

## 審議結果報告書

平成 27 年 6 月 3 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オフェブカプセル100mg、同カプセル150mg  
[一 般 名] ニンテダニブエタンスルホン酸塩  
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 14 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 5 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告書

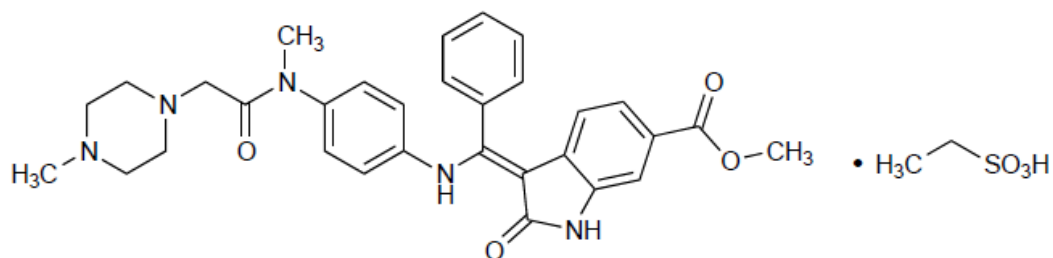
平成 27 年 5 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] オフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg  
[一 般 名] ニンテダニブエタンスルホン酸塩  
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 14 日  
[剤形・含量] 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 又は 180.6 mg（ニンテダニブとして 100 mg 又は 150 mg）を含有する軟カプセル剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



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

分子量： 649.76

化学名：

（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 エタンスルホン酸塩

（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

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（23 薬）第 254 号＜平成 23 年 9 月 8 日付け薬食審査発 0908 第 6 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知＞）

[審査担当部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 27 年 5 月 20 日

[販 売 名] オフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg  
[一 般 名] ニンテダニブエタンスルホン酸塩  
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 14 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の特発性肺線維症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、消化器関連事象、肝酵素値上昇等の有害事象が認められており、消化管穿孔、心筋梗塞等の重篤な有害事象が発現する可能性も考えられることから、本剤投与時には患者の状態を慎重に観察し、有害事象発現時には休薬・減量を含めて適切な対応がなされるよう注意喚起する必要があると考える。また、臨床試験における特発性肺線維症患者に対する本剤の国内での評価例数は限られていること、肝機能障害、消化管穿孔、心筋梗塞等の重篤な有害事象が発現する可能性があることから、可能な限り速やかに情報を収集できるよう、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に製造販売後調査を実施し、本剤の安全性及び有効性についてさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 特発性肺線維症

[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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 4 月 20 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                                    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]    | オーフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg (申請時)                                                                                |
| [一 般 名]    | ニンテダニブエタンスルホン酸塩                                                                                                    |
| [申 請 者 名]  | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社                                                                                                |
| [申請年月日]    | 平成 26 年 10 月 14 日                                                                                                  |
| [剤形・含量]    | 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 又は 180.6 mg (ニンテダニブとして 100 mg 又は 150 mg) を含有する軟カプセル剤                              |
| [申請時効能・効果] | 特発性肺線維症の治療と進行抑制                                                                                                    |
| [申請時用法・用量] | 成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、朝と夕方に約 12 時間間隔で食後に経口投与する。なお、副作用発現時は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ができる。 |

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

「オーフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg」（以下、「本剤」）の有効成分であるニンテダニブエタンスルホン酸塩は、ドイツベーリンガーインゲルハイム社により腫瘍細胞の増殖を抑制する血管新生阻害化合物の探索研究において見出されたものである。ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体、線維芽細胞成長因子受容体、血管内皮増殖因子受容体等の受容体型チロシンキナーゼの ATP 結合部位に競合的に結合し、リガンドとの結合を介した自己リン酸化を阻害することにより、細胞内シグナル伝達を阻害すると考えられている。

特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis、以下、「IPF」) は、特発性間質性肺炎の疾患分類の一つであり、肺胞隔壁で炎症・線維化病変が起こる疾患である。IPF の発症機序は明らかではないものの、種々の外因的又は内因的刺激により肺胞上皮又は基底膜が傷害され、その修復過程における線維芽細胞の増殖、細胞外基質の過増生により線維化病変が形成され、肺の硬化により機能障害が惹起されと考えられている。病状が進行すると呼吸困難等の自覚症状の悪化、肺機能の悪化、急性の呼吸機能低下を呈し、最終的に死に至る予後不良の難治性疾患であり、診断後の生存期間の中央値は 2～3 年との報告もある (Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 183: 788-824, 2011)。現在、本邦において IPF に対する治療薬として承認されている薬剤はピルフェニドン (販売名：ピレスパ錠 200 mg) のみであり、他の薬物療法として副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、シクロホスファミド水和物、アセチルシステイン等が医療現場では使用されている。また、薬物療法以外の治療法として肺移植の選択肢もあるが、国内での適用は限られていることから、新たな IPF 治療薬が医療現場で強く求められている。

ニンテダニブは、線維芽細胞の増殖因子である血小板由来増殖因子を介した細胞内シグナル伝達を抑制する作用を有していること等から、IPF の線維化病変の形成を抑制することにより病態の進行を抑制する可能性が期待され、IPF 治療薬としても臨床開発が進められた。



| 試験名    | 基準ロット        | 温度  | 湿度    | 保存形態                         | 保存期間  |
|--------|--------------|-----|-------|------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | 低密度ポリエチレン製袋（二重）<br>＋ファイバードラム | 60 カ月 |
| 加速試験   | 実生産<br>3 ロット | 40℃ | 75%RH |                              | 6 カ月  |

| 試験名    | 基準ロット       | 温度  | 湿度    | 保存形態             | 保存期間  |
|--------|-------------|-----|-------|------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>3ロット | 25℃ | 60%RH | PTP 包装＋アルミニウムビロー | 36 ヶ月 |
| 中間試験   | 実生産<br>3ロット | 30℃ | 75%RH |                  | 12 ヶ月 |
| 加速試験   | 実生産<br>3ロット | 40℃ | 75%RH |                  | 6 ヶ月  |

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

### (1) 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例のない新添加剤であるハードファットが使用されている。

### 1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ハードファットは医薬品添加物規格適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

### 2) 安全性について

機構は、提出された資料から、本剤投与におけるハードファットの一日最大用量において、安全性上特段の問題はないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

ニンテダニブエタンスルホン酸塩（以下、「本薬」）の効力を裏付ける試験として、受容体型チロシンキナーゼに対する阻害作用等が *in vitro* において、またブレオマイシン又はシリカ誘発肺線維症モデルに対する作用が *in vivo* において検討された。副次的薬理試験として、受容体及びイオンチャネルに対する作用が検討された。また、安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された。ニンテダニブ塩酸塩を用いた腎及び肝機能、並びに胃腸機能に対する影響が検討された試験成績も提出された。なお、本項においては、本薬及び本薬の代謝物である BIBF1202（以下、「m1」）、並びにニンテダニブ塩酸塩の投与量及び血中濃度は遊離塩基換算量で示す。

### (1) 効力を裏付ける試験

#### 1) *in vitro* 薬理試験

##### ① 受容体型チロシンキナーゼに対する阻害作用（4.2.1.1-2、5、12）

血小板由来増殖因子受容体（以下、「PDGFR」）、線維芽細胞増殖因子受容体（以下、「FGFR」）及び血管内皮増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）ファミリーのヒト遺伝子組換えタンパク質キナーゼドメインを用いてそれぞれのキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用が酵素アッセイにより検討された。本薬の PDGFR- $\alpha$  及び  $\beta$  に対する 50%阻害濃度（以下、「IC<sub>50</sub>」）はそれぞれ 59 及び 65 nmol/L、FGFR-1、2、3 及び 4 に対する IC<sub>50</sub> はそれぞれ 69、37、108 及び 610 nmol/L、VEGFR-1、2 及び 3 に対する IC<sub>50</sub> はそれぞれ 34、21 及び 13 nmol/L であった。また、PDGFR、FGFR 及び VEGFR ファミリー以外の 20 種類のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用も検討され、非受容体型がん原遺伝子チロシンキナーゼホモログ（以下、「Src」）ファミリーのうち、Src に対する IC<sub>50</sub> は 156 nmol/L、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ（以下、「Lck」）に対する IC<sub>50</sub> は 16 nmol/L、V-src-1 ヤマグリ肉腫ウイルス関連がん遺伝子ホモログ（以下、「Lyn」）に対する IC<sub>50</sub> は 195 nmol/L であり、野生型エーベルソンチロシンキナーゼ（以下、「Abl」）に対する IC<sub>50</sub> は 41 nmol/L であった。なお、上記以外のキナーゼに対する本薬の IC<sub>50</sub> はいずれも 1  $\mu$ mol/L 以上であった。

申請者は、Abl のキナーゼ活性に対する本薬の阻害作用について、野生型 Abl シグナル伝達に依存して増殖すると考えられているヒト慢性骨髄性白血病細胞株 K562 細胞を用いた増殖阻害作用の検討における IC<sub>50</sub> は 433 nmol/L であったことから、*in vivo* における本薬の薬理作用において Abl のキナーゼ阻害作用の寄与は小さい旨を説明している。また、Src、Lck 及び Lyn に対する本薬の阻害作用が認められ、Src、Lck 及び Lyn に対する IC<sub>50</sub> (156、16 及び 195 nmol/L) 及び日本人特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis、以下、「IPF」) 患者に本剤 150 mg を 1 日 2 回投与したときの C<sub>max</sub> (73.6 nmol/L) を踏まえると、臨床用量において Lck が阻害される可能性が示唆されたものの、国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 及び 1199.34 試験の併合データ) において認められた Lck 阻害により発現する可能性のある免疫系障害 (SOC) の発現割合は本剤群 (0.6% < 4/638 例 >) とプラセボ群 (0.2% < 1/423 例 >) で同程度であり、重篤な事象は認められなかったことから、当該作用に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

## ② 受容体のリン酸化、細胞増殖及び細胞遊走に対する阻害作用 (4.2.1.1-3、4、6、4.2.1.1-17~20)

健康者由来肺線維芽細胞を用いて、PDGF サブタイプ BB (以下、「PDGF-BB」) (50 ng/mL) 刺激による PDGFR- $\alpha$  及び  $\beta$  の自己リン酸化に対する本薬及び本薬の代謝物である m1 の阻害作用が検討され、本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 21.6 及び 38.7 nmol/L、m1 の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 5717 及び 23510 nmol/L であった。また、PDGF-BB 刺激 (50 ng/mL) による細胞増殖に対する本薬の阻害作用が検討され IC<sub>50</sub> は 64 nmol/L であった。

IPF 患者由来及び線維化を起こしていない対照ドナー由来肺線維芽細胞を用いて、PDGF-BB (10 ng/mL)、塩基性 FGF (以下、「bFGF」) (10 ng/mL) 又は VEGF (10 ng/mL) 刺激による細胞増殖に対する本薬の阻害作用が検討され、IC<sub>50</sub> は患者由来細胞ではそれぞれ 11、5.5 nmol/L 又は 1 nmol/L 未満、ドナー由来細胞ではそれぞれ 13、0.6 nmol/L 又は 1 nmol/L 未満であった。また、PDGF-BB (5 ng/mL)、bFGF (5 ng/mL) 又は VEGF (5 ng/mL) 刺激による IPF 患者由来及びドナー由来の線維芽細胞の遊走に対する本薬の阻害作用が検討され、患者由来細胞ではそれぞれ 100、1000 及び 100 nmol/L 以上の濃度で阻害作用が認められ、ドナー由来細胞ではそれぞれ 1000、100 及び 1000 nmol/L 以上の濃度で阻害作用が認められた。

ヒト PDGFR- $\alpha$  を発現させたマウス胎児線維芽細胞 (以下、「NIH3T3 細胞」) を用いて、PDGF-AB (100 ng/mL) 刺激によるヒト PDGFR- $\alpha$  の自己リン酸化に対する本薬の阻害作用がウェスタンブロット法及び ELISA 法により検討され、本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 54 及び 60 nmol/L であった。

マウス VEGFR-3 を発現させたブタ大動脈内皮細胞を用いて、VEGF-C を発現させたヒト胎児腎細胞株 (以下、「HEK293 細胞」) の培養上清を添加したときのマウス VEGFR-3 の自己リン酸化に対する本薬の阻害作用がウェスタンブロット法により検討され、本薬は 10 nmol/L 以上の濃度において VEGFR-3 の自己リン酸化をほぼ完全に阻害し、IC<sub>50</sub> は 10 nmol/L 未満であった。

VEGFR-2 を発現させた NIH3T3 細胞を用いて、本薬 (200 nmol/L) を 1 時間処置した後、本薬の除去 8、24 又は 32 時間後に VEGF (50 ng/mL) で刺激したときの受容体のリン酸化を測定することにより、受容体の活性化に対する本薬の阻害作用の持続性が検討された。除去 32 時間後まで 90%以上の阻害作用が持続した。また、ヒト肺線維芽細胞 (NHLF) を用いて、本薬 (50 nmol/L) を 30 分間処置した後、本薬の除去 2~32 時間後に PDGF-BB (50 ng/mL) で刺激したときの PDGFR- $\alpha$  及び  $\beta$  の活性化に対する本薬の阻害作用の持続性が検討された。本薬の除去 8、24 及び 32 時間後における阻害率は 16.9~27.3、8.6~16.2 及び 3.6~8.0%であり、阻害作用は除去 24 時間後まで一部残存した。



### ③ 形質転換に対する阻害作用 (4.2.1.1-9)

初代ヒト線維芽細胞を用いて、トランスフォーミング増殖因子  $\beta$  (以下、「TGF- $\beta$ 」) (0.4 nmol/L) 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本薬の阻害作用が検討された。本薬の濃度依存的に筋線維芽細胞分化のマーカーである  $\alpha$  平滑筋アクチン ( $\alpha$ SMA) mRNA 発現量が抑制され、IC<sub>50</sub> は 100~1000 nmol/L であった。

### ④ 内皮細胞及び血管周囲細胞の増殖及び細胞内シグナル伝達に対する阻害作用 (4.2.1.1-13)

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)、ヒト血管平滑筋細胞 (HUASMC) 又はウシ網膜周皮細胞 (BRP) を用いて、それぞれ VEGF (5 ng/mL)、PDGF-BB (15 ng/mL) 及び PDGF-BB (15 ng/mL) 刺激による細胞増殖に対する本薬の阻害作用が検討され、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 9、43 及び 79 nmol/L であった。また、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ (以下、「MAPK」) 及びセリン/スレオニンタンパク質キナーゼ (以下、「Akt」) シグナル伝達経路に対する本薬の阻害作用が検討され、濃度依存的な MAPK 及び Akt のリン酸化阻害作用及びアポトーシス誘導作用が認められた。

## 2) *in vivo* 薬理試験

### ① ラットブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける予防的及び治療的投与に関する検討 (4.2.1.1-8、10)

雄性ラット (各群 10 例) にブレオマイシン 2.2 mg/kg を単回気管内投与することにより誘発させた肺線維症モデルを用いて、肺線維症発症前又は発症後の本薬投与による効果が検討された。ブレオマイシン投与翌日から、本薬 0 (溶媒: 0.1% ヒドロキシエチルセルロース)、10、30 又は 50 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間経口投与 (予防的投与) したとき、溶媒投与群と比べ、肺の線維性変化 (定性)、線維化に関連すると考えられる TGF- $\beta$ 1 及びプロコラーゲン I の各 mRNA 発現量について、用量依存的な抑制作用が認められた。また、ブレオマイシン投与 10 日後から、本薬 0 (溶媒: 0.1% ヒドロキシエチルセルロース) 又は 50 mg/kg を 1 日 1 回 12 日間経口投与 (治療的投与) したとき、溶媒投与群と比べ、50 mg/kg 投与群において肺の線維性変化は観察されず、TGF- $\beta$ 1 及びプロコラーゲン I の各 mRNA 発現量の抑制が認められた。

### ② マウスブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける予防的及び治療的投与に関する検討 (4.2.1.1-16)

雌性マウス (各群 10 例) にブレオマイシン 3 mg/kg を単回鼻腔内投与することにより誘発させた肺線維症モデルを用いて、肺線維症発症前又は発症後の本薬投与による効果が検討された。ブレオマイシン投与日から、本薬 0 (溶媒: 生理食塩水)、30 又は 60 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間経口投与 (予防的投与) したとき、溶媒投与群と比較し、本薬 30 mg/kg 以上投与群において気管支肺胞洗浄液 (以下、「BALF」) 中のリンパ球数の減少、肺組織中インターロイキン (以下、「IL」) -1 $\beta$  濃度の低下等の肺炎症の抑制、肺組織中組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1 (以下、「TIMP-1」) 及び総コラーゲン濃度の低下等の肺線維症の抑制が認められた。また、ブレオマイシン投与 7 日後から、本薬 0 (溶媒: 生理食塩液)、30 又は 60 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間経口投与 (治療的投与) したとき、溶媒投与群と比べ、60 mg/kg 投与群において BALF 中のリンパ球数の減少、肺組織中 IL-1 $\beta$  濃度の低下等の肺炎症の抑制、肺組織中 TIMP-1 及び総コラーゲン濃度の低下等の肺線維症の抑制が認められた。

### ③ マウスシリカ誘発肺線維症モデルにおける予防的及び治療的投与に関する検討 (4.2.1.1-15)

雌性マウス（各群 10 例）にシリカ 2.5 mg を単回鼻腔内投与することにより誘発させた肺線維症モデルを用いて、肺線維症発症前又は発症後の本薬投与による効果が検討された。シリカ投与日から、本薬 0（溶媒：生理食塩水）、30 又は 100 mg/kg を 1 日 1 回 31 日間経口投与（予防的投与）したとき、溶媒投与群と比べ、30 mg/kg 以上の投与群において BALF 中の好中球数及びリンパ球数の減少、肺組織中 IL-1 $\beta$ 、ケモカインリガンド 1/ケラチノサイト走化性因子（以下、「CXCL1/KC」）、TIMP-1 濃度の低下、肺組織中総コラーゲン量の減少等の肉芽腫及び線維症を伴う肺炎症の抑制が認められた。また、シリカ投与 10 日後から 21 日間又はシリカ投与 20 日後から 11 日間、本薬 0（溶媒：生理食塩水）、30 又は 100 mg/kg を 1 日 1 回経口投与（治療的投与）したとき、溶媒投与群と比べ、30 mg/kg 以上の投与群において BALF 中の好中球数及びリンパ球数の減少、肺組織中総コラーゲン量の減少は認められたものの、肺組織中 IL-1 $\beta$ 、CXCL1/KC 及び TIMP-1 濃度の変化は予防的投与時と比べて小さかった。

## (2) 副次的薬理試験

### 1) 受容体及びイオンチャネルに対する作用 (4.2.1.1-1、11)

50 種類の各種受容体及びイオンチャネルに対する本薬 5  $\mu$ mol/L 添加時の影響が *in vitro* において検討された。50%以上のリガンド結合阻害した受容体及びイオンチャネルは、セロトニン 1B 受容体 (102%)、ニューロキニン 2 受容体 (84%)、アデノシン A3 受容体 (66%)、L 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル (65%)、A2A アデノシン受容体 (56%)、M2 ムスカリン受容体 (54%) 及び H2 ヒスタミン受容体 (51%) であり、IPF 患者（本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与）における本薬の C<sub>max</sub> (73.6 nmol/L) の 60 倍以上であった。

## (3) 安全性薬理試験

### 1) 中枢神経系に対する影響 (4.2.1.3-2)

ラット（各群雌雄各 4 例）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、3、20 又は 100 mg/kg を単回経口投与したときの一般症状及び行動、体温並びに自発運動量に対する影響が Irwin 変法により検討された。いずれの投与群においても、一般症状及び行動、自発運動量、体温並びにその他の生理学的状態に対する影響は認められなかった。

### 2) 心血管系に対する影響

#### ① *in vivo* 試験 (4.2.3.2-18、4.2.1.2-6、9)

カンクイザル（各群雌雄 3～5 例）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、3、15 又は 60 mg/kg を 28 日間経口投与した 4 週間反復経口投与毒性試験において、心血管系に対する影響が検討された。60 mg/kg 投与群において、初回投与 2 時間後に心拍数の軽度な増加（溶媒投与群と比べ 5.7%）が認められたが、15 mg/kg 以下の投与群では収縮期及び拡張期血圧、心拍数、心電図パラメータ等の心血管系パラメータに対する影響は認められなかった。60 mg/kg 投与群における本薬の C<sub>max</sub> は 272 ng/mL であり、日本人 IPF 患者（本剤 150 mg 1 日 2 回投与）における本薬の C<sub>max</sub> (39.7 ng/mL) の約 6.9 倍であった。

雄性ラット（各群 8 例）にニンテダニブ塩酸塩 0（溶媒：1%ヒドロキシエチルセルロース）、10、30 又は 100 mg/kg を単回経口投与したときの心血管系に対する影響が検討された。投与 2 時間後から全身動脈血圧の用量依存的な上昇が認められ、100 mg/kg 投与群において収縮期血圧の上昇（溶媒投与群と比べ最大 10 mmHg）が認められたが、血圧上昇に伴う心拍数の変化は認められなかった。100 mg/kg 投与

群における本薬の  $C_{max}$  は 210 ng/mL と推定<sup>1</sup>され、日本人 IPF 患者（本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与）における本薬の  $C_{max}$  (39.7 ng/mL) の約 5.3 倍であった。

雄性ブタ（各群 5 例）にニンテダニブ塩酸塩 0（溶媒：5%グルコース）又は 3、10 及び 30 mg/kg を単回静脈内持続投与したときの心血管系に対する影響が検討された。10 mg/kg 以下投与群では心拍数、収縮期及び拡張期血圧に対する影響は認められなかったが、30 mg/kg 投与群において、投与 30 分後に収縮期及び拡張期血圧の低下（対照群と比べ  $-15 \sim -20$  mmHg）、並びに血圧低下に伴う心拍数の増加（対照群と比べ  $+10$  bpm）が認められた。また、3 mg/kg 以上の投与群において QT 間隔の短縮、30 mg/kg 投与群において QRS 時間の延長傾向が認められたが、投与終了後速やかに回復した。30 mg/kg 投与群における本薬の  $C_{max}$  は 8538 ng/mL であり、日本人 IPF 患者（本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与）における本薬の  $C_{max}$  (39.7 ng/mL) の約 220 倍であった。

## ② hERG 電流及び活動電位に対する作用 (4.2.1.2-5)

hERG カリウムチャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬の影響がホールセルパッチクランプ法により検討された。本薬 0.1、1、3 及び 10  $\mu$ mol/L は hERG 電流を濃度依存的に阻害し、 $IC_{50}$  は 4.0  $\mu$ mol/L であった。本薬の  $IC_{50}$  は、IPF 患者（本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与）における本薬の  $C_{max}$  (73.6 nmol/L) の 50 倍以上であった。

摘出モルモット乳頭筋細胞を用いて、活動電位波形に対する本薬 0.1、0.3、1、3 又は 10  $\mu$ mol/L の影響が検討され、いずれの濃度においても、10、30 及び 90%再分極時の活動電位持続時間（それぞれ APD<sub>10</sub>、APD<sub>30</sub> 及び APD<sub>90</sub>）、静止膜電位、活動電位振幅及び最大脱分極速度に対する影響は認められなかった。

## 3) 呼吸系に対する影響 (4.2.1.3-1)

ラット（各群雌雄各 4 例）に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、3、20 又は 100 mg/kg を単回経口投与したときの呼吸機能に対する影響が、全身プレチスモグラフィを用いて検討された。いずれの投与群においても、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に対する影響は認められなかった。

## 4) 腎及び肝機能に対する影響 (4.2.1.2-4、10)

ラット（各群雌雄 10 例）にニンテダニブ塩酸塩 0（溶媒：1%ヒドロキシエチルセルロース）、30、100 又は 300 mg/kg を単回経口投与したときの肝機能に対する影響が検討された。100 mg/kg 以上の投与群において、投与 8 時間後に血中マグネシウム及び塩素濃度の低下及び、投与 24 時間後にアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ（以下、「GLDH」）及び遊離脂肪酸の増加が認められ、300 mg/kg 投与群において、投与 8 時間後に遊離型カルシウムの増加、投与 24 時間後にトリグリセリド及び総ビリルビンの増加が認められた。

ラット（各群雌雄各 5 例）にニンテダニブ塩酸塩 0（溶媒：1%ヒドロキシエチルセルロース）、10、30 又は 100 mg/kg を 7 日間経口投与したときの腎及び肝機能に対する影響が検討された。100 mg/kg 投与群において、投与 7 日後に血清中 ALT、トリグリセリド及びカルシウム濃度の増加が認められた。また、30 mg/kg 以上の投与群において、投与 4～8 時間後に尿中カルシウムの増加が認められ、100 mg/kg 投与群において、投与 4～8 時間後に尿量、尿中ナトリウム及び尿中  $\beta$ -N-アセチルグルコサミニダーゼ

<sup>1</sup> 本薬とニンテダニブ塩酸塩の暴露量は同程度であったことから (4.2.2.2-1)、本薬を用いたトキシコキネティクス試験成績 (4.2.3.2-6、4.2.3.2-7、4.2.3.2-9、4.2.3.2-8 及び 4.2.3.4.1-2) に基づき推定された。

の増加が認められた。30 mg/kg 投与群における本薬の  $C_{max}$  は 210 ng/mL と推定<sup>2</sup>され、日本人 IPF 患者（本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与）における本薬の  $C_{max}$ （39.7 ng/mL）の約 5.3 倍であった。

#### 5) 消化管輸送能に対する影響（4.2.1.2-2、3）

絶食ラット（各群雌雄各 5 例）にニンテダニブ塩酸塩 0（溶媒：1%ヒドロキシエチルセルロース）、10、30 又は 100 mg/kg を単回経口投与し、その 30 分後に一定量を摂餌させ、摂餌開始 1 時間後の胃重量を測定することにより、胃内容排出に対する影響が検討された。30 mg/kg 以下の投与群では胃内容排出への影響は認められなかったが、100 mg/kg 投与群において胃内容排出の抑制（溶媒投与群と比べ +232%）が認められた。100 mg/kg 投与群における本薬の  $C_{max}$  は 210 ng/mL と推定<sup>2</sup>され、日本人 IPF 患者（本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与）における本薬の  $C_{max}$ （39.7 ng/mL）の約 5.3 倍であった。

ラット（各群雌雄各 5 例）にニンテダニブ塩酸塩 0（溶媒：1%ヒドロキシエチルセルロース）、10、30 又は 100 mg/kg を単回経口投与し、その 30 分後に経口投与した硫酸バリウムの腸管通過率を指標として消化管輸送能に対する影響が検討された。10 mg/kg 投与群では胃腸管輸送能への影響が認められなかったが、30 mg/kg 以上の投与群では用量依存的な消化管輸送能の抑制（溶媒群と比べそれぞれ -28 及び -40%）が認められた。30 mg/kg 投与群における本薬の  $C_{max}$  は 57 ng/mL と推定<sup>2</sup>され、日本人 IPF 患者（本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与）における本薬の  $C_{max}$ （39.7 ng/mL）の約 1.4 倍であった。

#### <審査の概略>

##### (1) 本薬の薬理作用について

申請者は、IPF に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

IPF 等の線維症においては、細胞外基質（以下、「ECM」）タンパク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、線維芽細胞から分化した筋線維芽細胞により産生される ECM が肺胞壁に過剰沈着し、その結果、肺胞構造の変形及びガス交換の障害を来すと考えられている（King TE et al. *Lancet*. 378: 1949-1961, 2011）。さらに、肺線維症の発症には、筋線維芽細胞の増殖、遊走及び寿命の延長に対して促進作用を有する PDGF が関与すること（Bonner JC. *Cytokine Growth Factor Rev*. 15: 255-273, 2004）、IPF 患者の肺組織中上皮、内皮及び平滑筋細胞/筋線維芽様細胞において FGF 及び FGFR-1 発現の増加や、間質細胞において FGFR-2 発現の増加が認められること（Inoue Y et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 166: 765-773, 2002）、血清中 VEGF 濃度が高値を示す IPF 患者の生存率に低い傾向が認められること（Ando M et al. *Lung*. 188: 247-252, 2010）等の報告がなされている。

本薬の薬理試験成績より、PDGFR、FGFR 及び VEGFR に対する選択的な阻害、PDGF、bFGF 又は VEGF 刺激による細胞増殖及び細胞遊走に対する阻害作用、線維芽細胞の形質転換に対する阻害作用及び肺線維症モデル動物における肺線維症の抑制作用が認められたことから、受容体型チロシンキナーゼである PDGFR、FGFR 及び VEGFR を阻害することにより、IPF の病態の進行を抑制する可能性が示唆された。

機構は、提出された資料より、本薬の PDGFR $\alpha$  及び  $\beta$ 、FGFR1～3、VEGFR 阻害作用は示されており、モデル動物での検討結果を踏まえると、IPF に対する効果は期待し得ると判断した。

##### (2) 消化管輸送能に対する本薬の影響について

<sup>2</sup> 本薬とニンテダニブ塩酸塩の暴露量は同程度であったことから（4.2.2.2-1）、本薬を用いたトキシコキネティクス試験成績（4.2.3.2-6、4.2.3.2-7、4.2.3.2-9、4.2.3.2-8 及び 4.2.3.4.1-2）に基づき推定された。

機構は、安全性薬理試験において認められた消化管輸送能に対する影響について、その発生機序を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

安全性薬理試験では、30 mg/kg 以上の投与群において用量依存的な消化管輸送能の抑制が認められたが、ラットを用いた反復投与毒性試験（4.2.3.2-9）においては、本薬 80 mg/kg/日の 26 週間投与により、消化管における摂取物や糞便の滞留を示唆する所見は認められなかった。

消化管運動は、Cajal 介在細胞、PDGFR $\alpha$  発現線維芽細胞様細胞等の種々の細胞により複雑に調整されており、PDGFR と類似した構造を有する受容体型チロシンキナーゼである Kit 中和抗体をラットに投与することにより、小腸の輪筋層と縦筋層間の神経叢に存在する Cajal 介在細胞及び徐波が消失するとの報告（Sanders KM et al. *Annu Rev Physiol.* 68:307-68:343, 2006、Grover M et al. *Neurogastroenterol Motil.* 24: 844-852, 2012、Vannucchi MG et al. *J Cell Mol Med.* 17: 1099-1108, 2013）を踏まえると、PDGFR $\alpha$  を阻害することにより消化管輸送能に対する影響が認められた可能性が考えられる。

機構は、本薬投与による消化管輸送能抑制作用のヒトへの外挿性は不明であるものの、本剤と同様に PDGFR、FGFR 又は EGFR 阻害作用を有する薬剤においても下痢等の消化器関連障害が認められていることから、臨床における本薬の薬理作用による副作用の発現リスクについては臨床試験の結果を踏まえて慎重に検討する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料」の項参照）。

## （ii）薬物動態試験成績の概要

### ＜提出された資料の概略＞

本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける経口並びに静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬（ $^{14}\text{C}$  標識体又は非標識体）が用いられ、血漿中の未変化体濃度は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）（定量下限：マウス血漿 2.50 ng/mL、ラット、ウサギ及びカニクイザル血漿 1.00 ng/mL、アカゲザル血漿 0.500 ng/mL）により、血漿中、尿中、糞中及び胆汁中放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより、組織中放射能は全身オートラジオグラフィー及び液体シンチレーションカウンターにより測定された。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量は遊離塩基換算量で示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示す。

## （1）吸収

### 1) 単回投与試験（4.2.2.2-1、3、4.2.3.2-16、19）

雌雄マウス、雄性ラット、雌雄カニクイザル及び雌雄アカゲザルに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。C<sub>max</sub> 及び AUC は用量の増加に伴って増加し、雌において暴露量が高い傾向が認められた試験もあったが、明確な性差は認められなかった。本薬の経口投与に対するバイオアベイラビリティは、ラットで 11.9%、アカゲザルで 23.8%、カニクイザルで 13.2%であった。また、マウスに本薬 50 mg/kg を単回投与したときの本薬代謝物（m1）の薬物動態パラメータは雄及び雌それぞれ、C<sub>max</sub> が 61.2  $\pm$  10.1 及び 88.6  $\pm$  59.7 ng/mL、AUC<sub>0- $\infty$</sub>  が 324  $\pm$  67.9 及び 423  $\pm$  162 ng $\cdot$ h/mL、t<sub>1/2</sub> が 3.18  $\pm$  0.82 及び 3.88  $\pm$  0.63 時間であり、T<sub>max</sub>（中央値＜範囲＞）は雌雄ともに 2（1～2）時間であった。

表3 マウス、ラット及びサルに本薬を単回投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

| 動物     | 投与量<br>(mg/kg) | 例数    | 投与<br>経路 | 未変化体                        |                         |                                 |                         |                   |               |
|--------|----------------|-------|----------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|---------------|
|        |                |       |          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | CL<br>(mL/min/kg) | Vss<br>(L/kg) |
| マウス    | 50             | 雄 5 例 | p.o.     | 402 ± 69.2                  | 2                       | 2230 ± 247                      | 5.17 ± 1.16             | —                 | —             |
|        |                | 雌 5 例 |          | 692 ± 270                   | 2                       | 3220 ± 951                      | 5.13 ± 1.73             | —                 | —             |
| ラット    | 2              | 雄 4 例 | i.v.     | 124                         | ND                      | 181                             | 3.95                    | 202               | 41.2          |
|        | p.o.           |       | 48.6     | 2                           | 293 <sup>a)</sup>       | —                               | —                       | —                 |               |
|        |                |       | 105      | 2                           | 375 <sup>a)</sup>       | —                               | —                       | —                 |               |
|        |                |       | 180      | 3                           | 1330 <sup>a)</sup>      | —                               | —                       | —                 |               |
|        |                |       | 299      | 8                           | 4290 <sup>a)</sup>      | —                               | —                       | —                 |               |
|        |                |       | アカゲザル    | 5                           | i.v.                    | 1100                            | ND                      | 2940              | 7.03          |
| 1080   | ND             | 2730  |          |                             |                         | 7.15                            | 30.6                    | 10.3              |               |
| 10     | p.o.           | 93.3  |          | 3                           | 740 <sup>a)</sup>       | ND                              | —                       | —                 |               |
|        |                | 72.6  |          | 2                           | 529 <sup>a)</sup>       | ND                              | —                       | —                 |               |
| 40     |                | 384   |          | 3                           | 5630 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
|        |                | 238   |          | 3                           | 3250 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
| 80     |                | 597   |          | 8                           | 10300 <sup>a)</sup>     | ND                              | —                       | —                 |               |
|        |                | 588   |          | 8                           | 8850 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
| カニクイザル | 1              | i.v.  | 153      | ND                          | 346                     | 9.89                            | 48.2                    | 19.3              |               |
|        |                |       | 310      | ND                          | 429                     | 6.27                            | 38.9                    | 8.85              |               |
|        | 5              |       | 956      | ND                          | 1970                    | 5.73                            | 42.3                    | 10.0              |               |
|        |                |       | 1640     | ND                          | 2550                    | 6.17                            | 32.6                    | 7.27              |               |
|        | 20             | p.o.  | 107      | 2                           | 1040 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
|        |                |       | 127      | 4                           | 1340 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
|        | 40             |       | 140      | 4                           | 1570 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
|        |                |       | 210      | 8                           | 3200 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
|        | 80             |       | 351      | 8                           | 6540 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
|        |                |       | 284      | 8                           | 4870 <sup>a)</sup>      | ND                              | —                       | —                 |               |
|        | 160            |       | 629      | 24                          | 12600 <sup>a)</sup>     | ND                              | —                       | —                 |               |
|        |                |       | 759      | 8                           | 15600 <sup>a)</sup>     | ND                              | —                       | —                 |               |

平均値又は平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値

ND：算出せず、—：データなし、C<sub>max</sub>：最高濃度、T<sub>max</sub>：最高濃度到達時間、AUC：濃度－時間曲線下面積、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、CL：全身クリアランス、V<sub>ss</sub>：定常状態における分布容積、p.o.：経口投与、i.v.：静脈内投与

a) AUC<sub>0-24</sub> (ng·h/mL)

## 2) 反復投与試験（トキシコキネティクス）（4.2.3.2-2、9、17～18、20～21、4.2.3.4.1-2）

マウス 13 週間、ラット 26 週間及び 104 週間、アカゲザル 4 週間及び 52 週間、カニクイザル 4 週間及び 13 週間経口投与毒性試験等においてトキシコキネティクスが検討され、反復投与時の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、反復投与による本薬の蓄積性は認められなかった。

表4 マウス、ラット及びサルに本薬を反復投与したときの本薬未変化体及び本薬代謝物の薬物動態パラメータ

|                    | 投与<br>期間            | 投与量<br>(mg/kg/日) | 例数   | 投与<br>経路 | 測定<br>時点 | 雄                           |                                  | 雌                           |                                  |      |      |     |
|--------------------|---------------------|------------------|------|----------|----------|-----------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|------|------|-----|
|                    |                     |                  |      |          |          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・h/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・h/mL) |      |      |     |
| 本薬未変化体             |                     |                  |      |          |          |                             |                                  |                             |                                  |      |      |     |
| マウス                | 13 週間               | 10               | 4    | p.o.     | 1 日目     | 51.9                        | 207                              | 53.9                        | 257                              |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 57.7                        | 225                              | 56.2                        | 231                              |      |      |     |
|                    |                     | 30               | 4    |          | 1 日目     | 217                         | 1280                             | 426                         | 2260                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 262                         | 1280                             | 241                         | 1350                             |      |      |     |
|                    |                     | 100              | 4    |          | 1 日目     | 1100                        | 7700                             | 1350                        | 6210                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 1450                        | 5630                             | 600                         | 3840                             |      |      |     |
| ラット                | 26 週間               | 5                | 6    | p.o.     | 1 日目     | 3.38                        | 13.7                             | 5.76                        | 24.6                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 179 日目   | 5.12                        | 16.4                             | 9.70                        | 29.2                             |      |      |     |
|                    |                     | 20               | 6    |          | 1 日目     | 29.7                        | 154                              | 61.6                        | 232                              |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 179 日目   | 41.1                        | 184                              | 78.4                        | 316                              |      |      |     |
|                    |                     | 80               | 6    |          | 1 日目     | 378                         | 1270                             | 465                         | 1960                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 164 日目   | 173                         | 1240                             | 168                         | 1030                             |      |      |     |
|                    |                     | 104 週間           | 5    |          | 4        | p.o.                        | 1 週目                             | 0.71                        | 1.06                             | 1.13 | 3.63 |     |
|                    |                     |                  |      |          |          |                             | 52 週目                            | 7.16                        | 37.7                             | 2.71 | 14.0 |     |
|                    | 10                  |                  | 4    | 1 週目     | 4.74     |                             | 12.1                             | 7.32                        | 22.6                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      | 52 週目    | 8.36     |                             | 78.0                             | 11.3                        | 87.9                             |      |      |     |
|                    | アカゲザル               | 4 週間             | 10   | 3        | p.o.     | 1 日目                        | 71.7                             | 537                         | 91.1                             | 624  |      |     |
|                    |                     |                  |      |          |          | 28 日目                       | 51.4                             | 357                         | 75.2                             | 529  |      |     |
| 20                 |                     |                  | 3    | 1 日目     |          | 151                         | 1060                             | 104                         | 938                              |      |      |     |
|                    |                     |                  |      | 28 日目    |          | 121                         | 755                              | 151                         | 1360                             |      |      |     |
| 60                 |                     |                  | 5    | 1 日目     |          | 280                         | 3270                             | 256                         | 2600                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      | 28 日目    |          | 222                         | 2830                             | 285                         | 3620                             |      |      |     |
| 52 週間              |                     | 10               | 4    | p.o.     | 1 日目     | 120                         | 979                              | 67.8                        | 595                              |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 363 日目   | 77.6                        | 786                              | 53.7                        | 506                              |      |      |     |
|                    |                     | 20               | 4    |          | 1 日目     | 133                         | 1150                             | 189                         | 1730                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 363 日目   | 92.0                        | 831                              | 132                         | 1220                             |      |      |     |
|                    |                     | カニクイザル           | 4 週間 |          | 3        | 3                           | p.o.                             | 1 日目                        | 24.2                             | 228  | 17.8 | 176 |
|                    |                     |                  |      |          |          |                             |                                  | 28 日目                       | 15.1                             | 158  | 18.7 | 185 |
| 15                 | 3                   |                  |      | 1 日目     | 102      | 1170                        |                                  | 124                         | 1490                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      | 28 日目    | 135      | 1600                        |                                  | 93.6                        | 1030                             |      |      |     |
| 60                 | 4～5                 |                  |      | 1 日目     | 321      | 4920                        |                                  | 275                         | 4520                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      | 14 日目    | 299      | 4980                        |                                  | 245                         | 4740                             |      |      |     |
| 13 週間              | 3                   |                  | 3    | p.o.     | 1 日目     | 38.5                        | 307                              | 33.5                        | 330                              |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 91 日目    | 38.3                        | 305                              | 37.2                        | 345                              |      |      |     |
|                    | 15                  |                  | 3    |          | 1 日目     | 137                         | 1430                             | 103                         | 1100                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 91 日目    | 140                         | 1370                             | 131                         | 1310                             |      |      |     |
|                    | 30/20 <sup>a)</sup> |                  | 5    |          | 1 日目     | 224                         | 2300                             | 177                         | 2070                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 91 日目    | 170                         | 1870                             | 119                         | 1320                             |      |      |     |
| m1                 |                     |                  |      |          |          |                             |                                  |                             |                                  |      |      |     |
| マウス                | 13 週間               | 10               | 4    | p.o.     | 1 日目     | 5.68                        | 7.68                             | 10.2                        | 36.2                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 4.38                        | 10.4                             | 16.6                        | 71.4                             |      |      |     |
|                    |                     | 30               | 4    |          | 1 日目     | 27.3                        | 186                              | 81.6                        | 369                              |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 29.8                        | 162                              | 78.2                        | 458                              |      |      |     |
|                    |                     | 100              | 4    |          | 1 日目     | 139                         | 847                              | 263                         | 1030                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 339                         | 1010                             | 410                         | 1800                             |      |      |     |
| ラット                | 104 週間              | 5                | 4    | p.o.     | 1 週目     | 3.37                        | 7.27                             | 7.18                        | 16.7                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 52 週目    | 16.4                        | 115                              | 13.0                        | 96.5                             |      |      |     |
|                    |                     | 10               | 4    |          | 1 週目     | 14.2                        | 37.6                             | 22.6                        | 73.9                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 52 週目    | 18.5                        | 199                              | 51.2                        | 287                              |      |      |     |
| アカゲザル              | 52 週間               | 10               | 3～4  | p.o.     | 1 日目     | 8.21                        | 81.9                             | 4.32                        | 50.8                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 363 日目   | 5.95                        | 85.7                             | 3.64                        | 47.9                             |      |      |     |
|                    |                     | 20               | 3～4  |          | 1 日目     | 8.39                        | 85.4                             | 12.0                        | 147                              |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 363 日目   | 4.80                        | 59.7                             | 7.17                        | 90.6                             |      |      |     |
| m2 (m1 のグルクロン酸抱合体) |                     |                  |      |          |          |                             |                                  |                             |                                  |      |      |     |
| マウス                | 13 週間               | 10               | 4    | p.o.     | 1 日目     | 61.9                        | 197                              | 58.4                        | 194                              |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 46.6                        | 159                              | 79.9                        | 236                              |      |      |     |
|                    |                     | 30               | 4    |          | 1 日目     | 199                         | 844                              | 202                         | 1100                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 215                         | 757                              | 242                         | 1180                             |      |      |     |
|                    |                     | 100              | 4    |          | 1 日目     | 491                         | 2480                             | 626                         | 2850                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 87 日目    | 951                         | 4510                             | 1070                        | 5590                             |      |      |     |
| ラット                | 104 週間              | 5                | 4    | p.o.     | 1 週目     | 135                         | 568                              | 261                         | 1000                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 52 週目    | 572                         | 2920                             | 762                         | 3050                             |      |      |     |
|                    |                     | 10               | 4    |          | 1 週目     | 338                         | 1150                             | 383                         | 1450                             |      |      |     |
|                    |                     |                  |      |          | 52 週目    | 1150                        | 4650                             | 1340                        | 6480                             |      |      |     |

平均値

C<sub>max</sub> : 最高濃度、AUC : 濃度－時間曲線下面積

a) 13 日目まで 30 mg/kg/日、14～16 日目まで投与なし、17～91 日目まで 20 mg/kg/日

## (2) 分布

### 1) 組織分布 (4.2.2.3-1、4)

雄性アルビノラット (各時点 1 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 8 時間後までに全身に分布し、投与 30 分後に血液で、投与 2 時間後に舌、心筋、肝臓及び腎臓で、投与 8 時間後に眼、ハーダー腺、脳下垂体、褐色脂肪組織、唾液腺、胸腺、肺、脾臓、副腎、骨髄、筋肉、精巣及び皮膚において最高値を示した。投与 24 時間後において、眼、ハーダー腺、脳下垂体、唾液腺、肝臓、脾臓、腎臓、骨髄で放射能が検出されたが、投与 168 時間後にはいずれの組織においても放射能は検出されなかった。また、脳及び脊髄においてはいずれの測定時点においても定量下限 (158 ng eq./g) 未満であった。

雄性有色ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、大部分の組織でアルビノラットと同様の放射能の分布を示したものの、各組織における放射能濃度はアルビノラットと比較して高い傾向を示し、特に眼及び脳下垂体において放射能濃度はアルビノラットよりも高かった。投与 168 時間後における放射能濃度は、投与 2 時間後と比較して、眼及び脳下垂体でそれぞれ約 4%及び約 9%に低下した。

雄性アルビノラット (各時点 3 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg/日を 13 日間反復経口投与したとき、精巣、顎下腺、肝臓及び精巣上体で単回経口投与と比較してそれぞれ、7.9、4.2、3.3 及び 3.2 倍の蓄積が認められた。

### 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性 (4.2.2.3-2、4.2.2.5-2、5.3.2.1-1)

$^{14}\text{C}$  標識体 50、200、1000 及び 2000 ng/mL のヒト血漿タンパク結合型率は 97.7～98.0%であり、マウス、ラット、カニクイザル及びアカゲザル血漿タンパク結合型率はヒトと明らかな違いは認められなかった。 $^{14}\text{C}$  標識体 50、200 ng/mL のヒト血清アルブミンにおける結合型率は 97.3～97.7%であり、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質 (0.14～3.4 g/L) における結合型率は 50.8～93.5%と、 $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質濃度に依存して増加した。

ラット及びヒトにおける  $^{14}\text{C}$  標識体 500 ng/mL 処置 3 時間後までの血球/血漿中濃度比はそれぞれ処置 2 分後の 2.76 から処置 3 時間後の 0.58 まで及び処置 2 分後の 0.7 から処置 3 時間後の 0.27 まで、処置時間に依存して低下した。また、ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.25 及び 8 時間後の血球/血漿中濃度比はそれぞれ 0.043 及び 1.89 であった。

### 4) 本薬代謝物の血漿タンパク結合 (5.3.2.1-2～3)

本薬代謝物である  $^{14}\text{C}$  標識 m1 の 5、100 及び 1000 ng/mL における血漿タンパク結合型分率はラット、アカゲザル及びヒトでそれぞれ 75.0～79.3、51.8～57.2 及び 73.5～81.8%であった。m1 のグルクロン酸抱合体である  $^{14}\text{C}$  標識 m2 の 0.1、1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$  における血漿タンパク結合率はそれぞれラット及びアカゲザルで 94.9～96.2 及び 83.1～83.8%であり、 $^{14}\text{C}$  標識 m2 の 0.1、1、10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$  におけるヒト血漿タンパク結合率は 89.8～97.6%であった。

## (3) 代謝

### 1) *in vitro* 試験 (5.3.2.2-1、3、5、5.3.2.3-2)

ヒト肝ミクロソームに  $^{14}\text{C}$  標識体 100  $\mu\text{mol/L}$  を添加しインキュベーションしたとき、未変化体、m1、m3、m4 及び本薬のヒドロキシ体が検出され、これらのうち主なものは未変化体 (約 72%) 及び m1 (約



23%)であった。m1 の生成は、エステラーゼを阻害する bis (p-nitrophenyl) phosphate sodium (以下、「BNPP」、100  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で約 98%阻害された。BNPP 存在下で生成される代謝物 m3 及び本薬のヒドロキシ体は、シトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A を阻害するケトコナゾール 1  $\mu\text{mol/L}$  存在下でそれぞれ約 77、及び約 30%阻害され、CYP2C8 を阻害するケルセチン 100  $\mu\text{mol/L}$  存在下でともに約 50% 阻害され、ケトコナゾール及びケルセチンの共存下では、それぞれ約 90 及び約 65%阻害された。CYP1A2 を阻害するフラフィリン 20  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C9 を阻害するスルファフェナゾール 50  $\mu\text{mol/L}$  及び CYP2D6 を阻害するキニジン 10  $\mu\text{mol/L}$  存在下では 10%未満の阻害であった。遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて、 $^{14}\text{C}$  標識体 50  $\mu\text{mol/L}$  の代謝に関与する CYP 分子種を検討した結果、m3 の生成は、主に CYP3A4 により代謝され、CYP2C8 も寄与することが示唆された。以上より、ヒトにおける本薬の代謝にはエステラーゼによる加水分解が主に関与しており、CYP3A4 及び CYP2C8 の関与は大きくないと考察されている。

ラット、イヌ、カニクイザル及びヒト肝ミクロソームに本薬の代謝物である m1 を 300  $\mu\text{mol/L}$  添加し、pH 7.0 でインキュベートしたときのグルクロン酸抱合反応の速度は、それぞれ 330、17、57 及び 96 pmol/min/mg であった。また、ヒト各種 UDP-グルクロン酸転移酵素 (以下、「UGT」) を発現させた昆虫細胞株を用いた検討から、m1 のグルクロン酸抱合反応には UGT1A1 が関与していることが示唆された。

ラット及びヒト小腸ミクロソームに m1 を 5~300  $\mu\text{mol/L}$  添加し、インキュベートしたとき、用量依存的にグルクロン酸抱合体が観察された。また、ヒト UGT1A7、UGT1A8 及び UGT1A10 を発現させた昆虫細胞株を用いて m1 をインキュベートしたとき、m1 のグルクロン酸抱合反応に対するミカエリス定数はそれぞれ、31、184、88  $\mu\text{mol/L}$  であった。

## 2) *in vivo* 試験 (4.2.2.4-2~5、5.3.3.1-2)

雌雄マウス (糞尿試料各 5 例、血漿試料各 12 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、雄では、投与 4 時間後までの血漿中から未変化体、m2 (m1 のグルクロン酸抱合体) 及び m3、投与 48 時間後までの尿中から m1 及び m4、投与 6 時間後までの胆汁中及び投与 48 時間後までの糞中から未変化体、m1、m3 及び m4 が検出され、雌では、投与 4 時間後までの血漿中から未変化体、m1 及び m2、投与 48 時間後までの尿中から m1、投与 6 時間後までの胆汁から未変化体、m1、m3、m4 及び m15、投与 48 時間後までの糞中から未変化体、m1、m3 及び m4 が検出された。

雌雄ラット (各 2 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は 30 mg/kg を単回経口投与したとき、いずれの投与経路においても、投与 24 時間後までの尿中及び投与 6 時間後までの胆汁中から未変化体、m1、m2 及び m3、投与 24 時間後までの糞中から未変化体、m1、m3 及び m4 が検出された。また、投与 4 時間後までの血漿中から、本薬経口投与では未変化体、m1、m2 及び m4、本薬静脈内投与では未変化体、m1 及び m2 が検出された。明確な性差は認められなかった。

雄性ラット (各 1 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 60 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1~4 時間後の血漿中から未変化体、投与 24 時間後までの尿中から未変化体、m1、m2、m4、m5、m7 及び一つの未知代謝物、投与 6 時間後までの胆汁中から未変化体、m1、m5、m7 及び一つの未知代謝物が検出された。

雌雄アカゲザル (雌雄各 3 例) に  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は 20 mg/kg を単回経口投与したときの代謝物が検討された。静脈内投与において投与 1 時間後における血漿中から未変化体、m1 及び m2、投与 24 時間後までの尿中から未変化体、m1~m8 及び m12、投与 72 時間後までの糞中から未変化体、m1、m3、m4、m5、m7、m9 及び m14 が検出された。経口投与において投与 3 時間後における血

漿中から未変化体、m2、m3 及び m13、投与 24 時間後までの尿中から未変化体、m1～m11、投与 72 時間後までの糞中から未変化体、m1、m3、m4、m5、m9 及び m14 が検出された。また、明確な性差は認められなかった。

ヒト（男性 8 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体 100 mg を単回経口投与したとき、投与 6 時間後までの血漿中から未変化体、m1、m2 及び m7、投与 24 時間後までの尿中から未変化体、m1～m5 及び m7～m10、投与 72 時間後までの糞中から未変化体、m1～m5 が検出された。

以上の代謝試験の検討より、本薬のマウス、ラット、サル及びヒトの代謝経路は、図 1 のとおり推定されている。

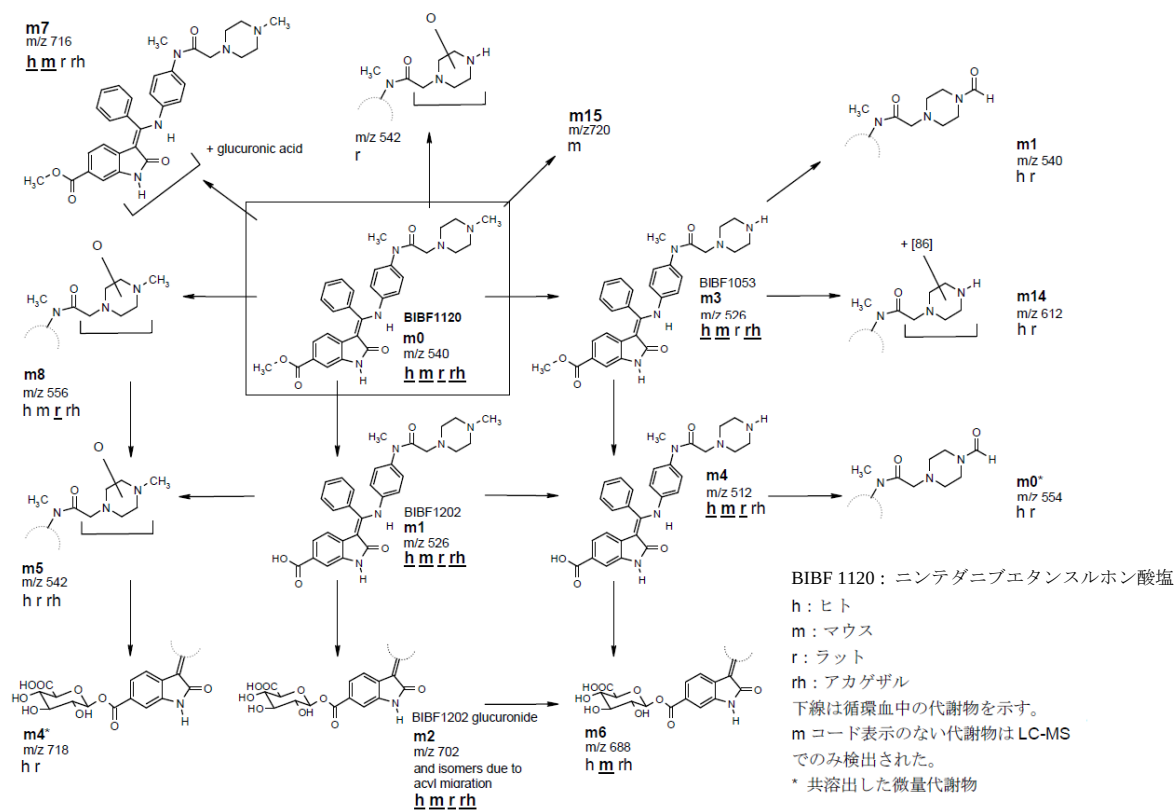


図 1 マウス、ラット、サル及びヒトにおける本薬の推定代謝経路

#### (4) 排泄

##### 1) 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (4.2.2.3-4、4.2.2.4-2～3、5、4.2.2.5-2、5.3.3.1-1)

雌雄マウス（尿中及び糞中排泄各 1 例、胆汁中排泄各 3 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの雌雄それぞれの尿中排泄率（投与量に対する放射能の割合、以下同様）は 1.8 及び 2.2%、糞中排泄率は 90.6 及び 99.3%であった。また、 $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg を単回十二指腸内投与したとき、投与 6 時間後までの雌雄それぞれの胆汁中排泄率は、20.3 及び 10.1%であった。

雄性ラット（4 例）に  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は 30 mg/kg を単回経口投与したときの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ静脈内投与 168 時間後までで 5.1%及び 89.2%であり、経口投与 96 時間後までで 1.3%及び 98.5%であった。また、 $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与及び 30 mg/kg を十二指腸内投与したとき、投与 6 時間後までの胆汁中排泄率は、静脈内投与及び十二指腸内投与でそれぞれ 65.2 及び 8.3%であった。

雄性ラット（3例）に  $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg を1日1回13日間反復経口投与したとき、各投与24時間後までの尿中及び糞中排泄率はそれぞれ 1.6 及び 91.2%であり、反復投与回数に伴う排泄率の変化は認められなかった。

雌雄アカゲザル（各3例）に  $^{14}\text{C}$  標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与又は 20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与168時間後までの尿中排泄率は、静脈内投与及び経口投与でそれぞれ 4.7 及び 1.5%、糞中排泄率はそれぞれ 84.4 及び 85.7%であった。また、いずれの投与経路においても明確な性差は認められなかった。

ヒト（男性8例）に  $^{14}\text{C}$  標識体 100 mg を単回経口投与したとき、投与72時間後までの尿中排泄率は 0.65%であり、投与120時間後までの糞中排泄率は 93.4%であった。

## 2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3-5)

授乳期ラット（各時点5例）に  $^{14}\text{C}$  標識体 30 mg/kg を単回経口投与したとき、投与1時間後の母動物の血清中及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ  $2260 \pm 1020$  及び  $269 \pm 197$  ng/mL、 $\text{AUC}_{0-24}$  はそれぞれ  $12400 \pm 5500$  及び  $14000 \pm 5760$  ng·h/mL であり、本薬の乳汁中への移行が認められ、投与24時間後までの乳汁中放射能排泄率は投与量の 0.18~0.45%であった。

## (5) 薬物動態学的薬物間相互作用

### 1) 酵素阻害及び酵素誘導 (4.2.2.6-1、5.3.2.2-2、5~9)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 0.1、1、10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ （CYP2B6 は 50  $\mu\text{mol/L}$ ）におけるヒト CYP 活性に対する本薬の阻害作用が検討され、CYP3A4 活性に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  値は 70.1  $\mu\text{mol/L}$ 、CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP4A11 活性に対する本薬の  $\text{IC}_{50}$  値は設定された最高濃度（100  $\mu\text{mol/L}$  又は 50  $\mu\text{mol/L}$ ）以上と推測された。また、本薬の代謝物である m1 及びそのグルクロン酸抱合体である m2 は、100  $\mu\text{mol/L}$  まで CYP 阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 30、75 及び 150  $\mu\text{mol/L}$  におけるヒト UGT1A1 を介した m1 のグルクロン酸抱合反応に対する阻害作用が検討され、本薬の  $\text{IC}_{50}$  値は 1.7  $\mu\text{mol/L}$  と推定された。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬 0、10、25、50、75、100 及び 200  $\mu\text{mol/L}$  におけるヒト UGT1A1 を介したエストラジオール-3-グルクロン酸抱合反応及び UGT2B7 を介したエストラジオール-17-グルクロン酸抱合反応に対する阻害作用が検討され、本薬の  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 24.5 及び 77.6  $\mu\text{mol/L}$  と推定された。

ヒト初代培養肝細胞を用いて、本薬によるヒト CYP の誘導作用が検討された。本薬 0.001~2  $\mu\text{mol/L}$  の範囲で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A の mRNA 発現量及び酵素活性に影響を及ぼさなかった。

雄性ラット（5例）に本薬 5 及び 20 mg/kg/日の用量で4日間経口投与した後に肝ミクロソームを精製し、各 CYP の基質を添加することで、本薬による CYP 活性に対する影響が検討された。本薬による CYP1A、CYP2B、CYP2E1 及び CYP3A 活性への影響は認められなかった。

## 2) トランスポーター (5.3.2.3-1、3、6)

P-糖タンパク質（以下、「P-gp」）発現ブタ腎由来細胞株において、本薬 29.5  $\mu\text{mol/L}$  及び m1 31.1  $\mu\text{mol/L}$  の Efflux Ratio ( $\text{P}_{\text{appB} \rightarrow \text{A}}/\text{P}_{\text{appA} \rightarrow \text{B}}$ ) はそれぞれ 23.3 及び 1.12 であり、本薬は P-gp の基質であると考えら

れた。また、同細胞を用いて P-gp 基質であるジゴキシンの取り込みに対する本薬 0.3、3 及び 30 µmol/L の阻害作用を検討したところ、ジゴキシンの取り込み量はそれぞれ約 23、27 及び 0%減少した。

多剤耐性関連タンパク質（以下、「MRP2」）発現 Madin-Darby Canine Kidney（以下、「MDCK」）II 細胞株において、本薬 29.5 µmol/L 及び m1 31.1 µmol/L の Efflux Ratio ( $P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$ ) は 1.90 及び 1.64 であり、本薬及び m1 は MRP2 の基質ではないと考えられた。また、MRP2 基質であるビンブラスチンの取り込みに対する本薬 0.3、3 及び 30 µmol/L の阻害作用を検討したところ、ビンブラスチンの取り込み量の減少はそれぞれ約 0、5 及び 2%でありほぼ減少しなかった。

乳癌耐性タンパク質（以下、「BCRP」）発現 MDCK II 細胞株において、本薬 29.5 µmol/L 及び m1 31.1 µmol/L の Efflux Ratio ( $P_{appB \rightarrow A}/P_{appA \rightarrow B}$ ) は 2.65 及び 0.82 であり、本薬及び m1 は BCRP の基質ではないと考えられた。また、BCRP 基質であるプラゾシンの取り込みに対する本薬 0.3、3 及び 30 µmol/L の阻害作用を検討したところ、プラゾシンの取り込み量はそれぞれ約 8、63 及び 51%減少した。

ヒト有機カチオントランスポーター（以下、「hOCT」）1、hOCT2、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「hOATP」）1B1、hOATP1B3 又は hOATP2B1 発現 HEK293 細胞株を用いて、各種発現細胞に対する <sup>14</sup>C 標識体 11.8 µmol/L 及び <sup>14</sup>C 標識 m1 12.6 µmol/L の取り込みが検討され、m1 は hOATP1B1 及び hOATP2B1 の基質となることが示唆された。本薬 0.3～30 及び m1 1～100 µmol/L の各トランスポーターの基質に対する阻害作用が検討された。本薬の hOATP1B1、hOATP1B3 及び hOATP2B1 に対する IC<sub>50</sub> はすべて 10 µmol/L 以上、hOCT1 及び hOCT 2 に対する IC<sub>50</sub> はそれぞれ 0.88 µmol/L 及び 30 µmol/L 以上と推定された。また、m1 の hOATP1B1、hOATP1B3、hOATP2B1、hOCT1 及び hOCT 2 に対する IC<sub>50</sub> はそれぞれ 14、79、50、16 µmol/L 及び 100 µmol/L 以上と推測された。

m2 は、膜輸送アッセイから hOCT1、hOATP1B1、hOATP1B3 及び hOATP2B1 の基質ではなく、MRP2 及び BCRP の基質であると考えられた。また、m2 は 100 µmol/L まで P-gp、BCRP、MRP2、ヒト有機アニオントランスポーター（以下、「hOAT」）1、hOAT3、hOATP1B1、hOATP1B3 及び hOCT2 に対して阻害作用を示さなかった。

## <審査の概略>

機構は、アルビノラット又は有色ラットに <sup>14</sup>C 標識体 5 mg/kg を静脈内投与した投与 2 時間後の血中放射能濃度に対する各組織の放射能濃度はアルビノラットでは皮膚 3.7 倍、眼 11 倍、有色ラットでは皮膚 4.2 倍、眼 36 倍であり、アルビノラットよりも有色ラットで高い組織分布が認められ、メラニン結合性が示唆されたことを踏まえると、白人と比較して、日本人では皮膚等に本薬がより蓄積する可能性があり、*in vitro* 光毒性試験において、本薬は光毒性作用を有するとの知見が得られているため、本薬の光毒性関連事象の発現状況について、製造販売後調査において更に検討すべきと考える（「(iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する資料として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、溶血性試験、及び不純物の遺伝毒性試験）が実施された。なお、本項においては、本薬の投与量及び血中濃度は遊離塩基換算量で示す。

### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1～5、4.2.3.2-15、16、19)

マウス及びラットにおける経口投与及び静脈内投与試験が実施された。概略の致死量はマウス及びラットともに経口投与では 2000 mg/kg 超、静脈内投与では 40 mg/kg 超と判断されている。一般状態の変化として、マウス経口投与及び静脈内投与、ラット静脈内投与では本薬投与に関連した変化は認められず、ラット経口投与では鎮静、よろめき歩行及び下痢等が認められた。非げっ歯類を用いた単回経口投与毒性試験は実施されていないが、カニクイザル及びアカゲザルを用いた漸増投与試験から、概略の致死量はそれぞれ 80～160 mg/kg 及び 120 mg/kg と判断されている。

### (2) 反復投与毒性試験

マウス（最長 13 週間）、ラット（最長 26 週間）、ビーグル犬（最長 2 週間）、カニクイザル（最長 13 週間）及びアカゲザル（最長 52 週間）を用いた反復経口投与毒性試験等が実施された。主な所見として、ラット及びアカゲザルのいずれにおいても、本薬の細胞増殖阻害作用に起因すると考えられる骨端成長板の肥厚及び骨髓細胞数の減少が認められ、また、ラットでは切歯の障害が、アカゲザルでは脾臓リンパ球数の減少が認められた。ラット 26 週間経口投与毒性試験及びアカゲザル 52 週間経口投与毒性試験における無毒性量は 5 mg/kg/日及び 10 mg/kg/日と判断されており、ヒト最大臨床推奨用量（日本人 IPF 患者に本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与したときの  $C_{max} < 39.7 \text{ ng/mL} >$  及び  $AUC_T < 218 \text{ ng} \cdot \text{h/mL} >$ ）に対する暴露量比はラットでは  $C_{max}$  で 0.13～0.24 倍、AUC で 0.075～0.13 倍、アカゲザルでは  $C_{max}$  で 1.35～1.95 倍、AUC で 2.32～3.61 倍であった。なお、ビーグル犬では下痢及び嘔吐等の消化管毒性により多くの死亡が認められ、本薬に対する感受性が最も高い動物種であったものの、初期の臨床試験におけるヒトでの忍容性を踏まえると、ヒトにおいて起こり得る有害作用を評価する上で適切な動物種ではないと考えられたこと、カニクイザル及びアカゲザルにおける代謝物プロファイルがヒトと類似していたこと、臨床試験において肝酵素の増加が認められたことを踏まえ、臨床におけるヒトへの影響を適切に評価可能な非げっ歯類として、肝機能パラメータの変動の大きいアカゲザルが選択された。

#### 1) マウス 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄 ICR マウスに本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、10、30 及び 100 mg/kg/日<sup>3</sup>が 13 週間経口投与された。100 mg/kg/日投与群の雄で立毛が認められた。100 mg/kg/日投与群で投与 7 週目に降に切歯の白色化が認められ、投与 10/11 週目に雌 1/12 例で歯の破折が認められた。すべての投与群で用量依存的な体重の増加抑制が認められ、100 mg/kg/日投与群の雌で摂餌量の減少が認められた。血液学的検査では、30 mg/kg/日以上投与群で赤血球数及び網状赤血球数（雌）の減少並びに平均赤血球色素量（以下、「MCH」）及び平均赤血球容積（以下、「MCV」）の増加が認められ、赤血球大小不同又は大赤血球症が認められた個体もあった。10 mg/kg/日以上投与群の雌で好中球数の減少、100 mg/kg/日投与群では好塩基球数、単球数、非染色性大型細胞数、リンパ球数（雌）の増加、血小板数の減少がいずれも軽度に認められた。

血液生化学的検査では、30 mg/kg/日以上投与群の雌で血糖値の低下、100 mg/kg/日投与群の雄で総ビリルビンの増加が認められた。すべての投与群の雌でカルシウムの減少、30 mg/kg/日以上投与群の雌でカリウムの増加、100 mg/kg/日の投与群の雌に無機リン、総タンパク及びアルブミン、アルブミン/グロブリン（以下、「A/G」）比の減少が認められた。

<sup>3</sup> マウス 2 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）より 100 mg/kg/日まで忍容性が確認されている。また、本試験はマウスがん原性試験のための予備試験であり、最大耐量を判断するために実施されている。

30 mg/kg/日以上との投与群の雄で脾臓の絶対重量、体重相対及び脳重量相対重量の高値が認められ、100 mg/kg/日投与群の雌で脾臓の体重相対重量の高値が軽微に認められた。すべての投与群の雌及び 30 mg/kg/日以上との投与群の雄で、肝臓の絶対重量、体重相対及び脳相対重量の低値が認められ、100 mg/kg/日投与群の雌で心臓の絶対重量、体重相対及び脳相対重量の低値が認められた。病理組織学的検査では、30 mg/kg/日以上との投与群で肥大軟骨細胞数の増加による成長板の肥厚及び関節軟骨基底層の軟骨細胞腫大（胸骨及び大腿骨）、100 mg/kg/日投与群で骨髄における細胞の枯渇、様々な切歯の障害、脾臓及び肝臓（雄）における髄外造血亢進、副腎皮質における軽微から軽度のびまん性過形成（雄）、並びに卵巣における成熟黄体数の減少及び黄体化卵胞の増加（雌）が認められた。以上より、30 mg/kg/日が最大耐量に近いと判断されているが、無毒性量は見出されていない。

## 2) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6)

雌雄 Wistar Hannover ラットに本薬 0 (溶媒:0.5%ヒドロキシエチルセルロース)、3、20 及び 100 mg/kg/日<sup>4</sup>が 4 週間経口投与された。死亡は認められなかったが、100 mg/kg/日投与群の投与期間終了後の回復期間中に、体重及び摂餌量の減少が認められた。体重及び摂餌量への影響は、乾燥固形飼料を水で湿らせることにより改善されたことから、上下の切歯の炎症及び破折により固形飼料の摂取が不可能になったことによるものと考えられている。100 mg/kg/日投与群で胸腺重量の低下が認められた。病理組織学的検査では、100 mg/kg/日投与群で骨端成長板の肥厚、歯の障害（白色化、破折、出血、巣状壊死等）、腎臓の糸球体血管内皮細胞の軽微な肥大、並びに糸球体上皮及び内皮細胞の細胞質内過ヨウ素酸シッフ染色（以下、「PAS」）陽性硝子顆粒が認められた。また、胸腺、脾臓、及び腸間膜並びに腋窩リンパ節におけるアポトーシス細胞数の増加傾向が認められた。本薬は Lck、Lyn 及び Src に対する阻害作用が示されていることから、免疫学的影響を検討した結果、100 mg/kg/日投与群の雄全例（10/10 例）で末梢血及び脾臓における T 細胞/B 細胞の比率の低下、血中ヘルパー T 細胞（CD3+CD4+）数の低下並びに脾臓における NK 細胞活性の軽度の増加が認められた。VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤のクラス効果の可能性がある歯や骨への影響が認められたことから、無毒性量は 20 mg/kg/日と判断されている。

## 3) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

雌雄 Wistar Hannover ラットに本薬 0 (溶媒:0.5%ヒドロキシエチルセルロース)、3、20 及び 100 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。100 mg/kg/日投与群の雄 2/10 例に死亡が認められ、主な死因はそれぞれ、切歯の重度障害による摂餌への影響（1/10 例）、慢性進行性腎症（1/10 例）であった。20 mg/kg/日投与群の雌及び 100 mg/kg/日投与群で、体重及び摂餌量の減少、切歯の変化が認められた。血液学的検査では、100 mg/kg/日投与群で赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少、網状赤血球数、白血球数及び血小板数の増加が認められた。骨髄塗抹標本からは、脂肪滴数、細網細胞数、巨核球数、リンパ球数及び形質細胞数の増加が認められ、赤血球造血/顆粒球造血の比率も軽度な増加を示した。血液生化学的検査では、100 mg/kg/日投与群で  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 $\gamma$ -GT」）、アルドラーゼ及び ALT の増加が、雌でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及びロイシンアリルアミダーゼの増加、グロブリンの増加、並びにアルブミン及び総タンパクの減少が認められた。ALT、AST（雌）及び GLDH（雌）の増加は休薬後にも認められた。20 mg/kg/日以上の投与群の雄で胸腺重量

<sup>4</sup> ラットを用いた 2 週間反復経口投与による探索的毒性試験 (4.2.3.2-3～5) において、300 mg/kg/日以上との用量で骨、骨髄、腎臓、脾臓、胸腺、甲状腺、上皮小体及び気管に病理組織学的変化が認められた。

の減少、100 mg/kg/日投与群で腸間膜リンパ節重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、用量依存性に認められた切歯障害以外に、20 mg/kg/日以上投与群で肥大軟骨細胞数の増加による長骨の骨端成長板肥厚、骨髓細胞数の軽微から中等度の枯渇、脾造血の増加、肝臓のヘモジデリン沈着症（雌）、100 mg/kg/日投与群で腎糸球体症及びPAS 陽性/硝子滴顆粒の沈着、脾臓における鉍質沈着、髄外造血の増加及びリンパ球数の枯渇、小肉芽腫を伴った肝臓の軽微から中等度のヘモジデリン沈着、胸腺及び腸間膜リンパ節の退行性変化、並びに卵巣における軽微から中等度の黄体の縮小及び黄体化卵胞（雌）が認められた。これらの所見は休薬により、回復又は回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は3 mg/kg/日と判断されている。

#### 4) ラット 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-8)

雌雄 Wistar Hannover<sup>5</sup>ラットに、本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、5、20 及び 60 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。20 mg/kg/日以上投与群で切歯への影響（白色化、破折、欠損、咬合不全等）が認められ、体重増加抑制も認められた。60 mg/kg/日投与群の雄で摂餌量の軽度な低下が認められた。

投与 6 週後の血液学的検査では、20 mg/kg/日以上投与群で赤血球数の低下、それに伴う MCH 及び MCV の増加、60 mg/kg/日投与群の雌でヘモグロビン及び平均赤血球色素濃度（以下、「MCHC」）の低下、血小板数の増加が認められた。60 mg/kg/日投与群の雄で、リンパ球数、好塩基球数及び単球数の軽度の増加が認められた。投与 13 週後には、投与 6 週後で認められた所見に加えて、5 mg/kg/日投与群で赤血球数及び MCHC の減少、MCH の増加、20 mg/kg/日投与群の雄でリンパ球数、好塩基球数及び単球数の軽度の増加、60 mg/kg/日投与群で血小板数の増加が認められた。血液生化学的検査では、5 mg/kg/日以上投与群の雌で血糖値の増加、20 mg/kg/日以上投与群の雌で中性脂肪の増加及びナトリウムの低下、60 mg/kg/日投与群でアルカリホスファターゼ、ALT、AST、尿素窒素（雄）、カリウム（雌）の増加、並びに総タンパク（雄）、アルブミン（雄）及び A/G 比（雌）の低下が認められた。5 mg/kg/日以上投与群の雌で肝重量の低値、20 mg/kg/日以上投与群の雌で腎重量の低値、60 mg/kg/日投与群で心臓、肝臓、脾臓（雄）、肺（雌）及び下垂体（雌）の重量の低値が認められたが、これらの変化は低体重の影響を反映している可能性が考えられている。5 mg/kg/日以上投与群で肺及び気管支に退色部位が認められ、用量依存的に卵巣腫大の発生頻度の増加が認められた。20 mg/kg/日以上投与群で、歯の障害（破折、欠損、咬合不全、蒼白化、過成長等）、60 mg/kg/日投与群で甲状腺退色及び十二指腸肥厚が認められた。

病理組織学的検査では、5 mg/kg/日以上投与群の雌で歯髓腔壊死、60 mg/kg/日投与群で肝臓の小葉辺縁性色素沈着、腸間膜リンパ節における細胞数の減少及び洞拡張/嚢胞化、副腎皮質の空胞化、胸骨及び大腿骨における成長板の肥厚（肥大軟骨細胞層の細胞数増加）、関節軟骨の基底層における軟骨細胞腫脹の増加、骨髓における細胞の枯渇、歯髓腔壊死（雄）、卵巣における成熟黄体数の増加（雌）が認められた。以上より、20 mg/kg/日までの忍容性は認められたことから 60 mg/kg/日投与群が最大耐量に近いと判断されているが、いずれの用量でも歯髓腔壊死が認められていることから、無毒性量は見出されていない。

#### 5) ラット 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-9)

<sup>5</sup> 本試験はラット 2 年間がん原性試験のための用量設定試験であり、同系統の HsdHan; WIST ラットが用いられた。

雌雄 Wistar Hannover ラットに、本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、5、20 及び 80 mg/kg/日 が 26 週間経口投与された。

20 mg/kg/日投与群の雌雄各 1/20 例、80 mg/kg/日投与群の雄 5/20 例及び雌 3/20 例が死亡又は全身状態悪化による途中屠殺に至り、切歯破折及びそれに伴う摂餌量の減少に起因した一般状態の悪化によるものと判断されている。80 mg/kg/日投与群の残りの動物についても、一般状態の悪化及び体重増加の欠如（雄）により 165/166 日目に途中屠殺された。20 mg/kg/日以上投与群の雄で体重増加量の減少が認められ、80 mg/kg/日投与群の雄で投与 50 日目以降体重増加が認められなかった。一般状態観察では、20 mg/kg/日投与群の雄 3/20 例及び雌 9/20 例に切歯破折、ほぼ全例で歯肉の腫脹及び発赤が認められ、80 mg/kg/日投与群の全例で切歯破折、歯肉の腫脹及び発赤が認められた。

血液学的検査では、80 mg/kg/日投与群で赤血球数の減少並びに網状赤血球数、白血球数（リンパ球数）及び血小板数の増加が認められた。血液生化学的検査では、80 mg/kg/日投与群で ALT、アルドラーゼ及び GLDH の増加が認められ、8 週間の休薬後にも認められた。尿検査では、20 mg/kg/日以上投与群で細菌数及び無機リンの増加傾向が認められる時期があり、80 mg/kg/日投与群では尿タンパクの増加及び白血球の存在が認められる個体もあった。20 mg/kg/日以上投与群の雄で胸腺重量の低値、80 mg/kg/日投与群の雄で副腎重量の高値が認められた。病理組織学的検査では、20 mg/kg/日以上投与群で用量依存的に、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、骨髄、胸腺、卵巣、骨端成長板、関節軟骨、切歯、総胆管及び隣接器官に、ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験（「3」ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-7）」の項参照）で認められた所見と同様の所見が軽微から重度に認められ、ほぼ全ての所見は回復又は回復傾向が認められた。本試験で新規に認められた所見又は増悪した所見は、20 mg/kg/日以上投与群で肝臓の小葉辺縁性ヘモジデリン沈着及び髄外造血、脾臓の被膜及び脾柱における中等度から重度の石灰沈着、軽微から軽度のリンパ球枯渇、髄外造血の増加、膝における骨端軟骨の肥厚（肥大軟骨細胞層の伸長）、膝関節軟骨の基底層小腔における軟骨細胞腫脹の増加、軽度から重度の骨髄細胞数の枯渇、卵巣における黄体の縮小、黄体数の増加及び血管新生の減少、80 mg/kg/日投与群で中等度から重度の炎症及び顕著な胆管上皮細胞過形成を伴った主肝外胆管の重度の拡張、軽微から軽度の腎臓の非特異的尿細管傷害所見、中等度の胸腺退縮、副腎皮質における軽度から重度の類洞拡張/血管拡張並びにびまん性皮質過形成（雄）が認められた。以上より、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断されている。

#### 6) イヌ 2 週間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-12）

雌雄ビーグル犬に本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、3、10、30 及び 100 mg/kg/日 が 2 週間経口投与された。10 mg/kg/日投与群の雌の 1/2 例、30 mg/kg/日以上投与群の全例（雌雄各 2/2 例）が下痢等の消化管毒性による一般状態の悪化により投与終了前に切迫屠殺された。3 mg/kg/日投与群で液状便、摂餌量の減少及び消瘦が認められ、病理組織学的検査では大腸杯細胞数の減少、陰窩上皮の核増加及び有糸分裂像を伴った好塩基化が、雌では直腸粘膜の軽微なびらんが認められた。屠殺例においても、腸管上皮細胞傷害を示唆する腸粘膜のびらん、絨毛萎縮等の病理組織学的変化が認められた。また、30 mg/kg/日以上投与群では肝トランスアミナーゼ活性の中等度の増加が認められた。

#### 7) カニクイザル 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-17）



雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、3、15 及び 60 mg/kg/日<sup>6</sup>が 4 週間経口投与された。60 mg/kg/日投与群の雄 1/5 例が全身状態悪化のため投与 14 日目に切迫屠殺された。さらに、雄 3/5 例及び雌 4/5 例が投与 15 日目に剖検に供され、雌雄各 1/5 例は残り 2 週間休薬し、回復性が検討された。

15 mg/kg/日以上投与群で下痢、嘔吐等の消化器症状が認められ、60 mg/kg/日投与群で重度の消化器症状、摂餌量及び体重の減少並びに全身状態の悪化が認められた。60 mg/kg/日投与群の 2 週間休薬後において、赤血球数、ヘマトクリット又はヘモグロビンの減少、網状赤血球数、血小板数及び桿状核好中球の増加並びに血液生化学検査における中性脂肪、尿素窒素及び GLDH 活性の増加が認められた。60 mg/kg/日投与群で下顎リンパ節、脾臓（雄）及び胸腺（雄）重量の低値、腎臓（雌）及び肝臓（雌）重量の軽微な高値が認められた。病理組織学的検査では、60 mg/kg/日投与群でリンパ組織、脾臓及び胸腺の萎縮、胸腺及び骨髄の細胞数減少、腎臓の尿細管拡張、消化管のびらん、食道、舌及び皮膚の上皮萎縮、膵外分泌腺、顎下腺、耳下腺及び舌の漿液腺の萎縮並びに小腸の絨毛萎縮が認められた。以上より、無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている。

#### 8) カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-18）

雌雄カニクイザルに本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、3、15 及び 30 mg/kg/日が 13 週間経口投与された。30 mg/kg/日投与群は軟便/液状便のため忍容性不良と判断されたことから、投与開始 13 日目まで 30 mg/kg/日を投与した後 3 日間休薬し、投与開始 17 日目を以降は 20 mg/kg/日へと減量された（以下、30/20 mg/kg/日とする）。

3 mg/kg/日以上投与群で軟便/液状便及び過度の流涎が認められ、用量依存的な頻度の増加が認められた。15 mg/kg/日以上投与群で体重増加量又は体重の減少が認められた。30/20 mg/kg/日投与群の特に雌で摂餌量の減少が認められた。30/20 mg/kg/日投与群において投与 2 週時に一時的な網状赤血球数の減少が認められた。3 及び 15 mg/kg/日投与群の雌各 1/3 例、30/20 mg/kg/日投与群の雌 2/3 例で胸腺重量の低値及び胸腺の萎縮が認められた。

病理組織学的検査では、3 mg/kg/日投与群の雌 1/3 例、15 mg/kg/日投与群の雄雌各 1/3 例、30/20 mg/kg/日投与群の雄 2/3 例及び雌 1/3 例で胸腺皮質細胞数の軽微な減少が認められた。3 mg/kg/日以上投与群で大腿骨骨髄の脂肪置換が軽度から中等度に、30/20 mg/kg/日投与群の雌 1/3 例では重度に認められた。3 mg/kg/日以上投与群で軽微から軽度の胸骨骨髄の脂肪置換が認められ、対照群においても同様の所見が認められたが、その発生頻度又は重症度は低かった。これらの所見は 4 週間の休薬後においても認められたことから、本薬投与に起因する可能性があると考えられている。また、CD4 及び CD8 陽性 T 細胞並びに NK 細胞に変化は認められなかったが、末梢血では回復性のある軽度の B 細胞数の減少（雄）が認められた。すべての骨髄塗抹検査における細胞の密度、分布及び形態は正常であった。

3 mg/kg/日投与群で軟便/液状便が認められたものの、対照群よりも発現頻度が低かったこと、認められた流涎の発現頻度は 15 mg/kg/日投与群と比較して明らかに低かったことから、本試験の無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている。

#### 9) アカゲザル 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-20）

<sup>6</sup> カニクイザルを用いた漸増経口投与毒性試験（4.2.3.2-15）並びにカニクイザルを用いた経口及び静脈内投与比較トキシコキネティクス試験（4.2.3.2-16）において、本薬 80 mg/kg/日で下痢、嘔吐、体重の低値等が認められ、160 mg/kg/日ではさらに重度の消化管症状が認められた。

雌雄アカゲザルに本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、10、20 及び 60 mg/kg/日<sup>7</sup>が 4 週間経口投与された。本薬に起因した死亡例は認められなかった。60 mg/kg/日投与群で液状便及び嘔吐（全例）、摂餌量の減少（雌雄各 1/3 例）、顕著な体重の減少（雄 2/3 例及び雌 1/3 例）が認められた。また、10 mg/kg/日以上以上の投与群の雄で赤血球数及びヘマトクリットの減少、60 mg/kg/日投与群の雄でプロトロンビン時間の短縮が認められた。20 mg/kg/日以上以上の投与群で ALT の増加及び  $\gamma$ -GT の減少、60 mg/kg/日投与群で AST の軽微から軽度の増加が認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

#### 10) アカゲザル 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-21)

雌雄アカゲザルに本薬 0（溶媒：0.5%ヒドロキシエチルセルロース）、10、20 及び 60 mg/kg/日が 52 週間経口投与された。60 mg/kg/日投与群で一般状態の毒性変化が認められたため、投与開始 30 日目まで 60 mg/kg/日を投与した後、20 日間休薬し、投与開始 7 週目から 25 週目まで 45 mg/kg/日、26 週目以降は 30 mg/kg/日が投与され、20 mg/kg/日以下の投与群と投与期間が同じになるよう 55 週終了後に投与を終了した。

60/45/30 mg/kg/日投与群で投与雌雄各 1/4 例が液状便、活動性低下、消瘦及び背弯姿勢等の重度の一般状態の悪化のため途中屠殺された。これらの動物では、屠殺時に血漿電解質の減少及び赤血球数の増加、脾臓及び胸腺重量の低値が認められ、胸腺萎縮、副腎皮質肥大、小腸に炎症性細胞等も認められた。

20 mg/kg/日以上以上の投与群で体重増加量の減少、流涎の発生が認められ、60/45/30 mg/kg/日投与群で液状便、嘔吐、活動性低下、背弯姿勢、歯肉の蒼白及び体重の減少が認められ、発生頻度又は重症度は投与用量の減量により軽減した。なお、液状便については、直腸又は糞スワブの微生物学的検査で *coliform spp.*（特に *E.coli*）又は *Campylobacter spp.* 混合菌が認められ、重症度に関与したと考えられている。心電図検査、眼科学的検査、尿検査、末梢血白血球検査及び剖検において投与による影響は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、60/45/30 mg/kg/日投与群で、投与開始 13 週目に好中球数、好酸球数、好塩基球数、単球数及び大型非染色細胞数の減少が雌に、リンパ球数の減少が雄に認められ、26 週目にはリンパ球数の減少が雌のみで認められた。52 週目及び 55 週目に認められた血小板数の減少（雄）及び塩素濃度の増加（雌）は回復性が認められた。アルブミン及び総タンパクの軽微な減少（雌）が 40、52 及び 55 週目に認められ、8 週間の休薬後にも認められた。10 mg/kg/日以上以上の投与群の雌で脾臓重量の低値、60/45/30 mg/kg/日投与群の雌で肺（気管支を含む）及び副腎重量の低値が認められた。病理組織学的検査では、10 mg/kg/日以上以上の投与群で大腿骨/脛骨及び胸骨の成長板肥厚、副腎束状帯萎縮、60/45/30 mg/kg/日投与群で胸骨の皮質骨菲薄化及び海綿骨量減少が認められたが、これらの所見は回復性が認められた。

免疫学的検査では、末梢血の単球、B 細胞及び T 細胞サブセット並びに NK 細胞に一貫した変化は認められなかった。60/45/30 mg/kg/日投与群で、脾臓の B 細胞及び T 細胞サブセット並びに NK 細胞の比率に変化は認められなかったが、各細胞種において単位組織重量当たりの細胞数が回復性のある減少を示し、単位組織重量当たりの NK 細胞活性も減少傾向が認められた。10 mg/kg/日投与群で認められた変化は、毒性学的に意義のない変化又は薬理作用を介した変化と考えられたことから、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている。

<sup>7</sup> アカゲザルにおける経口及び静脈内投与トキシコキネティクス比較試験（4.2.3.2-19）では、80 mg/kg/日の 7 日間投与で摂餌量の減少が顕著に認められた。

### (3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-1～4、4.2.3.3.2-1)

*in vitro* での細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及びマウスリンフォーマ TK 試験が本薬及び本薬の主要代謝物 m1 について、*in vivo* でのラット骨髄小核試験が本薬について実施され、本薬及び m1 はいずれも遺伝毒性を示さないと判断されている。

### (4) がん原性試験

#### 1) マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-1)

雌雄 CD1 マウスに本薬 0 (溶媒: 0.5% ヒドロキシエチルセルロース)、5、15 及び 30 mg/kg/日が 104 週間経口投与された。30 mg/kg/日投与群の雄では、投与 103 週目に生存率が 23%に低下したため、投与を終了し、剖検が実施された。雄において高頻度に認められた途中屠殺例の主な理由は耳介や頸部皮膚における重度擦傷であったが、雄のみに認められていること、また、対照群においても同様の頻度で認められたこと、微生物学的検査から明確な結果が得られていないことから、その発現要因は不明と考えられている。30 mg/kg/日投与群の雄において高頻度に認められた死亡については、投与に起因すると考えられているが、肉眼的又は病理組織学的所見では個体間で一貫した結果が得られておらず、原因は不明と考えられている。30 mg/kg/日投与群で体重増加量の減少が認められたが、摂餌量に影響は認められなかった。血液学的検査で認められた所見は、15 mg/kg/日以上投与群で MCH と MCV の軽微な増加、30 mg/kg/日投与群で赤血球数の軽微な減少、30 mg/kg/日投与群の雌でリンパ球数の軽微な増加、15 mg/kg/日以上投与群の雄及び 30 mg/kg/日投与群の雌で大型非染色細胞数の増加であった。肉眼的所見として、15 mg/kg/日以上投与群の雌に胆嚢の腫瘍が多く認められた。本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかったが、非腫瘍性変化として、15 mg/kg/日以上投与群で胆嚢における潰瘍、反応性の上皮過形成及び線維化が認められた。上皮過形成と線維化は潰瘍に続発して生じた再生・修復過程を示す所見であり、対照群においても認められる背景病変 (Lewis DJ, *J Comp Pathol.* 94: 263-271, 1984) の増悪と考えられている。肝内胆管又は肝臓には本薬投与に関連した病変は認められなかったが、本試験の予備試験であるマウス 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2) においては認められていない所見であった。以上より、本薬をマウスに 2 年間経口投与した結果、がん原性は認められなかったと判断されている。

#### 2) ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-2)

雌雄 Wistar Hannover ラットに本薬 0 (溶媒: 0.5% ヒドロキシエチルセルロース)、2.5、5 及び 10 mg/kg/日が 104 週間経口投与された。血液学的検査において、2.5 mg/kg/日以上投与群で網状赤血球数 (雌)、MCH 及び MCV の増加、並びに MCHC (雌) の減少、5 mg/kg/日以上投与群の雌及び 10 mg/kg/日投与群の雄で赤血球数の減少が認められた。10 mg/kg/日投与群ではプロトロンビン時間の短縮が認められた。2.5 mg/kg/日以上投与群で、尿量の減少、尿タンパク及び尿比重の増加、ナトリウム及び塩素濃度の減少が認められ、血漿中のクレアチニン、カリウム及びリン濃度の増加並びに A/G 比の減少から、腎機能変化が示唆された。本薬投与に関連した腫瘍発生は認められず、副腎、乳腺 (雌)、甲状腺 (雌) 及び下垂体 (雄) における腫瘍性及び非腫瘍性病変の発生率については用量依存的に減少する傾向が認められた。5 mg/kg/日以上投与群で、慢性進行性腎症又は動脈炎/動脈周囲炎 (主に舌、精巣及び脾臓組織内の血管) が散見されたが、これらはラットにおける自然発生性の所見 (Hard GC et al. *Toxicol Sci.* 132:268-275, 2013、Percy DH and Bathold SW, *Pathology of laboratory rodents and rabbits.* 2007) で重症化したもの、

又はその二次的な変化と考えられており、ヒトへの外挿性は低いと考えられている。その他、副腎における局所性の皮質肥大/空胞化の減少、肝臓クッパー細胞のヘモジデリン沈着、肺におけるマクロファージ集簇等が認められたが、いずれもヒトへの外挿性の低い所見又は毒性学的意義のない所見と考えられている。以上より、本薬をラットに2年間経口投与した結果、がん原性は認められなかったと判断されている。

## **(5) 生殖発生毒性試験**

本薬について、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

なお、申請者は、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験において、本薬による催奇形性が認められていることから、妊婦・妊娠している可能性のある女性に対し本薬の投与は禁忌とすることを説明している。

### **1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験**

#### **① 雄性ラットへの影響を検討した試験 (4.2.3.5.1-1)**

雄性 Wistar Hannover ラットに本薬 0 (溶媒:0.5%ヒドロキシエチルセルロース)、3、20 及び 100 mg/kg/日が交配前 92 日から連日経口投与された。雌性ラットには、妊娠 1～6 日 (交配日を妊娠 1 日) に溶媒が経口投与された。20 mg/kg/日投与群の 4/24 例及び 100 mg/kg/日投与群の 23/24 例に切歯の障害が認められた。20 mg/kg/日投与群では、13 週間の投与期間中 4 週間において摂餌量の減少、投与期間の前半に体重増加量の減少が認められた。100 mg/kg/日投与群では、交配前期間中に体重及び摂餌量の減少が認められた。雄性生殖器官 (精巣、精巣上体、前立腺、精囊及び凝固腺) に投与に関連する変化は認められず、交尾能及び生殖能に影響は認められなかった。以上より、雄性親動物において、一般毒性に対する無毒性量は 3 mg/kg/日、生殖機能及び初期胚発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日超と判断されている。

#### **② 雌性ラットへの影響を検討した試験 (4.2.3.5.1-2)**

雌性 Wistar Hannover ラットに本薬 0 (溶媒:0.5%ヒドロキシエチルセルロース)、3、20 及び 100 mg/kg/日が交配前 15 日から妊娠 7 日 (交配日を妊娠 1 日) まで経口投与された。死亡は認められなかったが、100 mg/kg/日投与群で体重増加量の減少又は減少傾向、交配前期間中には摂餌量の減少が認められた。無処置雄性ラットとの交尾率はすべての投与群で 100%であったが、100 mg/kg/日投与群での妊娠は 19/24 例 (受胎率:79.2%) であり、全胚吸収により出産した母動物は 11/19 例 (出産率:57.9%) に減少した。20 mg/kg/日投与群で、黄体数の増加及び早期吸収胚数の増加に伴う着床後胚損失率の増加が認められ、100 mg/kg/日投与群で、早期吸収胚数及び胚吸収率の増加、生存胎児数の減少が認められた。病理組織学的検査では、20 mg/kg/日以上投与群で乳腺の分泌低下及び乳腺の脂肪組織に対する腺組織の比率低下が認められ、100 mg/kg/日投与群でより顕著に認められた。以上より、母動物において、一般毒性、交尾能及び受胎能に対する無毒性量は 20 mg/kg/日、初期胚発生に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている。

### **2) 胚・胎児発生に関する試験**

### ① ラット胚・胎児に関する試験 (4.2.3.5.2-3)

妊娠 Wistar Hannover ラットに本薬 0 (溶媒: 0.5% ヒドロキシエチルセルロース)、2.5、5 及び 10 mg/kg/日<sup>8</sup>が妊娠 7～16 日に経口投与された。母動物毒性は認められなかった。2.5 mg/kg/日以上での投与群で、投与に関連する骨格変異及び骨格奇形の発生が認められた。10 mg/kg/日の投与群で早期吸収胚数及び胚吸収率の増加が認められ、胎児体重の減少、催奇形性変化が主として中軸骨格及び大動脈弓に認められた。以上より、ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量は見出されていない。なお、2.5 mg/kg/日投与時の本薬暴露量は、定量下限 (1.0 ng/mL) を下回っていたが、m2 の暴露は示されており、m1 は弱いながら各種キナーゼ活性の阻害作用を示すことから、本薬、m1 及び m2 が催奇形性の原因物質と考えられている。

### ② ウサギ胚・胎児に関する試験 (4.2.3.5.2-5)

妊娠 Himalayan ウサギに本薬 0 (溶媒: 0.5% ヒドロキシエチルセルロース)、15、30 及び 60 mg/kg/日<sup>9</sup>が妊娠 6～18 日に経口投与された。体重、体重増加量及び一般状態に本薬投与に関連した毒性学的意義のある変化は認められなかった。15 及び 30 mg/kg/日投与群では黄体数、着床数、着床前胚損失率、生存胎児数及び死亡胎児数に影響は認められなかったが、60 mg/kg/日投与群では 3/20 例で全胚吸収、1/20 例で全胚流産が認められ、早期吸収胚数、総吸収胚数及び胚吸収率並びに雌胎児比率の増加も認められた。胎児体重に投与の影響は認められなかった。15 mg/kg/日以上での投与群で、中軸骨格 (片側椎体骨化、椎体癒合、脊椎変位) 及び皮骨頭蓋 (不整縫合線の付加) に催奇形性が認められた。30 mg/kg/日以上での投与群で、さらに、大動脈弓及び心臓 (鎖骨下動脈欠損、大動脈弓欠損)、泌尿生殖器系 (腎欠損、尿管欠損、輸精管欠損、子宮欠損)、中軸骨格系 (半椎体、椎体裂) に形態異常が多く認められ、前肢遠位部 (片側短指) に認められた場合もあった。以上より、ウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量は見出されていない。なお、15 mg/kg/日投与時における  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、それぞれ 461 ng/mL 及び 1920 ng·h/mL であり、日本人 IPF 患者 (本剤 1 回 150 mg、1 日 2 回経口投与) における  $C_{max}$  (39.7 ng/mL) 及び  $AUC_T$  (218 ng·h/mL) と比較してそれぞれ 11.6 倍及び 8.8 倍であった。

### 3) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

雌性 Wistar Hannover ラットに本薬 0 (溶媒: 0.5% ヒドロキシエチルセルロース)、2.5、5 又は 10 mg/kg/日が交尾後 6 日から分娩後 20 日まで経口投与された。10 mg/kg/日投与群で F1 血漿試料中から m2 が測定可能であったが、本薬及びその代謝物の暴露は低かった。

母動物において、投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。5 mg/kg/日投与群で、溶媒対照群と比較して、妊娠 14～20 日の体重増加量及び妊娠 17～19 日の摂餌量の軽度な減少が認められた。2.5 及び 5 mg/kg/日投与群で、妊娠期間並びに出生児の出生前及び出生後の生存率/同腹児数に本薬投与の影響は認められなかった。10 mg/kg/日投与群で、妊娠期間が 23～23.5 日の個体数が多く認められた。着床数に本薬投与の影響は認められなかったが、3/22 例において全胚吸収を含む着床後胚生存率の減少が認められ、同腹児数の減少が認められた。また、10 mg/kg/日投与群で、出生後初期に全同腹児死亡が 2/19 腹に認められた。性比には本薬投与の影響は認められなかった。F1 出生児において、生後 1 日における体重、離乳 (生後 21 日) までの体重増加量及び生後 25 日までの体重増加量に母動物への本薬投与の影響

<sup>8</sup> 用量設定試験において、20 mg/kg/日以上での投与は全母動物において全胚吸収を誘発した (4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2)。

<sup>9</sup> 用量設定試験において、180 mg/kg/日で 3/6 例の母動物は死亡/切迫屠殺に至り、残りの 3/6 例においては生存胎児が認められず、75 mg/kg/日で 2/6 例の母動物は完全流産に至り、胚吸収率の増加も認められた (4.2.3.5.2-4)。

響は認められず、また、一般状態、性成熟、自発運動量、学習・記憶機能及び生殖機能にも影響は認められなかった。以上より、母動物の生殖機能並びに F1 児の出生前及び出生後の発達に関する無毒性量は 5 mg/kg/日と判断されている。

## **(6) 局所刺激性試験**

### **1) 皮膚刺激性試験 (4.2.3.6-1)**

NZW ウサギを用いて本薬（約 0.5 g を脱イオン水でペースト状態にして皮膚に塗布）の急性皮膚刺激性/腐食性が検討され、本薬は非刺激性物質と判断されている。

### **2) 眼粘膜刺激性試験 (4.2.3.6-2)**

NZW ウサギの結膜嚢に本薬 20 mg（粉末）が単回投与された。結膜、眼瞼及び虹彩に軽度の変化が誘発されたが、これらの変化は投与後 72 時間以内に完全に回復した。以上より、本薬は非刺激性物質と判断されている。

### **3) 静脈内／動脈内／筋肉内投与による局所刺激性試験 (4.2.3.6-3、4)**

NZW ウサギに、本薬 2 mg/mL (pH 4.5、5%グルコース溶液) が静脈内、動脈内及び筋肉内に単回投与された。静脈内投与では十分な忍容性が認められたが、筋肉内及び動脈内投与では局所刺激性が認められた。

### **4) 傍静脈投与による局所刺激性試験 (4.2.3.6-5)**

Wistar Hannover ラットに、本薬 2 mg/mL (pH 4.5、5%グルコース溶液) が静脈周辺に投与され、局所刺激性が認められた。

## **(7) その他の毒性試験**

Balb/c 3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験、ヒト血液の溶血性を検討した試験、原薬又は製剤に含まれる可能性のある不純物の遺伝毒性に関する検討が実施された。

### **1) *in vitro* 光毒性試験 (4.2.3.7.1-1)**

Balb/c 3T3 細胞を用いて本薬の光毒性が検討された。光毒性係数 (photo irritation factor、PIF) は 18.4、平均光作用 (mean photo effect、MPE) は 0.554～0.560 であることから、本薬は光毒性作用を有すると判断されており、光毒性を誘発する閾値濃度は 0.5 µg/mL と推測されている。

### **2) ヒト血液を用いた溶血性試験 (4.2.3.7.3-1)**

ヒト血液を用いて、本薬注射液の未希釈溶液 (2 mg/mL)、希釈溶液 (7.7、10、14.3、25 及び 50%溶液)、陽性対照 (1%サポニン溶液) 並びに溶媒 (0.9%塩化ナトリウム) の溶血性が検討された。*In vitro* 溶血率は 0.5%以下であり、本薬注射液はヒト静脈内に投与可能と判断されている。

### **3) 不純物の毒性評価及び遺伝毒性評価 (4.2.3.7.6-1～29)**

原薬及び製剤の不純物について、安全性の確認が必要な閾値を超えた規格値が設定された不純物はないが、原薬、合成中間体及び出発物質中に存在する有機不純物並びに原薬又は製剤中に存在が予想され

る分解生成物の変異原性の予測のため、それぞれの化学構造について、DEREK（第13版）及びMC4PC（第2.3及び2.4版）を用いた *in silico* 解析、データベース（MDL 毒性データベース、SciFinder、Toxnet 及び Leadscape 等）を用いた変異原性及びがん原性に関する文献調査が実施された。参照可能な公表データがなく、*in silico* 評価で変異原性を示唆するアラート構造が示された化学物質については、Ames 試験が実施された。陰性結果が得られた不純物、又は陽性結果であっても遺伝毒性がないという十分な成績が示されている不純物は報告及び構造決定の必要な閾値を有する不純物として取り扱われ、陽性結果が示された不純物は、毒性学的懸念のある閾値（1.5 µg/日未満）を超えないように管理基準値が設定されている。なお、変異原性及びがん原性陽性が既知の不純物である 不純物A\* 及び不純物B\* については、それぞれ許容可能量及び飲食による摂取量以下であることが担保されている。

## <審査の概略>

### (1) 骨及び歯への影響について

機構は、本薬と同様の薬理作用を有する薬剤（ソラフェニブトシル酸塩及びスニチニブリンゴ酸塩）の臨床使用において顎骨壊死の発現が報告されていることから、本薬の骨及び歯に対する毒性の発現機序、及び成長期の小児以外の骨及び歯に対して影響する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

VEGF 及び VEGFR は骨の発生及び成長の様々な過程において重要な役割を担っていると報告されており（Yang Y-Q et al. *Int J Oral Sci.* 4: 64-68, 2012）、VEGF のシグナル伝達を阻害する化合物のクラス効果である成長中の骨における骨端成長板肥厚は、肥大軟骨細胞層への血管侵入が抑制されることで肥大軟骨細胞の除去が妨げられ、骨芽細胞の活性作用が低下することに起因すると考えられている。また、歯の成長に対する影響として、ラット毒性試験において認められた出血及び壊死を伴う歯の破折は、VEGFR を介した細胞内シグナル伝達の阻害による歯髄への血管新生抑制、及び PDGFR を介した細胞内シグナル伝達の抑制による歯肉におけるコラーゲン線維形成の低下作用により、象牙芽細胞及びエナメル芽細胞の変性及び消失、それに続くエナメル質及びセメント質の形態変化が惹起され、物理的な強度が減弱した結果と考える。以上より、本薬の薬理作用である VEGFR、PDGFR 及び FGFR 阻害による歯及び骨に対する作用は骨成長期のみ顕在化し、骨成長の小児期及び青年期では本薬による障害リスクが推測されるが、成長が完了した成人における当該リスクは低いと考える。

また、本薬と同様の薬理作用を有する薬剤において、顎骨壊死は潜在的な副作用の一つとして注意喚起されている。VEGFR、PDGFR 及び FGFR の阻害作用による骨への影響は主に小児期及び青年期である可能性を踏まえると、顎骨壊死の発現機序は VEGFR、PDGFR 及び FGFR の阻害作用以外の機序によるものと考えられる。顎骨壊死を発現した患者の多くは高齢者であり、その一部は顎骨壊死との関連が指摘されているビスホスホネート系薬剤が併用されていた。したがって、本薬と同様の薬理作用を有する薬剤で認められた顎骨壊死の発現は、併用薬による影響の可能性も考えられる。本薬の毒性試験では顎骨壊死は認められておらず、IPF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1199.32 及び 1199.34 試験）の併合データでは、骨壊死（MedDRA SMQ）の有害事象は認められていない。なお、非小細胞肺癌患者を対象とした本薬/ドセタキセル併用レジメンの第Ⅲ相試験（1199.13 試験）において、本薬群 1 例（0.2%）に顎骨壊死が認められたが、癌患者を対象とした本薬/パメトレキセドナトリウム水和物併用レジメンの有効性及び安全性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験（1199.14 試験）においては、顎骨壊死は認められなかった。以上より、本薬投与によりヒトで顎骨壊死が誘発される可能性は低いと考える。

機構は、本薬の毒性発現の標的組織として歯及び骨が明らかになっていること、本薬が複数の受容体型チロシンキナーゼに対する阻害作用を有しており、患者に投与した際の未知の薬理作用や併用薬との相互作用により有害事象が発現する可能性があること、及び本薬の臨床試験においても顎骨壊死が発現していることを踏まえれば、本薬の投与対象患者において顎骨壊死が発現する可能性も否定できないと考えることから、当該有害事象の発現状況について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

## (2) 光毒性について

機構は、本薬の Balb/c 3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が陽性結果であったことから、ヒトにおける光毒性のリスクについて説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬の Balb/c 3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験から判断された光毒性閾値濃度 (約 500 ng/mL) は、日本人 IPF 患者における本薬 150 mg 1 日 2 回経口投与時の  $C_{max}$  (39.7 ng/mL) と比較して、約 12.6 倍の差が示されている。また、ラット全身オートラジオグラフィーにおいて、アルビノラットに経口投与した場合の皮膚及び眼球における本薬濃度は血中本薬濃度の 3 倍以下であったこと、有色ラットにおける有色素皮膚における分布はアルビノラットの無色素皮膚と比較して大きな差は認められていないことから、組織分布の観点から光毒性発現に特段の懸念はないと考えた。また、国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 及び 1199.34 試験) の併合データでは、皮膚等への保護対策を規定せずに実施し、本薬及びプラセボ群において「光過敏及び光線性皮膚症状態」(HLT) の発現は認められておらず、また、発疹 (SSC) の発現割合も、プラセボ群 (9.0% < 38/423 例 >) と比較して本剤群 (6.9% < 44/638 例 >) で低かった。以上を踏まえ、本薬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低いと考える。

機構は、臨床試験において光毒性関連事象の発現リスクは示唆されていないが、本薬のメラニン親和性や有色動物における皮膚及び眼への分布傾向が示されており、白人と比較して日本人において本薬がより蓄積する可能性があること、本薬と併用される可能性のあるピルフェニドンにおいて光毒性のリスクが知られており、本薬との併用時に発現リスクが高くなる可能性も考えられること等を踏まえると、光過敏性有害事象の発現状況について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

機構は、提出された毒性試験成績より、本薬の毒性プロファイルについては検討がなされたと考えるが、臨床使用に関しては安全性の観点から消化器毒性、骨髄毒性等の一般毒性、及び生殖発生毒性等に懸念がある。ただし、適応疾患の重篤性を考慮すると臨床使用は可能であり、対象患者におけるリスクを踏まえて、消化器毒性、骨髄毒性、生殖発生毒性等の発現リスクについて十分に注意喚起して、適切に使用されるべき毒性プロファイルを有する薬剤であると考ええる。

## 4. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>



評価資料として、海外で実施された絶対的バイオアベイラビリティに関する試験（1199.75 試験＜5.3.1.1-2＞）、生物学的同等性試験（1199.21 試験＜5.3.1.2-1＞）、食事の影響に関する試験（1199.17 試験＜5.3.1.1-1＞）の成績が提出された。血漿中及び尿中のニンテダニブエタンスルホン酸塩（以下、「本薬」）未変化体濃度、代謝物（BIBF 1202＜以下、「m1」＞及び m1 のグルクロン酸抱合体である m2）の濃度は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析（HPLC-MS/MS）を用いて測定された（定量下限：血漿及び尿中未変化体濃度 0.500 ng/mL 又は 0.0500 ng/mL、血漿及び尿中の代謝物である m1 及び m2 濃度各 1.00 ng/mL 又は 0.100 ng/mL）。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は遊離塩換算量で、m1 は両性イオン換算量で示し、薬物動態パラメータは特に記載のない限り平均値又は平均値±標準偏差で示す。

#### （1）絶対的バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-2：1199.75 試験＜2009 年 6～8 月＞）

健康成人（30 例）を対象とした海外単盲検又は非盲検試験において、本薬 1、3 及び 6 mg を、軽食を摂取した 30 分後に単回静脈内投与又は本剤 100 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の  $C_{max}$  はそれぞれ  $2.1 \pm 0.4$ 、 $5.2 \pm 1.5$ 、 $12.5 \pm 2.4$  及び  $8.9 \pm 3.2$  ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ （1 mg 静脈内投与群は  $AUC_{0-t_z}$ ）はそれぞれ  $6.0 \pm 1.4$ 、 $34.1 \pm 8.8$ 、 $74.4 \pm 19.2$  及び  $61.3 \pm 23.6$  ng·h/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$  の調整済み幾何平均値を用いて算出された経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 4.69% [90%信頼区間：3.615, 6.078] であった。

#### （2）生物学的同等性試験（5.3.1.2-1：1199.21 試験＜2006 年 9～11 月＞）

健康成人（36 例）を対象とした海外無作為化非盲検 2 剤 2 期又は 3 剤 3 期クロスオーバー試験において、溶出速度の速い（溶出試験において 15 分後の溶出率が 80%超）軟カプセル剤 150 mg（fast 製剤）、溶出速度の遅い（溶出試験において 30 分後の溶出率が 80%超）軟カプセル剤 150 mg（slow 製剤）及び本薬 150 mg 液剤を、標準食を摂取後に経口投与したときの生物学的同等性が検討された。slow 製剤に対する fast 製剤の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間]は、 $C_{max}$ ：1.03 [0.918, 1.146]、 $AUC_{0-\infty}$ ：1.03 [0.966, 1.092]、 $T_{max}$ （中央値＜範囲＞）は fast 製剤で 3.00（0.75～6.00）時間、slow 製剤で 2.00（0.750～6.00）時間であり、製剤間でほぼ同様であった。また、本薬液剤に対する fast 製剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、それぞれ 202.8%及び 152.4%であり、本薬液剤の  $T_{max}$ （中央値＜範囲＞）は 4.00（0.25～6.00）時間であった。

#### （3）食事の影響に関する試験（5.3.1.1-1：1199.17 試験＜2005 年 10～11 月＞）

健康成人（16 例）を対象とした海外非盲検 2 処置 2 期クロスオーバー試験において、本薬の軟カプセル剤（以下、「本剤」）150 mg 単回経口投与における食事（高脂肪食）の影響が検討された。絶食下に対する摂食後の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比 [90%信頼区間]は、 $C_{max}$ ：1.15 [0.85, 1.57]、 $AUC_{0-\infty}$ ：1.21 [0.95, 1.53]であり、絶食下に比べ摂食後では  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は約 20%増加し、 $T_{max}$ （中央値＜範囲＞）は 2.0（1.48～3.98）時間から 3.98（1.50～6.05）時間に延長した。

以上を踏まえ、本剤は、絶食下と比較し摂食後において暴露量が増加する傾向が認められ、食事の影響が認められたことから、本剤の用法として、食後投与に規定することが適切であると申請者は説明している。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

評価資料として、日本人特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis、以下、「IPF」) 患者を対象とした反復投与試験 (1199.31 試験<5.3.3.2-1>)、マスバランス試験 (1199.20 試験<5.3.3.1-1>)、IPF 患者における母集団薬物動態解析 (U13-2869<5.3.3.5-4>)、薬物間相互作用の検討 (1199.161 試験<5.3.3.4-1>、1199.162 試験<5.3.3.4-2>) 及び日本人における QT 間隔への影響 (5.3.5.3-6)、参考資料として、非小細胞肺癌患者及び IPF 患者における母集団薬物動態解析 (U13-1588<5.3.3.5-3>) 及び QT 間隔への影響の検討 (1199.26 試験<5.3.5.4-1>) の成績等が提出された。

### (1) 日本人を対象とした試験

#### 1) IPF 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (5.3.3.2-1 : 1199.31 試験<2010 年 5 月~2011 年 3 月>)

IPF 患者 (50 例<本剤 50 mg 群及び 100 mg 群各 9 例、150 mg 群 32 例>) を対象に、ピルフェニドン併用・非併用時での本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、ピルフェニドン併用下又は非併用下において、本剤 50 又は 100 mg を食後に 1 日 2 回 14 日間、本剤 150 mg を食後に 1 日 2 回 28 日間反復経口投与することと設定された。なお、ピルフェニドン併用群はピルフェニドン 1800 mg/日を 3 ヶ月以上投与されている患者を対象とし、治験期間中はピルフェニドン投与量の変更又は新たな投与開始は不可と設定された。

ピルフェニドン非併用下における初回投与日の未変化体、最終投与日の未変化体、代謝物 m1 及び m2 の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

表 5 日本人 IPF 患者に本剤を 14 日間反復経口投与したときの未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

|           | 投与量        | 例数     | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>t</sub><br>(ng·h/mL) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng·h/mL) |
|-----------|------------|--------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 未変化体      |            |        |                             |                         |                         |                               |                                  |
| 初回<br>投与日 | 50 mg BID  | 3      | 6.1 ± 6.6                   | —                       | —                       | —                             | 30.1 ± 2.7 <sup>a)</sup>         |
|           | 100 mg BID | 3 又は 4 | 14.9 ± 7.1                  | 4.48<br>(1.97~12.0)     | 8.3 ± 1.2               | —                             | 102 ± 47.3                       |
|           | 150 mg BID | 11     | 42.8 ± 39.9                 | 3.90<br>(1.00~6.00)     | 9.3 ± 5.4               | —                             | 232 ± 191                        |
| 最終<br>投与日 | 50 mg BID  | 2      | 12.4 ± 12.0                 | —                       | —                       | 45.4 ± 43.1                   | —                                |
|           | 100 mg BID | 4      | 22.7 ± 12.6                 | 3.42<br>(2.00~4.07)     | 23.8 ± 5.4              | 120 ± 36.5                    | 167 ± 46.7                       |
|           | 150 mg BID | 9      | 46.9 ± 30.3                 | 3.87<br>(1.00~3.97)     | 27.9 ± 5.3              | 256 ± 193                     | 364 ± 279                        |
| m1        |            |        |                             |                         |                         |                               |                                  |
| 最終<br>投与日 | 50 mg BID  | 2      | 11.8 ± 13.9                 | —                       | —                       | —                             | —                                |
|           | 100 mg BID | 4      | 30.7 ± 27.5                 | 3.92<br>(2.92~4.07)     | 23.2 ± 4.3              | 173 ± 80.5                    | 239 ± 97.3                       |
|           | 150 mg BID | 9      | 39.4 ± 23.9                 | 3.97<br>(1.67~6.00)     | 23.2 ± 3.6              | 277 ± 182                     | 395 ± 276                        |
| m2        |            |        |                             |                         |                         |                               |                                  |
| 最終<br>投与日 | 50 mg BID  | 2      | 31.6 ± 14.2                 | —                       | 55.7 ± 5.3              | 334 ± 146                     | 627 ± 244                        |
|           | 100 mg BID | 4      | 105 ± 63.7                  | 0.81<br>(0.43~3.92)     | 46.0 ± 3.7              | 889 ± 333                     | 1670 ± 634                       |
|           | 150 mg BID | 9      | 137 ± 56.0                  | 3.92<br>(0.50~8.02)     | 60.6 ± 27.4             | 1470 ± 599                    | 2840 ± 1230                      |

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub> は中央値 (範囲)

C<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度、T<sub>max</sub> : 最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub> : 消失半減期、AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、BID : 1 日 2 回投与

a) AUC<sub>0-12</sub>

また、IPF 患者（ピルフェニドン 1800 mg/日を 3 ヶ月以上投与されている患者 13 例及びピルフェニドン未投与患者 15 例）において、本剤 100、150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 28 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、ピルフェニドン併用例の本薬の暴露量は低い傾向が認められた。申請者は、ピルフェニドン併用時の暴露量は母集団薬物動態解析（「(3) 母集団薬物動態解析」の項参照）による IPF 患者の推定  $AUC_{\tau, ss, norm}^{10}$  [90%信頼区間] (1.18 [0.49, 2.80] ng·hr/mL/mg) の範囲内であり、ピルフェニドン併用による本薬の暴露量の低下が臨床的に影響する可能性は低いと考える旨を説明している。また、ピルフェニドン併用群におけるピルフェニドン単独投与時及び本剤併用時の薬物動態パラメータは同程度であった。

表 6 日本人 IPF 患者におけるピルフェニドン併用/非併用時の未変化体濃度及びピルフェニドン濃度

|                       | 投与量              | 例数  | $C_{max}$<br>(ng/mL)    | $AUC_{0-24}$<br>(ng·h/mL)    | $t_{1/2}$<br>(h) | 例数         | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $AUC_{0-24}$<br>(ng·h/mL)    | $t_{1/2}$<br>(h) |
|-----------------------|------------------|-----|-------------------------|------------------------------|------------------|------------|----------------------|------------------------------|------------------|
| 未変化体                  |                  |     | ピルフェニドン併用 <sup>a)</sup> |                              |                  | ピルフェニドン非併用 |                      |                              |                  |
| 最終<br>投与日             | 本剤 100 mg<br>BID | 3   | 17.6 ± 13.2             | 133 ± 65.7                   | 30.9 ± 5.9       | 4          | 22.7 ± 12.6          | 167 ± 46.7                   | 23.8 ± 5.4       |
|                       | 本剤 150 mg<br>BID | 7   | 24.3 ± 7.1              | 218 ± 42.3                   | 29.0 ± 6.9       | 9          | 46.9 ± 30.3          | 364 ± 279                    | 27.9 ± 5.3       |
| ピルフェニドン <sup>b)</sup> |                  |     | 本剤併用                    |                              |                  | 本剤非併用      |                      |                              |                  |
| 最終<br>投与日             | 本剤 100 mg<br>BID | 3   | 12100 ± 1250            | 109000 ± 24300 <sup>c)</sup> | —                | 3～4        | 15300 ± 3070         | 131000 ± 20900 <sup>c)</sup> | 3.9 ± 2.1        |
|                       | 本剤 150 mg<br>BID | 5～8 | 12800 ± 3040            | 104000 ± 24100 <sup>c)</sup> | 3.4 ± 1.4        | 8～9        | 13400 ± 4120         | 93400 ± 17800 <sup>c)</sup>  | 3.3 ± 1.4        |

平均値 ± 標準偏差

$C_{max}$ ：最高血漿中濃度、 $AUC$ ：血漿中濃度-時間曲線下面積、 $t_{1/2}$ ：消失半減期

a) ピルフェニドン 1800 mg/日投与

b) ピルフェニドン 1800 mg/日投与時の血中濃度

c)  $AUC_{0-12}$

## (2) 外国人を対象とした試験

### 1) マスバランス試験 (5.3.3.1-1 : 1199.20 試験<2005 年 10～11 月>)

健康成人（8 例）を対象とした海外非盲検非対照試験において、 $^{14}C$  標識体 100 mg を含む内服液を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の  $C_{max}$  は  $11.5 \pm 5.7$  ng/mL、 $AUC_{0-12}$  は  $67.4 \pm 27.5$  ng·h/mL、 $T_{max}$  は 1.29 時間（中央値）、 $\lambda_z$  は  $0.053 \pm 0.016$  h<sup>-1</sup> であり、血漿中全放射能の  $C_{max}$  は  $40.5 \pm 9.7$  ng eq./mL、 $AUC_{0-12}$  は  $352 \pm 63.4$  ng eq·h/mL、 $T_{max}$  は 2.04 時間（中央値）、 $\lambda_z$  は  $0.044 \pm 0.015$  h<sup>-1</sup> であった。全放射能に対する尿中総放射能は、投与 72 時間後までで  $0.67 \pm 0.17\%$ 、糞中総放射能は投与 120 時間後までで  $93.5 \pm 2.4\%$ 、排泄された。

## (3) 母集団薬物動態解析

### 1) 非小細胞肺癌患者及び IPF 患者における母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-3 : U13-1588)

非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験（1199.10 試験）、IPF 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（1199.30 試験）、進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅲ相試験（1199.13 及び 1199.14 試験）から得られた 1191 例、5611 測定点を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM Version 6.2.0）が実施された。臨床試験における用法・用量は、50 mg 1 日 1 回投与及び 1 回 50～250 mg 1 日 2 回投与であり、薬物動態の基本モデルは、一次消失及び吸収ラグタイム並びに一次吸収速度での吸収を仮定した 1 コンパートメントモデルが用いられた。共変量として<sup>11</sup>、見かけのクリアランス (CL/F) に対して体重が、相

<sup>10</sup> 用量で補正した定常状態時の  $AUC_{\tau}$ 。

<sup>11</sup> 共変量として、F1 及び CL/F に対する年齢、性別、体重、body mass index (BMI)、体表面積、喫煙歴、アルコール摂取、非小細胞肺癌組織型（腺癌又は非腺癌）、非小細胞肺癌患者における ECOG Performance Status、非小細胞肺癌患者における肝転移の有無、人種、

対的バイオアベイラビリティ (F1) に対して人種、年齢、試験及び喫煙歴が、吸収速度定数 (KA) に試験が選択された。最終モデルにより推定された基準とされた IPF 患者 (白人、62 歳、体重 71.5 kg、元喫煙者又は非喫煙者) における母集団薬物動態パラメータは、CL/F が 897 L/h、V2/F が 465 L、KA は 0.0827 h<sup>-1</sup>であった。

## 2) IPF 患者における母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-4 : U13-2869)

IPF 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (1199.30 試験) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 及び 1199.34 試験) から得られた 933 例 3501 測定点を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM Version 7.2.0) が実施された。臨床試験における用法・用量は、50 mg 1 日 1 回、50 mg、100 mg 及び 150 mg 1 日 2 回投与であり、基本モデルは、U13-1588 で構築した最終モデルを基本モデルとした。共変量として<sup>12</sup>、見かけのクリアランス (CL/F) に対して体重及び乳酸脱水素酵素 (以下、「LDH」) が、相対的バイオアベイラビリティ (F1) に対して人種、試験、年齢及び喫煙歴が選択された。最終モデルにより推定された基準とされた IPF 患者 (白人、66 歳、体重 77.1 kg、LDH 205 U/L、元喫煙者又は非喫煙者) における母集団薬物動態パラメータは、CL/F が 994 L/h、V2/F が 265 L、KA は 0.0814 h<sup>-1</sup>であった。「基準とされた IPF 患者」の母集団薬物動態パラメータと比較して、年齢が 52 及び 79 歳の患者では AUC<sub>τ,ss</sub> が 14%減少及び 13%増加し、体重が 55 及び 107 kg の患者では AUC<sub>τ,ss</sub> が 24%増加及び 19%減少し、LDH が 146 及び 294 U/L の患者では、AUC<sub>τ,ss</sub> が 10%減少及び 20%増加することが予測された。

### (4) 薬物動態学的相互作用の検討

#### 1) ケトコナゾール (5.3.3.4-1 : 1199.161 試験<2012 年 9~11 月>)

外国人健康成人 (34 例) を対象に、本剤 50 mg を単回経口投与 (単剤投与)、及び P-gp 及び UGT1A1 等を阻害するケトコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与し、ケトコナゾール最終投与 1 時間後に、本剤 50 mg を単回経口投与 (併用投与) したときの未変化体の薬物動態が検討された。本剤単独投与時及びケトコナゾール併用時それぞれの未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本剤単独投与に対するケトコナゾール併用時の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比[90%信頼区間]は、C<sub>max</sub> : 1.80 [1.58, 2.05]、AUC<sub>0-∞</sub> : 1.61 [1.48, 1.74]であった。

クレアチニンクリアランス、ALT、AST、血清ビリルビン値、肝機能障害 (肝機能検査値に基づく)、LDH、血漿総タンパク質値、UGT1A1 遺伝子多型、P-gp 阻害剤の併用、P-gp 誘導剤の併用、及び F1 においてはさらに瀉下薬の併用が、V2/F に対する年齢、性別、体重、BMI、BSA、喫煙歴、アルコール摂取、非小細胞肺癌組織型 (腺癌又は非腺癌)、非小細胞肺癌患者における ECOG Performance Status、非小細胞肺癌患者における肝転移の有無、人種、肝機能障害 (肝機能検査値に基づく) 及び LDH が、KA に対する年齢、性別、非小細胞肺癌組織型 (腺癌又は非腺癌)、人種、P-gp 阻害剤の併用、P-gp 誘導剤の併用及び瀉下薬の併用が検討された。

<sup>12</sup> 共変量として、F1 に対する性別、アルコール摂取、クレアチニンクリアランス、ALT、AST、血清ビリルビン値、LDH、血漿総タンパク質値、肝機能障害 (肝機能検査値に基づく)、UGT1A1 遺伝子多型、P-gp 阻害剤の併用、P-gp 誘導剤の併用、瀉下薬の併用及び各試験が、CL/F に対する性別、人種、アルコール摂取、クレアチニンクリアランス、ALT、AST、血清ビリルビン値、LDH、血漿総タンパク質値、肝機能障害 (肝機能検査値に基づく)、各試験、UGT1A1 遺伝子多型、P-gp 阻害剤の併用及び P-gp 誘導剤の併用が、V2/F に対する性別、人種、BMI、アルコール消費、LDH 及び各試験が、KA に対する性別、人種、各試験、P-gp 阻害剤の併用、P-gp 誘導剤の併用及び瀉下薬の併用が検討された。

表7 本剤単独投与又は本剤/ケトコナゾールを併用投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg)   | 例数 | 投与経路 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (h) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) | CL (mL/min)  | Vz (L)        |
|------------|----|------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|--------------|---------------|
| 50         | 31 | p.o. | 5.6 ± 7.2                | 4.00<br>(3.00～6.00)  | 19.2 ± 6.8           | 42.1 ± 19.6                  | 23300 ± 8740 | 39900 ± 26100 |
| 50/ケトコナゾール | 29 | p.o. | 7.7 ± 3.2                | 3.00<br>(1.00～6.00)  | 16.7 ± 6.2           | 65.6 ± 23.1                  | 14700 ± 6790 | 19900 ± 7970  |

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値（範囲）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、Vz：分布容積

## 2) リファンピシン（5.3.3.4-2：1199.162 試験＜2013年1月～3月＞）

外国人健康成人（26例）を対象に、本剤150mgを単回経口投与（単剤投与）、及びP-gp等を誘導するリファンピシン600mgを1日1回7日間反復経口投与し、リファンピシン最終投与翌日に本剤150mgを単回経口投与（併用投与）したときの未変化体の薬物動態が検討された。本剤単独投与時及びリファンピシン併用時それぞれの未変化体の薬物動態パラメータは表8のとおりであった。本剤単独投与に対するリファンピシン併用時の薬物動態パラメータの調整済み幾何平均の比[90%信頼区間]は、C<sub>max</sub>：0.60 [0.54, 0.66]、AUC<sub>0-∞</sub>：0.50 [0.47, 0.53]であった。

表8 本剤単独投与又は本剤/リファンピシンを併用投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg)    | 例数 | 投与経路 | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (h) | t <sub>1/2</sub> (h) | AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL) | CL (mL/min)   | Vz (L)        |
|-------------|----|------|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|---------------|---------------|
| 150         | 26 | p.o. | 24.8 ± 12.8              | 3.00<br>(0.50～6.00)  | 23.1 ± 5.3           | 194 ± 69                     | 14500 ± 5170  | 29200 ± 12500 |
| 150/リファンピシン | 25 | p.o. | 13.9 ± 6.2               | 4.00<br>(1.00～6.00)  | 24.0 ± 6.0           | 94.8 ± 32.7                  | 29800 ± 11700 | 63100 ± 31400 |

平均値±標準偏差、T<sub>max</sub>は中央値（範囲）

C<sub>max</sub>：最高血漿中濃度、T<sub>max</sub>：最高血漿中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、CL：全身クリアランス、Vz：分布容積

## (5) 薬力学試験

### 1) QT 間隔への影響の検討（5.3.5.4-1：1199.26 試験＜2010年6月～2011年2月＞、5.3.5.3-6）

健康成人に対して本剤を長期間反復投与することは安全性の観点から好ましくないと考えられることから、固形癌患者を対象とした臨床試験において本薬のQT間隔に対する影響が検討された。

腎細胞癌患者（96例）を対象に、本剤1回200mgを1日2回反復経口投与したときの心拍数補正したQT間隔（QTcF間隔）に対する本薬の影響が検討された。本剤投与1日目及び15日目の各患者における本薬T<sub>max</sub>時のQTcF間隔はベースラインからの変化量はそれぞれ、 $-2.8 \pm 10.6$  及び  $-3.2 \pm 12.8$  ms、本剤投与後1～12時間後のベースラインからの変化量は本剤投与1日目及び15日目でそれぞれ、 $-2.2 \pm 6.6$  及び  $0.5 \pm 8.8$  msであり、臨床的に問題となるQTcF間隔の延長は認められなかった。また本薬の血漿中濃度とQTcF間隔との関連も認められなかった。なお、本試験における定常状態の最高血中濃度は、未変化体、m1及びm2でそれぞれ、 $54.1 \pm 41.6$ 、 $122 \pm 303$  及び  $629 \pm 918$  ng/mLであった。

国際共同第Ⅲ相試験（1199.32及び1199.34試験）における日本人IPF患者において、本剤1回150mgを1日2回経口投与したときのQTcF間隔への影響が検討された。投与開始前、ベースライン、投与29日後及び投与169日後におけるQTcF間隔はそれぞれ、プラセボ群で $410.2 \pm 20.3$ 、 $413.3 \pm 23.0$  及び  $414.2 \pm 22.6$  ms、本剤群で $406.1 \pm 19.6$ 、 $406.3 \pm 19.1$  及び  $410.5 \pm 23.4$  msであり、臨床的に問題となるQTcF間隔の延長は認められなかった。また本薬の血漿中濃度とQTcF間隔との関連も認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 薬物動態の民族差について

申請者は、本薬の薬物動態の民族差について以下のように説明している。

本薬は、主にカルボキシシルエステラーゼにより m1 に代謝され、その後グルクロン酸抱合酵素により m2 に代謝される。UGT1A1 の遺伝子型の分布に民族差があることが知られている (Stingl JC et al. *Pharmacol Ther.* 141: 92-116, 2014) が、1199.6<sup>13</sup>、1199.10<sup>14</sup>及び 1199.75 試験のメタアナリシスの結果から、正常遺伝子型を有する被験者 (8 例)、UGT1A1 の酵素活性が低下する遺伝子型をヘテロ (4 例) 及びホモ (4 例) で有する被験者における未変化体の  $AUC_{0-12, \text{norm}}$ <sup>15</sup> (幾何平均<変動係数 [以下、「CV」] %>) はそれぞれ、1.33 (96.9%)、1.37 (50.5%)、1.67 (27.3%) ng・h/mL/mg であり、大きな差異は認められなかったため、UGT1A1 の遺伝子型の分布の違いは未変化体の暴露量に影響を及ぼさないと考える。また、本薬は P-gp の基質であり、P-gp の発現等の差により本薬の暴露量に影響を及ぼす可能性があるが、P-gp に関する民族差は明確になっていない。

また、日本人 IPF 患者を対象とした 1199.31 試験及び外国人腎細胞癌患者を対象とした 1199.26 試験における未変化体の定常状態時の血漿中濃度は、 $AUC_{0-12, \text{norm}}$ <sup>15</sup> (幾何平均<CV%>) がそれぞれ 1.45 (58.3%) 及び 1.35 (67.5%) ng・h/mL/mg、 $C_{\text{max}, \text{norm}}$ <sup>16</sup> (幾何平均<CV%>) がそれぞれ 0.264 (68.1%) 及び 0.216 (72.7%) ng・h/mL/mg であり、大きな相違は認められなかった。また、1199.30 試験、1199.32 試験及び 1199.34 試験を基に実施した母集団薬物動態解析では、体重等の影響因子で補正した定常状態時の未変化体の AUC において白人に対して日本人は約 16%高くなることが推定されたが、この民族差は個体間変動の範囲内であり、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承した。日本人 IPF 患者が参加した国際共同試験成績を、日本人 IPF 患者における本剤の有効性及び安全性の根拠として用いる上で、薬物動態の観点からは大きな問題はないと判断した。

### (2) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本剤の薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬の代謝における CYP の寄与はごく一部であること、各種 CYP 酵素に対する本薬の阻害作用において本薬の  $IC_{50}$  が最も低かった CYP3A4 に対する  $IC_{50}$  は 70.1  $\mu\text{mol/L}$  であり、日本人 IPF 患者に本剤 150 mg 投与時の定常状態の未変化体  $C_{\text{max}}$  (39.7 ng/mL<0.074  $\mu\text{mol/L}$ >、幾何平均) に対して約 947 倍の差があること、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において本薬の各種 CYP 分子種の酵素活性誘導及び mRNA 発現誘導は認められなかったことから、臨床投与量において CYP 分子種を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

また、本薬の代表的な代謝物である m1 は UGT 分子種 (UGT1A1、UGT1A7、UGT1A8 及び UGT1A10) によりグルクロン酸抱合反応を受けることが示唆されているが、UGT1A1 の酵素活性が低下する遺伝子型の保有者において、グルクロン酸抱合体 m2 の血漿中濃度の低下は認められたが、未変化体及び m1 の血漿中濃度に対する影響は認められなかった。また、ヒト肝ミクロソームを用いた検討から、UGT1A1

<sup>13</sup> 婦人科悪性腫瘍患者を対象としたパクリタキセル及びカルボプラチン併用試験

<sup>14</sup> 非小細胞性肺癌患者を対象とした第Ⅱ相試験

<sup>15</sup> 投与用量で補正した  $AUC_{0-12}$

<sup>16</sup> 投与用量で補正した  $C_{\text{max}}$

によるグルクロン酸抱合反応に対する本薬の  $IC_{50}$  は  $24.5 \mu\text{mol/mL}$  であり、本剤  $150 \text{ mg}$  投与時の定常状態の未変化体  $C_{\text{max}}$  ( $39.7 \text{ ng/mL} < 0.074 \mu\text{mol/L}$ 、幾何平均) に対して約 331 倍の差があることから、UGT1A1 遺伝子型により本薬の血中濃度に影響を及ぼす可能性、及び本剤が他の薬剤のグルクロン酸抱合反応に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。

一方、本薬は P-gp の基質であることが示唆されており、P-gp 阻害作用等を有するケトコナゾール及び P-gp 誘導作用等を有するリファンピシンと本剤の併用について検討したところ、それぞれ未変化体の  $AUC_{0-\infty}$  (幾何平均) で約 70% の増加及び約 50% の減少が認められたため、P-gp に関連した薬物動態学的相互作用について添付文書で注意喚起を行う予定である。

機構は、以上の説明を了承するが、臨床試験において検討された併用薬は限られていることから、他剤併用時の本剤の安全性及び有効性については、製造販売後調査等において引き続き情報収集が必要があると考ええる。

### (3) 肝機能及び腎機能障害の影響について

申請者は、肝機能又は腎機能の低下による本薬の薬物動態への影響について、以下のように説明している。

腎機能障害について、本薬投与 72 時間後までの尿中排泄率は、0.67% であった（「(2) 1) マスバランス試験」の項参照）ことから、腎機能の低下が本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考える。IPF 患者を対象とした試験におけるデータを用いた母集団薬物動態解析結果（「(3) 母集団薬物動態解析」の項参照）から、軽度及び中等度の腎機能障害は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示唆されている。

肝機能障害について、中等度及び高度肝機能障害患者における本剤の投与例は限られているため、結論付けることは困難であるが、1199.32 及び 1199.34 試験における IPF 患者の血漿中トラフ濃度の幾何平均は、正常肝機能検査値患者（516 例）と比較して軽度肝機能検査値異常患者<sup>17</sup>（23 例）で 1.38 倍高くなること示されたが、本薬の血漿中濃度と有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<以下、「AST」>及びアラニンアミノトランスフェラーゼ<以下、「ALT」>増加、下痢）の発現に明確な関連は認められなかった。また、1199.32 及び 1199.34 試験における軽度肝機能検査値異常患者における下痢を含めた有害事象の発現割合は、正常肝機能検査値患者とほぼ同程度であり、正常肝機能検査値患者と軽度肝機能検査値異常患者で安全性上の相違は認められていない。以上から、軽度肝機能検査値異常患者における本薬の暴露量の増加は臨床的に意義のあるものではないと考えるが、肝機能障害患者における安全性、有効性は確立しておらず、本剤投与により肝機能検査値の上昇が認められていることを踏まえ、肝機能障害患者に本剤を投与する場合には慎重に投与する旨を添付文書上にて情報提供する予定である。なお、現在実施中の肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験の結果が 2015 年中に得られる予定であり、得られた試験成績を踏まえて、医療現場に情報提供する予定である。

機構は、以下のように考える。

<sup>17</sup> 正常肝機能検査値患者：ALT、AST、総ビリルビンが基準値上限（ULN）以下

軽度肝機能検査値異常患者：ALT 又は AST が ULN 超、ULN の 2.5 倍以下、又は総ビリルビンが ULN 超、ULN の 1.5 倍以下

中等度肝機能検査値異常患者：ALT 又は AST が ULN の 2.5 倍超、ULN の 5 倍以下又は総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超、ULN の 3 倍以下

高度肝機能検査値異常患者：AST 又は ALT が ULN の 5 倍超、又は総ビリルビン 3 倍超

肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤の薬物動態に関する詳細な検討はなされておらず、本剤の薬物動態に対する肝機能及び腎機能の影響は明確になっていないものの、肝機能検査値の上昇と本剤の薬物動態の関連が示唆されていること、また、本剤投与により肝機能検査値の上昇等が認められていることから、肝機能障害患者に本剤を投与する場合には慎重に投与する必要があると考える。また、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性等について、引き続き情報収集する必要があると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、IPF 患者における用量反応関係が検討された海外第Ⅱ相試験（1199.30 試験<5.3.5.1-1>）、IPF 患者を対象に本剤の有効性及び安全性が検討された日本を含む国際共同第Ⅲ相試験（1199.32 試験<5.3.5.1-2>、1199.34 試験<5.3.5.1-3>）、長期投与試験（1199.33 試験<5.3.5.2-1>、1199.35 試験<5.3.5.2-2>及び 1199.40 試験<5.3.5.2-3>）等の成績が提出された。なお、本項においては、本剤の投与量は遊離塩基換算量で示す。

#### (1) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1-1：1199.30 試験<2007 年 9 月～2010 年 6 月>）

IPF 患者<sup>18</sup>（目標症例数 400 例<各群 80 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 25 カ国で実施された。

本試験は、第 1 期（投与後 52 週まで）と第 2 期（投与後 52 週から 36 ヶ月まで）から構成された。第 1 期は第 1 から第 4 コホートから構成され、第 1 期における用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回（QD）（1 日 2 回投与のうち 1 回はプラセボを投与）、若しくは本剤 1 回 50 mg、100 mg、150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回（BID）、52 週間経口投与することと設定され<sup>19</sup>、治験薬に不耐容の場合には、1 段階のみ減量可能と設定された。また、第 1 期終了後、盲検下で、プラセボ群に割り付けられた被験者に対しては本剤 50 mg QD 投与、本剤群に割り付けられた被験者は第 1 期終了時点の用量を継続する第 2 期への移行が可能と設定された。なお、本試験の第 2 期における試験成績の概略は記載を省略する。

無作為化された 432 例（機構注：以下の記載においては、各コホートの対照群であるプラセボ群、及び各コホート間で本剤が同一用法・用量で投与された本剤群の情報は、それぞれ併合して記載する。内訳：本剤 50 mg QD 群 87 例、50 mg BID 群 86 例、100 mg BID 群 86 例、150 mg BID 群 86 例、プラセボ群 87 例）が ITT（intent-to-treat）集団とされ、有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬が投与された 428 例（本剤 50 mg QD 群 86 例、50 mg BID 群 86 例、100 mg BID 群 86 例、150 mg BID 群 85 例、プラセボ群 85 例）が安全性解析対象集団とされた。第 1 期における中止例は、本剤 50 mg QD 群 27.9%（24/86 例）、50 mg BID 群 20.9%（18/86 例）、100 mg BID 群 16.3%（14/86 例）、150 mg BID 群 37.6%（32/85 例）、プラセボ群 28.2%（24/85 例）に認められた。

<sup>18</sup> ①5 年以内に米国胸部学会（ATS）/欧州呼吸器学会（ERS）の基準に基づいて施設医師に IPF と診断され、かつ無作為化及び生検前の 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）画像により、IPF と中央判定された、②努力肺活量（FVC）が予測値の 50%以上、③肺の一酸化炭素拡散能力（DLco）が予測値の 30~79%、④動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）（room air）が 55 mmHg 以上、の全ての条件を満たす患者。

<sup>19</sup> 各投与群への割付けは 4 つのコホートに分けて行われ、第 1 コホート（プラセボ群又は本剤 50 mg QD 群のいずれかに 1：2 で無作為化）、第 2 コホート（プラセボ群、本剤 50 mg QD 群又は本剤 50 mg BID 群のいずれかに 1：1：4 で無作為化）、第 3 コホート（プラセボ群、本剤 50 mg QD 群、50 mg BID 群又は 100 mg BID 群のいずれかに 1：1：1：4 で無作為化）、第 4 コホート（プラセボ群、本剤 50 mg QD 群、50 mg BID 群、100 mg BID 群又は 150 mg BID 群のいずれかに 1：1：1：1：4 で無作為化）から構成され、次コホートへの移行は、独立データモニタリング委員会の評価に基づき実施することとされた。



本試験の主要評価項目である投与 52 週までの努力肺活量（Forced Vital Capacity、以下、「FVC」）の年間減少率（L/年）は表 9 のとおりであった。

表 9 投与 52 週までの FVC の年間減少率（L/年）（ITT 集団、OC）

|                                                              | 本剤 50mg QD 群                         | 本剤 50mg BID 群                         | 本剤 100mg BID 群                       | 本剤 150mg BID 群                      | プラセボ群                              |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| ベースライン（L）                                                    | 2.8 ± 0.8 (87)                       | 2.7 ± 0.7 (86)                        | 2.9 ± 0.8 (86)                       | 2.7 ± 0.8 (86)                      | 2.8 ± 0.8 (87)                     |
| 投与 52 週時（L）                                                  | 2.7 ± 0.9 (61)                       | 2.5 ± 0.7 (71)                        | 2.8 ± 0.8 (67)                       | 2.7 ± 0.9 (57)                      | 2.6 ± 0.8 (61)                     |
| 変化量（L）                                                       | -0.2 ± 0.3 (61)                      | -0.2 ± 0.3 (71)                       | -0.1 ± 0.3 (67)                      | -0.1 ± 0.3 (57)                     | -0.2 ± 0.4 (61)                    |
| FVC の年間減少率<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup>                        | -0.174<br>[-0.247, -0.102]<br>(85)   | -0.210<br>[-0.279, -0.141]<br>(86)    | -0.162<br>[-0.231, -0.093]<br>(85)   | -0.060<br>[-0.135, 0.016]<br>(84)   | -0.190<br>[-0.262, -0.119]<br>(83) |
| プラセボ群との群間差<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup><br>p 値 <sup>a)b)</sup> | 0.016<br>[-0.086, 0.118]<br>p=0.8530 | -0.020<br>[-0.119, 0.080]<br>p=0.7920 | 0.028<br>[-0.071, 0.128]<br>p=0.8530 | 0.131<br>[0.027, 0.235]<br>p=0.0639 |                                    |

平均値 ± 標準偏差（例数）

- a) 投与群と時期（数値変数）の交互作用、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期（数値変数）を変量効果とした線形混合効果モデル  
b) 閉検定原理に基づく調整 p 値（粗 p 値及び当該仮説を誘導するすべての積仮説の p 値のうちの最大値、積仮説の検定は対比に基づく）

第 1 期における有害事象は、本剤 50 mg QD 群 90.7%（78/86 例）、50 mg BID 群 90.7%（78/86 例）、100 mg BID 群 95.3%（82/86 例）、150 mg BID 群 94.1%（80/85 例）、プラセボ群 90.6%（77/85 例）に認められ、主な事象は表 10 のとおりであった。死亡は、本剤 50 mg QD 群 11.6%（10 例）、50 mg BID 群 4.7%（4 例）、100 mg BID 群 5.8%（5 例）、150 mg BID 群 1.2%（1 例）、プラセボ群 14.1%（12 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた死因は、IPF（本剤 50 mg QD 群 1.2%＜1 例＞、50 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、100 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、150 mg BID 群 0%、プラセボ群 5.9%＜5 例＞）、呼吸不全（本剤 50 mg QD 群 4.7%＜4 例＞、50 mg BID 群 0%、100 mg BID 群 0%、150 mg BID 群 0%、プラセボ群 0%）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤 50 mg QD 群 30.2%（26 例）、50 mg BID 群 26.7%（23 例）、100 mg BID 群 20.9%（18 例）、150 mg BID 群 27.1%（23 例）、プラセボ群 30.6%（26 例）に認められ、いずれかの群で 3%以上の発現が認められた事象の内訳は、下痢（本剤 50 mg QD 群 1.2%＜1 例＞、50 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、100 mg BID 群 0%、150 mg BID 群 3.5%＜3 例＞、プラセボ群 0%）、肺炎（本剤 50 mg QD 群 1.2%＜1 例＞、50 mg BID 群 2.3%＜2 例＞、100 mg BID 群 2.3%＜2 例＞、150 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、プラセボ群 5.9%＜5 例＞）、呼吸困難（本剤 50 mg QD 群 1.2%＜1 例＞、50 mg BID 群 3.5%＜3 例＞、100 mg BID 群 2.3%＜2 例＞、150 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、プラセボ群 3.5%＜3 例＞）、IPF（本剤 50 mg QD 群 5.8%＜5 例＞、50 mg BID 群 7.0%＜6 例＞、100 mg BID 群 4.7%＜4 例＞、150 mg BID 群 3.5%＜3 例＞、プラセボ群 10.6%＜9 例＞）であった。

中止に至った有害事象は、本剤 50 mg QD 群 23.3%（20 例）、50 mg BID 群 16.3%（14 例）、100 mg BID 群 14.0%（12 例）、150 mg BID 群 30.6%（26 例）、プラセボ群 25.9%（22 例）に認められ、いずれかの群で 4%以上の発現が認められた事象の内訳は、下痢（本剤 50 mg QD 群 1.2%＜1 例＞、50 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、100 mg BID 群 0%、150 mg BID 群 11.8%＜10 例＞、プラセボ群 0%）、悪心（本剤 50 mg QD 群 0%、50 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、100 mg BID 群 0%、150 mg BID 群 4.7%＜4 例＞、プラセボ群 0%）、IPF（本剤 50 mg QD 群 2.3%＜2 例＞、50 mg BID 群 2.3%＜2 例＞、100 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、150 mg BID 群 2.4%＜2 例＞、プラセボ群 7.1%＜6 例＞）、肺炎（本剤 50 mg QD 群 0%、50 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、100 mg BID 群 1.2%＜1 例＞、150 mg BID 群 0%、プラセボ群 4.7%＜4 例＞）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は、本剤 50 mg QD 群 27.9%（24 例）、50 mg BID 群 34.9%（30 例）、100 mg BID 群 47.7%（41 例）、150 mg BID 群 64.7%（55 例）、プラセボ群 29.4%（25 例）に認められた。

表 10 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|         | 本剤 50 mg QD 群<br>(86 例) | 本剤 50 mg BID 群<br>(86 例) | 本剤 100 mg BID 群<br>(86 例) | 本剤 150 mg BID 群<br>(85 例) | プラセボ群<br>(85 例) |
|---------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------|
| 腹部不快感   | 2 (2.3)                 | 3 (3.5)                  | 3 (3.5)                   | 5 (5.9)                   | 1 (1.2)         |
| 腹痛      | 3 (3.5)                 | 5 (5.8)                  | 4 (4.7)                   | 6 (7.1)                   | 3 (3.5)         |
| 上腹部痛    | 6 (7.0)                 | 10 (11.6)                | 2 (2.3)                   | 10 (11.8)                 | 3 (3.5)         |
| 関節痛     | 2 (2.3)                 | 4 (4.7)                  | 5 (5.8)                   | 5 (5.9)                   | 2 (2.4)         |
| 背部痛     | 2 (2.3)                 | 2 (2.3)                  | 3 (3.5)                   | 7 (8.2)                   | 7 (8.2)         |
| 気管支炎    | 11 (12.8)               | 16 (18.6)                | 7 (8.1)                   | 9 (10.6)                  | 11 (12.9)       |
| 胸痛      | 2 (2.3)                 | 3 (3.5)                  | 4 (4.7)                   | 5 (5.9)                   | 4 (4.7)         |
| 咳嗽      | 11 (12.8)               | 17 (19.8)                | 20 (23.3)                 | 8 (9.4)                   | 17 (20.0)       |
| 食欲減退    | 3 (3.5)                 | 4 (4.7)                  | 4 (4.7)                   | 13 (15.3)                 | 0               |
| 下痢      | 9 (10.5)                | 17 (19.8)                | 32 (37.2)                 | 47 (55.3)                 | 13 (15.3)       |
| 浮動性めまい  | 1 (1.2)                 | 6 (7.0)                  | 7 (8.1)                   | 6 (7.1)                   | 3 (3.5)         |
| 呼吸困難    | 7 (7.8)                 | 14 (16.3)                | 13 (15.1)                 | 6 (7.1)                   | 11 (12.9)       |
| 疲労      | 4 (4.7)                 | 5 (5.8)                  | 8 (9.3)                   | 9 (10.6)                  | 7 (8.2)         |
| γ-GT 増加 | 0                       | 0                        | 2 (2.3)                   | 6 (7.1)                   | 0               |
| 頭痛      | 7 (8.1)                 | 9 (10.5)                 | 8 (9.3)                   | 11 (12.9)                 | 5 (5.9)         |
| IPF     | 11 (12.8)               | 7 (8.1)                  | 9 (10.5)                  | 4 (4.7)                   | 11 (12.9)       |
| インフルエンザ | 1 (1.2)                 | 3 (3.5)                  | 1 (1.2)                   | 6 (7.1)                   | 4 (4.7)         |
| 下気道感染   | 2 (2.3)                 | 4 (4.7)                  | 6 (7.0)                   | 6 (7.1)                   | 6 (7.1)         |
| 筋痙攣     | 1 (1.2)                 | 2 (2.3)                  | 5 (5.8)                   | 2 (2.4)                   | 3 (3.5)         |
| 鼻咽頭炎    | 11 (12.8)               | 8 (9.3)                  | 15 (17.4)                 | 6 (7.1)                   | 11 (12.9)       |
| 悪心      | 9 (10.5)                | 8 (9.3)                  | 17 (19.8)                 | 20 (23.5)                 | 8 (9.4)         |
| 肺炎      | 2 (2.3)                 | 2 (2.3)                  | 3 (3.5)                   | 1 (1.2)                   | 6 (7.1)         |
| そう痒症    | 2 (2.3)                 | 2 (2.3)                  | 0                         | 1 (1.2)                   | 7 (8.2)         |
| 発熱      | 1 (1.2)                 | 2 (2.3)                  | 5 (5.8)                   | 5 (5.9)                   | 2 (2.4)         |
| 発疹      | 2 (2.3)                 | 5 (5.8)                  | 5 (5.8)                   | 2 (2.4)                   | 4 (4.7)         |
| 呼吸不全    | 5 (5.8)                 | 1 (1.2)                  | 0                         | 1 (1.2)                   | 0               |
| 気道感染    | 5 (5.8)                 | 5 (5.8)                  | 1 (1.2)                   | 5 (5.9)                   | 4 (4.7)         |
| 副鼻腔炎    | 1 (1.2)                 | 7 (8.1)                  | 4 (4.7)                   | 2 (2.4)                   | 1 (1.2)         |
| 上気道感染   | 7 (8.1)                 | 10 (11.6)                | 13 (15.1)                 | 7 (8.2)                   | 13 (15.3)       |
| 尿路感染    | 1 (1.2)                 | 6 (7.0)                  | 5 (5.8)                   | 2 (2.4)                   | 3 (3.5)         |
| 嘔吐      | 1 (1.2)                 | 6 (7.0)                  | 11 (12.8)                 | 11 (12.9)                 | 4 (4.7)         |
| 体重減少    | 4 (4.7)                 | 1 (1.2)                  | 3 (3.5)                   | 8 (9.4)                   | 0               |

例数 (%)

γ-GT : γ-グルタミルトランスフェラーゼ

## (2) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : 1199.32 試験<2011 年 5 月~2013 年 10 月>)

IPF 患者<sup>20</sup>（目標症例数 485 例<本剤群 290 例、プラセボ群 195 例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、中国、フランス、ドイツ、インド、英国、米国等の 13 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、52 週間経口投与することと設定され、治験薬に不耐容の場合には、治験薬 100 mg 1 日 2 回への減量又は休薬<sup>21</sup>が可能と設定された。無作為化された 515 例のうち、治験薬が投与された 513 例（本剤群 309 例、プラセボ群 204 例）が FAS（Full Analysis

<sup>20</sup> ①5 年以内に最新の ATS/ERS/一般社団法人日本呼吸器学会 (JRS) /ラテンアメリカ胸部学会 (ALAT) のガイドラインの診断基準に基づいて施設医師に IPF と診断され、かつ 12 ヶ月以内に実施された HRCT 画像（入手可能な場合は外科的肺生検を含む）により、IPF と中央判定された、②DLco が正常予測値の 30~79%、③FVC が正常予測値の 50%以上、の全ての条件を満たす患者。

<sup>21</sup> 休薬を必要とした有害事象が治験責任（担当）医師により治験薬と関連があると評価された場合、最大 4 週間まで休薬可能であり、休薬後には治験薬 100 mg BID で投与再開することが推奨され、減量により忍容性が良好な場合には、4 週間以内に再び治験薬 150 mg BID に変更可能と設定された。有害事象が治験責任（担当）医師により治験薬と関連がないと評価された場合又は急性増悪により休薬された場合には、最大 8 週間まで休薬可能であり、投与再開時には休薬前と同用量で投与を再開することと設定された。

Set) とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 25.2% (78/309 例)、プラセボ群 17.6% (36/204 例) に認められた。FAS における日本人部分集団は、55 例 (本剤群 35 例、プラセボ群 20 例) であった。当該部分集団における中止例は、本剤群 42.9% (15/35 例)、プラセボ群 25.0% (5/20 例) に認められた。

本試験の主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) は表 11 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、ベースラインから投与 52 週時までの FVC の変化量の推移は図 2 のとおりであった。

表 11 投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (FAS、OC)

|                                    | 本剤群                             | プラセボ群                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| ベースライン (mL)                        | 2756.8 ± 735.1 (309)            | 2844.5 ± 820.1 (204)             |
| 投与 52 週時 (mL)                      | 2669.0 ± 772.0 (250)            | 2664.4 ± 834.0 (165)             |
| 変化量 (mL)                           | -90.93 ± 242.7 (250)            | -201.8 ± 305.9 (165)             |
| FVC の年間減少率 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | -114.65 [-144.78, -84.53] (309) | -239.91 [-276.68, -203.14] (204) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>   | 125.26 [77.68, 172.84]          |                                  |
| p 値 <sup>a)</sup>                  | p<0.0001                        |                                  |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期 (数値変数) を変量効果とした線形混合効果モデル

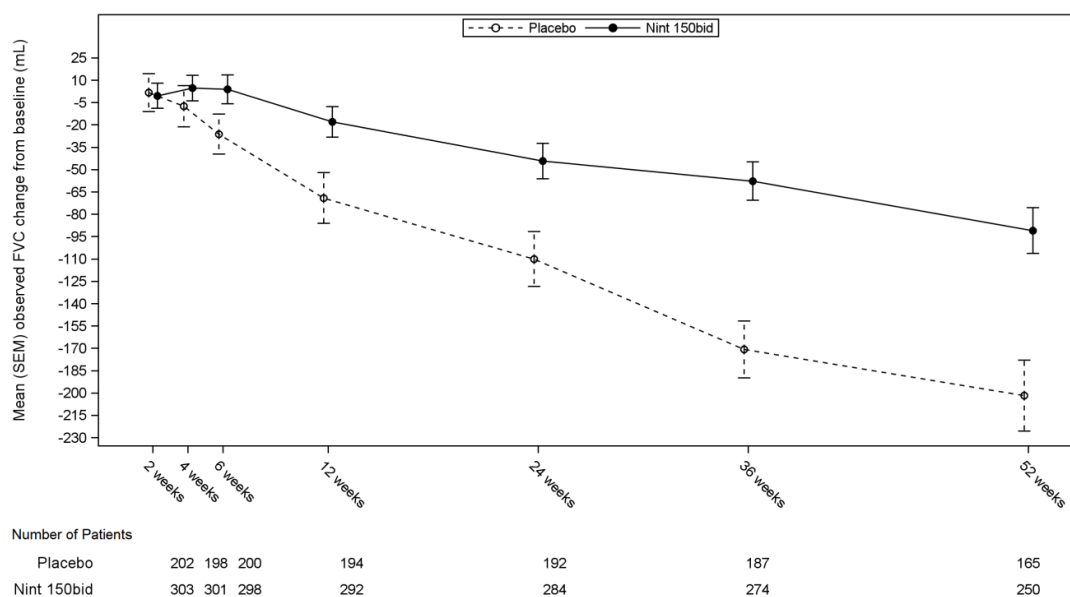


図 2 ベースラインから投与 52 週時までの FVC の変化量の推移 (平均±標準誤差)

日本人部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) は表 12 のとおりであった。

表 12 日本人部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (FAS、OC)

|                                    | 本剤群                            | プラセボ群                           |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| ベースライン (mL)                        | 2333.1 ± 629.6 (35)            | 2825.5 ± 568.9 (20)             |
| 投与 52 週時 (mL)                      | 2334.5 ± 678.7 (26)            | 2698.5 ± 683.5 (17)             |
| 変化量 (mL)                           | -99.7 ± 191.0 (26)             | -222.8 ± 284.8 (17)             |
| FVC の年間減少率 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | -142.20 [-234.62, -49.78] (35) | -282.81 [-395.74, -169.87] (20) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>   | 140.61 [-6.14, 287.35]         |                                 |

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期 (数値変数) を変量効果とした線形混合効果モデル

有害事象は、本剤群 96.4% (298/309 例)、プラセボ群 88.7% (181/204 例) に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。死亡は、本剤群 3.9% (12 例)、プラセボ群 4.9% (10 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた死因は、IPF (本剤群 2.3% < 7 例>、プラセボ群 2.0% < 4 例>)、肺の悪性新生物 (本剤群 0.6% < 2 例>、プラセボ群 0%) であった。プラセボ群の死亡 (1 例、敗血症/狭心症) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 31.1% (96 例)、プラセボ群 27.0% (55 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上の発現が認められた事象の内訳は、IPF (本剤群 6.5% < 20 例>、プラセボ群 5.4% < 11 例>)、肺高血圧症 (本剤群 1.6% < 5 例>、プラセボ群 2.9% < 6 例>)、肺炎 (本剤群 1.6% < 5 例>、プラセボ群 2.5% < 5 例>)、扁平上皮癌 (本剤群 0.3% < 1 例>、プラセボ群 2.0% < 4 例>) であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 21.0% (65 例)、プラセボ群 10.8% (22 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上の発現が認められた事象の内訳は、下痢 (本剤群 4.5% < 14 例>、プラセボ群 0%)、IPF (本剤群 2.3% < 7 例>、プラセボ群 3.4% < 7 例>)、悪心 (本剤群 2.3% < 7 例>、プラセボ群 0%) であった。

副作用は、本剤群 73.8% (228 例)、プラセボ群 31.4% (64 例) に認められた。

表 13 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

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

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 97.1% (34/35 例)、プラセボ群 90.0% (18/20 例) に認められ、主な事象は表 14 のとおりであった。死亡は本剤群 1 例 (IPF) 及びプラセボ群 2 例 (IPF 及び気胸各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 51.4% (18 例)、プラセボ群 30.0% (6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた事象の内訳は、気管支炎 (本剤群 2.9% <1 例>、プラセボ群 10.0% <2 例>)、肺の悪性新生物 (本剤群 5.7% <2 例>、プラセボ群 0%)、IPF (本剤群 11.4% <4 例>、プラセボ群 15.0% <3 例>)、気胸 (本剤群 0%、プラセボ群 15.0% <3 例>)、肝酵素上昇 (本剤群 5.7% <2 例>、プラセボ群 0%) であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 40.0% (14 例)、プラセボ群 15.0% (3 例) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上の発現が認められた事象の内訳は、食欲減退 (本剤群 5.7% <2 例>、プラセボ群 0%)、下痢 (本剤群 5.7% <2 例>、プラセボ群 0%)、肝酵素上昇 (本剤群 5.7% <2 例>、プラセボ群 0%) であった。

副作用は、本剤群 85.7% (30 例)、プラセボ群 30.0% (6 例) に認められた。

表 14 いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

|       | 本剤群<br>(35 例) | プラセボ群<br>(20 例) |
|-------|---------------|-----------------|
| 下痢    | 25 (71.4)     | 4 (20.0)        |
| 鼻咽頭炎  | 11 (31.4)     | 8 (40.0)        |
| 肝酵素上昇 | 9 (25.7)      | 1 (5.0)         |
| IPF   | 6 (17.1)      | 4 (20.0)        |
| 嘔吐    | 6 (17.1)      | 0               |
| 便秘    | 5 (14.3)      | 1 (5.0)         |
| 肝機能異常 | 5 (14.3)      | 0               |
| 食欲減退  | 4 (11.4)      | 2 (10.0)        |
| 発疹    | 4 (11.4)      | 1 (5.0)         |
| 悪心    | 4 (11.4)      | 0               |
| 気管支炎  | 3 (8.6)       | 4 (20.0)        |
| 気胸    | 1 (2.9)       | 3 (15.0)        |
| 不眠症   | 3 (8.6)       | 1 (5.0)         |
| 体重減少  | 3 (8.6)       | 1 (5.0)         |
| 上腹部痛  | 3 (8.6)       | 0               |

例数 (%)

### (3) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-3 : 1199.34 試験<2011 年 5 月~2013 年 10 月>)

IPF 患者<sup>22</sup> (目標症例数 485 例<本剤群 290 例、プラセボ群 195 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、カナダ、中国、フランス、ドイツ、インド、韓国、米国等の 17 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、52 週間経口投与することと設定され、治験薬に不耐容の場合には、治験薬 100 mg 1 日 2 回への減量又は休薬<sup>23</sup>が可能と設定された。無作為化された 551 例のうち、治験薬が投与された 548 例 (本剤群 329 例、プラセボ群 219 例) が FAS とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 23.7% (78/329 例)、プラセボ群 20.1% (44/219 例) に認められた。FAS における日本人部分集団は、71 例 (本剤群 41 例、プラセボ群 30 例)

<sup>22</sup> ①5 年以内に最新の ATS/ERS/JRS/ALAT のガイドラインの診断基準に基づいて施設医師に IPF と診断され、かつ 12 ヶ月以内に実施された HRCT 画像 (入手可能な場合には外科的肺生検を含む) により、IPF と中央判定された、②DLco が正常予測値の 30~79%、③FVC が正常予測値の 50%以上、の全ての条件を満たす患者。

<sup>23</sup> 休薬を必要とした有害事象が治験責任 (担当) 医師により治験薬と関連があると評価された場合、最大 4 週間まで休薬可能であり、休薬後には治験薬 100 mg BID で投与再開することが推奨され、減量により忍容性が良好であれば、4 週間以内に再び治験薬 150 mg BID に増量可能と設定された。有害事象が治験責任 (担当) 医師により治験薬と関連がないと評価された場合又は急性増悪により休薬された場合には、最大 8 週間まで休薬可能であり、投与再開時には休薬前と同用量で投与を再開することと設定された。

であった。日本人部分集団における中止例は、本剤群 17.1% (7/41 例)、プラセボ群 20.0% (6/30 例) に認められた。

本試験の主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) は表 15 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。また、ベースラインから投与 52 週時までの FVC の変化量の推移は図 3 のとおりであった。

表 15 投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (FAS、OC)

|                                    | 本剤群                             | プラセボ群                            |
|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| ベースライン (mL)                        | 2672.8 ± 776.0 (329)            | 2619.0 ± 787.3 (219)             |
| 投与 52 週時 (mL)                      | 2637.3 ± 811.8 (269)            | 2512.5 ± 821.4 (180)             |
| 変化量 (mL)                           | -86.9 ± 283.4 (269)             | -204.0 ± 280.5 (180)             |
| FVC の年間減少率 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | -113.59 [-144.50, -82.69] (329) | -207.32 [-245.27, -169.38] (219) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>   | 93.73 [44.78, 142.68]           |                                  |
| p 値 <sup>b)</sup>                  | P=0.0002                        |                                  |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期 (数値変数) を変量効果とした線形混合効果モデル

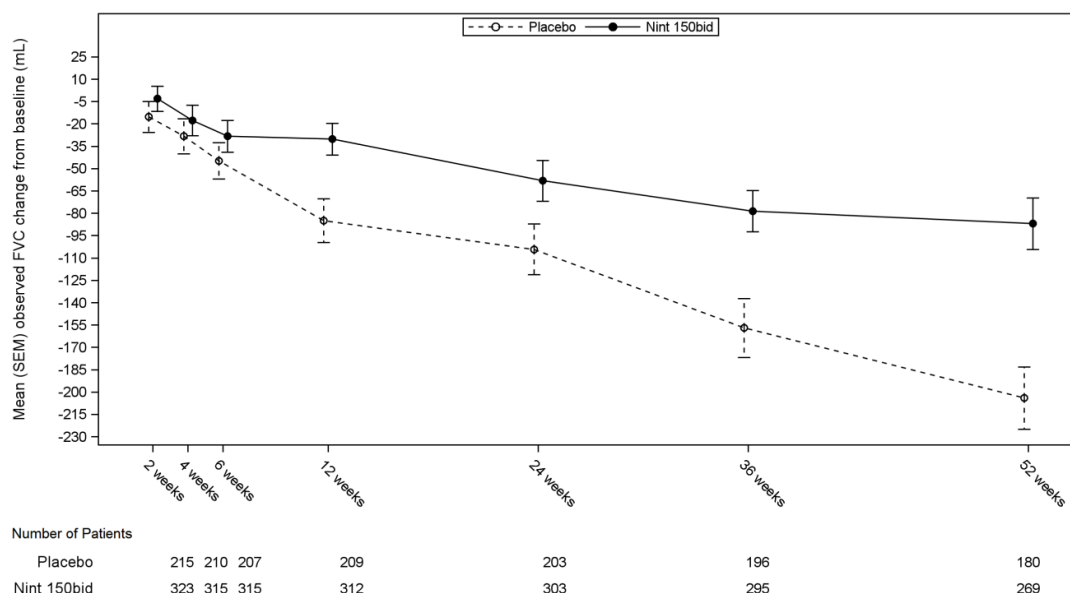


図 3 ベースラインから投与 52 週時までの FVC の変化量の推移 (平均±標準誤差)

日本人部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) は表 16 のとおりであった。

表 16 日本人部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (FAS、OC)

|                                    | 本剤群                            | プラセボ群                           |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| ベースライン (mL)                        | 2497.1 ± 705.2 (41)            | 2273.8 ± 768.2 (30)             |
| 投与 52 週時 (mL)                      | 2378.3 ± 742.3 (38)            | 2134.7 ± 797.4 (25)             |
| 変化量 (mL)                           | -104.9 ± 232.0 (38)            | -229.8 ± 164.6 (25)             |
| FVC の年間減少率 [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | -137.60 [-226.16, -49.03] (41) | -254.02 [-359.35, -148.69] (30) |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>   | 116.43 [-23.21, 256.06]        |                                 |

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期 (数値変数) を変量効果とした線形混合効果モデル

有害事象は、本剤群 94.5% (311/329 例)、プラセボ群 90.4% (198/219 例) に認められ、主な事象は表 17 のとおりであった。死亡は、本剤群 7.6% (25 例)、プラセボ群 9.6% (21 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上認められた死因は、IPF (本剤群 3.3% <11 例>、プラセボ群 5.5% <12 例>)、肺炎 (本剤群 1.5% <5 例>、プラセボ群 0.5% <1 例>)、心筋梗塞 (本剤群 0.6% <2 例>、プラセボ群 0%)、呼吸不全 (本剤群 0.6% <2 例>、プラセボ群 0.9% <2 例>)、心停止 (本剤群 0%、プラセボ群 0.9% <2 例>) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 29.8% (98 例)、プラセボ群 32.9% (72 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上の発現が認められた事象の内訳は、IPF (本剤群 6.7% <22 例>、プラセボ群 12.8% <28 例>)、肺炎 (本剤群 5.5% <18 例>、プラセボ群 5.0% <11 例>)、呼吸不全 (本剤群 0.6% <2 例>、プラセボ群 2.3% <5 例>) であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 17.6% (58 例)、プラセボ群 15.1% (33 例) に認められ、いずれかの群で 1%以上の発現が認められた事象の内訳は、下痢 (本剤群 4.3% <14 例>、プラセボ群 0.5% <1 例>)、悪心 (本剤群 1.8% <6 例>、プラセボ群 0%)、IPF (本剤群 1.8% <6 例>、プラセボ群 6.4% <14 例>)、肺炎 (本剤群 1.5% <5 例>、プラセボ群 0.5% <1 例>)、食欲減退 (本剤群 1.2% <4 例>、プラセボ群 0%) であった。

副作用は、本剤群 69.0% (227 例)、プラセボ群 25.6% (56 例) に認められた。

表 17 いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

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

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 100% (41/41 例)、プラセボ群 96.7% (29/30 例) に認められ、主な事象は表 18 のとおりであった。死亡はプラセボ群 1 例 (IPF) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 36.6% (15 例)、プラセボ群 50.0% (15 例) に認められ、いずれかの群で 4%以上の発現が認められた事象の内訳は、肺炎 (本剤群 7.3% <3 例>、プラセボ群 6.7% <2 例>)、気管支炎 (本剤群 4.9% <2 例>、プラセボ群 0%)、深部静脈血栓症 (本剤群 0%、

プラセボ群 6.7%<2 例>）、低酸素症（本剤群 7.3%<3 例>、プラセボ群 3.3%<1 例>）、IPF（本剤群 7.3%<3 例>、プラセボ群 30.0%<9 例>）であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 12.2%（5 例、食欲減退 2 例、膀胱癌、IPF、勃起不全及び疲労各 1 例）、プラセボ群 20.0%（6 例、IPF 5 例、深部静脈血栓症 1 例）に認められた。副作用は、本剤群 87.8%（36 例）、プラセボ群 40.0%（12 例）に認められた。

表 18 いずれかの群で 3 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|        | 本剤群<br>(41 例) | プラセボ群<br>(30 例) |
|--------|---------------|-----------------|
| 下痢     | 32 (78.0)     | 5 (16.7)        |
| 鼻咽頭炎   | 16 (39.0)     | 11 (36.7)       |
| 悪心     | 11 (26.8)     | 0               |
| 食欲減退   | 10 (24.4)     | 2 (6.7)         |
| 肝機能異常  | 9 (22.0)      | 1 (3.3)         |
| 気管支炎   | 8 (19.5)      | 3 (10.0)        |
| 体重減少   | 8 (19.5)      | 2 (6.7)         |
| 便秘     | 5 (12.2)      | 1 (3.3)         |
| IPF    | 4 (9.8)       | 9 (30.0)        |
| 嘔吐     | 4 (9.8)       | 0               |
| 腹部不快感  | 3 (7.3)       | 6 (20.0)        |
| 肺炎     | 3 (7.3)       | 3 (10.0)        |
| 上気道の炎症 | 3 (7.3)       | 3 (10.0)        |
| 背部痛    | 3 (7.3)       | 3 (10.0)        |
| 肝酵素上昇  | 3 (7.3)       | 1 (3.3)         |
| 疲労     | 2 (4.9)       | 3 (10.0)        |
| 胃炎     | 3 (7.3)       | 1 (3.3)         |
| 低酸素症   | 3 (7.3)       | 1 (3.3)         |
| 带状疱疹   | 1 (2.4)       | 3 (10.0)        |
| 不眠症    | 1 (2.4)       | 3 (10.0)        |
| 湿疹     | 1 (2.4)       | 3 (10.0)        |
| 糖尿病    | 0             | 6 (20.0)        |
| 接触性皮膚炎 | 0             | 3 (10.0)        |
| 関節痛    | 0             | 3 (10.0)        |

例数 (%)

#### (4) 長期投与試験 (5.3.5.2-1 : 1199.33 試験<2012 年 7 月～継続中 (2012 年 12 月カットオフ) >)

1199.32 又は 1199.34 試験を完了 (52 週投与後の追跡期間も含む) した IPF 患者 (目標症例数 750 例) を対象に、本剤の長期投与における安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、試験開始時には、1199.32 又は 1199.34 試験終了時と同用量を投与することと設定され、先行試験において治験薬 (本剤 150 mg 又はプラセボ) を 1 日 2 回経口投与されていた被験者に対しては、本剤 150 mg を 1 日 2 回経口投与、治験薬 (本剤 100 mg 又はプラセボ) を 1 日 2 回経口投与されていた被験者に対しては、本剤 100 mg を 1 日 2 回経口投与することと設定された。なお、1199.32 又は 1199.34 試験のデータロック・開鍵後は、先行試験において本剤 100 mg 又はそのプラセボが投与されていた被験者に対しては、本剤 150 mg 1 日 2 回への増量も可能と設定された。また、本剤に不耐容の場合には、本剤 100 mg 1 日 2 回への減量又は休薬<sup>24</sup>が可能と設定された。

先行試験で投与を完了した 825 例のうち、治験薬が投与された 734 例 (1199.32 試験からの継続例 : 360 例、1199.34 試験からの継続例 : 374 例) 全例が FAS とされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対

<sup>24</sup> 休薬を必要とした有害事象が治験責任 (担当) 医師により治験薬と関連があると評価された場合、最大 4 週間まで休薬可能であり、休薬後に治験薬 100 mg BID で投与を再開することが推奨され、減量により忍容性が良好な場合には、4 週間以内に治験薬 150 mg BID に変更可能と設定された。急性増悪で休薬された場合、最大 8 週間まで休薬可能であり、投与再開時には休薬前と同用量で再開することと設定された。有害事象が治験責任 (担当) 医師により治験薬と関連がないと評価された場合には、最大 12 週間まで休薬可能であり、投与再開時には休薬前と同用量で再開することと設定された。



象集団とされた。中止例は 32.4% (238/734 例) に認められた。データカットオフ時点における投与期間の中央値 (範囲) は、18.4 カ月 (1 日～28.8 カ月) であった。FAS における日本人部分集団は、84 例であった。日本人部分集団における中止例は、34.5% (29 例) に認められた。

有害事象は、94.4% (693/734 例) に認められ、主な事象は表 19 のとおりであった。死亡は、10.2% (75 例) に認められ、3 例以上認められた死因の内訳は、IPF (3.3% < 24 例 >)、呼吸不全 (1.1% < 8 例 >)、肺炎 (0.7% < 5 例 >)、肺感染 (0.5% < 4 例 >)、急性呼吸不全、呼吸困難、低酸素症、肺塞栓症及び多臓器不全 (各 0.4% < 各 3 例 >) であり、このうち IPF 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は 40.9% (300 例) に認められ、2%以上の発現が認められた事象の内訳は、IPF (10.2% < 75 例 >)、肺炎 (5.6% < 41 例 >)、肺高血圧症 (4.1% < 30 例 >)、呼吸困難 (3.4% < 25 例 >)、肺感染 (2.9% < 21 例 >)、呼吸不全 (2.0% < 15 例 >) であった。中止に至った有害事象は、23.6% (173 例) に認められ、1%以上の発現が認められた事象の内訳は、IPF (6.0% < 44 例 >) 及び下痢 (5.3% < 39 例 >)、体重減少 (1.0% < 7 例 >) であった。

副作用は、68.4% (502 例) に認められた。

表 19 5%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

|       |            |
|-------|------------|
| 下痢    | 467 (63.6) |
| 咳嗽    | 122 (16.6) |
| 悪心    | 119 (16.2) |
| IPF   | 118 (16.1) |
| 鼻咽頭炎  | 103 (14.0) |
| 気管支炎  | 102 (13.9) |
| 呼吸困難  | 98 (13.4)  |
| 体重減少  | 84 (11.4)  |
| 食欲減退  | 77 (10.5)  |
| 上気道感染 | 74 (10.1)  |
| 嘔吐    | 68 (9.3)   |
| 疲労    | 55 (7.5)   |
| 腹痛    | 52 (7.1)   |
| 肺炎    | 51 (6.9)   |
| 便秘    | 40 (5.4)   |
| 上腹部痛  | 38 (5.2)   |

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、98.8% (83/84 例) に認められ、6%以上に発現が認められた事象の内訳は、下痢 (76.2% < 64 例 >)、鼻咽頭炎 (35.7% < 30 例 >)、IPF (26.2% < 22 例 >)、食欲減退及び体重減少 (各 20.2% < 各 17 例 >)、肺炎 (14.3% < 12 例 >)、肺高血圧症及び気管支炎 (各 13.1% < 各 11 例 >)、悪心 (11.9% < 10 例 >)、肝酵素上昇及び嘔吐 (各 9.5% < 各 8 例 >)、肝機能異常 (7.1% < 6 例 >)、不眠症及び背部痛 (各 6.0% < 各 5 例 >) であった。死亡は、11.9% (10 例) に認められ、2 例以上認められた死因の内訳は、IPF (3.6% < 3 例 >) 及び肺炎 (2.4% < 2 例 >) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、57.1% (48 例) に認められ、2 例以上の発現が認められた事象の内訳は、IPF (19.0% < 16 例 >)、肺炎及び肺高血圧症 (各 13.1% < 各 11 例 >)、労作性呼吸困難 (3.6% < 3 例 >)、急性呼吸不全、呼吸困難、低酸素症、気胸、気管支炎、細菌性肺炎、インフルエンザ性肺炎、白内障 (各 2.4% < 各 2 例 >) であった。中止に至った有害事象は、29.8% (25 例) に認められ、2%以上の発現が認められた事象の内訳は、IPF (8.3% < 7 例 >)、下痢 (3.6% < 3 例 >)、食欲減退及び体重減少 (各 2.4% < 各 2 例 >) であった。

副作用は、82.1% (69 例) に認められた。

(5) 長期投与試験 (5.3.5.2-3 : 1199.40 試験<2011年9月～継続中(2011年12月カットオフ)>)

国内第Ⅱ相試験(1199.31 試験、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略>(1) 日本人を対象とした試験」の項参照)を完了した IPF 患者(目標症例数 20 例)を対象に、本剤/ピルフェニドン併用での長期投与時の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、ピルフェニドン<sup>25</sup>(試験期間をとおして一定用量)と本剤 150 mg を 1 日 2 回経口投与することと設定され、本剤に不耐容の場合には、本剤 100 mg 1 日 2 回への減量又は休薬、その後の再開<sup>26</sup>が可能と設定された。

1199.31 試験を完了した 46 例のうち、1199.40 試験に移行して治験薬が投与された 20 例全例が、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 65.0% (13 例)に認められた。データカットオフ時点における投与期間の中央値(範囲)は、28.6 (1.8～37.4 ヶ月)であった。

有害事象は、100.0% (20 例)に認められ、主な事象は表 20 のとおりであった。死亡は、35.0% (7 例、IPF)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、80.0% (16 例)に認められ、2 例以上の発現が認められた事象の内訳は、IPF (60.0%<12 例>)、労作時呼吸困難 (20.0%<4 例>)、気胸、肺炎、気道感染、食欲減退、胆嚢炎及び深部静脈血栓症(各 10.0%<各 2 例>)であった。このうち胆嚢炎/食欲減退 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は、45.0% (9 例、IPF 7 例、肺扁平上皮癌 1 例及び食欲減退 1 例)に認められ、このうち食欲減退 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、75.0% (15 例)に認められた。

表 20 3 例以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

|         |           |
|---------|-----------|
| 下痢      | 13 (65.0) |
| IPF     | 12 (60.0) |
| 悪心      | 10 (50.0) |
| 食欲減退    | 8 (40.0)  |
| 便秘      | 7 (35.0)  |
| 鼻咽頭炎    | 7 (35.0)  |
| 体重減少    | 5 (25.0)  |
| 嘔吐      | 5 (25.0)  |
| 高血圧     | 5 (25.0)  |
| 腹痛      | 4 (20.0)  |
| 労作性呼吸困難 | 4 (20.0)  |
| 口腔カンジダ症 | 4 (20.0)  |
| 肺炎      | 4 (20.0)  |
| 肝酵素上昇   | 3 (15.0)  |
| 気道感染    | 3 (15.0)  |
| 発熱      | 3 (15.0)  |
| 背部痛     | 3 (15.0)  |
| 不眠症     | 3 (15.0)  |
| 気胸      | 3 (15.0)  |
| 痔核      | 3 (15.0)  |

例数 (%)

<sup>25</sup> ピルフェニドンの用量は、17/20 例 (85.0%) が 1800 mg/日、3/20 例 (15.0%) が 1200 mg/日を投与された。

<sup>26</sup> 休薬を必要とした有害事象が治験責任(担当)医師により治験薬と関連があると評価された場合、最大 4 週間まで休薬可能であり、休薬後には本剤 100 mg BID へ減量して投与再開することが推奨され、減量により忍容性が良好であれば、4 週間以内に再び本剤 150 mg BID に増量可能と設定された。有害事象が治験責任(担当)医師により治験薬と関連がないと評価された場合又は急性増悪により休薬された場合には、最大 8 週間まで休薬可能であり、投与再開時には休薬前と同用量(本剤 150 mg BID)で投与を再開することと設定された。

## <審査の概略>

### (1) 審査方針について

申請者は、IPF に対する薬物治療体系等について、以下のように説明している。

一般社団法人日本呼吸器学会、American Thoracic Society、European Respiratory Society 及び Latin American Thoracic Association の 4 学会の共同でとりまとめられた診療ガイドライン (Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 183: 788-824, 2011) において、IPF は、①他の原因が明らかな間質性肺炎の除外、②高分解能コンピュータ断層撮影 (以下、「HRCT」) における通常型間質性肺炎 (以下、「UIP」) の所見の有無、③HRCT 及び外科的生検の所見の確認、により診断されると記載されている。当該診断法は国内の日常診療でも汎用されており、また IPF の病態、症状等についても民族差を示唆する報告はない。なお、当該診療ガイドラインにおいて、IPF に対する標準的薬物療法は確立しておらず、国内の手引き (特発性間質性肺炎診断と治療の手引き<改訂第 2 版>, 2011) においても、治療目標は「改善に至らないまでも悪化を阻止すること」と記載されている。

以上、IPF の診断、病態、治療体系等は国内外で同様と考えたこと、さらに本剤の薬物動態プロファイルは民族間で明らかな違いが示されていないと考えたこと (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 薬物動態の民族差について」の項参照) 等から、国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 及び 1199.34 試験) に日本より参加し、当該試験成績を主要試験成績として、本邦における承認申請データパッケージを構築することは可能と考えた。

機構は、上記の申請者の説明を踏まえ、本剤の IPF 患者に対する有効性及び安全性は日本が参加した国際共同第Ⅲ相試験の成績を中心に評価することは可能と判断したことから、日本人 IPF 患者に対する有効性及び安全性は当該試験における日本人患者の部分集団解析結果等を利用して評価する審査方針とした。

### (2) 有効性について

#### 1) 評価指標について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 及び 1199.34 試験) の主要評価項目について、以下のように説明している。

医療現場において、IPF の病態、治療に関する判断を行う際の標準的な指標の一つとして FVC が使用されている (du Bois RM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 186: 712-715, 2012)。また、FVC の経時的変化が生命予後と関連する可能性が複数報告されている (Latsi PI et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 168: 531-537, 2003、Collard HR et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 168: 538-542, 2003、Flaherty KR et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 168: 543-548, 2003)。これらの背景情報を踏まえ、近年の IPF 患者を対象とした臨床試験では、有効性の評価指標として、6~12 ヶ月の FVC のベースラインからの変化量が用いられている (du Bois RM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 184: 459-466, 2011、Collard HR et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 168: 538-542, 2003、Latsi PI et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 168: 531-537, 2003)。以上より、国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 及び 1199.34 試験) の主要評価項目として、FVC の年間減少率 (mL/年) を設定した。

機構は、以下のように考える。

国内の手引き (特発性間質性肺炎診断と治療の手引き<改訂第 2 版>, 2011) において、IPF に対する治療目標は「改善に至らないまでも悪化を阻止すること」と記載されていること、IPF は死亡に至る疾

患であること等を踏まえると、IPF に対する薬物治療は延命を目的としたものであると考える。しかしながら、複数の公表文献において FVC の変化量と IPF 患者の生命予後との関連が示唆されていること、FVC 減少を抑制することにより患者の呼吸症状の悪化を伴う QOL 悪化の発現を遅延させる可能性も考えられること等から、国際共同第Ⅲ相試験の主要評価項目として FVC の年間減少率 (mL/年) と設定したことは許容可能と考える。

## 2) 試験成績について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

1199.32 及び 1199.34 試験における FVC の年間減少率は、表 21 のとおり、本剤群では -115 及び -114 mL/年、プラセボ群では -240 及び -207 mL/年であり、本剤群とプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は、125.26 [77.68, 172.84] 及び 93.73 [44.78, 142.68] mL/年であり、いずれの試験においても統計学的に有意な差 ( $p < 0.001$ 、約 50% の FVC の年間減少率の抑制) が一貫して示された。

IPF 患者を対象とした他の臨床試験では、FVC の年間減少率は、約 200 mL/年と報告されており (Ley B et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 183: 431-440, 2011)、健康高齢者における FVC の年間減少率 (30~40 mL/年) (Knudson RJ et al. *Am Rev Respir Dis.* 113: 587-600, 1976) と比較して、IPF 患者では肺機能の低下が加速していること、また、投与後 6~12 ヶ月間で 5% 又は 10% 以下の %FVC の絶対減少量を示した患者では生存期間がより延長していること (du Bois RM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 184: 459-466, 2011、du Bois RM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 184: 1382-1389, 2011、Collard HR et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 168: 538-542, 2003、Zappala CJ et al. *Eur Respir J.* 35: 830-835, 2010、Flaherty KR et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 168: 543-548, 2003、Richeldi L et al. *Thorax.* 67: 407-411, 2012、Schmidt SL et al. *Eur Respir J.* 38: 176-183, 2011、Schmidt SL et al. *Chest.* 145: 579-585, 2014) が報告されている。1199.32 及び 1199.34 試験において、治験薬投与前から投与 52 週時の %FVC の絶対減少量が 5% 以下及び 10% 以下の患者の割合 (FVC 反応率) について、プラセボ群に対する本剤群のオッズ比 [95%信頼区間] は、1199.32 試験では 1.85 [1.28, 2.66] 及び 1.91 [1.32, 2.79]、1199.34 試験では 1.79 [1.26, 2.55] 及び 1.29 [0.89, 1.86] であり、両試験ともにプラセボ群と比較して、本剤群で高い傾向が示された。以上より、両試験において、本剤投与により臨床的に意義のある FVC の年間減少率 (mL/年) の低下の抑制が示されたと考える。

なお、両試験で設定した副次評価項目の結果は、表 21 のとおりであり、Saint George's Respiratory Questionnaire (以下、「SGRQ」) 総スコア<sup>27</sup>変化量及び初回急性増悪<sup>28</sup>までの時間については 1199.32 試験では本剤群とプラセボとの差は認められなかったものの、1199.34 試験では本剤群がプラセボ群を上回っており、死亡率については両試験でプラセボ群に比べて本剤群で低い傾向が認められた。

以上より、本剤投与により、IPF 患者の予後改善に寄与し得る、臨床的に意義のある病態の進行抑制効果が示されたと考える。

<sup>27</sup> QOL 評価指標。症状、活動性及び影響の 3 つの領域からなり、全質問からの総スコアより算出される。総スコアは 0 (完全な健康) から 100 (起こり得る最悪の状態) の範囲を取る。

<sup>28</sup> 1199.32 試験及び 1199.34 試験における IPF の急性増悪は、以下の全てを満たす有害事象と定義された。① 30 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、気胸又は胸水 (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感染症、左心不全、肺塞栓症、原因の特定可能な急性肺障害を除外できる。

表 21 1199.32 及び 1199.34 試験における全体集団の結果 (FAS、OC)

|                                    | 1199.32 試験              |                         |                                       | 1199.34 試験              |                         |                                      |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                    | 本剤群                     | プラセボ群                   | プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]<br>p 値          | 本剤群                     | プラセボ群                   | プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]<br>p 値         |
| FVC の年間減少率<br>(mL/年) <sup>a)</sup> | -114.65<br>±15.33 (309) | -239.91<br>±18.71 (204) | 125.26<br>[77.68, 172.84]<br>P<0.0001 | -113.59<br>±15.73 (329) | -207.32<br>±19.31 (219) | 93.73<br>[44.78, 142.68]<br>P=0.0002 |
| SGRQ 総スコアの<br>変化量 <sup>b)</sup>    | 4.34 ± 0.80<br>(289)    | 4.39 ± 0.96<br>(200)    | -0.05<br>[-2.50, 2.40]                | 2.80 ± 0.73<br>(320)    | 5.48 ± 0.89<br>(213)    | -2.69<br>[-4.95, -0.43]              |
| 急性増悪例の割合                           | 6.1%<br>(19/309 例)      | 5.4%<br>(11/204 例)      | 1.15 <sup>c)</sup><br>[0.54, 2.42]    | 3.6%<br>(12/329 例)      | 9.6%<br>(21/219 例)      | 0.38 <sup>c)</sup><br>[0.19, 0.77]   |
| 死亡率                                | 4.2%<br>(13/309 例)      | 6.4%<br>(13/204 例)      | 0.63 <sup>d)</sup><br>[0.29, 1.36]    | 6.7%<br>(22/329 例)      | 9.1%<br>(20/219 例)      | 0.74 <sup>d)</sup><br>[0.40, 1.35]   |
| FVC 反応率<br>(5%以下)                  | 52.8%<br>(163/309 例)    | 38.2%<br>(78/204 例)     | 1.85 <sup>e)</sup><br>[1.28, 2.66]    | 53.2%<br>(175/329 例)    | 39.3%<br>(86/219 例)     | 1.79 <sup>e)</sup><br>[1.26, 2.55]   |
| FVC 反応率<br>(10%以下)                 | 70.6%<br>(218/309 例)    | 56.9%<br>(116/204 例)    | 1.91 <sup>e)</sup><br>[1.32, 2.79]    | 69.6%<br>(229/329 例)    | 63.9%<br>(140/219 例)    | 1.29 <sup>e)</sup><br>[0.89, 1.86]   |

最小二乗平均±標準誤差 (例数) 又は% (例数)

a) 投与群、性別、年齢、身長を固定効果、切片と時期 (数値変数) を変量効果とした線形混合効果モデル

b) 投与群、時期 (Visit)、投与群と時期 (Visit) の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時期 (Visit) の交互作用を固定効果、切片を変量効果とし、被験者内で compound symmetry 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

c) 初回急性増悪までの時間に対する、投与群、性別、年齢及び身長を説明変数とした Cox 回帰モデル

d) 投与群、性別、年齢及び身長を説明変数とした Cox 回帰モデル

e) 投与群、性別、年齢、身長及びベースラインの%FVC を説明変数としたロジスティック回帰モデル

機構は、以下のように考える。

1199.32 及び 1199.34 試験ともに、FVC の年間減少率 (mL/年) について、プラセボに対する本剤の優越性が検証されたこと、臨床的に一定の意義があると報告されている FVC 反応率 (%FVC の 5%及び 10%以下の減少を示した患者の割合) は、プラセボ群と比較して本剤群で高いことを踏まえると、IPF 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

また、1199.32 及び 1199.34 試験の試験計画を踏まえると、結果解釈について留意する必要があるものの、表 21 のとおり、初回急性増悪までの時間については、1199.32 試験ではプラセボ群に対する 150 mg BID 群のハザード比 [95%信頼区間]が 1.15 [0.54, 2.42]であり、プラセボ群と同程度であったが、1199.34 試験ではプラセボ群に対する 150 mg BID 群のハザード比 [95%信頼区間]が 0.38 [0.19, 0.77]、海外第 II 相試験の 1199.30 試験ではプラセボ群に対する 150 mg BID 群のハザード比 [95%信頼区間]が 0.158 [0.035, 0.711]であり、本剤群においてプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、死亡率については、1199.30 試験 (同ハザード比 [95%信頼区間] 0.732 [0.271, 1.977]) を含め、いずれの試験においても本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められており、IPF 患者の生命予後に対して影響すると考えられる初回急性増悪<sup>29</sup>までの時間及び死亡率の結果は、主要評価項目の結果を補足するものと考ええる。なお、当該試験成績より生命予後に対する本剤の影響を結論付けることは困難であるため、IPF 患者における本剤投与時の生命予後に関する知見については、引き続き情報収集すべき課題と考える。

### 3) 日本人部分集団における有効性

申請者は、日本人 IPF 患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

1199.32 及び 1199.34 試験における全体集団及び日本人部分集団における主な評価項目の結果は表 21 及び表 22 のとおりであり、いずれの試験においても両集団の結果は類似していた。

<sup>29</sup> 1199.30 試験における IPF の急性増悪は、以下の全てを満たす有害事象と定義された。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、気胸又は胸水 (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感染症、左心不全、肺塞栓症、原因の特定可能な急性肺障害を除外できる、④前回の来院以降、動脈血酸素分圧/吸入気酸素濃度 (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) が 225 未満又は PaO<sub>2</sub> の 10 mmHg 以上の減少。

表 22 1199.32 及び 1199.34 試験における日本人部分集団の結果 (FAS、OC)

|                                 | 1199.32 試験              |                         |                                     | 1199.34 試験              |                         |                                     |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|
|                                 | 本剤群                     | プラセボ群                   | プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]               | 本剤群                     | プラセボ群                   | プラセボ群との差<br>[95%信頼区間]               |
| FVC の年間減少率 (mL/年) <sup>a)</sup> | -142.20±45.81<br>(35 例) | -282.81±55.99<br>(20 例) | 140.61<br>[-6.14, 287.35]           | -137.60±45.09<br>(41 例) | -254.02±53.62<br>(30 例) | 116.43<br>[-23.21, 256.06]          |
| SGRQ 総スコア<br>の変化量 <sup>b)</sup> | 6.63±2.45<br>(32 例)     | 10.28±3.16<br>(20 例)    | -3.64<br>[-11.57, 4.28]             | 5.25±1.87<br>(41 例)     | 9.50±2.20<br>(30 例)     | -4.25<br>[-9.97, 1.47]              |
| 急性増悪例の割合                        | 8.6%<br>(3/35 例)        | 10.0%<br>(2/20 例)       | 0.86 <sup>c)</sup><br>[0.13, 5.54]  | 0%<br>(0/41 例)          | 13.3%<br>(4/30 例)       | —                                   |
| 死亡率                             | 8.6%<br>(3/35 例)        | 15.0%<br>(3/20 例)       | 0.66 <sup>d)</sup><br>[0.13, 3.38]  | 2.4%<br>(1/41 例)        | 6.7%<br>(2/30 例)        | 0.43 <sup>d)</sup><br>[0.04, 5.03]  |
| FVC 反応率<br>(5%以下)               | 48.6%<br>(17/35 例)      | 40.0%<br>(8/20 例)       | 2.81 <sup>e)</sup><br>[0.74, 10.71] | 61.0%<br>(25/41 例)      | 23.3%<br>(7/30 例)       | 5.60 <sup>e)</sup><br>[1.80, 17.41] |
| FVC 反応率<br>(10%以下)              | 62.9%<br>(22/35 例)      | 60.0%<br>(12/20 例)      | 3.11 <sup>e)</sup><br>[0.68, 14.19] | 75.6%<br>(31/41 例)      | 60.0%<br>(18/30 例)      | 1.75 <sup>e)</sup><br>[0.56, 5.44]  |

最小二乗平均±標準誤差 (例数) 又は% (例数)

a) 投与群、性別、年齢、身長を固定効果、切片と時期 (数値変数) を変量効果とした線形混合効果モデル

b) 投与群、時期 (Visit)、投与群と時期 (Visit) の交互作用、ベースライン値、ベースライン値と時期 (Visit) の交互作用を固定効果、切片を変量効果とし、被験者内で compound symmetry 共分散構造を仮定した反復測定混合モデル

c) 初回急性増悪までの時間に対する、投与群、性別、年齢及び身長を説明変数とした Cox 回帰モデル

d) 投与群、性別、年齢及び身長を説明変数とした Cox 回帰モデル

e) 投与群、性別、年齢、身長及びベースラインの%FVC を説明変数としたロジスティック回帰モデル

なお、両試験の併合データにおける全体集団と日本人部分集団の患者背景の比較では、平均体重 (全体集団: 79.0 kg、日本人部分集団: 63.8 kg)、喫煙歴 (喫煙歴なしの割合、全体集団: 27.9%、日本人部分集団: 15.9%) に差異がみられ、ベースラインの FVC は全体集団に比べて日本人部分集団で低かった (全体集団<プラセボ群: 2727.7±810.2 mL、本剤群: 2713.5±757.0 mL>、日本人部分集団<プラセボ群: 2494.5±741.1 mL、本剤群: 2421.6±672.1 mL>) が、体重、喫煙歴及びベースラインの FVC 別の各部分集団解析結果は表 23 のとおりであり、各集団間で明らかな相違は認められず、これらの因子の相違が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

以上より、国際共同第Ⅲ相試験の成績に基づき、日本人 IPF 患者における有効性を評価することは可能と考える。

表 23 1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおける FVC の年間減少率 (mL/年) の部分集団解析

|               |         | 本剤群           | プラセボ群         | プラセボ群との差[95%信頼区間]      |
|---------------|---------|---------------|---------------|------------------------|
| 体重            | 65kg 以上 | -131.20 (512) | -246.40(347)  | 115.20 [77.11, 153.29] |
|               | 65kg 未満 | -102.37 (126) | -194.54 (76)  | 92.17 [17.85, 166.50]  |
| 喫煙歴           | なし      | -134.55 (174) | -224.35 (122) | 89.80 [32.82, 146.77]  |
|               | あり      | -105.41 (464) | -223.61 (301) | 118.20 [76.22, 160.18] |
| ベースライン<br>FVC | 70%超    | -91.32 (431)  | -200.36 (269) | 109.04[68.16, 149.91]  |
|               | 70%以下   | -133.16 (207) | -242.20 (154) | 113.48 [51.25, 175.71] |

平均値 (例数)

a) 投与群、性別、年齢、身長を固定効果、切片と時期 (数値変数) を変量効果とした線形混合効果モデル

機構は、いずれの試験においても全体集団と日本人部分集団の成績は類似していたこと、全体集団と日本人部分集団で差異が認められた患者背景因子別の各部分集団解析の結果は全体集団の主要解析結果とおおむね同様であったことから、日本人 IPF 患者においても全体集団と同様に本剤の有効性が期待できると考える。

### (3) 安全性について

申請者は、IPF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 2 試験（1199.32 及び 1199.34 試験）を併合したデータに基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおける有害事象の発現状況は、表 24 のとおりであった。認められた有害事象のうち、プラセボ群よりも本剤群で高率の有害事象は、下痢（本剤群 62.4%＜398 例/638 例＞、プラセボ群 18.4%＜78 例/423 例＞、以下同順）、悪心（24.5%＜156 例＞、6.6%＜28 例＞）、嘔吐（11.6%＜74 例＞、2.6%＜11 例＞）、腹痛（8.8%＜56 例＞、2.4%＜10 例＞）及び上腹部痛（6.4%＜41 例＞、3.5%＜15 例＞）のほか、体重減少（9.7%＜62 例＞、3.5%＜15 例＞）及び食欲減退（10.7%＜68 例＞、5.7%＜24 例＞）等であった。

死亡に至った有害事象は本剤群 37 例（5.8%）、プラセボ群 31 例（7.3%）に認められ、死亡に至った有害事象のうち、器官別大分類（以下、「SOC」）別で最も多く報告された有害事象は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（本剤群 23 例＜3.6%＞、プラセボ群 22 例＜5.2%＞、以下同順）であり、本剤群で 2 例以上の発現が認められた死因（基本語＜以下、「PT」＞）の内訳は、IPF（18 例、16 例）、呼吸不全（2 例、2 例）、肺炎（5 例、2 例）、肺の悪性新生物（2 例、0 例）、心筋梗塞（2 例、1 例）であった。本剤群よりプラセボ群で高い発現率が認められた事象（PT）は、IPF（18 例、16 例）及び呼吸不全（2 例、2 例）であった。死亡に至った「良性、悪性および詳細不明の新生物」（SOC）は本剤群 5 例（肺の悪性新生物/遠隔転移を伴う新生物、肺の悪性新生物、B 細胞性リンパ腫、緑色腫、非小細胞肺癌各 1 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。疫学データを用いたデータベース研究によると、悪性腫瘍、特に肺癌の発現割合は IPF 患者では顕著に高いことが報告されており（Jeune L I et al. *Respir Med.* 101: 2534-2540, 2007、Hubbard R et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 161: 5-8, 2000）、肺癌の自然歴を考慮すると本剤群において観察された肺癌 3 例は、無作為化の時点で潜在していた可能性が高く、本剤の作用機序からも本剤が腫瘍増殖を促進することは否定的と考える。他の死亡要因に関しては、投与群間に不均衡は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 30.4%（194 例）、プラセボ群 30.0%（127 例）であり、本剤群とプラセボ群で大きな差は認められなかった。SOC では、「胃腸障害」（本剤群 3.0%＜19 例＞、プラセボ群 1.7%＜7 例＞、以下同順）、「臨床検査」（1.3%＜8 例＞、0.5%＜2 例＞）、「肝胆道系障害」（1.1%＜7 例＞、0.2%＜1 例＞）及び「筋骨格系および結合組織障害」（1.3%＜8 例＞、0.9%＜4 例＞）の発現割合が、プラセボ群よりも本剤群で高かった。本剤群で 2%以上の発現が認められた事象は PT では、IPF（6.6%＜42 例＞、9.2%＜39 例＞）、肺炎（3.6%＜23 例＞、3.8%＜16 例＞）であり、気管支炎（1.3%＜8 例＞、0.5%＜2 例＞）及び心筋梗塞（1.1%＜7 例＞、0.5%＜2 例＞）の発現割合が本剤群でやや高く認められた。

中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群 19.3%（123 例）、プラセボ群 13.0%（55 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められた。本剤群の発現割合がプラセボ群よりも 1%以上高かった有害事象は、SOC では、「胃腸障害」（本剤群 7.4%＜47 例＞、プラセボ群 1.2%＜5 例＞、以下同順）及び「臨床検査」（2.8%＜18 例＞、0.5%＜2 例＞）であった。

減量に至った有害事象（減量前投与量の再投与なし）の発現割合は、本剤群 15.8%（101 例）、プラセボ群 0.5%（2 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。SOC では、「胃腸障害」（本剤群 12.9%＜82 例＞、プラセボ群 0%、以下同順）の発現割合が本剤群で最も高く、「臨床検査」（1.9%＜12 例＞、0.5%＜2 例＞）、「肝胆道系障害」（0.9%＜6 例＞、0%）、「代謝および栄養障害」（0.8%＜5 例

＞、0%)の発現割合が本剤群で高い傾向が認められた。PTでは、「下痢」(10.7%＜68例＞、0%)の発現割合が最も高かった。

また、本剤群で認められた主な有害事象及び重篤な有害事象の発現時期は、ほとんどの事象で投与開始から90日までの発現割合が最も高く、IPF、急性腎不全等の一部の事象では発現時期によらず発現割合に大きな違いが認められなかったが、プラセボ群の発現割合も同様の推移であったことから、本剤投与が長期化することにより発現リスクが上昇する可能性は示唆されなかった。

また申請者は、日本人部分集団の安全性について、以下のように説明している。

1199.32及び1199.34試験の併合データにおける日本人部分集団の有害事象の発現状況は、表24のとおりであり、全体集団と比較して有害事象の発現割合は同程度であった。日本人部分集団で認められた事象は、全体集団と大きくは異ならなかったものの、日本人部分集団の本剤群では、肝酵素上昇(15.8%＜12/76例＞)及び肝機能異常(18.4%＜14/76例＞)の発現割合が、全体集団の本剤群(3.3%＜21/638例＞及び2.7%＜17/638例＞)よりも高く、下痢(75.0%＜57/76例＞)、便秘13.2%＜10/76例＞)、鼻咽頭炎(35.5%＜27/76例＞)の発現割合も全体集団と比較してやや高い傾向が認められた。また、部分集団解析の結果は表25のとおりであり、女性、アジア人、低体重(65 kg未満)の患者において、消化器及び肝酵素値上昇に関連する事象の本剤群の発現割合が高い傾向が認められた。しかしながら、AST又はALTの増加(基準値上限の3倍以上)の発現割合は、本剤群の日本人部分集団(6.6%＜5/76例＞)と全体集団(5.0%＜32/638例＞)で同程度であったこと、各部分集団解析における発現割合の差も大きなものではなかったこと、発現した事象の重症度の多くは中等度以下であったこと、鼻咽頭炎については日本人部分集団のプラセボ群の発現割合と同程度であったことから、臨床上問題となる差異ではないと考えた。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、減量に至った有害事象の発現割合は、全体集団と比較して大きな相違は認められなかった。中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で日本人部分集団の方が高い傾向が認められ、日本人部分集団で発現割合の高い事象は食欲減退(5.3%＜4/19例＞)であった。



表 24 1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおける有害事象の発現状況

|                            | 全体集団           |                  | 日本人部分集団       |                 |
|----------------------------|----------------|------------------|---------------|-----------------|
|                            | 本剤群<br>(638 例) | プラセボ群<br>(423 例) | 本剤群<br>(76 例) | プラセボ群<br>(50 例) |
| 有害事象                       | 609 (95.5)     | 379 (89.6)       | 75 (98.7)     | 47 (94.0)       |
| 死亡に至った有害事象                 | 37 (5.8)       | 31 (7.3)         | 1 (1.3)       | 3 (6.0)         |
| 重篤な有害事象                    | 194 (30.4)     | 127 (30.0)       | 33 (43.4)     | 21 (42.0)       |
| 中止に至った有害事象                 | 123 (19.3)     | 55 (13.0)        | 19 (25.0)     | 9 (18.0)        |
| 減量に至った有害事象                 | 101 (15.8)     | 2 (0.5)          | 10 (13.2)     | 0               |
| 副作用                        | 455 (71.3)     | 120 (28.4)       | 66 (86.8)     | 18 (36.0)       |
| いずれかの群で 10%以上の発現が認められた有害事象 |                |                  |               |                 |
| 下痢                         | 398 (62.4)     | 78 (18.4)        | 57 (75.0)     | 9 (18.0)        |
| 悪心                         | 156 (24.5)     | 28 (6.6)         | 15 (19.7)     | 0               |
| 鼻咽頭炎                       | 87 (13.6)      | 68 (16.1)        | 27 (35.5)     | 19 (38.0)       |
| 咳嗽                         | 85 (13.3)      | 57 (13.5)        | 2 (2.6)       | 1 (2.0)         |
| 嘔吐                         | 74 (11.6)      | 11 (2.6)         | 10 (13.2)     | 0               |
| 食欲減退                       | 68 (10.7)      | 24 (5.7)         | 14 (18.4)     | 4 (8.0)         |
| 気管支炎                       | 67 (10.5)      | 45 (10.6)        | 11 (14.5)     | 7 (14.0)        |
| IPF                        | 64 (10.0)      | 61 (14.4)        | 10 (13.2)     | 13 (26.0)       |
| 体重減少                       | 62 (9.7)       | 15 (3.5)         | 11 (14.5)     | 3 (6.0)         |
| 呼吸困難                       | 49 (7.7)       | 48 (11.3)        | 0             | 1 (2.0)         |
| 便秘                         | 38 (6.0)       | 17 (4.0)         | 10 (13.2)     | 2 (4.0)         |
| 背部痛                        | 37 (5.8)       | 29 (6.9)         | 3 (3.9)       | 5 (10.0)        |
| 肝機能異常                      | 17 (2.7)       | 1 (0.2)          | 14 (18.4)     | 1 (2.0)         |
| 肝酵素上昇                      | 21 (3.3)       | 2 (0.5)          | 12 (15.8)     | 2 (4.0)         |
| 腹部不快感                      | 15 (2.4)       | 8 (1.9)          | 3 (3.9)       | 6 (12.0)        |
| 糖尿病                        | 4 (0.6)        | 12 (2.8)         | 2 (2.6)       | 7 (14.0)        |

例数 (%)

表 25 1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおける主な有害事象の部分集団解析

|         | 男性             |                  | 女性             |                 | 白人             |                  | アジア人           |                  | 65 kg 未満       |                 | 65 kg 以上       |                  |
|---------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------------|------------------|
|         | 本剤群<br>(507 例) | プラセボ群<br>(334 例) | 本剤群<br>(131 例) | プラセボ群<br>(89 例) | 本剤群<br>(360 例) | プラセボ群<br>(248 例) | 本剤群<br>(194 例) | プラセボ群<br>(128 例) | 本剤群<br>(126 例) | プラセボ群<br>(76 例) | 本剤群<br>(512 例) | プラセボ群<br>(347 例) |
| 下痢      | 61.9%          | 16.5%            | 64.1%          | 25.8%           | 63.6%          | 20.6%            | 56.2%          | 15.6%            | 59.5%          | 18.4%           | 63.1%          | 18.4%            |
| 悪心      | 20.7%          | 6.0%             | 38.9%          | 9.0%            | 26.9%          | 9.3%             | 18.0%          | 1.6%             | 24.6%          | 3.9%            | 24.4%          | 7.2%             |
| 嘔吐      | 7.1%           | 2.4%             | 29.0%          | 3.4%            | 13.9%          | 2.4%             | 8.2%           | 3.1%             | 19.8%          | 3.9%            | 9.6%           | 2.3%             |
| 体重減少    | 9.5%           | 3.0%             | 10.7%          | 5.6%            | 8.9%           | 4.0%             | 7.7%           | 3.1%             | 13.5%          | 5.3%            | 8.8%           | 3.2%             |
| 食欲減退    | 9.3%           | 6.9%             | 16.0%          | 1.1%            | 9.7%           | 4.8%             | 12.4%          | 7.8%             | 15.1%          | 3.9%            | 9.6%           | 6.1%             |
| 脱水      | 0.6%           | 0.3%             | 1.5%           | 0%              | 1.1%           | 0.4%             | 0.5%           | 0%               | 0.8%           | 0%              | 0.8%           | 0.3%             |
| 腹痛      | 7.3%           | 2.7%             | 14.5%          | 1.1%            | 8.3%           | 1.6%             | 4.1%           | 1.6%             | 8.7%           | 1.3%            | 8.8%           | 2.6%             |
| ALT 増加  | 2.2%           | 0.3%             | 6.9%           | 0%              | 1.9%           | 0%               | 4.1%           | 0.8%             | 5.6%           | 1.3%            | 2.5%           | 0%               |
| AST 増加  | 1.6%           | 0.3%             | 6.1%           | 0%              | 1.4%           | 0%               | 3.1%           | 0.8%             | 4.8%           | 1.3%            | 2.0%           | 0%               |
| γ-GT 増加 | 3.4%           | 1.8%             | 5.3%           | 0%              | 2.8%           | 1.2%             | 4.1%           | 1.6%             | 3.2%           | 1.3%            | 3.9%           | 1.4%             |
| 肝酵素上昇   | 3.2%           | 0.3%             | 3.8%           | 1.1%            | 2.2%           | 0%               | 6.7%           | 1.6%             | 5.6%           | 0%              | 2.7%           | 0.6%             |
| 肝機能異常   | 2.4%           | 0.3%             | 3.8%           | 0%              | 0.3%           | 0%               | 8.2%           | 0.8%             | 7.1%           | 1.3%            | 1.6%           | 0%               |

%

機構は、本剤の臨床試験において認められた有害事象、本剤の薬理作用等を踏まえて、以下に示す事象について、主に検討を行った。

## 1) 消化器関連事象

申請者は、消化器関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

血管内皮細胞増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）阻害薬によって誘発される、ヒト及び動物における消化器障害の発現機序については明らかではないが、ラットを用いた安全性薬理試験において 30 mg/kg 以上で消化管輸送能に影響が認められ、血小板由来増殖因子受容体（以下、「PDGFR」） $\alpha$  を阻害することにより消化管輸送能に対する影響が認められた可能性が考えられる。

1199.32 及び 1199.34 試験において本剤 150 mg 1 日 2 回投与時に消化器関連事象として、下痢、悪心、嘔吐、体重減少、食欲減退及び脱水等が本剤群ではプラセボ群より高率に認められた。1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおけるこれらの有害事象の重症度別の発現割合は表 26 のとおり、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、体重減少（1 例、本剤群）の転帰は未回復であったものの、ほとんどの事象の転帰は、回復又は軽快であった。認められた事象のうち、重篤な事象は限られていた（下痢＜本剤群 2 例、プラセボ群 1 例、以下同順＞、嘔吐＜1 例、0 例＞、体重減少＜1 例、0 例＞、食欲減退＜1 例、1 例＞）。日本人部分集団における発現割合は、下痢（本剤群 75.0%＜57/76 例＞、プラセボ群 18.0%＜9/50 例＞、以下同順）、悪心（19.7%＜15 例＞、0%）、嘔吐（13.2%＜10 例＞、0%）、体重減少（14.5%＜11 例＞、6.0%＜3 例＞）、食欲減退（18.4%＜14 例＞、8.0%＜4 例＞）及び脱水（14.5%＜11 例＞、0%）であり、プラセボ群と比較して、本剤群で高い発現割合が認められたが、重度及び重篤な事象は認められなかった。

1199.30 試験において認められた消化器関連事象の発現割合は、本剤 50 mg QD 群 38.4%（33/86 例）、50 mg BID 群 36.0%（31/86 例）、100 mg BID 群 57.0%（49/86 例）、150 mg BID 群 74.1%（63/85 例）、プラセボ群 31.8%（27/85 例）であり、用量の増加に伴い発現割合の増加が認められた。また、治験薬に対して不耐容の場合に減量・休薬が設定<sup>30</sup>された国際共同第Ⅲ相試験（1199.32 及び 1199.34 試験）において減量に至った有害事象が認められた本剤群 101 例のうち、下痢 68 例、悪心 11 例、嘔吐 7 例、体重減少、食欲減退各 4 例及び脱水が 1 例に認められ、消化器関連事象は、減量に至った主な有害事象の一つであった。なお、投与中止に至った有害事象は、下痢 28 例、悪心 13 例、嘔吐 5 例、体重減少 6 例、食欲減退 9 例及び脱水 2 例に認められ、ほとんどの事象は対症療法又は本剤の休薬・減量により管理可能であった。

表 26 1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおける消化器関連事象の発現割合

|      |     | 本剤群<br>(638 例) | プラセボ群<br>(423 例) |
|------|-----|----------------|------------------|
| 下痢   | 軽度  | 226 (35.4)     | 60 (14.2)        |
|      | 中等度 | 150 (23.5)     | 16 (3.8)         |
|      | 重度  | 21 (3.3)       | 2 (0.5)          |
| 悪心   | 軽度  | 116 (18.2)     | 26 (6.1)         |
|      | 中等度 | 38 (6.0)       | 2 (0.5)          |
|      | 重度  | 2 (0.3)        | 0 (0)            |
| 嘔吐   | 軽度  | 49 (7.7)       | 9 (2.1)          |
|      | 中等度 | 21 (3.3)       | 2 (0.5)          |
|      | 重度  | 4 (0.6)        | 0 (0)            |
| 体重減少 | 軽度  | 39 (6.1)       | 8 (1.9)          |
|      | 中等度 | 22 (3.4)       | 7 (1.7)          |
|      | 重度  | 1 (0.2)        | 0 (0)            |
| 食欲減退 | 軽度  | 47 (7.4)       | 20 (4.7)         |
|      | 中等度 | 21 (3.3)       | 3 (0.7)          |
|      | 重度  | 0 (0)          | 1 (0.2)          |
| 脱水   | 軽度  | 3 (0.5)        | 0 (0)            |
|      | 中等度 | 1 (0.2)        | 0 (0)            |
|      | 重度  | 1 (0.2)        | 1 (0.2)          |

例数 (%)

<sup>30</sup> 休薬を必要とした有害事象が治験責任（担当）医師により治験薬と関連があると評価された場合、最大 4 週間まで休薬可能であり、休薬後には治験薬 100 mg BID で投与再開することが推奨され、減量により忍容性が良好な場合には、4 週間以内に再び治験薬 150 mg BID に変更可能と設定された。有害事象が治験責任（担当）医師により治験薬と関連がないと評価された場合又は急性増悪により休薬された場合には、最大 8 週間まで休薬可能であり、投与再開時には休薬前と同用量で投与を再開することと設定された。

以上より、消化器関連事象の発現時の対応として、これらの有害事象発現時には適切な処置を行い、減量・休薬又は中止を検討すること、症状が軽快し、投与を再開する際には 100 mg BID の開始を考慮することにより、管理可能と考える。

機構は、本剤投与による消化器関連事象について、臨床試験では重篤例は少なく、多くの症例では減量・休薬又は投与中止により、管理可能と考える。しかし、これらの事象は減量・休薬又は投与中止の主要な要因の一つであり、本剤の投与継続の可否に影響すること、日本人患者では外国人患者より発現割合が高い傾向が認められたことから、注意が必要であると考え。また、臨床試験における減量・休薬基準並びに対処法を適切に情報提供するとともに、使用実態下における発現状況等について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

## 2) 肝酵素値及び血清ビリルビン値上昇

申請者は、肝酵素値及び血清ビリルビン値の上昇について、以下のように説明している。

1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおいて、肝酵素値の上昇<sup>31</sup>及び肝臓関連臨床検査（MedDRA SMQ）はプラセボ群（2.6%＜11/423 例＞及び 2.8%＜12 例＞）より本剤群（13.6%＜87/638 例＞及び 14.9%＜95 例＞）で高率にみられた。認められた主な事象（PT）は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 $\gamma$ -GT」）増加（本剤群 3.8%＜24 例＞、プラセボ群 1.4%＜6 例＞、以下同順）、肝酵素上昇（3.3%＜21 例＞、0.5%＜2 例＞）、ALT 増加（3.1%＜20 例＞、0.2%＜1 例＞）、肝機能異常（2.7%＜17 例＞、0.2%＜1 例＞）、AST 増加（2.5%＜16 例＞、0.2%＜1 例＞）及び血中ビリルビン増加（1.3%＜8 例＞、0.2%＜1 例＞）であり、本剤群で高率にみられた。重篤な肝酵素値の上昇は、本剤群 0.6%（4 例）、プラセボ群 0.2%（1 例）に認められ、重篤な肝臓関連臨床検査（MedDRA SMQ）は、本剤群 0.6%（4 例）、プラセボ群 0.2%（1 例）に認められた。

臨床検査値について、ALT、AST、 $\gamma$ -GT、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンが治験薬投与前に施設基準範囲内で、投与期間中に基準範囲を超えた患者割合は、本剤群 27.3%（169/620 例）、21.4%（134/625 例）、39.2%（225/574 例）、15.3%（94/615 例）及び 7.7%（48/621 例）、プラセボ群 7.2%（30/416 例）、5.3%（22/418 例）、10.4%（40/386 例）、6.8%（28/412 例）及び 5.3%（22/413 例）であり、本剤群で高かった。また、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上及び 5 倍以上を示した患者割合は、本剤群 5.0%（32/638 例）及び 2.2%（14/638 例）、プラセボ群 0.7%（3/423 例）及び 0.2%（1/423 例）、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上を示した患者割合は、本剤群 0.5%（3/638 例）、プラセボ群 0.5%（2/423 例）であった。

日本人部分集団では、肝酵素値の上昇（本剤群 39.5%＜30/76 例＞、プラセボ群 8.0%＜4/50 例＞、以下同順）、肝臓関連臨床検査（SMQ）（39.5%＜30 例＞、8.0%＜4 例＞）であり、本剤群で高率にみられた。認められた主な事象（PT）は、肝機能異常（18.4%＜14/76 例＞、2.0%＜1/50 例＞）、肝酵素上昇（15.8%＜12 例＞、4.0%＜2 例＞）、肝機能検査異常（2.6%＜2 例＞、0%）、 $\gamma$ -GT 増加（1.3%＜1 例＞、2.0%＜1 例＞）、ALT 増加（1.3%＜1 例＞、0%）、血中ビリルビン増加（1.3%＜1 例＞、0%）であり、プラセボ群よりも本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められた。本剤群の肝機能異常及び肝酵素上昇の発現割合は、全体集団と比較して日本人部分集団で高い発現割合を示したが、AST 又は ALT の増加（基準値上限の 3 倍以上）が報告された患者割合は、本剤群の日本人部分集団（6.6%＜5 例＞）と全体

<sup>31</sup>肝臓関連臨床検査（MedDRA SMQ）から選択された PT。

集団（5.0%＜32 例＞）で同程度であったこと、発現した事象の多くは中等度以下であったことから、臨床問題となる差ではないと考える。

1199.30 試験において認められた肝酵素上昇の発現割合は、本剤 50 mg QD 群 1.2%（1/86 例）、50 mg BID 群 2.3%（2/86 例）、100 mg BID 群 0%、150 mg BID 群 4.7%（4/85 例）、プラセボ群 1.2%（1/85 例）であり、また、肝胆道系障害（SOC）の発現割合は、本剤 50 mg QD 群 0%、50 mg BID 群 1.2%（1/86 例）、100 mg BID 群 1.2%（1/86 例）、150 mg BID 群 7.1%（6/85 例）、プラセボ群 3.5%（3/85 例）であり、用量増加に伴い発現割合が増加する傾向が認められた。また、治験薬の減量・休薬が設定<sup>32</sup>された国際共同第Ⅲ相試験（1199.32 及び 1199.34 試験）において減量に至った有害事象が認められた本剤群の 101 例のうち、肝胆道系障害が 6 例、肝酵素上昇が 2 例、ALT 増加が 1 例に認められ、減量に至った有害事象の主な事象の一つであった。なお、投与中止に至った有害事象は、肝胆道系障害 7 例、ALT 増加 4 例、 $\gamma$ -GT 増加 1 例、AST 増加 3 例、血中ビリルビン増加 3 例、肝酵素上昇 3 例に認められた。

以上より、臨床試験における減量・休薬基準を踏まえ、本剤投与開始前及び投与開始後は定期的に肝機能検査を行うこと、肝機能検査値の異常が認められた場合は、減量、休薬又は中止すること、肝機能検査値が回復した後、100 mg BID 投与に減量して投与を開始すること等により管理可能であると考え。また、臨床試験では ALT、AST 又はビリルビンが基準値の上限の 1.5 倍以上の患者は対象から除外されており、本剤の有効性及び安全性の検討はされていないことから、肝機能障害がある患者には慎重に投与すること等を注意喚起する予定である。

機構は、肝機能検査値の上昇について、臨床試験では重篤例は少なく、減量・休薬又は投与中止により重篤な事象に至った症例は認められていないものの、肝機能検査値の上昇例に本剤を投与継続することにより重篤な肝機能障害の発現に至る可能性も考えられること、また、日本人患者での発現割合が外国人患者に比して高い傾向にあることから、定期的に肝機能検査を実施する必要があると考える。また、臨床試験における減量・休薬基準や対処法を適切に情報提供する等、早期発見による重症化の防止を図るための注意喚起をする必要があると考える。さらに、肝機能検査値の上昇は本剤の投与継続に影響すること、日本人患者では外国人患者より発現割合が高い傾向が認められていること、臨床試験において肝機能障害患者における安全性に関する情報は限られていることから、使用実態下における発現状況等について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

### 3) 血栓塞栓症

申請者は、血栓塞栓症の発現状況について、以下のように説明している。

本剤と同様に血管新生阻害作用を有するスニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、及び VEGF に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ（遺伝子組換え）では、癌患者を対象とした臨床試験において血栓塞栓関連事象の発現が認められている。VEGFR を介した細胞内シグナル伝達阻害作用により、血液凝固カスケードの活性化の予防に寄与する静止期の内皮細胞のアポトーシスが誘導さ

<sup>32</sup> ①AST 又は ALT が基準値上限の 3～5 倍まで上昇し、重症肝疾患の徴候がみられない場合：個々の患者の状態により、100 mg BID に減量、又は休薬し、患者の状態により 100 mg 又は 150 mg BID で再開若しくは投与を中止する。②AST 又は ALT が基準値上限の 5～8 倍まで上昇し、重症肝疾患の徴候がみられない場合：休薬し、その後、患者の状態により本剤 100 mg BID へ減量して再開又は投与を中止する。③AST 又は ALT が基準値上限の 8 倍まで上昇又は重症肝疾患の徴候がある場合：投与を中止する。（重症肝疾患の特徴：疲労、悪心、嘔吐、右上腹部痛又は上腹部圧痛、発熱、湿疹、又は 5%を超える好酸球数増多を合併する場合。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える、又は INR が基準値上限の 1.5 倍を超える場合。）

れること (Taraseviciene-Stewart L et al. *FASEB J.* 15: 427-438, 2001) 等により、血液凝固が促進される可能性が示唆されている。

本剤の臨床試験では、心筋梗塞や脳卒中等の既往のある患者は除外された。1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおいて、血栓塞栓関連事象の発現割合は、本剤群 3.8% (24/638 例)、プラセボ群 2.4% (10/423 例) であり、多くは重篤な有害事象として報告された (本剤群 3.1% < 20 例>、プラセボ群 2.4% < 10 例>)。静脈血栓塞栓 (本剤群 1.1% < 7 例>、プラセボ群 1.2% < 5 例>) 及び重篤な静脈血栓塞栓 (本剤群 0.9% < 6 例>、プラセボ群 1.2% < 5 例>) の発現割合は、投与群間で同程度であった。死亡に至った事象は本剤群 1 例 (肺塞栓症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。一方、動脈血栓塞栓 (本剤群 2.5% < 15 例>、プラセボ群 0.7% < 3 例>) 及び重篤な動脈血栓塞栓 (本剤群 2.0% < 12 例>、プラセボ群 0.7% < 3 例>) は本剤群で高率に認められた。本剤群で主に発現の高かった事象は、心筋梗塞 (本剤群 1.1% < 7 例>、プラセボ群 0.5% < 2 例>) 及び急性心筋梗塞 (本剤群 0.5% < 3 例>、プラセボ群 0%) であった。本剤群で心筋梗塞がみられた患者 10 例中 9 例には、治験薬投与開始前において関連する疾患が認められていた。本剤群 2 例及びプラセボ群 1 例で死亡に至った心筋梗塞が認められ、本剤群の 2 例は治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

なお、虚血性心疾患の有害事象の発現割合は、投与群間で同程度であり (本剤群 4.2% < 27 例>、プラセボ群 4.0% < 17 例>)、本剤群での虚血性心疾患の発現 (心筋梗塞 1.18/100 人・年、急性心筋梗塞 0.50/100 人・年) は、IPF を対象とした代表的な観察研究コホートにおける発現 (21.7/1000 人・年) よりも低かった (Collard HR et al. *J Med Econ.* 15: 829-835, 2012)。

冠動脈疾患の既往のある患者等の心血管系リスクの高い患者に本剤を投与する場合は注意すること、血栓塞栓症がみられた場合は休薬又は中止することを注意喚起する予定である。

機構は、血栓塞栓症について、本剤の薬理作用、類似の作用機序を有する薬剤での発現状況を踏まえると、本剤投与により発現する可能性が考えられ、発現時には重篤な転帰に至る可能性があること、心筋梗塞の発現が本剤群でやや多い傾向が認められていることから、心疾患の既往のある患者等の心血管系リスクの高い患者に対して本剤を投与する場合は慎重に投与するよう注意喚起する必要があると考える。また、本剤投与時の血栓塞栓症の発現状況について引き続き注視していくとともに、長期投与時や心血管系の合併例における発現リスクも含め、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

#### 4) 出血

申請者は、出血に関連する有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

本剤と同様に VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤 (ベバシズマブ (遺伝子組換え)、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩等) では出血リスクの上昇が知られており、VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害することにより血小板と内皮細胞の恒常性が破綻することにより発現すると考えられている (Verheul HMW et al. *Nat Rev Cancer.* 7: 475-485, 2007)。

本剤の臨床試験においては、出血リスクのある患者は除外された。1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおいて、本剤群の出血事象の発現割合はプラセボ群に比べて高かった (本剤群 10.3% < 66/638 例>、プラセボ群 7.8% < 33/423 例>)。本剤群で発現割合が高かった主な事象は、非重篤な鼻出血 (本剤群 3.9% < 25 例>、プラセボ群 2.8% < 12 例>) 及び挫傷 (本剤群 1.4% < 9 例>、プラセボ群 0.9% < 4 例>) であった。重篤な出血事象の発現割合は両群でほぼ同程度であった (本剤群 1.3% < 8 例>、プラセ

ボ群 1.4%＜6 例＞）。死亡に至った出血事象は本剤群 1 例で報告されたが、治験薬との因果関係は否定されている。本症例は、腫瘍に関する既往歴を持たない 60 歳代の英国人女性において、治験薬投与 55 日後に腹痛のため治験薬投与が中止され、その後肝転移と診断され、治験薬の投与中止 9 日後に肺癌、肝転移、重度の吐血、胃腸出血、十二指腸潰瘍により死亡した症例であった。主な死因は大量の胃腸出血と報告された。

遺伝的な出血素因を有する患者、抗凝固剤治療を行っている患者等の出血の危険性のある患者に対して本剤を投与する場合は注意すること等を注意喚起する予定である。

機構は、出血リスクの上昇は、本剤の薬理作用から想定される事象であり、類似の作用機序を有する薬剤でも認められていること、本剤の臨床試験でも発現割合がプラセボに対してやや高い傾向が示されていることから、出血リスクのある患者に対して本剤を投与する場合は慎重に投与するよう注意喚起するとともに、使用実態下における発現状況等について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

## 5) 創傷治癒の遅延

申請者は、創傷治癒の遅延について、以下のように説明している。

本剤と同様に VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤（ベバシズマブ（遺伝子組換え）、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩等）では創傷治癒の遅延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により発現すると考えられている（Verheul HMW et al. *Nat Rev Cancer*. 7: 475-485, 2007）。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 例において、当該リスクを示唆する事象の発現は認められていないものの、手術前後の本剤の投与方法について、注意喚起する予定である。

機構は、本剤の薬理作用から創傷治癒の遅延が想定され、IPF 患者に対し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は休薬し、創傷が治癒するまで休薬等を考慮する旨の注意喚起を行う必要があると考える。

## 6) 消化管穿孔

申請者は、消化管穿孔の発現状況について、以下のように説明している。

本剤と同様に VEGFR を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤（ベバシズマブ（遺伝子組換え）、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩等）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。消化管穿孔に対する発現機序については不明であるが、VEGFR を介した細胞内シグナル伝達阻害により血小板と内皮細胞の恒常性が破綻することにより発現するとの報告もある（Walraven M et al. *Angiogenesis*. 14: 135-141, 2011）。以上のことから、本剤投与により消化管穿孔の発現リスクが増大する可能性がある。

1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおいて、消化管穿孔の発現割合は、本剤群 0.3%（2/638 例、腹膜膿瘍及び穿孔性十二指腸潰瘍/腹膜炎各 1 例）であり、プラセボ群では認められなかった。認められた事象はすべて重篤な有害事象であった。

消化管穿孔が認められた場合は、本剤投与を休薬又は中止すること等を注意喚起する予定である。

機構は、本剤とともに類似の薬理作用を有する複数の薬剤でも消化管穿孔が認められていることから、本剤投与患者において腹痛等が認められた場合には消化管穿孔に注意する必要があると考える。また、使用実態下における本剤投与時の消化管穿孔の発現状況等について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

## 7) 間質性肺疾患

機構は、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が報告されていることから、本剤投与による薬剤性間質性肺疾患の発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床試験において、1199.32 及び 1199.34 試験の併合データの間質性肺疾患 (MedDRA SMQ) の発現割合は、本剤群 10.2% (65/638 例)、プラセボ群 14.4% (61/423 例) であった。ただし、間質性肺炎 (PT) は認められず、主な事象は IPF (PT) (本剤群 10.0% < 64/638 例>、プラセボ群 14.4% < 61/423 例>) であったことから、報告された間質性肺疾患は原疾患である IPF の悪化に関連していると考えられる。また、IPF 患者を対象とした他の臨床試験で本剤を投与した患者において間質性肺疾患 (PT) は 10 例 (間質性肺炎及び間質性肺炎増悪を含む) に認められ、すべての患者で治験薬との因果関係は否定されている。日本人 IPF 患者 (1199.32 試験、1199.34 試験、1199.31 試験、1199.33 試験、1199.40 試験) において間質性肺疾患 (PT) は認められなかった。

また、非小細胞肺癌患者を対象とした本剤 200 mg BID の臨床試験での間質性肺疾患 (MedDRA SMQ) の発現割合は、1199.13 試験では本剤群 1.4% (9/652 例)、プラセボ群 0.8% (5/655 例)、間質性肺疾患 (PT) は、本剤群 1 例、1199.14 試験では、間質性肺疾患 (MedDRA SMQ) は、本剤群 0.6% (2/345 例)、プラセボ群 0.9% (3/346 例)、間質性肺疾患 (PT) は、プラセボ群 1 例に認められた。

機構は、以下のように考える。

IPF 患者の場合、薬剤性間質性肺疾患と原疾患との鑑別が困難であるものの、IPF 患者を対象とした本剤の臨床試験において間質性肺疾患の発現が認められていること、本剤の高用量が用いられた非小細胞肺癌を対象とした臨床試験でも間質性肺炎の発現が認められていることから、本剤投与により薬剤性間質性肺疾患が発現する可能性は否定できないと考える。また、他のチロシンキナーゼ阻害薬において日本人では間質性肺炎の発現リスクが高い傾向が報告されていることも踏まえ (Cohen MH et al. *Oncologist*. 8: 303-306, 2003、Nakagawa K et al. *J Thorac Oncol*. 7: 1296-1303, 2012)、本剤投与時には IPF 患者の状態を十分に観察し、症状の悪化等が認められた場合には、本剤の休薬・中止等を検討する旨の注意喚起をする必要があると考える。また、使用実態下における本剤投与時の間質性肺疾患の発現状況等について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

## 8) 皮膚障害

機構は、本剤と同様に血管新生阻害作用を有する一部の薬剤では、癌患者を対象とした臨床試験において重篤な皮膚及び皮下組織障害の発現が認められており、毒性試験において本剤は光毒性を有することが示唆されていることから、本剤投与による皮膚及び皮下組織障害の発現リスクについて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおいて、発疹の発現割合は、本剤群 6.9% (44/638 例)、プラセボ群 9.0% (38/423 例) であり、認められた事象はすべて非重篤であったことから、本剤投与による皮膚及び皮下組織障害の発現リスクは示唆されていないと考える。

機構は、本剤とともに類似の薬理作用を有する複数の薬剤において皮膚及び皮下組織に関する重篤な事象が認められており、光毒性が示唆されていることも踏まえ、本剤投与時には皮膚障害の発現に注意する必要があると考える。また、使用実態下における本剤投与時の皮膚障害の発現状況等について、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

以上の本剤の安全性に係る機構の判断及び製造販売後の安全対策については、専門協議において更に議論することとしたい。

#### (4) 用法・用量について

先行する癌領域の臨床試験において、本剤の最高用量は 200 mg BID と設定され、有害事象の管理を目的として減量が可能と設定されていたことを踏まえ、IPF を対象とした第Ⅱ相試験 (1199.30 試験) では、本剤群として 50 mg QD、50 mg BID、100 mg BID、150 mg BID の 4 群を設定し、さらに治験薬に不耐容の場合には減量可能と設定した。その結果、有効性の主要評価項目である FVC の年間減少率のプラセボ群との差は、本剤 150 mg BID 群で最も大きかった (群間差 [95%信頼区間]: 0.131 [0.027, 0.235] L/年)。一方、安全性については、1199.30 試験において、有害事象による減量例は、プラセボ群 8.0% (7/87 例)、本剤 50 mg QD 群 5.7% (5/87 例)、50 mg BID 群 8.1% (7/86 例)、100 mg BID 群 12.8% (11/86 例)、150 mg BID 群 23.3% (20/86 例) であり、150 mg BID 群で高く、用量依存的に、消化管関連事象 (下痢、悪心、嘔吐、腹痛、体重減少、食欲減退等)、肝酵素上昇等の有害事象の発現割合の増加が認められた (「<提出された資料の概略> (1) 海外第Ⅱ相試験」の項参照)。

当該結果を踏まえ、検証的試験である国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 及び 1199.34 試験) における本剤の用法・用量は、150 mg BID と設定し、忍容不良の場合及び急性増悪が発現した場合には 100 mg BID に減量又は休薬することとし、減量・休薬例においても可能な限り本剤 150 mg BID の再投与を考慮することと設定とした。1199.32 及び 1199.34 試験のいずれにおいても、有効性の主要評価項目である FVC の年間減少率 (mL/年) について、プラセボに対する本剤の優越性が検証された (「(2) 有効性について」の項参照)。また、両試験の併合データにおける治験薬の Dose Intensity<sup>33</sup>は本剤群 93.7%、プラセボ群 98.9%であり、治験薬を減量した患者における Dose Intensity は本剤群 79.6% (178 例)、プラセボ群 83.9% (16 例) であった。投与中止となった患者割合は、本剤群 24.5% (156/638 例)、プラセボ群 18.9% (80/423 例) と群間で大きな相違は認められず、減量・休薬を可能とすることにより、多くの患者が試験期間をとって投与継続が可能であった。さらに、本剤の Dose Intensity が 90%超 (484 例) 及び 90%以下 (154 例) の被験者集団における FVC の年間減少率は、それぞれ  $-112.7 \pm 12.8$  及び  $-72.7 \pm 24.3$  mL/年であり、減量・休薬を行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。

以上を踏まえ、本剤の申請用法・用量は以下のとおり設定することが適切と判断した。

<sup>33</sup> 試験期間中に実際に投与した治験薬の総量を、計画通りに 150 mg 1 日 2 回で 52 週間又は治験薬投与の中止まで投与したときの治験薬の総量で除した値。



#### [申請時用法・用量]

成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、朝と夕方に約 12 時間間隔で食後に経口投与する。なお、副作用発現時は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ができる。

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（1199.32 及び 1199.34 試験）において、本剤の用法・用量は 150 mg BID と設定され、治験薬に対して不耐容の場合には、100 mg BID への減量又は休薬が可能と設定され、有効性が示されたこと、安全性について、消化器関連事象、肝機能検査値の上昇等の発現により 150 mg BID 投与が継続できない患者が一定割合で認められたことを踏まえると、本剤の用法・用量を申請内容のとおり設定することは可能と考える。ただし、国際共同第Ⅲ相試験における本剤の Dose Intensity（用量強度）は 90%超であったものの、当該試験に組み入れられた患者は病態が進展していない軽症例の割合が高く（%FVC が 70%超の患者割合 66.0%＜700/1061 例＞）、日常診療ではより呼吸器症状の悪化した重症例等への使用も想定されることも踏まえると、用量強度について、製造販売後調査等で更に検討する必要があると考える。

また、国際共同第Ⅲ相試験で規定された減量・休薬基準について適切に情報提供する等、有害事象の早期発見による重症化の防止を図るとともに、有害事象発現時に減量又は休薬し、再投与又は増量する場合は慎重に投与する旨等を注意喚起する必要があると考える。

#### (5) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、IPF に係る薬物治療における本剤とピルフェニドンとの臨床的位置付け、及び両剤併用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

一般社団法人日本呼吸器学会、American Thoracic Society、European Respiratory Society 及び Latin American Thoracic Association の診療ガイドライン（Raghu G et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 183: 788-824, 2011）において、アザチオプリン、シクロホスファミド及びシクロスポリン等の免疫抑制剤は IPF に対する効果が乏しいと判断されており、IPF 患者の治療選択肢として推奨されていない。また、IPF 治療におけるコルチコステロイドの単独投与及び免疫抑制剤との併用使用も推奨されていない。ピルフェニドンについては、大多数の IPF 患者に対して使用することは推奨されないが、一部の患者では選択肢となり得ると記載されている。以上の状況を勘案すると、今後、IPF に使用可能な主な薬剤は本剤及びピルフェニドンの 2 剤になると予想される。本剤とピルフェニドンは、いずれも、FVC、VC 等を指標に病態の進行抑制効果が示されている。両剤を直接比較する臨床試験はこれまで実施されておらず、使い分け等は不明であるが、IPF の治療に際して本剤又はピルフェニドンを用いた治療を開始すべきかどうかについては、個々の患者の状態を考慮した上で、判断されるものと考ええる。

また、本剤とピルフェニドンは異なる作用機序を有し、医療現場では併用される可能性も想定されることから、併用時の安全性について、国内第Ⅱ相試験（1199.31 試験）及びその非盲検継続試験（1199.40 試験）において検討した。日本人 IPF 患者を対象としてピルフェニドン併用・非併用時の本剤の安全性等を評価した 1199.31 試験では、本剤 150 mg BID 群に割り付けられた 24 例のうち、13 例で標準用量のピルフェニドンが併用投与され、11 例で本剤が単独投与された。ピルフェニドン併用例と本剤単独例の有害事象の発現状況は表 27 のとおりであり、患者数が 24 例と少なく、投与期間が 4 週間と短いものの、

併用投与例における悪心及び嘔吐の発現割合は本剤単独投与例に比べて高く、下痢の発現割合は同程度であった。また、1199.40 試験に参加したピルフェニドン併用例は 20 例で、当該例で認められた有害事象は、表 20（「＜提出された資料の概略＞（5）長期投与試験」の項参照）のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験（1199.32 及び 1199.34 試験）における本剤単独投与時の安全性プロファイルと大きく異なるものではないと考えられた。

表 27 1199.31 試験の本剤 150 mg BID 群及びプラセボ群における有害事象

|             | 本剤 150 mg BID 群 (24 例) |                | プラセボ群 (12 例)       |               |
|-------------|------------------------|----------------|--------------------|---------------|
|             | ピルフェニドン併用<br>(13 例)    | 本剤単独<br>(11 例) | ピルフェニドン併用<br>(5 例) | 本剤単独<br>(7 例) |
| 全ての有害事象     | 9 (69.2)               | 6 (54.5)       | 2 (40.0)           | 2 (28.6)      |
| 重篤な有害事象     | 0                      | 1 (9.1)        | 0                  | 0             |
| 副作用         | 7 (53.8)               | 3 (27.3)       | 1 (20.0)           | 1 (14.3)      |
| 主な有害事象      |                        |                |                    |               |
| 嘔吐          | 5 (38.5)               | 0 (0)          | 0                  | 0             |
| 悪心          | 4 (30.8)               | 1 (9.1)        | 0                  | 0             |
| 下痢          | 2 (15.4)               | 2 (18.2)       | 0                  | 0             |
| 鼻咽頭炎        | 2 (15.4)               | 0              | 0                  | 0             |
| ALT 上昇      | 0 (0)                  | 2 (18.2)       | 0                  | 0             |
| AST 上昇      | 0 (0)                  | 2 (18.2)       | 0                  | 0             |
| 中止に至った有害事象  | 2 (15.4)               | 2 (18.2)       | 0                  | 0             |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 (7.7)                | 0              | 0                  | 0             |
| 嘔吐          | 1 (7.7)                | 0              | 0                  | 0             |
| γ-GT 増加     | 0                      | 1 (9.1)        | 0                  | 0             |
| ALT 上昇      | 0                      | 1 (9.1)        | 0                  | 0             |
| AST 上昇      | 0                      | 1 (9.1)        | 0                  | 0             |

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

本剤と本邦において IPF に対する治療薬として承認されているピルフェニドンとの詳細な使い分け等については、今後の検討課題であるものの、いずれも病態の進行抑制効果が示されていること等を踏まえると、申請者の説明のとおり、各薬剤に対する忍容性等を含む患者の状態に応じて薬剤選択されるものと考えられる。ただし、本剤とピルフェニドンとの併用時の有効性及び安全性については、現時点では情報が限られていることから、併用投与の可否は慎重に判断する必要があると考える。また、製造販売後調査等において、ピルフェニドンとの併用時の安全性については、引き続き検討し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## (6) 効能・効果について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項等における検討を踏まえ、申請時効能・効果は「特発性肺線維症の治療と進行抑制」とされているものの、IPF に対する薬物治療の目標、本剤と同様の位置付けである類薬の効能・効果等を踏まえ、本剤の効能・効果は「特発性肺線維症」と設定することが適切と考える。

## (7) 製造販売後調査等について

申請者は、IPF 患者を対象に、製造販売後の使用実態下において、本剤の長期使用時も含めた安全性及び有効性を確認することを目的とした製造販売後調査を実施し、下痢等の消化器関連事象、肝機能検査値の上昇等の発現状況、臨床試験で検討例数が限られている肝機能障害又は腎機能障害を有する患者、

創傷治癒過程にある患者、抗凝固剤治療を行っている患者における安全性について検討すること等を予定している。

機構は、「(3) 安全性について」の項における検討のとおり、本剤の臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能と考えるものの、日常診療では治験より重症例の IPF 患者に本剤が使用される可能性があること、本剤の長期の使用経験は限られていること、本剤とピルフェニドンとの併用時の情報は限られていること、及び、本剤の薬理作用を踏まえると、消化管穿孔、心筋梗塞等の消化器系、心血管系の重篤な有害事象、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認められる間質性肺疾患等の発現の可能性も考えられることから、製造販売後調査の中で、本剤の安全性及び有効性について引き続き慎重に検討する必要があると考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、治験依頼者は、使用していた電子データ処理システムにおいて、治験責任医師が症例報告書の一部の変更・修正を確認できない運用を行っていたことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2-1、5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

#### <改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験期間の延長にかかる契約の不備

治験依頼者

- ・ 治験期間の延長にかかる契約の不備

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の特発性肺線維症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は特発性肺線維症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、消化器関連事象、肝酵素値上昇等の有害事象の発現が認められており、肝機能障害、消化管穿孔、心筋梗塞等の重篤な有害事象が発現する可能性もあることから、本剤投与時には患者の状態を慎重に観察し、有害事象発現時には休薬・減量を含めて

適切な対応がなされるよう注意喚起するとともに、製造販売後調査において、長期使用時、ピルフェニドン併用時を含む使用実態下の安全性について更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 18 日

### I. 申請品目

|           |                              |
|-----------|------------------------------|
| 〔販 売 名〕   | オフエブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg |
| 〔一 般 名〕   | ニンテダニブエタンスルホン酸塩              |
| 〔申 請 者 名〕 | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社          |
| 〔申請年月日〕   | 平成 26 年 10 月 14 日            |

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性、効能・効果及び用法・用量について

「オフエブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg」（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は、専門委員より支持された。

#### (2) 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員より支持され、専門委員からも、血小板由来増殖因子受容体、線維芽細胞増殖因子受容体及び血管内皮増殖因子受容体等を介した細胞内シグナル伝達を阻害する薬剤において重篤な転帰に至る可能性の高い有害事象の発現が認められていることから、本剤の製造販売にあたっては、肝機能障害、消化器関連事象、血栓塞栓症をはじめとする本剤の安全性について、添付文書等において十分に注意喚起するとともに、製造販売後の発現状況を引き続き慎重に検討する必要があること、製造販売後調査等において薬剤性間質性肺炎発現の可能性についても慎重に検討する必要があること等の意見が出された。

機構は、審査報告 (1) の「II.4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について、(7) 製造販売後調査等について」の項における検討、専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 28 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 29 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 28 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 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                                            |
| <ul style="list-style-type: none"><li>下痢、悪心等の消化器症状</li><li>肝機能障害</li><li>消化管穿孔</li><li>血栓塞栓症</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>間質性肺炎</li><li>重篤な皮膚障害</li><li>出血</li><li>顎骨壊死</li><li>創傷治癒遅延</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>なし</li></ul> |
| 有効性に関する検討事項                                                                                            |                                                                                                              |                                                    |
| <ul style="list-style-type: none"><li>使用実態下における有効性</li></ul>                                           |                                                                                                              |                                                    |

表 29 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                                                               | 追加のリスク最小化活動                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査（全例調査）</li> <li>・特定使用成績調査（追跡調査）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・医療関係者向け資材の作成及び配布</li> <li>・患者向け資材の作成及び配布</li> </ul> |

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するため、臨床試験における特発性肺線維症患者に対する本剤の国内での評価例数は限られていることから、可能な限り速やかに情報を収集できるよう、本剤が投与された症例のデータが一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を対象とした製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 30 のとおり、目標例数 1000 例（安全性解析対象症例として）が集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に観察期間を 1 年とする特定使用成績調査を実施し、下痢、悪心等の消化器症状、肝機能障害、消化管穿孔、血栓塞栓症、出血、薬剤性間質性肺炎を重点調査項目として、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討すること、また、休薬又は中止に至った症例については、休薬又は中止前の投与量、再開時の投与量、再開後の安全性も含めて情報を収集すること、ピルフェニドン併用時の安全性等について情報を収集すること、また、安全性解析対象症例として 1000 例を収集した時点で解析を行うが、規制当局の最終評価が得られるまでの間は調査を継続すること等を説明した。また、より長期に投与した際の安全性情報等について収集できるよう、継続調査が可能な症例についてはさらに 1 年間の追跡調査を実施する旨を説明した。

表 30 特定使用成績調査計画の骨子（案）

|        |                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 使用実態下における本剤の安全性及び有効性の把握                                                                                                                              |
| 調査方法   | 全例調査方式                                                                                                                                               |
| 対象患者   | 特発性肺線維症患者                                                                                                                                            |
| 観察期間   | 1 年間                                                                                                                                                 |
| 予定症例数  | 1000 例（安全性解析対象症例として）                                                                                                                                 |
| 重点調査項目 | 下痢、悪心等の消化器症状、肝機能障害、消化管穿孔、血栓塞栓症、出血、薬剤性間質性肺炎                                                                                                           |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者背景（罹病期間、重症度、前治療歴、既往歴、合併症等）</li> <li>・本剤の投与状況</li> <li>・併用薬剤／併用療法</li> <li>・有害事象</li> <li>・有効性評価</li> </ul> |

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

### Ⅲ．総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕 特発性肺線維症

〔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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。