

審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[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31年4月18日

[審議結果]

令和元年 11 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年 11 月 14 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] 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 31 年 4 月 18 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（4）新効能医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（31 薬）第 434 号、平成 31 年 3 月 25 日付け薬生薬審発 0325 第 1 号）
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において更に検討が必要と考える。

[効能又は効果]

特発性肺線維症

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

（下線部追加）

[用法及び用量]

通常、成人にはニンテダニブとして 1 回 150 mg を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして 1 回 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量する。

（変更なし）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 10 月 30 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [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ズルホン酸塩
[申請者] 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 31 年 4 月 18 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にニンテダニブエタンズルホン酸塩 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

[申請時の効能・効果]

特発性肺線維症
全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

(下線部追加)

[申請時の用法・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。

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 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	23
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	23
10. その他	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「オフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg」の有効成分であるニンテダニブエタンスルホン酸塩は、独バーリンガーインゲルハイム社により創製された、血小板由来増殖因子 (PDGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF) 及び血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の各受容体における細胞内シグナル伝達を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。本邦において、本剤は 2015 年 7 月に特発性肺線維症 (IPF) を効能・効果として承認されている。

全身性強皮症 (SSc) は微小血管異常、自己抗体産生及び線維化異常を特徴とし、様々な臨床経過を辿る結合組織病であり、主な症状として皮膚硬化、手指潰瘍等の皮膚症状、レイノー症状、間質性肺疾患 (ILD)、消化管病変、強皮症腎クリーゼを含む腎病変等が挙げられる (国内診療ガイドライン、Arthritis Rheum 2013; 65: 2737-47、Ann Rheum Dis 2017; 76: 1327-39)。SSc に伴う ILD (SSc-ILD) は、SSc の死因として最も多く (Ann Rheum Dis 2007; 66: 940-4)、末期病変まで進行した場合には肺移植以外での機能回復は不可能であるため、SSc-ILD は呼吸機能障害が進行する前に適切な治療介入を行うことが重要とされている (国内診療ガイドライン)。なお、SSc は、平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号にて指定難病 (告示番号 51) とされ、本邦における平成 29 年度の特定医療費受給者証交付件数は 27,423 人であり (平成 29 年度衛生行政報告例 厚生労働省 2018)、SSc 患者の 50~60% において胸部 HRCT により何らかの間質性変化が検出されると報告されている (Arthritis Rheumatol 2015; 67: 3256-61)。

SSc-ILD は線維化、微小血管障害とそれに伴う構造改変が病態の主体であり、これらの病態には慢性的な炎症反応が関与していることから、現在、SSc-ILD に対する薬物治療としては主に免疫抑制薬が使用されている。本邦では、進行が予測される SSc-ILD に対してはシクロホスファミドの使用が推奨され、シクロホスファミド治療後の維持療法としてアザチオプリンの投与や、必要に応じて中等量以下の副腎皮質ステロイドの併用が行われている (国内診療ガイドライン)。これらの薬剤はいずれも強皮症に係る効能・効果で承認されているが、シクロホスファミドは悪性腫瘍の誘発等の安全性上の懸念から期間又は総投与量を限定することが推奨されている。また、アザチオプリンや副腎皮質ステロイド (単独) は肺の線維化に対する有効性が限定的であるとされ、中等量以上の副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクが高く使用が推奨されていないこと等から (国内診療ガイドライン、Clin Rheumatol 2006; 25: 205-12 等)、新たな治療選択肢の開発が期待されている。

PDGF、FGF 及び VEGF を介したシグナル伝達系は肺線維症の発症及び病態と関連することから (Cytokine Growth Factor Rev 2004; 15: 255-73、Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 765-73)、本剤がこれらのシグナル伝達系を阻害することで、IPF 同様に、SSc-ILD の線維化病変の進行を抑制する可能性が期待できるとして、SSc-ILD 治療薬としての本剤の開発が進められた。

海外においては、本剤の SSc-ILD に関する臨床開発は 20 年 月より開始され、SSc-ILD に関する治療薬として、米国では 2019 年 9 月に承認され、欧州では 2019 年 10 月現在審査中である。

本邦においては、本剤の SSc-ILD に対する臨床開発は海外と同時に開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は 2019 年 3 月 25 日に、「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている [指定番号： (31 薬) 第 434 号]。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、各種細胞におけるサイトカイン産生に対する作用を検討した試験、SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の増殖、遊走、形質転換及び収縮に対する作用及び SSc-ILD のモデル動物に対する作用を検討した試験等の成績が提出された。

なお、薬理的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 サイトカイン産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-01~2)

各種細胞におけるサイトカイン産生に対する本薬の作用が検討された。本薬は抗 CD3 抗体又は抗 CD3 抗体/抗 CD28 抗体刺激によるサイトカイン産生を抑制し、その IC₅₀ は表 1 のとおりであった。

表 1 サイトカイン産生に対する本薬の作用

細胞	刺激	サイトカイン産生に対する IC ₅₀ (nmol/L)						
		IFN γ	IL-2	IL-4	IL-5	IL-10	IL-12p70	IL-13
PBMC ^{a)}	抗 CD3 抗体	28	26	25	23	59	17	34
	抗 CD3 抗体/抗 CD28 抗体	32	23	33	27	46	49	40
T 細胞 ^{b)}	抗 CD3 抗体	53	26	6	5	20	—	17
	抗 CD3 抗体/抗 CD28 抗体	77	52	18	33	36	7	38
CD4 ⁺ T 細胞 ^{b)}	抗 CD3 抗体	—	48	—	—	—	—	—
	抗 CD3 抗体/抗 CD28 抗体	—	26	—	—	—	—	—
CD8 ⁺ T 細胞 ^{b)}	抗 CD3 抗体	—	73	—	—	—	—	—
	抗 CD3 抗体/抗 CD28 抗体	—	83	—	—	—	—	—

a) 抗 CD3 抗体 (1 μ g/mL) 又は抗 CD3 抗体 (1 μ g/mL) /抗 CD28 抗体 (0.5 μ g/mL) を添加 (CTD 4.2.1.1-01)

b) 抗 CD3 抗体 (50 ng) で 96 well プレートにコーティング後、抗 CD28 抗体 (1 μ g/mL) を添加 (CTD 4.2.1.1-02)

3.1.2 肺線維芽細胞の増殖、遊走、形質転換及び収縮に対する作用 (CTD 4.2.1.1-05)

SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞を用いて、PDGF (40 ng/mL) 存在下及び非存在下の肺線維芽細胞の増殖、遊走、形質転換及び収縮に対する本薬 0 (溶媒)、30、100、300 又は 1000 nmol/L の作用が検討された。

本薬は、PDGF 存在下の細胞増殖を 100 nmol/L 以上で濃度依存的に抑制し、本薬 100 nmol/L の用量における 96 時間までの細胞増殖速度は、溶媒群と比較して約 40% であった。PDGF 非存在下の細胞増殖は、本薬 1000 nmol/L の用量のみで抑制された。

本薬は、PDGF 存在下及び非存在下の細胞遊走をそれぞれ 100 nmol/L 以上及び 300 nmol/L 以上の用量で濃度依存的に抑制し、本薬 (100 nmol/L) は、PDGF 存在下及び非存在下の細胞遊走を、溶媒群と比較してそれぞれ 37.7% 及び 30.4% 抑制した。

本薬 (100 nmol/L) は、筋線維芽細胞分化のマーカーである α SMA の発現及び α SMA 線維形成を抑制した。また、本薬 (300 nmol/L) は、コラーゲン I 及びフィブロネクチンの発現をいずれも抑制した。

細胞を浮遊又は固定コラーゲンゲルで培養したところ、本薬は、それぞれ 30 nmol/L 以上及び 100 nmol/L 以上の用量で、PDGF 非存在下のゲルの収縮を濃度依存的に抑制した。

3.1.3 Fra-2 誘導マウス SSc-ILD における肺の線維化に対する作用 (CTD 4.2.1.1-03)

Fra-2 tg マウスは、進行性の劇症型肺及び皮膚線維症を発症し、皮膚厚、筋線維芽細胞数及びヒドロキシプロリン量の増加が認められ、肺を含む種々の内臓にも線維化が認められる。Fra-2 tg マウスに本薬を

60 mg/kg 1日1回又は50 mg/kg 1日2回で7週間経口投与したとき、いずれの用量においても肺組織におけるコラーゲン量及びヒドロキシプロリン量、並びに肺筋線維芽細胞数が減少した。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より本薬の薬理作用は示されており、SSc-ILDに対する本薬の効果は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度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を用いて測定された（定量下限：0.500 ng/mL 又は 0.0500 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示し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、SSc-ILD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験〔CTD 5.3.5.1〕）及び薬物動態学的相互作用に関する試験（1199.239試験〔CTD 5.3.3.4-01〕）の成績が提出された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：1199.214試験〔2015年11月～2018年11月〕）

SSc-ILD患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（7.1参照）において、本剤150 mg¹⁾を1日2回反復経口投与したときの血漿中本薬トラフ濃度の推移は、表2のとおりであった。

¹⁾ 有害事象への対処が目的の場合、本剤100 mgへの減量が可能と設定された。

表2 SSc-ILD患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中本薬トラフ濃度 (ng/mL)

集団	用量	例数	投与4週時	投与24週時
全体集団	150 mg ^{a)}	183	9.48 ± 6.96 (160)	9.16 ± 6.13 (154)
	150 mg→100 mg ^{b)}	44	14.9 ± 12.4 (35)	7.38 ± 4.62 (38)
	150 mg→100 mg→150 mg ^{c)}	15	9.35 ± 4.12 (15)	7.98 ± 4.15 (15)
	100 mg ^{d)}	1	24.0	13.6
	100 mg→150 mg ^{e)}	1	5.83	19.5
日本人部分集団	150 mg ^{a)}	21	13.8 ± 7.92 (20)	12.4 ± 4.63 (20)
	150 mg→100 mg ^{b)}	7	22.5 ± 18.6 (6)	9.64 ± 7.61 (5)
	150 mg→100 mg→150 mg ^{c)}	1	14.3	16.7

平均値±標準偏差 (測定例数)、1例の場合は個別値

a) 投与4週時から投与24週時まで本剤150 mgを服用

b) 投与4週時は本剤150 mgを服用し、それ以降に100 mgへ減量し、投与24週時まで本剤100 mgを服用

c) 投与4週時は本剤150 mgを服用し、それ以降に100 mgへ減量した後、再度150 mgへ増量し、投与24週時まで本剤150 mgを服用

d) 投与4週時から投与24週時まで本剤100 mgを服用

e) 投与4週時は本剤100 mgを服用し、それ以降に150 mgへ増量し、投与24週時まで本剤150 mgを服用

6.2.2 薬物動態学的相互作用の検討 (CTD 5.3.3.4-01 : 1199.239 試験 [2016年2月~2016年3月])

本剤とボセンタンを併用したときの薬物相互作用が検討され、結果は表3のとおりであった。本剤単独投与時に対するボセンタン併用投与時のC_{max}及びAUC_{0-t}の調整幾何平均の比の90%信頼区間はいずれも80~125%の範囲内であった。

表3 本剤の曝露量に及ぼすボセンタンの影響

	本剤単独投与時 ^{a)} (13例)	併用投与時 ^{b)} (13例)	調整幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用投与時/本剤単独投与時)
C _{max} (ng/mL)	24.6 ± 11.7	24.4 ± 9.44	103.36 [86.13, 124.03]
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	208 ± 80.4	202 ± 60.7	98.85 [91.32, 107.01]

平均値±標準偏差

a) 本剤150 mgを単回経口投与

b) ボセンタン125 mgを1日2回8日間反復経口投与し、ボセンタン投与7日目の朝に本剤150 mgを単回経口投与

6.R 機構における審査の概略

申請者は、SSc-ILD患者における本剤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。

SSc患者を対象とした1199.214試験において、本剤反復経口投与時の曝露量について全体集団と比較し日本人部分集団で高い傾向が認められたものの(表2)、既承認のIPF患者において認められている傾向と同程度であることから(平成27年5月20日付け審査報告書「オフエブカプセル100 mg他」参照)、IPF患者に対する本剤投与時と同様に、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、日本人SSc-ILD患者が参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表4に示す試験成績が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	投与例数	用法・用量	主な評価項目
国際共同	1199.214試験	III	SSc-ILD患者	576例 (①288例、②288例)	1日2回経口投与 ① 本剤150 mg ^{a)} ② プラセボ	有効性 安全性

a) 有害事象への対処が目的の場合には、100 mgへの減量又は休薬が可能と設定された

7.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：1199.214 試験〔2015年11月～2018年11月〕）

SSc-ILD 患者²⁾（目標例数 520 例〔各群 260 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米国、日本、フランス等の 32 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、最終症例が 52 週間投与されるまで最大 100 週間経口投与することと設定され、有害事象への対処が目的の場合には、治験薬 100 mg 1 日 2 回への減量又は休薬が可能と設定された³⁾。

無作為化⁴⁾された 580 例のうち、治験薬未投与例 4 例を除く 576 例（本剤群 288 例、プラセボ群 288 例）が TS とされ、TS 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。投与 52 週間までの中止例は、本剤群 19.4%（56/288 例）、プラセボ群 10.8%（31/288 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 13.9%〔40/288 例〕、プラセボ群 7.3%〔21/288 例〕）等であった。全期間での中止例は、本剤群 25.7%（74/288 例）、プラセボ群 16.0%（46/288 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 18.4%〔53/288 例〕、プラセボ群 11.5%〔33/288 例〕）等であった。

TS のうち、日本人部分集団は 70 例（本剤群 34 例、プラセボ群 36 例）であった。日本人部分集団における投与 52 週間までの中止例は、本剤群 17.6%（6/34 例）、プラセボ群 5.6%（2/36 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 11.8%〔4/34 例〕、プラセボ群 5.6%〔2/36 例〕）であった。日本人部分集団における全期間での中止例は、本剤群 23.5%（8/34 例）、プラセボ群 11.1%（4/36 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 17.6%〔6/34 例〕、プラセボ群 11.1%〔4/36 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週間までの FVC の年間減少率（定義は 10 項参照）は表 5 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、日本人部分集団の成績は表 6 のとおりであった。

表 5 投与 52 週間までの FVC の年間減少率（mL/年）（TS）

	本剤群	プラセボ群
ベースライン（mL）	2458.5 ± 735.9 (288)	2541.0 ± 815.5 (288)
投与 52 週間後（mL）	2436.7 ± 755.3 (241)	2450.3 ± 809.4 (257)
ベースラインからの変化量（mL）	-42.7 ± 219.8 (241)	-104.8 ± 228.9 (257)
FVC の年間減少率〔95%信頼区間〕 ^{a)}	-52.4〔-79.6, -25.2〕	-93.3〔-120.0, -66.7〕
プラセボ群との差〔95%信頼区間〕 ^{a)}	40.95〔2.88, 79.01〕	
p 値 ^{a)b)}	0.0350	

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与群、ATA の有無、性別、時間、ベースライン時の FVC（mL）、年齢、身長、投与群と時間の交互作用、ベースライン値と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

b) 有意水準両側 5%

²⁾ 主な選択基準：①2013 年 ACR/EULAR の SSc 分類基準にて SSc と診断された、②スクリーニング前 7 年以内に SSc を発症（最初の非レイノー症状により定義）、③スクリーニング前 12 カ月以内に実施された HRCT において 10%以上の肺の線維化が認められた、④ベースライン時の%FVC が 40%以上、⑤ベースライン時の%DLco が 30～89%、⑥18 歳以上（日本は 20 歳以上）の患者。

³⁾ 休薬を必要とした有害事象が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 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 に増量可能と設定された。有害事象が治験薬と関連がないと評価された場合、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投与を再開することと設定された。

⁴⁾ ATA の有無が層別因子とされた。

表 6 日本人部分集団に対する投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (TS)

	本剤群	プラセボ群
ベースライン (mL) ^{a)}	2180.1 ± 552.0 (34)	2515.3 ± 674.6 (36)
投与 52 週後 (mL) ^{a)}	2148.5 ± 574.6 (30)	2458.5 ± 652.4 (36)
ベースラインからの変化量 (mL) ^{a)}	-38.0 ± 249.6 (30)	-56.8 ± 190.2 (36)
FVC の年間減少率 [95%信頼区間] ^{b)}	-86.2 [-165.3, -7.1]	-90.9 [-164.3, -17.5]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	4.67 [-103.28, 112.63]	
FVC の年間減少率 [95%信頼区間] ^{c)}	-94.4 [-170.0, -18.7]	-75.1 [-146.1, -4.1]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{c)}	-19.23 [-124.77, 86.31]	

平均値±標準偏差 (例数)

a) 日本人部分集団を対象にした結果

b) 全体集団を対象に、投与群、ATA の有無、性別、ベースライン時の FVC (mL)、年齢、身長、ベースライン値と時間の交互作用、投与群と部分集団 (日本人、外国人) の交互作用、投与群と部分集団 (日本人、外国人) と時間の交互作用を固定効果とし、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

c) 日本人部分集団を対象に、投与群、ATA の有無、性別、時間、ベースライン時の FVC (mL)、年齢、身長、投与群と時間の交互作用、ベースライン値と時間の交互作用を固定効果とし、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

全期間における有害事象は、本剤群 98.3% (283/288 例)、プラセボ群 97.6% (281/288 例) に認められ、主な事象は表 7 のとおりであった。

死亡は、本剤群 2.1% (6/288 例、肺腺癌、血栓性微小血管症/強皮症腎クリーゼ、不整脈、肺炎、急性肺損傷、悪性中皮腫各 1 例)、プラセボ群 1.7% (5/288 例、急性心筋梗塞、間質性肺疾患、呼吸困難、心停止、肺炎各 1 例) に認められ、このうち本剤群 1 例 (急性肺損傷) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 30.6% (88/288 例)、プラセボ群 27.4% (79/288 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

中止に至った有害事象は、本剤群 17.4% (50/288 例)、プラセボ群 10.1% (29/288 例) に認められた。副作用は、本剤群 82.6% (238/288 例)、プラセボ群 46.2% (133/288 例) に認められた。

表7 いずれかの群で5.0%以上の発現が認められた有害事象（全期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (288例)	プラセボ群 (288例)
下痢	220 (76.4)	94 (32.6)
悪心	96 (33.3)	41 (14.2)
嘔吐	78 (27.1)	33 (11.5)
皮膚潰瘍	57 (19.8)	56 (19.4)
上咽頭炎	43 (14.9)	56 (19.4)
咳嗽	41 (14.2)	63 (21.9)
上気道感染	39 (13.5)	44 (15.3)
体重減少	39 (13.5)	15 (5.2)
腹痛	36 (12.5)	21 (7.3)
頭痛	34 (11.8)	28 (9.7)
疲労	33 (11.5)	21 (7.3)
尿路感染	29 (10.1)	28 (9.7)
食欲減退	28 (9.7)	14 (4.9)
呼吸困難	27 (9.4)	31 (10.8)
関節痛	23 (8.0)	23 (8.0)
気管支炎	22 (7.6)	28 (9.7)
間質性肺疾患	22 (7.6)	13 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (7.6)	4 (1.4)
上腹部痛	21 (7.3)	15 (5.2)
胃食道逆流性疾患	20 (6.9)	26 (9.0)
背部痛	20 (6.9)	15 (5.2)
発熱	20 (6.9)	15 (5.2)
浮動性めまい	19 (6.6)	15 (5.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	19 (6.6)	4 (1.4)
肺炎	18 (6.3)	8 (2.8)
インフルエンザ	17 (5.9)	15 (5.2)
筋肉痛	16 (5.6)	11 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.6)	1 (0.3)
便秘	15 (5.2)	19 (6.6)
四肢痛	15 (5.2)	14 (4.9)
気道感染	13 (4.5)	16 (5.6)
鼻出血	8 (2.8)	16 (5.6)

例数 (%)

表8 いずれかの群で1.0%以上の発現が認められた重篤な有害事象（全期間、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (288例)	プラセボ群 (288例)
間質性肺疾患	10 (3.5)	6 (2.1)
肺炎	10 (3.5)	2 (0.7)
呼吸困難	5 (1.7)	8 (2.8)
肺高血圧症	5 (1.7)	4 (1.4)
肺動脈性肺高血圧症	4 (1.4)	4 (1.4)
肺線維症	4 (1.4)	4 (1.4)
全身性硬化症肺	3 (1.0)	5 (1.7)
急性腎障害	3 (1.0)	1 (0.3)
気道感染	3 (1.0)	0
卵巣嚢胞	3 (1.0)	0
椎間板突出	1 (0.3)	3 (1.0)
心房粗動	0	3 (1.0)

例数 (%)

日本人部分集団における全期間での有害事象は、本剤群 100.0% (34/34 例)、プラセボ群 97.2% (35/36 例) に認められ、主な有害事象は表9のとおりであった。

死亡は、本剤群 2.9% (1/34 例、急性肺損傷) に認められ、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 35.3% (12/34 例)、プラセボ群 30.6% (11/36 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は、間質性肺疾患 (本剤群 11.8% [4 例]、プラセボ群 0%) 及び肺動脈性肺高血圧症 (本剤群 0%、プラセボ群 5.6% [2 例]) であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 17.6% (6/34 例)、プラセボ群 11.1% (4/36 例) に認められた。副作用は、本剤群 88.2% (30/34 例)、プラセボ群 44.4% (16/36 例) に認められた。

表 9 いずれかの群で 5.0%以上の発現が認められた有害事象 (全期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	本剤群 (34 例)	プラセボ群 (36 例)
下痢	28 (82.4)	11 (30.6)
上咽頭炎	12 (35.3)	14 (38.9)
悪心	8 (23.5)	4 (11.1)
皮膚潰瘍	8 (23.5)	3 (8.3)
嘔吐	8 (23.5)	2 (5.6)
間質性肺疾患	8 (23.5)	2 (5.6)
体重減少	6 (17.6)	1 (2.8)
肝障害	6 (17.6)	0
背部痛	4 (11.8)	1 (2.8)
食欲減退	4 (11.8)	0
インフルエンザ	4 (11.8)	0
気管支炎	3 (8.8)	4 (11.1)
胃食道逆流性疾患	3 (8.8)	2 (5.6)
咽頭炎	3 (8.8)	1 (2.8)
咳嗽	3 (8.8)	1 (2.8)
関節痛	3 (8.8)	1 (2.8)
頭痛	3 (8.8)	0
便秘	2 (5.9)	5 (13.9)
消化不良	2 (5.9)	2 (5.6)
発熱	2 (5.9)	2 (5.6)
不眠症	2 (5.9)	2 (5.6)
回転性めまい	2 (5.9)	2 (5.6)
低カリウム血症	2 (5.9)	1 (2.8)
膀胱炎	2 (5.9)	1 (2.8)
腹部不快感	2 (5.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.9)	0
肝機能検査値上昇	2 (5.9)	0
白血球数減少	2 (5.9)	0
湿疹	2 (5.9)	0
低アルブミン血症	2 (5.9)	0
末梢性浮腫	2 (5.9)	0
齲歯	1 (2.9)	3 (8.3)
鼻出血	1 (2.9)	3 (8.3)
歯痛	1 (2.9)	2 (5.6)
関節リウマチ	0	3 (8.3)
上腹部痛	0	2 (5.6)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	2 (5.6)
体重増加	0	2 (5.6)
蕁麻疹	0	2 (5.6)
帯状疱疹	0	2 (5.6)
上気道感染	0	2 (5.6)
肺動脈性肺高血圧症	0	2 (5.6)
貧血	0	2 (5.6)

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

本邦では、国内診療ガイドラインに基づき SSc の診断が行われているが、手指の皮膚硬化所見を中心に血管病変や SSc 関連自己抗体の有無等を加味して診断する点について、海外で汎用されている 2013 年 ACR/EULAR の SSc 分類基準 (Arthritis Rheum 2013; 65: 2737-47) と共通しており、SSc の診断に国内外で本質的な差異はない。SSc は皮膚病変の他、消化管、肺、心、腎等の様々な臓器障害を伴うが、ILD は発現頻度が高く (Arthritis Rheumatol 2015; 67: 3256-61)、生命予後に影響を及ぼす臓器病変である。進行が予測される SSc-ILD に対してはシクロホスファミド等の免疫抑制薬が主に使用される点において、SSc-ILD の治療体系に国内外のガイドラインで本質的な差はない (国内診療ガイドライン、2016 年改訂 EULAR による SSc 治療推奨 [Ann Rheum Dis 2017; 76: 1327-39])。更に、SSc-ILD 患者における本剤の薬物動態について臨床的に意味のある民族差は認められておらず (6.R 参照)、既承認の IPF に対する本剤の有効性及び安全性についても、日本人と外国人で概ね同様であった (平成 27 年 5 月 20 日付け審査報告書「オフエブカプセル 100 mg 他」参照)。以上より、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築することは可能と考えた。

● 第Ⅲ相試験における対象患者について

SSc-ILD の経過は多様であるが、ILD の多くは SSc の発症後早期に進行が認められ、その後の進行は緩徐になると報告されていることから (国内ガイドライン)、発症後早期の患者が多く組み入れられるよう、国際共同第Ⅲ相試験 (1199.214 試験) は SSc 発症 (最初の非レイノー症状により定義) から 7 年以内⁵⁾の患者を対象とした。また、ILD の進行に関して予後予測が可能なアルゴリズムは確立されていないことから、臨床実態として様々な重症度や病型の患者に本剤が使用される可能性を考慮し、発症初期で線維化の進行が少ない患者も組み入れ可能となるよう、胸部 HRCT で 10% 以上の線維化が認められる SSc-ILD 患者を対象とすることとした。

● 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

1199.214 試験における用法・用量は、以下に示す SSc-ILD 及び IPF の病態生理学上の類似性並びに非臨床薬理試験成績等を踏まえ、IPF に対する既承認用法・用量と同様に、基本用法・用量は 150 mg 1 日 2 回投与とし、有害事象への対処が目的の場合には 100 mg 1 日 2 回への減量又は休薬可能と設定した。

- 線維芽細胞の活性化、遊走、増殖及び筋線維芽細胞の蓄積、並びに細胞外基質の沈着を伴うという病態生理学的線維化のカスケードは IPF と SSc-ILD で共通しており、当該カスケードは本剤が阻害する PDGF、FGF 及び VEGF を介したシグナル伝達系の下流に位置すること
- ブレオマイシン又はシリカ誘発肺線維症モデルマウス及び SSc モデルマウスに対する本薬の作用を検討した試験において、同程度の効果が認められた (3.1.3 及び平成 27 年 5 月 20 日付け審査報告書「オフエブカプセル 100 mg 他」参照)

⁵⁾ 試験開始時点では、SSc 発症から 5 年以内の患者を対象とすることと設定されたが、対象集団の患者特性を大きく変えない範囲で当該試験の実現可能性を確実にするために、SSc 発症から 7 年以内の患者を対象とする計画へ変更された。

- 第Ⅲ相試験における有効性評価項目について

ILD 進行の評価指標と考えられている FVC は、SSc-ILD と病態生理学上の共通点がある IPF において、病態、治療に関する判断を行う際の標準的な評価指標の一つとして使用され（Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 712-5）、死亡との関連性が認められている（Ann Am Thorac Soc 2017; 14: 1395-402、Ann Rheum Dis 2019; 78: 122-30 等）。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広く使用され（Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 459-66、Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 712-5）、近年の SSc-ILD 患者を対象とした多くの臨床試験でも主要評価項目として使用されている（N Engl J Med 2006; 354: 2655-2666、Lancet Respir Med 2016; 4: 708-719、Eur Respir Rev 2018; 27: 170102）。また、リウマチ系疾患の評価基準等を検討している Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) では、SSc-ILD 患者を対象とした 1 年間の臨床試験において、有効性の評価指標として FVC を用いることが望ましいとされている（Thorax 2014; 69: 428-436）。以上を踏まえ、1199.214 試験の主要評価項目として、投与 52 週までの FVC の年間減少率（mL/年）を設定した。

機構は、以上の説明を了承し、日本人 SSc-ILD 患者が参加した国際共同第Ⅲ相試験（1199.214 試験）の成績に基づき、日本人 SSc-ILD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 ILD に対する有効性について

申請者は本剤の ILD に対する有効性について、以下のように説明している。

1199.214 試験の主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率について、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た（表 5）。また、全期間における FVC のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであり、投与期間を通して本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められ、当該傾向は投与開始 100 週後まで維持された。

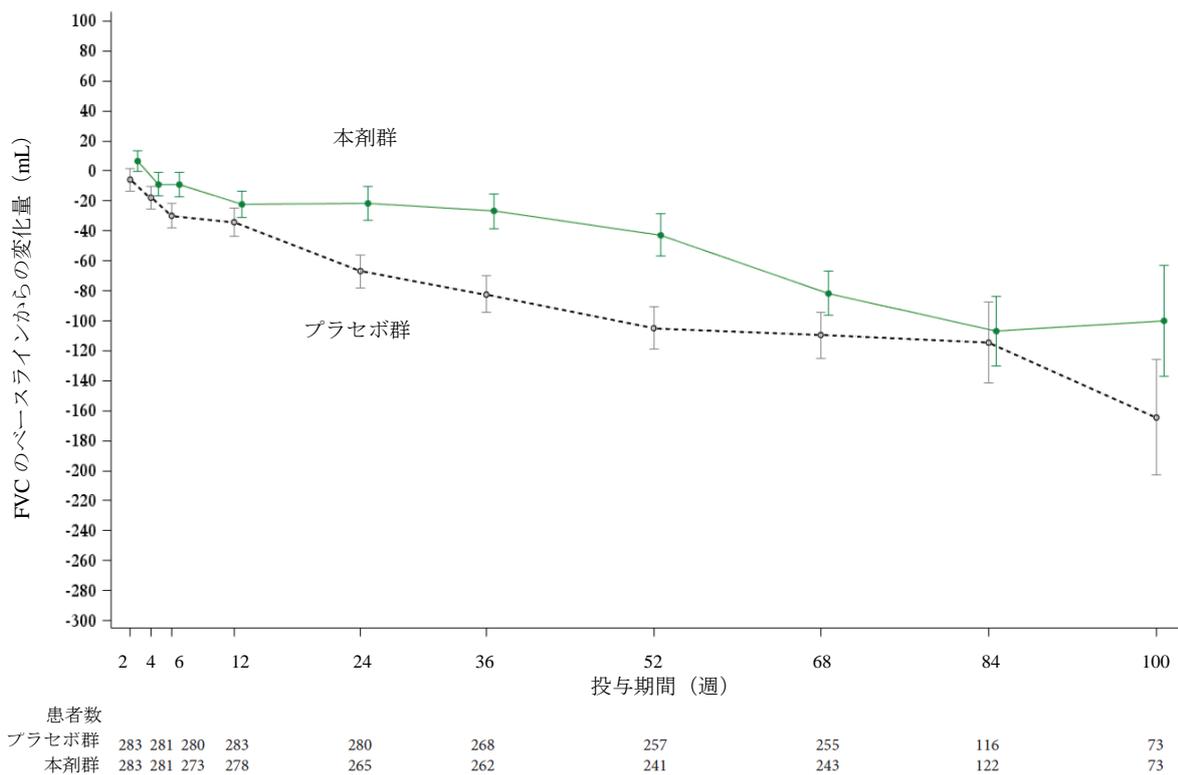


図1 全期間におけるFVCのベースラインからの変化量 (mL) の推移 (平均値±標準誤差) (1199.214 試験、TS)

ベースライン時に対する投与 52 週後の%FVC 変化量の区分別患者割合は表 10 のとおりであり、投与 52 週後に呼吸機能が悪化した患者の割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低い傾向が認められた。また、SSc-ILD 患者における 1 年間の%FVC 変化量として、3.0%以上の上昇又は 3.3%以上の低下は臨床的に意義のある差であるとの報告があり (Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 644-52)、1199.214 試験では、以下に示すとおり、プラセボ群と比較して本剤群で呼吸機能が改善した患者の割合が高く、悪化した患者の割合が低い傾向が示唆された。

- ・ 3.0%以上上昇した患者割合：本剤群 23.0% (66/287 例)、プラセボ群 14.9% (43/288 例)
- ・ 3.3%以上低下した患者割合：本剤群 33.8% (97/287 例)、プラセボ群 43.8% (126/288 例)

表 10 投与 52 週後の%FVC 変化量の区分別患者割合 (1199.214 試験、TS)

ベースラインからの変化量の区分	本剤群 (287 例)	プラセボ群 (288 例)
+15%以上	0	1 (0.3)
+10%以上+15%未満	6 (2.1)	4 (1.4)
+5%以上+10%未満	31 (10.8)	16 (5.6)
0%以上+5%未満	90 (31.4)	76 (26.4)
-5%以上 0%未満	101 (35.2)	109 (37.8)
-10%以上-5%未満	39 (13.6)	58 (20.1)
-15%以上-10%未満	10 (3.5)	15 (5.2)
-15%未満	10 (3.5)	9 (3.1)

例数 (%)

1199.214 試験の主要評価項目に関する、背景因子別の部分集団解析結果は表 11 のとおりであった。一部の部分集団は例数が限られているため結果の解釈には注意を要するが、いずれの部分集団においても

概ね一貫して本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められ、明らかに有効性に影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 11 背景因子別の投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (1199,214 試験、TS)

背景因子		本剤群 ^{d)}	プラセボ群 ^{d)}	プラセボ群との差 ^{d)} [95%信頼区間]
年齢	65 歳未満	-53.1 [-83.9, -22.3] (224)	-97.5 [-127.6, -67.5] (229)	44.40 [1.41, 87.40]
	65 歳以上	-49.7 [-108.1, 8.6] (63)	-77.8 [-136.1, -19.5] (59)	28.07 [-54.24, 110.38]
性別	男性	-68.3 [-128.9, -7.6] (67)	-126.8 [-183.8, -69.8] (76)	58.55 [-18.04, 135.13]
	女性	-47.4 [-79.2, -15.6] (220)	-82.0 [-113.7, -50.2] (212)	34.56 [-9.30, 78.41]
体重	65 kg 以下	-51.9 [-95.1, -8.7] (120)	-88.8 [-131.1, -46.4] (117)	36.84 [-23.19, 96.87]
	65 kg 超	-52.7 [-88.1, -17.4] (167)	-96.5 [-131.4, -61.5] (171)	43.73 [-5.67, 93.14]
人種	アジア人	-55.0 [-114.9, 4.9] (62)	-99.5 [-149.8, -49.2] (81)	44.50 [-32.90, 121.90]
	白人	-52.2 [-85.0, -19.5] (200)	-98.1 [-131.9, -64.2] (186)	45.84 [-0.83, 92.52]
	黒人/アフリカ系 アメリカ人	-74.4 [-183.8, 34.9] (20)	-54.1 [-166.7, 58.6] (16)	-20.35 [-176.67, 135.98]
罹病期間 ^{a)}	3 年以下	-77.7 [-120.6, -34.9] (118)	-111.4 [-151.3, -71.4] (127)	33.62 [-24.93, 92.18]
	3 年超	-35.4 [-70.5, -0.2] (169)	-79.1 [-114.7, -43.5] (161)	43.74 [-6.27, 93.75]
病型	びまん皮膚硬化型	-55.4 [-93.4, -17.5] (153)	-112.0 [-149.5, -74.5] (146)	56.56 [3.17, 109.95]
	限局皮膚硬化型	-49.1 [-88.1, -10.2] (134)	-74.5 [-112.2, -36.7] (142)	25.33 [-28.91, 79.57]
ATA	陽性	-63.6 [-98.9, -28.3] (173)	-93.5 [-127.4, -59.5] (177)	29.86 [-19.06, 78.79]
	陰性	-35.9 [-78.7, 6.9] (114)	-93.1 [-136.2, -50.0] (111)	57.22 [-3.51, 117.95]
%FVC	70%未満	-84.5 [-128.0, -41.0] (127)	-117.1 [-159.1, -75.1] (127)	32.62 [-25.22, 90.47]
	70%以上	-29.0 [-65.8, 7.9] (160)	-73.4 [-110.7, -36.2] (161)	44.47 [-5.93, 94.87]
肺の線維化の割合	20%未満	-69.3 [-130.6, -8.0] (57)	-85.5 [-137.9, -33.1] (74)	16.21 [-64.10, 96.52]
	20%以上	-48.2 [-78.7, -17.8] (230)	-96.1 [-127.1, -65.2] (214)	47.90 [4.46, 91.34]
肺病変重症度 ^{b)}	Limited disease	-53.4 [-97.5, -9.3] (108)	-80.9 [-124.3, -37.5] (110)	27.5 [-33.6, 88.5]
	Extensive disease	-51.8 [-86.9, -16.7] (179)	-101.2 [-135.5, -66.9] (178)	49.4 [0.6, 98.1]
%DLco	55%以下	-51.7 [-88.4, -15.0] (161)	-117.9 [-153.0, -82.9] (169)	66.24 [15.67, 116.81]
	55%超	-47.9 [-88.8, -7.0] (123)	-57.5 [-99.8, -15.3] (115)	9.66 [-48.78, 68.10]
KL-6 ^{c)}	1273 U/ml 以下	-36.7 [-69.4, -4.0] (190)	-58.6 [-92.3, -24.9] (172)	21.88 [-25.17, 68.93]
	1273 U/ml 超	-78.7 [-127.1, -30.4] (91)	-143.2 [-187.0, -99.3] (105)	64.42 [-0.81, 129.64]

最小二乗平均値 [95%信頼区間] (例数)

a) 最初の非レイノー症状の発症からの期間

b) Goh らの定義 (Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1248-54) を参考に分類した。なお、HRCT の読影方法の差異から、Goh らの定義と完全に一致した肺病変重症度に区分することは困難であることから、Goh らの肺病変重症度分類で用いる Formal HRCT スコアの基準と同様のカットオフ値を用いて、以下のとおり Limited disease 及び Extensive disease を定義した。

・ Limited disease : HRCT に基づく線維化の割合が 10%以下、又は HRCT に基づく線維化の割合が 10%超 30%以下かつ%FVC が 70%以上

・ Extensive disease : HRCT に基づく線維化の割合が 30%超、又は HRCT に基づく線維化の割合が 10%超 30%以下で%FVC が 70%未満

c) %FVC 低下の予測因子として報告されているベースライン時 KL-6 のカットオフ値を用いた (JRheumatol 2016; 43: 1825-1831, JRheumatol 2018; 45:1153-1158)。

d) 投与群、ATA の有無、性別、ベースライン時の FVC (mL)、年齢、身長、ベースライン値と時間の交互作用、投与群と部分集団の交互作用、投与群と部分集団と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル。ただし、性別及び ATA の部分集団解析では、固定効果からそれぞれ性別及び ATA を除いた。

ILD に関する副次評価項目の結果は表 12 のとおりであり、投与 52 週後の FVC のベースラインからの変化量及び%FVC の年間減少率について、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。投与 52 週後の%DLco、SGRQ 総スコア及び FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量については、投与群間で明らかな差は認められなかったが、DLco は患者間変動が大きく臨床試験での評価に限界があったと考えられ、また、IPF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験においても本剤投与時の SGRQ 総スコアの結果に有効性が示されていないことから (平成 27 年 5 月 20 日付け審査報告書「オフエブカプセル 100 mg 他」参照)、比較的呼吸機能が温存された患者では呼吸機能の変化と QOL 評価との間の相関が乏しい可能性が考えられた。

また、死亡に至るまでの期間に関する本剤群のプラセボ群に対するハザード比は 1.16 [0.47, 2.84]、全期間における死亡率は本剤群 3.5% (10/288 例) 及びプラセボ群 3.1% (9/288 例) であり、投与群間で差は認められなかった点に関しては、比較的呼吸機能が保持された患者対象である本試験の限界と考える。

表 12 投与 52 週後の ILD に関する副次評価項目のベースラインからの変化 (1199.214 試験、TS)

評価項目	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
FVC の変化量 (mL)	-42.7 ± 219.8 (241)	-104.8 ± 228.9 (257)	46.41 [8.09, 84.73] ^{a)}
%FVC の年間減少率 (%/年) ^{b)}	-1.4 [-2.2, -0.7]	-2.6 [-3.3, -1.8]	1.15 [0.09, 2.21]
%DLco の変化量	-3.0 ± 8.1 (231)	-2.5 ± 8.8 (238)	-0.44 [-1.94, 1.06] ^{a)}
SGRQ 総スコアの変化量	0.7 ± 15.8 (243)	-1.1 ± 13.7 (254)	1.69 [-0.73, 4.12] ^{a)}
FACIT 呼吸困難スコアの変化量	0.7 ± 6.7 (247)	0.3 ± 7.0 (255)	0.64 [-0.51, 1.79] ^{a)}

平均値±標準偏差 (例数) 又は最小二乗平均値 [95%信頼区間]、各評価項目の定義は 10 項参照

a) 投与群、ATA の有無、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果、患者内誤差に無構造の分散共分散行列を仮定した MMRM

b) 投与群、ATA の有無、性別、時間、ベースライン時の FVC (mL)、年齢、身長、投与群と時間の交互作用、ベースライン値と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

以上より、ILD 進行の評価指標と考えられている FVC に関して、主要評価項目において本剤のプラセボに対する有効性が検証され、副次評価項目においてプラセボ群を上回る有効性の傾向が示唆されたことから、SSc-ILD 患者における本剤の ILD 進行抑制効果は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

SSc-ILD 患者を対象とした 1199.214 試験において、主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、また、その他の FVC に関する副次評価項目でも本剤の有効性が示唆された。死亡や患者 QOL に差は認められなかったものの、死亡との関連性が報告されている FVC に関する評価項目において有効性が示唆されていることから (Ann Am Thorac Soc 2017; 14: 1395-402、Ann Rheum Dis 2019; 78: 122-30 等)、SSc-ILD 患者の ILD に対する本剤の有効性は期待できると判断する。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ことから、SSc-ILD 患者における本剤投与時のこれらの知見については、引き続き情報収集すべき課題である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2.2 SSc に伴う ILD 以外の臓器病変に対する有効性について

申請者は SSc に伴う ILD 以外の臓器病変に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

1199.214 試験における ILD 以外の SSc に関する副次評価項目の結果は、表 13 のとおりであり、いずれの評価項目においても投与群間で差は認められず、SSc-ILD 患者における本剤の ILD 以外の臓器病変に対する有効性は示されなかった。

表 13 投与 52 週後の SSc に伴う ILD 以外の病変に関する評価項目のベースラインからの変化及び反応率 (1199.214 試験、TS)

評価項目	本剤群	プラセボ群	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
mRSS の変化量	-2.1 ± 4.7 (247)	-1.9 ± 5.0 (254)	-0.21 [-0.94, 0.53] ^{a)}
mRSS の変化率 (%)	-9.4 ± 69.5 (232)	-2.6 ± 116.2 (240)	-6.28 [-22.77, 10.21] ^{a)}
CRISS 指標スコアに基づく反応率 (%) ^{b)}	12.2 [7.7, 16.7]	11.8 [7.6, 16.0]	1.03 [0.57, 1.88] ^{c)}
手指潰瘍総数の変化量	0.02 ± 0.92 (248)	0.05 ± 0.75 (259)	-0.03 [-0.16, 0.09] ^{a)}
HAQ-DI スコアの変化量	0.05 ± 0.40 (248)	0.03 ± 0.39 (253)	0.032 [-0.035, 0.099] ^{a)}

平均値±標準偏差 (例数) 又は最小二乗平均値 [95%信頼区間]、各評価項目の定義は 10 項参照

a) 投与群、ATA の有無、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、ベースライン値と評価時点の交互作用を固定効果、患者内誤差に無構造の分散共分散行列を仮定した MMRM

b) 多重補完法を用いた

c) プラセボ群に対するオッズ比

機構は、以下のように考える。

1199.214 試験における投与 52 週後の mRSS のベースラインからの変化量等、ILD 以外の SSc に関する有効性評価項目について、本剤群とプラセボ群で明らかな差異は認められず、SSc に伴う ILD 以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。本剤が ILD 以外の臓器病変に対する治療目的で SSc 患者に投与されることのないよう、皮膚病変等の SSc に伴う ILD 以外の臓器病変に対する本剤の有効性について、情報提供することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2.3 日本人 SSc-ILD 患者における有効性について

申請者は、日本人 SSc-ILD 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。

1199.214 試験の日本人部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率について、全体集団の成績に基づく推定値では本剤群でプラセボ群を上回る有効性の傾向が認められた一方、日本人部分集団の成績に基づく推定値では同様の傾向は認められなかった (表 6)。また、全体集団の成績に基づく推定値での比較においても、FVC の年間減少率における本剤群とプラセボ群との差 [95%信頼区間] は 4.67 [-103.28, 112.63] mL/年であり、全体集団と比較して群間差が小さい傾向が認められた。

しかしながら、日本人部分集団における全期間での FVC のベースラインからの変化量の推移は図 2 のとおりであり、投与期間を通して一貫して本剤群がプラセボ群を上回る傾向であった。一方、有効性に関して、日本人被験者と同様の背景因子をもつ部分集団を抽出した検討や中止割合に着目した検討、交絡因子の更なる探索等を行ったが、日本人部分集団で得られた成績に影響すると考えられる明確な要因は見出せなかった。

以上より、1199.214 試験の日本人例数が限られていたことによるばらつきの影響である可能性は否定できず、日本人 SSc-ILD 患者に対する本剤の一定の有効性は期待できると考える。

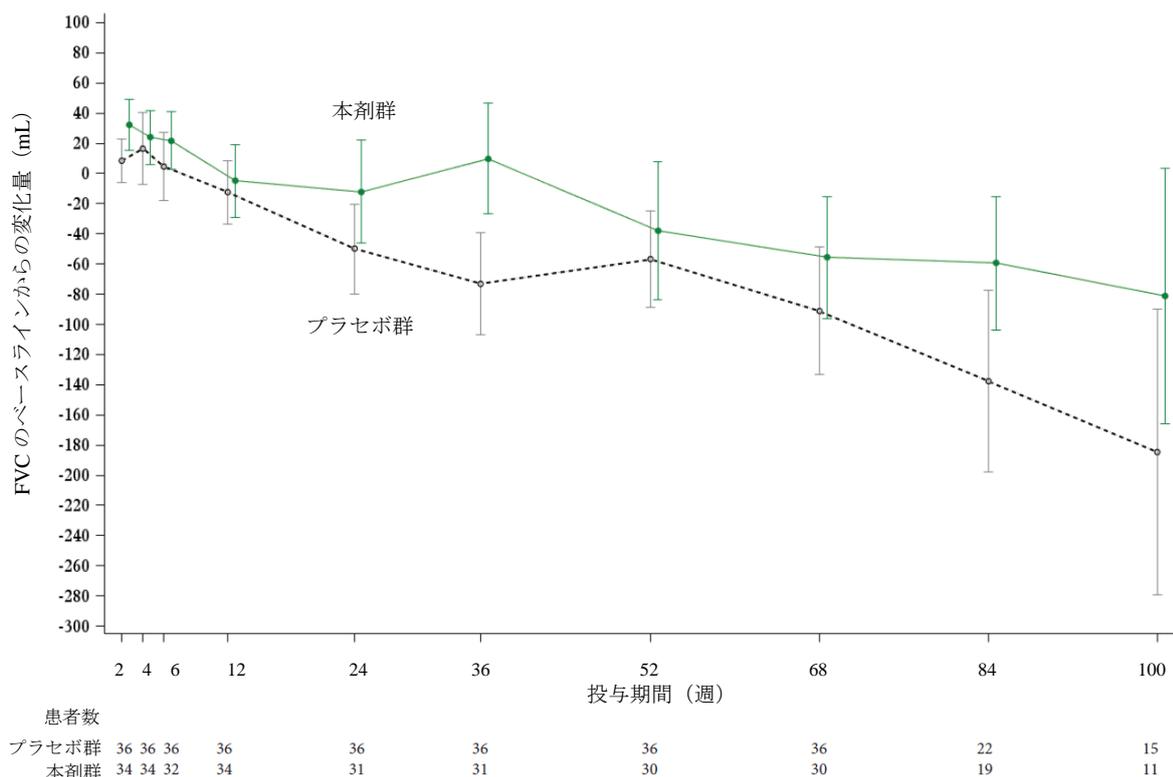


図2 全期間におけるFVCのベースラインからの変化量(mL)の推移(平均値±標準誤差)(1199.214試験、TS、日本人部分集団)

機構は、以下のように考える。

1199.214試験の主要評価項目である投与52週までのFVCの年間減少率で、全体集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた要因は明らかではないが、日本人例数が限られていたことによる偶発的な結果であった可能性は否定できないとの申請者の説明は理解できる。また、日本人部分集団において、本剤群におけるFVCのベースラインからの変化量の推移はプラセボ群をいずれの時点においても上回る傾向が認められたこと(図2)、投与52週後のFVCのベースラインからの変化量については日本人部分集団においても本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められたこと(表6)等を踏まえると、本剤の日本人SSc-ILD患者に対する有効性を否定する結果ではなく、日本人SSc-ILD患者に対しても本剤の一定の有効性は期待できる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

申請者は、SSc-ILD患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

SSc-ILD患者を対象とした1199.214試験及びIPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1199.32試験及び1199.34試験)における本剤の安全性の概要は、表14のとおりであった。試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるが、SSc-ILD患者の安全性プロファイルについて、既承認のIPF患者における本剤の安全性プロファイルと比較して特段の新たな懸念は示唆されていない。SSc-ILD患者ではIPF患者と比較して消化器症状の発現率が高い傾向が認められたが、プラセボ群においてもIPF患者と比較しSSc-ILD患者で発現率が高い傾向が認められていることから、消化器症状を伴うことが多いSSc

の患者背景に起因するものと考えられた。消化器症状のうち最も高頻度に認められた事象は下痢であったが（表 14）、当該試験で認められた下痢の大半は軽度又は中等度であり（本剤群 94.5% [206/218 例]、プラセボ群 96.7% [88/91 例]）、治験薬の永続的な減量又は中止をせずに回復した（本剤群 64.7% [141/218 例]、プラセボ群 96.7% [88/91 例]）。定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、2017 年 10 月 16 日～2018 年 10 月 15 日）を踏まえた IPF 患者の安全性プロファイルとの比較においても、現時点で SSc-ILD 患者で新たな安全性上の懸念は認められていない。

また、1199.214 試験の日本人部分集団における本剤の安全性の概要は表 14 のとおりであった。日本人 SSc-ILD 患者の安全性プロファイルは、肝障害の発現状況を除き、全体集団の安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されなかった。日本人部分集団では全体集団と比較して、肝障害の発現率が高い傾向が認められたが、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（基準値上限の 3 倍以上）が報告された患者の割合は、日本人部分集団（本剤群 2.9% [1/34 例]、プラセボ群 2.8% [1/36 例]）と全体集団（本剤群 4.9% [14/288 例]、プラセボ群 0.7% [2/288 例]）で同程度であり、事象の重症度や肝酵素上昇の程度は全体集団と大きな違いは認められなかった。また、肝障害発現状況を含め、日本人 SSc-ILD 患者における安全性プロファイルは、既承認の日本人 IPF 患者における安全性プロファイルと明らかな違いは示唆されなかった。

表 14 SSc-ILD 患者及び IPF 患者における本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団、投与 52 週後まで)

対象疾患		SSc-ILD				IPF			
試験		1199.214 試験				1199.32 試験及び 1199.34 試験			
集団		全体集団		日本人部分集団		全体集団		日本人部分集団	
投与群 (例数)		本剤群 (288 例)	プラセボ群 (288 例)	本剤群 (34 例)	プラセボ群 (36 例)	本剤群 (638 例)	プラセボ群 (423 例)	本剤群 (76 例)	プラセボ群 (50 例)
総曝露期間 (人・年)		253.0	273.0	30.5	35.5	548.0	382.5	62.1	45.1
有害事象の概略									
有害事象		283 (98.3) 1208.7	276 (95.8) 463.2	34 (100) 1490.8	33 (91.7) 279.1	609 (95.5) 632.1	379 (89.6) 345.7	75 (98.7) 870.8	47 (94.0) 389.0
重篤な有害事象		69 (24.0) 29.3	62 (21.5) 23.9	9 (26.5) 23.5	5 (13.9) 14.4	194 (30.4) 36.6	127 (30.0) 34.4	33 (43.4) 57.5	21 (42.0) 51.7
死亡		5 (1.7) 1.9	4 (1.4) 1.4	1 (2.9) 3.2	0	37 (5.8) 6.2	31 (7.3) 7.5	1 (1.3) 1.5	3 (6.0) 6.1
中止に至った有害事象		46 (16.0) 18.2	25 (8.7) 9.0	6 (17.6) 20.2	3 (8.3) 8.5	123 (19.3) 21.3	55 (13.0) 13.5	19 (25.0) 28.8	9 (18.0) 18.6
副作用		238 (82.6) 338.8	125 (43.4) 69.2	30 (88.2) 388.3	14 (38.9) 57.7	455 (71.3) 185.7	120 (28.4) 37.0	66 (86.8) 314.2	18 (36.0) 48.9
注目すべき有害事象									
消化器 症状	下痢	218 (75.7) 235.2	91 (31.6) 43.3	28 (82.4) 301.6	11 (30.6) 41.5	393 (61.6) 128.7	78 (18.4) 22.0	53 (69.7) 175.8	9 (18.0) 21.4
	悪心	91 (31.6) 46.4	39 (13.5) 15.5	7 (20.6) 26.7	3 (8.3) 9.0	156 (24.5) 32.8	28 (6.6) 7.1	15 (19.7) 27.0	0
	嘔吐	71 (24.7) 33.7	30 (10.4) 11.4	7 (20.6) 26.6	1 (2.8) 2.8	74 (11.6) 13.5	11 (2.6) 2.7	10 (13.2) 16.4	0
	腹痛	53 (18.4) 23.4	32 (11.1) 12.2	0	3 (8.3) 8.6	96 (15.0) 18.2	26 (6.1) 6.5	9 (11.8) 14.6	2 (4.0) 4.2
	重篤な消化器症状	11 (3.8) 4.3	5 (1.7) 1.8	1 (2.9) 3.2	0	19 (3.0) 3.2	7 (1.7) 1.7	3 (3.9) 4.6	0
肝機能障害		50 (17.4) 22.1	14 (4.9) 5.2	13 (38.2) 61.2	2 (5.6) 5.6	113 (17.7) 21.6	19 (4.5) 4.7	30 (39.5) 59.0	4 (8.0) 8.4
血栓 塞栓症	動脈血栓塞栓症	2 (0.7) 0.8	2 (0.7) 0.7	0	0	16 (2.5) 2.7	3 (0.7) 0.7	1 (1.3) 1.5	0
	静脈血栓塞栓症	4 (1.4) 1.5	3 (1.0) 1.1	1 (2.9) 3.2	0	7 (1.1) 1.2	5 (1.2) 1.2	0	2 (4.0) 4.1
血小板減少		2 (0.7) 0.8	0	0	0	2 (0.3) 0.3	4 (0.9) 1.0	0	0
消化管穿孔		0	1 (0.3) 0.4	0	0	2 (0.3) 0.3	0	0	0
間質性肺疾患		20 (6.9) 7.7	16 (5.6) 5.8	4 (11.8) 13.4	0	65 (10.2) 11.2	61 (14.4) 15.4	10 (13.2) 15.0	13 (26.0) 29.0
重篤な皮膚症状		0	0	0	0	1 (0.2) 0.2	0	1 (1.3) 1.5	0
出血		32 (11.1) 13.1	24 (8.3) 9.0	1 (2.9) 3.2	2 (5.6) 5.7	66 (10.3) 11.8	33 (7.8) 8.3	5 (6.6) 7.6	3 (6.0) 6.2
顎骨壊死		0	0	0	0	0	0	0	0
創傷治癒遅延		0	1 (0.3) 0.4	0	0	1 (0.2) 0.2	0	1 (1.3) 1.5	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数

以上より、SSc-ILD 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認の IPF 患者における安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていないことから、現在実施されている既承認の効能・効果と同様の安全対策を引き続き実施することにより、SSc-ILD 患者における本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

SSc-ILD 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、SSc-ILD の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている内容と同様の安全対策が必要である。なお、SSc-ILD 患者では、IPF 患者と比較し消化器病変等の肺病変以外の臓器病変を合併する 경우가多く、実臨床では様々な薬剤との併用も想

定されることから、製造販売後の調査等において、長期投与時を含めた本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、SSc-ILD 治療において想定される本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

ILD は SSc の予後に影響する重要な臓器病変であることから、SSc の診断時には、胸部画像検査や呼吸機能検査等で ILD 合併の有無と肺病変の進行リスクを評価し、予後不良な進行例に対しては、機能障害が進行する前にシクロホスファミド等の免疫抑制薬等を用いた治療介入を行うことが重要とされている（国内診療ガイドライン）。ただし、SSc-ILD の経過は多彩であり、初診時からほとんど進行しない患者から数年の経過を経て呼吸不全に至る患者まで幅広く、現時点では ILD 進行を予測しうるバイオマーカーは確立されておらず、個々の患者の治療開始時期について、国際的にコンセンサスを得たアルゴリズムは存在しない。予後予測のアルゴリズムについては、胸部画像診断による線維化の広がり、呼吸機能検査値やその経時的変化、呼吸器症状等を単独若しくは組み合わせた方法が報告されており（Rheum Dis Clin North Am 2015; 41: 439-457 等）、胸部 HRCT と FVC を用いた重症度分類における Extensive disease での死亡リスクは Limited disease と比べ 3.5 倍高いことが報告されている（J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1248-1254）。その他、高齢者、DL_{co} 低値、血清 KL-6 値高値（1273 U/mL 超）等も、FVC 低下や生命予後に影響する因子として報告されている（Chest 2017; 152 :999-1007、Ann Rheum Dis 2018; 77: 1326-32、J Rheumatol 2016; 43: 1825-31）。

上記の SSc-ILD に対する治療体系を踏まえ、臨床実態が反映されるよう、重度の呼吸不全患者を除き、SSc の病型及びその他の患者背景を問わず SSc-ILD 患者を対象として 1199.214 試験を実施し、個々の患者での肺病変進展の程度は様々であったが、主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率においてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（7.R.2.1 参照）。また、1199.214 試験の主要評価項目に関する背景因子別の部分集団解析結果（表 11）から、ILD 進行又は死亡リスクに関連があると報告されている因子（年齢、ATA の有無、SSc の病型、肺の線維化の割合、%FVC、%DL_{co}、KL-6 等）等の患者背景によらず、ILD の進行抑制効果が示唆された。

既存の治療法との併用に関して、1199.214 試験では、治験薬投与開始 6 カ月前より一定用量で使用している MMF[®]及び低用量ステロイドは、治験期間中も同一用量で併用可能とし、シクロホスファミド、アザチオプリン、中用量以上のステロイド等の免疫抑制薬については併用不可と設定した。1199.214 試験の主要評価項目に関する併用薬有無別の部分集団解析結果は表 15 のとおりであり、いずれの部分集団においても概ね一貫して本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、併用薬有無別の有害事象発現状況は表 16 のとおりであり、各部分集団間での有害事象発現率に明らかな差異は認められなかった。以上より、現時点では本剤の既存療法との併用時又は単独使用時の安全性及び有効性に関する懸念を示唆する臨床試験成績は得られていないと考える。

[®] MMF 非併用時の本剤の有効性及び安全性の評価を可能とするため、登録患者のうち MMF 併用例の割合が 50%に近付いた場合には可能な限り非併用患者を登録する計画とした。

表 15 併用薬有無別の投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (1199.214 試験、TS)

併用薬		本剤群 ^{b)}	プラセボ群 ^{b)}	プラセボ群との差 ^{b)} [95%信頼区間]
MMF	有	-40.2 [-79.1, -1.3] (138)	-66.5 [-104.3, -28.7] (140)	26.33 [-27.93, 80.59]
	無	-63.9 [-101.7, -26.0] (149)	-119.3 [-156.5, -82.1] (148)	55.40 [2.3, 108.5]
低用量ステロイド	有	-58.7 [-91.5, -25.9] (196)	-95.6 [-128.9, -62.4] (185)	36.97 [-9.73, 83.68]
	無	-38.6 [-87.3, 10.1] (91)	-89.0 [-133.6, -44.4] (103)	50.41 [-15.66, 116.49]
MMF、メトトレキサート ^{a)} 又は低用量ステロイド	有	-55.3 [-85.1, -25.6] (239)	-91.3 [-121.1, -61.5] (229)	35.97 [-6.17, 78.11]
	無	-37.4 [-105.0, 30.3] (48)	-101.2 [-160.5, -41.9] (59)	63.86 [-26.09, 153.81]

最小二乗推定値 [95%信頼区間] (例数)

- a) 本邦において SSc-ILD 治療に使用される薬剤ではないが、治験期間中に併用可能であった免疫抑制薬のため、当該併用薬の影響も除外した上で本剤単独投与時の有効性を検討することとした
- b) 投与群、ATA の有無、性別、ベースライン時の FVC (mL)、年齢、身長、ベースライン値と時間の交互作用、投与群と部分集団の交互作用、投与群と部分集団と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

表 16 併用薬有無別の有害事象発現状況 (1199.214 試験、安全性解析対象集団、投与 52 週後まで)

併用薬		本剤群	プラセボ群
MMF	有	97.8 (136/139)	96.4 (135/140)
	無	98.7 (147/149)	95.3 (141/148)
低用量ステロイド	有	99.5 (196/197)	95.7 (177/185)
	無	95.6 (87/91)	96.1 (99/103)
MMF、メトトレキサート ^{a)} 又は低用量ステロイド	有	97.9 (235/240)	96.1 (220/229)
	無	100 (48/48)	94.9 (56/59)

% (例数)

- a) 本邦において SSc-ILD 治療に使用される薬剤ではないが、治験期間中に併用可能であった免疫抑制薬のため、当該併用薬の影響も除外した上で本剤単独投与時の安全性を検討することとした

以上を踏まえると、本剤は、SSc の病型等の患者背景及び併用薬の有無によらず、様々な病態の SSc-ILD 患者に対して使用可能と考える。一方で、現時点では個々の SSc-ILD 患者における治療介入の適否を判断する明確な治療アルゴリズムは確立していないが、国内診療ガイドラインでは SSc-ILD 患者のうち、HRCT による線維化の程度及び呼吸機能検査による%FVC に基づき、末期肺病変への進行が予測される症例のみを薬物治療の適応とすることが推奨されていることを踏まえると、実臨床では、Extensive disease に相当するような重症例や、その他の ILD 進行リスク因子を有する患者に対して、本剤が使用されていくものと推測される。なお、現在、日本呼吸器学会及び日本リウマチ学会が共同で膠原病に伴う ILD に関する診断と治療の手引きを作成中であり (第 63 回 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 2019; 218)、当該手引きにおいて、SSc-ILD の治療アルゴリズムが提案される見込みである。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、末期肺病変への進行リスクが高く治療介入対象と考えられる SSc-ILD 患者に対し、ILD の進行を抑制し肺機能低下を遅延させることを目的に、併用又は単独で投与される薬剤になるものと想定される。本剤の投与にあたっては、SSc-ILD の治療に精通した医師が、臨床試験の対象患者、併用薬等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者で想定されるベネフィットとリスクを慎重に判断し、投与開始の適否を慎重に判断することが重要である。また、臨床試験では、SSc-ILD 患者における使用が想定されるシクロホスファミド、アザチオプリン等の免疫抑制薬との併用時の有効性及び安全性は検討されていないこと、並びに ILD 以外の臓器病変に対して投与される薬剤との併用時の情報は限られていることから、これらの薬剤との併用時の安全性情報については、公表文献等を含めて製造販売後も引き続き情報収集することが適切である。

なお、SSc-ILD の治療体系及び本剤の位置付けは、今後、これまでに得られている臨床試験成績に加えて製造販売後の調査等を踏まえて、関係学会等において議論されていくことが望まれる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり、「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、用法・用量について以下のように説明している。

基本用法・用量を 150 mg 1 日 2 回投与とし、有害事象への対処が目的の場合には 100 mg 1 日 2 回への減量又は休薬が可能と設定した 1199.214 試験において、主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率についてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され (7.1 参照)、その他の FVC に関する評価項目についても本剤の有効性が示唆された (7.R.2.1 参照)。

1199.214 試験及び IPF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 試験及び 1199.34 試験) における休薬又は減量に至った患者の割合は表 17 のとおりであった。減量に至った有害事象は表 18 のとおりであり、主な事象は下痢であったが、大半は軽度又は中等度であり、減量により本剤の投与継続が可能であった (7.R.3 参照)。中止に至った患者割合は、本剤群 19.4% (56/288 例)、プラセボ群 10.8% (31/288 例) であり、当該試験における治験薬の Dose Intensity⁷⁾は本剤群 90.3%、プラセボ群 98.4%、治験薬を減量した患者における Dose Intensity は本剤群 77.6% (117 例)、プラセボ群 71.2% (13 例) であった。本剤群の Dose Intensity が 90% 超 (182 例) 及び 90% 以下 (105 例) の部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率 [95% 信頼区間] は、それぞれ -57.2 [-91.6, -22.8] mL/年及び -44.3 [-88.9, 0.4] mL/年であり、減量又は休薬に至った患者においても本剤の有効性が期待できることが示唆された。

なお、1199.214 試験では投与 4 週時及び投与 24 週時に血漿中本薬トラフ濃度が測定され (6.2.1 参照)、投与 4 週以降に減量が行われた患者では、本剤 150 mg の投与継続が可能であった患者 (減量後に再度 150 mg への増量が可能であった患者を含む) と比較し減量前の血漿中本薬トラフ濃度が高い傾向が認められたが、減量後の投与 24 週時には、本剤 150 mg の投与継続が可能であった患者と同程度の血漿中本薬トラフ濃度となることが確認された (表 2)。以上を踏まえると、本剤 150 mg 投与時の曝露量が高い患者に対して 100 mg へ減量することで、本剤 150 mg の投与継続が可能であった患者での曝露量の範囲に調節することができたと考えられることから、減量により本剤の治療効果が損なわれることはない と推察され、また、当該集団以外の患者において本剤の十分な曝露量を維持するためには 150 mg の投与が必要と考えられる。

以上を踏まえ、本剤の SSc-ILD における用法・用量は、通常、成人には 150 mg 1 日 2 回投与することとし、副作用が発現した場合等、患者の状態により 100 mg 1 日 2 回投与へ減量すると設定することが適切と判断した。

⁷⁾ 減量及び投与中断を考慮した実投与量の合計を投与 52 週間又は投与中止までの投与予定量で除した値。

表 17 休薬又は減量に至った患者の例数及び割合（安全性解析対象集団、投与 52 週後まで）

対象疾患（試験） 投与群 （例数）	SSc-ILD（1199.214 試験）		IPF（1199.32 試験及び 1199.34 試験）	
	本剤群 （288 例）	プラセボ群 （288 例）	本剤群 （638 例）	プラセボ群 （423 例）
休薬した患者	109 (37.8)	33 (11.5)	151 (23.7)	42 (9.9)
100 mg へ減量した患者	117 (40.6)	13 (4.5)	178 (27.9)	16 (3.8)
減量後に 150 mg へ再増量した患者	25 (8.7)	2 (0.7)	40 (6.3)	7 (1.7)
減量又は休薬した患者 例数（％）	139 (48.3)	35 (12.2)	220 (34.5)	46 (10.9)

表 18 減量に至った有害事象（1199.214 試験、安全性解析対象集団、投与 52 週後まで）

事象名	本剤群 （288 例）	プラセボ群 （288 例）
下痢	64 (22.2)	3 (1.0)
悪心	6 (2.1)	0
嘔吐	6 (2.1)	0
腹部不快感	2 (0.7)	0
上腹部痛	2 (0.7)	1 (0.3)
下腹部痛	1 (0.3)	0
軟便	1 (0.3)	0
下部消化管出血	1 (0.3)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.4)	0
肝酵素上昇	3 (1.0)	1 (0.3)
体重減少	3 (1.0)	0
ガンマグルトミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.7)	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.3)	0
肝機能異常	1 (0.3)	0
肝細胞損傷	1 (0.3)	0
食欲減退	2 (0.7)	1 (0.3)
鼻出血	1 (0.3)	0
間質性肺疾患	1 (0.3)	0
倦怠感	1 (0.3)	0
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)
失神	1 (0.3)	0
急性腎障害	1 (0.3)	0
高血圧	1 (0.3)	0
低血圧	0	1 (0.3)

例数（％）

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり、通常、成人には 1 回 150 mg 1 日 2 回投与とし、患者の状態により 1 回 100 mg へ減量すると設定することは可能と判断した。ただし、SSc-ILD 患者では IPF 患者を対象とした臨床試験成績と比較して、減量又は休薬を行った患者の割合が高く（表 17）、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等を踏まえると、製造販売後の調査等において日本人 SSc-ILD 患者における本剤の投与状況（用法・用量、休薬又は中止の有無）について情報収集し、今後得られる製造販売後の情報から、SSc-ILD 患者への本剤投与時の用法・用量に関する情報を引き続き検討することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、以下のように説明している。

7.R.3 及び 7.R.6 における検討のとおり、現時点の SSc-ILD 患者における本剤投与時の安全性プロファイルについて、既承認の IPF 患者における安全性プロファイルと比較して特段の新たな懸念は示唆されていない。しかしながら、日本人 SSc-ILD 患者における検討は限られていることから、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性等を確認することを目的とした製造販売後の調査を実施することを予定している。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 及び 7.R.6 における検討のとおり、現時点では既承認の IPF 患者における安全性リスクを明らかに上回る新たな懸念は示唆されておらず、SSc-ILD 患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、SSc-ILD 患者では IPF 患者と比較し、本剤投与時の消化管症状関連の有害事象の発現率が高い傾向が認められていること（7.R.3 参照）、休薬又は減量に至った患者の割合が高い傾向が認められていること（7.R.6 参照）等から、本剤投与時の消化器症状関連事象の発現状況を含めた、使用実態下での SSc-ILD 患者における安全性等を、製造販売後の調査等において引き続き検討することが適切である。

また、本剤の使用にあたっては、SSc-ILD の治療に精通している医師のもとで使用されること等、既承認の IPF 患者への使用時と同様の安全対策を引き続き実施することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SSc-ILD 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 SSc-ILD 治療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。また、製造販売後の調査等において、日本人 SSc-ILD 患者における使用実態下での本剤の安全性等について、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、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
投与 52 週までの FVC の年間減少率	FVC の経時推移に線形性があることを仮定した、投与 52 週後における FVC のベースラインからの推定変化量
%FVC	年齢、性別、身長から算出される FVC の正常予測値に対する FVC の割合 (%)
mRSS	皮膚硬化の範囲及び重症度を評価する指標であり、17 カ所の身体部位の表面について、医師が触診により皮膚の硬化を 0 (正常な皮膚) ~3 (高度の硬化) でスコア化したときの合計値 (範囲 0~51 : 高値ほど皮膚硬化の程度が強い)
SGRQ 総スコア	患者による直接評価を用いて呼吸器関連の QOL を評価する指標であり、症状、活動、影響の 3 つの領域からなる質問に対して評価した結果から算出されるスコア (範囲 0~100 : 高値ほど健康状態が悪い)
FACIT 呼吸困難スコア	患者による直接評価を用いて日常生活活動における息切れとその影響を評価する指標であり、日常生活活動における息切れに関する 10 項目の質問に対して、息切れの程度を 0 (息切れなし) ~3 (重度の息切れ) で評価した結果から算出されるスコア (範囲 0~30 : 高値ほど症状が重い)
HAQ-DI スコア	患者による直接評価を用いて日常生活動作に関連する身体機能を評価する指標であり、日常生活動作に関連する 8 つの分野 (衣服の着脱/身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用) からなる計 20 項目の質問に対して、各動作の難易度を 0 (何の困難もなくできる) ~3 (全くできない) でスコア化し、各分野における最大スコアを当該分野のスコアとしたときの、各分野のスコアの平均値 (範囲 0~3 : 高値ほど日常生活の機能/活動への支障が大きい)
CRIS 指標スコア	SSc に伴う各種臓器病変の改善を複合的に評価する指標であり、以下に従って算出されるスコア (範囲 0~1 : 0.6 以上を改善とする) <ul style="list-style-type: none"> 評価期間中に①~④のいずれかを認めた場合は、0 点とする。 <ol style="list-style-type: none"> 強皮症腎クリーゼの新規発現 ILD の顕著な悪化 (%FVC がベースラインから 15% 以上減少かつ 80% 未満) 左心室不全の新規発現 治療を要する肺動脈性肺高血圧症の新規発現 評価期間中に①~④のいずれも認めなかった場合は、mRSS、%FVC、HAQ-DI スコア並びに 10 cm スケールの VAS を用いた患者による全般評価 (Pt-Glob) 及び医師による全般評価 (MD-Glob) から、以下の計算式によりスコアを算出する。 $\frac{\exp [-5.54 - 0.81 \times \Delta_{\text{mRSS}} + 0.21 \times \Delta_{\text{FVC}\%} - 0.41 \times \Delta_{\text{Pt-glob}} - 0.44 \times \Delta_{\text{MD-glob}} - 3.41 \times \Delta_{\text{HAQ-DI}}]}{1 + \exp [-5.54 - 0.81 \times \Delta_{\text{mRSS}} + 0.21 \times \Delta_{\text{FVC}\%} - 0.41 \times \Delta_{\text{Pt-glob}} - 0.44 \times \Delta_{\text{MD-glob}} - 3.41 \times \Delta_{\text{HAQ-DI}}]}$

VAS : Visual analog scale

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 14 日

申請品目

[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] 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 31 年 4 月 18 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性に関する機構の判断について、以下の意見が出された。

- 1199.214 試験において主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率においてプラセボに対する本剤の優越性が検証され、また FVC のベースラインからの変化量の推移や呼吸機能改善患者の割合からも本剤の有効性は示唆されていること等から、日本人 SSc-ILD 患者における本剤の有効性は期待できる。
- 1199.214 試験の日本人部分集団では、本剤群と比較しプラセボ群でベースライン時の FVC が高い傾向が認められている (表 6)。日本人部分集団における FVC のベースラインから変化量の推移 (図 2) 及び投与 52 週後の FVC のベースラインからの変化量 (表 6) について、ベースラインの FVC の値で調整した変化量の推移についても確認することが重要である。
- 主解析で使用した解析モデルは解析に用いる要素・条件が多く、例数が限られていた日本人部分集団の解析に用いるには、複雑すぎる可能性がある。要素・条件を限定した単純なモデルによる解析結果を確認し、日本人部分集団における主解析の結果の安定性を確認しておくことが重要である。

機構は、申請者に追加解析を求め、以下の結果を確認した。追加解析の結果及び審査報告 (1) 7.R.2.3 に記載した内容も踏まえると、機構は、本剤の日本人 SSc-ILD 患者に対する有効性を否定する結果は得られておらず、日本人 SSc-ILD 患者に対しても本剤の一定の有効性は期待できるとの判断を変更する必要はないと判断し、その判断は専門委員からも了承された。

- 1199.214 試験の日本人部分集団における、ベースライン時の FVC で調整した各時点の FVC のベースラインからの変化量の推移は図 3 のとおりであり、ベースライン時の FVC で調整した場合においても投与期間を通して一貫して本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。
- 日本人部分集団の結果から推定したランダム係数回帰モデルに基づき、個々の日本人患者の FVC 年間減少率を推定した。その結果、各投与群における FVC 年間減少率の平均値±標準偏差及び中央値は、それぞれ本剤群 -77.2 ± 193.5 及び -35.5 、プラセボ群 -91.3 ± 162.7 及び -54.1 であり、プラセボ群と比較して本剤群で FVC 年間減少率が低い傾向が認められた。
- 主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率について、主解析より単純な複数のモデル⁸⁾による解析を日本人部分集団を対象として実施した結果、本剤群とプラセボ群の差の最小二乗平均値は $-19.40 \sim 13.45$ であり、モデルにより結果が大きく異なった。

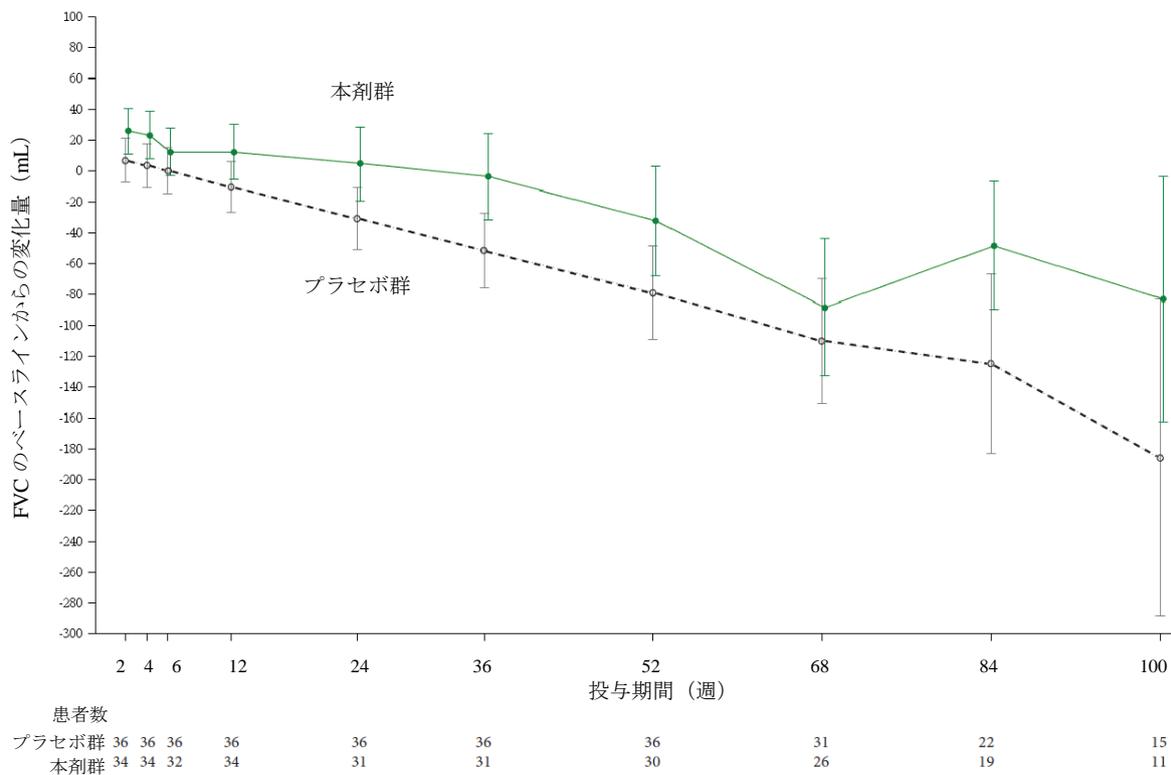


図 3 ベースライン値で調整した FVC のベースラインからの変化量 (mL) の推移 (最小二乗平均値±標準誤差)
(1199.214 試験、TS、日本人部分集団)

1.2 臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- ILD 以外の SSc に伴う臓器病変に対する本剤の有効性は示されていないことを情報提供するとともに、ILD を発症していない SSc 患者に対し予防投与として安易に本剤が使用されることのないよう、適正使用の順守を徹底していくことが重要である。

⁸⁾ 次の 3 つのモデルについて検討した：①投与群、時間、ベースライン時の FVC (mL)、投与群と時間の交互作用を固定効果とし、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル、②①のモデルの固定効果に FVC ベースライン値と時間の交互作用を追加したモデル、③②のモデルの固定効果に ATA の有無、性別及び年齢を追加したモデル。

機構は、専門協議での議論、臨床試験の対象患者等も踏まえ、SSc-ILD の治療に十分な知識・経験をもつ医師が、臨床試験における患者の組入れ基準、併用薬の規定等を含む有効性及び安全性の成績等を十分に把握した上で、個々の SSc-ILD 患者において本剤投与の適否を慎重に判断することが重要と考える。

機構は、添付文書等においてこれらの情報を十分に臨床現場に提供することを申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

1.3 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 1199.214 試験では、IPF 患者を対象とした臨床試験成績と比較して、本剤投与時の消化器症状の発現頻度が高い傾向が認められ（表 14）、また SSc 患者では消化器病変の合併率が高いとの報告もある。日本人 SSc-ILD 患者の検討例数が限られていたこと等も踏まえ、消化器症状の発現状況を含む本剤長期投与時の安全性を、製造販売後の調査等において引き続き検討することは重要である。
- 1199.214 試験では重度の肺高血圧症合併例は除外され、使用実態下では臨床試験よりも重症性の SSc-ILD 患者に本剤が使用される可能性もあることから、使用実態下での日本人 SSc-ILD 患者における本剤長期投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査等において検討することが重要である。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、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 19 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 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 19 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"> 下痢、悪心等の消化器症状 肝機能障害 血栓塞栓症 血小板減少 消化管穿孔 	<ul style="list-style-type: none"> 間質性肺炎 重篤な皮膚障害 出血 顎骨壊死 創傷治癒遅延 中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B、C）患者への投与 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性（IPF） 		

（変更なし）

表 20 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（IPF） 特定使用成績調査（長期投与）（SSc-ILD） 市販直後調査（SSc-ILD） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（SSc-ILD） 医療関係者向け資材の作成と提供 患者向け資材の作成と提供

（下線部：今回追加）

申請者は、以下のとおり説明した。

表 21 のとおり、SSc-ILD 患者を対象に、観察期間を 104 週間、目標例数を 500 例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を安全性検討事項として、長期使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。

表 21 特定使用成績調査（長期投与）（SSc-ILD）計画の骨子（案）

目的	長期使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	連続調査方式
対象患者	SSc-ILD 患者
観察期間	104 週間
予定症例数	500 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">・安全性検討事項：下痢、悪心等の消化器症状・患者背景（体重、年齢、SSc-ILD の重症度、罹病期間、病型、既往歴・合併症等）・本剤の投与状況・SSc-ILD に対する前治療歴・併用薬剤、併用療法・臨床検査・有害事象・有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の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、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。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

3. 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、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する。なお、本剤は本申請に係る効能・効果で希少疾病用医薬品に指定されていることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 10 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

特発性肺線維症

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

[用法・用量]

通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	American college of rheumatology	米国リウマチ学会
ATA	Anti-topoisomerase antibodies	抗トポイソメラーゼ抗体
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to 't' (where t = the final time of quantification)	投与開始から最終測定時点 (t) までの血漿中濃度-時間曲線下面積
αSMA	Alpha smooth muscle actin	α 平滑筋アクチン
CD	Cluster of differentiation	—
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CRISS	Combined response index in systemic sclerosis	全身性強皮症の複合反応指数
DL _{CO}	Diffusing capacity of lung for carbon monoxide	肺拡散能
%DL _{CO}	DL _{CO} % predicted value	正常予測値に対する DL _{CO} の割合
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT	Functional assessment of chronic illness therapy	—
FGF	Fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
Fra-2 tg マウス	FOS related antigen-2 transgenic mice	FOS 関連抗原-2 トランスジェニックマウス
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
%FVC	FVC % predicted value	正常予測値に対する FVC の割合
HAQ-DI	Health assessment questionnaire - disability index	—
HRCT	High resolution computed tomography	高解像度コンピュータ断層撮影
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN γ	Interferon γ	インターフェロン γ
IL	Interleukin	インターロイキン
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
KL-6	Sialylated carbohydrate antigen Krebs von den Lungen - 6	—
mRSS	Modified rodnan skin score	—
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology	—
PDGF	Platelet derived growth factor	血小板由来増殖因子
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
SGRQ	Saint George's respiratory questionnaire	—
SSc	Systemic sclerosis	全身性強皮症
SSc-ILD	Systemic sclerosis - interstitial lung disease	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
TS	Treated set	1 回以上治験薬を服薬した集団
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MMRM	Mixed model repeated measures	—
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン	—	全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 2016 日本皮膚科学会 編
本剤	—	オフエブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg
本薬	—	ニンテダニブエタンスルホン酸塩