

オフエブ®カプセル100mg/150mg

特定使用成績調査（長期投与） （進行性線維化を伴う間質性肺疾患）

第4回 中間報告書

（集積期間：2020年10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。

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、2019年12月に「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」、2020年5月に「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」の適応追加承認を取得しました。

進行性線維化を伴う間質性肺疾患を対象とした特定使用成績調査は、2020年10月より開始し、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。

今般、本調査の中間報告として、2020年10月1日～2024年10月15日までに調査票が回収・固定された394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いに存じます。なお、今回の報告内容は、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。

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

特定使用成績調査の概要

調査の目的	進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD：Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease）に対する本剤の使用実態下における長期使用での安全性の検討及び適正使用状況の把握を目的とする。
調査対象患者	登録基準：PF-ILDと診断され、かつ本剤を初めて服用する患者 除外基準：特発性肺線維症と診断された患者、全身性強皮症を原疾患とするPF-ILD患者
調査予定症例数	400例（安全性解析対象症例として354例）
調査方法	連続調査方式。契約締結日以降、契約症例数に達するまで連続して登録する。
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、既往症/合併症、前治療薬/併用薬・併用療法、呼吸機能検査（FVC、% FVC、FEV ₁ 、% FEV ₁ 、%DLco、SpO ₂ ）、臨床検査、有害事象等
安全性検討事項	重要な特定されたりリスク：肝機能障害
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	2020年10月1日～2022年9月30日
調査期間	2020年10月1日～2024年12月31日

DLco：diffusing capacity of lung for carbon monoxide、肺拡散能力

FEV₁：forced expiratory volume in one second、1秒量

FVC：forced vital capacity、努力性肺活量

SpO₂：oxygen saturation of peripheral artery、末梢動脈血酸素飽和度

1 症例構成

2022年9月30日までに425例が登録されました。登録症例のうち、2024年10月15日までに調査票（12週後調査票）の回収が408例あり、調査票未回収14例を除く394例の調査票を固定しました。集計解析対象は、固定症例としました。集計解析対象のうち、「重複登録」1例を除く393例を安全性解析対象症例としました。

登録症例数	425例		
調査票回収症例数	408例	調査票未回収症例数	17例
12週調査票	408例		
52週調査票	325例		
104週調査票	203例		
調査票固定症例数	394例	調査票未固定症例数	14例
12週調査票	394例		
52週調査票	305例		
104週調査票	178例		
安全性解析対象症例数	393例	安全性解析除外症例数	1例
		重複登録	1例

2 患者背景

安全性解析対象症例393例における患者背景及び疾患特性は以下のとおりでした。

背景因子		症例数 (%)
性別	男性	205 (52.16)
	女性	188 (47.84)
年齢(歳)	平均値 ± SD	71.8 ± 10.1
	中央値	73.0
	最小, 最大	26, 94
体重(kg) [症例数: 372例]	平均値 ± SD	58.89 ± 13.84
	中央値	58.35
	最小, 最大	26.7, 98.0
Body Mass Index (kg/m ²) [症例数: 369例]	平均値 ± SD	23.09 ± 4.21
	中央値	23.14
	最小, 最大	11.3, 36.2
Body Surface Area (m ²) [症例数: 369例]	平均値 ± SD	1.596 ± 0.213
	中央値	1.600
	最小, 最大	1.06, 2.11
ILD罹患期間(年) [症例数: 361例]	平均値 ± SD	4.56 ± 5.09
	中央値	3.17
	最小, 最大	0.0, 38.4
喫煙歴の有無	喫煙歴なし	172 (43.77)
	現在は喫煙なし	184 (46.82)
	現在も喫煙あり	10 (2.54)
	不明	27 (6.87)
併用薬の有無	なし	39 (9.92)
	あり	339 (86.26)
	不明	15 (3.82)
肝機能障害(SMQ)	なし	371 (94.40)
	あり	22 (5.60)
腎機能障害	なし	360 (91.60)
	あり	33 (8.40)
合併症の有無	なし	82 (20.87)
	あり	307 (78.12)
	不明	4 (1.02)
30例以上の合併症ありの内訳(MedDRA基本語別, 重複あり)	高血圧	128 (32.57)
	骨粗鬆症	75 (19.08)
	関節リウマチ	74 (18.83)
	脂質異常症	60 (15.27)
	胃食道逆流性疾患	50 (12.72)
	糖尿病	49 (12.47)
	高脂血症	30 (7.63)
	不眠症	30 (7.63)
	便秘	30 (7.63)

背景因子		症例数 (%)
間質性肺疾患(ILD) 臨床診断		
特発性非特異性間質性肺炎		78 (19.85)
分類不能型特発性間質性肺炎		62 (15.78)
過敏性肺炎		38 (9.67)
関節リウマチ関連ILD		90 (22.90)
混合性結合組織病ILD		11 (2.80)
じん肺		3 (0.76)
サルコイドーシス		1 (0.25)
その他の線維化を伴うILD		110 (27.99)
ILDの進行性判断基準(重複カウント)		
画像		349 (88.80)
症状		289 (73.54)
呼吸機能検査		177 (45.04)
その他		8 (2.04)
胸部HRCT評価		
UIPパターン		202 (51.40)
その他		167 (42.49)
ILDの進行性判断時期から投与までの期間(年) [症例数: 386例]	平均値 ± SD	0.60 ± 1.49
	中央値	0.12
	最小, 最大	0.0, 18.7
ベースライン時のFVC(mL) [症例数: 343例]	平均値 ± SD	2063.9 ± 731.8
	中央値	2000.0
	最小, 最大	290, 4750
ベースライン時の%FVC(%) [症例数: 337例]	平均値 ± SD	71.107 ± 18.994
	中央値	70.000
	最小, 最大	14.00, 142.00
ベースライン時のFEV ₁ (mL) [症例数: 341例]	平均値 ± SD	1729.4 ± 576.2
	中央値	1700.0
	最小, 最大	250, 3410
ベースライン時の%FEV ₁ (%) [症例数: 340例]	平均値 ± SD	78.294 ± 19.185
	中央値	79.000
	最小, 最大	16.00, 176.00
ベースライン時の%DLco(%) [症例数: 207例]	平均値 ± SD	56.353 ± 17.886
	中央値	56.000
	最小, 最大	17.00, 115.00
ベースライン時のSpO ₂ (安静時)(%) [症例数: 318例]	平均値 ± SD	95.500 ± 2.879
	中央値	96.000
	最小, 最大	75.00, 99.00

DLco: diffusing capacity of lung for carbon monoxide, 肺拡散能力

FEV₁: forced expiratory volume in one second, 1秒量

FVC: forced vital capacity, 努力性肺活量

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

ILD: interstitial lung disease, 間質性肺疾患

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, 国際医薬用語集

SD: standard deviation, 標準偏差

SMQ: standardised MedDRA queries, MedDRA標準検索式

SpO₂: oxygen saturation of peripheral artery, 末梢動脈血酸素飽和度

UIP: usual interstitial pneumonia, 通常型間質性肺炎

3 本剤の投与状況

安全性解析対象症例393例における本剤の投与状況は以下のとおりでした。

投与期間 (日)	症例数 (%)
安全性解析対象症例	393
平均値 ± SD	438.5 ± 294.3
中央値	394.0
最小, 最大	2, 1163
投与期間	
28日未満	20 (5.09)
28日以上84日未満	39 (9.92)
84日以上168日未満	47 (11.96)
168日以上252日未満	28 (7.12)
252日以上364日未満	34 (8.65)
364日以上504日未満	56 (14.25)
504日以上588日未満	18 (4.58)
588日以上 672日未満	11 (2.80)
672日以上 728日未満	13 (3.31)
728日以上	127 (32.32)
初回投与量*	
150 mg 1日2回	211 (53.69)
100 mg 1日2回	145 (36.90)
その他	37 (9.41)
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 (57.35)
あり	90 (42.65)
初回投与100 mg 1日2回から150 mg 1日2回への増量	
なし	120 (82.76)
あり	25 (17.24)

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。

安全性解析対象症例393例中、中止症例は210例であり、中止割合は53.44% (210/393例) でした。主な中止理由は、「有害事象」が33.59% (132/393例), 「患者の希望」が11.96% (47/393例) でした。

主な投与中止に至った有害事象 (2例以上) は下痢が28例 (7.12%), 間質性肺疾患が22例 (5.60%), 食欲減退が13例 (3.31%), 悪心が12例 (3.05%), 嘔吐及び肝機能異常が各6例 (1.53%), 肺炎及び気胸が各5例 (1.27%), 肝障害が4例 (1.02%), 気縦隔症, 発疹及び死亡が各3例 (0.76%), 誤嚥性肺炎, COVID-19, 小細胞肺癌, 慢性呼吸不全及び血小板数減少が各2例 (0.51%) でした。

表 中止例数及び中止理由

		症例数 (%)
安全性解析対象症例		393
中止例数		210 (53.44)
中止理由 (重複集計)	有害事象	132 (33.59)
	患者の希望	47 (11.96)
	改善	2 (0.51)
	来院せず	15 (3.82)
	その他	33 (8.40)

4 安全性

4.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例393例中、副作用が234例に認められ、副作用発現割合は59.54% (234/393例) でした。副作用のうち、下痢が122例 (31.04%) と最も多く認められ、続いて悪心が35例 (8.91%)、肝機能異常が31例 (7.89%)、食欲減退が24例 (6.11%)、肝障害が23例 (5.85%) でした。

表 副作用の発現状況

	副作用
安全性解析対象症例数	393
発現症例数(%)	234 (59.54)
副作用の種類	発現症例数 (%)
感染症および寄生虫症	
帯状疱疹	2 (0.51)
肺炎	1 (0.25)
敗血症	1 (0.25)
血液およびリンパ系障害	
リンパ節症	1 (0.25)
内分泌障害	
甲状腺機能低下症	1 (0.25)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.25)
代謝および栄養障害	
食欲減退	24 (6.11)
低カリウム血症	2 (0.51)
低ナトリウム血症	1 (0.25)
過小食	1 (0.25)
精神障害	
譫妄	1 (0.25)
神経系障害	
意識変容状態	1 (0.25)
頭痛	1 (0.25)
肝性脳症	1 (0.25)
血管障害	
高血圧	9 (2.29)
末梢循環不全	1 (0.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
間質性肺疾患	4 (1.02)
気胸	3 (0.76)
鼻出血	1 (0.25)
いびき	1 (0.25)
気縦隔症	1 (0.25)
肝胆道系障害	
肝機能異常	31 (7.89)
肝障害	23 (5.85)
薬物性肝障害	2 (0.51)
皮膚および皮下組織障害	
発疹	4 (1.02)
そう痒症	3 (0.76)
湿疹	1 (0.25)
冷汗	1 (0.25)
生殖系および乳房障害	
外陰部びらん	1 (0.25)
傷害、中毒および処置合併症	
挫傷	2 (0.51)
腱断裂	1 (0.25)

	副作用
副作用の種類	発現症例数(%)
腎および尿路障害	
蛋白尿	4 (1.02)
腎機能障害	1 (0.25)
胃腸障害	
下痢	122 (31.04)
悪心	35 (8.91)
嘔吐	12 (3.05)
腹痛	3 (0.76)
口内炎	3 (0.76)
軟便	3 (0.76)
腹部不快感	2 (0.51)
腹部膨満	2 (0.51)
便秘	2 (0.51)
胃炎	2 (0.51)
上部消化管出血	2 (0.51)
上腹部痛	1 (0.25)
出血性腸憩室	1 (0.25)
腸炎	1 (0.25)
出血性胃潰瘍	1 (0.25)
胃腸出血	1 (0.25)
口唇腫脹	1 (0.25)
脾炎	1 (0.25)
腸壁気腫症	1 (0.25)
臨床検査	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (2.04)
血小板数減少	6 (1.53)
肝酵素上昇	4 (1.02)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.51)
体重減少	2 (0.51)
血中ビリルビン増加	1 (0.25)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.25)
血圧低下	1 (0.25)
白血球数減少	1 (0.25)
白血球数増加	1 (0.25)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.25)
肝酵素異常	1 (0.25)
肝機能検査値上昇	1 (0.25)
一般・全身障害および投与部位の状態	
発熱	2 (0.51)
死亡	1 (0.25)
薬物相互作用	1 (0.25)
浮腫	1 (0.25)
体調不良	1 (0.25)

MedDRA/J version 27.0

4.2 重篤な有害事象

安全性解析対象症例393例中、重篤な有害事象が124例（31.55%）に認められました。また、重篤な副作用は26例（6.62%）に認められ、転帰は、死亡、冷汗、いびき、体調不良、血圧低下、意識変容状態、低ナトリウム血症、血小板数減少、腸壁気腫症及び間質性肺疾患の各1例（計4例、重複有）は死亡、間質性肺疾患及び末梢循環不全の各1例（同一症例）は未回復、気胸及び下痢の各1例は回復しましたが後遺症あり、腎機能障害及び気縦隔症の各1例は不明、それ以外はいずれも回復しました。

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	393例	393例	事象名	発現症例数(%)	
発現症例数(%)	124 (31.55)	26 (6.62)	うつ病	1 (0.25)	0 (0.00)
事象名	発現症例数(%)		意識変容状態	1 (0.25)	1 (0.25)
間質性肺疾患	63 (16.03)	4 (1.02)	肝性脳症	1 (0.25)	1 (0.25)
COVID-19	14 (3.56)	0 (0.00)	白内障	1 (0.25)	0 (0.00)
肺炎	13 (3.31)	1 (0.25)	緑内障	1 (0.25)	0 (0.00)
細菌性肺炎	7 (1.78)	0 (0.00)	急性心筋梗塞	1 (0.25)	0 (0.00)
気胸	7 (1.78)	3 (0.76)	うつ血性心不全	1 (0.25)	0 (0.00)
心不全	6 (1.53)	0 (0.00)	肺性心	1 (0.25)	0 (0.00)
気縦隔症	4 (1.02)	1 (0.25)	心筋梗塞	1 (0.25)	0 (0.00)
下痢	4 (1.02)	4 (1.02)	末梢循環不全	1 (0.25)	1 (0.25)
尿路感染	3 (0.76)	0 (0.00)	血管痛	1 (0.25)	0 (0.00)
薬物性肝障害	3 (0.76)	2 (0.51)	深部静脈血栓症	1 (0.25)	0 (0.00)
死亡	3 (0.76)	1 (0.25)	末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.25)	0 (0.00)
誤嚥性肺炎	2 (0.51)	0 (0.00)	咳嗽	1 (0.25)	0 (0.00)
小細胞肺癌	2 (0.51)	0 (0.00)	労作性呼吸困難	1 (0.25)	0 (0.00)
肺の悪性新生物	2 (0.51)	0 (0.00)	胸水	1 (0.25)	0 (0.00)
食欲減退	2 (0.51)	1 (0.25)	自然気胸	1 (0.25)	0 (0.00)
顕微鏡的多発血管炎	2 (0.51)	0 (0.00)	湿性咳嗽	1 (0.25)	0 (0.00)
慢性呼吸不全	2 (0.51)	0 (0.00)	肺高血圧症	1 (0.25)	0 (0.00)
呼吸困難	2 (0.51)	0 (0.00)	呼吸不全	1 (0.25)	0 (0.00)
胆管炎	2 (0.51)	0 (0.00)	いびき	1 (0.25)	1 (0.25)
血小板数減少	2 (0.51)	2 (0.51)	出血性腸憩室	1 (0.25)	1 (0.25)
転倒	2 (0.51)	0 (0.00)	嚥下障害	1 (0.25)	0 (0.00)
大腿骨頸部骨折	2 (0.51)	0 (0.00)	出血性胃潰瘍	1 (0.25)	1 (0.25)
真菌感染	1 (0.25)	0 (0.00)	胃腸出血	1 (0.25)	1 (0.25)
胃腸炎	1 (0.25)	0 (0.00)	痔炎	1 (0.25)	1 (0.25)
下気道感染	1 (0.25)	0 (0.00)	上部消化管出血	1 (0.25)	1 (0.25)
肺膿瘍	1 (0.25)	0 (0.00)	胃前庭部毛細血管拡張症	1 (0.25)	0 (0.00)
慢性骨髄炎	1 (0.25)	0 (0.00)	腸壁気腫症	1 (0.25)	1 (0.25)
シェーグレン氏性肺炎	1 (0.25)	0 (0.00)	胆管結石	1 (0.25)	0 (0.00)
敗血症	1 (0.25)	1 (0.25)	胆嚢炎	1 (0.25)	0 (0.00)
敗血症性ショック	1 (0.25)	0 (0.00)	冷汗	1 (0.25)	1 (0.25)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.25)	0 (0.00)	皮膚筋炎	1 (0.25)	0 (0.00)
ウイルス性腸炎	1 (0.25)	0 (0.00)	背部痛	1 (0.25)	0 (0.00)
気道感染	1 (0.25)	0 (0.00)	関節リウマチ	1 (0.25)	0 (0.00)
ニューモシスチス・イロペチ肺炎	1 (0.25)	0 (0.00)	不動症候群	1 (0.25)	0 (0.00)
感染性胆管炎	1 (0.25)	0 (0.00)	腎炎	1 (0.25)	0 (0.00)
再発膀胱癌	1 (0.25)	0 (0.00)	腎機能障害	1 (0.25)	1 (0.25)
ボーエン病	1 (0.25)	0 (0.00)	胸痛	1 (0.25)	0 (0.00)
結腸癌	1 (0.25)	0 (0.00)	倦怠感	1 (0.25)	0 (0.00)
肝新生物	1 (0.25)	0 (0.00)	発熱	1 (0.25)	0 (0.00)
扁平上皮癌	1 (0.25)	0 (0.00)	活動状態低下	1 (0.25)	0 (0.00)
悪性新生物進行	1 (0.25)	0 (0.00)	全身健康状態悪化	1 (0.25)	0 (0.00)
結腸直腸腺腫	1 (0.25)	0 (0.00)	体調不良	1 (0.25)	1 (0.25)
貧血	1 (0.25)	0 (0.00)	多臓器機能不全症候群	1 (0.25)	0 (0.00)
播種性血管内凝固	1 (0.25)	0 (0.00)	血圧低下	1 (0.25)	1 (0.25)
抗利尿ホルモン不適分泌	1 (0.25)	1 (0.25)	大腿骨骨折	1 (0.25)	0 (0.00)
低カリウム血症	1 (0.25)	1 (0.25)	脊椎圧迫骨折	1 (0.25)	0 (0.00)
低ナトリウム血症	1 (0.25)	1 (0.25)	腱断裂	1 (0.25)	1 (0.25)
腫瘍崩壊症候群	1 (0.25)	0 (0.00)	骨盤骨折	1 (0.25)	0 (0.00)
自殺既遂	1 (0.25)	0 (0.00)	外傷性頭蓋内出血	1 (0.25)	0 (0.00)
譫妄	1 (0.25)	1 (0.25)			

MedDRA/J version 27.0

4.3 安全性検討事項（重要な特定されたリスク）

本調査の安全性検討事項は、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、「肝機能障害」としました。

安全性解析対象症例393例中、「肝機能障害」に該当した副作用が74例（18.83％）に認められ、この中で重篤な副作用は薬物性肝障害の2例（0.51％）、肝性脳症の1例（0.25％）であり、いずれも回復しました。

「肝機能障害」以外の本剤の重要な特定されたリスクでは、「下痢、悪心等の消化器症状」に該当した副作用は162例（41.22％）に認められ、この中で重篤な副作用は下痢の4例（1.02％）、上部消化管出血、出血性腸憩室、出血性胃潰瘍、胃腸出血、膵炎及び腸壁気腫症の各1例（0.25％）であり、転帰は腸壁気腫症の1例は死亡、下痢の1例は回復しましたが後遺症あり、それ以外はいずれも回復しました。「血小板減少」に該当した副作用は血小板数減少が6例（1.53％）に認められ、この中で重篤な副作用は2例（0.51％）であり、1例が死亡、1例が回復しました。「ネフローゼ症候群」に該当した副作用は蛋白尿が4例（1.02％）に認められ、いずれも非重篤でした。

表 重要な特定されたリスクに該当した副作用発現状況

副作用名（MedDRA基本語）	副作用発現例数（％）	重篤な副作用発現例数（％）
肝機能障害	74 (18.83)	3 (0.76)
肝機能異常	31 (7.89)	0 (0.00)
肝障害	23 (5.85)	0 (0.00)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (2.04)	0 (0.00)
肝酵素上昇	4 (1.02)	0 (0.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.51)	0 (0.00)
薬物性肝障害	2 (0.51)	2 (0.51)
血中ビリルビン増加	1 (0.25)	0 (0.00)
肝性脳症	1 (0.25)	1 (0.25)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.25)	0 (0.00)
肝酵素異常	1 (0.25)	0 (0.00)
肝機能検査値上昇	1 (0.25)	0 (0.00)
下痢、悪心等の消化器症状	162 (41.22)	10 (2.54)
下痢	122 (31.04)	4 (1.02)
悪心	35 (8.91)	0 (0.00)
嘔吐	12 (3.05)	0 (0.00)
腹痛	3 (0.76)	0 (0.00)
口内炎	3 (0.76)	0 (0.00)
軟便	3 (0.76)	0 (0.00)
腹部不快感	2 (0.51)	0 (0.00)
腹部膨満	2 (0.51)	0 (0.00)
便秘	2 (0.51)	0 (0.00)
胃炎	2 (0.51)	0 (0.00)
上部消化管出血	2 (0.51)	1 (0.25)
上腹部痛	1 (0.25)	0 (0.00)
出血性腸憩室	1 (0.25)	1 (0.25)
腸炎	1 (0.25)	0 (0.00)
出血性胃潰瘍	1 (0.25)	1 (0.25)
胃腸出血	1 (0.25)	1 (0.25)
口唇腫脹	1 (0.25)	0 (0.00)
膵炎	1 (0.25)	1 (0.25)
腸壁気腫症	1 (0.25)	1 (0.25)
血小板減少	6 (1.53)	2 (0.51)
血小板数減少	6 (1.53)	2 (0.51)
ネフローゼ症候群	4 (1.02)	0 (0.00)
蛋白尿	4 (1.02)	0 (0.00)

MedDRA/J version 27.0