

**オフエブ[®]カプセル 100 mg
オフエブ[®]カプセル 150 mg
に係る
医薬品リスク管理計画書**

本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あります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を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

オフエブカプセル 100 mg, オフエブカプセル 150 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
製造販売業者	日本ベーリンガーインゲルハイム 株式会社	薬効分類	87399
提出年月		令和2年6月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
下痢, 悪心等の消化器症状	4	間質性肺炎	11	該当なし	19
肝機能障害	6	重篤な皮膚障害	12		
血栓塞栓症	7	出血	14		
血小板減少	9	顎骨壊死	15		
消化管穿孔	9	創傷治癒遅延	17		
		中等度又は高度の肝機能障害 (Child Pugh B, C) 患者への 投与	18		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性					20

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	21
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (特発性肺線維症)	21
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)	22
市販直後調査 (全身性強皮症に伴う間質性肺疾患)	22
特定使用成績調査 (長期投与) (進行性線維化に伴う間質性肺疾患)	23
市販直後調査 (進行性線維化に伴う間質性肺疾患)	24
進行性線維化に伴う間質性肺疾患 (PF-ILD) 患者を対象に, ニンテダニブの長期的な安全性を検討する製造販売後臨床試験	24
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 (特発性肺線維症)	26

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	27
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供 (全身性強皮症に伴う間質性肺疾患)	27
市販直後調査による情報提供 (進行性線維化に伴う間質性肺疾患)	27
医療関係者向け資材 (オフエブ適正使用ガイド) (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) の作成と提供	27
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 (特発性肺線維症の患者さん, 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者さん, 進行性線維化に伴う間質性肺疾患の患者さん)	28

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年6月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都品川区大崎 2-1-1 ThinkPark Tower
氏 名：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
代表取締役 医薬事業ユニット統括社長 青野 吉晃

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2015年7月3日	薬効分類	87399
再審査期間	① 10年 ② 10年 ③ <u>5年10カ月</u>	承認番号	カプセル 100mg 22700AMX00693000 カプセル 150mg 22700AMX00694000
国際誕生日	2014年10月15日		
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	ニンテダニブエタンスルホン酸塩		
含量及び剤型	1カプセル中にニンテダニブとして 100 mg, 150 mg を含有		
用法及び用量	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。		
効能又は効果	① 特発性肺線維症 ② 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 ③ <u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患</u>		

承認条件	<ol style="list-style-type: none"> 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。 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。（上記効能又は効果①が対象）
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2015年7月3日承認：特発性肺線維症 ・ 2019年12月20日承認事項一部変更承認：全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 ・ 2020年5月29日承認事項一部変更承認：進行性線維化を伴う間質性肺疾患

変更の履歴

前回提出日

令和 2 年 1 月 16 日提出

変更内容の概要：

- ① 「品目の概要」の「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」の効能・効果追加に関する追記。
- ② 「1.1 安全性検討事項」の「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」，「間質性肺炎」，「重篤な皮膚障害」，「出血」及び「顎骨壊死」の重要な特定されたリスク又は重要な潜在的なリスクとした理由に，第Ⅲ相国際共同試験（1199.247 試験）の結果を追記
- ③ 「1.1 安全性検討事項」の「肝機能障害」の追加の医薬品安全性監視活動として「特定使用成績調査（進行性線維化を伴う間質性肺疾患）」を追記
- ④ 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に「市販直後調査（PF-ILD）」，「特定使用成績調査（進行性線維化を伴う間質性肺疾患）」及び「進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象に，ニンテダニブの長期的な安全性を検討する製造販売後臨床試験」を追記
- ⑤ 「4.リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」に「進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）」に係る活動を追記
- ⑥ 「5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」内の実施状況及び「7.添付資料」を更新
- ⑦ 「4.リスク最小化計画の概要」，「5.3 リスク最小化計画の一覧」の資材名を更新

変更理由：

- ①~⑤⑦ 「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」の効能・効果追加のため
- ⑥ 本変更届提出日時点での情報に更新したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
下痢, 悪心等の消化器症状	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）で，器官別大分類において本剤群の 76.5%（488/638 名）及びプラセボ群の 39.7%（168/423 名）に胃腸障害が報告された（重篤な有害事象は，本剤群 3.0%（19/638 名），プラセボ群 1.7%（7/423 名））。そのうちプラセボ群より本剤群で多く認められた有害事象は，下痢 62.4%（398/638 名），悪心 24.5%（156/638 名），嘔吐 11.6%（74/638 名），腹痛 8.8%（56/638 名）及び上腹部痛 6.4%（41/638 名）であった。同試験の日本人患者（126 名）では，本剤群の 89.5%（68/76 名）及びプラセボ群の 40.0%（20/50 名）に胃腸障害が報告された。そのうちプラセボ群より本剤群で多く認められた有害事象は，下痢 75.0%（57/76 名），悪心 19.7%（15/76 名），嘔吐 13.2%（10/76 名），便秘 13.2%（10/76 名），上腹部痛 6.6%（5/76 名），腹痛 5.3%（4/76 名）及び胃炎 5.3%（4/76 名）であった。</p> <p>全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.214 試験）で，器官別大分類において本剤群の 88.2%（254/288 名）及びプラセボ群の 56.9%（164/288 名）に胃腸障害が報告された（重篤な有害事象は，本剤群 3.8%（11/288 名），プラセボ群 1.7%（5/288 名））。そのうちプラセボ群より本剤群で多く認められた有害事象は，下痢 75.7%（218/288 名），悪心 31.6%（91/288 名），嘔吐 24.7%（71/288 名）であった。同試験の日本人患者では，器官別大分類において本剤群の 97.1%（33/34 名）及びプラセボ群の 50.0%（18/36 名）に胃腸障害が報告された。そのうちプラセボ群より本剤群で多く認められた有害事象は，下痢 82.4%（28/34 名），悪心 20.6%（7/34 名），嘔吐 20.6%（7/34 名）及び腹部不快感 5.9%（2/34 名）であった。</p>

進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247 試験）で、器官別大分類において本剤群の 80.7%（268/332 名）及びプラセボ群の 45.0%（149/331 名）に胃腸障害が報告された。（重篤な有害事象は、本剤群 3.0%（10/332 名）、プラセボ群 1.2%（4/331 名））。そのうちプラセボ群より本剤群で多く認められた主な有害事象は、下痢 66.9%（222/332 名）、悪心 28.9%（96/332 名）、嘔吐 18.4%（61/332 名）、腹痛 10.2%（34/332 名）、及び上腹部痛 9.0%（30/332 名）であった。同試験の日本人集団で器官別大分類において本剤群の 94.2%（49/52 名）及びプラセボ群で 46.4%（26/56 名）に胃腸障害が報告された。そのうちプラセボより群より本剤群で多く認められた有害事象は、下痢 78.8%（41/52 名）、悪心 28.8%（15/52 名）、嘔吐 15.4%（8/52 名）、痔核 7.7%（4/52 名）、口内炎 7.7%（4/52 名）、上腹部痛 5.8%（3/52 名）、及び胃炎 5.8%（3/52 名）であった。いずれの試験においても、重篤な事象も発現していること、高い頻度で発現する有害事象であることから、下痢及び悪心等の消化器症状は重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症）
 2. 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）

【選択理由】

速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成、配布
 2. 患者向け資材の作成、配布

【選択理由】

早期に下痢、悪心等の消化器症状に対処することで、本剤による治療が継続できるように、医療関係者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供し、本剤使用上の注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.32試験及び1199.34試験）で、本剤群の13.6%（87/638名）及びプラセボ群の2.6%（11/423名）に有害事象として肝酵素上昇が認められ、同試験における日本人患者（126名）では、本剤群の39.5%（30/76名）及びプラセボ群の8.0%（4/50名）に有害事象として肝酵素上昇が認められた。

また、同試験で、本剤群の1.6%（10/638名）及びプラセボ群0.2%（1/423名）に、肝不全、肝線維症、肝硬変、及びその他肝損傷（SMQを適用）に分類される注目すべき有害事象が認められた。同様の日本人集団解析では、本剤群2.6%（2/76名）及びプラセボ群0%（0/50名）であった。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.214試験）で、本剤群の13.2%（38/288名）及びプラセボ群の3.1%（9/288名）に有害事象として肝酵素上昇が認められ、同試験の日本人患者（70名）では、本剤群の11.8%（4/34名）及びプラセボ群の2.8%（1/36名）に有害事象として肝酵素上昇が認められた。

また、本剤群の3.8%（11/288名）及びプラセボ群の1.0%（3/288名）に肝不全、肝線維症、肝硬変及びその他の肝細胞障害（SMQを適用）に分類される注目すべき有害事象が認められた。同様の日本人集団解析では、本剤群の20.6%（7/34名）及びプラセボ群2.8%（1/36名）であった。

進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247試験）で、本剤群の22.6%（75/332名）及びプラセボ群の5.7%（19/331名）に有害事象として肝酵素上昇が認められ、同試験の日本人患者（108名）では、本剤群の44.2%（23/52名）及びプラセボ群の5.4%（3/56名）に有害事象として肝酵素上昇が認められた。また、本剤群の5.1%（17/332名）及びプラセボ群の1.2%（4/331名）に肝機能異常及び薬物性肝障害が含まれる「肝不全」（SMQを適用）に分類される注目すべき有害事象が認められた。同様の日本人集団解析では、本剤群の13.5%（7/52名）及びプラセボ群の0%（0名）であった。なお、臨床的な肝不全（基本語）の発現はなかった。

重篤な事象も発現していること、高い頻度で発現する有害事象であることから重要な特定されたリスクとした。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症） 2. <u>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）</u> <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をすることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>
<p>血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.32 試験及び1199.34 試験）で、本剤群の 3.8%（24/638 名）及びプラセボ群の 2.4%（10/423 名）に塞栓症及び血栓症に分類される有害事象が報告されている。静脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は投与群間で同様（本剤群 1.1%，プラセボ群 1.2%）であったが、動脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は本剤群で高かった（本剤群 2.5%，プラセボ群 0.7%）。</p> <p>全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.214 試験）で、静脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は本剤群 1.4%，プラセボ群 1.0%，動脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は本剤群 0.7%，プラセボ群 0.7%であった。</p>

<p><u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247 試験）で、動脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は本剤群 0.9%、プラセボ群 0.9%、静脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は本剤群 0.9%、プラセボ群 1.5%、そのうち深部静脈塞栓症の発現割合は本剤群 0.6%、プラセボ群 0.3%であった。</u></p> <p>また、本剤と同様に血管新生阻害作用を有するスニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩及び VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ（遺伝子組換え）では、癌患者を対象とした臨床試験において血栓・塞栓関連事象の発現が認められている。</p> <p>以上より、血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症） <p>【選択理由】</p> <p>速やかに網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をすることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>

血小板減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247試験）</u>で、本剤群で0.3%（1/332名）及びプラセボ群で0.6%（2/331名）に血小板減少症に分類される注目すべき有害事象が認められた。</p> <p><u>特発性肺線維症の国内製造販売後に血小板減少の報告があり、出血に至った重篤な症例も報告されていることから、血小板減少を重要な特定されたリスクとした。</u></p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症） <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>
消化管穿孔	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.32試験及び1199.34試験）で、本剤群の0.3%（2/638名）及びプラセボ群の0%（0/423名）に消化管穿孔に分類される有害事象が報告されている。</p> <p>全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.214試験）で、消化管穿孔に分類される有害事象は、本剤群の0%（0/288名）及びプラセボ群の0.3%（1/288名）であった。</p> <p><u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247試験）</u>で、消化管穿孔に分類される有害事象は、0%（0/332名）及びプラセ</p>

<p>ボ群の0.3%（1/331名）に消化管穿孔に分類される有害事象が報告された。いずれも、<u>肛門膿瘍（PT）で非重篤な有害事象であった。</u></p> <p>また、本剤と同様にVEGFRを介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤（ベバシズマブ（遺伝子組換え）、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩）を投与された癌患者において消化管穿孔が報告されている。</p> <p>以上より、消化管穿孔を重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症） <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。さらに、集積した安全性情報を適切に評価し、追加の医薬品安全性監視活動の必要性について検討する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け資材及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をすることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>

重要な潜在的リスク

間質性肺炎

重要な潜在的リスクとした理由：

特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）では、間質性肺疾患の報告はなかった。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.214 試験）で、原疾患である SSc-ILD の悪化も含まれているものの、間質性肺疾患（基本語）の有害事象が本剤群 4.5%、プラセボ群 3.1%に報告された。

進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247 試験）における間質性肺疾患（基本語）の有害事象の発現割合は本剤群（4.8% [16/332 名]）、プラセボ群（11.8% [39/331 名]）であった。

非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験では、間質性肺疾患の発現割合は、試験 1199.13 では本剤群 1.4%、プラセボ群 0.8%、試験 1199.14 では本剤群 0.6%、プラセボ群 0.8%であった。なお、当該試験における本剤の投与量は 200 mg1 日 2 回であり、すべての患者が試験 1199.13 ではドセタキセル、試験 1199.14 ではペメトレキセドとの併用療法を行っていた。

以上より、間質性肺炎を重要な潜在的なリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症）

【選択理由】

速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起を行う。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し，また，集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで，本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>
<p>重篤な皮膚障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.32 試験及び1199.34 試験）で，発疹（Rash）に分類される注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群 6.9%（44/638 名），プラセボ群 9.0%（38/423 名）であり，同様の日本人集団解析では，本剤群 7.9%（6/76 名），プラセボ群 20.0%（10/50 名）であった。</p> <p>全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.214 試験）で，本剤群 4.2%（12/288 名），プラセボ群 3.1%（9/288 名）であり，同試験の日本人患者では，本剤群 2.9%（1/34 名），プラセボ群 0%（0/36 名）であった。</p> <p><u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247 試験）で，発疹（Rash）に分類される注目すべき有害事象の発現割合は，本剤群 4.2%（14/332 名），プラセボ群 3.3%（11/331 名）であり，同様の日本人集団解析では，5.8%（3/52 名），プラセボ群 1.8%（1/56 名）であった。</u></p> <p>いずれの試験においても，重篤な発疹や光線過敏性皮膚障害を示す有害事象の報告は認められなかったが，本剤と同様に血管新生阻害作用を有する一部の薬剤では，癌患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚及び皮下組織障害の発現が認められている。</p> <p>以上より，重篤な皮膚障害を重要な潜在的リスクとした。</p>

<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症） <p>【選択理由】</p> <p>速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な皮膚障害の発現は認められていないため、通常のリスク最小化活動として、添付文書への記載はしない。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>

出血

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤と同様に VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤（ベバシズマブ（遺伝子組換え）、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩）では出血リスクの上昇が知られており、VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害することにより血小板と内皮細胞の恒常性が破綻することにより発現すると考えられている（Verheul HMW et al. *Nat Rev Cancer*. 7: 475-485, 2007）。出血リスクのある患者（遺伝的な出血素因を有する患者、高用量の抗凝固剤治療を行っている患者）が除外された、特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）では、本剤群の 10.3%（66/638 名）及びプラセボ群の 7.8%（33/423 名）で出血に分類される有害事象が認められた。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.214 試験）で、本剤群の 11.1%（32/288 名）及びプラセボ群の 8.3%（24/288 名）で出血に分類される有害事象が認められた。

特発性肺線維症（IPF）患者の試験同様に、出血リスクのある患者（遺伝的な出血素因を有する患者、高用量の抗凝固剤治療を行っている患者）が除外された、進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247 試験）で、本剤群の 11.1%（37/332 名）及びプラセボ群 12.7%（42/331 名）で出血に分類される有害事象が認められた。

いずれの試験においても、大多数の事象は非重篤であり、もっとも多く報告されたのは鼻出血であった。

以上より、発現に注意が必要な事象であることから、出血を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症）

【選択理由】

速やかで網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、市販直後調査や当該事象を重点調査項目として実施する特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成，配布 2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し，また，集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで，本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>
顎骨壊死	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.32 試験及び1199.34 試験）及び全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.214 試験）及び進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247 試験）で，顎骨壊死又は骨壊死は報告されていないが，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。</p> <p>以上より，顎骨壊死を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症） <p>【選択理由】</p> <p>速やかに網羅的な情報収集を目的とし，通常 of 医薬品安全性監視活動に加え，特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療関係者向け資材の作成，配布2. 患者向け資材の作成，配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し，また，集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで，本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。</p>

創傷治癒遅延

重要な潜在的リスクとした理由：

VEGFR 阻害作用を有する薬剤において創傷治癒の遅延リスクが認められていること、VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害することにより血小板と内皮細胞の恒常性が破綻することにより発現すると考えられている（Verheul HMW et al. *Nat Rev Cancer*. 7: 475-485, 2007）。

以上より、発現に注意が必要な事象であることから、創傷治癒遅延を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症）

【選択理由】

速やかに網羅的な情報収集を目的とし、通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査等を通じて情報を収集する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成，配布
 2. 患者向け資材の作成，配布

【選択理由】

医療関係者向け及び患者向け資材を用いて情報提供し、また、集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで、本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。

中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与

重要な潜在的リスクとした理由：

いずれの効能・効果の承認時までの臨床試験では肝機能障害のある患者（AST又はALTが基準値上限の1.5倍を超える患者，ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超える患者）は除外されており，中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）を有する患者におけるニンテダニブの有効性・安全性は検討されていない。

また，肝障害（Child Pugh A, B）を有する患者を対象とした海外の第I相試験

（1199.200）において，健康成人と比較してニンテダニブ100mg単回投与時に軽度肝障害（Child Pugh A）を有する患者では， C_{max} とAUCが2.2倍高くなり，中等度肝障害（Child Pugh B）を有する患者では， C_{max} が7.6倍，AUCが8.7倍高くなることが示された。中等度及び高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）のある患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き，使用は避けることとされており，投与した場合は，血中濃度の過度な上昇による重篤な副作用の発現が否定できない。

以上より，中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（特発性肺線維症）

【選択理由】

当該情報に関して，市販後使用実態下での情報を入手した場合，評価を行い，必要に応じて適切な安全確保措置を行う必要があると考えられるため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として，添付文書の使用上の注意の項に記載し注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成，配布

【選択理由】

医療関係者向け資材を用いて情報提供し，また，集積検討結果に基づいて適切な対応をとることで，本剤使用における注意喚起並びに適正使用の推進を実施する必要があるため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

有効性に関する検討事項	
使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 長期の使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（特発性肺線維症）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期の使用実態下における有効性の検討を目的とし，安全性に関する評価を行うとともに，有効性に関する情報を収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（特発性肺線維症）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：下痢，悪心等 of 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</p> <p>重要な潜在的リスク：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 of 肝機能障害（Child Pugh B, C）患者への投与</p> <p>【目的】</p> <p>特発性肺線維症 of 患者を対象に，使用実態下における本剤 of 安全性及び有効性を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査方法：全例調査</p> <p>登録期間：本剤 of 販売開始日から承認条件が解除される日まで*</p> <p>調査期間：本剤 of 販売開始日から 2021 年 6 月 30 日（予定）まで</p> <p>観察期間：本剤投与開始後 104 週間</p> <p>* 調査票記入対象症例は，2017 年 10 月 15 日までに本剤 of 投与を開始した症例及び調査依頼者が調査票記入を必要と判断した症例とする。2017 年 10 月 16 日以降に本剤 of 投与を開始した症例については，承認条件が解除されるまでの間は症例登録のみ継続する。詳細な情報 of 入手が必要となった場合は調査票に記入を依頼する。</p> <p>予定症例数：1000 例（安全性解析対象症例として）</p> <p>例数設定 of 根拠：実施可能性を踏まえて予定例数を 1000 例と設定する。なお，当該設定においては 0.3% of 発現頻度 of 事象を 95% 以上 of 確率で 1 例以上検出できる精度を有する。また，国際共同第 III 相試験 2 試験 of 併合データにおいて，AST 又は ALT of 基準値上限 of 5 倍以上 of 増加が発現した割合は 2.2% であり，閾値を 2.2% とすると，仮に真 of 発現リスクが閾値 of 2 倍以上であっても閾値 4.4% に対する検出力が 90% 以上となるように推定精度を担保した上で，当該事象 of 発現を確認するためには 626 例が必要と算出される。</p> <p>重点調査項目：下痢，悪心等 of 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</p>	

	<p>【実施計画の根拠】 使用実態下における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する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目になる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
<p>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）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：下痢，悪心等の消化器症状</p> <p>【目的】 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者を対象として、本剤の使用実態下における長期使用時の安全性の検討及び有効性の把握を目的とする。</p> <p>【実施計画】 調査方法：連続調査方式 登録期間：2020年4月から2年（予定） 調査期間：2020年4月から4年3カ月（予定） 観察期間：本剤投与開始後104週間</p> <p>予定症例数：500例（安全性解析対象症例として） 例数設定の根拠：第Ⅲ相国際共同試験（1199.214試験）の患者集団で確認された治験薬との因果関係が否定できない重篤な「胃腸障害（器官別大分類）」が発現した割合はニンテダニブ群で1.0%（3/288例）であり、プラセボ群では発現していなかった。また日本人患者集団では、上記の事象は発現していなかった。日本人患者集団において治験薬との因果関係が否定できない重篤な「胃腸障害（器官別大分類）」の発現を確認するため、全体集団で確認された発現割合を閾値（1.0%）とし、仮に真の発現リスクが閾値の3倍以上であっても閾値3.0%に対する検出力が90%以上となるように推</p>

	<p>定精度を担保した上で、当該事象の発現を確認するためには 428 例が必要と算出される。脱落を考慮し、安全性解析対象症例数として 500 例と設定する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>使用実態下における本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性に関するデータを早期に収集する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目になる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
市販直後調査（全身性強皮症に伴う間質性肺疾患）	
	<p>実施時期：全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の承認から 6 カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 カ月以内</p>
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）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p><u>重要な特定されたリスク：肝機能障害</u></p> <p>【目的】</p> <p><u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者を対象に、使用実態下における本剤の長期使用時の安全性の検討及び適正使用状況を把握する。</u></p> <p>【実施計画】</p> <p><u>調査方法：連続調査方式</u></p> <p><u>登録期間：2020 年 10 月から 2 年間（予定）</u></p> <p><u>調査期間：2020 年 10 月から 4 年 3 カ月（予定）</u></p> <p><u>観察期間：本剤投与開始後 104 週間</u></p> <p><u>調査対象：進行性線維化を伴う間質性肺疾患と診断され、かつ本剤を初めて服用する患者</u></p> <p><u>（除外：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）</u></p> <p><u>予定症例数：400 例（安全性解析対象症例として 354 例）</u></p>

	<p><u>例数設定の根拠</u>：安全性検討事項として、重要な特定されたリスクである肝機能障害を設定し、本調査の調査予定例数として Grade 3 以上の肝機能障害を対象とした。</p> <p><u>有害事象共通用語規準 (CTCAE) version 4 における AST 又は ALT の基準は、Grade 3 は基準値上限の 5 倍から 20 倍、Grade 4 は基準値上限の 20 倍超とされている。第 III 相国際共同試験 (1199.247 試験) の日本人患者集団で確認された 52 週時までの AST 又は ALT の基準値上限の 5 倍以上の増加が発現した割合は 3.8% (2/52 例) であり、閾値を 3.8%、仮に真の発現リスクが閾値の 2 倍であった場合 (7.6%)、有意水準両側 5%、検出力が 90% 以上となるように症例設計をすると、354 例が必要と算出される。安全性解析対象症例として 354 例確保するために、登録症例として 400 例を予定する。</u></p> <p><u>【実施計画の根拠】</u></p> <p><u>使用実態下における本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性に関するデータを早期に収集する。</u></p> <p><u>【節目となる予定の時期及びその根拠】</u></p> <p><u>安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</u></p> <p><u>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</u></p> <p><u>節目になる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。</u> • <u>新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。</u> • <u>新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。</u>
	<p><u>市販直後調査 (進行性線維化を伴う間質性肺疾患)</u></p>
	<p><u>実施時期</u>：進行性線維化を伴う間質性肺疾患の承認から 6 カ月間</p> <p><u>評価、報告の予定時期</u>：調査終了から 2 カ月以内</p>
	<p><u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD) 患者を対象に、ニンテダニブの長期的な安全性を検討する製造販売後臨床試験</u></p>
	<p><u>【目的】</u></p> <p><u>第 III 相試験 1199.247 試験を完了 (治験薬投与を早期中止していない) した進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD) 患者を対象に、ニンテダニブの長期経口投与時の忍容性及び安全性を検討する。</u></p> <p><u>承認時までに治験として実施していた本試験を、承認後に製造販売後臨床試験に切り替えるものである。</u></p>

【実施計画】

試験方法：非盲検，多施設共同，非盲検延長試験

患者数（投与継続中の患者）：436名（日本人は65名）承認取得時356名（日本人は52名）

対象疾患：進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）

主な選択基準：第 III 相試験 1199.247 試験を完了（治験薬投与を早期中止していない）した患者

ICH-GCP 及び各国の規制に準拠した文書による同意が得られている患者

被験薬：ニンテダニブ

用量：150 mg 1 日 2 回（300 mg/日）又は 100 mg 1 日 2 回（200 mg/日）

投与方法：経口投与

投与期間：96 週間以上

安全性の評価：試験中の全有害事象の発現割合

【実施計画の根拠】

本治験は，第 III 相試験（1199.247 試験）の非盲検継続投与試験である。第 III 相試験（1199.247 試験）での投与期間は限られていることから，PF-ILD 患者でのニンテダニブの長期投与時の忍容性及び安全性を検討する。

1199.247 試験の初回データベースロックで入手可能なデータで，本剤の有効性及び安全性を確認し，PF-ILD 患者に対するニンテダニブのリスクベネフィットを評価した。結果，ニンテダニブの継続投与が妥当と判断され，非盲検下でのニンテダニブの長期投与機会を患者に提供することが妥当であると判断した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

節目となる時期：試験終了時

その根拠：試験結果を解析し，試験終了後に総括報告書を作成するため

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目になる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の可否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項の有無を含めて，医薬品安全性監視計画の変更可否について検討を行う

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（特発性肺線維症）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動の「特定使用成績調査（特発性肺線維症）」を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供・注意喚起，患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（全身性強皮症に伴う間質性肺疾患）	
	実施時期：全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の承認から6カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2カ月以内
市販直後調査による情報提供（進行性線維化を伴う間質性肺疾患）	
	実施時期：進行性線維化を伴う間質性肺疾患の承認から6カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2カ月以内
医療関係者向け資材（オフエブ適正使用ガイド）（特発性肺線維症，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患， <u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患</u> ）の作成と提供	
	<p>【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</p> <p>【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，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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時及び本資材の改訂時にMR 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。 <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告書提出時点等において，製造販売後に得られた安全性情報に基づき，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，薬剤性間質性肺炎，重篤な皮膚障害，出血，顎骨壊死，創傷治癒遅延の発現状況を評価する。肝機能障害患者への適正使用の状況を確認する。この結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p>

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（特発性肺線維症の患者さん，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者さん，進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者さん）

【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

【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，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。

【具体的な方法】

- ・納入時及び本資材の改訂時にMR 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。

【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

安全性定期報告書提出時点等において，製造販売後に得られた安全性情報に基づき，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，薬剤性間質性肺炎，重篤な皮膚障害，出血，顎骨壊死，創傷治癒遅延の発現状況を評価する。この結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（特発性肺線維症）	該当せず	販売開始から6カ月後	終了	作成済（2016年4月提出）
市販直後調査（全身性強皮症に伴う間質性肺疾患）	該当せず	承認事項一部変更承認から6カ月後	実施中	調査終了から2カ月以内
市販直後調査（進行性線維化を伴う間質性肺疾患）	該当せず	承認事項一部変更承認から6カ月後	実施中	調査終了から2カ月以内
特定使用成績調査（特発性肺線維症）	1000例	安全性定期報告時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時
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）	500例	安全性定期報告時	実施中	調査終了後の安全性定期報告時
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）	400例（安全性解析対象症例として354例）	安全性定期報告時	承認時以降実施予定	調査終了後の安全性定期報告時

特発性肺線維症患者（IPF）を対象に、オフェブカプセルを長期間経口投与したときの安全性を検討する製造販売後臨床試験	ニンテダニブ 150mg 1日2回投与群：約 600 名 ニンテダニブ 100mg 1日2回投与群：約 150 名 （承認時点での投与継続中の日本人は 44 名）	安全性定期報告時 日本人データカットオフ時	実施終了	提出済み （2019 年 1 月提出）
特発性肺線維症患者を対象に、ピルフェニドン治療に加えオフェブカプセルを長期投与した際の、忍容性、安全性を検討する製造販売後臨床試験	約 20 名 （承認時点での投与継続例は 6 名）	安全性定期報告時 治験総括報告書の補遺作成時	実施終了	提出済み （2018 年 1 月提出）
FVC の軽度障害が認められる特発性肺線維症患者を対象に、細胞外マトリックスのターンオーバーによるバイオマーカーの変化に対するニンテダニブの効果を検討する製造販売後臨床試験	患者数：約 490 名を登録（スクリーニング）：日本人は 42 名 約 350 名を組み入れ（ランダム化割付け）：日本人は 30 名 ニンテダニブ群：117 名 プラセボ群：233 名	安全性定期報告時 試験終了時	実施終了	提出済み （2020 年 1 月提出）
<u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象に、ニンテダニブの長期的な安全性を検討する製造販売後臨床試験</u>	<u>患者数：436 名（日本人は 65 名）承認取得時 356 名（日本人は 52 名）</u>	<u>安全性定期報告時試験終了時</u>	<u>実施中</u>	<u>試験終了後</u>

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

追加の医薬品安全性 監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (特発性肺線維 症)	1000 例	調査終了時	実施中	調査終了後の 安全性定期報 告時
FVC の軽度障害が 認められる特発性 肺線維症患者を対 象に、細胞外マト リックスのターン オーバーによるバ イオマーカーの変 化に対するニンテ ダニブの効果を検 討する製造販売後 臨床試験	患者数：約 490 名 を登録（スクリー ニング）：日本人 は 42 名 約 350 名を組み入 れ（ランダム化割 付け）：日本人は 30 名 ニンテダニブ群： 117 名 プラセボ群：233 名	安全性定期報告時 試験終了時	実施終了	提出済み (2020 年 1 月 提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供・注意喚起，患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査に基づく情報提供 (特発性肺線維症)	販売開始から6カ月間	終了
市販直後調査に基づく情報提供 (全身性強皮症に伴う間質性肺疾患)	承認事項一部変更承認から6カ月後	実施中
市販直後調査に基づく情報提供 (<u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患</u>)	<u>承認事項一部変更承認から6カ月後</u>	<u>実施中</u>
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 (特発性肺線維症，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患， <u>進行性肺線維化を伴う間質性肺疾患</u>)	安全性定期報告書提出時点	実施中
患者向け資材 (オフエブを服用される患者さんへ) の作成と提供 (特発性肺線維症の患者さん，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者さん， <u>進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者さん</u>)	安全性定期報告書提出時点	実施中