5734例中、0.94% (54/5734例) に血小板減少の副作用が発現しました。

副作用名 (PT)	副作用発現例数 (%)	重篤な副作用発現例数 (%)
血小板減少	54 (0.94)	14 (0.24)
血小板数減少	48 (0.84)	11 (0.19)
血小板減少症	7 (0.12)	4 (0.07)

MedDRA/J version 24.1

血小板減少発現例のうち、ベースライン及び発現時の血小板数測定症例での、血小板数の変化を下表に示しました。ベースライン時の血小板数 ( $10^4/\mu\text{L}$ ) の平均値  $\pm$  SDは $14.68 \pm 4.13$ 、血小板減少発現時は $8.57 \pm 4.02$ であり、ベースラインからの変化量は $-6.11 \pm 5.02$ でした。

安全性解析対象症例	5734
血小板減少発現症例	54
ベースライン時及び発現時の血小板数測定症例	34
血小板数	平均値 $\pm$ SD (最小値, 最大値)
ベースライン時 ( $10^4/\mu\text{L}$ )	$14.68 \pm 4.13$ (1.9, 24.7)
血小板減少発現時 ( $10^4/\mu\text{L}$ )	$8.57 \pm 4.02$ (0.3, 15.8)
ベースラインからの変化量 ( $10^4/\mu\text{L}$ )	$-6.11 \pm 5.02$ (-22.5, -0.5)

ネフローゼ症候群は、PTの「ネフローゼ症候群」及びSMQの「蛋白尿（狭義）」を用いて抽出された症例について検討しました。安全性解析対象症例5734例中、0.09%（5/5734例）にネフローゼ症候群の副作用が発現しました。副作用の内訳は、尿蛋白及び蛋白尿が各0.03%（2/5734例）、ネフローゼ症候群0.02%（1/5734例）でした。ネフローゼ症候群は重篤な副作用で、転帰は回復でしたが後遺症ありでした。

本剤の重要な潜在的リスクは、「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」です。「間質性肺炎」と「出血」は、5.2 重点調査項目に記載済みのため、「中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与」、「重篤な皮膚障害」、「顎骨壊死」、「創傷治癒遅延」について記載します。

安全性解析対象5734例における、中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与について、Child Pugh分類別の副作用発現割合を下表に示しました。

肝機能障害	症例数 (%)	副作用		オッズ比 (95%信頼区間)
		無 (%)	有 (%)	
Child Pugh分類				
A	125 (2.18)	48 (38.40)	77 (61.60)	0.78 (0.54, 1.13)
B	9 (0.16)	3 (33.33)	6 (66.67)	0.97 (0.24, 3.90)
C	1 (0.02)	1 (100.00)	0 (0.00)	<0.01 (<0.01, >999.99)
該当なし	5546 (96.72)	1817 (32.76)	3729 (67.24)	Reference

重篤な皮膚障害は、SMQの「重症皮膚副作用（狭義）」を用いて抽出した結果、皮膚血管炎及び中毒性皮疹が各0.05%（各1/5734例）、多形紅斑0.05%（2/5734例）の副作用が報告され、いずれも非重篤でした。また、MedDRA高位用語（HLT）の「光過敏および光線性皮膚症状態」を用いて抽出した結果、該当する副作用は報告されませんでした。

顎骨壊死は、PTの「骸骨壊死」を用いて抽出した結果、該当する副作用は報告されませんでした。

創傷治癒遅延は、PTの「治癒不良」を用いて抽出し、治癒不良0.07%（4/5734例）の非重篤な副作用が報告されました。

重要な不足情報については本剤のRMPで設定していません。

