

オフエブ®カプセル100mg/150mg

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）

第4回 中間報告書

（集積期間：2020年4月1日～2024年10月15日）

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。

平素はオフエブ®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。

現在、弊社では、本剤の特定使用成績調査（長期投与）（全身性強皮症に伴う間質性肺疾患）（以下、本調査）を2020年4月1日より実施しております。この度、2024年10月15日までに収集した安全性情報を集計し、中間報告書を作成しましたので、本剤の適正使用のご参考としていただければ幸いに存じます。

なお、本調査は2026年9月30日に終了を予定しており、現在実施中であるため、新たな情報の集積により、今後、結果が変更となる可能性がありますことを予めご了承ください。

弊社としましては、今後も本剤の適正使用に資する情報を速やかに提供できるよう努力を重ねる所存です。本調査にご参加いただいている先生方には長きにわたり調査票の入力送信や再調査等でお手数をお掛けすることとなりますが、引き続き本調査にご協力を賜りますよう、何卒よろしくごお願い申し上げます。

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

1 調査計画の概要

本調査の計画の概要は下表のとおりです。

調査の目的	本剤の使用実態下における長期投与時の安全性の検討及び有効性の把握。
調査対象患者	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD：Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease）と診断され、かつ本剤を初めて服用する患者
調査予定症例数	500例（安全性解析対象症例として）
調査方法	連続調査方式
主な調査項目	患者背景、既往症／合併症、本剤の投与状況、前治療薬/併用薬・併用療法、呼吸機能検査、臨床検査、有害事象等
安全性検討事項	下痢、悪心等の消化器症状
観察期間	本剤投与開始から104週間とする。ただし、観察期間中に本剤の投与が中止された症例については、その時点までとする。
登録期間	2020年4月1日～2024年3月31日
調査期間	2020年4月1日～2026年9月30日

2 症例構成

2024年3月31日までに586例が登録されました。登録症例のうち、2024年10月15日までに531例の調査票を回収し、481例の調査票を固定しました。調査票固定症例のうち、初回以降来院のない6例、重複登録の4例及び契約期間外投与の1例を除く、470例を安全性解析対象症例としました。

登録症例数	586例	
調査票回収症例数	531例	調査票未回収症例数 55例
12週調査票	531例	
52週調査票	330例	
104週調査票	166例	
調査票固定症例数	481例	調査票未固定症例数 50例
12週調査票	481例	
52週調査票	295例	
104週調査票	145例	
安全性解析対象症例数	470例	安全性解析除外症例数 11例
		初回以降来院なし 6例
		重複登録 4例
		契約期間外投与 1例

3 患者背景

安全性解析対象症例470例における患者背景は以下のとおりです。

背景因子		症例数 (%)	背景因子		症例数 (%)
性別	男性	117 (24.89)	SSc関連症状の期間 (レイノー症状を除く) (年) [症例数: 319例]	平均値 ± SD	6.89 ± 6.75
	女性	353 (75.11)		中央値	4.55
投与開始時年齢	65歳未満	219 (46.60)		最小, 最大	0.0, 41.1
	65歳以上	251 (53.40)	SSc-ILD 罹患期間(年) [症例数: 427例]	平均値 ± SD	4.91 ± 5.36
	平均値 ± SD	63.5 ± 13.1		中央値	3.10
	中央値	66.0		最小, 最大	0.0, 35.6
	最小, 最大	21, 88		胸部 HRCT 評価	UIP(通常型間質性肺炎)パターン
体重(kg) [症例数: 428例]	平均値 ± SD	54.85 ± 12.10	NSIP(非特異性間質性肺炎)パターン		263 (55.96)
	中央値	53.60	その他		15 (3.19)
	最小, 最大	28.8, 95.7	未記載		17 (3.62)
Body Mass Index (kg/m ²) [症例数: 423例]	平均値 ± SD	22.02 ± 3.92	ILD 病変の広がり (%) [症例数: 371例]	平均値 ± SD	26.2 ± 15.7
	中央値	21.56		中央値	25.0
	最小, 最大	11.6, 35.2		最小, 最大	5, 100
Body Surface Area (m ²) [症例数: 423例]	平均値 ± SD	1.539 ± 0.184	SSc-ILD 重症度*	0:Normal	5 (1.06)
	中央値	1.525		1:Mild	178 (37.87)
	最小, 最大	1.10, 2.07		2:Moderate	140 (29.79)
喫煙歴の有無	喫煙歴なし	280 (59.57)		3:Severe	89 (18.94)
	現在は喫煙していない	140 (29.79)		4:Very Severe	25 (5.32)
	現在も喫煙している	10 (2.13)	不明	33 (7.02)	
	不明	40 (8.51)	呼吸困難の有無	なし	215 (45.74)
肝機能障害(SMQ)	なし	444 (94.47)		あり	255 (54.26)
	あり	26 (5.53)	咳嗽の有無	なし	186 (39.57)
Child Pugh分類	A	11 (2.34)		あり	284 (60.43)
	B	0 (0.00)	ILD の進行の有無	なし	95 (20.21)
	C	0 (0.00)		あり	339 (72.13)
	不明	8 (1.70)		不明	36 (7.66)
腎機能障害	なし	448 (95.32)	既往歴の有無	なし	309 (65.74)
	あり	22 (4.68)		あり	144 (30.64)
クレアチニンクリアランス(mL/min) [症例数: 423例]	平均値 ± SD	77.959 ± 34.067		不明	17 (3.62)
	中央値	71.778	合併症の有無	なし	62 (13.19)
	最小, 最大	17.71, 263.09		あり	402 (85.53)
SSc罹患期間(年) [症例数: 435例]	平均値 ± SD	6.27 ± 7.00		不明	6 (1.28)
	中央値	3.71	前治療薬の有無	なし	333 (70.85)
	最小, 最大	0.0, 36.6		あり	85 (18.09)
SScサブタイプ	びまん皮膚硬化型	283 (60.21)		不明	52 (11.06)
	限局皮膚硬化型	163 (34.68)	併用薬の有無	なし	29 (6.17)
	不明	24 (5.11)		あり	423 (90.00)
併用薬の有無	なし	400 (85.11)		不明	18 (3.83)
	あり	61 (12.98)	併用療法の有無	なし	400 (85.11)
	不明	9 (1.91)		あり	61 (12.98)
不明	9 (1.91)	不明		9 (1.91)	

HRCT: high-resolution computed tomography, 高分解能CT

ILD: interstitial lung disease, 間質性肺疾患

SD: standard deviation, 標準偏差

SMQ: standardised MedDRA queries, MedDRA標準検索式

SSc: systemic sclerosis, 全身性強皮症

* SSc-ILD重症度:

0: HRCTで病変が無い場合, 1: 病変の広がりが20%以下の場合, 2: 病変の広がりが20%超え, %FVCが70%以上の場合

3: %FVCが70%未満で, 酸素療法が必要無い場合, 4: 酸素療法が必要な場合

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470例における本剤の投与状況は以下のとおりです。

投与期間 (日)	症例数 (%)
安全性解析対象症例	470
平均値 ± SD	385.2 ± 299.6
中央値	352.0
最小, 最大	1, 1262
投与期間	
28日未満	26 (5.53)
28日以上84日未満	53 (11.28)
84日以上168日未満	94 (20.00)
168日以上252日未満	23 (4.89)
252日以上364日未満	44 (9.36)
364日以上476日未満	76 (16.17)
476日以上588日未満	6 (1.28)
588日以上700日未満	10 (2.13)
700日以上728日未満	2 (0.43)
728日以上	136 (28.94)
初回投与量*	
150 mg 1日2回	190 (40.43)
100 mg 1日2回	176 (37.45)
その他	104 (22.13)
初回投与150 mg 1日2回から100 mg 1日2回への減量	
なし	121 (63.68)
あり	69 (36.32)
初回投与100 mg 1日2回から150 mg 1日2回への増量	
なし	152 (86.36)
あり	24 (13.64)

SD: standard deviation, 標準偏差

*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。

4.2 本剤の投与中止状況

安全性解析対象症例470例における本剤の投与中止状況は以下のとおりです。本剤の投与中止に至った有害事象は97例 (20.64%) に認められ、内訳は下痢が31例 (6.60%)、悪心及び肝機能異常が各12例 (2.55%)、嘔吐が7例 (1.49%)、食欲減退が4例 (0.85%)、浮動性めまい及び肝障害が各3例 (0.64%)、気管支肺アスペルギルス症、誤嚥性肺炎、間質性肺疾患、自然気胸、腹痛、皮膚潰瘍、全身性強皮症及び肝酵素上昇が各2例 (0.43%) 等でした。

		症例数 (%)
安全性解析対象症例		470
中止例数		128 (27.23)
中止理由*	有害事象	97 (20.64)
	患者の希望	30 (6.38)
	改善	1 (0.21)
	来院せず	5 (1.06)
	その他	15 (3.19)

*重複集計

5 安全性

5.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例470例中、副作用が261例に認められ、副作用発現割合は55.53% (261/470例) でした。副作用のうち、下痢が150例 (31.91%) と最も多く認められ、次いで肝機能異常が47例 (10.00%)、悪心が37例 (7.87%) でした。

表 副作用の発現状況

	副作用	副作用の種類・事象名	副作用発現症例数(%)
安全性解析対象症例数	470	肝胆道系障害	
発現症例数(%)	261(55.53)	肝機能異常	47 (10.00)
副作用の種類・事象名	発現症例数(%)	肝障害	18 (3.83)
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)		薬物性肝障害	1 (0.21)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.21)	皮膚および皮下組織障害	
代謝および栄養障害		発疹	5 (1.06)
食欲減退	12 (2.55)	皮膚潰瘍	3 (0.64)
神経系障害		脱毛症	1 (0.21)
浮動性めまい	3 (0.64)	紅斑	1 (0.21)
頸動脈狭窄	1 (0.21)	そう痒症	1 (0.21)
頭痛	1 (0.21)	蕁麻疹	1 (0.21)
味覚障害	1 (0.21)	強皮症関連指潰瘍	1 (0.21)
心臓障害		筋骨格系および結合組織障害	
心筋症	1 (0.21)	背部痛	1 (0.21)
心嚢液貯留	1 (0.21)	筋骨格系胸痛	1 (0.21)
血管障害		全身性强皮症	1 (0.21)
高血圧	8 (1.70)	腎および尿路障害	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		ネフローゼ症候群	1 (0.21)
間質性肺疾患	3 (0.64)	頻尿	1 (0.21)
鼻出血	1 (0.21)	蛋白尿	1 (0.21)
自然気胸	1 (0.21)	腎障害	1 (0.21)
胃腸障害		腎機能障害	1 (0.21)
下痢	150 (31.91)	一般・全身障害および投与部位の状態	
悪心	37 (7.87)	倦怠感	4 (0.85)
嘔吐	16 (3.40)	末梢性浮腫	1 (0.21)
腹痛	11 (2.34)	臨床検査	
便秘	4 (0.85)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.49)
軟便	4 (0.85)	肝酵素上昇	4 (0.85)
腹部不快感	3 (0.64)	血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.64)
上腹部痛	2 (0.43)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.43)
胃腸障害	2 (0.43)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.43)
口内炎	2 (0.43)	血小板数減少	2 (0.43)
心窩部不快感	2 (0.43)	体重減少	2 (0.43)
腹部膨満	1 (0.21)	肝機能検査値上昇	2 (0.43)
腹部圧痛	1 (0.21)	C-反応性蛋白増加	1 (0.21)
慢性胃炎	1 (0.21)	尿蛋白	1 (0.21)
大腸炎	1 (0.21)	白血球数減少	1 (0.21)
腸炎	1 (0.21)	トランスアミナーゼ上昇	1 (0.21)
血便排泄	1 (0.21)	傷害、中毒および処置合併症	
メレナ	1 (0.21)	外傷性頭蓋内出血	1 (0.21)
急性膵炎	1 (0.21)		

MedDRA/J version 27.0

5.2 重篤な有害事象

安全性解析対象症例470例中、重篤な有害事象が82例（17.45%）に認められました。重篤な副作用は20例（4.26%）に認められ、転帰は間質性肺疾患の不明の1例、遠隔転移を伴う肺癌の未記載の1例を除き、回復しました。

表 重篤な有害事象及び副作用

	重篤な有害事象	重篤な副作用		重篤な有害事象	重篤な副作用
安全性解析対象症例	470例	470例	事象名	発現症例数(%)	
発現症例数(%)	82 (17.45)	20 (4.26)	血管デバイス感染	1 (0.21)	0 (0.00)
事象名	発現症例数(%)		COVID-19肺炎	1 (0.21)	0 (0.00)
間質性肺疾患	14 (2.98)	3 (0.64)	細菌性胸膜炎	1 (0.21)	0 (0.00)
全身性強皮症	6 (1.28)	1 (0.21)	脳の悪性新生物	1 (0.21)	0 (0.00)
細菌性肺炎	6 (1.28)	0 (0.00)	結腸癌	1 (0.21)	0 (0.00)
COVID-19	4 (0.85)	0 (0.00)	再発非小細胞肺癌	1 (0.21)	0 (0.00)
肺高血圧症	4 (0.85)	0 (0.00)	卵巣癌	1 (0.21)	0 (0.00)
肝機能異常	3 (0.64)	3 (0.64)	肺扁平上皮癌	1 (0.21)	0 (0.00)
肺動脈性肺高血圧症	3 (0.64)	0 (0.00)	原発巣不明の悪性新生物	1 (0.21)	0 (0.00)
食欲減退	2 (0.43)	2 (0.43)	副腎機能不全	1 (0.21)	0 (0.00)
下痢	2 (0.43)	2 (0.43)	悪液質	1 (0.21)	0 (0.00)
自然気胸	2 (0.43)	1 (0.21)	低血糖	1 (0.21)	0 (0.00)
薬物性肝障害	2 (0.43)	1 (0.21)	腫瘍崩壊症候群	1 (0.21)	0 (0.00)
ネフローゼ症候群	2 (0.43)	1 (0.21)	くも膜下出血	1 (0.21)	0 (0.00)
気管支肺アスペルギルス症	2 (0.43)	0 (0.00)	左室不全	1 (0.21)	0 (0.00)
肺炎	2 (0.43)	0 (0.00)	顕微鏡的多発血管炎	1 (0.21)	0 (0.00)
誤嚥性肺炎	2 (0.43)	0 (0.00)	胸水	1 (0.21)	0 (0.00)
肺の悪性新生物	2 (0.43)	0 (0.00)	気胸	1 (0.21)	0 (0.00)
心不全	2 (0.43)	0 (0.00)	肺腫瘍	1 (0.21)	0 (0.00)
うっ血性心不全	2 (0.43)	0 (0.00)	肺毒性	1 (0.21)	0 (0.00)
呼吸障害	2 (0.43)	0 (0.00)	痔核	1 (0.21)	0 (0.00)
気縦隔症	2 (0.43)	0 (0.00)	大腸ポリープ	1 (0.21)	0 (0.00)
遠隔転移を伴う肺癌	1 (0.21)	1 (0.21)	上腸間膜動脈症候群	1 (0.21)	0 (0.00)
心筋症	1 (0.21)	1 (0.21)	胆管炎	1 (0.21)	0 (0.00)
心嚢液貯留	1 (0.21)	1 (0.21)	胆嚢炎	1 (0.21)	0 (0.00)
腸炎	1 (0.21)	1 (0.21)	腎不全	1 (0.21)	0 (0.00)
メレナ	1 (0.21)	1 (0.21)	慢性腎臓病	1 (0.21)	0 (0.00)
急性膵炎	1 (0.21)	1 (0.21)	発熱	1 (0.21)	0 (0.00)
嘔吐	1 (0.21)	1 (0.21)	転倒	1 (0.21)	0 (0.00)
肝酵素上昇	1 (0.21)	1 (0.21)	大腿骨頸部骨折	1 (0.21)	0 (0.00)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.21)	1 (0.21)	骨折	1 (0.21)	0 (0.00)
骨髓炎	1 (0.21)	0 (0.00)	膝蓋骨骨折	1 (0.21)	0 (0.00)
尿路感染	1 (0.21)	0 (0.00)	挫傷	1 (0.21)	0 (0.00)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.21)	0 (0.00)			

MedDRA/J version 27.0

5.3 安全性検討事項

本調査では、本剤の医薬品リスク管理計画書で規定した重要な特定されたリスクのうち、「下痢、悪心等の消化器症状」を安全性検討事項としています。

安全性解析対象症例470例中、「下痢、悪心等の消化器症状」に該当する副作用は195例 (41.49%) に認められ、これらのうち、重篤な副作用は下痢2例 (0.43%)、嘔吐、腸炎、メレナ及び急性膵炎の各1例 (0.21%) であり、いずれも回復しました。

「下痢、悪心等の消化器症状」以外の重要な特定されたリスクでは、「肝機能障害」に該当する副作用は81例 (17.23%) に認められ、これらのうち、重篤な副作用は肝機能異常の3例 (0.64%)、肝酵素上昇及び薬物性肝障害の各1例 (0.21%) であり、いずれも回復しました。「ネフローゼ症候群」に該当した副作用は3例 (0.64%) に認められ、これらのうち、重篤な副作用はネフローゼ症候群の1例 (0.21%) であり、回復しました。

表 重要な特定されたリスクに該当した副作用発現状況

安全性解析対象症例	470例	
	副作用発現例数 (%)	重篤な副作用発現例数 (%)
下痢、悪心等の消化器症状	195 (41.49)	5 (1.06)
下痢	150 (31.91)	2 (0.43)
悪心	37 (7.87)	0 (0.00)
嘔吐	16 (3.40)	1 (0.21)
腹痛	11 (2.34)	0 (0.00)
便秘	4 (0.85)	0 (0.00)
軟便	4 (0.85)	0 (0.00)
腹部不快感	3 (0.64)	0 (0.00)
上腹部痛	2 (0.43)	0 (0.00)
胃腸障害	2 (0.43)	0 (0.00)
口内炎	2 (0.43)	0 (0.00)
心窩部不快感	2 (0.43)	0 (0.00)
腸炎	1 (0.21)	1 (0.21)
メレナ	1 (0.21)	1 (0.21)
急性膵炎	1 (0.21)	1 (0.21)
腹部膨満	1 (0.21)	0 (0.00)
腹部圧痛	1 (0.21)	0 (0.00)
慢性胃炎	1 (0.21)	0 (0.00)
大腸炎	1 (0.21)	0 (0.00)
血便排泄	1 (0.21)	0 (0.00)
肝機能障害	81 (17.23)	5 (1.06)
肝機能異常	47 (10.00)	3 (0.64)
肝障害	18 (3.83)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.49)	0 (0.00)
肝酵素上昇	4 (0.85)	1 (0.21)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.64)	0 (0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.43)	0 (0.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.43)	0 (0.00)
肝機能検査値上昇	2 (0.43)	0 (0.00)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.21)	0 (0.00)
薬物性肝障害	1 (0.21)	1 (0.21)
ネフローゼ症候群	3 (0.64)	1 (0.21)
ネフローゼ症候群	1 (0.21)	1 (0.21)
尿蛋白	1 (0.21)	0 (0.00)
蛋白尿	1 (0.21)	0 (0.00)

MedDRA/J version 27.0