第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
剤形・含量：	カプセル 150 mg, 100 mg
文書名：	2.2 緒言
文書作成日：	9 November 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
緒　言 3

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

緒　言

ニンテダニブは, 血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）, 血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）, 線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR），Src ファミリーキナーゼ（Src，Lck，Lyn）及びコロニー刺激因子 1 受容体を含む低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。

ニンテダニブは，2019 年 11 月現在，Ofev の販売名で，特発性肺線維症（IPF）を適応として 65 カ国以上で承認されている。国内においても，オフェブカプセル 100 mg，同カプセル 150 mg の販売名で, 2015 年 7 月に特発性肺線維症の適応で承認されている。また, Vargatef の販売名で, 非小細胞肺がん（組織型：腺癌）に対するドセタキセルとの併用療法について欧州で 2014 年 11 月に承認されている。

今般，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）に対する治療薬として本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行う。

全身性強皮症（SSc）は病因不明の重篤な疾患である。全身性（多臓器）の免疫学的異常，血管異常及び線維化異常を特徴とする希少疾患である。全身性強皮症では様々な臓器に症状が発現する。SSc 患者での間質性肺疾患（ILD）推定有病率のばらつきは大きく（約 20%から約 65%），それぞれの調査で用いた ILD の定義によって異なる。SSc-ILD の臨床経過は個々の患者で予測不能であるが，疾患の進行は主に診断後 1 年間で現れる。現在，肺線維症が SSc 患者の主な死因である。SSc-ILD の生存期間中央値は 5〜8 年である。

現在，SSc-ILD を効能・効果として承認されている薬剤はない。SSc-ILD における線維化や構造破壊の基礎に慢性炎症が存在することから，現在の疾患修飾療法の主体は免疫抑制療法である。シクロホスファミドは，現時点で SSc-ILD の進行を遅らせる効果の高いエビデンスを有する唯一の治療薬である。しかしながら，長期安全性に対する懸念から投与期間は 1 年以内に限定され，その後は維持療法としてアザチオプリンなどの比較的安全性の高い他の免疫抑制剤に投与変更する必要があり，シクロホスファミドの効果は限定的となっていることから，アンメット・メディカル・ニーズが非常に高い疾患領域である。

SSc-ILD は，原因となる線維化カスケードの病態生理が IPF と類似している。SSc-ILD と IPF で起因となる及び増幅する事象は異なることが示されているが，いずれも最終的には線維芽細胞の活性化，遊走及び増殖，並びに過剰な細胞外マトリックスの沈着を伴う筋線維芽細胞の集積に至る。これが肺線維症に共通の自動継続的で最終的な経路である。このことから，IPF の根本的な線維化経路を標的とするニンテダニブは，SSc-ILD にも効果を示すと考えられる。

SSc-ILD 患者でのニンテダニブの有効性及び安全性は，大規模，国際共同，プラセボ対照第 III 相検証試験（1199.214 試験）で評価され，SSc-ILD の治療薬としてのニンテダニブの使用が支持された。安全性については，発現した有害事象への対症療法やニンテダニブの用量調節により管理可能であり，SSc-ILD の治療に対する良好なベネフィット・リスクバランスが示された。

Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

以上のことから，ニンテダニブは希少疾病で，かつ，治療の選択肢が限られている全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対して，新たな治療を提供できると考え，本一変申請を行うに至った。本剤の効能・効果（案）及び用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果（案）】（下線部：追加）
特発性肺線維症
<u>全身性強皮症に伴う間質性肺疾患</u>

【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。

*既承認の用法・用量から変更なし