

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

チロシンキナーゼ阻害剤 / 抗線維化剤

オフエフ[®] 100mg
カプセル 150mg

Ofev[®] Capsules 100mg・150mg

ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤

®=登録商標

剤 形	軟カプセル剤
製 剤 の 規 制 区 分	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）
規 格 ・ 含 量	オフエブカプセル 100 mg：1 カプセル中にニンテダニブエタンスルホン酸塩 120.4 mg（ニンテダニブとして 100 mg）を含有する。 オフエブカプセル 150 mg：1 カプセル中にニンテダニブエタンスルホン酸塩 180.6 mg（ニンテダニブとして 150 mg）を含有する。
一 般 名	和名：ニンテダニブエタンスルホン酸塩（JAN） 洋名：Nintedanib Ethanesulfonate（JAN），Nintedanib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2015 年 7 月 3 日 薬価基準収載年月日：2015 年 8 月 31 日 販売開始年月日：2015 年 8 月 31 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DI センター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2024 年 9 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 - 1 -
2. 製品の治療学的特性 - 3 -
3. 製品の製剤学的特性 - 3 -
4. 適正使用に関して周知すべき特性 - 3 -
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 - 4 -
6. RMP の概要 - 5 -

II. 名称に関する項目

1. 販売名 - 6 -
2. 一般名 - 6 -
3. 構造式又は示性式 - 6 -
4. 分子式及び分子量 - 6 -
5. 化学名（命名法）又は本質 - 6 -
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 - 6 -

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 - 7 -
2. 有効成分の各種条件下における安定性 - 8 -
3. 有効成分の確認試験法、定量法 - 8 -

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 - 9 -
2. 製剤の組成 - 9 -
3. 添付溶解液の組成及び容量 - 10 -
4. 力価 - 10 -
5. 混入する可能性のある夾雑物 - 10 -
6. 製剤の各種条件下における安定性 - 10 -
7. 調製法及び溶解後の安定性 - 11 -
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） - 11 -
9. 溶出性 - 11 -
10. 容器・包装 - 11 -
11. 別途提供される資材類 - 11 -
12. その他 - 12 -

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 - 13 -
2. 効能又は効果に関連する注意 - 14 -
3. 用法及び用量 - 15 -
4. 用法及び用量に関連する注意 - 17 -
5. 臨床成績 - 20 -

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群 - 80 -
2. 薬理作用 - 80 -

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 - 92 -
2. 薬物速度論的パラメータ - 102 -
3. 母集団（ポピュレーション）解析 - 102 -
4. 吸収 - 103 -
5. 分布 - 103 -
6. 代謝 - 105 -
7. 排泄 - 107 -
8. トランスポーターに関する情報 - 109 -
9. 透析等による除去率 - 109 -
10. 特定の背景を有する患者 - 109 -
11. その他 - 110 -

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 - 113 -
2. 禁忌内容とその理由 - 113 -
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 - 113 -
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 - 113 -
5. 重要な基本的注意とその理由 - 114 -
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 - 115 -
7. 相互作用 - 118 -
8. 副作用 - 120 -
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 - 143 -
10. 過量投与 - 143 -
11. 適用上の注意 - 143 -
12. その他の注意 - 143 -

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 - 145 -
2. 毒性試験 - 147 -

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 - 151 -
2. 有効期間 - 151 -
3. 包装状態での貯法 - 151 -
4. 取扱上の注意 - 151 -
5. 患者向け資材 - 151 -
6. 同一成分・同効薬 - 151 -
7. 国際誕生年月日 - 151 -
8. 製造年月日及び承認番号、薬価算定年月日、販売開始年月日 - 151 -
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更等の年月日及びその内容 - 152 -
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 - 152 -
11. 再審査期間 - 152 -
12. 投薬期間制限に関する情報 - 152 -
13. 各種コード - 152 -
14. 保険給付上の注意 - 152 -

XI. 文献

1. 引用文献 - 153 -
2. その他の参考文献 - 156 -

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 - 157 -
2. 海外における臨床支援情報 - 160 -

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援として臨床科を行うための参考資料その他の関連資料 - 162 -
2. その他の関連資料 - 162 -

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オフエブ（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ある。オフエブはこれらの受容体のアデノシン 5'-三リン酸（ATP）結合ポケットに競合的に結合し、特発性肺線維症（IPF^{注1)}、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD^{注2)}）及び進行性線維化に伴う間質性肺疾患（PF-ILD^{注3)}）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する。

オフエブの IPF に対する臨床開発は 2005 年に開始された。IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（INPULSIS 試験^{注4)}：1199.32 試験及び 1199.34 試験）が実施され、IPF に対するオフエブの有効性及び安全性が示された。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た。日本では、2010 年より IPF 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・効果として、承認を取得した。

また、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（SENSCIS 試験^{注5)}：1199.214 試験）が実施され、SSc-ILD に対するオフエブの有効性及び安全性が示された。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・効果として、承認を取得した。

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る¹⁾。このような慢性線維化性の ILD を「PF-ILD」として集団で捉え、国際共同第 III 相試験（INBUILD 試験^{注6)}：1199.247 試験）が実施され、PF-ILD に対するオフエブの有効性及び安全性が示された。この結果に基づき、海外では、

注 1) Idiopathic Pulmonary Fibrosis

注 2) Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease

注 3) Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease

注 4) 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）である。

注 5) SENSCIS 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）である。

注 6) 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）である。

2020 年 3 月に FDA より「進行性線維化を伴う間質性肺疾患の治療 (Treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases [ILDs] with a progressive phenotype)」の適応で承認を受けた。欧州では 2020 年 7 月に EMA より「成人の進行性線維化を伴う間質性肺疾患の治療 (adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases [ILDs] with a progressive phenotype)」の適応で承認を受けた。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・効果として, 承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (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ある。

(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項を参照)

- (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た (*in vitro*, *in vivo*)。

(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項を参照)

- (3) INPULSIS 試験により, IPF 患者における呼吸機能低下 (努力肺活量 [FVC] の年間減少率) をプラセボに対して有意に抑制することが示された。

(「V. 5. 臨床成績」の項を参照)

- (4) SENSICIS 試験により, SSc-ILD 患者における呼吸機能低下 (FVC の年間減少率) をプラセボに対して有意に抑制することが示された。

(「V. 5. 臨床成績」の項を参照)

- (5) INBUILD 試験により, PF-ILD 患者における呼吸機能低下 (FVC の年間減少率) をプラセボに対して有意に抑制することが示された。

(「V. 5. 臨床成績」の項を参照)

- (6) 1 カプセル 1 日 2 回の経口投与製剤である。

- (7) 本剤の IPF 患者を対象とした INPULSIS 試験, SSc-ILD 患者を対象とした SENSICIS 試験及び PF-ILD 患者を対象とした INBUILD 試験の結果及び国内市販後の副作用発現状況だけでなく, チロシンキナーゼ阻害剤のクラスエフェクトも勘案して, 重大な副作用を重度の下痢, 肝機能障害, 血栓塞栓症 (静脈血栓塞栓, 動脈血栓塞栓), 血小板減少, 消化管穿孔, 間質性肺炎, ネフローゼ症候群及び動脈解離としている。なお, 主な副作用として下痢, 悪心, 肝酵素上昇 (AST, ALT, ALP, γ -GTP 上昇等), 嘔吐, 腹痛が認められている。

(「VIII. 8. 副作用」の項を参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	有	(「I. 概要に関する項目 6. RMP の概要」の項を参照すること)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	- 医療従事者向け資料: オフェブ適正使用ガイド https://www.bij-kusuri.jp/ https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999039 - 患者向け資料: オフェブを服用される患者さんへ (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) https://www1.boehringer-ingelheim.co.jp/patient/ https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/3999039
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は 2011 年 9 月に「特発性肺線維症」（指定番号：(23 薬) 第 254 号）、2019 年 3 月に「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」（指定番号：(31 薬) 第 434 号）を予定効能・効果として、希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）に指定された。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

2015 年 7 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により 5,754 例（調査票回収症例数）のデータを集積したことから、2023 年 5 月承認条件が解除となった（「V. 5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）。

＜特発性肺線維症＞

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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・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 ・ネフローゼ症候群 ・動脈解離	・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	該当なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
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
・特定使用成績調査（特発性肺線維症） ・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） ・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）
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）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・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，進行性線維化を伴う間質性肺疾患）の作成と提供 ・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）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

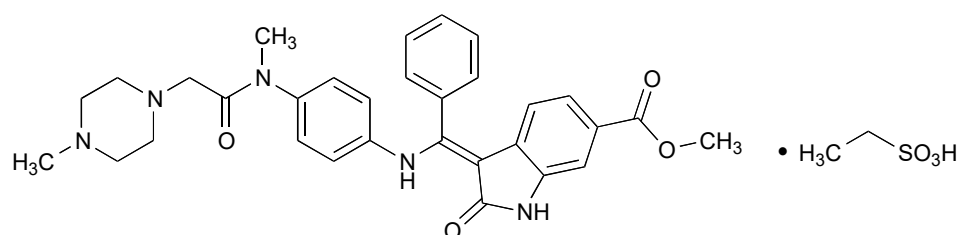
1. 販売名

- | | |
|-----------|--|
| (1) 和 名 | オフエブカプセル 100 mg, オフエブカプセル 150 mg |
| (2) 洋 名 | Ofev Capsules 100 mg, Ofev Capsules 150 mg |
| (3) 名称の由来 | 特になし |

2. 一般名

- | | |
|---------------|--|
| (1) 和 名 (命名法) | ニンテダニブエタンスルホン酸塩 (JAN) |
| (2) 洋 名 (命名法) | Nintedanib Ethanesulfonate (JAN)
Nintedanib (INN) |
| (3) ス テ ム | キナーゼ阻害剤, -nib |

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$

分子量: 649.76 (エタンスルホン酸塩), 539.62 (遊離塩基)

5. 化学名 (命名法) 又は本質

- (英 名) Methyl (3Z)-3-[(4-[N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl}amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate (JAN)
- (日本名) (3Z)-3-[(4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル一エタンスルホン酸塩 (JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード: BIBF 1120, BIBF 1120 ES

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

あざやかな黄色の粉末

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
水	やや溶けにくい
メタノール	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	やや溶けやすい
エタノール (99.5)	溶けにくい

各種 pH 溶媒に対する溶解度 (22 ± 2°C)

条件	溶解度
0.1 mol/L 塩酸	9.6 mg/mL
0.01 mol/L 塩酸	5.2 mg/mL
pH 3.0 (McIlvaine 緩衝液)	1.1 mg/mL
pH 4.0 (McIlvaine 緩衝液)	0.04 mg/mL
pH 6.8 (McIlvaine 緩衝液)	0.001 mg/mL 未満
pH 7.4 (McIlvaine 緩衝液)	0.001 mg/mL 未満
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム	0.001 mg/mL 未満

(3) 吸湿性

吸湿性はない

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 305 ± 5°C

沸点, 凝固点 : 該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 7.9 \pm 0.2$, $pK_{a2} = 2.1 \pm 0.2$

(6) 分配係数

Log P = 3.6

Log D = 3.0 (pH 7.4)

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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.	60 カ月	低密度ポリエチレン製袋 (二重) + ファイバードラム	変化なし
加速試験		40°C, 75%R.H.	6 カ月	低密度ポリエチレン製袋 (二重) + ファイバードラム	変化なし
苛酷試験	温度	70°C	4 週	ガラス瓶 (密栓)	変化なし
	湿度	25°C, 60%R.H.	3 カ月	無包装	変化なし
		40°C, 75%R.H.	3 カ月	無包装	変化なし
	光	キセノンランプ 照射	1.2×10 ⁶ lx·hr 500 W·h/m ²	ガラス皿	変化なし

R.H. : 相対湿度

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法 :

赤外吸収スペクトル測定法

薄層クロマトグラフィー

定量法 :

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

軟カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形	重さ	色	内容物
オフエブカプセル 100 mg	 長径：約 16.3 mm, 直径：約 6.2 mm	約 441.96 mg	うすい橙色 不透明	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液
オフエブカプセル 150 mg	 長径：約 17.6 mm, 直径：約 7.1 mm	約 626.76 mg	褐色不透明	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液

(3) 識別コード

販売名	オフエブカプセル 100 mg	オフエブカプセル 150 mg
識別コード	 100	 150
記載場所	カプセル	カプセル

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
オフエブカプセル 100 mg	1 カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩 120.4 mg (ニンテダニブとして 100 mg)	内容物：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
オフエブカプセル 150 mg	1 カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩 180.6 mg (ニンテダニブとして 150 mg)	カプセル本体：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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の合成副生成物及び分解生成物が混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

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 カ月	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 カ月	PTP + アルミピロー 包装	変化なし
加速試験		40°C, 75%R.H.	6 カ月	PTP + アルミピロー 包装	3 カ月で溶出性が規格外とな った。
苛 酷 試 験	温度 及び 湿度	25°C, 60%R.H.	6 カ月	PTP 包装	変化なし
				無包装	1 カ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 カ月	PTP 包装	変化なし
				無包装	1 カ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 カ月	PTP 包装	1 カ月で溶出性に規格内の変 化が認められた。
				無包装	1 カ月で溶出性に規格内の変 化が認められた。
		40°C, 75%R.H.	6 カ月	PTP 包装	1 カ月で溶出性が規格外とな った。
				無包装	1 カ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 200 W・h/m ² 以上	石英ガラス皿	変化なし

R.H.：相対湿度

参考：開封後の安定性²⁾

(1) PTP 包装における安定性（アルミピロー開封後）

100 mg カプセル及び 150 mg カプセルの PTP 包装品について、PTP 包装又は無包装で保存され

た後も出荷規格に適合することを確実に担保するため、保存時の温度変動も考慮したより厳しい溶出性の判定基準（45 分後の Q 値 80%）にて評価した結果、40℃/75%R.H.、30℃/92%R.H.、並びに 30℃/75%R.H.の保存条件下では 1 日間の安定性が確保された。

また、25℃/75%R.H.及び 25℃/60%R.H.の保存条件下では 6 カ月の安定性が担保された。

(2) 無包装状態における安定性

100 mg カプセル及び 150 mg カプセルの無包装品について、PTP 包装又は無包装で保存された後も出荷規格に適合することを確実に担保するため、保存時の温度変動も考慮したより厳しい溶出性の判定基準（45 分後の Q 値 80%）にて評価した結果、40℃/75%R.H.、30℃/92%R.H.、並びに 30℃/75%R.H.の保存条件下では 1 日間の安定性が確保された。

また、25℃/75%R.H.及び 25℃/60%R.H.の保存条件下では 1 カ月間の安定性が担保された。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法パドル法により試験を行う。

測定方法： 紫外可視吸光度測定法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

可能な限りアルミニウムピロー包装品を開封せずに調剤することが望ましい。

アルミニウムピロー包装を開封する場合は、PTP シートからカプセルを取り出して調剤しないこと。

(2) 包装

オフエブカプセル 100 mg：28 カプセル（14 カプセル×2）PTP

オフエブカプセル 150 mg：28 カプセル（14 カプセル×2）PTP

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート：プラスチック，アルミニウム
アルミニウムピロー包装

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

○進行性線維化に伴う間質性肺疾患

(解説)

○特発性肺線維症

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）^{3,4)}では、特発性肺線維症（IPF）患者をプラセボ群又は本剤 150 mg 1 日 2 回群に 2 : 3 の比でランダム化し、52 週間の投与期間を設け、本剤の有効性及び安全性を検討した。1199.32 試験は 513 例（日本人 55 例を含む）を対象に、1199.34 試験は 548 例（日本人 71 例を含む）を対象にそれぞれ実施し、投与患者数は両試験で計 1061 例（日本人 126 例を含む）であった。

その結果、本剤はプラセボに比べて主要評価項目である努力肺活量（FVC）の年間減少率を統計学的に有意に低下させた。FVC の年間減少率の群間差は両試験で同程度であり、頑健で再現性のある効果を示した。IPF 患者では FVC の減少率が一貫して大きく、FVC のベースラインからの持続的かつ進行性の減少は疾患の進行と一致すると考えられ、FVC の低下を抑制する本剤の効果は疾患の進行抑制につながると考えられる。

器官別大分類で最も多く報告された本剤群の有害事象は胃腸障害 76.5%（488/638 例）であり、このうち特に多く報告された基本語は下痢 62.4%（398/638 例）、悪心 24.5%（156/638 例）、嘔吐 11.6%（74/638 例）であった。これらの事象の大部分は軽度又は中等度の非重篤なものであり、対症療法及び／又は本剤の減量又は治療の中断により管理可能であった。

なお、日本人部分集団と全体集団の有効性は一貫しており、安全性は全体集団と同様の傾向であることから、全体集団の結果は日本人集団へ外挿可能と考えられた。

以上のことから、本剤の効能・効果を「特発性肺線維症」と設定した。

○全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）⁵⁾では、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者をプラセボ群又は本剤 150 mg 1 日 2 回群に 1 : 1 の比でランダム化し、52 週間の投与期間を設け、本剤の有効性及び安全性を検討した。1199.214 試験は 580 例（日本人 71 例を含む）を対象に実施した。

その結果、本剤はプラセボに比べて主要評価項目である FVC の年間減少率を統計学的に有意に低下させ、頑健性のある効果を示した。ILD は SSc の主な死因であり、FVC の減少と SSc 患者の罹患率、死亡率との間に関連性が示されているため、FVC の低下を抑制する本剤の効果は SSc-ILD の進行を遅らせることに相当すると考えられる。

器官別大分類で最も多く報告された本剤群の有害事象は胃腸障害 88.2%（254/288 例）であり、このうち特に多く報告された基本語は下痢 75.7%（218/288 例）、悪心 31.6%（91/288 例）、嘔吐 24.7%（71/288 例）であった。下痢の大部分は軽度又は中等度の非重篤なものであり、下痢を発現した患者の約 90%

は、下痢の発現後も本剤の投与継続が可能であった。また、SSc-ILD 患者での本剤の安全性プロファイルは、IPF 患者と一致し、ニンテダニブ投与に伴う新たなリスクは認められなかった。

なお、日本人部分集団と全体集団の有効性は一貫しており、安全性は全体集団と同様の傾向であることから、全体集団の結果は日本人集団へ外挿可能と考えられた。

以上のことから、本剤の効能・効果を「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」と設定した。

○進行性線維化を伴う間質性肺疾患

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）⁹⁾では、進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者をプラセボ群又は本剤 150 mg 1 日 2 回群に 1 : 1 の比でランダム化し、52 週間の投与期間を設け、本剤の有効性及び安全性を検討した。1199.247 試験は 663 例（日本人 108 例を含む）を対象に実施した。

その結果、本剤はプラセボに比べて主要評価項目である FVC の年間減少率を統計学的に有意に低下させ、頑健性のある効果を示し、ニンテダニブ投与の効果は HRCT の画像パターン及びILD の臨床診断を問わず一貫して認められた。IPF と同様に、他の進行性線維化を伴うILD においても経時的な肺機能の加速的な低下が疾患の進行及び死亡に関連することから、FVC の低下を抑制する本剤の効果は PF-ILD の疾患進行を遅らせることに相当すると考えられる。

器官別大分類で最も多く報告された本剤群の有害事象は胃腸障害 80.7%（268/332 例）であり、このうち特に多く報告された基本語は下痢 66.9%（222/332 例）、悪心 28.9%（96/332 例）、嘔吐 18.4%（61/332 例）であった。下痢の大部分は軽度又は中等度の非重篤なものであり、下痢を発現した患者の約 70%は、下痢の発現後もニンテダニブの減量又は投与中止には至らなかった。また、PF-ILD 患者での本剤の安全性プロファイルは、概して IPF 及び SSc-ILD 患者と一致し、ニンテダニブ投与に伴う新たなリスクは認められなかった。

なお、日本人部分集団と全体集団の有効性は一貫しており、安全性は全体集団と同様の傾向であることから、全体集団の結果は日本人集団へ外挿可能と考えられた。

以上のことから、本剤の効能・効果を「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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。

（解説）

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

本剤がILD以外の臓器病変に対する治療目的でSSc患者に投与されることのないよう、皮膚病変等のSScに伴うILD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ことについて、情

報提供するために設定した。

〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉

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・経験を持つ医師が、1199.247 試験の組入れ基準を考慮して、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 ILD 患者を選択することが重要であることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(解説)

本剤は、絶食下と比較し摂食後において曝露量が増加する傾向があり、食事の影響が認められたこと⁷⁾、また、食後に服用した場合、悪心・嘔吐などの胃腸障害軽減が考えられることから、食後投与が選択された。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）^{3,4)}の用法・用量として設定した本剤 150 mg の 1 日 2 回投与は、主要評価項目である FVC の年間減少率をプラセボに対して統計学的に有意に低下させ、本剤の効能・効果である「特発性肺線維症」を支持した。この結果に基づき、本剤の用法・用量を設定した。

先行していた癌領域の臨床試験^{注)}において、1 日 1 回よりも 1 日 2 回のほうが忍容性に優れていたことを理由に、本剤の用法は 1 日 2 回と設定された。IPF 患者を対象とした海外第 II 相用量反応試験（1199.30 試験）⁸⁾では、本剤の 4 つの用法・用量（50 mg 1 日 1 回投与、50 mg 1 日 2 回投与、100 mg 1 日 2 回投与、150 mg 1 日 2 回投与）^{注)}の全投与群において、忍容性が良好でない場合は 1 段階下の用法・用量への減量及び治療の中断が許容されていた。有効性と安全性に基づいてベネフィット・リスク評価を行った結果、最高用量の 150 mg 1 日 2 回投与を国際共同第 III 相試験で検証する用法・用量として選択した。国際共同第 III 相試験では、150 mg 1 日 2 回投与で忍容性が良好でない場合には、100 mg 1 日 2 回投与へ減量（一時的又は永続的）及び治療の中断が許容されていた。以上のことから、有効性と安全性に関する結論は、本剤 150 mg 1 日 2 回投与のみではなく、100 mg 1 日 2 回投与への減量（一時的又は永続的）及び治療の中断も含めた用法・用量によって導かれた。

国際共同第 III 相試験では、治験薬の減量や治療の中断により、150 mg 1 日 2 回投与を継続でき

注) 本剤の承認された効能・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

用法・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。

なかった患者における本剤の有効性を検討するため、用量強度を因子とする FVC の平均絶対変化量の部分集団解析を実施した。その結果、本剤群におけるベースラインからの FVC の平均絶対変化量の推移は、用量強度が 90%超の集団と 90%以下の集団で類似しており、投与量の減量（一時的又は永続的）及び治療の中断は本剤の効果に大きな影響を与えないことが示唆された。日本人部分集団と全体集団で用量強度は同様であった。また、全体集団で投与量の減量を行った患者の割合はプラセボ群で 3.8%，本剤群で 27.9%であり、試験毎の結果も同様であった。100 mg 1 日 2 回投与への減量を行った本剤群の患者の約 20%が元の 150 mg 1 日 2 回投与へ増量していた。日本人患者で投与量の減量を行った割合は、プラセボ群で 2.0%，本剤群で 32.9%であり、100 mg 1 日 2 回投与への減量を行った本剤群の患者の約 40%が元の 150 mg 1 日 2 回投与へ増量し、全体集団と同様の傾向がみられた。

日本人部分集団の有効性及び安全性の結果は、全体集団の結果と一貫していたため、全体集団の結果から導かれる用法・用量に関する結論は日本人集団にも外挿可能と考えられた。以上のことから、本剤の用法・用量に「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。」ことを設定した。

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）⁵⁾では、本剤の用法・用量として 150 mg 1 日 2 回投与を選択し、100 mg 1 日 2 回投与への減量及び投与の中断を可とした。検討したこの用法・用量は、主要評価項目である FVC の年間減少率をプラセボに対して統計学的に有意に低下させ、SSc-ILD 患者でも IPF 患者と同様に、許容可能な忍容性が認められた。

全体集団において投与 52 週間で少なくとも 1 回投与量の減量を行った患者の割合はプラセボ群 4.5%（13/288 例）、本剤群 40.6%（117/288 例）であり、主な事象は下痢であったが、大半は軽度又は中等度であり、減量により本剤の投与継続が可能であった。投与 52 週間で少なくとも 1 回投与量の減量を行った日本人患者の割合はプラセボ群で 0.0%（0/36 例）、本剤群で 41.2%（14/34 例）であり、全体集団と同様の傾向がみられた。全体集団における治験薬の用量強度はプラセボ群 98.4%，本剤群 90.3%，治験薬を減量した患者における用量強度はプラセボ群 71.2%（13 例）、本剤群 77.6%（117 例）であった。本剤群の用量強度が 90%超（182 例）及び 90%以下（105 例）の部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率は、それぞれ -57.2 mL/年（95%信頼区間：-91.6～-22.8）及び -44.3 mL/年（95%信頼区間：-88.9～0.4）であり、減量又は治療の中断に至った患者においても本剤の有効性が期待できることが示唆された。投与 52 週間の用量強度についても日本人集団（プラセボ群 99.63%，本剤 89.48%）と全体集団で大きな違いはみられなかった。

1199.214 試験の日本人集団の有効性の結果は、全体集団と一貫した傾向が認められ、FVC の低下抑制に対するニンテダニブの効果について日本人集団と非日本人集団間で不均一性は示唆されなかった。全体集団の結果から導かれる推奨用法・用量に関する結論は日本人集団にもあてはまると考え、SSc-ILD 患者に対しても IPF 患者と同じ用法・用量を設定した。

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）⁹⁾では、本剤の用法・用量として 150 mg 1 日 2 回投与を選択し、100 mg 1 日 2 回投与への減量及び治療の中断を可とした。検討したこの用法・用量は、主要評価項目である FVC の年間減少率をプラセボに対して統計学的に有意に低下させ、PF-ILD 患者でも IPF 及び SSc-ILD 患者と同様に、許容可能な忍容性が認められた。

全体集団において投与 52 週間で少なくとも 1 回投与量の減量を行った患者の割合はプラセボ群 5.4% (18/331 例)、本剤群 33.7% (112/332 例) であり、主な事象は下痢であったが、大半は軽度又は中等度であり、減量後に回復した。投与 52 週までに治験薬の投与を中止した患者割合は、プラセボ群 14.8% (49/331 例)、本剤群 24.1% (80/332 例) であり、治験薬の用量強度はプラセボ群 98.6%、本剤群 92.5%、治験薬を減量した患者における用量強度はプラセボ群 82.3% (18 例)、本剤群 79.4% (112 例) であった。本剤群の用量強度が 90%超 (234 例) 及び 90%以下 (90 例) の部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率は、それぞれ -61.8 mL/年 (95%信頼区間: $-97.5 \sim -26.1$) 及び -72.8 mL/年 (95%信頼区間: $-129.5 \sim -16.0$) であり、減量又は治療の中断に至った患者においても本剤の有効性が期待できることが示唆された。

1199.247 試験の日本人集団の有効性の結果は、全体集団と一貫した傾向が認められた。52 週間で少なくとも 1 回投与量の減量を行った日本人患者の割合は本剤群で 44.2% (23/52 例) であり、全体集団のニンテダニブ群 (33.7% [112/332 例]) に比べてやや高かった。また、投与 52 週間の用量強度も、日本人集団の本剤群 (87.7%) では、全体集団のニンテダニブ群 (92.5%) に比べてやや低かった。しかし、52 週時までに治験薬の投与を中止した患者の割合は日本人集団のニンテダニブ群 (21.2% [11/52 例]) と全体集団のニンテダニブ群 (24.1% [80/332 例]) で同程度であり、日本人でも、減量によって投与が継続できたことから、現在の投与方法 (有害事象に発現による中止/減量) が適切であると考えられる。また、日本人集団の全体的な有害事象プロファイルは、全体集団とおおむね同様であり、日本人患者で新たな安全性の懸念が認められることはなかった。以上より、全体集団の結果から導かれる推奨用法・用量に関する結論は日本人集団にもあてはまると考え、PF-ILD 患者に対しても IPF 及び SSc-ILD 患者と同じ用法・用量を設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 下痢、悪心、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、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は 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。再投与又は増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断を行い、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。再投与又は増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]

(解説)

<効能共通>

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1199.32 試験及び 1199.34 試験)^{3,4)}において、器官別大分類で最も多く報告された有害事象は胃腸障害 76.5% (488/638 例) であり、そのうち多く報告された基本語は下痢 62.4% (398/638 例)、悪心 24.5% (156/638 例)、嘔吐 11.6% (74/638 例) であった。これらの事象の大部分は軽度又は中等度の非重篤なもので、対症療法及び／又は本剤の減量 (一時的又は永続的) 又は治療の中断により管理可能であった。

本剤群の下痢の発現割合 (62.4% [398/638 例]) はプラセボ群 (18.4% [78/423 例]) の約 3 倍であった。これらのうちの大部分 (本剤群 : 85.7% [341/398 例], プラセボ群 : 59.0% [46/78 例]) は治験責任 (担当) 医師により治験薬との因果関係は否定されなかった。悪心及び嘔吐の発現割合は、いずれもプラセボ群よりも本剤群で高い値であった (悪心 [本剤群 : 24.5% (156/638 例), プラセボ群 : 6.6% (28/423 例)], 嘔吐 [11.6% (74/638 例) 対 2.6% (11/423 例)])。治験薬と因果関係が否定できないとされた割合も高い値であった (悪心 [78.2% (122/156 例) 対 67.9% (19/28 例)], 嘔吐 [60.8% (45/74 例) 対 45.5% (5/11 例)])。

また、肝酵素上昇も本剤の特徴的な有害事象として報告された。肝酵素の上昇は可逆的であり、肝損傷の症状及び徴候との関連は認められなかった。本剤投与の開始前及び投与中に定期的に検査し、患者の状態をみながら必要に応じて減量 (一時的又は永続的) 又は治療の中断により管理可能であった。

肝酵素上昇に分類される有害事象 (本剤群 : 13.6% [87/638 例], プラセボ群 : 2.6% [11/423 例]) は、基本語である γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 増加 (3.8% [24/638 例] 対 1.4% [6/423 例]), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (3.1% [20/638 例] 対 0.2% [1/423 例]), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (2.5% [16/638 例] 対 0.2% [1/423 例]), 肝機能異常 (2.7% [17/638 例] 対 0.2% [1/423 例]) 及び肝酵素上昇 (3.3% [24/638 例] 対 0.5% [2/423 例]) に起因していた。重篤な有害事象として報告された肝酵素上昇の発現割合は低い値であった (0.6% [4/638 例] 対 0.2% [1/423 例])。血中ビリルビン増加の発現割合は低く (1.3% [8/638 例] 対 0.2% [1/423 例]), 重篤な有害事象はみられなかった。

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1199.214 試験)⁵⁾でよくみられた有害事象は、器官別大分類の「胃腸障害」に属する事象 (下痢, 悪心, 嘔吐) であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。本試験では、下痢などの副作用管理として、対症療法などの適切な処置を行った上で、減量又は治療の中断を検討することが推奨された。本剤群で下痢のために治験薬を減量した患者は 22.2%, 投与を中止した患者はわずか 6.9% であった。

また、肝酵素上昇の発現割合は本剤群のほうが高かったが、いずれも非重篤であり、ほとんどが、治験薬の中断、減量又は中止により回復した。Hy's law 症例は報告されていない。本試験では、肝酵素上昇及び高ビリルビン血症のモニタリング及び、これらの副作用管理として用量の減量、治療の中断又は永続的投与中止が推奨された。52 週間に ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した症例は、本剤群 (4.9%) でプラセボ群 (0.7%) より多く認められた。この結果は IPF 患者を対象とした 1199.32 試験及び 1199.34 試験で得られたデータと一致した。1199.32

試験及び 1199.34 試験で ALT, AST の肝酵素上昇は、本剤群の約 5%の患者で報告されている。

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1199.247 試験)⁹⁾でよくみられた有害事象は、器官別大分類の「胃腸障害」に属する事象（下痢、悪心、嘔吐）であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。本試験では、下痢などの副作用管理として、対症療法などの適切な処置を行った上で、減量又は治療の中断を検討することが推奨された。本剤群で下痢のために治験薬を永続的に減量した患者は 16.0%、投与を中止した患者はわずか 5.7%であった。

また、有害事象として報告された肝酵素上昇の発現割合は本剤群のほうが高かったが、ほとんどが処置なく回復するか、若しくは治験薬の中断、減量又は中止により回復した。Hy's Law 基準を満たすビリルビン値の上昇を伴う肝酵素上昇は、両投与群で各 1 例報告されており、いずれの患者も完全に回復した。中央検査機関の測定に基づき、52 週間に ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した症例は、本剤群 (13.0%) でプラセボ群 (1.8%) より多く認められた。肝関連有害事象、並びに基準値上限 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇のリスク比は過去に実施された IPF 又は SSc-ILD 患者を対象とした試験と同程度であった。本試験では、肝酵素上昇及び高ビリルビン血症のモニタリング及び、これらの副作用管理として用量の減量、治療の中断又は永続的投与中止が推奨された。その結果、本剤群で AST 及び／又は ALT 上昇を理由として永続的に治験薬を減量した患者は 10%、投与を中止した患者は 3%未満であった。

IPF 患者で実施されている副作用管理が SSc-ILD 及び PF-ILD 患者でも有効であることが示された。

以上のように、本剤の有効性と安全性に関する結論は、150 mg 1 日 2 回投与のみでなく、100 mg 1 日 2 回投与への減量（一時的又は永続的）及び治療の中断も含めた用法・用量によって導かれており、本剤の特徴的な有害事象である胃腸障害と肝酵素（ALT, AST）上昇について、用法・用量に関連する使用上の注意として設定した。

<全身性強皮症に伴う間質性肺疾患>

1199.214 試験では、SSc-ILD 患者における使用が想定されるシクロホスファミド、アザチオプリン等の免疫抑制薬との併用時の有効性及び安全性は検討されていないことを情報提供するため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

IPF（特発性肺線維症）

臨床試験一覧表

試験番号 (実施地域) 試験名	試験の目的	フェーズ 試験デザイン	投与量 ^{注1)} 投与経路	対象 症例数	投与期間	資料 区分
生物薬剤学試験						
1199.17 (海外)	空腹時又は食後投与時のバイオアベイラビリティ及び薬物動態の検討	第I相 非盲検, ランダム化, 単回経口投与, 2期クロスオーバー	150 mg 経口投与	健康成人 男性 16例（登録）	単回投与	評価
1199.75 (海外)	静脈内投与時の安全性及び忍容性の評価, 経口投与時の絶対バイオアベイラビリティの評価	第I相 静脈内投与期: プラセボ対照, 単盲検, 漸増, 単回投与試験 経口投与期: オープン, 被験者内比較試験	1, 3, 10, 20 mg 静脈内投与 100 mg 経口投与	健康成人 男性 30例（登録）	単回投与	評価
1199.21 (海外)	溶出速度が異なる2種のカプセル（fast, slow）及び溶液の薬物動態並びに相対バイオアベイラビリティの比較	第I相 単回投与, 非盲検, ランダム化, クロスオーバー	150 mg 経口投与	健康成人 男性 36例（登録）	単回投与	評価
臨床薬物動態試験						
1199.20 (海外)	¹⁴ C-ニンテダニブ溶液単回経口投与後の代謝及び薬物動態の検討	第I相 非盲検, 単回投与試験	100 mg（100 mg 中 ¹⁴ C-ニンテダニブを2.6 MBq [70 µCi] 含む） 経口投与	健康成人 男性 8例（登録）	単回投与	評価
1199.31 (国内)	ピルフェニドン併用・非併用時でのニンテダニブの安全性及び薬物動態, ニンテダニブ併用・非併用時でのピルフェニドンの薬物動態の検討	第IIa相 ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 多施設共同, 群漸増反復投与	50 mg 1日2回, 100 mg 1日2回又は150 mg 1日2回 経口投与	IPF患者 66例（登録）	50 mg 用量群及び100 mg 用量群は14日間, 150 mg 用量群は28日間	評価
1199.161 (海外)	単独投与時及びケトコナゾール併用投与時における相対バイオアベイラビリティの検討	第I相 非盲検, ランダム化, 2期クロスオーバー	50 mg 経口投与 併用薬: ケトコナゾール ^{注2)} 400 mg	健康成人 男性 34例（登録）	単回投与	評価

注1) 本剤の承認された用法・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。

注2) ケトコナゾールは国内では外用剤のみが販売されている。

臨床試験一覧表（続き）

試験番号 (実施地域) 試験名	試験の目的	フェーズ 試験デザイン	投与量 ^{注1)} 投与経路	対象 症例数	投与期間	資料 区分
1199.162 (海外)	リファンピシン併用による薬物動態パラメータへの影響の検討	第I相 オープン，2期投与順序固定	150 mg 経口投与 併用薬： リファンピシン 600 mg	健康成人 男性 26 例（登録）	単回投与	評価
有効性及び安全性試験						
1199.30 (海外) TOMORROW 試験	用法・用量の異なる4処方の有効性及び安全性の検討	第II相 ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	50 mg 1 日 1 回，50 mg 1 日 2 回，100 mg 1 日 2 回，又は 150 mg 1 日 2 回 経口投与	IPF 患者 679 例（登録）	52 週間	評価
1199.32 (日本を含む国際共同) INPULSIS-1 試験	有効性及び安全性の検討	第III相 ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	150 mg 1 日 2 回 経口投与	IPF 患者 718 例（登録）	52 週間	評価
1199.34 (日本を含む国際共同) INPULSIS-2 試験	有効性及び安全性の検討	第III相 ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	150 mg 1 日 2 回 経口投与	IPF 患者 794 例（登録）	52 週間	評価
1199.33 (日本を含む国際共同)	長期間投与時の安全性の検討	第III相 非盲検，多施設共同，国際共同，継続投与	150 mg 1 日 2 回 経口投与	1199.32 試験又は 1199.34 試験を完了した IPF 患者 686 例（登録）	長期継続試験（投与期間中央値 18.36 カ月）	評価
1199.35 (海外)	長期投与時の忍容性及び安全性の検討	第II相 非盲検，多施設共同，国際共同，継続投与	50 mg 1 日 1 回，50 mg 1 日 2 回，100 mg 1 日 2 回，又は 150 mg 1 日 2 回 経口投与	1199.30 試験を完了した IPF 患者 199 例（登録）	長期継続試験（投与期間中央値 27.18 カ月）	評価
1199.40 (国内)	ピルフェニドン併用による長期投与時の忍容性及び安全性プロファイルの評価	第II相 非盲検，多施設共同，継続投与	150 mg 1 日 2 回 経口投与	1199.31 試験を完了した IPF 患者 20 例（登録）	長期継続試験（投与期間中央値 28.64 カ月）	評価
1199.26 (海外)	スニチニブと比較した有効性及び安全性の検討，QT 間隔（QTcF）への影響の検討	第II相 オープン，ランダム化，多施設，並行群間比較	200 mg 1 日 2 回 経口投与 対照薬： スニチニブ 50 mg 1 日 1 回 経口投与	腎細胞癌患者 ^{注2)} 113 例（登録）	4 週間投与を 1 コース 対照薬： 4 週間投与とその後に続く 2 週間の休薬を 1 コース	参考

注 1) 本剤の承認された用法・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。

注 2) 本剤の承認された効能・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

SSc-ILD（全身性強皮症に伴う間質性肺疾患）**臨床試験一覧表**

試験番号 (実施地域) 試験名	試験の目的	フェーズ 試験デザイン	投与量 ^{注1)} 投与経路	対象 症例数	投与期間	資料 区分
臨床薬物動態試験						
1199.239 (海外)	単回投与後の薬物動態に及ぼすボセンタン反復投与の影響の検討	第I相 非盲検, 2期投与 順序固定	150 mg 経口投与 併用薬: ボセンタン125mg 1日2回 経口投与	健康成人男性 13例 (治験薬投与)	単回投与	評価
1199.238 (海外)	レボノルゲストレル/エチニルエストラジオール配合剤単回投与後の薬物動態に及ぼすニンテダニブ反復投与の影響の検討	第I相 非盲検, 2期投与 順序固定	200 mg 1日2回 経口投与 併用薬: レボノルゲストレル 150 µg/エチニルエスト ラジオール 30 µg 経口投与	非小細胞肺がん患者 ^{注2)} 2例 (治験薬投与)	7日間以上	参考
1199.340 (海外)	レボノルゲストレル/エチニルエストラジオール配合剤単回投与時の薬物動態に対するニンテダニブ反復投与の影響の検討	第I相 非盲検, 固定順序, 2投与法, 2期クロスオーバー	150 mg 1日2回 経口投与 併用薬: レボノルゲストレル 150 µg/エチニルエスト ラジオール 30 µg 経口投与	SSc-ILD 患者 17例 (治験薬投与)	10日間以上	参考
有効性及び安全性試験						
1199.214 (日本を含む国際共同)	有効性と安全性の検討	第III相 ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較	150 mg 1日2回 経口投与	SSc-ILD 患者 576例 (治験薬投与)	52週間 (最長100週間まで盲検下で継続)	評価
1199.225 (日本を含む国際共同)	長期投与の安全性の検討	第III相 非盲検, 多施設共同, 継続投与	150 mg 1日2回 経口投与	1199.214 試験又は第I相薬物相互作用試験を完了した SSc-ILD 患者 426例 (治験薬投与)	長期継続試験	参考

注1) 本剤の承認された用法・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。

注2) 本剤の承認された効能・効果：特発性肺線維症，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患，進行性線維化に伴う間質性肺疾患

PF-ILD（進行性線維化を伴う間質性肺疾患）**臨床試験一覧表**

試験番号 (実施地域) 試験名	試験の目的	フェーズ 試験デザイン	投与量 投与経路	対象 症例数	投与期間	資料 区分
有効性及び安全性試験						
1199.247 (日本を含む国際共同)	有効性と安全性の 検討	第 III 相 ランダム化, 二重 盲検, プラセボ対 照, 並行群間比較	150 mg 1 日 2 回 経口投与	PF-ILD 患者 663 例 (治験 薬投与)	52 週間 (52 週以降, 本治験完了又 は投与中止理 由に該当する まで継続)	評価

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

IPF（特発性肺線維症）

<日本人データ>

患者における薬物動態及び初期忍容性試験（1199.31 試験）^{10,11)}

目的	- 日本人 IPF 患者を対象に、ピルフェニドン併用・非併用時でのニンテダニブの安全性及び薬物動態を検討する - 日本人 IPF 患者を対象に、ニンテダニブ併用・非併用時でのピルフェニドンの薬物動態を検討する
試験デザイン	第 IIa 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同，群漸増反復投与試験
対象	日本人 IPF 患者 50 例（ピルフェニドン併用群はピルフェニドン 1800 mg/日を 3 カ月以上投与されている患者を対象とした。ただし，ニンテダニブ 150 mg 用量群のみピルフェニドンの投与量が 1200 mg/日又は 600 mg/日の患者も対象とした。）
投与方法	ニンテダニブ 50, 100, 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与^{注)}，50 及び 100 mg 用量群は 14 日間，150 mg 用量群は 28 日間投与。 過去5年以内かつHRCTにより特発性肺線維症と診断された40歳以上の患者 (n=50) ・%FVC≥50% ・%DLco30～79% ・ピルフェニドンを併用している場合は一定用量で3か月以上継続中の患者 スクリーニング 0 投与期間 2 投与期間 4 (週) ニンテダニブ投与は最低用量 (50mg 1日2回) 群から開始し、安全性および忍容性を確認後、150mg1日2回群まで各用量群を段階的に開始した。 ※用量増量の決定はIDMC (独立データモニタリング委員会) による判断に基づく。 用量群 1 ニンテダニブ 50mg 1日2回 またはプラセボ ※IDMCレビュー ●ニンテダニブ単独 (n=2) ●プラセボ単独 (n=2) ●ピルフェニドン (600mg 1日3回) 併用 ●ニンテダニブ+ピルフェニドン (n=4) ●プラセボ+ピルフェニドン (n=1) 用量群 2 ニンテダニブ 100mg 1日2回 またはプラセボ ※IDMCレビュー ●ニンテダニブ単独 (n=4) ●プラセボ単独 (n=1) ●ピルフェニドン (600mg 1日3回) 併用 ●ニンテダニブ+ピルフェニドン (n=4) ●プラセボ+ピルフェニドン (n=0) 用量群 3 ニンテダニブ 150mg 1日2回 またはプラセボ ●ニンテダニブ単独 (n=11) ●プラセボ単独 (n=4) ●ピルフェニドン併用 ●ニンテダニブ+ピルフェニドン600mg 1日3回 (n=9) ●ニンテダニブ+ピルフェニドン200/400mg 1日3回 (n=4) (PK未実施) ●プラセボ+ピルフェニドン600mg 1日3回 (n=3) ●プラセボ+ピルフェニドン200/400mg 1日3回 (n=1) (PK未実施) 安全性評価: 有害事象、バイタルサイン、臨床検査、呼吸機能検査 薬物動態評価: ニンテダニブ;初回投与後および定常状態の薬物動態 ピルフェニドン;ニンテダニブ併用前の定常状態および併用投与2/4週間後の定常状態の薬物動態
評価項目	ニンテダニブ及びピルフェニドンの薬物動態，安全性
試験結果	日本人 IPF 患者のニンテダニブの忍容性は，50 mg 1 日 2 回 (100 mg/日) 及び 100 mg 1 日 2 回 (200 mg/日) の 2 週間投与では良好で，150 mg 1 日 2 回 (300 mg/日) の 4 週間投与では許容できるものであった。50 例中 23 例 (46.0%) に有害事象，13 例 (26.0%) に副作用が発現した。治験薬投与終了後のフォローアップ期に 1 例 (2.0%)，重篤な有害事象が発現したが，副作用とは判定されなかった。また，死亡はみられていない。 150 mg 用量群では，副作用として「胃腸障害」，「ALT 増加」及び「AST 増加」が他の用量群より高い頻度で報告された。「悪心」，「嘔吐」はピルフェニドン非併用時に比べ，併用時に多くみられたが，ピルフェニドン併用の有無にかかわらず，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回，4 週間投与の安全性及び忍容性は許容できる範囲と考えられた。本試験の結果は，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を検証する第 III 相試験への日本人 IPF 患者の参加を支持するものであった。 薬物動態に関しては「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (4) 食事・併用薬の影響 4) ピルフェニドンとの併用 (1199.31 試験)」を参照すること。

注) 本剤の承認された用法・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。

2) QT 評価試験

IPF（特発性肺線維症）

<日本人データ>

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）に参加した日本人患者のサブ試験^{3,4)}

試験デザイン	第 III 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	1199.32 試験及び 1199.34 試験に参加した日本人 IPF 患者 120 例（ニンテダニブ群 71 例，プラセボ群 49 例）
投与方法	ニンテダニブ 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回，52 週間経口投与
評価項目	心電図（投与 29 日目及び 169 日目）
試験結果	両試験において Fridericia 補正法による補正 QT 間隔，Bazett 補正法による補正 QT 間隔及び未補正 QT 間隔について，臨床的に問題となるような延長は認められず，ニンテダニブ曝露量との相関も認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

IPF（特発性肺線維症）

＜外国人データ＞

海外第Ⅱ相用量反応試験（1199.30 試験）^{8,12)}

目的	用法・用量の異なる4処方のニンテダニブをIPF患者に52週間投与したときの有効性と安全性をプラセボを対照として検討する
試験デザイン	第Ⅱ相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
実施国	25カ国92施設
対象	IPF患者432例
選択基準	1) 40歳以上の患者 2) 本試験参加前に文書による同意が得られた患者 3) スクリーニング前5年未満にIPFと診断（米国胸部学会〔ATS〕／欧州呼吸器学会〔ERS〕ガイドライン〔2000年〕の基準）された患者 4) ランダム化の前52週間以内に実施された高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）及び生検（ATS/ERSガイドライン〔2000年〕の基準を満たす必要がある場合）が中央判定で検討され、診断が一致した患者 5) FVCが正常予測値の50%以上である患者 6) 一酸化炭素肺拡散能（DLco〔Hbにより調整〕）が正常予測値の30～79%である患者 7) 動脈血酸素分圧（PaO₂〔room air〕）が海拔1500m以下で測定した場合は55mmHg以上、海拔1500m超で測定した場合は50mmHg以上の患者
主な除外基準	1) スクリーニング時のAST値又はALT値が基準値上限の1.5倍を超える患者 2) スクリーニング時のビリルビン値が基準値上限の1.5倍を超える患者 3) スクリーニング時に気流閉塞（例えば気管支拡張剤使用前の1秒率〔FEV₁/FVC〕が0.7未満）が認められる患者 4) 試験責任（分担）医師の見解で、試験期間中に肺移植の可能性がある患者（移植待機リストに登録されているだけであれば試験への参加は可能） 5) IPF以外の疾患により、余命が2.5年未満の患者（試験責任〔分担〕医師の評価） 6) 試験手順又は試験責任（分担）医師の判断に影響を及ぼす可能性、試験参加に影響を与える可能性、若しくは試験に参加することで患者に危険を及ぼす可能性が考えられる合併症（試験開始前6カ月以内の心筋梗塞、試験開始前1カ月以内の不安定狭心症）がある患者 7) ランダム化時に長時間の酸素療法（1日あたり15時間以上の酸素療法）が必要な患者 8) 出血リスクのある患者 9) 血栓症リスクのある患者

海外第 II 相用量反応試験（1199.30 試験）（続き）

投与方法	ニンテダニブ 50 mg 1 日 1 回, 50 mg 1 日 2 回, 100 mg 1 日 2 回, 150 mg 1 日 2 回又はプラセボを 52 週間経口投与^{注1)}。忍容性が低い場合は 1 回のみ 1 段階の減量を可とした。 ATS/ERSガイドライン(2000年)基準により、過去5年未満に特発性肺線維症と診断された40歳以上の患者 (n=432) スクリーニング (4日前) 0 投与期間 (52週) 52 追跡期間 (~14日) (週) 主要評価項目: FVC年間減少率 副次評価項目: 急性増悪発現率、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など ニンテダニブ投与は最低用量(50mg 1日1回)群から開始し、安全性および忍容性を確認後、150mg 1日2回群まで各用量群を段階的に開始した。 ※ 用量増量の決定はDMC(データモニタリング委員会)による判断に基づく。
評価項目	有効性, 薬物動態, 安全性
主要評価項目	FVC 年間減少率
主な副次評価項目	52 週時における Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 総スコアのベースラインからの変化量, 急性増悪発現率 ^{注2)}
試験結果 (有効性)	主要評価項目: FVC 年間減少率 FVC 年間減少率はプラセボ群, ニンテダニブ 50 mg 1 日 1 回群, 50 mg 1 日 2 回群, 100 mg 1 日 2 回群及び 150 mg 1 日 2 回群でそれぞれ-0.190, -0.174, -0.210, -0.162 及び-0.060 L/年であった。FVC 年間減少率のプラセボ群との差 (95%信頼区間) は, 50 mg 1 日 1 回群, 50 mg 1 日 2 回群, 100 mg 1 日 2 回群及び 150 mg 1 日 2 回群でそれぞれ 0.016 L/年 (-0.086~0.118), -0.020 L/年 (-0.119~0.080), 0.028 L/年 (-0.071~0.128) 及び 0.131 L/年 (0.027~0.235) であり, 150 mg 1 日 2 回群ではプラセボ群より FVC 年間減少率が有意に低下した (感度解析として解析計画書に規定された階層手順では $p=0.0136$, 治験実施計画書に規定された閉手順では $p=0.0639$)。

注 1) 本剤の承認された用法・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。

注 2) 1199.30 試験における IPF の急性増悪は以下をすべて含む 1 カ月以内の説明のつかない臨床像と定義された。①30 日以内の原因不明の呼吸困難の悪化又は発現, ②前回来院以降, 気胸あるいは胸水 (新たなすりガラス陰影の場合) 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, ③前回の来院以降, 動脈血酸素分圧/吸入気酸素濃度 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) が 225 未満又は PaO_2 の 10 mmHg 以上の減少, ④日常診療及び微生物学的検査で以下の事象を除外できる。感染症, 左心不全, 肺塞栓症, 原因の特定可能な急性肺障害

海外第 II 相用量反応試験（1199.30 試験）（続き）

試験結果 (有効性)	FVC 年間減少率 (L/年)					
		プラセボ群	ニンテダニブ群			
			50 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	150 mg 1 日 2 回
	ランダム化例	87	87	86	86	86
	解析対象例	83	85	86	85	84
	FVC 年間減少率 (標準誤差) 注)	-0.190 (0.036)	-0.174 (0.037)	-0.210 (0.035)	-0.162 (0.035)	-0.060 (0.039)
	[95%信頼区間]	[-0.262, -0.119]	[-0.247, -0.102]	[-0.279, -0.141]	[-0.231, -0.093]	[-0.135, 0.016]
	プラセボ群との差 (標準誤差) 注)		0.016 (0.052)	-0.020 (0.051)	0.028 (0.051)	0.131 (0.053)
	[95%信頼区間]		[-0.086, 0.118]	[-0.119, 0.080]	[-0.071, 0.128]	[0.027, 0.235]
	p 値 (階層検定手順)		0.7558	0.6991	0.5736	0.0136
	p 値 (閉検定手順)		0.8530	0.7920	0.8530	0.0639
	負の変化は悪化を示す					
	注) 性別×身長及び性別×年齢の交互作用項を固定効果、患者効果（切片と傾き）を変量効果として含むランダム係数回帰モデルに基づく					
	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変化量					
	52 週時における SGRQ 総スコアのベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との差（調整平均値 [95%信頼区間]）は、ニンテダニブ 50 mg 1 日 1 回群，50 mg 1 日 2 回群，100 mg 1 日 2 回群及び 150 mg 1 日 2 回群でそれぞれ-0.79（-5.22～3.64），-3.28（-7.63～1.07），-3.98（-8.35～0.39）及び-6.12（-10.57～-1.67）であり，150 mg 1 日 2 回群ではプラセボ群より SGRQ 総スコアが有意に減少した（p=0.0071）。					
	52 週時における SGRQ 総スコアのベースラインからの絶対変化量					
		プラセボ群	ニンテダニブ群			
			50 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	150 mg 1 日 2 回
	ランダム化例	87	87	86	86	86
	解析対象例	79	76	82	82	75
	ベースライン平均値 (標準誤差)	41.8 (2.03)	42.1 (1.98)	42.4 (1.86)	43.3 (1.82)	40.2 (2.09)
	Visit V9 平均値 (標準誤差)	47.0 (2.13)	46.4 (2.28)	44.3 (2.15)	44.6 (1.87)	39.8 (2.48)
	ベースラインからの絶対変化量					
	平均値 (標準誤差)	5.19 (1.557)	4.29 (1.713)	1.97 (1.717)	1.37 (1.655)	-0.42 (1.526)
	調整平均値 (標準誤差) 注)	5.46 (1.731)	4.67 (1.779)	2.18 (1.654)	1.48(1.660)	-0.66 (1.712)
	[95%信頼区間]	[2.06, 8.86]	[1.17, 8.16]	[-1.07, 5.43]	[-1.78, 4.75]	[-4.02, 2.71]
	プラセボ群との差 (標準誤差) 注)		-0.79 (2.253)	-3.28 (2.213)	-3.98 (2.221)	-6.12 (2.262)
	[95%信頼区間]		[-5.22, 3.64]	[-7.63, 1.07]	[-8.35, 0.39]	[-10.57, -1.67]
	p 値		0.7250	0.1389	0.0741	0.0071
	正の変化は悪化を示す					
	注) 投与群，ベースライン値，地域を固定効果とした共分散分析に基づく					

海外第 II 相用量反応試験（1199.30 試験）（続き）

試験結果 (有効性)	副次評価項目：急性増悪発現率 100 人年あたりの IPF の急性増悪発現率は、プラセボ群、ニンテダニブ 50 mg 1 日 1 回群、50 mg 1 日 2 回群、100 mg 1 日 2 回群及び 150 mg 1 日 2 回群でそれぞれ 15.67, 13.03, 12.46, 7.46 及び 2.44 であり、150 mg 1 日 2 回群ではプラセボ群より有意に小さかった。					
	52 週時での IPF の急性増悪発現率					
		プラセボ群	ニンテダニブ群			
			50 mg 1 日 1 回	50 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回	150 mg 1 日 2 回
	ランダム化例	87	87	86	86	86
	1 回以上の急性増悪 発現例（割合％）	12 (13.8%)	10 (11.5%)	10 (11.6%)	6 (7.0%)	2(2.3%)
	リスク人年	76.58	76.72	80.24	80.38	81.84
試験結果 (安全性)	急性増悪発現率	15.67	13.03	12.46	7.46	2.44
	プラセボ群に対する リスク比		0.83	0.80	0.48	0.16
	〔95%信頼区間〕		[0.36, 1.93]	[0.34, 1.84]	[0.18, 1.27]	[0.03, 0.70]
	p 値		0.6671	0.5926	0.1381	0.0150
試験結果 (安全性)	有害事象の発現割合は、いずれの投与群も同程度で、プラセボ群、ニンテダニブ 50 mg 1 日 1 回群、50 mg 1 日 2 回群、100 mg 1 日 2 回群及び 150 mg 1 日 2 回群でそれぞれ 90.6%（77/85 例）、90.7%（78/86 例）、90.7%（78/86 例）、95.3%（82/86 例）及び 94.1%（80/85 例）であった。副作用の発現割合は同 29.4%（25/85 例）、27.9%（24/86 例）、34.9%（30/86 例）、47.7%（41/86 例）及び 64.7%（55/85 例）で、用量依存的増加がみられた。重篤な有害事象は、同 30.6%（26/85 例）、30.2%（26/86 例）、26.7%（23/86 例）、20.9%（18/86 例）及び 27.1%（23/85 例）に、死亡に至った有害事象は、同 14.1%（12/85 例）、11.6%（10/86 例）、4.7%（4/86 例）、5.8%（5/86 例）及び 1.2%（1/85 例）にみられた。 全体で多くみられた有害事象は、基本語の「下痢」（27.6% [118/428 例]）、「咳嗽」（17.1% [73/428 例]）、「悪心」（14.5% [62/428 例]）、「気管支炎」（12.6% [54/428 例]）、「呼吸困難」（11.9% [51/428 例]）、「鼻咽頭炎」（11.9% [51/428 例]）、「上気道感染」（11.7% [50/428 例]）であった。有害事象としてみられた器官別大分類の「胃腸障害」は、プラセボ群、ニンテダニブ 50 mg 1 日 1 回群、50 mg 1 日 2 回群、100 mg 1 日 2 回群及び 150 mg 1 日 2 回群でそれぞれ 31.8%（27/85 例）、38.4%（33/86 例）、36.0%（31/86 例）、57.0%（49/86 例）及び 74.1%（63/85 例）にみられ、高用量の 2 群で発現が多かった。「胃腸障害」のうち、基本語の「下痢」、「悪心」、「嘔吐」及び「上腹部痛」の発現が多く、プラセボ群及び 150 mg 1 日 2 回群での発現割合は、「下痢」が 15.3%（13/85 例）及び 55.3%（47/85 例）、「悪心」が 9.4%（8/85 例）及び 23.5%（20/85 例）、「嘔吐」が 4.7%（4/85 例）及び 12.9%（11/85 例）、「上腹部痛」が 3.5%（3/85 例）及び 11.8%（10/85 例）であった。「胃腸障害」に分類される重篤な有害事象は、プラセボ群、ニンテダニブ 50 mg 1 日 1 回群、50 mg 1 日 2 回群、100 mg 1 日 2 回群及び 150 mg 1 日 2 回群それぞれ 0.0%（0/85 例）、2.3%（2/86 例）、2.3%（2/86 例）、1.2%（1/86 例）及び 4.7%（4/85 例）にみられた。 肝酵素（AST、ALT 及び γ -GTP）の値がベースラインでは基準値内の値で、投与後に異常高値に推移した患者の割合はプラセボ群よりもニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群で高く、AST はプラセボ群及びニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群でそれぞれ 4 及び 22 例、ALT は同 6 及び 30 例、 γ -GTP は同 10 及び 16 例であった。150 mg 1 日 2 回群では、AST で 3 例、ALT で 4 例、 γ -GTP で 16 例が基準値上限の 3 倍を超えた異常値を示した。各投与群とも臨床的に意味のあるビリルビン上昇（ $>34 \mu\text{mol/L}$ ）はなかった。					
	試験結果 (まとめ)	IPF 患者に対するニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与は有意に呼吸機能の低下を抑制し、また全般的な忍容性は許容できるものであった。ベネフィット・リスク評価に基づき、150 mg 1 日 2 回を第 III 相試験で検証する用量として選択した。				

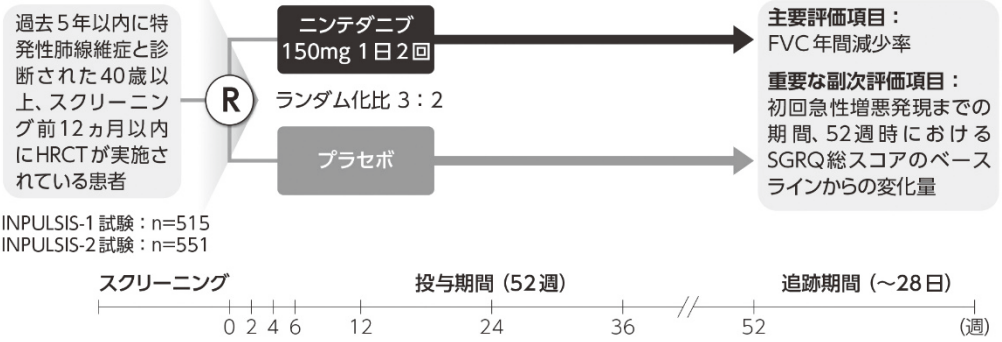
V. 治療に関する項目

<日本人及び外国人データ>

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）^{3,4,13,14,15)}

目的	IPF 患者におけるニンテダニブ 150 mg 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
試験デザイン	第 III 相, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験
実施国	13 カ国 98 施設 (1199.32 試験), 17 カ国 107 施設 (1199.34 試験), 24 カ国 205 施設 (併合データ)
対象	IPF 患者 1066 例 (併合データ, うち日本人 126 例を含む) 1199.32 試験: 515 例 (うち日本人 55 例を含む) 1199.34 試験: 551 例 (うち日本人 71 例を含む)
選択基準	1) ICH-GCP 及び各国の規制に基づいた文書による同意が得られている 2) スクリーニング時, 40 歳以上の患者 3) ランダム化の 5 年以内に, 最新の ATS/ERS/日本呼吸器学会 (JRS) /ラテンアメリカ胸部学会 (ALAT) ガイドライン (2011 年) に基づいて IPF と診断された患者 4) スクリーニングの 12 カ月以内に胸部 HRCT が実施されている 5) HRCT パターン及び入手可能な場合は外科的肺生検パターンのコンピネーションが中央判定により IPF 診断と合致している 6) DLco (Hb により調整) が正常予測値の 30~79 % 7) FVC が正常予測値の 50%以上
主な除外基準	1) スクリーニング時の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える患者 2) スクリーニング時のビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者 3) 気流閉塞 (気管支拡張剤使用前の FEV₁/FVC が 0.7 未満) がある患者 4) 心疾患 (ランダム化前 6 カ月以内の心筋梗塞又は 1 カ月以内の不安定狭心症) がある患者 5) 治験責任 (分担) 医師の見解にて, 治験期間中に肺移植となりそうな患者 6) 出血リスク (例えば, 線維素溶解薬, 最高治療用量での抗凝固薬 [ビタミン K 拮抗剤, ダビガトラン, ヘパリン, ヒルジンなど] 又は高用量の抗血小板薬による治療を受けている。ただし, 低用量ヘパリン [エノキサパリン 4000 IU/日, 皮下投与] の予防的投与又は静脈内留置器材の維持に必要なヘパリン・フラッシュ並びに抗血小板薬の予防的使用 [アセチルサリチル酸を最大 325 mg/日, クロピドグレル 75 mg/日又はその他の同等用量の抗血小板薬] は可能とする。) のある患者 7) 血栓症リスクのある患者 8) スクリーニング前 2 週間以内に, N-アセチルシステイン, 15 mg/日を超えるプレドニゾン又は同等の薬剤を使用している患者 9) スクリーニング前 8 週間以内にピルフェニドン, アザチオプリン, シクロホスファミド又はシクロスポリン A を使用している患者

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験、1199.34 試験及び両試験の併合データ）（続き）

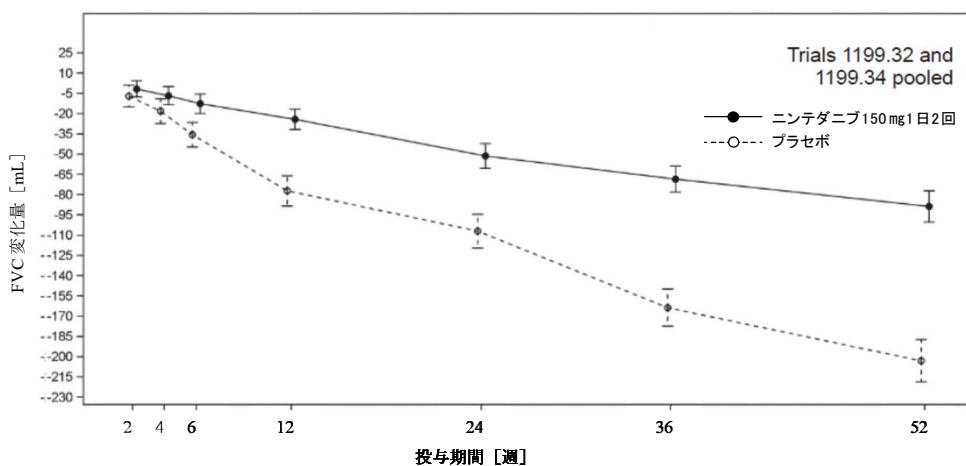
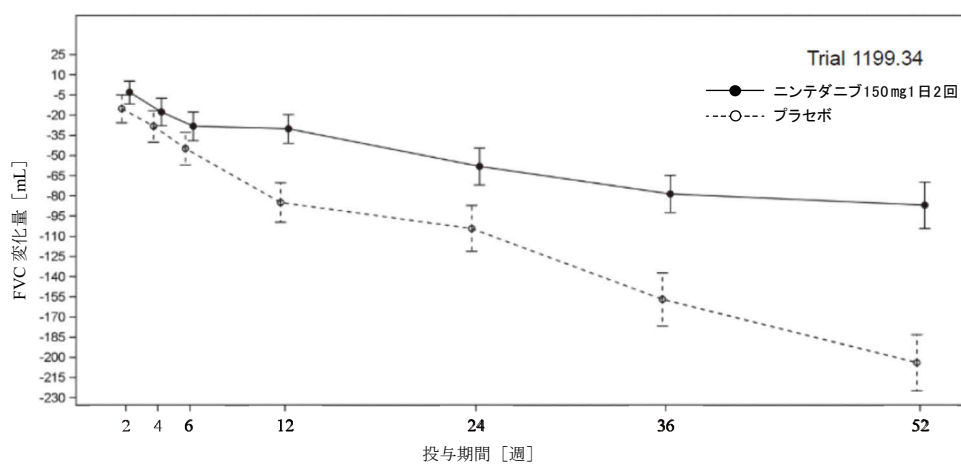
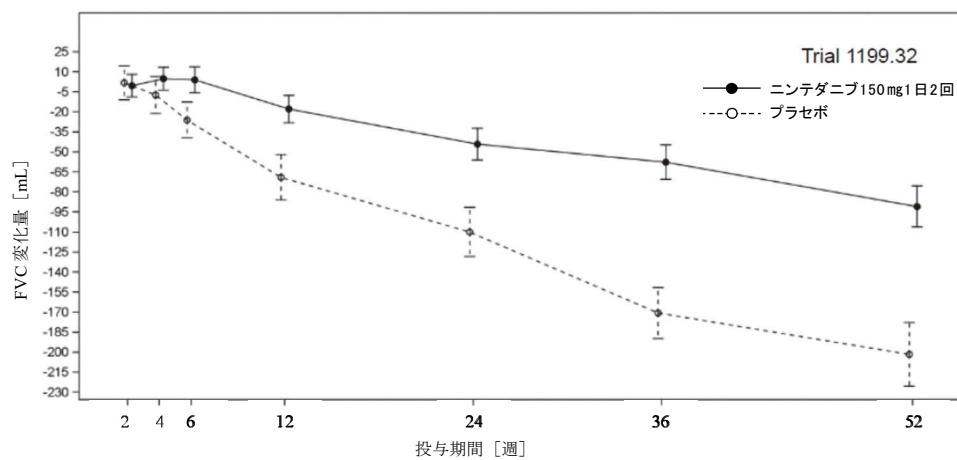
投与方法	ニンテダニブ群又はプラセボ群に 3 : 2 の比率でランダム化され、ニンテダニブ 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、52 週間経口投与。150 mg 1 日 2 回投与で忍容性が良好でない場合は、100 mg 1 日 2 回に減量又は投与中断を可能とした。  過去5年以内に特発性肺線維症と診断された40歳以上、スクリーニング前12ヵ月以内にHRCTが実施されている患者 ニンテダニブ 150mg 1日2回 ランダム化比 3 : 2 プラセボ 主要評価項目： FVC年間減少率 重要な副次評価項目： 初回急性増悪発現までの期間、52週時におけるSGRQ総スコアのベースラインからの変化量 INPULSIS-1試験：n=515 INPULSIS-2試験：n=551 スクリーニング 0 2 4 6 12 24 36 52 (週) 投与期間 (52週) 追跡期間 (~28日) HRCT：高分解能CT、FVC：努力肺活量、SGRQ：St. George's Respiratory Questionnaire
評価項目	有効性、薬物動態、安全性
主要評価項目	FVCの年間減少率
重要な副次評価項目	ベースラインから52週後のSGRQ総スコアの変化量、IPFの初回急性増悪 ^{注)} までの時間
試験結果 (有効性)	<u>主要評価項目：FVC年間減少率</u> FVCの年間減少率を表に、FVCのベースラインからの平均変化量の推移を図に示した。 両試験で、FVCの年間減少率はプラセボ群(1199.32試験：-239.91 mL/年、1199.34試験：-207.32 mL/年)に比べてニンテダニブ群(1199.32試験：-114.65 mL/年、1199.34試験：-113.59 mL/年)で低値を示した。FVCの年間減少率の群間差は両試験で同程度であり、いずれも統計学的に有意であった(1199.32試験：125.26 mL/年 [95%信頼区間：77.68~172.84, $p<0.0001$]、1199.34試験：93.73 mL/年 [95%信頼区間：44.78~142.68, $p=0.0002$])。両試験において、主解析の欠測データの取扱い方法が結果に与える影響を検討した感度解析の結果は主解析の結果と一貫しており、結果の頑健性が確認された。 併合データでは、FVCの年間減少率の群間差は109.94 mL/年(95%信頼区間：75.85~144.03)であり、統計学的有意差が認められた($p<0.0001$)。 FVCは両群ともに経時的な低下を示したが、プラセボ群に比べてニンテダニブ群の低下は小さく、群間差は早期に認められ経時的に大きくなった。 日本人部分集団では、1199.32試験において、FVCの年間減少率はプラセボ群(-282.81 mL/年)に比べてニンテダニブ群(-142.20 mL/年)で低く、群間差は140.61 mL/年(95%信頼区間：-6.14~287.35)であり、日本人部分集団と全体集団の結果は一貫していた。1199.34試験において、FVCの年間減少率はプラセボ群(-254.02 mL/年)に比べてニンテダニブ群(-137.60 mL/年)で低く、群間差は116.43 mL/年(95%信頼区間：-23.21~256.06)であり、日本人部分集団と全体集団の結果は一貫していた。 併合データにおいて、FVCの年間減少率の群間差は131.88 mL/年(95%信頼区間：50.65~213.12)であり統計学的有意差が認められた。

注) 1199.32試験及び1199.34試験におけるIPFの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された。①30日以内の原因不明の呼吸困難の悪化又は発現、②前回来院以降、気胸あるいは胸水(新たなすりガラス陰影の場合)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、③日常診療及び微生物学的検査で以下の事象を除外できる。感染症、左心不全、肺塞栓症、原因の特定可能な急性肺障害

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）（続き）

試験結果 (有効性)	FVC の年間減少率 (mL/年) (1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ)						
		1199.32 試験		1199.34 試験		1199.32 試験と 1199.34 試験の併合	
		プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群
	解析対象例	204	309	219	329	423	638
	FVC の年間 減少率 ^{注1)} (標準誤差)	-239.91 (18.709)	-114.65 (15.327)	-207.32 (19.309)	-113.59 (15.726)	-223.53 (13.448)	-113.59 (10.984)
	プラセボ群との 差 ^{注1)} (標準誤差) [95%信頼区間] p 値	125.26 (24.209) [77.68, 172.84] <0.0001		93.73 (24.907) [44.78, 142.68] 0.0002		109.94 (17.368) [75.85, 144.03] <0.0001	
	交互作用 p 値 ^{注2)}					0.4482	
	ベースライン (mL)	2844.5± 820.1	2756.8± 735.1	2619.0± 787.3	2672.8± 776.0	2727.7± 810.2	2713.5± 757.0
	投与52週時 (mL) ^{注3)}	2664.4± 834.0	2669.0± 772.0	2512.5± 821.4	2637.3± 811.8		
	変化量 (mL) ^{注3)}	-201.8± 305.9	-90.9± 242.7	-204.0± 280.5	-86.9± 283.4		
	平均値±標準偏差						
	注1) 投与群, 性別, 年齢, 身長を固定効果, 患者効果 (切片と傾き) を変量効果として含むランダム係数回帰モデルを用いた。併合解析では, 試験を固定効果としてモデルに追加した。変量効果の共分散行列には無構造を仮定し, 患者内のランダム誤差はそれぞれ独立で等分散であることを仮定した。						
	注2) 投与群, 性別, 年齢, 身長, 試験, 投与群×時間×試験の交互作用項を固定効果, 患者効果 (切片と傾き) を変量効果として含むランダム係数回帰モデルを用いた。						
	注3) プラセボ群 n=165, ニンテダニブ群 n=250 (1199.32 試験), プラセボ群 n=180, ニンテダニブ群 n=269 (1199.34 試験)						
日本人部分集団における FVC の年間減少率 (mL/年) (1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ)							
	1199.32 試験		1199.34 試験		1199.32 試験と 1199.34 試験の併合		
	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	
解析対象例	20	35	30	41	50	76	
FVC の年間 減少率 ^{注1)} (標準誤差)	-282.81 (55.986)	-142.20 (45.808)	-254.02 (53.620)	-137.60 (45.086)	-267.74 (31.682)	-135.85 (26.420)	
プラセボ群との 差 ^{注1)} (標準誤差) [95%信頼区間]	140.61 (72.740) [-6.14, 287.35]		116.43 (71.084) [-23.21, 256.06]		131.88 (40.954) [50.65, 213.12]		
交互作用 p 値 ^{注2)}	0.7340		0.5665		0.4483		
注1) 投与群, 性別, 年齢, 身長を固定効果, 患者効果 (切片と傾き) を変量効果として含むランダム係数回帰モデルを用いた。併合解析では, 試験を固定効果としてモデルに追加した。変量効果の共分散行列には無構造を仮定し, 患者内のランダム誤差はそれぞれ独立で等分散であることを仮定した。							
注2) 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) を変量効果として含むランダム係数回帰モデルを用いた。併合解析では, 試験を固定効果としてモデルに追加した。							

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）（続き）

試験結果
(有効性)

ベースラインからの FVC の平均絶対変化量の推移（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）（続き）

試験結果
(有効性)

重要な副次評価項目：ベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの変化量

SGRQ 総スコアの絶対変化量を表に示した。

1199.32 試験では、ベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの平均変化量はニンテダニブ群（4.34）とプラセボ群（4.39）で同程度であり、群間差は-0.05（95%信頼区間：-2.50～2.40）で有意差は認められなかった（ $p=0.9657$ ）。1199.34 試験では、ベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの平均変化量はプラセボ群（5.48）に比べてニンテダニブ群（2.80）で低値であったことから、ニンテダニブ群は健康関連 QOL の悪化の程度が小さいことが示された。群間差は-2.69（95%信頼区間：-4.95～-0.43）であり、統計学的有意差が認められた（ $p=0.0197$ ）。両試験において、感度解析の結果は主解析の結果と一貫していた。

併合データでは、ベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの平均変化量はプラセボ群（4.96）に比べてニンテダニブ群（3.53）で低値を示した。群間差は-1.43（95%信頼区間：-3.09～0.23）であり、統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.0923$ ）。

日本人部分集団では、1199.32 試験において、ベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの平均変化量はプラセボ群（10.28）に比べてニンテダニブ群（6.63）で低値を示した。群間差は-3.64（95%信頼区間：-11.57～4.28）であり、日本人部分集団で良好な傾向がみられた。日本人部分集団と全体集団の結果はおおむね一貫していた。1199.34 試験において、ベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの平均変化量はプラセボ群（9.50）に比べてニンテダニブ群（5.25）で低値を示した。群間差は-4.25（95%信頼区間：-9.97～1.47）であり、日本人部分集団と全体集団の結果は一貫していた。

併合データにおいて、ベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの平均変化量の群間差は-3.87（95%信頼区間：-8.51～0.76）であった。

ベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの絶対変化量（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）

	1199.32 試験		1199.34 試験		1199.32 試験と 1199.34 試験の併合	
	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群
解析対象例	200	289	213	320	413	609
SGRQ 総スコアの 平均変化量 ^{注1)} (標準誤差)	4.39 (0.960)	4.34 (0.799)	5.48 (0.891)	2.80 (0.730)	4.96 (0.654)	3.53 (0.540)
プラセボ群との 差 ^{注1)} (標準誤差) [95%信頼区間] p 値	-0.05 (1.248) [-2.50, 2.40] 0.9657		-2.69 (1.151) [-4.95, -0.43] 0.0197		-1.43 (0.848) [-3.09, 0.23] 0.0923	
交互作用 p 値 ^{注2)}					0.2081	

注1) 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とし, 患者効果を変量効果として含む混合効果モデルによる反復測定法 (MMRM) を用いた。併合解析では, 試験を固定効果としてモデルに追加した。患者内変動には複合対称性の共分散構造を仮定した。

注2) 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, 試験, 投与群×試験の交互作用項を固定効果とし, 患者効果を変量効果として含む MMRM を用いた。

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）（続き）

試験結果 (有効性)	日本人部分集団におけるベースラインから 52 週後の SGRQ 総スコアの絶対変化量(1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ)						
		1199.32 試験		1199.34 試験		1199.32 試験と 1199.34 試験の併合	
		プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群
	解析対象例	20	32	30	41	50	73
	SGRQ 総スコアの 平均変化量 ^{注1)} (標準誤差)	10.28 (3.155)	6.63 (2.448)	9.50 (2.204)	5.25 (1.870)	9.68 (1.832)	5.81 (1.497)
	プラセボ群との 差 ^{注1)} (標準誤差) [95%信頼区間]	-3.64 (3.985) [-11.57, 4.28]		-4.25 (2.891) [-9.97, 1.47]		-3.87 (2.351) [-8.51, 0.76]	
	交互作用 p 値 ^{注2)}	0.2247		0.5870		0.7721	
	注1) 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とし, 患者効果を変量効果として含む MMRM を用いた。併合解析では, 試験を固定効果 としてモデルに追加した。患者内変動には複合対称性の共分散構造を仮定した。						
	注2) 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, 部分集団因子, 投与群×部分集団因子の交互作用項を固定効果とし, 患者効果を変量効果として含 む MMRM を用いた。併合解析では, 試験を固定効果としてモデルに追加した。						
	<u>重要な副次評価項目：IPF の初回急性増悪までの時間</u>						
IPF の初回急性増悪までの時間を表に示した。							
治験責任 (担当) 医師の評価に基づく IPF の急性増悪の発現頻度は両試験で低かった。1199.32 試験では, 52 週間に治験責任 (担当) 医師の評価に基づく IPF の急性増悪を発現した患者の割合はニンテダニブ群で 6.1%, プラセボ群で 5.4%であった。初回急性増悪までの時間に対するハザード比は 1.15 (95%信頼区間：0.54～2.42) であり, 統計学的有意差は認められなかった (p=0.6728)。1199.34 試験では, 52 週間に治験責任 (分担) 医師の評価に基づく IPF の急性増悪を発現した患者の割合はプラセボ群 (9.6%) に比べてニンテダニブ群 (3.6%) で低値を示した。初回急性増悪までの時間に対するハザード比は 0.38 (95%信頼区間：0.19～0.77) であり, ニンテダニブ群では治験責任 (分担) 医師の評価に基づく IPF の急性増悪発現リスクが統計学的に有意に低いことが示された (p=0.0050)。							
併合データでは, 52 週間に治験責任 (分担) 医師の評価に基づく IPF の急性増悪を発現した患者の割合はプラセボ群 (7.6%) に比べてニンテダニブ群 (4.9%) で低く, 初回急性増悪までの時間に対するハザード比は 0.64 (95%信頼区間：0.39～1.05, p=0.0823) であった。							
治験責任 (担当) 医師が評価した IPF の急性増悪は独立判定委員会において盲検化で評価された。独立判定委員により「confirmed acute exacerbation (急性増悪)」又は「suspected acute exacerbation (急性増悪疑い)」と評価された急性増悪を発現した患者の割合は, 両試験ともにプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低値を示した。1199.32 試験では, 独立判定委員会により「急性増悪」又は「急性増悪疑い」と判定された IPF の急性増悪を発現した患者の割合は, ニンテダニブ群及びプラセボ群で 2.3 及び 3.9%であった。1199.34 試験では, 独立判定委員会により「急性増悪」又は「急性増悪疑い」と判定された IPF の急性増悪を発現した患者の割合は, ニンテダニブ群及びプラセボ群で 1.5 及び 7.3%であった。							
事前に規定された感度解析として, 独立判定委員会の評価に基づく急性増悪を対象として併合解析を実施した。「急性増悪」又は「急性増悪疑い」と判定された急性増悪を発現した患者の割合はプラセボ群 (5.7%) に比べてニンテダニブ群 (1.9%) で低かった。初回急性増悪までの時間に対するハザード比は 0.32 (95%信頼区間：0.16～0.65) であり, ニンテダニブ群では IPF の急性増悪発現リスクが統計学的に有意に低かった (p=0.0010)。							

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）（続き）

試験結果
(有効性)

日本人部分集団では、1199.32 試験において、IPF の急性増悪を発現した患者の割合はニンテダニブ群で 3 例 (8.6%) 及びプラセボ群で 2 例 (10.0%) に認められ、初回急性増悪までの時間に対するハザード比は 0.86 (95%信頼区間：0.13～5.54) であり、日本人部分集団と全体集団の結果はおおむね一貫していた。1199.34 試験において、IPF の急性増悪を発現した患者の割合はニンテダニブ群では認められず (0%)、プラセボ群で 4 例 (13.3%) に認められた。初回急性増悪までの期間に対するハザード比は算出できなかったが、IPF の急性増悪を発現した患者の割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低値を示し、日本人部分集団と全体集団の結果は一貫していた。併合データにおいて、IPF の急性増悪を発現した患者の割合はニンテダニブ群で 3 例 (3.9%)、プラセボ群で 6 例 (12.0%) に認められ、初回急性増悪までの期間に対するハザード比は 0.25 (95%信頼区間：0.06～1.02) であった。

IPF の初回急性増悪までの時間（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）

	1199.32 試験		1199.34 試験		1199.32 試験と 1199.34 試験の併合	
	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群
患者数	204	309	219	329	423	638
試験責任（分担）医師の評価に基づく急性増悪						
急性増悪を発現した患者、N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)
プラセボ群との差 ^{注1)}						
p 値 ^{注2)}	0.6728		0.0050		0.0823	
ハザード比 ^{注3)}	1.15		0.38		0.64	
[95%信頼区間]	[0.54, 2.42]		[0.19, 0.77]		[0.39, 1.05]	
交互作用 p 値 ^{注4)}					0.0320	
独立判定委員会の評価に基づく急性増悪						
急性増悪を発現した患者、N (%)	8 (3.9)	7 (2.3)	16 (7.3)	5 (1.5)	24 (5.7)	12 (1.9)
プラセボ群との差 ^{注1)}						
p 値 ^{注2)}	n.c.		n.c.		0.0010	
ハザード比 ^{注3)}	0.55		0.20		0.32	
[95%信頼区間]	[0.20, 1.54]		[0.07, 0.56]		[0.16, 0.65]	
交互作用 p 値 ^{注4)}					0.1563	

n.c.：算出せず。

注1) ランダム化の 372 日後（Day 373）までに収集されたデータに基づく。

注2) ログランク検定を用いた。

注3) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果として含む Cox 回帰モデルを用いた。併合解析では、試験を固定効果としてモデルに追加した。

注4) 投与群、性別、年齢、身長、試験及び投与群×試験の交互作用項を固定効果として含む Cox 回帰モデルを用いた。

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）（続き）

試験結果 (有効性)	日本人部分集団における IPF の初回急性増悪までの時間（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）						
		1199.32 試験		1199.34 試験		1199.32 試験と 1199.34 試験の併合	
		プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群	プラセボ 群	ニンテダ ニブ群
	患者数	20	35	30	41	50	76
	治験責任（分担）医師の評価に基づく急性増悪						
	急性増悪を発現し た患者, N (%)	2 (10.0)	3 (8.6)	4 (13.3)	0 (0.0)	6 (12.0)	3 (3.9)
	プラセボ群との 差 ^{注1)} ハザード比 ^{注2)} [95%信頼区間]	0.86 [0.13, 5.54]		n.c. [-, -]		0.25 [0.06, 1.02]	
交互作用 p 値 ^{注3)}	0.8802		n.c.		0.3274		
n.c. : 算出せず。 注1) ランダム化の 372 日後（Day 373）までに収集されたデータに基づく。 注2) 投与群, 性別, 年齢及び身長を固定効果として含む Cox 回帰モデルを用いた。併合解析では, 試験を固定効果としてモデルに追加した。 注3) 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含む Cox 回帰モデルを用いた。併合解析では, 試験を固定効果としてモデルに追加した。							
試験結果 (安全性)	1199.32 試験において, 有害事象の発現割合は, プラセボ群及びニンテダニブ群で 88.7% (181/204 例) 及び 96.4% (298/309 例), 副作用の発現割合はニンテダニブ群がプラセボ群の 2 倍以上となった (プラセボ群 : 31.4% [64/204 例], ニンテダニブ群 : 73.8% [228/309 例])。ニンテダニブ群における主な副作用は, 基本語の「下痢」53.4% (165/309 例), 「悪心」17.8% (55/309 例) 及び「食欲減退」8.1% (25/309 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は, プラセボ群及びニンテダニブ群で 27.0% (55/204 例) 及び 31.1% (96/309 例) であった。 1199.34 試験において, 有害事象の発現割合は, プラセボ群及びニンテダニブ群で 90.4% (198/219 例) 及び 94.5% (311/329 例), 副作用の発現割合はニンテダニブ群がプラセボ群の 2 倍以上となった (プラセボ群 : 25.6% [56/219 例], ニンテダニブ群 : 69.0% [227/329 例])。ニンテダニブ群における主な副作用は, 基本語の「下痢」53.5% (176/329 例), 「悪心」20.4% (67/329 例) 及び「食欲減退」8.8% (29/329 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は, プラセボ群及びニンテダニブ群で 32.9% (72/219 例) 及び 29.8% (98/329 例) であった。 併合データにおいて, 有害事象の発現割合は, プラセボ群よりもニンテダニブ群でわずかに高かった (プラセボ群 : 89.6% [379/423 例], ニンテダニブ群 : 95.5% [609/638 例])。副作用の発現割合は, プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが約 2.5 倍高かった (28.4% [120/423 例] 対 71.3% [455/638 例])。重篤な有害事象の発現割合は両投与群で均衡していたが (30.0% [127/423 例] 対 30.4% [194/638 例]), 死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった (7.3% [31/423 例] 対 5.8% [37/638 例])。 併合データにおいて, 最も多くみられた副作用は「胃腸障害」で(17.7%[75/423 例]対 62.4%[398/638 例]), 両投与群間の差は, 主に基本語の「下痢」(10.9% [46/423 例] 対 53.4% [341/638 例]) 及び「悪心」(4.5% [19/423 例] 対 19.1% [122/638 例]) に起因するものであった。また, 「代謝および栄養障害」もニンテダニブ群で発現割合が高く (3.5% [15/423 例] 対 9.4% [60/638 例]), 両投与群間の差は, 基本語の「食欲減退」(3.1% [13/423 例] 対 8.5% [54/638 例]) に起因するものであった。「胃腸障害」の大部分は軽度又は中等度で, 非重篤なもので, 対症療法及び/又はニンテダニブの投与中断又は減量により管理可能であった。併合データにおいて, プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった重篤な有害事象は, 「胃腸障害」(1.7% [7/423 例] 対 3.0% [19/638 例]), 「臨床検査」(0.5% [2/423 例] 対 1.3% [8/638 例]), 「肝胆道系障害」(0.2% [1/423 例] 対 1.1% [7/638 例]) であった。一方, 「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」は, ニンテダニブ群よりもプラセボ群に多くみられた (14.4% [61/423 例] 対 12.1% [77/638 例])。基本語別で最も多						

国際共同第 III 相試験（1199.32 試験, 1199.34 試験及び両試験の併合データ）（続き）

試験結果 (安全性)	くみられた重篤な有害事象は「特発性肺線維症（原疾患の悪化，進行及び増悪を含む）」であった（9.2% [39/423 例] 対 6.6% [42/638 例]）。 日本人部分集団の併合データにおいて，大半に有害事象がみられた（プラセボ群：94.0% [47/50 例]，ニンテダニブ群：98.7% [75/76 例]）。副作用の発現割合は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが2倍以上高かった（36.0% [18/50 例] 対 86.8% [66/76 例]）。重篤な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった（42.0% [21/50 例] 対 43.4% [33/76 例]）。死亡に至った有害事象はプラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが低い割合であった（6.0% [3/50 例] 対 1.3% [1/76 例]）。日本人部分集団の併合データにおいて，最も多くみられた副作用は「胃腸障害」であった（20.0% [10/50 例] 対 73.7% [56/76 例]）。器官別大分類別で最も多くみられた重篤な有害事象を3つ挙げると，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（28.0% [14/50 例] 対 17.1% [13/76 例]），「感染症および寄生虫症」（14.0% [7/50 例] 対 13.2% [10/76 例]），「良性，悪性および詳細不明の新生物」（2.0% [1/50 例] 対 7.9% [6/76 例]）であった。死亡に至った有害事象はすべて「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった（6.0% [3/50 例] 対 1.3% [1/76 例]）。 「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」及び「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (7)その他」を参照すること。
試験結果 (まとめ)	同一デザインによる2つの大規模，プラセボ対照国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）において，ニンテダニブ群における FVC の年間減少率はプラセボ群と比べて 50%抑制され，ニンテダニブの治療効果は両試験で類似していた。ニンテダニブは，FVC を指標とする呼吸機能低下に対し，頑健で再現性があり，かつ統計学的に有意で臨床的に意義のある効果を示した。安全性については，発現した有害事象への対症療法やニンテダニブの用量調節により管理可能であり，IPF の治療に対する良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

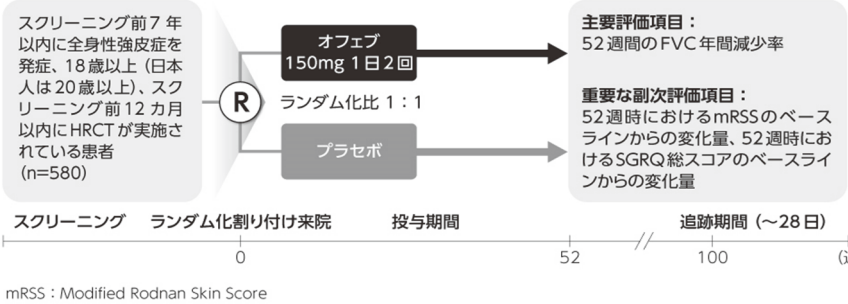
SSc-ILD（全身性強皮症に伴う間質性肺疾患）

<日本人及び外国人データ>

国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）^{5,6)}

目的	SSc-ILD 患者におけるニンテダニブ 150 mg 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
試験デザイン	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	32 カ国 194 施設
対象	SSc-ILD 患者 580 例（うち日本人 71 例を含む）
選択基準	1) ICH-GCP 及び各国の規制に基づいた文書による同意が得られている 2) スクリーニング時、18 歳以上の患者（ただし、日本では「20 歳以上」と規定） 3) 2013 年 米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会ガイドライン（EULAR）基準を満たす SSc の患者 4) スクリーニング前 7 年以内に SSc 疾患を発症した患者（最初の非レイノー症状により定義） 5) SSc に伴う間質性肺炎のパターンがスクリーニング前 12 カ月以内に撮影した HRCT により確認された患者。肺の線維化の割合が、中央判定により評価した HRCT において 10%以上の患者 6) FVC が正常予測値の 40%以上である患者 7) DLco（Hb 値により補正）が正常予測値の 30～89 %である患者
主な除外基準	1) スクリーニング時の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える患者 2) スクリーニング時のビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者 3) 気流閉塞（気管支拡張剤使用前の FEV₁/FVC が 0.7 未満）がある患者 4) 心血管疾患（スクリーニング前 6 カ月以内の重度の高血圧 [160/100mmHg 以上]、心筋梗塞又は不安定狭心症）がある患者 5) 治験責任（分担）医師が臨床的に重大と判断した他の肺の異常を有する患者 6) 出血リスク（例えば、線維素溶解薬、最高治療用量での抗凝固薬 [ビタミン K 拮抗剤、直接トロンビン阻害薬、ヘパリン、ヒルジンなど] 又は高用量の抗血小板薬による治療を受けている。ただし、低用量ヘパリンの予防的投与又は静脈内留置器材の維持に必要なヘパリン・フラッシュ [エノキサパリン 4000 IU/日、皮下投与] 並びに抗血小板薬の予防的使用 [アセチルサリチル酸を最大 325 mg/日、クロピドグレル 75 mg/日又はその他の同等用量の抗血小板薬] は可能とする。）のある患者 7) スクリーニング前 12 カ月以内の血栓イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作）の既往がある患者 8) スクリーニング前 2 週間以内に、10 mg/日を超える又はそれと同等の用量のプレドニゾンを使用している患者 9) スクリーニング前 8 週間以内にアザチオプリン、ヒドロキシクロロキン、コルヒチン、D-ペニシラミン又はスルファサラジンを使用している患者 10) スクリーニング前 6 カ月以内の、シクロホスファミド、リツキシマブ、トシリズマブ、アパタセプト、レフルノミド、タクロリムス、トファシチニブのような新しい抗関節炎薬、シクロスポリン A、パラアミノ安息香酸カリウムを使用している患者 11) ミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム又はメトトレキサートをを用いた不安定な基礎療法（両薬の併用療法は不可）を受けている患者。ただし、以下の患者は組入れ可とする。 a. スクリーニング前少なくとも 8 週間以内にミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム又はメトトレキサートをを用いた治療を受けていない患者、あるいは b. スクリーニング前の 6 カ月間にミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム又はメトトレキサートをを用いた安定した治療を受けており、ランダム化割付け後少なくとも 6 カ月間にわたり、この基礎治療を安定的に継続する患者

国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）（続き）

投与方法	ニンテダニブ群又はプラセボ群に 1 : 1 の比率でランダム化され、ニンテダニブ 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、52 週間経口投与^{注)}。主要な有効性評価を 52 週時に行い、最後の患者の治験終了まで（最長 100 週間）治療を継続した。150 mg 1 日 2 回投与とするが、有害事象に対応するために、100 mg 1 日 2 回に減量又は治療の中断を可能とした。  スクリーニング前 7 年以内に全身性強皮症を発症、18 歳以上（日本人は 20 歳以上）、スクリーニング前 12 カ月以内に HRCT が実施されている患者（n=580） ランダム化割合 1 : 1 オフエブ 150mg 1 日 2 回 プラセボ 主要評価項目：52 週間の FVC 年間減少率 重要な副次評価項目：52 週時における mRSS のベースラインからの変化量、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 スクリーニング ランダム化割り付け来院 投与期間 追跡期間（～28 日） 0 52 100 (週) mRSS : Modified Rodnan Skin Score
評価項目	有効性、薬物動態、安全性
主要評価項目	52 週間の FVC の年間減少率
重要な副次評価項目	52 週時における modified Rodnan Skin Score（mRSS）のベースラインからの変化量、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
試験結果（有効性）	主要評価項目：52 週間の FVC 年間減少率 FVC の年間減少率を表に、FVC のベースラインからの平均変化量の推移を図に示した。 52 週間の FVC の年間減少率はプラセボ群（-93.3 mL/年）に比べてニンテダニブ群（-52.4 mL/年）で低値を示した。FVC の年間減少率の群間差は統計学的に有意であり（40.95 mL/年 [95%信頼区間：2.88～79.01, p=0.0350]）、ニンテダニブが FVC 減少率をプラセボと比較して相対的に 43.8% 抑制することが示された。感度分析の結果も主解析の結果と一貫しており、結果の頑健性が確認された。FVC の減少量は 52 週間を通して、プラセボ群に比べてニンテダニブ群の低下は小さく、群間差は投与後 12 週目の早期に認められ、52 週時まで経時的に大きくなった。 日本人部分集団では、52 週間の FVC の年間減少率はプラセボ群で -90.9 mL/年、ニンテダニブ群で -86.2 mL/年であり、群間差は 4.67 mL/年（95%信頼区間：-103.28～112.63）であった。交互作用の検定の p 値は 0.4851 で、日本人集団と非日本人集団の結果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった。

注) 低用量ステロイドは、治験期間中も同一用量で併用可能とし、シクロホスファミド、アザチオプリン、中用量以上のステロイド等については以下に定義する臨床的に重大な悪化の場合を除き、併用不可と設定した。

- ①FVC 正常予測値の絶対値のベースラインからの 10%を超える減少（例えば、FVC 正常予測値がベースラインの 70%から 60%未満に変化した場合）
- ②mRSS のベースラインからの 25%を超える相対的変化及びベースラインから 5 ポイントを超える絶対値の変化
- ③治験責任（分担）医師の判断による他の臓器系又は臨床パラメータの臨床的に重大な悪化

国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）（続き）

試験結果
(有効性)

52 週間の FVC の年間減少率 (mL/年)

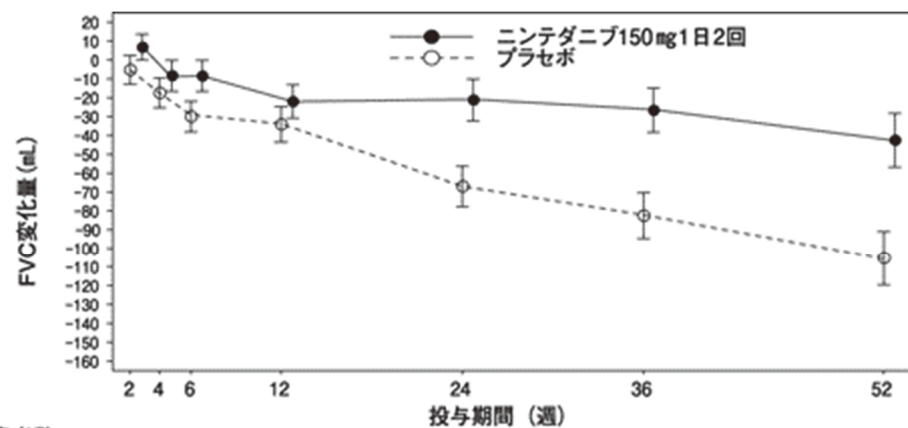
	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	288	287
FVC の年間減少率 ^{注1)} (標準誤差)	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)
[95%信頼区間]	[-120.0, -66.7]	[-79.6, -25.2]
プラセボ群との差 ^{注1)} (標準誤差)	40.95 (19.38)	
[95%信頼区間]	[2.88, 79.01]	
p 値	0.0350	
ベースライン (mL) ^{注2)}	2541.0±815.5	2458.5±735.9
投与 52 週時 (mL) ^{注3)}	2450.3±809.4	2436.7±755.3
変化量 (mL) ^{注3)}	-104.8±228.9	-42.7±219.8

平均値±標準偏差

注1) カテゴリカル変数の固定効果として、投与群、抗トポイソメラーゼ I 抗体 (ATA) の状態、性別、連続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、さらに投与群×時間の交互作用、ベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルを用いた。ランダム効果としては、患者個別の切片及び時間を含めた。

注2) ニンテダニブ群 n=288

注3) プラセボ群 n=257, ニンテダニブ群 n=241



患者数	283	280	268	257
プラセボ群 283281280	283	280	268	257
ニンテダニブ群 283281273	278	265	262	241

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)

日本人部分集団における 52 週間の FVC の年間減少率 (mL/年)

	日本人		非日本人	
	プラセボ群	ニンテダニブ群	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	36	34	252	253
FVC の年間減少率 ^{注)} (標準誤差)	-90.9 (37.4)	-86.2 (40.3)	-93.6 (14.6)	-47.9 (14.8)
[95%信頼区間]	[-164.3, -17.5]	[-165.3, -7.1]	[-122.2, -65.0]	[-76.9, -18.9]
プラセボ群との差 ^{注)} (標準誤差)	4.67 (54.95)		45.67 (20.72)	
[95%信頼区間]	[-103.28, 112.63]		[4.97, 86.38]	
交互作用 p 値	0.4851			

注) カテゴリカル変数の固定効果として、ATA の状態、性別、連続変数の固定効果として、ベースライン時の FVC、年齢、身長、並びにベースライン時の FVC×時間、投与群×部分集団、投与群×部分集団×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルを用いた。ランダム効果として、患者個別の切片及び時間を含めた。

国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）（続き）

試験結果
(有効性)重要な副次評価項目：52 週時の mRSS ベースラインからの変化量

mRSS の変化量を表に示した。

52 週時の mRSS のベースラインからの平均変化量はニンテダニブ群で-2.17, プラセボ群で-1.96 であり, 群間差は-0.21 (95%信頼区間: -0.94~0.53) で有意差は認められなかった (p=0.5785)。

日本人部分集団では, 52 週時の mRSS のベースラインからの平均変化量はニンテダニブ群で-2.4, プラセボ群で-1.2 であり, 群間差は-1.19 (95%信頼区間: -3.26~0.89) であった。また交互作用の検定の p 値は 0.3159 で, 日本人集団と非日本人集団間に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった。

52 週時の mRSS のベースラインからの変化量

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	286	288
mRSS の変化量 ^{注)} (標準誤差)	-1.96 (0.26)	-2.17 (0.27)
[95%信頼区間]	[-2.48, -1.45]	[-2.69, -1.65]
プラセボ群との差 ^{注)} (標準誤差)	-0.21 (0.37)	
[95%信頼区間]	[-0.94, 0.53]	
p 値	0.5785	

注) カテゴリカル変数の固定効果として, ATA の状態, 来院, 投与群×来院の交互作用, ベースライン値×来院の交互作用を含めた混合モデル反復測定を用いた。

日本人部分集団における 52 週時の mRSS のベースラインからの変化量

	日本人		非日本人	
	プラセボ群	ニンテダニブ群	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	36	34	250	254
mRSS の変化量 ^{注)} (標準誤差)	-1.2 (0.7)	-2.4 (0.8)	-2.1 (0.3)	-2.1 (0.3)
[95%信頼区間]	[-2.6, 0.2]	[-3.9, -0.9]	[-2.6, -1.5]	[-2.7, -1.6]
プラセボ群との差 ^{注)} (標準誤差)	-1.19 (1.06)		-0.06 (0.40)	
[95%信頼区間]	[-3.26, 0.89]		[-0.84, 0.73]	
交互作用 p 値	0.3159			

注) カテゴリカル変数の固定効果として, ATA の状態, 来院, 投与群×部分集団×来院の交互作用, 連続変数の固定効果としてベースライン時の mRSS×来院の交互作用を含めた混合モデル反復測定を用いた。

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

SGRQ 総スコアの変化量を表に示した。

52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量はニンテダニブ群で 0.81, プラセボ群で-0.88 であり, 群間差は 1.69 (95%信頼区間: -0.73~4.12) で有意差は認められなかった (p=0.1711)。

日本人部分集団では, 52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの平均変化量はニンテダニブ群で 0.6, プラセボ群で-2.9 であり, 群間差は 3.55 (95%信頼区間: -3.26~10.36) であった。また交互作用の検定の p 値は 0.5682 で, 日本人集団と非日本人集団に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった。

国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）（続き）

試験結果
(有効性)

52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	283	282
SGRQ 総スコアの変化量 ^{注)} (標準誤差)	-0.88 (0.87)	0.81 (0.88)
[95%信頼区間]	[-2.58, 0.82]	[-0.92, 2.55]
プラセボ群との差 ^{注)} (標準誤差)	1.69 (1.24)	
[95%信頼区間]	[-0.73, 4.12]	
p 値	0.1711	

注) カテゴリカル変数の固定効果として、ATA の状態、来院、投与群×来院の交互作用、ベースライン値×来院の交互作用を含めた混合モデル反復測定を用いた。

日本人部分集団における 52 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

	日本人		非日本人	
	プラセボ群	ニンテダニブ群	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	35	34	248	248
SGRQ 総スコアの変化量 ^{注)} (標準誤差)	-2.9 (2.4)	0.6 (2.5)	-0.6 (0.9)	0.8 (0.9)
[95%信頼区間]	[-7.6, 1.8]	[-4.3, 5.6]	[-2.4, 1.2]	[-1.0, 2.7]
プラセボ群との差 ^{注)} (標準誤差)	3.55 (3.47)		1.43 (1.32)	
[95%信頼区間]	[-3.26, 10.36]		[-1.17, 4.03]	
交互作用 p 値	0.5682			

注) カテゴリカル変数の固定効果として、ATA の状態、来院、投与群×部分集団×来院の交互作用、連続変数の固定効果としてベースライン時の SGRQ 総スコア×来院の交互作用を含めた混合モデル反復測定を用いた。

試験結果
(安全性)

1199.214 試験の投与 52 週間において、有害事象の発現割合は、プラセボ群及びニンテダニブ群で 95.8% (276/288 例) 及び 98.3% (283/288 例)、副作用の発現割合はニンテダニブ群がプラセボ群の約 2 倍となった (プラセボ群: 43.4% [125/288 例], ニンテダニブ群: 82.6% [238/288 例])。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群及びニンテダニブ群で 21.5% (62/288 例) 及び 24.0% (69/288 例) であった。死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 1.4% (4/288 例)、ニンテダニブ群で 1.7% (5/288 例) であった。

投与 52 週間において最も多くみられた有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」であり、プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった (プラセボ群: 56.9% [164/288 例], ニンテダニブ群: 88.2% [254/288 例])。プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった主な有害事象は、基本語の「下痢」(31.6% [91/288 例] 対 75.7% [218/288 例]), 「悪心」(13.5% [39/288 例] 対 31.6% [91/288 例]) 及び「嘔吐」(10.4% [30/288 例] 対 24.7% [71/288 例]) であった。また、「体重減少」(4.2% [12/288 例] 対 11.8% [34/288 例]), 「食欲減退」(4.2% [12/288 例] 対 9.4% [27/288 例]) 及び「ALT 増加」(1.0% [3/288 例] 対 7.3% [21/288 例]), 「GGT 増加」(1.4% [4/288 例] 対 5.9% [17/288 例]), 「AST 増加」(0.3% [1/288 例] 対 5.2% [15/288 例]) もプラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった。下痢のほとんどは軽度又は中等度であり、重篤と報告されたものはほとんどなかった。ニンテダニブ群で下痢を発現した患者の約 90%は、下痢の発現後もニンテダニブの投与継続が可能であった。ニンテダニブ群で報告された下痢の大半 (90.4% [197/218 例]) 及びプラセボ群の下痢の約 6 割 (62.6% [57/91 例]) で治験薬との因果関係が否定されなかった。器官別大分類で最も多く報告された重篤な有害事象は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(プラセボ群: 8.7% [25/288 例], ニンテダニブ群: 9.4% [27/288 例]) であった。プラセボ群に比べてニンテダニブ群で多く報告された重篤な有害事象は基本語の「間質性肺疾患」(1.7% [5/288 例] 対 2.4% [7/288 例]) 及び「肺炎」(0.3% [1/288 例] 対 2.8% [8/288 例]) であった。治験期間全体における有害事象の結果は、投与 52 週間のデータと一貫しており、ほとんどの患者

国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）（続き）

試験結果 (安全性)	で 1 件以上の有害事象が発現した（プラセボ群：97.6% [281/288 例]，ニンテダニブ群：98.3% [283/288 例]）。副作用の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群の約 2 倍であった（46.2% [133/288 例] 対 82.6% [238/288 例]）。重篤な有害事象（27.4% [79/288 例] 対 30.6% [88/288 例]）及び死亡に至った有害事象（1.7% [5/288 例] 対 2.1% [6/288 例]）の発現割合は両群で同程度であった。 治験期間全体で比較的良好にみられた有害事象は，概して投与 52 週間と同様で，器官別大分類で発現割合が最も高かったのは「胃腸障害」（プラセボ群：61.8% [178/288 例]，ニンテダニブ群：88.9% [256/288 例]）であった。「胃腸障害」の基本語では，「下痢」（32.6% [94/288 例] 対 76.4% [220/288 例]），「悪心」（14.2% [41/288 例] 対 33.3% [96/288 例]），「嘔吐」（11.5% [33/288 例] 対 27.1% [78/288 例]）でプラセボ群に比べてニンテダニブ群の発現割合は高かった。また，「体重減少」（5.2% [15/288 例] 対 13.5% [39/288 例]）及び「食欲減退」（4.9% [14/288 例] 対 9.7% [28/288 例]）でもニンテダニブ群の発現割合が高かった。「ALT 増加」（1.4% [4/288 例] 対 7.6% [22/288 例]），「GGT 増加」（1.4% [4/288 例] 対 6.6% [19/288 例]），「AST 増加」（0.3% [1/288 例] 対 5.6% [16/288 例]）の発現割合もプラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった。器官別大分類で最も多く報告された重篤な有害事象は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（11.8% [34/288 例] 対 11.8% [34/288 例]）であった。 日本人部分集団の投与 52 週間において，大半に有害事象がみられた（プラセボ群：91.7% [33/36 例]，ニンテダニブ群：100% [34/34 例]）。副作用の発現割合は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが 2 倍以上高かった（38.9% [14/36 例] 対 88.2% [30/34 例]）。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが高かった（13.9% [5/36 例] 対 26.5% [9/34 例]）。死亡に至った有害事象はニンテダニブ群の 1 例で報告され，治験薬との因果関係は否定されなかった。 日本人部分集団の投与 52 週間において，最もよくみられた有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」であり，プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった（プラセボ群：50.0% [18/36 例]，ニンテダニブ群：97.1% [33/34 例]）。このうち多くみられた基本語は，「下痢」（30.6% [11/36 例] 対 82.4% [28/34 例]），「悪心」（8.3% [3/36 例] 対 20.6% [7/34 例]）及び「嘔吐」（2.8% [1/36 例] 対 20.6% [7/34 例]）であり，ニンテダニブ群のほうが発現割合は高かった。これらに関連して，「体重減少」（2.8% [1/36 例] 対 17.6% [6/34 例]）及び「食欲減退」（0.0% [0/36 例] 対 11.8% [4/34 例]）の発現割合もニンテダニブ群のほうが高かった。また，「ALT 増加」（0.0% [0/36 例] 対 5.9% [2/34 例]），「AST 増加」（0.0% [0/36 例] 対 5.9% [2/34 例]）に加えて，「肝障害」（0.0% [0/36 例] 対 17.6% [6/34 例]），「間質性肺疾患」（0.0% [0/36 例] 対 8.8% [3/34 例]）及び「皮膚潰瘍」（8.3% [3/36 例] 対 23.5% [8/34 例]）の発現割合もニンテダニブ群のほうが高かった。器官別大分類で最も多く報告された重篤な有害事象は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（2.8% [1/36 例] 対 11.8% [4/34 例]）であり，次いで「肝胆道系障害」（2.8% [1/36 例] 対 8.8% [3/34 例]）及び「感染症および寄生虫症」（2.8% [1/36 例] 対 8.8% [3/34 例]）であった。ニンテダニブ群で最も多く報告された重篤な有害事象は基本語の「間質性肺疾患」（5.9% [2/34 例]）で，その他は各 1 例であった。治験期間全体で死亡に至った有害事象はニンテダニブ群の 1 例で基本語の「急性肺損傷」が報告されたが，プラセボ群ではみられなかった。 日本人集団における治験期間全体の有害事象の発現状況は，投与 52 週間とほぼ同様であり，また，全体集団と比べても大きな違いはなかった。両群ともに，ほとんどの患者で有害事象がみられた（プラセボ群：97.2% [35/36 例]，ニンテダニブ群：100% [34/34 例]）。副作用の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群の約 2 倍であった（44.4% [16/36 例] 対 88.2% [30/34 例]）。重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群でわずかに高かった（30.6% [11/36 例] 対 35.3% [12/34 例]）。治験期間全体で死亡に至った有害事象は，ニンテダニブ群の 1 例（2.9%）であった。 日本人集団における治験期間全体で比較的良好にみられた有害事象は，概して投与 52 週間と同様であった。最もよくみられた有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」（プラセボ群：55.6% [20/36 例]，ニンテダニブ群：97.1% [33/34 例]）であった。基本語では，「下痢」（30.6% [11/36 例] 対 82.4% [28/34 例]），「悪心」（11.1% [4/36 例] 対 23.5% [8/34 例]），及び「嘔吐」（5.6% [2/36 例] 対 23.5% [8/34 例]）でニンテダニブ群の発現割合はプラセボ群の 2 倍超であった。これらに関連して，「体重減少」（2.8% [1/36 例] 対 17.6% [6/34 例]）及び「食欲減退」（0.0% [0/36 例] 対 11.8% [4/34 例]）の発現割合はニンテダニブ群のほうが高かったが，両群ともに，投与 52 週間と同じ発現割合であった。治験期間全体における「ALT 増加」（0.0% [0/36 例] 対 5.9% [2/34 例]），「AST 増
---------------	--

国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）（続き）

試験結果 (安全性)	加」(0.0% [0/36 例] 対 5.9% [2/34 例]) 及び「肝障害」(0.0% [0/36 例] 対 17.6% [6/34 例]) の発現割合は、投与 52 週間と同じであった。治験期間全体では、両群ともに、「間質性肺疾患」の発現割合 (5.6% [2/36 例] 対 23.5% [8/34 例]) が投与 52 週間に比べて増加した。重篤な有害事象のうち、ニンテダニブ群で最も多く報告された基本語は「間質性肺疾患」(4 例) であり、うち 2 例は投与 52 週間以降での報告であった。いずれも原疾患の悪化であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。 「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照すること。
試験結果 (まとめ)	プラセボ対照国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）において、ニンテダニブ群における FVC の年間減少率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に小さく、ニンテダニブが SSc-ILD の進行を抑制することが示された。本結果は感度分析により頑健性が確認され、FVC を指標とする肺機能関連の副次評価項目の結果からも支持された。ニンテダニブ投与でよくみられた有害事象は、「胃腸障害」に属する事象（下痢、悪心、嘔吐）であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、肝酵素上昇の発現割合はニンテダニブ群のほうが高かったが、いずれも非重篤であり、ほとんどが、治験薬の中断、減量又は中止により回復した。SSc-ILD 患者でみられたニンテダニブの安全性プロファイルは、IPF 患者における既知のプロファイルと一致しており、臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は生じなかった。以上より、SSc-ILD 患者に対するニンテダニブの投与は、ベネフィットがリスクを上回る有用な治療であることが示された。

PF-ILD（進行性線維化を伴う間質性肺疾患）

＜日本人及び外国人データ＞

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）^{9,16)}

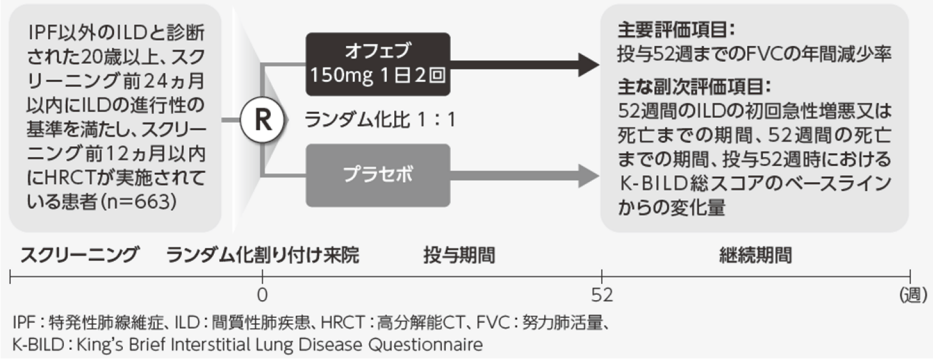
目的	PF-ILD 患者におけるニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回、52 週間投与時の有効性と安全性をプラセボを対照として検討する
試験デザイン	第 III 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	15 カ国 153 施設
対象	PF-ILD 患者 663 例（うち日本人 108 例を含む）
選択基準	1) ICH-GCP 及び各国の規制に基づいた文書による同意が得られている 2) スクリーニング時点で 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の患者 3) 間質性肺疾患と診断され、臨床診療で使用される適応外の薬剤を用いても^{注)}、スクリーニング前 24 カ月以内に以下の基準の少なくとも 1 つに該当する患者 a. %FVC の 10%以上の減少（相対変化量）がみられる b. %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 c. %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 d. 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 カ月以内の HRCT 上、肺の線維化（蜂巣肺所見の有無によらず、網状陰影又は牽引性気管支拡張を含む）が肺全野の 10%超みられる患者 5) 膠原病を有する場合、膠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、膠原病の新たな治療を開始又は、治療を中止していない） 6) DLco（Hb 値により補正）が正常予測値の 30%以上、80 %未満の患者 7) FVC が正常予測値の 45%以上の患者
主な除外基準	1) スクリーニング時の AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える患者 2) スクリーニング時のビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者 3) スクリーニング時の Cockcroft-Gault 式で計算したクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満の患者 4) 慢性肝疾患（Child Pugh 分類 A、B 又は C の肝機能障害）を合併する患者 5) ニンテダニブ又はビルフェニドンの投与歴を有する患者 6) スクリーニング前 1 カ月以内又は半減期の 6 倍以内の期間（いずれか長いほう）その他の治験薬の投与を受けた患者 7) ILD の治療目的で以下のいずれかの薬剤を使用した患者：ランダム化前 4 週間以内のアザチオプリン（AZA）、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、経口コルチコステロイド（OCS）20 mg/日超又は OCS+AZA+NAC の併用、ランダム化前 8 週間以内のシクロホスファミド、ランダム化前 6 カ月以内のリツキシマブ 注意：上記薬剤によって RA/CTD の症状がコントロールされている患者は、医療上必要な治療薬の変更でない限り、本試験の対象から除外する 8) 2011 年のアメリカ胸部医学会／ヨーロッパ呼吸器学会／日本呼吸器学会／ラテンアメリカ胸部医学会のガイドラインに基づき IPF と診断された患者 9) 以下のいずれかによって定義される重大な肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者 a. 重大な右心不全を示す過去の臨床的診断又は心エコー結果 b. 過去の右心カテーテル法で、心係数が 2 L/分/m² 以下 c. エポプロステノール／トレプロスチニルによる非経口治療を必要とする PAH 10) 気流閉塞（気管支拡張剤使用前の FEV₁/FVC が 0.7 未満）が優位である患者 11) 治験責任（分担）医師の所見により、その他に臨床的に重要な肺の異常が認められる患者

注) 適応外の免疫修飾抑制作用を持つ薬剤として、コルチコステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、N-アセチルシステイン、リツキシマブ、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムスが含まれるが、これらに限定されない。また、石綿肺等の原疾患を持ち、免疫修飾作用を持つ薬剤の効果が期待できないと治験担当医師が判断した患者については、免疫修飾作用を持つ薬剤の使用によらず組入れ可能とした。

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

主な 除外基準	12) 肺外の重要な生理学的制限（胸壁異常，多量の胸水など）が認められる患者 13) 心血管疾患（スクリーニング前 6 カ月以内の治療下で管理不良の重度高血圧 [160/100mmHg 以上]，心筋梗塞又は不安定狭心症）を有する患者 14) 以下のいずれかの出血リスクを有する患者 a. 遺伝的な出血素因を有する b. 線維素溶解薬，治療用量の抗凝固薬投与（ビタミン K 拮抗薬，直接トロンビン阻害薬，ヘパリン，ヒルジンなど），あるいは高用量の抗血小板療法（注意：予防的な低用量のヘパリン又は静脈内留置機器の維持のために必要に応じて実施するヘパリンフラッシュ [エノキサパリン 4000 I.U. s.c./日など]，抗血小板療法の予防的な使用 [アセチルサリチル酸最大 325 mg/日，又はクロピドグレル 75 mg/日，又は同等用量のその他の抗血小板療法など] は許容される）の治療を必要とする患者 c. スクリーニング前 12 カ月以内の出血性中枢神経系（CNS）事象の既往歴 d. スクリーニング前 3 カ月以内に咯血又は血尿，活動性胃腸（GI）出血又は GI 潰瘍，重大な外傷又は大手術のいずれかに該当する患者 e. 凝固パラメータ：スクリーニングで，国際標準化プロトロンビン比（INR）が 2 を超える，プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長（基準値上限の 1.5 倍を超える）
--------------------	---

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

投与方法	ニンテダニブ群又はプラセボ群に 1 : 1 の比率でランダム化され、ニンテダニブ 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、52 週間経口投与。主要な有効性評価を 52 週時に行い、最後の患者の治験終了、又は投与中止の理由に該当するまで治療を継続した。150 mg 1 日 2 回投与とするが、有害事象に対応するために、100 mg 1 日 2 回に減量又は治療の中断を可能とした。  スクリーニング ランダム化割り付け来院 投与期間 継続期間 0 52 (週) IPF : 特発性肺線維症、ILD : 間質性肺疾患、HRCT : 高分解能CT、FVC : 努力肺活量、K-BILD : King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire
評価項目	有効性、薬物動態、安全性
主要評価項目	52 週間の FVC の年間減少率
副次評価項目	52 週時における Kings Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) 総スコアのベースラインからの変化量、52 週時の 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、52 週時の 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、52 週時の %FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者の割合、52 週時の %FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%を超える患者の割合
その他の評価項目	治験期間全体での ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間、治験期間全体での死亡までの期間
試験結果 (有効性)	<u>主要評価項目：52 週間の FVC 年間減少率</u> 本試験では、HRCT の線維化パターンに基づく層別割り付けを実施し、2 つの co-primary 評価集団として、「全体集団」及び「HRCT で通常型間質性肺炎（UIP）様線維化パターンがみられる患者集団」を設定した。 FVC の年間減少率を表に、FVC のベースラインからの平均変化量の推移を図に示した。 全体集団での 52 週間の FVC の年間減少率はプラセボ群（-187.8 mL/年）に比べてニンテダニブ群（-80.8 mL/年）で低値を示した。FVC の年間減少率の群間差は統計学的に有意であり（107.0 mL/年 [95%信頼区間：65.4～148.5, $p < 0.0001$]），ニンテダニブが FVC 減少率をプラセボと比較して相対的に 57%抑制することが示された。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団ではプラセボ群（-211.1 mL/年）に比べてニンテダニブ群（-82.9 mL/年）で低値を示した。FVC の年間減少率の群間差は統計学的に有意であり（128.2 mL/年 [95%信頼区間：70.8～185.6, $p < 0.0001$]），ニンテダニブが FVC 減少率をプラセボと比較して相対的に 61%抑制することが示された。FVC のベースラインからの平均変化量の推移では、2 週投与後には群間で差が開き始め、52 週時まで経時的に大きくなった。感度分析の結果も主解析の結果と一貫しており、結果の頑健性が確認された。 日本人集団全体の 52 週間の FVC の年間減少率は、プラセボ群で-240.4 mL/年、ニンテダニブ群で-148.3 mL/年であり、群間差は 92.1mL/年（95%信頼区間：-10.7～194.8）であった。日本人と日本人以外の部分集団間の交互作用検定の p 値は 0.7506 で、部分集団間に効果の不均質性は認められなかった。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団の 52 週間の FVC の調整年間減少率は、プラセボ群で-257.1 mL/年、ニンテダニブ群で-163.6mL/年であり、群間差は 93.6mL/年（95%信頼区間:-31.8～219.0）であった。日本人と日本人以外の部分集団間の交互作用検定の p 値は 0.5605 で、部分集団間に効果の不均質性は認められなかった。

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

試験結果
(有効性)

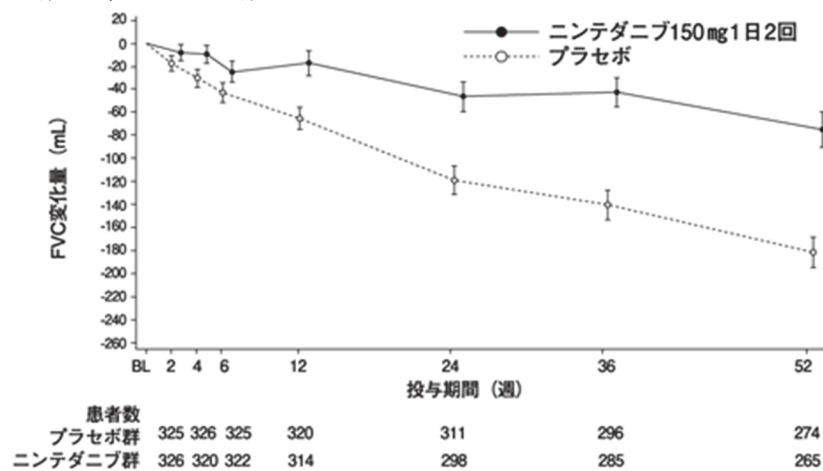
全体集団における 52 週間の FVC の年間減少率 (mL/年)

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	331	332
FVC の年間減少率 ^{注1)} (標準誤差)	-187.8 (14.8)	-80.8 (15.1)
[95%信頼区間]	[-216.9, -158.6]	[-110.4, -51.2]
プラセボ群との差 ^{注1)} (標準誤差)	107.0 (21.2)	
[95%信頼区間]	[65.4, 148.5]	
p 値	<0.0001	
ベースライン (mL)	2321.1 ± 728.0	2340.1 ± 740.2
投与 52 週時 (mL) ^{注2)}	2157.8 ± 733.0	2271.8 ± 783.0
変化量 (mL) ^{注2)}	-181.1 ± 220.0	-75.1 ± 250.8

平均値 ± 標準偏差

注1) 固定効果として投与群, HRCT パターン及びベースライン時の FVC [mL], 並びに投与群 × 時間の交互作用及びベースライン値 × 時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。

注2) プラセボ群 n=274, ニンテダニブ群 n=265



全体集団における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)

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団における 52 週間の FVC の年間減少率 (mL/年)

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	206	206
FVC の年間減少率 ^{注1)} (標準誤差)	-211.1 (20.5)	-82.9 (20.8)
[95%信頼区間]	[-251.4, -170.8]	[-123.7, -42.0]
プラセボ群との差 ^{注1)} (標準誤差)	128.2 (29.2)	
[95%信頼区間]	[70.8, 185.6]	
p 値	<0.0001	
ベースライン (mL)	2373.6 ± 720.1	2363.4 ± 762.9
投与 52 週時 (mL) ^{注2)}	2210.5 ± 713.7	2301.4 ± 814.2
変化量 (mL) ^{注2)}	-197.9 ± 237.8	-68.7 ± 240.8

平均値 ± 標準偏差

注1) 固定効果として投与群, ベースライン時の FVC [mL], 並びに投与群 × 時間の交互作用及びベースライン値 × 時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。

注2) プラセボ群 n=162, ニンテダニブ群 n=160

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

試験結果 (有効性)	● ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回 ○ プラセボ FVC 変化量 (mL) 投与期間 (週) 患者数 プラセボ群 202 202 202 201 197 190 176 162 ニンテダニブ群 203 200 199 193 180 171 160																													
	HRCTでUIP様線維化パターンがみられる集団における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）																													
	日本人集団全体における52週間のFVCの年間減少率（mL/年）																													
	<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">日本人</th><th colspan="2">非日本人</th></tr><tr><th>プラセボ群</th><th>ニンテダニブ群</th><th>プラセボ群</th><th>ニンテダニブ群</th></tr><tr><td>解析対象例</td><td>56</td><td>52</td><td>275</td><td>280</td></tr><tr><td>FVCの年間減少率^{注)}（標準誤差） [95%信頼区間]</td><td>-240.4 (36.9) [-312.9, -167.9]</td><td>-148.3 (37.1) [-221.2, -75.4]</td><td>-177.7 (16.2) [-209.4, -145.9]</td><td>-67.4 (16.5) [-99.7, -35.1]</td></tr><tr><td>プラセボ群との差^{注)}（標準誤差） [95%信頼区間]</td><td colspan="2">92.1 (52.3) [-10.7, 194.8]</td><td colspan="2">110.2 (23.1) [65.0, 155.5]</td></tr><tr><td>交互作用 p 値</td><td colspan="2">0.7506</td><td colspan="2"></td></tr></table>		日本人		非日本人		プラセボ群	ニンテダニブ群	プラセボ群	ニンテダニブ群	解析対象例	56	52	275	280	FVCの年間減少率 ^{注)} （標準誤差） [95%信頼区間]	-240.4 (36.9) [-312.9, -167.9]	-148.3 (37.1) [-221.2, -75.4]	-177.7 (16.2) [-209.4, -145.9]	-67.4 (16.5) [-99.7, -35.1]	プラセボ群との差 ^{注)} （標準誤差） [95%信頼区間]	92.1 (52.3) [-10.7, 194.8]		110.2 (23.1) [65.0, 155.5]		交互作用 p 値	0.7506			
			日本人		非日本人																									
		プラセボ群	ニンテダニブ群	プラセボ群	ニンテダニブ群																									
	解析対象例	56	52	275	280																									
	FVCの年間減少率 ^{注)} （標準誤差） [95%信頼区間]	-240.4 (36.9) [-312.9, -167.9]	-148.3 (37.1) [-221.2, -75.4]	-177.7 (16.2) [-209.4, -145.9]	-67.4 (16.5) [-99.7, -35.1]																									
	プラセボ群との差 ^{注)} （標準誤差） [95%信頼区間]	92.1 (52.3) [-10.7, 194.8]		110.2 (23.1) [65.0, 155.5]																										
	交互作用 p 値	0.7506																												
注) 固定効果としてHRCTパターン及びベースライン時のFVC [mL]，ランダム効果として患者個別の切片及び時間，並びにベースライン時のFVC×時間，投与群×部分集団，投与群×部分集団×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。																														
HRCTでUIP様線維化パターンがみられる日本人集団における52週間のFVCの年間減少率（mL/年）																														
<table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="2">日本人</th><th colspan="2">非日本人</th></tr><tr><th>プラセボ群</th><th>ニンテダニブ群</th><th>プラセボ群</th><th>ニンテダニブ群</th></tr><tr><td>解析対象例</td><td>45</td><td>39</td><td>161</td><td>167</td></tr><tr><td>FVCの年間減少率^{注)}（標準誤差） [95%信頼区間]</td><td>-257.1 (43.8) [-343.3, -171.0]</td><td>-163.6 (46.4) [-254.9, -72.2]</td><td>-198.0 (23.1) [-243.4, -152.6]</td><td>-62.7 (23.1) [-108.2, -17.2]</td></tr><tr><td>プラセボ群との差^{注)}（標準誤差） [95%信頼区間]</td><td colspan="2">93.6 (63.7) [-31.8, 219.0]</td><td colspan="2">135.3 (32.6) [71.1, 199.5]</td></tr><tr><td>交互作用 p 値</td><td colspan="2">0.5605</td><td colspan="2"></td></tr></table>		日本人		非日本人		プラセボ群	ニンテダニブ群	プラセボ群	ニンテダニブ群	解析対象例	45	39	161	167	FVCの年間減少率 ^{注)} （標準誤差） [95%信頼区間]	-257.1 (43.8) [-343.3, -171.0]	-163.6 (46.4) [-254.9, -72.2]	-198.0 (23.1) [-243.4, -152.6]	-62.7 (23.1) [-108.2, -17.2]	プラセボ群との差 ^{注)} （標準誤差） [95%信頼区間]	93.6 (63.7) [-31.8, 219.0]		135.3 (32.6) [71.1, 199.5]		交互作用 p 値	0.5605				
		日本人		非日本人																										
	プラセボ群	ニンテダニブ群	プラセボ群	ニンテダニブ群																										
解析対象例	45	39	161	167																										
FVCの年間減少率 ^{注)} （標準誤差） [95%信頼区間]	-257.1 (43.8) [-343.3, -171.0]	-163.6 (46.4) [-254.9, -72.2]	-198.0 (23.1) [-243.4, -152.6]	-62.7 (23.1) [-108.2, -17.2]																										
プラセボ群との差 ^{注)} （標準誤差） [95%信頼区間]	93.6 (63.7) [-31.8, 219.0]		135.3 (32.6) [71.1, 199.5]																											
交互作用 p 値	0.5605																													
注) 固定効果としてベースライン時のFVC [mL]，ランダム効果として患者個別の切片及び時間，並びにベースライン時のFVC×時間，投与群×部分集団，投与群×部分集団×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。																														

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

試験結果
(有効性)

副次評価項目：52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量

K-BILD 総スコアの変化量を表に示した。

全体集団での 52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの平均変化量は、ニンテダニブ群で 0.55、プラセボ群で-0.79 であり、群間差は 1.34（95%信頼区間：-0.31～2.98）であった。

日本人集団全体の 52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの平均変化量は、ニンテダニブ群で-0.01、プラセボ群で-0.67 であり、群間差は 0.66（95%信頼区間：-3.02～4.34）であった。

52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	330	332
K-BILD 総スコアの変化量 ^{注 1)} （標準誤差）	-0.79 (0.59)	0.55 (0.60)
[95%信頼区間]	[-1.94, 0.37]	[-0.62, 1.72]
プラセボ群との差 ^{注 1)} （標準誤差）	1.34 (0.84)	
[95%信頼区間]	[-0.31, 2.98]	
p 値 ^{注 2)}	0.1115	

K-BILD のスコアは 0～100 の範囲であり、100 は最も良い健康状態を表す。

注 1) 固定効果としてベースライン値、HRCT パターン、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含めた混合モデル反復測定に基づく。

注 2) 名目上の p 値

日本人集団全体における 52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	56	52
K-BILD 総スコアの変化量 ^{注 1)} （標準誤差）	-0.67 (1.30)	-0.01 (1.32)
[95%信頼区間]	[-3.24, 1.91]	[-2.64, 2.62]
プラセボ群との差 ^{注 1)} （標準誤差）	0.66 (1.85)	
[95%信頼区間]	[-3.02, 4.34]	

K-BILD のスコアは 0～100 の範囲であり、100 は最も良い健康状態を表す。

注) 固定効果としてベースライン値、HRCT パターン、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含めた混合モデル反復測定に基づく

副次評価項目：52 週時の L-PF Symptoms ドメインスコアのベースラインからの変化量

L-PF symptoms 呼吸困難及び咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量を表に示した。

全体集団において、L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコアは、両投与群ともベースラインから 52 週時まで増加した。呼吸困難の悪化は、ニンテダニブ群ではプラセボ群ほど顕著ではなかった。平均変化量の群間差は-3.53（95%信頼区間：-6.14～-0.92）であり、ニンテダニブは呼吸困難症状の悪化をプラセボに比べて遅らせることが示唆された。

L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコアは、52 週時にニンテダニブ群ではベースラインからわずかに減少したのに対し、プラセボ群ではベースラインから増加した。平均変化量の群間差は-6.09（95%信頼区間：-9.65～-2.53）であり、ニンテダニブが咳嗽症状の悪化をプラセボに比べて阻止することが示された。

日本人集団全体で、L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアは、52 週時に両投与群ともベースラインから増加した。52 週時のベースラインからの調整平均変化量は、ニンテダニブ群で 5.00、プラセボ群で 8.95、調整群間差は-3.95（95%信頼区間：-8.98～1.09）であった。

L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアは、プラセボ群では 52 週時にベースラインから増加したのに対し、ニンテダニブ群では減少傾向がみられた。52 週時のベースラインからの調整平均変化量はニンテダニブ群で-3.18、プラセボ群で 8.47、群間差は-11.65（95%信頼区間：-19.05～-4.25）であり、ニンテダニブが咳嗽の悪化を抑制したことが示された。

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

試験結果
(有効性)

52 週時の L-PF Symptoms の呼吸困難及び咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	323	329
L-PF Symptoms 呼吸困難ドメイン		
ベースラインからの変化量 ^{注1)} (標準誤差)	7.81 (0.94)	4.28 (0.94)
[95%信頼区間]	[5.97, 9.66]	[2.43, 6.14]
プラセボ群との差 ^{注1)} (標準誤差)	-3.53 (1.33)	
[95%信頼区間]	[-6.14, -0.92]	
p 値 ^{注2)}	0.0081	
L-PF Symptoms 咳嗽ドメイン		
ベースラインからの変化量 ^{注1)} (標準誤差)	4.25 (1.28)	-1.84 (1.29)
[95%信頼区間]	[1.74, 6.76]	[-4.36, 0.69]
プラセボ群との差 ^{注1)} (標準誤差)	-6.09 (1.81)	
[95%信頼区間]	[-9.65, -2.53]	
p 値 ^{注2)}	0.0008	

L-PF の症状のドメインスコアの範囲は 0 から 100 であり、スコアが高いほど障害が大きいことを表す。

注 1) 固定効果としてベースライン値、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含めた混合モデル反復測定に基づく。

注 2) 名目上の p 値

日本人集団全体における 52 週時の L-PF Symptoms の呼吸困難及び咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	56	52
L-PF Symptoms 呼吸困難ドメイン		
ベースラインからの変化量 ^{注)} (標準誤差)	8.95 (1.77)	5.00 (1.80)
[95%信頼区間]	[5.43, 12.47]	[1.41, 8.59]
プラセボ群との差 ^{注)} (標準誤差)	-3.95 (2.53)	
[95%信頼区間]	[-8.98, 1.09]	
L-PF Symptoms 咳嗽ドメイン		
ベースラインからの変化量 ^{注)} (標準誤差)	8.47 (2.60)	-3.18 (2.65)
[95%信頼区間]	[3.31, 13.64]	[-8.45, 2.10]
プラセボ群との差 ^{注)} (標準誤差)	-11.65 (3.73)	
[95%信頼区間]	[-19.05, -4.25]	

L-PF の症状のドメインスコアの範囲は 0 から 100 であり、スコアが高いほど障害が大きいことを表す。

注) 固定効果としてベースライン値、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含めた混合モデル反復測定に基づく。

副次評価項目：52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%又は 5%を超える患者の割合

%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%又は 5%を超える患者の割合を表に示した。

全体集団において、52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者の割合は、ニンテダニブ群（40.7%）でプラセボ群（48.9%）より低かった。調整オッズ比は 0.70（95%信頼区間：0.52～0.96）であり、ニンテダニブがプラセボに対して良いことを示した。FVC レスポンダー、すなわち、%FVC の減少率（相対変化量）が 10%を超えなかった患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より高かった（59.3%対 51.1%）。

52 週時の%FVC のベースラインからの減少率が 5%を超える患者の割合もニンテダニブ群（52.4%）でプラセボ群（68.6%）より低く、調整オッズ比は 0.50（95%信頼区間：0.36～0.68）であり、ニンテダニブがプラセボに対して良いことを示した。FVC レスポンダー、すなわち、%FVC の減少

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

試験結果 (有効性)	率（相対変化量）が 5%を超えなかった患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より高かった（47.6%対 31.4%）。	
	日本人集団全体において、52 週時の%FVC のベースラインからの減少率が 10%を超える患者の割合は、ニンテダニブ群で 40.4%、プラセボ群で 51.8%であり、調整オッズ比は 0.58（95%信頼区間：0.27～1.28）であった。	
	52 週時の%FVC のベースラインからの減少率が 5%を超える患者の割合は、ニンテダニブ群で 59.6%、プラセボ群で 69.6%であり、調整オッズ比は 0.61（95%信頼区間：0.27～1.38）であった。	
	52 週時の%FVC のベースラインからの相対減少率が 10%を超えなかった患者の割合、5%を超えなかった割合は、プラセボ群に比べてニンテダニブ群で数値的に高かった。	
	52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%又は 5%を超える患者の割合	
		プラセボ群 ニンテダニブ群
	解析対象例	331 332
	%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者	
	患者数（%）	169 (51.1) 197 (59.3)
	プラセボ群に対するオッズ比 ^{注1)} [95%信頼区間]	1.42 [1.04, 1.94]
	p 値 ^{注2)}	0.0268
	%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%を超える患者	
	患者数（%）	104 (31.4) 158 (47.6)
	プラセボ群に対するオッズ比 ^{注1)} [95%信頼区間]	2.01 [1.46, 2.76]
	p 値 ^{注2)}	<0.0001
	52 週時のデータが欠測である患者はノンレスポnderとみなした。	
	注 1) 連続量の共変量としてベースラインの%FVC、2 値共変量として HRCT パターンを含めたロジスティック回帰モデルに基づく。	
	注 2) 名目上の p 値	
	日本人集団全体における 52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%又は 5%を超える患者の割合	
		プラセボ群 ニンテダニブ群
	解析対象例	56 52
	%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者	
	患者数（%）	27 (48.2) 31 (59.6)
	プラセボ群に対するオッズ比 ^{注)} [95%信頼区間]	1.71 [0.78, 3.76]
	%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%を超える患者	
	患者数（%）	17 (30.4) 21 (40.4)
	プラセボ群に対するオッズ比 ^{注)} [95%信頼区間]	1.64 [0.73, 3.70]
	52 週時のデータが欠測である患者はノンレスポnderとみなした。	
	注) 連続量の共変量としてベースラインの%FVC、2 値共変量として HRCT パターンを含めたロジスティック回帰モデルに基づく。	

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

試験結果
(有効性)

その他の評価項目：治験期間全体での ILD 初回急性増悪又は死亡までの期間

ILD 初回急性増悪又は死亡までの期間を表に示した。ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図に示した。

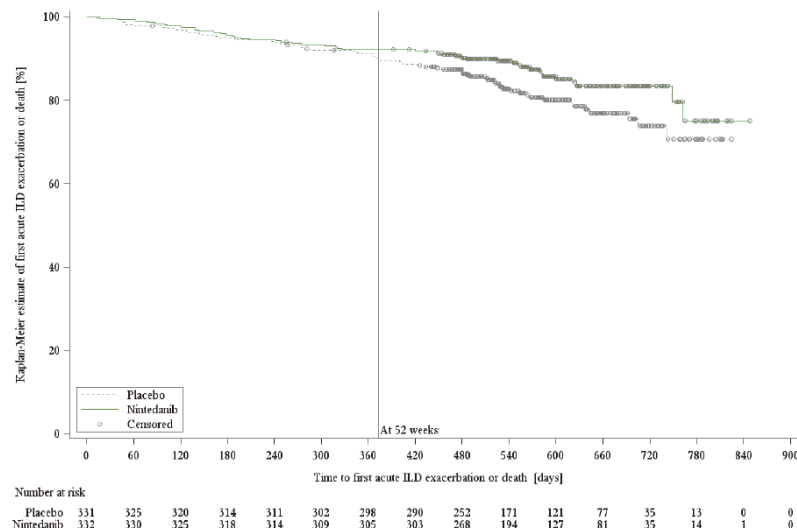
全体集団において、治験期間全体で ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群 (13.9%) でプラセボ群 (19.6%) より低かった。ILD 初回急性増悪又は死亡までの期間のプラセボ群に対するハザード比は 0.67 (95%信頼区間：0.46～0.98) であり、ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 33%低いことが示された。

治験期間全体の ILD 初回急性増悪又は死亡までの期間

	プラセボ群	ニンテダニブ群
解析対象例	331	332
イベント発現例 (%)	65 (19.6)	46 (13.9)
プラセボ群に対するハザード比 ^{注1)} [95%信頼区間]	0.67 [0.46, 0.98]	
p 値 ^{注2)}	0.0387	

注 1) 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。

注 2) HRCT パターンで層別した層別ログランク検定に基づく名目上の p 値



治験期間全体の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

	その他の評価項目：治験期間全体での死亡までの期間 死亡までの期間を表に示した。死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図に示した。 全体集団において、治験期間全体で死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（10.8%）でプラセボ群（13.6%）より低かった。死亡までの期間のプラセボ群に対するハザード比は 0.78（95%信頼区間：0.50～1.21）であり、死亡リスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 22%低いことが示唆された。 治験期間全体の死亡までの期間 <table><tr><td></td><td>プラセボ群</td><td>ニンテダニブ群</td></tr><tr><td>解析対象例</td><td>331</td><td>332</td></tr><tr><td>イベント発現例（%）</td><td>45 (13.6)</td><td>36 (10.8)</td></tr><tr><td>プラセボ群に対するハザード比^{注1)} [95%信頼区間]</td><td colspan="2">0.78 [0.50, 1.21]</td></tr><tr><td>p 値^{注2)}</td><td colspan="2">0.25944</td></tr></table> 注 1) 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。 注 2) HRCT パターンで層別した層別ログランク検定に基づく名目上の p 値 Number at risk <table><tr><th>Time to death [days]</th><th>0</th><th>60</th><th>120</th><th>180</th><th>240</th><th>300</th><th>360</th><th>420</th><th>480</th><th>540</th><th>600</th><th>660</th><th>720</th><th>780</th><th>840</th><th>900</th></tr><tr><td>Placebo</td><td>331</td><td>331</td><td>328</td><td>327</td><td>324</td><td>317</td><td>312</td><td>306</td><td>268</td><td>183</td><td>129</td><td>81</td><td>35</td><td>14</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>Nintedanib</td><td>332</td><td>330</td><td>329</td><td>326</td><td>322</td><td>317</td><td>315</td><td>311</td><td>273</td><td>199</td><td>129</td><td>84</td><td>36</td><td>14</td><td>1</td><td>0</td></tr></table> 治験期間全体の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット		プラセボ群	ニンテダニブ群	解析対象例	331	332	イベント発現例（%）	45 (13.6)	36 (10.8)	プラセボ群に対するハザード比 ^{注1)} [95%信頼区間]	0.78 [0.50, 1.21]		p 値 ^{注2)}	0.25944		Time to death [days]	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900	Placebo	331	331	328	327	324	317	312	306	268	183	129	81	35	14	0	0	Nintedanib	332	330	329	326	322	317	315	311	273	199	129	84	36	14	1	0
	プラセボ群	ニンテダニブ群																																																																	
解析対象例	331	332																																																																	
イベント発現例（%）	45 (13.6)	36 (10.8)																																																																	
プラセボ群に対するハザード比 ^{注1)} [95%信頼区間]	0.78 [0.50, 1.21]																																																																		
p 値 ^{注2)}	0.25944																																																																		
Time to death [days]	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900																																																			
Placebo	331	331	328	327	324	317	312	306	268	183	129	81	35	14	0	0																																																			
Nintedanib	332	330	329	326	322	317	315	311	273	199	129	84	36	14	1	0																																																			
試験結果 (有効性)																																																																			
試験結果 (安全性)	1199.247 試験の投与 52 週間において、有害事象の発現割合は、プラセボ群及びニンテダニブ群で 89.4%（296/331 例）及び 95.5%（317/332 例）、副作用の発現割合はニンテダニブ群がプラセボ群の約 2 倍であった（プラセボ群：38.1% [126/331 例]，ニンテダニブ群：78.9% [262/332 例]）。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群及びニンテダニブ群で 33.2%（110/331 例）及び 32.2%（107/332 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 5.1%（17/331 例），ニンテダニブ群で 3.3%（11/332 例）であった。 投与 52 週間において最も多くみられた有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」であり、プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった（プラセボ群：45.0% [149/331 例]，ニンテダニブ群：80.7% [268/332 例]）。プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった主な有害事象は、基本語の「下痢」（23.9% [79/331 例] 対 66.9% [222/332 例]）、「悪心」（9.4% [31/331 例] 対 28.9% [96/332 例]）、「嘔吐」（5.1% [17/331 例] 対 18.4% [61/332 例]）、「腹痛」（2.4% [8/331 例] 対 10.2% [34/332 例]）及び「上腹部痛」（1.8% [6/331 例] 対 9.0% [30/332 例]）であった。また、「ALT 増加」（3.6% [12/331 例] 対 13.0% [43/332 例]）、「AST 増加」（3.6% [12/331 例] 対 11.4% [38/332 例]）、「体重減少」（3.3% [11/331 例] 対 12.3% [41/332 例]）もプラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった。下痢のほとんどは軽度又は中等度であり、重篤と報告されたものはほとんどなかった。ニンテダニブ群で下痢を発現した患者の多く（70.1%）は、下痢の発現後もニンテダニブの減量又は投与中止には至らなかった。下痢の大半（プラセボ群：74.7% [59/79 例]，ニンテダニブ群：88.2% [195/221 例]）で治験薬との因果関係が否定されなかった。器官別大分類で最も多く報告された重篤な有害事象は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（19.3% [64/331 例] 対 13.3%																																																																		

国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

試験結果 (安全性)	[44/332 例]) であった。このうち最も発現割合が高かった基本語は「間質性肺疾患」であり、発現割合は、ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった (9.4% [31/331 例] 対 3.3% [11/332 例])。いずれかの群で 2 例以上にみられた死亡に至った主な有害事象は、ニンテダニブ群で基本語の「急性呼吸不全」(3/332 例), 「肺炎」(2/332 例), 「間質性肺疾患」(2/332 例) 及び「呼吸不全」(2/332 例), プラセボ群では基本語の「間質性肺疾患」(4/331 例), 「呼吸不全」(4/331 例) 及び「肺炎」(1/331 例) であった。 治験期間全体における有害事象の結果は、投与 52 週間のデータと一貫していた。長期投与による曝露期間の増加に伴って予測されるとおり、有害事象の発現割合は、52 週間での有害事象の発現割合より高かった (プラセボ群: 93.1% [308/331 例], ニンテダニブ群: 98.2% [326/332 例])。副作用の発現割合は、ニンテダニブ群でプラセボ群の約 2 倍であった (40.5% [134/331 例] 対 81.9% [272/332 例])。重篤な有害事象はプラセボ群 49.5% (164/331 例), ニンテダニブ群 44.3% (147/332 例) であり、死亡に至った有害事象の発現割合は、ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった (10.9% [36/331 例] 対 6.3% [21/332 例])。 治験期間全体で比較的良好にみられた有害事象は、概して投与 52 週間と同様で、器官別大分類で発現割合が最も高かったのは「胃腸障害」(プラセボ群: 49.5% [164/331 例], ニンテダニブ群: 84.0% [279/332 例]) であった。プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった主な基本語は、「下痢」(25.7% [85/331 例] 対 72.3% [240/332 例]), 「悪心」(10.0% [33/331 例] 対 30.1% [100/332 例]) 及び「嘔吐」(4.8% [16/331 例] 対 19.3% [64/332 例]) であった。また、「食欲減退」(6.9% [23/331 例] 対 16.3% [54/332 例]), 「体重減少」(5.4% [18/331 例] 対 14.8% [49/332 例]), 「ALT 増加」(3.9% [13/331 例] 対 14.8% [49/332 例]), 「AST 増加」(3.9% [13/331 例] 対 13.0% [43/332 例]) の発現割合もプラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった。ニンテダニブ群でよくみられた副作用は基本語の「下痢」(18.7% [62/331 例] 対 64.5% [214/332 例]), 「悪心」(5.7% [19/331 例] 対 24.7% [82/332 例]), 「嘔吐」(2.1% [7/331 例] 対 13.3% [44/332 例]) であった。器官別大分類で発現割合が高かった重篤な有害事象は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(28.1% [93/331 例] 対 19.6% [65/332 例]) であった。死亡に至った有害事象は、ニンテダニブ群での発現割合が高かった順に基本語で「急性呼吸不全」(0.6% [2/331 例] 対 1.5% [5/332 例]), 「呼吸不全」(1.5% [5/331 例] 対 1.2% [4/332 例]), 「間質性肺疾患」(2.1% [7/331 例] 対 0.6% [2/332 例]), 「肺炎」(0.9% [3/331 例] 対 0.6% [2/332 例]), 及び「肺線維症」(0.0% [0/331 例] 対 0.6% [2/332 例]) であった。 日本人部分集団の投与 52 週間において、ほとんどの患者で有害事象がみられた (プラセボ群: 100% [56/56 例], ニンテダニブ群: 98.1% [51/52 例])。副作用の発現割合は、プラセボ群よりもニンテダニブ群で高かった (37.5% [21/56 例] 対 90.4% [47/52 例])。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群よりもニンテダニブ群のほうがわずかに低かった (48.2% [27/56 例] 対 36.5% [19/52 例])。死亡に至った有害事象はニンテダニブ群で報告されなかった (7.1% [4/56 例] 対 0.0%)。 日本人部分集団の投与 52 週間において、最もよくみられた有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」であり、プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった (プラセボ群: 46.4% [26/56 例], ニンテダニブ群: 94.2% [49/52 例])。プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった主な基本語は、「下痢」(32.1% [18/56 例] 対 78.8% [41/52 例]), 「悪心」(1.8% [1/56 例] 対 28.8% [15/52 例]) 及び「嘔吐」(0.0% [0/56 例] 対 15.4% [8/52 例]) であった。また、「AST 増加」(1.8% [1/56 例] 対 15.4% [8/52 例]), 「ALT 増加」(1.8% [1/56 例] 対 13.5% [7/52 例]), 「体重減少」(5.4% [3/56 例] 対 13.5% [7/52 例]) 及び「肝機能異常」(3.6% [2/56 例] 対 25.0% [13/52 例]) の発現割合もニンテダニブ群のほうが高かった。器官別大分類で最も多く報告された重篤な有害事象は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(37.5% [21/56 例] 対 23.1% [12/52 例]) であった。最も多く報告された重篤な有害事象は基本語の「間質性肺疾患」(32.1% [18/56 例] 対 11.5% [6/52 例]) であった。死亡に至った有害事象はプラセボ群の 4 例で基本語の「間質性肺疾患」「気胸」「呼吸不全」が報告されたが、ニンテダニブ群ではみられなかった。 日本人集団における治験期間全体の有害事象の発現傾向は、投与 52 週間の有害事象の発現傾向とおおむね一致していた。長期投与による曝露期間の増加に伴って予測されるとおり、有害事象の発現割合は、投与 52 週間の発現割合より高かった (プラセボ群: 100% [56/56 例], ニンテダニブ群: 100% [52/52 例])。副作用の発現割合は、ニンテダニブ群 (94.2% [49/52 例]) でプラセボ群 (39.3% [22/56 例]) の 2 倍超であった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 64.3% (36/56 例), ニンテダニブ群 55.8% (29/52 例) であり、死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 14.3% (8/56 例), ニンテダニブ群 0.0% であった。
---------------	--

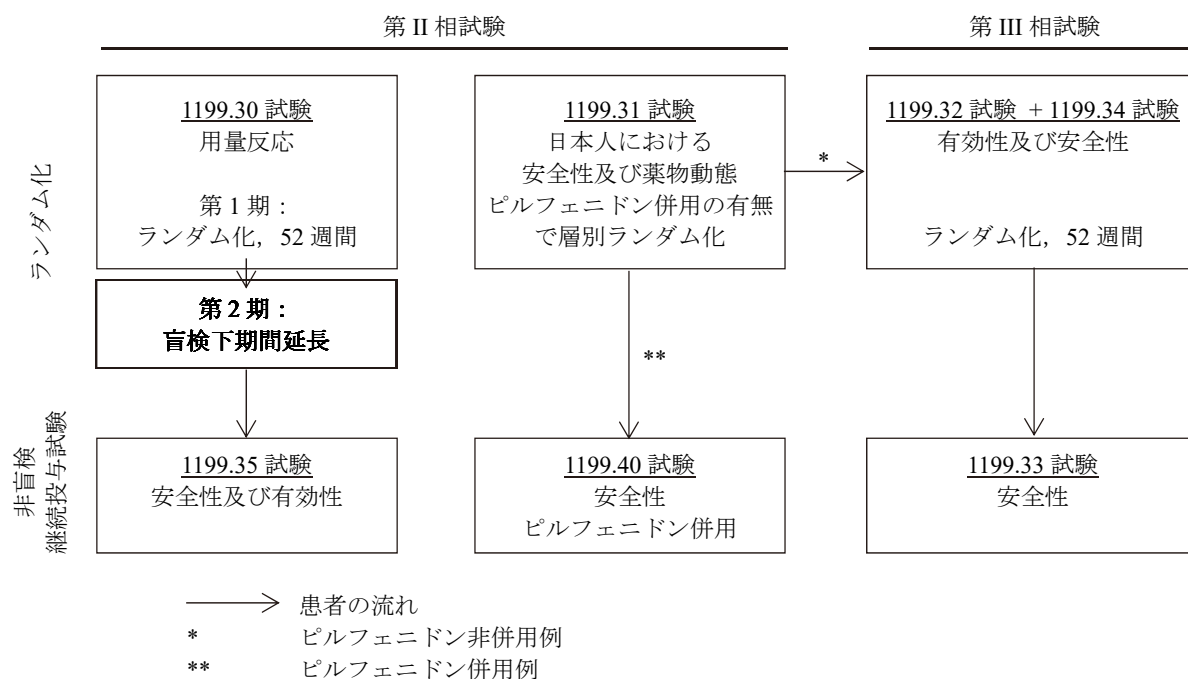
国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）（続き）

試験結果 (安全性)	日本人集団における治験期間全体で比較的良好にみられた有害事象の発現傾向は、投与 52 週間とおおむね一致していた。最もよくみられた有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」(プラセボ群: 58.9% [33/56 例], ニンテダニブ群: 96.2% [50/52 例]) であった。ニンテダニブ群で発現割合が高かった基本語は、「下痢」(35.7% [20/56 例] 対 84.6% [44/52 例]), 「悪心」(1.8% [1/56 例] 対 28.8% [15/52 例]) 及び「嘔吐」(0.0% [0/56 例] 対 15.4% [8/52 例]) であった。また、「肝機能異常」(3.6% [2/56 例] 対 25.0% [13/52 例]), 「AST 増加」(1.8% [1/56 例] 対 17.3% [9/52 例]), 「ALT 増加」(1.8% [1/56 例] 対 15.4% [8/52 例]) 及び「体重減少」(5.4% [3/56 例] 対 13.5% [7/52 例]) の発現割合もプラセボ群よりニンテダニブ群で高かった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、両群ともに器官別大分類で「呼吸器, 胸郭および縦隔障害」(50.0% [28/56 例] 対 32.7% [17/52 例]) であり、最も多く報告された基本語は「間質性肺疾患」(44.6% [25/56 例] 対 19.2% [10/52 例]) であった。プラセボ群で報告された死亡に至った有害事象は、基本語の「間質性肺疾患」が 2 例 (3.6%) に報告された他はいずれも 1 例 (1.8%) での報告であった。 「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 8. 副作用 ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照すること。
試験結果 (まとめ)	プラセボ対照国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）において、ニンテダニブ群における FVC の年間減少率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に小さく、HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団でも同様の結果が得られ、感度分析により頑健性が確認された。また、time to event の評価項目では、ニンテダニブにより死亡を含む臨床的に意味のあるアウトカムイベントが抑制され、ニンテダニブが PF-ILD の進行を抑制することが示された。さらに、ニンテダニブ投与により、肺機能のベネフィットが得られるとともに、患者の自覚症状で改善が認められた。 ニンテダニブ投与でよくみられた有害事象は、「胃腸障害」に属する事象（下痢、悪心、嘔吐）であり、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、肝酵素上昇の発現割合はニンテダニブ群のほうが高かったが、ほとんどが処置なく回復するか、治験薬の中断、減量又は中止により回復した。PF-ILD 患者でみられたニンテダニブの安全性プロファイルは、対処可能であるか又は低頻度で生じる事象のみであり、臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は生じなかった。 以上より、PF-ILD 患者に対するニンテダニブの投与は、ベネフィットがリスクを上回る有用な治療であることが示された。

2) 安全性試験

IPF（特発性肺線維症）

2つの第II相試験(1199.30試験及び1199.31試験)、2つの第III相試験(1199.32試験及び1199.34試験)、3つの非盲検継続投与試験(1199.33試験、1199.35試験及び1199.40試験)の概要を図に示した。1199.33試験は1199.32試験及び1199.34試験の継続投与試験、1199.35試験は1199.30試験の継続投与試験、1199.40試験は1199.31試験の継続投与試験である。1199.35試験及び1199.40試験の継続投与試験については、更新安全性情報（承認時）のためのデータ固定時点までに収集されたデータに基づく安全性の結果を示す。



継続投与試験の概要

＜日本人及び外国人データ＞

第 III 相継続投与試験（1199.33 試験）^{17,18)}

目的	1199.32 試験又は 1199.34 試験で治験薬の 52 週間投与と追跡調査期間を完了した IPF 患者を対象に、ニンテダニブを長期間投与したときの安全性を検討する
試験デザイン	第 III 相，非盲検，多施設共同，国際共同，継続投与試験
実施国	23 カ国 166 施設
対象	1199.32 試験又は 1199.34 試験でニンテダニブ又はプラセボの 52 週間投与と追跡調査期間を完了した IPF 患者 734 例（ニンテダニブ継続投与群：430 例，ニンテダニブ新規投与群：304 例）
投与方法	1199.32 試験又は 1199.34 試験終了時にニンテダニブ又はプラセボ 150 mg を投与されていた患者には，ニンテダニブ 150 mg を 1 日 2 回経口投与。1199.32 試験又は 1199.34 試験実施中に減量し，終了時にニンテダニブ又はプラセボ 100 mg を投与されていた患者には，ニンテダニブ 100 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回経口投与。 投与期間は定めておらず，患者の希望による中止や中止基準に合致するまで経口投与する。なお，150 mg 1 日 2 回投与で忍容性が良好でない場合は，100 mg 1 日 2 回に減量又は投与中断を可能とした。
評価項目	有効性（主要評価項目；設定なし），安全性
試験結果 （有効性）	探索的評価項目：FVC 年間減少率 192 週における FVC 年間減少率は，ニンテダニブ継続投与群で 145.0 mL/年（標準誤差：5.8），ニンテダニブ新規投与群で 119.7 mL/年（標準誤差：9.2）であった。
試験結果 （安全性）	曝露期間の中央値はニンテダニブ継続投与群で 30.2 カ月（標準偏差：16.0），ニンテダニブ新規投与群で 27.4 カ月（標準偏差：17.0）であった。 有害事象はニンテダニブ継続投与群の 98%（422 例/430 例），ニンテダニブ新規投与群の 99%（301 例/304 例）にみられた。重篤な有害事象はニンテダニブ継続投与群の 70%（300/430 例），ニンテダニブ新規投与群の 68%（206/304 例）にみられた。投与中止に至った有害事象はニンテダニブ継続投与群の 40%（172/430 例），ニンテダニブ新規投与群の 46%（141/304 例）にみられた。 最も多くみられた有害事象は基本語の「下痢」で，ニンテダニブ継続投与群での発現率は 60.1 回/100 人・年，ニンテダニブ新規投与群での発現率は 71.2 回/100 人・年であった。最も発現割合が高い投与中止に至った有害事象は，基本語の「特発性肺線維症（原疾患の悪化，進行及び増悪を含む）」で，ニンテダニブ継続投与群の 11.9%（51/430 例），ニンテダニブ新規投与群の 14.1%（43/304 例）にみられた。 ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した患者はニンテダニブ継続投与群の 3.5%（15/430 例），ニンテダニブ新規投与群の 6.6%（20/304 例）にみられた。
試験結果 （まとめ）	ニンテダニブの安全性プロファイルは過去の臨床試験で得られた知見と同様であり，IPF 患者に対するニンテダニブの長期投与時の忍容性が示された。ニンテダニブの長期投与の影響と考えられる新たな有害事象は認められなかった。

V. 治療に関する項目

<外国人データ>

第Ⅱ相継続投与試験（1199.35 試験）¹⁹⁾

目的	1199.30 試験を完了した IPF 患者を対象に、ニンテダニブ長期投与時の忍容性及び安全性を検討する
試験デザイン	第Ⅱ相，非盲検，多施設共同，継続投与試験
実施国	21 カ国 59 施設
対象	1199.30 試験を完了した IPF 患者 198 例
投与方法	1199.30 試験終了時と同じ用法用量（ニンテダニブ 50 mg 1 日 1 回，50 mg 1 日 2 回，100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回） ^{注)} 若しくはニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回を経口投与。投与期間は定めておらず，患者の希望による中止や中止基準に合致するまで経口投与する。なお，150 mg 1 日 2 回投与群で忍容性が良好でない場合は，100 mg 1 日 2 回に減量又は投与中断を可能とした。
評価項目	有効性（主要評価項目；FVC の年間減少率），安全性
試験結果 （安全性）	平均投与期間は 28.11 カ月（標準偏差：18.14），中央値は 27.18 カ月であった。 有害事象は患者の 99.0%（196/198 例）にみられ，副作用は患者の 63.1%（125/198 例）にみられた。重篤な有害事象は患者の 67.2%（133/198 例）にみられ，その多くは入院を要した有害事象であった。死亡に至った有害事象は患者の 29.3%（58/198 例）にみられた。 最も多くみられた有害事象は，器官別大分類では「感染症および寄生虫症」（72.2% [143/198 例]），次いで「胃腸障害」（66.2% [131/198 例]），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（62.1% [123/198 例]）で，基本語では「下痢」（54.0% [107/198 例]），「特発性肺線維症（原疾患の悪化，進行及び増悪を含む）」（37.4% [74/198 例]），「気管支炎」（23.2% [46/198 例]）であった。胃腸障害の多くは副作用であったが，軽度又は中等度で，ニンテダニブの投与中断又は減量により回復した。最も発現割合が高い重篤な有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（39.9% [79/198 例]）で，次いで「感染症および寄生虫症」（19.2% [38/198 例]），「心臓障害」（14.1% [28/198 例]）であった。基本語では「特発性肺線維症」（27.8% [55/198 例]）の発現割合が最も高かった。重篤な「良性，悪性および詳細不明の新生物」は 13 例（6.6%）に，重篤な「（急性）心筋梗塞」は 4 例（2.0%）にみられた。 ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した患者は 8.1%（16/198 例）で，2.0%（4/198 例）は基準値上限の 5 倍以上を示したが，Hy's law 基準を満たす患者はいなかった。
試験結果 （まとめ）	有害事象は概して投与中断又は中止により許容可能なものであり，IPF 患者に対するニンテダニブの忍容性が確認できた。ニンテダニブの長期投与の影響と考えられる新たな有害事象は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・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。

<日本人データ>

第Ⅱ相継続投与試験（1199.40 試験）²⁰⁾

目的	1199.31 試験を完了した日本人 IPF 患者を対象に、ピルフェニドン治療に加えニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回長期投与時の忍容性及び安全性プロファイルを評価する
試験デザイン	第Ⅱ相，非盲検，多施設共同，継続投与試験
対象	ピルフェニドン併用下で 1199.31 試験を完了し，本治験組入れ時にもピルフェニドンを継続投与している IPF 患者 20 例
投与方法	ニンテダニブ 150 mg を 1 日 2 回経口投与。投与期間は定めておらず，患者の希望による中止や中止基準に合致するまで経口投与する。減量が必要な場合には 100 mg 1 日 2 回投与も可能とした。
評価項目	有効性（主要評価項目；設定なし），安全性
試験結果 （安全性）	平均投与期間は 23.92 カ月（標準偏差：12.25），中央値は 28.64 カ月であった。 有害事象は患者の 100.0%（20/20 例）にみられ，副作用は患者の 75.0%（15/20 例）にみられた。重篤な有害事象は患者の 80.0%（16/20 例）にみられ，その大部分は入院を要した有害事象であった。死亡に至った有害事象は患者の 35.0%（7/20 例）にみられた。 最も多くみられた有害事象は，「胃腸障害」（90.0% [18/20 例]），次いで「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（75.0% [15/20 例]），「感染症および寄生虫症」（75.0% [15/20 例]）で，基本語では「下痢」（65.0% [13/20 例]），「特発性肺線維症（原疾患の悪化，進行及び増悪を含む）」（60.0% [12/20 例]），「悪心」（50.0% [10/20 例]）であった。 最も発現割合が高い重篤な有害事象は，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（70.0% [14/20 例]）で，基本語では「特発性肺線維症」（60.0% [12/20 例]）であった。7 例（35%）に認められた死亡に至った有害事象はいずれも基本語の「特発性肺線維症」であった。 ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した患者は 10.0%（2/20 例）で，5.0%（1/20 例）は基準値上限の 5 倍以上を示したが，Hy's law 基準を満たす患者はいなかった。
試験結果 （まとめ）	ピルフェニドン併用中の日本人 IPF 患者に対するニンテダニブ投与の忍容性が確認できた。ニンテダニブの長期投与の影響と考えられる新たな有害事象は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

<外国人データ>

第Ⅰ相単回投与試験（1199.200 試験）

目的	軽度又は中等度の肝障害（Child Pugh A，B）を有する被験者 ^{注1)} におけるニンテダニブ 100 mg 単回投与 ^{注2)} 時の薬物動態，安全性及び忍容性への影響を健康被験者を対照に検討する
試験デザイン	第Ⅰ相，非盲検，単回投与，並行群間比較試験
対象	軽度肝障害患者（Child Pugh A）8 例，中等度肝障害患者（Child Pugh B）8 例，健康被験者 17 例
投与方法	ニンテダニブ 100 mg を単回経口投与 ^{注2)}
評価項目	ニンテダニブの薬物動態及び安全性
試験結果	健康被験者に比べて軽度肝障害（Child Pugh A）を有する被験者の C_{max} は 2.2 倍（90%信頼区間：1.3～3.7），$AUC_{0-\infty}$ は 2.2 倍（90%信頼区間：1.2～3.8）上昇した。また，中等度肝障害（Child Pugh B）を有する被験者では，健康被験者に比べて C_{max} は 7.6 倍（90%信頼区間：4.4～13.2），$AUC_{0-\infty}$ は 8.7 倍（90%信頼区間：5.7～13.1）上昇した。 有害事象の発現割合は，Child Pugh A 群が 0%（0/8 例），Child Pugh B 群が 37.5%（3/8 例），健康被験者群が 17.6%（3/17 例）であった。Child Pugh B 群にみられた有害事象は，3 例 4 件（悪心 1 件，下痢 1 件，そう痒症 1 件，皮膚刺激 1 件），健康被験者群で 3 例 4 件（悪心 2 件，嘔吐 1 件，頭痛 1 件）であった。すべての有害事象は担当医師により因果関係が否定できないと判定された。高度及び死亡又はその他の重篤な有害事象と判定された事象はなかった。

注 1) 本剤の承認された効能・効果：特発性肺線維症，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患，進行性線維化に伴う間質性肺疾患

注 2) 本剤の承認された用法・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。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

a) 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）（実施中）

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投与時の安全性の検討及び有効性の把握を目的とする。

b) 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）（実施中）

進行性線維化に伴う間質性肺疾患に対する本剤の使用実態下における長期使用での安全性の検討及び適正使用状況の把握を目的とする。

c) 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（終了）

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経口投与時の忍容性及び安全性を検討する。

効能・効果の追加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たものである。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

IPF（特発性肺線維症）

2015 年 8 月の発売と同時に，承認条件として設定された特発性肺線維症患者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）を実施し，2023 年 5 月に全例調査に関する承認条件を満たしたことが確認されたため，以下の承認条件が解除された。

承認条件：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。

< 特定使用成績調査（全例調査） >

目的：特発性肺線維症に対するオフェブ®カプセル 100mg・150mg（以下，本剤）の使用実態下での安全性及び有効性について確認する。

調査対象	特発性肺線維症患者 原則的に，特発性肺線維症患者とは最新の米国胸部疾患学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）／日本呼吸器学会（JRS）／中南米胸部学会（ALAT）ガイドラインに準じて診断された患者とする。
目標症例数	1000 例（安全性解析対象症例として）
調査方法	全例調査方式
調査の実施予定期間	登録期間：本剤の販売開始日から承認条件が解除される日まで*

	調査期間：本剤の販売開始日から 2021 年 6 月 30 日（予定）まで *調査票記入対象症例は、2017 年 10 月 15 日までに本剤の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 日以降に本剤の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。詳細な情報の入手が必要となった場合は調査票の記入を依頼する。
--	---

(7) その他

IPF（特発性肺線維症）

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の安全性の併合解析について、主な結果を示した¹⁵⁾。

(1) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合データにおける患者の内訳及び曝露状況

全体で 1061 例が治験薬の投与を受け、423 例にプラセボ、638 例にニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回が投与された。患者の約 5 分の 1 が治験薬の投与を中止し、中止した患者の割合はニンテダニブ群のほうがわずかに高かった（プラセボ群：18.9% [80/423 例]、ニンテダニブ群：24.5% [156/638 例]）。中止の主な理由は有害事象であった（13.9% [59/423 例] 対 19.9% [127/638 例]）。

2 つの投与群の平均投与期間は同様であり（プラセボ群：10.8 カ月、ニンテダニブ群：10.3 カ月）、患者の大半の投与期間は 6～12 カ月（71.6% [303/423 例] 対 65.4% [417/638 例]）又はこれよりわずかに長い 12～13 カ月（18.9% [80/423 例] 対 20.2% [129/638 例]）であった。用量強度の平均値は両投与群とも 90%を超えていた。ニンテダニブ群の総投与量及び用量強度の平均値はプラセボ群に比べてやや低く、ニンテダニブ群で減量や投与中断をした患者の割合が高かったことを反映している。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける治験薬への曝露

	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
投与期間 [月]	10.83 (2.82)	10.29 (3.37)
用量強度 ^{注 1)} [%]	98.94 (4.47)	93.68 (11.26)
総投与量 ^{注 2)} [g]	97.97 (26.01)	88.60 (31.39)
150 mg 1 日 2 回の投与期間 [月]	10.63 (2.97)	8.87 (4.11)
100 mg 1 日 2 回の投与期間 [月]	3.19 (3.87)	4.38 (3.33)

平均値（標準偏差）

注 1) 用量強度は、試験期間中に実際に投与した薬剤の総量を治験実施計画書に規定する初回用量（150 mg 1 日 2 回）で計画どおりに 52 週間（又は治験中止まで）投与したときの薬剤の量で除して算出した。

注 2) 総投与量は投与期間 [日] に実際の投与量 [g] を乗じて算出した。

日本人部分集団は、全 1061 例のうち 126 例であった。このうち 50 例にプラセボ、76 例にニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回が投与された。患者の約 4 分の 1 が治験薬の投与を中止し、中止した患者の割合はニンテダニブ群のほうがわずかに高かった（プラセボ群：22.0% [11/50 例]、ニンテダニブ群：28.9% [22/76 例]）。中止の主な理由は有害事象であった（18.0% [9/50 例] 対 25.0% [19/76 例]）。これらの傾向は全体集団と同様であった。

日本人部分集団の平均投与期間は、プラセボ群で 10.8 カ月、ニンテダニブ群で 9.8 カ月であった。患者の大半の投与期間は 6～12 カ月（プラセボ群：64.0% [32/50 例]，ニンテダニブ群：73.7% [56/76 例]），又はこれよりわずかに長い 12～13 カ月（28.0% [14/50 例] 対 7.9% [6/76 例]）であった。ニンテダニブ群で用量減量及び治験薬投与の中断が行われた患者の割合が高く，ニンテダニブ群の用量強度はプラセボ群よりもやや低かった（98.4%対 91.8%）。これらの傾向は全体集団と同様であった。

(2) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合データにおける投与中断及び用量変更

第 III 相 1199.32 試験及び 1199.34 試験において，有害事象への対処法として，治験薬投与の中断又は 100 mg 1 日 2 回への減量が許容されていた。有害事象が回復した場合には 150 mg 1 日 2 回投与に増量することが許容されていた。

投与を中断した患者の割合は，プラセボ群（9.9%）に比べてニンテダニブ群（23.7%）で高かった。両投与群とも，大半の患者が 1 回のみの投与中断であった。投与中断の時期は試験期間中一様に分布していた。ニンテダニブ群の投与中断の主な理由は，副作用（68.3%）であった。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける投与中断

	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
1 回以上投与を中断した患者	42 (9.9%)	151 (23.7%)
投与中断の合計回数	45 (100.0%)	199 (100.0%)
投与中断の理由 ^{注)}		
IPF の急性増悪	0 (0.0%)	1 (0.5%)
副作用	14 (31.1%)	136 (68.3%)
副作用以外の有害事象	20 (44.4%)	38 (19.1%)
その他	11 (24.4%)	24 (12.1%)

症例数（発現割合%）又は回数（割合%）

連続 7 日間を超える投与中断のみを症例報告書に報告することとした。

注) 1 例は投与の中断に対して複数の理由があった。

減量した患者の割合は，プラセボ群（3.8%）に比べてニンテダニブ群（27.9%）で高かった。両投与群の減量の主な理由は，副作用であった。減量の発生時期は，試験期間中一様に分布していた。用量減量が行われたプラセボ投与患者 16 例中 7 例及びニンテダニブ投与患者 178 例中 40 例で，150 mg 1 日 2 回への再増量が行われ，これは全投与患者のそれぞれ 1.7%及び 6.3%であった。ニンテダニブ群の患者の約 4 分の 3（76.3% [487/638 例]）が開始用量と同じ 150 mg 1 日 2 回の用量で投与を終了した。これらの患者は，試験期間を通して開始用量を維持した患者と減量後に再増量が行われた患者が含まれる。プラセボ群では，ほぼすべての患者（97.9% [414/423 例]）が開始用量で投与を終了した。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける減量及び再増量

	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
1 回以上減量した患者	16 (3.8%)	178 (27.9%)
1 回以上 150 mg 1 日 2 回に再増量した患者	7 (1.7%)	40 (6.3%)
減量の合計回数	16 (100.0%)	195 (100.0%)
減量の理由 ^{注)}		
IPF の急性増悪	0 (0.0%)	0 (0.0%)
副作用	14 (87.5%)	187 (95.9%)
副作用以外の有害事象	2 (12.5%)	6 (3.1%)
その他	0 (0.0%)	2 (1.0%)

症例数（発現割合%）又は回数（割合%）

注）1 例は減量に対して複数の理由があった。

日本人部分集団での投与を中断した患者の割合は、プラセボ群で 16.0% (8/50 例)、ニンテダニブ群で 28.9% (22/76 例) であった。両投与群とも、大半の患者で 1 回のみの投与中断であった。ニンテダニブ群の投与中断の主な理由は副作用であり（中断した患者の 75.0% [27/36 例]）、これらの傾向は全体集団と同様であった。

また、プラセボ群の 2.0% (1/50 例) で用量減量が行われ、減量はこれらすべての患者で 1 回であった。ニンテダニブ群では 32.9% (25/76 例) で用量減量が行われ、患者の多く (25.0% [19/76 例]) で減量は 1 回のみであった。ニンテダニブ群の減量の主な理由は副作用であり（減量した患者の 90.9% [30/33 例]）、これらの傾向は全体集団と同様であった。減量が行われたプラセボ群の 1 例中 0 例及びニンテダニブ群の 25 例中 11 例で、150 mg 1 日 2 回への再増量が行われた。これは全日本人部分集団のそれぞれ 0.0% (0/50 例) 及び 14.5% (11/76 例) であった。ニンテダニブ群の患者の約 4 分の 3 (75.0% [57/76 例]) が開始用量と同じ 150 mg 1 日 2 回の用量で投与を終了した。これは、試験期間を通じて開始用量を維持した患者と減量後に再増量が行われた患者が含まれる。プラセボ群では、ほぼすべての患者 (98.0% [49/50 例]) が開始用量で治験薬投与を終了した。これらの傾向は全体集団と同様であった。

(3) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合データにおける有害事象の要約

大部分の患者に 1 件以上の有害事象がみられ、発現割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で高かった（プラセボ群：89.6%，ニンテダニブ群：95.5%）。副作用の発現割合はニンテダニブ群で高く（28.4%対 71.3%）、投与中止に至った有害事象の発現割合も、プラセボ群に比べてニンテダニブ群で高かった（13.0%対 19.3%）。重篤な有害事象の発現割合は両投与群で均衡していたが、死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった（7.3%対 5.8%）。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける有害事象の要約

	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
有害事象	379 (89.6%)	609 (95.5%)
高度の有害事象	99 (23.4%)	174 (27.3%)
副作用	120 (28.4%)	455 (71.3%)
投与中止に至った有害事象	55 (13.0%)	123 (19.3%)
重篤な有害事象	127 (30.0%)	194 (30.4%)
死亡に至った有害事象	31 (7.3%)	37 (5.8%)

症例数（発現割合%）

日本人部分集団では大半で 1 件以上の有害事象がみられ（プラセボ群：94.0% [47/50 例]，ニンテダニブ群：98.7% [75/76 例]），副作用の発現割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群が高かった（36.0% [18/50 例] 対 86.8% [66/76 例]）。投与中止に至った有害事象の発現割合もプラセボ群に比べてニンテダニブ群で高かった（18.0% [9/50 例] 対 25.0% [19/76 例]）。重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であり（42.0% [21/50 例] 対 43.4% [33/76 例]），死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった（6.0% [3/50 例] 対 1.3% [1/76 例]）。

(4) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合データにおける投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（13.0%）に比べてニンテダニブ群（19.3%）で高かった。ニンテダニブ群で投与中止に至った主な有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」に属するものであり，プラセボ群では器官別大分類の「呼吸器，胸郭および縦隔障害」に属する有害事象が投与中止の主な理由であった。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおいて基本語で 2%以上の患者にみられた投与中止に至った有害事象

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
投与中止に至った有害事象	55 (13.0%)	123 (19.3%)
胃腸障害	5 (1.2%)	47 (7.4%)
下痢	1 (0.2%)	28 (4.4%)
悪心	0 (0.0%)	13 (2.0%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	28 (6.6%)	20 (3.1%)
特発性肺線維症 ^{注)}	21 (5.0%)	13 (2.0%)

症例数（発現割合%）

注) 原疾患の悪化，進行及び増悪を含む

日本人部分集団において治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群よりもニンテダニブ群で高かった（プラセボ群：18.0% [9/50 例]，ニンテダニブ群 25.0% [19/76 例]）。投与中止に至った有害事象のうち，ニンテダニブ群での発現割合がプラセボ群よりも 5%以上高か

った有害事象は、器官別大分類にみると「代謝および栄養障害」(0.0% [0/50 例] 対 5.3% [4/76 例]) で、主な基本語は「食欲減退」であった。プラセボ群では器官別大分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が投与中止の主な理由であり、プラセボ群に比べて、ニンテダニブ群で低かった (16.0% [8/50 例] 対 2.6% [2/76 例])。

(5) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1199.32 試験及び 1199.34 試験) の併合データにおける永続的な減量に至った有害事象

永続的な減量に至った有害事象の発現割合はプラセボ群で 0.5%、ニンテダニブ群で 15.8%であった。器官別大分類にみてニンテダニブ群で減量に至った主な有害事象は「胃腸障害」で、最も多かった基本語は「下痢」であった。ニンテダニブ群でみられた減量に至ったその他の有害事象は、肝機能の異常に関連するもので、これらは器官別大分類の「臨床検査」(1.9% [12/638 例]) や「肝胆道系障害」(0.9% [6/638 例]) として報告された。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおいて基本語で 1%を超える患者にみられた永続的な減量に至った有害事象

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
永続的な減量に至った有害事象	2 (0.5%)	101 (15.8%)
胃腸障害	0 (0.0%)	82 (12.9%)
下痢	0 (0.0%)	68 (10.7%)
悪心	0 (0.0%)	11 (1.7%)
嘔吐	0 (0.0%)	7 (1.1%)

症例数 (発現割合%)

日本人部分集団において永続的な減量に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 0.0% (0/50 例)、ニンテダニブ群で 13.2% (10/76 例) であった。ニンテダニブ群で減量に至った有害事象のうち最も発現割合が高かった基本語は「下痢」(7.9% [6/76 例]) であり、その他「肝機能異常」(3.9% [3/76 例]) 及び「食欲減退」(1.3% [1/76 例]) であった。

(6) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1199.32 試験及び 1199.34 試験) の併合データにおける重篤な有害事象

重篤な有害事象 (死亡に至った有害事象を含む) の発現割合は、両投与群で同程度だった (プラセボ群 : 30.0%, ニンテダニブ群 : 30.4%)。プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった器官別大分類は、「胃腸障害」(1.7% [7/423 例] 対 3.0% [19/638 例]), 「臨床検査」(0.5% [2/423 例] 対 1.3% [8/638 例]), 「筋骨格系および結合組織障害」(0.9% [4/423 例] 対 1.3% [8/638 例]), 「肝胆道系障害」(0.2% [1/423 例] 対 1.1% [7/638 例]) であった。基本語別で最も多くみられた重篤な有害事象は「特発性肺線維症」でプラセボ群に多かった (9.2% 対 6.6%)。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおいて基本語で 2%を超える患者にみられた重篤な有害事象

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
重篤な有害事象	127 (30.0%)	194 (30.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61 (14.4%)	77 (12.1%)
特発性肺線維症 ^{注)}	39 (9.2%)	42 (6.6%)
肺高血圧症	9 (2.1%)	11 (1.7%)
感染症および寄生虫症	36 (8.5%)	54 (8.5%)
肺炎	16 (3.8%)	23 (3.6%)

症例数（発現割合%）

注）原疾患の悪化、進行及び増悪を含む

日本人部分集団でみられた重篤な有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった（プラセボ群：42.0% [21/50 例]，ニンテダニブ群：43.4% [33/76 例]）。最も多く報告された器官別大分類は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（28.0% [14/50 例] 対 17.1% [13/76 例]），「感染症および寄生虫症」（14.0% [7/50 例] 対 13.2% [10/76 例]），「良性、悪性および詳細不明の新生物」（2.0% [1/50 例] 対 7.9% [6/76 例]）であった。「良性、悪性および詳細不明の新生物」の発現割合に数値的な不均衡がみられたことを除き，日本人部分集団でみられた重篤な有害事象は全体集団と類似していた。全体集団での「良性、悪性および詳細不明の新生物」の発現割合はプラセボ群 3.5% (15/423 例)，ニンテダニブ群 2.8% (18/638 例) であった。

(7) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合データにおける死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった（プラセボ群：7.3%，ニンテダニブ群：5.8%）。これは主に器官別大分類の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（5.2%対 3.6%）及び「心臓障害」（1.4%対 0.5%）の両群の発現割合の差に起因する。基本語別で最も多くみられた死亡に至った有害事象は「特発性肺線維症」で，その発現割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった（3.8%対 2.8%）。

死亡に至った有害事象のうち，器官別大分類の「良性、悪性及び詳細不明の新生物」は，ニンテダニブ群の 5 例（0.8%）にみられたが，プラセボ群にはみられなかった。これらの患者のうちベースラインで新生物に関連する報告はなかった。いずれの患者も，副作用とは判断されていない。5 例のうち 3 例は肺癌であった。3 例はいずれもベースライン時点で喫煙者であった。

留意すべき点として，併合データの患者全体の 10.6% (112/1061 例)（プラセボ群：11.6% [49/423 例]，ニンテダニブ群：9.9% [63/638 例]）で，器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物」に属する疾患がベースライン時に報告されていた。器官別大分類の「良性、悪性および詳細不明の新生物」に分類される有害事象の全体的な発現割合は，プラセボ群に比べニンテダニブ群で低かった（4.3% [18/423 例] 対 3.6% [23/638 例]）。また，この器官別大分類に属する重篤な有害事象の発現割合もプラセボ群に比べニンテダニブ群で低かった（3.5% [15/423 例] 対 2.8% [18/638 例]）。

IPF 患者では、癌（特に、肺癌）の発現率が高いことが知られている。ニンテダニブの作用機序を考えると、ニンテダニブが肺癌患者の腫瘍増殖を促進する可能性は低いと考えられ、また、肺癌の自然経過を考慮すれば、ニンテダニブ群で観察された死亡に至った新生物は、ランダム化の時点で患者に潜在していた可能性が高い。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおいて基本語で 2 例以上にみられた死亡に至った有害事象

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
死亡に至った有害事象	31 (7.3%)	37 (5.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (5.2%)	23 (3.6%)
特発性肺線維症 ^{注)}	16 (3.8%)	18 (2.8%)
呼吸不全	2 (0.5%)	2 (0.3%)
感染症および寄生虫症	6 (1.4%)	7 (1.1%)
肺炎	2 (0.5%)	5 (0.8%)
気道感染	2 (0.5%)	1 (0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0%)	5 (0.8%)
肺の悪性新生物	0 (0.0%)	2 (0.3%)
心臓障害	6 (1.4%)	3 (0.5%)
心筋梗塞	1 (0.2%)	2 (0.3%)
心停止	2 (0.5%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合）

注）原疾患の悪化、進行及び増悪を含む

日本人部分集団で死亡に至った有害事象はすべて、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（プラセボ群：6.0% [3/50 例]，ニンテダニブ群：1.3% [1/76 例]）であった。すべて副作用とは判断されなかった。

(8) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合データにおける主な有害事象

1) 下痢

下痢の発現割合は、プラセボ群が 18.4% (78/423 例)，ニンテダニブ群が 62.4% (398/638 例) であった。下痢のほとんどが軽度又は中等度であった。これらのうちの大部分は副作用であった（プラセボ群：59.0%，ニンテダニブ群：85.7%）。下痢がみられた患者のうちニンテダニブ群の 4 分の 3 以上 (78.6%) は治験薬の永続的な減量又は中止を必要としなかった。14.3%に永続的な減量がみられたが、中止した患者の割合は低かった。重篤な有害事象として報告された下痢は少なく (1.3%対 0.5%)，死亡に至った下痢の報告はなかった。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける下痢の要約

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
少なくとも 1 回以上の下痢を発現した患者 ^{注 1)}	78 (100.0%)	398 (100.0%)
重症度		
軽度	60 (76.9%)	226 (56.8%)
中等度	16 (20.5%)	150 (37.7%)
高度 (重度)	2 (2.6%)	21 (5.3%)
副作用 ^{注 2)}	46 (59.0%)	341 (85.7%)
治験薬の処置		
減量又は投与中止せず ^{注 3)}	77 (98.7%)	313 (78.6%)
永続的な減量	0 (0.0%)	57 (14.3%)
永続的な投与中止	1 (1.3%)	28 (7.0%)
重篤な下痢	1 (1.3%)	2 (0.5%)
死亡に至った下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)
入院を要した下痢	1 (1.3%)	2 (0.5%)

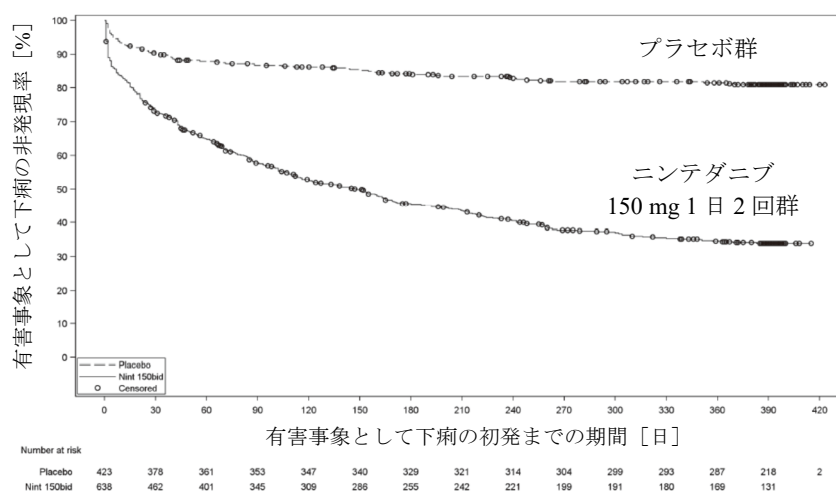
症例数 (発現割合%)

注 1) 基本語「下痢」が報告された患者

注 2) ニンテダニブ群の 1 例 (0.3%) は因果関係が不明

注 3) 治療の中断及び一時的な減量を含む

ニンテダニブ群で下痢がみられた患者のうち 44.0% (175/398 例) は投与開始から 1 カ月以内に下痢の初発がみられた。投与開始から 3 カ月以内に初発がみられた患者の割合は 67.1%であった。ニンテダニブ群の下痢の初発までの期間の中央値は 148 日であった。



1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける下痢の初発までの期間

日本人部分集団での下痢の発現割合は、プラセボ群が 18.0% (9/50 例)、ニンテダニブ群が 75.0% (57/76 例) であった。下痢はすべて軽度又は中等度で、高度（重度）の下痢はみられなかった。このうちプラセボ群の 55.6% (5/9 例) 及びニンテダニブ群の 89.5% (51/57 例) で副作用と判断された。下痢がみられた患者のうちニンテダニブ群の 8.8% (5/57 例) で治験薬の永続的な減量が行われたが、中止した患者の割合は 3.5% (2/57 例) と低かった。重篤な有害事象として報告された下痢はなかった。

ニンテダニブ群で下痢がみられた患者のうち 45.6% (26/57 例) で投与開始から 1 カ月以内に下痢の初発がみられた。投与開始から 3 カ月以内に下痢の初発がみられた患者の割合は 61.4% であった。ニンテダニブ群の下痢の初発までの期間の中央値は 102 日間であったが、プラセボ群では推定不能であった。

2) 悪心

悪心の発現割合は、プラセボ群が 6.6% (28/423 例)、ニンテダニブ群が 24.5% (156/638 例) であった。悪心の大半は軽度又は中等度であった。このうち副作用と判断された悪心はプラセボ群が 67.9%、ニンテダニブ群が 78.2% であった。悪心に対して治療が行われた患者の割合は低かった。悪心がみられた患者のうちニンテダニブ群の 5.1% で治験薬の永続的な減量を行い、治験薬の投与中止は 8.3% であった。重篤な有害事象として報告された悪心はなかった。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける悪心の要約

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
少なくとも 1 回以上の悪心を発現した患者 ^{注 1)}	28 (100.0%)	156 (100.0%)
重症度		
軽度	26 (92.9%)	116 (74.4%)
中等度	2 (7.1%)	38 (24.4%)
高度	0 (0.0%)	2 (1.3%)
副作用	19 (67.9%)	122 (78.2%)
治験薬の処置		
減量又は投与中止せず ^{注 2)}	28 (100.0%)	135 (86.5%)
永続的な減量	0 (0.0%)	8 (5.1%)
永続的な投与中止	0 (0.0%)	13 (8.3%)
重篤な悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)
死亡に至った悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)
入院を要した悪心	0 (0.0%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%）

注 1) 基本語「悪心」が報告された患者

注 2) 治療の中断及び一時的な減量を含む

ニンテダニブ群で悪心を認めた患者のうち 60.9% (95/156 例) で、投与開始から 1 カ月以内に悪心の初発がみられた。悪心の初発までの期間の中央値は推定不能であった。

3) 嘔吐

嘔吐の発現割合は、プラセボ群が 2.6% (11/423 例)、ニンテダニブ群が 11.6% (74/638 例) であった。嘔吐の大半は軽度又は中等度であった。このうち副作用と判断された嘔吐は、プラセボ群が 45.5%、ニンテダニブ群が 60.8% であった。ニンテダニブ群の患者の大半が未処置で投与を継続した。嘔吐がみられた患者のうちニンテダニブ群の 6.8% が治験薬の永続的な減量を行い、治験薬の投与中止は 6.8% であった。ニンテダニブ群の 1 例にみられた嘔吐は入院に至り、重篤な有害事象として報告された。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける嘔吐の要約

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
少なくとも 1 回以上の嘔吐を発現した患者 ^{注 1)}	11 (100.0%)	74 (100.0%)
重症度		
軽度	9 (81.8%)	49 (66.2%)
中等度	2 (18.2%)	21 (28.4%)
高度	0 (0.0%)	4 (5.4%)
副作用	5 (45.5%)	45 (60.8%)
治験薬の処置		
減量又は投与中止せず ^{注 2)}	11 (100.0%)	64 (86.5%)
永続的な減量	0 (0.0%)	5 (6.8%)
永続的な投与中止	0 (0.0%)	5 (6.8%)
重篤な嘔吐	0 (0.0%)	1 (1.4%)
死亡に至った嘔吐	0 (0.0%)	0 (0.0%)
入院を要した嘔吐	0 (0.0%)	1 (1.4%)

症例数（発現割合%）

注 1) 基本語「嘔吐」が報告された患者

注 2) 治療の中断及び一時的な減量を含む

ニンテダニブ群で嘔吐がみられた患者の約半数（47.3% [35/74 例]）で投与開始から 1 カ月以内に嘔吐の初発がみられた。投与開始から 3 カ月以内に嘔吐の初発がみられた患者の割合は 74.3% であった。嘔吐の初発までの期間の中央値は推定不能であった。

4) 食欲減退

食欲減退の発現割合は、プラセボ群が 5.7% (24/423 例)、ニンテダニブ群が 10.7% (68/638 例) であった。ニンテダニブ群でみられた食欲減退はすべて軽度又は中等度であった。そのうち副作用と判断された食欲減退は、プラセボ群が 54.2%、ニンテダニブ群が 79.4% であった。食欲減退がみられた患者のうちニンテダニブ群の 5.9% で治験薬の永続的な減量を行い、治験薬の投与中止は 13.2% であった。ニンテダニブ群の 1 例にみられた食欲減退は重篤な有害事象として報告された。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける食欲減退の要約

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
少なくとも 1 回以上の食欲減退を発現した患者 ^{注 1)}	24 (100.0%)	68 (100.0%)
重症度		
軽度	20 (83.3%)	47 (69.1%)
中等度	3 (12.5%)	21 (30.9%)
高度	1 (4.2%)	0 (0.0%)
副作用	13 (54.2%)	54 (79.4%)
治験薬の処置		
減量又は投与中止せず ^{注 2)}	23 (95.8%)	55 (80.9%)
永続的な減量	0 (0.0%)	4 (5.9%)
永続的な投与中止	1 (4.2%)	9 (13.2%)
重篤な食欲減退	1 (4.2%)	1 (1.5%)
死亡に至った食欲減退	0 (0.0%)	0 (0.0%)
入院を要した食欲減退	1 (4.2%)	1 (1.5%)

症例数（発現割合）

注 1) 基本語「食欲減退」が報告された患者

注 2) 治療の中断及び一時的な減量を含む

ニンテダニブ群で食欲減退がみられた患者のうち、36.8%（25/68 例）で投与開始後 1 カ月以内に食欲減退の初発がみられ、投与開始後 6 カ月以内に食欲減退の初発がみられた患者の割合は 75.0%（51/68 例）であった。

5) 体重減少

体重減少の発現割合は、プラセボ群が 3.5%（15/423 例）、ニンテダニブ群が 9.7%（62/638 例）であった。このうち副作用と判断された体重減少は、プラセボ群が 33.3%、ニンテダニブ群が 58.1%であった。体重減少がみられた患者のうちニンテダニブ群の 4.8%で治験薬の永続的な減量を行い、治験薬の投与中止は 9.7%であった。ニンテダニブ群の 1 例が入院し、重篤な有害事象と判定された。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける体重減少の要約

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
少なくとも 1 回以上の体重減少を発現した患者 ^{注 1)}	15 (100.0%)	62 (100.0%)
重症度		
軽度	8 (53.3%)	39 (62.9%)
中等度	7 (46.7%)	22 (35.5%)
高度	0 (0.0%)	1 (1.6%)
副作用	5 (33.3%)	36 (58.1%)
治験薬の処置		
減量又は投与中止せず ^{注 2)}	13 (86.7%)	53 (85.5%)
永続的な減量	1 (6.7%)	3 (4.8%)
永続的な投与中止	1 (6.7%)	6 (9.7%)
重篤な体重減少	1 (6.7%)	1 (1.6%)
死亡に至った体重減少	0 (0.0%)	0 (0.0%)
入院を要した体重減少	0 (0.0%)	1 (1.6%)

症例数（発現割合）

注 1) 基本語「体重減少」が報告された患者

注 2) 治療の中断及び一時的な減量を含む

体重減少の初発は経時的にみて一様に分布しているようであった。体重減少の初発までの期間の中央値は推定不能であった。体重の減少はプラセボ群よりニンテダニブ群で顕著であり、52 週間投与後のベースラインからの平均変化量（中央値）はプラセボ群で-1.4 (-1.0) kg、ニンテダニブ群で-3.1 (-2.8) kg であった。

6) 肝機能検査値及びビリルビン値

ベースライン時に正常値であった肝機能検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]、アルカリホスファターゼ [ALP]、 γ -GTP）及び総ビリルビンが投与期間中に基準範囲を超えた患者の割合は、プラセボ群よりニンテダニブ群のほうが多かった。患者の大半は、投与終了時までには正常化した（すなわち、基準範囲内の値に戻った）が ALT（プラセボ群：3.4%、ニンテダニブ群：4.4%）、AST（1.7%対 5.0%）、ALP（2.7%対 3.4%）及び γ -GTP（4.9%対 14.1%）の投与後最終の値について、基準範囲を超えていた患者の割合はプラセボ群よりニンテダニブ群のほうが多かった。

ニンテダニブ群には Hy's law が疑われる患者（ALT 及び／又は AST が正常上限値の 3 倍以上並びに ALT 及び／又は AST の増加から 30 日以内にビリルビンが正常上限値の 2 倍以上）はみられなかった。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおいてベースライン時に基準範囲内にあった肝酵素及び総ビリルビン値が投与期間中及び投与終了時に基準範囲を超えて変化した患者

	ベースライン時に正常値			
	投与期間中に基準範囲を超えた患者		投与終了時に基準範囲を超えた患者	
	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
ALT	30/416 (7.2%)	169/620 (27.3%)	14/416 (3.4%)	27/620 (4.4%)
AST	22/418 (5.3%)	134/625 (21.4%)	7/418 (1.7%)	31/625 (5.0%)
ALP	28/412 (6.8%)	94/615 (15.3%)	11/412 (2.7%)	21/615 (3.4%)
γ-GTP	40/386 (10.4%)	225/574 (39.2%)	19/386 (4.9%)	81/574 (14.1%)
総ビリルビン	22/413 (5.3%)	48/621 (7.7%)	8/413 (1.9%)	13/621 (2.1%)

症例数/ベースライン時に基準範囲内であった患者数（発現割合%）

パーセンテージはベースライン時に各パラメータが基準範囲内であった患者数に基づく。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおいて肝酵素又はビリルビンの正常値上限の倍数でのカテゴリー解析

	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
ALT 最大値		
≥3 ULN	3 (0.7%)	28 (4.4%)
≥5 ULN	0 (0.0%)	10 (1.6%)
≥8 ULN	0 (0.0%)	4 (0.6%)
AST 最大値		
≥3 ULN	1 (0.2%)	21 (3.3%)
≥5 ULN	1 (0.2%)	8 (1.3%)
≥8 ULN	1 (0.2%)	4 (0.6%)
AST 及び／又は ALT 最大値		
≥3 ULN	3 (0.7%)	32 (5.0%)
≥5 ULN	1 (0.2%)	14 (2.2%)
≥8 ULN	1 (0.2%)	5 (0.8%)
総ビリルビン最大値≥2 ULN	2 (0.5%)	3 (0.5%)
ALT 及び／又は AST ≥3 ULN, ビリルビン≥2 ULN	1 (0.2%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ULN：正常値上限

総ビリルビン増加は AST 又は ALT の増加から 30 日以内の発現とした。

ALT 及び／又は AST が正常上限値の 3 倍以上を示した患者数（ニンテダニブ群では 32 例）が少なかったため、初発までの期間の中央値を計算することはできなかったが、特定の時点に集中することなく長期にわたって均等にあらわれる傾向であった。ニンテダニブ群で ALT 及び／又は AST が正常上限値の 5 倍以上の上昇がみられた患者は 14 例（2.2%）であった。上昇の時点は経時的に均等に分布していた。

日本人部分集団において、ベースライン時に正常値であった肝機能検査値（ALT，AST，ALP，γ-GTP）及び総ビリルビンが投与期間中に基準範囲を超えた患者の割合は、プラセボ群よりニンテ

ダニブ群のほうが多かった。患者の大半は、投与終了時までには正常化した（すなわち、基準範囲内の値に戻った）が、AST（プラセボ群：4.0% [2/50 例]，ニンテダニブ群：6.9% [5/72 例]）及び γ -GTP（6.8% [3/44 例] 対 21.7% [15/69 例]）において、最終検査値が基準範囲を超えた患者の割合はプラセボ群よりニンテダニブ群のほうが多かった。

日本人部分集団での肝酵素又はビリルビンの正常値上限の倍数でのカテゴリ別解析で、肝機能上昇を示す患者の割合及びその程度は全体集団と日本人部分集団で同様であった。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける日本人部分集団でのベースライン時に基準範囲内にあった肝酵素及び総ビリルビン値が投与期間中に基準範囲を超えて変化した患者

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
ALT	4/50 (8.0%)	30/71 (42.3%)
AST	4/50 (8.0%)	26/72 (36.1%)
ALP	5/50 (10.0%)	19/72 (26.4%)
γ -GTP	5/44 (11.4%)	37/69 (53.6%)
総ビリルビン	0/50 (0.0%)	2/73 (2.7%)

症例数/ベースライン時に基準範囲内であった患者数（発現割合%）

パーセンテージはベースライン時に各パラメータが基準範囲内であった患者数に基づく。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおける日本人部分集団での肝酵素又はビリルビンの正常値上限の倍数カテゴリでの解析

	プラセボ群 (N=50)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=76)
ALT 最大値		
≥3 ULN	0 (0.0%)	4 (5.3%)
≥5 ULN	0 (0.0%)	2 (2.6%)
≥8 ULN	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AST 最大値		
≥3 ULN	0 (0.0%)	4 (5.3%)
≥5 ULN	0 (0.0%)	1 (1.3%)
≥8 ULN	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AST 及び／又は ALT 最大値		
≥3 ULN	0 (0.0%)	5 (6.6%)
≥5 ULN	0 (0.0%)	3 (3.9%)
≥8 ULN	0 (0.0%)	0 (0.0%)
総ビリルビン最大値≥2 ULN	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ALT 及び／又は AST ≥3 ULN, ビリルビン≥2 ULN 及び ALP < 2 ULN	0 (0.0%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ULN：正常値上限

総ビリルビン増加は AST 又は ALT の上昇から 30 日以内の発現とした。

(9) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合データにおける注目すべき有害事象

有害事象に関する標準的な解析を補完するものとして、MedDRA 標準検索式（SMQ）^{注）} 及び特別検索カテゴリー（SSC）を用いあらかじめ定めた「注目すべき有害事象（AESI）」への分類を行った。SSC は MedDRA 基本語をグループ化して作成した。AESI による解析では、MedDRA の基本語レベルでの細分化による見落としや過小評価を避けることにより、関心のある副作用の特性をより包括的に明らかにすることができる。AESI の解析では、ニンテダニブの可能性のある副作用、VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤の潜在的なクラスエフェクト、及びその他の関心のもたれる有害事象（心イベントなど）に焦点をあてた。

1) 肝酵素上昇及び肝臓関連臨床検査

AESI として集計した「肝酵素上昇（SSC）」はプラセボ群よりニンテダニブ群で多くみられた（プラセボ群：2.6% [11/423 例]，ニンテダニブ群：13.6% [87/638 例]）。この差は、 γ -GTP，ALT，AST，ALP の増加と関連する様々な基本語によるものであった。投与群間に大きな差（>2%）がみられたのは「 γ -GTP 増加」（1.4% [6/423 例] 対 3.8% [24/638 例]），「肝酵素上昇」（0.5% [2/423 例] 対 3.3% [21/638 例]），「ALT 増加」（0.2% [1/423 例] 対 3.1% [20/638 例]），「肝機能異常」（0.2% [1/423 例] 対 2.7% [17/638 例]）及び「AST 増加」（0.2% [1/423 例] 対 2.5% [16/638 例]）であった。重篤な「肝酵素上昇（SSC）」の発現割合は低かった（0.2% [1/423 例] 対 0.6% [4/638 例]）。

AESI に分類される「肝臓関連臨床検査（SMQ）」は、それぞれの SMQ 別に定義した。「肝臓関連臨床検査（SMQ）」には「肝酵素上昇（SSC）」及び肝機能障害と関連する一般用語も含まれる。重篤な「肝臓関連臨床検査（SMQ）」は、ニンテダニブ群の 0.6%（4/638 例）にみられ、プラセボ群では 0.2%（1/423 例）であった。

注） MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）は、ある定義された医学的状態又は関心のある領域に関連する MedDRA 用語のグループで、通常は基本語レベルで構成される。SMQ の目的は、関連する可能性のある個別症例安全性報告の特定と検索を支援することにある。含まれる用語は、徴候、症状、診断、症候群、身体所見、臨床検査データ、その他の生理学的検査データなどに関連する。SMQ に示される下層語は SMQ で使用される基本語にリンクするもののみであり、他の下層語はすべて除外される。

2) 血栓塞栓症

「塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓（VTE）」及び「動脈の塞栓および血栓（ATE）」は SMQ に基づいて、AESI として解析した。なお、「VTE（SMQ）」と「ATE（SMQ）」は「塞栓および血栓（SMQ）」の下位に含まれる。

「塞栓および血栓（SMQ）」は、プラセボ群よりニンテダニブ群で多くみられ（プラセボ群：2.4% [10/423 例]，ニンテダニブ群：3.8% [24/638 例]），ほとんどの場合は重篤な有害事象として報告された（2.4% [10/423 例] 対 3.1% [20/638 例]）。

「VTE（SMQ）」の有害事象の発現割合は投与群間で同様であった（1.2% [5/423 例] 対 1.1% [7/638 例]）。一方、重篤な有害事象の発現割合はニンテダニブ群よりプラセボ群のほうが高かった（1.2% [5/423 例] 対 0.9% [6/638 例]）。

「ATE（SMQ）」の報告はまれであったが、発現割合は有害事象（0.7% [3/423 例] 対 2.5% [16/638 例]）又は重篤な有害事象（0.7% [3/423 例] 対 2.0% [13/638 例]）のいずれにおいてもニンテダニブ群のほうが高かった。投与群間の差は主に基本語の「心筋梗塞」（0.5% [2/423 例] 対 1.1% [7/638 例]）及び「急性心筋梗塞」（0% 対 0.5% [3/638 例]）によるものであった。副作用と判断された「ATE（SMQ）」はニンテダニブ群の 0.5%（3/638 例）に認められた。

ニンテダニブ群で有害事象として心筋梗塞がみられた患者 10 例中 9 例にはベースラインにおいて関連する疾患が認められていた。プラセボ群の 1 例及びニンテダニブ群の 2 例で死亡に至った心筋梗塞がみられ、ニンテダニブ群の 2 例にみられた有害事象は副作用と判断された。

これらの所見を解明するため、器官別大分類である「心臓障害」及び SMQ に基づく「虚血性心疾患（SMQ）」を対象に評価を行った。「虚血性心疾患（SMQ）」には、「心筋梗塞（SMQ）」及び「他の虚血性心疾患（SMQ）」が含まれる。「心臓障害」及び「虚血性心疾患（SMQ）」の発現割合は、投与群間で均衡していた。「他の虚血性心疾患（SMQ）」の発現割合は、ニンテダニブ群に比べてプラセボ群が高かった。「他の虚血性心疾患（SMQ）」に分類された基本語は「狭心症」（プラセボ群 5 例，ニンテダニブ群 2 例），「冠動脈形成」（0 例 対 1 例），「冠動脈ステント挿入」（0 例 対 1 例），「冠動脈疾患」（3 例 対 5 例），「冠動脈狭窄」（3 例 対 2 例），「心電図 ST 部分下降」（0 例 対 1 例），「心筋虚血」（3 例 対 0 例）であった。「心筋梗塞（SMQ）」の発現割合は、全有害事象（プラセボ群 1.2%，ニンテダニブ群 2.7%）及び重篤な有害事象（0.5% 対 1.7%）のいずれもニンテダニブ群のほうが高かったが、死亡に至った有害事象では不均衡はみられなかった（0.5% 対 0.3%）。

「心筋梗塞（SMQ）」に分類された基本語は、「急性心筋梗塞」（0 例 対 3 例），「心筋梗塞」（2 例 対 7 例），「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」（3 例 対 5 例），「冠動脈閉塞」（0 例 対 1 例），「心電図異常 Q 波」（0 例 対 1 例）であった。

1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データにおいて心臓障害及び虚血性心疾患がみられた患者

	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
心臓障害 (SOC)		
有害事象	45 (10.6%)	64 (10.0%)
重篤な有害事象	23 (5.4%)	32 (5.0%)
致死的な有害事象	6 (1.4%)	3 (0.5%)
虚血性心疾患 (SMQ) ^{注)}		
有害事象	17 (4.0%)	27 (4.2%)
重篤な有害事象	10 (2.4%)	15 (2.4%)
致死的な有害事象	2 (0.5%)	2 (0.3%)
心筋梗塞 (SMQ)		
有害事象	5 (1.2%)	17 (2.7%)
重篤な有害事象	2 (0.5%)	11 (1.7%)
致死的な有害事象	1 (0.2%)	2 (0.3%)
他の虚血性心疾患 (SMQ)		
有害事象	13 (3.1%)	11 (1.7%)
重篤な有害事象	8 (1.9%)	5 (0.8%)
致死的な有害事象	1 (0.2%)	0 (0.0%)

症例数 (発現割合%)

注) 「心筋梗塞 (SMQ)」及び「他の虚血性心疾患 (SMQ)」が含まれる

3) 消化管の穿孔

ニンテダニブの作用機序に基づくと、ニンテダニブ群の患者には消化管の穿孔のリスクが増大する可能性がある。「消化管の穿孔 (SMQ)」はニンテダニブ群の 0.3% (2/638 例) で報告された。これらの患者で報告された基本語は、「腹膜膿瘍」及び「穿孔性十二指腸潰瘍／腹膜炎」であった。すべての患者が重篤な有害事象と報告された。ニンテダニブ群で副作用と判断された「消化管の穿孔 (SMQ)」は 0.2% (1/638 例) であった。プラセボ群に「消化管の穿孔 (SMQ)」の報告はなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{21,22)}

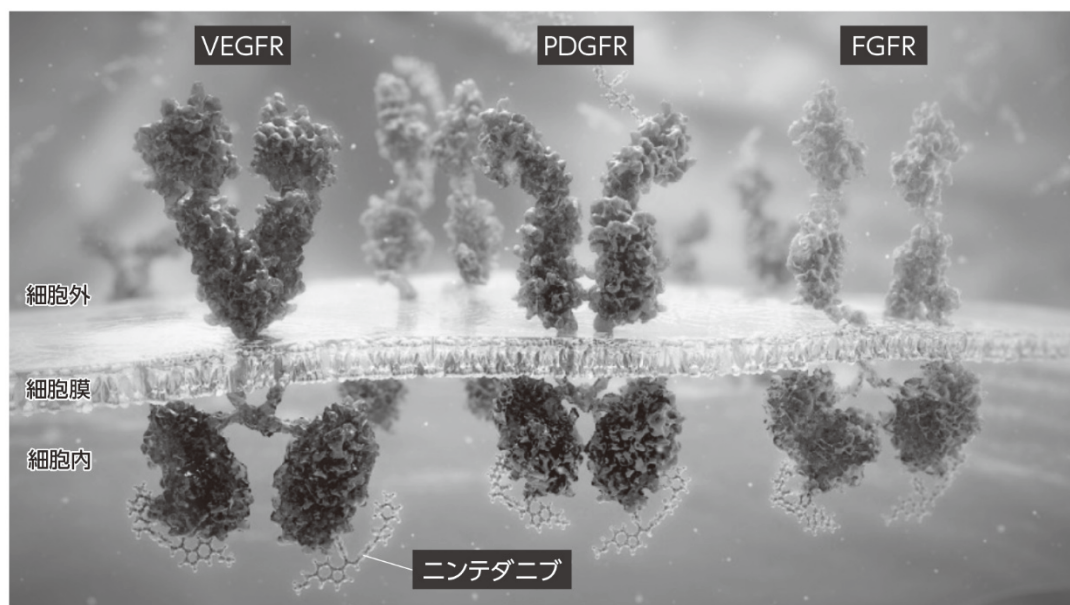
ニンテダニブはインドリノン誘導体であり、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α , β 及び線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 1, 2, 3 及び血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) の各受容体において、アデノシン 5'-三リン酸 (ATP) 結合ポケットを可逆的に占拠する低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、特発性肺線維症 (IPF)、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 (SSc-ILD) 及び進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD) の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する^{23,24)}。

IPF などの線維症においては、細胞外基質蛋白質を産生する線維芽細胞が正常な制御を受けずに増殖し、筋線維芽細胞に分化する。これらの細胞は IPF の発症及び進行を促進する特徴的な細胞と考えられており、線維芽細胞の増殖、遊走及び形質転換には血小板由来増殖因子 (PDGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF) など複数の増殖因子に関与すると考えられている。

SSc-ILD 及び PF-ILD は、根本的な病態生理学的線維化進行機序において、IPF との類似がみられる。個々の疾患では発症の引き金となる因子及び増悪因子は異なっているが、いずれの疾患においても、線維芽細胞の活性化、遊走及び増殖、並びに過剰な細胞外マトリックス沈着を伴う筋線維芽細胞の集積がみられ、これらは肺の線維化に共通してみられる自己継続的反応による最終経路である。

ニンテダニブは、ヒト末梢血単核球 (PBMC) 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た^{25,26)}。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 IPF 患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、トランスフォーミング増殖因子 (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た^{27,28,29)}。また、SSc-ILD 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ックスの発現を抑制した^{30,31)}。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 SSc-ILD モデル、及び慢性アレルギー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た^{21,32,33,34,35,36,37,38)}。

ニンテダニブは、肺線維症モデルマウス、慢性アレルギー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た^{21,32,33,37)}。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種キナーゼに対する阻害作用²³⁾

< *in vitro* データ >

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 を強力に阻害し、その 50% 阻害濃度 (IC₅₀) 値はそれぞれ 59 nmol/L 及び 65 nmol/L であった。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、FGFR-1 は 69 nmol/L, FGFR-2 は 37 nmol/L, FGFR-3 は 108 nmol/L, FGFR-4 は 610 nmol/L であった。さらにニンテダニブは VEGFR-1, 2 及び 3 を強力に阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 34 nmol/L, 21 nmol/L 及び 13 nmol/L であった。

In vitro キナーゼアッセイにおけるニンテダニブの効力 (IC₅₀, nmol/L) 及び選択性

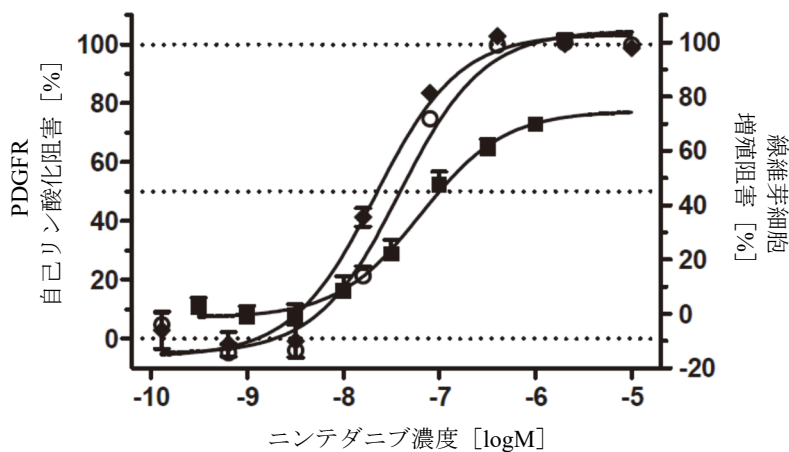
キナーゼ	ニンテダニブ IC ₅₀ [nmol/L]
human VEGFR-1	34
human VEGFR-2	21
murine VEGFR-2	13
VEGFR-3	13
FGFR-1	69
FGFR-2	37
FGFR-3	108
FGFR-4	610
PDGFR- α	59
PDGFR- β	65
InsR	>4000
IGF1R	>1000
EGFR	>50000
HER2	>50000
CDK1	>10000
CDK2	>10000
CDK4	>10000
Lck	16
Lyn	195
Src	156
Abl	41

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, HER2 : ヒト上皮増殖因子受容体 2, 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-src やマダラ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

2) 正常ヒト肺線維芽細胞における PDGFR チロシンキナーゼリン酸化及び細胞増殖に対する阻害作用^{40,41)}

<in vitro データ>

正常ヒト肺線維芽細胞において、ニンテダニブは PDGF サブタイプ BB (PDGF-BB) 刺激による PDGFR- α 及び β の自己リン酸化を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 21.6 nmol/L 及び 38.7 nmol/L であった。さらに、ニンテダニブは PDGF-BB 刺激による細胞増殖を抑制し、その 50%有効濃度 (EC₅₀) 値は 64 nmol/L であった。



◆ : PDGFR- α 自己リン酸化, ○ : PDGFR- β 自己リン酸化, ■ : PDGF-BB 誘導線維芽細胞増殖
(自己リン酸化 N=3, 細胞増殖 N=5)

ニンテダニブによる PDGFR- α 及び β の自己リン酸化, 細胞増殖阻害作用 (平均値 $\pm$ 標準誤差)

3) IPF 患者及び対照ドナー由来のヒト肺線維芽細胞の増殖及び遊走に対する阻害作用²⁷⁾

<in vitro データ>

IPF 患者由来ヒト肺線維芽細胞において、ニンテダニブは PDGF-BB, 塩基性 FGF (bFGF) 及び VEGF 刺激による細胞増殖を濃度依存的に抑制し、その EC₅₀ 値はそれぞれ 11 nmol/L, 5.5 nmol/L 及び 1 nmol/L 未満であった。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濃度依存的に阻害し、その EC₅₀ 値はそれぞれ 13 nmol/L, 0.6 nmol/L 及び 1 nmol/L 未満であった。

また、ニンテダニブは PDGF-BB, bFGF 及び VEGF により誘導される IPF 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阻害した。

In vitro 細胞アッセイにおけるニンテダニブの効力 (EC₅₀, nmol/L)

	ヒト肺線維芽細胞の増殖に対する阻害作用；平均値					
ドナー	対照	対照	対照	IPF	IPF	IPF
刺激	PDGF-BB	bFGF	VEGF	PDGF-BB	bFGF	VEGF
ニンテダニブ EC ₅₀ [nmol/L]	13	0.6	<1	11	5.5	<1

	ヒト肺線維芽細胞の遊走に対する阻害作用；平均値					
ドナー	対照	対照	対照	IPF	IPF	IPF
刺激	PDGF-BB	bFGF	VEGF	PDGF-BB	bFGF	VEGF
ニンテダニブ 有意な阻害を示す 濃度 [nmol/L] ^{注)}	≥1000	≥100	≥1000	≥100	≥1000	≥100

注) p<0.05 (増殖因子刺激対照との比較)

4) TGF-β による線維芽細胞の形質転換に対する阻害作用²⁸⁾

< *in vitro* データ >

TGF-β2 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ニンテダニブの阻害作用について、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、ニンテダニブはいずれの単離初代線維芽細胞においても、筋線維芽細胞分化のマーカーである α 平滑筋アクチン (αSMA) の mRNA 発現を用量依存的に抑制し、その EC₅₀ 値は 100 nmol/L ~ 1 μmol/L と推定された。

なお、ニンテダニブは TGF-β によって引き起こされるマザーズアゲンストデカペンタプレジックホモログ 2 (SMAD2) のリン酸化を抑制しないことから、線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換に対するニンテダニブの阻害作用は TGF-β シグナル伝達の阻害によるものではないと考えられる。

5) 内皮細胞及び血管周囲細胞における増殖及び細胞内シグナル伝達に対する阻害作用^{23,42)}

< *in vitro* データ >

ニンテダニブの細胞レベルでの VEGFR 阻害作用について、³H-チミジン取込み量を指標にした 92 時間の増殖アッセイにおいて検討したところ、ニンテダニブは、VEGF 刺激によるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)、PDGF-BB 刺激によるヒト血管平滑筋細胞 (HUASMC) 及び PDGF-BB 刺激によるウシ網膜周皮細胞 (BRP) の増殖を抑制し、その EC₅₀ 値はそれぞれ 9 nmol/L、43 nmol/L 及び 79 nmol/L であった。

ニンテダニブはマイトジェン活性化蛋白質キナーゼ (MAPK) 及びセリン／スレオニン蛋白質キナーゼ (Akt) シグナル伝達経路を濃度依存的に阻害した。内皮細胞及び平滑筋細胞においてはニンテダニブによりアポトーシスマーカーが誘導されたが、周皮細胞では認められなかった。ニンテダニブによる細胞の増殖抑制作用に先立って MAPK 及び Akt リン酸化の阻害が認められた。

6) 肺線維症モデルにおける抗線維化及び抗炎症作用²¹⁾< *in vivo* データ >

3 種類の肺線維症動物モデル（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、並びにマウスのシリカ誘発肺線維症モデル）を用いてニンテダニブの *in vivo* での有効性を検討した。ニンテダニブは予防的及び治療的に投与したときのいずれにおいても、線維化及び炎症に対して明らかな抑制作用を示した。試験条件の概要、各種動物モデルにおけるニンテダニブの定性的な効果についての概要を表に示す。

In vivo 試験における試験条件及び投与プロトコール

試験	ブレオマイシン誘発肺線維症				シリカ誘発肺線維症	
動物種	ラット		マウス		マウス	
投与方法	1 日 1 回, 経口					
モデル	予防的	治療的	予防的	治療的	予防的	治療的
用量 [mg/kg] 注)	10, 30, 50	50	30, 60	30, 60	30, 100	30, 100
試験期間 [日]	21	21	14	21	30	30
ニンテダニブ投与日 [日]	1～21	10～21	0～14	7～21	0～30	10～30 20～30

注) 本検討ではニンテダニブエタンスルホン酸塩が使用された

肺線維症動物モデルにおけるニンテダニブの *in vivo* 有効性に関する定性的概要

試験	ブレオマイシン誘発肺線維症				シリカ誘発肺線維症	
動物種	ラット		マウス		マウス	
モデル	予防的	治療的	予防的	治療的	予防的	治療的 ^{注)}
リードアウト						
組織検査						
線維症	↓	↓	↓	↓	↓	↓
炎症	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓
肉芽腫	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	↓	↓
肺組織						
TGF- β mRNA	↓	↓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
プロコラーゲン I mRNA	↓	↓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
総コラーゲン	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓
IL-1 β	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓
IL-6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	↓
KC	n.d.	n.d.	→	→	↓	↓
TIMP-1	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓
BALF						
総細胞	n.d.	n.d.	→	→	→	→
マクロファージ	n.d.	n.d.	→	→	→	→
好中球	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	↓	↓
リンパ球	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓

↓ : 明らかに減少 (検討した用量とは無関係), → : 明らかな減少はみられず (検討した用量とは無関係),
n.d. : 測定せず, IL-1 β : インターロイキン-1 β , IL-6 : インターロイキン-6, KC : ケラチノサイト走化性因子,
TIMP-1 : 組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1, BALF : 気管支肺胞洗浄液

注) 治療的投与を 10 日目開始

・ ブレオマイシン誘発肺線維症モデルラットにおける抗線維化作用^{34,35)}

<ラット>

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルを用いて、ニンテダニブの肺線維症進行抑制作用について検討した。本モデルでは、0 日目にブレオマイシンを気管内投与することにより肺線維症が発症する。ニンテダニブを 0, 10, 30 及び 50 mg/kg の用量^{注)} で 1 日目から 21 日目まで 1 日 1 回経口投与した（予防的投与）。22 日目にラットを屠殺し、肺を摘出して分析した。組織学的検査では、肺の線維化に対して、ニンテダニブ 10 mg/kg 投与でごくわずかな阻害、30 mg/kg で部分的な阻害、50 mg/kg ではほぼ完全な阻害が認められた。遺伝子発現検査では、線維症に関連するマーカー遺伝子（TGF- β 1, プロコラーゲン I）の mRNA 発現に対して、ニンテダニブ 10 mg/kg で部分的な阻害が認められ、30 及び 50 mg/kg ではほぼ完全な阻害が認められた。

さらに、ブレオマイシン導入後、肺に線維化を生じはじめる 10 日目から 21 日目にニンテダニブ 0 及び 50 mg/kg の用量^{注)} で 1 日 1 回経口投与した結果（治療的投与）、50 mg/kg 投与では組織学的検査及び遺伝子発現検査において、線維症の進行をほぼ完全に抑制した。

・ 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³³⁾

<マウス>

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおける、ニンテダニブの予防的投与（ブレオマイシン投与後 0 日目から 14 日目に投与）及び治療的投与（ブレオマイシン投与後 7 日目から 21 日目に投与）による肺線維症及び肺炎症抑制作用を検討した。ニンテダニブは 30 及び 60 mg/kg の用量^{注)} で 1 日 1 回強制経口投与した。本モデルでは、0 日目にブレオマイシンを単回鼻腔内投与することにより、肺炎症を引き起こし、BALF 中の総細胞数、マクロファージ及びリンパ球の明らかな増加、並びに肺組織中 IL-1 β レベルの増加が認められ、組織学的分析においても強い慢性肺炎症が確認された。さらに、肺の総コラーゲン量及び TIMP-1 の明らかな増加を認め、組織学的分析からも、重症かつ進行性の肺線維症を発症していることが確認できた。

ニンテダニブの予防的投与では、BALF 中リンパ球数の減少、肺組織中 IL-1 β の減少、肺組織中骨髄系樹状細胞の比率の減少、及びヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色した肺の組織学的分析により、肺炎症の抑制が示された。また、TIMP-1 及び肺の総コラーゲンレベルの減少、並びにクロモトロープアニリンブルー（CAB）染色した肺の組織学的な分析により、肺線維症の抑制も示された。予防的投与では、炎症は投与量にかかわらず抑制されたが、肺線維症に対する阻害効果は、30 mg/kg 投与より 60 mg/kg 投与のほうがわずかに高かった。

ニンテダニブの治療的投与では、BALF 中リンパ球数の減少、肺組織中 IL-1 β レベルの減少、炎症性のマクロファージ及び好中球の比率の減少、並びに H&E 染色した肺の組織学的分析により、肺炎症の抑制が示された。また、肺組織中 TIMP-1 及びコラーゲンの減少、並びに CAB 染色した肺の組織学的分析により、肺線維症の抑制も示された。治療的投与では、概して高用量の 60 mg/kg 投与のみで炎症及び線維化の両方に対する明らかな作用が認められた。

注) ニンテダニブエタンスルホン酸塩として

・ 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³²⁾

<マウス>

シリカ誘発混合性肺炎症及び線維症モデルマウスにおける、ニンテダニブの予防的投与（シリカ導入後 0 日目から 30 日目まで投与）及び治療的投与（シリカ導入後 10 日目から 30 日目まで若しくは 20 日目から 30 日目まで投与）による肺線維症及び炎症の抑制作用について検討した。ニンテダニブは 30 及び 100 mg/kg の用量^{注)}で 1 日 1 回経口投与した。

ニンテダニブの予防的投与では、BALF 中の好中球数及びリンパ球数は減少したが、マクロファージ数には影響が認められなかった。また、ニンテダニブは明らかに肺中の IL-1 β 、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（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た。両用量におけるニンテダニブの作用は同程度であった。

ニンテダニブの治療的投与では、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かった。治療的投与をシリカ導入後 20 日目から開始した結果、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あった。総じて、治療的投与において用いた二用量のニンテダニブの作用は同程度であった。

7) PBMC 及び T 細胞からのメディエーター放出に対する抑制作用^{25,26)}

<in vitro データ>

循環血中の T 細胞を含む PBMC は、SSc-ILD の病態発生に大きく関与していると考えられている。SSc-ILD 患者の肺では、PBMC から放出される IL-4、IL-10 及び IL-13 などの線維化促進メディエーターによって線維芽細胞が刺激され、線維化反応が促進される。

健康ドナーの末梢血からヒト PBMC を単離した。ニンテダニブは、抗 CD3 抗体 (α CD3) 刺激及び α CD3/抗 CD28 抗体 (α CD28) 刺激によるヒト PBMC からのインターフェロン γ (IFN γ)、並びに IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12p70 及び IL-13 の放出を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値は 17～59 nmol/L の範囲であった。

健康ドナーの末梢血から T 細胞並びにその CD4 陽性 (CD4⁺) サブセット及び CD8 陽性 (CD8⁺) サブセットを単離した。ニンテダニブは、 α CD3 刺激及び α CD3/ α CD28 刺激による T 細胞からの IFN γ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12p70 及び IL-13 の放出を濃度依存的に抑制し、IC₅₀ 値は 4.9～77.0 nmol/L の範囲であった。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 放出を抑制し、IC₅₀ 値はそれぞれ 47.5 及び 26.0 nmol/L であった。また、 α CD3 刺激及び α CD3/ α CD28 刺激による CD8⁺ T 細胞からの IL-2 放出も抑制し、IC₅₀ 値はそれぞれ 72.9 及び 83.3 nmol/L であった。

注) ニンテダニブエタンサルホン酸塩として

αCD3 刺激及び αCD3/αCD28 刺激によるヒト PBMC, T 細胞, CD4⁺ T 細胞及び CD8⁺ T 細胞サブセットからのメディエーター放出に対するニンテダニブの抑制作用

		ニンテダニブのサイトカイン放出抑制作用, IC ₅₀ (nmol/L)						
細胞の種類	刺激	IFN γ	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10	IL-12p70	IL-13
PBMC	αCD3	28	26	25	23	59	17	34
	αCD3/αCD28	32	23	33	27	46	49	40
T 細胞	αCD3	53.4	26.3	5.7	4.9	20.3	-	17.2
	αCD3/αCD28	77.0	51.6	17.5	33.0	35.9	7.3	37.6
CD4 ⁺ T 細胞	αCD3	-	47.5	-	-	-	-	-
	αCD3/αCD28	-	26.0	-	-	-	-	-
CD8 ⁺ T 細胞	αCD3	-	72.9	-	-	-	-	-
	αCD3/αCD28	-	83.3	-	-	-	-	-

- : 実施せず

8) SSc-ILD 患者由来の肺線維芽細胞の増殖, 遊走及び収縮に対する抑制作用^{30,31)}

<in vitro データ>

SSc-ILD の病態生理において, 線維芽細胞が中心的な役割を果たすと考えられている。

ニンテダニブは, SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞における無刺激時及び PDGF 刺激時の増殖を濃度依存的に抑制し, 無刺激時には 1 μmol/L で, PDGF 刺激時には 100 nmol/L で統計学的に有意な効果が認められた。ニンテダニブ (100 nmol/L) とともにインキュベートし, PDGF で刺激を行った細胞の増殖速度は, PDGF 刺激のみを行った細胞と比較して有意に遅く, 24 時間までが 1.9 倍, 48 時間までが 2.1 倍, 72 時間まで及び 96 時間までがいずれも 2.5 倍遅かった。

ニンテダニブは, SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞における無刺激時及び PDGF 刺激時の遊走を濃度依存的に抑制した。SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の遊走速度は, 100 nmol/L 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%に低下した。

ニンテダニブは, SSc-ILD 患者由来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 発現増加を濃度依存的に抑制し, ニンテダニブ 300 nmol/L で統計学的に有意な抑制が認められた。また, SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞における TGF-β 刺激時にもコラーゲン 1 及びフィブロネクチンの mRNA 発現増加を抑制した。

PDGF は, 肺線維症を有しないドナー由来の肺線維芽細胞及び SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞で αSMA プロモーターの転写活性を増加させる。肺線維症を有しないドナー由来及び SSc-ILD 患者由来の肺線維芽細胞において, ニンテダニブは 100 nmol/L の濃度では無刺激の αSMA プロモーターの活性を変化させなかったが, PDGF により誘導した αSMA の転写活性を有意に抑制した。

ニンテダニブは, 肺線維症を有しないドナー由来肺線維芽細胞において, PDGF により誘導される αSMA の mRNA レベルを 100 nmol/L の濃度で有意に低下させた。同様に, ニンテダニブは, 肺線維症を有しないドナー由来肺線維芽細胞において, PDGF により誘導される αSMA 蛋白質の発現を約 5 分の 1 に減少させた。

3 例の SSc-ILD 患者から採取した肺線維芽細胞において, ニンテダニブは, αSMA の発現及び αSMA 線維の形成を 100 nmol/L の濃度で有意に抑制した。

SSc-ILD 患者由来の肺線維芽細胞を浮遊コラーゲンゲルで培養したとき、ニンテダニブ 30 nmol/L 以上でゲルの収縮が濃度依存的また有意に抑制された。肺線維症を有しないドナー由来細胞を浮遊コラーゲンゲルで培養し、PDGF で刺激したとき、100 nmol/L で有意な抑制が認められた。ニンテダニブの濃度 100 nmol/L 以上では、固定コラーゲンゲルでも SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の収縮が有意に抑制された。

これらの結果から、SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の増殖、遊走、細胞外マトリックスの発現及び線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換に対するニンテダニブの抑制作用が示された。

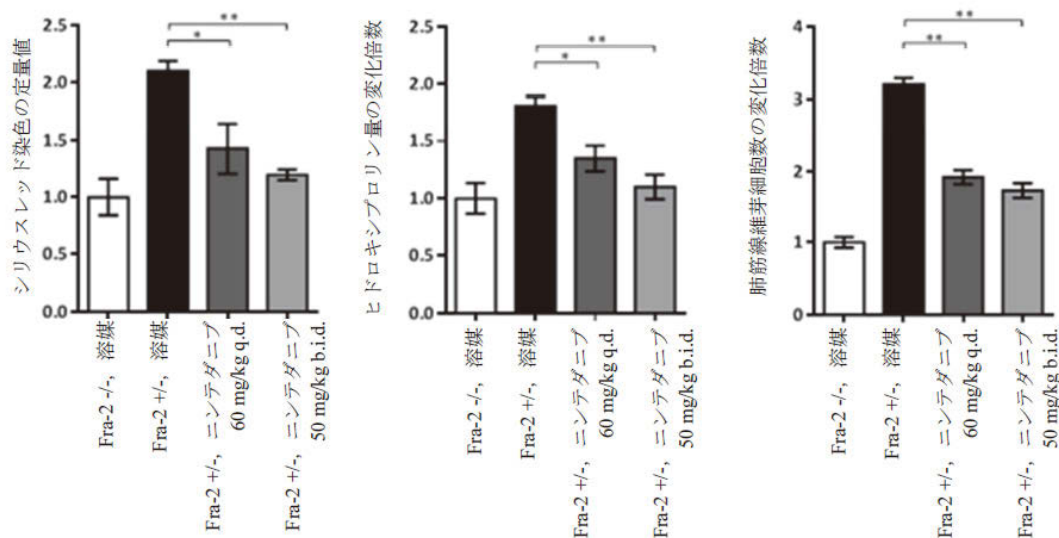
9) SSc-ILD モデルマウスにおける抗線維化作用^{36,38)}

<マウス>

アクチベーター蛋白質-1 (AP-1) ファミリーの転写因子である FOS 関連抗原-2 (Fra-2) をトランスジェニック (tg) によって過剰発現させると、典型的病変を有する微小血管障害及び肺高血圧症が自然発症する。Fra-2 tg マウスは、進行性の劇症型肺及び皮膚線維症を発症し、非 tg の同腹児と比較して、皮膚厚、筋線維芽細胞数及びヒドロキシプロリン量の増加が認められる。Fra-2 tg マウスでは、線維化が皮膚だけでなく、肺を含む種々の内臓にも認められる。9 週齢にニンテダニブの治療的投与を 60 mg/kg 1 日 1 回又は 50 mg/kg 1 日 2 回の用量で開始し、16 週齢まで継続した。

ニンテダニブは、いずれの用量で投与したときも、シリウスレッド染色で測定される肺のコラーゲン量及びヒドロキシプロリン量を有意に減少させた。さらに、ニンテダニブは検討したいずれの用量においても肺筋線維芽細胞数を有意に減少させた。

これらの結果より、SSc-ILD の動物モデルにおいて、ニンテダニブが肺の線維化、肺への細胞外マトリックス沈着、肺での筋線維芽細胞の集積を効果的に抑制することが示された。



Fra-2 tg マウスにおける肺線維化に対するニンテダニブの抑制作用

10) 慢性アレルギー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作用及び抗炎症作用³⁷⁾

<マウス>

3種類のアレルゲンで誘発した慢性アレルギー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いて、ニンテダニブの抗線維化活性及び抗炎症活性を評価した。オボアルブミン、ゴキブリ抗原及びチリダニ抗原の混合物を腹腔内に注射して動物を感作し病態を誘発した後、各アレルゲンの交互吸入によるアレルゲン負荷を7週間行った。吸入によるアレルゲン負荷開始3週間後（病理学的変化発現後）に、ニンテダニブの治療的投与（12.5、25 及び 50 mg/kg の用量で1日2回経口投与）を開始した。

アレルギー性の線維性肺リモデリングへの作用として、ニンテダニブは肺組織中のコラーゲン含量を有意に減少させたことから、抗線維化活性を有することが示された。ニンテダニブによるコラーゲン含量の減少は用量依存的であり、25 mg/kg 1日2回で20.6%の減少（ $p<0.05$ ）、50 mg/kg 1日2回で45.1%の減少（ $p<0.05$ ）が認められた。

また、ニンテダニブは、BALF中の好酸球数及びリンパ球数を用量依存的かつ統計学的に有意に減少させ、抗炎症活性を有することが示された。ニンテダニブの12.5、25 及び 50 mg/kg 1日2回の用量での好酸球数減少率はそれぞれ24.5%、23.4%及び32.9%（いずれも $p<0.05$ ）であり、リンパ球数減少率はそれぞれ22.7%（有意差なし）、37.7%（有意差なし）及び44.6%（ $p<0.05$ ）であった。

ニンテダニブは肺組織中の炎症性メディエーターの濃度も低下させた。ニンテダニブはIL-5を用量依存的に減少させ、試験で用いた最高用量の50 mg/kg 1日2回で38.4%の有意な減少が認められた（ $p<0.05$ ）。また、ニンテダニブは、25 mg/kg 1日2回の用量において、IL-1 β 、IL-12 及び KC をそれぞれ32.2%、34.4%及び41.8%と有意に減少させたが（いずれも $p<0.05$ ）、より高用量の50 mg/kg 1日2回では有意な低下を示さなかった。

11) 関節リウマチ関連間質性肺疾患（RA-ILD）モデルマウスにおける抗線維化作用³⁹⁾

<マウス>

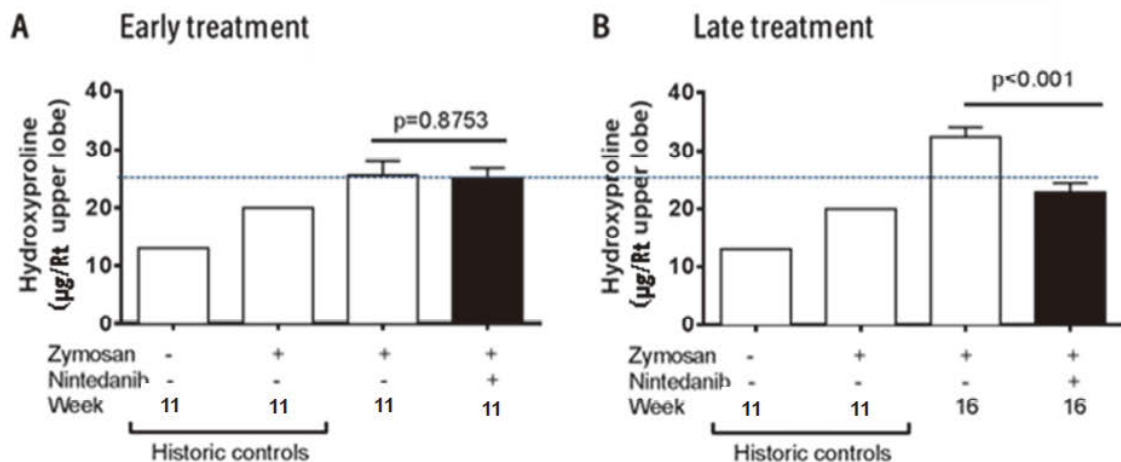
関節リウマチを自然発症するマウスモデル（SKG マウス）を用いたザイモサン誘発 RA-ILD モデルを用いて、ニンテダニブを60 mg/kg の用量で1日1回経口投与したときの肺線維化の重症度、炎症及び関節炎スコアを、2つの投与法（早期投与及び後期投与）で検討した。

早期投与では、ニンテダニブの投与を、関節炎病変増加期間にあたるザイモサン注射後6週目に開始し、病変が最大である6～11週目の期間を通して継続した。後期投与（ザイモサン注射後11～16週目）では、ニンテダニブの投与を、関節炎病変が最大に達した後（ザイモサン注射後11週目）に開始し、関節炎病変の部分的な自然回復がみられる期間を通して（ザイモサン注射後16週目まで）継続した。関節炎病変の部分的な自然回復がみられる期間である、11～16週目でも肺組織内ヒドロキシプロリン含量を指標として確認した肺線維化は、進行がみられた。

ニンテダニブの早期投与で、肺組織中ヒドロキシプロリン含量の変化は認められなかった。ザイモサンを投与した SKG マウスにおいて、ニンテダニブは肺の炎症パラメータをわずかではあるが選択的に変化させた。すなわち、好中球数及びCD103 $^+$ 陽性樹状細胞数は増加し、単球数は減

少した。また、ニンテダニブの早期投与で関節炎スコアの低下がみられた。この低下はニンテダニブを1週間投与したときに最も顕著であり、その後、関節炎スコアは4週間にわたり次第に低下した。一方、溶媒のみを投与したマウスでは、関節炎スコアが上昇した。

ザイモサンを投与した SKG マウスで16週後に、コラーゲン沈着のマーカーである肺ヒドロキシプロリン含量の平均値が過去の報告と比較して増加した。ニンテダニブの後期投与で、この線維化が、溶媒投与群の肺右上葉中ヒドロキシプロリン量 $34.4 \pm 1.565 \mu\text{g}$ (平均値 $\pm$ 標準誤差) と比較して、 $22.8 \pm 1.562 \mu\text{g}$ に有意に軽減した ($p < 0.001$)。ニンテダニブ投与で、BALF 中の総細胞数は変化しなかったが、好中球数、リンパ球数及び肺組織中炎症性マクロファージ数は増加した。また、ニンテダニブの後期投与では関節炎スコアの低下は認められなかった。



Rt : 右

RA-ILD モデルマウスにおける肺ヒドロキシプロリン含量に対するニンテダニブの作用

(3) 作用発現時間・持続時間

細胞系における受容体リン酸化阻害の持続時間^{43,44)}

<in vitro データ>

ニンテダニブによる VEGFR 阻害の持続時間を測定するため、VEGFR-2 遺伝子を導入した線維芽細胞 (NIH3T3 細胞) を用いてウォッシュアウト試験を実施した。NIH3T3 細胞を 200 nmol/L のニンテダニブに1時間曝露した後、ニンテダニブをウォッシュアウトした。ニンテダニブを曝露してから8、24及び32時間後に細胞を VEGF で刺激した結果、VEGFR-2 の自己リン酸化は少なくとも32時間は阻害されることが確認された。

ニンテダニブによる PDGFR- α 及び β 阻害の持続時間を測定するため、正常ヒト肺線維芽細胞 (NHLF) を用いてトランスファー試験を行った。細胞培養フラスコ内で NHLF を 50 nmol/L のニンテダニブに30分間曝露した後、培養ディッシュに付着残留した被験物質によって継続的な阻害作用が現れる可能性を避けるために、複数回洗浄してから別の細胞培養ディッシュに細胞を播種しなおした。その結果、ニンテダニブは4日後も依然として PDGF-BB により誘導される PDGFR- α 及び β の自己リン酸化をそれぞれ 36.3%及び 18.9%阻害した。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

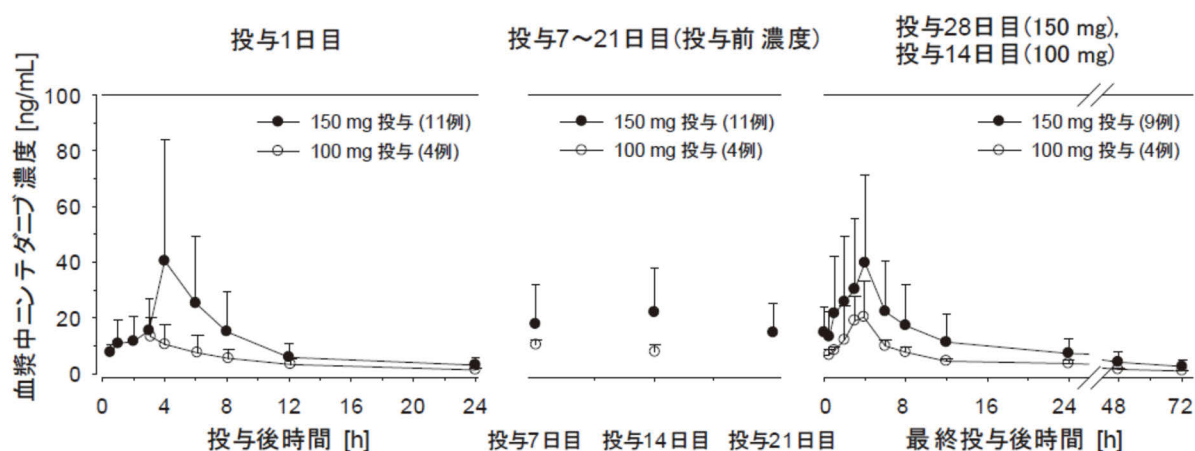
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与及び反復投与

<日本人データ>¹⁰⁾

日本人の特発性肺線維症（IPF）患者にニンテダニブ 150 mg 及び 100 mg 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）した試験で得られたニンテダニブの血漿中濃度推移を図に、薬物動態パラメータを表に示す。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た。

日本人 IPF 患者にニンテダニブ 150 mg を経口投与後、0.25～0.5 時間で主要代謝物 BIBF 1202 の血漿中濃度は検出可能であり、親化合物から BIBF 1202 への代謝が速やかであることが示された。BIBF 1202 の血漿中濃度時間推移は、ニンテダニブと類似しており、また、BIBF 1202 の最高血漿中濃度は、ニンテダニブの最高血漿中濃度到達時間にわずかに遅れて到達した。



日本人の IPF 患者にニンテダニブ 150 mg 及び 100 mg を食後に経口投与した試験でのニンテダニブの血漿中濃度（算術平均値 + 標準偏差）

日本人の IPF 患者にニンテダニブ 150 mg 及び 100 mg を食後に経口投与した試験でのニンテダニブの薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	ニンテダニブ 150 mg 投与時	ニンテダニブ 100 mg 投与時
初回投与後	(N=11)	(N=4)
AUC ₀₋₁₂ [ng・h/mL]	152 (60.6)	59.0 (67.2)
C _{max} [ng/mL]	34.9 (62.8)	13.2 (66.9)
t _{max} [h]	3.90 (1.00-6.00)	4.48 (1.97-12.0)
t _{1/2} 注 1) [h]	8.48 (43.1)	8.27 (13.9) 注 2)
最終投与時	28 日目 (N= 9)	14 日目 (N=4)
AUC _{τ,ss} [ng・h/mL]	218 (58.3)	115 (32.4)
C _{max,ss} [ng/mL]	39.7 (68.1)	20.0 (64.5)
t _{max,ss} [h]	3.87 (1.00-3.97)	3.42 (2.00-4.07)
t _{1/2,ss} [h]	27.5 (20.1)	23.4 (22.4)

幾何平均値（幾何変動係数%），t_{max (ss)} は中央値（最小値－最大値），ss は定常状態におけるパラメータ

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度

注 1) 単回投与後と定常状態での半減期の違いは，終末相での採血時点の違い（単回投与後は 24 時間まで，定常状態では 72 時間まで）に由来すると考えられる

注 2) N=3

日本人の IPF 患者にニンテダニブ 150 mg 及び 100 mg を食後に経口投与した試験での BIBF 1202 の薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	ニンテダニブ 150 mg 投与時	ニンテダニブ 100 mg 投与時
初回投与後	(N=11)	(N=4)
AUC ₀₋₁₂ [ng・h/mL]	174 (82.6)	64.1 (126)
C _{max} [ng/mL]	31.0 (82.9)	14.3 (75.7)
t _{max} [h]	5.95 (3.00-6.00)	4.94 (1.97-12.0)
t _{1/2} 注 1) [h]	6.11 (22.9)	6.52 (5.44) 注 2)
最終投与時	28 日目 (N= 9)	14 日目 (N=4)
AUC _{τ,ss} [ng・h/mL]	237 (63.0)	161 (42.6)
C _{max,ss} [ng/mL]	33.2 (72.5)	24.0 (88.8)
t _{max,ss} [h]	3.97 (1.67-6.00)	3.92 (2.92-4.07)
t _{1/2,ss} [h]	23.0 (16.5)	22.9 (18.7)

幾何平均値（幾何変動係数%），t_{max (ss)} は中央値（最小値－最大値），ss は定常状態におけるパラメータ

AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度

注 1) 単回投与後と定常状態での半減期の違いは，終末相での採血時点の違い（単回投与後は 24 時間まで，定常状態では 72 時間まで）に由来すると考えられる

注 2) N=3

<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（SSc-ILD）患者にニンテダニブ 150 mg 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を表に示す⁴⁵⁾。

SSc-ILD 患者にニンテダニブ 150 mg 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(258 例)	0.0555 (65.4)
日本人集団(30 例)	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 150 mg 及び 100 mg 1 日 2 回投与のデータを含む

<日本人及び外国人データ>

進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者にニンテダニブ 150 mg 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を表に示す⁴⁶⁾。

PF-ILD 患者にニンテダニブ 150 mg 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(311 例)	0.0767 (71.9)
日本人集団(49 例)	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 150 mg 及び 100 mg 1 日 2 回投与のデータを含む

(3) 中毒域

該当資料なし

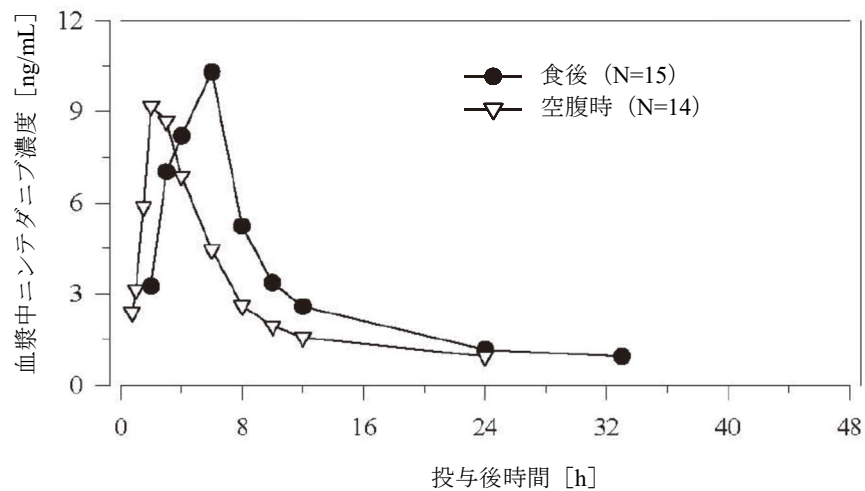
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（1199.17 試験）⁷⁾

<外国人データ>

健康成人にニンテダニブ 150 mg を食後に単回経口投与^{注)}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， $AUC_{0-\infty}$ は約 21%， C_{max} は約 15%上昇した。

注) 本剤の承認された用法・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。



健康成人にニンテダニブ 150 mg を空腹時及び食後に単回経口投与時の平均血漿中濃度推移（幾何平均値）（1199.17 試験）

健康成人にニンテダニブ 150 mg を空腹時及び食後に単回経口投与時の薬物動態パラメータ（1199.17 試験）

パラメータ名 [単位]	空腹時 (N=14)	食後 (N=15)
AUC _{0-∞} [ng·h/mL]	98.4 (33.0) ^{注)}	119 (53.9)
C _{max} [ng/mL]	11.1 (60.3)	13.2 (61.6)
t _{max} [h]	2.00 (1.48-3.98)	3.98 (1.50-6.05)

幾何平均値（幾何変動係数%），t_{max} は中央値（最小値－最大値）

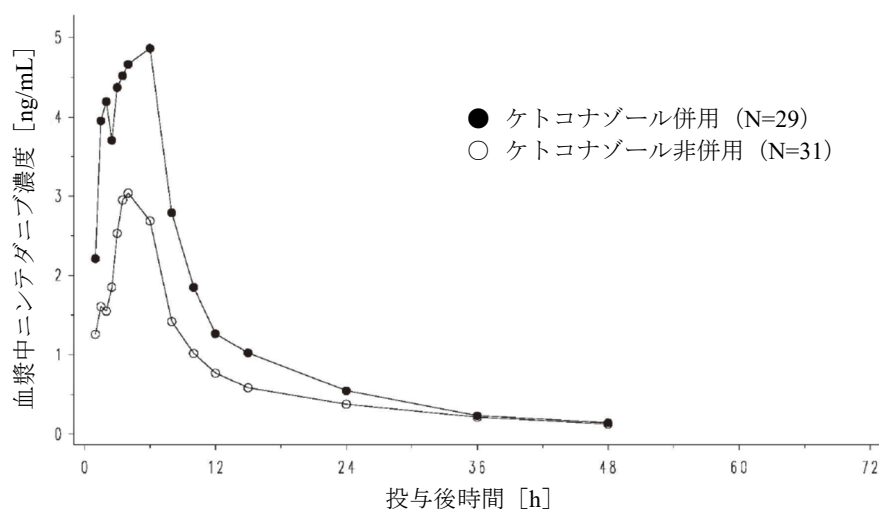
注) N=11

2) ケトコナゾールとの併用（1199.161 試験）⁴⁷⁾

<外国人データ>

健康成人（31 例）にケトコナゾール^{注1)}（P-糖蛋白阻害剤）400 mg 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 日目にニンテダニブ 50 mg を単回併用投与^{注2)}した場合、非併用時に対する併用時のニンテダニブの $AUC_{0-\infty}$ は 60.5%， C_{max} は 79.6%上昇した。ニンテダニブの曝露量増加は、バイオアベイラビリティにのみ影響がみられ、 t_{max} や分布／消失過程には変化は認められなかった。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」を参照すること。



ケトコナゾール 400 mg の 3 日間反復経口投与後及び非併用時にニンテダニブ 50 mg を単回経口投与した時のニンテダニブの血漿中濃度-時間推移（幾何平均値）

ケトコナゾール 400 mg の 3 日間反復経口投与後及び非併用時にニンテダニブ 50 mg を単回経口投与した時のニンテダニブの薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	ケトコナゾール非併用 (N=31)	ケトコナゾール併用 (N=29)
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	38.6 (42.5)	61.3 (40.4)
C_{max} [ng/mL]	4.19 (71.0)	7.13 (44.4)
t_{max} [h]	4.00 (3.00-6.00)	3.00 (1.00-6.00)
$t_{1/2}$ [h]	18.1 (34.9)	15.6 (38.3)

幾何平均値（幾何変動係数%）， t_{max} は中央値（最小値－最大値）， $t_{1/2}$ ：消失半減期

注 1) ケトコナゾールは国内では外用剤のみが販売されている。

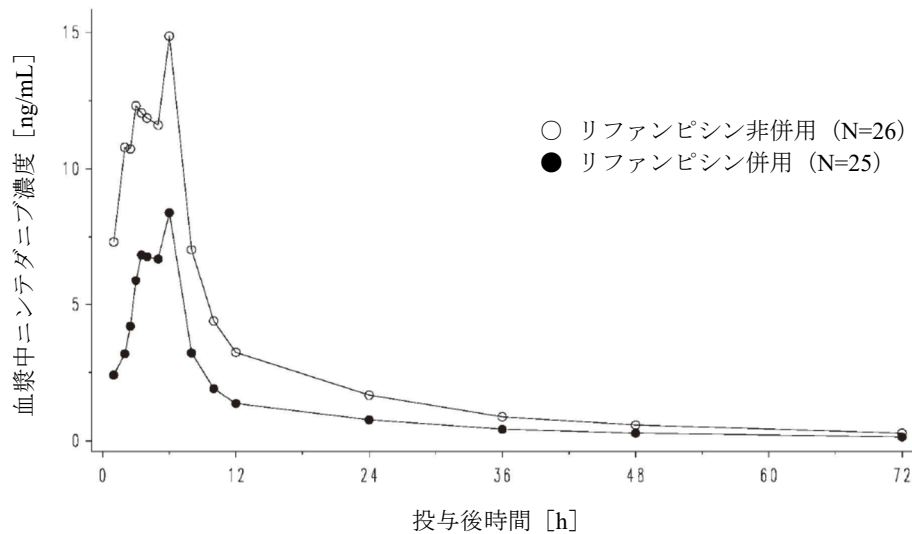
注 2) 本剤の承認された用法・用量：通常，成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回，朝・夕食後に経口投与する。なお，患者の状態によりニンテダニブとして 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量する。

3) リファンピシンとの併用（1199.162 試験）⁴⁸⁾

<外国人データ>

健康成人（26 例）にリファンピシン（P-糖蛋白誘導剤）600 mg 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 日目にニンテダニブ 150 mg を単回投与^{注)}した場合、併用投与時では、ニンテダニブ単独投与時と比較してニンテダニブの $AUC_{0-\infty}$ は 50.1%， C_{max} は 59.8% まで低下した。ニンテダニブ曝露量の低下は、バイオアベイラビリティにのみ影響がみられ、 t_{max} 又は分布／消失過程に変化は認められなかった。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 7. 相互作用」を参照すること。



リファンピシン 600 mg の 7 日間反復経口投与後及び非併用時にニンテダニブ 150 mg を単回経口投与した時のニンテダニブの血漿中濃度-時間推移（幾何平均値）

リファンピシン 600 mg の 7 日間反復経口投与後及び非併用時にニンテダニブ 150 mg を単回経口投与した時のニンテダニブの薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	リファンピシン非併用 (N=26)	リファンピシン併用 (N=25)
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	183 (36.1)	89.4 (36.8)
C_{max} [ng/mL]	22.1 (51.8)	12.8 (43.4)
t_{max} [h]	3.00 (0.500-6.00)	4.00 (1.00-6.02)
$t_{1/2}$ [h]	22.5 (22.8)	23.4 (24.0)

幾何平均値（幾何変動係数%）， t_{max} は中央値（最小値－最大値）， $t_{1/2}$ ：消失半減期

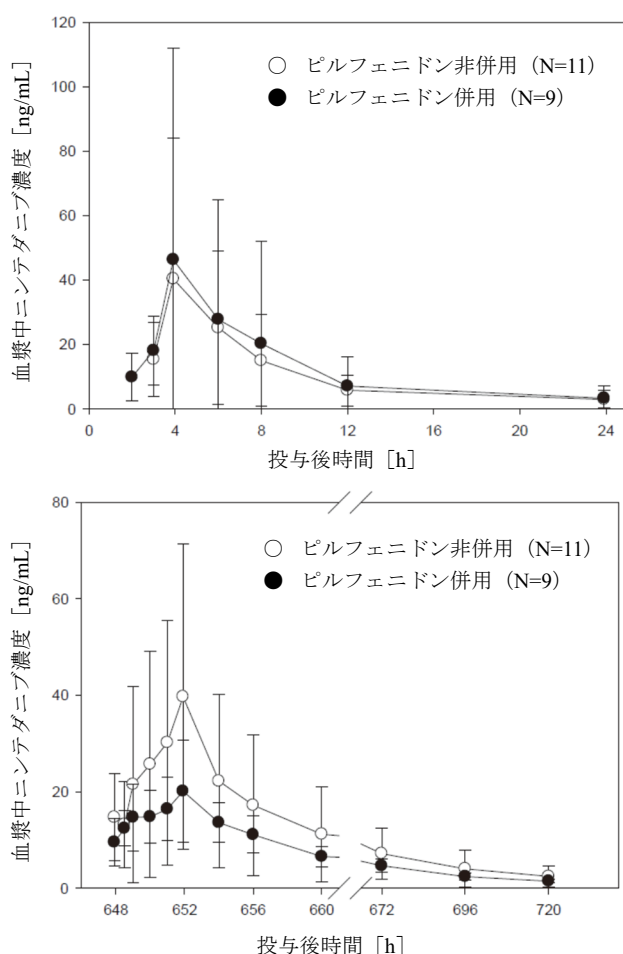
注) 本剤の承認された用法・用量：通常，成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回，朝・夕食後に経口投与する。なお，患者の状態によりニンテダニブとして 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量する。

4) ピルフェニドンとの併用 (1199.31 試験)^{10,11)}

<日本人データ>

日本人の IPF 患者 20 例にピルフェニドンの併用／非併用下でニンテダニブ 150 mg を 1 日 2 回、28 日間投与し、ニンテダニブ及びピルフェニドンの薬物動態への影響を、それぞれ並行群間及び個体内比較で検討した。ニンテダニブをピルフェニドンと併用した場合、非併用時に比べてニンテダニブの曝露 (C_{max} 及び AUC) が低くなる傾向がみられたが (並行群間比較)、個々の C_{max} 及び AUC の値は各群内でのばらつきが大きく、また値の分布を群間で比較すると、ピルフェニドン併用・非併用群間で重なっていた。一方でピルフェニドンの曝露にニンテダニブによる明らかな影響は認められなかった (個体内比較)。

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験 1) 忍容性試験」を参照すること。



ピルフェニドン 600 mg 1 日 3 回反復併用又は非併用時 (並行群間比較) にニンテダニブ 150 mg を単回及び 1 日 2 回反復投与した時のニンテダニブの血漿中濃度-時間推移 (算術平均値, 上: ニンテダニブ単回投与後, 下: ニンテダニブ反復投与後)

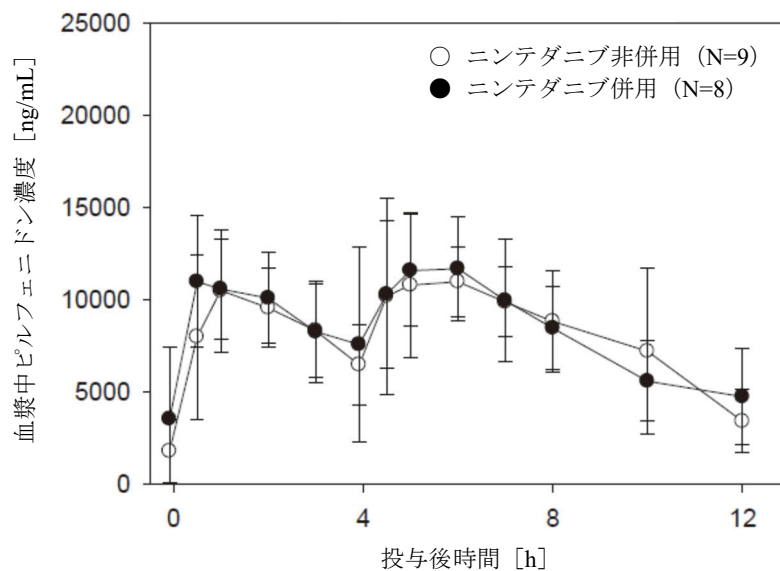
ピルフェニドン 600 mg 1 日 3 回反復併用又は非併用時（並行群間比較）にニンテダニブ 150 mg を単回及び 1 日 2 回反復投与した時のニンテダニブ薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	N	ピルフェニドン非併用	ピルフェニドン併用
単回投与後			
AUC ₀₋₁₂ [ng・h/mL]	11/8	152 (60.6)	131 (154)
C _{max} [ng/mL]	11/8	34.9 (62.8)	26.5 (160)
t _{max} [h]	11/8	3.90 (1.00-6.00)	3.90 (3.00-6.00)
t _{1/2} [h]	11/7	8.48 (43.1) ^{注)}	7.03 (16.0) ^{注)}
反復投与後 (28 日目)			
AUC _{τ,ss} [ng・h/mL]	9/7	218 (58.3)	149 (18.0)
C _{max,ss} [ng/mL]	9/7	39.7 (68.1)	23.5 (27.2)
t _{max,ss} [h]	9/7	3.87 (1.00-3.97)	3.88 (1.00-3.95)
t _{1/2,ss} [h]	9/7	27.5 (20.1) ^{注)}	28.4 (22.7) ^{注)}

幾何平均値（幾何変動係数%），t_{max} は中央値（最小値－最大値），ss は定常状態におけるパラメータ

t_{1/2}：消失半減期

注) 単回投与後と定常状態での半減期の違いは，終末相での採血時点の違い（単回投与後は 24 時間まで，定常状態では 72 時間まで）に由来すると考えられる

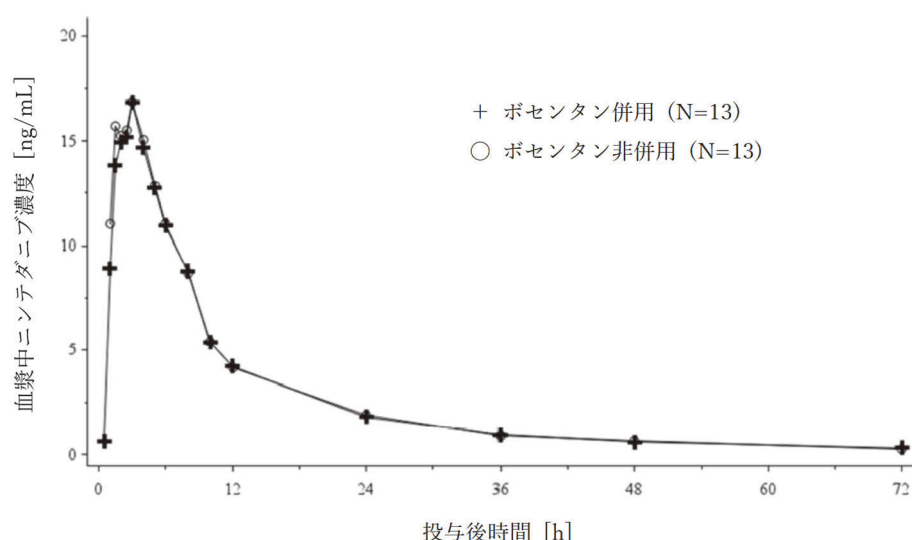


ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回反復併用又は非併用時（個体内比較）にピルフェニドン 600 mg を 1 日 3 回反復投与した時のピルフェニドンの血漿中濃度-時間推移（算術平均値）

5) ボセンタンとの併用（1199.239 試験）⁴⁹⁾

<外国人データ>

健康成人（13 例）にボセンタン 125 mg を 1 日 2 回 8 日間反復投与し、ボセンタン投与開始後 7 日目にニンテダニブ 150 mg を単回投与^{注)}した場合、非併用時に対する併用時のニンテダニブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均の比は、それぞれ 102.0% 及び 103.4% であった。それぞれの比の 90% 信頼区間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なかった。



ニンテダニ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の血漿中濃度-時間推移（幾何平均値）

ニンテダニ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の薬物動態パラメータ

パラメータ名 [単位]	ボセンタン非併用 (N=13)	ボセンタン併用 (N=13)
$AUC_{0-\infty}$ [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)

幾何平均値（幾何変動係数%）， t_{max} は中央値（最小値－最大値） $t_{1/2}$ ：消失半減期

6) 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（1199.340 試験）⁵⁰⁾

<外国人データ>

SSc-ILD 患者（17 例）にニンテダニブ 150 mg を 1 日 2 回少なくとも連続 10 日間以上継続的に

注) 本剤の承認された用法・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。

投与し、エチニルエストラジオール 30 µg 及びレボノルゲストレル 150 µg 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%信頼区間は生物学的同等性の判定基準（80～125%）の範囲内であった。一方、 C_{max} の幾何平均値の比は 117%（90%信頼区間：108～127%）であり、ニンテダニブの併用により上昇することが示唆されたものの、その差は小さく、ホルモンレベルの最高血漿中濃度の上昇によって経口避妊薬の効果が減弱する可能性は低いことを考慮すると、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。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%信頼区間は生物学的同等性の判定基準（80～125%）の範囲内であった。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、ニンテダニブ併用による影響は認められなかった。

エチニルエストラジオール単独投与時及びニンテダニ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

パラメータ名 [単位]	ニンテダニブ非併用 (N=15)	ニンテダニブ併用 (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)

幾何平均値（幾何変動係数%）， t_{max} は中央値（最小値－最大値） $t_{1/2}$ ：消失半減期

レボノルゲストレル単独投与時及びニンテダニ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

パラメータ名 [単位]	ニンテダニブ非併用 (N=15)	ニンテダニブ併用 (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)

幾何平均値（幾何変動係数%）， t_{max} は中央値（最小値－最大値） $t_{1/2}$ ：消失半減期

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

薬物動態パラメータは、ノンコンパートメントモデル解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

<外国人データ>

健康成人にニンテダニブ 150 mg を食後に単回経口投与時の消失速度定数は 0.0308 hr^{-1} であった。

(4) クリアランス

<外国人データ>

健康成人にニンテダニブ 6 mg を静脈内単回投与時^{注)}の全身クリアランスは 1390 mL/min であった⁵¹⁾。

(5) 分布容積

<外国人データ>

健康成人にニンテダニブ 6 mg を静脈内単回投与時^{注)}の定常状態での分布容積は 1050 L であった⁵¹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

吸収ラグタイム、一次速度吸収及び一次速度消失を仮定した 1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

非小細胞肺癌^{注)}（NSCLC）患者を含む母集団薬物動態解析及び IPF 患者を対象とした母集団薬物動態解析により、内因性及び外因性因子の影響を検討した。

IPF 患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果、内因性因子として年齢、体重、乳酸脱水素酵素（LDH）及び人種がニンテダニブの曝露量に中程度の影響を及ぼすことが示された。IPF 患者を対象とした第 III 相 1199.32 試験と 1199.34 試験のそれぞれにおいて実施した背景因子に基づ

注) 本剤の承認された効能・効果：特発性肺線維症，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患，進行性線維化に伴う間質性肺疾患
用法・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。

く探索的な共変量解析（単変量解析）により、この結果が支持された。

NSCLC 患者を含む母集団薬物動態解析において、外因性因子として、ニンテダニブ薬物動態に対する喫煙歴の影響が認められた。元喫煙者又は喫煙経験のない患者と比較して、喫煙者ではバイオアベイラビリティが 21%低かったが、ニンテダニブの血漿中曝露量の個体間変動は大きく、この影響に臨床的な意義はないと考えられた。

腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者に関する母集団薬物動態解析は、「VII. 薬物動態に関する項目 10. 特定の背景を有する患者」を参照すること。

4. 吸収

＜外国人データ＞

健康成人にニンテダニブを 100 mg 単回経口投与及び 6 mg 静脈内単回投与^{注)}した結果から、未変化体及び主代謝物の AUC のモル換算値を合計することによって、経口投与後の総吸収率は約 23%と推定された⁵¹⁾。

また、健康成人にニンテダニブ 100 mg を食後に単回経口投与及び 6 mg を静脈内単回投与^{注)}した結果から、絶対バイオアベイラビリティは 4.69%であった⁵¹⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

ラットに ¹⁴C-ニンテダニブを 30 mg/kg 単回経口投与したとき、中枢神経系への放射能の分布はわずかであった⁵²⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

授乳 12 日目のラットに ¹⁴C-ニンテダニブを 30 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 1 時間後の乳汁中放射能濃度（269 ng/mL）は血漿中放射能濃度（2260 ng/mL）の約 10 分の 1 であり、放射能は緩徐に乳汁中に移行した。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%であった⁵³⁾。

注) 本剤の承認された用法・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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

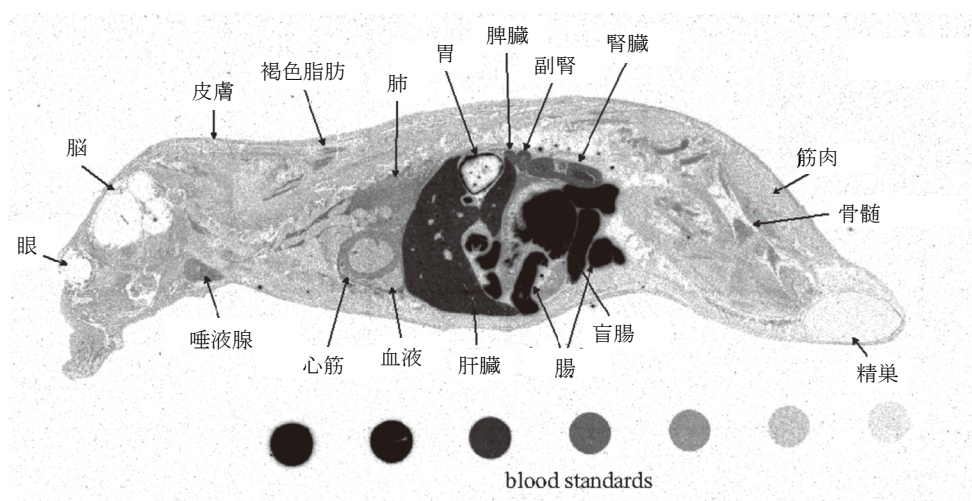
(5) その他の組織への移行性

< *in vitro* データ >

ヒト血液／血漿の濃度比は 0.869 であった⁵⁴⁾。

< 参考：ラット >

雄ラットに ^{14}C -ニンテダニブを 30 mg/kg 単回経口投与した後の組織中放射能濃度は投与後 8 時間に大部分の組織で最高値に達し、投与後 24 時間では著しい低下が認められた。血液及び肝臓中放射能濃度は、それぞれ投与後 0.5 及び 2 時間に最高値を示した⁵²⁾。



雄ラットに ^{14}C -ニンテダニブを 30 mg/kg の用量で単回経口投与後の全身オートラジオグラム (投与後 2 時間)

雄ラットに ^{14}C -ニンテダニブを 30 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 日間反復経口投与したとき、血液及び血漿中放射能濃度に蓄積性は認められなかったが、一部の組織では明らかな放射能濃度の上昇が認められた。 ^{14}C -ニンテダニブ由来放射能の蓄積性は精巣で最も高く (蓄積係数 7.9)、次いで顎下腺 (4.2)、肝臓 (3.3) 及び精巣上体 (3.2) であった。副腎 (1.2) 及び骨格筋 (1.2) では蓄積性はほとんど認められなかった。反復投与後の排泄物から回収された放射能はほぼ 100%であったこと及び組織から回収された放射能はわずかであったことから、反復投与後に組織に残存する放射能は低濃度であると考えられた⁵⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

< *in vitro* データ >

¹⁴C-ニンテダニブのヒト血漿蛋白結合率は 97.8%であり、主要な結合蛋白は血清アルブミンであった⁵⁴⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

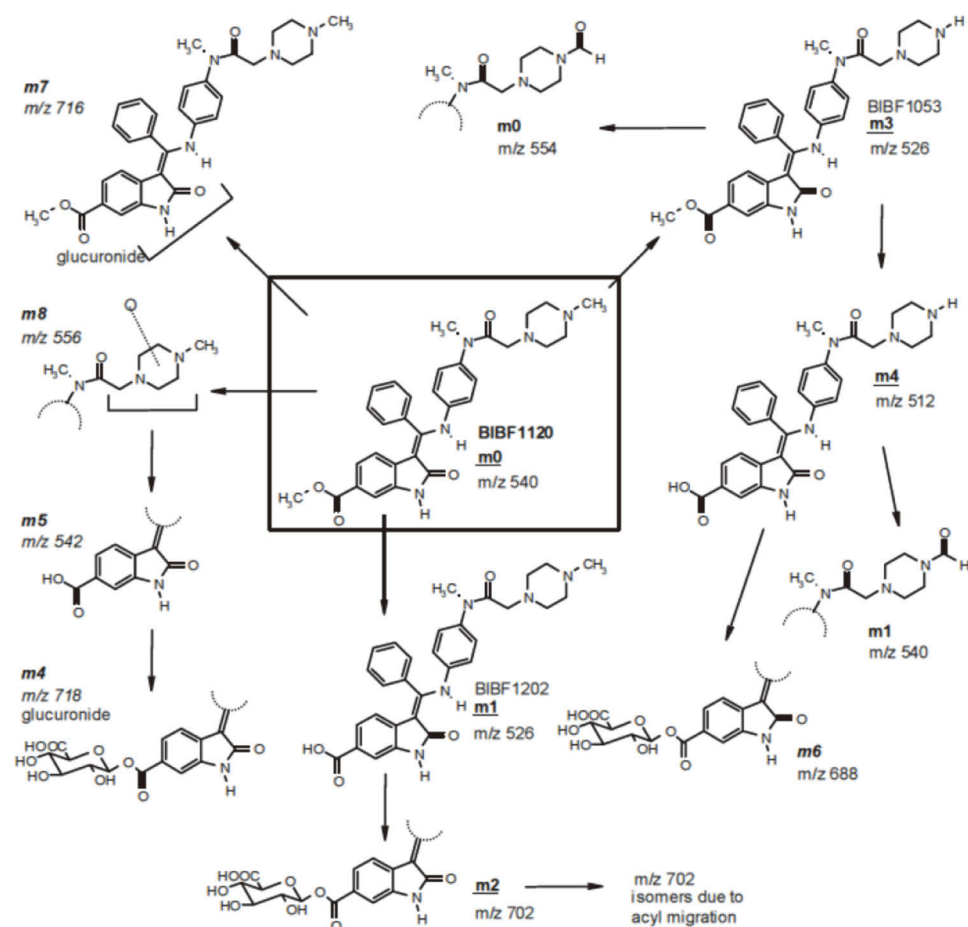
< 外国人データ >

¹⁴C-ニンテダニブを用いた体内動態試験において、ヒトにおけるニンテダニブの代謝が検討された。*In vitro* の結果と同様、主な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であり、その結果、カルボン酸代謝物である BIBF 1202 が生成され、続いてグルクロン酸抱合酵素 (UGT) によりグルクロン酸抱合を受け BIBF 1202 グルクロン酸抱合体が生成された。ニンテダニブから BIBF 1202 への代謝は非常に速かった。

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%) 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体 (30%) 由来のものであった。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あった。ニンテダニブに対するチトクローム P450 (CYP) 3A4 による *N*-脱メチル化により生成される BIBF 1053 及びその下流の代謝物は、循環血中には観察されず、排泄物中で検出され、その総レベルは投与量の 7%未満であった。したがって、ニンテダニブの CYP3A4 を介した代謝が主要ではないと考えられた。

この結果に基づき、ヒトにおけるニンテダニブの代謝は以下の反応に分類することができる^{56,57)}。

- ・ m1 : ニンテダニブのメチルエステル部分の加水分解による BIBF 1202 の生成
(血漿中放射能の 32%)
- ・ m2 : BIBF 1202 のカルボン酸部分の抱合による 1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体の生成
(血漿中放射能の 30%)
- ・ m3 : ニンテダニブのピペラジン部分の酸化的 *N*-脱メチル化による BIBF 1053 の生成
(排泄物中に投与量の 4%, 血漿中では検出されていない)
- ・ m4 : ニンテダニブのエステル加水分解／酸化的 *N*-脱メチル体の生成
(排泄物中に投与量の 3%, 血漿中では検出されていない)



ヒトにおけるニンテダニブの代謝

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

<in vitro データ>

ニンテダニブは主にエステル加水分解、グルクロン酸抱合及び酸化的 *N*-脱メチル化により代謝された⁵⁸⁾。ヒト肝ミクロソームにおいて、¹⁴C-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 に代謝された。¹⁴C-ニンテダニブのエステラーゼによる加水分解が主要な代謝反応であった（エステラーゼによるエステル加水分解は約 25%，CYP 酵素による酸化代謝は約 5%）。ニンテダニブの水酸化体及び脱メチル体の生成を触媒する主な酵素は CYP3A4 であった。

BIBF 1202 はさらにグルクロン酸抱合化され、1-*O*-アシルグルクロン酸抱合体を生成した。BIBF 1202 のグルクロン酸抱合を触媒するヒト UGT 分子種は UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 及び UGT1A10 であった^{59,60)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

<外国人データ>

ニンテダニブは小腸及び／又は肝臓で、エステラーゼ及び UGT による大きな初回通過効果を受け、代謝物である BIBF 1202 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体に代謝される。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

<参考: *in vitro* データ>

ニンテダニブの主要代謝物 BIBF 1202 は、酵素アッセイにおいて血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) α , 線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 1 及び血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 2 を阻害し、その 50%阻害濃度 (IC_{50}) 値はそれぞれ 433, 240 及び 62 nmol/L であった⁶¹⁾。

正常ヒト肺線維芽細胞において、BIBF 1202 は、PDGFR- α 及び β の自己リン酸化を阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 5717 nmol/L 及び 23510 nmol/L であり、これはニンテダニブと比べてそれぞれ 1/265 及び 1/607 の値であった⁴⁰⁾。このことより、BIBF 1202 には *in vivo* での有効性は期待できないと考えている。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

<外国人データ>

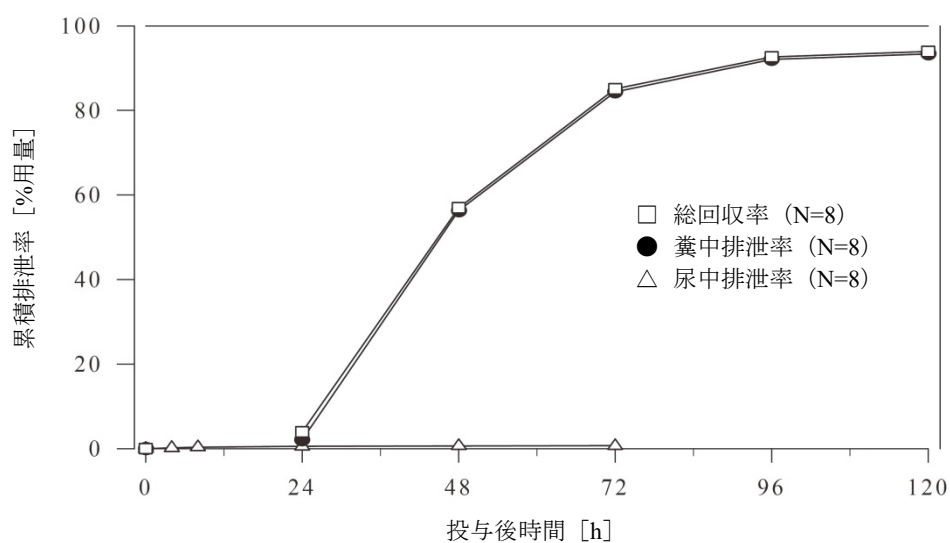
ニンテダニブは主に糞中に排泄される⁵⁶⁾。

(2) 排泄率

<外国人データ>

健康成人に ^{14}C -ニンテダニブ 100 mg 溶液を単回経口投与^{注)}したとき、72 時間までに投与放射能の 0.649%が尿中に、120 時間までに投与放射能の 93.4%が糞中に排泄された⁵⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・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。



^{14}C -ニンテダニブ 100 mg 溶液単回経口投与時の ^{14}C 放射能の尿中、糞中累積排泄率及び総回収率（幾何平均値）

健康成人にニンテダニブ 100 mg 経口投与後及び 6 mg 静脈内投与後^{注)}の未変化体の尿中排泄率は、それぞれ投与量の 0.05%及び 1.4%であった⁵¹⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法・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。

8. トランスポーターに関する情報

<in vitro データ>

ニンテダニブは P-糖蛋白の基質であるが、多剤耐性関連蛋白 2 (MRP2) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質ではなかった。また、ニンテダニブは P-糖蛋白及び BCRP に対して弱い阻害作用（最大で対照活性のそれぞれ 72.9 及び 36.6%阻害）を示した。ニンテダニブは有機カチオントランスポーター (OCT) 1 に対して阻害作用 (IC₅₀ 値 : 0.88 µM) を示したが、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3, OATP2B1 及び OCT2 に対する阻害作用は示さなかった⁶²⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者における薬物動態⁶³⁾

<日本人及び外国人データ>

健康成人にニンテダニブを単回投与したとき、腎臓から排泄される割合は投与量の 1%未満であった。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ない。

IPF 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（クレアチニンクリアランス $\geq$ 30 mL/min）はニンテダニブの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。高度腎機能障害（クレアチニンクリアランス $<$ 30 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ない。

(2) 肝機能障害患者における薬物動態

<日本人及び外国人データ>⁶³⁾

IPF 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^{注)}の肝機能マーカー（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]、アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] 及びビリルビン値）の上昇がある患者では、曝露が上昇する傾向がみられたが、統計学的に有意ではなかった。本母集団薬物動態解析には、中等度^{注)}又は高度^{注)}肝機能障害のある患者は含まれていない。

注) 本解析での肝機能障害のグレード分類は以下に示す NCI-ODWG (Organ Dysfunction Working Group) での定義を基に設定されている。

正 常 : ALT, AST 及びビリルビンが基準値上限以下

軽 度 : ALT 及び AST 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 : ALT 及び AST 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 : ALT 又は AST 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

<外国人データ>

軽度又は中等度肝障害（Child Pugh A, B）を有する被験者を対象とした第 I 相単回投与臨床試験^{注)}において、本剤 100 mg を単回経口投与した場合、健康被験者に比べて軽度肝障害（Child Pugh A）を有する被験者の C_{max} は 2.2 倍（90%信頼区間：1.3～3.7）、 $AUC_{0-\infty}$ は 2.2 倍（90%信頼区間：1.2～3.8）上昇した。また中等度肝障害（Child Pugh B）を有する被験者では、健康被験者に比べて C_{max} は 7.6 倍（90%信頼区間：4.4～13.2）、 $AUC_{0-\infty}$ は 8.7 倍（90%信頼区間：5.7～13.1）上昇した。高度肝機能障害（Child Pugh C）を有する被験者を対象とする試験は実施されておらず、使用経験がない。

(3) 高齢者における薬物動態⁶³⁾

<日本人及び外国人データ>

高齢者での薬物動態を評価する試験は実施していない。IPF 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から、年齢とニンテダニブ曝露量の有意な関係が示され、1 歳ごとにバイオアベイラビリティが 0.976%増加した（解析集団の中央値である 66 歳との比較）。解析対象集団の年齢範囲は 39～85 歳、中央値は 66 歳であった。モデルに基づいた予測から、66 歳の患者と比較した場合、52 歳の患者（5 パーセンタイル）における $AUC_{\tau,ss}$ は 14% 減少し、79 歳の患者（95 パーセンタイル）においては 13%増加した。

11. その他

曝露量－薬理作用（有効性／安全性）の関係

(1) IPF 患者⁶⁴⁾

IPF 患者を対象とした曝露-薬理作用（有効性）の解析の結果、ニンテダニブの血漿曝露量と 52 週間の FVC 年間減少率との間には最大効果（ E_{max} ）モデル様の関係が認められた。ニンテダニブの曝露量の影響は disease modifying effect（薬剤が FVC 減少を遅延させる効果）として認められた。 E_{max} モデルでの 50%有効濃度（ EC_{50} ）の推定値は 2.6～3.3 ng/mL であり、80%有効濃度（ EC_{80} ）の推定値は約 10～13 ng/mL であった。IPF 患者での 150 mg 1 日 2 回投与によるニンテダニブのトラフ血漿中濃度の中央値（約 10 ng/mL）は、 E_{max} のプラトー付近を示す値であった。共変量解析ではニンテダニブの治療効果の明確な予測因子として、曝露量以外は選択されなかった。

曝露-薬理作用（安全性）については、ニンテダニブの血漿曝露量と基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇の発現との間に弱い相関関係が認められた。さらに、基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇発現のリスクが男性に比べて女性が高いことが示唆されたが、全体に肝酵素上昇の事象数は少なかった。また、下痢の重症度にかかわらず、下痢発現のリスクの予測因子として、血漿曝露量よりも実投与量が適していることが示された。

注) 本剤の承認された効能・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

用法・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。

(2) SSc-ILD 患者⁶⁴⁾

SSc-ILD 患者を対象とした曝露-反応解析（有効性評価項目：52 週間の FVC 年間減少率，安全性評価項目：基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇）の結果は，IPF 患者での結果と合致していた。

SSc-ILD 患者において，ニンテダニブの血漿曝露量と有効性評価項目である FVC の年間減少率との間には $E_{\max}$ モデル様の関係が認められ，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与のトラフ血漿中濃度（約 10 ng/mL）は $E_{\max}$ のプラトー付近を示す値であり，この結果は IPF 患者での結果と同様であった。

SSc-ILD 患者と IPF 患者の肝酵素の臨床検査データを併合解析した結果，曝露量と肝酵素上昇との関係について IPF 患者と SSc-ILD 患者との間に違いはなかった。SSc-ILD 患者でも，ニンテダニブの血漿曝露量と基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇の発現との間に正の相関が確認された。曝露量の上昇により肝酵素上昇のリスクが高くなる可能性がある集団（高年齢，低体重，アジア人）に加えて，さらに女性の患者（曝露量で調整済み）では，男性に比べて，基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇が発現するリスクが高くなる可能性が示唆されたが，肝酵素上昇の発現数は全体的に少なかった。

(3) PF-ILD 患者⁶⁵⁾

PF-ILD 患者を対象とした曝露-反応解析（有効性評価項目：52 週間の FVC 年間減少率，安全性評価項目：基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇）の結果は，IPF 及び SSc-ILD 患者での結果と合致していた。

PF-ILD 患者では解析対象例数が限られていること，ニンテダニブの投与量が 1 用量のみ（150 mg 1 日 2 回）であったことから，IPF 患者での解析に比べると，曝露-有効性の関係を正確に特徴付けることができなかったが，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の血漿中曝露量は $E_{\max}$ のプラトー付近を示す値であり，この結果は IPF 患者での結果と同様であった。

PF-ILD 患者，IPF 患者及び SSc-ILD 患者の肝酵素の臨床検査データを併合解析した結果，IPF 患者及び SSc-ILD 患者で過去に認められた結果と同様に，ニンテダニブの血漿中曝露量と基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇の発現との間に正の相関関係が認められた。曝露量の上昇によりリスクが高くなる可能性がある集団（アジア人，低体重，又は高年齢）に加えて，女性は基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇の発現が発現するリスク（曝露量で調整済）が男性に比べ，平均して約 3.7 倍高いことが推定された。このことも過去の IPF 患者及び SSc-ILD 患者での解析の結果と同様であった。PF-ILD 患者を対象とした試験では，IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした試験に比べて ALT 又は AST の上昇が発現するリスクが約 2 倍高かった（曝露量及び性別で調整済）が，このことは他の検討した患者背景や併用薬では説明ができなかった。また，プラセボ群でも，IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした試験に比べて PF-ILD を対象とした試験では，ALT 又は AST の上昇が発現するリスクが約 2 倍高かった。しかし，ここで認められた違いの一部は，別々の中央臨床検査機関の採用基準値が異なることによる可能性が考えられ（PF-ILD 患者を対象とした試験では性別別及び年齢での基準値，IPF 患者及び SSc-ILD 患者

では年齢での基準値），慎重に解釈する必要がある。PF-ILD 患者でのニンテダニブの血漿中曝露量と基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇との関連性は，相関曲線の勾配を考慮すると軽度～中程度と考えられ，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での結果と同程度と考えられた。基準値上限の 3 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇以外の肝臓に関連する臨床検査値（例えば，基準値上限の 5 倍，もしくは 8 倍以上の AST 及び／又は ALT 上昇，ビリルビン，アルカリホスファターゼ）は，PF-ILD 患者，IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした試験間で大きな違いはみられなかった。PF-ILD 患者を対象とした試験で認められた肝酵素上昇は，大部分の患者において，投与量の減量，投与中断，投与中止により，又は自然に基準値範囲内に回復した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）

特発性肺線維症（IPF）、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）及び進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）の的確な診断及び適切な治療経験や本剤についての十分な知識に基づいて、本剤の適正使用を図る必要があるため設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

2.1 非臨床毒性のラットとウサギを用いた生殖発生毒性試験で、胚・胎児致死作用と催奇形性が認められているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与しないこと。

ラットでは、臨床用量 150 mg の 1 日 2 回投与時の曝露量に対して、3.6 倍から 7.2 倍の低い曝露量で胚・胎児致死作用と催奇形性が認められ、12 倍から 18 倍の低い曝露量で中軸骨格と大動脈弓への影響が認められた。

ウサギでは、臨床用量 150 mg の 1 日 2 回投与時の曝露量に対して、3 倍の高い曝露量で胚・胎児致死作用と催奇形性が認められたが、臨床用量での曝露量より低い曝露量で胚・胎児致死に関連するような中軸骨格と心臓への影響が認められた。

このような非臨床毒性試験結果に基づいて設定した（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、一般的な注意として設定した。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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ため、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。

（解説）

- 8.1 IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）^{3,4)}、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）⁵⁾及び PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）⁹⁾では、本剤の投与による肝酵素の上昇が認められており、これは可逆的で肝損傷の徴候や症状には関連していなかった。また、ビリルビンの上昇は IPF 患者を対象とした 1199.32 試験及び 1199.34 試験、PF-ILD 患者を対象とした 1199.247 試験において認められている。肝酵素の上昇とビリルビンの上昇を伴う肝機能障害の発生の防止や早期発見のために定期的な肝機能検査と十分な観察の必要性を設定した。肝機能障害の程度が軽度であっても本剤の曝露が上昇する傾向があるため、程度にかかわらず、本項に示す検査と観察が重要になる。
- 8.2 IPF の国内市販後において、本剤投与後に出血に至った重篤な血小板減少を発現した症例が報告されていることから、血小板減少の発生の防止や早期発見のために定期的な血液検査と十分な観察の必要性を設定した。
- 8.3 国内外の市販後において、本剤投与後にネフローゼ症候群関連事象を発現した症例が報告されていることから、ネフローゼ症候群の発生の防止や早期発見のために定期的な尿蛋白の検査の必要性を設定した。
- 8.4 VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤において創傷治癒を遅延させるリスクが知られており、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で発現すると考えられている。IPF 患者を対象とした臨床試験において、本剤を投与した症例で肺移植を行った 15 例に当該リスクを示唆する事象の発現は認められなかったが、本剤の薬理作用から創傷治癒の遅延が想定された。IPF、SSc-ILD あるいは PF-ILD の患者においては肺移植や他の外科手術が行われる可能性もあることから、手術前には一定期間投与を中断し、手術後には創傷が治癒するまで投与の中断等を考慮することについて注意喚起した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

9.1.1 IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）^{3,4)}では、本剤群の 3.8%（24/638 例）及びプラセボ群の 2.4%（10/423 例）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% [7/638 例]，プラセボ群：1.2% [5/423 例]）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多く（2.5% [16/638 例]，0.7% [3/423 例]）みられた。1199.32 試験及び 1199.34 試験においては、血栓症リスクのある患者（12 カ月以内に血栓イベントがある患者、遺伝的な素因を有する患者）は除外されていた。

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）⁵⁾では、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%（4/288 例）、プラセボ群 1.0%（3/288 例）、動脈血栓塞栓症に分類される有害事象の発現割合は 0.7%（2/288 例）、プラセボ群 0.7%（2/288 例）であった。1199.214 試験においては、血栓症リスクのある患者として 12 カ月以内に血栓イベントの既往がある患者は除外されていた。

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）⁹⁾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%（3/332 例）、プラセボ群 0.9%（3/331 例）、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%（3/332 例）、プラセボ群 1.5%（5/331 例）であった。1199.247 試験においては、血栓症リスクのある患者として 12 カ月以内に血栓イベントの既往がある患者は除外されていた。

また、本剤と同様に血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤では、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。以上より、本剤の薬理作用及び血栓塞栓症の有害事象の発現状況を考慮し、また、血栓塞栓症のリスクのある患者における本剤の安全性は確認されていないことから、血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者に対する本剤の投与については慎重に投与する必要があると判断し、設定した。

9.1.2 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し発現すると考えられている。

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）^{3,4)}では、本剤群の 10.3%（66/638 例）及びプラセボ群の 7.8%（33/423 例）で出血に分類される有害事象が報告されている。重篤な出血事象は本剤群 1.3%（8/638 例）、プラセボ群 1.4%（6/423 例）と大多数は非重篤で、最も多く報告された事象は鼻出血（本剤群：4.1% [26/638 例]，プラ

セボ群：3.1% [13/423 例]）及び挫傷（1.6% [10/638 例] 対 0.9% [4/423 例]）であった。1199.32 試験及び 1199.34 試験においては、出血リスクのある患者（遺伝的な出血素因を有する患者、線維素溶解薬、上限用量での抗凝固剤 [ビタミン K 拮抗剤、ダビガトラン、ヘパリン、ヒルジンなど] 又は高用量の抗血小板薬により治療されている患者）は除外されていた。

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）⁹⁾では、本剤群の 11.1%（32/288 例）及びプラセボ群の 8.3%（24/288 例）で出血に分類される有害事象が報告されている。発現割合は、プラセボ群に比べて本剤群のほうが高く、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。重篤な出血事象は本剤群 1.4%（4/288 例）、プラセボ群 0.7%（2/288 例）と出血事象の大半は非重篤であった。最も多く報告された事象は鼻出血（本剤群：2.8% [8/288 例]、プラセボ群：3.8% [11/288 例]）、直腸出血（1.7% [2/288 例] 対 0.0% [0/288 例]）及び血便排泄（0.7% [2/288 例] 対 0.3% [1/288 例]）であった。なお、1199.214 試験においても、出血リスクのある患者（遺伝性の出血素因を有する患者、最大治療用量の抗凝固薬療法を受けている患者など）は除外されていた。

PF-ILD患者を対象とした第Ⅲ相国際共同試験（1199.247 試験）⁹⁾で、本剤群の11.1%（37/332 例）及びプラセボ群12.7%（42/331例）で出血に分類される有害事象が認められた。重篤な出血事象は本剤群0.9%（3/332例）、プラセボ群1.5%（5/331例）と出血事象のほとんどが非重篤であり、最も多く報告された事象は鼻出血（本剤群：3.6% [12/332例]、プラセボ群：3.0% [10/331例]）であった。なお、1199.247試験においても、出血リスクのある患者（遺伝的な出血素因を有する患者、治療用量の抗凝固剤治療を行っている患者など）は除外されていた。以上より、本剤の薬理作用による出血リスクへの影響を考慮し、また、出血リスクのある患者における本剤の安全性は確認されていないことから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

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]

（解説）

IPF 患者の母集団薬物動態解析の結果、ベースライン時に軽度の肝機能障害を有していた患者の割合は低い値（解析対象集団の 4.7%）であったが、本剤の曝露が上昇する傾向がみられていたため、定期的な肝機能検査と十分な観察の必要性を設定した。肝障害（Child Pugh A, B）を有する被験者を対象とした第 I 相臨床試験（海外）^{注 1)}において本剤 100 mg を単回投与した結果、軽度肝障害（Child Pugh A）のある被験者では健康被験者と比較して、 C_{max} 及び AUC が 2.2 倍高くなり、中等度肝障害（Child Pugh B）のある被験者では健康被験者と比較して、 C_{max} が 7.6 倍、AUC が 8.7 倍高くなることが示された。このため、高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある患者でもニンテダニブの曝露量が上昇する可能性があり、また、高度（Child Pugh C）の肝機能障害のある患者では本剤の有効性及び安全性は検討されていないため、治療上やむをえないと判断される場合を除き、本剤の使用は避けることを注意喚起した。

(4) 生殖能を有する者

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]

（解説）

本剤は、非臨床試験の結果から遺伝毒性はないものの、ラット及びウサギにおいて、ヒトに最大推奨用量である 150 mg を 1 日 2 回投与した時の曝露量未満の曝露量で胚・胎児毒性が認められた（「IX. 2. (3) 遺伝毒性試験、(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。このため、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」^{注 2)}を踏まえ、避妊に関する注意喚起を設定した。ラットを用いた非臨床の反復投与毒性試験で黄体への影響が認められており（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）、本剤の作用機序により、ヒトにおける黄体の成熟や黄体形成に影響を及ぼす可能性があり、ヒトでのリスクが除外できない。したがって、非投与期間を 70～90 日（2～3 カ月）に設定することで 2 ないし 3 回の月経周期を含むことになり、本剤の投与が女性の生殖器系に影響を及ぼしたとしても回復するのに十分な期間であると考えられる。また、本剤のヒトでの血中半減期は短いことから、投与終了後に長期間ニンテダニブに曝露される可能性は低く、3 カ月間を過ぎると、胎盤形成及び胎児に直接的な影響はほぼ無いと考えられる。また、本剤が月経周期に及ぼす作用を有するとしても投与中に検出することが可能と考え、3 カ月の避妊期間を設定した。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦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]

注 1) 本剤の承認された効能・効果：特発性肺線維症、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患、進行性線維化に伴う間質性肺疾患

用法・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。

注 2) 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）

（解説）

非臨床毒性のラットとウサギを用いた生殖発生毒性試験で、胚・胎児致死作用と催奇形性が認められたため（禁忌の項の設定理由）設定した（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

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。

（解説）

ラットを用いた非臨床試験において、投与量の 0.5%以下の少量の本剤及びその代謝物の排泄が乳汁中に認められるが、薬理作用や曝露量等からヒトで哺乳中の児における影響が不明なため、本剤による治療中は授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起を設定した（「VII. 5. (3) 乳汁中への移行」の項参照）。

(7) 小児等

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。

（解説）

小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、安全性及び有効性は確立していないため設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、患者の状態を観察しながら本剤を投与する必要があると考え設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は P-糖蛋白の基質である。

（解説）

In vitro の 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、本剤は P-糖蛋白の基質であると考えられる（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 シクロスポリン等 [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断、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。

（解説）

P-糖蛋白阻害剤：

健康男性被験者を対象に、強力な P-糖蛋白阻害剤であるケトコナゾールと本剤の薬物相互作用を検討した結果（1199.161 試験）⁴⁷⁾、本剤の曝露量は血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）で約 1.6～1.7 倍、最高血漿中濃度（ C_{max} ）は約 1.8 倍に上昇した。したがって、P-糖蛋白阻害剤（例：エリスロマイシン、シクロスポリン等）を本剤と併用投与すると、本剤の曝露量が増加する可能性が考えられるため、P-糖蛋白阻害剤との併用時には、本剤の忍容性を慎重にモニタリングし、副作用が生じた場合には、本剤の減量又は治療の中断又は中止等の適切な対応が必要になる場合がある。なおケトコナゾールは国内では外用剤のみが承認されているため上記一覧表には含めていない。

P-糖蛋白誘導剤：

健康男性被験者を対象に、強力な P-糖蛋白誘導剤であるリファンピシンと本剤の薬物相互作用を検討した結果（1199.162 試験）⁴⁸⁾、本剤の曝露量は AUC で約 50%、 C_{max} で約 60%まで低下した。したがって、P-糖蛋白誘導剤（例：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）は本剤の曝露量を低下させる可能性があり、併用薬の選択においては、P-糖蛋白誘導作用のない又は少ない薬剤の選択が必要になる場合がある。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」を参照すること。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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断を検討すること。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⁶⁶⁾。

（解説）

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）^{3,4)}、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）⁵⁾ 及び PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）⁹⁾で報告された本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）に基づいて合算した発現割合を示した。これらの国際共同第 III 相試験で本剤に発現がみられていない場合は、頻度不明と表記し、チロシンキナーゼ阻害剤の薬理作用により引き起こされる有害作用として注意喚起している。

11.1.1 IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）及び PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）で認められた最も発現割合の高い副作用は下痢であった。これらの多くは軽度から中等度であり、用量減量や治療の中断等で管理可能であった。

が、重度の下痢（3.0%）も発現していることから重大な副作用に設定した。

11.1.2 IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）及び PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）では、肝障害（10 例）、薬物性肝障害（8 例）、肝損傷（7 例）、肝細胞損傷（3 例）の副作用の報告もあることから肝機能障害（2.1% [27/1258 例]）を重大な副作用に設定した。

11.1.3 IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）並びに PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）において、静脈血栓塞栓症に分類される副作用は報告されていない。

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）では、動脈血栓塞栓症に分類される急性心筋梗塞（1 例）、心筋梗塞（1 例）、一過性脳虚血発作（1 例）の副作用の報告があることから血栓塞栓症（静脈血栓塞栓（頻度不明）、動脈血栓塞栓（0.2% [3/1258 例]））を重大な副作用に設定した。

なお、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を投与された癌患者において血栓・塞栓関連事象の発現が認められている。

11.1.4 IPF 患者での国内市販後において、本剤投与後に出血に至った重篤な血小板減少を発現した症例が報告されていることから、血小板減少を重大な副作用として記載し、注意喚起することとした。

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）及び PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）では、本剤の投与により血小板数減少（2 例）あるいは血小板減少症（1 例）（0.2% [3/1258 例]）の副作用が報告されている。

11.1.5 IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）では消化管穿孔に分類される穿孔性十二指腸潰瘍（1 例）、腹膜炎（1 例、穿孔性十二指腸潰瘍発現と同一症例）の副作用の報告があることから消化管穿孔（0.1% [1/1258 例]）を重大な副作用に設定した。

なお、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。

11.1.6 本剤と同様のチロシンキナーゼ阻害作用を有する薬剤において間質性肺炎の報告があることを考慮して設定した。IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験 及び 1199.34 試験）及び PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）において間質性肺疾患の副作用の報告はなかった。SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）では本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患が 1 例報告されたものの、原疾患の悪化と考えられ頻度不明とした。

11.1.7 国内外の市販後において、本剤投与後に重篤なネフローゼ症候群関連事象を発現した症例が報告されていることから、ネフローゼ症候群を重大な副作用として記載し、注意喚起

することとした。

11.1.8 レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB：National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan）を用いた調査結果より、VEGF 又は VEGF 受容体の阻害作用を有する薬剤（以下、「VEGF/VEGFR 阻害剤」）では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められた。当該調査結果、VEGF/VEGFR 阻害剤の薬理学的機序等を踏まえ、動脈解離は VEGF/VEGFR 阻害剤に共通のリスクであると考えられることから、動脈解離を本剤の重大な副作用として記載し、注意喚起することとした。

(2) その他の副作用

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%)、悪心 (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	

（解説）

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）^{3,4)}、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）⁵⁾ 及び PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）⁹⁾に基づいて合算した副作用の発現割合を示した。

代謝及び栄養障害：

食欲減退（8.7% [109/1258 例]）、体重減少（7.3% [92/1258 例]）の副作用がみられたため記載した。

血管障害：

高血圧（1.2% [15/1258 例]）の副作用がみられたため記載した。

胃腸障害：

軽度及び中等度の下痢 692 例と軟便 14 例は合わせて下痢（56.1% [706/1258 例]）、悪心（21.6% [272/1258 例]）、嘔吐（11.0% [138/1258 例]）、腹痛 83 例、上腹部痛 55 例、消化器痛 2 例、下腹部痛 1 例、食道痛 1 例を合わせて腹痛（10.9% [137/1258 例]）、便秘（1.4% [17/1258 例]）、虚血性大腸炎（0.08% [1/1258 例]）の副作用がみられたため記載した。

肝胆道系障害：

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加 69 例、ALT 異常 1 例、アスパラギン酸アミ

ノトランスフェラーゼ（AST）増加 58 例，AST 異常 1 例， γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GTP）増加 45 例， γ -GTP 異常 1 例，肝機能異常 30 例，肝酵素上昇 24 例，血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加 16 例，トランスアミナーゼ上昇 15 例，高トランスアミナーゼ血症 1 例，肝機能検査異常 1 例の副作用がみられたため，合わせて「肝酵素上昇（AST，ALT，ALP， γ -GTP 上昇等）」（12.2% [154/1258 例]）として記載した。また，血中ビリルビン増加 7 例，高ビリルビン血症 1 例の副作用がみられたため，「高ビリルビン血症」（0.6% [8/1258 例]）として記載した。

皮膚及び皮下組織障害：

発疹 8 例，紅斑性皮疹 1 例，丘疹性皮疹 1 例，そう痒性皮疹 1 例，膿疱性皮疹 1 例の副作用がみられたため，合わせて発疹（0.95 % [12/1258 例]）として記載した。また，そう痒症（0.4% [5/1258 例]），脱毛症（0.4% [5/1258 例]）の副作用がみられたため記載した。

神経障害：

頭痛（2.1% [27/1258 例]）の副作用がみられ，他のチロシンキナーゼ阻害作用を有する薬剤でもみられているため記載した。

その他：

鼻出血 20 例，直腸出血 3 例，挫傷 3 例，出血性膀胱炎 2 例などの出血関連事象の副作用がみられ，他のチロシンキナーゼ阻害作用を有する薬剤でもみられているため出血（3.7% [47/1258 例]）として記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）

副作用発現状況

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
安全性評価対象例数	423 例	638 例
副作用発現例数	120 例	455 例
副作用発現割合	28.4%	71.3%

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）における副作用

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
全副作用	120 (28.4%)	455 (71.3%)
感染症および寄生虫症	4 (0.9%)	7 (1.1%)
上気道感染	1 (0.2%)	2 (0.3%)
膀胱炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
歯肉炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
带状疱疹	0 (0.0%)	1 (0.2%)
鼻咽頭炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
腹膜炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
気管支炎	1 (0.2%)	0 (0.0%)
下気道感染	1 (0.2%)	0 (0.0%)
肺炎	2 (0.5%)	0 (0.0%)
尿路感染	1 (0.2%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
腎癌	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	3 (0.5%)
貧血	0 (0.0%)	1 (0.2%)
凝血異常	0 (0.0%)	1 (0.2%)
好酸球増加症	0 (0.0%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	15 (3.5%)	60 (9.4%)
食欲減退	13 (3.1%)	54 (8.5%)
異常体重減少	0 (0.0%)	2 (0.3%)
脱水	0 (0.0%)	2 (0.3%)
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	1 (0.2%)
高尿酸血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
低血糖症	0 (0.0%)	1 (0.2%)
多飲症	0 (0.0%)	1 (0.2%)
糖尿病	1 (0.2%)	0 (0.0%)
精神障害	2 (0.5%)	5 (0.8%)
うつ病	0 (0.0%)	2 (0.3%)
不眠症	0 (0.0%)	2 (0.3%)
リビドー減退	0 (0.0%)	1 (0.2%)
神経過敏	0 (0.0%)	1 (0.2%)
不安	2 (0.5%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
神経系障害	10 (2.4%)	30 (4.7%)
頭痛	0 (0.0%)	11 (1.7%)
浮動性めまい	6 (1.4%)	7 (1.1%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	5 (0.8%)
味覚異常	2 (0.5%)	3 (0.5%)
失語症	0 (0.0%)	1 (0.2%)
脳梗塞	0 (0.0%)	1 (0.2%)
運動低下	0 (0.0%)	1 (0.2%)
嗜眠	1 (0.2%)	1 (0.2%)
片頭痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)
不全単麻痺	0 (0.0%)	1 (0.2%)
傾眠	0 (0.0%)	1 (0.2%)
失神	0 (0.0%)	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	0 (0.0%)	1 (0.2%)
手根管症候群	1 (0.2%)	0 (0.0%)
注意力障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)
体位性めまい	1 (0.2%)	0 (0.0%)
運動機能障害	1 (0.2%)	0 (0.0%)
眼障害	4 (0.9%)	2 (0.3%)
虚血性視神経症	0 (0.0%)	1 (0.2%)
硝子体浮遊物	0 (0.0%)	1 (0.2%)
結膜充血	1 (0.2%)	0 (0.0%)
網膜動脈閉塞	1 (0.2%)	0 (0.0%)
霧視	2 (0.5%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	2 (0.3%)
回転性めまい	0 (0.0%)	2 (0.3%)
心臓障害	4 (0.9%)	7 (1.1%)
動悸	0 (0.0%)	2 (0.3%)
急性心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.2%)
第一度房室ブロック	0 (0.0%)	1 (0.2%)
慢性心不全	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (0.2%)
上室性期外収縮	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心室性頻脈	0 (0.0%)	1 (0.2%)
狭心症	1 (0.2%)	0 (0.0%)
不整脈	1 (0.2%)	0 (0.0%)
心房細動	1 (0.2%)	0 (0.0%)
徐脈	1 (0.2%)	0 (0.0%)
血管障害	5 (1.2%)	7 (1.1%)
高血圧	0 (0.0%)	3 (0.5%)
大動脈壁内血腫	0 (0.0%)	1 (0.2%)
ほてり	1 (0.2%)	1 (0.2%)
起立性低血圧	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血管炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
深部静脈血栓症	1 (0.2%)	0 (0.0%)
潮紅	3 (0.7%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	7 (1.7%)	18 (2.8%)
鼻出血	2 (0.5%)	9 (1.4%)
咳嗽	0 (0.0%)	4 (0.6%)
咽喉乾燥	0 (0.0%)	1 (0.2%)
上気道分泌増加	0 (0.0%)	1 (0.2%)
鼻閉塞	0 (0.0%)	1 (0.2%)
胸水	0 (0.0%)	1 (0.2%)
呼吸障害	0 (0.0%)	1 (0.2%)
咯血	1 (0.2%)	0 (0.0%)
特発性肺線維症 ^{注)}	3 (0.7%)	0 (0.0%)
肺塞栓症	1 (0.2%)	0 (0.0%)
胃腸障害	75 (17.7%)	398 (62.4%)
下痢	46 (10.9%)	341 (53.4%)
悪心	19 (4.5%)	122 (19.1%)
嘔吐	5 (1.2%)	45 (7.1%)
腹痛	5 (1.2%)	40 (6.3%)
上腹部痛	5 (1.2%)	26 (4.1%)
鼓腸	2 (0.5%)	18 (2.8%)
腹部不快感	3 (0.7%)	14 (2.2%)
消化不良	5 (1.2%)	12 (1.9%)
便秘	1 (0.2%)	10 (1.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2%)	9 (1.4%)
腹部膨満	1 (0.2%)	6 (0.9%)
排便回数増加	2 (0.5%)	4 (0.6%)
大腸炎	0 (0.0%)	3 (0.5%)
便習慣変化	0 (0.0%)	2 (0.3%)
血性下痢	0 (0.0%)	2 (0.3%)
おくび	1 (0.2%)	2 (0.3%)
胃炎	2 (0.5%)	2 (0.3%)
胃腸障害	2 (0.5%)	2 (0.3%)
消化器痛	1 (0.2%)	2 (0.3%)
潰瘍性大腸炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
穿孔性十二指腸潰瘍	0 (0.0%)	1 (0.2%)
便失禁	0 (0.0%)	1 (0.2%)
変色便	0 (0.0%)	1 (0.2%)
胃潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.2%)
萎縮性胃炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
びらん性胃炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
消化管運動障害	0 (0.0%)	1 (0.2%)
過敏性腸症候群	0 (0.0%)	1 (0.2%)
急性膵炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
直腸分泌物	0 (0.0%)	1 (0.2%)
直腸出血	0 (0.0%)	1 (0.2%)
歯の障害	0 (0.0%)	1 (0.2%)
糞塊	1 (0.2%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計
 注）原疾患の悪化，進行及び増悪を含む

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	21 (3.3%)
肝機能異常	0 (0.0%)	13 (2.0%)
薬物性肝障害	0 (0.0%)	2 (0.3%)
肝障害	0 (0.0%)	2 (0.3%)
胆石症	0 (0.0%)	1 (0.2%)
急性肝炎	0 (0.0%)	1 (0.2%)
肝細胞損傷	0 (0.0%)	1 (0.2%)
肝損傷	0 (0.0%)	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	13 (3.1%)	24 (3.8%)
湿疹	1 (0.2%)	4 (0.6%)
発疹	5 (1.2%)	4 (0.6%)
脱毛症	0 (0.0%)	3 (0.5%)
そう痒症	5 (1.2%)	3 (0.5%)
多汗症	0 (0.0%)	2 (0.3%)
爪破損	0 (0.0%)	2 (0.3%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	1 (0.2%)
過角化	0 (0.0%)	1 (0.2%)
痒疹	0 (0.0%)	1 (0.2%)
紫斑	0 (0.0%)	1 (0.2%)
丘疹性皮疹	0 (0.0%)	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	0 (0.0%)	1 (0.2%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	1 (0.2%)
紅斑	1 (0.2%)	0 (0.0%)
紅斑性皮疹	2 (0.5%)	0 (0.0%)
小水疱性皮疹	1 (0.2%)	0 (0.0%)
皮膚剥脱	1 (0.2%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (0.9%)	6 (0.9%)
筋肉痛	1 (0.2%)	3 (0.5%)
背部痛	0 (0.0%)	2 (0.3%)
筋骨格痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)
四肢痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)
関節痛	1 (0.2%)	0 (0.0%)
筋肉疲労	1 (0.2%)	0 (0.0%)
重感	1 (0.2%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	3 (0.7%)	4 (0.6%)
出血性膀胱炎	0 (0.0%)	2 (0.3%)
蛋白尿	1 (0.2%)	1 (0.2%)
腎仙痛	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血尿	1 (0.2%)	0 (0.0%)
尿意切迫	1 (0.2%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	1 (0.2%)	1 (0.2%)
勃起不全	0 (0.0%)	1 (0.2%)
女性化乳房	1 (0.2%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (5.2%)	47 (7.4%)
疲労	11 (2.6%)	23 (3.6%)
無力症	5 (1.2%)	14 (2.2%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=423)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=638)
倦怠感	0 (0.0%)	3 (0.5%)
全身健康状態低下	0 (0.0%)	2 (0.3%)
発熱	3 (0.7%)	2 (0.3%)
異常感	0 (0.0%)	1 (0.2%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	1 (0.2%)
易刺激性	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血管穿刺部位出血	0 (0.0%)	1 (0.2%)
びくびく感	1 (0.2%)	0 (0.0%)
浮腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)
血管穿刺部位血腫	1 (0.2%)	0 (0.0%)
臨床検査	19 (4.5%)	103 (16.1%)
体重減少	5 (1.2%)	36 (5.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.9%)	17 (2.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	16 (2.5%)
肝酵素上昇	2 (0.5%)	14 (2.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	13 (2.0%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	8 (1.3%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (0.9%)	7 (1.1%)
血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	6 (0.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	5 (0.8%)
国際標準比増加	4 (0.9%)	5 (0.8%)
肝機能検査異常	1 (0.2%)	4 (0.6%)
好酸球数増加	0 (0.0%)	2 (0.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0 (0.0%)	1 (0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血中ブドウ糖減少	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心電図 ST 部分下降	0 (0.0%)	1 (0.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0 (0.0%)	1 (0.2%)
好中球数増加	0 (0.0%)	1 (0.2%)
血小板数減少	1 (0.2%)	1 (0.2%)
プロトロンビン時間延長	1 (0.2%)	1 (0.2%)
白血球数増加	0 (0.0%)	1 (0.2%)
心電図 QT 延長	1 (0.2%)	0 (0.0%)
ヘモグロビン減少	1 (0.2%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

2) IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）の日本人部分集団

副作用発現状況

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
安全性評価対象例数	50 例	76 例
副作用発現例数	18 例	66 例
副作用発現割合	36.0%	86.8%

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）の日本人部分集団における副作用

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=50)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=76)
全副作用	18 (36.0%)	66 (86.8%)
感染症および寄生虫症	1 (2.0%)	1 (1.3%)
歯肉炎	0 (0.0%)	1 (1.3%)
気管支炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)
肺炎	1 (2.0%)	0 (0.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
腎癌	0 (0.0%)	1 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0%)	1 (1.3%)
好酸球増加症	0 (0.0%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	3 (6.0%)	13 (17.1%)
食欲減退	2 (4.0%)	11 (14.5%)
高トリグリセリド血症	0 (0.0%)	1 (1.3%)
高尿酸血症	0 (0.0%)	1 (1.3%)
糖尿病	1 (2.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	3 (6.0%)	3 (3.9%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	1 (1.3%)
味覚異常	2 (4.0%)	1 (1.3%)
頭痛	0 (0.0%)	1 (1.3%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	1 (1.3%)
体位性めまい	1 (2.0%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	1 (1.3%)
硝子体浮遊物	0 (0.0%)	1 (1.3%)
心臓障害	0 (0.0%)	2 (2.6%)
急性心筋梗塞	0 (0.0%)	1 (1.3%)
慢性心不全	0 (0.0%)	1 (1.3%)
上室性期外収縮	0 (0.0%)	1 (1.3%)
血管障害	1 (2.0%)	2 (2.6%)
高血圧	0 (0.0%)	1 (1.3%)
起立性低血圧	0 (0.0%)	1 (1.3%)
深部静脈血栓症	1 (2.0%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.0%)	2 (2.6%)
鼻出血	0 (0.0%)	1 (1.3%)
胸水	0 (0.0%)	1 (1.3%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合データ）の日本人部分集団における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=50)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=76)
特発性肺線維症 ^{注)}	2 (4.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	10 (20.0%)	56 (73.7%)
下痢	5 (10.0%)	51 (67.1%)
悪心	0 (0.0%)	9 (11.8%)
腹部不快感	3 (6.0%)	3 (3.9%)
腹痛	0 (0.0%)	3 (3.9%)
上腹部痛	1 (2.0%)	3 (3.9%)
便秘	0 (0.0%)	3 (3.9%)
消化不良	3 (6.0%)	3 (3.9%)
腹部膨満	0 (0.0%)	2 (2.6%)
嘔吐	0 (0.0%)	2 (2.6%)
胃潰瘍	0 (0.0%)	1 (1.3%)
胃炎	0 (0.0%)	1 (1.3%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	1 (1.3%)
糞塊	1 (2.0%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	0 (0.0%)	10 (13.2%)
肝機能異常	0 (0.0%)	10 (13.2%)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0%)	4 (5.3%)
皮膚乾燥	0 (0.0%)	1 (1.3%)
湿疹	1 (2.0%)	1 (1.3%)
爪破損	0 (0.0%)	1 (1.3%)
発疹	0 (0.0%)	1 (1.3%)
皮膚剥脱	1 (2.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.0%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)
筋肉痛	1 (2.0%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	1 (1.3%)
出血性膀胱炎	0 (0.0%)	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	1 (1.3%)
勃起不全	0 (0.0%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.0%)	5 (6.6%)
疲労	1 (2.0%)	3 (3.9%)
倦怠感	0 (0.0%)	2 (2.6%)
異常感	0 (0.0%)	1 (1.3%)
びくびく感	1 (2.0%)	0 (0.0%)
発熱	1 (2.0%)	0 (0.0%)
臨床検査	5 (10.0%)	17 (22.4%)
肝酵素上昇	2 (4.0%)	8 (10.5%)
体重減少	1 (2.0%)	5 (6.6%)
肝機能検査異常	0 (0.0%)	2 (2.6%)
血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	1 (1.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0%)	1 (1.3%)
ヘモグロビン減少	1 (2.0%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計
注）原疾患の悪化，進行及び増悪を含む

3) SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験、投与 52 週間）

副作用発現状況

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
安全性評価対象例数	288 例	288 例
副作用発現例数	125 例	238 例
副作用発現割合	43.4%	82.6%

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験 投与 52 週間）における副作用

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=288)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=288)
全副作用	125 (43.4%)	238 (82.6%)
感染症および寄生虫症	14 (4.9%)	20 (6.9%)
上気道感染	4 (1.4%)	4 (1.4%)
細菌の過剰増殖	0 (0.0%)	3 (1.0%)
気管支炎	0 (0.0%)	2 (0.7%)
上咽頭炎	3 (1.0%)	2 (0.7%)
口腔カンジダ症	0 (0.0%)	2 (0.7%)
無症候性細菌尿	1 (0.3%)	1 (0.3%)
細菌性下痢	0 (0.0%)	1 (0.3%)
膀胱炎	1 (0.3%)	1 (0.3%)
憩室炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
インフルエンザ	0 (0.0%)	1 (0.3%)
下気道感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)
細菌性上気道感染	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿路感染	1 (0.3%)	1 (0.3%)
ウイルス感染	0 (0.0%)	1 (0.3%)
結膜炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)
胃腸炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)
細菌性下気道感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	1 (0.3%)	0 (0.0%)
咽頭炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.0%)	3 (1.0%)
好酸球増加症	2 (0.7%)	1 (0.3%)
白血球減少症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
リンパ球増加症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
リンパ球減少症	1 (0.3%)	0 (0.0%)
免疫系障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	8 (2.8%)	21 (7.3%)
食欲減退	8 (2.8%)	18 (6.3%)
低アルブミン血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
低カルシウム血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
低リン酸血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血液量減少症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
精神障害	4 (1.4%)	0 (0.0%)
うつ病	1 (0.3%)	0 (0.0%)
不眠症	1 (0.3%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験 投与 52 週間）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=288)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=288)
言葉もれ	1 (0.3%)	0 (0.0%)
人格変化	1 (0.3%)	0 (0.0%)
神経系障害	12 (4.2%)	23 (8.0%)
浮動性めまい	1 (0.3%)	11 (3.8%)
頭痛	8 (2.8%)	7 (2.4%)
味覚異常	0 (0.0%)	2 (0.7%)
失神	0 (0.0%)	2 (0.7%)
脳微小出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)
異常感覚	2 (0.7%)	1 (0.3%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	1 (0.3%)
錯感覚	0 (0.0%)	1 (0.3%)
くも膜下出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)
視野欠損	0 (0.0%)	1 (0.3%)
失語症	1 (0.3%)	0 (0.0%)
緊張性頭痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)
眼障害	3 (1.0%)	0 (0.0%)
眼の炎症	1 (0.3%)	0 (0.0%)
黄斑浮腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)
光視症	1 (0.3%)	0 (0.0%)
網膜静脈閉塞	1 (0.3%)	0 (0.0%)
耳および迷路障害	2 (0.7%)	1 (0.3%)
耳そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
耳管開放	1 (0.3%)	0 (0.0%)
回転性めまい	1 (0.3%)	0 (0.0%)
心臓障害	1 (0.3%)	3 (1.0%)
頻脈	0 (0.0%)	2 (0.7%)
動悸	0 (0.0%)	1 (0.3%)
チアノーゼ	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血管障害	5 (1.7%)	6 (2.1%)
高血圧	1 (0.3%)	4 (1.4%)
低血圧	0 (0.0%)	1 (0.3%)
静脈炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
四肢壊死	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)
レイノー現象	1 (0.3%)	0 (0.0%)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (5.6%)	15 (5.2%)
鼻出血	8 (2.8%)	5 (1.7%)
咳嗽	3 (1.0%)	3 (1.0%)
呼吸困難	0 (0.0%)	3 (1.0%)
急性肺損傷	0 (0.0%)	1 (0.3%)
咽喉乾燥	0 (0.0%)	1 (0.3%)
間質性肺疾患 ^{注)}	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肺浸潤	0 (0.0%)	1 (0.3%)
口腔咽頭痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)
呼吸時疼痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計
 注）原疾患の悪化を含む

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験 投与 52 週間）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=288)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=288)
血胸	1 (0.3%)	0 (0.0%)
鼻閉	1 (0.3%)	0 (0.0%)
胸水	1 (0.3%)	0 (0.0%)
鼻漏	1 (0.3%)	0 (0.0%)
咽喉刺激感	1 (0.3%)	0 (0.0%)
胃腸障害	86 (29.9%)	226 (78.5%)
下痢	57 (19.8%)	197 (68.4%)
悪心	21 (7.3%)	71 (24.7%)
嘔吐	12 (4.2%)	51 (17.7%)
腹痛	9 (3.1%)	22 (7.6%)
上腹部痛	5 (1.7%)	11 (3.8%)
鼓腸	1 (0.3%)	8 (2.8%)
腹部膨満	3 (1.0%)	7 (2.4%)
消化不良	2 (0.7%)	5 (1.7%)
腹部不快感	3 (1.0%)	4 (1.4%)
排便回数増加	3 (1.0%)	4 (1.4%)
口内乾燥	0 (0.0%)	3 (1.0%)
軟便	2 (0.7%)	3 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3%)	3 (1.0%)
便秘	3 (1.0%)	2 (0.7%)
胃炎	0 (0.0%)	2 (0.7%)
歯肉出血	1 (0.3%)	2 (0.7%)
直腸出血	0 (0.0%)	2 (0.7%)
下腹部痛	1 (0.3%)	1 (0.3%)
肛門失禁	0 (0.0%)	1 (0.3%)
大腸炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
クローン病	0 (0.0%)	1 (0.3%)
嚥下障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)
おくび	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃腸障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃腸出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)
舌炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
口唇浮腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)
下部消化管出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)
食道痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)
レッチング	1 (0.3%)	1 (0.3%)
歯痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)
上部消化管出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)
十二指腸炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)
心窩部不快感	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血便排泄	1 (0.3%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	1 (0.3%)	12 (4.2%)
肝障害	0 (0.0%)	6 (2.1%)
肝損傷	0 (0.0%)	2 (0.7%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験 投与 52 週間）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=288)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=288)
胆嚢炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
薬物性肝障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
肝機能異常	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝細胞損傷	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	10 (3.5%)	8 (2.8%)
皮膚潰瘍	3 (1.0%)	2 (0.7%)
湿疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)
紅斑	0 (0.0%)	1 (0.3%)
そう痒症	2 (0.7%)	1 (0.3%)
紅斑性皮疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)
発疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚剥脱	0 (0.0%)	1 (0.3%)
寝汗	1 (0.3%)	0 (0.0%)
痒疹	1 (0.3%)	0 (0.0%)
皮膚病変	1 (0.3%)	0 (0.0%)
蕁麻疹	1 (0.3%)	0 (0.0%)
蕁麻疹様血管炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.7%)	9 (3.1%)
筋肉痛	2 (0.7%)	5 (1.7%)
関節痛	1 (0.3%)	4 (1.4%)
筋炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
骨壊死	0 (0.0%)	1 (0.3%)
椎間板突出	1 (0.3%)	0 (0.0%)
四肢痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)
顎痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	0 (0.0%)	2 (0.7%)
急性腎障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)
排尿困難	0 (0.0%)	1 (0.3%)
生殖系および乳房障害	5 (1.7%)	3 (1.0%)
月経過多	2 (0.7%)	2 (0.7%)
膣出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)
勃起不全	1 (0.3%)	0 (0.0%)
月経障害	1 (0.3%)	0 (0.0%)
不正子宮出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (5.9%)	17 (5.9%)
疲労	7 (2.4%)	9 (3.1%)
胸痛	2 (0.7%)	2 (0.7%)
悪寒	0 (0.0%)	2 (0.7%)
末梢性浮腫	1 (0.3%)	2 (0.7%)
発熱	0 (0.0%)	2 (0.7%)
無力症	4 (1.4%)	1 (0.3%)
冷感	0 (0.0%)	1 (0.3%)
倦怠感	1 (0.3%)	1 (0.3%)
胸部不快感	1 (0.3%)	0 (0.0%)
脂肪組織増加	1 (0.3%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験 投与 52 週間）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=288)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=288)
臨床検査	14 (4.9%)	55 (19.1%)
体重減少	4 (1.4%)	20 (6.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	16 (5.6%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	14 (4.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3%)	13 (4.5%)
肝酵素上昇	2 (0.7%)	8 (2.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	4 (1.4%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3%)	3 (1.0%)
尿沈渣陽性	0 (0.0%)	2 (0.7%)
血圧上昇	2 (0.7%)	1 (0.3%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿中結晶陽性	0 (0.0%)	1 (0.3%)
心電図 QT 延長	0 (0.0%)	1 (0.3%)
好中球数増加	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝機能検査値上昇	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血小板数減少	0 (0.0%)	1 (0.3%)
体重増加	0 (0.0%)	1 (0.3%)
白血球数減少	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿中白血球陽性	0 (0.0%)	1 (0.3%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3%)	0 (0.0%)
心拍数増加	1 (0.3%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3%)	3 (1.0%)
挫傷	1 (0.3%)	3 (1.0%)
肉離れ	0 (0.0%)	1 (0.3%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験、投与 52 週間）の日本人部分集団
副作用発現状況

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
安全性評価対象例数	36 例	34 例
副作用発現例数	14 例	30 例
副作用発現割合	38.9%	88.2%

SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験、投与 52 週間）の日本人部分集団における副作用

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=36)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=34)
全副作用	14 (38.9%)	30 (88.2%)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0 (0.0%)	3 (8.8%)
低アルブミン血症	0 (0.0%)	1 (2.9%)
神経系障害		
異常感覚	0 (0.0%)	1 (2.9%)
耳および迷路障害		
耳管開放	1 (2.8%)	0 (0.0%)
血管障害		
高血圧	0 (0.0%)	1 (2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
急性肺損傷	1 (2.8%)	3 (8.8%)
咳嗽	0 (0.0%)	1 (2.9%)
鼻出血	0 (0.0%)	1 (2.9%)
間質性肺疾患 ^{注)}	1 (2.8%)	1 (2.9%)
胃腸障害		
下痢	0 (0.0%)	1 (2.9%)
悪心	11 (30.6%)	28 (82.4%)
嘔吐	8 (22.2%)	26 (76.5%)
便秘	1 (2.8%)	5 (14.7%)
消化不良	1 (2.8%)	5 (14.7%)
軟便	1 (2.8%)	1 (2.9%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (2.9%)
肝胆道系障害		
肝障害	1 (2.8%)	7 (20.6%)
薬物性肝障害	0 (0.0%)	6 (17.6%)
皮膚および皮下組織障害		
痒疹	1 (2.8%)	1 (2.9%)
臨床検査		
体重減少	1 (2.8%)	8 (23.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	3 (8.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	2 (5.9%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0%)	2 (5.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0%)	1 (2.9%)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	1 (2.9%)
肝機能検査値上昇	1 (2.8%)	1 (2.9%)
白血球数減少	0 (0.0%)	1 (2.9%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計
注）原疾患の悪化を含む

5) PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験、投与 52 週間）

副作用発現状況

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
安全性評価対象例数	331 例	332 例
副作用発現例数	126 例	262 例
副作用発現割合	38.1%	78.9%

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験、投与 52 週間）における副作用

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=331)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=332)
全副作用	126 (38.1%)	262 (78.9%)
感染症および寄生虫症	3 (0.9%)	3 (0.9%)
歯肉炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
膿疱性皮疹	0 (0.0%)	1 (0.3%)
上気道感染	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肛門膿瘍	1 (0.3%)	0 (0.0%)
結膜炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)
気道感染	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)
失血性貧血	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血小板減少症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
貧血	1 (0.3%)	0 (0.0%)
好酸球増加症	1 (0.3%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	10 (3.0%)	38 (11.4%)
食欲減退	10 (3.0%)	37 (11.1%)
異常体重減少	0 (0.0%)	2 (0.6%)
精神障害	1 (0.3%)	4 (1.2%)
リビドー減退	0 (0.0%)	2 (0.6%)
うつ病	0 (0.0%)	1 (0.3%)
不眠症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
気分変化	0 (0.0%)	1 (0.3%)
神経系障害	12 (3.6%)	18 (5.4%)
頭痛	5 (1.5%)	9 (2.7%)
振戦	0 (0.3%)	4 (1.2%)
浮動性めまい	3 (0.9%)	3 (0.9%)
味覚障害	2 (0.6%)	3 (0.9%)
味覚消失	0 (0.0%)	1 (0.3%)
脳血管発作	0 (0.0%)	1 (0.3%)
知覚過敏	0 (0.0%)	1 (0.3%)
嗜眠	0 (0.0%)	1 (0.3%)
味覚異常	1 (0.3%)	0 (0.0%)
錯感覚	1 (0.3%)	0 (0.0%)
失神寸前の状態	1 (0.3%)	0 (0.0%)
咬舌	1 (0.3%)	0 (0.0%)
眼障害	0 (0.0%)	3 (0.9%)
網膜血管血栓症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
霧視	0 (0.0%)	1 (0.3%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験 投与 52 週間）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=331)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=332)
視力障害	0 (0.0%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0 (0.0%)	3 (0.9%)
回転性めまい	0 (0.0%)	3 (0.9%)
心臓障害	2 (0.6%)	2 (0.6%)
狭心症	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心房細動	0 (0.0%)	1 (0.3%)
不安定狭心症	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血管障害	4 (1.2%)	7 (2.1%)
高血圧	0 (0.0%)	6 (1.8%)
末梢冷感	0 (0.0%)	1 (0.3%)
大動脈瘤破裂	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)
ほてり	2 (0.6%)	0 (0.0%)
出血性ショック	1 (0.3%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.3%)	7 (2.1%)
鼻出血	3 (0.9%)	6 (1.8%)
咽喉刺激感	0 (0.0%)	1 (0.3%)
呼吸困難	2 (0.6%)	0 (0.0%)
喀血	1 (0.3%)	0 (0.0%)
間質性肺疾患 ^{注)}	4 (1.2%)	0 (0.0%)
肺塞栓症	1 (0.3%)	0 (0.0%)
肺線維症	1 (0.3%)	0 (0.0%)
胃腸障害	82 (24.8%)	228 (68.7%)
下痢	59 (17.8%)	196 (59.0%)
悪心	19 (5.7%)	79 (23.8%)
嘔吐	7 (2.1%)	41 (12.3%)
腹痛	2 (0.6%)	21 (6.3%)
上腹部痛	2 (0.6%)	18 (5.4%)
腹部膨満	2 (0.6%)	8 (2.4%)
消化不良	5 (1.5%)	7 (2.1%)
便秘	3 (0.9%)	5 (1.5%)
鼓腸	2 (0.6%)	5 (1.5%)
腹部不快感	2 (0.6%)	4 (1.2%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.6%)	4 (1.2%)
肛門失禁	0 (0.0%)	2 (0.6%)
口内乾燥	0 (0.0%)	2 (0.6%)
おくび	0 (0.0%)	2 (0.6%)
排便回数増加	1 (0.3%)	2 (0.6%)
胃腸出血	1 (0.3%)	2 (0.6%)
血便排泄	0 (0.0%)	2 (0.6%)
痔出血	0 (0.0%)	2 (0.6%)
肛門出血	0 (0.0%)	1 (0.3%)
虚血性大腸炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
大腸炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
軟便	0 (0.0%)	1 (0.3%)
胃炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計
 注）原疾患の悪化を含む

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験 投与52 週間）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=331)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=332)
急性膵炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
膵炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
吐き戻し	0 (0.0%)	1 (0.3%)
レッチング	0 (0.0%)	1 (0.3%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
下腹部痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)
便習慣変化	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血栓性痔核	1 (0.3%)	0 (0.0%)
痔核	1 (0.3%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	6 (1.8%)	27 (8.1%)
肝機能異常	3 (0.9%)	16 (4.8%)
薬物性肝障害	0 (0.0%)	5 (1.5%)
肝損傷	2 (0.6%)	4 (1.2%)
肝障害	0 (0.0%)	2 (0.6%)
胆汁うっ滞	0 (0.0%)	1 (0.3%)
肝細胞損傷	1 (0.3%)	1 (0.3%)
高ビリルビン血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
高トランスアミナーゼ血症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6%)	14 (4.2%)
発疹	1 (0.3%)	3 (0.9%)
脱毛症	0 (0.0%)	2 (0.6%)
紅斑	0 (0.0%)	2 (0.6%)
皮膚病変	0 (0.0%)	2 (0.6%)
多汗症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
爪線状隆起	0 (0.0%)	1 (0.3%)
そう痒症	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚刺激	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮膚腫脹	0 (0.0%)	1 (0.3%)
顔面腫脹	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尋常性白斑	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮下出血	1 (0.3%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.5%)	4 (1.2%)
筋痙縮	0 (0.0%)	2 (0.6%)
背部痛	0 (0.0%)	1 (0.3%)
多発性関節炎	0 (0.0%)	1 (0.3%)
関節腫脹	1 (0.3%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	1 (0.3%)	0 (0.0%)
四肢痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)
関節リウマチ	1 (0.3%)	0 (0.0%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.3%)	0 (0.0%)
腱炎	1 (0.3%)	0 (0.0%)
腎および尿路障害	2 (0.6%)	1 (0.3%)
失禁	0 (0.0%)	1 (0.3%)
慢性腎臓病	1 (0.3%)	0 (0.0%)
蛋白尿	1 (0.3%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験 投与 52 週間）における副作用（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=331)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=332)
生殖系および乳房障害	1 (0.3%)	0 (0.0%)
乳頭痛	1 (0.3%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (3.3%)	25 (7.5%)
疲労	3 (0.9%)	11 (3.3%)
無力症	7 (2.1%)	9 (2.7%)
倦怠感	2 (0.6%)	4 (1.2%)
胸痛	1 (0.3%)	2 (0.6%)
胸部不快感	0 (0.0%)	1 (0.3%)
悪寒	0 (0.0%)	1 (0.3%)
疾患進行	0 (0.0%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)
臨床検査	18 (5.4%)	77 (23.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (2.4%)	36 (10.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.8%)	32 (9.6%)
体重減少	4 (1.2%)	31 (9.3%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.9%)	14 (4.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	7 (2.1%)
肝機能検査値上昇	1 (0.3%)	5 (1.5%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	4 (1.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.9%)	2 (0.6%)
肝酵素上昇	1 (0.3%)	2 (0.6%)
血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血中カリウム減少	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血圧上昇	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿中血陽性	1 (0.3%)	1 (0.3%)
心電図 QT 延長	0 (0.0%)	1 (0.3%)
好酸球百分率増加	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿中亜硝酸塩陽性	0 (0.0%)	1 (0.3%)
尿中蛋白陽性	0 (0.0%)	1 (0.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3%)	0 (0.0%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.3%)	0 (0.0%)
心電図 T 波逆転	1 (0.3%)	0 (0.0%)
努力肺活量減少	1 (0.3%)	0 (0.0%)
血小板数減少	1 (0.3%)	0 (0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.9%)	3 (0.9%)
転倒	1 (0.3%)	1 (0.3%)
口唇損傷	0 (0.0%)	1 (0.3%)
皮下血腫	0 (0.0%)	1 (0.3%)
挫傷	1 (0.3%)	0 (0.0%)
硬膜下血腫	1 (0.3%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

6) PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験、投与 52 週間）の日本人部分集団
副作用発現状況

	プラセボ群	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群
安全性評価対象例数	56 例	52 例
副作用発現例数	21 例	47 例
副作用発現割合	37.5%	90.4%

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験、投与 52 週間）の日本人部分集団における副作用

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=56)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=52)
全副作用	21 (37.5%)	47 (90.4%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	1 (1.9%)
膿疱性皮疹	0 (0.0%)	1 (1.9%)
代謝および栄養障害	1 (1.8%)	3 (5.8%)
食欲減退	1 (1.8%)	3 (5.8%)
神経系障害	1 (1.8%)	0 (0.0%)
味覚異常	1 (1.8%)	0 (0.0%)
心臓障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)
狭心症	0 (0.0%)	1 (1.9%)
血管障害	0 (0.0%)	3 (5.8%)
高血圧	0 (0.0%)	3 (5.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8%)	1 (1.9%)
鼻出血	0 (0.0%)	1 (1.9%)
間質性肺疾患 ^{注)}	1 (1.8%)	0 (0.0%)
胃腸障害	14 (25.0%)	42 (80.8%)
下痢	13 (23.2%)	38 (73.1%)
悪心	0 (0.0%)	12 (23.1%)
嘔吐	0 (0.0%)	6 (11.5%)
上腹部痛	1 (1.8%)	2 (3.8%)
腹部膨満	1 (1.8%)	1 (1.9%)
腹痛	0 (0.0%)	1 (1.9%)
便秘	0 (0.0%)	1 (1.9%)
軟便	0 (0.0%)	1 (1.9%)
胃炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)
痔出血	0 (0.0%)	1 (1.9%)
口内炎	0 (0.0%)	1 (1.9%)
胃食道逆流性疾患	1 (1.8%)	0 (0.0%)
肝胆道系障害	2 (3.6%)	14 (26.9%)
肝機能異常	2 (3.6%)	11 (21.2%)
薬物性肝障害	0 (0.0%)	2 (3.8%)
肝障害	0 (0.0%)	1 (1.9%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8%)	2 (3.8%)
爪線状隆起	0 (0.0%)	1 (1.9%)
発疹	0 (0.0%)	1 (1.9%)
皮下出血	1 (1.8%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8%)	0 (0.0%)
筋骨格硬直	1 (1.8%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計
注）原疾患の悪化を含む

PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験 投与 52 週間）の日本人部分集団における副作用
（続き）

器官別大分類/基本語	プラセボ群 (N=56)	ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回群 (N=52)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	1 (1.9%)
倦怠感	0 (0.0%)	1 (1.9%)
臨床検査	3 (5.4%)	15 (28.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8%)	7 (13.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8%)	6 (11.5%)
体重減少	1 (1.8%)	5 (9.6%)
肝機能検査値上昇	0 (0.0%)	2 (3.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0%)	1 (1.9%)
血中ビリルビン増加	0 (0.0%)	1 (1.9%)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	1 (1.9%)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0%)	1 (1.9%)
血小板数減少	1 (1.8%)	0 (0.0%)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.8%)	0 (0.0%)
硬膜下血腫	1 (1.8%)	0 (0.0%)

症例数（発現割合%），ICH 国際医薬用語日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類及び基本語で集計

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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、アルミピロー包装^注のまま調剤を行うことが望ましい。

注）1 アルミピロー包装中に 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 カプセルは噛まずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

（解説）

14.1.1 「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号、及び平成 8 年 4 月 18 日付 日薬連発第 304 号）の申し合わせ事項により、PTP 包装の薬剤に関する一般的な注意事項として設定した。

14.1.2 本剤は吸湿性があることから、本剤の交付と服用時の取扱いに関する注意事項として設定した。

14.2.1 投与間隔が短くなるなど適正使用の観点から設定した。

14.2.2 カプセルの内容物には苦みがあり、カプセルを噛んだり砕いたりした時の本剤の薬物動態に対する影響は検討されていない。そのため適切な服用法として記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

（解説）

非臨床試験では、顎骨壊死、あるいはそれに関連する所見は認められていないが、類薬（VEGFR 阻害剤）で顎骨壊死の症例が報告、注意喚起され、ビスホスホネート系薬剤の影響が示唆されている。一方、IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）、SSc-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.214 試験）及び PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1199.247 試験）では、顎骨壊死又は骨壊死の有害事象はみられていないが、癌患者を対象とした臨床試験^{注）}において 1 例で骨壊死が発現していることから、その他の注意事項として記載した。

（2）非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

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。

（解説）

非臨床反復投与毒性試験の結果から、本剤の薬理作用に起因すると考えられる歯及び骨に対する影響（ラットの出血及び壊死を伴う切歯の破折、ラット及びサルの成長中の骨における骨端成長板の肥厚）がみられ、骨成長の小児期や青年期には本剤の障害リスクが考えられることから、これらの所見をその他の注意事項として記載した（「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

注） 本剤の承認された効能・効果：特発性肺線維症，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患，進行性線維化に伴う間質性肺疾患

用法・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。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験

1) 一般薬理試験

一般薬理試験については *in vitro* 及び *in vivo* の試験を実施した。

一般薬理試験⁶⁷⁾

試験の種類	種/系統	方法	用量	性別 (動物数/ 群)	特記事項
中枢神経系に及ぼす影響					
Irwin 変法 試験	マウス	単回経口 投与	0, 50, 100, 300 mg/kg	雄 (6)	行動パラメータ及び体温に影響は認められない。100 mg/kg 以上の投与において尿の黄色化が認められた。
夜間運動性	マウス	単回経口 投与	0, 50, 100, 300 mg/kg	雌 (7)	夜間における自発運動の抑制及び亢進は認められない。
心血管機能及び呼吸機能に及ぼす影響					
hERG 電流・ 活動電位波形	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, 10.0 µM	(5)	hERG カリウム電流に対する IC ₅₀ 値は 4.0 µmol/L。モルモット摘出乳頭筋細胞では最大 10 µmol/L まで 90%再分極時の活動電位持続時間に影響を及ぼさない。
心血管/ 呼吸機能 (テレメト リー試験)	ラット/ Wistar	単回経口 投与	0, 10, 30, 100 mg/kg	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。収縮期全身血圧は最高用量群で約 10 mmHg 上昇。心拍数、体温、呼吸数及び 1 回換気量に変化は認められない。
心血管機能 及び心電図	ブタ	静脈内 投与	0, 3, 10, 30 mg/kg	雄 (5)	30 mg/kg で血圧低下を認めるも、注入終了で速やかに回復。30 mg/kg でのみ心拍数は約 10 回/分増加。 QT 間隔は全群で用量依存的に短縮、QRS 時間は最高用量群で延長傾向を認めるも、注入中止で速やかに回復。
腎機能及び肝機能に及ぼす影響					
肝機能	ラット/ Crl:WI(Glx/BRL /Han)IGS BR	単回経口 投与	30, 100, 300 mg/kg	雌雄 (10)	投与 4 時間後、300 mg/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。投与 24 時間後、100 及び 300 mg/kg で ALT、GLDH 及び遊離脂肪酸が軽度増加、300 mg/kg でトリグリセリド及び総ビリルビンが軽度増加。投与 4, 8, 24 時間後、100 及び 300 mg/kg で浸透圧低下。
腎機能/ 肝機能	ラット/ Crl:WI(Glx/BRL /Han)IGS BR	反復経口 投与	0, 10, 30, 100 mg/kg	雄 (5) 雌 (5)	100 mg/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も同程度増加。 投与 1 日目、投与後 4~8 時間にて、100 mg/kg で尿量及び尿中ナトリウムが軽度増加（それぞれ 1.3 倍及び 2.3 倍）。投与 1 日目、投与後 4~8 時間で beta-NAG 量は 1.5 倍の増加、30 及び 100 mg/kg で、Ca ²⁺ 産生は 3 倍の増加。

IX. 非臨床試験に関する項目

一般薬理試験（続き）

試験の種類	種/系統	方法	用量	性別 (動物数/ 群)	特記事項
胃腸機能に及ぼす影響					
胃内容排出	ラット/ CrI:WI(Glx/BRL /Han)IGS BR	単回経口 投与	0, 10, 30, 100 mg/kg	雄 (5) 雌 (5)	100 mg/kg では胃内容排出を有意に抑制。
胃液分泌	ラット/ CrI:WI(Glx/BRL /Han)IGS BR	単回十二 指腸内 投与	0, 10, 30, 100 mg/kg	雄 (7~8)	胃液分泌, 総酸度, 胃内 pH 及び胃液量に影響なし。
胃腸管運動性 及び輸送	ラット/ CrI:WI(Glx/BRL /Han)IGS BR	単回経口 投与	0, 10, 30, 100 mg/kg	雄 (5) 雌 (5)	30 及び 100 mg/kg で胃腸管輸送が用量依存的に抑制。

hERG：ヒト Ether-à-go-go 関連遺伝子，IC₅₀：50%阻害濃度，QRS：心電図の QRS 複合波，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，GLDH：グルタミン酸デヒドロゲナーゼ，GPT：グルタミン酸-ピルビン酸トランスアミナーゼ，beta-NAG：β-N-アセチルグルコサミニダーゼ

2) 安全性薬理試験

医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従い，以下の安全性薬理コアバッテリー試験を実施した結果，ニンテダニブの心血管系，呼吸系及び神経系への有害な影響を示すエビデンスはなかった。

安全性薬理（GLP コアバッテリー）試験⁶⁸⁾

試験の種類	種/系統	方法	用量	性別 (動物数/ 群)	特記事項
神経学的パラメータに及ぼす影響					
Irwin 変法 試験	ラット/Wistar HAN CrI:WI(Glx/BRL /Han)IGS BR	単回経口 投与	0, 3, 20, 100 mg/kg	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					
呼吸機能	ラット/Wistar HAN CrI:WI(Glx/BRL /Han)IGS BR	単回経口 投与	0, 3, 20, 100 mg/kg	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					
心血管機能	カニクイザル	反復経口 投与	0, 3, 15, 60 mg/kg	雄 (3~5) 雌 (3~5)	収縮期及び拡張期血圧に影響なし。60 mg/kg で試験 1 日目の投与 2 時間後の心拍数が軽度増加（対照群に対して 5.7%増加），心電図パラメータに影響なし。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁶⁹⁾

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットにおける単回経口投与毒性試験において、概略の致死量 (ALD) は>2000 mg/kg であり、経口投与後のニンテダニブの急性毒性は低いと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

ニンテダニブの反復投与毒性を、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）を用いて評価した。トキシコキネティクスにより、試験に用いたいずれの動物種においても、用量増加に伴ったニンテダニブの全身曝露が認められた。

ニンテダニブの反復投与では、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 2 阻害物質で特徴的な作用（クラス効果）、すなわち薬理学的作用によると考えられるさまざまな作用を誘発した。例えば、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障害、腎糸球体の足細胞及び内皮細胞の過ヨウ素酸シッフ染色 (PAS) 陽性細胞質内硝子顆粒、黄体縮小化／黄体数増加及び卵巣における黄体化卵胞の存在などである。これらの変化の一部は、成人患者の治療に重要でないと考えられるが、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る。

ラットの反復投与毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) における曝露量 ($AUC_{0-24,ss}$) は、日本人 150 mg/日（1 日 2 回投与）における曝露量 ($AUC_{0-24,ss}$) の 1 倍未満であったが、アカゲザルでは 3 倍であった。

ニンテダニブの反復経口投与毒性試験

動物種 /系統	投与 経路	動物数 (雄/雌)	用量 [mg/kg/日]	投与 期間	所見	NOAEL [mg/kg/日]
マウス CrI:CD-1	強制 経口	12/12 12/12 12/12 12/12	0 10 30 100	13 週間	<u>30 mg/kg/日</u> 赤血球数↓, ヘモグロビン↑, MCV↑, 網状赤血球数↓, 肝重量↓, 骨端成長板 肥厚, 関節軟骨細胞腫脹 <u>100 mg/kg/日</u> 赤血球数↓, ヘモグロビン↑, MCV↑, 網状赤血球数↓, 肝重量↓, 歯の障害, 骨端成長板肥厚, 関節軟骨細胞腫脹, 黄 体化卵胞, 成熟黄体数減少 <u>すべての投与群</u> 体重増加量↓	<10
ラット CrIGlxBrl Han:WI	強制 経口	20/20 20/20 20/20 20/20	0 5 20 80	26 週間	<u>20 mg/kg/日</u> 赤血球数↓, PCV↓, ヘモグロビン↓, 器官重量↓ (胸腺, 副腎), 肝細胞ヘモジ デリン沈着, 関節軟骨細胞腫脹, 黄体縮 小化/黄体数増加 <u>80 mg/kg/日</u> 途中死亡, 体重増加量↓, 赤血球数↓, PCV↓, ヘモグロビン↓, ALT↑, アル ドラーゼ↑, GLDH↑, 器官重量↓ (胸 腺, 副腎), 歯の障害, 骨端板肥厚, 肝細 胞ヘモジデリン沈着, 細胞数減少 (骨髄, 胸腺, 脾臓), 黄体縮小化/黄体数増加, 肝外胆管拡張, 脾臓の被膜・脾柱の石灰 沈着並びにリンパ球数減少	5
アカゲ ザル	強制 経口	4/4 4/4 4/4 4/4	0 10 20 60/45/30	52 週間	<u>すべての投与群</u> 骨端板肥厚 <u>≥20 mg/kg/日</u> 体重増加量↓ <u>60 mg/kg/日</u> 下痢, アルブミン↓, 総タンパク↓	10

↑ : 増加, ↓ : 減少

MCV : 平均赤血球容積, PCV : 赤血球容積

(3) 遺伝毒性試験

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フォーマ試験) 並びに *in vivo* 遺伝毒性試験 (ラット骨髄小核試験) を実施した結果、ニンテダニブには遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

2 年間がん原性試験を、マウス (0, 5, 15, 30 mg/kg/日) 及びラット (0, 2.5, 5, 10 mg/kg/日) で実施した結果、ニンテダニブにはがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ニンテダニブの生殖発生毒性をラット及びウサギを用いて評価した。

ラットを用いた雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験においては、ニンテダニブの雄性生殖器官及びその機能に対する影響は認められなかった。ラットを用いた雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験においては、20 mg/kg/日の用量で黄体数並びに早期吸収胚数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た。100 mg/kg/日の用量では、さらに体重増加量減少などの母動物毒性もみられた。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た。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験において、ニンテダニブを妊娠雌の胚・胎児発生期に投与したところ、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あった。全胚吸収が、ラットでは10 mg/kg/日以上、ウサギでは60 mg/kg/日の用量で認められた。

ラットのF1児の出生前及び出生後の発生には、ニンテダニブの5 mg/kg/日までの用量で母動物投与の影響はみられなかったが、10 mg/kg/日の用量では着床後胚生存率低下が認められた。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た。

ニンテダニブの経口投与生殖発生毒性試験

試験の種類	動物種 /系統	用量 [mg/kg/日]	投与 期間	所見	NOAEL [mg/kg/日]
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット CrI:WI(Han)	0 3 20 100	13 週間	<u>20 mg/kg/日</u> 歯の障害 <u>100 mg/kg/日</u> 歯の障害	雄親動物毒性：3 雄性生殖能：>100 初期胚発生：>100
	ラット CrI:WI(Han)	0 3 20 100	22 日間 以上	<u>20 mg/kg/日</u> 黄体数、早期吸収胚及び着床後胚損失率の増加 <u>100 mg/kg/日</u> 全胚吸収、早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加並びに生存胎児数減少	母動物毒性：20 雌の交配能及び受胎能：20 初期胚発生：3
胚・胎児発生への影響	ラット CrI:WI(Han)	0 2.5 5 10	10 日間	<u>≥2.5 mg/kg/日</u> 催奇形性あり <u>10 mg/kg/日</u> 吸収率増加、胎児体重減少	母動物毒性：10 発生毒性：設定できず
	ウサギ CrI:CHBB (HM)	0 15 30 60	13 日間	<u>≥15 mg/kg/日</u> 催奇形性あり <u>60 mg/kg/日</u> 吸収率増加	母動物毒性：60 発生毒性：設定できず
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット HsdHan: WIST	0 2.5 5 10	約 37 日間	<u>10 mg/kg/日</u> 3 母体で全胚吸収、2 母体で全出生児死亡、同腹児数減少	5

(6) 局所刺激性試験

ニンテダニブの局所刺激性試験

試験の種類	動物種/系統	試験方法	投与量	試験結果
皮膚刺激性試験	ウサギ	局所皮膚塗布	約 0.5 g	皮膚刺激性なし
眼刺激性試験	ウサギ /Chbb: NZW	結膜嚢に単回投与	20 mg	眼刺激性なし
局所刺激性試験	ウサギ /CrI:KBL(NZW)	静脈内／筋肉内投与	2 mg/mL	静脈内投与では十分な忍容性を示すも、筋肉内投与では局所刺激性あり
	ウサギ /CrI:Chbb:NZW 及び CrI:KBL(NZW)	動脈内投与	2 mg/mL	局所刺激性あり
	ラット/ CrI:WI(Han)	傍静脈投与	2 mg/mL	局所刺激性あり

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性

ラット、カニクイザル及びアカゲザルを用いて免疫毒性試験を実施したが、いずれの動物種においても免疫系に対する一貫した毒性は認められなかった。

2) 光毒性評価

Balb/c 3T3 細胞を用いてニンテダニブの光毒性試験を実施した結果、光毒性作用を有する可能性が考えられた。しかし、ラットの皮膚及び眼球における ^{14}C -ニンテダニブの組織中放射能濃度は低く、臨床試験では光過敏、あるいは光アレルギーを示す兆候が認められなかったことから、ニンテダニブを投与された患者において光毒性作用の影響を受けるリスクは極めて低いと判断された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：オフエブカプセル 100 mg/150 mg 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

有効成分：ニンテダニブエタンスルホン酸塩 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年（安定性試験の結果に基づく）

使用期限：外箱に使用期限を表示

3. 包装状態での貯法

25℃を超えるところに保存しないこと

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：オフエブを服用される患者さんへ

（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）

（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 概要に関する項目」を参照すること。

ベリンガーインゲルハイムホームページ／患者さん向けお薬情報

(<https://www1.boehringer-ingenelheim.co.jp/patient/>参照)

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品，一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

2014 年 10 月 15 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

製造販売承認年月日：2015 年 7 月 3 日

承認 番号：オフエブカプセル 100 mg 22700AMX00693000

オフエブカプセル 150 mg 22700AMX00694000

X. 管理的事項に関する項目

薬価基準収載年月日：2015 年 8 月 31 日

販売開始年月日：2015 年 8 月 31 日

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加：2019 年 12 月 20 日

追加された効能・効果：全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

効能追加：2020 年 5 月 29 日

追加された効能・効果：進行性線維化に伴う間質性肺疾患

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

特発性肺線維症

10 年：2015 年 7 月 3 日～2025 年 7 月 2 日（希少疾病用医薬品）

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

10 年：2019 年 12 月 20 日～2029 年 12 月 19 日（希少疾病用医薬品）

進行性線維化に伴う間質性肺疾患

5 年 10 ヶ月：2020 年 5 月 29 日～2026 年 3 月 28 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は，投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
オフエブカプセル 100 mg	3999039M1022	3999039M1022	1243925010101	622439201
オフエブカプセル 150 mg	3999039M2029	3999039M2029	1243932010101	622439301

14. 保険給付上の注意

各自治体により指定難病に認定を受けた患者は医療費助成の対象となる。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Cottin V. et al. : Eur Respir Rev 2019 ; 28(151) : 180100. (PMID: 30814139) [0006000216]
- 2) 社内資料：オフエブカプセル 100 mg 及び 150 mg の開封後安定性について [0004039051]
- 3) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (1199.32 試験) (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.3) [0004039055]
- 4) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (1199.34 試験) (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.3) [0004039056]
- 5) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (1199.214 試験) (2019 年 12 月 20 日承認, CTD 2.7.3.2, 2.7.4.2, 2.7.6.3) [0006000168, 0006000169, 0006000170]
- 6) Distler O. et al. : N Engl J Med 2019 ; 380(26) : 2518-2528. (PMID: 31112379) [0006000157]
- 7) 社内資料：食事の影響試験 (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.1) [0004039076]
- 8) 社内資料：海外第 II 相用量反応試験 (1199.30 試験) (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.3) [0004039058]
- 9) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (1199.247 試験) (2020 年 5 月 29 日承認, CTD 2.7.3.2, 2.7.4.2, 2.7.6.1) [0006000209, 0006000210, 0006000211]
- 10) 社内資料：日本人患者での安全性及び薬物動態試験 (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.6.2) [0004039057]
- 11) Ogura T. et al. : Eur Respir J 2015 ; 45(5) : 1382-1392. (PMID: 25504994) [0004039091]
- 12) Richeldi L. et al. : N Engl J Med 2011 ; 365(12) : 1079-1087. (PMID: 21992121) [0004038552]
- 13) Richeldi L. et al. : N Engl J Med 2014 ; 370(22) : 2071-2082. (PMID: 24836310) [0004038553]
- 14) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (有効性の併合解析) (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.3.3) [0004039059]
- 15) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (安全性の併合解析) (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.4.2) [0004039060]
- 16) Flaherty KR. et al. : N Engl J Med 2019 ; 381(18) : 1718-1727. (PMID: 31566307) [0006000166]
- 17) 社内資料：第 III 相継続投与試験 (1199.33 試験) (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.4 付録 7.3, 2.7.6.3) [0004039061]
- 18) Crestani B. et al. : Lancet Respir Med 2019 ; 7(1) : 60-68. (PMID: 30224318) [0005002563]
- 19) 社内資料：第 II 相継続投与試験 (1199.35 試験) (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.4 付録 7.3, 2.7.6.3) [0004039062]
- 20) 社内資料：第 II 相継続投与試験 (1199.40 試験) (2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.7.4 付録 7.3, 2.7.6.3) [0004039063]
- 21) Wollin L. et al. : J Pharmacol Exp Ther 2014 ; 349(2) : 209-220. (PMID: 24556663) [0004039092]
- 22) Wollin L. et al. : Eur Respir J 2015 ; 45(5) : 1434-1445. (PMID: 25745043) [0004039093]
- 23) Hilberg F. et al. : Cancer Res 2008 ; 68(12) : 4774-4782. (PMID: 18559524) [0004039094]
- 24) Hilberg F. et al. : J Pharmacol Exp Ther 2018 ; 364(3) : 494-503. (PMID: 29263244) [0005003334]
- 25) 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) (2019 年 12 月 20 日承認, CTD 2.6.2.2) [0006000171]
- 26) 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) (2019 年 12

- 月 20 日承認, CTD 2.6.2.2) [0006000172]
- 27) 社内資料：薬効薬理試験（肺線維芽細胞に対する作用）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039064]
 - 28) 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）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039065]
 - 29) Hostettler KE. et al. : Respiratory Research 2014 ; 15 : 157. (PMID: 25496490) [0005003348]
 - 30) 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）（2019 年 12 月 20 日承認, CTD 2.6.2.2) [0006000173]
 - 31) Atanelishvili I. et al. : Clin Exp Rheumatol. 2019 ; 37 Suppl 119(4) : 115-124. (PMID: 31573469) [0005003376]
 - 32) 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）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039066]
 - 33) 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）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039067]
 - 34) 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ラットにおける予防的作用）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039068]
 - 35) 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ラットにおける治療的作用）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039069]
 - 36) Huang J. et al. : Ann Rheum Dis 2017 ; 76 : 1941-1948. (PMID: 28814429) [0005003315]
 - 37) 社内資料：薬効薬理試験（慢性アレルギー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）（2020 年 5 月 29 日承認, CTD 2.6.2.2 [0006000212]
 - 38) 社内資料：薬効薬理試験（SSc-ILD モデルマウスにおける作用）（2019 年 12 月 20 日承認, CTD 2.6.2.2) [0006000174]
 - 39) 社内資料：薬効薬理試験（SKG マウスのザイモサイン誘発間質性リウマチ関連間質性肺疾患モデルにおける作用）（2020 年 5 月 29 日承認, CTD 2.6.2.2 [0006000213]
 - 40) 社内資料：薬効薬理試験（PDGFR チロシンキナーゼリン酸化に対する作用）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039070]
 - 41) 社内資料：薬効薬理試験（線維芽細胞の増殖に対する作用）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039071]
 - 42) 社内資料：薬効薬理試験（内皮細胞及び血管周囲細胞に対する作用）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039072]
 - 43) 社内資料：薬効薬理試験（VEGFR リン酸化阻害の持続時間）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039073]
 - 44) 社内資料：薬効薬理試験（PDGFR リン酸化阻害の持続時間）（2015 年 7 月 3 日承認, CTD 2.6.2.2) [0004039074]
 - 45) 社内資料：全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者における薬物動態（2019 年 12 月 20 日承認, CTD 2.7.2.2) [0006000185]

- 46) 社内資料：進行性線維化を伴う間質性肺疾患患者における薬物動態（2020 年 5 月 29 日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000214]
- 47) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.7.6.2）[0004039077]
- 48) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.7.6.2）[0004039078]
- 49) 社内資料：ボセンタンとの薬物相互作用試験（1199.239 試験）（2019 年 12 月 20 日承認，CTD 2.7.2.2，2.7.6.1）[0006000175]
- 50) 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）（2020 年 5 月 29 日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000215]
- 51) 社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.7.6.1）[0004039079]
- 52) 社内資料：非臨床薬物動態試験（単回投与後の組織分布）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.4.4）[0004039081]
- 53) 社内資料：非臨床薬物動態試験（乳汁への移行）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.4.6）[0004039082]
- 54) 社内資料：非臨床薬物動態試験（血漿蛋白結合）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.7.2.3）[0004039080]
- 55) 社内資料：非臨床薬物動態試験（反復投与後の組織分布）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.4.4）[0004039083]
- 56) 社内資料：マスバランス試験（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.7.6.2）[0004039084]
- 57) 社内資料：非臨床薬物動態試験（ヒト代謝）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.7.2.3）[0004039085]
- 58) 社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.4.5）[0004039086]
- 59) 社内資料：非臨床薬物動態試験（肝代謝）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.4.5）[0004039087]
- 60) 社内資料：非臨床薬物動態試験（小腸代謝）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.4.5）[0004039088]
- 61) 社内資料：薬効薬理試験（主要代謝物 BIBF 1202 の特性）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.7.2.3）[0004039089]
- 62) 社内資料：非臨床薬物動態試験（トランスポーター）（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.4.4）[0004039090]
- 63) 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（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.7.2.1）[0004039075]
- 64) 社内資料：IPF 患者及び SSc-ILD 患者での Exposure-Response 解析（2019 年 12 月 20 日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000176]
- 65) 社内資料：PF-ILD 患者での Exposure-Response 解析（2020 年 5 月 29 日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000217]
- 66) 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>
- 67) 社内資料：一般薬理試験（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.2.3）[0004039124]
- 68) 社内資料：安全性薬理試験（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.2.4）[0004039125]
- 69) 社内資料：毒性試験（2015 年 7 月 3 日承認，CTD 2.6.6）[0004039126]

* 社内資料：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社社内資料

2. その他の参考文献

- i) Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 161(2 Pt 1) : 646-664.(PMID:10673212) [0004038441]
- ii) Raghu G. et al. : Am J Respir Crit Care Med 2011 ; 183(6) : 788-824.(PMID:21471066)[0004038550]
- iii) Travis WD. et al. : Am J Respir Crit Care Med 2013 ; 188(6) : 733-748.(PMID:24032382)[0004038557]
- iv) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改訂第 3 版）：日本呼吸器学会 びまん性肺疾患 診断・治療ガイドライン作成委員会：南江堂
- v) 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017：日本呼吸器学会：南江堂
- vi) Raghu G. et al. : Am J Respir Crit Care Med 2018 ; 198(5) : e44-e68. (PMID :30168753)[0005003266]
- vii) van den Hoogen F. et al. : Arthritis Rheum 2013 ; 65(11) : 2737-2747.(PMID :24122180)[0005003267]
- viii) van den Hooger F. et al. : Arthritis Rheum 2013 ; 72(11) : 1747-1755. (PMID :24092682)[0005003268]
- ix) 全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン：強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診断ガイドライン作成委員会：金原出版
- x) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020：日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020 作成委員会：メディカルレビュー社
- xi) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 2022（改訂第 4 版）：日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会：南江堂

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

オフエブカプセル 100 mg 及び 150 mg の特発性肺線維症（IPF）の適応について、欧州、米国で 2014 年 5 月に承認申請を行い、その後、欧州では 2015 年 1 月、米国では 2014 年 10 月にそれぞれ承認された。2024 年 9 月現在、世界の 80 カ国以上で承認されている。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の適応については、米国で 2019 年 3 月に承認申請を行い、2019 年 9 月に承認された。欧州では 2019 年 2 月に承認申請を行い、2020 年 4 月に承認された。

進行性線維化に伴う間質性肺疾患（PF-ILD）の適応については、米国で 2019 年 9 月に承認申請を行い、2020 年 3 月に承認された。欧州では 2019 年 8 月に承認申請を行い、2020 年 7 月に承認された。

また、Vargatef の販売名で、非小細胞肺癌（組織型：腺癌）に対する二次治療におけるドセタキセルとの併用療法について欧州で 2014 年 11 月に承認されている^注）。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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
- 進行性線維化に伴う間質性肺疾患

5. 効能又は効果に関連する注意

〈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。

〈進行性線維化に伴う間質性肺疾患〉

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。

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. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

注）本邦の承認内容と対象疾患が全く異なっているため、承認内容の詳細は提示していない。

- 7.1 下痢、悪心、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、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は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。再投与又は増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断を行い、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。再投与又は増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]

欧州における発売状況（2024年9月時点）

なお、海外における承認内容については、適宜、最新の添付文書を確認すること。

国名	欧州
販売名	Ofev 100 mg soft capsules Ofev 150 mg soft capsules
剤形・含量	軟カプセル剤 100 mg：ニンテダニブとして 100 mg を含有する 150 mg：ニンテダニブとして 150 mg を含有する
承認年月	2015年1月
効能・効果	成人の特発性肺線維症（IPF）の治療 成人の進行性線維化を伴う間質性肺疾患（ILDs）の治療 成人の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の治療
用法・用量	治療は、Ofev の適応症の診断と治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで開始すること。 <u>用量</u> 推奨用量はニンテダニブとして1回 150 mg を1日2回、約12時間間隔で服用する。 1回 150mg の1日2回投与に忍容性がみられない患者には1回 100mg の1日2回投与を推奨する。 服薬を忘れた場合は、次の服薬スケジュールから推奨用量で再開すること。服薬を忘れた場合でも一度に2回分をまとめて服用しないこと。1日最大用量 300 mg を超えて服薬しないこと。 <u>用量調節</u> Ofev の治療により副作用がみられた場合は、対症療法に加えて、Ofev の治療が可能な状態に回復するまで減量や治療の中断を検討すること。Ofev による治療を再開する場合は、1回 150 mg の1日2回投与又は減量した1回 100 mg の1日2回で再開する。1回 100 mg の1日2回投与に忍容性がみられない場合は、Ofev による治療を中止すること。 適切な対症療法にもかかわらず下痢、悪心及び／又は嘔吐が持続する場合は、減量又は中断を検討すること。Ofev による治療を再開する場合は、1回 150 mg の1日2回投与又は減量した1回 100 mg の1日2回で再開する。これらの対症療法にもかかわらず重度の下痢、悪心及び／又は嘔吐の症状が持続する場合は、Ofev による治療を中止すること。 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

	が基準値上限の 3 倍を超えたために Ofev による治療を中断した場合は、トランスアミナーゼが投与前の状態に回復した後、減量した 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与で再開し、状態に応じて 1 回 150 mg の 1 日 2 回投与への増量を検討すること。 <u>用法</u> Ofev は経口用である。食後に、嚙まずにそのまま水で服用すること。カプセルを開けたり、潰したりしないこと。
--	---

米国における発売状況（2024 年 9 月時点）

なお、海外における承認内容については、適宜、最新の添付文書を確認すること。

国名	米国
販売名	Ofev capsules
剤形・含量	軟カプセル剤 100 mg：ニンテダニブとして 100 mg を含有する 150 mg：ニンテダニブとして 150 mg を含有する
承認年月	2014 年 10 月
効能・効果	Ofev は以下を効能・効果とするキナーゼ阻害剤である。 ・特発性肺線維症（IPF）の治療 ・進行性線維化を伴う間質性肺疾患の治療 ・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
用法・用量	<u>Ofev 投与前の検査</u> Ofev による治療を開始する前にすべての患者に肝機能検査を実施し、妊娠可能な女性には妊娠検査を実施すること。 <u>推奨用量</u> Ofev は、推奨用量として 1 回 150 mg を 1 日 2 回、約 12 時間間隔で投与する。 Ofev は食後に服用し、そのまま水で飲みこむこと。Ofev カプセルの内容物は苦いので嚙まないこと。 Ofev カプセルを開封したり砕いたりしないこと。カプセルの内容物に触れた場合は、直ちに手をよく洗うこと。Ofev カプセルを嚙んだり砕いたりした時のニンテダニブの薬物動態に対する影響は不明である。 Ofev の服用を忘れた場合は、次の服薬スケジュールから再開すること。飲み忘れた分の薬は服用しないよう患者を指導すること。1 日最大用量 300 mg を超えて服薬しないこと。 <u>肝機能障害患者に対する推奨用量</u> 軽度（Child Pugh A）の肝機能障害のある患者では、Ofev の推奨用量として、1 回 100mg を 1 日 2 回、約 12 時間間隔で食後に投与する。 中等度及び高度の肝機能障害のある患者に対する Ofev の使用は推奨されない。 <u>副作用による用量調節</u> Ofev の治療により副作用がみられた場合は、対症療法に加えて、Ofev による治療が可能な状態に回復するまで減量や一時的な中断を検討すること。Ofev による治療を再開する場合は、1 回 150 mg の 1 日 2 回投与又は減量した 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与で再開し、その後、状態に応じて 1 回 150 mg の 1 日 2 回投与への増量を検討すること。1 回 100 mg の 1 日 2 回投与に忍容性がみられない場合は、Ofev による治療を中止すること。 肝酵素上昇に対し、用量調節又は治療の一時中断が必要な場合がある。肝機能検査（AST、ALT、ビリルビン）を Ofev の治療開始前、治療開始から 3 カ月間は一定間隔で、その後は定期的又は臨床的な示唆がある際に実施すること。肝機能検査は、疲労、食欲不振、右上腹部不快感、暗色尿、黄疸などを含む、患者の症状が肝障害を示唆する場合に適切に実施すること。AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍超に上昇した場合、あるいは AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超に上昇し、かつ肝障害の徴候を伴う場合は Ofev の投与を中止すること。AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍超かつ 5 倍未満で、

	肝損傷の徴候が認められない場合は、Ofev による治療を中断するか、用量を 1 回 100 mg の 1 日 2 回へ減量する。肝酵素が投与前の状態に回復した時点で、Ofev による治療を減量した 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与で再開し、状態に応じて 1 回 150 mg の 1 日 2 回投与への増量を検討すること。 軽度（Child Pugh A）の肝機能障害のある患者では、副作用が見られた場合、治療の中断若しくは中止を検討すること。
--	--

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びオーストラリアの添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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 妊婦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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 6 月)	Pregnancy <u>Risk Summary</u> Based on findings from animal studies and its mechanism of action, OFEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no data on the use of OFEV during pregnancy. In animal studies of pregnant rats and rabbits treated during organogenesis, nintedanib caused embryo-fetal deaths and structural abnormalities at less than (rats) and approximately 5 times (rabbits) the maximum recommended human dose. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2% to 4% and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15% to 20%. Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information on the presence of nintedanib in human milk, the effects on the breast-fed infant or the effects on milk production. Nintedanib and/or its metabolites are present in the milk of lactating rats. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from OFEV, advise women that breastfeeding is not recommended during treatment with OFEV. Females and Males of Reproductive Potential Based on findings from animal studies and its mechanism of action, OFEV can cause fetal harm when administered to a pregnant woman and may reduce fertility in females of reproductive potential. Counsel patients on pregnancy prevention and planning.

出典	記載内容
オーストラリアの添付文書 (2024 年 6 月)	Use in pregnancy - Pregnancy Category D There is no information on the use of OFEV in pregnant women, but pre-clinical studies in animals have shown reproductive toxicity of this drug. As nintedanib may cause fetal harm also in humans, it must not be used during pregnancy and pregnancy testing must be conducted prior to treatment with OFEV and during treatment as appropriate. Female patients should be advised to notify their doctor or pharmacist if they become pregnant during therapy with OFEV. If the patient becomes pregnant while receiving OFEV treatment must be discontinued and the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential / Contraception Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving treatment with OFEV and to use highly effective contraceptive methods at initiation of therapy, during therapy, and at least 3 months after the last dose of OFEV. Co-administration of nintedanib has no relevant effect on the plasma exposure of ethinylestradiol and levonorgestrel in patients with SSc-ILD. The efficacy of oral hormonal contraceptives may be compromised by vomiting and/or diarrhoea or other conditions where the absorption may be affected. Women taking oral hormonal contraceptives experiencing these conditions should be advised to use an alternative highly effective contraceptive measure. Use in lactation There is no information on the excretion of nintedanib and its metabolites in human milk. Pre-clinical studies showed that small amounts of nintedanib and/or its metabolites ($\leq 0.5\%$ of the administered dose) were secreted into milk of lactating rats. Decreased postnatal viability during the first 4 postnatal days was observed in rats dosed with 10 mg/kg/day nintedanib from gestation day 6 to postnatal day 20 (exposure less than the clinical exposure based on AUC). Because of the potential for serious adverse effects in breastfeeding infants, breastfeeding should be discontinued during treatment with OFEV. (Category D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.)

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2024 年 6 月)	The safety and effectiveness of OFEV have not been established in pediatric patients for the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. Effectiveness was not demonstrated in a randomized, double-blind, placebocontrolled study conducted in 26 OFEV-treated pediatric patients aged 6 to 17 years with fibrosing interstitial lung diseases, who were treated with OFEV based on weight.
欧州の添付文書 (2024 年 8 月)	Nintedanib should not be used in children.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その 3)」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

シリンジに 1 カプセルを入れ、水 (約 55℃) 約 20 mL を加え、5 分間放置後、15 回振り混ぜたが、崩壊しなかった。さらに 5 分間放置後に同様の操作を行ったが、崩壊しなかった。

なお、本剤を懸濁して投与したときの有効性・安全性等は検討されていないため、本剤を懸濁して投与することは推奨しない。

2. その他の関連資料

RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療関係者向け資料：オフエブ適正使用ガイド

ベーリンガーインゲルハイムホームページ／医療関係者向け情報

<https://www.bij-kusuri.jp/>

- ・患者向け資料：オフエブを服用される患者さんへ

(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)

ベーリンガーインゲルハイムホームページ／患者さん向けお薬情報

<https://www1.boehringer-ingelheim.co.jp/patient/>

【資料請求先】

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

TEL : 0120-189-779, FAX : 0120-189-255

(受付時間) 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)