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：	オフェブカプセル 100 mg, 150 mg
文書名：	2.6.1 緒言
文書作成日：	15 October 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
1.　緒　言 3

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

1. 緒 言

ニンテダニブエタンスルホン酸塩（BIBF 1120 ES，以下ニンテダニブ）は，血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α及びβ，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1～3，並びに血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）1～3 を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。また，ニンテダニブは，Lck（リンパ球特異的蛋白質チロシンキナーゼ），Lyn（蛋白質チロシンキナーゼ lyn），Src（癌原遺伝子蛋白質チロシンキナーゼ src）及びコロニー刺激因子 1 受容体（CSF1R）も阻害する。ニンテダニブはこれらのキナーゼのアデノシン-5'-三リン酸（ATP）結合ポケットに競合的に結合し，細胞内シグナル伝達を阻害する。これらのキナーゼ及びその下流シグナル伝達カスケードは，血管新生及び線維性の組織リモデリングに関与すると考えられている。

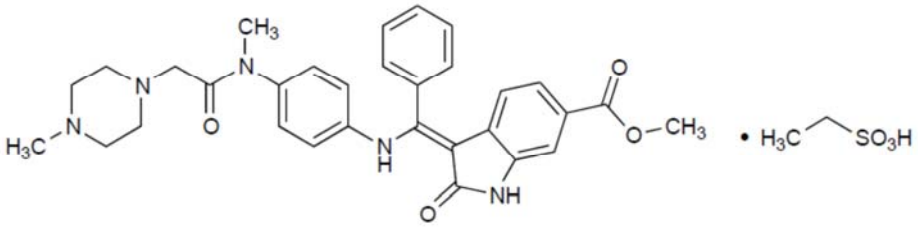
ニンテダニブエタンスルホン酸塩の化学名，構造式，分子式及び分子量は以下のとおりである。

化学名：

［英名］Methyl (3Z)-3-[({4-[N-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl}amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

［日本名］(3Z)-3-[({4-[N-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチル一エタンスルホン酸塩

構造式：



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

分子量： 649.8（フリー体の分子量は 539.6）

ニンテダニブは，特発性肺線維症（IPF）患者の治療に用いる希少疾病用医薬品として，欧州，米国並びにその他の国で承認されており，本邦においてはオフェブカプセル 100 mg，同カプセル 150 mg の販売名で 2015 年 7 月に承認されている。また，一次化学療法後に腺癌が進行した非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療薬として，欧州（商品名：Vargatef）で承認されている。今回，全身性強皮症（SSc）に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の治療薬として承認申請を行う。海外では，実施した非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき，米国では 2019 年 9 月に承認されており，欧州では承認申請中である。本邦においても，国内外で実施した非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき，添付文書（案）［CTD 1.8-02 参照］に記載の効能・効果，用法・用量にて承認申請する。

ニンテダニブに関する非臨床試験としては，免疫細胞からの炎症性及び線維化促進メディエーターの放出に対するニンテダニブの作用，SSc-ILD 患者由来の肺線維芽細胞の細胞機能及び線維化マーカーに対するニンテダニブの作用を検討した。SSc-ILD の動物モデルにおけるニンテダニブの有効性も検討した［CTD 2.6.2 参照］。これらの *in vitro* 及び *in vivo* 試験において，ニンテダ

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

ニブは抗線維化及び抗炎症作用を示し，SSc-ILD の病態発生において複合的に治療効果を発揮する可能性が示唆された［CTD 2.6.2 参照］。なお，その他の薬理，薬物動態，及び毒性試験成績については，IPF の承認申請時に提出済みである。

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：	オフェブカプセル 100 mg, 150 mg
文書名：	2.6.2 薬理試験の概要文
文書作成日：	7 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 3
1. まとめ 4
1.1 全身性強皮症 4
1.2 既承認適応症におけるニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の作用 4
1.3 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に関連する非臨床試験におけるニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の作用 5
2. 効力を裏付ける試験 7
2.1 *In vitro* 薬効薬理試験 7
2.1.1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に関連する細胞モデル系におけるニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の *in vitro* 有効性 7
2.1.1.1 PBMC からのメディエーター放出に対する抑制作用 7
2.1.1.2 T 細胞からのメディエーター放出に対する抑制作用 7
2.1.1.3 肺線維芽細胞の増殖，遊走及び収縮に対する抑制作用 8
2.2 *In vivo* 薬効薬理試験 9
2.2.1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の動物モデルにおけるニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の非臨床 *in vivo* 有効性 9
2.2.1.1 SSc-ILD のモデルであるトランスジェニック Fra-2 +/-マウスにおける肺の線維化に対する抑制作用 9
3. 副次的薬理試験 10
4. 安全性薬理試験 11
5. 薬力学的薬物相互作用試験 12
6. 考察及び結論 13
7. 図表 14

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

略号一覧表

αSMA	Alpha smooth muscle actin	α 平滑筋アクチン
αCD3	Anti cluster of differentiation 3	抗 CD3 抗体
αCD28	Anti cluster of differentiation 28	抗 CD28 抗体
b.i.d.	Twice daily (Latin: *bis in die*)	1 日 2 回 （ラテン語：*bis in die*）
$CD4^+$	Positive for cluster of differentiation 4	CD4 陽性
$CD8^+$	Positive for cluster of differentiation 8	CD8 陽性
C_{max}	Maximum plasma level	最高血漿中濃度
CSF1R	Colony-stimulating factor 1 receptor	コロニー刺激因子 1 受容体
ECM	Extracellular matrix	細胞外マトリックス
FGFR	Fibroblast growth factor receptor	線維芽細胞増殖因子受容体
Fra-2	FOS related antigen-2	FOS 関連抗原-2
IC_{50}	Inhibitory concentration 50%	50%阻害濃度
IFNγ	Interferon gamma	インターフェロン γ
IL-1β, 2, 4, 5, 10, 12p70, 13	Interleukin-1beta, 2, 4, 5, 10, 12p70, 13	インターロイキン-1β，2，4，5，10，12p70, 13
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
Lck	Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	リンパ球特異的蛋白質チロシンキナーゼ
Lyn	Tyrosine protein kinase Lyn	蛋白質チロシンキナーゼ Lyn
mg/kg	Miligram per kilogram	ミリグラム/キログラム
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
nmol/L	Nanomole per liter	ナノモル/リットル
p	Probability	確率
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
PDGF	Platelet derived growth factor	血小板由来増殖因子
PDGFR	Platelet derived growth factor receptor	血小板由来増殖因子受容体
q.d.	Once a day (Latin: *quaque die*)	1 日 1 回（ラテン語：*quaque die*）
SD	Standard deviation	標準偏差
Src	Proto-oncogene tyrosine protein kinase Src	癌原遺伝子蛋白質チロシンキナーゼ Src
SSc	Systemic sclerosis	全身性強皮症
SSc-ILD	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
tg	Transgenic	トランスジェニック
TGFβ	Transforming growth factor beta	トランスフォーミング増殖因子 β
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
μmol/L	Micromol per liter	マイクロモル/リットル
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体

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

1. まとめ

1.1 全身性強皮症

全身性強皮症（SSc）は，罹患率及び死亡率の高い病因不明の結合組織の希少疾患である［CTD 4.3-01_R16-0117，CTD 4.3-02_P17-04969］。SSc の発症は，全身性で，多臓器にわたる，免疫学的異常，血管異常及び線維化異常を特徴とする［CTD 4.3-03_R18-3249］。皮膚の肥厚，硬化及び指の潰瘍が高頻度にみられ，それに関連した身体障害が生じることがある［CTD 4.3-04_R17-0315，CTD 4.3-05_R17-0146］。一方で，肺，心臓，食道／消化管，腎臓及び筋肉にも病変が認められることがある［CTD 4.3-02_P17-04969］。SSc に関連する死亡の原因としては，間質性肺疾患（ILD）及び肺高血圧症が最も多い［CTD 4.3-06_R16-0564］。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の特徴は，進行性の肺線維化，肺機能低下，咳嗽及び呼吸困難である［CTD 4.3-07_R17-0088，CTD 4.3-08_R17-0420，CTD 4.3-09_R17-0419］。より高頻度にみられる原因不明の進行性線維化性 ILD である特発性肺線維症（IPF）と同様に，SSc-ILD の臨床経過は様々である。しかし，全体として，SSc-ILD は IPF より緩やかに進行する傾向がみられ，多くの場合，高分解能コンピューター断層撮影（HRCT）で非特異性間質性肺炎（NSIP）パターンが認められる［CTD 4.3-10_P14-07919］。

SSc の発症機序は複雑であり，完全には解明されていない。SSc の臨床症状は，異なってはいるが相互に大きく依存した以下の過程によって発現すると考えられている［CTD 4.3-11_R17-0414，CTD 4.3-12_P18-10060］：

1) 微小血管内皮細胞に影響する血管損傷により，線維性増殖性の血管障害及び毛細血管の希薄化，血管周囲の炎症，並びに自己免疫活性化が生じる。
2) 自然免疫系及び獲得免疫系の異常により，自己抗体の産生，細胞性の自己免疫及び線維化促進メディエーターの放出が誘発される。
3) 線維芽細胞から筋線維芽細胞への活性化により，細胞外マトリックス（ECM）が皮膚，肺，血管及び内臓に過剰に沈着する。

SSc-ILD は，原因となる線維化カスケードの病態生理が IPF と類似している。SSc-ILD と IPF で起因となる及び増幅する事象は異なることが示されている［CTD 4.3-10_P14-07919］が，いずれも最終的には線維芽細胞の活性化，遊走及び増殖，並びに過剰な ECM 沈着を伴う筋線維芽細胞の集積に至る。これが肺線維症に共通の自動継続的で最終的な経路である［CTD 4.3-13_R17-0089］。

1.2 既承認適応症におけるニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の作用

ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α 及び β，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1～3，並びに血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）1～3 を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。また，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，リンパ球特異的蛋白質チロシンキナーゼ（Lck），蛋白質チロシンキナーゼ lyn（Lyn），癌原遺伝子蛋白質チロシンキナーゼ src（Src）及びコロニー刺激因子 1 受容体（CSF1R）も阻害する［CTD 4.3-14_P08-08684，CTD 4.3-15_P18-00197］。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）はこれらのキナーゼのアデノシン-5'-三リン酸（ATP）結合ポケットに競合的に結合し，細胞内シグナル伝達を阻害す

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

る。これらのキナーゼ及びその下流シグナル伝達カスケードは，血管新生及び線維性の組織リモデリングに関与すると考えられている。

細胞培養系を用いた癌に関連する血管新生の非臨床薬力学試験において，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，血管新生に関与する 3 種類の細胞（内皮細胞，周皮細胞及び平滑筋細胞）の増殖を抑制することが示された［CTD 4.3-14_P08-08684，CTD 4.3-15_P18-00197］。

IPF の *in vitro* 及び *in vivo* モデルを用いたニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の非臨床薬力学試験で肺線維化に対する作用機序を検討した。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，IPF 患者由来のヒト肺線維芽細胞の増殖及び遊走を抑制した［CTD 4.3-16_P14-17410，CTD 4.3-17_P15-02392］。また，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換を抑制した［CTD 4.3-18_P14-02860］。線維芽細胞の増殖，遊走及び形質転換は，IPF だけでなく SSc-ILD のような肺線維症に至る疾患に共通の最終的な経路における根本的な変化である。いくつかの肺線維症動物モデルにおいて，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は予防的又は治療的投与レジメンのいずれで投与したときも，抗線維化作用及び抗炎症作用を示した［CTD 4.3-18_P14-02860，CTD 4.3-17_P15-02392, CTD 4.3-19_P17-03310］。これらの試験において，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，マイクロコンピューター断層撮影で測定される肺組織密度，並びに肺切片の組織学的評価による炎症，肉芽腫形成及び線維化のスコアを低下させ，気管支肺胞洗浄液中のリンパ球の集積を抑制し，肺組織中のインターロイキン（IL）-1β，ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド 1／ケラチノサイト化学誘引物質（CXCL1/KC），組織性メタロプロテアーゼ阻害因子-1（TIMP-1）及びコラーゲン量を減少させ，トランスフォーミング増殖因子 β（TGFβ）1 及びプロコラーゲン 1 といった線維化に関連するマーカー遺伝子のメッセンジャーRNA（mRNA）発現を抑制した。また，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，肺血管構造の歪みを正常化した［CTD 4.3-19_P17-03310］。要約すると，*in vitro* 及び肺線維症の病態を反映した動物モデルにおいて，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は抗炎症作用，抗線維化作用及び血管への作用を示した。

1.3 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に関連する非臨床試験におけるニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の作用

この薬理試験の概要文には，成人の SSc-ILD 患者の治療にニンテダニブ（BIBF 1120 ES）を使用するための非臨床の理論的根拠を得るために実施した非臨床試験の結果を詳述する。この目的のため，ヒト細胞を用いたアッセイ及びヒトの SSc-ILD の病態の特性を反映する動物モデルを用いてニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の作用を検討した。

循環血中の T 細胞を含む末梢血単核球（PBMC）は，SSc-ILD の病態発生に大きく関与していると考えられている［CTD 4.3-20_R18-2998］。SSc-ILD 患者の肺では，PBMC から放出される IL-4，IL-10 及び IL-13 などの線維化促進メディエーターによって線維芽細胞が刺激され，線維化反応が促進される［CTD 4.3-24_R19-1047，CTD 4.3-25_R19-1058］。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は PBMC［CTD 4.2.1.1-01_n00264112］及び T 細胞［CTD 4.2.1.1-02_n00264111］からの線維化促進メディエーターの放出を抑制した。

SSc-ILD で最も重要なエフェクター細胞は，活性化線維芽細胞，すなわち筋線維芽細胞である。

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

ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞において，線維芽細胞の遊走及び増殖といった線維化を促進する重要な細胞機能を抑制し，SSc-ILD 患者及び健康ドナー由来肺線維芽細胞においても，線維芽細胞の収縮を抑制し，ECM マーカーであるコラーゲン 1 及びフィブロネクチンを減少させた［CTD 4.2.1.1-05_n00265037］。

SSc-ILD 動物モデルにニンテダニブ（BIBF 1120 ES）を治療的に投与したとき，肺の線維化が有意かつ効果的に抑制された。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，肺における ECM，筋線維芽細胞数及び肉眼病変に対して抑制効果を示したことから，薬効を示すと考えられた［CTD 4.2.1.1-03_n00239669］。

要約すると，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，SSc-ILD のモデルにおいて一貫した強力な抑制作用を示した。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は SSc-ILD の病態発症における複数の重要な段階を阻害する可能性があり，このことが SSc-ILD 患者の治療に本剤を開発する強力な根拠となっている。

肺線維症マウスモデル［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］と SSc-ILD マウスモデル［CTD 4.2.1.1-03_n00239669］でニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は同程度の有効性を示したことから，SSc-ILD 患者と IPF 患者の治療において同程度の投与量で効果が得られることが示唆された。また，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，肺の線維化の重要な過程である線維芽細胞の増殖及び遊走を SSc-ILD 患者由来肺の線維芽細胞において 100 nmol/L の濃度で，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の収縮を 30 nmol/L の濃度で，免疫細胞からの線維化促進メディエーターの放出をヒトでの曝露量範囲の 50%阻害濃度（IC_{50}）値で効果的かつ有意に抑制した。臨床試験で 150 mg 1 日 2 回（b.i.d.）を経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度（C_{max}）は 59～74 nmol/L であった［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］。

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

2. 効力を裏付ける試験

本資料に記載の濃度及び用量は，すべてニンテダニブエタンスルホン酸塩（BIBF 1120 ES）としての値である。

2.1 *In vitro* 薬効薬理試験

2.1.1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に関連する細胞モデル系におけるニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の *in vitro* 有効性

2.1.1.1 PBMC からのメディエーター放出に対する抑制作用

健康ドナーの末梢血からヒト PBMC を単離した。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，抗 CD3 抗体（αCD3）刺激及び αCD3/抗 CD28 抗体（αCD28）刺激によるヒト PBMC からのインターフェロン γ（IFNγ），並びに IL-2，IL-4，IL-5，IL-10，IL-12p70 及び IL-13 の放出を濃度依存的に抑制し，IC_{50} 値は 17～59 nmol/L の範囲であった［CTD 4.2.1.1-01_n00264112］。概要を表 2.1.1.2: 1 に示す。

2.1.1.2 T 細胞からのメディエーター放出に対する抑制作用

健康ドナーの末梢血から T 細胞並びにその CD4 陽性（$CD4^+$）サブセット及び CD8 陽性（$CD8^+$）サブセットを単離した。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，αCD3 刺激及び αCD3/αCD28 刺激による T 細胞からの IFNγ，IL-2，IL-4，IL-5，IL-10，IL-12p70 及び IL-13 の放出を濃度依存的に抑制し，IC_{50} 値は 4.9～77.0 nmol/L の範囲であった。概要を表 2.1.1.2: 1 に示す。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，αCD3 刺激及び αCD3/αCD28 刺激による $CD4^+$ T 細胞からの IL-2 放出を抑制し，IC_{50} 値はそれぞれ 47.5 及び 26.0 nmol/L であった。また，αCD3 刺激及び αCD3/αCD28 刺激による $CD8^+$ T 細胞からの IL-2 放出も抑制し，IC_{50} 値はそれぞれ 72.9 及び 83.3 nmol/L であった［CTD 4.2.1.1-02_n00264111］。

表 2.1.1.2: 1 αCD3 刺激及び αCD3/αCD28 刺激によるヒト PBMC，T 細胞，$CD4^+$ T 細胞及び $CD8^+$ T 細胞サブセットからのメディエーター放出に対するニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の抑制作用

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

-：実施せず

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

2.1.1.3 肺線維芽細胞の増殖，遊走及び収縮に対する抑制作用

ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の無刺激時及び PDGF 刺激時の増殖を濃度依存的に抑制し，無刺激時には 1 μmol/L で，PDGF 刺激時には 100 nmol/L で統計学的に有意な効果が認められた。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）（100 nmol/L）とともにインキュベートし，PDGF で刺激を行った細胞の増殖速度は，PDGF 刺激のみを行った細胞と比較して有意に遅く，24 時間までが 1.9 倍，48 時間までが 2.1 倍，72 時間まで及び 96 時間までがいずれも 2.5 倍遅かった。

ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の無刺激時及び PDGF 刺激時の遊走を濃度依存的に抑制した。SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の遊走速度は，100 nmol/L のニンテダニブ（BIBF 1120 ES）とのインキュベーションにより，PDGF 存在下で 39.1%，無血清培地で 26.6%に低下した。

ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の無刺激時，PDGF 刺激時のコラーゲン 1 及びフィブロネクチンの mRNA 発現増加を濃度依存的に抑制し，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）300 nmol/L で統計学的に有意な抑制が認められた。また，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の TGFβ 刺激時にもコラーゲン 1 及びフィブロネクチンの mRNA 発現増加を抑制した。

PDGF は，肺線維症を有しないドナー由来の肺線維芽細胞及び SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞で α 平滑筋アクチン（αSMA）プロモーターの転写活性を増加させる。肺線維症を有しないドナー由来及び SSc-ILD 患者由来の肺線維芽細胞において，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は 100 nmol/L の濃度では無刺激の αSMA プロモーターの活性を変化させなかったが，PDGF により誘導した αSMA の転写活性を有意に抑制した。

ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，肺線維症を有しないドナー由来肺線維芽細胞において，PDGF により誘導される αSMA の mRNA レベルを 100 nmol/L の濃度で有意に低下させた。同様に，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，肺線維症を有しないドナー由来肺線維芽細胞において，PDGF により誘導される αSMA 蛋白質の発現を約 5 分の 1 に減少させた。

3 名の SSc-ILD 患者から採取した肺線維芽細胞において，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，αSMA の発現及び αSMA 線維の形成を 100 nmol/L の濃度で有意に抑制した。

SSc-ILD 患者由来の肺線維芽細胞を浮遊コラーゲンゲルで培養したとき，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）30 nmol/L 以上でゲルの収縮が濃度依存的また有意に抑制された。肺線維症を有しないドナー由来細胞を浮遊コラーゲンゲルで培養し，PDGF で刺激したとき，100 nmol/L で有意な抑制が認められた。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の濃度 100 nmol/L 以上では，固定コラーゲンゲルでも SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の収縮が有意に抑制された［CTD 4.2.1.1-05_n00265037］。

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

2.2 *In vivo* 薬効薬理試験

2.2.1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の動物モデルにおけるニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の非臨床 *in vivo* 有効性

2.2.1.1 SSc-ILD のモデルであるトランスジェニック Fra-2 +/-マウスにおける肺の線維化に対する抑制作用

アクチベーター蛋白質-1（AP-1）ファミリーの転写因子である FOS 関連抗原-2（Fra-2）をトランスジェニック（tg）によって過剰発現させると，典型的病変を有する微小血管障害及び肺高血圧症が自然発症する。Fra-2 tg マウスは，進行性の劇症型肺及び皮膚線維症を発症し，非 tg の同腹児と比較して，皮膚厚，筋線維芽細胞数及びヒドロキシプロリン量の増加が認められる。Fra-2 tg マウスでは，線維化が皮膚だけでなく，肺を含む種々の内臓にも認められる。9 週齢にニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の治療的投与を 60 mg/kg q.d.又は 50 mg/kg b.i.d.で開始し，16 週齢まで継続した。

ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，いずれの用量で投与したときも，シリウスレッド染色で測定される肺のコラーゲン量及びヒドロキシプロリン量を有意に減少させた。さらに，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は検討したいずれの用量においても肺筋線維芽細胞数を有意に減少させた（図 2.2.1.1: 1）［CTD 4.2.1.1-03_n00239669］。

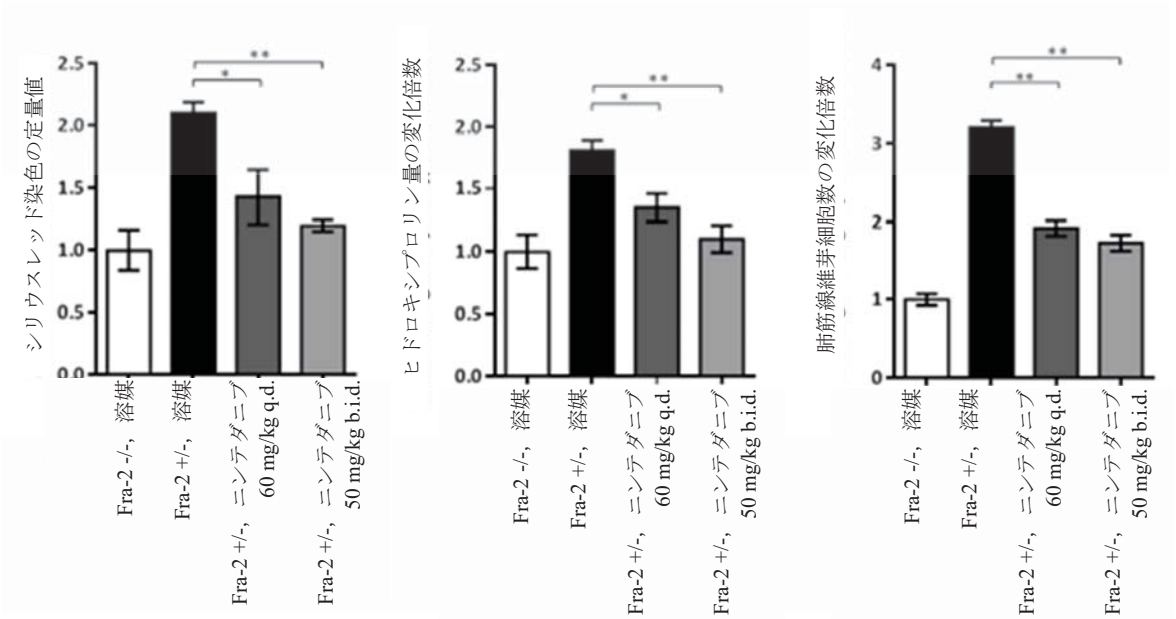


図 2.2.1.1: 1 Fra-2 +/-マウスにおける肺線維化に対するニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の治療的投与による抑制作用。Fra-2 遺伝子を導入していないマウス（Fra-2 -/-，溶媒）では，肺線維化は生じなかった。Fra-2 +/-マウス（Fra-2 +/-，溶媒）では，肺の線維化病変が認められた。Fra-2 +/-マウスにニンテダニブ（BIBF 1120 ES）を 60 mg/kg の用量で 1 日 1 回投与（Fra-2 +/-，ニンテダニブ 60 mg/kg q.d.）又は 50 mg/kg の用量で 1 日 2 回投与（Fra-2 +/-，ニンテダニブ 50 mg/kg b.i.d.）した。データは平均値 ± SD（n=6）で示す。*p<0.05，**p<0.01。

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

3. 副次的薬理試験

新たな副次的薬理試験は実施していない。

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

4. 安全性薬理試験

新たな安全性薬理試験は実施していない。

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

5. 薬力学的薬物相互作用試験

新たな薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

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

6. 考察及び結論

ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，PDGFRα 及び β，FGFR1～3，VEGFR1～3，Lck，Lyn，Src，CSF1R を標的とする低分子 TKI である。これらのキナーゼ経路及びその下流シグナル伝達カスケードは，線維性の組織リモデリングの発症に関与することが示されている。

SSc-ILD の病理生物学において，線維芽細胞が中心的な役割を果たすと考えられている。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の遊走，増殖及び収縮を抑制した［CTD 4.2.1.1-05_n00265037］。SSc-ILD の動物モデルにおいて，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，肺の線維化，肺への ECM 沈着，肺での筋線維芽細胞の集積を効果的に抑制した［CTD 4.2.1.1-03_n00239669］。また，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，SSc-ILD の動物モデルにおいて心筋線維化の進展を抑制し，血管周囲炎症を改善し，心臓の血管内皮細胞のアポトーシスを抑制したこと［CTD 4.3-21_P17-10564］，さらに，肝線維症［CTD 4.3-22_P18-05681］及び腎線維症［CTD 4.3-23_P17-07465］の動物モデルにおいても，抗線維化作用を示したことが報告されている。また，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，PBMC 及び T 細胞からの炎症性及び線維化促進メディエーターの放出を抑制することにより抗炎症作用を示し［CTD 4.2.1.1-01_n00264112，CTD 4.2.1.1-02_n00264111］，さらに，単球の M2 極性化を抑制し，M2 マクロファージ数を減少させることも報告されている［CTD 4.3-21_P17-10564］。

要約すると，SSc-ILD のモデルにおいて，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は一貫して強力な抑制作用を示した。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は SSc-ILD の発症において重要な複数の段階を阻害する可能性がある。

肺線維症及び SSc-ILD のモデル系を用いたニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の非臨床試験の結果から，SSc-ILD の患者の治療にニンテダニブを使用する根拠が強く裏付けられた。ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）を経口投与したときの抑制効果は，検討した SSc-ILD のマウスモデル［CTD 4.2.1.1-03_n00239669］と肺線維症の 2 つのマウスモデル（ブレオマイシン誘発性肺線維症及びシリカ誘発性肺線維症）［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］で同程度であった。

肺線維症の動物モデルと SSc-ILD の動物モデルでニンテダニブ（BIBF 1120 ES）の有効性は同程度であったことから，SSc-ILD 患者と IPF 患者で同程度の投与量で有効性が得られるであろうことが示唆された。

また，ニンテダニブ（BIBF 1120 ES）は，肺の線維化の重要な過程である SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走を 100 nmol/L の濃度で，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の収縮を 30 nmol/L の濃度で，免疫細胞からの線維化促進メディエーターの放出をヒト曝露量範囲の IC_{50} 値で効果的かつ有意に抑制した。臨床試験でニンテダニブ（BIBF 1120 ES）150 mg b.i.d.を経口投与したときの定常状態における C_{max} は 59～74 nmol/L であった［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］。したがって，IPF 患者と同程度の投与量において，SSc-ILD の病態に関与する上記の重要な細胞過程を少なくとも部分的に抑制すると考えられる。

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

7. 図表

図表は本文中に記載した。

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：	オフェブカプセル 100 mg, 150 mg
文書名：	2.6.3 薬理試験概要表
文書作成日：	15 October 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
1. 薬理試験：一覧表 3
2. 効力を裏付ける試験 4
3. 副次的薬理試験 5
4. 安全性薬理試験 6
5. 薬力学的薬物相互作用試験 7

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

1. 薬理試験：一覧表

被験物質： ニンテダニブエタンスルホン酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	社内報告書番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
Inhibition of mediator release from peripheral blood mononuclear cells	Cell cultures	*In vitro*	BI	n00264112	CTD4.2.1.1-01
Inhibition of mediator release from T cells	Cell cultures	*In vitro*	BI	n00264111	CTD4.2.1.1-02
Inhibition of lung fibroblast proliferation, migration and contraction	Cell Cultures	*In vitro*	[redacted]	n00265037	CTD4.2.1.1-05
Animal model of systemic sclerosis associated lung fibrosis	Mice, Fra-2	Oral (gavage)	[redacted]	n00239669	CTD4.2.1.1-03
副次的薬理試験					
該当なし					
安全性薬理試験					
該当なし					
薬力学的薬物相互作用試験					
該当なし					

[redacted]: [redacted] Germany
BI: Boehringer Ingelheim, Germany
[redacted]: [redacted] USA

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

2. 効力を裏付ける試験

被験物質： ニンテダニブエタンスルホン酸塩

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Doc. Number
Inhibition of mediator release from peripheral blood mononuclear cells	Human cells	*In vitro*	n.a.	n.a.	Nintedanib (BIBF 1120 ES) displays concentration-dependent inhibition of pro-fibrotic mediator release, IFNγ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12p70 and IL-13.	n00264112
Inhibition of mediator release from T cells	Human cells	*In vitro*	n.a.	n.a.	Nintedanib (BIBF 1120 ES) displays concentration-dependent inhibition of pro-fibrotic mediator release, IFNγ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12p70 and IL-13 by pan T cells and IL-2 from $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells.	n00264111
Inhibition of lung fibroblast proliferation, migration and contraction	Human cells	*In vitro*	n.a.	n.a.	In a concentration-dependent manner nintedanib (BIBF 1120 ES) reduced proliferation, migration and contraction of lung fibroblasts from patients with systemic sclerosis.	n00265037
Animal models of systemic sclerosis associated lung fibrosis	Mice, Fra-2 (Transgenic Fra-2 +/-)	Oral (gavage)	60 mg/kg q.d., 50 mg/kg b.i.d.	Mixed sex, 6 per group	Nintedanib (BIBF 1120 ES) reduced sirius red staining, myofibroblast count and hydroxyproline content in lung tissue.	n00239669

n.a.: not applicable

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

3. 副次的薬理試験

該当なし

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

4. 安全性薬理試験

該当なし

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

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし