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：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日：	12 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
略号一覧表 4
1. 製品開発の根拠 5
1.1 医学的背景と対象疾患 5
1.2 製品の概要 5
1.3 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患におけるニンテダニブの臨床開発計画 6
1.4 規制当局による助言 8
2. 生物薬剤学に関する概括評価 10
3. 臨床薬理に関する概括評価 11
3.1 薬物動態 11
3.2 Exposure-Response 解析 11
4. 有効性の概括評価 13
4.1 有効性評価項目 13
4.2 解析方法 16
4.3 治験対象集団の特性 17
4.4 努力肺活量（FVC） 21
4.5 Modified Rodnan Skin Score（mRSS） 28
4.6 患者報告アウトカム 29
4.7 死亡に至るまでの期間 30
4.8 CRISS 指標スコア 31
4.9 $\%DL_{CO}$ 31
4.10 手指潰瘍総数 31
4.11 日本人集団の解析結果 31
4.11.1 日本人集団の内訳と特性 31
4.11.1.1 日本人集団の内訳 31
4.11.1.2 人口統計学的及びその他のベースライン特性（日本人集団） 32
4.11.2 日本人集団における有効性 34
4.11.2.1 FVC（日本人集団） 34
4.11.2.2 mRSS（日本人集団） 41
4.11.2.3 患者報告アウトカム（日本人集団） 43
4.11.2.4 死亡に至るまでの期間（日本人集団） 45
4.11.2.5 CRISS 指標スコア（日本人集団） 45
4.11.2.6 $\%DL_{CO}$（日本人集団） 45
4.11.2.7 手指潰瘍総数（日本人集団） 45
5. 安全性の概括評価 46
5.1 曝露の程度 46
5.2 有害事象（投与 52 週間） 47

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

5.2.1 主な有害事象（投与 52 週間）.....47
5.2.2 器官別に集約した有害事象（投与 52 週間）.....49
5.2.2.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（投与 52 週間）.....49
5.2.2.2 肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（投与 52 週間）.....50
5.2.2.3 心血管系の有害事象（投与 52 週間）.....50
5.2.2.4 血液系の有害事象（投与 52 週間）.....51
5.2.3 永続的な減量に至った有害事象（投与 52 週間）.....51
5.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象（投与 52 週間）.....51
5.2.5 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（投与 52 週間）.....52
5.3 重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象.....52
5.3.1 重篤な有害事象（投与 52 週間，治験期間全体）.....52
5.3.2 死亡に至った有害事象（治験期間全体）.....54
5.4 臨床検査（投与 52 週間）.....55
5.5 治験期間全体における安全性.....55
5.6 部分集団での安全性.....60
5.6.1 有害事象の部分集団解析.....60
5.6.2 日本人集団の安全性.....61
5.6.2.1 有害事象の要約（日本人集団，投与 52 週間）.....61
5.6.2.2 主な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....62
5.6.2.3 器官別に集約した有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....62
5.6.2.4 永続的な減量に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....64
5.6.2.5 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....64
5.6.2.6 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....64
5.6.2.7 重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間，治験期間全体）.....65
5.6.2.8 死亡に至った有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....65
5.6.2.9 臨床検査（日本人集団，投与 52 週間）.....65
5.6.2.10 治験期間全体における安全性（日本人集団，治験期間全体）.....66
5.7 添付文書（案）を裏付ける安全性情報.....67
5.8 過量投与，薬物乱用及び依存，離脱.....67
5.9 市販後の使用経験.....67
6. ベネフィットとリスクに関する結論.....69
6.1 治療の背景.....69
6.1.1 疾患又は状態.....69
6.1.2 現在の治療.....70
6.2 ベネフィット.....72
6.3 リスク.....75
6.4 ベネフィット・リスク評価.....78
7. 参考文献.....82

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

略号一覧表

ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ATA	Antitopoisomerase I antibody	抗トポイソメラーゼ I 抗体
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
bid	Twice daily	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
CRISS	Combined Response Index in Systemic Sclerosis	全身性強皮症の複合反応指数
DDI	Drug-drug interaction	薬物間相互作用
DILI	Drug-induced liver injury	薬物性肝障害
DL_{CO}	Carbon monoxide diffusing capacity	一酸化炭素拡散能力
E_{max}	Maximum effect	最大効果
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	-
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GGT	Gamma-glutamyl transferase	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	-
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MCID	Minimal clinically important difference	臨床的に意義のある最小変化量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed model repeated measures	混合モデル反復測定
mRSS	Modified Rodnan Skin Score	-
$\%DL_{CO}$	DL_{CO} % predicted	-
%FVC	FVC % predicted	-
PRO	Patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
REML	Restricted maximum likelihood	制限付き最尤法
QOL	Quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SEM	Standard error of the mean	平均値の標準誤差
SGRQ	Saint George’s Respiratory Questionnaire	St. George's Respiratory Questionnaire（呼吸器関連質問票）
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
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
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TS	Treated set	1 回以上治験薬を服薬した集団
ULN	Upper limit of normal	基準値上限

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

1. 製品開発の根拠

1.1 医学的背景と対象疾患

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し，様々な臨床経過をたどる希少疾患である［CTD 5.4-24_R14-4918, CTD 5.4-25_R14-4927］。SSc の特徴である線維化は皮膚のみならず内臓にまで及ぶ［CTD 5.4-65_R18-2777］。線維化のプロセスには，常在性線維芽細胞の活性化及び様々なその他の細胞の活性化筋線維芽細胞への分化があり，これらが細胞外基質を産生して病変組織に沈着させる。このプロセスは，特定の臓器病変で起こるのではなく，どの臓器病変においても基本的に同様のプロセスを辿ると考えられている［CTD 5.4-65_R18-2777，CTD 5.4-75_R18-3578］。

SSc 患者の多くに皮膚の肥厚及び硬化が認められる［CTD 5.4-57_R17-0419］。皮膚線維化の広がりに基づき大きく分けて 2 つの病型が定義されており，びまん皮膚硬化型 SSc（肘及び膝より近位の皮膚にも広がる）及び限局皮膚硬化型 SSc（一般的に手，顔面及び足の皮膚に限局）がある［CTD 5.4-56_R17-0352］。

間質性肺疾患（ILD）は最も多くみられる症状の 1 つであり，SSc 診断後の 1 年間の進行が比較的速く［CTD 5.4-43_R16-0081, CTD 5.4-51_R17-0317, CTD 5.4-40_R15-2466, CTD 5.4-41_R15-6261, CTD 5.4-57_R17-0419］SSc 患者における主な死因である。SSc 及びその不均質な発現症状に関する詳細は 6.1.1 項に示した。

現在，「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）」として承認された薬剤はなく，「強皮症」として承認されている薬剤では，安全性上の懸念により使用が限定されており，非常にアンメット・メディカル・ニーズが高い疾患領域である［CTD 5.4-61_R17-3833］。SSc 患者の ILD 及び皮膚線維化の治療の詳細については，6.1.2 項で考察する。

1.2 製品の概要

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）［CTD 5.4-06_P08-08684］及びコロニー刺激因子 1 受容体［CTD 5.4-17_P18-00197］を含む，特定の受容体チロシンキナーゼ及び非受容体チロシンキナーゼを標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。これらのキナーゼ及びそれらの下流のシグナル伝達経路はいずれも線維性組織リモデリングの発症に関与していることが明らかになっている。

複数のモデルを用いた SSc/SSc-ILD 及び他の器官の線維化の *in vitro* 及び動物実験において，ニンテダニブは肺，皮膚，心臓，腎臓及び肝臓の線維化に対して阻害作用を示した［CTD 2.4_2.1 項, CTD 5.4-11_P15-06100，CTD 5.4-87_P17-10564，CTD 5.4-86_P17-07465，CTD 5.4-88_P18-05681］。ニンテダニブは SSc の動物モデルの血管症状も軽減した［CTD 5.4-87_P17-10564］。

ニンテダニブは推奨用量 150 mg 1 日 2 回投与（bid）で，65 を超える国で特発性肺線維症（IPF）の治療薬として承認されている（Ofev®）。ニンテダニブは，IPF 患者の努力肺活量（FVC）の年間減少率を抑制することが示されており，この FVC の低下抑制効果は，疾患進行の抑制につなが

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

ると考えられる［CTD 5.4-07_P11-11216，CTD 5.4-08_P14-07514，CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。

52 週間の第 III 相試験 1199.32（INPULSIS®-1）及び 1199.34（INPULSIS®-2）では，主要評価項目である FVC の年間減少率におけるニンテダニブのプラセボに対する統計学的に有意な効果が立証された。INPULSIS®試験の併合解析では，調整後の FVC の年間減少率がニンテダニブ群で−114 mL/年，プラセボ群で−224 mL/年であった。調整後の投与群間の差は 110 mL/年（95%信頼区間［CI］：76～144，p<0.0001），相対減少率約 50%であった。また，併合解析での FVC 有効例（52 週時に FVC% predicted［%FVC］の絶対的変化が 5%超となったことのない患者と定義）の割合は，ニンテダニブ群（53.0%）でプラセボ群（38.8%）より高く，オッズ比は 1.84（95% CI：1.43～2.36）であった。境界値を 10%とした FVC 有効例の割合は，ニンテダニブ群（70.1%）でプラセボ群（60.5%）より高く，オッズ比は 1.58（95% CI：1.21～2.05）であった。併合解析での 52 週間の全死亡率は，ニンテダニブ群（5.5%）でプラセボ群（7.8%）より数値的に低かった。52 週間の死亡に至るまでの期間の解析でハザード比（HR）は 0.70 であった（95% CI：0.43～1.12）。IPF 患者に対する長期投与に関するデータは 2 つの非盲検継続投与試験 1199.35［CTD 5.4-16_P17-11211］及び 1199.33（INPULSIS-ON®）［CTD 5.4-19_P18-08712］から得られている。ニンテダニブ曝露期間の中央値は 1199.35 試験で 27.2 カ月，INPULSIS-ON®試験で 31.5 カ月であった。両試験での FVC の変化量は，前述の 52 週間の第 III 相試験 1199.32（INPULSIS®-1）及び 1199.34（INPULSIS®-2）で得られた結果と全般的に一致しており，ニンテダニブの肺機能に対する効果が長期間持続すると示唆された。

IPF 患者でのニンテダニブの安全性プロファイルは包括的に検討されており，市販後の薬剤の累積曝露は全世界で [redacted] を超える［CTD 5.3.6-02］。ニンテダニブ投与のリスクは主に消化管（下痢，悪心，嘔吐，腹痛，膵炎），並びに薬物性肝障害（DILI）を含む肝酵素及びビリルビンの上昇に関連するものであった。臨床試験及び市販後のデータ，並びに母集団薬物動態モデルによる裏付けによれば，低体重（65 kg 未満）の患者，アジア人及び女性患者は，ニンテダニブ投与による肝酵素上昇のリスクが高い。ニンテダニブ投与のリスクとして，高血圧，出血，血小板減少症，消化管穿孔，血栓塞栓症，食欲減退，体重減少，発疹，そう痒症が挙げられる。

ニンテダニブは，進行性の病態を呈する進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者（非特異的間質性肺炎，結合組織病に伴う ILD，過敏性肺炎など）においても検討が進められ，国際共同第 III 相臨床試験として，1199.247 試験が進行中である。

ニンテダニブは，複数の癌の治療薬としても治験が実施され，一次化学療法後の成人の局所進行，転移性又は局所再発性非小細胞肺がんのうち，組織学的に腺癌に分類される型の治療薬として，ドセタキセルとの併用療法，推奨用量 200 mg 1 日 2 回が数カ国で承認を取得している（製品名 Vargatef®）。

1.3　全身性強皮症に伴う間質性肺疾患におけるニンテダニブの臨床開発計画

IPF と SSc-ILD には，基本的な線維化カスケードという病態生理学上の共通点がある［CTD 5.4-09_P14-07919］。SSc-ILD と IPF では発症時や進行時にみられる事象が異なっていると報告さ

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

れているが，いずれも最終的には線維芽細胞の活性化，移動，増殖及び筋線維芽細胞の蓄積に至り，細胞外基質の沈着を伴う。これが，肺線維症に共通する自己継続的（self-sustaining）な最終経路である［CTD 5.4-95_R17-0089］。この点と，IPF 及び SSc のモデルを用いた非臨床試験，並びに IPF 患者を対象とした臨床試験結果に基づき，SSc-ILD を対象疾患としたニンテダニブの臨床開発が開始された。

SSc-ILD 患者でのニンテダニブの有効性及び安全性は，単独の大規模国際共同第 III 相臨床試験 1199.214（SENSCIS®）で評価された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］。SSc-ILD は希少疾患であり患者数が少ないため，単独の検証試験の実施を選択した。この選択については，試験開始前に EMA/CHMP，FDA 及び PMDA の同意を得ている（1.4 項）。このアプローチであれば，SSc-ILD というアンメット・メディカル・ニーズの高い重篤な疾患に対して，治療選択肢をより早く提供できるということも考慮された。IPF を対象疾患としたニンテダニブの臨床開発の複数の試験から詳細な有効性及び安全性データが収集されており，1199.214 試験は頑健な統計学的結果が得られる検出力を備えていたため，SSc-ILD を対象としたその他の検証的試験は計画されていない。

これまで SSc の疾患領域で実施された中でも最大規模の試験である 1199.214 試験では，32 カ国から 580 名の患者を 1：1 の比率でランダムに割り付け，ニンテダニブ 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与した。ランダム化は抗トポイソメラーゼ I 抗体（ATA）の状態（陽性又は陰性）に基づき層別した。データでは，ATA 陽性は ILD のより速い進行との関連が示唆されている［CTD 5.4-34_R14-5409］。本試験では，100 mg 1 日 2 回への用量減量及び休薬が有害事象の管理のため許可された。主な有効性及び安全性の評価は 52 週の時点で実施した。個々の患者の盲検下治験薬投与期間は，最後の患者の投与期間が 52 週に到達するまで，最長で 100 週間であった。52 週以降に収集されたデータは有効性及び安全性の補足的解析に使用した。

治験薬の投与を継続して 1199.214 試験を完了し，投与終了 28 日後の追跡調査来院を実施した患者は，非盲検継続投与試験 1199.225 に参加することが可能であった。1199.225 試験では，すべての患者にニンテダニブが投与される。1199.214 試験での最終用量が 150 mg 1 日 2 回であった患者は，1199.225 試験でも同じ用量が投与された。1199.214 試験での最終用量が 100 mg 1 日 2 回であった患者は，1199.225 試験では治験責任医師の判断に応じて 100 mg 1 日 2 回の投与を継続することも，150 mg 1 日 2 回に増量することも可能であった。1199.225 試験は継続中であるが，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にカットオフした安全性情報を集約した 90 日間安全性最新報告が作成され［CTD 5.3.5.4-01_1199.225 試験_s00078035］，結果の要約は［CTD 2.7.6.3.2_1199.225 試験］に記載した。

また，健康成人を対象とした海外第 I 相試験として，ニンテダニブとボセンタン（一部地域で SSc の手指潰瘍及び肺高血圧症の治療を効能・効果とする薬剤）との薬物間相互作用（DDI）を評価する試験を実施した［CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738］。

IPF 患者集団と比較すると，SSc-ILD 患者集団では妊娠可能な女性の割合が高いため，ニンテダニブとホルモン避妊薬との DDI を評価する試験を実施した。非小細胞肺がん患者を対象とした DDI 試験［CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303］は，患者登録状況が不良であったため早期

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

に中止された。現在，SSc-ILD 患者を対象とした代替の試験（1199-0340 試験）が海外で進行中である。

ニンテダニブの臨床開発計画内のすべての試験は，ICH-GCP に準拠して実施されており，関連する倫理委員会，治験審査委員会及び規制当局による審査及び承認を受けた後で開始した。

日本で SSc-ILD 適応追加の承認申請に用いる臨床データパッケージを表 1.3: 1 に示す。

表 1.3: 1　　SSc-ILD 適応追加の承認申請に用いる臨床データパッケージ

Trial/ Phase	Duration	Trial Description	N [1]	Doses studied [2]	Trial status/ report no. [3]
1199.239/ I	Day 1 Day 1 to 8	A Phase I trial to investigate the influence of bosentan on the pharmacokinetics of nintedanib in healthy male subjects	13	Nintedanib 150 mg (1 capsule) Bosentan 250 mg (2 x 1 tablet)	Completed ［CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738］
1199.238/ I	Period 1: 7 days before Period 2: 7 days	A Phase I trial to investigate the effect of nintedanib on the pharmacokinetics of a combination of ethinylestradiol and levonorgestrel in patients with non-small cell lung cancer	2	Nintedanib 200 mg bid Microgynon® tablets; one tablet containing 30 µg ethinylestradiol / 150 µg levonorgestrel in each trial period	Terminated ［CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303］
1199.214/ III	52 to 100 weeks	A double-blind, randomised, placebo-controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with ‘Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease’(SSc-ILD)	576 (70) [4]	Placebo; nintedanib 150 mg bid	Completed ［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］
1199.225/ III	Treatment duration for each patient will be variable. Treatment will be stopped if a reason for withdrawal is met. The trial is estimated to last approximately 34 months.	An open-label extension trial to assess the long term safety of nintedanib in patients with ‘Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease’ (SSc-ILD) who have completed the trial 1199.214 and the phase I drug-drug interaction (DDI) trial 1199.340.	426 (53) [4] (At the cut-off point; [redacted]20[redacted])	Nintedanib 150 mg bid or nintedanib 100 mg bid	Ongoing ［CTD 5.3.5.4-01_1199.225 試験_s00078035］

bid：1 日 2 回投与
1)　治験薬投与患者数。
2)　開始用量。試験 1199.238，1199.214 及び 1199.225 においては治験薬の減量が認められていた。
3)　完了した試験の場合，CTD に最終の治験総括報告書を添付する。
4)　日本人患者数。

1.4　　規制当局による助言

ニンテダニブの臨床開発期間を通じて，主要規制当局と協議した。米国食品医薬品局（FDA），欧州医薬品庁（EMA） 及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）の主な助言内容を要約した。PMDA との治験相談の議事録については［CTD 1.13.2］を参照のこと。

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

米国 FDA：

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Pre-IND meeting（Type B）：

- [redacted]である[redacted]は，[redacted]すること。
- 患者の追跡期間は，当初計画された 52 週間より長くすること。
- 欠測データを最低限に抑え，死亡に至るまでの期間を追加の評価項目とすること。

2016 年 7 月 6 日：SSc 治療薬（SSc-ILD を含む）として希少疾病用医薬品に指定

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日：Fast Track designation に認定

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Type C meeting：

- 承認申請時，[redacted]と[redacted]との[redacted]ことを許容する。

欧州 EMA：

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Scientific Advice：

- 効能効果を[redacted]とする場合は[redacted]として組み込むべきである。
- St. George's Respiratory Questionnaire（呼吸器関連質問票，SGRQ）を重要な副次評価項目として組み込み，死亡に至るまでの期間を副次評価項目として追加すること。
- 患者の追跡期間について，当初計画した 52 週間より長くすること。

2016 年 8 月 29 日：SSc 治療薬として，希少疾病用医薬品に指定

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Scientific Advice：

- ニンテダニブとホルモン避妊薬との DDI 試験は実施すること。

日本 PMDA：

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，[redacted]相談（[redacted]）：

- SSc-ILD は[redacted]ことから，SSc-ILD 患者でのニンテダニブの有効性及び安全性を確認する検証試験を[redacted]試験[redacted]に設定して，[redacted]申請をする可能性はあると考える。
- [redacted]を行うこと。
- [redacted]として設定されている[redacted]について，[redacted]に努めること。

2019 年 3 月 25 日：「予定される効能又は効果：全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」として，希少疾病用医薬品に指定（指定番号：［31 薬］第 434 号）。

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

2. 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

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

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

SSc-ILD 患者での薬物動態

1199.214 試験の SSc-ILD 患者でのニンテダニブのトラフ血漿中濃度は，IPF 患者と同程度であり，両患者集団でニンテダニブの薬物動態が類似していることが示唆された。また，SSc-ILD 患者での血漿中濃度に対する共変量の影響（人種，年齢，体重及び性別）の傾向は，以前の IPF 患者の母集団薬物動態（PPK）解析で確認された傾向と類似していた。詳細については［CTD 2.7.2］を参照のこと。

ボセンタンとの薬物間相互作用

健康成人を対象としたニンテダニブとの薬物間相互作用試験（1199.239 試験）の結果［CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738］，ボセンタン併用によるニンテダニブの薬物動態への影響は認められなかった。

3.2 Exposure-Response 解析

SSc-ILD 患者の Exposure-Response 解析（有効性：52 週間の FVC 年間減少率，安全性：肝酵素上昇）を実施した結果，SSc-ILD 患者での Exposure-Response 関係は，IPF 患者で確認された関係と同様であり，FVC の自然減少は，SSc-ILD 患者では IPF 患者に比べて約 50%になると推定された。これは，SENSCIS 試験（1199.214 試験）の SSc-ILD 患者の約半数がミコフェノールの基礎治療を受けていたことで，結果として，INPULSIS 試験の IPF 患者に比べて，SSc-ILD 患者で全体的に FVC の減少が緩やかになったと考えられる。解析対象例数が少ないこと，解析データには 150 mg 1 日 2 回の 1 用量群のみが含まれていること，実際の FVC 年間減少率が低かったことから，IPF 患者での Exposure-Response 解析に比べると，SSc-ILD 患者での Exposure-Efficacy 解析でのモデル解析には限界があった。しかしながら，SSc-ILD 患者においてもニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の血漿中濃度（中央値）は，効果のプラトー（E_{max}）付近を示す値であり，この結果は IPF 患者での結果と同様であった。

SSc-ILD 患者及び IPF 患者の統合したデータを用いて実施した Exposure-Safety 解析では，ニンテダニブの曝露量と肝酵素上昇（AST 及び／又は ALT の基準値上限 3 倍［3×ULN］以上への上昇）の発現との間に正の相関関係が認められた（IPF 患者での解析で既に得られている知見）。曝露量の上昇によりリスクが高くなる可能性がある集団（高年齢，低体重，アジア人）に加えて，女性の患者（曝露量で調整済み）で 3×ULN 以上の ALT 及び／又は AST 上昇が発現するリスクが男性に比べて高くなる可能性が示唆された。しかしながら，肝酵素上昇の発現割合は全体的に低かった。SSc-ILD 患者と IPF 患者との間で，Exposure-Safety（AST/ALT 上昇の発現）関係性に違いは認められなかった。

本解析の結果から，SSc-ILD 患者に対して 150 mg 1 日 2 回投与は適切な用量であることが支持された。150 mg 1 日 2 回投与後の血漿中濃度は，効果のプラトー付近（E_{max}）を示す濃度であり，

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

Exposure-Safety 関係も IPF 患者と同様であると考えられた。詳細については［CTD 2.7.2_3.3 項］を参照のこと。

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

4. 有効性の概括評価

ニンテダニブの有効性の評価は，十分な検出力を有する単独の第 III 相試験（1199.214 試験）のデータに基づき行った。本項では，1199.214 試験の主要評価項目，重要な副次評価項目，その他の副次評価項目，並びに選択したその他の有効性評価項目に着目して有効性を評価した。1199.214 試験で検討したその他の有効性評価項目の詳細については，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］に示した。

1199.214 試験に参加した日本人集団の解析結果は，4.11 項にまとめて示した。

4.1 有効性評価項目

努力肺活量（FVC）

1199.214 試験の主要評価項目は，52 週間の FVC（mL）年間減少率とした。これは，IPF 患者を対象としたニンテダニブの臨床試験と同じ主要評価項目である。FVC を主要評価項目として選択した理由は，FVC が IPF 患者でバリデートされたエンドポイントであること［CTD 5.4-84_P11-13635，CTD 5.4-85_P12-10347，CTD 5.4-89_R06-4126，CTD 5.4-90_R06-4127］，IPF と同様に，SSc-ILD において FVC が ILD 進行のサロゲートエンドポイントと考えられていること，並びに FVC に死亡との関連が認められていること［CTD 5.4-14_P17-04265, CTD 5.4-60_R17-1625, CTD 5.4-71_R18-3409，CTD 5.4-74_R18-3555］であった。特に，肺線維症の進行した患者では，FVC の 10%以上の減少が死亡の予測因子となることが知られている。FVC は SSc-ILD 患者を対象とした最近の臨床試験の多くで，主要評価項目又は副次評価項目として使用されている［CTD 5.4-33_R14-5407，CTD 5.4-53_R17-0348，CTD 5.4-68_R18-3162］。また，Outcome Measures in Rheumatology（OMERACT）は，SSc-ILD 患者を対象とした 1 年間の臨床試験では，FVC が望ましい有効性の指標であるとしている［CTD 5.4-54_R17-0349］。

1199.214 試験では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量の治療間差が 70～110 mL，すなわち減少をおよそ 50%抑えると仮定して症例数を設定した。この仮定は強皮症肺疾患患者を対象としたシクロホスファミドの試験（Scleroderma Lung Study I）［CTD 5.4-33_R14-5407］及び IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験（1199.32，1199.34）［CTD 5.4-08_P14-07514］に基づくものであり，プラセボ群で FVC が少なくとも 140 mL 減少することを想定した。これらの仮定において，%FVC のデータ（Scleroderma Lung Study I での主要評価項目）は，%FVC と FVC（mL）の双方の結果が示された INPULSIS®試験のデータに基づき 1%=35 mL の近似関係を用いて，mL 単位に変換した。

探索的な目的で，1199.214 試験の主要評価項目と同様の解析を，治験期間全体（最長 100 週まで）に収集された全データを用いて実施した。また，「52 週時の%FVC の年間減少率」及び「52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量」を副次評価項目とした。さらに，52 週時に FVC（mL）の相対減少率及び%FVC の減少量が 5%超又は 10%超である患者の割合を，その他の有効性評価項目として設定した。

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

Modified Rodnan Skin Score（mRSS）

皮膚線維化に対するニンテダニブの効果を評価するため，「52 週時の mRSS のベースラインからの変化量」を第 1 の重要な副次評価項目として設定した。mRSS は SSc における皮膚の硬化の範囲及び重症度を測定するため開発された［CTD 5.4-38_R15-1205］。mRSS は 17 カ所の身体部位の表面で皮膚の硬化を半定量的に評価するものであり，臨床的触診により 0（正常な皮膚）から 3（高度の硬化）のスコアを用いて採点する。mRSS は SSc における皮膚疾患を評価し，定量化する手段として受け入れられている評価法である［CTD 5.4-32_R14-5405，CTD 5.4-55_R17-0351］。びまん皮膚硬化型 SSc 患者において，皮膚線維化の範囲及び進行の程度と死亡との相関が報告されている［CTD 5.4-22_R14-4858，CTD 5.4-45_R16-0564］。mRSS は，臨床試験の主要評価項目としても使用されてきた［CTD 5.4-66_R18-2857，CTD 5.4-67_R18-3161，CTD 5.4-69_R18-3237，CTD 5.4-70_R18-3238］。しかし，最近の試験で有意な結果がほとんど示されていないため，mRSS の使用の適切性について疑問が提起されている。特に，評価者間のばらつきが大きいことは，臨床試験の評価項目としての mRSS の弱点であることが分かっている。このため，1199.214 試験では治験責任医師の実地研修を行い，評価者の変更をできるだけ制限する措置がとられた。

びまん皮膚硬化型 SSc 患者において，皮膚線維化の臨床的な意義のある改善は，患者レベルで mRSS の 5 ポイント以上の改善［CTD 5.4-35_R14-5411］及びベースラインから約 25%の改善［CTD 5.4-23_R14-4859］と定義されている。最近，1199.214 試験の患者集団と同じく，びまん皮膚硬化型 SSc 及び限局皮膚硬化型 SSc の両者を組み入れた Scleroderma Lung Studies I 及び II の結果が得られ，それに基づき，患者レベルで臨床的に重要な mRSS スコアの差は最低 3～4 ポイントと推定された［CTD 5.4-83_R19-0166］。1199.214 試験の計画当時は，Scleroderma Lung Study I の結果のみが得られていた［CTD 5.4-33_R14-5407］ため，Scleroderma Lung Study I の結果に基づき，1199.214 試験では 2～3 ポイントの治療間差が検出できるように症例数を設定した。

重要な副次評価項目とした「52 週時の mRSS のベースラインからの変化量」に加え，「52 週時の mRSS のベースラインからの相対変化率」を副次評価項目として設定した。さらに，52 週時の mRSS のベースラインからの変化量が 5 ポイント以上である場合を疾患進行の徴候とみなし，その患者の割合をその他の有効性評価項目として設定した。

患者報告アウトカム（PRO）

びまん皮膚硬化型 SSc 及び限局皮膚硬化型 SSc の患者集団において，確実にバリデートされた PRO の指標は存在しないが，SSc が健康に関連した生活の質（QOL）に及ぼす影響の大きさを考慮して［CTD 5.4-49_R17-0111］，1199.214 試験では複数の PRO 指標の評価を行った。

第 2 の重要な副次評価項目として，52 週時の St. George's Respiratory Questionnaire（呼吸器関連質問票：SGRQ）総スコアのベースラインからの変化量を設定し，呼吸に関する QOL 患者指標に改善がみられるか評価を試みた。SGRQ［CTD 5.4-20_R98-0966］は，慢性的に気流が制限されている患者の健康状態を測定する質問票である。SGRQ は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び喘息患者が使用するために開発された質問票であるが，SSc-ILD 及び IPF 患者の健康関連 QOL を評価する手段としても評価が行われてきた［CTD 5.4-47_R17-0087，CTD 5.4-18_P18-05386］。治療間差

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

として 4 ポイントを想定し，INPULSIS®試験［CTD 5.4-08_P14-07514］で得られた SGRQ の標準偏差を用いて，90%を超える検出力を有するように症例数設計された。

また，副次評価項目として，52 週時の Health Assessment Questionnaire - Disability Index（HAQ-DI）スコア及び Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）呼吸困難スコアのベースラインからの変化量を設定した。

HAQ は，日常生活の機能と活動を評価する指標であり，SSc を含むリウマチ性疾患の患者においてよく使用されている［CTD 5.4-10_P14-16916，CTD 5.4-31_R14-5058］。HAQ-DI スコアは，SSc 患者において十分な信頼性，妥当性及び変化検出能を有するとする予備的なエビデンスが存在する［CTD 5.4-30_R14-5057］。

FACIT 呼吸困難質問票は，COPD 患者にお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ため，患者評価型のアプローチを用いて開発された［CTD 5.4-21_R11-1366］。近年得られたエビデンスから，FACIT 呼吸困難スコアが SSc 患者にとって有用な測定特性を有する可能性が示唆されている［CTD 5.4-29_R14-5056，CTD 5.4-27_R14-5045］。

上記に加えて，Scleroderma Health Assessment Questionnaire（SHAQ），EuroQol-5 dimensional quality of life Questionnaire（EQ-5D-5L），健康状態の全般的印象の視覚アナログ尺度（VAS），及び SGRQ ドメインスコアをその他の有効性評価項目とした。

死亡に至るまでの期間

ILD が SSc 患者の主な死因であることを考慮し［CTD 5.4-45_R16-0564］，死亡に至るまでの期間を副次評価項目として評価した。ただし，プラセボと比較してニンテダニブが生存期間を延長するとの仮説を適切に検定できるだけの検出力を確保していないことに留意する必要がある。

Combined Response Index in Systemic Sclerosis（SSc の複合反応指数：CRISS）指標スコア

52 週時の CRISS 指標スコアを，1199.214 試験の副次評価項目として設定した。CRISS 指標スコアは，mRSS，%FVC，HAQ-DI スコア，患者による全般的印象の VAS，並びに医師による全般的印象の VAS に基づく複合エンドポイントであり，さらに間質性肺疾患の顕著な悪化，新たな強皮症の腎クリーゼ，左心室不全又は肺動脈高血圧がないことを考慮した複合的な反応指数である。CRISS 指標スコアは 0～1 の範囲で示され，SSc の改善を表す指標であり，疾患進行を防ぐことを評価するため開発された指標ではない。CRISS 指標スコアは，特に早期のびまん皮膚硬化型 SSc を対象としたランダム化臨床試験での使用を目的として開発されたが［CTD 5.4-48_R17-0095］，1199.214 試験では対象集団全体（びまん皮膚硬化型 SSc 及び限局皮膚硬化型 SSc の患者を含む）で CRISS 指標スコアを評価した。

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

一酸化炭素拡散能力

52 週時の一酸化炭素拡散能力（DLco）% predicted（%DL_{CO}）のベースラインからの変化量を 1199.214 試験の副次評価項目として設定した。DLco の変化は，SSc-ILD 患者において死亡の予測因子となることが示されている［CTD 5.4-68_R18-3162，CTD 5.4-60_R17-1625］。

手指潰瘍

血管内皮増殖因子経路の阻害は，血管系及び創傷治癒に対してマイナスの影響を及ぼす可能性が文献中で論じられている［CTD 5.4-73_R18-3490］。しかし，非臨床データからは，ニンテダニブは血管系に対してプラスの影響を及ぼす可能性が示唆された［CTD 5.4-87_P17-10564］。このため，本試験では安全性及び有効性の観点から血管障害を監視することとした。リスク低減措置として，4 カ所以上の手指潰瘍のある患者及び重大な肺高血圧症の患者は，試験から除外した。新規の皮膚潰瘍又は既存の潰瘍の悪化は，有害事象として報告することとした。また，52 週時の手指潰瘍総数のベースラインからの変化量を有効性の副次評価項目として設定した。

4.2 解析方法

1199.214 試験で用いた統計手法のうち最も重要なものを以下に記述する。詳細は［CTD 2.7.3_1.3 項］及び治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.7］を参照のこと。

日本人集団の解析方法については，4.11.2 項に記載した。

統計モデル

FVC の年間減少率は，ランダムな傾き及び切片のモデルを用いた制限付き最尤法（REML）に基づくアプローチにより解析した。統計モデルには投与群，ATA の状態及び性別をカテゴリカル変数の固定効果として含めた。また，時間，ベースライン時の FVC，年齢及び身長，並びに投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果として含めた。時間及び切片に患者応答のランダム効果を含めた。FVC の減少は，各患者内で 52 週間にわたり線形であると仮定し，この仮定の妥当性は感度分析で検討した。また，別の感度分析において，データが missing at random ではない場合の潜在的影響を検討した（下記「欠測データの取扱い」を参照のこと）。

ベースラインからの変化量に関するすべての副次評価項目の解析には，REML に基づく反復測定法のアプローチを用いた。解析には，固定効果のカテゴリカル変数として，投与群，ATA の状態，来院，及び投与群×来院の交互作用，並びに固定効果の連続変数としてベースライン値×来院の交互作用を含めた。患者内の分散共分散構造は無構造を使用した。死亡に至るまでの期間は，ATA の状態で層別した Cox の比例ハザードモデルを用いて解析した。52 週時の CRISS 指標スコアは，多重補完法を用いて二値変数のレスポンダーエンドポイントに変換し，ATA の状態で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて解析した。

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

階層検定

第 1 種の過誤確率を保持するために，主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定に階層検定手順を使用した。各ステップは，それ以前のステップすべてが統計学的に有意の場合のみ検証的であるとみなした。

欠測データの取扱い

52 週時の解析では，治験薬投与の中止後に収集されたデータを含め，得られたすべてのデータを使用した。欠測データは missing at random を仮定した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の主要解析では，欠測値の補完は行わなかった。治療を中止した患者は，将来，治療から利益を得ることはないと仮定した条件下での多重補完法を使用して，感度分析で欠測値の影響を検討した。これらの感度分析の詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.7］に示した。

二値変数のエンドポイントの解析では，データが欠測の患者はノンレスポンダーとして扱った（worst case analysis）。それに加えて，事後解析として，欠測値を最悪値で補完する方法も実施した。

死亡に至るまでの期間の解析では，標準的な生存期間の解析手法を用いて欠測データ又は不完全データを取り扱った。

4.3 治験対象集団の特性

重要な選択・除外基準

治験に適格な患者は，米国リウマチ学会／欧州リウマチ学会（ACR/EULAR）の 2013 年分類基準に従い SSc と診断されていることとした［CTD 5.4-28_R14-5055］。さらに，以下の選択基準を設定した。

- 年齢 18 歳以上の患者（ただし，Local Amendment により日本では「20 歳以上」と規定した。また，インドでは「18 歳以上 65 歳以下」と規定した。）
- スクリーニングの 7 年以内に SSc 疾患（最初の非レイノー症状）を発症した患者。疾患発症からの期間は治験実施計画書改訂によって 5 年から 7 年に延長された。
- スクリーニング前 12 カ月以内に撮影した高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）上で，肺の線維化の程度が 10%以上であり，それが中央判定された患者
- Visit 2（ランダム化割付け来院）の時点で FVC が予測値の 40%以上である患者
- Visit 2（ランダム化割付け来院）の時点で DLco が予測値の 30～89%である患者

臨床的に重大な肺高血圧症の患者及び 4 カ所以上の手指潰瘍を認める患者は除外した。選択及び除外基準の全文は，［CTD 2.7.6.3_1199.214 試験］及び総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.3］に示した。

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

併用療法に関する規定

本国際共同治験に参加した一部の国や地域の臨床実態を反映するため，安定した用量でミコフェノール酸，メトトレキサート，又は低用量の全身性コルチコステロイドによる治療を受けている患者は本治験への参加を可とした。ミコフェノール酸を併用している患者の割合について，特に上限を設定することはしなかったが，治験実施中その割合を監視した。可能な限りミコフェノール酸の影響を除いたニンテダニブの安全性及び有効性の評価を可能とするために，ミコフェノール酸併用患者の割合がランダム化割付けされた患者の 50%に近づいた場合には，非併用患者を登録するよう治験担当医師に働きかけを行った。シクロホスファミドやその他の免疫抑制剤については，臨床的な悪化がみられた場合を除き，併用を禁止した。併用薬の使用規則に関する詳細は，［CTD 2.7.3_1.4 項］及び総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.4.2.2］に示した。

患者の内訳

1199.214 試験には，計 32 カ国の 194 の治験実施医療機関から 819 名の患者が登録（スクリーニング）された。このうち 580 名が 1：1 の比率でニンテダニブ 150 mg 又は対応するプラセボの 1 日 2 回投与にランダム化割付けされた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.1: 1］。登録されたがランダム化割付けされなかった主な理由は，選択基準／除外基準への抵触であり，特に HRCT 上での線維化の程度（選択基準 5）及びベースラインの DLco 値（選択基準 7）に関する選択基準への抵触が多くみられた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.1: 4, Appendix 16.1.13.1_Table 1.1.2］。

全体で 576 名が治験薬の投与を受けた（各群 288 名：1 回以上治験薬を服薬した集団［TS］）。

52 週時までに，ニンテダニブ群の 19.4%，プラセボ群の 10.8%の患者が治験薬の投与を中止した。治験薬投与を中止した主な理由は有害事象であった。治験薬投与を中止した患者は，治験参加を継続し，100 週時又は治験全体の終了のいずれか早い時点まで，規定された来院を実施することになっていた。全体でニンテダニブ群の 91.7%，プラセボ群の 95.5%が 52 週時（主要な解析の時点）までの来院を実施した。

治験期間全体（52 週以降 100 週までを含む）では，ニンテダニブ群の 25.7%，プラセボ群の 16.0%が治験薬の投与を中止した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.1: 2］。なお，ベースラインでミコフェノール酸を使用していた患者では，ニンテダニブ群の 21.6%（30/139 名），プラセボ群の 12.1%（17/140 名）が治験薬の投与を中止した一方，ベースラインでミコフェノール酸を使用していなかった患者では，ニンテダニブ群の 29.5%（44/149 名），プラセボ群の 19.6%（29/148 名）が治験薬の投与を中止した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.1.6: 2］。

全体でニンテダニブ群の 83.0%，プラセボ群の 87.5%が計画された観察期間を完了した（すなわち，100 週時まで又は治験全体の終了まで，規定された来院を実施した）。患者の内訳に関する詳細は［CTD 2.7.3_2.1.1 項］に示した。

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

人口統計学的及びその他のベースライン特性

患者の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね同様であり（表 4.3: 1），SSc-ILD の患者集団で予測されたとおりであった［CTD 5.4-44_R16-0120］。患者の大半（75.2%）は女性であった。人種別では白人（67.2%）の割合が最も高く，次いでアジア人（24.8%）の割合が高かった。年齢の平均値（標準偏差）は 54.0（12.2）歳であった。

最初の非レイノー症状の発症からの期間の平均値（標準偏差）は 3.49（1.70）年であった。SSc の病型別では，びまん皮膚硬化型 SSc が 51.9%，限局皮膚硬化型 SSc が 48.1%であった。患者全体の半数以上（60.8%）が ATA 陽性であった。HRCT に基づく肺の線維化割合の平均値（標準偏差）は 36.0（21.3）%であった。

有効性評価項目のベースライン値は，投与群間でおおむね均衡がとれていた（表 4.3: 1）。更なる詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.2: 1～2］を参照のこと。全体で，ベースライン時の FVC の平均値（標準偏差）は 2499.7（777.2）mL であり，%FVC では 72.5（16.7）%であった。FVC の平均値はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった（約 80 mL の差）が，FVC の中央値を比較すると，差は小さくなった（ニンテダニブ群 2361.0 mL，プラセボ群 2402.0 mL）。また，ベースライン時の%FVC の平均値は両群で同程度であった。

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

表 4.3: 1　人口統計学的データ及びベースライン特性（1199.214 試験）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	288	100.0	288	100.0	576	100.0
Gender (N, %)						
Male	76	26.4	67	23.3	143	24.8
Female	212	73.6	221	76.7	433	75.2
Race (N, %)						
White	186	64.6	201	69.8	387	67.2
Asian	81	28.1	62	21.5	143	24.8
Black or African American	16	5.6	20	6.9	36	6.3
Amer. Indian or Alaska Native	3	1.0	2	0.7	5	0.9
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0.0	1	0.3	1	0.2
Multiple race responders[1)]	2	0.7	2	0.7	4	0.7
Age [years] (mean, SD)	53.4	12.6	54.6	11.8	54.0	12.2
Time since first onset of non-Raynaud symptom[2)] [years] (mean, SD)	3.50	1.78	3.48	1.62	3.49	1.70
SSc subtype (N, %)						
Diffuse cutaneous SSc	146	50.7	153	53.1	299	51.9
Limited cutaneous SSc	142	49.3	135	46.9	277	48.1
ATA positive status[3)] (N, %)	177	61.5	173	60.1	350	60.8
Extent of fibrotic disease in the lung on HRCT [%] (mean, SD)	35.2	20.7	36.8	21.8	36.0	21.3
FVC [mL] (mean, SD)	2541.0	815.5	2458.5	735.9	2499.7	777.2
FVC % predicted (mean, SD)	72.7	16.6	72.4	16.8	72.5	16.7
mRSS (mean, SD)	10.9	8.8	11.3	9.2	11.1	9.0
SGRQ total score (mean, SD)	39.40	20.94	40.74	20.16	40.07	20.55

1)　組み合わせとしては，「アメリカ先住民／アラスカ先住民及び黒人／アフリカ系アメリカ人」，「アメリカ先住民／アラスカ先住民，黒人／アフリカ系アメリカ人，及び白人」，「アメリカ先住民／アラスカ先住民及び白人」，「黒人／アフリカ系アメリカ人及び白人」が含まれていた。
2)　最初の非レイノー症状の発症からランダム化割付け日までの期間を算出した。
3)　CRF の SSc 関連病歴ページで収集された自己抗体の状態
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.1: 1～2，15.1.4.2: 1～2

病歴及び併発疾患

過去又は治験登録時に存在した SSc に関連する医学的状態に関する情報を収集した。スクリーニング時に患者全体の 88.2%にレイノー現象，62.7%に食道症状（嚥下障害，逆流），21.7%に関節拘縮，21.5%に高血圧，15.3%に胃症状（早期満腹，嘔吐），13.2%に筋力低下，12.0%に腹部膨満感，12.0%に便秘，11.8%に手指潰瘍，10.2%に滑膜炎，10.2%に下痢が認められた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.1: 2］。これらの医学的状態を有する患者の割合は，手指潰瘍（ニンテダニブ群 14.9%，プラセボ群 8.7%）を除き，両群でおおむね同程度（5%未満の差）であった。

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

併用療法

ベースライン時の併用療法の使用状況は投与群間でおおむね同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.3.2.1: 1］。患者全体の 79.5%が胃酸分泌抑制剤，特にオメプラゾール（24.3%）を使用していた。また，64.1%の患者が降圧剤を使用しており，その中でもニフェジピン（18.8%）が最も多く使用されていた。また，57.3%の患者が疾患修飾性抗リウマチ薬, 特にミコフェノール酸(モフェチル／ナトリウム, 48.4%)及びメトトレキサート(5.2%)を使用していた。49.8%の患者はコルチコステロイド，特にプレドニゾン（18.4%）及びプレドニゾロン（14.2%）を使用していた。35.2%の患者は非ステロイド性抗炎症薬，特にアセチルサリチル酸（18.2%）を使用していた。

人口統計的特性及び他のベースライン値の特性に関する詳細は［CTD 2.7.3_2.1.2 項］に，病歴及び併発疾患，併用療法に関する詳細は［CTD 2.7.4_1.3.3～1.3.4 項］に示した。

4.4 努力肺活量（FVC）

主要評価項目の解析：52 週間の FVC（mL）年間減少率

1199.214 試験において，ニンテダニブは，52 週間の FVC 年間減少率をプラセボと比べ有意に低下し，主要評価項目を達成した。ニンテダニブ群の減少率はプラセボ群より 43.8%低かった。調整後の投与群間差は 40.95 mL/年（95% CI：2.88～79.01）であり，p 値は 0.0350 であった（表 4.4: 1）。ILD は SSc の主な死因であり，FVC の減少と SSc 患者の罹患率及び死亡率との間に関連が示されているため，ニンテダニブ群でみられた効果は SSc-ILD の進行を遅らせることに相当すると考えられた。

表 4.4: 1 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）（1199.214 試験）－TS

		Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs. placebo				
				95% CI				95% CI		
Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted difference[1)]	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	288	-93.3	13.5	-120.0	-66.7					
Nintedanib 150 mg bid	287	-52.4	13.8	-79.6	-25.2	40.95	19.38	2.88	79.01	0.0350

1) カテゴリカル変数の固定効果として，投与群，ATA の状態，性別，連続変数の固定効果として，時間，ベースライン時の FVC［mL］，年齢，身長，投与群×時間の交互作用，ベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。ランダム効果として，患者個別の切片及び時間を含めた。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。個体間誤差は，分散成分の分散共分散行列によりモデル化した。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.1.1.1: 1

感度分析

事前に規定した感度分析として，on treatment のデータのみを用いた解析，52 週時の欠測データに対して 3 種類の多重補完法を用いた解析，及びモデル内の共変量を変更した解析を行った。治

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

験期間が長いこと及び基礎疾患の重篤性のため，欠測データの数を極力抑えるようにしても，一部の患者では FVC データが不完全になることが予測された。52 週時のデータが欠測である患者の割合はプラセボ群（10.8%）に比べてニンテダニブ群（16.3%）で高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 7.2.1.7］。感度分析の結果，主解析と同様の結果が得られ，信頼区間は重なり合っていた。FVC 減少の代替モデルを用いた解析結果の図示でも同様の結果が得られ，主解析モデルから得られた治療効果の推定値は，代替モデルの FVC 減少の形状に対して頑健であることが示唆された。詳細は［CTD 2.7.3_2.2.1.1 項］を参照のこと。

部分集団解析

ATA の状態，性別，年齢，人種，地域，ベースラインのミコフェノール酸使用の有無，及び SSc の病型別の部分集団で，52 週間の FVC の年間減少率を検討した。全般的に，評価したすべての部分集団で投与群×時間×部分集団の交互作用の p 値は大きく，信頼区間が広く重なり合っていたことから，ニンテダニブの一貫した効果が示唆された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.3.1: 1］。

ベースライン時にミコフェノール酸使用中の患者の部分集団内では，52 週間の FVC の調整年間減少率はニンテダニブ群で−40.2 mL/年，プラセボ群で−66.5 mL/年であった。群間の差は 26.33 mL/年（95% CI：−27.93～80.59）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.3.1.6: 1］。ベースライン時にミコフェノール酸不使用の部分集団内で，52 週間の FVC の調整年間減少率はニンテダニブ群で−63.9 mL/年，プラセボ群で−119.3 mL/年であった。群間の差は 55.40 mL/年（95% CI：2.30～108.50）であった。

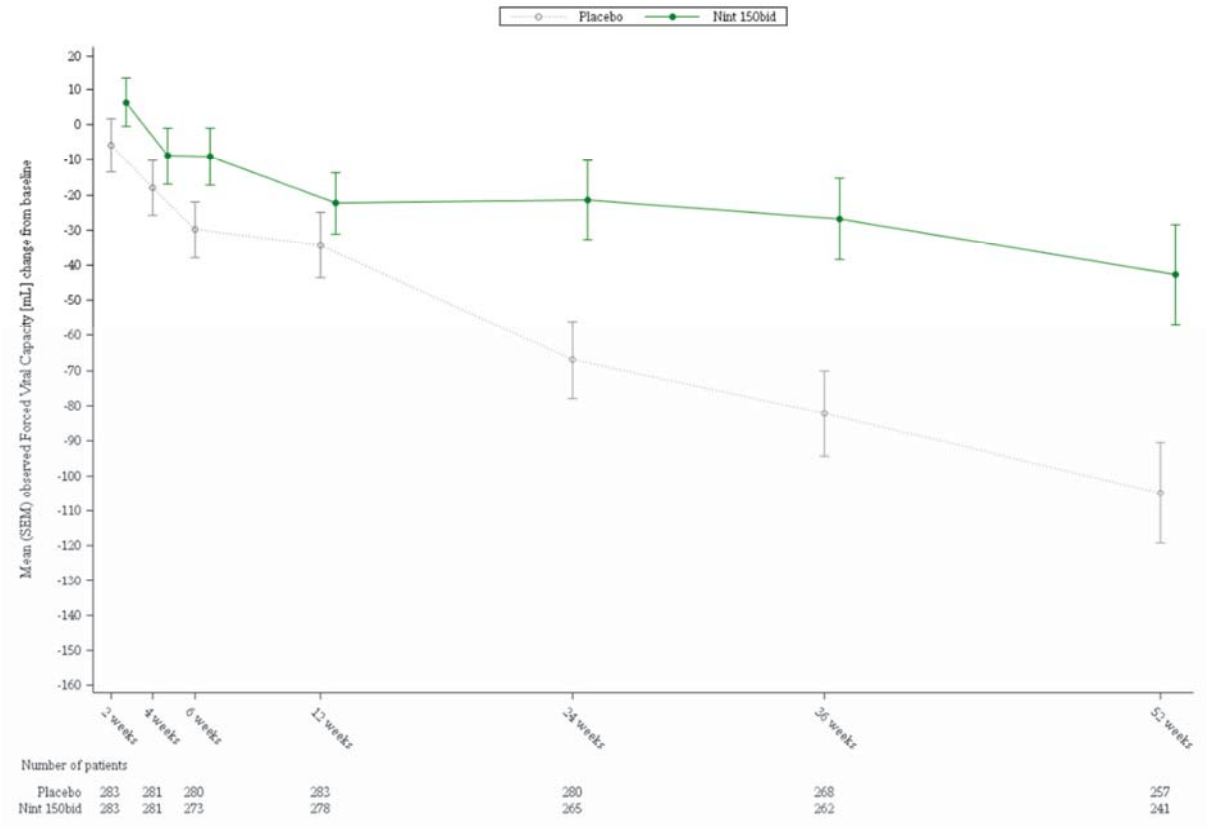
なお，ベースライン時にミコフェノール酸不使用のプラセボ群の患者における減少率とその結果得られた投与群間の差は，試験をデザインしたときの仮定に近似していた（4.1 項，6.2 項）。しかし，他の部分集団と同様に，投与群×時間×部分集団の交互作用の p 値が大きく（0.4521），信頼区間が重なり合っていたことから，ベースラインのミコフェノール酸使用の有無にかかわらず，ニンテダニブの一貫した効果が示唆された。

部分集団解析に関する詳細は［CTD 2.7.3_2.2.1.1 項］を参照のこと。

52 週時の FVC のベースラインからの変化量

52 週時の FVC のベースラインからの変化量の結果は，52 週間の FVC の年間減少率の結果と一貫していた。ニンテダニブ群の 52 週時の FVC のベースラインからの調整平均変化量（標準誤差）（−54.63［13.94］mL）は，プラセボ群（−101.03［13.62］mL）の約 2 分の 1 であった。調整後の群間の差は 46.41 mL（95% CI：8.09～84.73，p=0.0177）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.1.2.1.1: 1］。観測された 52 週間の FVC のベースラインからの平均変化量の推移を図 4.4: 1 に示した。この図により，投与開始時から群間の差が次第に広がって 12 週以降には差が明白となり，52 週に向かって差が大きくなることが示された。

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.1.2.1: 1

図 4.4: 1 観測された FVC（mL）のベースラインからの平均（SEM）変化量の推移（1199.214 試験，52 週）－TS

52 週間の%FVC の年間減少率

52 週間の%FVC の年間減少率の調整平均（SE）についても，プラセボ群（−2.6［0.4］%）に比べてニンテダニブ群（−1.4［0.4］%）は有意に小さく，ニンテダニブの肺機能に対する作用がさらに裏付けられた。調整群間差は 1.15%/年（95% CI：0.09～2.21，p=0.0331）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.1.1: 1］。

52 週間の FVC のカテゴリー変化

肺機能に対するニンテダニブの効果についてさらに評価するため，52 週時に FVC（mL）相対減少率が 10%超である患者，%FVC の減少量が 5%超である患者の割合を解析した。これらのエンドポイントには，2 種類の欠測データ補完法を用いた。事前に計画した解析では，52 週時データが欠測である患者はノンレスポンダーと分類した（それぞれの閾値を超える減少を想定した worst case analysis）。データ欠測の理由として最も多いのは治験中止又は死亡であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Apendix 16.1.13.1_Table 7.2.1.7］。注目すべき点として，治験対象疾患の悪化を理由として治験薬の投与を中止した患者は，各投与群でそれぞれ 1 名のみであった。また，52 週時の FVC が欠測であったニンテダニブ群の 47 名及びプラセボ群の 31 名のう

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

ち，それぞれ 16 名及び 12 名では 52 週以後の時点に FVC が測定されており，すなわち治験参加を継続していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.6_Listing 1.1］。このため，FVC データが欠測であるすべての患者で FVC が規定された閾値を超えて悪化したとの仮定は非常に保守的であり，ニンテダニブ群で 52 週時の FVC が欠測である患者の割合が高いために保守的な治療効果の推定値に至ったと考えられる。

このため，代替の post-hoc アプローチとして，最悪値（36 週までに測定された最悪のベースライン後測定値）で欠測値を補完する方法が，より適切と判断された。このアプローチでは 52 週時より前の欠測でないデータの情報を利用することができ，52 週時の FVC データが欠測である患者を分類する妥当な方法であると考えられた。

事前に計画した解析（データ欠測の患者をノンレスポンダーに分類する解析）では，52 週時に FVC（mL）のベースラインからの相対減少率が 10%超である患者の割合に，ニンテダニブ群（27.8%）とプラセボ群（26.4%）との間の意味のある差はなかった。オッズ比は 1.07（95% CI : 0.74～1.55, p=0.7036）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.1.2.2: 2］。同様に，52 週時に%FVC の減少量が 5%超である患者の割合はニンテダニブ群（31.9%）とプラセボ群（35.4%）で同程度であり，オッズ比は 0.86（95% CI : 0.61～1.21, p=0.3856）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.1.2.3: 1］。

欠測値を最悪値で補完するアプローチを用いた事後解析において，FVC（mL）の相対減少率が 10%超である患者の割合は，2 つの投与群で同程度であった（表 4.4: 2）。しかし，本試験では FVC の相対減少率が 10%超である患者の数が全体に低かったことに留意する必要がある。一方，%FVC の減少量が 5%超である患者の数は，プラセボ群よりニンテダニブ群で少なかった。

表 4.4: 2　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの相対減少率が 10%を超える患者及び%FVC のベースラインからの減少量が 5%を超える患者の割合（worst value carried forward，事後解析）－TS

						Comparison vs. placebo			
				95% CI			95% CI		
Treatment	N	n	%	Lower	Upper	Odds ratio	Lower	Upper	p-value[1]
Relative decline of > 10% in FVC [mL]									
Placebo	288	52	18.1	14.04	22.91				
Nintedanib 150 mg bid	287	48	16.7	12.85	21.48	0.91	0.59	1.41	0.6842
Absolute decline of > 5% in FVC [% predicted]									
Placebo	288	82	28.5	23.57	33.94				
Nintedanib 150 mg bid	287	59	20.6	16.29	25.61	0.65	0.44	0.96	0.0287

1）　ATA の状態で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく
N：52 週時のデータが欠測でない患者の数，n：各カテゴリー内の患者の数
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 7.7.1.2～3

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

欠測値を最悪値で補完するアプローチを用いた事後解析において，%FVC がベースラインから15%超低下した患者は両投与群で少数であった（プラセボ群 3.1%，ニンテダニブ群 3.5%）（表 4.4: 3，図 4.4: 2，図 4.4: 3）。ベースラインより肺機能の悪化を示す他のすべてのカテゴリーでは，プラセボ群よりもニンテダニブ群で患者数が少なく，ニンテダニブ群ではプラセボ群に比べて 52 週時までに肺機能が悪化した患者は少ないと考えられた。

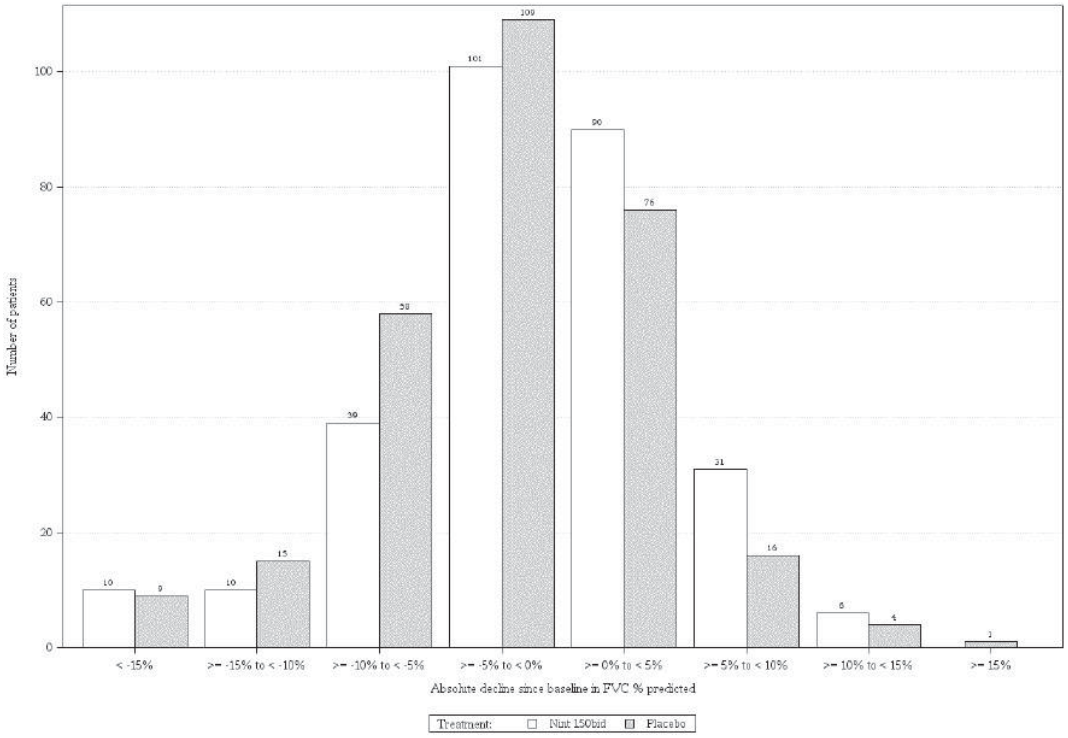
%FVC がベースラインから 15%以上改善した患者は，プラセボ群で 1 名のみであった。ベースラインより肺機能の改善を示す他のすべてのカテゴリーでは，プラセボ群よりもニンテダニブ群で患者数が多く，52 週時までに肺機能が改善した患者は多いと考えられた。

表 4.4: 3　52 週時の%FVC のベースラインからの変化量カテゴリー別の患者割合（worst observation carried forward） - TS

At week 52	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
			95% CI				95% CI	
	n	%	Lower	Upper	n	%	Lower	Upper
Number of analysed patients	288	100.0			287	100.0		
Absolute change from baseline in FVC [% predicted]								
>= 15%	1	0.3	0.06	1.94				
>= 10% to < 15%	4	1.4	0.54	3.52	6	2.1	0.96	4.49
>= 5% to < 10%	16	5.6	3.45	8.83	31	10.8	7.71	14.92
>= 0% to < 5%	76	26.4	21.63	31.77	90	31.4	26.27	36.94
>= −5% to < 0%	109	37.8	32.44	43.57	101	35.2	29.90	40.88
>= −10% to <−5%	58	20.1	15.91	25.15	39	13.6	10.10	18.04
>= −15% to <−10%	15	5.2	3.18	8.41	10	3.5	1.90	6.29
< −15%	9	3.1	1.65	5.83	10	3.5	1.90	6.29

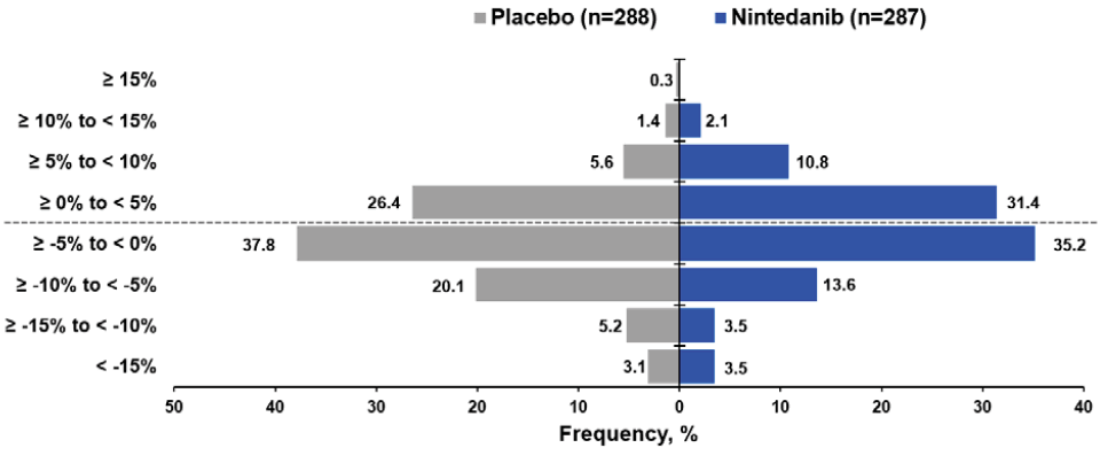
引用元：CTD 5.3.5.1-05_ra01022054_Table 87.10～17

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



引用元：CTD 5.3.5.1-05_ra01022054_Figure 87.18

図 4.4: 2　52 週時の%FVC のベースラインからの変化量別のヒストグラム（worst observation carried forward） - TS



引用元：CTD 5.3.5.1-06_ra01033333_Figure16

図 4.4: 3　52 週時の%FVC のベースラインからの変化量カテゴリー別の患者割合（worst observation carried forward） - TS

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

Scleroderma Lung Studies I 及び II 試験を基に近年提唱された，SSc-ILD の暫定的な MCID（臨床的に意義のある最小変化量）［CTD 5.4-98_R17-3959］を用いて，3.0%以上の%FVC の上昇は臨床的に意義のある改善，3.3%以上の%FVC の減少は臨床的に意義のある悪化と定義し，レスポンダー解析を実施した（表 4.4: 4）。改善した患者の割合はプラセボ群（15%）に比べてニンテダニブ群（23%）で高く，悪化した患者の割合はプラセボ群（44%）に比べてニンテダニブ群（34%）で低い傾向が示された。

表 4.4: 4 52 週時の%FVC のベースラインからの変化量カテゴリー別の患者割合（worst observation carried forward） - TS

						Comparison vs. placebo			
				95% CI			95% CI		
Treatment	N	n	%	Lower	Upper	Odds ratio	Lower	Upper	p-value 1)
Absolute increase since baseline in FVC [% predicted] >= 3.0% (improvement)									
Placebo	288	43	14.9	11.28	19.51				
Nintedanib 150 mg bid	287	66	23.0	18.50	28.20	1.69	1.11	2.59	0.0142
Absolute decline since baseline in FVC [% predicted] >= 3.3% (deterioration)									
Placebo	288	126	43.8	38.14	49.52				
Nintedanib 150 mg bid	287	97	33.8	28.57	39.45	0.66	0.47	0.92	0.0150

1） ATA の状態で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく
N：ベースライン及びベースライン後のデータが利用可能な患者数，n：各カテゴリー内の患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-06_ra01033333_Table 43.1.1～43.1.3

治験期間全体（最長 100 週まで）での FVC の年間減少率の解析

FVC の年間減少率については，治験期間全体で収集されたデータを用いた探索的解析も実施した。治験期間全体の FVC 年間減少率の解析には，2 種類のアプローチを使用した。事前に計画した解析では，52 週間の主要評価項目の解析と同様に，治験薬投与の中止後に収集されたデータを含む，得られたすべてのデータを使用した。これは治療方針ストラテジーを反映することを意図したものであったが，結果として保守的な estimand となった。以下に示す 3 つの問題点が認められた。

- 治験薬の投与を中止する患者の割合は経時的に増加し（4.3 項「患者の内訳」），そのため on-treatment の症例数は主解析と比較して少なくなった。
- 治験の比較的早期に中止した患者から収集される off-treatment の FVC 値が蓄積し，その影響が，52 週間の解析より治験期間全体の解析で大きくなった。

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

- 治験薬を投与中止しなかったが，治験デザインにより，最後の患者が 52 週時来院を実施したときに投与を終了する必要があった患者では，Follow-up 来院で得られた off-treatment の FVC 値が事前に計画した治験期間全体の解析に使用された。

ニンテダニブの作用が投与中止後に持続することは想定されないため，投与中止後のニンテダニブ群での FVC の年間減少率は，プラセボ群と同程度になると考えられる。したがって，ニンテダニブの投与を中止した患者における FVC の年間減少率は主要なモデルで仮定した線形ではなくなり，これらの患者では FVC の年間減少率が大きいと推定され，プラセボと比較してエフェクトサイズは経時的に縮小すると予測される。この影響は，規定どおり投与を完了した患者についても Follow-up 来院での off-treatment データを含めることによってさらに大きくなり，結果的に非常に保守的な解析となった。したがって，on-treatment データのみを含めた事後解析を実施し，最長 100 週時まで投与を継続した患者での FVC の年間減少率に対するニンテダニブの治療効果がより反映されるようにした。

事前に計画した解析では，治験期間全体での FVC の年間減少率はニンテダニブ群で−62.3 mL/年，プラセボ群で−86.0 mL/年であり，投与群間の差の推定値は 23.71 mL/年（95% CI −5.77～53.18）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.1.1］。上述のとおり，これはニンテダニブ投与の効果の推定値として非常に保守的である。

on-treatment のデータのみを含めた事後解析では，治験期間全体での FVC の年間減少率は，ニンテダニブ群で−55.1 mL/年，プラセボ群で−94.0 mL/年であり，投与群間の差は 38.85 mL/年（95% CI：5.56～72.14）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 7.7.2.2.1］。この結果は，主要評価項目の結果と同様であり，52 週以降も投与を継続した患者の FVC の年間減少率に対するニンテダニブ投与の効果をよく反映していると考えられた。

FVC に関するその他のエンドポイント解析に関する詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 11.1.3.1］を参照のこと。

4.5 Modified Rodnan Skin Score（mRSS）

皮膚線維化に対するニンテダニブの効果は認められなかった。52 週時の mRSS のベースラインからの調整平均変化量により，両投与群とも，皮膚線維化が改善していることが示唆された。意味のある群間差は認められなかった（表 4.5: 1）。

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

表 4.5: 1　52 週時の mRSS のベースラインからの変化量（1199.214 試験）－TS

		Baseline		Change from baseline at Week 52				Comparison vs. placebo				
						95% CI				95% CI		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	286	10.9	8.8	-1.96	0.26	-2.48	-1.45					
Nintedanib 150 mg bid	288	11.3	9.2	-2.17	0.27	-2.69	-1.65	-0.21	0.37	-0.94	0.53	0.5785

1)　カテゴリカル変数の固定効果として ATA の状態，来院，投与群×来院の交互作用，ベースライン時の mRSS×来院の交互作用を含めた混合モデル反復測定（MMRM）に基づく。来院は反復測定である。患者内誤差は，無構造の分散共分散構造によりモデル化した。調整平均値は，モデルに含められたすべての解析対象患者に基づく（ベースライン値及び 52 週時の測定値のある患者のみではない）。

スコアが低いほど皮膚硬化が軽度であることを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.1.2.1: 1

びまん皮膚硬化型 SSc 及び限局皮膚硬化型 SSc 患者の部分集団を含め，事前に規定した部分集団解析のいずれにおいても，52 週時の mRSS のベースラインからの調整平均変化量に対する効果に群間差は認められなかった（びまん皮膚硬化型 SSc：群間差−0.19［95% CI：−1.22～0.84］，限局皮膚硬化型 SSc：群間差−0.25［95% CI：−1.29～0.80］，投与群×部分集団の交互作用の p 値=0.9367）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.3.2.1.7: 1］。

52 週時の mRSS のベースラインからの相対変化率に意味のある群間差は認められず［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.2.1: 1］，52 週時の mRSS のベースラインからの絶対変化量が 5 ポイント以上である患者の割合にも差は認められなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.2.2: 1］。

上記の結果を解釈する際には，1199.214 試験が第一に肺機能に対するニンテダニブの効果を検討する試験であり，治験対象集団には進行性 ILD のリスクのある患者が多く含まれていたことを考慮しなければならない。両投与群でみられた mRSS の改善は，試験の影響によるものかもしれないし，又は発症から数年後の SSc-ILD 患者の自然経過における皮膚硬化の改善を反映するものかもしれない。また，mRSS は半定量的で主観的な測定指標であるため，大規模な国際共同試験で mRSS をエンドポイントとして評価することには限界がある可能性が考えられる。

mRSS に基づく解析に関する詳細は［CTD 2.7.3_2.2.2.1 項, 2.2.3.3 項, 2.2.4.2 項］を参照のこと。

4.6　患者報告アウトカム

本試験において，SGRQ により測定した健康関連 QOL に対して，ニンテダニブの効果は確認されなかった（表 4.6: 1）。両投与群とも，52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの調整平均変化量は小さく，意味のある群間差は得られなかった。

IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験でも SGRQ に対するニンテダニブの一貫した効果は確認されなかったため［CTD 5.4-08_P14-07514］，この結果は，比較的肺機能が温存された患者では，肺機能の変化と QOL 測定値との間の相関が乏しいことを反映している可能性があり，また，1 年間という比較的短い期間で ILD 患者の健康関連 QOL を測定する指標としての SGRQ の限界を反

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

映している可能性も考えられる。SGRQ に関するその他の解析結果は［CTD 2.7.3_2.2.2.2 項］に示した。

表 4.6: 1 52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（1199.214 試験）－TS

		Baseline		Change from baseline at Week 52				Comparison vs. placebo				
						95% CI				95% CI		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	283	39.40	20.94	-0.88	0.87	-2.58	0.82					
Nintedanib 150 mg bid	282	40.74	20.16	0.81	0.88	-0.92	2.55	1.69	1.24	-0.73	4.12	0.1711

1) カテゴリカル変数の固定効果として ATA の状態，来院，投与群×来院の交互作用，ベースライン時の SGRQ 総スコア×来院の交互作用を含めた MMRM に基づく。来院は反復測定である。患者内誤差は，無構造の分散共分散構造によりモデル化した。調整平均値は，モデルに含められたすべての解析対象患者に基づく（ベースライン値及び 52 週時の測定値のある患者のみではない）。

スコアが低いほど健康状態が良いことを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.1.3.1: 1

52 週時の HAQ-DI 及び FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量は，SGRQ 総スコアの結果と一致しており，両投与群ともにベースラインからの変化量は小さく，投与群間に有意な差はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.7: 1，15.2.2.8: 1］。本試験で検討した他の PRO でも同様の結果が得られたが［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 11.1.3.4］，唯一の例外として，腸関連症状による日常行動の制限を表す SHAQ VAS スコアでは異なる結果が得られた。52 週時のベースラインからの平均変化量（標準偏差）はニンテダニブ群（1.54［3.19］）でプラセボ群（0.15［2.20］）より高く，ニンテダニブ群で状態の悪化が示唆された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.10: 2］。これは，ニンテダニブ群で胃腸障害の有害事象（特に下痢）を報告した患者の割合がプラセボ群より高いこと（5.2 項）と一致していた。

PRO で得られた結果の解釈においては，びまん皮膚硬化型 SSc 及び限局皮膚硬化型 SSc の患者集団で確実にバリデートされた評価法は存在しないという点に留意する必要がある。また，集団の不均一性も，PRO でシグナルが認められなかったことの一因となった可能性がある。

4.7 死亡に至るまでの期間

死亡に至るまでの期間は治験期間全体で収集されたデータを用いて解析した。死亡に至るまでの期間のハザード比は 1.16（95% CI：0.47～2.84，p=0.7535）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.3: 1］。死因を問わず死亡した患者の数は，両投与群ともに少なく，同程度であり，ニンテダニブ群 10 名（3.5%），プラセボ群 9 名（3.1%）であった。

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

4.8 CRISS 指標スコア

52 週時の CRISS レスポンダーの割合はニンテダニブ群（12.2%）とプラセボ群（11.8%）で同程度であった。オッズ比の推定値は 1.03（95% CI：0.57～1.88，p=0.9115）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.4: 1］。両群とも，患者の多くで 52 週時の CRISS 指標スコアはゼロに近く，これは，改善がない，若しくはほとんどないことを示すものであった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.4: 2］。しかしながら，CRISS は早期のびまん皮膚硬化型 SSc 患者の改善の指標として開発された評価法であるが，1199.214 試験の対象患者は，限局皮膚硬化型 SSc とびまん皮膚硬化型 SSc であったことに留意する必要がある。

4.9 $\%DL_{CO}$

52 週時の%DLco のベースラインからの調整平均変化量（標準誤差）はニンテダニブ群（−3.21［0.54］%）とプラセボ群（−2.77［0.54］%）で同程度であり，群間の差は−0.44%（95% CI：−1.94～1.06，p=0.5668）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.5: 1］。

4.10 手指潰瘍総数

52 週時の手指潰瘍総数のベースラインからの調整平均変化量（標準誤差）はニンテダニブ群（0.03［0.05］）とプラセボ群（0.06［0.04］）のいずれも非常に小さかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.6: 1］。なお，患者の多くは，ベースライン時に手指潰瘍がなく［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.1: 2］，また，4 カ所以上の手指潰瘍のある患者は，試験から除外した（4.1 項）。52 週時の手指潰瘍総数のベースラインからの変化量について，調整群間差は−0.03（95% CI：−0.16～0.09，p=0.5914）であった。この結果は安全性データと一致しており，有害事象報告で基本語「皮膚潰瘍」が報告された患者の頻度に投与群間の差は認められなかった（5.2 項）。

4.11 日本人集団の解析結果

4.11.1 日本人集団の内訳と特性

4.11.1.1 日本人集団の内訳

日本では，20 施設で計 92 名が 1199.214 試験への参加に同意し，スクリーニングを経て，このうち 72 名（78.3%）が適格と判断され，ランダム化割付けされた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 1.1.1］。このうち 1 名は人種がアジア人ではなかったため，日本人集団からは除外された。

日本人集団に含めた 91 名のうち 71 名が適格と判断され，ニンテダニブ群に 35 名，プラセボ群に 36 名がそれぞれランダム化割付けされた。ランダム化割付けされた 71 名のうち 70 名が少なくとも 1 回治験薬の投与を受け，TS に含められた。ニンテダニブ群にランダム化割付けされた 1 名は，治験薬を 1 回も投与することなく治験を中止したため TS から除外され，日本人患者の有効性及び安全性評価対象は，ニンテダニブ群 34 名及びプラセボ群 36 名となった。

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

52 週時までに，TS のニンテダニブ群 34 名中 6 名（17.6%），プラセボ群 36 名中 2 名（5.6%）が治験薬の投与を中止した［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.1: 1］。治験薬投与を中止した主な理由は有害事象であり，ニンテダニブ群の 11.8%（4/34 名），プラセボ群の 5.6%（2/36 名）に認められた。治験薬投与を中止したがその後も規定来院を続けた患者を含めて，ニンテダニブ群の 88.2%（30/34 名），プラセボ群の 100%（36/36 名）が 52 週時までの来院を実施した。

最長 100 週までの治験期間全体では，ニンテダニブ群の 23.5%（8/34 名），プラセボ群の 11.1%（4/36 名）が治験薬の投与を中止した［CTD 5.3.5.1-02_c26962914 _Table 15.1.1: 2］。治験薬投与を中止した主な理由は有害事象であり，ニンテダニブ群の 17.6%（6/34 名），プラセボ群の 11.1%（4/36 名）に認められた。治験薬投与を中止したがその後も規定どおり来院を続けた患者を含めて，ニンテダニブ群の 85.3%（29/34 名），プラセボ群の 97.2%（35/36 名）の患者が計画された観察期間を完了した（すなわち，100 週時まで又は治験全体の終了まで，規定された来院を実施した）。患者の内訳に関する詳細は，［CTD 2.7.3_2.3.1.1 項］に記載した。

治験薬投与の中止状況，中止理由，追跡及び生存状況は，日本人集団と全体集団で同様の傾向がみられた。

4.11.1.2 人口統計学的及びその他のベースライン特性（日本人集団）

日本人集団の人口統計学的特性は，体重及び BMI については投与群間でおおむね均衡がとれていたが，性別及び年齢について投与群間に不均衡が認められ，ニンテダニブ群ではプラセボ群に比べて男性の割合が低く（17.6%［6/34 名］ vs. 36.1%［13/36 名］），平均年齢がやや高かった（62.0 歳 vs. 58.3 歳）（表 4.11.1.2: 1）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.1: 1］。

全体として，日本人集団は全体集団と比べて女性の割合は同程度（日本人 72.9%，全体 75.2%）であったが，平均年齢はやや高かった（日本人 60.1 歳，全体 54.0 歳）。また，予測されたとおり，日本人集団では全体集団と比べて平均体重及び BMI が低かった。

日本人集団の疾患特性は，最初の非レイノー症状の発症からの期間，SSc-ILD 診断からの期間，及び病型については投与群間でおおむね均衡がとれていたが，ATA の状態及び肺の線維化の割合について投与群間に不均衡が認められ，ATA 陽性の割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群でやや低く（47.1%［16/34 名］vs. 61.1%［22/36 名］），肺の線維化の割合の平均値は，ニンテダニブ群でやや高かった（36.8% vs. 31.7%）（表 4.11.1.2: 1）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.1: 2］。

全体として，日本人集団は全体集団と比べて，最初の非レイノー症状の発症からの平均期間が短く（日本人 2.55 年，全体 3.49 年），SSc の病型別では，限局皮膚硬化型の割合が高かった（日本人 61.4% ，全体 48.1%）。また，ATA 陽性の患者の割合は，日本人集団で全体集団より低かった（日本人 54.3% ，全体 60.8%）。

日本人集団の有効性評価項目のベースライン値は，ニンテダニブ群とプラセボ群で違いが認められ，ベースライン時の FVC の平均値はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低く（2180.1 mL vs.

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

2515.3 mL），ベースライン時の%FVC の平均値も，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった（75.4% vs. 78.5%）。また，mRSS 及び SGRQ 総スコアについても，全般にプラセボ群に比べてニンテダニブ群でスコアが高い（すなわち状態が悪い）傾向が認められた（表 4.11.1.2: 1）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.2: 1～2］。

全体として，日本人集団は全体集団と比べて，ベースライン時の FVC の平均値がやや低かったが（日本人 2352.5 mL ，全体 2499.7 mL），%FVC の平均値は高かった（日本人 77.0% ，全体 72.5%）。また， mRSS 及び SGRQ 総スコアについても全般に日本人集団で全体集団よりスコアが低い（すなわち状態が良い）傾向が認められた。

日本人集団の人口統計学的データ及びその他のベースライン特性を表 4.11.1.2: 1 に示す。

表 4.11.1.2: 1　人口統計学的データ及びベースライン特性（1199.214 試験：日本人集団）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	36	100.0	34	100.0	70	100.0
Gender (N, %)						
Male	13	36.1	6	17.6	19	27.1
Female	23	63.9	28	82.4	51	72.9
Age [years] (mean, SD)	58.3	12.6	62.0	7.1	60.1	10.4
Time since first onset of non-Raynaud symptom[1] [years] (mean, SD)	2.61	1.60	2.48	1.62	2.55	1.60
SSc subtype (N, %)						
Diffuse cutaneous SSc	14	38.9	13	38.2	27	38.6
Limited cutaneous SSc	22	61.1	21	61.8	43	61.4
ATA positive status[2] (N, %)	22	61.1	16	47.1	38	54.3
Extent of fibrotic disease in the lung on HRCT [%] (mean, SD)	31.7	18.5	36.8	19.8	34.1	19.2
FVC [mL] (mean, SD)	2515.3	674.6	2180.1	552.0	2352.5	636.4
FVC % predicted (mean, SD)	78.5	12.6	75.4	16.2	77.0	14.5
mRSS (mean, SD)	7.1	5.8	9.9	10.3	8.5	8.4
SGRQ total score (mean, SD)	32.89	19.01	37.22	17.70	35.02	18.37

1）　最初の非レイノー症状の発症からランダム化割付け日までの期間を算出した。
2）　CRF の SSc 関連病歴ページで収集された自己抗体の状態
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.1: 1～2，15.1.4.2: 1～2

病歴及び併発疾患

スクリーニング時に日本人患者全体の 85.7%（60/70 名）にレイノー現象，45.7%（32/70 名）に食道症状（嚥下障害，逆流），21.4%（15/70 名）に便秘，20.0%（14/70 名）に高血圧，10.0%（7/70 名）に手指潰瘍，10.0%（7/70 名）に関節拘縮が認められた。これらの医学的状態をスクリーニング時に有する患者の割合は，便秘（ニンテダニブ群 29.4%［10/34 名］，プラセボ群 13.9%［5/36

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

名］）及び手指潰瘍（14.7%［5/34 名］， 5.6%［2/36］）がニンテダニブ群でやや高かったことを除き，両群でおおむね同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.1: 2］。

全体として，スクリーニング時に SSc に関連した医学的状態を有する患者の割合は，日本人集団と全体集団でおおむね同様であった。

併用療法

日本人集団のベースライン時の併用療法の使用状況は投与群間でおおむね同様であった。ベースラインでの併用薬剤として，日本人患者全体の 65.7%（46/70 名）が胃酸分泌抑制剤，38.6%（27/70 名）が降圧剤を使用していた。また，42.9%（30/70 名）の患者がコルチコステロイド，特にプレドニゾロン（37.1%［26/70 名］）を使用し，30.0%（21/70 名）の患者は非ステロイド性抗炎症薬を使用していた［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.3.2.1: 1］。

これらの併用療法を実施していた患者の割合は，全体集団に比べて日本人集団で全般にやや少ない傾向がみられたが，疾患修飾性抗リウマチ薬を除き，大きな違いは認められなかった。疾患修飾性抗リウマチ薬の使用は，日本人集団で少なかった（日本人 8.6%，全体 57.3%）。特に，メトトレキサートとともにベースライン時に使用が許可されたミコフェノール酸製剤の使用は，全体集団では 48.4%（ミコフェノール酸モフェチル又はナトリウム）であったのに対し，日本人で 5.7%（ミコフェノール酸モフェチル）であり，全般に使用頻度が北米で高く，アジアで低いという実臨床での地域差が認められた。

日本人集団の統計学的特性及び他のベースライン値の特性に関する詳細は［CTD 2.7.3_2.3.1.2 項］に，病歴及び併発疾患，併用療法に関する詳細は［CTD 2.7.4_1.4.5～1.4.6 項］に示した。

4.11.2 日本人集団における有効性

全体集団との有効性の一貫性を確認するため，主要評価項目及び重要な副次評価項目については，全体集団の解析で使用した 2 種類のモデルを用いて日本人集団の解析を実施した。1 つ目の解析は，全体集団で部分集団解析に使用したモデルと同じモデル（以降 subgroup model）を用いて日本人と非日本人部分集団を比較した。2 つ目の解析は，全体集団の主解析と同じモデルを日本人集団のデータに適用した（以降 subset model）。

その他の副次評価項目及びその他の有効性評価項目については，全体集団の解析と同じモデルを日本人集団に適用した（subset model）。

4.11.2.1 FVC（日本人集団）

主要評価項目の解析：52 週間の FVC（mL）年間減少率

subgroup model による解析（日本人 vs 非日本人）は，主解析モデルに投与群×部分集団の交互作用及び投与群×部分集団×時間の交互作用項を含め，日本人集団と非日本人集団での治療効果の不均質性を評価するために実施した。日本人集団において，52 週間の FVC の調整年間減少率は，ニンテダニブ群で−86.2 mL/年，プラセボ群で−90.9 mL/年であり，調整群間差は 4.67 mL/年（95%CI：−103.28～112.63）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.4851 で，日本人集団と非

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

日本人部分集団間に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった（表 4.11.2.1: 1）。

日本人集団での subset model による解析の結果では，52 週間の FVC の調整年間減少率は，ニンテダニブ群で−94.4 mL/年，プラセボ群で−75.1 mL/年であり，調整群間差は−19.23 mL/年（95%CI：−124.77～86.31）であった（表 4.11.2.1: 2）。この信頼区間は全体集団での推定治療効果（40.95 mL/年）及びその 95%信頼区間（2.88～79.01 mL/年）を含んでおり，subgroup model による解析結果と同様に，日本人集団でみられた治療効果が全体集団と系統的に異なることは示唆されなかった。

表 4.11.2.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の部分集団解析（日本人／非日本人）（1199.214 試験：subgroup model）－TS

		Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs. placebo				
				95% CI				95% CI		
Japanese / non Japanese, Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted difference[1)]	SE	Lower	Upper	interaction p-value
										0.4851
Japanese										
Placebo	36	-90.9	37.4	-164.3	-17.5					
Nintedanib 150 mg bid	34	-86.2	40.3	-165.3	-7.1	4.67	54.95	-103.28	112.63	
non-Japanese										
Placebo	252	-93.6	14.6	-122.2	-65.0					
Nintedanib 150 mg bid	253	-47.9	14.8	-76.9	-18.9	45.67	20.72	4.97	86.38	

1)　カテゴリカル変数の固定効果として ATA の状態，性別，連続変数の固定効果としてベースライン時の FVC［mL］，年齢，身長，並びにベースライン時の FVC×時間，投与群×部分集団，投与群×部分集団×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。ランダム効果として，患者個別の切片及び時間を含めた。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。個体間誤差は，分散成分の分散共分散行列によりモデル化した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.3.1.1: 1

表 4.11.2.1: 2　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）（1199.214 試験：日本人集団 subset model）－TS

		Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs. placebo				
				95% CI				95% CI		
Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted difference[1)]	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	36	-75.1	35.5	-146.1	-4.1					
Nintedanib 150 mg bid	34	-94.4	37.9	-170.0	-18.7	-19.23	52.83	-124.77	86.31	0.7171

1）カテゴリカル変数の固定効果として投与群，ATA の状態，性別，連続変数の固定効果として時間，ベースライン時の FVC［mL］，年齢，身長，投与群×時間の交互作用，ベースライン×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。ランダム効果として，患者個別の切片及び時間を含めた。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。個体間誤差は，分散成分の分散共分散行列によりモデル化した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.1.1.1: 1

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

subgroup model 解析と subset model 解析で，日本人集団における 52 週間の FVC の年間減少率の調整群間差が異なっていたのは，2 つのモデルで共変量の推定効果が異なっていたことに起因することが考えられた。固定効果の共変量の推定値を，全体集団の主解析モデル，日本人集団の subgroup model 及び subset model についてそれぞれ表 4.11.2.1: 3 に示した。全体集団の主解析モデル及び日本人集団の subgroup model では，共変量の係数や固定効果を推定するのに全体集団のすべての患者のデータが使用されているのに対し，subset model では日本人集団のデータのみが使用されている。これらの共変量の多くは予後因子であり，全体集団と日本人集団で同様であることが期待される。実際に，日本人集団の subgroup model では固定効果の推定値が主解析モデルの対応する値と同様であったのに対し，subset model では固定効果の推定値が複数の項目（例えば，切片，性別，ベースラインの身長，ATA の状態）で主解析モデルの対応する値と大きく異なっていた。

日本人集団が 70 名と少なかったことを考慮すると，subset model 解析での共変量の効果の推定値は，他の 2 つのモデルに比べて頑健性に劣ると考えられた。例えば，subset model では，性別の効果の推定値は，わずか 19 名の男性患者のデータに基づくものであった。したがって，52 週間の FVC の年間減少率に対するニンテダニブの治療効果を日本人集団で推定するモデルとしては，subset model より subgroup model のほうがより適切であると判断した。

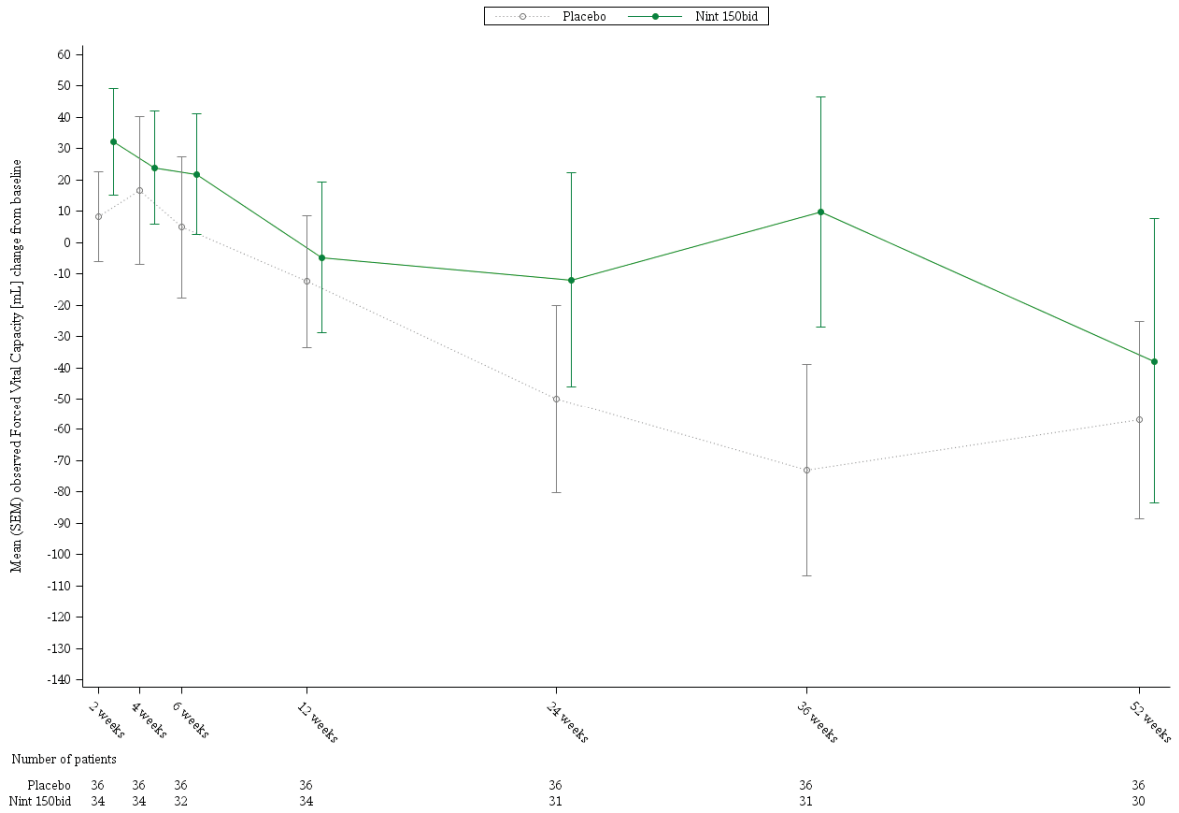
表 4.11.2.1: 3　　3 つのモデルにおける固定効果の共変量の推定値

Parameter	Primary analysis model	JP Subgroup model	JP Subset model
Intercept	-188.52	-243.99	47.2885
SEX(female)	9.5098	14.3221	-16.3694
AGE	0.7557	0.6260	0.7276
HEIGHT	0.8787	1.2203	-0.3460
ATA status(negative)	-0.5812	-1.0595	-70.7350 [1)]
Baseline FVC	0.9941	0.9938	1.0057
Baseline FVC-by-time	-0.04189	-0.04293	-0.09964

1）　p=0.0032
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.1.1，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Statdoc 29.10～11

日本人集団における FVC（mL）のベースラインからの観測された平均変化量（標準誤差）の 52 週間の経時推移を図 4.11.2.1: 1 に示す。FVC の減少は 52 週間の治験期間を通してプラセボ群に比べてニンテダニブ群で小さく，全体集団と類似した経時推移がみられ，日本人患者での有効性は全体集団と一貫していることが示唆された。

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



引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Figure 15.2.1.1.2: 1

図 4.11.2.1: 1　　観測された FVC（mL）のベースラインからの平均（SEM）変化量の推移（1199.214 試験，52 週，投与中止後も含むすべてのデータ）– TS

結論

subgroup model 解析の結果，日本人集団における調整群間差は 0 を超えており（4.67 mL/年［95% CI：−103.28～112.63］），交互作用の p 値（0.4851）から，日本人集団と非日本人集団の間で治療効果の不均一性は示唆されなかった。上述したとおり，日本人集団の subgroup model 解析と subset model 解析との結果にみられた違いは，投与群間のベースライン特性の違いに影響されたものと考えられた。その根拠として，subset model の共変量の推定値は，複数の項目で全体集団の主解析モデル及び日本人集団の subgroup model の対応する値と異なっていた。実際に，日本人集団では，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で平均身長が低く（157.1 vs. 160.6 cm），男性患者の割合が低く（17.6%［6/34 名］ vs. 36.1%［13/36 名］），ATA 陽性の割合が低かった（47.1%［16/34 名］vs. 61.1%［22/36 名］） ［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.1: 1～2］。subgroup model 解析では，共変量や固定効果を推定するのに全体集団のすべての患者のデータが使用されているため，日本人集団で全体集団との結果の一貫性を評価するには subgroup model 解析がより適切と考えられる。

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

臨床的な観点からも，日本人集団では，ベースラインの疾患特性に群間で不均衡が認められていた。ニンテダニブ群ではプラセボ群に比べて，HRCT 上での線維化の割合の平均値が高く（36.8% vs. 31.7%），ベースライン時の FVC の平均値が 335.2 mL 低く（2180.1 mL vs. 2515.3 mL），%FVC の平均値でも 3.1%低かった（75.4% vs. 78.5%）。これらの違いから，ニンテダニブ群の患者は，プラセボ群の患者に比べてベースライン時により重症な疾患特性を有していたと考えられる。それにもかかわらず，subgroup model 解析では全体集団と一貫した傾向が認められ，観測された FVC のベースラインからの変化量の 52 週間推移についても，全体集団と同様の傾向が認められた。

さらに，全体集団の人種別及び地域別の部分集団解析で，アジアの人種や地域の違いが示唆されていない［CTD 2.7.3_2.2.1.1 項］ことも，これらの結果の裏付けとなると考えられる。

以上より，日本人 SSc-ILD 患者でみられた 52 週間のニンテダニブの FVC 低下抑制効果は，全体集団の結果と一貫していると考えられた。

FVC に関する副次評価項目

副次評価項目である「52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量」及び「52 週間の%FVC の年間減少率」については， subset model による解析を実施した。subset model 解析の結果では，日本人集団における「52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量」の調整群間差は−11.23 mL（95% CI：−120.84～98.37）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.1.2.1.1: 1］，「52 週間の%FVC の年間減少率」の調整群間差は−0.33%/年（95% CI：−3.58～2.91）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.1.1: 1］であった。これらの信頼区間は広く，全体集団での推定治療効果及びその 95%信頼区間を含んでおり，日本人集団でみられた治療効果が全体集団と系統的に異なることは示唆されなかった。

52 週間の FVC のカテゴリー解析

事前に計画した解析（52 週データが欠測の患者をノンレスポンダーに分類する解析）では，52 週時に FVC（mL）のベースラインからの相対減少率が 10%超である患者の割合はニンテダニブ群で 26.5%（9/34 名），プラセボ群で 11.1%（4/36 名），プラセボ群に対するニンテダニブ群のオッズ比は 2.67（95% CI：0.72～9.85）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.1.2.2: 2］。また，52 週時に%FVC の減少量が 5%超である患者の割合はニンテダニブ群で 32.4%（11/34 名），プラセボ群で 16.7%（6/36 名），プラセボ群に対するニンテダニブ群のオッズ比は 2.23（95% CI：0.71～7.02）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.1.2.3: 1］。

欠測値を最悪値で補完するアプローチを用いた事後解析では，52 週時に FVC（mL）のベースラインからの相対減少率が 10%超である患者はニンテダニブ群で 20.6%（7/34 名），プラセボ群で 11.1%（4/36 名），プラセボ群に対するニンテダニブ群のオッズ比は 1.97（95% CI：0.52～7.54）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 29.2］。また，52 週時に%FVC の減少量が 5%超である患者の割合は，ニンテダニブ群で 26.5%（9/34 名），プラセボ群で 16.7%（6/36 名），プラセボ群に対するニンテダニブ群のオッズ比は 1.72（95% CI：0.53～5.52）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_ Table 29.3］。

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

事後解析の結果，日本人集団では，52 週時に FVC（mL）の相対減少率が 10%超の患者及び%FVC の減少量が 5%超の患者のいずれについても，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で割合が数値的に高かった。しかし，ニンテダニブ群でみられたこれらの患者割合（20.6%及び 26.5%）は，全体集団のニンテダニブ群でみられた割合（16.7%及び 20.6%）と大きく異なることはなかった。また，本結果を解釈する際には，前述のとおり，日本人集団では FVC 及び%FVC のベースライン値に投与群間で不均衡が認められ，ニンテダニブ群ではプラセボ群に比べてより重症な疾患特性を有していたことも考慮する必要がある。

治験期間全体（最長 100 週まで）での FVC の年間減少率

日本人集団における治験期間全体の FVC の年間減少率の解析は，52 週時と同様に 2 種類のモデルを使用した。また，全体集団の項（4.4 項）で述べたとおり，解析には 2 種類のアプローチを用いた。事前に計画した解析では，52 週間の主要評価項目の解析と同様に，治験薬投与の中止後に収集されたデータを含む，得られたすべてのデータを使用した。これは治療方針ストラテジーを反映することを意図したものであったが，結果的に保守的な estimand となった。4.4 項の「治験期間全体（最長 100 週まで）での FVC の年間減少率」に記載したとおり，いくつかの問題点が認められたため，on-treatment データのみを含めた事後解析を実施し，最長 100 週時まで投与を継続した患者での FVC の年間減少率に対するニンテダニブの治療効果がより反映されるようにした。

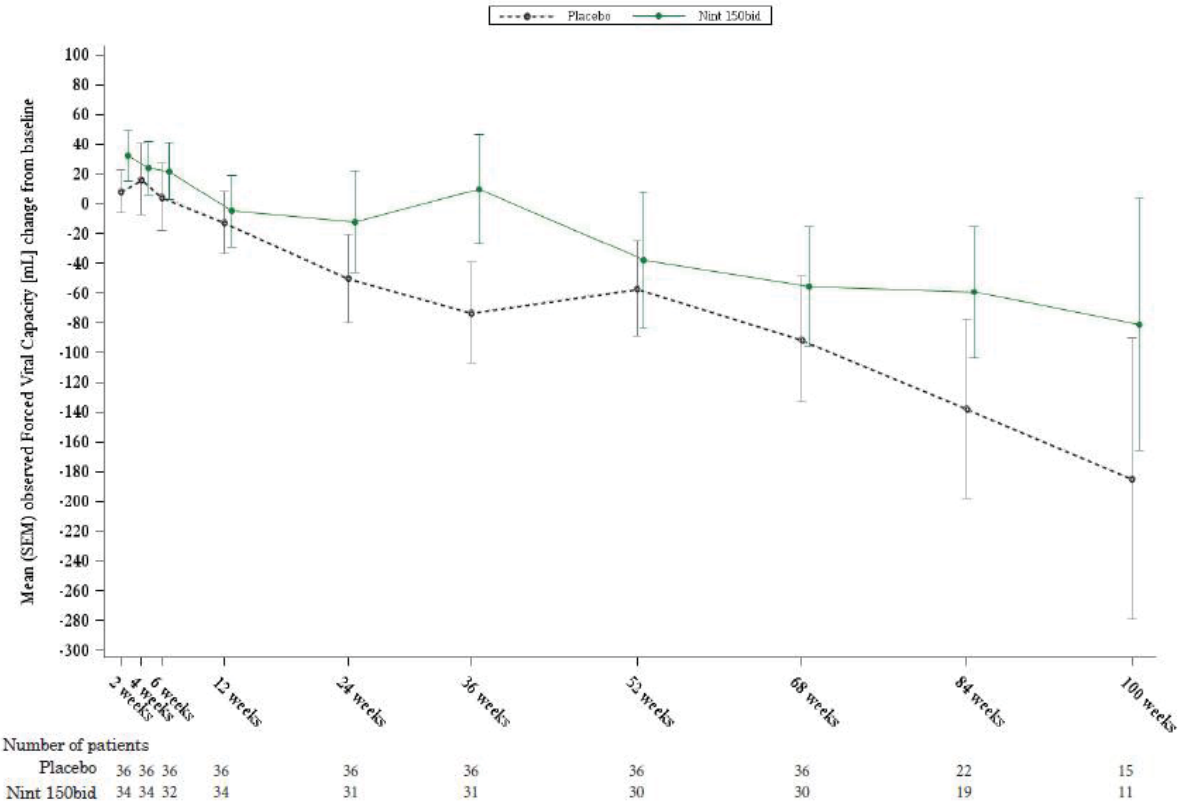
事前に計画した解析（治験薬の投与中止後に収集されたデータを含めた 100 週までのすべてのデータに基づく）の結果，subgroup model による解析（日本人 vs. 非日本人）では，治験期間全体の FVC の調整年間減少率（標準誤差）はニンテダニブ群で−86.7（30.8）mL/年，プラセボ群で−88.2（28.4）mL/年であり，調整群間差は 1.46 mL/年（95%CI：−80.83～83.75）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_ Table 29.8］。また，subgroup model における交互作用の検定の p 値は 0.5758 で，日本人集団と非日本人集団間に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった。一方，subset model による解析では，治験期間全体の FVC の調整年間減少率（標準誤差）はニンテダニブ群で−94.9（27.3）mL/年，プラセボ群で−72.8（25.4）mL/年であり，調整群間差は−22.07 mL/年（95%CI：−97.68～53.55）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_16.1.13.1_Table 7.5.1.1］。

on-treatment のデータのみを含めた事後解析の結果では，治験期間全体の FVC の調整年間減少率（標準誤差）は subgroup model（日本人 vs. 非日本人）による解析では，ニンテダニブ群で−84.5（33.7）mL/年，プラセボ群で−91.3（30.4）mL/年であり，調整群間差は 6.79 mL/年（95%CI：−82.54～96.11）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_ Table 29.9］。また，subgroup model における交互作用の検定の p 値は 0.4527 で，日本人集団と非日本人集団間に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった。一方，subset model による解析ではニンテダニブ群で−90.9（30.5）mL/年，プラセボ群で−76.5（27.8）mL/年であり，調整群間差は−14.44 mL/年（95%CI：−98.25～69.38）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_ Table 29.5］。

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

より適切で，頑健と考えられる subgroup model 解析の結果，日本人集団の治験期間全体の結果は，52 週時の結果と一貫しており，日本人患者におけるニンテダニブの効果の持続が示唆された。

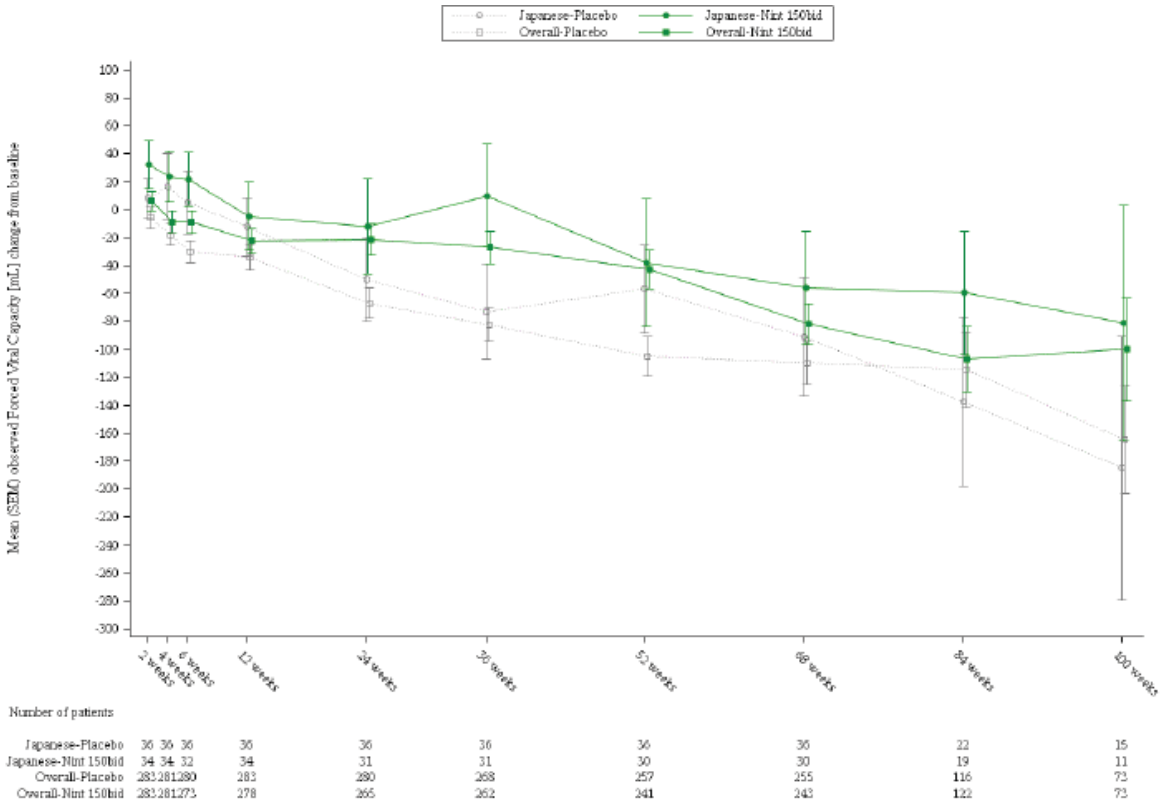
日本人集団における FVC（mL）の治験期間全体で観測されたすべてのデータを含めたベースラインからの平均変化量（標準誤差）の経時推移を図 4.11.2.1: 2 に，全体集団と日本人集団の経時推移を図 4.11.2.1: 3 に示す。FVC の減少は治験期間全体を通してプラセボ群に比べてニンテダニブ群で小さく，全体集団と類似した経時推移がみられ，52 週以降も日本人患者での有効性は全体集団と一貫していることが示唆された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 7.5.2.1.1，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 7.5.2.1.1］。



引用元：CTD 5.3.5.1-06_ ra01033333 _Figure 1.2，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 7.5.2.1.1

図 4.11.2.1: 2　日本人集団で観測された FVC（mL）のベースラインからの平均（SEM）変化量の推移（1199.214 試験，100 週，投与中止後も含むすべてのデータ）– TS

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



Number of patients

Japanese-Placebo	36	36	36	36	36	36	36	36	22	15
Japanese-Nint 150bid	34	34	32	34	31	31	30	30	19	11
Overall-Placebo	283	281	280	283	280	268	257	255	116	73
Overall-Nint 150bid	283	281	273	278	265	262	241	243	122	73

Figure 96.3 Mean (SEM) observed FVC change from baseline [mL] over the whole trial showed with Japanese subset results in one figure - Treated Set

引用元：CTD 5.3.5.1-06_ ra01033333_Figure 96.3，CTD 5.3.5.1-01_c22686034_Table 7.5.2.1.1，
CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 7.5.2.1.1

図 4.11.2.1: 3　全体集団と日本人集団で観測された FVC（mL）のベースラインからの平均（SEM）変化量の推移（1199.214 試験，100 週，投与中止後も含むすべてのデータ）– TS

4.11.2.2　mRSS（日本人集団）

52 週時の mRSS のベースラインからの変化量についても，全体集団の解析で使用した 2 種類のモデルを用いて日本人集団の解析を実施した。

subgroup model による解析（日本人 vs 非日本人）の結果では，日本人集団の 52 週時の mRSS のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で−2.4，プラセボ群で−1.2，調整群間差は−1.19（95% CI：−3.26～0.89）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.3159 で，日本人集団と非日本人集団間に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった（表 4.11.2.2: 1）。

日本人集団での subset model による解析の結果では，52 週時の mRSS のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で−1.77，プラセボ群で−0.40，調整群間差は−1.37（95% CI：−3.22～0.47）であった（表 4.11.2.2: 2）。

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

以上の結果から，全体集団の結果と同様に，日本人集団でも意味のある群間差はないと考えられた。

表 4.11.2.2: 1　52 週時の mRSS のベースラインからの変化量の部分集団解析（日本人／非日本人）（1199.214 試験：subgroup model）－TS

		Baseline		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs. placebo				
						95% CI				95% CI		
Subgroup Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	interaction p-value
												0.3159
Japanese												
Placebo	36	7.14	5.83	-1.2	0.7	-2.6	0.2					
Nintedanib 150 mg bid	34	9.85	10.32	-2.4	0.8	-3.9	-0.9	-1.19	1.06	-3.26	0.89	
non-Japanese												
Placebo	250	11.45	9.04	-2.1	0.3	-2.6	-1.5					
Nintedanib 150 mg bid	254	11.53	9.02	-2.1	0.3	-2.7	-1.6	-0.06	0.40	-0.84	0.73	

1）　カテゴリカル変数の固定効果として ATA の状態，来院，投与群×部分集団×来院の交互作用，連続変数の固定効果としてベースライン時の mRSS×来院の交互作用を含めた MMRM に基づく。来院は反復測定である。患者内誤差は，無構造の分散共分散構造によりモデル化した。

スコアが低いほど皮膚硬化が軽度であることを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.3.2.1.1: 1

表 4.11.2.2: 2　52 週時の mRSS のベースラインからの変化量（1199.214 試験：日本人集団 subset model）－TS

		Baseline		Change from baseline at Week 52				Comparison vs. placebo				
						95% CI				95% CI		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	36	7.1	5.8	-0.40	0.63	-1.65	0.85					
Nintedanib 150 mg bid	34	9.9	10.3	-1.77	0.67	-3.12	-0.43	-1.37	0.93	-3.22	0.47	0.1424

1）　カテゴリカル変数の固定効果として ATA の状態，来院，投与群×来院の交互作用，ベースライン時の mRSS×来院の交互作用を含めた MMRM に基づく。来院は反復測定である。患者内誤差は，無構造の分散共分散構造によりモデル化した。調整平均値は，モデルに含められたすべての解析対象患者に基づく（ベースライン値及び 52 週時の測定値のある患者のみではない）。

スコアが低いほど皮膚硬化が軽度であることを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.1.2.1: 1

副次評価項目とした「52 週時の mRSS のベースラインからの相対変化率」については，全体集団の解析と同じモデルを用いた解析（subset model）を行った。相対変化率の調整平均（標準誤差）は，ニンテダニブ群で−20.85（9.10）%，プラセボ群で−1.86（8.70）%であり，調整群間差は−18.99（95% CI：−44.30～6.32）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.2.1: 1］。日本人集団の調整群間差は全体集団と一貫しており，その信頼区間は，全体集団の調整群間差の 95%信頼区

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

間（-22.77～10.21）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.2.1: 1］と十分に重なり合っていたことから，日本人集団でのニンテダニブの mRSS に対する影響が全体集団と異なることは示唆されなかった。

日本人集団において，52 週時に，mRSS のベースラインからの変化量が 5 ポイント以上の患者は，ニンテダニブ群で 14.7%（5/34 名，95% CI : 6.45～30.13），プラセボ群で 8.3%（3/36 名，95% CI：2.87～21.83）であり，大きな違いは認められなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.2.2: 1］。

4.11.2.3 患者報告アウトカム（日本人集団）

52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量についても，全体集団の解析で使用した 2 種類のモデルを用いて日本人集団の解析を実施した。

subgroup model による解析（日本人 vs 非日本人）の結果，日本人集団の 52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で 0.6，プラセボ群で−2.9，調整群間差は 3.55（95% CI：−3.26～10.36）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.5682 で，日本人集団と非日本人集団間に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった（表 4.11.2.3: 1 ）。

日本人集団での subset model による解析の結果では，52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの調整平均変化量は, ニンテダニブ群で 1.82, プラセボ群で−1.99, 調整群間差は 3.81 (95% CI : -2.01～9.63）であった（表 4.11.2.3: 2）。

以上の結果から，全体集団の結果と同様に，日本人集団でも意味のある群間差はないと考えられた。

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

表 4.11.2.3: 1　52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の部分集団解析（日本人／非日本人）（1199.214 試験：subgroup model）－TS

		Baseline		Change from baseline to 52 weeks				Comparison vs. placebo				
						95% CI				95% CI		
Subgroup Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	interaction p-value
												0.5682
Japanese												
Placebo	35	32.89	19.01	-2.9	2.4	-7.6	1.8					
Nintedanib 150 mg bid	34	37.22	17.70	0.6	2.5	-4.3	5.6	3.55	3.47	-3.26	10.36	
non-Japanese												
Placebo	248	40.32	21.07	-0.6	0.9	-2.4	1.2					
Nintedanib 150 mg bid	248	41.22	20.46	0.8	0.9	-1.0	2.7	1.43	1.32	-1.17	4.03	

1)　カテゴリカル変数の固定効果として ATA の状態，来院，投与群×部分集団×来院の交互作用，連続変数の固定効果としてベースライン時の SGRQ 総スコア×来院の交互作用を含めた MMRM に基づく。来院は反復測定である。患者内誤差は，無構造の分散共分散構造によりモデル化した。

スコアが低いほど健康状態が良いことを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.3.2.2.1: 1

表 4.11.2.3: 2　52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量（1199.214 試験：日本人集団 subset model ）－TS

		Baseline		Change from baseline at Week 52				Comparison vs. placebo				
						95% CI				95% CI		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	35	32.89	19.01	-1.99	1.99	-5.97	2.00					
Nintedanib 150 mg bid	34	37.22	17.70	1.82	2.10	-2.38	6.03	3.81	2.91	-2.01	9.63	0.1953

1)　カテゴリカル変数の固定効果として ATA の状態，来院，投与群×来院の交互作用，ベースライン時の SGRQ 総スコア×来院の交互作用を含めた MMRM に基づく。来院は反復測定である。患者内誤差は，無構造の分散共分散構造によりモデル化した。調整平均値は，モデルに含められたすべての解析対象患者に基づく（ベースライン値及び 52 週時の測定値のある患者のみではない）。

スコアが低いほど健康状態が良いことを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.1.3.1: 1

52 週時の HAQ-DI 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，全体集団の解析と同じモデルを用いた解析（subset model）を行った。

日本人集団において，52 週時の HAQ-DI スコアのベースラインからの調整平均変化量（標準誤差）は，ニンテダニブ群で 0.078（0.056），プラセボ群で 0.041（0.054）であり，同程度であった（調整群間差 0.038［95% CI：−0.118～0.194］）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.7: 1］。また，FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの調整平均変化量（標準誤差）は，ニンテダニブ群で 0.91（1.18），プラセボ群で-1.01（1.14）と，両群ともに変化は小さく，調整群間差は 1.92

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

［95% CI：−1.42～5.27］であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.8: 1］。これらの結果は，全体集団の結果と一貫していると考えられた。

また，全体集団の結果と同様に，日本人集団においても腸関連症状による日常行動の制限を表す SHAQ VAS スコアにニンテダニブ群で数値的な悪化の傾向が認められ，52 週時のベースラインからの平均変化量（標準偏差）はニンテダニブ群で 2.67（2.66），プラセボ群で 0.60（1.95）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.10: 2］。

4.11.2.4 死亡に至るまでの期間（日本人集団）

日本人集団において，全試験期間中に死亡に至った患者はニンテダニブ群で 1/34 名（2.9%），プラセボ群で 0/36 名であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.3: 1］。日本人集団での死亡数は少なく，投与群間の比較は困難であった。

4.11.2.5 CRISS 指標スコア（日本人集団）

日本人集団における CRISS 指標スコアの解析は，全体集団の解析と同じモデルを用いた解析（subset model）を行った。

日本人集団において，52 週時の CRISS 指標に基づくレスポンダーの割合は，ニンテダニブ群で 14.3%，プラセボ群で 3.7%であり，プラセボ群に対するニンテダニブ群のオッズ比は 3.65（95% CI：0.43～31.14）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.4: 1］。この信頼区間は，全体集団のオッズ比の 95%信頼区間（0.57～1.88）を含んでいたことから，日本人集団でのニンテダニブの CRISS 指標スコアに対する影響が全体集団と異なることは示唆されなかった。

4.11.2.6 %DL_{CO}（日本人集団）

日本人集団における%DL_{CO}の解析は，全体集団の解析と同じモデルを用いた解析（subset model）を行った。

日本人集団において，52 週時の%DLco のベースラインからの調整平均変化量（標準誤差）はニンテダニブ群（−3.39［1.65］%）とプラセボ群（−3.60［1.46］%）で同程度であり，群間の差は 0.21%（95% CI：−4.21～4.62）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.5: 1］。

日本人集団の結果は，全体集団の結果と一貫していると考えられた。

4.11.2.7 手指潰瘍総数（日本人集団）

日本人集団における手指潰瘍総数の解析は，全体集団の解析と同じモデルを用いた解析（subset model）を行った。

日本人集団において，52 週時の手指潰瘍総数のベースラインからの調整平均変化量（標準誤差）は，ニンテダニブ群で 0.09（0.04），プラセボ群で 0.01（0.03）であり，調整群間差は 0.07（95%CI：−0.02～0.17）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.6: 1］。この信頼区間は，全体集団の調整群間差の 95%信頼区間（-0.16～0.09）と十分に重なり合っていたことから，日本人集団でのニンテダニブの手指潰瘍総数に対する影響が全体集団と異なることは示唆されなかった。

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

5. 安全性の概括評価

本項には，第 III 相試験である 1199.214 試験のデータを示す。第 I 相薬物相互作用試験である 1199.239 試験及び 1199.238 試験における安全性データは［CTD 2.7.4_7 項］に記載した。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者におけるニンテダニブの主要な安全性の評価は，1199.214 試験の 52 週間の投与で収集したデータに基づく。1199.214 試験の治験期間全体における安全性データに基づく補足的な評価については 5.5 項に要約し，詳細を［CTD 2.7.4_2.1.11 項，3.5 項，4.3 項］に記載した。

有害事象の解析は，treatment-emergent adverse events について行った。Treatment-emergent adverse events とは，治験薬の初回投与から residual effect period（治験薬の最終投与日から 28 日間）の終了日までに発現したすべての有害事象（治験薬の投与開始後に発現した有害事象，又は治験薬の投与開始前に発現し，治験薬投与開始後に悪化した有害事象）とした。

1199.214 試験の日本人集団における安全性データ（投与 52 週間及び治験期間全体）は 5.6.2 項に示した。

5.1 曝露の程度

治験薬の平均投与期間は，投与 52 週間及び治験期間全体のいずれにおいても，ニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であった（表 5.1: 1）。

オフェブ®カプセルの添付文書に基づく有害事象への対応として，治験薬の投与量は 100 mg 1 日 2 回に減量できることとした。また，一時的に投与を中断することも認められていた。減量後は，150 mg 1 日 2 回に再増量することが認められていた。これらの投与中断，投与量の減量，及び再増量は，繰り返し実施可能であった。治験実施計画書では，下痢や肝酵素上昇に対応する場合，投与中断及び投与量の減量を含めて，段階的に管理することを推奨した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.4.2］。

IPF の臨床開発計画で収集されたデータから予想されたとおり，投与量を減量又は投与を中断した患者の割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった（表 5.1: 1）。投与量の減量又は投与中断に至った主な有害事象は器官別大分類では「胃腸障害」であり，最も多かった基本語は下痢であった（5.2 項及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.5.3: 1～2］）。

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

表 5.1: 1 治験薬への曝露（1199.214 試験，投与 52 週間及び治験期間全体）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	288	100.0	288	100.0
Exposure over 52 weeks				
Duration of exposure [months]				
Mean	11.35		10.52	
SD	2.39		3.43	
Total exposure [patient years]	273.0		253.0	
Patients with at least 1 dose reduction (N, %)	13	4.5	117	40.6
Patients with at least 1 treatment interruption (N, %)	33	11.5	109	37.8
Duration of exposure to 150 mg dose [months] (mean, SD)	11.11	2.72	8.17	4.44
Duration of exposure to 100 mg dose [months] (mean, SD)	3.79	3.51	5.09	3.30
Exposure over the whole trial				
Duration of exposure [months]				
Mean	15.70		14.51	
SD	5.67		6.67	
Total exposure [patient years])	377.5		349.0	

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.5.1: 1～2，Table 15.1.5.2: 1，Table 15.1.5.3: 1～2

5.2 有害事象（投与 52 週間）

治験薬の投与期間は両群で同程度であると予測されたことから，投与 52 週間の有害事象の評価は，有害事象を発現した患者の割合に基づいて行い，投与期間で調整した発現率は算出しなかった。実際に，投与期間は両群で同程度であった（5.1 項）。

両群ともに，投与 52 週間でほとんどの患者に有害事象が発現した（ニンテダニブ群：98.3%，プラセボ群：95.8%，以下同順）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 1］。重症度が重度の有害事象の発現割合は，プラセボ群（12.5%）よりもニンテダニブ群（18.1%）のほうが高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（82.6%，43.4%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（16.0%，8.7%）の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群の約 2 倍であった。重篤な有害事象の発現割合（24.0%，21.5%），及び死亡に至った有害事象（5 名［1.7%］，4 名［1.4%］）は両群で同様であった。

5.2.1 主な有害事象（投与 52 週間）

プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった主な有害事象は器官別大分類では「胃腸障害」（ニンテダニブ群：88.2%，プラセボ群：56.9%，以下同順）であり，このうち多くみられた基本語は，下痢（75.7%，31.6%），悪心（31.6%，13.5%）及び嘔吐（24.7%，10.4%）であった（表 5.2.1: 1）。器官別大分類の「臨床検査」の体重減少（11.8%，4.2%），「代謝および栄養障害」の食欲減退（9.4%，4.2%）の発現割合は，ニンテダニブ群のほうが高かった。肝機能検査異常（ALT 増加［7.3%，1.0%］，GGT 増加［5.9%，1.4%］，AST 増加［5.2%，0.3%］）の

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

発現割合もプラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった。これらの結果は，IPF で認められているニンテダニブの安全性プロファイルから予想されるものであった。

プラセボ群で比較的よくみられた有害事象でニンテダニブ群に比べて発現割合が高かったのは，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の上咽頭炎（12.5%，17.0%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の咳嗽（11.8%，18.1%）であった。投与 52 週間で比較的よくみられたその他の有害事象の発現割合は，両群で同程度であった。皮膚潰瘍の発現割合（18.4%，17.4%）も両群で差はなかった。

表 5.2.1: 1　いずれかの投与群で 5%を超える患者にみられた有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（投与 52 週間）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Number of patients with at least one adverse event	276	95.8	283	98.3
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	164	56.9	254	88.2
Diarrhoea(下痢)	91	31.6	218	75.7
Nausea(悪心)	39	13.5	91	31.6
Vomiting(嘔吐)	30	10.4	71	24.7
Abdominal pain(腹痛)	21	7.3	33	11.5
Abdominal pain upper(上腹部痛)	13	4.5	20	6.9
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	22	7.6	12	4.2
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	183	63.5	180	62.5
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	49	17.0	36	12.5
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	35	12.2	33	11.5
Urinary tract infection(尿路感染)	23	8.0	24	8.3
Bronchitis(気管支炎)	24	8.3	16	5.6
Influenza(インフルエンザ)	15	5.2	12	4.2
Respiratory tract infection(気道感染)	15	5.2	5	1.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	111	38.5	101	35.1
Cough(咳嗽)	52	18.1	34	11.8
Dyspnoea(呼吸困難)	25	8.7	21	7.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	87	30.2	100	34.7
Arthralgia(関節痛)	19	6.6	17	5.9
Back pain(背部痛)	12	4.2	16	5.6
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	94	32.6	96	33.3
Skin ulcer(皮膚潰瘍)	50	17.4	53	18.4
Investigations(臨床検査)	48	16.7	86	29.9
Weight decreased(体重減少)	12	4.2	34	11.8
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	3	1.0	21	7.3
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	4	1.4	17	5.9
Aspartate aminotransferase increased(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	1	0.3	15	5.2

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

表 5.2.1: 1 いずれかの投与群で 5%を超える患者にみられた有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（投与 52 週間）－TS（続き）

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	72	25.0	77	26.7
Fatigue(疲労)	20	6.9	31	10.8
Pyrexia(発熱)	13	4.5	17	5.9
Nervous system disorders(神経系障害)	59	20.5	60	20.8
Headache(頭痛)	24	8.3	27	9.4
Dizziness(浮動性めまい)	12	4.2	17	5.9
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	22	7.6	44	15.3
Decreased appetite(食欲減退)	12	4.2	27	9.4

MedDRA version used for reporting: 21.1
器官別大分類は，基本語でいずれかの投与群で発現割合が 5%を超える有害事象がある場合のみ示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 2

5.2.2 器官別に集約した有害事象（投与 52 週間）

ニンテダニブの既知の安全性プロファイルに基づき，本臨床開発計画にとって重要な有害事象の評価を行うため，器官別に特定の医学概念を示す有害事象をグループ化し集約した。器官別に，複数の safety topic を定義し，それぞれが，単一の基本語，MedDRA 標準検索式（SMQ），MedDRA 高位語，又は治験依頼者が選択した基本語グループで構成された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7_Listing 4.1］。

以下に，投与 52 週間の胃腸系の有害事象，代謝系の有害事象，肝胆道系の有害事象，肝機能検査の有害事象，心血管系の有害事象及び血液系の有害事象について記載する。その他の器官別に集約した有害事象（腎臓系の有害事象，精神系の有害事象，皮膚の有害事象）については，［CTD 2.7.4_2.1.3.5 項，2.1.3.6 項，2.1.3.7 項］に記載した。

5.2.2.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（投与 52 週間）

胃腸系及び代謝系の有害事象のほとんどで，ニンテダニブ群の発現割合はプラセボ群の 2 倍超であり（下痢，悪心，嘔吐，体重減少及び食欲減退の発現割合は表 5.2.1: 1 参照），IPF 治療におけるニンテダニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。胃腸系の有害事象（下痢，悪心，嘔吐）はプラセボ群でも多くの患者で報告されたが，これは SSc に併発する胃腸症状を反映していると考えられた。体重減少の発現割合は，ニンテダニブ群のほうが高く，身体所見の体重変化と一致していた。投与 52 週間のいずれかの時点で 10%超の体重減少を示した患者の割合は，プラセボ群（4.5%）に比べてニンテダニブ群（20.5%）で高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.3: 5］。「腹痛（MedDRA 高位語）」の発現割合は，プラセボ群（11.1%）に比べてニンテダニブ群（18.4%）で高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。ニンテダニブ群の 1 名で「急性膵炎（SMQ 狭域）」が報告された。プラセボ群で

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

「消化管穿孔（SMQ 狭域）」（基本語は肛門膿瘍）が 1 名にみられたが，ニンテダニブ群での報告はなかった。

ニンテダニブ群で発現した下痢の特徴として，ほとんどは重症度が軽度（下痢を発現した患者における割合：49.5%，以下同様）又は中等度（45.0%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.5.1.1: 1］。大半（92.7%）の患者で下痢は回復し，約 9 割の患者は下痢発現後もニンテダニブの投与継続が可能であった。ニンテダニブ群で報告された下痢の大半（90.4%）は治験薬との因果関係が否定されなかった。ニンテダニブ群の 2 名で重篤な下痢が報告された。ニンテダニブ群で下痢が報告された患者の約 3 分の 2（67.9%）で，下痢の初発までの期間は投与開始後 2 カ月以内であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.5.1.1: 2，Figure 15.3.1.1.5.1.2: 1］。

投与 52 週間の胃腸系及び代謝系の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.3.1 項］を参照のこと。

5.2.2.2 肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（投与 52 週間）

Safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，プラセボ群（4.9%）に比べてニンテダニブ群（17.4%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。この傾向はサブカテゴリー「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ 広域）」で顕著であった（ニンテダニブ群：13.9%，プラセボ群：3.1%）。薬物性肝障害が各群 1 名報告されたが，いずれも回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7_Listing 1.1］。両群ともに，高ビリルビン血症の報告はなく，臨床的な肝不全の報告や基本語としての肝不全の報告はなかった。

投与 52 週間の肝胆道系及び肝機能検査の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.3.2 項］に，ALT 増加，GGT 増加，AST 増加については 5.4 項に記載した。

5.2.2.3 心血管系の有害事象（投与 52 週間）

心血管系の有害事象の発現割合は両群ともに低かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。高血圧はニンテダニブの副作用として既知であり，「高血圧（SMQ 狭域）」の発現割合は，ニンテダニブ群（4.9%）がプラセボ群（1.7%）よりも高かった。この結果は，バイタルサインの測定で血圧の顕著な上昇を示した患者の割合がプラセボ群に比べてニンテダニブ群で高かったこと（［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.3: 6］，［CTD 2.7.4_4.1 項］）と一致していた。

他の心血管系の safety topic の発現割合は，両群で同程度であった。狭域 SMQ に基づく safety topic「venous thromboembolism（静脈血栓塞栓症）」（ニンテダニブ群：4 名［1.4%］，プラセボ群：3 名［1.0%］，以下同順），「stroke haemorrhagic and ischaemic（出血性卒中及び虚血性脳卒中）」（3 名［1.0%］，1 名［0.3%］），「arterial thromboembolism（動脈血栓塞栓症）」（各群 2 名［0.7%］），「QT prolongation （QT 延長）」（2 名［0.7%］，0 名），「cardiac failure（心不全）」（各群 1 名［0.3%］）の発現は，両群ともに非常に少なかった。「Venous thromboembolism（静脈血栓塞栓症）」における基本語として，深部静脈血栓症がニンテダニブ群 1 名，肺塞栓症がプラセボ群

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

1 名で発現した。「QT prolongation （QT 延長）」の医師報告用語は ECG 上の変化であり，心筋の再分極（例えば *Torsades de pointes*）を示すものではなかった。注目すべきこととして，「心筋梗塞（SMQ 狭域）」は，ニンテダニブ群では報告されなかったが，プラセボ群では 2 名（0.7%）報告された。

主要心血管イベント（MACE）は，ニンテダニブ群 4 名（1.4%）及びプラセボ群 5 名（1.7%）で報告され，ニンテダニブ群 4 名中の 1 名及びプラセボ群 5 名中の 3 名が独立判定委員会により MACE と判定された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.3: 2］。

投与 52 週間の心血管系の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.3.3 項］を参照のこと。

5.2.2.4 血液系の有害事象（投与 52 週間）

出血事象の発現割合は，プラセボ群（8.3%）に比べてニンテダニブ群（11.1%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。出血事象の大半は非重篤で［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7］，死亡に至った患者はなかった。最も多く報告された出血事象は呼吸器系及び胃腸系で，基本語で鼻出血（ニンテダニブ群：2.8%，プラセボ群：3.8%，以下同順）及び直腸の出血（基本語で直腸出血［1.7%，0.0%］及び血便排泄［0.7%，0.3%］）であった。また，皮膚の出血として主に挫傷（2.4%，1.0%）が発現した。ニンテダニブ群の 2 名で中枢神経系の出血が報告され，いずれも心血管系の safety topic「stroke haemorrhagic and ischaemic（出血性卒中及び虚血性脳卒中）」としても集計・評価されたが，ニンテダニブ投与との関連性以外で出血の原因を特定できた。脳微小出血が報告された 1 名は，MRI により脳アミロイド血管障害及び陳旧性微小出血が検出されたが，約 1 年の追跡期間で，これらの事象に関連した症状はみられなかった。くも膜下出血が報告された他の 1 名は，転倒による出血であったが，その後回復した。中枢神経系の出血を発現した患者の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.9.3 項］に記載した。

投与 52 週間の出血事象及びその他の血液系の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.3.4 項］を参照のこと。

5.2.3 永続的な減量に至った有害事象（投与 52 週間）

永続的な減量に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（3.5%）に比べてニンテダニブ群（34.0%）で高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 11］。ニンテダニブ群で減量に至った主な有害事象は，器官別大分類の「胃腸障害」（27.1%）で，最も発現割合が高かった基本語は下痢（22.2%）であった。ニンテダニブ群で次に発現割合が高かった器官別大分類は「臨床検査」（4.9%）で，大半が肝酵素上昇であった。詳細は［CTD 2.7.4_2.1.4 項］に記載した。

5.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象（投与 52 週間）

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（16.0%）でプラセボ群（8.7%）の約 2 倍であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 12］。ニンテダニブ

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

群で投与中止に至った主な有害事象は器官別大分類の「胃腸障害」（9.4%）で，最も発現割合が高かった基本語は下痢（6.9%）であった。詳細は［CTD 2.7.4_2.1.5 項］に記載した。

5.2.5 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（投与 52 週間）

両群とも多くの患者で治験薬との因果関係が否定できない有害事象が報告され，その発現割合は，ニンテダニブ群（82.6%）でプラセボ群（43.4%）の約 2 倍であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 13］。プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は，器官別大分類の「胃腸障害」（ニンテダニブ群：78.5%，プラセボ群：29.9%，以下同順）で，よくみられた基本語は下痢（68.4%，19.8%），悪心（24.7%，7.3%）及び嘔吐（17.7%，4.2%）であった。次に発現割合が高かった器官別大分類は「臨床検査」（19.1%，4.9%）で，基本語では体重減少（6.9%，1.4%）及び肝酵素上昇に関連する基本語（ALT 増加［5.6%，0.7%］，GGT 増加［4.9%，0.7%］及び AST 増加［4.5%，0.3%］）の報告が多かった。これらの治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現状況は，ニンテダニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。詳細は［CTD 2.7.4_2.1.6 項］に記載した。

5.3 重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象

5.3.1 重篤な有害事象（投与 52 週間，治験期間全体）

投与 52 週間の重篤な有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（ニンテダニブ群：24.0%，プラセボ群：21.5%，以下同順）。器官別大分類で最も多く報告された重篤な有害事象は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（9.4%，8.7%）であった。基本語でいずれかの投与群で 1%超の重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であったが，肺炎は，プラセボ群（1 名［0.3%］）に比べてニンテダニブ群（8 名［2.8%］）のほうが高かった（表 5.3.1: 1）。重篤と非重篤の肺炎を合わせた集計では，ニンテダニブ群 12 名（4.2%），プラセボ群 6 名（2.1%）であり，群間の違いは小さくなった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 3］。群間の違いは治験期間全体でも認められた（表 5.5: 1，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 4］）。治験期間全体で，重篤な肺炎はニンテダニブ群 10 名（3.5%）及びプラセボ群 2 名（0.7%）で報告された。また，ニンテダニブ群で重篤な細菌性肺炎が 1 名報告された。

ニンテダニブ群で報告された重篤な肺炎及び細菌性肺炎（計 11 名）について臨床経過の要約［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］を基に精査した結果，以下のとおり，十分な情報が得られなかった 1 名を除き，その他の要因の関与が説明可能であった。

- 3 名：重大な併存疾患（強皮症腎クリーゼ，中皮腫，重度の白血球減少症）と関連あり
- 2 名：直前のシクロホスファミド使用と関連あり
- 1 名：プレドニゾン，ミコフェノール酸又は他の薬剤との関連性の可能性あり（治験担当医師による評価）
- 1 名：ニンテダニブ投与開始 1 カ月以内に発現した死亡に至った肺炎。肺炎発現までの期間が他の患者と一貫性なし
- 1 名：治験担当医師による再評価の結果，肺炎ではなかったことを確認

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

- 2 名：治験薬投与終了後 28 日間の residual effect period での発現
- 1 名：他の要因を確認するための十分な情報得られず

以上より，ニンテダニブ群で報告された重篤な肺炎の大半は，その他の要因の関与が説明可能であり，明確な発現傾向は特定されなかった。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 12.2.3.8］に記載した。

事後的に，下気道感染を示す基本語グループを解析した。投与 52 週間の肺炎を含む下気道感染の有害事象の発現割合は，重篤なものだけではプラセボ群（1.7%）に比べてニンテダニブ群（3.5%）のほうが高かったが，重篤と非重篤を合わせた集計ではニンテダニブ群（12.8%）とプラセボ群（14.2%）で差はなかった［CTD 5.3.5.1-03_c26571594_Table 28.1～2］。

治験期間全体でも同じ結果であった［CTD 5.3.5.1-03_c26571594_Table 28.3～4］。

結論として，ニンテダニブと重篤な肺炎の合理的な因果関係の可能性はないと考えられた。

重篤な間質性肺疾患（基本語）の発現は，原疾患の悪化を示すが，投与 52 週間の発現割合はプラセボ群（1.7%）に比べてニンテダニブ群（2.4%）でわずかに高かった（表 5.3.1: 1）。この傾向は，重篤と非重篤を合わせた集計及び治験期間全体でもみられた（［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 3，Table 15.3.1.2: 4］，表 5.5: 1）。事後的に，SSc-ILD の悪化を示すすべての用語をグループ化して検討した結果，投与 52 週間の有害事象（6.6%，5.9%）及び重篤な有害事象（各群 4.5%）の発現割合は両群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-03_c26571594_Table 28.9～10］。治験期間全体でも同じ結果であった［CTD 5.3.5.1-03_c26571594_Table 28.11～12］。

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

表 5.3.1: 1　いずれかの投与群で基本語で 1%を超える患者にみられた重篤な有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

MedDRA system organ class Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Number of patients with at least one serious adverse event	62	21.5	69	24.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	25	8.7	27	9.4
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	5	1.7	7	2.4
Pulmonary hypertension(肺高血圧症)	4	1.4	4	1.4
Dyspnoea(呼吸困難)	5	1.7	3	1.0
Pulmonary arterial hypertension(肺動脈性肺高血圧症)	0	0.0	3	1.0
Pulmonary fibrosis(肺線維症)	4	1.4	3	1.0
Systemic sclerosis pulmonary(全身性硬化症肺)	3	1.0	2	0.7
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	10	3.5	19	6.6
Pneumonia(肺炎)	1	0.3	8	2.8
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	3	1.0	3	1.0
Acute kidney injury(急性腎障害)	1	0.3	3	1.0

MedDRA version used for reporting: 21.1
器官別大分類は，基本語でいずれかの投与群で発現割合が 1%を超える有害事象がある場合のみ示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 17

5.3.2　死亡に至った有害事象（治験期間全体）

治験期間全体で，死亡に至った有害事象（treatment-emergent，治験薬の初回投与から治験薬投与終了後 28 日目までに発現［又は悪化］し転帰が死亡に至った有害事象で，死亡日が治験薬投与終了から 28 日以降か否かは問わない）は，ニンテダニブ群 6 名（2.1%）及びプラセボ群 5 名（1.7%）で報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 9］。このうち，ニンテダニブ群 5 名（1.7%）及びプラセボ群 4 名（1.4%）は最初の 52 週間に発現した有害事象により死亡した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 14］。死因は，独立判定委員会により判定され，心臓系による死亡はニンテダニブ群 2 名（0.7%）及びプラセボ群 3 名（1.0%），呼吸器系による死亡は各群 2 名（0.7%），その他による死亡（心臓系又は呼吸器系ではない）はニンテダニブ群 2 名（0.7%，死因は悪性腫瘍）で報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 8.6.1］。

治験薬の投与期間終了後（post-treatment；すなわち，治験薬の最終投与日から 28 日間の residual effect period の後）に発現し，死亡に至った有害事象は各群 4 名で報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7_Listing 1.1］。

死亡に至った有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.7 項］に記載した。

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

5.4 臨床検査（投与 52 週間）

ニンテダニブの投与は肝酵素上昇に関連性があることが知られている。投与 52 週間でニンテダニブ群 14 名（4.9%），プラセボ群 2 名（0.7%）に基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇が報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.2.1: 2］。1199.214 試験において，Hy's law 基準に合致するような，ビリルビン値上昇（基準値上限の 2 倍以上）を伴う肝酵素上昇を来たした患者は報告されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.2.1: 1］。ニンテダニブ群での肝酵素上昇の半数以上は，治験薬投与開始後 2 カ月以内に発現した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 9.2.2.1.1］。すべての肝酵素上昇は，両群ともに，治験薬の投与中断，減量又は投与中止により，その後の来院時には基準値範囲内まで回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.1: 1］。

他の臨床検査項目では，特記すべき変化はみられなかった。詳細は［CTD 2.7.4_3 項］に記載した。

5.5 治験期間全体における安全性

治験期間全体における有害事象の評価では，治験薬投与中止例の割合が徐々に増加することを考慮して，有害事象が発現した患者の割合に加えて，投与期間で調整した発現率を算出した。しかしながら，治験期間全体でも治験薬の投与期間は両群でほぼ同程度であり（5.1 項），投与 52 週間の有害事象データとの比較を容易にするためにも，本項では発現割合に焦点をあてる。

治験期間全体における有害事象の結果［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 1］は，投与 52 週間のデータと一貫しており，ほとんどの患者で 1 件以上の有害事象が発現した（ニンテダニブ群：98.3%，プラセボ群：97.6%，以下同順）。重度の有害事象の発現割合は，プラセボ群（15.3%）よりもニンテダニブ群（21.5%）のほうが高かった。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（82.6%）でプラセボ群（46.2%）の約 2 倍であった。同様に，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（10.1%）よりもニンテダニブ群（17.4%）のほうが高かった。重篤な有害事象（30.6%，27.4%）及び死亡に至った有害事象（6 名［2.1%］，5 名［1.7%］）の発現割合は両群で同程度であった。

治験期間全体で比較的よくみられた有害事象（表 5.5: 1）は，概して投与 52 週間と同様であった。治験期間全体において，器官別大分類で発現割合が最も高かったのは「胃腸障害」（88.9%，61.8%）であり，投与 52 週間の結果と同じ傾向であった。「胃腸障害」の基本語では，下痢（76.4%，32.6%），悪心（33.3%，14.2%），嘔吐（27.1%，11.5%）でプラセボ群に比べてニンテダニブ群の発現割合は高かった。また，体重減少（13.5%，5.2%）及び食欲減退（9.7%，4.9%）でもニンテダニブ群の発現割合が高かった。肝機能検査異常（ALT 増加［7.6%，1.4%］，GGT 増加［6.6%，1.4%］，AST 増加［5.6%，0.3%］）の発現割合もプラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった。また，基本語の肺炎（6.3%，2.8%）及び間質性肺疾患（7.6%，4.5%）でも，多少の群間差がみられた。詳細は 5.3.1 項を参照のこと。

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

ニンテダニブ群に比べてプラセボ群で発現割合が高かった有害事象は，基本語で上咽頭炎（14.9%，19.4%）及び咳嗽（14.2%，21.9%）であった。治験期間全体で比較的よくみられたその他の有害事象の発現割合は両群で同程度であった。詳細は［CTD 2.7.4_2.1.11 項］に記載した。

治験期間全体における臨床検査及びバイタルサインの結果［CTD 2.7.4_3.5 項，4.3 項］は，投与 52 週間の結果と一貫していた。

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

表 5.5: 1 いずれかの投与群で基本語で 5%を超える患者にみられた有害事象及び発現率（1199.214 試験，治験期間全体）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Placebo Time at risk [pt-yrs]	Placebo Rate/100 pt-yrs	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %	Nintedanib 150 mg bid Time at risk [pt-yrs]	Nintedanib 150 mg bid Rate/100 pt-yrs
Number of patients	288	100.0			288	100.0		
Number of patients with at least one adverse event	281	97.6	61.59	456.28	283	98.3	24.48	1156.09
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	178	61.8	200.78	88.65	256	88.9	63.41	403.75
Diarrhoea(下痢)	94	32.6	289.07	32.52	220	76.4	109.05	201.73
Nausea(悪心)	41	14.2	353.65	11.59	96	33.3	267.58	35.88
Vomiting(嘔吐)	33	11.5	369.36	8.93	78	27.1	289.79	26.92
Abdominal pain(腹痛)	21	7.3	376.87	5.57	36	12.5	339.51	10.60
Abdominal pain upper(上腹部痛)	15	5.2	386.38	3.88	21	7.3	352.02	5.97
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	26	9.0	374.23	6.95	20	6.9	357.25	5.60
Constipation(便秘)	19	6.6	382.96	4.96	15	5.2	362.25	4.14
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	196	68.1	201.60	97.22	200	69.4	172.64	115.85
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	56	19.4	352.20	15.90	43	14.9	330.62	13.01
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	44	15.3	361.57	12.17	39	13.5	340.02	11.47
Urinary tract infection(尿路感染)	28	9.7	375.92	7.45	29	10.1	343.66	8.44
Bronchitis(気管支炎)	28	9.7	372.79	7.51	22	7.6	351.12	6.27
Pneumonia(肺炎)	8	2.8	394.89	2.03	18	6.3	364.21	4.94
Influenza(インフルエンザ)	15	5.2	385.11	3.90	17	5.9	358.67	4.74
Respiratory tract infection(気道感染)	16	5.6	384.37	4.16	13	4.5	361.49	3.60
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	102	35.4	298.11	34.22	115	39.9	263.53	43.64
Arthralgia(関節痛)	23	8.0	377.84	6.09	23	8.0	352.92	6.52
Back pain(背部痛)	15	5.2	385.79	3.89	20	6.9	352.99	5.67
Myalgia(筋肉痛)	11	3.8	387.65	2.84	16	5.6	355.68	4.50
Pain in extremity(四肢痛)	14	4.9	386.75	3.62	15	5.2	355.79	4.22

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

表 5.5: 1 いずれかの投与群で基本語で 5%を超える患者にみられた有害事象及び発現率（1199.214 試験，治験期間全体）－TS（続き）

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Placebo Time at risk [pt-yrs]	Placebo Rate/100 pt-yrs	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %	Nintedanib 150 mg bid Time at risk [pt-yrs]	Nintedanib 150 mg bid Rate/100 pt-yrs
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	133	46.2	281.77	47.20	112	38.9	276.98	40.44
Cough(咳嗽)	63	21.9	341.50	18.45	41	14.2	339.55	12.07
Dyspnoea(呼吸困難)	31	10.8	377.70	8.21	27	9.4	352.88	7.65
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	13	4.5	393.83	3.30	22	7.6	362.37	6.07
Epistaxis(鼻出血)	16	5.6	383.12	4.18	8	2.8	362.56	2.21
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	107	37.2	297.28	35.99	106	36.8	262.51	40.38
Skin ulcer(皮膚潰瘍)	56	19.4	350.25	15.99	57	19.8	313.32	18.19
Investigations(臨床検査)	59	20.5	350.10	16.85	104	36.1	276.41	37.62
Weight decreased(体重減少)	15	5.2	387.18	3.87	39	13.5	339.02	11.50
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	4	1.4	396.91	1.01	22	7.6	349.76	6.29
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	4	1.4	397.05	1.01	19	6.6	354.32	5.36
Aspartate aminotransferase increased(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	1	0.3	399.21	0.25	16	5.6	357.03	4.48
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	81	28.1	323.85	25.01	89	30.9	294.17	30.25
Fatigue(疲労)	21	7.3	373.95	5.62	33	11.5	338.04	9.76
Pyrexia(発熱)	15	5.2	388.34	3.86	20	6.9	354.74	5.64
Nervous system disorders(神経系障害)	66	22.9	330.47	19.97	67	23.3	305.18	21.95
Headache(頭痛)	28	9.7	371.91	7.53	34	11.8	339.50	10.01
Dizziness(浮動性めまい)	15	5.2	385.77	3.89	19	6.6	352.29	5.39
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	29	10.1	376.35	7.71	50	17.4	330.02	15.15
Decreased appetite(食欲減退)	14	4.9	385.96	3.63	28	9.7	343.37	8.15

MedDRA version used for reporting: 21.1
器官別大分類は，基本語でいずれかの投与群で発現割合が 5%を超える有害事象がある場合のみ示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 2

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

胃腸系及び代謝系の有害事象（治験期間全体）

胃腸系及び代謝系の有害事象の結果［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5］は，概して，投与 52 週間の結果とよく類似していた。両群ともに，下痢，悪心，嘔吐，腹痛の発現割合は，投与 52 週間に比べて治験期間全体でわずかに増加したが，体重減少及び食欲減退の発現割合の増加のほうが顕著であった（表 5.5: 1）。「急性膵炎（SMQ 狭域）」及び「消化管穿孔（SMQ 狭域）」については投与 52 週間以降で新たな報告例はなく，ニンテダニブ群では治験期間全体を通して消化管穿孔はみられなかった。治験期間全体における胃腸系及び代謝系の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.11.3.1 項］を参照のこと。

肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（治験期間全体）

肝胆道系及び肝機能検査の有害事象の結果［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5］は，投与 52 週間の結果と一致していた。両群ともに，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」（ニンテダニブ群：19.4%，プラセボ群：5.6%，以下同順）及びサブカテゴリー「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ 広域）」（15.3%，3.8%）の発現割合は，投与 52 週間に比べて治験期間全体でわずかに上昇した。薬物性肝障害について，投与 52 週間以降で新たな報告例はなかった。両群ともに肝不全及び高ビリルビン血症の報告はなかった。治験期間全体における肝胆道系及び肝機能検査の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.11.3.2 項］を参照のこと。

心血管系の有害事象（治験期間全体）

心血管系の有害事象の結果［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5］は，投与 52 週間の結果と一致していた。投与 52 週間と同様に，治験期間全体においても「高血圧（SMQ 狭域）」の発現割合はプラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが高かったが，その他の心血管系の有害事象の発現割合は両群で同程度であった。多くの safety topic で，投与 52 週間以降に新たな発現例が各群 1～2 名報告された。ニンテダニブ群では「心筋梗塞（SMQ 狭域）」の報告はなかった。治験期間全体における心血管系の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.11.3.3 項］を参照のこと。

血液系の有害事象（治験期間全体）

投与 52 週間の結果と異なり，治験期間全体では，出血事象の発現割合は両群で同じ（12.5%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5］。新たな中枢神経系の出血は報告されなかった。治験期間全体における出血及びその他の血液系の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.1.11.3.4 項］を参照のこと。

治験期間全体の腎臓系の有害事象，精神系の有害事象，皮膚の有害事象は［CTD 2.7.4_2.1.11.3.5 項，2.1.11.3.6 項，2.1.11.3.7 項］を参照のこと。

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

5.6 部分集団での安全性

5.6.1 有害事象の部分集団解析

投与 52 週間の有害事象について，ATA の状態，性別，年齢，人種，地域，ベースライン時のミコフェノール酸使用の有無，SSc の病型及びベースライン時の体重による部分集団別の検討を行った。また，病歴（胃腸系，心血管系，腎臓系，肺動脈高血圧）の有無別の検討も行った。全体として，ニンテダニブの安全性プロファイルは検討した部分集団で一致していた。ATA の状態，ベースライン時のミコフェノール酸使用の有無，地域，病歴（胃腸系，心血管系，腎臓系，肺動脈高血圧）の有無による部分集団では，有害事象の発現状況に意味のある差は認められなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.3.4.1，15.3.4.5，15.3.4.6，Appendix 16.1.13.1.8.7.10～13］。ニンテダニブ群について，性別，体重及び人種による部分集団別の検討でみられた違いを以下に記載する。

性別

ニンテダニブ群では，基本語の悪心（男性：19.4%，女性：35.3%）及び嘔吐（男性：13.4%，女性：28.1%）の発現割合が男性患者に比べて女性患者で高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.2: 2］。女性患者では，悪心の発現割合は，プラセボ群（13.7%）に比べてニンテダニブ群（35.3%）で高かったが，男性患者ではこの群間差は小さくなった（ニンテダニブ群：19.4%，プラセボ群：13.2%，以下同順）。嘔吐でも同様に，女性患者の発現割合（28.1%，9.0%）はニンテダニブ群のほうが高かったが，男性患者では両群で同程度であった（13.4%，14.5%）。

悪心及び嘔吐は，ニンテダニブ投与でよくみられる副作用である。上記の結果から，ニンテダニブ投与において，これら上部消化管の有害事象は，女性患者で発現割合が高くなることが示された。一方，下痢などの下部消化管の有害事象では性別での違いはみられなかった。下痢の発現割合は，女性患者（74.7%，31.1%），男性患者（79.1%，32.9%）で同程度であった。

ニンテダニブ群では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合も，男性患者（11.9%）に比べて女性患者（19.0%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.2: 5］。女性患者では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，プラセボ群（5.2%）に比べてニンテダニブ群（19.0%）で高かったが，男性患者では群間差は小さくなった（11.9%，3.9%）。女性患者では，ニンテダニブ投与により肝酵素上昇の発現リスクが高くなることが知られており，上記の結果はニンテダニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。

体重別

ニンテダニブ群では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，体重が 65 kg 超の患者（15.5%）に比べて 65 kg 以下の患者（20.0%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.8: 5］。体重が 65 kg 以下の患者では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，プラセボ群（6.8%）に比べてニンテ

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

ダニブ群（20.0%）で高かった。低体重の患者では，ニンテダニブ投与により肝酵素上昇の発現リスクが高くなることが知られている。

人種別

ニンテダニブ群では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，白人患者（12.4%）及び黒人患者／アフリカ系アメリカ人患者（15.0%）に比べてアジア人患者（35.5%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.4: 5］。アジア人患者では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，プラセボ群（4.9%）に比べてニンテダニブ群（35.5%）で高かった。アジア人患者では，ニンテダニブ投与により肝酵素上昇の発現リスクが高くなることが知られている。

部分集団別の検討結果の詳細は［CTD 2.7.4_5.1 項］を参照のこと。

5.6.2 日本人集団の安全性

1199.214 試験の安全性解析対象 576 名には日本人患者 70 名（ニンテダニブ群：34 名，プラセボ群：36 名）が含まれている。

1199.214 試験の日本人集団における平均投与期間は，投与 52 週間では両群で大きな差はなかったが（ニンテダニブ群：10.7 カ月，プラセボ群：11.8 カ月），治験期間全体では，プラセボ群に比べてニンテダニブ群でやや短かった（ニンテダニブ群：15.8 カ月，プラセボ群：17.8 カ月）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.5.1: 1, 15.1.5.2: 1］。日本人集団で投与量を減量又は投与を中断した患者の割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で高く，投与量の減量又は投与中断に至った主な有害事象は器官別大分類で「胃腸障害」，最も多く報告された基本語は下痢であった（5.6.2.4 項，5.6.2.5 項，［CTD 2.7.4_1.4.2 項，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.5.3: 1～2］）。これらの傾向は全体集団と同様であった。

5.6.2.1 有害事象の要約（日本人集団，投与 52 週間）

投与 52 週間で日本人患者のほとんどで有害事象が報告された（ニンテダニブ群：100%［34/34 名］，プラセボ群：91.7%［33/36 名］，以下同順）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 1］。重度の有害事象がみられた日本人患者の割合は，ニンテダニブ群で 8.8%（3/34 名），プラセボ群で 5.6%（2/36 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（88.2%［30/34 名］，38.9%［14/36 名］）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（17.6%［6/34 名］，8.3%［3/36 名］）の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群の 2 倍以上であった。日本人集団での重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群（13.9%［5/36 名］）よりもニンテダニブ群（26.5%［9/34 名］）のほうが高かった。死亡に至った有害事象はニンテダニブ群で 1 名（2.9%）に報告された（基本語：急性肺損傷）［CTD 2.7.4_2.1.12.1 項, CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 1, 15.3.1.1.1: 14］）。

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

日本人集団の投与 52 週間でみられた有害事象の発現状況は，プラセボ群の重篤な有害事象の発現割合が全体集団（ニンテダニブ群：24.0%，プラセボ群：21.5%）に比べて低かったことを除いて，全体集団と同様であった。

5.6.2.2 主な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

投与 52 週間で，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高かった主な有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：97.1%［33/34 名］，プラセボ群：50.0%［18/36 名］，以下同順）であり，このうち多くみられた基本語は，下痢（82.4%［28/34 名］，30.6%［11/36 名］），悪心（20.6%［7/34 名］，8.3%［3/36 名］）及び嘔吐（20.6%［7/34 名］，2.8%［1/36 名］）であった［CTD 2.7.4_2.1.12.2 項，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 2］。体重減少（17.6%［6/34 名］，2.8%［1/36 名］）及び食欲減退（11.8%［4/34 名］，0.0%［0/36 名］）の発現割合はニンテダニブ群のほうが高かった。ALT 増加（5.9%［2/34 名］，0.0%［0/36 名］），AST 増加（5.9%［2/34 名］，0.0%［0/36 名］），皮膚潰瘍（23.5%［8/34 名］，8.3%［3/36 名］），肝障害（17.6%［6/34 名］，0.0%［0/36 名］）及び間質性肺疾患（8.8%［3/34 名］，0.0%［0/36 名］）の発現割合もプラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった。

日本人集団で比較的よくみられた有害事象の発現傾向は，基本語で皮膚潰瘍，肝障害及び間質性肺疾患の発現割合がプラセボ群に比べてニンテダニブ群で高かったことを除き，全体集団（5.2.1 項，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 3］）と同様であった。

5.6.2.3 器官別に集約した有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

<u>胃腸系及び代謝系の有害事象</u>

投与 52 週間で日本人集団にみられた胃腸系及び代謝系の有害事象のほとんどで，ニンテダニブ群の発現割合はプラセボ群の 2 倍超であった。ニンテダニブ群の発現割合がプラセボ群の 2 倍超であった基本語は，下痢（ニンテダニブ群：82.4%［28/34 名］，プラセボ群：30.6%［11/36 名］，以下同順），悪心（20.6%［7/34 名］，8.3%［3/36 名］），嘔吐（20.6%［7/34 名］，2.8%［1/36 名］），体重減少（17.6%［6/34 名］，2.8%［1/36 名］）及び食欲減退（11.8%［4/34 名］，0.0%［0/36 名］）であった［CTD 2.7.4_2.1.12.3.1 項，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5］。体重減少の発現割合は，ニンテダニブ群のほうが高く，身体所見としての体重変化と一致していた。日本人集団で，投与 52 週間のいずれかの時点で 10%超の体重減少を示した患者の割合は，プラセボ群（2.8%［1/36 名］）に比べてニンテダニブ群（29.4%［10/34 名］）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.3: 5］。日本人集団では，注目すべき有害事象として事前に規定した消化管穿孔は両群ともに報告されなかった。

日本人集団では両群ともに重篤な下痢は報告されなかった。日本人集団のニンテダニブ群で認められた下痢の重症度は，すべて軽度（75.0%［21/28 名］）又は中等度（25.0%［7/28 名］）で，大半の患者で回復し（96.4%［27/28 名］），中止した 1 名を除くすべての患者で下痢の発現後もニンテダニブの投与継続が可能であった（減量して継続：25.0%［7/28 名］，中止及び減量なく継続：71.4%［20/28 名］）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.5.1.1: 1］。ニンテダニブ群で

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

報告された下痢の大半（92.9%［26/28 名］）は治験薬との因果関係が否定されなかった。また，ニンテダニブ群で下痢が報告された患者の 4 分の 3（75.0%［21/28 名］）で，下痢の初発までの期間は投与開始後 3 カ月以内であった［CTD 2.7.4_2.1.12.3.1 項，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.5.1.1: 2］。

日本人集団のニンテダニブ群における下痢の発現傾向及び特徴は，全体集団と同様であった。

肝胆道系及び肝機能検査の有害事象

投与 52 週間で日本人集団にみられた safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，プラセボ群（5.6%［2/36 名］）に比べてニンテダニブ群（38.2%［13/34 名］）のほうが高く，この傾向はサブカテゴリー「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（SMQ 狭域）」（ニンテダニブ群：35.3%［12/34 名］，プラセボ群：5.6%［2/36 名］，以下同順）及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ 広域）」（17.6%［6/34 名］，2.8%［1/36 名］）で顕著であった。また，safety topic「hepatic failure（肝不全）」の発現割合も，プラセボ群（2.8%［1/36 名］）に比べてニンテダニブ群（20.6%［7/34 名］）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5］。日本人集団のニンテダニブ群におけるこれらのカテゴリーの発現割合は，全体集団に比べて高い傾向がみられたが［CTD 2.7.4_2.1.12.3.2 項］，これは主に，基本語の肝障害がニンテダニブ群で多く報告されたことに起因していた（17.6%［6/34 名］，0.0%［0/36 名］）。しかし，ニンテダニブ群で報告された肝障害（基本語）6 名のうち 5 名は，基準値範囲内又は基準値上限付近の肝酵素上昇であり，重症度は軽度，非重篤で，減量や休薬，治療を必要とすることなく回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7_Listing 1.1，16.2.8_Listing 1.2］。残りの 1 名は，重症度が重度，重篤で，治験薬投与の中止に至ったが，回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］。その他，日本人集団で，薬物性肝障害が各群 1 名で報告されたが，いずれも回復した（5.2.2.2 項）。

以上より，肝胆道系及び肝機能検査の有害事象の発現状況は全体集団と同様と考えられた。

日本人集団における ALT 増加及び AST 増加については 5.6.2.9 項に記載したとおり，ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した患者は，両群で各 1 名であった。

心血管系の有害事象

投与 52 週間で日本人集団にみられた心血管系の有害事象は，「高血圧（SMQ 狭域）」及び「静脈血栓塞栓症（SMQ 狭域）」（基本語は深部静脈血栓症）がニンテダニブ群で各 1 名報告されたが，プラセボ群ではみられなかった［CTD 2.7.4_2.1.12.3.3 項，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5］。日本人集団では，独立判定委員会により MACE と判定された有害事象はみられなかった。

日本人集団のニンテダニブ群における心血管系有害事象の発現傾向は全体集団と同様であった。

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

血液系の有害事象

投与 52 週間で日本人集団にみられた出血事象は，ニンテダニブ群 1 名（鼻出血），プラセボ群 2 名（鼻出血及び挫傷）に報告された。日本人集団では，中枢神経系の出血の報告はなかった［CTD 2.7.4_2.1.12.3.4 項，CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5］。その他の血液系の有害事象として，「好中球減少症（SMQ 狭域）」がニンテダニブ群 2 名で報告された。

投与 52 週間で日本人集団にみられた腎臓系の有害事象，精神系の有害事象，皮膚の有害事象は［CTD 2.7.4_2.1.12.3.5 項，2.1.12.3.6 項，2.1.12.3.7 項］に記載した。

5.6.2.4 永続的な減量に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

投与 52 週間で日本人集団にみられた永続的な減量に至った有害事象は，ニンテダニブ群で 35.3%（12/34 名）に発現したが，プラセボ群ではみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 11］。ニンテダニブ群で減量に至った有害事象のうち最も発現割合が高かったのは下痢（23.5%［8/34 名］）であり，その他に，悪心，嘔吐，食欲減退，及び間質性肺疾患により各 1 名（2.9%）が減量に至った。日本人集団では，器官別大分類の「臨床検査」により減量に至った患者はみられなかったが，全体集団では 4.9%で報告された。それ以外では，日本人集団で減量に至った有害事象の発現傾向は全体集団と同様であった［CTD 2.7.4_2.1.12.4 項］。

5.6.2.5 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

投与 52 週間で日本人集団にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（17.6%［6/34 名］）でプラセボ群（8.3%［3/36 名］）の約 2 倍であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 12］。ニンテダニブ群で投与中止に至った有害事象は，器官別大分類の「胃腸障害」，「肝胆道系障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（いずれも各 2 名［5.9%］）で，プラセボ群では「肝胆道系障害」，「心臓障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」（いずれも各 1 名［2.8%］）であった。日本人集団での発現例数は少なく，発現状況を比較することは難しいが，これらの傾向は全体集団と同様であると考えられた［CTD 2.7.4_2.1.12.5 項］。

5.6.2.6 治験薬との因果関係が否定できない有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

投与 52 週間で日本人集団にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，両群ともに多かったが，ニンテダニブ群の発現割合（88.2%［30/34 名］）は，プラセボ群（38.9%［14/36 名］）の 2 倍超であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 13］。プラセボ群よりニンテダニブ群で発現割合が高かった治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は，器官別大分類の「胃腸障害」（ニンテダニブ群：82.4%［28/34 名］，プラセボ群：30.6%［11/36 名］，以下同順）で，よくみられた基本語は下痢（76.5%［26/34 名］，22.2%［8/36 名］），悪心（14.7%［5/34 名］，2.8%［1/36 名］）及び嘔吐（14.7%［5/34 名］，2.8%［1/36 名］）であった。次に発現割合が高かった器官別大分類は「臨床検査」（23.5%［8/34 名］，2.8%［1/36 名］）で，こ

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

のうちニンテダニブ群で体重減少（8.8%［3/34 名］）及び肝酵素上昇に関連する基本語（ALT 増加及び AST 増加［各 1 名の発現］）の報告が多く，プラセボ群では肝酵素上昇（2.8%［1/36 名］）のみであった。また，ニンテダニブ群では，基本語の肝障害（17.6%［6/34 名］）及び食欲減退（8.8%［3/34 名］）がよくみられたが，プラセボ群では報告されなかった。前述したとおり，基本語で肝障害として報告された肝障害は，ほとんどが軽度の肝酵素上昇であった。投与 52 週間で日本人集団にみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現傾向は全体集団と同様と考えられた［CTD 2.7.4_2.1.12.6 項］。

5.6.2.7 重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間，治験期間全体）

投与 52 週間で日本人集団にみられた重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群（13.9%［5/36 名］）に比べてニンテダニブ群（26.5%［9/34 名］）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 4］。日本人集団でみられた重篤な有害事象のうち，最も多く報告された器官別大分類は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（ニンテダニブ群：11.8%［4/34 名］，プラセボ群：2.8%［1/36 名］，以下同順）であり，次いで「肝胆道系障害」（8.8%［3/34 名］，2.8%［1/36 名］）及び「感染症および寄生虫症」（8.8%［3/34 名］，2.8%［1/36 名］）であった。ニンテダニブ群で最も多く報告された重篤な有害事象（基本語）は間質性肺疾患（2 名［5.9%］）で，その他は各 1 名であった。

治験期間全体での日本人集団の重篤な有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群で 35.3%（12/34 名），プラセボ群で 30.6%（11/36 名）であり，ニンテダニブ群でわずかに高かった。重篤な間質性肺疾患は，治験期間全体でニンテダニブ群の計 4 名に発現したが，いずれも原疾患の悪化で因果関係なしと判断された［CTD 2.7.4_2.1.12.11.4 項］。

重篤な有害事象（死亡を含む）の個別症例の詳細を［CTD 2.7.6_付録 3］に示した。

5.6.2.8 死亡に至った有害事象（日本人集団，治験期間全体）

治験期間全体で死亡に至った有害事象は，ニンテダニブ群の 1 名（2.9%）で「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の急性肺損傷が報告されたが，プラセボ群ではみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 14］。本事象は，治験薬投与開始から 211 日後に発現したが［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.4.2: 1］，治験薬との因果関係は否定されず，独立判定委員会により呼吸器系の死亡であると判定された［CTD 2.7.6_付録 3，CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］。

5.6.2.9 臨床検査（日本人集団，投与 52 週間）

投与 52 週間で ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上と報告された患者は，ニンテダニブ群で 1 名（2.9%），プラセボ群で 1 名（2.8%）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.2.1:2］。日本人集団では投与群間に発現割合の違いはみられなかったが，全体集団（4.9%，0.7%）と大きく異なることはなかった。また，その他の臨床検査項目では，全体集団と同様に特記すべき変化はみられなかった［CTD 2.7.4_3.6 項］。

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

5.6.2.10 治験期間全体における安全性（日本人集団，治験期間全体）

日本人集団で，治験期間全体における有害事象のカテゴリー別にみた発現状況［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 1］は，投与 52 週間とほぼ同様であった。両群ともに，治験期間全体では，ほとんどの患者で有害事象がみられた（ニンテダニブ群：100%［34/34 名］，プラセボ群：97.2%［35/36 名］，以下同順）。重度の有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群で 11.8%（4/34 名），プラセボ群で 8.3%（3/36 名）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（88.2%［30/34 名］）でプラセボ群（44.4%［16/36 名］）の約 2 倍であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（11.1%［4/36 名］）よりもニンテダニブ群（17.6%［6/34 名］）のほうが高かった。治験期間全体における重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群でわずかに高かった（35.3%［12/34 名］，30.6%［11/36 名］）。日本人集団における治験期間全体の有害事象のカテゴリー別発現状況は投与 52 週間と同様であり，また，全体集団とも大きな違いはなかった［CTD 2.7.4_2.1.12.11.1 項］。

日本人集団の治験期間全体において，器官別大分類で発現割合が最も高かったのは「胃腸障害」（97.1%［33/34 名］，55.6%［20/36 名］）であり，投与 52 週間と同じ傾向であった。基本語では，下痢（82.4%［28/34 名］，30.6%［11/36 名］），悪心（23.5%［8/34 名］，11.1%［4/36 名］）及び嘔吐（23.5%［8/34 名］，5.6%［2/36 名］）でニンテダニブ群の発現割合はプラセボ群の 2 倍超であった。これらに関連して，体重減少（17.6%［6/34 名］，2.8%［1/36 名］）及び食欲減退（11.8%［4/34 名］，0.0%［0/36 名］）の発現割合はニンテダニブ群のほうが高かったが，両群ともに，投与 52 週間と同じ発現割合であった。治験期間全体における ALT 増加（5.9%［2/34 名］，0.0%［0/36 名］），AST 増加（5.9%［2/34 名］，0.0%［0/36 名］）及び肝障害（17.6%［6/34 名］，0.0%［0/36 名］）の発現割合は，投与 52 週間と同じであった。治験期間全体では，両群ともに，間質性肺疾患の発現割合（23.5%［8/34 名］，5.6%［2/36 名］）が投与 52 週間（8.8%［3/34 名］，0.0%［0/36 名］）に比べて増加した。日本人集団の治験期間全体で比較的よくみられた有害事象［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 2］は，概して投与 52 週間と同様であり，全体集団との比較における傾向も大きな違いはなかった［CTD 2.7.4_2.1.12.11.2 項］。

日本人集団の治験期間全体において，器官別に集約した胃腸系及び代謝系の有害事象，肝胆道系及び肝機能検査の有害事象，心血管系の有害事象，血液系の有害事象，腎臓系の有害事象，精神系の有害事象，皮膚の有害事象の発現傾向は，投与 52 週間とほぼ同様であった［CTD 2.7.4_2.1.12.11.3 項］。

日本人集団で，治験期間全体における臨床検査値，バイタルサイン及び体重の結果は，投与 52 週間の結果と同様であった［CTD 2.7.4_3.6.5 項，4.4.3 項］。

以上より，治験期間全体における日本人集団の安全性は投与 52 週間とほぼ同様であり，全体集団と比べても大きく異ならなかった。

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

5.7 添付文書（案）を裏付ける安全性情報

原則として，ニンテダニブ（製品名：オフェブ®カプセル）の IPF を効能・効果とする添付文書に既に記載されている副作用は，SSc-ILD の治療にニンテダニブを使用する場合の副作用としても記載する予定であるが，SSc-ILD の原疾患の悪化を示す基本語，間質性肺疾患については，本試験で薬剤に起因することを示唆する報告はなかったことから，SSc-ILD 患者におけるリスクとしては記載しない予定である。SSc-ILD の患者集団にニンテダニブを投与した場合に新たに発現する可能性のある副作用を特定するために，1199.214 試験の安全性データを用いてニンテダニブの安全性をプラセボと比較して検討した。医学的に評価した結果，SSc-ILD の治療にニンテダニブを使用した場合に新たに発現する可能性のある副作用は特定されなかった。詳細は［CTD 2.7.4_2.3 項］に記載した。

5.8 過量投与，薬物乱用及び依存，離脱

ニンテダニブの作用機序，薬物動態特性，既知の安全性プロファイルを考慮すれば，誤用による一時的な過量投与により，生体機能に影響が及んだり，生命を脅かす有害な反応が生じたりする可能性は低い。ニンテダニブのカプセルを頻回に服用した場合でも，1 回で大量のニンテダニブを服用した場合でも，高用量のニンテダニブの投与でみられる最も一般的な有害事象は（癌の適応症でもみられた），用量比例的にみられる肝酵素上昇である。

第 I 相試験で検討されたニンテダニブの最高用量は 450 mg 1 日 1 回であった。また，ニンテダニブの臨床開発計画では，数名に最長 8 日間にわたりニンテダニブ最大 600 mg 1 日 2 回の過量投与がみられたが，観察された有害事象は主に肝酵素上昇及び胃腸症状であり，ニンテダニブの既知の安全性プロファイルと一致していた。同様に，市販後の使用経験において，数名に偶発的な過量投与（2 カプセルを 1 回で常用，又は誤って追加用量を服用）がみられ，主に非重篤な有害事象が報告されたが，IPF 患者で確立されたニンテダニブの安全性プロファイルと一致するものであった。1199.214 試験ではニンテダニブの過量投与の報告はなかった。

ニンテダニブの過量投与に対する特定の解毒剤や治療法はない。過量投与が生じた場合，投与を中断し，一般的な対症療法を開始すべきである。

ヒト又は動物を対象とした依存性試験は実施していないが，ニンテダニブはその作用機序及び安全性プロファイルから，目的とする適応症で乱用の可能性があるとは考えられない。ニンテダニブが有害な離脱又は反跳作用を示す可能性は低いと考えられる。ニンテダニブの離脱及び／又は反跳作用を評価するためにデザインされた試験は実施されていない。

5.9 市販後の使用経験

IPF を適応症とした市販後におけるオフェブ®カプセルの累積投与患者数は，20[redacted] 年 [redacted] 月時点で [redacted] と推定される。IPF 患者における市販後の使用経験で最も多く報告された有害事象は「胃腸障害」であり，特に下痢，悪心，嘔吐の発現割合が高かった。これらの事象の大半は，軽度又は中等度で非重篤であり，対症療法及び／又はニンテダニブの投与中断又は減量により管理可能であった。オフェブ®カプセル投与に関連して発現する臨床的に重要で好ましくない作用は，

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

臨床試験及び市販後の使用経験のいずれにおいても，下痢，薬物性肝障害を含む肝酵素上昇及びビリルビン値上昇，並びに出血であった。本申請時において，オフェブ®カプセルが SSc-ILD の適応症で承認されている国はない。3 名の SSc 患者でオフェブ®カプセルの適応外使用が報告されている。詳細については［CTD 2.7.4_6 項］又は最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［CTD 5.3.6-02］を参照のこと。

日本での市販後の使用経験において，IPF を効能・効果とする承認後から 2018 年 10 月 15 日までに医薬品医療機器総合機構に報告した副作用では，基本語で特発性肺線維症（すなわち，原疾患の悪化又は進行）が 81 件と最も多く，次いで，肝機能異常 56 件，食欲減退 42 件，下痢 38 件，肝障害 34 件の順であった［CTD 5.3.6-01］。

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

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は状態

全身性強皮症では様々な臓器に症状が発現する［CTD 5.4-15_P17-04969, CTD 5.4-57_R17-0419］。

疾患の経過も様々で予測できないが，臓器症状は疾患の初期段階で明らかになる傾向がみられる。EUSTAR コホートで早期の SSc 患者を調査したところ，皮膚硬化，消化管及び肺の合併症が最も早期に発現する臓器症状であり，レイノー現象（多くの患者で最初に発現する SSc 症状）の発現から 1 年後の患者の大半に認められた［CTD 5.4-57_R17-0419］。

SSc 患者での 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［CTD 5.4-52_R17-0318，CTD 5.4-46_R16-1352］。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［CTD 5.4-40-_R15-2466，CTD 5.4-51_R17-0317，CTD 5.4-57_R17-0419］。現在，肺線維症が SSc 患者の主な死因である［CTD 5.4-26_R14-4929，CTD 5.4-45_R16-0564］。SSc-ILD の生存期間中央値は 5～8 年である［CTD 5.4-09_P14-07919］。

皮膚の病変は SSc 患者の多くに認められ，最も早期に現れる症状の 1 つである［CTD 5.4-57_R17-0419，CTD 5.4-59_R17-1265］。皮膚肥厚は SSc 早期に悪化し，疾患の後期になると改善する傾向があるが，個々の患者の皮膚線維化の悪化／改善は予測不能である［CTD 5.4-35_R14-5411，CTD 5.4-50_R17-0290］。びまん皮膚硬化型 SSc 患者では，mRSS スコアの高さと死亡との関連が確認されている［CTD 5.4-59_R17-1265，CTD 5.4-58_R17-1240］。

炎症，血管及び増殖の自己継続的（self-sustaining）な線維化プロセスは，消化管，腎臓，心臓，筋，関節，小血管などのほかの器官にも影響していると考えられる［CTD 5.4-15_P17-04969］。このため様々な消耗性の臨床症状，機能障害，生活の質の悪化，生存期間の短縮に至る。特に，皮膚線維化と，潰瘍などの微小血管の変化（多くは手指に発現）により，SSc 患者は相当な身体障害及び社会的偏見を負っている［CTD 5.4-76_R18-3587］。

消化管の病変は SSc では非常に多く認められる。消化器系全体に病変が生じる可能性があり，運動性低下，嚥下障害，胸やけ，腹部膨満，鼓腸，腹痛，悪心，嘔吐，下痢，便秘，便失禁などの症状が発現する［CTD 5.4-13_P17-00622，CTD 5.4-77_R18-3783］。下痢の原因は多数考えられ，小腸内細菌の過剰繁殖，吸収不良，宿便による溢流性下痢などがある。また，下痢はミコフェノール酸，メトトレキサートなど SSc に使用される薬剤の副作用の一つとしても知られている［CTD 5.4-82_R18-3855，CTD 5.4-64_R18-1946］。

心臓病変は，疾患が既に進行した後で症状が突然発現することが多いため，これまでその有病率は，過小評価されていたと考えられる。最近の研究では，SSc 患者の心血管系疾患のリスク，特に心筋梗塞のリスクが高いと推定されており［CTD 5.4-79_R18-3785，CTD 5.4-78_R18-3784，CTD 5.4-80_R18-3842，CTD 5.4-81_R18-3843］，SSc 関連死亡のうち心筋疾患は死因の約 25%である［CTD 5.4-45_R16-0564］。

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

本邦では，SSc は，厚生労働省により特定疾患に指定されている。指定難病の要件のうち，希少疾患の患者数については，難病患者データベースなどの登録状況を用いて把握されていると考えられる。しかしながら，歴史的に「強皮症・皮膚筋炎／多発筋炎」として一括して統計処理されていることより，強皮症のみの有病者数は正確には把握されていない。なお，難病情報センターのホームページの全身性強皮症（指定難病 51，http://www.nanbyou.or.jp/entry/4026）には，以下のように記載されている。

1. 全身性強皮症患者は全国で約 2 万人以上いると確認。ただし，軽症例は，この数倍存在すると推定。
2. 男女比は 1：12 で女性に多い。
3. 好発年齢は 30～50 歳代。

また，厚生労働省の平成 29 年度衛生行政報告例　特定医療費（指定難病）受給者証保持者数によると，平成 29 年度現在，SSc の総数は 27,423 人とされている（平成 29 年度衛生行政報告例厚生労働省 2018; 第 10 章 1 第 1 表）。

SSc 患者における ILD の頻度は，胸部 HRCT では 50～60%で何らかの間質性変化が検出される［CTD 5.4-97_R17-0319］が，聴診上の捻髪音，胸部単純 X 線の間質性変化，肺機能検査での拘束性換気障害による検出感度は 20～30%程度と劣る。したがって SSc 診断時には，罹病期間を問わず胸部 HRCT を撮像して，ILD の有無を確認する必要がある。SSc 患者の 60%に ILD 病変があると仮定すると，その対象者数は約 17,000 人と考えられる。

6.1.2 現在の治療

本邦では，本申請時点で「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」として承認された薬剤はなく，「強皮症」として承認されている薬剤では，安全性上の懸念により使用が限定的であり，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［CTD 5.4-61_R17-3833］。

SSc-ILD の治療

EULAR の治療ガイドライン［CTD 5.4-61_R17-3833］では，SSc-ILD の治療，特に進行性 ILD 患者の治療には，シクロホスファミドを考慮すべきと推奨されている。シクロホスファミドのランダム化プラセボ対照試験である Scleroderma Lung Study I では，1 年時点で%FVC の有意な結果が示された［CTD 5.4-33_R14-5407］。48 週時の%FVC のベースラインからの平均変化量は，シクロホスファミド群で−1.0%，プラセボ群で−2.6%であり，調整後の投与群間の差は 2.53%（95% CI：0.28～4.79）であった。しかし，シクロホスファミド治療の使用及び期間はその毒性，特に骨髄抑制及び癌のリスク増大のため限定される。

ガイドラインで推奨されている治療ではないが，地域によって，経験的にミコフェノール酸が SSc-ILD の治療としてよく使用される。1199.214 試験の開始から 2 年後に終了した Scleroderma Lung Study II では，ミコフェノール酸モフェチルを 24 カ月間投与したところ，シクロホスファミド 12 カ月間投与後にプラセボを 12 カ月間投与した治療法と同等の有効性を示した［CTD 5.4-53_R17-0348］。24 カ月時の%FVC のベースラインからの調整後平均変化量（主要解析）はミ

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

コフェノール酸群で 2.19%（95% CI : 0.53～3.84），シクロホスファミド群で 2.88%（95% CI : 1.19～4.58）であった。12 カ月時点では，%FVC のベースラインからの調整後平均変化量はミコフェノール酸群で 2.31%（95% CI : 0.84～3.78），シクロホスファミド群で 2.10%（95% CI : 0.60～3.60）であった。ミコフェノール酸の主な副作用は，下痢，白血球減少症，敗血症及び嘔吐で，また特定の感染症の発現頻度が高かったが，Scleroderma Lung Study II においてミコフェノール酸はシクロホスファミドより好ましい安全性プロファイルを示し，投与中止例が少なかった［CTD 5.4-82_R18-3855］。

びまん皮膚硬化型 SSc 患者を対象とした最近のランダム化プラセボ対照試験では，トシリズマブによって 48 週時の FVC 減少（試験の副次評価項目）が抑制されることが示された。しかし主要評価項目である mRSS のベースラインからの変化量が達成されなかったため，肺機能の結果の解釈は制限される［CTD 5.4-67_R18-3161］。

皮膚線維化の治療

EULAR ガイドラインでは, 早期のびまん皮膚硬化型 SSc の皮膚病変の治療にメトトレキサートを考慮することが推奨されている。また，Scleroderma Lung Studies I［CTD 5.4-33_R14-5407］及び II［CTD 5.4-53_R17-0348］から，シクロホスファミド及びミコフェノール酸の使用について予備的な支持が得られている。

他の治療選択肢

EULAR ガイドラインでは, 臓器不全のリスクのある急速進行性 SSc 患者の小規模な部分集団には，幹細胞移植を考慮することが推奨されている［CTD 5.4-61_R17-3833］。しかし，このような処置は，有意に死亡と関連が認められるため，実施できるのは専門施設に限定される［CTD 5.4-62_R18-1402，CTD 5.4-72_R18-3443］。

ガイドラインにはレイノー現象，手指潰瘍，肺動脈高血圧症，強皮症腎クリーゼ及び SSc に関連する消化管疾患の対症療法についての推奨も提供されている。

他の免疫抑制剤（アザチオプリン，リツキシマブ，シクロスポリン A など）は個別の症例には使用することができるが，有効性を確認するプラセボ対照試験は存在しない。

様々な腫瘍の治療を目的として開発され，広範囲の異なる種類の蛋白質キナーゼを阻害するチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は，抗線維化作用を有するため，SSc の治療に用いる可能性が示唆されている。具体的には, cAbl 及び血小板由来増殖因子受容体を主な標的とするイマチニブが SSc で評価されたが，一定した結果は得られていない［CTD 5.4-36_R15-0212，CTD 5.4-42_R16-0053，CTD 5.4-63_R18-1856］。最も多く報告されるイマチニブの副作用は浮腫，悪心，嘔吐，筋痙攣，筋骨格痛，下痢，発疹，疲労及び腹痛である［CTD 5.4-39_R15-1229］。様々な TKI の安全性の特性及び安全性プロファイルは，重なり合う部分はあるが，副作用の性質，重症度及び頻度は画一的ではなく異なるという点に留意しなければならない。また，TKI で知られている安全性上の特性の多くは癌治療領域での使用に基づくものであり，安全性プロファイルは基礎の化学療法や患者の併存疾患に強く影響を受けていることにも留意する必要がある。

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

概して，SSc の全身的な進行を修飾又は予防でき，この慢性疾患での長期投与が可能な既承認の薬物療法はない。シクロホスファミド，ミコフェノール酸などの免疫抑制剤では若干のベネフィットのみが示されている一方，重大なリスクと忍容性の問題が伴う。このため使用は制限されており，シクロホスファミドの場合は長期投与ができない。

本邦では，「強皮症」を効能・効果として承認を取得している薬剤は，免疫抑制剤（アザチオプリン，シクロホスファミド［治療抵抗性のリウマチ性疾患：強皮症］）及び副腎皮質ステロイド（強皮症，膠原病としての強皮症，治療抵抗性のリウマチ性疾患：強皮症）である。なお，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［CTD 5.4-96_R18-3639］。このため，長期にわたって使用できる薬剤の SSc-ILD 患者を対象としたプラセボ対照比較試験による結果が望まれていた。

ニンテダニブは，既存の治療薬とは異なる作用機序及び安全性プロファイルを有し，また IPF 患者における長期投与での安全性も確認されていることから， SSc-ILD 患者の有用な治療の選択肢の一つとなり得ると考える。

6.2 ベネフィット

重要なベネフィット：ILD 進行抑制に該当する FVC の年間減少率の抑制

ニンテダニブは 52 週間の FVC の年間減少率を有意に抑制することが示された。52 週間の FVC の調整年間減少率はニンテダニブ群−52.4 mL/年，プラセボ群−93.3 mL/年で，投与群間差は 40.95 mL/年（95% CI：2.88～79.01，p=0.0350）であった。プラセボと比較し相対的な治療効果として， FVC 年間減少率の 43.8%の抑制は臨床的に意義があり，過去に IPF で認められた効果と同様の範囲内であった。

治療効果は IPF より小さいが，SSc-ILD 患者は，IPF 患者より平均して発症年齢が低く，ILD の進行速度が遅いため，意義があると考える。FVC 年間減少率は比較的小さいが，治療が数年に及ぶことを考慮すると，ニンテダニブの治療効果は臨床的に意味があると考える。1199.214 試験には限局皮膚硬化型とびまん皮膚硬化型の両方を含む広範囲の SSc-ILD 患者が参加しており，様々な肺機能障害の患者が対象となっているため，本試験結果は広く実臨床に一般化できると考えられる。また，ニンテダニブの治療効果は事前に定義したすべての部分集団で一貫していた。

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

52 週間の FVC 年間減少率の相対効果 43.8%の低下は，症例数算出時に推定した範囲内であったが，投与群間差 40.95 mL/年は推定値より小さかった。症例数は以下に基づき算出した。

- 52 週間の FVC（mL 単位）の変化量の群間差は，SSc-ILD 患者を対象としたプラセボ対照試験 Scleroderma Lung Study I（FVC は%FVC で報告）［CTD 5.4-33_R14-5407］及び IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験［CTD 5.4-08_P14-07514］のデータを考慮して 70～110 mL と仮定した。
- プラセボ群の FVC の年間減少率は，データベース研究［CTD 5.4-12_P15-00813］からのデータ及び予測値約 4%までの減少を示した専門家の意見を考慮して 140 mL 以上とした。この計算には，以下の変換式を用いた。

  %FVC 1% = 35 mL
- 52 週間の FVC（mL）変化量の推定した群間差 70 mL，プラセボ群の年間減少 140 mL は，IPF 患者で観察された相対的な効果［CTD 5.4-08_P14-07514］と同様で，ニンテダニブ投与により FVC の減少率はプラセボの 2 分の 1 に該当する。
- 症例数算出時点で，SSc-ILD 患者の肺機能低下に対するミコフェノール酸製剤の影響を推測するためのデータが発表されていなかったため，主要評価項目のミコフェノール酸製剤などの免疫抑制剤併用で考えられる影響に関する推定値は計上していない。

地域によってミコフェノール酸が経験的に標準治療として使用されている状況を反映するため，また患者登録を促進するため，ミコフェノール酸による基礎治療（登録の 6 カ月以上前から安定して治療されている場合）は登録可能とした。なお，患者の約 50%にミコフェノール酸が併用されていたにもかかわらず，投与群間差の推定値は 40.95 mL/年が得られ，ミコフェノール酸併用の有無に関係なく，プラセボと比較してニンテダニブのポジティブな効果が確認された。ただし，治療効果の程度及びプラセボ群の減少の程度は，ベースライン時のミコフェノール酸使用の有無によって数値的に違いがみられた。52 週間の FVC 年間減少率は，プラセボ群のミコフェノール酸基礎治療ありの患者で−66.5 mL/年，プラセボ群のミコフェノール酸基礎治療なしの患者で−119.3 mL/年であった。これらの減少率の推定値は変動幅が大きく，ランダム化されていない群間での比較にはバイアス（ミコフェノール酸の使用自体よりも，ミコフェノール酸使用者とミコフェノール酸非使用者との間で患者特性が異なることに起因するバイアスなど）が入る可能性はあるが，肺機能に対するミコフェノール酸の影響が示唆された。ニンテダニブが投与された患者のうち，ベースライン時にミコフェノール酸併用患者の年間減少率はわずか−40.2 mL/年であり，これは成人での FVC の自然減に近い［CTD 5.4-37_R15-0845］。ベースライン時にミコフェノール酸を使用していない部分集団の FVC 年間減少率は，ニンテダニブ群で−63.9 mL/年であり，プラセボ群の部分集団の FVC 年間減少率−119.3 mL/年と同様に，症例数算出時に推定した範囲内である。

事前に規定した感度分析では主要解析と同様の治療効果が確認された。更なる裏付けとして，他の FVC の 52 週間のアウトカム，すなわち FVC（mL）のベースラインからの変化量，%FVC の年間減少率, %FVC の減少量が 5%を超えた患者の割合（事後解析）でも一致した結果が得られた。

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

FVC の減少は ILD 進行のサロゲートマーカーとみなされており，死亡率との関連が確認されているため［CTD 5.4-60_R17-1625，CTD 5.4-71_R18-3409，CTD 5.4-74_R18-3555］，得られた結果を，プラセボ群で観察された疾患の自然経過と比較すると，ニンテダニブが ILD の進行を遅らせると考えられた。治験期間全体の死亡に至るまでの期間の解析では，全体の死亡例数は少なく，ニンテダニブ群とプラセボ群との間で死亡率の差はみられなかった。しかし，本試験期間内で，比較的肺機能が保持された患者集団での死亡への影響を確認するのは難しいという点に留意する必要がある。

肺機能に対するニンテダニブの影響は 52 週以降も持続することが，on-treatment のデータを用いた治験期間全体での FVC 減少率の探索的な事後解析により示唆された。調整後の投与群間差は 38.85 mL/年（95% CI : 5.56～72.14）であった。 これは IPF 患者を対象とした INPULSIS-ON®試験で得られた結果と一致している。したがって，FVC 減少を抑制するニンテダニブの治療効果は長期間維持されることが示唆された［CTD 5.4-19_P18-08712］。

データベースロック前に患者諮問委員会から受けたフィードバックに基づくと，観察された FVC に対するニンテダニブの効果は，患者にとって意義があると考えられる。生命予後に関連する ILD に影響を与える測定方法であるという理由から，患者諮問委員会は，主要評価項目及び重要な副次評価項目の 3 つのうち肺機能の効果が最重要であるとランク付けした。

要約すると，ニンテダニブ投与患者では，プラセボ投与患者と比べて 52 週間の FVC 低下が有意に抑制された。ニンテダニブは FVC 年間減少率を 43.8%低下した患者の約半数が既にミコフェノール酸による安定した基礎治療を受けており，いくつかの地域の標準治療を反映していることより，本試験の外的妥当性が支持された。また，100 週（治験内での最大投与期間）までの on-treatment のデータを用いた治験期間全体のニンテダニブの効果より，SSc-ILD の進展抑制が 52 週以降も持続することが示唆された。

FVC は一般成人では年間で 20～30 mL/年の自然減があり，喫煙者では 50～60 mL/年減少する［CTD 5.4-37_R15-0845］。FVC の年間減少率をプラセボ群が−93.3 mL/年に対し，ニンテダニブ群で−52.4 mL/年に抑えたことは，対象が SSc-ILD 患者ということを考慮しても，進行を自然減近くに抑制できているため，臨床的な意義は大きいと考えられる。

1199.214 試験に計 71 名の日本人（TS で 70 名）が参加した。subgroup model による解析（日本人 vs 非日本人）で，日本人集団において，52 週間の FVC の調整年間減少率は，プラセボ群（−90.9 mL/年）に比べニンテダニブ群（−86.2 mL/年）で小さく，調整群間差は 4.67 mL/年（95%CI : −103.28～112.63）であった。また，交互作用の p 値（0.4851）から，日本人と非日本人の間で治療効果の不均一性は示唆されなかった。

さらに，52 週間の FVC の年間減少率の人種別，地域別の部分集団解析の結果，アジア人の調整群間差は 44.50 mL/年（95%CI：−32.90～121.90），アジア地域の調整群間差は 43.41 mL/年

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

（95%CI：−37.01～123.83）［CTD 2.7.3_2.2.1.1 項］と，全体集団の結果と一貫しており，アジアの地域及び人種による治療効果の違いがないことが示唆された。

また，100 週（治験内での最大投与期間）までの治験期間全体でも，日本人患者において，ニンテダニブによる SSc-ILD の進展抑制が 52 週以降も持続することが示唆された。On-treatment のデータを用いた subgroup model（日本人 vs. 非日本人）による解析では，FVC の年間減少率（SE）はニンテダニブ群で−84.5（33.7）mL/年，プラセボ群で−91.3（30.4）mL/年であり，調整群間差は 6.79 mL/年（95%CI：−82.54～96.11）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 29.9］。また，subgroup model における交互作用の検定の p 値は 0.4527 で，日本人集団と非日本人集団間に治療効果の不均質性を示唆するエビデンスは認められなかった。日本人集団の治験期間全体の結果は，52 週時の結果と一貫しており，効果の持続を支持すると考えられた。

日本人集団では，ベースラインの疾患特性に群間で不均衡が認められていた。ニンテダニブ群ではプラセボ群に比べて，HRCT 上での線維化の割合の平均値が高く（36.8% vs. 31.7%），ベースライン時の FVC が 335.2 mL 低く（2180.1 mL vs. 2515.3 mL），%FVC でも 3.1%低かった（75.4% vs. 78.5%）。これらの違いから，ニンテダニブ群の患者は，プラセボ群の患者に比べてベースライン時により重症な疾患特性を有していたことが推察された。日本人集団で群間に不均衡が生じたのは，1199.214 試験が国際共同試験であるため，試験全体で国や地域をコントロールしないでランダム化を行ったことによると考えられる。それにもかかわらず，FVC の年間減少率では全体集団と一貫した傾向が認められ，FVC のベースラインからの変化量の 52 週間の推移についても，全体集団と同様の傾向が認められた。また，全体集団の人種別及び地域別の部分集団解析で，アジアの人種や地域の違いが示唆されていないことも考慮すると，ニンテダニブは，日本人の SSc-ILD 患者においても FVC の低下抑制に有効であると考えられた。

1199.214 試験では，SSc の病型別でびまん皮膚硬化型及び限局皮膚硬化型のいずれも対象となっており，日本人集団では全体集団と比べて限局皮膚硬化型の割合が高かった（日本人 61.4% vs 全体 48.1%）。限局皮膚硬化型 SSc では病態が緩やかに進むが，発症早期のびまん皮膚硬化型 SSc の患者だけでなく，広く限局皮膚硬化型 SSc も含めた ILD 患者を対象としているため，本試験の外的妥当性が支持された。また，広くびまん皮膚硬化型及び限局皮膚硬化型の SSc-ILD 患者を対象としてニンテダニブの効果が示されたことは，臨床的に意義があると考える。

6.3 リスク

ニンテダニブの安全性は IPF 患者を対象として詳細に検討されており，INPULSIS®及び INPULSIS-ON®試験［CTD 5.4-19_P18-08712］でニンテダニブが 68 カ月間投与されたほか，市販後の薬剤の累積曝露は全世界で[redacted]を超える［CTD 5.3.6-02］。ニンテダニブの重要な特定されたリスクは下痢，悪心などの消化器症状，肝機能障害，血栓塞栓症，血小板減少，消化管穿孔で，重要な潜在的リスクは，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患者への投与である。SSc-ILD 患者では新たな重要なリスクは確認されていない。重要なリスクである下痢，DILI を含む肝酵素及びビリルビン上昇，出血，心筋梗塞を含む心血管系事象，並びに消化管穿孔について以下に考察する。

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

重要なリスク：下痢

下痢はニンテダニブの既知の副作用である。1199.214 試験の 52 週間での下痢の発現割合は，ニンテダニブ群 75.7%で，プラセボ群 31.6%の 2 倍以上であった。本試験で発現した下痢の大半は，軽度又は中等度で，治験薬の永続的な減量又は中止せずに回復した。この結果は IPF 患者で得られたデータと一致する。

INPULSIS®試験の併合解析では，下痢はニンテダニブ群 62.4%，プラセボ群 18.4%で報告された［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］。SSc-ILD 患者での下痢の発現割合は，両投与群で IPF 患者より高かったが，これは，SSc の消化器症状の合併が原因で下痢に至ったことが考えられる。本試験では，患者の約 10%でベースライン時に下痢が認められた。もともと消化器症状のある患者において，下痢の発現割合が上昇していないことは重要である。

オフェブ®カプセルの添付文書には下痢の管理について，下痢などの副作用が認められた場合は，対症療法などの適切な処置を行った上で，減量又は治療の中断を検討することが記載されている。1199.214 試験の治験実施計画書でも同様の副作用管理が推奨された結果，ニンテダニブ群で下痢のために治験薬を減量した患者は 22.2%，投与を中止した患者はわずか 6.9%であり，現在オフェブ®カプセルで実施されている副作用管理が SSc-ILD 患者でも有効であることが示された。

日本人でも 52 週間での下痢の発現割合は，ニンテダニブ群 82.4%で，プラセボ群 30.6%の 2 倍以上であったが，ニンテダニブ群で下痢のために治験薬を減量した患者は 23.5%（8/34 名），投与を中止した患者は 2.9%（1/34 名）であり，全体集団と同様の結果であった。

重要なリスク：薬物性肝障害を含む肝酵素及びビリルビン上昇

肝酵素（ALT，AST，アルカリホスファターゼ［ALKP］，GGT）及びビリルビンの上昇は，ニンテダニブの既知の副作用であり，ニンテダニブ投与に伴う DILI が報告されている。オフェブ®カプセルの添付文書及び 1199.214 試験の治験実施計画書には，肝酵素上昇及び高ビリルビン血症のモニタリング及び管理について推奨されており，用量の減量，休薬又は永続的投与中止が記載されている。1199.214 試験において，52 週間に ALT 及び／又は AST が 3×ULN 以上に上昇した症例は，ニンテダニブ群（4.9%）でプラセボ群（0.7%）より多く認められた。この結果は INPULSIS®試験で得られたデータと一致した。INPULSIS®試験で ALT，AST の肝酵素上昇は，ニンテダニブ群の約 5%の患者で報告されている［CTD 5.4-08_P14-07514］。1199.214 試験で肝酵素上昇は，通常，治験薬投与開始後早期に発現し，治験薬の減量，中断又は中止によりその後の来院時には検査値が正常化していた。本試験で Hy’s law 症例は報告されていない。

また，「肝臓関連臨床検査，徴候および症状」をグループ化した解析を実施したところ，52 週間での発現割合はニンテダニブ群 13.9%，プラセボ群 3.1%であった。DILI は両投与群で各 1 例報告された。以前より観察されているとおり，肝酵素上昇は，女性，アジア人及び低体重の患者で多く発現した。

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

日本人で「肝臓関連臨床検査，徴候および症状」をグループ化した解析を実施したところ，52 週間での発現割合はニンテダニブ群 17.6%（6/34 名），プラセボ群 2.8%（1/36 名）であった。ニンテダニブ群で肝障害（基本語）が 6 名（17.6%）報告されたが，ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍以上に上昇した患者は 1 名のみで，他の 5 名は基準値範囲内又は基準値上限付近の変動であった。いずれも治験薬投与開始後早期（1 カ月以内）に発現し加療せず回復した。

重要なリスク：出血

出血はニンテダニブの既知の副作用であり，血管内皮増殖因子受容体の阻害によって出血のリスクが上昇する可能性がある［CTD 5.4-92_R12-3827］。したがって，出血リスクのある患者（遺伝性の出血素因を有する患者，最大量の抗凝固薬療法を受けている患者など）は，1199.214 試験から除外した。52 週間での出血の発現割合は，ニンテダニブ群（11.1%）がプラセボ群（8.3%）より高かった。この結果は INPULSIS®試験で得られたデータと一致した［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］。INPULSIS®試験で報告された出血事象の発現割合は，ニンテダニブ群 10.3%，プラセボ群 7.8%であった。1199.214 試験の出血事象の大半は，非重篤の鼻出血，挫傷及び直腸出血であり，挫傷及び直腸出血は基本語の集計でプラセボと差があった。なお，治験期間全体の解析では，出血事象の発現割合に不均衡は認められなかった。

日本人の 52 週間での出血事象の発現割合は，ニンテダニブ群 2.9%（鼻出血 1 名），プラセボ群 5.6%（鼻出血及び挫傷各 1 名）でいずれも非重篤であった。治験期間全体では，出血事象の発現割合はニンテダニブ群（2.9%）に比べてプラセボ群（13.9%）で高かった。

出血リスクのある患者に対しては，期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみニンテダニブを投与すべきである。

重要なリスク：心筋梗塞を含む心血管系事象

心筋梗塞は，動脈血栓塞栓症に含まれるため，重要な潜在的リスクとしてモニタリングする。INPULSIS®試験の併合解析において，虚血性心疾患事象の群間差はなかったが，心筋梗塞を発現した患者の割合はニンテダニブ群（1.6%）でプラセボ群（0.5%）より高かった［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］。2018 年 10 月時点で，市販後の心筋梗塞の報告頻度は 1000 人・年あたり 5.6 例である［CTD 5.3.6-02］。

TKI のクラスエフェクトに基づき，血栓塞栓症（静脈血栓塞栓症，動脈血栓塞栓症）が IPF におけるニンテダニブの重要な潜在的リスクである。しかし，疫学データより，IPF 患者では治療の有無にかかわらず冠動脈疾患，心筋梗塞，脳卒中などの心血管系事象のリスク上昇がみられるという点に留意すべきである［CTD 5.4-93_R13-0297, CTD 5.4-91_R11-5057, CTD 5.4-94_R14-3479］。

前述のリスクを考慮し，1199.214 試験では重症高血圧患者，及び試験参加前 6 カ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症を発現した患者は除外した。また，最近の研究では，SSc 患者では心血管系疾患のリスク，特に心筋梗塞のリスクが上昇すると考えられている［CTD 5.4-78_R18-3784, CTD 5.4-79_R18-3785］。1199.214 試験期間中に発現した心血管系事象の厳密な解析を実施した。心血

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

管系事象の頻度は低く，両投与群間での分布は均等であった（表 6.4: 1）。ニンテダニブ群で心筋梗塞を発現した症例は報告されていない。

日本人集団において，MACE の発現はなかったが，IPF 患者の潜在的リスクの心筋梗塞を含む血栓塞栓症（静脈血栓塞栓症，動脈血栓塞栓症）は，SSc-ILD 患者にも適用されると考える。血栓塞栓症のリスクに対応するため，冠動脈疾患の既往がある患者を含む心血管系リスクの高い患者に対しては，ニンテダニブを慎重に投与する。急性心筋虚血の徴候又は症状が発現した場合は，休薬を検討すべきである。

重要なリスク：消化管穿孔

血管内皮増殖因子受容体の阻害により，消化管穿孔のリスクが増大する可能性が考えられる。INPULSIS®試験では，消化管穿孔のリスク上昇は確認されず，全体での発現例数は非常に少なかった［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。1199.214 試験では，多くの患者がコルチコステロイド及び／又は非ステロイド性抗炎症薬を併用していたが，ニンテダニブ群で消化管穿孔は報告されなかった。

しかしながら，ニンテダニブには消化管穿孔の潜在的なリスクがあると考えられるため，消化管穿孔のリスクがある患者には，ニンテダニブを慎重に投与すべきである。

6.4 ベネフィット・リスク評価

1199.214 試験は，これまで SSc 疾患領域で実施されてきた臨床試験の中で最大規模であり，頑健な検出力を備えている。本試験の結果より，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。特定された重要なベネフィットである FVC の年間減少率の抑制は臨床的に重要な意義があり，ILD 進行の抑制を示している。現在の治療選択肢は限られており，かつ安全性上又は有効性上の懸念が示されていることから，本試験結果が持つ意味はとりわけ大きい。プラセボ群と比較してニンテダニブ群で観察された FVC の低下抑制は，特に典型的な SSc の発症年齢 30～50 歳と SSc-ILD の自然経過での疾患進行（数年間，緩やかに肺機能が低下する）を考慮すると，臨床的に意味がある。死亡率を検討するには，試験の検出力が不足しているため群間の差は認められなかったが，FVC 低下は死亡リスクの上昇に相関があることが既に示されている。このため，FVC 低下抑制の累積ベネフィットが期待される治療介入は，最終的には，生存のベネフィットを伴うと考えられる。注目すべき点としては，1199.214 試験では，SSc-ILD の不均一な患者集団が組み入れられており，びまん皮膚硬化型及び限局皮膚硬化型 SSc 患者の割合は両群間で等しく，肺機能の低下の範囲は広く，様々な病態の SSc-ILD 患者を反映しており，また，ミコフェノール酸を半数近く併用していることからも，本試験結果は，実臨床に一般化できると考える。

また，患者諮問委員会からのフィードバックに基づき，肺機能低下を遅延させることが最も重要と判断されていたことから，ニンテダニブの FVC に対する効果は，患者にとって意義があると考えられる。

SSc-ILD 患者は，多様な臓器症状が発現する全身疾患であること，免疫及び血管障害があること，女性で多発すること，比較的低年齢であることなどは IPF 患者とは異なる。しかしながら，

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

SSc-ILD 患者でのニンテダニブの安全性プロファイルは，IPF 患者と一致し，ニンテダニブ投与に伴う新たなリスクは認められなかった。IPF 患者における全体の推定曝露が [redacted] を超える広範な臨床試験及び市販後の使用経験と，ニンテダニブの作用機序に基づき，IPF 患者でのニンテダニブの重要な特定されたリスク又は潜在的リスクは，SSc-ILD の患者でも重要である。

特に，下痢並びに肝酵素及びビリルビン増加の重要な特定されたリスクは，1199.214 試験でも認められたが，これらのリスクに関しては，確立された副作用管理として，対症療法，用量の減量及び休薬することで，投与を継続しながらリスクを軽減できる。ニンテダニブ使用に際して既に確認されている肝障害のリスク因子である女性，アジア人，低体重（65 kg 未満）は，SSc-ILD の日本人集団の特性と合致していることから，今後も引き続き，市販後において注視していく必要がある。

出血事象は，日本人集団では各群で 1 名のみに認められたが，全体集団では，52 週間でプラセボ群よりニンテダニブ群で多く報告された。治験期間全体のデータ解析では，出血に不均衡は認められなかった。出血は IPF 患者でのニンテダニブ投与の重要な潜在的リスクであり，SSc-ILD 患者でも同様に重要な潜在的リスクとする。患者のリスクを最小限に抑えるため，現在の出血に関する注意喚起は SSc-ILD 患者にも適用される。

1199.214 試験のニンテダニブ群で心筋梗塞は報告されていない。しかしながら，リスクは SSc-ILD 患者にも適用されるため，SSc-ILD 患者においても適切な注意喚起を行う。

消化管穿孔，血栓塞栓症（静脈血栓塞栓症，動脈血栓塞栓症）は，1199.214 試験データでは，新たな情報は示されなかったが，引き続き重要な特定されたリスクとして医薬品安全性監視の対象とする。オフェブ®カプセルの製品情報に記載された既存の注意喚起は，これらの安全性上の懸念に対応していると考える。

SSc-ILD におけるニンテダニブの重要なベネフィット及びリスクの概要を表 6.4: 1 に示した。

日本人集団でも，FVC の低下抑制に有効であることが支持され，新たな安全性上の懸念も示されなかった。

以上より，ニンテダニブが SSc-ILD 患者に対して提供できるベネフィットは，予測されるリスクを上回ると考えられることから，ニンテダニブは全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対して臨床的有用性が期待できる薬剤である。

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

表 6.4: 1 SSc-ILD の治療におけるニンテダニブの影響の表

Effect	Short description	Placebo	Nintedanib	Strength of evidence
Favourable Effects				
	Adjusted mean (SE) annual rate of decline in FVC over 52 weeks [mL/year]	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)	Difference to placebo: 40.95 (95% CI 2.88, 79.01; p-value = 0.0350) Confirmed by sensitivity analyses; consistent across subgroups; consistent with other analyses of FVC
Reduction in FVC decline	Adjusted mean (SE) absolute change from baseline in FVC at Week 52 [mL]	-101.03 (13.62)	-54.63 (13.94)	Difference to placebo: 46.41 (95% CI 8.09, 84.73; p-value = 0.0177)
	Adjusted mean (SE) annual rate of decline in FVC over 52 weeks [% predicted /52 weeks]	-2.6 (0.4)	-1.4 (0.4)	Difference to placebo: 1.15 (95% CI 0.09, 2.21; p-value = 0.0331)
	Proportion of patients with absolute decline in FVC % predicted >5% at Week 52 (post-hoc) [%]	28.5	20.6	Odds ratio: 0.65 (95% CI 0.44, 0.96; p-value = 0.0287)

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

表 6.4: 1 SSc-ILD の治療におけるニンテダニブの影響の表（続き）

Effect	Short description	Placebo		Nintedanib		Strength of evidence
Unfavourable Effects		N	%	N	%	
Diarrhoea	AE by preferred term over 52 weeks	91	31.6	218	75.7	Consistent with data in IPF. Results over the whole trial consistent with the 52-week analysis.
Liver enzyme and bilirubin elevations, including DILI	Aggregated AEs analyses of 'liver-related investigations, signs and symptoms' over 52 weeks	9	3.1	40	13.9	Consistent with data in IPF. Results over the whole trial consistent with the 52-week analysis.
	Elevations in ALT and/or AST >3x ULN over 52 weeks	2	0.7	14	4.9	
	Drug-induced liver injury (preferred term) over 52 weeks	1	0.3	1	0.3	
Bleeding	Aggregated AEs analyses in the 'bleeding' safety topic over 52 weeks	24	8.3	32	11.1	Consistent with data in IPF. Results over the whole trial consistent with the 52-week analysis.
Cardiovascular events including myocardial infarction	Aggregated AEs analyses in the following safety topics over 52 weeks					Generally consistent with data in IPF. Results over the whole trial consistent with the 52-week analysis. MACE analysis confirmed by adjudication. No imbalance in arterial thromboembolism. No myocardial infarction was reported in the nintedanib group.
	MACE over 52 weeks	5	1.7	4	1.4	
	Venous thromboembolism over 52 weeks	3	1.0	4	1.4	
	Stroke haemorrhagic and ischaemic over 52 weeks	1	0.3	3	1.0	
	Arterial thromboembolism over 52 weeks	2	0.7	2	0.7	
	QT prolongation over 52 weeks	0	0.0	2	0.7	
	Cardiac failure over 52 weeks	1	0.3	1	0.3	
	Deep vein thrombosis over 52 weeks	0	0.0	1	0.3	
	Myocardial infarction over 52 weeks	2	0.7	0	0.0	
	Pulmonary embolism over 52 weeks	1	0.3	0	0.0	
Perforation	Aggregated AEs analyses in the 'gastrointestinal perforation' safety topic over 52 weeks	1	0.3	0	0.0	Consistent with data in IPF. Results over the whole trial consistent with the 52-week analysis. No perforation reported in the nintedanib group.

AE：有害事象，ULN：基準値上限

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

7. 参考文献

P08-08684 Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, Garin-Chesa P, Bader G, Zoephel A, Quant J, Heckel A, Rettig WJ. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008;68(12):4774-4782.

P11-11216 Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klueglich M, Bois RM du. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011;365(12):1079-1087.

P11-13635 Bois RM du, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Raghu G, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, King TE. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 184 (4), 459 - 466 (2011)

P12-10347 Bois RM du, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase 3 trials. Am J Respir Crit Care Med 186 (8), 712 - 715 (2012)

P14-07514 Richeldi L, et al, INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. New England Journal of Medicine, published on May 18, 2014; p. 2071-2082.

P14-07919 Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? Arthritis and Rheumatology, Accepted Article, Accepted: May 08, 2014, doi: 10.1002/art.38702; 2014. p. 1967-1978.

P14-16916 Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63(Suppl 11):S98-S111.

P15-00813 Jordan S, Distler JHW, Maurer B, Huscher D, Laar JM van, Allanore Y, Distler O, EUSTAR Rituximab Study Group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. Annals of the Rheumatic Diseases, Online First, published on January 17, 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522; 2015. p. 1188-1194.

P15-06100 Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K, Zhang Y, Ramming A, Distler A, Gelse K, Distler O, Schett G, Wollin L, Distler JHW. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases, Published Online First 9 April 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207109; 2016. p. 883-890.

P17-00622 Gyger G, Baron M. Systemic sclerosis: gastrointestinal disease and its management. Rheum Dis Clin North Am 2015;41(3):459-473.

P17-04265 Paterniti MO, Bi Y, Rekic D, Wang Y, Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Annals of the American Thoracic Society, Article in Press, Published on 07-April-2017,doi: 10.1513/AnnalsATS.201606-458OC; 2017. p. 1395-1402.

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

P17-04969 Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet, Published Online April 13, 2017, doi: 10.1016/ S0140-6736(17)30933-9; 2017. p. 1685-1699.

P17-07465 Liu F, Wang L, Qi H, Wang J, Wang Y, Jiang W, et al. Nintedanib, a triple tyrosine kinase inhibitor, attenuates renal fibrosis in chronic kidney disease. Clinical Science, Accepted Manuscript, Jun 23, 2017, doi: 10.1042/CS20170134; 2017. p. 2125-2143.

P17-10564 Huang J, Maier C, Zhang Y, Soare A, Dees C, Beyer C, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases, Online First, published on September 15, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210823; 2017. p. 1941-1948.

P17-11211 Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. Thorax, Online First, published on October 9, 2017, doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209701; 2018. p. 581-583.

R17-0319 Suliman Y A, et al: BRIEF REPORT: Pulmonary Function Fests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol 67 (12): 3256-3261, 2015

P18-00197 Hilberg F, Tontsch-Grunt U, Baum A, Le AT, Doebele RC, Lieb S, et al. The triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinases. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Fast Forward, Published on December 20, 2017, doi:10.1124/jpet.117.244129; 2018. p. 494- 503.

P18-05386 Swigris JJ, Wilson H, Esser D, Conoscenti CS, Stansen W, Leidy NK, et al. Psychometric properties of the St George's Respiratory Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSIS trials. BMJ Open Respir Res 2018;5(1):e000278

P18-05681 Akcora BO, Storm G, Prakash J, Bansal R. Tyrosine kinase inhibitor BIBF1120 ameliorates inflammation, angiogenesis and fibrosis in CCl4-induced liver fibrogenesis mouse model. Sci Rep 2017; 7:44545

P18-08712 Crestani B, Huggins JT, Kaye M, Costabel U, Glaspole I, Ogura T, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. Lancet Respiratory Medicine, Published online September 14, 2018, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30339-4; 2018.

R98-0966 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's respiratory questionnaire. Respir Med 1991;85(Suppl B):25-31.

R06-4126 Latsi PI, Bois RM du, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med 168, 531 - 537 (2003)

R06-4127 Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 168, 538 – 542 (2003)

R11-1366 Choi SW, Victorson DE, Yount S, Anton S, Cella D. Development of a conceptual framework and calibrated item banks to measure patient-reported dyspnea severity and related functional limitations. Value Health 2011;14:291-306.

R11-5057 Hubbard RB, Smith C, Jeune I le, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med 2008;178(12):1257-1261.

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

R12-3827 Verheul HMW, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer 7, 475 - 485 (2007)

R13-0297 Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Hayflinger DC, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. J Med Econ 2012;15(5):829-835.

R14-3479 Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population based study. Chest, online first, August 14, 2014, doi: 10.1378/chest.14-0041; 2015. p. 150-156.

R14-4858 Maurer B, Graf N, Michel BA, Mueller-Ladner U, Czirjak L, Denton CP, Tyndall A, Metzig C, Lanius V, Khanna D, Distler O, EUSTAR co-authors. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. Annals of the Rheumatic Diseases, Published Online First 30 June 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205226; 2015. p. 1124-1131.

R14-4859 Khanna D, et al. Minimally important difference in diffuse systemic sclerosis: results from the D-Penicillamine study. Ann Rheum Dis 2006;65(10):1325-1329.

R14-4918 Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. Curr Opin Rheumatol 2012;24(2):165-170.

R14-4927 Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. N Engl J Med 2009;360(19): 1989-2003.

R14-4929 Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972 - 2002. Ann Rheum Dis 2007;66(7):940-944.

R14-5045 Hinchcliff ME, Beaumont JL, Carns MA, Podlusky S, Thavarajah K, Varga J, Cella D, Chang RW. Longitudinal evaluation of PROMIS-29 and FACIT-dyspnea short forms in systemic sclerosis. Journal of Rheumatology, Published online before print November 1, 2014, doi:10.3899/jrheum.140143; 2015. p. 64-72.

R14-5055 Hoogen F van den, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013;65(11):2737-2747.

R14-5056 Hinchcliff M, Beaumont JL, Thavarajah K, Varga J, Chung A, Podlusky S, Carns M, Chang RW, Cella D. Validity of two new patient-reported outcome measures in systemic sclerosis: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System 29-item Health Profile and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Dyspnea short form. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011;63(11):1620- 1628.

R14-5057 Johnson SR, Hawker GA, Davis AM. The Health Assessment Questionnaire disability index and Scleroderma Health Assessment Questionnaire in scleroderma trials: an evaluation of their measurement properties. Arthritis Care Res 2005;53(2):256-262.

R14-5058 Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol 2005;23(Suppl 39):S14-S18.

R14-5405 Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Wong WK, Seibold JR, Postlethwaite AE, Khanna D, Investigators of the Human Recombinant Relaxin and Oral Bovine Collagen Clinical Trials. Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis-assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford) 2009;48(9):1143-1146.

R14-5407 Tashkin DP, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 2006;354(25):2655-2666.

R14-5409 Assassi S, Sharif R, Lasky RE, McNearney TA, Estrada-Y-Martin RM, Draeger H, Nair DK, Fritzler MJ, Reveille JD, Arnett FC, Mayes MD, GENISOS Study Group.

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

Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. Arthritis Res Ther 2010;12(5):R166

R14-5411 Amjadi S, Maranian P, Furst DE, Clements PJ, Wong WK, Postlethwaite AE, Khanna PP, Khanna D, Investigators of the D-Penicillamine, Human Recombinant Relaxin, and Oral Bovine Type I Collagen Clinical Trials. Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials: analysis of three large multicenter, double-blind, randomized controlled trials. Arthritis Rheum 2009;60(8):2490-2498.

R15-0212 Pope J, McBain D, Petrlich L, Watson S, Vanderhoek L, Leon F de, Seney S, Summers K. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. Arthritis Rheum 2011;63(11):3547-3551.

R15-1205 Clements PJ, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. J Rheumatol 1993;20(11):1892-1896.

R15-0845 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Janet Stocks on behalf of the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3 - 95 year age range: the global lung function 2012 equations: report of the Global Lung Function Initiative (GLI), ERS task force to establish improved lung function reference values. Eur Respir J 2012;40(6):1324-1343.

R15-1229 Gleevec (imatinib mesylate) tablets for oral use (Novartis) (U.S. prescribing information, revised 12/2008). 2008

R15-2466 Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, Wells AU, Denton CP. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol 2014;66(6):1625-1635.

R15-6261 McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, Tan FK, Zhou X, Ahn C, Feghali-Bostwick CA, Fritzler M, Arnett FC, Mayes MD. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. Arthritis Care Res 2007; 57(2):318-326.

R16-0053 Khanna D, Saggar R, Mayes MD, Abtin F, Clements PJ, Maranian P, Assassi S, Saggar R, Singh RR, Furst DE. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2011;63(11):3540-3546.

R16-0081 Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Poelzleitner D, Burghuber OC, Tscholakoff D. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. Radiology 1990;176(3):755-759.

R16-0120 Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum 2003;48(8): 2246-2255.

R16-0564 Tyndall AJ, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 2010;69:1809-1815.

R16-1352 Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, Dijk AP van, Laar JM van, Bootsma H, Hal PTW van, Hoogen FHJ van den, Daele PLA van. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in the Netherlands: an epidemiological study. Ann Rheum Dis 2009;68(6):961-965.

R17-0087 Beretta L, Santaniello A, Lemos A, Masciocchi M, Scorza R. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of

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

life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2007;46(2):296-301.

R17-0089 Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 2015;24:102-114.

R17-0095 Khanna D, Berrocal VJ, Giannini EH, Seibold JR, Merkel PA, Mayes MD, et al. The American College of Rheumatology provisional composite response index for clinical trials in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheumatol 2016;68(2):299-311.

R17-0111 Frantz C, Avouac J, Distler O, Amrouche F, Godard D, Kennedy AT, et al. Impaired quality of life in systemic sclerosis and patient perception of the disease: a large international survey. Semin Arthritis Rheum 2016;46:115-123.

R17-0290 Merkel PA, Silliman NP, Clements PJ, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, et al, Scleroderma Clinical Trials Consortium. Patterns and predictors of change in outcome measures in clinical trials in scleroderma: an individual patient meta-analysis of 629 subjects with diffuse cutaneous systemic sclerosis. Arthritis Rheum 2012;64(40):3420-3429.

R17-0317 Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 2000;43(11):2437-2444.

R17-0318 Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64(4):519-524.

R17-0348 Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al, Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. Lancet Respir Med 2016;4:708-719.

R17-0349 Saketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, Khanna D, Dellaripa PF, Distler O, et al. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. Thorax 2014;69:428-436.

R17-0351 Wiese AB, Berrocal VJ, Furst DE, Seibold JR, Merkel PA, Mayes MD, et al. Correlates and responsiveness to change of measures of skin and musculoskeletal disease in early diffuse systemic sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(11):1731-1739.

R17-0352 Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1212-1216.

R17-0419 Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al, EUSTAR Coauthors. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study. Plos One 2016;11(10):e0163894

R17-1240 Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. Arthritis Rheum 2000;43(11):2445-2454.

R17-1265 Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black CM, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. Arthritis Rheum 2007;56(7):2422-2431.

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

R17-1625 Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatology, Accepted Article, Accepted manuscript online: 20 April 2017, doi: 10.1002/art.40130; 2017.

R17-3833 Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al, EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2017;76:1327-1339.

R17-3959 Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, Tseng C, Furst DE, Kim GH, et al. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Articles in Press, Published on 03-November-2017, doi: 10.1164/rccm.201709-1845OC; 2018. p. 644-652

R18-1402 Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. N Engl J Med 2018;378(1):35-47.

R18-1856 Gordon J, Udeh U, Doobay K, Magro C, Wildman H, Davids M, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 24-month open-label, extension phase, single-centre trial. Clin Exp Rheumatol 2014;32(Suppl 86):S189-S193.

R18-1946 Methotrexate tablets, USP (DAVA Pharmaceuticals) (prescribing information, rev. 01/16). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/008085s066lbl.pdf (access date: 8 June 2018); 2016.

R18-2777 Varga J, Denton CP, Wigley FM, editors. Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management. https://www.springer.com/us/book/9781461490272 (access date: 5 September 2018) ; New York: Springer; 2012.

R18-2857 Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al Scleroderma Clinical Trials Consortium, World Scleroderma Foundation. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. J Scleroderma Rel Disord 2017;2(1):11-18.

R18-3161 Khanna D, Lin CJF, Kuwana M, Allanore Y, Batalov A, Butrimiene I, et al. Efficacy and safety of tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial. ACR/ARHP Sci Mtg 2018, 82nd Ann Mtg of the American College of Rheumatology and 53rd Ann Mtg of the Association of Rheumatology Health Professionals, Chicago, 19 - 24 Oct 2018. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl 10)

R18-3162 Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. Eur Respir Rev 2018;27:170102

R18-3237 Distler O, Allanore Y, Denton CP, Kuwana M, Matucci-Cerinic M, Pope JE, et al. Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study (RISE-SSc). ACR/ARHP Sci Mtg 2018, 82nd Ann Mtg of the American College of Rheumatology and 53rd Ann Mtg of the Association of Rheumatology Health Professionals, Chicago, 19 - 24 Oct 2018. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl 9)

R18-3238 Khanna D, Spino C, Bush E, Johnson S, Chung L, Molitor J, et al. Abatacept vs. placebo in early diffuse cutaneous systemic sclerosis – results of a phase 2 investigator initiated, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized controlled trial study. ACR/ARHP Sci Mtg 2018, 82nd Ann Mtg of the American College of Rheumatology and 53rd Ann Mtg of the Association of Rheumatology Health Professionals, Chicago, 19 - 24 Oct 2018. Arthritis Rheumatol 2018;70(Suppl 9)

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

R18-3409 Sobanski V, Vries-Bouwstra J de, Hoffmann-Vold AM, Huscher D, Alves M, Matucci-Cerinic M, et al, EUSTAR. Association of short-term longitudinal changes in clinical and physiologic variables with overall survival in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. ACR/ARHP Sci Mtg 2018, 82nd Ann Mtg of the American College of Rheumatology and 53rd Ann Mtg of the Association of Rheumatology Health Professionals, Chicago, 19 - 24 Oct 2018 (Poster). 2018

R18-3443 Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, Moraes DA, Simoes B, Gheorghiade M, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. Lancet 2013;381:1116-1124.

R18-3490 Keir LS, Firth R, Aponik L, Feitelberg D, Sakimoto S, Aguilar E, et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. J Clin Invest 2017;127(1):199-214.

R18-3555 Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. Annals of the Rheumatic Diseases, First published November 8, 2018, doi:10.1136/annrheumdis-2018-213708; 2018.

R18-3578 Wernig G, Chen SY, Cui L, Neste C van, Tsai JM, Kambham N, et al. Unifying mechanism for different fibrotic diseases. Proc Natl Acad Sci USA 2017;114(18):4757-4762.

R18-3587 Kwakkenbos L, Delisle VC, Fox RS, Gholizadeh S, Jewett LR, Levis B, et al. Psychosocial aspects of scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 2015;41:519-528.

R18-3639 Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of systemic sclerosis. J Dermatol 2018;45:633-691.

R18-3783 Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. J Scleroderma Rel Disord 2016;1(3):247-256.

R18-3784 Chu SY, Chen YJ, Liu CJ, Tseng WC, Lin MW, Hwang CY, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. Am J Med 2013;126(11):982-988.

R18-3785 Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, Alunno A, Terenzi R, Luccioli F, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. Ann Transl Med 2015;3(1):8

R18-3842 Ali H, Ng KR, Low AH. A qualitative systematic review of the prevalence of coronary artery disease in systemic sclerosis. Int J Rheum Dis 2015;18(3):276-286.

R18-3843 Man A, Zhu Y, Zhang Y, Dubreuil M, Rho YH, Peloquin C, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis 2013;72(7):1188-1193.

R18-3855 CellCept (mycophenolate mofetil capsules, mycophenolate mofetil tablets), CellCept oral suspension (mycophenolate mofetil for oral suspension), CellCept intravenous (mycophenolate mofetil hydrochloride for injection) (Roche), Rx only (US prescribing information).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050722s021,050723s019,050758s019,050759s024lbl.pdf (access date: 7 December 2018); 2009.

R19-0166 Khanna D, Clements PJ, Volkmann ER, Wilhalme H, Tseng C, Furst DE, et al. Minimal clinically important differences for the modified Rodnan skin score: results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II). Arthritis Res Ther 2019;21:23