

総合製品情報概要



チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤

劇薬 | 処方箋医薬品 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

オフェブ[®]

100mg

カプセル150mg

ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤

OFEV[®] Capsules 100mg・150mg

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 妊娠又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

● 本稿にて紹介する、特発性肺線維症患者を対象としたオフェブの臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験	1199.32試験：INPULSIS-1 試験
	1199.34試験：INPULSIS-2 試験

● 本稿にて紹介する、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象としたオフェブの臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験	1199.214試験：SENSCIS 試験
-----------	-----------------------

● 本稿にて紹介する、進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者を対象としたオフェブの臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験	1199.247試験：INBUILD 試験
-----------	-----------------------

Contents

開発の経緯	4
特徴（特性）	5
製品情報（Drug Information）	6
1. 警告	6
2. 禁忌	6
3. 組成・性状	6
4. 効能又は効果	7
5. 効能又は効果に関する注意	7
6. 用法及び用量	7
7. 用法及び用量に関する注意	7
8. 重要な基本的注意	8
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	8
10. 相互作用	9
11. 副作用	9
14. 適用上の注意	10
15. その他の注意	10
臨床成績	12
特発性肺線維症	
国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）：INPULSIS 試験	12
全身性強皮症に伴う間質性肺疾患	
国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）：SENSCIS 試験	28
進行性線維化を伴う間質性肺疾患	
国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）：INBUILD 試験	36
薬物動態	54
血中濃度	54
吸収	55
分布	56
代謝	57
排泄	58
腎機能障害患者における薬物動態	58
肝機能障害患者における薬物動態	58
高齢者における薬物動態	59
薬物間相互作用	60
薬効薬理	64
作用機序	64
薬理作用	66
安全性薬理試験及び毒性試験	76
安全性薬理試験	76
毒性試験	79
有効成分に関する理化学的知見	82
製剤学的事項	83
取扱い上の注意	84
包装	84
関連情報	84
主要文献	85
製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）	86

開発の経緯

オフェブ(一般的名称:ニンテダニブエタンスルホン酸塩)は、ベーリンガーインゲルハイム社が開発した、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) α 、 β 及び線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)1、2、3及び血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)を標的とする、低分子チロシンキナーゼ阻害剤です。オフェブはこれらの受容体のATP結合ポケットに競合的に結合し、特発性肺線維症、全身性強皮症に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の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害します。

オフェブの特発性肺線維症に対する臨床開発は2005年に開始されました。特発性肺線維症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(INPULSIS試験^{※1})が実施され、特発性肺線維症に対するオフェブの有効性及び安全性が示されました。この結果に基づき、海外では、2014年10月に米国食品医薬品局(FDA)より「特発性肺線維症(IPF)の治療」の適応で承認を受けました。欧州では2015年1月に欧州医薬品庁(EMA)より「成人の特発性肺線維症(IPF)の治療」の適応で承認を受けました。日本では、2010年より特発性肺線維症を対象とした国内第Ⅱ相試験を実施すると共に、2011年9月には希少疾病用医薬品の指定を受けました。さらに、国際共同第Ⅲ相試験であるINPULSIS試験に参加し、日本人患者に対する本剤の有効性と安全性が示されました。これらの試験を含む国内外の臨床試験結果をもとに、2015年7月に「特発性肺線維症」を効能又は効果として、承認を取得しました。

また、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(SENSCIS試験^{※2})が実施され、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対するオフェブの有効性及び安全性が示されました。この結果に基づき、海外では、2019年9月にFDAより「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患(SSc-ILD)を有する患者の呼吸機能の低下抑制」の適応で承認を受けました。欧州では2020年4月にEMAより「成人の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患(SSc-ILD)の治療」の適応で承認を受けました。日本では2019年3月に希少疾病用医薬品の指定を受け、2019年12月に「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」を効能又は効果として、承認を取得しました。

一部の間質性肺疾患(ILD)の患者では、臨床経過のある時点において進行性の線維化がみられるという共通のフェノタイプを示すことが知られています^①。このような慢性線維化性のILDを「進行性線維化を伴う間質性肺疾患(PF-ILD:progressive fibrosing interstitial lung disease)」として集団で捉え、国際共同第Ⅲ相試験(INBUILD試験^{※3})が実施され、進行性線維化を伴う間質性肺疾患に対するオフェブの有効性及び安全性が示されました。この結果に基づき、海外では、2020年3月にFDAより「Treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype (進行性線維化を伴う間質性肺疾患の治療)」の適応で承認を受けました。欧州では2020年7月にEMAより「adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype (成人の進行性線維化を伴う間質性肺疾患の治療)」の適応で承認を受けました。日本では2019年10月に一部変更承認申請を行い、2019年12月に優先審査品目に指定され、2020年5月に「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」を効能又は効果として、承認を取得しました。

※1 INPULSIS試験は同一デザインによる2つの大規模、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験(1199.32試験及び1199.34試験)です。

※2 SENS CIS試験は大規模、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験(1199.214試験)です。

※3 INBUILD試験は大規模、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験(1199.247試験)です。

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

特徴 (特性)

- 1 PDGFR α 、 β 及びFGFR 1、2、3及びVEGFR 1、2、3を標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害剤です (*in vitro*)。** ► (p.64~66)
- 2 肺線維芽細胞の増殖、遊走、形質転換を阻害し、肺線維化の抑制が示されました (*in vitro*、*in vivo*/マウス)。** ► (p.68~75)
- 3 INPULSIS試験の併合解析により、特発性肺線維症患者における呼吸機能低下をプラセボに対して有意に^{※4}抑制することが検証されました。**

※4 主要評価項目(検証的な解析項目): FVCの年間減少率 (mL/年),
p<0.0001 (ランダム係数回帰モデル) ► (p.12~26)
- 4 SENSCIS試験により、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者における呼吸機能低下をプラセボに対して有意に^{※5}抑制することが検証されました。**

※5 主要評価項目(検証的な解析項目): FVCの年間減少率 (mL/年),
p=0.04 (ランダム係数回帰モデル) ► (p.28~35)
- 5 INBUILD試験により、進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者における呼吸機能低下をプラセボに対して有意に^{※6}抑制することが検証されました。**

※6 主要評価項目(検証的な解析項目): FVCの年間減少率 (mL/年),
p<0.0001 (ランダム係数回帰モデル) ► (p.36~52)
- 6 1カプセル1日2回の経口投与製剤です。** ► (p.7)

7 安全性

重大な副作用:

重度の下痢 (3.0%)、肝機能障害 (2.1%)、血栓塞栓症 (静脈血栓塞栓 (頻度不明)、動脈血栓塞栓 (0.2%))、血小板減少 (0.2%)、消化管穿孔 (0.1%)、間質性肺炎 (頻度不明)、ネフローゼ症候群 (頻度不明)、動脈解離 (頻度不明)

主な副作用:

下痢 (56.1%)、悪心 (21.6%)、肝酵素上昇 (AST、ALT、ALP、 γ -GTP 上昇等) (12.2%)、嘔吐 (11.0%)、腹痛 (10.9%)

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

統計解析手法

INPULSIS試験

- ・ランダム係数回帰モデル: 投与群、性別、年齢、身長を固定効果 (併合解析では試験を追加)、患者効果 (切片と傾き) を変量効果としてランダム係数回帰モデルに含めた。

SENSCIS試験

- ・ランダム係数回帰モデル: 治療、抗トポイソメラーゼI抗体の状態及び性別をカテゴリカル変数の固定効果として、時間、ベースライン時の努力肺活量 (FVC)、年齢、身長、治療×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果として、患者個別の切片及び時間をランダム効果として含めた。

INBUILD試験

- ・ランダム係数回帰モデル: 投与群、高分解能CT (HRCT) パターン (全体集団の解析のみ)、ベースライン時のFVC、投与群×時間及びベースライン値×時間の交互作用を固定効果として、患者個別の切片及び時間をランダム効果として含めた。

製品情報 (Drug Information)

この製品情報 (Drug Information) は、2024年9月改訂 (第7版) の製品電子添文に基づいて作成しま

1. 警告

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オフェブカプセル 100mg	オフェブカプセル 150mg
有効成分	1カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩 120.4mg (ニンテダニブとして 100mg)	1カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩 180.6mg (ニンテダニブとして 150mg)
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ハードファット、大豆レシチン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	オフェブカプセル 100mg	オフェブカプセル 150mg
剤形	うすい橙色不透明の軟カプセル剤	褐色不透明の軟カプセル剤
内容物	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液
外形	 	 
長径	約 16.3mm	約 17.6mm
直径	約 6.2mm	約 7.1mm
重さ	約 441.96mg	約 626.76mg
識別コード	 100	 150

した。「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

5. 効能又は効果に関する注意

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

5.1 皮膚病変等の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。

〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉

5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること*。

* 製品電子添文「17. 臨床成績」についてはp.11を参照

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関する注意

〈効能共通〉

7.1 下痢、恶心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえ、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中止を検討すること。治療の中止後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ增量することができる。再投与又は增量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中止を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ增量することができる。再投与又は增量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。[8.1、11.1.2 参照]

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。[17.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]
- 8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]
- 8.3 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[11.1.7 参照]
- 8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者

血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。

9.1.2 出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者

出血リスクを助長する可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度及び高度の肝機能障害 (Child Pugh B、C) のある患者

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。使用する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害 (Child Pugh B) のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害 (Child Pugh C) のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2、8.1、16.6.1 参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害 (Child Pugh A) のある患者

肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。[7.2、8.1、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物（ラット、ウサギ）を用いた生殖発生毒性試験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。[2.1、9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-糖蛋白阻害剤 エリスロマイシン シクロスボリン等 [16.7.1 参照]	P-糖蛋白阻害剤との併用時は観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与の中止、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。	P-糖蛋白の阻害により本剤の曝露が上昇する可能性がある。 ケトコナゾールとの併用によりニンテダニブのAUCが約1.6倍、C _{max} が約1.8倍に上昇した。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等 [16.7.2 参照]	P-糖蛋白誘導剤との併用により、本剤の作用が減弱する可能性がある。P-糖蛋白誘導作用のない又は少ない薬剤の選択を検討すること。	P-糖蛋白の誘導により本剤の曝露が低下する可能性がある。 リファンピシンとの併用によりニンテダニブのAUCが約50%、C _{max} が約60%まで減少した。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢 (3.0%)

下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中止を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。[7.1 参照]

11.1.2 肝機能障害 (2.1%)

[7.2、8.1 参照]

11.1.3 血栓塞栓症 (静脈血栓塞栓 (頻度不明)、動脈血栓塞栓 (0.2%))

11.1.4 血小板減少 (0.2%)

血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。[8.2 参照]

11.1.5 消化管穿孔 (0.1%)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎 (頻度不明)

胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性の間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 ネフローゼ症候群 (頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.8 動脈解離 (頻度不明)

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある²⁾。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	1%以上5%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退、体重減少		
血管障害			高血圧	
胃腸障害	下痢（56.1%）、恶心（21.6%）、嘔吐（11.0%）、腹痛（10.9%）		便秘	虚血性大腸炎
肝胆道系障害	肝酵素上昇（AST、ALT、ALP、γ-GTP 上昇等）（12.2%）			高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症、脱毛症
神経障害			頭痛	
その他			出血	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

14.1.2 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミニピロ一包装^{注)}のまま調剤を行うことが望ましい。

注) 1アルミニピロ一包装中に28カプセル（14カプセル入りPTPシート×2）を含む。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 服薬を忘れた場合は、次の服薬スケジュール（朝又は夕方）から推奨用量で再開すること。

14.2.2 カプセルは嚥まずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明確ではないが、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（VEGFR）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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験で、ラットでは出血及び壊死を伴う切歯の破折が認められ、ラット及びサルでは、成長中の骨で骨端成長板の肥厚が認められた。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験 (抜粋)

〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉

17.1.4 國際共同第Ⅲ相試験(1199.247試験)

進行性線維化を伴う間質性肺疾患[†]患者663例(日本人108例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した。その結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表4のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた。ベースラインからのFVCの平均変化量の推移を図4に示す。

- [†]特発性肺線維症以外の間質性肺疾患と診断され、胸部HRCTでの線維化的広がりが肺全野の10%超で確認され、かつ医師により適切と考えられた疾患管理を行ったにもかかわらずスクリーニング前の24カ月以内において次のi)～iv)のいずれかの間質性肺疾患の進行性の基準を満たす患者を対象とした。
- i) %FVCの10%以上の減少(相対変化量)がみられる
 - ii) %FVCの5%以上、10%未満の減少(相対変化量)がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある
 - iii) %FVCの5%以上、10%未満の減少(相対変化量)がみられ、かつ、胸部画像上での線維化変化の増加がみられる
 - iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化変化の増加がみられる

表4 FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.247試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} (例数)	-80.8 [-110.4, -51.2](332)	-187.8 [-216.9, -158.6](331)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a), b)}	107.0 [65.4, 148.5] p<0.0001	
ベースライン(mL)	2340.1±740.2(332)	2321.1±728.0(331)
投与52週時(mL)	2271.8±783.0(265)	2157.8±733.0(274)
変化量(mL)	-75.1±250.8(265)	-181.1±220.0(274)

平均値±標準偏差(例数)

a)投与群、HRCTの画像パターン、ベースライン時のFVC(mL)、投与群と時間の交互作用及びベースライン時のFVCと時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

b)有意水準両側5%、全体集団及びHRCTで UIP様線維化パターンのみがみられる集団における本剤群とプラセボ群の比較について Hochberg法により仮説検定の多重性を調整

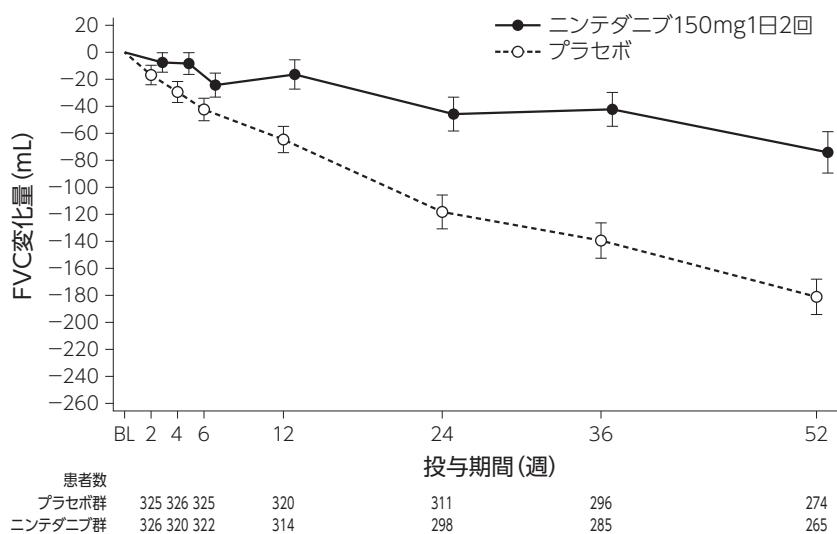


図4 ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移(平均値±標準誤差)

本試験の最終解析時における副作用発現割合は81.9%(272/332例)であった。主な副作用は、下痢214例(64.5%)、悪心82例(24.7%)及び嘔吐44例(13.3%)であった。

特発性肺線維症

国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）：INPULSIS試験 (INPULSIS-1試験、INPULSIS-2試験及び両試験の併合解析)³⁻⁷⁾

3) Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2014; 370 (22): 2071-2082. 本試験はベーリングガーイングルハイム社の支援により行われました。

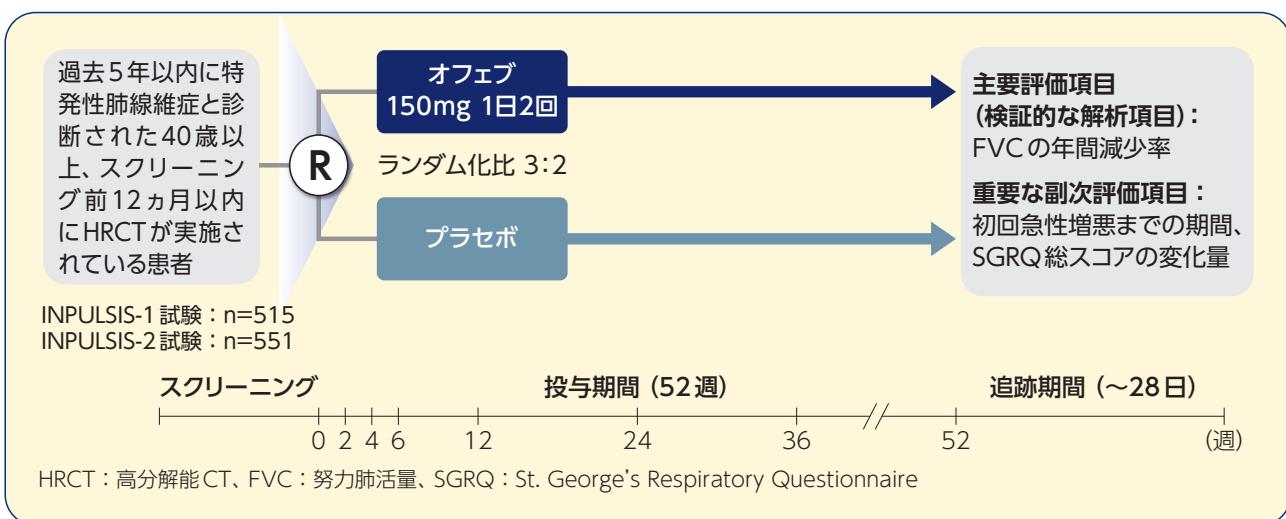
4) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.32試験）[承認時評価資料]

5) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.34試験）[承認時評価資料]

6) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（有効性の併合解析）[承認時評価資料]

7) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（安全性の併合解析）[承認時評価資料]

試験方法



【試験デザイン】ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

【実施地域】日本を含む24カ国、205施設

【目的】特発性肺線維症患者におけるオフェブ 150mg 1日2回、52週間投与時の有効性と安全性をプラセボを対照として検討する。

【対象】ランダム化までの過去5年以内に特発性肺線維症と診断された40歳以上の患者1,066例(日本人126例含む)

【方法】対象患者をオフェブ群あるいはプラセボ群に3:2の比率でランダムに割り付け、試験薬を52週間投与し、有効性と安全性を検討した(INPULSIS-1試験: 515例、INPULSIS-2試験: 551例)。用法・用量として150mgを1日2回投与した。なお、有害事象への対応として試験参加医師の判断で中断及び/又は100mg 1日2回への減量を一時的又は永続的に許容した。有害事象回復後は、150mg 1日2回への增量が推奨され、減量後4週間以内であれば增量が可能であった。

【選択基準】

- 文書による同意が得られている
- 40歳以上である
- ATS/ERS/JRS/ALATガイドライン(2011年)⁸⁾に基づき、ランダム化の5年以内に特発性肺線維症と診断されている

4. スクリーニング前12ヵ月以内にHRCTが実施されている
5. HRCT及び外科的肺生検（入手可能な場合）の診断基準に則り、放射線科専門医1名、病理専門医1名による中央判定により特発性肺線維症と確定診断（p.14参照）されている
6. ランダム化前の%FVCが50%以上である
7. ランダム化前の%Dlco（ヘモグロビンで補正）が30～79%である

【主要評価項目（検証的な解析項目）】FVCの年間減少率（mL/年）

【重要な副次評価項目】初回急性増悪までの期間（試験参加医師の報告）※¹

SGRQ総スコアの変化量

【副次評価項目】52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移、急性増悪例の割合、死亡率、死亡までの期間など

【解析計画】主要評価項目には、性別、年齢、身長を共変量としたランダム係数回帰モデル（ランダム切片・傾き）を用いた。重要な副次評価項目について、52週時におけるSGRQ総スコアの変化量には、ベースラインのSGRQ総スコアを共変量とした混合効果モデルによる反復測定法（MMRM）を用い、初回急性増悪までの期間では、log-rank検定を用いて解析し、ハザード比は性別、年齢、身長を共変量としたCox回帰モデルを用いて算出した。52週間のFVCの平均変化量の推移はMMRMを用いて推定した。プラセボ投与に対するオフェブ150mg 1日2回投与の優越性の検証では、検定の多重性を調整するため、主要評価項目及び2つの重要な副次評価項目において有意水準2.5%（片側検定）として階層手順を用いた。階層仮説検定の順位は、①FVCの年間減少率 ②SGRQ総スコアの変化量 ③急性増悪とした。有効性評価項目は試験毎の解析に加え、併合解析を行うことが事前に規定された。なお、階層検定手順は併合解析ではなく試験毎の解析のみで用いた。主要評価項目及び重要な副次評価項目における部分集団（サブグループ）※²解析は併合解析を行うことが事前に規定された。部分集団解析は、部分集団における治療効果の一貫性を検討するために実施された。主要評価項目及び重要な副次評価項目について、画像・病理診断を因子とする部分集団解析（蜂巣肺所見がなく外科的肺生検が得られていない集団と蜂巣肺所見があるか又は外科的肺生検によりIPFの診断が確定された集団）を承認申請時の当局（PMDA）からの指示に基づき事後的に実施した。

※1 すべての急性増悪は、事前に規定された感度解析として、盲検下で独立判定委員会により中央判定された

※2 部分集団 [ベースライン時の%FVC(70%超、70%以下)、SGRQ総スコア(40超、40以下)、低用量全身ステロイド療法の有無、気管支拡張剤の使用の有無、及び性別(男性、女性)、年齢(65歳以上、65歳未満)、人種(白人、アジア人)、喫煙歴の有無]

Dlco：肺拡散能、IPF：idiopathic pulmonary fibrosis、特発性肺線維症

【INPULSIS試験における特発性肺線維症の診断基準】

INPULSIS試験は、ATS/ERS/JRS/ALAT ガイドライン（2011年）⁸⁾が公表される前に試験実施計画書が作成されたため、特発性肺線維症の画像診断及び病理診断の基準はガイドライン中に示されているものとは若干異なります。

特に、選択基準として規定したHRCTの基準はガイドライン中に示されている「UIP」及び「possible UIP」とは一致していません。

本試験におけるHRCTに基づくUIPパターンとは、基準A、BかつC、又は基準AかつC、又は基準BかつCに合致するものとされました。

【INPULSIS試験におけるHRCTのUIP判定基準】

A	肺基底部及び末梢優位に明らかな蜂巣肺所見がみられる
B	肺基底部及び末梢優位の線維化に合致する網状影かつ牽引性気管支拡張の所見がみられる
C	特に結節影やコンソリデーションなどの特発性肺線維症として非典型的な所見がないこと、すりガラス陰影が認められる場合は、網状影よりも広汎でないこと

HRCTでUIPパターンに合致した場合、外科的肺生検が得られていなくても試験に参加できることとしました。HRCT（全例）及び外科的肺生検（可能な場合）は、中央判定され特発性肺線維症の診断が確定されました。外科的肺生検が得られていない場合は、HRCTで“UIPパターンに合致”と判定される必要がありました。HRCTで特別な原因を示唆する特徴的な所見が認められない線維化性肺疾患の場合は、“possible IPF”としました。HRCT所見で特発性肺線維症以外のびまん性肺疾患を強く確定診断できる場合は、“definitely not IPF”とみなし、HRCT所見のみの“possible IPF”と“definitely not IPF”は本試験には登録されませんでした。

外科的肺生検が得られている場合、ATS/ERS/JRS/ALAT ガイドライン（2011年）⁸⁾に基づいて病理組織像が確認されました。このような症例では、胸部HRCTの中央評価者1名と外科的肺生検の中央評価者1名の間で協議を行い特発性肺線維症の診断を確定しました。例えば、HRCTでは“possible IPF”と判定され外科的肺生検で“UIP”又は“probable UIP”と判定された場合には、両評価者間の協議により“IPFに合致”と判定されれば、登録対象になることが可能でした。

IPFに合致：

- ・HRCTにおいてUIPパターンが認められる（UIPパターンに合致）
- ・HRCTにおいてUIPパターンが認められない場合（possible IPF）は、外科的肺生検による病理組織学的パターンとの組み合わせ

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

患者背景

	オフェブ群 (n=638)	プラセボ群 (n=423)
年齢、歳、平均 (SD)	66.6 (8.1)	67.0 (7.9)
男性、n (%)	507 (79.5)	334 (79.0)
体重、kg、平均 (SD)	79.2 (16.6)	78.6 (16.5)
喫煙歴、n (%)		
喫煙歴なし	174 (27.3)	122 (28.8)
元喫煙者	435 (68.2)	283 (66.9)
喫煙者	29 (4.5)	18 (4.3)
小葉中心性肺気腫あり、n (%)	254 (39.8)	166 (39.2)
低用量全身ステロイド療法 ^{*1} 、n (%)	136 (21.3)	89 (21.0)
FVC		
%予測値、平均 (SD)	79.7 (17.6)	79.3 (18.2)
mL、平均 (SD)	2,713.5 (757.0)	2,727.7 (810.2)
DLco ^{*2} 、mmol/min/kPa、平均 (SD)	3.9 (1.2)	3.9 (1.2)
SGRQ総スコア ^{*3} 、点、平均 (SD)	39.5 (19.2)	39.6 (18.5)

*1 prednisone (本邦未承認) 15mg/日未満又は同等の薬剤で、スクリーニング前の8週間以上投与量が安定していた患者

*2 プラセボ群 n=422

*3 オフェブ群 n=624、プラセボ群 n=419

患者背景 (中央判定による特発性肺線維症診断結果)

	オフェブ群 (n=638)	プラセボ群 (n=423)
外科的肺生検あり、n (%)	144 (22.6)	85 (20.1)
画像診断 (中央判定)、n (%)		
UIP パターンに合致 ^{*1}		
基準A、BかつC	264 (41.4)	199 (47.0)
基準AかつC	62 (9.7)	42 (9.9)
基準BかつC	296 (46.4)	172 (40.7)
Possible IPF	16 (2.5)	10 (2.4)

※ 1 p.14 参照

なお、①UIP パターンに合致 (基準A、BかつC、又は基準AかつC、又は基準BかつCに合致) した患者の割合は 97.5%、②蜂巣肺所見あり (基準A、BかつC、又は基準AかつCに合致) の患者割合は 53.4%、③蜂巣肺所見なし (基準BかつCに合致) の患者割合は 44.1% であった

患者内訳

	オフェブ群	プラセボ群
ランダム化例、n	640	426
試験薬投与例、n (%)	638 (100)	423 (100)
投与中止例、n (%)	156 (24.5)	80 (18.9)
有害事象による投与中止例、n (%)	127 (19.9)	59 (13.9)
試験完遂例 ^{*2} 、n (%)	532 (83.4)	353 (83.5)

※ 2 規定来院日にすべて来院、又は試験薬を中止となった場合も 52 週時までの規定来院日にすべて来院した症例
死亡例は完遂例とみなさなかった

試験薬曝露及び投与状況

	オフェブ群 (n=638)	プラセボ群 (n=423)
試験薬の曝露期間平均値、月 (SD)	10.29 (3.37)	10.83 (2.82)
用量強度 ^{※3} 平均値、% (SD)	93.68 (11.26)	98.94 (4.47)
用量の減量を経験した患者、n (%)	178 (27.9)	16 (3.8)
治療の中止を経験した患者、n (%)	151 (23.7)	42 (9.9)

※ 3 投与期間中に実際に投与された試験薬の量 / 投与期間中を通じて、又は試験薬投与中止時まで 150mg を 1 日 2 回投与された場合の試験薬の量

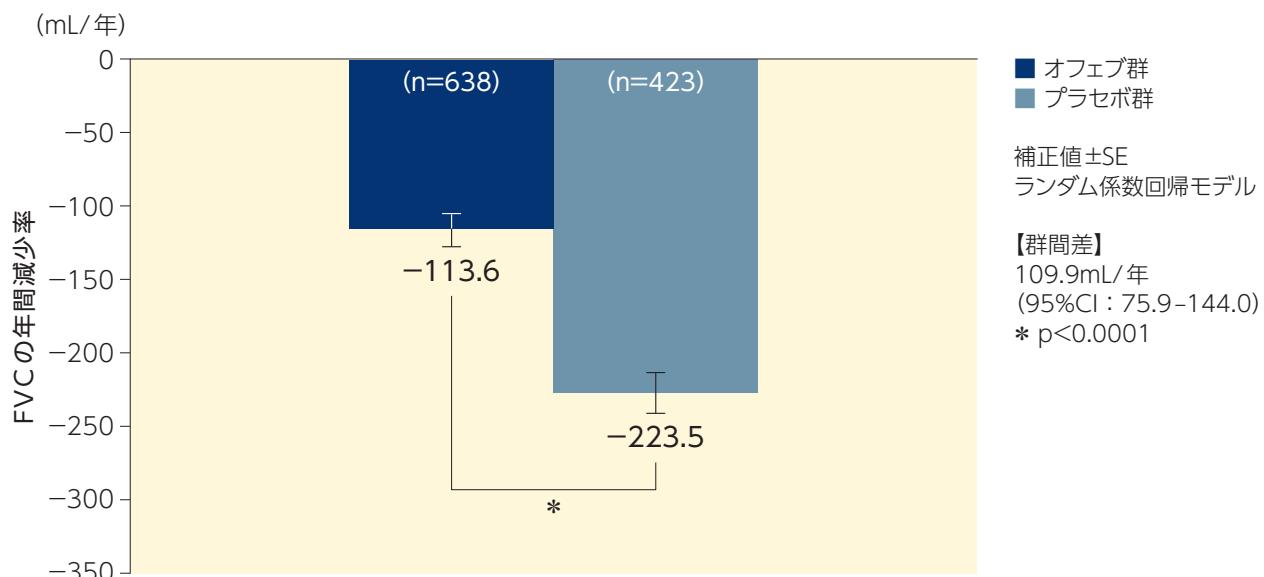
有効性

■ FVCの年間減少率：主要評価項目（検証的な解析項目）

FVCの年間減少率^{※1}は、オフェブ群-113.6mL/年、プラセボ群-223.5mL/年であり、オフェブ群は、プラセボ群に對してFVCの年間減少率の低下を統計学的に有意に抑制しました（群間差：109.9mL/年、95%CI：75.9-144.0、p<0.0001）。（検証的な解析結果）

※1 ランダム係数回帰モデルにより推定

【FVCの年間減少率：併合解析】



【FVCの年間減少率 (mL/年)】

	INPULSIS-1 試験		INPULSIS-2 試験		併合解析	
	オフェブ群	プラセボ群	オフェブ群	プラセボ群	オフェブ群	プラセボ群
解析対象例数	309	204	329	219	638	423
FVCの年間減少率 ^{※2} (SE)	-114.7 (15.33)	-239.9 (18.71)	-113.6 (15.73)	-207.3 (19.31)	-113.6 (10.98)	-223.5 (13.45)
プラセボとの差 ^{※2}	125.3		93.7		109.9	
95%CI	(77.7-172.8)		(44.8-142.7)		(75.9-144.0)	
p値	<0.0001		0.0002		<0.0001	

※2 ランダム係数回帰モデルにより推定

統計解析手法

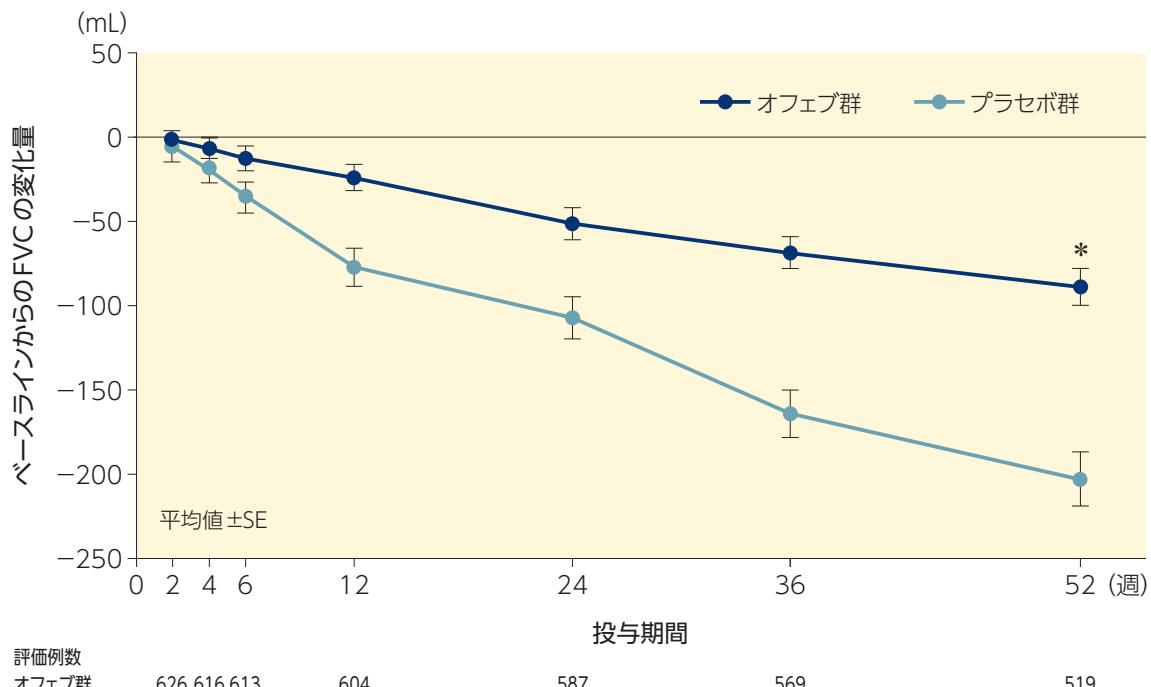
FVCの年間減少率

- ランダム係数回帰モデルにより推定：投与群、性別、年齢、身長を固定効果（併合解析では試験を追加）、患者効果（切片と傾き）を変量効果としてランダム係数回帰モデルに含めた。

■ 52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移：副次評価項目

52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移は、オフェブ群-94.5mL、プラセボ群-205.0mLでした（群間差：110.6mL、95%CI：83.2-137.9、 $p<0.0001^{※3}$ 、MMRM）。

【52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移：併合解析】



【52週時における群間差】110.6mL (95%CI : 83.2-137.9)

* $p<0.0001^{※3}$ 、MMRM

※3 名目上のp値

統計解析手法

52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移

- ・MMRMにより推定：試験、投与群、Visit、性別、年齢、身長、投与群×Visit の交互作用項、ベースライン時のFVC、ベースライン時のFVC×Visit の交互作用項を固定効果、患者効果を変量効果としてMMRMに含めた。

■ 部分集団におけるFVCの年間減少率：部分集団解析

● 画像・病理診断を因子とする部分集団解析

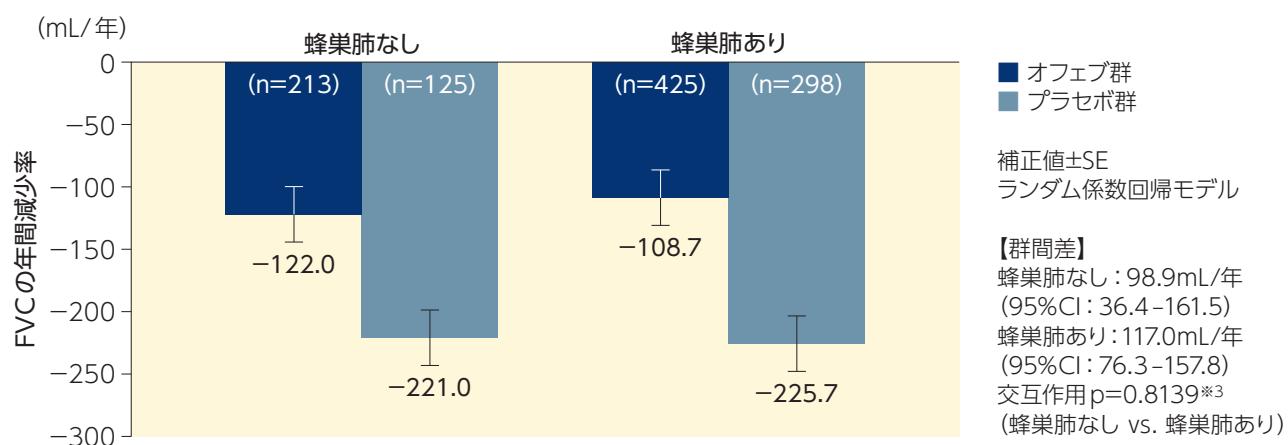
FVCの年間減少率^{※1}を蜂巣肺の有無別^{※2}にみた部分集団解析において、オフェブ群のプラセボ群に対するFVC低下抑制効果は以下のとおりでした。

※1 ランダム係数回帰モデルにより推定

※2 [蜂巣肺なし]とは、HRCTで蜂巣肺所見がなく、外科的肺生検が得られていない集団

[蜂巣肺あり]とは、HRCTで蜂巣肺所見がある、又は外科的肺生検により特発性肺線維症が確定診断された集団

【FVCの年間減少率（蜂巣肺の有無別）：併合解析】



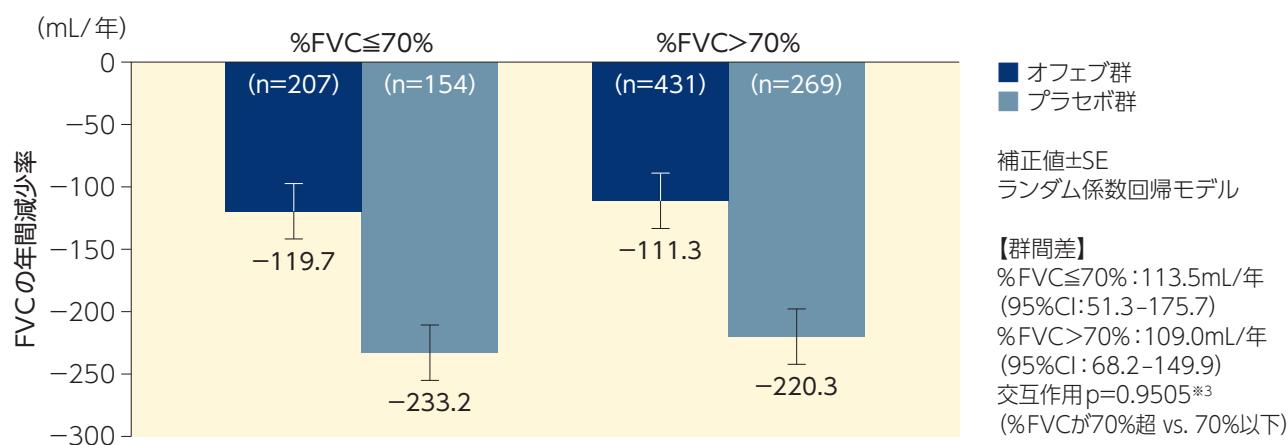
● ベースライン時の%FVC別の部分集団解析

FVCの年間減少率^{※4}を呼吸機能障害の程度別（ベースライン時の%FVCが70%超、70%以下^{※5}）にみた部分集団解析において、オフェブ群のプラセボ群に対するFVC低下抑制効果は以下のとおりでした。

※4 ランダム係数回帰モデルにより推定

※5 いずれもランダム化前の%FVCが50%以上の患者

【FVCの年間減少率（ベースライン時の%FVC別）：併合解析】



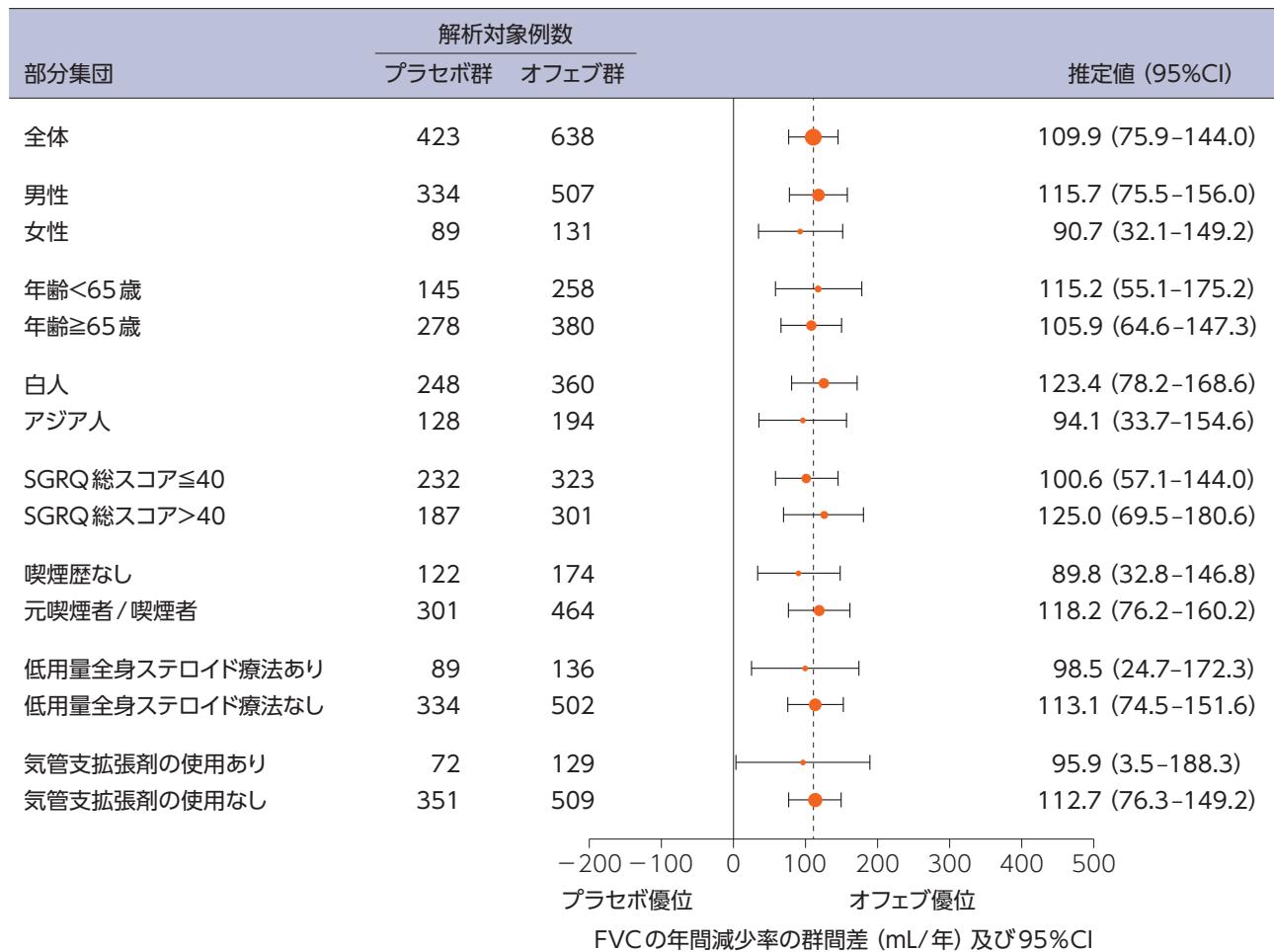
※3 名目上のp値

●各部分集団におけるFVCの年間減少率

FVCの年間減少率^{※6}を、各部分集団において解析した結果、性別、年齢、人種、SGRQ総スコア^{※7}、喫煙歴、低用量全身ステロイド療法^{※7}、気管支拡張剤の使用^{※7}において、オフェブ群のプラセボ群に対するFVC低下抑制効果は以下のとおりでした。

※6 ランダム係数回帰モデルにより推定

※7 ベースライン時



統計解析手法

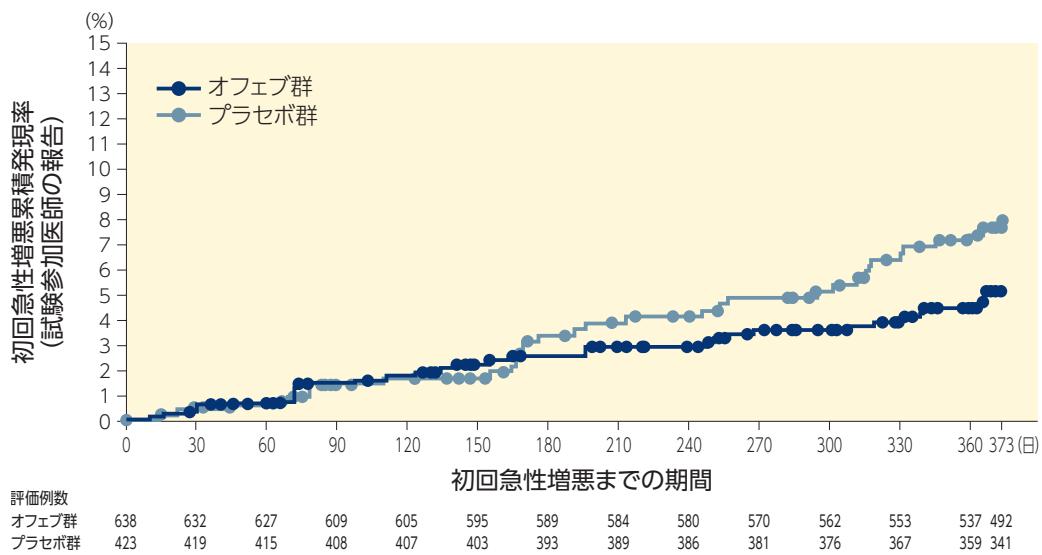
部分集団におけるFVCの年間減少率

- ランダム係数回帰モデルにより推定：試験、投与群、性別、年齢、身長を固定効果、患者効果(切片と傾き)を変量効果としてランダム係数回帰モデルに含めた。
- 交互作用：試験、投与群、性別、年齢、身長、部分集団因子、投与群×時間×部分集団因子の交互作用項を固定効果、患者効果(切片と傾き)を変量効果としてランダム係数回帰モデルに含めた。

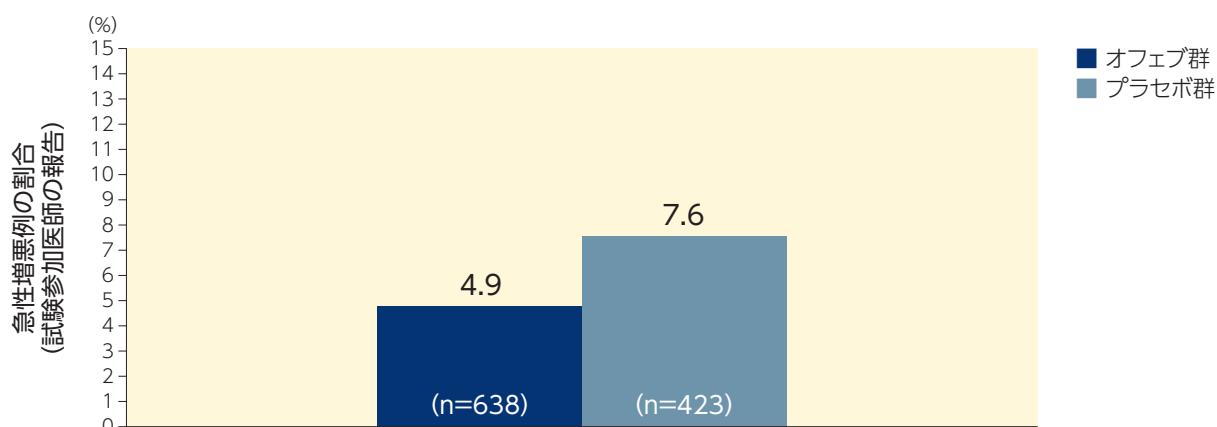
■ 初回急性増悪発現関連事象（試験参加医師の報告）

【初回急性増悪までの期間（試験参加医師の報告）：併合解析】（重要な副次評価項目）

階層検定手順における2番目であるSGRQ総スコアの変化量において検定の手順は終了しています。



【急性増悪例の割合（試験参加医師の報告）：併合解析】（副次評価項目）



【急性増悪例の割合（試験参加医師の報告）】

	INPULSIS-1 試験		INPULSIS-2 試験		併合解析	
	オフェブ群	プラセボ群	オフェブ群	プラセボ群	オフェブ群	プラセボ群
評価例数	309	204	329	219	638	423
急性増悪を発現した患者、n (%)	19 (6.1)	11 (5.4)	12 (3.6)	21 (9.6)	31 (4.9)	32 (7.6)

統計解析手法

初回急性増悪までの期間におけるハザード比

- ・ Cox回帰モデルにより推定：投与群、性別、年齢、身長を固定効果（併合解析では試験を追加）としてCox回帰モデルに含めた。
- ・ 交互作用：試験、投与群、性別、年齢、身長、部分集団因子及び投与群×部分集団因子の交互作用項を固定効果としてCox回帰モデルに含めた。

1199.32試験では階層検定手順における2番目であるSGRQの検定で有意性が認められなかったことから、重要な副次評価項目の2つ目である初回急性増悪までの期間の解析は記述的なものとみなした。

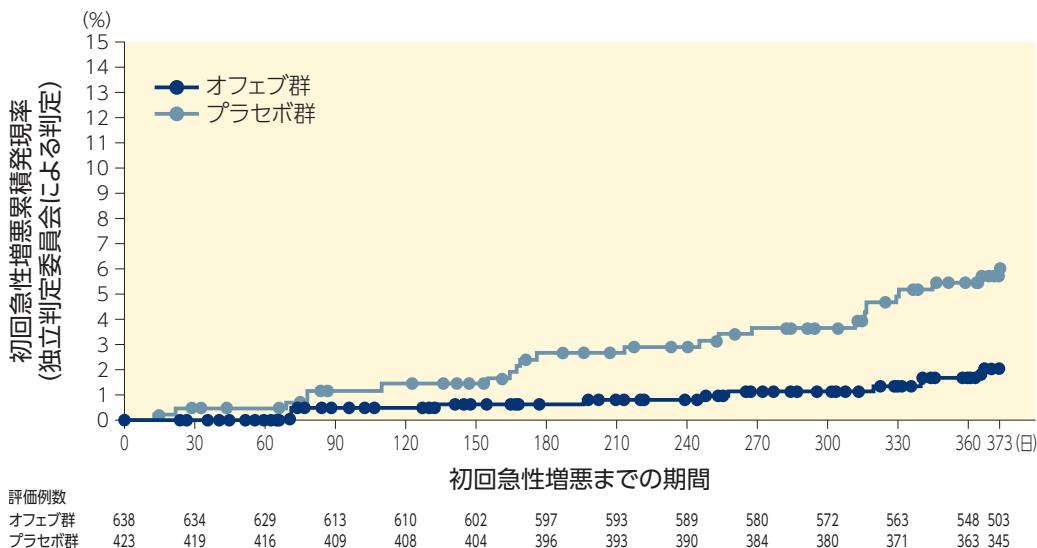
■ 初回急性増悪発現関連事象 (独立判定委員会による判定^{*1})

独立判定委員会により「confirmed acute exacerbation (急性増悪)」又は「suspected acute exacerbation (急性増悪疑い)」と判定された初回急性増悪までの期間は以下のとおりでした。

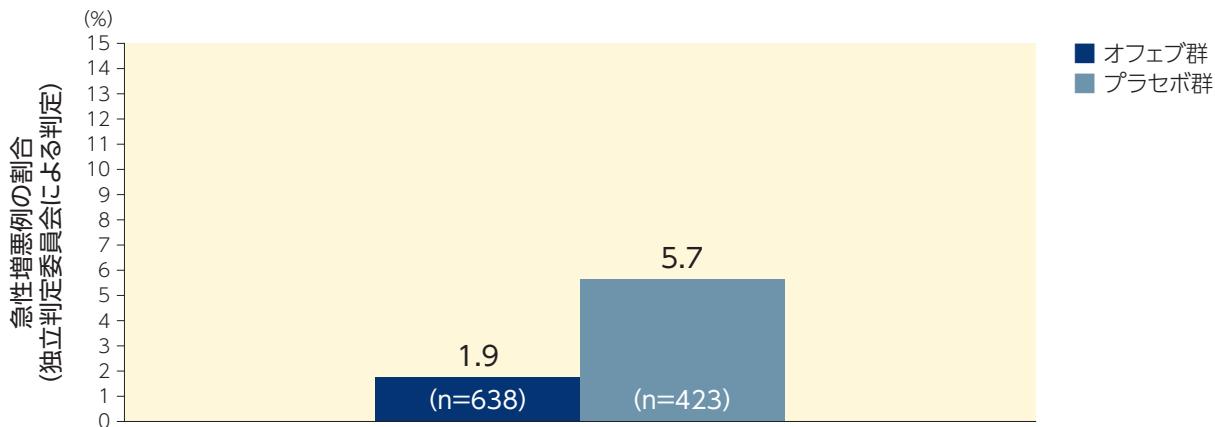
※1 事前に規定された感度解析として、盲検下で独立判定委員会により中央判定された

【初回急性増悪までの期間 (独立判定委員会による判定): 併合解析】(重要な副次評価項目 感度解析)

階層検定手順における2番目であるSGRQ総スコアの変化量において検定の手順は終了しています。



【急性増悪例の割合 (独立判定委員会による判定): 併合解析】(副次評価項目 感度解析)



急性増悪は以下をすべて含む1ヵ月以内の説明のつかない臨床像と定義する^{*2}

- 30日以内の説明できない呼吸困難の悪化又は発現
- 前回来院以降、気胸あるいは胸水（新たにガラス陰影の場合）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HRCT上の新たな実質性異常
- 通常の日常臨床診療及び微生物学的検査で以下の他の原因を除外
感染症、左心不全、肺塞栓症、原因が特定できる急性肺障害

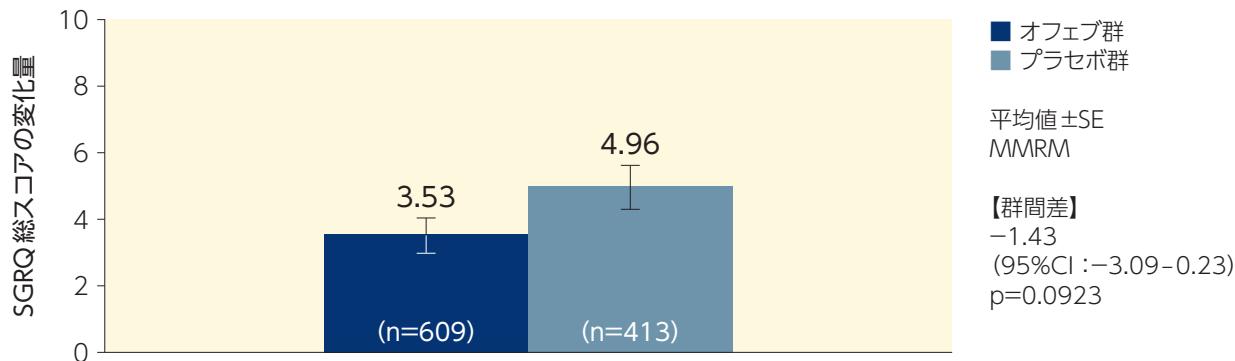
※2 試験プロトコールで規定された定義

■ SGRQ 総スコアの変化量：重要な副次評価項目

52週時におけるSGRQ総スコアのベースラインからの平均変化量^{※1}はオフェブ群3.53、プラセボ群4.96でした。プラセボ群に対する有意差が認められなかつたため、検定の手順を終了しました。

※1 MMRMにより推定

【SGRQ 総スコアの変化量：併合解析】



【SGRQ 総スコアの変化量】

	INPULSIS-1 試験		INPULSIS-2 試験		併合解析	
	オフェブ群	プラセボ群	オフェブ群	プラセボ群	オフェブ群	プラセボ群
解析対象例数	289	200	320	213	609	413
SGRQ 総スコアの平均変化量 ^{※2} (SE)	4.34 (0.799)	4.39 (0.960)	2.80 (0.730)	5.48 (0.891)	3.53 (0.540)	4.96 (0.654)

※2 MMRMにより推定

統計解析手法

SGRQ 総スコアの変化量

- ・MMRMにより推定：投与群、Visit、投与群×Visitの交互作用項、ベースライン時のSGRQ総スコア、ベースライン時のSGRQ総スコア×Visitの交互作用項を固定効果（併合解析では試験を追加）、患者効果を変量効果としてMMRMに含めた。

■ 全死亡：副次評価項目

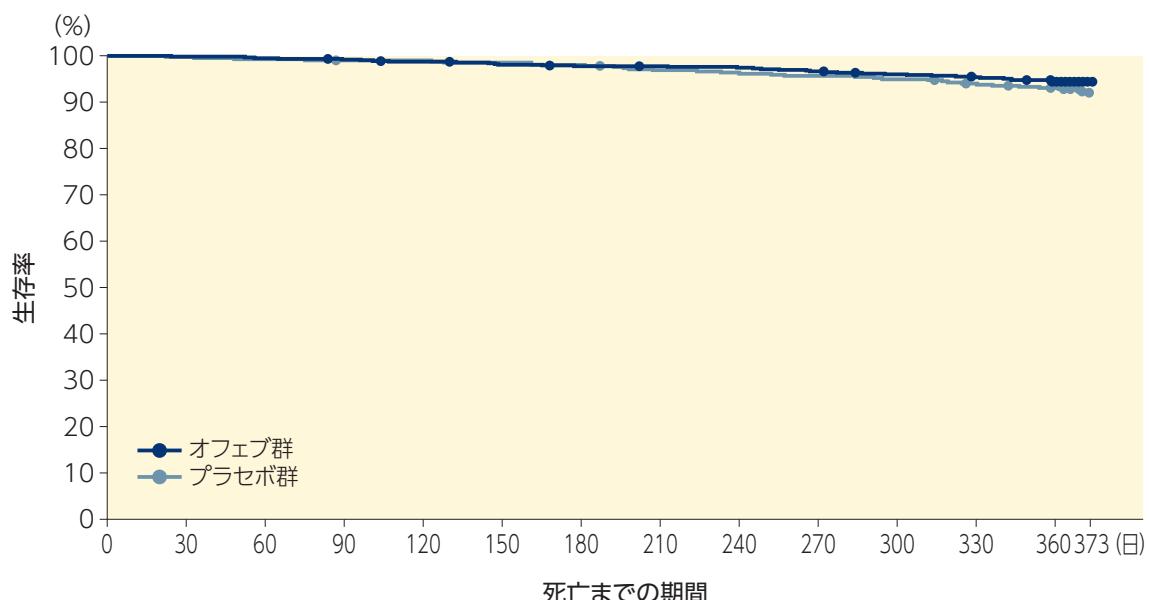
52週間での死亡率はオフェブ群5.5%、プラセボ群7.8%でした。死亡までの期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.70 (95%CI:0.43–1.12、Cox回帰モデル) でした ($p=0.1399^{*3}$ 、log-rank検定)。

	オフェブ群 (n=638)	プラセボ群 (n=423)	ハザード比 (95%CI)	p値 ^{*3}
全死亡例 ^{*4} 、n (%)	35 (5.5)	33 (7.8)	0.70 (0.43–1.12)	0.1399
呼吸器疾患に関連した死亡例 ^{*4} 、n (%)	24 (3.8)	21 (5.0)	0.74 (0.41–1.34)	0.3435
治療期間中の死亡例 ^{*5} 、n (%)	24 (3.8)	26 (6.1)	0.68 (0.39–1.19)	0.1599

※4 ランダム化から372日後までを集計

※5 ランダム化から試験薬投与終了後28日以内の死亡

【死亡までの期間^{*6}：併合解析】



ハザード比0.70 (95%CI : 0.43–1.12、Cox回帰モデル)、 $p=0.1399^{*3}$ 、log-rank検定

※6 ランダム化から372日後までを集計

※3 名目上のp値

統計解析手法

死亡までの期間に対するハザード比

- ・Cox回帰モデルにより推定：試験、投与群、性別、年齢及び身長を固定効果としてCox回帰モデルに含めた。

安全性

INPULSIS-1試験における有害事象は、オフェブ群309例中298例(96.4%)、プラセボ群204例中181例(88.7%)に認められました。オフェブ群における重篤な有害事象^{*}は96例に認められ、主なもの(発現割合2%以上)は特発性肺線維症20例(6.5%)でした。オフェブ群における投与中止に至った有害事象は65例に認められ、主なもの(発現割合2%以上)は下痢14例(4.5%)、特発性肺線維症、恶心が各7例(2.3%)でした。オフェブ群における死亡は12例に認められ、2例以上に認められた死因は特発性肺線維症7例、肺の悪性新生物2例でした。

主な有害事象(いずれかの治療群で発現割合5%以上の有害事象)を表に示します。

INPULSIS-2試験における有害事象は、オフェブ群329例中311例(94.5%)、プラセボ群219例中198例(90.4%)に認められました。オフェブ群における重篤な有害事象^{*}は98例に認められ、主なもの(発現割合2%以上)は特発性肺線維症22例(6.7%)、肺炎18例(5.5%)でした。オフェブ群における投与中止に至った有害事象は58例に認められ、主なもの(発現割合1%以上)は下痢14例(4.3%)、恶心、特発性肺線維症が各6例(1.8%)、肺炎5例(1.5%)、食欲減退4例(1.2%)でした。オフェブ群における死亡は25例に認められ、2例以上に認められた死因は特発性肺線維症11例、肺炎5例、心筋梗塞、呼吸不全が各2例でしたが、いずれも試験薬との因果関係は否定されました。

主な有害事象(いずれかの治療群で発現割合5%以上の有害事象)を表に示します。

【いずれかの治療群で発現割合5%以上の有害事象】

INPULSIS-1 試験

	オフェブ群 (n=309)	プラセボ群 (n=204)
鼻咽頭炎	39 (12.6)	34 (16.7)
気管支炎	36 (11.7)	28 (13.7)
上気道感染	28 (9.1)	18 (8.8)
下気道感染	16 (5.2)	14 (6.9)
食欲減退	26 (8.4)	14 (6.9)
頭痛	21 (6.8)	12 (5.9)
咳嗽	47 (15.2)	26 (12.7)
特発性肺線維症	31 (10.0)	21 (10.3)
呼吸困難	22 (7.1)	23 (11.3)
下痢	190 (61.5)	38 (18.6)
恶心	70 (22.7)	12 (5.9)
嘔吐	40 (12.9)	4 (2.0)
腹痛	26 (8.4)	3 (1.5)
上腹部痛	23 (7.4)	9 (4.4)
便秘	18 (5.8)	7 (3.4)
鼓腸	18 (5.8)	1 (0.5)
発疹	16 (5.2)	6 (2.9)
背部痛	17 (5.5)	16 (7.8)
胸痛	18 (5.8)	10 (4.9)
疲労	14 (4.5)	13 (6.4)
体重減少	25 (8.1)	13 (6.4)

発現例数(発現割合%)

有害事象名はMedDRA ver.16.1の「基本語」に基づいて評価した

INPULSIS-2 試験

	オフェブ群 (n=329)	プラセボ群 (n=219)
鼻咽頭炎	48 (14.6)	34 (15.5)
気管支炎	31 (9.4)	17 (7.8)
上気道感染	30 (9.1)	24 (11.0)
肺炎	21 (6.4)	18 (8.2)
気道感染	19 (5.8)	15 (6.8)
インフルエンザ	17 (5.2)	8 (3.7)
食欲減退	42 (12.8)	10 (4.6)
頭痛	22 (6.7)	7 (3.2)
高血圧	13 (4.0)	11 (5.0)
咳嗽	38 (11.6)	31 (14.2)
特発性肺線維症	33 (10.0)	40 (18.3)
呼吸困難	27 (8.2)	25 (11.4)
下痢	208 (63.2)	40 (18.3)
恶心	86 (26.1)	16 (7.3)
嘔吐	34 (10.3)	7 (3.2)
腹痛	30 (9.1)	7 (3.2)
便秘	20 (6.1)	10 (4.6)
上腹部痛	18 (5.5)	6 (2.7)
背部痛	20 (6.1)	13 (5.9)
関節痛	8 (2.4)	12 (5.5)
疲労	26 (7.9)	20 (9.1)
胸痛	16 (4.9)	12 (5.5)
体重減少	37 (11.2)	2 (0.9)

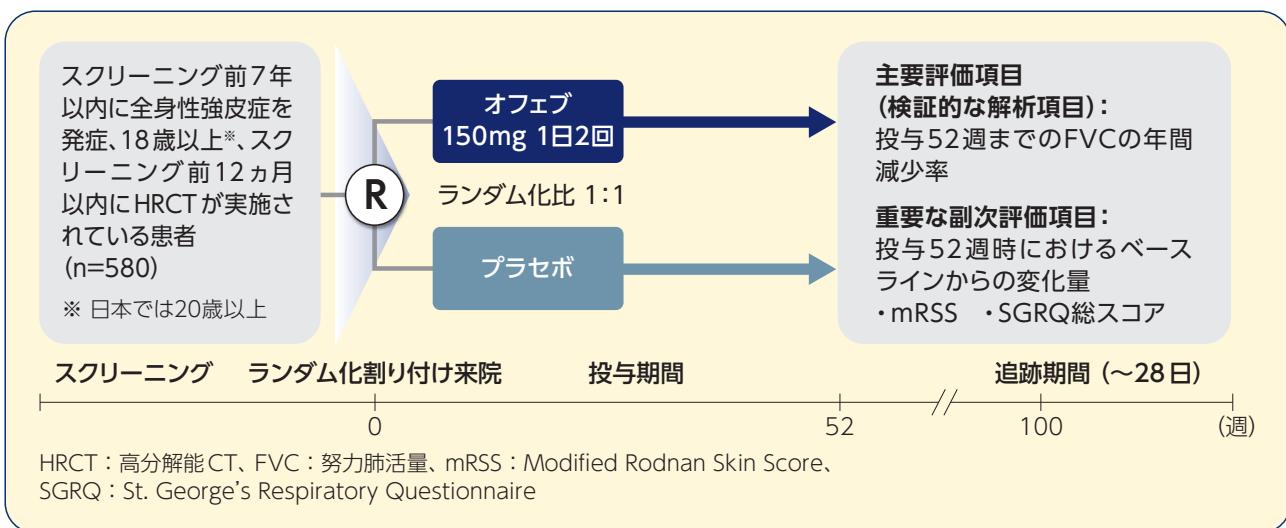
* 1名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）：SENSCIS 試験^{9,10)}

9) Distler O. et al.: N Engl J Med 2019; 380 (26) : 2518-2528. 本試験はベーリンガーイングельハイム社の支援により行われました。
10) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）[承認時評価資料]

試験方法



【試験デザイン】 ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

【実施地域】 日本を含む32ヵ国、194施設

【目的】 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者におけるオフェブ 150mg 1日2回投与の有効性と安全性を検討する。

【対象】 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者 580例 (日本人 71例含む)

【方法】 対象患者をオフェブ群あるいはプラセボ群に1:1の比率でランダムに割り付け、試験薬を52週間投与し、有効性と安全性を検討した。ATAの陽性又は陰性に基づき層別化してランダム化を行った。用法・用量として150mgを1日2回投与した。投与期間は最後の患者の投与期間が52週に到達した時点とし、最長100週までとした。有害事象への対応として中断又は100mg 1日2回への減量を可能とした。

【選択基準】

- 文書による同意が得られている
- 20歳以上である (日本)
- 2013年ACR/EULAR基準¹¹⁾を満たす全身性強皮症である
- スクリーニング前7年以内に全身性強皮症を発症 (最初の非レイノー症状により定義) した (2017年1月プロトコール改訂により、発症からの期間を5年から7年に延長)
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患のパターンがスクリーニング前12ヵ月以内に撮影したHRCTにより確認されている (肺の線維化の程度は、中央判定により評価したHRCTにおいて10%以上である)
- ランダム化割り付け時点での%FVCが40%以上である
- ランダム化割り付け時点での%Dlco (ヘモグロビンで補正) が30~89%である

【主要評価項目（検証的な解析項目）】投与52週までのFVCの年間減少率 (mL/年)

【重要な副次評価項目】投与52週時におけるmRSSのベースラインからの変化量

投与52週時におけるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量

【解析計画】 主要評価項目には、ランダム係数回帰モデル（ランダム切片・傾き）を用いた。本モデルには治療、ATAの状態（陽性、陰性）及び性別をカテゴリカル変数の固定効果として、また、時間、ベースライン時のFVC、年齢、身長、治療×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果として、患者個別の切片及び時間をランダム効果として含めた。

重要な副次評価項目には、混合効果モデルによる反復測定法（MMRM）を用いた。本モデルには治療、ATAの状態、来院、治療×来院の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果として、ベースライン×来院の交互作用を連続変数の固定効果として含めた。52週間のFVCの平均変化量の推移は記述的に解析した。プラセボ投与に対するオフェブ 150mg 1日2回投与の優越性の検証では、主要評価項目及び2つの重要な副次評価項目において階層手順を用いた。階層仮説検定の順位は、①FVCの年間減少率 ②mRSSのベースラインからの変化量 ③SGRQ総スコアのベースラインからの変化量とした。

主要評価項目について、次の部分集団解析を行うことが事前に規定された。ATAの状態（陽性、陰性）、性別（女性、男性）、年齢（65歳未満、65歳以上）、人種（白人、アジア人、黒人/アフリカ系アメリカ人）、地域（EU、米国・カナダ、アジア、その他）、皮膚硬化の範囲による分類（びまん皮膚硬化型、限局皮膚硬化型）、ベースライン時のミコフェノール酸[#],[※]の併用（あり、なし）。

ミコフェノール酸モフェチル/ナトリウム

※ ミコフェノール酸ナトリウムは本邦未承認

ATA：抗トポイソメラーゼI抗体

患者背景

	オフェブ群 (n=288)	プラセボ群 (n=288)
年齢、歳、平均 (SD)	54.6 (11.8)	53.4 (12.6)
女性、n (%)	221 (76.7)	212 (73.6)
体重、kg、平均 (SD)	69.4 (15.4)	70.0 (16.4)
皮膚硬化の範囲による分類、n (%) dcSSc/lcSSc	153 (53.1) /135 (46.9)	146 (50.7) /142 (49.3)
全身性強皮症罹患期間※1、年、平均 (SD)	3.5 (1.6)	3.5 (1.8)
抗トポイソメラーゼI抗体陽性、n (%)	173 (60.1)	177 (61.5)
ミコフェノール酸#、※2による治療、n (%)	139 (48.3)	140 (48.6)
メトレキサート※3による治療、n (%)	23 (8.0)	15 (5.2)
HRCT肺線維化の割合(%)、平均 (SD)	36.8 (21.8)	35.2 (20.7)
FVC (mL)、平均 (SD)	2,459 (736)	2,541 (816)
%FVC (%)、平均 (SD)	72.4 (16.8)	72.7 (16.6)
%DLco※4 (%)、平均 (SD)	52.9 (15.1)	53.2 (15.1)
SpO ₂ ※5 (%)、平均 (SD)	97.6 (1.9)	97.5 (2.5)
SGRQ総スコア※6、平均 (SD)	40.7 (20.2)	39.4 (20.9)
mRSS※7、平均 (SD)	11.3 (9.2)	10.9 (8.8)
手指潰瘍総数、平均 (SD)	0.2 (0.7)	0.2 (0.7)

ミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム

※1 最初の非レイノー症状の発症からの期間

※2 ミコフェノール酸ナトリウムは本邦未承認

※3 全身性強皮症の適応は未承認

※4 オフェブ群 n=285、プラセボ群 n=284

※5 オフェブ群 n=283、プラセボ群 n=283

※6 オフェブ群 n=282、プラセボ群 n=283

※7 プラセボ群 n=286

dcSSc : びまん皮膚硬化型、lcSSc : 局限皮膚硬化型

患者内訳

	オフェブ群	プラセボ群
ランダム化例、n	290	290
試験薬投与例、n (%)	288 (100)	288 (100)
52週までの投与中止例、n (%)	56 (19.4)	31 (10.8)
有害事象による投与中止例、n (%)	40 (13.9)	21 (7.3)
52週までの試験完遂例※8、n (%)	264 (91.7)	275 (95.5)

※8 52週時来院の許容期間内に来院、並びに52週時より後の来院時点に来院した症例

試験薬曝露及び投与状況

	オフェブ群 (n=288)	プラセボ群 (n=288)
試験薬の曝露期間※9 平均値、月 (SD)	10.52 (3.43)	11.35 (2.39)
用量強度※10 平均値、% (SD)	90.34 (13.06)	98.37 (7.55)
用量の減量を経験した患者、n (%)	117 (40.6)	13 (4.5)
治療の中断を経験した患者、n (%)	109 (37.8)	33 (11.5)
150mg を投与した期間平均値、月 (SD)	8.17 (4.44)	11.11 (2.72)
100mg を投与した期間平均値、月 (SD)	5.09 (3.30)	3.79 (3.51)
中断期間※11 平均値、日 (SD)	23.1 (17.4)	19.7 (19.8)

※9 下記のとおり定義した

(a) 投与52週間で試験薬の投与を中止した患者：試験薬の初回投与日から最終投与日まで

(b) 試験薬の投与を中止しなかった患者：試験薬の初回投与日から52週時(初回投与日から372日後)まで

※10 減量及び中断を考慮した実投与量の合計を投与52週間又は投与中止までに150mg 1日2回を投与した場合の投与予定量で除した値と定義した

※11 試験薬投与を複数回中断した患者は、中断期間の合計を示した

【許可された投与量の減量及び投与中断期間】

	試験薬と関連ありと判断された有害事象	試験薬と関連ありと判断されなかった有害事象
最大の中断期間	4週間	8週間
推奨される再開法	減量した投与量(100mg 1日2回)で再開	同じ投与量(100mg 1日2回又は150mg 1日2回)で再開
再增量	4週間以内に150mg 1日2回に增量	—

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

〈効能共通〉

7.1 下痢、恶心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえ、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中止を検討すること。治療の中止後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は增量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中止を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は增量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。[8.1、11.1.2参照]

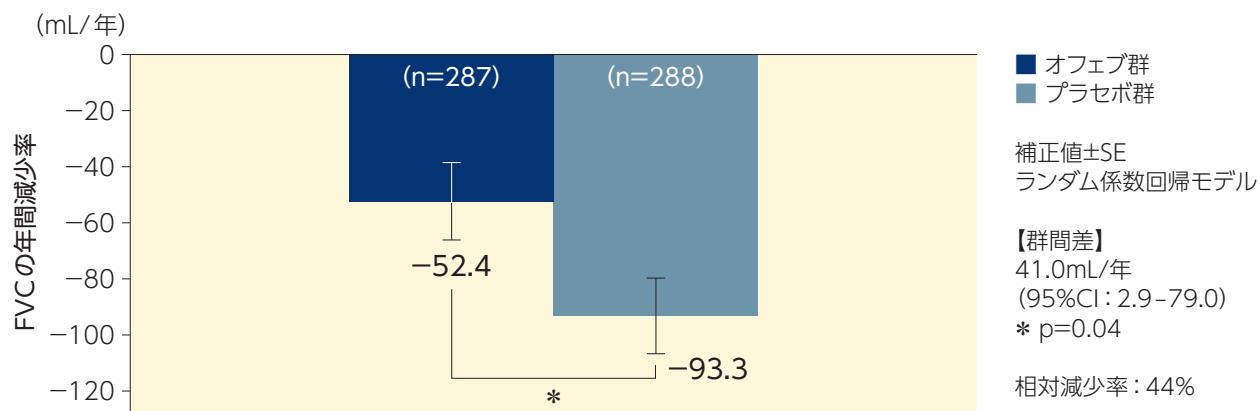
有効性

■ 投与52週までのFVCの年間減少率：主要評価項目（検証的な解析項目）

投与52週までのFVCの年間減少率^{※1}は、オフェブ群-52.4mL/年、プラセボ群-93.3mL/年であり、オフェブ群は、プラセボ群に対してFVCの年間減少率の低下を統計学的に有意に抑制しました（群間差：41.0mL/年、95%CI：2.9-79.0、p=0.04）。（検証的な解析結果）

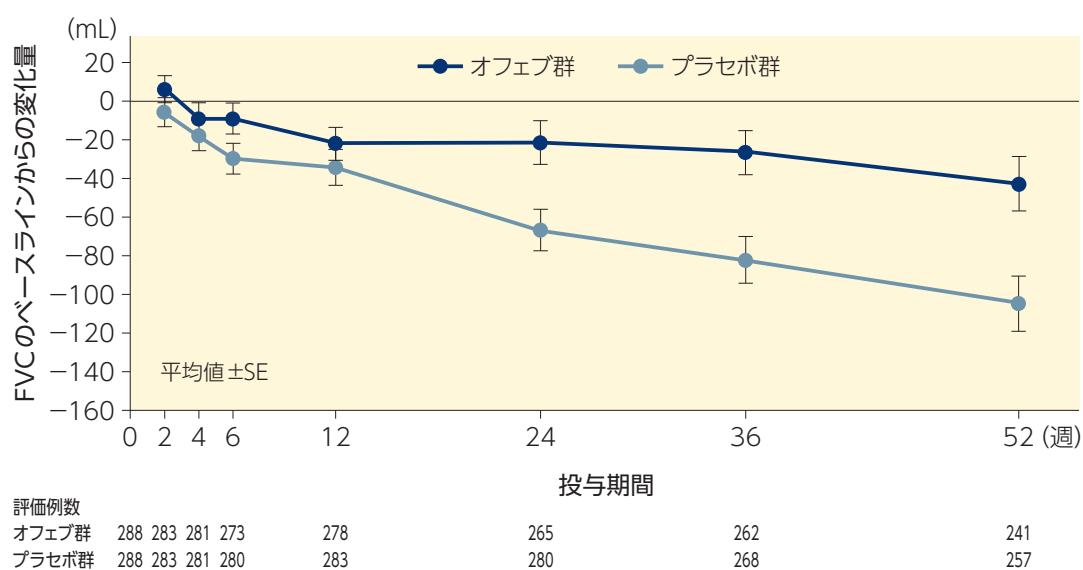
※1 ランダム係数回帰モデル

【投与52週までのFVCの年間減少率】



■ 52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移

【観測された52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移】



統計解析手法

投与52週までのFVCの年間減少率

- ・ランダム係数回帰モデル：治療、ATAの状態及び性別をカテゴリカル変数の固定効果として、時間、ベースライン時のFVC、年齢、身長、治療×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果として、患者個別の切片及び時間をランダム効果として含めた。

観測された52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移

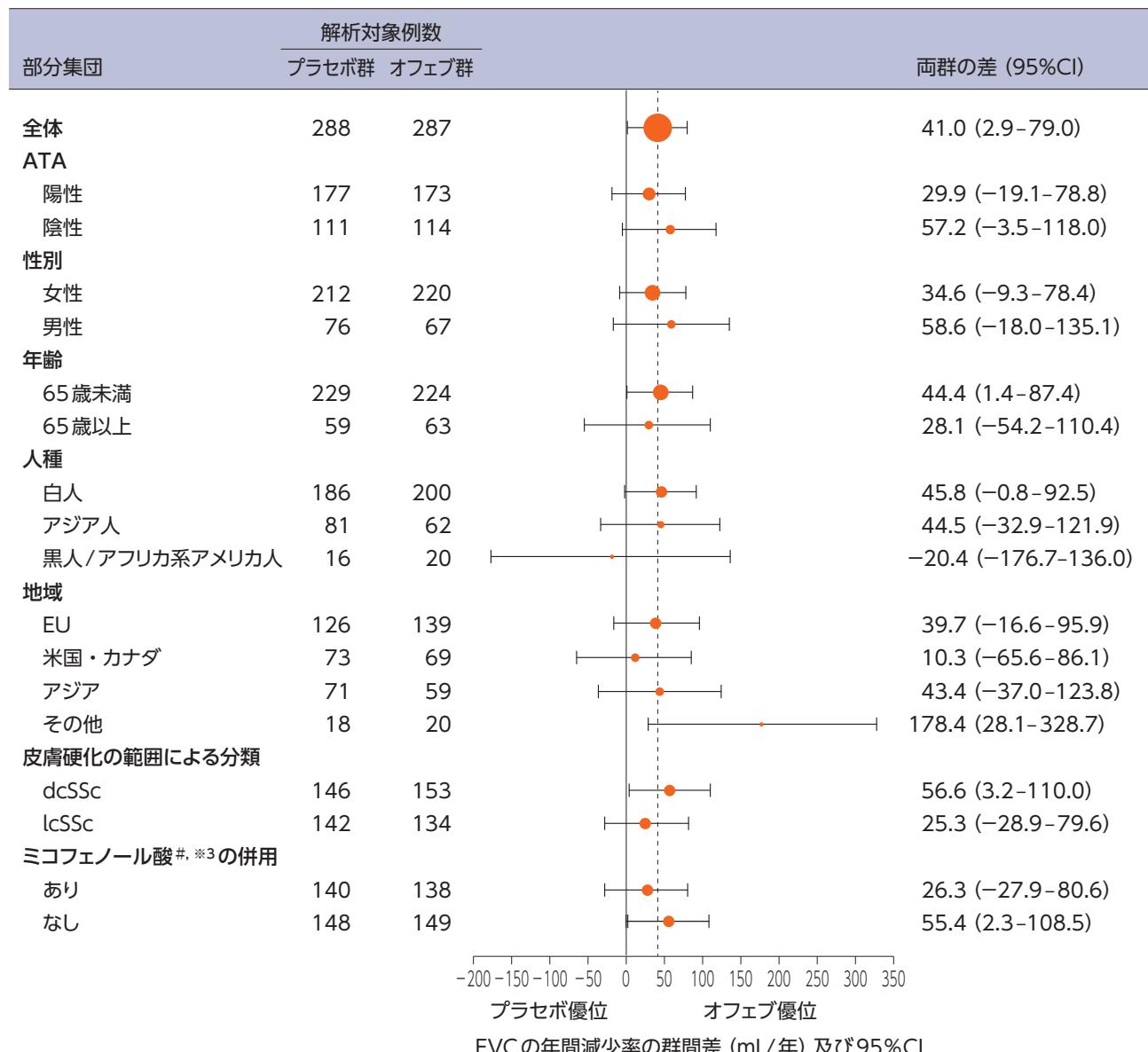
- ・記述的に解析した。

■ 部分集団における投与52週までのFVCの年間減少率：部分集団解析

● 各部分集団における投与52週までのFVCの年間減少率

投与52週までのFVCの年間減少率^{※2}を各部分集団において解析した結果、オフェブのFVC低下抑制効果は以下のとおりでした。

※2 ランダム係数回帰モデル



ミコフェノール酸モフェチル/ナトリウム

※3 ミコフェノール酸ナトリウムは本邦未承認

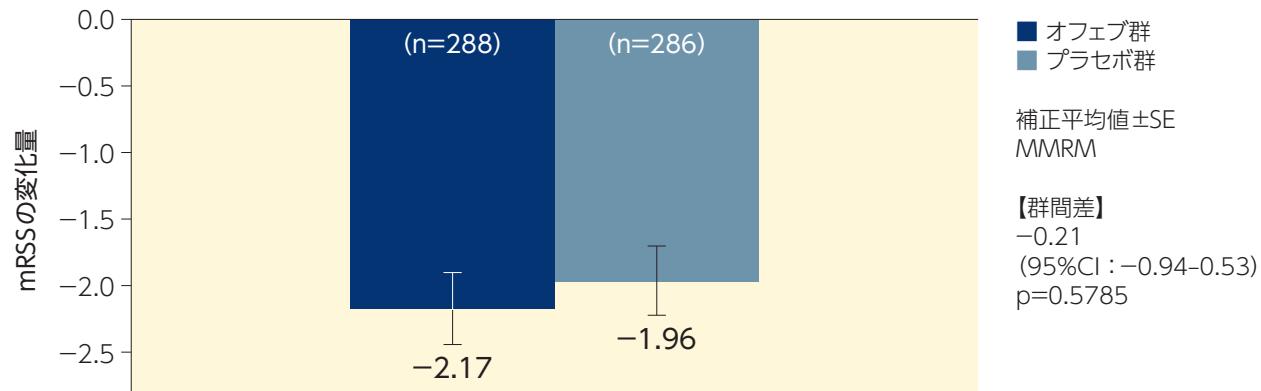
ATA: 抗トポイソメラーゼI抗体、dcSSc: びまん皮膚硬化型、lcSSc: 限局皮膚硬化型

■ <参考情報> 投与52週時におけるmRSSのベースラインからの変化量：重要な副次評価項目

投与52週時におけるmRSSのベースラインからの平均変化量^{※1}はオフェブ群-2.17、プラセボ群-1.96、群間差は-0.21 (95%CI:-0.94-0.53) であり、優越性は検証されませんでした ($p=0.5785$)。よって検定の手順を終了しました。

※1 MMRM

【投与52週時におけるmRSSのベースラインからの変化量】

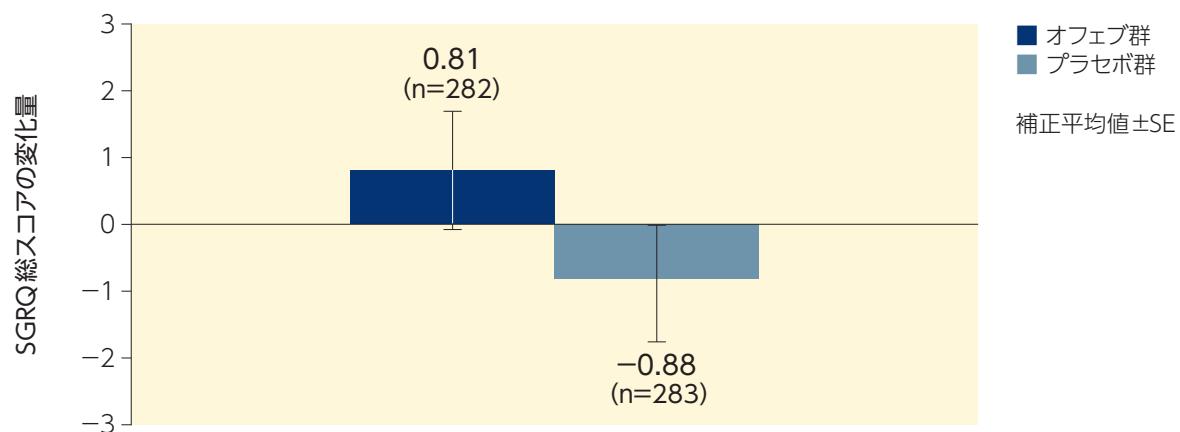


■ 投与52週時におけるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量：重要な副次評価項目

投与52週時におけるSGRQ総スコアのベースラインからの平均変化量^{※2}は、オフェブ群0.81、プラセボ群-0.88でした。階層検定手順における2番目である投与52週時におけるmRSSのベースラインからの変化量において検定の手順は終了しています。

※2 MMRM

【投与52週時におけるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量】



統計解析手法

投与52週時におけるmRSSのベースラインからの変化量

- ・MMRM: ATAの状態、来院、治療×来院の交互作用、ベースライン時のmRSS×来院の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果として含めた。

投与52週時におけるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量

- ・MMRM: ATAの状態、来院、治療×来院の交互作用、ベースライン時のSGRQ総スコア×来院の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果として含めた。

階層検定手順における2番目であるmRSSの検定で有意性が認められなかったことから、重要な副次評価項目の2つ目である52週時のSGRQ総スコアのベースラインからの変化量の解析は記述的なものとみなした。

安全性

全期間^{※3}における有害事象は、オフェブ群288例中283例(98.3%)、プラセボ群288例中281例(97.6%)に認められました。オフェブ群における投与中止に至った有害事象は50例に認められました。主なものは、下痢22例、悪心6例、嘔吐4例でした。重篤な有害事象^{※4}はオフェブ群88例に認められ、主なもの(発現割合1%以上)は間質性肺疾患、肺炎が各10例(3.5%)、呼吸困難、肺高血圧症が各5例(1.7%)、肺動脈性肺高血圧症、肺線維症が各4例(1.4%)、全身性硬化症肺、急性腎障害、気道感染、卵巣嚢胞が各3例(1.0%)でした。死亡に至った有害事象はオフェブ群6例に認められ、内訳は肺腺癌、血栓性微小血管症・強皮症腎クリーゼ、不整脈、肺炎、急性肺損傷、悪性中皮腫が各1例でした。このうち1例(急性肺損傷)は試験薬との因果関係が否定されませんでした。

主な有害事象(いずれかの治療群で発現割合5%以上の有害事象)を表に示します。

【全期間^{※3}におけるいずれかの治療群で発現割合5%以上の有害事象】

	オフェブ群 (n=288)	プラセボ群 (n=288)		オフェブ群 (n=288)	プラセボ群 (n=288)
下痢	220 (76.4)	94 (32.6)	ALT增加	22 (7.6)	4 (1.4)
悪心	96 (33.3)	41 (14.2)	上腹部痛	21 (7.3)	15 (5.2)
嘔吐	78 (27.1)	33 (11.5)	胃食道逆流性疾患	20 (6.9)	26 (9.0)
皮膚潰瘍	57 (19.8)	56 (19.4)	背部痛	20 (6.9)	15 (5.2)
上咽頭炎	43 (14.9)	56 (19.4)	発熱	20 (6.9)	15 (5.2)
咳嗽	41 (14.2)	63 (21.9)	浮動性めまい	19 (6.6)	15 (5.2)
上気道感染	39 (13.5)	44 (15.3)	γ-GTP増加	19 (6.6)	4 (1.4)
体重減少	39 (13.5)	15 (5.2)	肺炎	18 (6.3)	8 (2.8)
腹痛	36 (12.5)	21 (7.3)	インフルエンザ	17 (5.9)	15 (5.2)
頭痛	34 (11.8)	28 (9.7)	筋肉痛	16 (5.6)	11 (3.8)
疲労	33 (11.5)	21 (7.3)	AST増加	16 (5.6)	1 (0.3)
尿路感染	29 (10.1)	28 (9.7)	便秘	15 (5.2)	19 (6.6)
食欲減退	28 (9.7)	14 (4.9)	四肢痛	15 (5.2)	14 (4.9)
呼吸困難	27 (9.4)	31 (10.8)	気道感染	13 (4.5)	16 (5.6)
関節痛	23 (8.0)	23 (8.0)	鼻出血	8 (2.8)	16 (5.6)
気管支炎	22 (7.6)	28 (9.7)			
間質性肺疾患	22 (7.6)	13 (4.5)	発現例数(発現割合%)		

発現例数(発現割合%)

有害事象名はMedDRA ver.21.1の「基本語」に基づいて評価した全期間における集計

※3 全期間：最後の患者の投与期間が52週に到達した時点、最長100週までの試験期間

※4 1名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある

5. 効能又は効果に関する注意(抜粋)

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

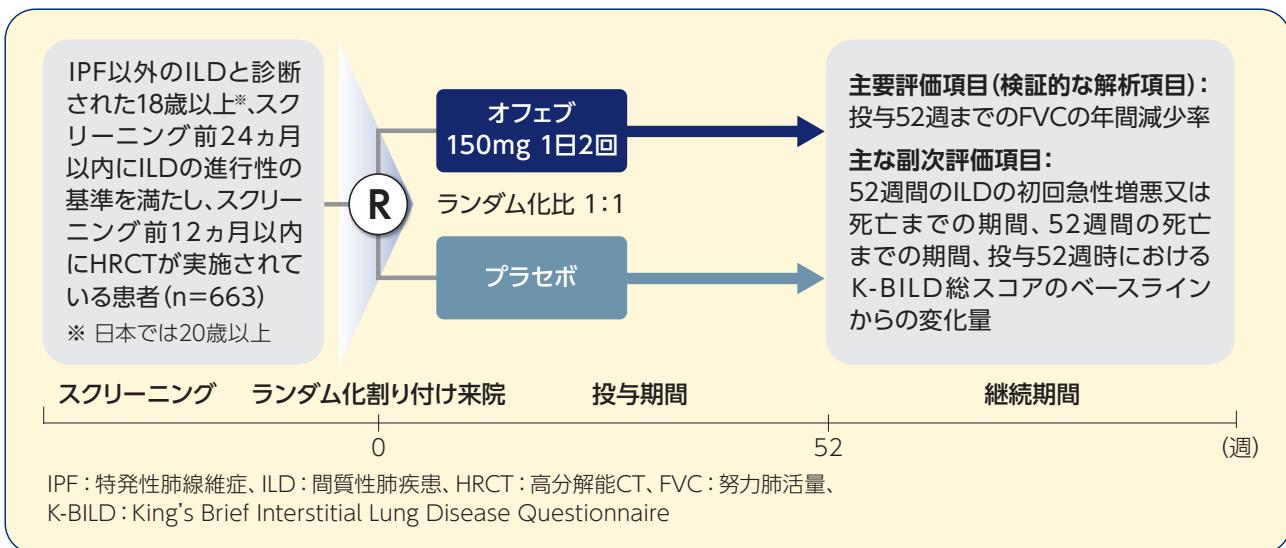
5.1 皮膚病変等の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。

進行性線維化を伴う間質性肺疾患

国際共同第Ⅲ相試験（検証試験）：INBUILD試験^{12,13)}

12) Flaherty KR. et al.: N Engl J Med 2019; 381 (18) : 1718-1727. 本試験はペーリングガーイングルハイム社の支援により行われました。
13) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）[承認時評価資料]

試験方法



【試験デザイン】ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

【実施地域】日本を含む15カ国、153施設

【目的】進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者におけるオフェブ150mg 1日2回投与の有効性と安全性を検討する。

【対象】特発性肺線維症を除く進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者663例（日本人108例含む）

【方法】対象患者をオフェブ群あるいはプラセボ群に1:1の比率でランダムに割り付け、試験薬を52週間投与し、有効性と安全性を検討した。中央判定したHRCTパターンに基づき、UIP様線維化パターン、又は他の線維化パターンにより層別化してランダム化を行った。用法・用量として150mgを1日2回投与した。投与期間は52週以降、本試験終了（最後の患者の最終観察終了時と定義）、又は投与中止の理由に該当するまでとし、割り付けられた試験薬を盲検下で継続投与した。有害事象への対応として、中断又は100mg 1日2回への減量を可能とした。

【選択基準】

- 文書による同意が得られている
- 20歳以上である（日本）
- ILDと診断され、医師により適切と考えられた疾患管理を行ったにもかかわらずスクリーニング前の24カ月以内において次のi)～iv)のいずれかのILDの進行性の基準を満たす患者
 - %FVCの10%以上の減少（相対変化量）がみられる
 - %FVCの5%以上10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある

- iii) %FVCの5%以上10%未満の減少(相対変化量)がみられ、かつ、胸部画像上での線維化変化の増加がみられる
 - iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化変化の増加がみられる
4. スクリーニング前12ヶ月以内のHRCT(中央判定)上、肺の線維化(蜂巣肺所見の有無によらず、網状影又は牽引性気管支拡張を含む)が全肺野の10%超にみられる
- －次の所見が一緒にみられる場合は許容される：すりガラス陰影、上肺野又は気管支血管束優位、モザイク様陰影、エアトラッピング、小葉中心性結節
- －次の所見がないことが求められる：広範囲なコンソリデーション、進行性の塊状線維化
5. 膜原病を有する場合、膜原病が安定している患者(スクリーニング前6週間以内に、膜原病の新たな治療を開始又は、治療を中止していない)
6. ランダム化割り付け時点で%DLco(ヘモグロビンで補正)が30%以上80%未満である
7. ランダム化割り付け時点で%FVCが45%以上である

【主要評価項目(検証的な解析項目)】投与52週までのFVCの年間減少率(mL/年)

【副次評価項目】52週間のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間、52週間の死亡までの期間、投与52週時におけるK-BILD^{※1}総スコアのベースラインからの変化量、投与52週時におけるL-PF symptoms^{※2}呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの変化量、投与52週時におけるL-PF symptoms^{※2}咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量など

【その他の評価項目】52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移、全期間^{※3}のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間、全期間^{※3}の死亡までの期間など

【解析計画】解析対象として、全患者(全体集団)及びHRCTでUIP様線維化パターンがみられる患者(HRCTでUIP様線維化パターンのみがみられる集団)の2つをco-primary評価集団と定義し、主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目の解析はco-primary評価集団で実施した。主要評価項目の解析にはランダム係数回帰モデル(ランダム切片・傾き)を用いた。本モデルには、投与群、HRCTパターン(全体集団の解析のみ)、ベースライン時のFVC、投与群×時間及びベースライン値×時間の交互作用を固定効果として、患者個別の切片及び時間をランダム効果として含めた。

副次評価項目及びその他の評価項目の解析は、52週間及び全期間^{※3}のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間、並びに52週間及び全期間^{※3}の死亡までの期間については、log-rank検定(全体集団の解析のみHRCTパターンで層別化)を用いて解析し、投与群の項を含め、同じ因子で層別したCox比例ハザードモデルを用いてハザード比(HR)及びその95%信頼区間(CI)を求めた。投与52週時におけるK-BILD^{※1}総スコア、L-PF symptoms^{※2}呼吸困難ドメインスコア及びL-PF symptoms^{※2}咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量については、混合効果モデルによる反復測定法(MMRM)を用いた。この解析には、ベースライン値、HRCTパターン(全体集団の解析のみ)、来院、投与群×来院及びベースライン値×来院の交互作用を固定効果として含めた。52週間のFVCの平均変化量の推移は記述的に解析した。

※1 K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire)：ILD患者に対する健康状態の質問票。質問票は3領域(息切れと活動、心理的症状、胸部症状)、計15個の質問から構成され、各質問に7段階で回答した結果からスコアが算出される(範囲0～100：高値ほど健康状態が良い)

※2 L-PF (Living with Pulmonary Fibrosis) symptomsスコア：肺線維症患者に対して開発された症状に関する23項目の質問票。①呼吸困難、②咳嗽、③疲労の3つの領域からなる質問に対して評価した結果から算出されるスコア(範囲0～100：高値ほど症状が重い)

※3 全期間：最後の患者の最終観察終了時

DLco：肺拡散能、UIP：usual interstitial pneumonia、通常型間質性肺炎

プラセボ投与に対するオフェブ150mg 1日2回投与の優越性の検証は、2つのco-primary評価集団で主要評価項目について検定を実施した。検定の多重性の調整にはHochberg法を用い、2つのco-primary評価集団でともに両側有意水準5%で有意であった場合、又はいずれかの集団において両側有意水準2.5%で有意であった場合に統計学的に有意とした。

主要評価項目について、次の部分集団解析を行うことが事前に規定された。性別（男性、女性）、年齢（65歳未満、65歳以上）、人種（白人、アジア人、黒人又はアフリカ系アメリカ人）、ベースライン時の%FVC（70%以下、70%超）、ILD臨床診断グループ[過敏性肺炎（過敏性肺臓炎）、特発性非特異性間質性肺炎、分類不能型特発性間質性肺炎、自己免疫性間質性肺疾患、他の間質性肺疾患]。全体集団ではさらに、主要評価項目について、HRCTパターンに基づく部分集団（HRCTで UIP 様線維化パターンがみられる集団及びHRCTで他の線維化パターンがみられる集団）別の解析を行うことが事前に規定された。

INBUILD試験におけるILDの進行性の基準

線維化を伴うILDが進行性であるかどうかの決定は、現在までに適切なガイドラインはなく、臨床診療において、呼吸器症状の悪化が、呼吸機能の低下及び/又は胸部画像上で線維化の広がりを伴う場合に病態の進行と判断されています。INBUILD試験では、IPF以外のILDと診断され、胸部HRCTでの線維化の広がりが全肺野の10%超で確認され、かつ医師により適切と考えられた疾患管理を行ったにもかかわらずスクリーニング前の24ヵ月以内において次の i) ~ iv) のいずれかのILDの進行性の基準を満たす患者を対象としました。

- i) %FVCの10%以上の減少（相対変化量）がみられる
- ii) %FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある
- iii) %FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、胸部画像上で線維化変化の増加がみられる
- iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上で線維化変化の増加がみられる

INBUILD試験におけるHRCTのUIP判定基準

HRCTパターンは、特発性肺線維症患者を対象としたオフェブの国際共同第Ⅲ相試験（INPULSIS-1及び-2試験）の基準に準拠し、治験実施計画書で規定された基準に従って中央判定で判定されました。

下記の基準A、BかつC、又は基準AかつC、又は基準BかつCのいずれかを満たす場合に、「UIP 様線維化パターンがみられる患者」としました。

A	肺基底部及び末梢優位に明らかな蜂巣肺所見がみられる
B	肺基底部及び末梢優位の線維化に合致する網状影かつ牽引性気管支拡張の所見がみられる
C	特に結節影やコンソリデーションなどの非典型的な所見がないこと、すりガラス陰影が認められる場合は、網状影よりも広汎でないこと

患者背景

	全体集団		HRCTで UIP 様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団)	
	オフェブ群 (n=332)	プラセボ群 (n=331)	オフェブ群 (n=206)	プラセボ群 (n=206)
年齢、歳、平均 (SD)	65.2 (9.7)	66.3 (9.8)	67.5 (8.1)	68.5 (8.7)
男性、n (%)	179 (53.9)	177 (53.5)	120 (58.3)	127 (61.7)
体重、kg、平均 (SD)	76.9 (16.9)	77.0 (18.0)	74.9 (16.3)	75.4 (17.5)
BMI、kg/m ² 、平均 (SD)	28.1 (5.1)	28.4 (5.5)	27.5 (4.8)	27.6 (4.9)
人種 ^{※1} 、n (%)				
白人	242 (72.9)	246 (74.3)	142 (68.9)	143 (69.4)
アジア人	83 (25.0)	80 (24.2)	60 (29.1)	62 (30.1)
黒人/アフリカ系アメリカ人	5 (1.5)	5 (1.5)	4 (1.9)	1 (0.5)
その他 ^{※2}	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喫煙歴、n (%)				
喫煙歴なし	163 (49.1)	162 (48.9)	88 (42.7)	88 (42.7)
元喫煙者	166 (50.0)	160 (48.3)	117 (56.8)	113 (54.9)
喫煙者	3 (0.9)	9 (2.7)	1 (0.5)	5 (2.4)
初回診断からの期間 ^{※3} 、年、平均 (SD)	3.7 (3.8)	3.9 (3.7)	3.7 (4.1)	3.8 (3.5)
ILD臨床診断グループ、n (%)				
過敏性肺炎	84 (25.3)	89 (26.9)	44 (21.4)	46 (22.3)
自己免疫性間質性肺疾患 ^{※4}	82 (24.7)	88 (26.6)	62 (30.1)	65 (31.6)
特発性非特異性間質性肺炎	64 (19.3)	61 (18.4)	34 (16.5)	37 (18.0)
分類不能型特発性間質性肺炎	64 (19.3)	50 (15.1)	43 (20.9)	34 (16.5)
他の間質性肺疾患 ^{※5}	38 (11.4)	43 (13.0)	23 (11.2)	24 (11.7)
FVC				
%予測値、平均 (SD)	68.7 (16.0)	69.3 (15.2)	70.6 (17.0)	70.6 (14.7)
mL、平均 (SD)	2,340 (740)	2,321 (728)	2,363 (763)	2,374 (720)
%DLco ^{※6} (%)、平均 (SD)	44.4 (11.9)	47.9 (15.0)	44.6 (12.1)	48.5 (15.9)
K-BILD総スコア ^{※7} 、平均 (SD)	52.5 (11.0)	52.3 (9.8)	53.1 (10.8)	53.1 (9.4)
ベースライン時の併用制限療法 ^{※8} 、n (%)				
生物学的製剤以外のDMARD	35 (10.5)	42 (12.7)	27 (13.1)	34 (16.5)
生物学的製剤のDMARD	14 (4.2)	17 (5.1)	14 (6.8)	13 (6.3)
抗血栓薬 ^{※9}	10 (3.0)	2 (0.6)	5 (2.4)	2 (1.0)
副腎皮質ステロイド ^{※10}	3 (0.9)	5 (1.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
免疫調節薬	3 (0.9)	4 (1.2)	3 (1.5)	4 (1.9)

DMARD: 疾患修飾性抗リウマチ薬

※1 人種は自己報告による

※2 ハワイ先住民又は他の太平洋諸島民1例、複数の人種(アメリカ先住民、アラスカ先住民、白人)を回答した患者1例

※3 画像診断に基づくILDの初回診断からの期間

※4 自己免疫性間質性肺疾患:「関節リウマチに伴う間質性肺疾患」、「混合性結合組織病に伴う間質性肺疾患」、「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」、並びに「その他の線維化を伴う間質性肺疾患」の中から選択した診断名を含めた

※5 他の間質性肺疾患:「サルコイドーシス」、「曝露に関連する間質性肺疾患」、並びに「その他の線維化を伴う間質性肺疾患」の中から選択した診断名を含めた

※6 全体集団(オフェブ群n=326、プラセボ群n=328)、HRCTで UIP 様線維化パターンがみられる集団(オフェブ群n=202、プラセボ群n=206)

※7 全体集団(オフェブ群n=332、プラセボ群n=330)、HRCTで UIP 様線維化パターンがみられる集団(オフェブ群n=206、プラセボ群n=205)

※8 1名の患者が複数のカテゴリーにカウントされていることがある

※9 高用量で使用されている場合にのみカウントした

※10 高用量で経口、静脈内、静脈内ボーラス、点滴静注、筋肉内のいずれかの投与経路により使用されている場合にのみカウントした

患者内訳

	全体集団		HRCTで UIP 様線維化パターンが みられる集団 (co-primary評価集団)	
	オフェブ群	プラセボ群	オフェブ群	プラセボ群
ランダム化例、n	332	331	206	206
試験薬投与例、n (%)	332 (100)	331 (100)	206 (100)	206 (100)
52週までの投与中止例、n (%)	80 (24.1)	49 (14.8)	53 (25.7)	35 (17.0)
有害事象による投与中止例、 n (%)	65 (19.6)	34 (10.3)	43 (20.9)	22 (10.7)
52週までの試験完遂例 ^{*1} 、n (%)	314 (94.6)	311 (94.0)	193 (93.7)	189 (91.7)

*1 52週時来院の許容期間内又はそれ以降に来院/電話連絡/生存が記録された症例

試験薬曝露及び投与状況

	全体集団		HRCTで UIP 様線維化パターンが みられる集団 (co-primary評価集団)	
	オフェブ群 (n=332)	プラセボ群 (n=331)	オフェブ群 (n=206)	プラセボ群 (n=206)
試験薬の曝露期間 ^{※2} 平均値、月 (SD)	10.31 (3.78)	11.24 (2.63)	10.16 (3.86)	11.01 (2.98)
用量強度 ^{※3} 平均値、% (SD)	92.54 (11.87)	98.59 (5.43)	92.31 (11.92)	98.47 (5.70)
用量の減量を経験した患者、n (%)	112 (33.7)	18 (5.4)	72 (35.0)	10 (4.9)
治療の中止を経験した患者、n (%)	110 (33.1)	34 (10.3)	76 (36.9)	27 (13.1)
150mgを投与した期間 ^{※4} 平均値、週 (SD)	36.56 (19.71)	47.54 (13.19)	35.65 (19.70)	46.55 (14.43)
100mgを投与した期間 ^{※4} 平均値、週 (SD)	21.55 (16.21)	21.40 (18.38)	21.26 (16.31)	22.39 (21.32)
中断期間 ^{※5} 平均値、週 (SD)	3.29 (2.51)	2.51 (2.15)	3.18 (2.59)	2.52 (2.29)

※2 投与52週間での曝露期間

※3 減量及び中断を考慮した実投与量の合計を、計画された試験薬投与期間中又は投与中止までに150mg 1日2回を投与した場合の予定投与量で除した値と定義した

※4 各投与量での曝露期間は、当該投与量を少なくとも1回投与された患者を対象として、試験薬の減量又は增量を考慮し、投与中断期間を除いた、当該投与量が実際に投与された期間と定義した

※5 試験薬が少なくとも1回中断された患者を対象として、試験薬投与期間中のすべての中止期間の合計と定義した

【許可された投与量の減量及び投与中断期間】

	試験薬と関連ありと判断された有害事象	試験薬と関連ありと判断されなかった有害事象
最大の中止期間	4週間	8週間
推奨される再開法	減量した投与量 (100mg 1日2回) で再開	同じ投与量 (100mg 1日2回又は 150mg 1日2回) で再開
再增量	4週間以内に150mg 1日2回に增量	—

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関する注意 (抜粋)

〈効能共通〉

7.1 下痢、恶心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえ、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中止を検討すること。治療の中止後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ增量することができる。再投与又は增量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中止を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ增量することができる。再投与又は增量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。[8.1、11.1.2参照]

有効性

■ 投与52週までのFVCの年間減少率：主要評価項目（検証的な解析項目）

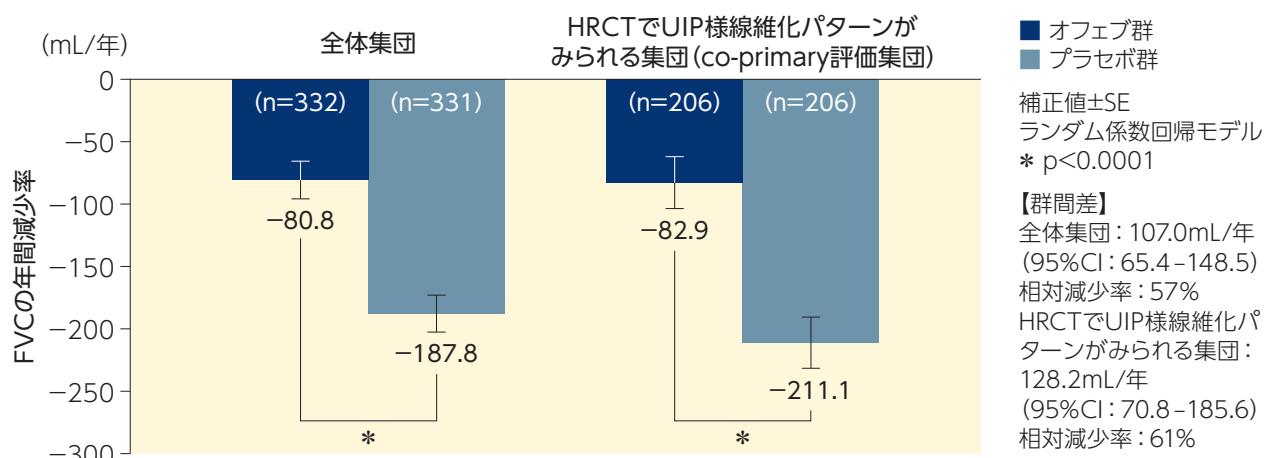
2つのco-primary評価集団において、オフェブ群は、プラセボ群に対してFVCの年間減少率の低下を統計学的に有意に抑制しました。（検証的な解析結果）

全体集団：投与52週までのFVCの年間減少率※は、オフェブ群-80.8mL/年、プラセボ群-187.8mL/年でした（群間差:107.0mL/年、95%CI:65.4-148.5、 $p<0.0001$ ）。

HRCTで UIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団)：投与52週までのFVCの年間減少率※は、オフェブ群-82.9mL/年、プラセボ群-211.1mL/年でした（群間差:128.2mL/年、95%CI:70.8-185.6、 $p<0.0001$ ）。

※ ランダム係数回帰モデルにより推定

【投与52週までのFVCの年間減少率】



統計解析手法

投与52週までのFVCの年間減少率

- ・ランダム係数回帰モデルにより推定:投与群、HRCTパターン（全体集団の解析のみ）、ベースライン時のFVC、投与群×時間及びベースライン値×時間の交互作用を固定効果として、患者個別の切片及び時間をランダム効果として含めた。

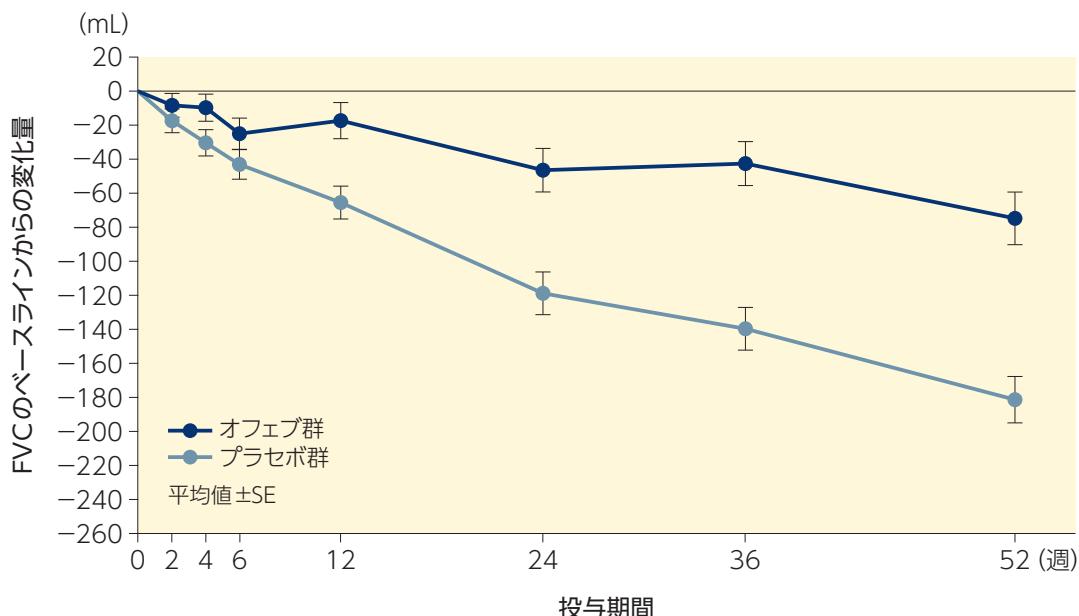
5. 効能又は効果に関する注意（抜粋）

〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉

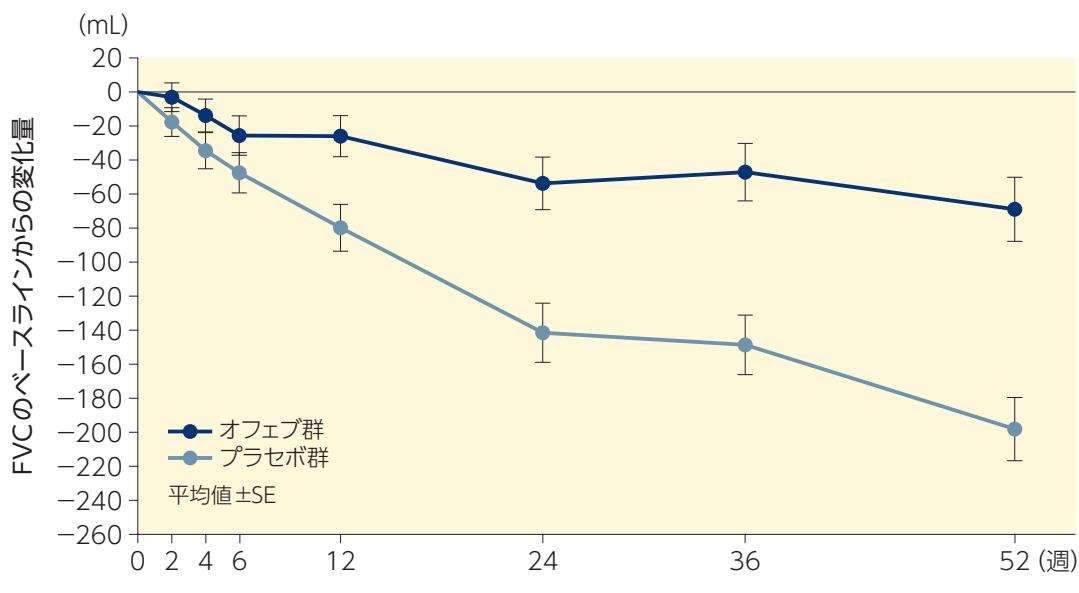
5.2 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

■ 52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移：その他の評価項目

[観測された52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移：全体集団]



[観測された52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移：
HRCTで UIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)]



統計解析手法

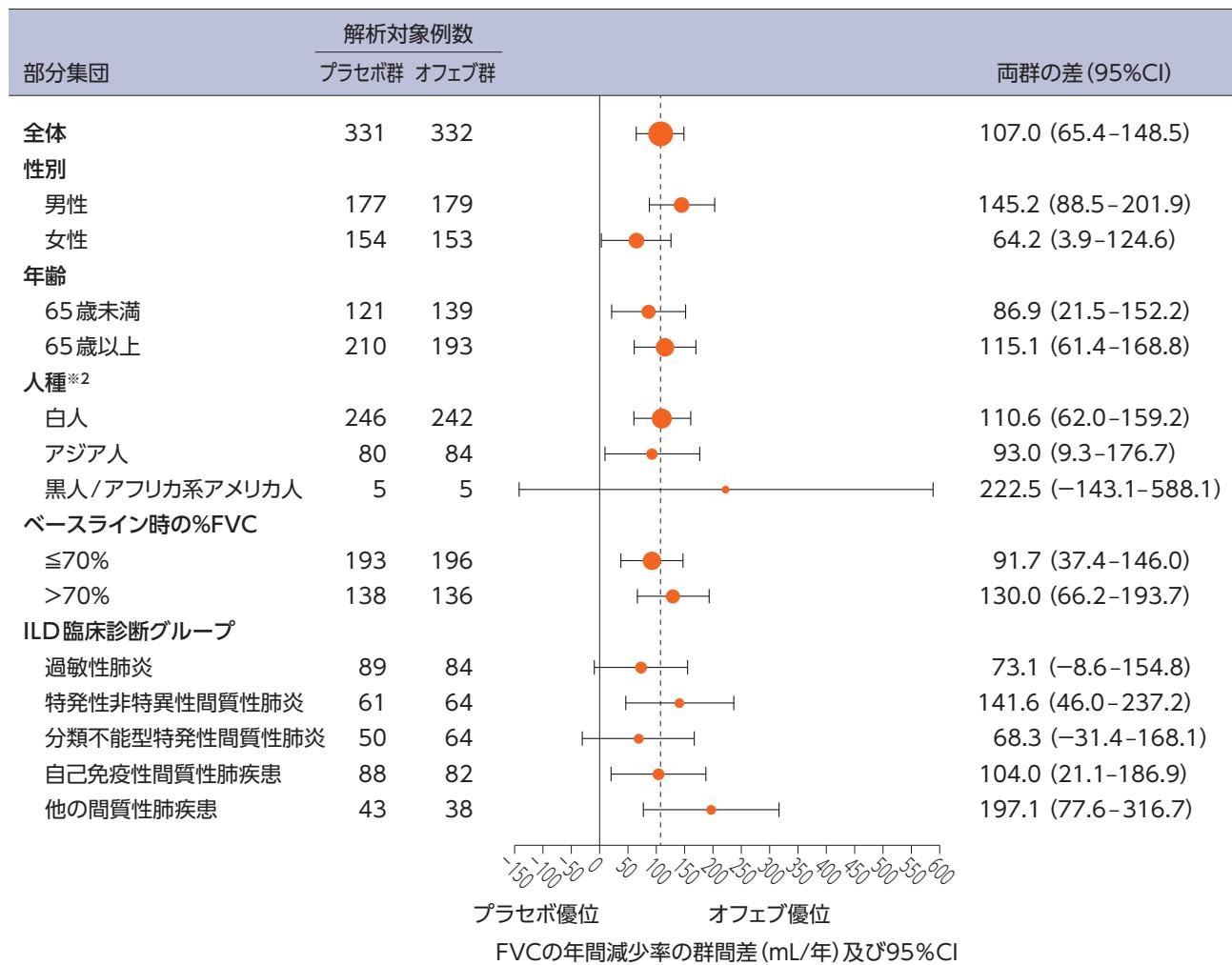
観測された52週間のFVCのベースラインからの平均変化量の推移
・記述的に解析した。

■ 各部分集団における投与52週までのFVCの年間減少率：部分集団解析

投与52週までのFVCの年間減少率^{※1}を各部分集団において解析した結果、オフェブのFVC低下抑制効果は以下のとおりでした。

※1 ランダム係数回帰モデルにより推定

[各部分集団における投与52週までのFVCの年間減少率]



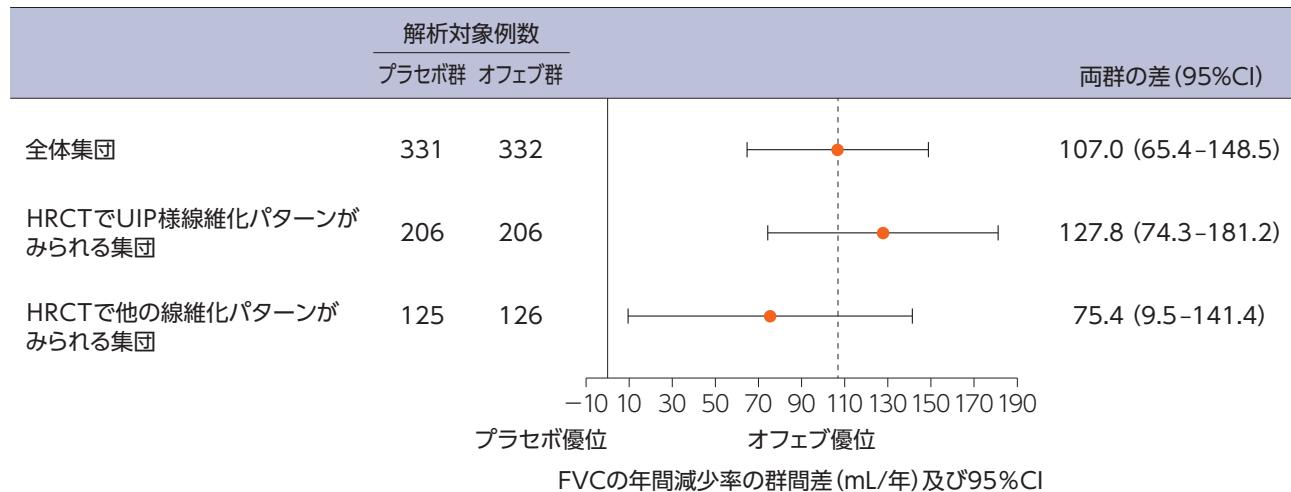
※2 単一の人種を回答した患者のみを解析に含めた。「アメリカ先住民又はアラスカ先住民」の患者、「ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民」として分類された患者は、数が非常に少なかったため「アジア人」に併合した

■ HRCTパターン別の投与52週までのFVCの年間減少率：部分集団解析

HRCTで UIP 様線維化パターンがみられる集団及び HRCT で他の線維化パターンがみられる集団において投与52週までの FVC の年間減少率^{※3}を解析した結果、オフェブの FVC 低下抑制効果は以下のとおりでした。

※3 ランダム係数回帰モデルにより推定

[HRCTパターンに基づく部分集団における投与52週までのFVCの年間減少率]

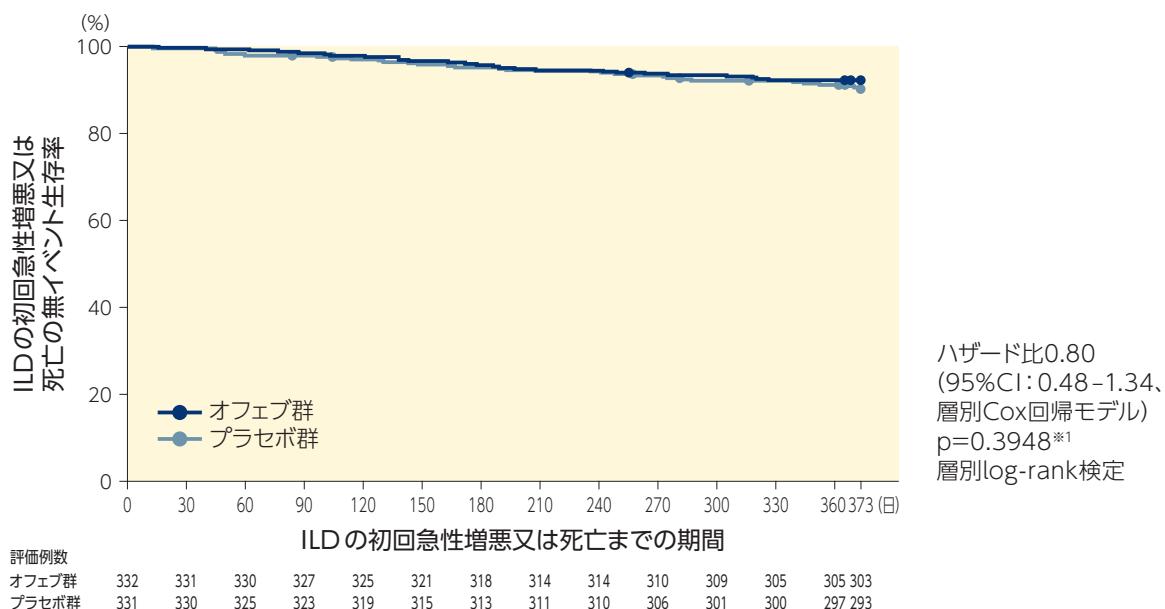


■ 52週間のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間：副次評価項目

全体集団：52週間のILDの初回急性増悪又は死亡に至った期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.80 (95%CI:0.48–1.34、層別Cox回帰モデル) でした ($p=0.3948^{*1}$ 、層別log-rank検定)。

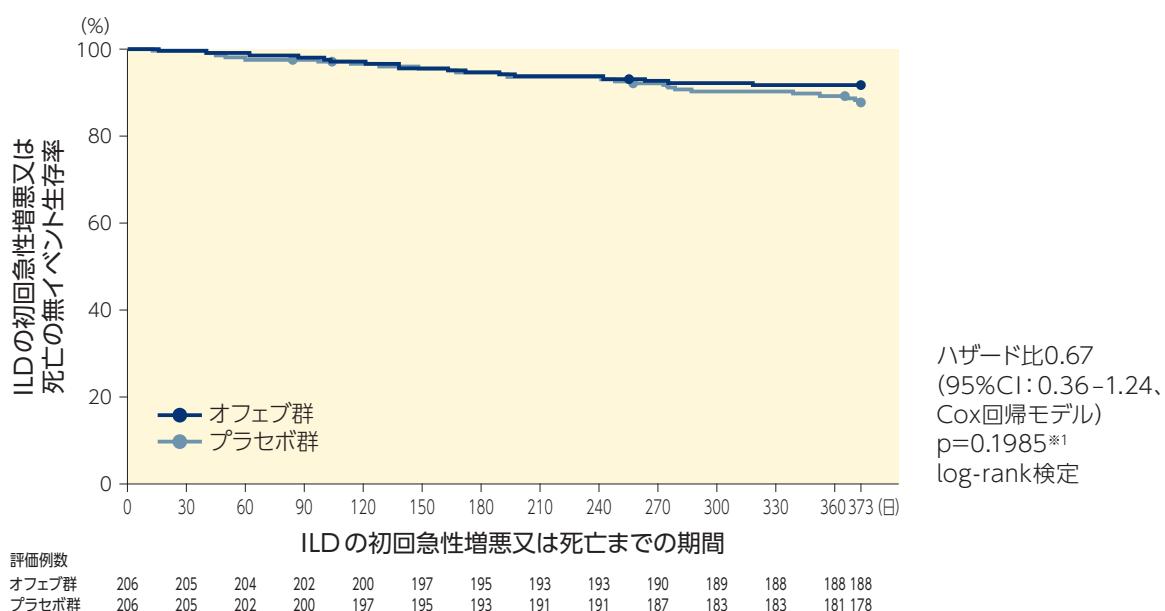
HRCTで UIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)：52週間のILDの初回急性増悪又は死亡に至った期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.67 (95%CI:0.36–1.24、Cox回帰モデル) でした ($p=0.1985^{*1}$ 、log-rank検定)。

[52週間のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間：全体集団]



[52週間のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間：

HRCTで UIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)]



*1 名目上のp値

【52週間のILDの初回急性増悪又は死亡例の割合】

	全体集団		HRCTでUIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)	
	オフェブ群 (n=332)	プラセボ群 (n=331)	オフェブ群 (n=206)	プラセボ群 (n=206)
イベント発現例、n (%)	26 (7.8)	32 (9.7)	17 (8.3)	25 (12.1)
初回急性増悪例、n (%)	16 (4.8)	22 (6.6)	11 (5.3)	15 (7.3)
死亡例、n (%)	10 (3.0)	10 (3.0)	6 (2.9)	10 (4.9)
ハザード比 (95%CI)	0.80 ^{*2} (0.48-1.34)		0.67 ^{*4} (0.36-1.24)	
p値	0.3948 ^{*3}		0.1985 ^{*5}	

※2 投与群の項を含め、HRCTパターンで層別したCox回帰モデルに基づく

※3 HRCTパターンで層別した層別log-rank検定に基づく名目上のp値

※4 投与群の項を含むCox回帰モデルに基づく

※5 log-rank検定に基づく名目上のp値

ILDの急性増悪は、新たな広範な肺胞陰影を特徴とする急性で臨床的に有意な呼吸状態の悪化であり、以下のすべてを満たすことと定義する

- 過去あるいは増悪時のILDの診断
- 通常1ヵ月以内の急性の悪化又は呼吸困難の進行
- コンピュータ断層撮影(CT)で、線維化を伴うILDに合致した背景パターンに加え、両側性のすりガラス陰影かつ/あるいはコンソリデーションの出現
- 心不全あるいは体液過剰のみでは説明できない悪化

■ 52週間の死亡までの期間：副次評価項目

全体集団：投与52週までに死亡に至った患者の割合はオフェブ群4.8%、プラセボ群5.1%でした。死亡までの期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.94 (95%CI:0.47-1.86、層別Cox回帰モデル) でした ($p=0.8544^{*6}$ 、層別log-rank検定)。

HRCTでUIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)：投与52週までに死亡に至った患者の割合はオフェブ群5.3%、プラセボ群7.8%でした。死亡までの期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.68 (95%CI:0.32-1.47、Cox回帰モデル) でした ($p=0.3291^{*6}$ 、log-rank検定)。

※6 名目上のp値

	全体集団		HRCTでUIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)	
	オフェブ群 (n=332)	プラセボ群 (n=331)	オフェブ群 (n=206)	プラセボ群 (n=206)
全死亡例、n (%)	16 (4.8)	17 (5.1)	11 (5.3)	16 (7.8)
ハザード比 (95%CI)	0.94 ^{*7} (0.47-1.86)		0.68 ^{*9} (0.32-1.47)	
p値	0.8544 ^{*8}		0.3291 ^{*10}	

※7 投与群の項を含め、HRCTパターンで層別したCox回帰モデルに基づく

※8 HRCTパターンで層別した層別log-rank検定に基づく名目上のp値

※9 投与群の項を含むCox回帰モデルに基づく

※10 log-rank検定に基づく名目上のp値

統計解析手法

52週間のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間のハザード比

- log-rank検定 (全体集団の解析のみHRCTパターンで層別化) を用いて解析し、投与群の項を含め、同じ因子で層別したCox比例ハザードモデルを用いてハザード比 (HR) 及びその95%信頼区間 (CI) を求めた。

52週間の死亡までの期間のハザード比

- log-rank検定 (全体集団の解析のみHRCTパターンで層別化) を用いて解析し、投与群の項を含め、同じ因子で層別したCox比例ハザードモデルを用いてハザード比 (HR) 及びその95%信頼区間 (CI) を求めた。

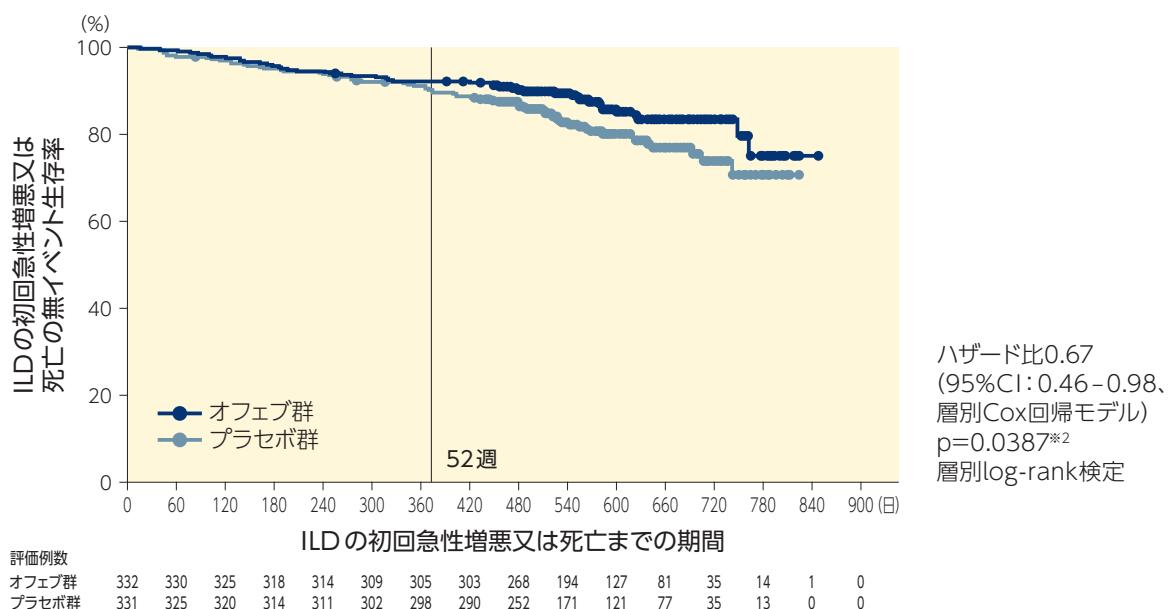
■ 全期間^{*1}のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間：その他の評価項目

全体集団：全期間^{*1}のILDの初回急性増悪又は死亡に至った期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.67 (95%CI:0.46–0.98、層別Cox回帰モデル) でした ($p=0.0387^{*2}$ 、層別log-rank検定)。

HRCTで UIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)：全期間^{*1}のILDの初回急性増悪又は死亡に至った期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.62 (95%CI:0.39–0.97、Cox回帰モデル) でした ($p=0.0342^{*2}$ 、log-rank検定)。

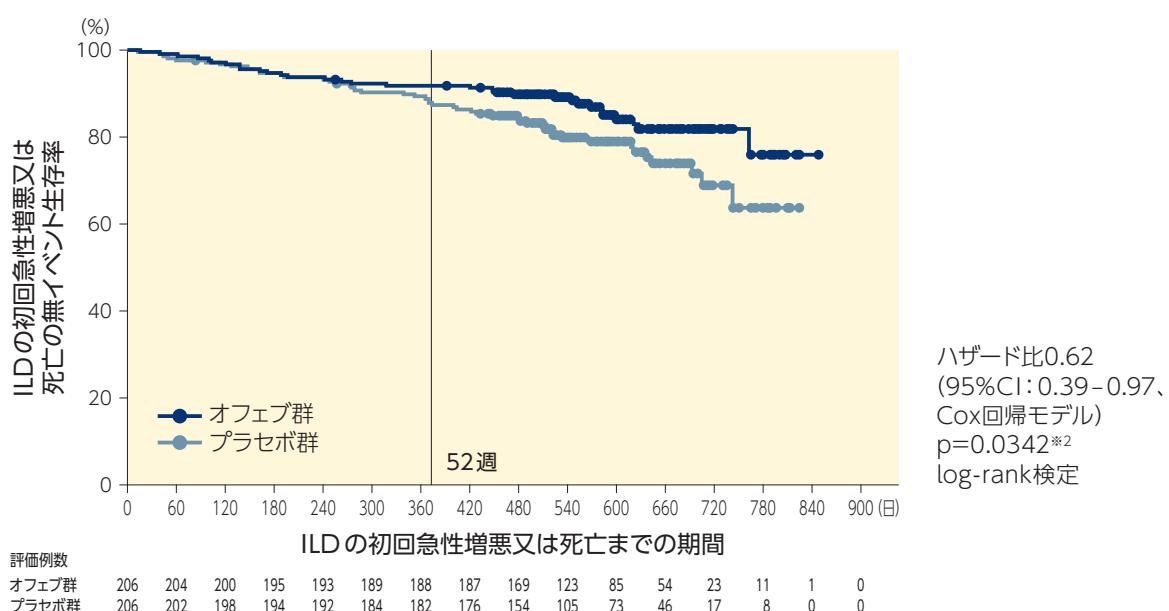
*1 全期間：最後の患者の最終観察終了時

[全期間のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間：全体集団]



[全期間のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間：

HRCTで UIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)]



*2 名目上のp値

【全期間のILDの初回急性増悪又は死亡例の割合】

	全体集団		HRCTでUIP様線維化パターンがみられる集団(co-primary評価集団・部分集団解析)	
	オフェブ群 (n=332)	プラセボ群 (n=331)	オフェブ群 (n=206)	プラセボ群 (n=206)
イベント発現例、n (%)	46 (13.9)	65 (19.6)	31 (15.0)	47 (22.8)
初回急性増悪例、n (%)	23 (6.9)	35 (10.6)	16 (7.8)	22 (10.7)
死亡例、n (%)	23 (6.9)	30 (9.1)	15 (7.3)	25 (12.1)
ハザード比 (95%CI)	0.67 ^{*3} (0.46–0.98)		0.62 ^{*5} (0.39–0.97)	
p値	0.0387 ^{*4}		0.0342 ^{*6}	

※3 投与群の項を含め、HRCTパターンで層別したCox回帰モデルに基づく

※4 HRCTパターンで層別した層別log-rank検定に基づく名目上のp値

※5 投与群の項を含むCox回帰モデルに基づく

※6 log-rank検定に基づく名目上のp値

■ 全期間^{*7}の死亡までの期間：その他の評価項目

全体集団：全期間^{*7}で死亡に至った患者の割合はオフェブ群10.8%、プラセボ群13.6%でした。死亡までの期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.78 (95%CI:0.50–1.21、層別Cox回帰モデル) でした ($p=0.2594^{*8}$ 、層別log-rank検定)。

HRCTでUIP様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)：全期間^{*7}で死亡に至った患者の割合はオフェブ群12.1%、プラセボ群17.5%でした。死亡までの期間において、オフェブ群とプラセボ群のハザード比は0.66 (95%CI:0.40–1.10、Cox回帰モデル) でした ($p=0.1078^{*8}$ 、log-rank検定)。

※7 全期間：最後の患者の最終観察終了時

※8 名目上のp値

	全体集団		HRCTでUIP様線維化パターンがみられる集団(co-primary評価集団・部分集団解析)	
	オフェブ群 (n=332)	プラセボ群 (n=331)	オフェブ群 (n=206)	プラセボ群 (n=206)
全死亡例、n (%)	36 (10.8)	45 (13.6)	25 (12.1)	36 (17.5)
ハザード比 (95%CI)	0.78 ^{*9} (0.50–1.21)		0.66 ^{*11} (0.40–1.10)	
p値	0.2594 ^{*10}		0.1078 ^{*12}	

※9 投与群の項を含め、HRCTパターンで層別したCox回帰モデルに基づく

※10 HRCTパターンで層別した層別log-rank検定に基づく名目上のp値

※11 投与群の項を含むCox回帰モデルに基づく

※12 log-rank検定に基づく名目上のp値

統計解析手法

全期間のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間のハザード比

- log-rank検定 (全体集団の解析のみHRCTパターンで層別化) を用いて解析し、投与群の項を含め、同じ因子で層別したCox比例ハザードモデルを用いてハザード比 (HR) 及びその95%信頼区間 (CI) を求めた。

全期間の死亡までの期間のハザード比

- log-rank検定 (全体集団の解析のみHRCTパターンで層別化) を用いて解析し、投与群の項を含め、同じ因子で層別したCox比例ハザードモデルを用いてハザード比 (HR) 及びその95%信頼区間 (CI) を求めた。

■ 投与52週時におけるK-BILD^{*1}総スコアのベースラインからの変化量： 副次評価項目

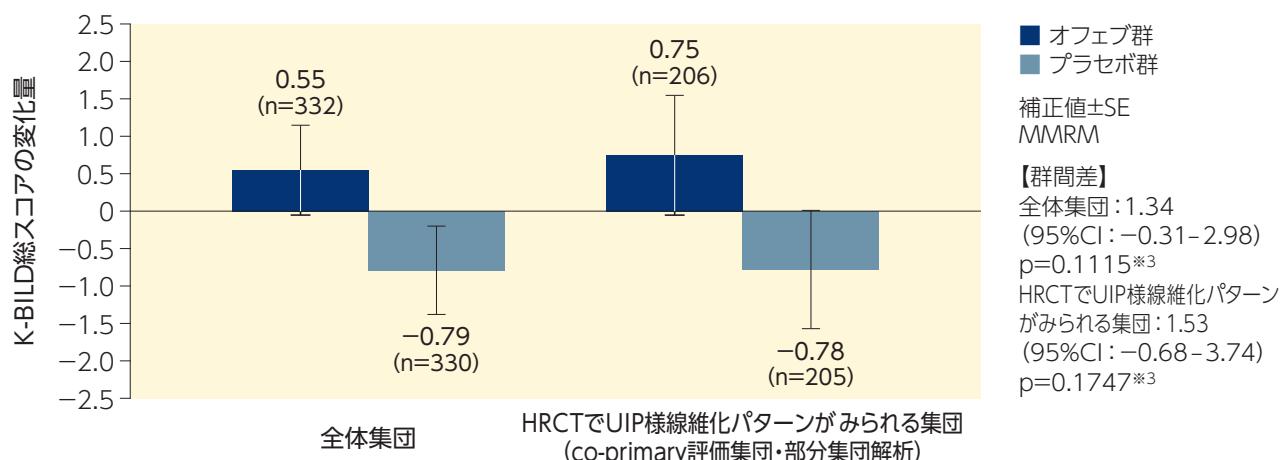
全体集団：投与52週時におけるK-BILD^{*1}総スコアのベースラインからの平均変化量^{*2}はオフェブ群0.55、プラセボ群−0.79、群間差は1.34 (95%CI:−0.31–2.98) でした ($p=0.1115^{*3}$)。

HRCTで UIP 様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)：投与52週時におけるK-BILD^{*1}総スコアのベースラインからの平均変化量^{*2}はオフェブ群0.75、プラセボ群−0.78、群間差は1.53 (95%CI:−0.68–3.74) でした ($p=0.1747^{*3}$)。

※1 K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire)：ILD患者に対する健康状態の質問票。質問票は3領域（息切れと活動、心理的症状、胸部症状）、計15個の質問から構成され、各質問に7段階で回答した結果からスコアが算出される（範囲0～100：高値ほど健康状態が良い）

※2 MMRMにより推定

[投与52週時におけるK-BILD総スコアのベースラインからの変化量]



※3 名目上のp値

統計解析手法

投与52週時におけるK-BILD総スコアのベースラインからの変化量

- ・MMRMにより推定：ベースライン値、HRCTパターン（全体集団の解析のみ）、来院、投与群×来院の交互作用、ベースライン値×来院の交互作用、患者のランダム効果を固定効果としてMMRMに含めた。

■ 投与52週時におけるL-PF symptoms^{※4}ドメインスコアのベースラインからの変化量： 副次評価項目

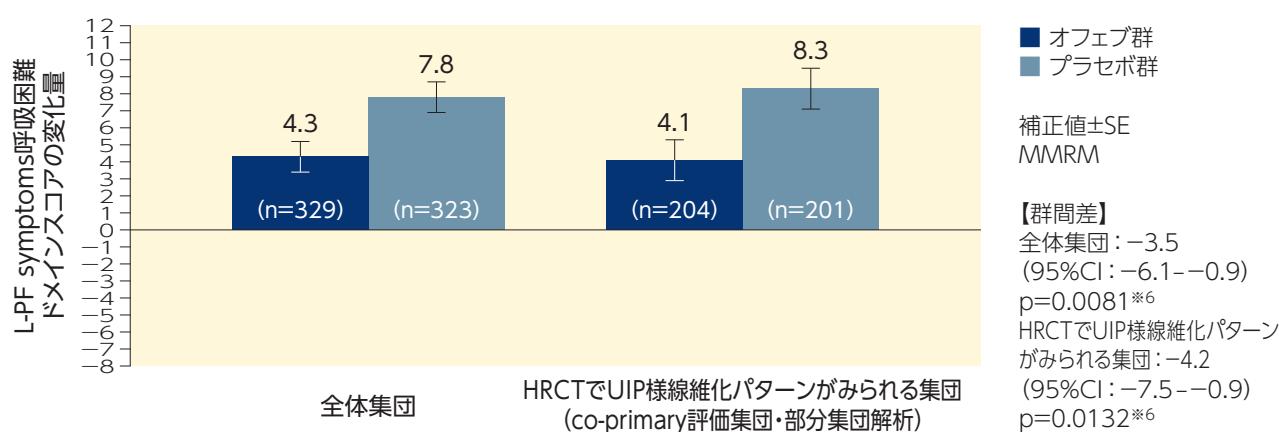
全体集団：投与52週時におけるL-PF symptoms^{※4}呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの平均変化量^{※5}はオフェブ群4.3、プラセボ群7.8、群間差は−3.5 (95%CI:−6.1−0.9) でした ($p=0.0081^{※6}$)。また、咳嗽ドメインスコアのベースラインからの平均変化量^{※5}はオフェブ群−1.8、プラセボ群4.3、群間差は−6.1 (95%CI:−9.7−2.5) でした ($p=0.0008^{※6}$)。

HRCTで UIP 様線維化パターンがみられる集団 (co-primary評価集団・部分集団解析)：投与52週時におけるL-PF symptoms^{※4}呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの平均変化量^{※5}はオフェブ群4.1、プラセボ群8.3、群間差は−4.2 (95%CI:−7.5−0.9) でした ($p=0.0132^{※6}$)。また、咳嗽ドメインスコアのベースラインからの平均変化量^{※5}はオフェブ群−3.2、プラセボ群4.1、群間差は−7.3 (95%CI:−11.9−2.7) でした ($p=0.0019^{※6}$)。

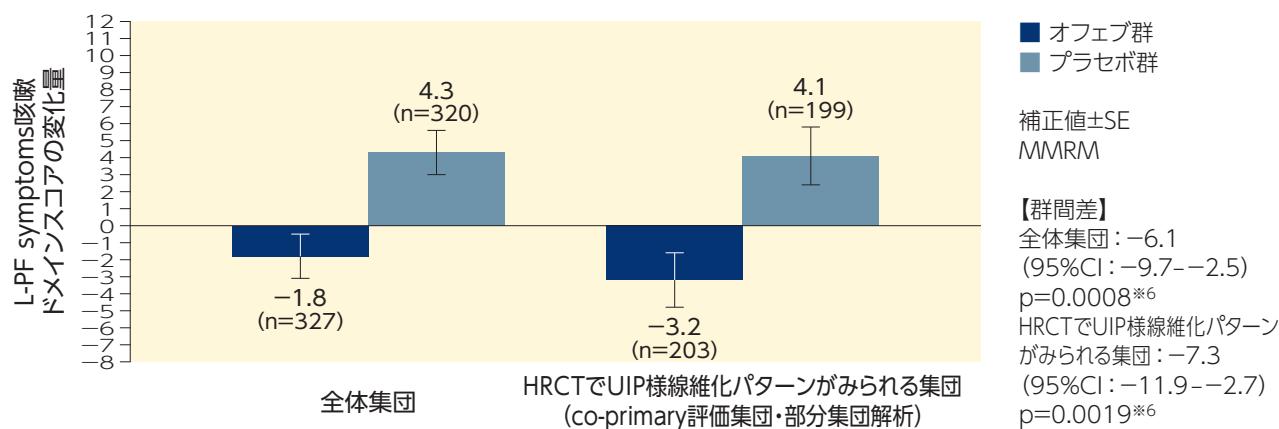
※4 L-PF (Living with Pulmonary Fibrosis) symptomsスコア：肺線維症患者に対して開発された症状に関する23項目の質問票。①呼吸困難、②咳嗽、③疲労の3つの領域からなる質問に対して評価した結果から算出されるスコア（範囲0～100：高値ほど症状が重い）

※5 MMRMにより推定

[投与52週時におけるL-PF symptoms呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの変化量]



[投与52週時におけるL-PF symptoms咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量]



※6 名目上のp値

統計解析手法

投与52週時におけるL-PF symptomsドメインスコアのベースラインからの変化量

・MMRMにより推定：ベースライン値、HRCTパターン（全体集団の解析のみ）、来院、投与群×来院の交互作用、ベースライン値×来院の交互作用、患者のランダム効果を固定効果としてMMRMに含めた。

安全性

■ 全期間^{*1}における有害事象

全体集団での全期間^{*1}における有害事象は、オフェブ群332例中326例(98.2%)、プラセボ群331例中308例(93.1%)に認められました。

オフェブ群における重篤な有害事象^{*2}は147例に認められ、主なものは肺炎24例、間質性肺疾患19例、急性呼吸不全16例でした。オフェブ群における投与中止に至った有害事象は73例に認められ、主なものは下痢21例、ALT増加6例、薬物性肝障害5例でした。オフェブ群における死亡に至った有害事象は21例に認められ、内訳は急性呼吸不全4例、呼吸不全3例、肺炎2例、間質性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患・呼吸不全、冠動脈硬化症、敗血症性ショック、肺感染・肺線維症、肺敗血症、細菌性敗血症・急性呼吸不全、うつ血性心不全、心停止、心不全、死亡が各1例でした。

主な有害事象(いずれかの治療群で発現割合5%超の有害事象)を表に示します。

【全期間^{*1}におけるいずれかの治療群で発現割合5%超の有害事象】

	オフェブ群 (n=332)	プラセボ群 (n=331)		オフェブ群 (n=332)	プラセボ群 (n=331)
下痢	240 (72.3)	85 (25.7)	ALT増加	49 (14.8)	13 (3.9)
悪心	100 (30.1)	33 (10.0)	AST増加	43 (13.0)	13 (3.9)
嘔吐	64 (19.3)	16 (4.8)	γ-GTP増加	22 (6.6)	7 (2.1)
腹痛	34 (10.2)	10 (3.0)	背部痛	28 (8.4)	27 (8.2)
上腹部痛	33 (9.9)	7 (2.1)	関節痛	13 (3.9)	24 (7.3)
便秘	26 (7.8)	32 (9.7)	疲労	34 (10.2)	21 (6.3)
胃食道逆流性疾患	17 (5.1)	9 (2.7)	無力症	19 (5.7)	14 (4.2)
上咽頭炎	54 (16.3)	48 (14.5)	末梢性浮腫	18 (5.4)	22 (6.6)
気管支炎	48 (14.5)	64 (19.3)	胸痛	17 (5.1)	15 (4.5)
肺炎	36 (10.8)	30 (9.1)	発熱	17 (5.1)	19 (5.7)
上気道感染	26 (7.8)	25 (7.6)	食欲減退	54 (16.3)	23 (6.9)
尿路感染	22 (6.6)	21 (6.3)	頭痛	37 (11.1)	27 (8.2)
気道感染	20 (6.0)	15 (4.5)	浮動性めまい	19 (5.7)	15 (4.5)
呼吸困難	52 (15.7)	57 (17.2)	そう痒症	12 (3.6)	18 (5.4)
咳嗽	40 (12.0)	51 (15.4)	肝機能異常	19 (5.7)	3 (0.9)
間質性肺疾患	28 (8.4)	56 (16.9)	不眠症	18 (5.4)	18 (5.4)
体重減少	49 (14.8)	18 (5.4)			

発現例数(発現割合%)

有害事象名はMedDRA ver.22.0の「基本語」に基づいて評価した

*1 全期間：最後の患者の最終観察終了時

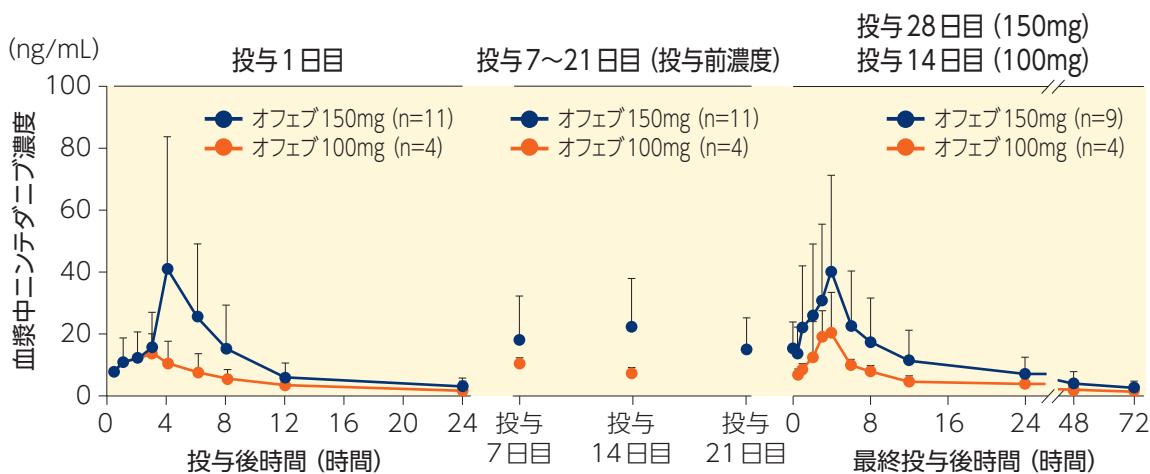
*2 1名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある

■ 血中濃度

(1) 単回投与及び反復投与 (国内第Ⅱ相試験、日本人データ)¹⁴⁾

日本人の特発性肺線維症患者にオフェブ 150mg 及び 100mg を食後に 1 日 2 回経口投与 (初回及び最終投与時は 1 日 1 回投与) したときのニンテダニブの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを測定しました。その結果、ニンテダニブの血漿中濃度は投与 7 日目までに定常状態に達しました。

【オフェブ 150mg 及び 100mg 食後経口投与時の血漿中ニンテダニブ濃度】



算術平均+SD

【オフェブ 150mg 及び 100mg 食後経口投与時のニンテダニブ薬物動態パラメータ】

初回投与後	AUC_{0-12} (ng · h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
150mg (n=11)	152 (60.6)	34.9 (62.8)	3.90 (1.00~6.00)	8.48 (43.1)
100mg (n=4)	59.0 (67.2)	13.2 (66.9)	4.48 (1.97~12.0)	8.27 ^{※1} (13.9)
最終投与時	$AUC_{\tau,ss}$ (ng · h/mL)	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	$t_{max, ss}$ (h)	$t_{1/2, ss}$ (h)
150mg 1日2回 (n=9)	218 (58.3)	39.7 (68.1)	3.87 (1.00~3.97)	27.5 (20.1)
100mg 1日2回 (n=4)	115 (32.4)	20.0 (64.5)	3.42 (2.00~4.07)	23.4 (22.4)

幾何平均 (幾何変動係数%)、 $t_{max, ss}$ は中央値 (最小値~最大値)

※1 n=3

(2) 全身クリアランス及び分布容積 (外国人データ)¹⁵⁾

健康成人にニンテダニブ 6mg を静脈内単回投与したときの全身クリアランスは 1,390mL/min、定常状態での分布容積は 1,050L でした。

(3) トラフ血漿中濃度 (国際共同第Ⅲ相試験、日本人及び外国人データ)

● 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者¹⁰⁾

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者にオフェブ150mgを1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラフ血漿中濃度は、全体集団で0.0555ng/mL/mg、日本人集団で0.0763ng/mL/mgでした。

【オフェブ150mgを1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度】

	用量補正後トラフ血漿中濃度 [ng/mL/mg]
全体集団 (n=258)	0.0555 (65.4)
日本人集団 (n=30)	0.0763 (63.0)

幾何平均(幾何変動係数%)、用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む

● 進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者¹³⁾

進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者にオフェブ150mgを1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラフ血漿中濃度は、全体集団で0.0767ng/mL/mg、日本人集団で0.107ng/mL/mgでした。

【オフェブ150mgを1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度】

	用量補正後トラフ血漿中濃度 [ng/mL/mg]
全体集団 (n=311)	0.0767 (71.9)
日本人集団 (n=49)	0.107 (60.5)

幾何平均(幾何変動係数%)、用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む

■ 吸収

(1) バイオアベイラビリティ(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人にオフェブ100mgを食後に単回経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティ^{※2}は4.69%でした。

※2 ニンテダニブ6mgを4時間以上かけて点滴静注したときと比較して算出された絶対バイオアベイラビリティ

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

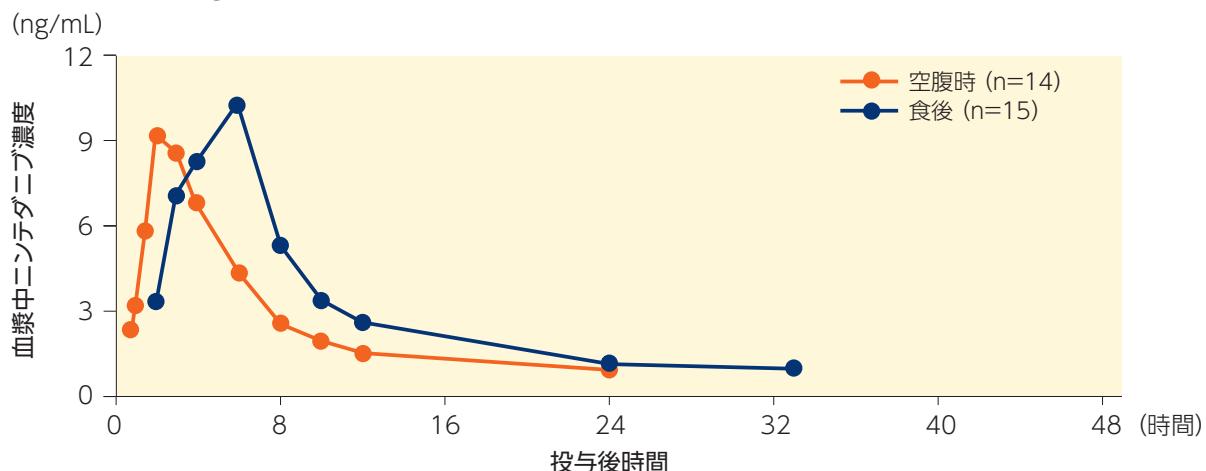
6. 用法及び用量

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。

(2) 食事の影響 (外国人データ)¹⁶⁾

健康成人にオフェブ 150mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて t_{max} の中央値は約 2 時間延長し、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} が約 20% 上昇しました (幾何平均)。

【オフェブ 150mg 空腹時及び食後単回経口投与時の血漿中ニンテダニブ濃度】



【オフェブ 150mg 空腹時及び食後単回経口投与時のニンテダニブ薬物動態パラメータ】

	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
空腹時 (n=14)	98.4* (33.0)	11.1 (60.3)	2.00 (1.48~3.98)
食後 (n=15)	119 (53.9)	13.2 (61.6)	3.98 (1.50~6.05)

幾何平均 (幾何変動係数%)、 t_{max} は中央値 (最小値~最大値)

* n=11

■ 分布 (in vitro、ラット)

(1) 血漿蛋白結合率 (in vitro)¹⁷⁾

^{14}C 標識ニンテダニブのヒト血漿蛋白結合率は 97.8% であり、ヒト血液 / 血漿の濃度比は 0.869 でした。ヒトにおける主要な結合蛋白は血清アルブミンでした。

(2) 乳汁移行性 (ラット)¹⁸⁾

授乳中のラットに ^{14}C 標識ニンテダニブ 30mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 24 時間以内の乳汁中放射能排泄率は投与量の約 0.18~0.5% でした。

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

6. 用法及び用量

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が認められている。

■ 代謝 (*in vitro*、外国人データ)

(1) *in vitro* データ¹⁹⁻²¹

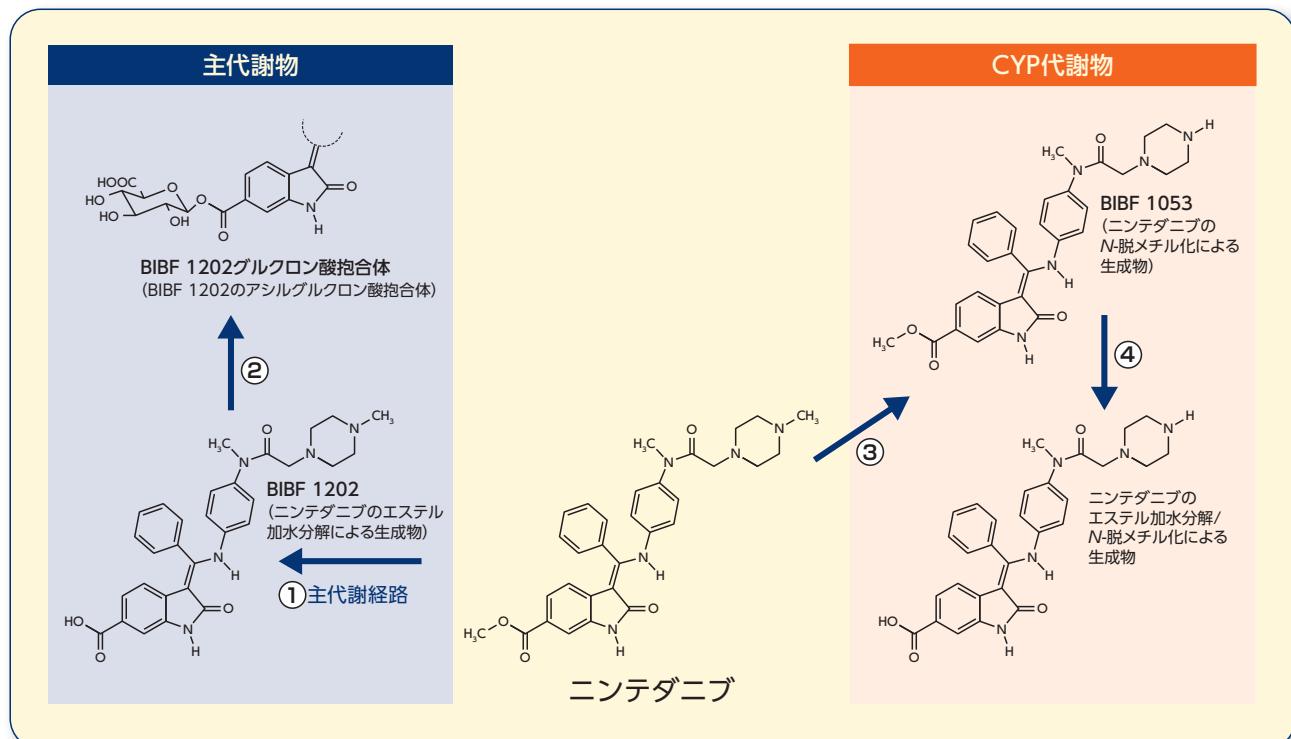
ヒト肝ミクロソームを用いてニンテダニブの代謝を評価した結果、主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解でした。¹⁴C標識ニンテダニブはエステラーゼによる加水分解を受けて、カルボン酸代謝物であるBIBF 1202に代謝され(図中①)、BIBF 1202はさらにUGT1A1、1A7、1A8及び1A10によりBIBF 1202グルクロン酸抱合体に代謝されました(図中②)。

(2) 外国人データ^{22,23}

健康成人に¹⁴C標識ニンテダニブ100mg溶液を単回経口投与したとき、血漿中で検出された放射能の大半はニンテダニブ(24%)、BIBF 1202(32%)又はBIBF 1202グルクロン酸抱合体(30%)由来のものでした。その他の代謝物は、血漿中又は排泄物中でわずかに観察されたのみでした。CYP3A4によるN-脱メチル化により生成されるBIBF 1053(図中③)及びその下流の代謝物(図中④)は、循環血中には観察されず、排泄物中で検出され(投与量の4%)、CYP3A4を介した代謝は主要ではないことが示されました。

CYP:チトクロームP450

【ニンテダニブの推定代謝経路】



■ 排泄 (外国人データ、*in vitro*)

(1) 尿及び糞中排泄 (外国人データ)^{15,22)}

健康成人にニンテダニブ 6mg を静脈内単回投与時の未変化体の尿中排泄率は、100mg 経口投与後及び 6mg 静脈内投与後でそれぞれ投与量の 0.05% 及び 1.4% でした。健康成人に ¹⁴C 標識ニンテダニブ 100mg 溶液を単回経口投与したとき、放射能の尿中排泄率は投与量の 0.649% でした。放射能の主な排泄経路は糞中であり、投与後 120 時間までに投与量の 93.4% が糞中に排泄されました。

(2) トランスポーターの関与 (*in vitro*)²⁴⁾

P-糖蛋白発現細胞においてニンテダニブの排出方向の輸送が認められたことから (排出比 : 10.9)、ニンテダニブは P-糖蛋白の基質でした。

■ 腎機能障害患者における薬物動態 (日本人及び外国人の併合データ)²⁵⁾

腎機能障害による薬物動態への影響を評価する試験は実施していません。

特発性肺線維症患者 933 例 (日本人患者 69 例を含む) のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、軽度及び中等度の腎機能障害 (クレアチニクリアランス $\geq 30 \text{ mL/min}$) はニンテダニブの薬物動態に影響を及ぼしませんでした。高度腎機能障害 (クレアチニクリアランス $< 30 \text{ mL/min}$) については該当する症例数が少なく、ニンテダニブの薬物動態に対する影響について結論は得られていません。

■ 肝機能障害患者における薬物動態 (日本人及び外国人の併合データ、外国人データ)

(1) 日本人及び外国人の併合データ²⁵⁾

特発性肺線維症患者 933 例 (日本人患者 69 例を含む) のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、投与前に軽度*の肝機能マーカー (AST、ALT 及びビリルビン) の上昇がある患者では、ニンテダニブの曝露が上昇する傾向がみられました (肝機能正常*対照群との比較に基づく)。本母集団薬物動態解析には、中等度*又は高度*肝機能障害のある患者は含まれていません。

(2) 外国人データ

軽度又は中等度の肝障害患者にオフェブ 100mg を単回経口投与した場合、健康成人に比べて軽度肝障害 (Child Pugh A) を有する群では C_{\max} が 2.2 倍 (90% CI : 1.3–3.7)、AUC が 2.2 倍 (90% CI : 1.2–3.8) 上昇し、また中等度肝障害 (Child Pugh B) を有する群では C_{\max} が 7.6 倍 (90% CI : 4.4–13.2)、AUC が 8.7 倍 (90% CI : 5.7–13.1) 上昇しました。

* 本解析での肝機能障害のグレード分類は以下に示す NCI Organ Dysfunction Working Group の定義をもとに設定されている。

正常 : AST、ALT 及びビリルビンが基準値上限以下

軽度 : AST 及び ALT が基準値上限 10 倍以下、かつビリルビンが基準値上限 1.5 倍以下

中等度 : AST 及び ALT が基準値上限 10 倍以下、かつビリルビンが基準値上限 1.5 倍超、3 倍以下

高度 : AST 又は ALT が基準値上限 10 倍超、又はビリルビンが基準値上限 3 倍超

■ 高齢者における薬物動態 (日本人及び外国人の併合データ) ²⁵⁾

高齢者での薬物動態を評価する試験は実施していません。

特発性肺線維症患者933例(日本人患者69例を含む)のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、曝露量は年齢に比例して増加しました(1歳あたり約1%)。モデルに基づき推算した結果、定常状態の曝露量(AUC_{T,ss})は、66歳(解析対象集団の中央値)の患者と比較して、52歳の患者では14%減少し、79歳の患者では13%増加すると予測されました。

4. 効能又は効果

○特発性肺線維症

○全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

○進行性線維化を伴う間質性肺疾患

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関する注意(抜粋)

7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中止を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ增量することができる。再投与又は增量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。[8.1、11.1.2参照]

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.1 AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2参照]

8.3 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度及び高度の肝機能障害(Child Pugh B、C)のある患者

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。使用する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害(Child Pugh B)のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害(Child Pugh C)のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2、8.1、16.6.1参照]

9.3.2 軽度の肝機能障害(Child Pugh A)のある患者

肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。[7.2、8.1、16.6.1参照]

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

P-糖蛋白阻害剤(エリスロマイシン、シクロスボリン等)[16.7.1参照]

P-糖蛋白誘導剤(リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等)[16.7.2参照]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用(抜粋)

11.1.2 肝機能障害(2.1%)

[7.2、8.1参照]

11.1.7 ネフローゼ症候群(頻度不明)

[8.3参照]

■ 薬物間相互作用

(1) ケトコナゾールとの併用 (外国人データ)²⁶⁾

健康成人 (34例) にケトコナゾール (P-糖蛋白阻害剤) 400mgを1日1回3日間反復投与し、ケトコナゾール投与開始後3日目にオフェブ 50mg を単回併用投与した場合、ニンテダニブの $AUC_{0-\infty}$ は 60.5%、 C_{max} は 79.6% 上昇しました。

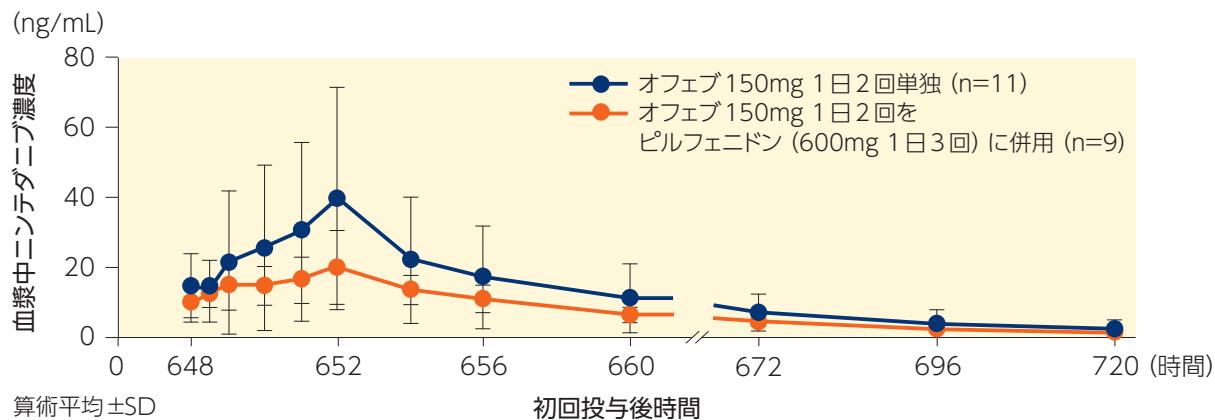
(2) リファンピシンとの併用 (外国人データ)²⁷⁾

健康成人 (26例) にリファンピシン (P-糖蛋白誘導剤) 600mgを1日1回7日間反復投与し、リファンピシン投与開始後8日目にオフェブ 150mg を単回投与した場合、ニンテダニブの $AUC_{0-\infty}$ は 50.1%、 C_{max} は 59.8%まで低下しました。

(3) ピルフェニドンとの併用¹⁴⁾

日本人の特発性肺線維症患者 20例にピルフェニドンの併用/非併用下でオフェブ 150mg を1日2回28日間反復投与し、ニンテダニブの薬物動態への影響を検討しました。オフェブ 150mg を反復投与したときのニンテダニブの $AUC_{t,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ は、ピルフェニドンと併用した場合はそれぞれ 149ng·h/mL、23.5ng/mL であり、非併用時はそれぞれ 218ng·h/mL、39.7ng/mL でした。

【オフェブ 150mg 1日2回反復投与時の血漿中ニンテダニブ濃度】



【ピルフェニドン 600mg 1日3回併用/非併用下でのオフェブ 150mg 1日2回反復投与時のニンテダニブ薬物動態パラメータ】

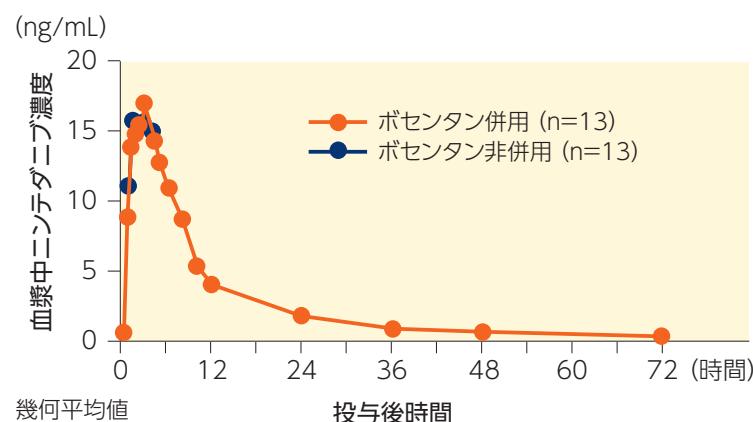
薬物動態パラメータ	オフェブ 150mg 1日2回 単独投与 (n=9)	オフェブ 150mg 1日2回 +ピルフェニドン併用投与 (n=7)
$AUC_{t,ss}$ (ng·h/mL)	218 (58.3)	149 (18.0)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	39.7 (68.1)	23.5 (27.2)
$t_{max,ss}$ (h)	3.87 (1.00~3.97)	3.88 (1.00~3.95)
$t_{1/2,ss}$ (h)	27.5 (20.1)	28.4 (22.7)

幾何平均 (幾何変動係数%)、 $t_{max,ss}$ は中央値 (最小値~最大値)

(4) ボセンタンとの併用 (外国人データ)²⁸⁾

健康成人(13例)にボセンタン(CYP3A4及び2C9誘導剤)125mgを1日2回8日間反復投与し、ボセンタン投与開始後7日目にオフェブ150mgを単回投与した場合、非併用時に対する併用時のニンテダニブのAUC_{0-∞}及びC_{max}の幾何平均の比は、それぞれ102.0%及び103.4%でした。それぞれの比の90%CIは生物学的同等性の判定基準(80~125%)の範囲内であったことから、ニンテダニブの薬物動態にボセンタン併用の影響は認められませんでした。

【オフェブ単独投与時及びボセンタン反復投与後の併用投与時での血漿中ニンテダニブ濃度】



【オフェブ単独投与時及びボセンタン反復投与後の併用投与時でのニンテダニブ薬物動態パラメータ】

薬物動態パラメータ	ボセンタン非併用 (n=13)	ボセンタン併用 (n=13)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	204 (38.3)	208 (34.1)
C _{max} (ng/mL)	21.9 (55.2)	22.7 (42.2)
t _{max} (h)	2.00 (1.00~6.00)	2.00 (1.00~4.00)
t _{1/2} (h)	21.1 (19.8)	26.5 (44.0)

幾何平均 (幾何変動係数%)、t_{max}は中央値 (最小値~最大値)

ピルフェニドン及びボセンタンの使用にあたっては、当該薬の電子添文をご参照ください。

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
- 進行性線維化を伴う間質性肺疾患

6. 用法及び用量

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。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

P-糖蛋白阻害剤(エリスロマイシン、シクロスボリン等)[16.7.1参考]

P-糖蛋白誘導剤(リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品等)[16.7.2参考]

(5) エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル配合剤との併用(外国人データ)²⁹⁾

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者(17例)に、オフェブ150mgを1日2回少なくとも連続10日間以上継続的に投与し、エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μgを単回投与した場合、ニンテダニブ非併用時に対する併用時のエチニルエストラジオールのAUC_{0-tz}の幾何平均の比は101%であり、比の90%CIは生物学的同等性の判定基準(80~125%)の範囲内でした。また、C_{max}の幾何平均値の比は117%(90%CI:108~127%)でした。レボノルゲストレルのAUC_{0-tz}及びC_{max}の併用時/非併用時の幾何平均の比は、それぞれ96.4%及び101%であり、比の90%CIは生物学的同等性の判定基準(80~125%)の範囲内でした。以上のことから、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態に、オフェブ併用による影響は認められませんでした。

【エチニルエストラジオール単独投与時及びオフェブ反復投与後の併用投与時でのエチニルエストラジオールの薬物動態パラメータ】

薬物動態パラメータ	オフェブ非併用 (n=15)	オフェブ併用 (n=15)
AUC _{0-tz} (pg·h/mL)	610 (65.6)	618 (57.3)
C _{max} (pg/mL)	54.7 (35.6)	63.9 (44.7)
t _{max} (h)	2.00 (1.00~6.00)	3.00 (1.00~5.00)
t _{1/2} (h)	17.4 (29.5)	16.7 (27.1)

幾何平均(幾何変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値~最大値)

【レボノルゲストレル単独投与時及びオフェブ反復投与後の併用投与時でのレボノルゲストレルの薬物動態パラメータ】

薬物動態パラメータ	オフェブ非併用 (n=15)	オフェブ併用 (n=15)
AUC _{0-tz} (pg·h/mL)	33100 (81.8)	31900 (81.1)
C _{max} (pg/mL)	3120 (55.6)	3150 (54.6)
t _{max} (h)	1.55 (0.983~4.00)	2.00 (1.00~4.00)
t _{1/2} (h)	39.4 (64.2)	35.0 (42.7)

幾何平均(幾何変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値~最大値)

エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル配合剤の使用にあたっては、当該薬の電子添文をご参照ください。

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(抜粋)
 - 2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

9.4 生殖能を有する者

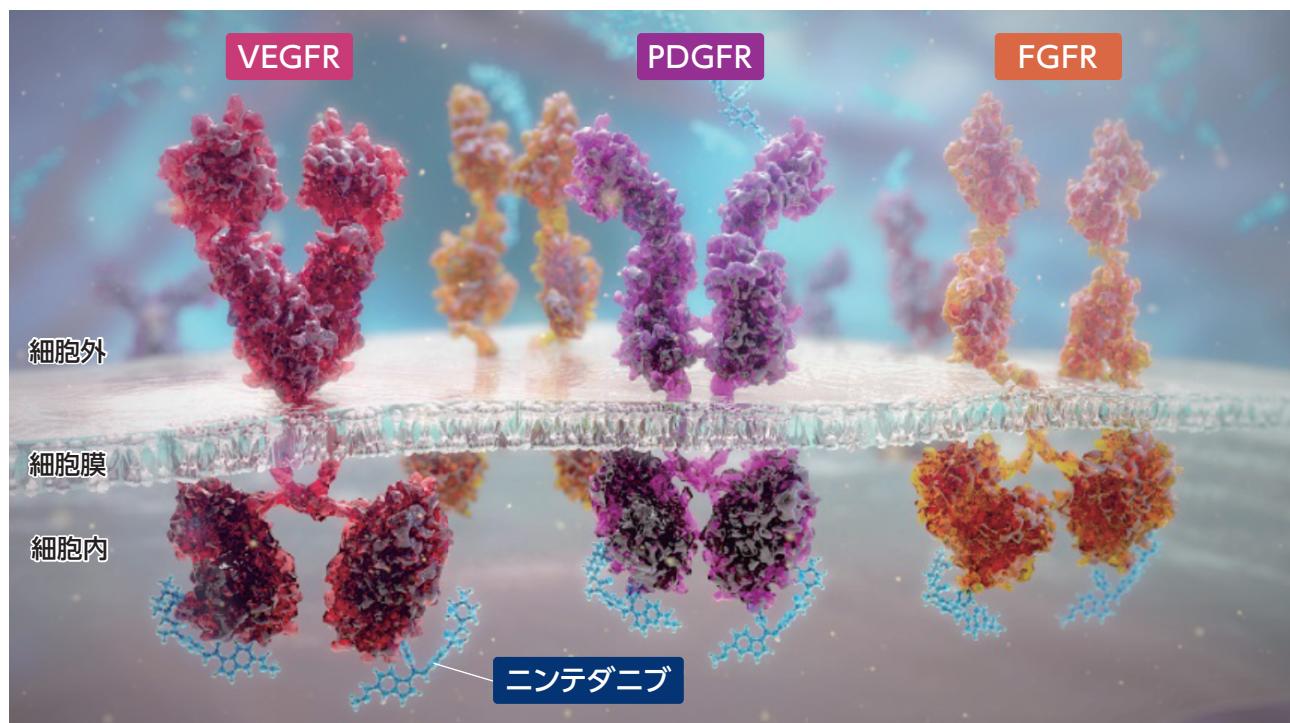
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後3カ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物(ラット、ウサギ)を用いた生殖発生毒性試験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。[2.1、9.4参照]

作用機序 30-42)

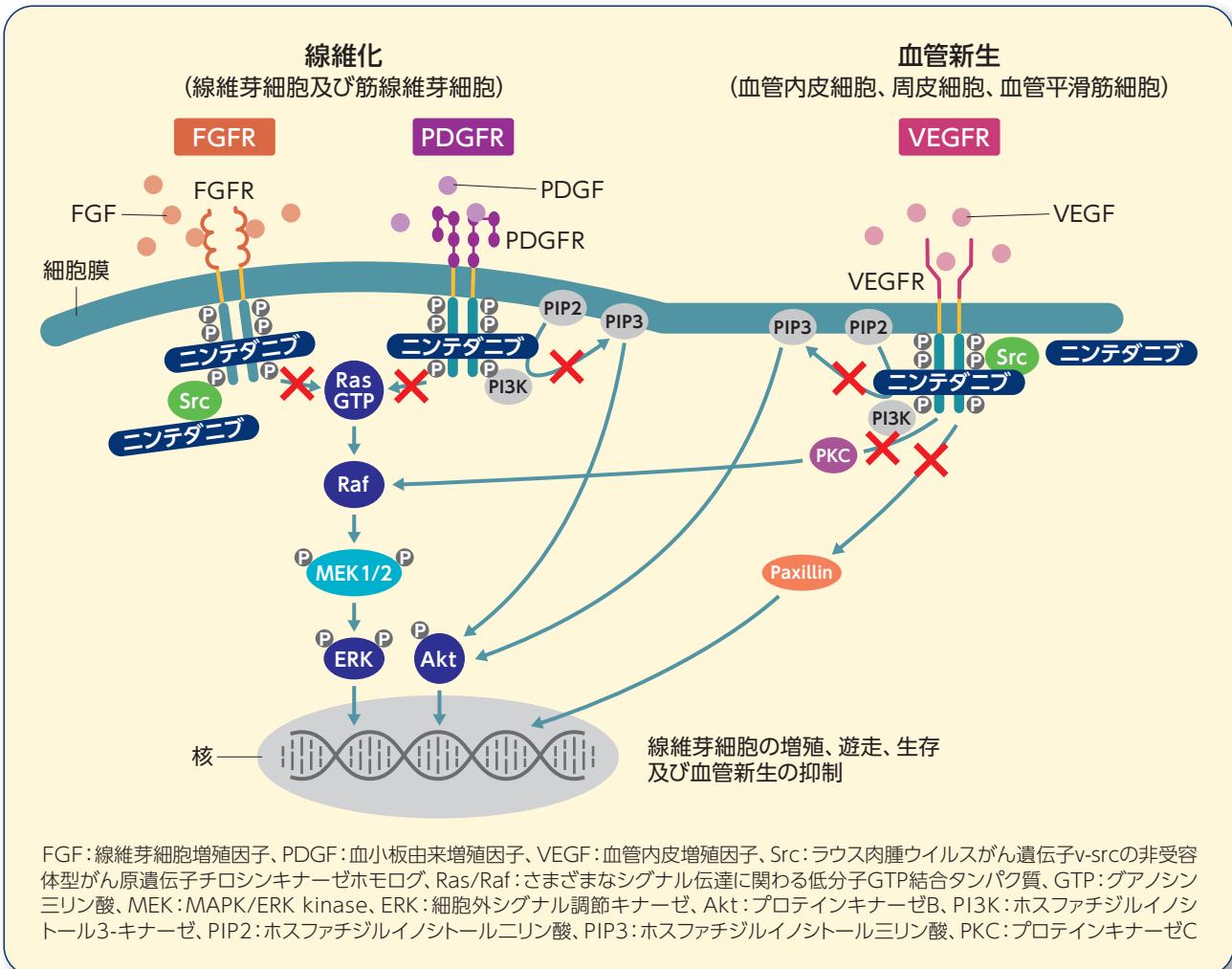
ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α 、 β 及び線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 1、2、3及び血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) の各受容体においてアデノシン 5'-三リン酸 (ATP) 結合ポケットを占拠する低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、特発性肺線維症、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患及び進行性線維化を伴う間質性肺疾患の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害します。



6. 用法及び用量

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。

【ニンテダニブによるPDGF、FGF及びVEGFシグナルの阻害】



くり返し起こる組織の傷害や組織修復メカニズムの異常は、PDGFやFGF、VEGFなどの線維化メディエーターの放出を誘導し、炎症や血管新生、線維芽細胞の増殖及び遊走、筋線維芽細胞への形質転換などを引き起こし、組織の線維化が生じます。

ニンテダニブは、ヒト末梢血単核球を用いた *in vitro* 試験において、線維化の発症に関与すると考えられている線維化メディエーターの放出を抑制しました。さらに、ニンテダニブは *in vitro* 試験において、PDGF、FGF及びVEGF刺激によって誘導される特発性肺線維症患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、TGF- β 2によって誘導される線維芽細胞の形質転換を抑制しました。また、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来の肺線維芽細胞の増殖、遊走、筋線維芽細胞への形質転換及び細胞外マトリクスの発現を抑制しました。マウス及びラットのブレオマイシン誘発肺線維症モデル、マウスのシリカ誘発肺線維症モデル、マウスの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデル、及び慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた *in vivo* 試験においてもニンテダニブは肺線維症に対する抗線維化効果を示しました。

ニンテダニブは、肺線維症モデルマウス、慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた *in vivo* 試験において、肺組織に対する抗炎症作用を示しました。

TGF- β : トランスフォーミング増殖因子 β

■ 薬理作用

(1) キナーゼ阻害作用 (*in vitro*) ³⁰⁾

ヒト遺伝子組換えキナーゼドメインを用いた酵素アッセイにより、ニンテダニブの *in vitro* における効力及び選択性を検討した結果、ニンテダニブは PDGFR α 及び β を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 59nM 及び 65nM でした。またニンテダニブは FGFR ファミリーの活性も阻害し、その IC₅₀ 値は、FGFR1 は 69nM、FGFR2 は 37nM、FGFR3 は 108nM、FGFR4 は 610nM でした。さらにニンテダニブは VEGFR1、2 及び 3 を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 34nM、21nM 及び 13nM でした。

【*in vitro* キナーゼアッセイにおけるニンテダニブの阻害作用】

キナーゼ	ニンテダニブ IC ₅₀ (nM)	キナーゼ	ニンテダニブ IC ₅₀ (nM)
human VEGFR1	34	InsR	>4,000
human VEGFR2	21	IGF1R	>1,000
murine VEGFR2	13	EGFR	>50,000
VEGFR3	13	HER2	>50,000
FGFR1	69	CDK1	>10,000
FGFR2	37	CDK2	>10,000
FGFR3	108	CDK4	>10,000
FGFR4	610	Lck	16
PDGFR α	59	Lyn	195
PDGFR β	65	Src	156
平均値		Abl	41

InsR : インスリン受容体

IGF : インスリン様増殖因子

EGFR : 上皮増殖因子受容体

HER : ヒト上皮増殖因子受容体

CDK : サイクリン依存性キナーゼ

Lck : リンパ球特異的蛋白質チロシンキナーゼ

Lyn : V-yes-1 ヤマグチ肉腫ウイルス関連がん遺伝子ホモログ

Src : ラウス肉腫ウイルスがん遺伝子 v-src の非受容体型がん原遺伝子チロシンキナーゼ

ホモログ

Abl : エーベルソンチロシンキナーゼ

Hilberg F. et al.: Cancer Res 2008; 68 (12) : 4774-4782.

本論文の著者はベーリングガーインゲルハイム社の社員です。

(2) 末梢血単核球及びT細胞からの線維化促進メディエーターの放出抑制作用 (*in vitro*)^{31,32)}

健康ドナーの末梢血から単離したヒト末梢血単核球において、ニンテダニブは α CD3刺激及び α CD3/ α CD28刺激による線維化促進メディエーター(IFN γ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12p70及びIL-13)の放出を抑制し、IC₅₀値は17～59nMの範囲でした。

また、健康ドナーの末梢血から単離したT細胞においても、ニンテダニブは α CD3刺激及び α CD3/ α CD28刺激による線維化促進メディエーター(IFN γ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12p70及びIL-13)の放出を抑制し、IC₅₀値は4.9～77.0nMの範囲でした。さらに、CD4陽性(CD4 $^+$)T細胞及びCD8陽性(CD8 $^+$)T細胞において、ニンテダニブは α CD3刺激及び α CD3/ α CD28刺激によるCD4 $^+$ T細胞からのIL-2放出(IC₅₀値はそれぞれ47.5及び26.0nM)及びCD8 $^+$ T細胞からのIL-2放出(IC₅₀値はそれぞれ72.9及び83.3nM)を抑制しました。

α CD3：抗CD3抗体、 α CD28：抗CD28抗体、IFN：インターフェロン、IL：インターロイキン

【ヒト末梢血単核球、T細胞、CD4 $^+$ T細胞及びCD8 $^+$ T細胞からの線維化促進メディエーター放出抑制作用】

		IC ₅₀ (nM)							
細胞の種類	刺激	IFN γ	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10	IL-12p70	IL-13	
末梢血単核球	α CD3	28	26	25	23	59	17	34	
	α CD3/ α CD28	32	23	33	27	46	49	40	
T細胞	α CD3	53.4	26.3	5.7	4.9	20.3	—	17.2	
	α CD3/ α CD28	77.0	51.6	17.5	33.0	35.9	7.3	37.6	
CD4 $^+$ T細胞	α CD3	—	47.5	—	—	—	—	—	
	α CD3/ α CD28	—	26.0	—	—	—	—	—	
CD8 $^+$ T細胞	α CD3	—	72.9	—	—	—	—	—	
	α CD3/ α CD28	—	83.3	—	—	—	—	—	

－：実施せず

6. 用法及び用量

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。

(3) 特発性肺線維症患者由来の肺線維芽細胞の増殖及び遊走抑制作用 (*in vitro*) ³³⁾

特発性肺線維症患者由来及び線維化を起こしていない対照ドナー由来のヒト肺線維芽細胞におけるPDGF-BB、bFGF及びVEGF刺激による増殖及び遊走に対するニンテダニブの作用を検討した結果、ニンテダニブは患者由来のヒト肺線維芽細胞において、PDGF-BB、bFGF及びVEGF刺激による細胞増殖を抑制し、そのEC₅₀値はそれぞれ11nM、5.5nM及び1nM未満でした。対照ドナー由来の肺線維芽細胞においても、ニンテダニブはPDGF-BB、bFGF及びVEGF刺激による細胞増殖を抑制しました。また、ニンテダニブはPDGF-BB、bFGF及びVEGFにより誘導される患者由来、及び対照ドナー由来のヒト肺線維芽細胞の遊走を統計学的に有意に抑制しました。

PDGF-BB: PDGFサブタイプBB、bFGF: 塩基性FGF

【ヒト肺線維芽細胞の増殖に対する抑制作用】

ドナー	特発性肺線維症			対照		
刺激	PDGF-BB	bFGF	VEGF	PDGF-BB	bFGF	VEGF
EC ₅₀ (nM)	11	5.5	<1	13	0.6	<1

平均値

【ヒト肺線維芽細胞の遊走に対する抑制作用】

ドナー	特発性肺線維症			対照		
刺激	PDGF-BB	bFGF	VEGF	PDGF-BB	bFGF	VEGF
有意な阻害を示す濃度 (nM)*	≥100	≥1,000	≥100	≥1,000	≥100	≥1,000

平均値

*p<0.05 (増殖因子刺激対照との比較)、t検定

(4) TGF- β による線維芽細胞の形質転換に対する抑制作用 (in vitro)³⁴⁾

TGF- β 2により誘導される線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換に対する抑制作用を、単離した2種類の初代ヒト線維芽細胞を用いて検討した結果、ニンテダニブはTGF- β 2により誘導される α SMA*のmRNA発現を抑制し、そのEC₅₀値は100nM～1μMと推定されました。

* 筋線維芽細胞分化マーカー
 α SMA: α 平滑筋アクチン

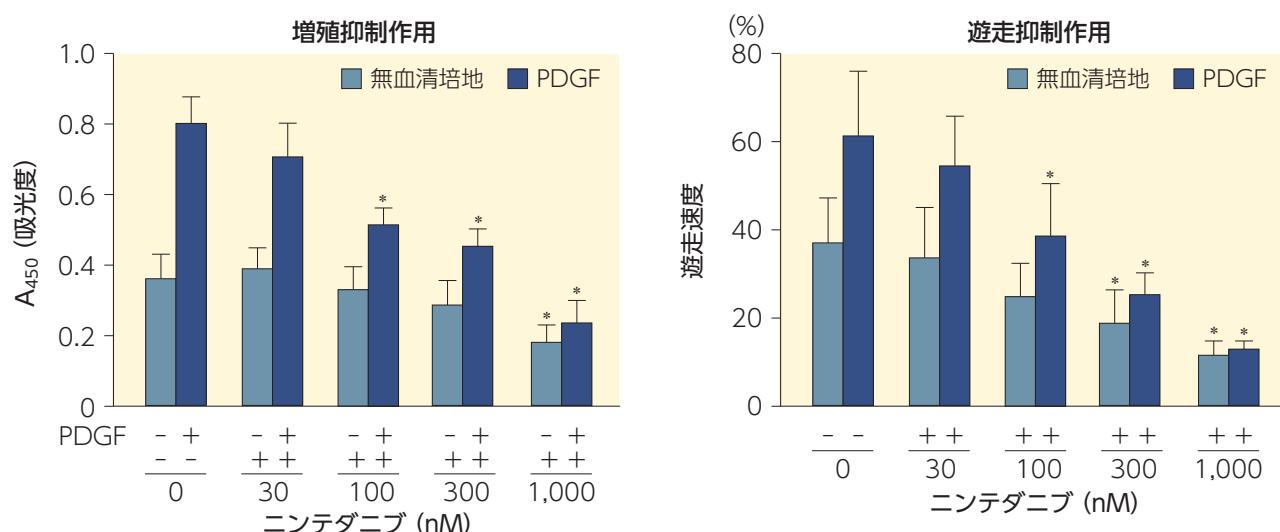
(5) 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来の肺線維芽細胞の増殖及び遊走抑制作用 (in vitro)^{35,36)}

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来のヒト肺線維芽細胞における無刺激時及びPDGF刺激時の増殖及び遊走に対するニンテダニブの作用を検討しました。

ニンテダニブは患者由来のヒト肺線維芽細胞における無刺激時及びPDGF刺激時の増殖を抑制し、無刺激時には1μMで、PDGF刺激時には100nMで統計学的に有意な効果が認められました。

ニンテダニブは患者由来のヒト肺線維芽細胞における無刺激時及びPDGF刺激時の遊走を抑制し、遊走速度は、100nMのニンテダニブとのインキュベーションにより、PDGF存在下で39.1%、無血清培地で26.6%に低下しました。

【ヒト肺線維芽細胞の増殖及び遊走に対する抑制作用】



平均値+SD、*p<0.05、分散分析

Atanelishvili I. et al.: Clin Exp Rheumatol 2019; Suppl 119 (4) : 115-124.
 本試験の一部はベーリングガーイングルハイム社の支援により行われました。

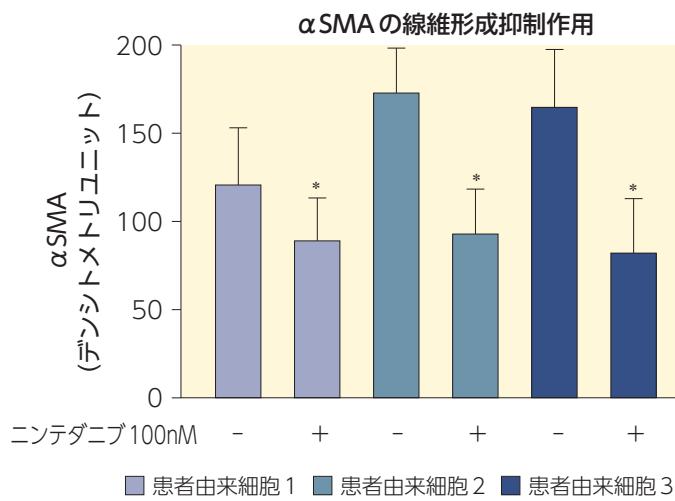
6. 用法及び用量

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。

(6) 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来の肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換及び細胞外マトリクスの発現の抑制作用 (*in vitro*)^{35,36)}

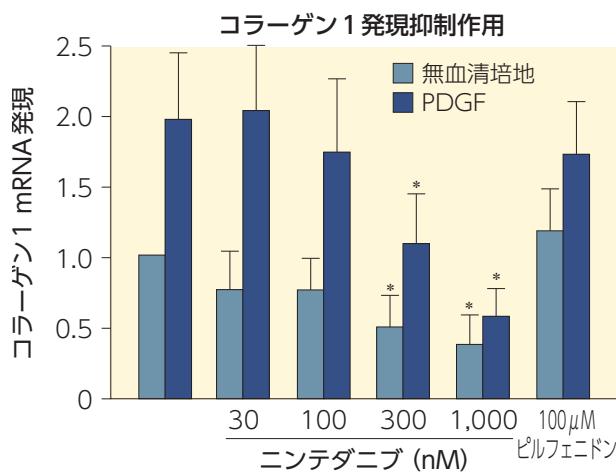
ニンテダニブは3名の患者由来のヒト肺線維芽細胞において、 α SMA線維の形成を100nMの濃度で有意に抑制しました。また、ニンテダニブは患者由来のヒト肺線維芽細胞における無刺激時、PDGF刺激時のコラーゲン1及びフィブロネクチンのmRNA発現増加を抑制し、300nMで統計学的に有意な抑制が認められました。

【ヒト肺線維芽細胞の形質転換に対する抑制作用】

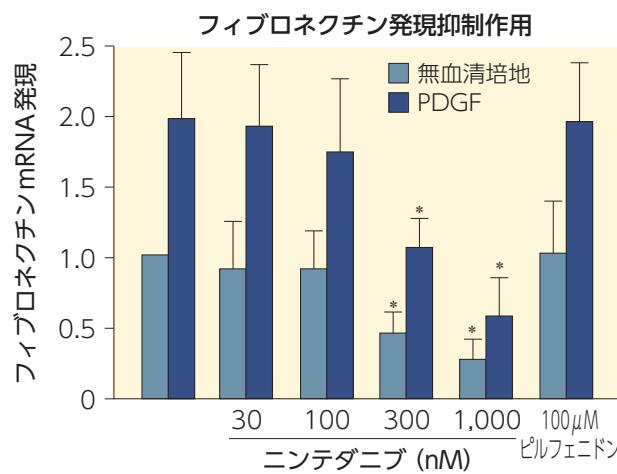


*p<0.05、対応のあるt検定

【ヒト肺線維芽細胞の細胞外マトリクスの発現に対する抑制作用】



平均値+SD、*p<0.05、分散分析



Atanelishvili I. et al.: Clin Exp Rheumatol 2019; Suppl 119 (4) : 115-124.
本試験の一部はベーリンガーイングルハ임社の支援により行われました。

ピルフェニドンの使用にあたっては、当該薬の電子添文をご参照ください。

(7) 抗線維化作用 (in vivo)

● ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおける抗線維化及び抗炎症作用 (マウス)^{37,38)}

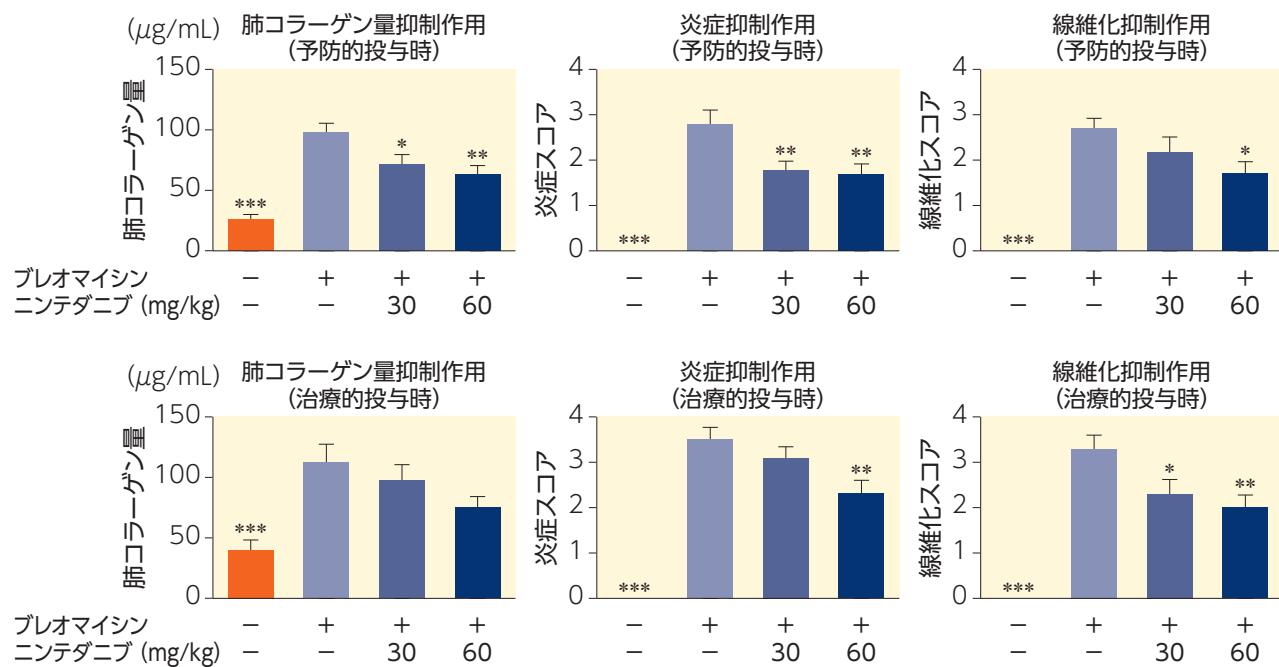
ブレオマイシン単回鼻腔内投与を0日目とし、ニンテダニブ^{*}30及び60mg/kgを1日1回、0日目から14日目までマウスに経口投与した結果(予防的投与)、BALF中リンパ球数の減少、肺組織中IL-1 β の減少、肺組織中骨髓系樹状細胞の比率の減少、肺組織中TIMP-1及び肺の総コラーゲンレベルの減少がみられ、さらに組織学的分析により、ブレオマイシン誘発肺炎症及び肺線維症の抑制が示されました。予防的投与では、炎症は30及び60mg/kgで統計学的に有意に抑制され、肺線維症に対する阻害効果は、60mg/kgで統計学的に有意に認められました。

ニンテダニブ^{*}30及び60mg/kgを1日1回、7日目から21日目まで経口投与した結果(治療的投与)、BALF中リンパ球数の減少、肺組織中IL-1 β の減少、炎症性のマクロファージ及び好中球の比率の減少、肺組織中TIMP-1及びコラーゲンの減少がみられ、さらに肺の組織学的分析により、ブレオマイシン誘発肺炎症及び肺線維症の抑制が示されました。治療的投与では、炎症は60mg/kgで統計学的に有意に抑制され、肺線維症に対する阻害効果は、30及び60mg/kgで統計学的に有意に認められました。

* エタンスルホン酸塩

BALF: 気管支肺胞洗浄液、TIMP-1: 細胞メタロプロテアーゼ阻害物質1

【ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおけるニンテダニブの作用】



炎症及び線維化は組織学的分析により評価

平均値+SE (n=10)、*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 vs. コントロール、分散分析

Wollin L. et al.: J Pharmacol Exp Ther 2014; 349 (2) : 209-220.
本試験はベーリングラーイングルハイム社の支援により行われました。

6. 用法及び用量

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。

●シリカ誘発肺線維症モデルマウスにおける抗線維化及び抗炎症作用（マウス）^{37,39}

シリカ誘発混合性肺炎症及び線維症モデルにニンテダニブを0日目から30日目まで予防的に投与するか、又は10日目から30日目まで若しくは20日目から30日目までの2種類の投与方法で治療的に投与したときの、ニンテダニブによる肺線維症及び炎症の抑制作用について検討しました。

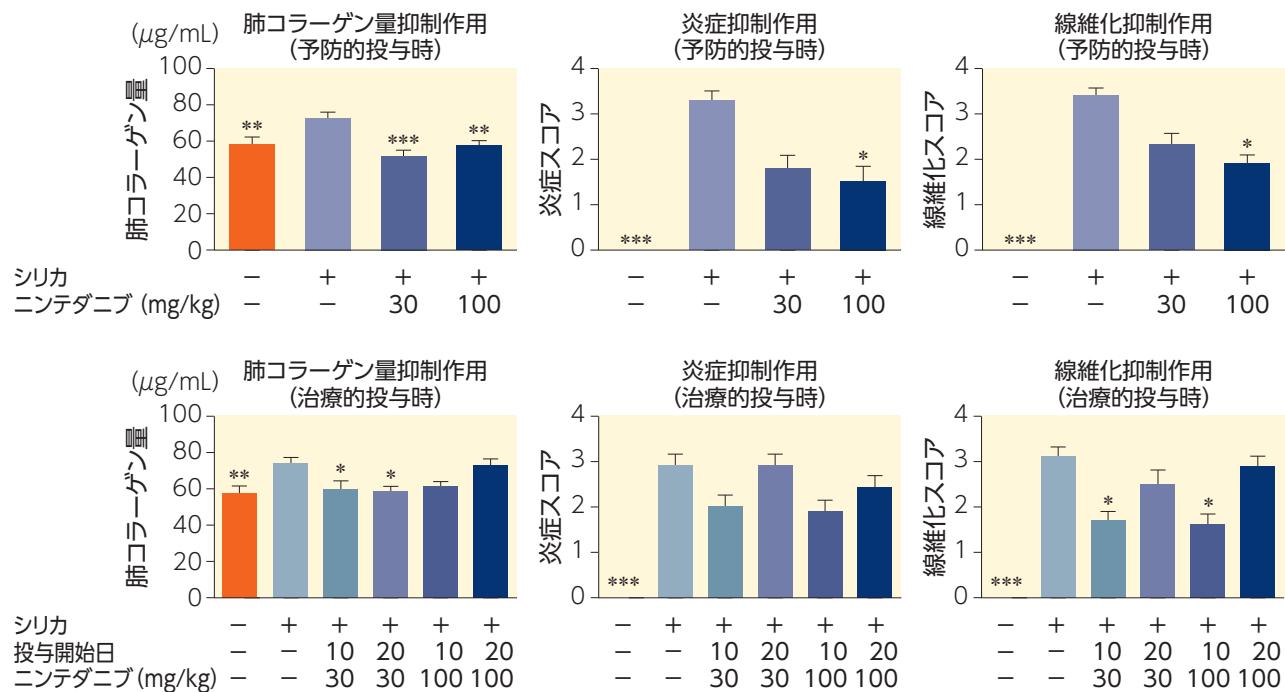
予防的投与では、ニンテダニブ^{*}を30及び100mg/kgの用量で1日1回経口投与した結果、BALF中の好中球数及びリンパ球数は減少しましたが、マクロファージ数には影響が認められませんでした。ニンテダニブは肺中のIL-1 β 、CXCL1/KC、TIMP-1及び総コラーゲン量を減少させ、肉芽腫及び線維症を伴う肺炎症を抑制しました。

治療的投与では、ニンテダニブ^{*}を30及び100mg/kgの用量でシリカ導入後10日目から1日1回投与した結果、予防的投与時と同様にBALF中の好中球及びリンパ球、肺の総コラーゲン量並びに線維化スコアが減少しました。ニンテダニブの治療的投与によるIL-1 β 、CXCL1/KC、TIMP-1、炎症スコア及び肉芽腫スコアの減少の程度は予防的投与時よりも小さいことが示されました。治療的投与をシリカ導入後20日目から開始したとき、治療コントロール群と比較して統計学的に有意な減少が認められたのはBALF中リンパ球数のみでした。

* エタンスルホン酸塩

CXCL1/KC: ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド1/ケラチノサイト走化性因子

【シリカ誘発肺線維症モデルマウスにおけるニンテダニブの作用】



炎症及び線維化は組織学的分析により評価

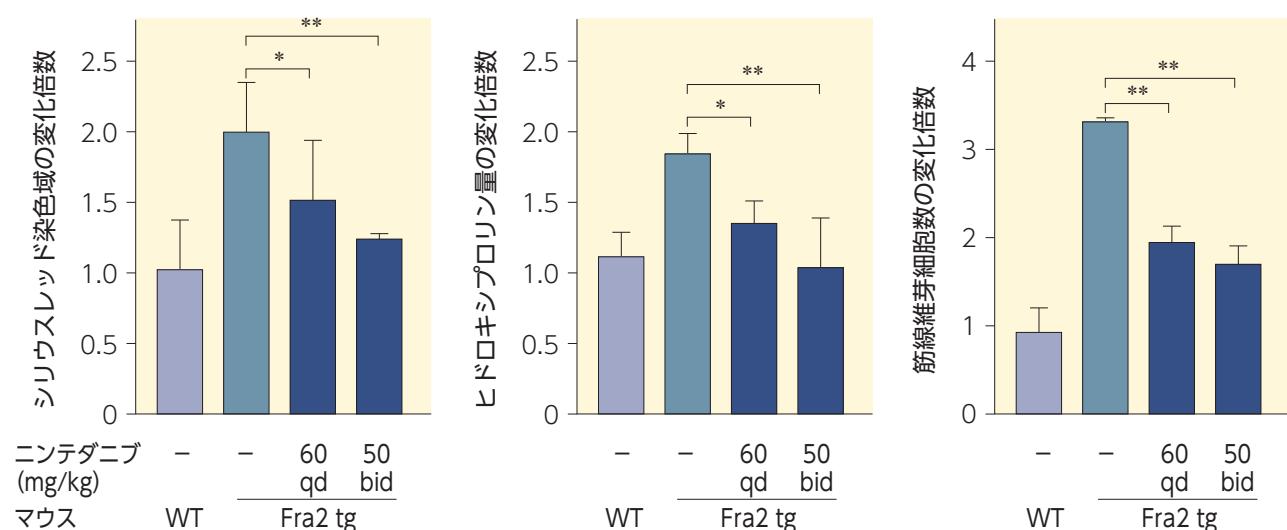
平均値±SE (n=10)、*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001 vs. コントロール、分散分析

Wollin L. et al.: J Pharmacol Exp Ther 2014; 349 (2) : 209-220.
本試験はベーリングガーイングルハイム社の支援により行われました。

●全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデルマウスにおける抗線維化作用（マウス）^{40,41)}

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデルマウスであるFra2トランスジェニックマウスにニンテダニブを60mg/kg 1日1回又は50mg/kg 1日2回の用量で9週齢から16週齢まで経口投与した結果（治療的投与）、いずれの用量においても、溶媒投与群に比べ、シリウスレッド染色で示される肺の線維化の範囲、ヒドロキシプロリン量及び筋線維芽細胞数は有意に減少しました。

【Fra2トランスジェニックマウスの肺の線維化抑制作用】



中央値+IQR (n=6)、*0.01≤p<0.05、**0.001≤p<0.01 vs. 溶媒投与のFra2 tgマウス、Mann-Whitney U検定

Fra2 : Fos-related antigen-2 (FOS関連抗原-2)

WT : 野生型、溶媒投与

tg : トランスジェニック

Huang J. et al.: Ann Rheum Dis 2017; 76 (11) : 1941-1948.
本論文の著者にベーリンガーイングルハイム社の社員が含まれています。

6. 用法及び用量

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。

●慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルにおける抗線維化及び抗炎症作用（マウス）⁴²⁾

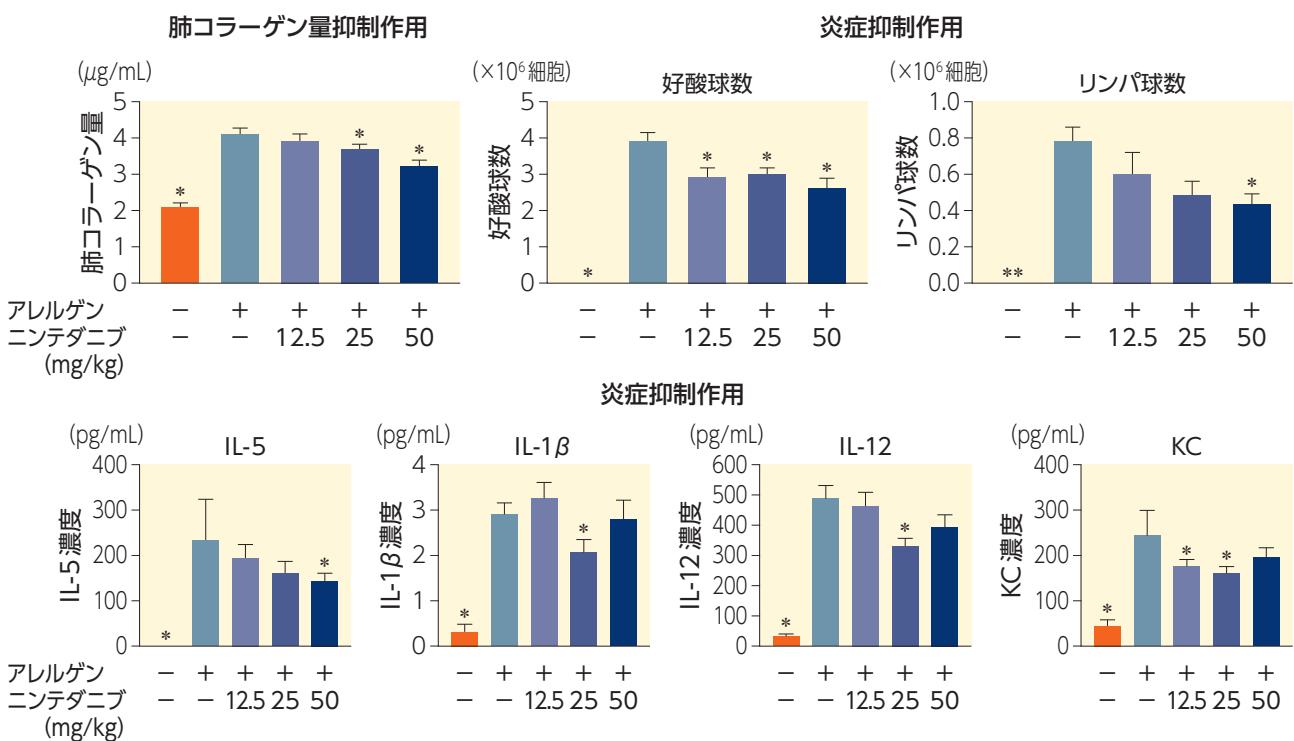
オボアルブミン(OVA)、ゴキブリ抗原(CRA)及びチリダニ(HDM)の3種類のアレルゲンで誘発した慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルに、ニンテダニブ^{*}を12.5、25及び50mg/kgの用量で1日2回(b.i.d.)治療的に投与したときの、ニンテダニブの抗線維化作用及び抗炎症作用について検討しました。

OVA/CRA/HDM混合物を0日目、14日目及び21日目に腹腔内投与して病態を誘発した後、各アレルゲンの交互吸入による負荷を1週間に2日間計7週間行い、吸入によるアレルゲン負荷開始3週間後からニンテダニブ^{*}を1週間に5日間(47~51、54~58、61~65及び68~70日目)、経口投与しました。その結果、肺組織中のコラーゲン含量は用量依存的な減少を示し、25及び50mg/kg b.i.d.で有意な減少が認められました。また、BALF中の好酸球数は12.5、25及び50mg/kg b.i.d.で、リンパ球数は50mg/kg b.i.d.で、それぞれ用量依存的かつ有意な減少が認められました。さらに、肺組織中の炎症性メディエーター濃度については、IL-5は50mg/kg b.i.d.で、IL-1 β 、IL-12は25mg/kg b.i.d.で、またKCは12.5及び25mg/kg b.i.d.でそれぞれ有意な減少が認められました。

* エタンスルホン酸塩

BALF:気管支肺胞洗浄液、IL:インターロイキン、KC:ケモカイン(C-X-Cモチーフ)リガンド1/ケラチノサイト化学誘引物質

[慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルにおけるニンテダニブの作用]



平均値+SE (n=8~12)、* p<0.05、** p<0.0001 vs. アレルゲン投与マウス、分散分析

6. 用法及び用量

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。

安全性薬理試験及び毒性試験

■ 安全性薬理試験 43, 44)

試験の種類	種/系統	投与方法	投与用量 (mg/kg)	性別 (動物数/群)	特記すべき所見
中枢神経系に及ぼす影響					
マウスの一般症状 (Irwin 変法試験)、 夜間運動性	マウス	単回経口 投与	0、50、 100、300	雄(6): Irwin変法試 験 雌(7): 夜間運動性	・一般行動パラメータ及び体温に影響な し。 ・夜間における自発運動の抑制及び亢進 なし。
心血管機能及び呼吸機能に及ぼす影響					
ラットの心血管及び 呼吸系に対する 影響 (テレメトリー試験)	ラット/Wistar	単回経口 投与	0、10、 30、100	雄(8)	・全身動脈血圧は用量依存的に上昇し、 投与後7時間の観察期間終了時まで持 続。 ・100mg/kgで収縮期全身血圧約 10mmHgの上昇。 ・心拍数、体温、呼吸数及び1回換気量 に変化なし。
ブタの心血管及び心 電図に対する影響	ブタ	静脈内 持続投与	0、3、10、 30	雄(5)	・30mg/kgで血圧低下を認めるも注入 終了で速やかに回復。 ・30mg/kgで心拍数約10回/分の増加。 ・QT間隔は、用量依存的に短縮。 ・30mg/kgでQRS時間の延長傾向を認 めるも注入中止で速やかに回復。
hERG チャネル、 活動電位に対する 影響	HEK293細胞 モルモット摘出 乳頭筋細胞	<i>in vitro</i>	0.1、0.3、 1.0、3.0、 10μM	(5)	・HEK293細胞における hERG 介在性カ リウム電流に対する IC ₅₀ 値は 4.0 μM。 ・モルモット摘出乳頭筋細胞では最大 10 μM まで 90% 再分極時の活動電位持 続時間に影響なし。

試験の種類	種/系統	投与方法	投与用量 (mg/kg)	性別 (動物数/群)	特記すべき所見
腎機能及び肝機能に及ぼす影響					
ラットの肝機能に対する急性的な影響	ラット/CRL: WI(Glx/BRL/HAN)IGS BR	単回経口投与	30、100、300	雌雄(10)	<ul style="list-style-type: none"> 投与4時間後、300mg/kgでALT及びグルコースの軽度増加。 投与8時間後、電解質に軽度の変化あり(300mg/kgで、遊離型Ca²⁺の増加、100、300mg/kgでMg²⁺とCl⁻の減少)。 投与24時間後、100、300mg/kgでALT、GLDH及び遊離脂肪酸、300mg/kgでトリグリセリド及び総ビリルビンの軽度増加。 投与4、8、24時間後、100、300mg/kgで浸透圧低下。
胃腸機能に及ぼす影響					
ラットの胃内容排出に対する影響	ラット/CRL: WI(Glx/BRL/HAN)IGS BR	単回経口投与	0、10、30、100	雄(5) 雌(5)	<ul style="list-style-type: none"> 100mg/kgで投与7日目に血清中GPTが最大1.6倍増加、血清中トリグリセリド濃度の同程度の増加。 投与1日目、投与後4～8時間、100mg/kgで尿量と尿中ナトリウムの軽度増加(それぞれ1.3倍、2.3倍)。 投与1日目、投与後4～8時間、beta-NAG量は1.5倍の増加、30、100mg/kgで、Ca²⁺産生は3倍の増加。
ラットの胃液分泌に対する影響	ラット/CRL: WI(Glx/BRL/HAN)IGS BR	単回十二指腸内投与	0、10、30、100	雄(7～8)	・胃液分泌、総酸度、胃内pHと胃液量に影響なし。
ラットの胃腸管運動性及び輸送に対する影響	ラット/CRL: WI(Glx/BRL/HAN)IGS BR	単回経口投与	0、10、30、100	雄(5) 雌(5)	・30、100mg/kgで胃腸管輸送が用量依存的に抑制。

試験の種類	種/系統	投与方法	投与用量 (mg/kg)	性別 (動物数/群)	特記すべき所見
神経学的パラメータに及ぼす影響					
ラットの一般症状 (Irwin変法試験)	ラット /Wistar HAN Crl:WI(Glx/ BRL/Han)IGS BR	単回経口 投与	0、3、20、 100	雄 (4) 雌 (4)	・動物の行動、自発運動量、体温及びその他の生理学的状態に明らかな変化なし。
呼吸パラメータに及ぼす影響					
ラットの呼吸系に 対する影響	ラット /Wistar HAN Crl:WI(Glx/ BRL/Han)IGS BR	単回経口 投与	0、3、20、 100	雄 (4) 雌 (4)	・呼吸数、1回換気量及び分時換気量に 影響なし。
心血管パラメータに及ぼす影響					
サルの心血管機能に 対する影響	カニクイザル	4週間反復 経口投与 毒性試験 の一部とし て実施	0、3、15、 60	雄 (3~5) 雌 (3~5)	・収縮期及び拡張期血圧に影響なし。 ・60mg/kgで試験1日目の投与2時間 後の心拍数に5.7%の軽度増加が認め られたが、心電図パラメータに対する 影響なし。

安全性薬理試験及び毒性試験

■ 毒性試験⁴⁵⁾

(1) 単回投与毒性試験

● 単回投与毒性試験（マウス）

マウスにおける概略の致死量は、単回経口投与で 2,000mg/kg 超でした。死亡例はみられず、体重にも影響はありませんでした。2週間の観察期間終了時、肉眼的病理所見は認められませんでした。

● 単回投与毒性試験（ラット）

ラットにおける概略の致死量は、単回経口投与で 2,000mg/kg 超でした。死亡例はみられず、体重にも影響はありませんでした。投与初日に、非特異的な毒性の徴候として、鎮静、よろめき歩行及び下痢などが認められました。試験終了時、肉眼的病理所見は認められませんでした。

動物種/系統	投与経路	動物数 (雄/雌)	投与用量 (mg/kg)	投与後の 観察	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス Crl:NMRI	経口	3/3	2,000	14日間	>2,000	死亡：なし 一般状態の変化：なし
ラット/Wistar CrlGlxBrl Han:WI	経口	3/3	2,000	14日間	>2,000	死亡：なし 一般状態の変化： 1日目に鎮静、よろめき 歩行、下痢

(2) 反復投与毒性試験

本薬の反復経口投与毒性試験を、マウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）並びにアカゲザル（最長 52 週間）を用いて行いました。

ニンテダニブの反復投与により、VEGFR2 阻害物質で特徴的な作用（クラス効果）が発現しました。投与動物の成長がまだ完全でない場合の長骨の骨端成長板の肥厚、げっ歯類でみられた常生歯の歯障害、腎糸球体の足細胞及び内皮細胞の PAS 陽性細胞質内硝子顆粒、黄体縮小化 / 数増加及び卵巣における黄体化卵胞の存在などが認められました。これらの変化の一部は、歯や骨が成長中の小児への治療には懸念事項と考えられます。また、骨髄の細胞数減少が認められ、VEGF の造血における役割に関連すると考えられました。

肝細胞におけるヘモジデリン沈着並びに脾臓被膜及び脾柱における石灰沈着が認められましたが、ニンテダニブの薬力学的活性との関連性は不明です。

動物種/系統	投与経路/期間	投与用量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
マウス Crl:CD-1	経口/13週	0、10、30、100	<10
ラット CrlGlxBrl Han:WI	経口/26週	0、5、20、80	5
アカゲザル	経口/52週	0、10、20、60/45/30	10

(3) 生殖発生毒性試験

●受胎能及び初期胚発生に関する試験（ラット）

雄ラットを用いた試験において、雄性生殖器及びその機能に対する影響は認められませんでした。

雌ラットを用いた試験において、20mg/kg/日で黄体数並びに早期吸収胚の増加及びそれによる着床後胚損失率の増加が認められました。100mg/kg/日では、体重増加量減少などの母動物毒性及び生存胎児数の減少が認められました。また吸収胚数及び吸収率が増加しました。

いずれの用量においても、病理組織学的検査において乳腺分泌低下がみられ、乳腺の脂肪組織に対する腺組織の比率低下が認められました。

●胚・胎児発生への影響に関する試験（ラット、ウサギ）

妊娠ラット及び妊娠ウサギの胚・胎児発生期にニンテダニブを投与したところ、中軸骨格系、大動脈弓、心臓及び泌尿生殖器系の発生に対する催奇形性作用がみられました。催奇形性がみられた用量における全身曝露は、ヒトの治療用量における曝露量と同程度又はそれ未満でした。全胚吸収が、ラットでは10mg/kg/日以上、ウサギでは60mg/kg/日で認められました。

●出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

F1児の出生前及び出生後の発生には、5mg/kg/日まで母動物投与の影響はみられませんでしたが、10mg/kg/日では着床後胚生存率低下が認められました。これらの所見は、いずれもヒトの治療用量での曝露量以下の曝露量で認められました。

試験の種類	動物種/系統	投与経路	投与用量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	
				親動物	胚・胎児
受胎能及び初期胚発生に関する試験	雄ラット Crl:WI (Han)	経口	0、3、20、100	一般毒性:3 生殖毒性:>100	発生毒性:>100
	雌ラット Crl:WI (Han)	経口	0、3、20、100	一般毒性:20 生殖毒性:20	発生毒性:3
胚・胎児発生への影響に関する試験	妊娠ラット Crl:WI (Han)	経口	0、2.5、5、10	母動物毒性:10	発生毒性:設定できず ・10mg/kg/日では胎児体重減少がみられ、催奇形性変化(主として中軸骨格と大動脈弓) ・2.5、5mg/kg/日で、骨格変異の発生頻度増加
	妊娠ウサギ Crl:CHBB (HM)	経口	0、15、30、60	母動物毒性:60	発生毒性:設定できず ・15mg/kg/日以上で、主として中軸骨格に催奇形性
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット HsdHan:WIST	経口	0、2.5、5、10	一般毒性:なし 生殖毒性:5	出生児:5

安全性薬理試験及び毒性試験

(4) その他の特殊毒性

● 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)

標準的バッテリー試験である *in vitro* での細菌を用いる遺伝子突然変異試験 (Ames 試験) 及び染色体異常試験 (L5178Ytk^{+/−} 細胞を用いるマウスリンゴーマ試験) 並びに *in vivo* 遺伝毒性試験 (ラット骨髓小核試験) を実施した結果、ニンテダニブに遺伝毒性は認められませんでした。

● がん原性試験 (マウス、ラット)

2年間がん原性試験は、マウスで投与量0、5、15、30mg/kg/日、ラットで投与量0、2.5、5、10mg/kg/日を用い実施しましたが、ニンテダニブにがん原性は認められませんでした。

● 局所刺激性試験 (ウサギ、ラット)

試験の種類	動物種 / 系統	試験方法	投与量	試験結果
急性皮膚刺激性 / 腐食性試験	ウサギ	局所皮膚塗布	約 0.5g	皮膚刺激性なし
急性眼刺激性試験	ウサギ Chbb : NZW	結膜囊に 単回投与	20mg/眼	眼刺激性なし
静脈内 / 筋肉内投与による局所刺激性試験	ウサギ Crl:KBL (NZW)	静脈内投与 筋肉内投与	2mg/mL	静脈内投与：忍容性あり 筋肉内投与：局所刺激性あり
動脈内投与による局所刺激性試験	ウサギ Crl:Chbb:NZW、 Crl:KBL (NZW)	動脈内投与	2mg/mL	局所刺激性あり
傍静脈投与による局所刺激性試験	ラット Crl:WI (Han)	傍静脈投与	2mg/mL	局所刺激性あり

● 免疫otoxicity 試験 (ラット、サル)

ラットを用いた4週間毒性試験、カニクイザルを用いた13週間毒性試験、アカゲザルを用いた52週間毒性試験において、免疫学的試験 (脾臓NK細胞活性の測定に加え、血液、脾臓、胸腺におけるリンパ球亞集団の表現型タイピング) を実施しましたが、免疫系に対する毒性の影響に一貫性はみられませんでした。

● 光毒性試験 (*in vitro*)

Balb/c 3T3細胞を用いた光毒性試験の結果、ニンテダニブが光毒性作用を有する可能性があると考えられました。

有効成分に関する理化学的知見

■ 有効成分に関する理化学的知見

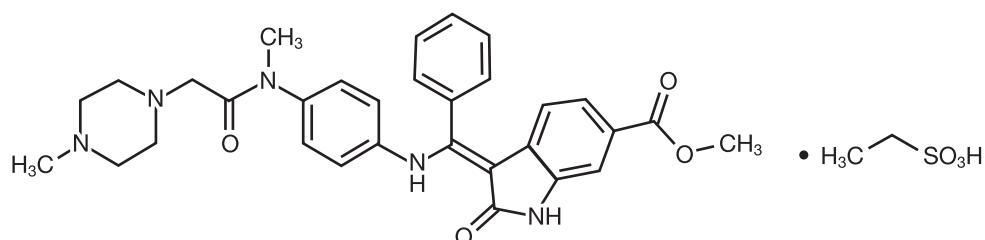
一般的名称：ニンテダニブエタンスルホン酸塩 (Nintedanib Ethanesulfonate) (JAN)

化 学 名 : Methyl (3Z)-3-[({4-[N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl}amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

分 子 式 : C₃₁H₃₃N₅O₄ · C₂H₆O₃S

分 子 量 : 649.76

化学構造式 :



性 状 : あざやかな黄色の粉末

融 点 : 305±5°C

分配係数 : log D = 3.0 (pH7.4)

製剤学的事項

■ 製剤学的事項⁴⁶⁾

[製剤の安定性]

試験の種類	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C、60%R.H.	36ヵ月	PTP+アルミピロー 包装	変化なし
中間的保存条件	30°C、75%R.H.	12ヵ月	PTP+アルミピロー 包装	変化なし
加速試験	40°C、75%R.H.	6ヵ月	PTP+アルミピロー 包装	3ヵ月で溶出性が規格外と なった
苛 酷 試 験	25°C、60%R.H.	6ヵ月	PTP 包装	変化なし
			無包装	1ヵ月を超えると水分の増加傾 向が認められた
	25°C、75%R.H.	6ヵ月	PTP 包装	変化なし
			無包装	1ヵ月を超えると水分の増加傾 向が認められた
	30°C、75%R.H.	6ヵ月	PTP 包装	1ヵ月で溶出性に規格内の変化 が認められた
			無包装	1ヵ月で溶出性に規格内の変化 が認められた
	40°C、75%R.H.	6ヵ月	PTP 包装	1ヵ月で溶出性が規格外と なった
			無包装	1ヵ月で溶出性が規格外と なった
光	キセノンランプ照射	1.2×10 ⁶ lux·h 200W·h/m ² 以上	石英ガラス皿	変化なし

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報

■ 取扱い上の注意

【規制区分】劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【貯 法】25℃を超えるところに保存しないこと

【有効期間】3年

■ 包装

オフェブカプセル 100mg : 28カプセル (14カプセル×2) PTP

オフェブカプセル 150mg : 28カプセル (14カプセル×2) PTP

■ 関連情報

【承認番号】

オフェブカプセル 100mg : 22700AMX00693000

オフェブカプセル 150mg : 22700AMX00694000

【承認年月】2015年7月

【効能又は効果の追加承認年月】

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 : 2019年12月

進行性線維化を伴う間質性肺疾患 : 2020年5月

【薬価基準収載年月】2015年8月

【販売開始年月】2015年8月

【国際誕生年月】2014年10月

【再審査期間満了年月】

特発性肺線維症 : 2025年7月 (10年間)

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 : 2029年12月 (10年間)

進行性線維化を伴う間質性肺疾患 : 2026年3月 (5年10ヵ月間)

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

主要文献

主要文献

- 1) Cottin V. et al.: Eur Respir Rev 2019; 28 (151) : 180100.
- 2) NDBを用いた調査結果の概要 (VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価):
<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>
- 3) Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2014; 370 (22) : 2071-2082.
- 4) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32試験) (CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3) [承認時評価資料]
- 5) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (1199.34試験) (CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3) [承認時評価資料]
- 6) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (有効性の併合解析) (CTD 2.7.3.3) [承認時評価資料]
- 7) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (安全性の併合解析) (CTD 2.7.4.2) [承認時評価資料]
- 8) Raghu G. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2011; 183 (6) : 788-824.
- 9) Distler O. et al.: N Engl J Med 2019; 380 (26) : 2518-2528.
- 10) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (1199.214試験) (CTD 2.7.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2、2.7.6.3) [承認時評価資料]
- 11) van den Hoogen F. et al.: Arthritis Rheum 2013; 65 (11) : 2737-2747.
- 12) Flaherty KR. et al.: N Engl J Med 2019; 381 (18) : 1718-1727.
- 13) 社内資料:国際共同第Ⅲ相試験 (1199.247試験) (CTD 2.7.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2、2.7.6.1) [承認時評価資料]
- 14) 社内資料:日本人患者での安全性及び薬物動態試験 (CTD 2.7.6.2) [承認時評価資料]
- 15) 社内資料:絶対バイオアベイラビリティ試験 (CTD 2.7.6.1) [承認時評価資料]
- 16) 社内資料:食事の影響試験 (CTD 2.7.6.1) [承認時評価資料]
- 17) 社内資料:非臨床薬物動態試験 (血漿蛋白結合) (CTD 2.7.2.3) [承認時評価資料]
- 18) 社内資料:非臨床薬物動態試験 (乳汁への移行) (CTD 2.6.4.6) [承認時評価資料]
- 19) 社内資料:非臨床薬物動態試験 (代謝) (CTD 2.6.4.5) [承認時評価資料]
- 20) 社内資料:非臨床薬物動態試験 (肝代謝) (CTD 2.6.4.5) [承認時評価資料]
- 21) 社内資料:非臨床薬物動態試験 (小腸代謝) (CTD 2.6.4.5) [承認時評価資料]
- 22) 社内資料:マスバランス試験 (CTD 2.7.6.2) [承認時評価資料]
- 23) 社内資料:非臨床薬物動態試験 (ヒト代謝) (CTD 2.7.2.3) [承認時評価資料]
- 24) 社内資料:非臨床薬物動態試験 (トランスポーター) (CTD 2.6.4.4) [承認時評価資料]
- 25) 社内資料:特発性肺線維症患者における母集団薬物動態解析 (CTD 2.7.2.1) [承認時評価資料]
- 26) 社内資料:ケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (CTD 2.7.6.2) [承認時評価資料]
- 27) 社内資料:リファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 2.7.6.2) [承認時評価資料]
- 28) 社内資料:ボセンタンとの薬物相互作用試験 (1199.239試験) (CTD 2.7.2.2、2.7.6.1) [承認時評価資料]
- 29) 社内資料:エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル配合剤との薬物相互作用試験 (1199.340試験) (CTD 2.7.2.2)
[承認時評価資料]
- 30) Hilberg F. et al.: Cancer Res 2008; 68 (12) : 4774-4782.
- 31) 社内資料:薬効薬理試験 (ヒト末梢血単核球細胞からのメディエーター放出に対する作用) (CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 32) 社内資料:薬効薬理試験 (ヒトT細胞からのメディエーター放出に対する作用) (CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 33) 社内資料:薬効薬理試験 (肺線維芽細胞に対する作用) (CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 34) 社内資料:薬効薬理試験 (線維芽細胞の形質転換に対する作用) (CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 35) Atanelishvili I. et al.: Clin Exp Rheumatol 2019; Suppl 119 (4) : 115-124.
- 36) 社内資料:薬効薬理試験 (肺線維芽細胞の増殖、遊走及び収縮に対する作用) (CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 37) Wollin L. et al.: J Pharmacol Exp Ther 2014; 349 (2) : 209-220.
- 38) 社内資料:薬効薬理試験 (ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおける作用) (CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 39) 社内資料:薬効薬理試験 (シリカ誘発肺線維症モデルマウスにおける作用) (CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 40) Huang J. et al.: Ann Rheum Dis 2017; 76 (11) : 1941-1948.
- 41) 社内資料:薬効薬理試験 (SSc-ILDモデルマウスにおける作用) (CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 42) 社内資料:薬効薬理試験 (慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルにおける作用)
(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料]
- 43) 社内資料:一般薬理試験 (CTD 2.6.2.3) [承認時評価資料]
- 44) 社内資料:安全性薬理試験 (CTD 2.6.2.4) [承認時評価資料]
- 45) 社内資料:毒性試験 (CTD 2.6.6) [承認時評価資料]
- 46) 社内資料:製剤安定性試験 (CTD 2.3) [承認時評価資料]

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先)

[製造販売元]

名称：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

住所：〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

[文献請求先及び問い合わせ先]

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

**日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター**

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower
0120-189-779

<受付時間> 9:00～18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社



015075-H 2024年11月作成