Boehringer Ingelheim

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：	2.7.2 臨床薬理試験
文書作成日：	19 March 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. 背景及び概観 5
1.1 臨床薬理試験計画 5
1.2 臨床薬理試験結果の要約及び結論 5
2. 個々の試験結果の要約 7
2.1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者における薬物動態 7
2.1.1 SSc-ILD 患者を対象とした第 III 相試験（1199.214） 7
2.2 薬物相互作用 9
2.2.1 健康成人男性におけるニンテダニブの薬物動態に対するボセンタン併用投与の影響（1199.239） 9
2.2.2 NSCLC 患者における経口避妊薬 Microgynon®の薬物動態に対するニンテダニブ併用投与の影響（1199.238） 12
2.3 IPF 患者及び SSc-ILD 患者での Exposure-Response 解析 13
2.3.1 IPF 患者での Exposure-Response 解析 13
2.3.2 SSc-ILD 患者での Exposure-Response 解析 19
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 25
3.1 ニンテダニブの薬物動態特性の要約 25
3.1.1 ニンテダニブと経口避妊薬との間の薬物間相互作用の可能性 27
3.2 対象患者集団におけるニンテダニブの薬物動態 28
3.3 SSc-ILD 患者及び IPF 患者における Exposure-Response 解析 30
4. 特別な試験 32
5. 付録 33
5.1 本文中には含めないが，引用する表 33
5.2 本文中には含めないが，引用する図 33

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

略号一覧表

ALT	Alanine aminotransferanase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferrase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATA	Anti-topoisomerase antibodies	抗トポイソメラーゼ抗体
AUC	Area under the curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与後時間 0 から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-tz}	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 to time of the last quantifiable plasma concentration	投与後時間 0 から最終測定可能時間 tz までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BIBF 1120	Nintedanib	ニンテダニブ
bid	Bis in die (twice daily)	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum measured concentration of the analyte in plasma	最高血漿中濃度
$C_{pre,ss}$	Pre-dose plasma concentration at steady state	定常状態の投与前の血漿中濃度
$C_{pre,ss,norm}$	Dose normalized trough plasma concentration	用量補正トラフ血漿中濃度
$C_{pre,ss,pred}$	Predicted predose plasma concentration at steady state	定常状態時の投与前の血漿中濃度の予測値
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント（国際共通化資料）
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-Drug interaction	薬物相互作用
EC_{50}	Half of maximal effect concentration	50%有効濃度
EC_{80}	Concentration at which 80% of the maximum effect are reached	最大効果の 80%が達成される濃度
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
E_{max}	Maximum effect	最大効果
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
g	Geometric	幾何
HRCT	High-resolution computed tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
IIV	Inter-individual variability	個体間変動
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
LE	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
N	Sample size	症例数
NSCLC	Non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population PK	母集団薬物動態
QT	QT interval	QT 間隔
R	Reference (treatment)	対照（投与法）
SD	Standard deviation	標準偏差
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

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

T	Test (treatment)	被験（投与法）
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン-二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎
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. 背景及び概観

1.1 臨床薬理試験計画

ニンテダニブは推奨用量 150 mg 1 日 2 回投与で，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®）。

進行性の病態を呈する慢性線維性間質性肺疾患（ILD）患者（非特異的間質性肺炎，結合組織病に伴う ILD，慢性過敏性肺臓炎など）を対象とした 1199.247 試験を実施中である。また，ニンテダニブは複数の癌の治療薬としても検討され，一部の国では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癌のうち，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 回で承認を受けている（Vargatef®）。

本臨床薬理の概要には，ニンテダニブの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）を対象疾患とした臨床開発プログラムでの臨床薬理データの結果を示した。以下の新たなデータ及び解析について考察する。

- SSc-ILD 患者におけるニンテダニブの薬物動態（PK）（1199.214 試験の試験概要は 2.1.1 項に記載）及び IPF 患者との比較（3.1 項に記載）
- ニンテダニブの PK に対するボセンタンの影響の評価（1199.239 試験の試験概要は 2.2.1 項記載）
- SSc-ILD 患者及び IPF 患者におけるニンテダニブの曝露量-反応解析（2.3 項），両者の比較（3.3 項）

また，非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に経口避妊薬 Microgynon®の薬物動態に対するニンテダニブの影響を評価する目的で開始された薬物相互作用（DDI）試験（1199.238 試験）の概要も，2.2.2 項に記載する。なお，1199.238 試験は患者登録状況が不良であり，早期に中止されたため，この試験から結論を導くことはできなかった。現在，SSc-ILD 患者を対象とした代替の試験（1199.0340 試験）が進行中である。

1.2 臨床薬理試験結果の要約及び結論

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の範囲は，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。

ボセンタンは肺高血圧症の治療及び手指潰瘍の新規発現防止を目的として SSc-ILD 患者でよく併用される薬剤であるが，ニンテダニブとの薬物間相互作用試験（1199.239 試験）の結果，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。

SSc-ILD 患者の Exposure-Response 解析（有効性：52 週間の努力肺活量（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

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

ると推定された。これは，1199.214 試験の SSc-ILD 患者の約半数がミコフェノール酸製剤の基礎治療を受けていたため，結果として，INPULSIS 試験の IPF 患者に比べて，SSc-ILD 患者では全体的に 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 回投与後の血漿曝露量（中央値）は，最大効果（E_{max}）のプラトー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（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］及び／又はアラニンアミノトランスフェラーゼ［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 AST 及び／又は ALT 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（肝酵素上昇の発現）の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 回投与は適切な開始用量であることが支持された。150 mg 1 日 2 回投与後の血漿曝露量は，最大効果（E_{max}）のプラトー付近を示す濃度であり，Exposure-Safety 関係も IPF 患者と同様であると考えられた。

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

2. 個々の試験結果の要約

本章には下記の臨床試験の要約を含む。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者における薬物動態

- 1199.214：SSc-ILD 患者を対象とした第 III 相試験［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］

薬物相互作用

- 1199.239：健康成人男性におけるニンテダニブの薬物動態に対するボセンタン併用投与の影響［CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738］
- 1199.238：NSCLC 患者における経口避妊薬 Microgynon®の薬物動態に対するニンテダニブ併用投与の影響［CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303］

IPF 患者及び SSc-ILD 患者における Exposure-Response 解析

- IPF 患者における Exposure-Response 解析［CTD 5.3.4.2-02_c03492376］
- SSc-ILD 患者における Exposure-Response 解析［CTD 5.3.4.2-01_c26435665］

下記の IPF 患者を対象とした試験は，3.2 項の比較には使用したものの，オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］の CTD 2.7.2 に組み込まれているため，本章には含めない。

- 1199.32：IPF 患者を対象とした第 III 相試験
- 1199.34：IPF 患者を対象とした第 III 相試験

2.1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者における薬物動態

2.1.1 SSc-ILD 患者を対象とした第 III 相試験（1199.214）

標題：全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象としてニンテダニブを 52 週以上経口投与したときの有効性及び安全性を評価する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験

報告書番号：［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］

目的：SSc-ILD 患者におけるニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を検討する。

方法：本試験はランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較デザインの試験である。患者は 1 : 1 の比率でニンテダニブ群又はプラセボ群にランダム化割付けされた。有害事象を発現した患者は，投与の中断（治験薬に関連する有害事象は 4 週間以下，それ以外は 8 週間以下），若しくは 100 mg 1 日 2 回への減量が認められた。ランダム化は抗トポイソメラーゼ抗体（ATA）の状態（陽性又は陰性）により層別した。主な有効性及び安全性の評価は 52 週の時点で実施した。

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

個々の患者の盲検下治験薬の投与は，最後にランダム化割付けされた患者の投与期間が 52 週間に到達するまで，100 週を限度とした。本試験を完了し，投与終了 28 日後の追跡調査来院を実施した患者は，ニンテダニブが投与される非盲検継続投与試験（1199.225 試験）に参加することが可能であった。

薬物動態評価用の血液検体の採取を実施し，ニンテダニブ及びいずれも非活性の主要代謝物の BIBF 1202 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を測定した。投与前の検体採取は，Visit 4（Day 29）及び Visit 7（Day 169）の朝の治験薬投与直前のトラフ時点で行った。

血漿中濃度の記述統計量を算出し，統計学的仮説検定は実施しなかった。

結果：全体で 576 名が治験薬の投与を受けた（288 名にニンテダニブ投与，288 名にプラセボ投与）。258 名からニンテダニブのトラフ血漿中濃度が得られ，薬物動態解析に組み込まれた。ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の患者の投与前濃度の幾何平均値（gMean）（幾何変動係数［gCV］，例数）は Visit 4 に 8.48 ng/mL（72.1%，N=234），Visit 7 に 7.62 ng/mL（67.5%，N=171）であった。各時点（Visit 4 及び 7）の代謝物の血漿中濃度の gMean（gCV, 例数）は，BIBF 1202 では 9.77 ng/mL（90.0%，N=234）及び 8.52 ng（82.4%，N=169），BIBF 1202 グルクロン酸抱合体では 174 ng/mL（114%，N=234）及び 159 ng/mL（118%，N=172）であった。

部分集団解析（人種，アジア人部分集団，性別，体重及び年齢）の結果を表 2.1.1: 1 に示す。

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

表 2.1.1: 1　1199.214 試験での部分集団別のニンテダニブの用量補正トラフ血漿中濃度（$C_{pre,ss,norm}$）の比較

		$C_{pre,ss,norm}$ (ng/mL/mg)			gMean ratio
Subgroup		N	gMean	gCV%	
Overall		258	0.0555	65.4	---
Race	Asian	54	0.0755	64.5	1.36[a)]
	Black/African American	15	0.0592	93.4	1.07[a)]
	White	185	0.0510	59.5	0.92[a)]
Asian subgroups	East Asian	37	0.0779	60.7	1.53[b)]
	Chinese	7	0.0849	54.1	1.66[b)]
	Japanese	30	0.0763	63.0	1.50[b)]
	Indian	10	0.0583	81.8	1.14[b)]
Body weight	<=65 kg	104	0.0645	60.8	1.29[c)]
	> 65 kg	154	0.0501	65.8	
Age	<65 years	201	0.0534	67.0	
	>= 65 years	57	0.0635	57.4	1.19[d)]
Gender	Male	61	0.0493	75.0	
	Female	197	0.0575	61.9	1.17[e)]

$C_{pre,ss,norm}$：用量補正トラフ血漿中濃度，150 mg 及び 100 mg1 日 2 回投与のデータを含む
それぞれの比率は，[a)]全体，[b)]白人，[c)]> 65 kg，[d)]< 65 years，[e)]男性と比較して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034

結論：ニンテダニブ及びその代謝物のトラフ濃度の個体間変動は中等度から高度であり，過去の試験と同様であった。ニンテダニブ及び BIBF 1202 の曝露量は同程度であり，BIBF 1202 グルクロン酸抱合体の曝露量は，ニンテダニブ及び BIBF 120 よりかなり高かった。部分集団解析の結果は，過去の IPF 患者での PPK 解析で認められた共変量の傾向（曝露量が高齢者，低体重，アジア人で高くなる傾向［例えば，白人に比べて中国人では，曝露量は体重補正後では 50%高くなるが，人種間の体重の差も考慮すると 63%高くなる］）と一致していた。

2.2　薬物相互作用

2.2.1　健康成人男性におけるニンテダニブの薬物動態に対するボセンタン併用投与の影響（1199.239）

標題：健康成人男性におけるニンテダニブの薬物動態に対するボセンタン併用投与の影響

報告書番号：［CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738］

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

目的：健康成人男性におけるニンテダニブの単回投与後の薬物動態に対するボセンタン反復併用投与の影響を検討する。

方法：本試験は健康成人男性を対象とした非盲検，単一施設臨床試験であり，固定順序，2 投与法，2 期クロスオーバーデザインを適用した。各被験者は 2 つの試験投与期（Visit 2，Day -1～4 及び Visit 3，Day 1～10）に参加した。投与期 1（Reference）では，Day 1 にニンテダニブ 150 mg を単回投与した。投与期 2（Test）では，Day 1～8 にボセンタン 125 mg を 1 日 2 回投与し，Day 7 にニンテダニブ 150 mg を単回投与した。ウォッシュアウトには投与期 1 の 4 日間で十分と考えられたため，2 つの試験投与期の間に追加のウォッシュアウト期は設定しなかった。試験デザインの概略図を図 2.2.1: 1 に示す。

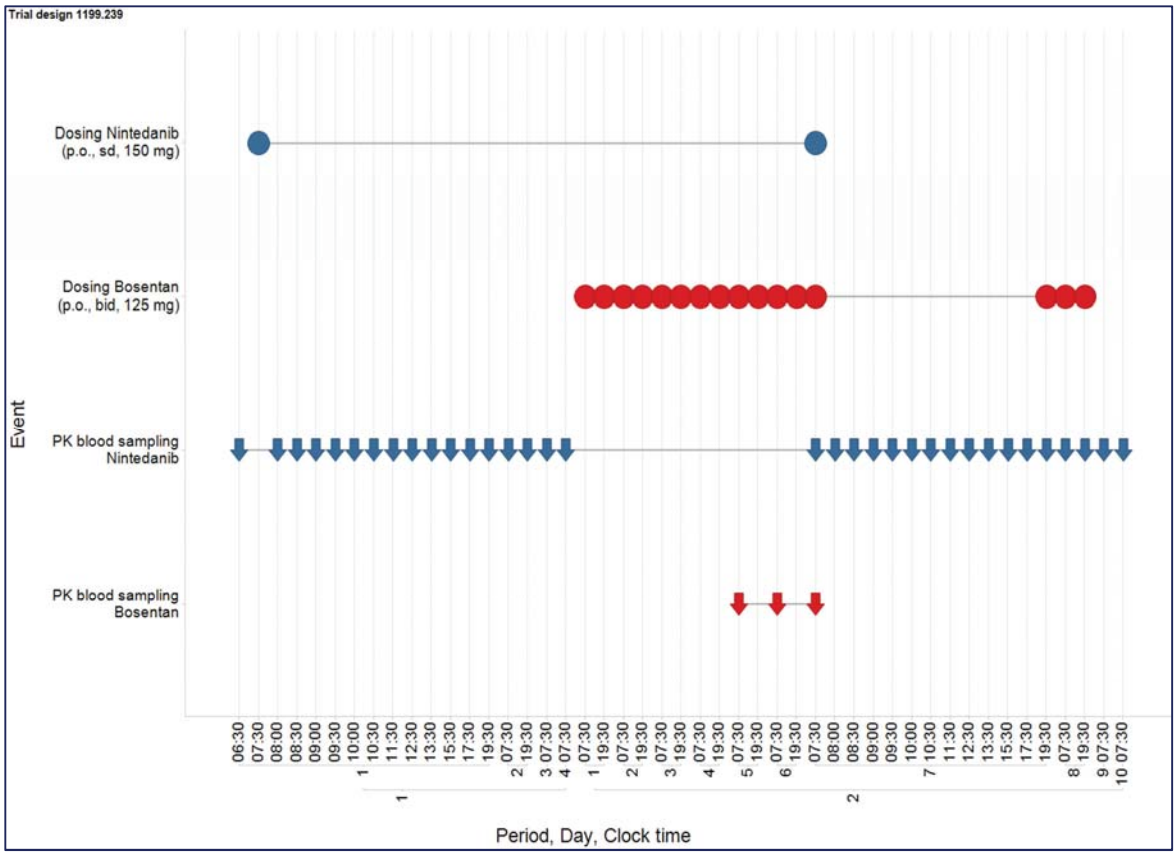


図 2.2.1: 1　　1199.239 試験の試験デザイン（投与及び薬物動態用検体採取を含む）

薬物動態評価用の血液検体の採取を実施し，ニンテダニブ，BIBF 1202 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体の血漿中濃度を測定した。検体採取時点は両投与期ともニンテダニブ投与前，並びに投与 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48 及び 72 時間後であった。ボセンタンの薬物動態評価用血液検体をボセンタンの初回投与から 96，120 及び 144 時間後（各時点

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

ともにボセンタン投与前）に採取した。主要評価項目はニンテダニブの $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目はニンテダニブの $AUC_{0\text{-}\infty}$ であった。

ニンテダニブの相対バイオアベイラビリティの評価として，主要及び副次評価項目についての gMean の比（Test／Reference）及び比の両側 90%信頼区間（CI）を算出した。すべての薬物動態評価項目について記述統計量を算出した。ボセンタンの定常状態への到達は，ボセンタンのトラフ濃度に基づく反復測定の線形モデルにより解析した。安全性データは記述的に解析した。

結果: この試験では 13 名の被験者に投与を実施した。12 名は白人であり，1 名は黒人であった。被験者の平均年齢（標準偏差［SD］）は 35.0（9.8）歳，範囲は 21～53 歳であり，平均 BMI（SD）は 24.45（2.50） kg/m^2，範囲は 19.4～29.0 kg/m^2 であった。すべての被験者が両投与期に参加し，試験を完了した。

主要及び副次評価項目，並びにその統計解析の結果を表 2.2.1: 1 にまとめた。gMean の比は 100%に近く，それぞれの 90%信頼区間はすべて 80～125%の範囲内，すなわち生物学的同等性の基準内であった。

表 2.2.1: 1　　ボセンタン非併用下（Reference）及び併用下（Test）でのニンテダニブの薬物動態パラメータ及び相対バイオアベイラビリティの比較

Parameter	Adjusted gMean		**Adjusted gMean ratio T/R**	**Two-sided 90% CI**	
	Nintedanib alone (R) N=13	**Nintedanib plus bosentan (T)** N= 13	[%]	Lower limit [%]	Upper limit [%]
$AUC_{0\text{-}tz}$ [ng·h/mL]	194.858	192.624	98.85	91.320	107.010
C_{max} [ng/mL]	21.946	22.683	103.36	86.134	124.025
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [ng·h/mL]	204.306	208.344	101.98	94.909	109.570

R：Reference，T：Test
引用元：CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738

ボセンタンのトラフ血漿中濃度の統計学的評価によると，Day 5/Period 2（ボセンタンの初回投与から 96 時間後）には定常状態に到達していた。

結論：ニンテダニブ 150 mg 単回投与の薬物動態は，ボセンタン 125 mg 1 日 2 回 8 日間反復投与による影響は受けなかった。本試験での忍容性は良好であった。

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

2.2.2 NSCLC 患者における経口避妊薬 Microgynon®の薬物動態に対するニンテダニブ併用投与の影響（1199.238）

標題：非小細胞肺癌患者を対象にエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル併用の薬物動態に対するニンテダニブ併用投与の影響を検討する第 I 相試験

報告書番号：［CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303］

目的：エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル配合剤（Microgynon®）の単回投与動態に対するニンテダニブ反復経口投与の影響を検討する。

方法：本試験は NSCLC 患者を対象とした非盲検，多施設共同臨床試験であり，固定順序，2 投与法，2 期クロスオーバーデザインを適用した。投与期 1（Reference）には，Microgynon®（エチニルエストラジオール［EE］30 µg 及びレボノルゲストレル［LE］150 µg）を単回投与した。少なくとも 7 日以上経過した後，投与期 2（Test）のニンテダニブ 1 日 2 回投与を開始した。少なくとも連続 7 日間以上ニンテダニブが継続的に投与された後，2 回目の Microgynon®投与を実施した。患者の状態に応じて，Microgynon®の 2 回目投与はニンテダニブ投与期の Day 8 から Day 16 までの間に計画した。

患者登録状況が不良であったため，試験は 2017 年 11 月に中止された。試験中止の時点までに，2 名の患者が登録され，投与を受けていた。この 2 名は治験実施計画書に従い試験を完了し，その後，簡略化された治験総括報告書が作成された。

薬物動態評価用の血液検体の採取を実施し，ニンテダニブ非併用下（Reference）及び併用下（Test）での EE 及び LE の血漿中濃度を測定した。検体採取時点は両投与期とも Microgynon®投与前，並びに投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48 及び 72 時間後であった。ニンテダニブの薬物動態評価用血液検体を投与期 2 の Microgynon®の初回投与から 24 及び 48 時間後（ニンテダニブの投与前）に採取した。主要評価項目は EE 及び LE の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目は $AUC_{0\text{-}\infty}$ であった。

EE 及び LE の相対バイオアベイラビリティは，主要及び副次評価項目の gMean の比（Test/Reference）で評価した。

安全性データは記述的に解析した。

結果：投与を受け，薬物動態評価に組み込んだ患者は 2 名のみであった。そのうち，1 名は Visit 3（投与期 2）の薬物動態評価日（Day 8）の前日に，併用療法としてロペラミドの投与を受けた。ロペラミドは消化管運動性に影響するため，性ホルモン類薬剤のバイオアベイラビリティに干渉する可能性があるため，当該被験者の投与期 2 の血漿中濃度及び薬物動態パラメータは，記述統計量から除外した。

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

EE の血漿中濃度-時間プロファイルは，Reference（経口避妊薬の単独投与時）と Test（ニンテダニブ 200 mg 1 日 2 回 7 日以上反復投与の併用時）とで類似した。また，LE の血漿中濃度-時間プロファイルも，Reference と Test との間で LE 曝露の増加又は減少を表す傾向は認められなかった。2 名の患者から得られた個々の Microgynon®の薬物動態パラメータを表 2.2.2: 1 に示す。

結論：患者登録状況が不良であったため試験は早期に中止され，投与を受けた患者は 2 名のみであった。データが非常に少ないことから，この試験から明確な薬物間相互作用に関する結論を導くことはできなかった。この試験では安全性上の問題はなかった。

表 2.2.2: 1　　ニンテダニブ非併用下（Reference）及び併用下（Test）でのエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの個別の薬物動態パラメータ

	Microgynon® alone (R)		**Microgynon® with nintedanib (T)**	
Parameter	Patient 1	Patient 2	Patient 1	Patient 2*
Ethinylestradiol				
$AUC_{0\text{-}tz}$ [pg·h/mL]	430	391	348	571
C_{max} [pg/mL]	33.3	31.9	36.9	50.9
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [pg·h/mL]	501	504	580	629
Levonorgestrel				
$AUC_{0\text{-}tz}$ [pg·h/mL]	38500	44900	43600	48800
C_{max} [pg/mL]	2280	3150	1630	3480
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [pg·h/mL]	51000	58300	57600	69200

R：Reference，T：Test
*　患者 2 は，併用下（Test）の投与期にロペラミドを併用した。
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303

2.3　IPF 患者及び SSc-ILD 患者での Exposure-Response 解析

2.3.1　IPF 患者での Exposure-Response 解析

標題：IPF 患者でのニンテダニブの有効性（FVC 及び%FVC 年間減少率）及び安全性（下痢及び肝酵素上昇）に関する Exposure-Response 解析の更新

報告書番号：［CTD 5.3.4.2-02_c03492376］

目的：

(1)　IPF 患者でのニンテダニブ曝露量と有効性（努力肺活量［FVC］及び FVC の正常予測値に対するパーセント［%FVC］の年間減少率）との関係性，並びにニンテダニブの曝露量と主要な安全性事象である下痢及び肝酵素上昇との関係性を解析する。

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

(2) IPF 患者でのニンテダニブの Exposure-Efficacy 及び Exposure-Safety 関係に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を探索する。

これらの目的のため，以前の Exposure-Response 解析（オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）に報告した既存のモデルを更新する。

方法：

曝露の指標

ニンテダニブの曝露量の指標として，ニンテダニブの定常状態トラフ血漿中濃度の観測値（定常状態の投与前の血漿中濃度［$C_{pre,ss}$］）及び PK モデルからの個別の予測値（定常状態時の投与前の血漿中濃度の予測値［$C_{pre,ss,pred}$］）を使用した。$C_{pre,ss}$ は，複数時点での $C_{pre,ss}$ 値から患者内での gMean を算出し，患者 1 名当たりの代表値として用いた。$C_{pre,ss,pred}$ は，1199.30，1199.32 及び 1199.34 試験の併合した PPK 解析（オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）の解析対象集団を用いて final model から算出した値を用いた。曝露量の指標として $C_{pre,ss}$ を使用する場合，用量の変更は考慮せず，一方，モデリングアプローチを用いた $C_{pre,ss,pred}$（$C_{pre,ss,pred(t)}$）を使用する場合，休薬及び減量を考慮した。1 日 1 回投与後のトラフ濃度は 1 日 2 回投与後に得られたトラフ濃度と比較することが困難であるため，qd 投与のデータはモデル構築から除外した。しかし，モデル構築の終了時に感度分析を実施し，これらのデータ除外の影響を評価した。

Exposure-Efficacy

IPF 患者での経時的な FVC 及び%FVC の自然減少を記述するために，ニンテダニブを投与していないプラセボ群のデータを用いて，様々な疾患進行モデルを検討した（線形，指数，ロジスティック，一般化ロジスティック及びゴンペルツ関数を含む）。次に，プラセボ及びニンテダニブ投与群のデータを用いて，FVC 又は%FVC の経時的推移と曝露量（$C_{pre,ss}$ 及び $C_{pre,ss,pred(t)}$）との間の関係について，種々の Exposure-Response model を検討した。

共変量探索として，ベースライン FVC（%FVC），疾患の自然進行又は薬物に依存する治療効果に対する一部の内因性及び外因性要因の影響を Stepwise 法で検討した。検討した共変量は年齢，身長，性別，人種／民族（白人／黒人，中国人，台湾人，インド人，日本人，韓国人，その他のアジア人），喫煙状況（非喫煙者，現喫煙者，元喫煙者），IPF 診断を確定する蜂巣肺所見の有無（あり，なし），ニンテダニブ投与中の下痢の発現（あり，なし），試験（1199.30，.32，.34）であった。単変量解析の後，Stepwise forward inclusion-backward elimination 法を実施した。forward inclusion の α 水準として 5%，backward elimination の α 水準として 0.1%を選択した（対数尤度比検定，χ 二乗分布）。年齢，身長及び性別は，疾患進行モデルのベースライン FVC（ベースライン%FVC ではない）に影響を及ぼすことが報告されていることから，これらの因子は事前に共変量として導入し，backward elimination のステップでのみ再評価した。

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

Exposure-Safety

パラメトリックなイベント発生までの時間型のモデルを用い，注目すべき安全性のエンドポイントと $C_{pre,ss}$ 及び $C_{pre,ss,pred(t)}$ との間の関係を探索した。注目すべき安全性のエンドポイントは下痢（すなわち，重症度を問わず下痢の初回発現までの時間）及び肝酵素上昇の事象（ALT 又は AST が 3×ULN 以上の上昇）とした。下痢の事象は患者から報告された有害事象データから収集し，右側打ち切りを仮定した。ALT 又は AST 上昇の事象は治験実施期間中の来院時に実施された標準的な臨床検査の測定値を用いて，中間打ち切りを仮定した。注目すべき安全性のエンドポイントと曝露量との間の関係について，種々の Exposure-Response model を検討した。

共変量の効果は，Exposure-Efficacy 解析に記載した方法と同じアプローチで検討した。検討した共変量は年齢，体重，体表面積，身長，性別，人種／民族（白人／黒人，中国人，台湾人，インド人，日本人，韓国人，その他のアジア人），試験（1199.30，1199.32，1199.34），喫煙状況（非喫煙者，現喫煙者，元喫煙者）であった。

過去に報告した Exposure-Response 解析からの更新

1199.30，1199.32 及び 1199.34 試験からのデータに基づき過去に報告した Exposure-Response 解析から，今回の解析では解析データセットを更新し，有効性のエンドポイントを 1 項目（%FVC）追加した。また，Exposure-Safety 解析では，追加で種々の Exposure-Response model を検討し，さらに Exposure-肝酵素上昇モデルにおいて共変量解析を追加検討した。

結果：

データ

投与前濃度予測値 $C_{pre,ss,pred(t)}$ に基づくモデル構築には，1199.30，1199.32 又は 1199.34 試験でニンテダニブ 50～150 mg 1 日 2 回（N=895）又はプラセボ（N=508）の投与を受けた 1403 名のデータを使用した。別に，50 mg 1 日 1 回投与群の患者 86 名を感度分析に使用した。投与前濃度の観測値 $C_{pre,ss}$ に基づくモデル構築には，ニンテダニブ 50～150 mg 1 日 2 回（N=775）又はプラセボ（N=508）の投与を受けた 1283 名を組み込んだ（$C_{pre,ss,pred(t)}$ と比較して評価可能な $C_{pre,ss}$ が 120 名で欠落）。

FVC（及び%FVC）測定値は，52 週間の投与期間中に収集された 11192 のデータを解析に用いた（観測値数は 1 日 2 回投与群 6744，1 日 1 回投与群 621，プラセボ投与群 3827）。

下痢は，全体で 1489 名のうち 593 名（40%）に発現した。臨床用量である 150 mg 1 日 2 回の投与中（N=723）に，患者の約 60%（N=445）で下痢が発現した。下痢の初回発現は大部分が投与開始から 10 週間以内であった。肝酵素上昇（3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇）の発現は，総症例数（N=1489）と比較して少なく（N=41），プラセボ群（N=508）3 件（0.6%），ニンテダニブ 1 日 2 回投与群（N=895）38 件（4.3%），治療用量であるニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与群（N=723）で 36 件（約 5%）であった。肝酵素上昇の初回発現は主に投与開始から 20 週間以内であった。

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

解析対象とした IPF 患者集団の年齢（中央値）は 67 歳，体重（中央値）は 77.0 kg，身長（中央値）は 168.0 cm，体表面積（中央値）は 1.87 m^2，ベースライン時 FVC（中央値）は 2.68 L，ベースライン時%FVC（中央値）は 78.2%であった。患者の 22.0%（N=328）は女性であった。アジア人は全体の 27.7%を占め（中国人 9.5%，N=141，韓国人 6.8%，N=101，台湾人 0.5%，N=7，インド人 1.3%，N=20，日本人 8.5%，N=126，その他のアジア人［アメリカ先住民／アラスカ先住民を含む］1.1%，N=17），黒人は 0.1%（N=2），白人は 72.2%（N=1075）であった。患者の 48.6%では IPF の診断が蜂巣肺所見により確定されており（正確には，1199.32 及び 1199.34 試験に組み入れられた患者のうち，高分解能コンピュータ断層撮影［HRCT］上の蜂巣肺所見若しくは外科的肺生検で通常型間質性肺炎［UIP］を確定する所見，又はこの両者が認められた患者を指す），22.7%では蜂巣肺所見がなく（正確には，1199.32 及び 1199.34 試験に組み入れられた患者のうち，HRCT 上［基準 B 及び C］で UIP 及び牽引性気管支拡張に合致する特徴が認められ外科的肺生検のなかった患者を指す），28.7%では情報が欠落していた（1199.30 試験に組み入れられた患者を指す）。

Exposure-Efficacy（FVC）

FVC データは線形の疾患進行モデルによって記述され，ニンテダニブの曝露量の影響は disease modifying effect として FVC 年間減少率に対して認められた。一方，symptomatic drug effect にはニンテダニブの曝露量の影響は認められなかった。Exposure-Efficacy との間の関係は，$C_{pre,ss}$ の観測値及び $C_{pre,ss,pred(t)}$の予測値の両者について E_{max} model により記述され，final model での定常状態時のトラフ濃度に基づく 50%有効濃度（EC_{50}）の推定値は観測値及び予測値でそれぞれ 2.57 ng/mL 及び 3.28 ng/mL であった（相対標準誤差は中等度で 55～57%）。これは最大効果の 80%が達成される濃度（EC_{80}）としては約 10～13 ng/mL となる。なお，第 II/III 相試験での 150 mg 1 日 2 回投与後のニンテダニブのトラフ濃度の中央値は約 10 ng/mL であった。

ニンテダニブの Exposure-FVC モデルを正式に確立することができたものの，150 mg 投与群で曝露量と FVC 減少との間にわずかな正の相関が認められたのみであり，Exposure-Response model が Dose-Response model に比べて明らかに優れているわけではなく，また，FVC 年間減少率の個体間変動のうち，説明のつかない要因が大幅に軽減されることもなかった。

共変量解析では，事前に仮定したベースライン FVC と年齢，性別及び身長との相関（文献から既知の関係）が改めて確認された。ニンテダニブの治療効果の明確な予測因子として，曝露量以外は選択されなかった。

疾患進行及び Exposure-Response 関係は，白人患者とアジア人部分集団との間，又は蜂巣肺所見のある患者とない患者との間で異ならないこと，また患者の年齢及び身長は影響しないことが示された。

喫煙状況のみが，ベースライン FVC 及び疾患の自然進行に対する有意な共変量であることが確認され，一方，ニンテダニブの治療効果に対する影響はなかった（現喫煙者では元喫煙者又は非喫煙者よりベースライン FVC が高く，FVC の減少速度が遅い）。

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

性別, 投与中の下痢及びベースライン%FVC の影響は有意であったが境界域であり, 2 つの FVC モデルのうち，一方のみで有意であった。投与前濃度予測値に基づくモデルでは，性別のみの影響が有意であり，女性での FVC 減少が遅くなることが示された。一方，観測値に基づくモデルでは，投与中に下痢（重症度を問わない）が発現した患者では E_{max} が高く，結果的に FVC の減少が健康成人での典型的な値と同様であった。また，同モデルにおいて，ベースラインの肺機能障害の重症度が高い患者では，肺機能障害の重症度が低い患者と同じ効果に到達するため必要な曝露量が高い傾向にあった。

Exposure-Efficacy（%FVC）

有効性のエンドポイントとして%FVC を使用したとき，FVC と同様のモデル構造及び同程度のパラメータ推定値が得られた。すなわち，%FVC 年間減少率に対するニンテダニブの曝露量の影響が disease modifying effect（E_{max} model）として線形の疾患進行モデルにより記述された。EC_{50} は観測値及び予測値でそれぞれ 2.18 ng/mL 及び 2.77 ng/mL と推定された（相対標準誤差は 49～50%）。これは EC_{80} としては約 9～11 ng/mL となる。

FVC に基づくモデルと同様に，喫煙状況がベースライン%FVC 及び疾患の自然進行に対する有意な共変量であったが（現喫煙者では元喫煙者又は非喫煙者よりベースライン%FVC が高く，%FVC の減少速度が遅い），ニンテダニブの治療効果に対する影響はなかった。

このほかには，ベースライン%FVC，疾患の自然進行又はニンテダニブの治療効果に対して有意な影響を及ぼす共変量はなかった。

Exposure-Safety（下痢）

ニンテダニブ曝露量と下痢の発現との関係は parametric time-to-first even model（a sigmoidal maximum drug effect）で記述されたが，モデル選択基準に基づくと Dose-Response model のほうが優れ，下痢発現のリスクの予測因子としては曝露量よりも実際に投与された用量（すなわち，局所的な腸管内濃度）が適していると示唆された。この結果は以下の結果からも裏付けられた。

- Exposure-下痢モデルの Visual による予測性確認の結果，異なる用量／投与法群を通じてデータの予測が不十分であった（ニンテダニブの高用量群で下痢のリスクを過大に予測，低用量群で過小に予測）。
- 探索的なデータ解析として，150 mg 1 日 2 回投与群の患者を 100 mg 1 日 2 回投与群の患者にニンテダニブの曝露量によってマッチングさせた。これらの群についての記述統計解析により，投与群間で下痢の発現割合が異なることが示された。下痢の主な要因が曝露量であると仮定するならば，同様の曝露範囲では同程度の下痢のリスクが予測されるはずであるが，マッチングさせた 2 群での事象の割合は，ニンテダニブの曝露量とは無関係であり，投与群全体での下痢の事象の割合を反映していた。
- 共変量解析の結果，ニンテダニブの曝露量が高い患者集団でも下痢のリスクが高まることはなく，逆に，共変量の相殺効果のためリスクが低くなる傾向が検出された。

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

Exposure-下痢モデルと Dose-下痢モデルの両方において，年齢，性別，体重及び身長は有意な影響は示されなかった。一方，すべてのモデルにおいてニンテダニブ投与下で下痢を発現する頻度がアジア人では白人に比べて低い傾向がみられた。Exposure-下痢モデルでは，ニンテダニブが同程度の曝露量でも非喫煙者の下痢のリスクは現喫煙者又は元喫煙者より低いことが示された。下痢の発現頻度が比較的低い部分集団（アジア人及び非喫煙者，同様の傾向は単変量解析で体重が低い，体表面積が小さい，低身長にも認められた）は，IPF 患者の PPK 解析でニンテダニブ曝露量が高くなる傾向が認められている。下痢のリスクが曝露量に依存する場合，これらの部分集団ではリスクの増大が予測されるのに対し，Exposure-Safety 解析では，相殺効果のためにリスクが変化しない，若しくは低下すると示された。

過去に報告した Exposure-下痢モデル（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）とは異なり，更新したデータセットを用いた今回の解析では観測値と予測値を用いたモデルで一貫した結果が得られている。

過去の解析のモデル間の相違は，$C_{pre,ss}$ と $C_{pre,ss,pred}$ の差に由来するのではなく，治験薬投与初日の下痢の発現，すなわち正確な時刻が不明である下痢の発現に関する仮定にそれぞれのモデルで違いがあったことが要因であった（すなわち，$C_{pre,ss}$ については投与開始後に下痢が発現したと仮定されていたのに対して，$C_{pre,ss,pred}$ では，下痢が投与開始前に発現したと仮定されていた）。この点を改変した結果（両者のモデルで投与開始後に下痢が発現したと仮定），両モデルでの結果は一致した。

Exposure-Safety（肝酵素上昇）

肝酵素に関しては，3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇が発現した患者の数が少なく（合計 41 事象），150 mg 1 日 2 回投与より低い用量群ではほとんど発現しなかった（プラセボ群で N=3［第 III 相のみ］，50 mg 1 日 2 回投与群で N=2）。全般的に，ニンテダニブの曝露量と ALT 又は AST 上昇との間に弱い相関関係が認められた。

2 つの Exposure-Safety モデル（観測値に基づくモデル及び予測値に基づくモデル）で，ハザードの対数値に対して薬剤の影響を対数線形モデルで組み込んだ parametric time-to-first safety event model を用いた（このモデルは過去に報告した cox-proportional hazard model で使用した線形関係よりモデルの当てはまり及び予測の性能が良好であった）。モデル選択基準に関し，Exposure-肝酵素上昇モデルは Dose-response モデル（カテゴリカルな用量の効果）に比べてわずかに優れていることが示された。

性別が ALT/AST 上昇発現のリスクに影響する有意な共変量であることが示され，曝露量にかかわらず，女性のリスクは男性の約 3～4 倍であった（曝露量で調整済みであり，150 mg 1 日 2 回投与群の曝露量中央値［10 ng/mL］を基準）。肝酵素の事象の発現率が非常に低いにもかかわらず

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

（観測値及び予測値のデータセットの実薬投与群でそれぞれ N=38 及び N=31），性別の影響は両モデルで一貫して認められた。

性別の効果は，Stepwise forward inclusion-backward elimination 法で設定した水準に従うと予測値のみのモデルで有意であったものの，部分集団別で層別化した visual による予測性確認の結果，両モデルでの予測性が良好であったことから ，観測値と予測値に基づく両者の Exposure-肝酵素上昇モデルに組み込んだ。性別を組み込んだ後には，Exposure-肝酵素上昇関係に対して他に有意な共変量（年齢，人種／民族，喫煙状況，身長，体重，体表面積）は認められなかった。

結論：

1199.30，1199.32 及び 1199.34 試験に基づく今回の Exposure-Response 解析の更新の結果及び結論は，過去の解析結果と一致した。

今回の解析により，Exposure-Efficacy 関係（%FVC をエンドポイントとした追加の検討）及び Exposure-Safety 関係（Exposure-下痢関係及び Exposure-肝酵素上昇関係の詳細な評価，Exposure-肝酵素上昇モデルに対する共変量評価）についてさらなる知見が得られた。解析の結果，1199.30，1199.32 及び 1199.34 試験で評価した曝露量の範囲において，曝露量と有効性（FVC 及び%FVC 年間減少率）に E_{max} 様の関係性が示された。

Exposure-Efficacy モデルでの検討から，IPF 患者での開始用量であるニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の曝露量の中央値は最大効果（E_{max}）のプラトー付近の効果を示す濃度に近づき，大部分の患者で有効な曝露量となったことから，この開始用量が支持される。曝露量以外には，ニンテダニブの効果の明確な予測因子は検出されなかった。安全性については，ニンテダニブの曝露量と ALT 及び／又は AST 上昇との間に弱い相関関係が認められ，女性では 3×ULN 以上の ALT 及び／又は AST 上昇が発現するリスクが男性の約 3～4 倍（曝露量での調整後）との知見が得られた。ただし，今回解析に用いたデータセットでの肝酵素上昇の事象数は限られている。下痢については，下痢発現のリスクの予測因子としては血漿中曝露量よりも実際に投与された用量（局所的な腸管内濃度）が適していることが詳細な解析から示唆された。したがって，ニンテダニブの曝露量が異なる患者集団の間で，下痢のリスクの変化はないと予測される。本解析結果は，オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］の CTD 2.7.3 及び CTD 2.7.4 に記載した知見と合致しており，150 mg を 1 日 2 回投与し，副作用の状況に応じて休薬又は 100 mg への減量を行うとの推奨用法用量のさらなる裏付けとなると考えられる。

2.3.2 SSc-ILD 患者での Exposure-Response 解析

標題：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 Exposure-Response 解析

報告書番号：［CTD 5.3.4.2-01_c26435665］

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

目的：

本報告に記載する Exposure-Response 解析の目的は以下のとおりであった。

(1) SSc-ILD 患者を対象に，ニンテダニブの曝露量と有効性（52 週間の FVC の年間減少率）及び安全性（52 週間の投与期のうち，3×基準値上限［ULN］以上の AST 又は ALT 上昇の初回発現までの時間）との間の関係の特性を解析する。

(2) SSc-ILD 患者を対象に，Exposure-Response 関係に対する有意な共変量を検討する。

データ：

FVC の解析は，1199.214 試験でニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与（n=288）又はプラセボ投与（n=288）にランダム化された SSc-ILD 患者 576 名からのデータを用いた。解析から 1 名を除外した後（ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の患者，投与後の FVC 測定値が得られていなかったため），全体で 52 週間の投与期に得られた 4500 の FVC 測定値を解析対象とした（ベースライン測定値を含む主要エンドポイントの評価に使用）。

肝酵素上昇の解析（52 週間の投与期のうち，3×ULN 以上の AST 又は ALT 上昇の初回発現までの時間の評価）は，IPF 又は SSc-ILD の患者合計 1979 名の併合データに基づき行った。1199.30, 1199.32 及び 1199.34 試験でニンテダニブ 50 mg，100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回（n=895）又はプラセボ（n=508）の投与を受けた IPF 患者 1403 名，並びに 1199.214 試験でニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回（n=288）又はプラセボ（n=288）の投与を受けた SSc-ILD 患者 576 名を解析に組み込んだ。すべての試験で，有害事象の管理を目的とした用量減量又は休薬は許容されていた。肝酵素上昇（3×ULN 以上の ALT 又は AST 上昇）の事象の数は総症例数（N=1979）と比較して少なく（n=57），事象の発現件数は IPF 患者 1403 名で 41 件（プラセボ群 3 件, ニンテダニブ 1 日 2 回投与群 38 件），SSc-ILD 患者 576 名で 16 件（プラセボ群 2 件，ニンテダニブ 1 日 2 回投与群 14 件）であった。

方法：

本解析での方法は，データベースロック前に別途の Exposure-Response 解析の解析計画書に事前に定義した。

ニンテダニブの曝露量の指標としては，PPK モデルにより予測されたニンテダニブの定常状態トラフ血漿中濃度（$C_{pred,ss,t}$）を使用した（用量減量及び休薬を考慮した時間に依存する曝露量）。すなわち，$C_{pred,ss,t}$ は，IPF 患者での PPK 解析（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）の final model での固定効果のパラメータ推定値及び個体間変動（IIV）項を用いた経験ベイズ推定量（EBE），並びにそれぞれの試験の薬物動態解析のデータセット（SSc-ILD 患者の 1199.214 試験, 並びに IPF 患者の 1199.30, 1199.32 及び 1199.34 試験から得られた投与歴，

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

薬物濃度及び共変量効果を含む）を用いて算出した。モデル構築の参考とするため，最初にデータの要約及び図に基づく探索的解析を実施した。

IPF 患者のデータを用いて構築した過去の Exposure-Response model を FVC 及び肝酵素上昇のモデルの開始モデルとした。すなわち，FVC モデルは，FVC 年間減少率に対するニンテダニブの曝露量の影響が disease modifying effect（E_{max} model）として記述される線形の疾患進行モデルを基本とした。肝酵素上昇モデルは，ハザードの対数値に対して薬剤の影響を対数線形モデルで組み込んだ parametric time-to-first safety event model を開始モデルとした。その後，データが十分に記述されるまで各モデルを更新した。base model を構築した後，FVC モデルは full random effect model（FREM）approach，肝酵素上昇モデルには Stepwise forward inclusion-backward elimination 法を適用して共変量の探索を実施した。forward inclusion の α 水準として 5%，backward elimination の α 水準として 0.1%を選択した（対数尤度比検定，χ 二乗分布）。FVC で検討した共変量は，抗トポイソメラーゼ抗体（ATA）の状況，性別，年齢，人種，人種及びアジア人部分集団（中国人，日本人及びインド人を含む）を考慮して併合した地域，ベースラインのミコフェノール酸製剤（モフェチル／ナトリウム／酸）の使用，SSc の病型（びまん皮膚硬化型，限局皮膚硬化型），ベースラインの%FVC（Global Lung Initiative に従う FVC 正常予測値に対するベースライン%FVC）であった。肝酵素上昇のモデルでは，検討した共変量は年齢，性別，体重，人種，人種及びアジア人部分集団（中国人／台湾人，日本人，韓国人及びインド人を含む）を考慮して併合した地域，ベースラインのミコフェノール酸製剤（モフェチル／ナトリウム／酸）の使用，SSc の病型，ATA の状態，患者集団（IPF，SSc-ILD）であった。各エンドポイントでモデルの適格性評価に基づき，有意な共変量を組み込んだ後に final model を構築した。

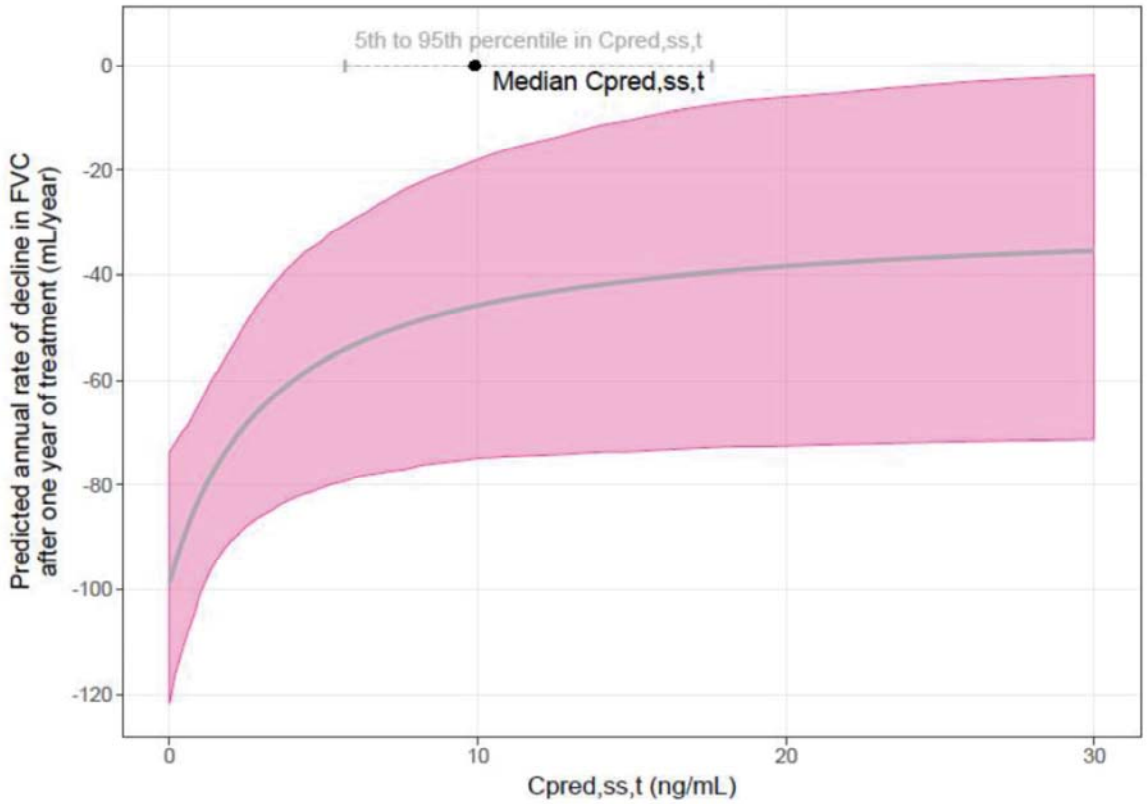
結果：

SSc-ILD 患者の Exposure-FVC の final model は，線形の疾患進行モデルを基本として，ニンテダニブの曝露量の disease modifying effect の FVC 年間減少率への影響を E_{max} model により記述するモデルであった。EC_{50} 及び E_{max} の推定は容認できる精度ではなかったため（1 用量群のみでの解析），EC_{50} は過去の IPF 患者での FVC モデルの推定値に固定した（3.28 ng/mL，ニンテダニブの抗線維症活性に基づき同様の Exposure-Response 関係を仮定）。IIV 項は，ベースライン FVC 及び FVC の自然減少率（プラセボ患者の FVC 減少率）に組み込んだ。ベースライン FVC に対する共変量として，年齢，性別及び身長を事前に特定した共変量として組み込んだ。FVC モデルでは追加の有意な共変量は認められなかった。

構築したモデルでは，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（-98.6 mL/year［95%CI : -124.5～-72.7］）。また，推定精度には問題があるものの E_{max} は加齢による自然減少と同じ程度の値であった（-28.5 mL/year［95%CI : -71.2～14.2］）。FVC モデルの final model のモデル診断により，プラセボ及びニンテダニブの両投与群のデータについて十分な予測性能が示された。FVC モデルの final model に基づく Exposure-FVC 年間減少率のシミ

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

ュレーション（図 2.3.2: 1）により，臨床用量である 150 mg 1 日 2 回投与後の血漿中曝露量は有効性のエンドポイントの最大効果（E_{max}）のプラトー付近を示す範囲であることが示された。



実線は FVC モデルの final model でのパラメータ推定値を用いた場合の $C_{pred,ss,t}$ に対する 1 年間投与後の FVC 年間変化率の推移を示し，図内の網掛け領域は 1000 SIR replicates に基づく 95% CI を表す
黒色の丸は 1199.214 試験で 150 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者での $C_{pred,ss,t}$ の中央値，灰色の破線は $C_{pred,ss,t}$ の観測値の 5 及び 95 パーセンタイルを示す。
CI：信頼区間，$C_{pred,ss,t}$：個別のニンテダニブトラフ濃度の予測値，SIR：sampling importance resampling，FVC：努力肺活量

図 2.3.2: 1　FVC モデルの final model を用いた $C_{pred,ss,t}$ に対する 1 年間投与後の FVC 年間変化率の予測値

プラセボ群に比べてニンテダニブ投与群において，投与初期での脱落率が若干高かったものの，FVC モデルのモデリング診断で drop-out model の必要性は示されなかったことから，組み込まかった。

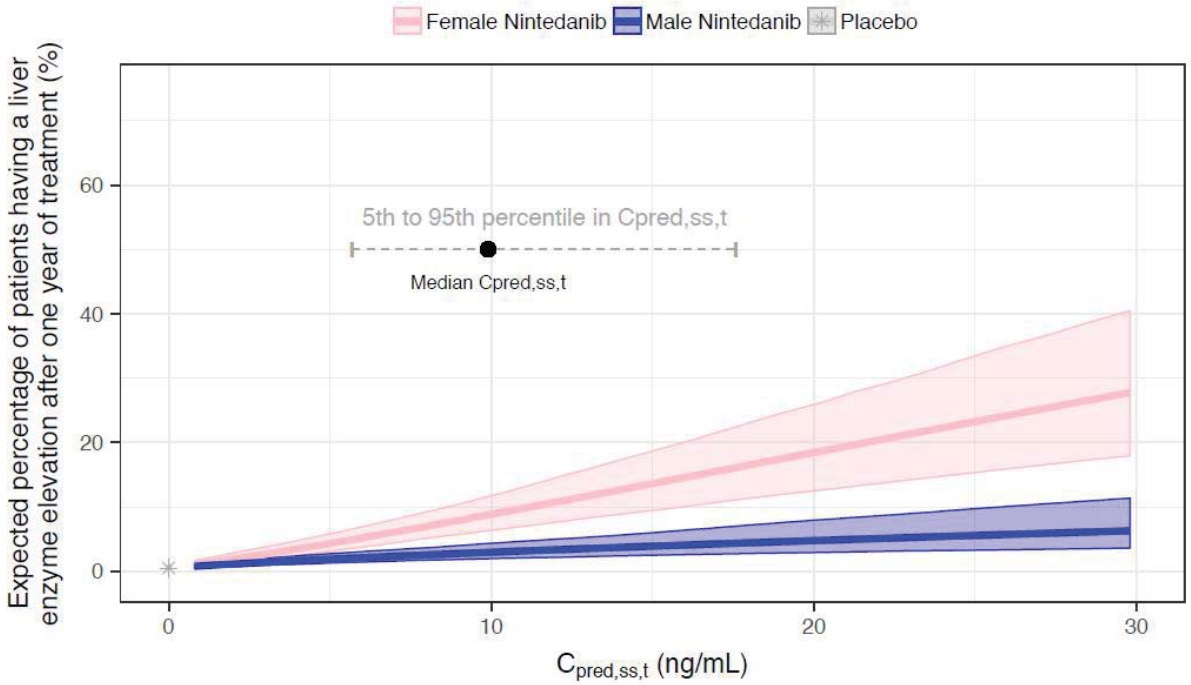
肝酵素上昇モデルに関しては，IPF 患者と SSc-ILD 患者を統合したデータに基づき，ニンテダニブの曝露量と ALT 又は AST 上昇（3×ULN 以上の上昇）との間に正の相関が確認された（IPF データのみでの解析で既に得られている知見と同様）。

肝酵素上昇モデルの final model は，ハザードの対数値に対して薬剤の影響を対数線形モデルで組み込んだ parametric time-to-first safety event model に基づき構築された。曝露量に加えて，性別が

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

ALT 又は AST 上昇発現のリスクに影響する有意な共変量と確認された（IPF 患者での過去のモデルと一致）。このほかには，有意な共変量は確認されなかった。IPF 患者集団と SSc-ILD 患者集団との間で，Exposure-AST/ALT 関係に有意な差は認められなかった。肝酵素上昇モデルの final model の予測性は，全体での Kaplan-Meier（K-M）プロットに加え，共変量の部分集団で層別化した K-M プロットでも良好であった。

肝酵素上昇モデルの final model のシミュレーション（図 2.3.2: 2）によってニンテダニブの血漿中曝露量と肝酵素上昇発現のリスクに対する性別の影響を確認した結果，女性のリスクは平均で男性の約 3 倍（1199.214 試験の 150 mg 1 日 2 回投与後の $C_{pred,ss,t}$ 中央値［9.9 ng/mL］で曝露量を調整後でハザード比の中央値が 3.0 倍［95%CI：1.8～5.1］）であった。しかし，本事象が発現すると考えられる割合の中央値は集団全体としては低く（10%未満），推定された性別の効果の精度は中等度であった（事象の数が限られるため）。



実線は final model でのパラメータ推定値を用いた場合の肝酵素上昇が発現するリスクを示し，図内の網掛け領域は 1000 SIR replicates に基づく 95% CI を表す
黒色の丸は 1199.214 試験で 150 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者での $C_{pred,ss,t}$ の中央値，灰色の破線は $C_{pred,ss,t}$ の観測値の 5 及び 95 パーセンタイルを示す
CI：信頼区間，$C_{pred,ss,t}$：個別のニンテダニブトラフ濃度の予測値，SIR：sampling importance resampling

図 2.3.2: 2　肝酵素上昇モデルの Final model に基づく $C_{pred,ss,t}$ に対する 1 年間の投与後に肝酵素上昇が発現するリスク

結論

Exposure-Efficacy 解析により有効性のエンドポイントである 52 週間の FVC 年間減少率（主要評価項目）に対して，150 mg1 日 2 回投与は有益な効果（disease modifying）を示した。ニンテダ

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

ニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の曝露量は，最大効果（E_{max}）のプラトー付近の効果を示す濃度範囲であり，この結果は，過去の IPF 患者での解析の結果に一致する。曝露量以外には，Exposure-Efficacy 関係に対して有意な共変量の影響は認められなかった。

安全性に関しては，IPF 患者と SSc-ILD 患者の両者から得られた統合データの解析により，ニンテダニブの血漿中曝露量と ALT 及び／又は AST 上昇（3×ULN 以上）との間で正の相関が確認された（IPF 患者での解析で既に得られている知見）。曝露量に加えて，性別が有意な共変量であり，女性で 3×ULN 以上の ALT 及び／又は AST 上昇が発現するリスクは平均で男性の約 3 倍（1199.214 試験の 150 mg 1 日 2 回投与後の $C_{pred,ss,t}$ 中央値で調整後）になることが示唆された。しかし，肝酵素上昇の全体での発現割合は低かった。このほかには，Exposure-Safety 関係に対して有意な共変量は認められなかった。IPF と SSc-ILD の 2 つの患者集団間に, Exposure-AST 又は ALT 関係に差は認められず，ニンテダニブ投与下で肝酵素上昇が発現するリスクは同程度と考えられる。

以上，新たに実施した SSc-ILD 患者での Exposure-Efficacy 及び SSc-ILD 及び IPF 患者での Exposure-Safety 解析での結果は，IPF 患者のみで以前に実施した解析と同様の結果であった。

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 ニンテダニブの薬物動態特性の要約

ニンテダニブの薬物動態特性を以下に簡潔に要約する（詳細な記述はオフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］の CTD 2.7.2 を参照）。

ニンテダニブは速やかに吸収され，経口投与の約 2～4 時間後に最高血漿中濃度に到達する。ニンテダニブの絶対バイオアベイラビリティは健康成人で約 5%であった。この低いバイオアベイラビリティは，トランスポーターの影響及び初回通過代謝により説明できると考えられる。ニンテダニブの食後投与の曝露は空腹時投与と比較して約 15～20%増加した。なお，ニンテダニブは食後投与が推奨されている。

ニンテダニブは最高血漿中濃度到達後，2 相性の減衰を示す。静脈内投与後に高い分布容積（V_{ss}：1050 L）が確認された。ヒト血漿中でのニンテダニブの *in vitro* での蛋白結合率は高く，結合分率は 97.8%であった。ヒト血清アルブミンに対する結合率（結合分率=97.5%）は血漿蛋白と同程度であり，ヒト α-1-酸性糖蛋白質に対する結合率は低かった（55.5%）。血液／血漿比は 0.869 である。

ニンテダニブの消失半減期は 15～23 時間であった。静脈内投与後の総血漿クリアランスは高かった（CL：1390 mL/min）。投与後 48 時間以内の未変化体の尿中排泄率は，経口投与後に投与量の約 0.05%，静脈内投与後に約 1.4%であり，腎クリアランスは 20 mL/min であった。

ニンテダニブの薬物動態の個体間変動は中等度～高度であり，個体内変動は低～中等度であった。薬物動態は時間及び用量に対して線形である。反復投与後の累積は，1 日 2 回投与後の AUC_{τ} に基づき約 1.4 倍であった。定常状態血漿中濃度は投与開始から 1 週間以内に到達した。ニンテダニブのトラフ濃度は 1 年以上にわたり安定した濃度範囲を保った。薬物動態特性は健康成人，IPF 患者及び様々な癌患者で類似していた。

健康成人男性を対象としたマスバランス試験で，ニンテダニブ経口投与後の排泄経路を検討した。総[^{14}C]放射能の尿中排泄率は投与量の 0.649%であり，総クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は低いと示された。投与後 120 時間以内の糞中排泄率は投与量の 93.4%であり総[^{14}C]放射能の主要排泄経路は糞中であることが確認された。全体の回収率は投与 4 日後にはほぼ完全と考えられた（90%以上）。

ニンテダニブの主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であり，遊離酸部分の BIBF 1202 が生じる。次いでこれがウリジン二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）酵素によりグルクロン酸抱合され，BIBF 1120 グルクロン酸抱合体となる。BIBF 1120 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体のいずれの血漿中濃度も，*in vivo* でのニンテダニブの臨床効果に意味のある寄与をしていないと考えられる。

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

肝障害の影響の評価を目的とした第 I 相単回投与試験において，C_{max} 及び AUC に基づく軽度肝障害患者（Child Pugh 分類 A）でのニンテダニブの曝露量は健康成人の 2.2 倍であった（比の 90% CI：C_{max} 1.3～3.7，AUC 1.2～3.8）。中等度肝障害患者（Child Pugh 分類 B）のニンテダニブの曝露は，健康成人と比較したとき C_{max} では 7.6 倍（90% CI 4.4～13.2），AUC では 8.7 倍（90% CI 5.7～13.1）であった。重度肝障害患者（Child Pugh 分類 C）での試験は実施していない。

NSCLC 及び IPF 患者での PPK 解析に基づくと，年齢，体重，喫煙習慣及びアジア人（部分集団により，効果の大きさが異なる）がニンテダニブの薬物動態に対して影響し，曝露量を高める患者側の要因は高年齢，低体重，アジア系人種（韓国人を除く。韓国人の曝露は白人よりわずかに低い）に加え，喫煙歴（元喫煙者及び非喫煙者）であった。共変量の影響はおおむね小さく，これらの背景を有する患者に対して事前の用量調節を設定する必要性はないと考えられた。患者集団（NSCLC，IPF），性別（体重調整済み），軽度又は中等度腎障害（クレアチニンクリアランス<60～≥30 mL/min）には，ニンテダニブの曝露量に対する影響はなかった。重度腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）でのデータは限定的であった。

1199.26 試験（腎細胞癌患者）でニンテダニブの QT 間隔に対する影響を評価した。ニンテダニブは 200 mg が 1 日 2 回投与された。ベースライン時，ニンテダニブの初回投与後及び定常状態で心電図を頻回に測定した。倫理的理由から，プラセボ群及び陽性対照群は設けなかった。心電図評価の結果, ニンテダニブ 200 mg を単回経口投与又は 1 日 2 回 15 日間反復経口投与後も, Fridericia 補正法による補正 QT 間隔（QTcF）間隔の延長は認められず，その他の心血管系に関する安全性の問題も認められなかった。

非臨床試験データにより，ニンテダニブが P-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが示された。P-gp 阻害剤ケトコナゾールとともにニンテダニブを健康成人に併用投与した後，ニンテダニブの曝露量は単独投与時と比較して増加し，AUC は約 60～70%，C_{max} は約 80%増加した。また，P-gp 誘導剤であるリファンピシンとニンテダニブを健康成人に併用投与したときにはニンテダニブの曝露量が減少し，単独投与時と比較して AUC は約 50%，C_{max} は約 60%まで減少した。

チトクローム P450（CYP）経路によるニンテダニブ代謝はわずかしかない。したがって，CYP 依存代謝の阻害又は誘導に起因する DDI の可能は低いと判断される。このことは，SSc 患者で頻繁に併用され CYP3A4 及び CYP2C9 の誘導剤［5.4-01_P03-08686］であるボセンタンとの薬物相互間作用試験（1199.239 試験）において（2.2.1 項），ニンテダニブの曝露量に対するボセンタン併用の影響が認められなかったことからも支持される。

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

3.1.1 ニンテダニブと経口避妊薬との間の薬物間相互作用の可能性

ニンテダニブと経口避妊薬 Microgynon®との薬物間相互作用に関する試験（1199.238 試験，2.2.2 項）は患者登録状況が不良であったため早期に中止された（投与を受けた患者は 2 名のみ）。例数が非常に少ないことから，この試験からニンテダニブと Microgynon®との間の薬物間相互作用に関する結論を導くことはできなかった。現在，SSc-ILD 患者を対象とした代替の試験（1199.340 試験）が進行中である。

しかしながら，ニンテダニブが経口避妊薬の代謝酵素を誘導，又はトランスポーターによる排出を誘導することで薬理作用が減少するような臨床的に意味のある薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。以下に詳細な考察を示した。

経口避妊薬の薬物相互作用の可能性

通常，臨床で使用される経口避妊薬は，エストラジオールと何らかの黄体ホルモン物質（レボノルゲストレルなど）の配合剤，若しくは黄体ホルモン物質単独の製剤である。エストラジオール，黄体ホルモン物質などの性ホルモン及びこれらの構造類似体は主として CYP 酵素によって代謝され，CYP3A4 が主な代謝酵素である［CTD 5.4-05_P90-57836］。また，エチニルエストラジオールの主要な参加代謝経路は，CYP 3A4 を介した 2-ヒドロキシル化である［CTD 5.4-02_P07-04624］。エチニルエストラジオールのこのほかの代謝経路としては，腸管内での硫酸抱合に加え，主として UGT1A1 によるグルクロン酸抱合がある［CTD 5.4-02_P07-04624，CTD 5.4-04_P14-06563，CTD 5.4-03_P14-06562］。文献中に記載された経口避妊薬に対する他の物質による薬物動態的相互作用の報告は，肝の酸化的代謝の誘導に関するものが主であり，また，黄体ホルモン物質よりもエストラジオール成分との報告が主である［CTD 5.4-02_P07-04624，CTD 5.4-04_P14-06563］。

硫酸抱合に関しては，これらの酵素が関与した薬物相互作用の実例はごく少数しかない（例えば，パラセタモールの単回投与によってエチニルエストラジオールの AUC は 22%増加したが，この増加はエチニルエストラジオールの硫酸抱合が阻害されるためである［CTD 5.4-02_P07-04624］）。現在のところ，臨床的に意味のある薬物相互作用がスルホトランスフェラーゼの誘導によって誘発されたとの報告はない。

以上のことから，経口避妊薬に含まれる成分のエストラジオール及びレボノルゲストレルの曝露を低下させる薬物動態的薬物相互作用の可能性として，CYP 酵素，UGT1A1，及びトランスポーターの誘導が考えられる。

ニンテダニブによる CYP 酵素，UGT1A1，及びトランスポーターの誘導の可能性の非臨床評価

ヒト CYP 酵素に対するニンテダニブの *in vitro* 誘導能はサンドイッチ培養した初代培養ヒト肝細胞で，濃度範囲 0.001～2 μM を用いて評価した（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）。検討したいずれの CYP 450 酵素（CYP 1A2，2B6，2C8，2C9，2C19 及び 3A4）についても，酵素活性又は mRNA 量の誘導は確認されなかった。

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

ニンテダニブによる誘導の可能性に関し，追加の *in vivo* 実験をラットで実施した。雄 Wistar 系ラットに BIBF 1120 エタンスルホン酸塩（ニンテダニブ）を BIBF 1120 として 5 及び 20 mg/kg，1 日 1 回 4 日間経口投与しても，CYP 酵素（CYP 2B，1A，3A 及び 2E1）活性に変化はないか，又はごくわずかであり，生物学的に重要なものではなかった（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）。

この結果に基づき，ニンテダニブには性ホルモンの CYP が関係する代謝の誘導能はないと考えられる。一方，UGT に対する誘導能は検討していないが，UGT 酵素の誘導は CYP 誘導と同時に起こることが多いことを考慮すると（例えば，モデル誘導剤のリファンピシンなどを参照），その可能性は低いと考えられる。

トランスポーターの誘導による薬物間相互作用に関しては，P-gp，乳癌耐性蛋白質（BCRP）のような排出トランスポーターのエチニルエストラジオールの取込みでの役割は完全に解明されてはいないが，エチニルエストラジオールは透過性が高く，速やかに吸収される物質であること（受動的膜透過性が高い）を考慮すると，これらトランスポーターの重要性は限定的と考えられる［CTD 5.4-02_P07-04624］。また，ニンテダニブは CYP 酵素を誘導しないため，例えば P-gp に対する誘導能も限定的であることが考えられる（リファンピシンなどによる CYP 及び P-gp の誘導を参照）。

3.2 対象患者集団におけるニンテダニブの薬物動態

ニンテダニブの投与を受けた SSc-ILD 患者におけるニンテダニブの薬物動態は 1199.214 試験で検討した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］。

1199.214 試験の患者でのニンテダニブのトラフ濃度を表 3.2: 1 に示し，1199.32 試験及び 1199.34 試験で得られた IPF 患者の値と比較した。

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

表 3.2: 1 SSc-ILD 患者及び IPF 患者へのニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回反復経口投与後の用量補正定常状態ニンテダニブトラフ血漿中濃度（$C_{pre,ss,norm}$）の記述統計量

Nintedanib			$C_{pre,ss,norm}$** [ng/mL/mg]				
Population	Study	Starting dose*	N	gMean	gCV%	10th percentile	90th percentile
Patients with SSc-ILD	1199.214	150 mg bid	258	0.0555	(65.4)	0.0271	0.110
Patients with IPF	1199.32	150 mg bid	250	0.0635	(72.4)	0.0286	0.148
Patients with IPF	1199.34	150 mg bid	274	0.0687	(71.3)	0.0311	0.150

* 患者は 150 mg 1 日 2 回投与の用量で開始し，忍容性に基づき 100 mg 1 日 2 回への減量が可能であった。
** $C_{pre,ss,norm}$ は，各回の薬物動態評価来院時に服用されていた用量で補正し，収集されたすべての薬物動態評価来院（該当する場合）の gMean を求めることにより算出した。

図 3.2: 1 では，各臨床試験のトラフ血漿中濃度を比較した。SSc-ILD 患者でのニンテダニブの曝露量は，IPF 患者と同程度であった。

1199.214 試験の部分集団解析（表 2.1.1: 1）により，SSc-ILD 患者においてはアジア人（日本人，中国人，インド人を含む），高齢（年齢 65 歳以上），低体重（65 kg 以下）及び女性でニンテダニブ曝露が相対的に高く，その傾向は過去の NSCLC 患者及び IPF 患者の PPK 解析（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）での共変量の影響で認められている結果と同様であった。

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

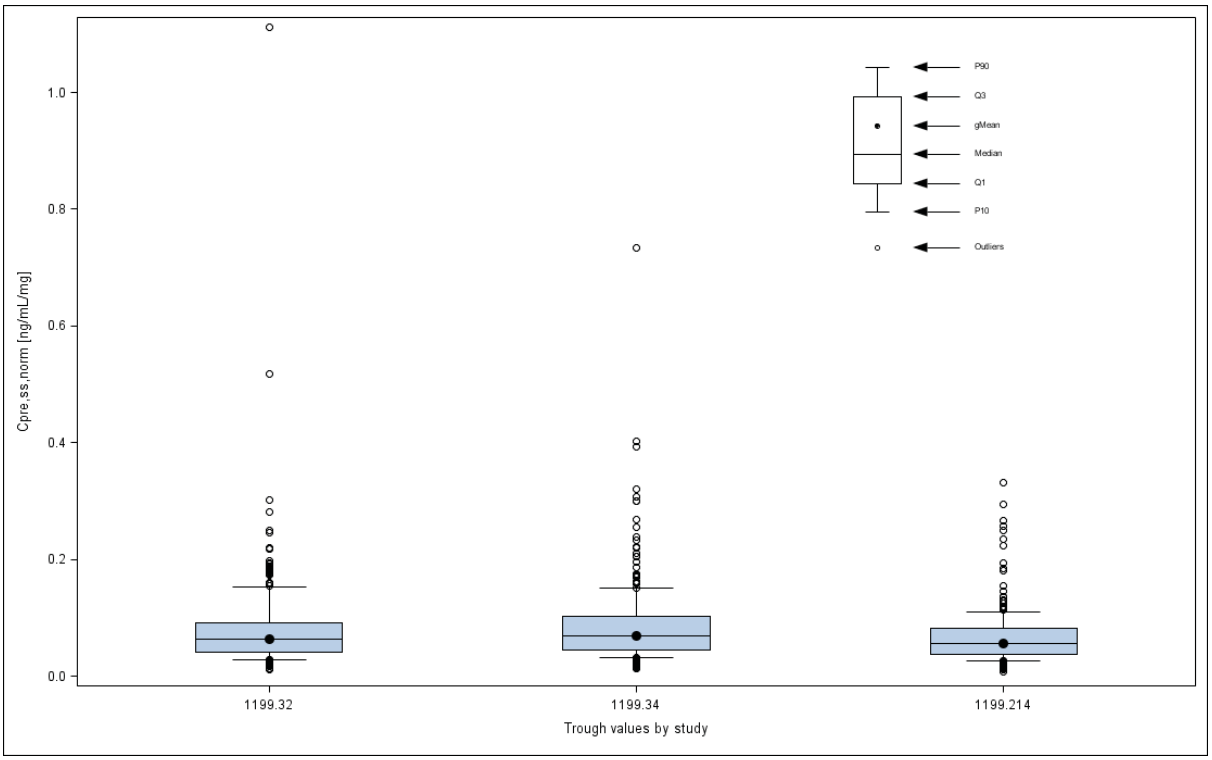


図 3.2: 1　　SSc-ILD 患者及び IPF 患者へのニンテダニブ 1 日 2 回反復経口投与後のニンテダニブの用量補正定常状態トラフ血漿中濃度（$C_{pre,ss,norm}$）を比較する箱ひげ図

3.3　　SSc-ILD 患者及び IPF 患者における Exposure-Response 解析

1199.30，1199.32 及び 1199.34 試験の IPF 患者，並びに 1199.214 試験の SSc-ILD 患者のデータを用いて，ニンテダニブの Exposure-Response 解析を実施した。

IPF 患者では, 有効性のエンドポイントである FVC 年間減少率について Exposure-Response モデルを構築した。有効性評価項目である FVC 年間減少率の Exposure-Response の final model は，ニンテダニブの影響が Disease modifying effect として示される Emax model を用いた線形の疾患進行モデルであった。モデル構築には，種々のニンテダニブ用量（1 日 1 回投与をモデル作成から除外した，50 mg 1 日 2 回投与，100 mg 1 日 2 回投与及び 150 mg 1 日 2 回投与）のデータを用いた。その結果，150 mg 1 日 2 回投与群の血漿中濃度（ニンテダニブの投与前血漿中濃度の中央値は約 10 ng/mL）は最大効果（E_{max}）のプラトー付近を示す濃度であることが示された（EC_{80} は 10～13 ng/mL）。IPF 患者の 150 mg 群のみでも，FVC の減少率と曝露量との間にわずかな正の相関が認められた。IPF 患者では，疾患の自然進行又は薬物に依存する治療効果に影響を及ぼす明らかな共変量の効果は認められなかった。

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

IPF 患者から作成した Exposure-response モデルを SSc-ILD 患者に適応した結果，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（SSc-ILD 患者：-98.6 mL/year［95%CI：-124.5～-72.7］），IPF 患者：-224 mL/year［95%CI：-251～-200］）。これは，199.214 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。IPF 患者と同様，SSc-ILD 患者でもニンテダニブの曝露量が Disease Modifying effect として FVC 年間減少率に影響することが示された。一方で，推定精度には問題があるものの E_{max} の推定から FVC 年間減少率は加齢による自然減少と同程度の値であった（E_{max} での FVC 年間減少率は SSc-ILD 患者：-28.5 mL/year［95%CI：-71.2～14.2］，IPF 患者：-71.9 mL/year［95%CI：-112～-1.30］であった）。解析対象例数が少ないこと，解析データに含まれているのは 150 mg 1 日 2 回の 1 用量群であること，実際の FVC 年間減少率が低かったことから，SSc-ILD 患者のみの EC_{50} を推定することはできなかった。そのため，SSc-ILD 患者のみの EC_{50} を過去の IPF 患者での FVC モデルの推定値（3.28 ng/mL）に固定した（ニンテダニブの抗線維症活性に基づき IPF 患者と同様の Exposure-Response 関係を仮定）。その結果，Exposure-Response モデルは Dose-Response モデルと同様にデータを記述することができた。

安全性に関しては，IPF 患者と SSc-ILD 患者の両者から得られた統合データの解析により，ニンテダニブの血漿中曝露量と ALT 及び／又は AST 上昇（3×ULN 以上）との間に正の相関が確認された（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，女性患者で ALT 及び／又は AST 上昇（3×ULN 以上）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，肝酵素上昇の全体での実際の発現割合は低かった。IPF 患者集団と SSc-ILD 患者集団との間に Exposure-AST/ALT 関係の違いは認められなかった。

下痢に関しては，過去の IPF 患者集団で，下痢発現のリスクの予測因子としてニンテダニブの血漿中曝露量より実投与量が適していることが示されていることから，曝露量よりも局所的な腸管内濃度が重要と考えられる。

以上，SSc-ILD 患者での Exposure-Efficacy 及び Exposure-Safety 関係（有効性：52 週間の FVC 年間減少率，安全性：肝酵素上昇）は，IPF 患者での関係と同様と考えられた。

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 回投与後の曝露量は，最大効果（E_{max}）のプラトー付近を示す濃度であり，Exposure-Safety 関係も IPF 患者と同様であると考えられた。

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

4. 特別な試験

該当せず。

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

5. 付録

5.1 本文中には含めないが，引用する表

該当せず。

5.2 本文中には含めないが，引用する図

該当せず。

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 100 mg，150 mg
文書名：	2.7.3 臨床的有効性
文書作成日：	14 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 5
1. 背景および概観 6
1.1 臨床開発プログラムのデザイン 6
1.2 有効性評価項目 7
1.2.1 主要評価項目：努力肺活量（FVC） 7
1.2.2 重要な副次評価項目 8
1.2.2.1 mRSS 8
1.2.2.2 SGRQ 総スコア 8
1.2.3 その他の副次評価項目 8
1.2.3.1 CRISS 指標スコア 9
1.2.3.2 %DL_{CO} 9
1.2.3.3 手指潰瘍総数 10
1.2.3.4 HAQ-DI スコア 10
1.2.3.5 FACIT 呼吸困難スコア 10
1.2.4 その他の有効性評価項目 11
1.3 解析方法 11
1.4 患者集団の特性 14
2. 個々の試験結果の要約 18
2.1 試験対象集団 18
2.1.1 患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱 18
2.1.1.1 患者の内訳 18
2.1.1.2 解析対象集団 21
2.1.1.3 治験実施計画書からの逸脱 21
2.1.2 人口統計学的及びその他の特性 22
2.1.2.1 人口統計学的特性 22
2.1.2.2 疾患の特性 23
2.1.2.3 有効性評価項目のベースライン特性 24
2.1.2.4 病歴及び併発疾患 25
2.1.2.5 併用薬剤 25
2.1.2.6 部分集団における人口統計学的及びベースライン特性 25
2.1.3 治験薬への曝露及び服薬遵守状況 26
2.2 有効性の結果 26
2.2.1 主要評価項目 26
2.2.1.1 52 週間の FVC 年間減少率 26
2.2.2 重要な副次評価項目 31
2.2.2.1 mRSS のベースラインからの変化量 31

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

2.2.2.2 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 34
2.2.3 その他の副次評価項目 35
2.2.3.1 52 週間の%FVC 年間減少率 35
2.2.3.2 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの変化量 36
2.2.3.3 52 週時における mRSS のベースラインからの相対変化率（%） 37
2.2.3.4 死亡に至るまでの期間 38
2.2.3.5 52 週時における CRISS 指標スコア 39
2.2.3.6 52 週時における%DL_{CO}のベースラインからの変化量 39
2.2.3.7 52 週時における手指潰瘍総数のベースラインからの変化量 40
2.2.3.8 52 週時における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量 41
2.2.3.9 52 週時における FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量 41
2.2.4 その他の有効性評価項目 42
2.2.4.1 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの相対減少率及び%FVC のベースラインからの減少量が 5%又は 10%を超える患者の割合 42
2.2.4.2 52 週時における 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の割合 43
2.3 日本人集団における結果 44
2.3.1 試験対象集団（日本人集団） 44
2.3.1.1 患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱（日本人集団） 44
2.3.1.2 人口統計学的及びベースライン特性（日本人集団） 46
2.3.2 有効性の結果（日本人集団） 49
2.3.2.1 主要評価項目の結果（日本人集団） 49
2.3.2.2 重要な副次評価項目の結果（日本人集団） 51
2.3.2.2.1 mRSS のベースラインからの変化量 51
2.3.2.2.2 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 52
2.3.2.3 その他の副次評価項目の結果（日本人集団） 53
2.3.2.3.1 52 週間の%FVC の年間減少率 53
2.3.2.3.2 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの変化量 54
2.3.2.3.3 52 週時における mRSS のベースラインからの相対変化率（%） 54
2.3.2.3.4 死亡に至るまでの期間 55
2.3.2.3.5 52 週時における CRISS 指標スコア 55
2.3.2.3.6 52 週時における%DL_{CO}のベースラインからの変化量 56
2.3.2.3.7 52 週時における手指潰瘍総数のベースラインからの変化量 57
2.3.2.3.8 52 週時における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量 57
2.3.2.3.9 52 週時における FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量 58
2.3.2.4 その他の有効性評価項目（日本人集団） 59
2.3.2.4.1 52 週時における「FVC（mL）のベースラインからの相対減少率」及び「%FVC のベースラインからの減少量」が 5%又は 10%を超える患者の割合 59

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

2.3.2.4.2 52 週時における 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の割合.....60

3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....61

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....62

5. 効果の持続，耐薬性.....63

6. 付録.....65

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

略号一覧表

AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATA	Anti-topoisomerase	抗トポイソメラーゼ I 抗体
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
bid	Twice daily	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRISS	Combined Response Index in Systemic Sclerosis	全身性強皮症の複合反応指数
DL_{CO}	Carbon monoxide diffusing capacity	一酸化炭素拡散能力
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
EULAR	European League against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	-
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second	努力性肺活量 1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index	-
HRCT	High Resolution Computer Tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation	造血幹細胞移植
ICH	International Council for Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
MMRM	Mixed model repeated measures	混合モデル反復測定
mRSS	Modified Rodnan Skin Score	-
OR	Odds ratio	オッズ比
%FVC	FVC % predicted	-
$\%DL_{CO}$	DL_{CO} % predicted	-
PFT	Pulmonary Function Test	呼吸機能検査
PRO	Patient-reported outcomes	患者報告アウトカム
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System’s	患者自身が評価する指標の測定情報システム
REML	Restricted maximum likelihood	制限付き最尤法
SGRQ	Saint George’s Respiratory Questionnaire	St. George's Respiratory Questionnaire（呼吸器関連質問票）
SHAQ	Scleroderma Health Assessment Questionnaire	-
SSc	Systemic Sclerosis	全身性強皮症
SSc-ILD	Systemic sclerosis-interstitial lung disease	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
TS	Treated set	1 回以上治験薬を服薬した集団
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VAS	Visual Analogue Scale	視覚アナログ尺度

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

1. 背景および概観

1.1 臨床開発プログラムのデザイン

全身性強皮症（SSc）に伴う間質性肺疾患（ILD）におけるニンテダニブの有効性は，第 III 相国際共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較試験（1199.214 試験）で評価した。本試験は，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）を有する患者を対象として，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした試験であり，日本を含む世界 32 カ国で計 580 名がニンテダニブ 150 mg 又はプラセボのいずれかに 1 : 1 でランダム化割付けされた。ランダム化割付けは抗トポイソメラーゼ I 抗体（ATA）の状態（陽性又は陰性）により層別され，有効性及び安全性の主要評価は投与 52 週時に行った。各患者は，盲検下で最長 100 週まで治験薬の投与を継続することとし，最後の患者の投与期間が 52 週に到達した時点ですべての患者が治験薬の投与を終了した。投与 52 週以降のデータは有効性及び安全性の補足解析に使用した。

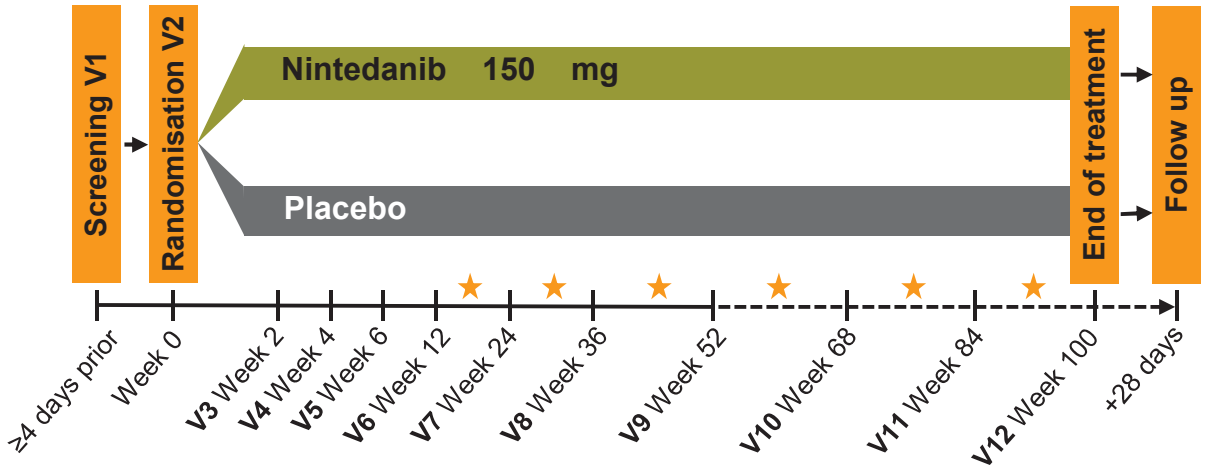
1199.214 試験の概要を表 1.1: 1 に，試験デザインを図 1.1: 1 に示した。有効性の評価対象例数は計 576 名であった。本試験はヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し，医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準（ICH GCP）及び参加各国の規制要件に従って実施した。

表 1.1: 1 有効性を評価した試験

試験番号（実施地域）	試験デザイン	対象	投与群	患者数（TS）	投与期間	有効性主要評価項目	試験期間（進行状況）	添付資料番号 資料の区分
1199.214 SENSCIS® （日本を含む国際共同，計 32 カ国）	第 III 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）	ニンテダニブ群（150 mg bid，経口，100 mg bid に減量可）	288	52 週間（主要評価項目） 最長 100 週間まで延長	52 週間の FVC（mL）年間減少率	2015 年 11 月～2018 年 11 月（完了）	CTD 5.3.5.1-01 評価
			プラセボ群（bid，経口）	288				

TS：1 回以上治験薬を服薬した集団，FVC：努力肺活量，bid：1 日 2 回
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.2: 1

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



治療期間は 52 週以上，最長 100 週であった。
V：Visit（来院日）
アスタリスクは，各来院日の中間時点で補足的な臨床検査を実施したことを示す。必ずしも治験実施医療機関で実施する必要はないこととした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 9.1: 1

図 1.1: 1　　1199.214 試験の試験デザイン

1199.214 試験には計 71 名の日本人患者がランダム化割付けされ，70 例が有効性評価対象となった。日本人集団の解析結果は，2.3 項にまとめて示した。

1.2　有効性評価項目

1199.214 試験の有効性評価項目について，以下に説明する。

1.2.1　主要評価項目：努力肺活量（FVC）

1199.214 試験の主要評価項目は，52 週間の努力肺活量（FVC［mL］）の年間減少率であった。

FVC の測定は，試験参加施設に同一の肺機能検査機器を提供し，2005 年度米国胸部学会（ATS）／欧州呼吸器学会（ERS）ガイドライン［P05-12782］に従って実施した。記録された肺活量測定結果は，2005 年度 ATS/ERS ガイドラインに従って，中央判定された。

肺活量測定は，ベースライン（Visit 2）の測定時刻を基準として 1 日のほぼ同じ時刻（測定時刻の差は最大でも± 90 分以内）に座位で実施した。

患者は検査前の少なくとも 12 時間は激しい運動を控えることとし，来院日には喫煙を控え，肺活量測定前 30 分間は禁煙とした。また，寒気，受動喫煙，粉塵，強い臭気（香水など）がある場所を避けるように指導した。さらに，気管支拡張剤を用いた治療を受けている場合，肺活量測定の前に，長時間作用型気管支拡張剤は 24 時間，短時間作用型気管支拡張剤は 8 時間のウォッシュアウト期間を設定した。

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

1.2.2 重要な副次評価項目

1199.214 試験では，2 つの重要な副次評価項目を設定した。各評価項目の詳細は，1.2.2.1 項及び 1.2.2.2 項に記載した。

1. 52 週時における Modified Rodnan Skin Score（mRSS）のベースラインからの変化量
2. 52 週時における Saint George's Respiratory Questionnaire（SGRQ，呼吸器関連質問票）総スコアのベースラインからの変化量

1.2.2.1 mRSS

mRSS は，臨床的触診により皮膚の硬化を 0～3 のスコアで評価する方法であり，「0」は正常な皮膚，「1」は軽度の硬化，「2」は中等度の硬化，「3」は皮膚をつまめない高度の硬化，とした。触診による評価は，顔，前胸部，腹部，両手指，両前腕，両上腕，両大腿，両下腿，両手及び両足の甲からなる 17 の身体部位のそれぞれの表面について実施され，各スコアを合計したものを mRSS の合計スコアとした［CTD 5.4-38_R15-1205］。mRSS の合計スコアは，0（硬化なし）～51（17 カ所すべてで高度の硬化）の範囲であり，スコアが大きいほど皮膚の硬化が進行していることを示す。

mRSS について，評価者間及び評価者内の評価の変動を最小とするために，mRSS の評価を行う医師は，本治験の開始前に実際の SSc 患者で評価を行う実地研修に参加し，評価者の変更をできるだけ制限する措置をとった。

1.2.2.2 SGRQ 総スコア

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り，「症状」，「活動」，「影響」の 3 つのドメインを網羅する 2 部構成となっている。「症状」のドメインは，呼吸器症状の作用，頻度，及び重症度を評価し，「活動」のドメインは，息切れを生じさせる活動や息切れにより制限される活動を評価し，「影響」のドメインは気道障害に起因する社会生活機能の障害や精神的な混乱に関する様々な側面を評価する。SGRQ のスコアは，全般的な健康状態への疾患の影響を表すものであり，0（障害なし）～100（最悪の状態） の範囲で，スコアが大きいほど健康状態が悪いことを示す。SGRQ 総スコアの算出は，SGRQ マニュアル［R12-2870］に従って行った。

1.2.3 その他の副次評価項目

1199.214 試験では，その他に 9 つの副次評価項目を設定した。

- 52 週間の FVC % predicted（%FVC）の年間減少率
- 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの変化量
- 52 週時における mRSS のベースラインからの相対変化率（%）
- 死亡に至るまでの期間
- 52 週時における Combined Response Index in Systemic Sclerosis（CRISS, SSc の複合反応指数）指標スコア

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

- 52 週時における一酸化炭素拡散能力（DL_{CO}）% predicted（以下，%DL_{CO}）のベースラインからの変化量
- 52 週時における手指潰瘍総数のベースラインからの変化量
- 52 週時における Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量
- 52 週時における 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

上記のうち，CRISS 指標スコア，%DL_{CO}，手指潰瘍総数，HAQ-DI スコア，FACIT 呼吸困難スコアについて，以下に詳細を記載した。

1.2.3.1 CRISS 指標スコア

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る。52 週間の治療期間中に，新たな強皮症の腎クリーゼを発現した場合，間質性肺疾患の顕著な悪化がみられた場合，若しくは新たな左心室不全又は治療を必要とする肺動脈高血圧が発現した場合，患者は改善しなかったとみなした。これらのいずれにも該当しない場合，CRISS 指標スコアは，mRSS，%FVC，HAQ-DI（1.2.3.4 項），患者による全体的な健康状態の全般的印象の VAS（下記参照），並びに医師による患者の全体的な健康状態の全般的印象の VAS（下記参照）のベースラインからの変化量に基づいて算出された［R15-1207］。

患者及び医師による健康状態の全般的印象の視覚アナログ尺度（VAS）

患者及び医師による健康状態の全般的印象の VAS は，約 10 cm（100 mm）の長さの水平線の左端に「極めて調子が悪い」，右端に「極めて良い」と記載された尺度であり，回答者は，その水平線上の，健康状態の程度を最もよく表す地点に垂直に線を引いた［R15-2010］。VAS の評価は，最近 1 週間の全体的な健康状態について，患者自身及び治験担当医師がそれぞれ，印刷された紙の上に記載することにより行った。治験担当医師による評価は，来院時に実施する他のすべての項目の評価を終えた後に行うこととした。スコアは，定規を用いて回答者が引いた垂直線までの距離及び全体の距離を計測することにより求めた。

1.2.3.2 %DL_{CO}

DL_{CO} の測定は，各治験実施医療機関の DL_{CO} 装置を使用し，すべての測定を同一の DL_{CO} 装置（施設に複数の装置がある場合など）で実施した。DL_{CO} 測定に関する ATS/ERS ガイドライン［R06-2002］に従い，1 回呼吸の DL_{CO} を測定した。

DL_{CO} 値は，直近のヘモグロビン値で調整した。正常予測値については，DL_{CO} 測定の方法により異なる予測式を使用するため，治験実施医療機関ごとに使用した予測式が異なっていた可能性がある。しかし，いずれの場合でも， DL_{CO} 測定に関する ATS/ERS ガイドライン［R06-2002］を遵守して，測定方法に合った予測式を使用することとした。DL_{CO} の評価は，必ず FVC の評価後

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

に実施し, また, 必ず 1 日のほぼ同じ時刻に, すなわちベースライン時の検査開始時刻との差が± 90 分以内となる時刻に開始することとした。

1.2.3.3 手指潰瘍総数

手指潰瘍総数は，新しい手指潰瘍の数とそれ以前の評価時点で確認された手指潰瘍の数を合計した数と定義し，各評価時点で症例報告書（CRF）に記録された 10 本の手指の潰瘍の有無に基づいて求めた。変化量は，各評価時点の潰瘍のある手指の数からベースラインの潰瘍のある手指の数を差し引いて算出した。

手指潰瘍は，被覆上皮及び皮膚組織の一部の連続性が離断された領域と定義した。痂皮により覆われており，創面切除が行われていない場合，被覆上皮及び皮膚組織の一部の連続性が離断されている潰瘍が存在するかどうかの判断は，治験担当医師の臨床的判断によるものとした。近位指骨間関節の遠位側にあり，血管由来の手指潰瘍のみを評価することとした。

1.2.3.4 HAQ-DI スコア

HAQ は，SSc を含むリウマチ性疾患の患者において高い頻度で使用されてきた質問票であり，「衣服の着脱と身支度」，「起立」，「食事」，「歩行」，「衛生」，「とどく距離」，「握力」，及び「家事や雑用」からなる 8 カテゴリー，20 項目の質問により，日常生活の機能／活動を評価する［CTD 5.4-10_P14-16916，CTD 5.4-31_R14-5058］。

各カテゴリーは，2 つ以上のサブカテゴリーの質問で構成された。各カテゴリー内で，患者は特定の項目を実施する際の困難の程度を報告する。「何の困難もなくできる」から「まったくできない」まで 4 つの回答の選択肢があり，それぞれ 0 点から 3 点と評点された。各カテゴリーのスコアは，サブカテゴリーの質問に対するスコアの最大値とし，HAQ-DI スコアは，全カテゴリーのスコアの平均値として算出された。つまり, HAQ-DI スコアは, 0～3 の範囲で 25 通り（0.0125, 0.250，0.375…..，3）の可能性があり，スコアが高いほど状態が悪いことを示す。

1.2.3.5 FACIT 呼吸困難スコア

FACIT 呼吸困難の質問票は，National Institutes of Health の患者報告アウトカム（PRO）の測定情報システム（PROMIS）のデータベース［CTD 5.4-21_R11-1366］を用いて開発された質問票である。この質問票は，元来は慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者を対象に開発されたものであり，10 項目の日常生活活動における息切れと，その影響を評価するものであった。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］。

患者は，10 項目の日常生活活動における息切れを評価して，4 つの選択肢（息切れはしなかった，軽く息切れがした，中程度の息切れがした，ひどく息切れがした）の中から最もよくあてはまる回答を丸で囲むように指示された。これらの回答はそれぞれ 0～3 のスコアに対応するものとし，「各項目のスコアの合計×10／回答が得られた項目数」を FACIT 呼吸困難の生データとした。

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

この生データ（0～30 の範囲）を，FACIT Dyspnoea Scale Short Form Scoring Guideline［R16-0894］の換算表を用いてスコア換算した。

1.2.4 その他の有効性評価項目

1199.214 試験では，さらに以下の 13 個の評価項目をその他の有効性評価項目として設定した。本「臨床的有効性の概要」では，これらのうち FVC 及び mRSS に関するその他の評価項目の結果を記述した。その他の結果は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］を参照。

FVC 及び mRSS に関するその他の有効性評価項目

- 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの相対減少率が 5%を超える患者の割合
- 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの相対減少率が 10%を超える患者の割合
- 52 週時における%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
- 52 週時における%FVC のベースラインからの減少量が 10%を超える患者の割合
- 52 週時における 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の割合

FVC 及び mRSS 以外のその他の有効性評価項目

- 52 週時における安静時の酸素飽和度（［SpO_2［%］）のベースラインからの変化量
- 52 週時における Scleroderma Health Assessment Questionnaire（SHAQ）ドメインスコア（個々の視覚的アナログ尺度［VAS］スコア）のベースラインからの変化量
- 52 週時における FACIT 機能上の制限スコアのベースラインからの変化量
- 52 週時における SGRQ ドメインスコアのベースラインからの変化量
- 52 週時における EQ-5D-5L VAS スコアのベースラインからの変化量
- 52 週時における患者による全般的 VAS スコアのベースラインからの変化量.
- 52 週時における医師による全般的 VAS スコアのベースラインからの変化量
- 52 週時における疾患進行が生じた患者の割合。疾患進行とは, 以下のいずれかと定義した。
  - %FVC のベースラインからの減少量が 10%を超えた場合
  - mRSS のベースラインからの相対変化率が 25%を超えており，ベースラインからの変化量が 5 ポイントを超えている場合
  - 死亡

1.3 解析方法

仮説検定

第 1 種の過誤確率を保持するため，主要評価項目及び重要な副次評価項目は階層検定手順を用いて解析した。主要目的は，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与のプラセボに対する優越性を検証することであった。各ステップは，それ以前のステップすべてが成功の場合のみ検証的であるとみなした。前ステップのいずれかが成功しなかった場合（帰無仮説が棄却されなかった場合）に

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

は，この手順を終了し，そのときの評価項目（及びその後の評価項目）の解析は記述的なものとみなした。この手順は主要評価項目から開始し，最初に FVC の年間減少率の統計学的有意差検定を行った。FVC に関してニンテダニブを支持する統計学的有意性が証明された場合にのみ，重要な副次評価項目に進むこととし，mRSS のベースラインからの変化量，続いて SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量について検定する計画とした。階層検定手順に関する詳細な情報は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.7.1.2］に示した。

主要評価項目の解析

主要評価項目は，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（陽性又は陰性）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。主要評価項目の解析と同様の解析を，治験期間全体（最長 100 週まで）で収集したすべてのデータについても実施した。

副次評価項目の解析（重要な副次評価項目を含む）

%FVC の年間減少率については，主要評価項目と同じ方法で解析した。その他の副次評価項目（重要な副次評価項目を含む）の連続変数のベースラインからの変化量は，CRISS 評価指標を除き，REML に基づく混合モデル反復測定（MMRM）法を用いて解析した。重要な副次評価項目の解析では，投与群，ATA の状態，来院，及び投与群×来院の交互作用をカテゴリカル変数の固定効果として含め，ベースライン×来院の交互作用を連続変数の固定効果として含めた。患者内の分散共分散構造は無構造を用いた。死亡に至るまでの期間に関する解析には，ATA の状態で層別した Cox 比例ハザードモデルを使用した。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。副次評価項目（重要な副次評価項目を除く）に提示する p 値は名目上の値とみなし，多重性の調整は行わなかった。

その他の有効性評価項目の解析

その他の有効性評価項目はすべて，記述的に集計し，原則として探索的な評価項目とみなした。患者割合を表すカテゴリー評価項目については，ATA の状態で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて各患者割合の Wilson 95%信頼区間（CI）及び名目上の p 値を計算した。

データの取扱い

52 週時の解析において，治験薬の投与中止後に収集したデータを含む利用可能なすべてのデータを使用した（図 1.3: 1）。主要評価項目及び重要な副次評価項目に使用した統計モデルでは，データが missing at random であることを想定して，欠測データを許容した。様々な仮定を用いた感度分析を実施し，データの取扱い及び解析モデルが主要解析の結果に影響を及ぼす可能性につい

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

て検討した。すべて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 9.7.1.3.1］に記載した。その他すべての連続変数の副次評価項目の解析では，欠測データの補完は行わなかった。死亡に至るまでの期間に関する解析では，統計解析計画書に詳述された打ち切りの規定を用いて，欠測データ又は不完全データを処理した。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）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 11.1.5］。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［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.8.3］。

患者は予定された投与群，すなわち，対話型応答システム（IRT）によるランダム化割付けで割り当てられた投与群で解析した。原則として，最初の治験薬服用より前の最後の評価結果又は測定値をベースライン値として使用した。

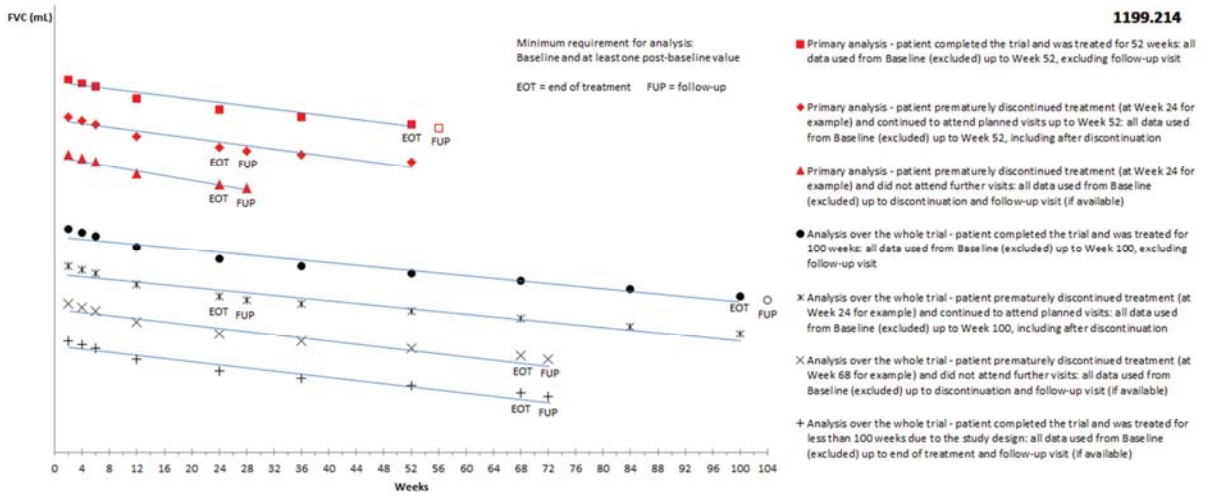


図 1.3: 1　　1199.214 試験の FVC の年間減少率の解析に用いたデータ

解析対象集団

有効性評価項目に関する重要な解析対象集団は，treated set（TS，1 回以上治験薬を服薬した集団）であった。その他に，以下に示すように，screened set 及び randomised set を規定した。

- Screened set：screened set は，同意書に署名し，Visit 1 を実施したすべての患者から構成される。
- Randomised set：randomised set は，治療を受けたかどうかに関係なく，投与群にランダム化割付けされたすべての患者から構成される。
- Treated set（TS）：TS は，投与群にランダム割付けされ，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた患者から構成される。有効性解析は TS を用いて実施した。

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

部分集団解析

主要評価項目及び重要な副次評価項目に関して，部分集団の各カテゴリー内に含まれる患者数が両群で 20 名を超える部分集団について，選択した有効性解析を実施した。統計解析計画書では，有効性に関する以下の部分集団解析を規定していた。

- ATA 状態（陽性／陰性）
- 性別（男性／女性）
- 年齢（65 歳未満／65 歳以上）
- 人種（白人／アジア人／黒人又はアフリカ系アメリカ人）
- 地域（アジア／欧州／カナダ及び米国／その他の地域）
- ベースライン時のミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム使用（あり／なし）
- SSc の病型（びまん皮膚硬化型 SSc 又は限局皮膚硬化型 SSc）

主要評価項目の部分集団解析では，傾きに対する治療効果の部分集団間の不均質性について検定した。すなわち，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考慮した主要解析に関する統計解析モデルに基づいて，ランダムな傾き及び切片の混合モデルを当てはめた。適切な Contrast による CONTRAST ステートメントを用いて，すべての部分集団間の不均質性に関する F 検定を 52 週時に実施した。p 値が名目上有意であるとみなす水準は 5%とした。

MMRM モデルを用いた重要な副次評価項目の部分集団解析では，主要評価項目と類似した方法を用いた。すなわち，投与群×来院を投与群×部分集団×来院で置き換えたことを除いて，主要解析とすべて同じモデル項を含めた単一の MMRM モデルを当てはめた。

統計解析に関する追加情報は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.7.1.3］に示した。

日本人集団における解析

日本人における有効性を検討するため，日本の治験実施施設で登録され，人種が「アジア人」である患者を日本人集団として解析を行った。人種のデータは，症例報告書で 5 つのカテゴリー（1. アメリカ先住民／アラスカ先住民，2. アジア人，3. 黒人／アフリカ系アメリカ人，4. ハワイ先住民／その他の太平洋諸島住民，5. 白人）から複数選択を可として収集された。日本の治験実施施設で登録され，人種が「アジア人」でない患者は日本人集団からは除外した。日本の治験実施施設で登録され，「アジア人」に加えて他の人種も複数選択された患者は，「アジア人」として考慮し，日本人集団からは除外しないこととした。

1.4 患者集団の特性

1199.214 試験に組み入れられた患者は，2013 年の ACR/欧州リウマチ学会（EULAR）の基準［CTD 5.4-28_R14-5055］及び 12 カ月以内に撮影した胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）により SSc-ILD と診断された患者とした。以下のすべての選択基準を満たしていない患者，若しくは除外基準のいずれかに抵触した患者は治験参加不適格とした。

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

選択基準

1. 治験及び治験に関連した手順を実施する前に，ICH-GCP ガイドライン及び各国の規制に基づいた文書による同意が得られている。
2. 同意書への署名時点で年齢 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。）
3. 2013 年 ACR/EULAR 基準を満たす SSc の患者
4. Visit 1 の 7 年以内に SSc 疾患を発症（最初の非レイノー症状により定義）した患者（治験実施計画書改訂 2［2017 年 1 月］より，SSc 発症からの期間を 5 年から 7 年に延長）
5. SSc に伴う間質性肺疾患のパターンが Visit 1 前 12 カ月以内に撮影した HRCT により確認されていなければならない。肺の線維化の程度は，中央判定により評価した HRCT において 10%以上でなければならない（治験実施計画書改訂 1［2016 年 3 月］より，HRCT 確認時期を Visit 2 から Visit 1 に変更）。
6. Visit 2 の時点で FVC が標準予測値の 40%以上であること。
7. Visit 2 の時点で DL_{CO}（Visit 1 のヘモグロビン値で補正）が正常予測値の 30～89%であること。

除外基準の内容を以下に簡潔に示した。より詳細な除外基準は［CTD 2.7.6.3_1199.214 試験］及び治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.3.3］参照。

除外基準

臨床検査値の基準（Visit 1）

1. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） >1.5 × 基準値上限（ULN）
2. ビリルビン>1.5 × ULN
3. Cockcroft–Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス<30 mL/min

肺疾患

4. Visit 2 の気道閉塞（気管支拡張薬投与前の努力性肺活量 1 秒量［FEV_1］/FVC <0.7）（治験実施計画書改訂 2［2017 年 1 月］より Visit 1 から Visit 2 に変更）
5. 治験責任（分担）医師が臨床的に重大と判断した他の肺の異常

その他の疾患

6. 重大な肺高血圧
7. Visit 1 前 6 カ月以内の心血管疾患（治療下でコントロールされていない重度の高血圧［160/100 mmHg 以上］，心筋梗塞，又は不安定狭心症）

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

8. Visit 2 における 4 カ所以上の手指潰瘍, 入院を必要とする重度の指壊死の既往又は治験責任（分担）医師の判断による重度の他の潰瘍（治験実施計画書改訂 1［2016 年 3 月］より，手指潰瘍のみからその他の潰瘍も除外対象とした）
9. 出血リスクのある患者
10. Visit 1 前 12 カ月以内の血栓イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作）の既往
11. 治験薬又はその成分（大豆レシチン）に対する既知の過敏症
12. 検査処置の妨げになる可能性がある他の疾患又は病態（呼吸機能検査［PFT］のために酸素補給の中断に耐えられないことなど），あるいは治験責任（分担）医師が治験の参加への妨げになるか，本治験参加時に患者を危険にさらすと考える他の疾患又は病態（SSc による重度の胃腸症状など；治験実施計画書改訂 1［2016 年 3 月］より追加）
13. 治験責任（分担）医師の評価において SSc 以外の疾患のために余命が 2.5 年未満であること
14. 吸収不良の臨床的徴候を示すか，非経口栄養を必要とする患者
25. 強皮症の腎クリーゼの病歴がある患者（治験実施計画書改訂 2［2017 年 1 月］より追加）
26. 基礎疾患として慢性肝疾患を有する患者（Child Pugh A，B 又は C の肝機能障害）（治験実施計画書改訂 1［2016 年 3 月］より追加）

一般的な除外基準

15. 以前にニンテダニブ又はピルフェニドンを用いた治療
16. スクリーニング来院（Visit 1）前 1 カ月間又は半減期の 6 倍の期間のいずれか長い方の期間内に他の治験薬による治療
17. Visit 2 前の規定された期間内の併用制限薬（表 1.4: 1）による治療
18. ミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム又はメトトレキサートを用いた不安定な基礎療法（両薬の併用療法は不可）。
19. 造血幹細胞移植（HSCT）を受けたことがあるか，翌年中に HSCT を計画している患者
20. 治験期間中に大手術を受ける計画がある
21. 妊娠又は授乳中の女性，又は治験中に妊娠する計画がある女性
22. バリア法 1 種類に加えて，ICH M3（R2）に従った極めて有効な避妊法を，ニンテダニブの投与前 28 日間及び投与後 3 カ月間にわたり使用する意思がないか，使用できない，妊娠可能な女性。

    （日本では，次の 2 つの避妊法を行うよう規定した。一つはバリア法すなわちコンドーム，又はパートナーの精管切除術，もう一つは効果の高い非バリア法として経口，注射，子宮内避妊器具又はシステム）。
23. 現在，アルコール又は薬物を乱用していると治験責任（分担）医師が判断した患者
24. 自己記入式質問票を補助なしで記入することを含め，治験の手順を理解できず，従うことができない患者

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

併用禁止薬及び併用制限薬

本治験に参加した一部の国や地域で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。1199.214 試験で試験中の使用が禁止されていた又は制限されていた薬剤を表 1.4: 1 に示す。

表 1.4: 1　　1199.214 試験における併用禁止薬及び併用制限薬

併用禁止薬	治療用量の抗凝固薬 高用量抗血小板療法 [1)] ピルフェニドン ニンテダニブ（治験外使用） 他の治験薬
併用制限薬	臨床的に重大な悪化 [2)]がみられた場合を除き，禁止する アザチオプリン シクロホスファミド シクロスポリン A 10 mg/日を超えるプレドニゾン ヒドロキシクロロキン，コルヒチン，D-ペニシラミン，スルファサラジン リツキシマブ，トシリズマブ，アバタセプト，レフルノミド，タクロリムス，トファシチニブなどの新規抗関節炎治療薬，potassium para-aminobenzoate 臨床的に重大な悪化 [2)]がみられた場合を除き，治験前の用量を継続する ミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム [3)] メトトレキサート

1） 例えば，アセチルサリチル酸>325 mg/日，クロピドグレル>75 mg/日，あるいは同等の用量のほかの抗血小板療法。
2） 臨床的に重大な悪化とは，以下のとおり定義した。
- %FVC のベースラインからの 10%を超える減少（例えば，%FVC がベースラインの 70%から 60%未満に変化した場合），
- mRSS のベースラインからの相対変化率が 25%を超える及びベースラインからの変化量が 5 ポイントを超える
- 治験責任（分担）医師の判断による他の臓器系又は臨床パラメータの臨床的に重大な悪化

3） ミコフェノール酸モフェチルとミコフェノール酸ナトリウムを切り替えることは不可とした。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 9.4.2.2.1: 1

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

2. 個々の試験結果の要約

本項に，1199.124 試験の結果を記述した。試験結果の要約は［CTD 2.7.6.3_1199.214 試験］に記載した。より詳細な結果は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］参照。また，本試験の要約を表形式で表 6: 1 に示した。

2.1 試験対象集団

本項では，患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱，人口統計学的特性及びベースライン特性について述べる。

2.1.1 患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱

2.1.1.1 患者の内訳

本試験は，SSc-ILD 患者を対象としてニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を検討する，国際共同，前向き，ランダム化割付け，プラセボ対照，二重盲検試験であった。

32 カ国の 194 施設で，計 819 名の患者が登録された（表 2.1.1.1: 1）。治験総括報告書の付録［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.4.1］では，患者登録を行った施設の一覧に 195 施設がリストされているが，施設 [redacted] で登録，ランダム化割付けされた 1 名の患者（[redacted]）が，後に施設 [redacted] に移管されたためであった。

計 580 名がニンテダニブ 150 mg 又はプラセボのいずれかに 1：1 でランダム化割付けされた。治験実施計画書では，計 520 名をランダム化割付けすることを計画していた。ランダム化割付けプロセスの最後の方で，予定されるランダム化割付け終了日が決定，通知されると，同時期に多くの症例が登録されることとなったため，スクリーニングされ，本試験の参加に適格と判断された患者については目標症例数に達した後も参加を許容した。これは，承認された治療法が限られることや，治験参加患者で予測される安全性プロファイルを考慮すれば正当化できると考えられ，目標症例数に達したら直ちにランダム化割付けを中止するよりは，倫理的に適切と考えられた。

登録されたがランダム化割付けされなかった理由として最も多かったのは，選択・除外基準への抵触であった（196/819 名［23.9%］）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.1: 4］。特に多かったのは，HRCT 上での肺繊維化の程度に関する選択基準 5（81 名［9.9%］）及び DL_{CO} に関する選択基準 7（67 名［8.2%］）への抵触であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 1.1.2］。ランダム化割付けされ，治験薬の投与を受けたのは計 576 名であった。ランダム化割付けされたが治験薬の投与を受けなかった 4 名のうち，3 名は治験参加に不適格であるにもかかわらず誤ってランダム化割付けされた患者であり，1 名はランダム化割付け後に同意を撤回した（社内資料）。

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

表 2.1.1.1: 1　　地域別の患者数（1199.214 試験）－Screened set

Geographical region	Countries	Number of sites	Patients screened, N	Patients randomised, N (%)[1)]	Patients treated, N (%)[2)]
Europe	Austria, Belgium, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom	82	378	267 (70.6)	266 (99.6)
Asia	China, India, Japan, Malaysia, Thailand	51	202	132 (65.3)	130 (98.5)
United States and Canada	Canada, United States	46	187	143 (76.5)	142 (99.3)
Rest of the world	Argentina, Australia, Brazil, Chile, Israel, Mexico	15	52	38 (73.1)	38 (100.0)
Total		194	819	580 (70.8)	576 (99.3)

1)　スクリーニングされた患者に対する割合
2)　ランダム化割付けされた患者に対する割合
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 1.1.1

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ていた。投与中止の主な理由は「その他の有害事象」（原疾患の悪化や合併症の悪化以外の有害事象）であった（ニンテダニブ群 10.8%，プラセボ群 5.6%）。治験薬投与の中止までの期間を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.1.5.4: 3］に示した。

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，全体で 93.6%の患者が 52 週間の観察期間を終了した。生存情報は，52 週時点までに治験を中止し，52 週時の来院を実施しなかった 37 名中 36 名から得られ，24 名（4.2%）が生存，12 名（2.1%）が死亡していた（表 2.1.1.1: 2）。

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

表 2.1.1.1: 2　　患者の内訳（1199.214 試験）－Screened set

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Screened					819	
Randomised	290		290		580	
Treated	288	100.0	288	100.0	576	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[1)]	257	89.2	232	80.6	489	84.9
Prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks	31	10.8	56	19.4	87	15.1
Adverse event	21	7.3	40	13.9	61	10.6
Worsening of disease under study	4	1.4	8	2.8	12	2.1
Worsening of other pre-existing disease	1	0.3	1	0.3	2	0.3
Other adverse event	16	5.6	31	10.8	47	8.2
Non-compliant with protocol	1	0.3	1	0.3	2	0.3
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Patient refused to continue taking trial medication	7	2.4	9	3.1	16	2.8
Other	2	0.7	6	2.1	8	1.4
Completed visits up to 52 weeks[2)]	275	95.5	264	91.7	539	93.6
Did not complete visits up to 52 weeks	13	4.5	24	8.3	37	6.4
Vital status at 52 weeks[3)]						
Alive	9	3.1	15	5.2	24	4.2
Dead[4)]	4	1.4	8	2.8	12	2.1
Lost to follow-up	0	0.0	1	0.3	1	0.2

1)　CRF の治験薬投与終了ページ及び 52 週時来院の許容期間に基づく
2)　52 週時来院の許容期間内に来院した患者，並びに 52 週時より後の来院時点に来院した患者を，52 週までの来院を完了したとみなした
3)　52 週時点における生存状況。52 週時点までに複数の生存状況ページが記入されている場合には，そのうち最後の生存状況のみを示す。52 週より後の生存状況が生存である患者は，本表で 52 週時に生存していたとカウントした
4)　生存状況ページに記録された死亡のみを示す
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_ Table 15.1.1: 1

本試験では，52 週時来院以降，100 週まで又は最後の患者が 52 週の投与期間を終えるまで，盲検化で治験を継続することになっていた。最長 100 週までの治験期間全体では，全体で 20.8%の患者が治験薬の投与を中止した（ニンテダニブ群 25.7%，プラセボ群 16.0%）。投与中止の主な理由は「その他の有害事象」，すなわち原疾患の悪化に関連しない有害事象であった（ニンテダニブ群 14.2%，プラセボ群 8.7%）。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，全体の 16.8%の患者が治験薬の投与を中止した（ニンテダニブ群 21.6%［30/139 名］，プラセボ群 12.1%［17/140 名］）。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，全体の 24.6%の患者が治験薬の投与を中止した（ニンテダニブ群 29.5%［44/149 名］，プラセボ群 19.6%［29/148 名］）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.1.6: 2］。

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

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，全体で 85.2%の患者が規定された観察期間を終了した。生存情報は，治験を中止し，最長 100 週までの規定来院を実施しなかった 77 名中 71 名から得られ，このうち 53 名（9.2%）が生存，18 名（3.1%）が死亡していた。治験終了時点での患者の内訳の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.1: 2］に示した。なお，本表には，死亡したが生存情報が更新されなかった 1 名の患者（[redacted]）は含まれていない。治験薬の投与を中止したすべての患者の一覧表は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.1_Listing 2］に示した。

治験期間全体で，計 2 名の患者で治験担当医師による開鍵が行われた。患者[redacted]の開鍵は治験薬最終投与の 30 日後に，患者[redacted]の開鍵は治験薬最終投与の 11 日後に，それぞれ行われた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.1_Listing 4］。

部分集団別の患者の内訳は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.1.7.1］に示した。

2.1.1.2 解析対象集団

有効性及び安全性の解析は，ランダム化割付けされ，1 回以上治験薬を服薬した集団（TS）576 名に基づいて行った。より詳細な情報は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.2: 1］に示した。

2.1.1.3 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱は，有効性の評価や，患者の権利，安全性に影響を与える可能性がある逸脱と定義した。治験実施計画書からの重要な逸脱は，事前に統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.9.1］に定義して，データベースの固定・開鍵前に評価した。本試験では治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を定義しなかったため，重要な逸脱により解析から除外された患者はいなかった。

52 週時までに治験実施計画書からの重要な逸脱は 18.9%の患者にみられた。その内訳は 2 投与群間で同程度であった。最も多くみられた治験実施計画書からの重要な逸脱は，治験薬とランダム化割付け，並びに除外基準に関するものであった（表 2.1.1.3: 1）。

重要な逸脱カテゴリー「ランダム化割付けの不遵守」には，ランダム化割付け時の ATA の状態の誤り及び層別化エラーが含まれていた。ATA の状態の集計及び部分集団解析は，訂正した ATA の状態に基づいて実施した。また，「胎児毒性に関連する潜在的リスク」のカテゴリーでは，治験実施計画書で規定された極めて有効な避妊法に関する厳密な規則を遵守しなかった患者が報告されたが，試験期間中に妊娠の報告はなかった。「ベースライン時から 52 週時までの服薬率が 80～120%の範囲外」のカテゴリーに関して，服薬率の計算がカプセル数に基づいていたことに注意する必要がある。カプセルが治験施設に返却されなかった又は返却が不完全であった場合，実

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

際の服薬率を計算することはできなかった。治験実施計画書からの重要な逸脱であるかどうかは，治験責任医師の評価に基づいて判定され，この評価は治験責任医師のコメントとしてデータベース内に記録された。全体として，カプセル数に基づいて計算した服薬率は 90%を超え，許容範囲内であった（［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 10.6］）。

「ベースライン時から 52 週時までの併用禁止薬使用」は少なかった。併用禁止薬を使用した患者は全体で 3 名であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.3_Listing 1］。ニンテダニブ群の患者 1 名（0.3%）（患者 [redacted]）が硫酸ヒドロキシクロロキンを使用し，プラセボ群の患者 2 名（0.7%）のうち 1 名（患者 [redacted]）がダルテパリンナトリウムを，もう 1 名（患者 [redacted]）が許容最大量を超えるアセチルサリチル酸及びアセチルサリチル酸リジンを使用した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.4_Listing 5］。

表 2.1.1.3: 1　52 週時までの治験実施計画書からの重要な逸脱（1199.214 試験）– TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0	576	100.0
Patients with at least 1 iPD	51	17.7	58	20.1	109	18.9
Inclusion criteria not met	4	1.4	1	0.3	5	0.9
Exclusion criteria met	23	8.0	24	8.3	47	8.2
Potential risk related to fetotoxicity	15	5.2	15	5.2	30	5.2
Informed consent	1	0.3	0	0	1	0.2
Trial medication and randomisation	22	7.6	33	11.5	55	9.5
Randomisation not followed	14	4.9	16	5.6	30	5.2
Overall compliance[1)]	8	2.8	18	6.3	26	4.5
Concomitant medication	2	0.7	1	0.3	3	0.5
Missing data	7	2.4	7	2.4	14	2.4

1 名の患者が 2 種類以上のカテゴリーでカウントされている場合がある。
1)　ベースラインから 52 週時までの服薬率が 80%以上 120%以下でない（又は，治験担当医師が服薬不順守と判断）
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.3: 1

治験期間全体で報告された治験実施計画書からの重要な逸脱は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 3.1］に示した。治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者の一覧を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.3_Listing 1～2］に示した。

2.1.2　人口統計学的及びその他の特性

2.1.2.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性は，ニンテダニブ群とプラセボ群でおおむね同様であった。全体として，女性の割合が高く（75.2%），人種別では白人が最も多く（67.2%），次いでアジア人が多かった（24.8%）。

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

アジア人の割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった（ニンテダニブ群 21.5%，プラセボ群 28.1%）。年齢の平均値（標準偏差）は，54.0（12.2）歳であった（表 2.1.2.1: 1）。個々の患者の人口統計学的データは［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.4_Listing 1］に示した。

表 2.1.2.1: 1　　人口統計学的データ（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/African American	16	5.6	20	6.9	36	6.3
Amer. Indian/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
Ethnicity[2)] (N, %)						
Not Hispanic/Latino	270	93.8	266	92.4	536	93.1
Hispanic/Latino	18	6.3	22	7.6	40	6.9
Age [years] (mean, SD)	53.4	12.6	54.6	11.8	54.0	12.2
Age in categories [years] (N, %)						
<30	12	4.2	8	2.8	20	3.5
30 to <45	54	18.8	48	16.7	102	17.7
45 to <60	122	42.4	118	41.0	240	41.7
60 to <75	91	31.6	112	38.9	203	35.2
≥75	9	3.1	2	0.7	11	1.9
Weight [kg] (mean, SD)	70.02	16.38	69.39	15.44	69.71	15.90
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	25.79	5.14	25.94	4.82	25.87	4.98

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)　Hispanic / Latino はスペイン系の患者も含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.1: 1

部分集団別の人口統計学的特性は，2.1.2.6 項に示した。

2.1.2.2　　疾患の特性

疾患特性は，ニンテダニブ群とプラセボ群で同様であった。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，全体で 3.49（1.70）年であった。およそ 4 分の 3 の患者が，1 年超から 5 年以内に最初の非レイノー症状を発症していた（ニンテダニブ群 76.4%，プラセボ群 71.5%）。全体として，びまん皮膚硬化型が 51.9%，限局皮膚硬化型が 48.1%にみられ，半数以上

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

（60.8%）が ATA 陽性であった。中央判定を行った HRCT に基づく肺の線維化割合の平均値（標準偏差）は，全体で 36.0（21.3）%であった（表 2.1.2.2: 1）。

表 2.1.2.2: 1 疾患特性（1199.214 試験） – TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	288	100.0	288	100.0	576	100.0
Time since first onset of non-Raynaud symptom[1)] [years] (mean, SD)	3.50	1.78	3.48	1.62	3.49	1.70
Time since first onset of non-Raynaud symptom in categories[1)] [years] (N, %)						
≤1	23	8.0	17	5.9	40	6.9
>1 to 3	104	36.1	101	35.1	205	35.6
>3 to 5	102	35.4	119	41.3	221	38.4
>5 to 7	55	19.1	50	17.4	105	18.2
>7	4	1.4	1	0.3	5	0.9
Time since first diagnosis of SSc-ILD [years] (mean, SD)	2.58	1.77	2.67	1.71	2.63	1.74
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
Autoantibody status[2)] (N, %)						
Anti-topoisomerase antibodies						
Positive	177	61.5	173	60.1	350	60.8
Negative	111	38.5	115	39.9	226	39.2
Anti-RNA polymerase III antibodies						
Positive	26	9.0	23	8.0	49	8.5
Negative	111	38.5	102	35.4	213	37.0
Anti-centromere antibodies						
Positive	23	8.0	18	6.3	41	7.1
Negative	215	74.7	222	77.1	437	75.9
Extent of fibrotic disease in the lung on HRCT [%] (mean, SD)	35.2	20.7	36.8	21.8	36.0	21.3

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。層別割付け因子とした ATA とは異なり，抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体及び抗セントロメア抗体の状態（陽性／陰性）に関する情報は完全ではなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.1: 2

部分集団別の疾患特性は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.1.7.2］に示した。

2.1.2.3 有効性評価項目のベースライン特性

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おおむね同程度であった。ベースライン時の FVC の平均値はプラセボ群（2541.0 mL）に比べてニンテダニブ群（2458.5 mL）で低かったが，中央値を比較すると違いは小さくなった（ニンテダニブ群 2361.0 mL，プラセボ群

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

2402.0 mL)。また, ベースライン時の%FVC は 2 投与群間で同程度であった(ニンテダニブ群 72.4%, プラセボ群 72.7%) (表 2.1.2.3: 1)。

表 2.1.2.3: 1 有効性評価項目のベースライン値(1199.214 試験) – TS

	Placebo			Nintedanib 150 mg bid			Total		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
FVC [mL]	288	2541.0	815.5	288	2458.5	735.9	576	2499.7	777.2
FVC % predicted	288	72.7	16.6	288	72.4	16.8	576	72.5	16.7
DLco % predicted[1)]	284	53.22	15.06	285	52.85	15.08	569	53.03	15.06
mRSS	286	10.9	8.8	288	11.3	9.2	574	11.1	9.0
SGRQ total score	283	39.40	20.94	282	40.74	20.16	565	40.07	20.55
HAQ-DI score	281	0.55	0.58	283	0.65	0.70	564	0.60	0.65
FACIT dyspnoea score	285	45.67	9.90	283	47.01	9.64	568	46.34	9.79

1) ヘモグロビン値で補正した。
引用元:CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.2: 1〜2

部分集団別のベースライン特性は, 2.1.2.6 項に示した。

2.1.2.4 病歴及び併発疾患

1199.214 試験の評価対象集団の病歴及び併発疾患については臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_Section 1.3.3］に示した。

2.1.2.5 併用薬剤

1199.214 試験の評価対象集団の併用薬剤については臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_Section 1.3.4］に示した。

2.1.2.6 部分集団における人口統計学的及びベースライン特性

あらかじめ規定したすべての部分集団において, 人口統計学的及びベースライン特性は治療群間でおおむね同様であった。わずかに違いがみられる項目もあったが, 患者数が非常に少ない部分集団もあった。一部の部分集団で認められた患者特性の数的不均衡は, 特に人種別患者分布, 並びに有効性のベースライン値及び疾患パラメータに関するものであった。

SSc 病型別では, びまん皮膚硬化型の部分集団に比べて, 限局皮膚硬化型の部分集団において, アジア人患者の割合が高かった(21.7%［65/299 名］vs 28.2%［78/277 名］)［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.2.8: 1］。ベースライン時にミコフェノール酸使用の部分集団では, ミコフェノール酸不使用の部分集団に比べて, アジア人患者の割合が低かった(10.0%［28/279 名］vs 38.7%［115/297 名］) ［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.2.6: 1］。ベースライン時の SGRQ 総スコア平均値は, 黒人又はアフリカ系アメリカ人患者(37.88)又は白人

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

患者（41.36）に比べて，アジア人患者（36.77）で低かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.3.4: 2］。

ベースライン時点での状態は，アジア人又は白人患者に比べて黒人又はアフリカ系アメリカ人患者の方が重症であった。特に，%FVC の平均値はアジア人（71.2%）及び白人（73.5%）に比べて黒人／アフリカ系アメリカ人（67.4%）で低かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.3.4: 1］。また，%DLco の平均値もアジア人（57.55%）及び白人（52.10%）に比べて黒人／アフリカ系アメリカ人（47.06%）で低かった。さらに，黒人又はアフリカ系アメリカ人患者のほぼすべてが女性（91.7%［33/36 名］）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.2.4: 1］。

SSc-ILD の罹病期間は，他の人種に比べて黒人又はアフリカ系アメリカ人患者で長く，SSc-ILD の初回診断時からの期間の平均値は，黒人／アフリカ系アメリカ人で 2.99 年であったのに対して，アジア人では 2.16 年，白人では 2.74 年であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.2.4: 2］。

部分集団別の人口統計学的データに関するさらなる詳細を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.1.7.2］に，部分集団別の有効性のベースライン値を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.1.7.3］に示した。

2.1.3 治験薬への曝露及び服薬遵守状況

治験薬への曝露に関する情報は，臨床的安全性の概要［CTD 2.7.4_Section 1.2.2］に示した。

投与 52 週間の治験薬の服薬率の平均値（標準偏差）は，ニンテダニブ群で 95.54（8.28）%，プラセボ群で 96.42（7.22）%であった。いずれの群でもほとんどの患者（>90%）が服薬遵守とみなされる規定範囲（服薬率が 80～120%）内であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.6: 1］。

2.2 有効性の結果

有効性の解析は，TS について行った。患者はランダム化割付けされた投与群で解析された。死亡に関する評価項目を除き，有効性の主な解析は，52 週時までのデータに基づき行った。主要評価項目及び重要な副次評価項目については，階層検定手順で解析した（1.3 項）。

2.2.1 主要評価項目

2.2.1.1 52 週間の FVC 年間減少率

52 週間の FVC の調整年間減少率は，プラセボ群（−93.3 mL/年）に比べてニンテダニブ群（−52.4 mL/年）で小さく，調整群間差は 40.95 mL/年（95% CI：2.88～79.01）であり，治療群間に統計学的有意差が認められた（p=0.0350）（表 2.2.1.1: 1）。これは，プラセボ群と比較して FVC 減少率が相対的に 43.8%低下した治療効果に相当する。

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

表 2.2.1.1: 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

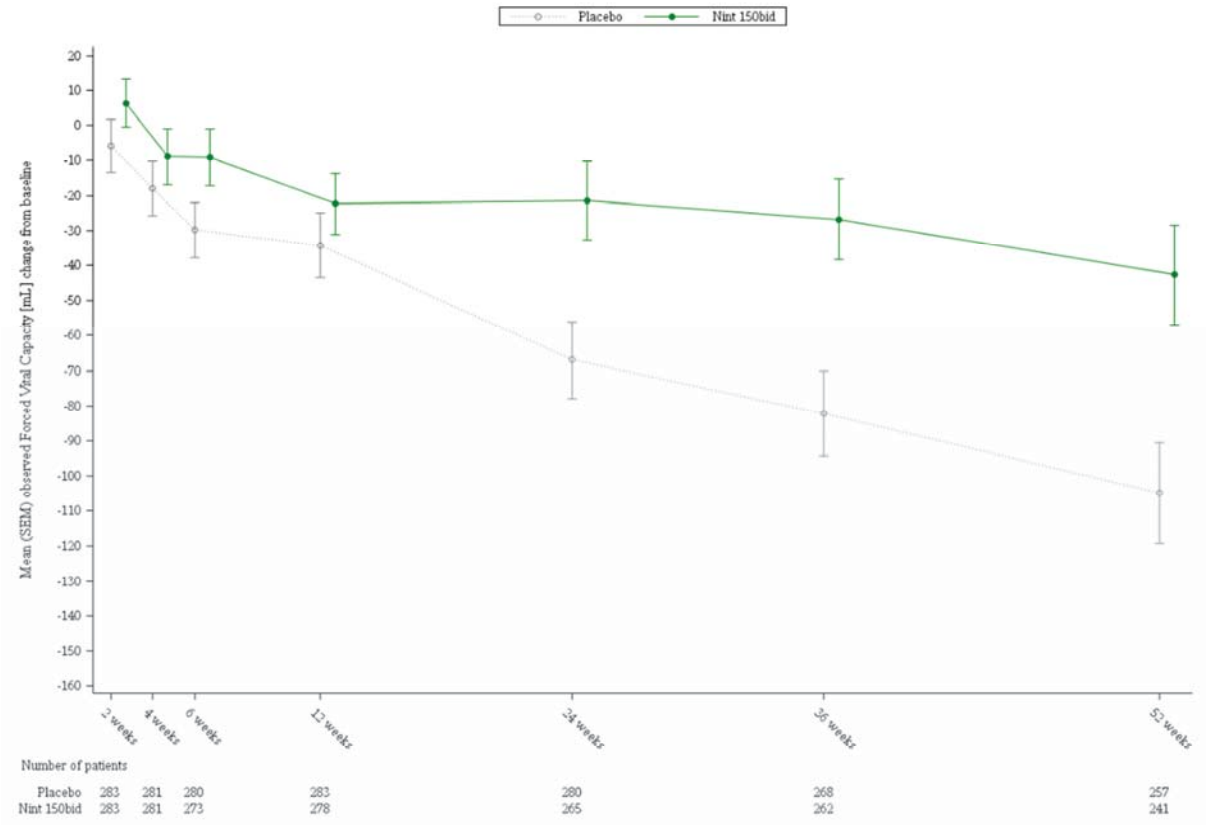
1)　カテゴリカル変数の固定効果として，投与群，ATA の状態，性別，連続変数の固定効果として，時間，ベースライン時の FVC［mL］，年齢，身長，投与群×時間の交互作用，ベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。ランダム効果として，患者個別の切片及び時間を含めた。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。個体間誤差は，分散成分の分散共分散行列によりモデル化した。

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

様々なグラフ表示を用いて，52 週間にわたる FVC の減少が線形であるという仮説の評価を行った。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 2.2.1.1: 1 に示す。この図から明らかなように，経時推移図上の群間の乖離は，投与 12 週時の早期からみられ，52 週時まで継時的に大きくなった。52 週間にわたり観測された FVC の減少量は，ニンテダニブ群のほうが小さく，SSc-ILD の疾患進行を遅延することが裏付けられるとともに，FVC の年間減少率に関する主解析結果との一貫性が認められた。

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 2.2.1.1: 1　観測された 52 週間の 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）– TS

主解析モデルから推定した FVC 平均値の 52 週間の推移を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.1.2.1: 3］に示した。この経時推移は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.1.2.1: 2］に示した観測 FVC 平均値の 52 週間の推移と類似していたことから，データに対するモデルの適合度が良好であることが示された。ニンテダニブ群の FVC 平均値が 52 週間ほぼ一定であったのに対して，プラセボ群では FVC 平均値が低下した。別の代替モデル（二次モデル及び指数モデル）を用いた FVC 減少に関する感度分析を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.1.2.1: 4～5］に示した。これらのモデルから推定した FVC 平均値の経時推移が主解析の線形モデルと一致していたことから, FVC 減少に関する代替モデルに対する推定治療効果の頑健性が確認され，線形性の仮説がさらに裏付けられた。

さらに，データの取扱いに対する主解析モデルの頑健性を評価するための感度分析を実施した。これには，on-treatment データのみを使用した解析，52 週時の欠測データの影響を評価する 3 種類の多重補完法を用いた解析を含めた。さらに，異なる共変量を用いたモデルで感度分析も実施した。

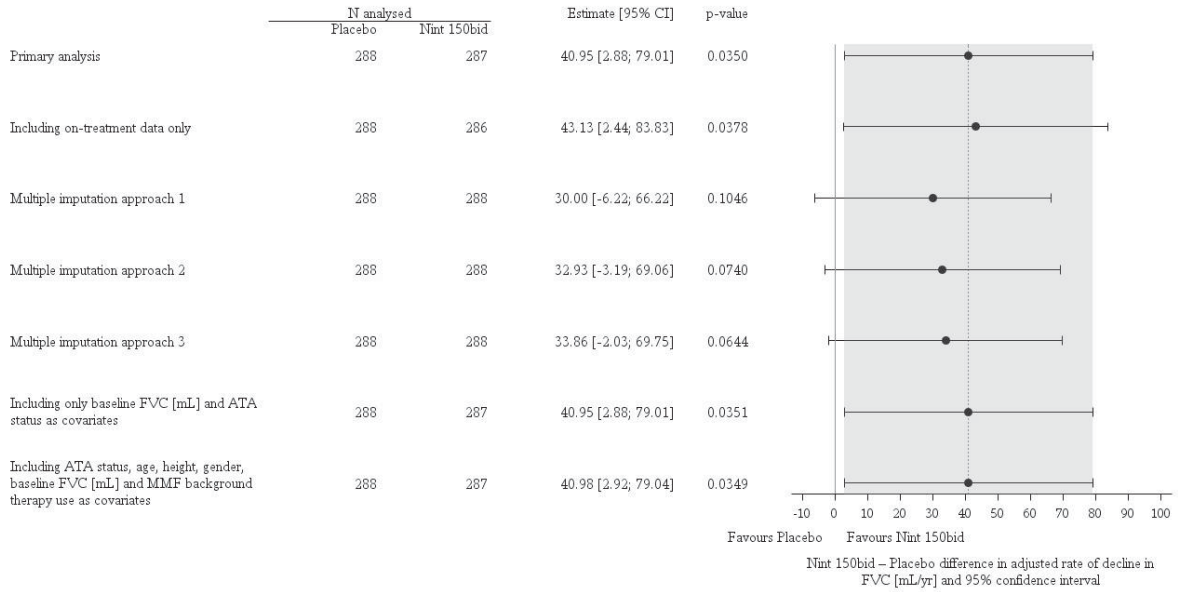
欠測データに対し missing at random の仮定に基づく主解析に比べて，多重補完法を用いた感度分析の結果は，わずかに低い治療効果を示した。52 週時より前に死亡した患者以外の 52 週時の

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

FVC 欠測値は，治療を中止したすべての患者（アプローチ 1），治療を中止したプラセボ群の患者（アプローチ 2），又は治療を中止したかどうかにかかわらずプラセボ群の患者（アプローチ 3）の投与中止した患者の傾きの推定値に基づいて補完した。52 週時より前に死亡した患者の 52 週時の FVC 欠測値については，治療を中止したプラセボ群の最も悪い患者（死亡した患者）の傾きを用いた推定値（アプローチ 1 及び 2），又はプラセボ群のすべての患者の最も悪い患者（死亡した患者）の傾きを用いた推定値（アプローチ 3）に基づいて，補完した。52 週時の FVC データが欠測の患者のうち，プラセボ群の患者の 54.8%及びニンテダニブ群の患者の 48.9%では，この最終の FVC 値が欠測していただけで，最後から 2 番目の 36 週時の測定値は得られていた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Table 7.2.1.7］。これらの患者において，治療を中止した（プラセボ群の）患者の平均と同様の進行が認められると仮定することは，かなり保守的である。ニンテダニブ群の患者では，52 週時の FVC データが欠測している割合が高かったため，このようなアプローチがより多く適用された結果，これらの解析での治療効果が過度に控えめに推定されることになった。アプローチ 3 でも，プラセボ群の患者の FVC 減少はニンテダニブ群の患者に比べて大きく，36 週時に欠測値がない患者を含むニンテダニブ群の患者の傾きをプラセボ群のすべての患者から得られた傾きで補完することで，治療効果が控えめに推定されると予想される。注目すべき点として，これらのすべての感度解析において，治療効果の信頼区間は，主解析から得られた信頼区間と大きく重なり合っていた。

on-treatment データのみを使用した解析及びモデル内の共変量を変更した解析から，治療効果及び信頼区間のいずれでも主解析の結果を全面的に裏付ける非常に類似した結果が得られた。

52 週間の FVC 減少率に関する感度分析のフォレストプロットを図 2.2.1.1: 2 に示す。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.1.2.2: 1

図 2.2.1.1: 2　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）に関する感度分析の Forest plot（1199.214 試験）– TS

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

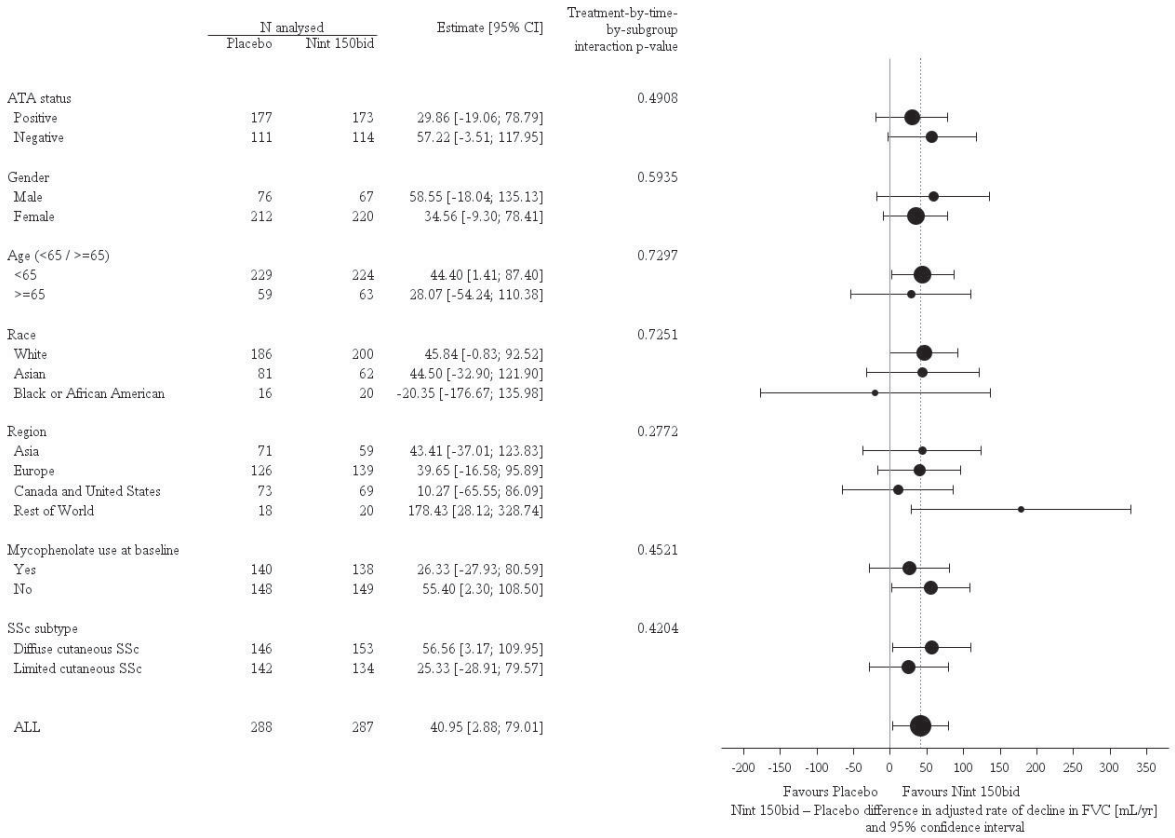
部分集団解析

部分集団における 52 週間の FVC の年間減少率を図 2.2.1.1: 3 に示す。解析の結果，検討したすべての部分集団をにおいて，ニンテダニブの治療効果に違いがないことが示された。治療×時間×部分集団の交互作用項の p 値はすべて>0.05 であった。概して，推定された治療効果は主解析での推定値と同程度であり，信頼区間はすべて重なり合っていた。

全体集団と比較して，一部の部分集団で治療効果に数値的な違いが認められた。ATA 陽性患者，女性患者，黒人又はアフリカ系アメリカ人患者，ミコフェノール酸使用患者，及び限局皮膚硬化型患者の部分集団では，治療効果が小さかった。また，「その他の地域」に分類される患者の部分集団では，全体集団の点推定値に比べて治療効果が大きかった。ただし，「黒人又はアフリカ系アメリカ人」（N=36）や「その他の地域」（N=38）に分類される患者数は少なかったことに注意する必要がある。

ベースライン時点でミコフェノール酸を使用していた患者の部分集団では，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/年であり，治療群間差は 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］。一方，ベースライン時点でミコフェノール酸を使用していなかった部分集団では，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/年であり，治療群間差は 55.40 mL/年（95% CI：2.30～108.50）であった。特に，ベースライン時点でミコフェノール酸を使用していなかったプラセボ群の患者での減少率及びその結果としての治療群間差は，試験を立案した時点での仮定に近いものであった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 13］。しかし，他の部分集団での結果と同様に，投与群×時間×部分集団の交互作用の p 値は大きく（0.4521），信頼区間が重なり合っていたことから，ベースライン時のミコフェノール酸使用に関係なく，一貫したニンテダニブの治療効果が示された。

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



ベースライン時点でミコフェノール酸を使用していた部分集団は，ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil）及びミコフェノール酸ナトリウム（mycophenolate sodium）を使用していた患者で構成された。実際には，ミコフェノール酸（mycophenolic acid）を使用していた患者が 3 名いたが，統計解析計画書に適切に定義されていなかったため，ミコフェノール酸不使用の部分集団に含められた。定義が不完全であったことはデータベース固定後に判明したが，本部分集団の結果の解釈に影響を及ぼすものではないと考えられた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.3.1: 1

図 2.2.1.1: 3　　部分集団における 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の Forest plot－TS

主要評価項目の部分集団解析に関する詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.2.3.1］参照。

2.2.2　重要な副次評価項目

2.2.2.1　mRSS のベースラインからの変化量

52 週時の mRSS のベースラインからの調整平均変化量はプラセボ群で−1.96 であったのに対して，ニンテダニブ群では−2.17 であった。52 週時の調整平均群間差は−0.21（95% CI：−0.94～0.53）であり，統計学的有意差は認められなかった（p=0.5785）（表 2.2.2.1: 1）。階層検定手順における 2 番目の検定で有意性が認められなかったことから，重要な副次評価項目の 2 つ目である 52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の解析は記述的なものとみなした。

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

表 2.2.2.1: 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）。

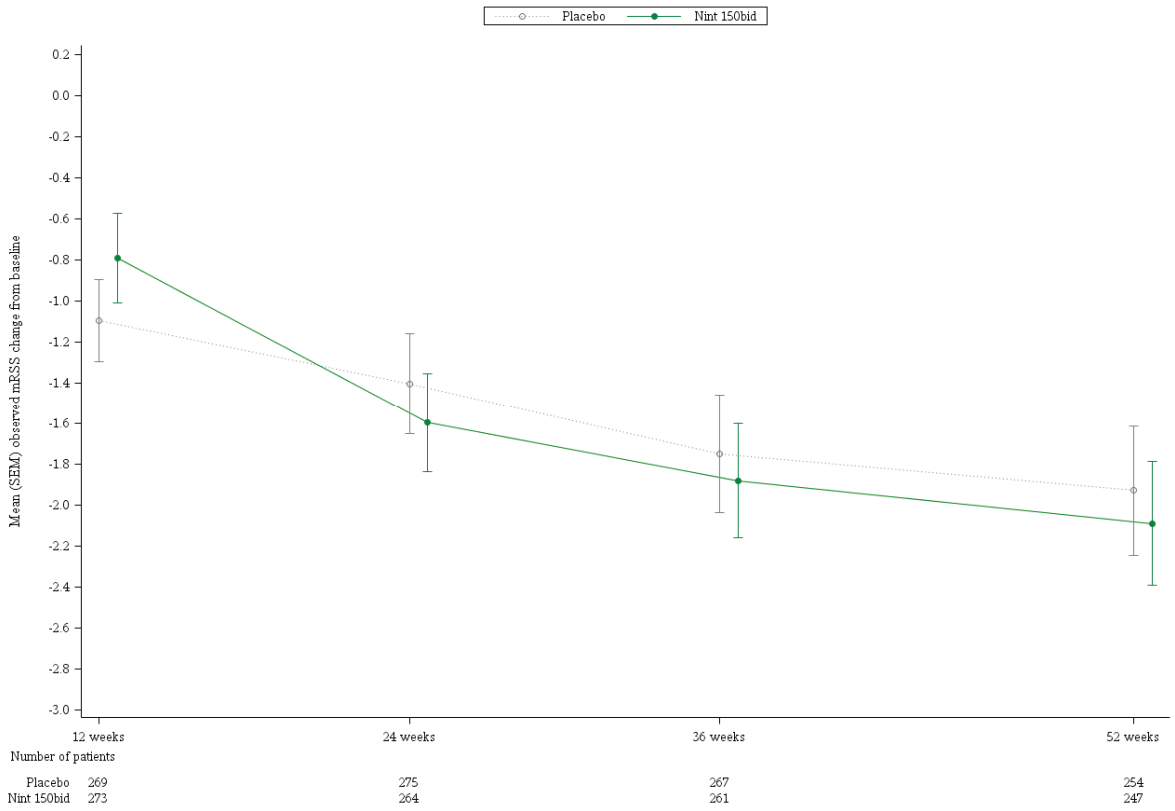
スコアが低いほど皮膚硬化が軽度であることを表す。

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

感度分析

観測された 52 週間の mRSS のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.2.2.1: 1 に示す。また，52 週間の mRSS のベースラインからの推定平均変化量の推移を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.2.2.1: 2］に示した。いずれの経時推移も主解析結果と一致しており，いずれの投与群でも mRSS がベースラインから中程度に低下し，群間で曲線の乖離はみられなかった。

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 15.2.1.2.2.1: 1

図 2.2.2.1: 1　mRSS のベースラインからの変化量の平均値（SEM）推移（1199.214 試験，52 週）–TS

欠測値を含むデータの取扱いに対する頑健性を評価するための感度分析には，on-treatment データのみを使用した解析，52 週時の欠測データの影響を評価する 3 種類の多重補完法を用いた解析を含めた。すべての感度分析の結果は主解析と一致し，治療効果の推定値は類似し，信頼区間は重なり合っていた。52 週時の mRSS のベースラインからの変化量に関する感度分析のフォレストプロットを［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.2.2.1: 3］に示した。また，52 週時の mRSS データが欠測である患者の割合を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 7.3.1.5］に示した。

52 週間の mRSS のベースラインからの変化量に関する記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.1.2.2.2: 1］に，52 週時の mRSS のベースラインからの変化量の累積分布を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.2.2.1: 4］に示した。

部分集団解析

部分集団における 52 週時の mRSS のベースラインからの変化量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.3.2.1: 1］に示した。解析の結果，検討した部分集団において治療効果に不均質性はない，すなわち，治療効果に有意差は認められないことが示された。治療×部分集団×

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

来院の交互作用の p 値はすべて>0.05 であり，治療効果推定値に関する信頼区間は，検討した部分集団と全体集団で重なり合っていた。SSc 病型別でも，びまん皮膚硬化型の部分集団と限局皮膚硬化型の部分集団の間で，52 週時の mRSS のベースラインからの調整平均変化量に治療効果の不均質性は認められなかった。全般的に，データのばらつきは大きかった。なお，データを解釈する際には，「黒人又はアフリカ系アメリカ人」（N＝36）や「その他の地域」（N＝38）などの部分集団では患者数が相対的に少なかったため，信頼区間が広くなったことに注意する必要がある。

52 週時の mRSS のベースラインからの変化量に関する部分集団解析の詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.2.3.2.1］に示した。

2.2.2.2 SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

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 0.81，プラセボ群で−0.88 であり，調整群間差は 1.69（95% CI：−0.73～4.12）であった（表 2.2.2.2: 1）。

表 2.2.2.2: 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

感度分析

欠測値を含むデータの取扱いに対する頑健性を評価するための感度分析には，on-treatment データのみを使用した解析，52 週時の欠測データの影響を評価する 3 種類の多重補完法を用いた解析を含めた。52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に関するこれらの感度分析では，主解析と同様の結果が認められた。感度分析のフォレストプロットを［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.3.2.1: 1］に示した。52 週時の SGRQ データに欠測がある患者の割合を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1_Table 7.4.1.5］に示した。

52 週間の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に関する記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.1.3.2.2: 1］に示した。また，52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の累積分布を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.1.3.2.1: 2］に示した。プラセボ群と比較したニンテダニブ群での数値的な

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

差異は，SGRQ の「影響」ドメインに起因している可能性がある。SGRQ の「影響」ドメインのスコアは治療の影響に関する質問に対する回答から算出される［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.1.1］。SGRQ の「影響」ドメインのスコアで認められたベースラインからの変化量の治療群間差は，他のドメインに比べて大きかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Tables 15.2.2.12.1: 1～15.2.2.12.1: 3］。SGRQ 総スコアを計算する際「影響」スコアの重要性が最も高いことを考えると，SGRQ 総スコアの解析結果が主に「影響」ドメインのスコアに起因している可能性を示唆していると考えられる。これを反映していると考えられる観察結果として，腸関連症状による日常行動の制限を表す SHAQ VAS スコアは，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 11.1.3.4］。

部分集団解析

部分集団における 52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.3.2.2: 1］に示した。検討した部分集団において，ニンテダニブの治療効果がないことに違いはないことが示された。治療×部分集団×来院の交互作用の p 値はすべて>0.05 であり，治療効果推定値に関する信頼区間は，検討した部分集団と全体集団で重なり合っていた。しかし，データのばらつきは大きく，一部の部分集団でわずかな数値的差異が認められた。例えば，65 歳以上の部分集団における治療効果推定値と主要解析の推定値の間に数値的な違いが認められた。なお，データを解釈する際には，「黒人又はアフリカ系アメリカ人」（N＝36）や「その他の地域」（N＝38）などの部分集団では患者数が相対的に少なかったため，信頼区間が広くなったことに注意する必要がある。

52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量に関する部分集団解析の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.2.3.2.2］に示した。

2.2.3 その他の副次評価項目

2.2.3.1 52 週間の%FVC 年間減少率

52 週間の%FVC の調整年間減少率は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で小さく，調整群間差からニンテダニブの効果が示された（表 2.2.3.1: 1）。この結果は，FVC（mL）年間減少率に関する主解析結果と一致していた。

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

表 2.2.3.1: 1　52 週時の%FVC の年間減少率（%/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	-2.6	0.4	-3.3	-1.8					
Nintedanib 150 mg bid	287	-1.4	0.4	-2.2	-0.7	1.15	0.54	0.09	2.21	0.0331

1)　カテゴリカル変数の固定効果として投与群，ATA の状態，連続変数の固定効果として時間，ベースライン時の%FVC，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 15.2.2.1.1: 1

2.2.3.2　52 週時における FVC（mL）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調整平均減少量は，ニンテダニブ群でプラセボ群の約半分であった。調整後の群間差は，52 週間の FVC 年間減少率の調整群間差と同程度であった（表 2.2.3.2: 1）。

表 2.2.3.2: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量（1199.214 試験）－TS

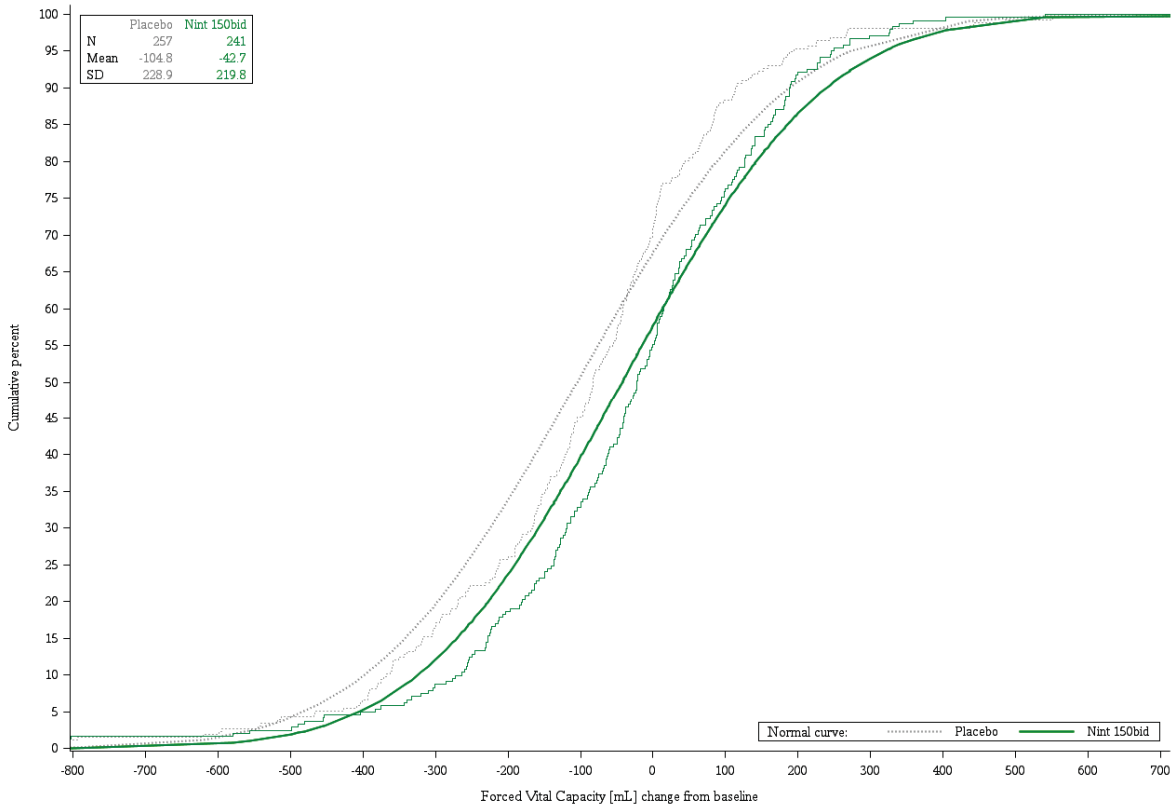
		Baseline		Change from baseline at Week 52				Comparison vs. placebo				
						95% CI				95% CI		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted mean[1)]	SE	Lower	Upper	p-value
Placebo	288	2541.0	815.5	-101.03	13.62	-127.80	-74.27					
Nintedanib 150 mg bid	288	2458.5	735.9	-54.63	13.94	-82.01	-27.24	46.41	19.51	8.09	84.73	0.0177

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 FVC×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）。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.1.2.1.1: 1

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量の累積分布を図 2.2.3.2: 1 に示す。このグラフには，各治療群の観測値及び正規分布に基づく近似値の両方を含めた。ほぼすべての FVC カットオフ値について，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量がカットオフ値より小さかった患者の割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かった。

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 15.2.2.1.2.1.2: 1

図 2.2.3.2: 1　　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの変化量の累積分布– TS

52 週間の FVC（mL）のベースラインからの変化量に関する記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.1.2.1.1: 2］に示した。

2.2.3.3　　52 週時における mRSS のベースラインからの相対変化率（%）

52 週時の mRSS のベースラインからの相対変化率（%）は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で数値的に大きな減少がみられたが，群間差は小さかった（表 2.2.3.3: 1）。

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

表 2.2.3.3: 1　52 週時における mRSS のベースラインからの相対変化率（%）（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	-3.92	5.89	-15.48	7.65					
Nintedanib 150 mg bid	288	11.3	9.2	-10.20	5.98	-21.95	1.56	-6.28	8.39	-22.77	10.21	0.4547

1)　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）。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.2.1: 1

52 週間の mRSS のベースラインからの変化率に関する記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.2.1: 2］に示した。

2.2.3.4　死亡に至るまでの期間

治療群間に死亡率の違いは認められなかった（表 2.2.3.4: 1）。治験期間全体で死亡に至った患者の数は少なく，その割合は両群で同程度であった。死亡に至るまでの期間の Kaplan-Meier plot を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.2.3: 1］に示した。

表 2.2.3.4: 1　死亡に至るまでの期間（1199.214 試験，治験期間全体）– TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	288	100.0	288	100.0
Patients with event (N, %)	9	3.1	10	3.5
Patients censored (N, %)	279	96.9	278	96.5
Observational time [patient-years]	425.7		412.2	
Probability of survival	0.9646		0.9519	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[1)]			1.16	
95% confidence interval				
Lower			0.47	
Upper			2.84	
p-value[1)]			0.7535	

1)　ATA の状態で層別した Cox 回帰モデル（Wald 検定）を用いて解析した
生存は無イベント生存時間の確率を表す
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.3: 1

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

2.2.3.5 52 週時における CRISS 指標スコア

CRISS 指標スコアは患者の改善を表す指標である。新たに強皮症の腎クリーゼ，肺高血圧，若しくは左心室不全を発現した患者，又は 52 週時の%FVC がベースラインから相対的に 15%以上減少かつ 80%未満である患者は，52 週間にわたり改善しなかったとみなし，CRISS 指標スコアを 0 に設定した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.7.1.3.2］。大部分の患者で CRISS 指標スコアは 0 に近かった（ニンテダニブ群 58.3%，プラセボ群 63.9%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.4: 2］。52 週時の CRISS 指標スコアに基づくレスポンダーの割合は，両群で同程度であった（表 2.2.3.5: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群のオッズ比から群間の違いは認められなかった。この結果は，mRSS に関してニンテダニブに治療効果が認められなかったことと一致している。52 週時の CRISS 指標スコアに基づくレスポンダーの累積率を示したグラフを［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.2.2.4: 1］に示した。

表 2.2.3.5: 1 多重補完法による 52 週時の CRISS 指標スコアに基づくレスポンダーの割合（1199.214 試験）– TS

		Comparison vs. placebo			
			95% CI		
	%	OR	Lower	Upper	p-value[1)]
Placebo	11.8				
Nintedanib 150 mg bid	12.2	1.03	0.57	1.88	0.9115

1) 多重補完法を用いて，100 個の二値変数のレスポンダーエンドポイントを生成し，それぞれについて Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。100 個の補完されたデータから得られたオッズ比と 95%信頼区間は，Rubin's rule を用いて統合した。欠測値は最悪値を補完した。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.4: 1

2.2.3.6 52 週時における%DL_{CO}のベースラインからの変化量

52 週時の%DL_{CO}のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であり，意味のある群間差はみられなかった（表 2.2.3.6: 1）。

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

表 2.2.3.6: 1 %DL_{CO} 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	284	53.22	15.06	-2.77	0.54	-3.83	-1.72					
Nintedanib 150 mg bid	285	52.85	15.08	-3.21	0.54	-4.28	-2.14	-0.44	0.76	-1.94	1.06	0.5668

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，ベースライン値×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）。

DL_{CO} はヘモグロビン値で補正した。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.5: 1

52 週間の DL_{CO} のベースラインからの変化量に関する記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.5: 2］に示した。

2.2.3.7 52 週時における手指潰瘍総数のベースラインからの変化量

52 週時の手指潰瘍総数は，ベースラインから変化しなかった（表 2.2.3.7: 1）。ニンテダニブ群とプラセボ群で治療群間差は認められなかった。したがって，ニンテダニブ投与による悪影響は認められなかった。この結果は，安全性の評価で基本語の皮膚潰瘍が報告された患者割合に治療群間で差がなかったことと一致している［CTD 2.7.4_Sections 2.1.2，2.1.3.7］。

表 2.2.3.7: 1 52 週時の手指潰瘍総数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	288	0.20	0.68	0.06	0.04	-0.02	0.15					
Nintedanib 150 mg bid	288	0.23	0.73	0.03	0.05	-0.06	0.12	-0.03	0.06	-0.16	0.09	0.5914

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，ベースライン値×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）。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.6: 1

52 週間の皮膚潰瘍総数のベースラインからの変化量に関する記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.6: 2］に示した。

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

2.2.3.8 52 週時における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

52 週時の HAQ-DI スコアは，いずれの投与群でもベースラインから変化しなかった（表 2.2.3.8: 1）。52 週時の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量に，治療群間差は認められなかった。

表 2.2.3.8: 1 52 週時の HAQ-DI 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	281	0.55	0.58	0.022	0.024	-0.025	0.069					
Nintedanib 150 mg bid	283	0.65	0.70	0.054	0.024	0.007	0.102	0.032	0.034	-0.035	0.099	0.3447

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，ベースライン値×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）。

スコアが高いと障害がより重いことを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.7: 1

52 週間の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量に関する記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.7: 2］に示した。

2.2.3.9 52 週時における FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量

52 週時の FACIT 呼吸困難スコアは，いずれの群でもベースラインから変化しなかった。（表 2.2.3.9: 1）。ニンテダニブ群とプラセボ群で治療群間差は認められなかった。

表 2.2.3.9: 1 52 週時の FACIT 呼吸困難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	285	45.7	9.9	0.34	0.41	-0.46	1.15					
Nintedanib 150 mg bid	283	47.0	9.6	0.99	0.42	0.17	1.80	0.64	0.58	-0.51	1.79	0.2727

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，ベースライン値×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）。

スコアが高いと障害がより重いことを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.8: 1

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

52 週間の FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量に関する記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.8: 2］に示した。

2.2.4 その他の有効性評価項目

本臨床的有効性の概要では，その他の有効性評価項目のうち FVC 及び mRSS に関する評価項目の結果を記述した。その他の結果は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］を参照。

2.2.4.1 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの相対減少率及び%FVC のベースラインからの減少量が 5%又は 10%を超える患者の割合

肺機能に対するニンテダニブの効果についてさらに検討するため，52 週時に FVC（mL）相対減少率が 5%超，10%超である患者，%FVC の減少量が 5%超，10%超である患者の割合を解析した。これらの評価項目に関して，2 種類の解析を実施した。

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，より適切と考えられた。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 5%超である患者の割合は，プラセボ群（48.3%）に比べてニンテダニブ群（40.6%）で数値的に低く，オッズ比は 0.73（95%CI：0.53～1.02, p=0.0663）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.1.2.2: 1］。閾値>10%を使用した場合の患者割合は，ニンテダニブ群（27.8%）とプラセボ群（26.4%）の間で意味のある差は認められず，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］。

%FVC について，事前に計画した解析では，52 週時のベースラインからの減少量が 5%超である患者の割合は，ニンテダニブ群で 31.9%，プラセボ群で 35.4%であり，オッズ比は 0.86（95%CI：

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

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］。また，閾値>10%を使用した場合の患者割合は，ニンテダニブ群で 21.2%，プラセボ群で 18.1%であり，オッズ比は 1.22（95%CI：0.81～1.84，p=0.3483）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.1.2.3: 2］。

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 5%超である患者の割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群の方が低かった（表 2.2.4.1: 1）。一方，相対減少率が 10%超である患者の割合は治療群間で同程度であった。52 週時の%FVC のベースラインからの減少量に関する事後解析でも同様の結果が得られた。%FVC の減少量が 5%超の患者割合はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で低かったのに対して，減少量が 10%超の患者割合は両群で同程度であった。

表 2.2.4.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの相対減少率が 5%又は 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%又は 10%を超える患者の割合（1199.214 試験，worst observation 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 >5% in FVC [mL]									
Placebo	288	125	43.4	37.80	49.18				
Nintedanib 150 mg bid	287	95	33.1	27.91	38.74	0.65	0.46	0.91	0.0115
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
Absolute decline of >10% in FVC [% predicted]									
Placebo	288	24	8.3	5.66	12.10				
Nintedanib 150 mg bid	287	20	7.0	4.56	10.52	0.82	0.44	1.52	0.5342

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 7.7.1.1～4

2.2.4.2　52 週時における 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の割合

52 週時に mRSS がベースラインから 5 ポイント以上増加（すなわち，皮膚線維化が進行）した患者の割合は治療群間で同程度であった。ニンテダニブ群では患者の 19.4%（95% CI：15.29～

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

24.41），プラセボ群では患者の 17.7%（95% CI：13.73～22.53）で mRSS が 5 ポイント以上増加した。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.2.2.2.2: 1］に示した。

2.3 日本人集団における結果

2.3.1 試験対象集団（日本人集団）

2.3.1.1 患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱（日本人集団）

日本では，20 施設で計 92 名が 1199.214 試験への参加に同意し，72 名が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 名はアジア人ではなかったため日本人集団の解析からは除外され（1.3 項），登録例数 91 名，ランダム化割付け例数 71 名を日本人集団として解析を行った。

日本人集団に含められた 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なかった 20 名の主な理由は，選択・除外基準への抵触（10 名，11.0%）及び同意撤回（7 名，7.7%）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.1: 4］。

日本人集団では，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，有効性及び安全性の評価から除外された。

52 週時までに，日本人集団の TS に含められたニンテダニブ群 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。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。生存情報は，52 週時点までに治験を中止し，52 週時の来院を実施しなかったニンテダニブ群 4 名すべてから得られ，このうち 3 名が生存，1 名が死亡していた（表 2.3.1.1: 1）。

52 週時までの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（表 2.1.1.1: 2）で同様の傾向がみられた。

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

表 2.3.1.1: 1　患者の内訳（1199.214 試験：日本人集団）－Screened set

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Screened					91	
Randomised	36		35		71	
Treated	36	100.0	34	100.0	70	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[1)]	34	94.4	28	82.4	62	88.6
Prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks	2	5.6	6	17.6	8	11.4
Adverse event	2	5.6	4	11.8	6	8.6
Worsening of disease under study	0	0.0	1	2.9	1	1.4
Worsening of other pre-existing disease	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other adverse event	2	5.6	3	8.8	5	7.1
Non-compliant with protocol	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Patient refused to continue taking trial medication	0	0.0	1	2.9	1	1.4
Other	0	0.0	1	2.9	1	1.4
Completed visits up to 52 weeks[2)]	36	100.0	30	88.2	66	94.3
Did not complete visits up to 52 weeks	0	0.0	4	11.8	4	5.7
Vital status at 52 weeks[3)]						
Alive	0	0.0	3	8.8	3	4.3
Dead[4)]	0	0.0	1	2.9	1	1.4
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0

1） CRF の治験薬投与終了ページ及び 52 週時来院の許容期間に基づく
2） 52 週時来院の許容期間内に来院した患者，並びに 52 週時より後の来院時点に来院した患者を，52 週までの来院を完了したとみなした
3） 52 週時点における生存状況。52 週時点までに複数の生存状況ページが記入されている場合には，そのうち最後の生存状況のみを示す。52 週より後の生存状況が生存である患者は，本表で 52 週時に生存していたとカウントした
4） 生存状況ページに記録された死亡のみを示す
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.1: 1

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。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）。

生存情報は，治験を途中中止し，最長 100 週までの規定来院を実施しなかった計 6 名の患者（ニンテダニブ群 5 名，プラセボ群 1 名）から得られ，52 週時点で死亡していたニンテダニブ群の 1

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

例を除き，5 名が生存していた。治験終了時点での患者の内訳の詳細を［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.1: 2］に示した。

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。

解析対象集団

日本人集団の有効性及び安全性の解析は，ランダム化割付けされ，1 回以上治験薬を服薬した 70 名（ニンテダニブ群 34 名，プラセボ群 36 名）に基づいて行った［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.2: 1］。

治験実施計画書からの重要な逸脱

日本人集団において，52 週時までに治験実施計画書からの重要な逸脱は全体の 7.1%（5/70 名）の患者にみられた。その内訳はニンテダニブ群 2.9%（1/34 名），プラセボ群 11.1%（4/36 名）であり，ニンテダニブ群では服薬不遵守（1 名），プラセボ群では避妊に関する基準の抵触（2 名），治験前の禁止治療薬使用（1 名），SGRQ 総スコア欠測（1 名）がみられた［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.3: 1，CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験 _c22686034_Appendix 16.2.3_Listing 1］。

日本人集団でみられた治験実施計画書からの重要な逸脱とその割合は，全体集団（2.1.1.3 項）と比べて少なく，逸脱の種類に特記すべき傾向は認められなかった。

2.3.1.2 人口統計学的及びベースライン特性（日本人集団）

人口統計学的特性

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た。女性の割合は，プラセボ群（63.9%［23/36 名］）に比べてニンテダニブ群（82.4%［28/34 名］）でやや高く，年齢の平均値（標準偏差）は，プラセボ群（58.3［12.6］歳）に比べてニンテダニブ群（62.0［7.1］歳）でやや高かった（表 2.3.1.2: 1）。

全体として，日本人集団は全体集団（表 2.1.2.1: 1）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 57.86 kg，22.79 kg/m^2，全体 69.71 kg，25.87 kg/m^2）。

なお，日本人集団では，年齢の下限を 18 歳から 20 歳に変更した（1.4 項）が，全体集団において 20 歳未満の患者が実際に組み入れられることはなく，選択基準の変更による影響はなかったと考えられた。

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

表 2.3.1.2: 1　人口統計学的データ（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
Age in categories [years] (N, %)						
<30	1	2.8	0	0.0	1	1.4
30 to <45	4	11.1	0	0.0	4	5.7
45 to <60	13	36.1	14	41.2	27	38.6
60 to <75	13	36.1	19	55.9	32	45.7
≥75	5	13.9	1	2.9	6	8.6
Weight [kg] (mean, SD)	58.38	10.80	57.30	8.65	57.86	9.76
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	22.48	2.63	23.11	3.21	22.79	2.92

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.1: 1

疾患特性

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た。ATA 陽性の割合は，プラセボ群（61.1%［22/36 名］）に比べてニンテダニブ群（47.1%［16/34 名］）でやや低く，肺の線維化の割合の平均値（標準偏差）は，プラセボ群（31.7［18.5］%）に比べてニンテダニブ群（36.8［19.8］%）でやや高かった（表 2.3.1.2: 2）。

全体として，日本人集団は全体集団（表 2.1.2.2: 1）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%）。

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

表 2.3.1.2: 2　　疾患特性（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
Time since first onset of non-Raynaud symptom[1)] [years] (mean, SD)	2.61	1.60	2.48	1.62	2.55	1.60
Time since first onset of non-Raynaud symptom in categories[1)] [years] (N, %)						
≤1	6	16.7	8	23.5	14	20.0
>1 to 3	17	47.2	14	41.2	31	44.3
>3 to 5	11	30.6	9	26.5	20	28.6
>5 to 7	2	5.6	3	8.8	5	7.1
Time since first diagnosis of SSc-ILD [years] (mean, SD)	1.72	1.41	1.45	1.45	1.59	1.43
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
Autoantibody status[2)] (N, %)						
Anti-topoisomerase antibodies						
Positive	22	61.1	16	47.1	38	54.3
Negative	14	38.9	18	52.9	32	45.7
Anti-RNA polymerase III antibodies						
Positive	9	25.0	6	17.6	15	21.4
Negative	16	44.4	18	52.9	34	48.6
Anti-centromere antibodies						
Positive	4	11.1	1	2.9	5	7.1
Negative	24	66.7	29	85.3	53	75.7
Extent of fibrotic disease in the lung on HRCT [%] (mean, SD)	31.7	18.5	36.8	19.8	34.1	19.2

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: 2

有効性評価項目のベースライン特性

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不均衡が認められた。ベースライン時の FVC の平均値はプラセボ群（2515.3 mL）に比べてニンテダニブ群（2180.1 mL）で低く，中央値でも同様の傾向が認められた（ニンテダニブ群 2087.5 mL，プラセボ群 2481.5 mL）。また，ベースライン時の%FVC の平均値も，プラセボ群（78.5%）に比べてニンテダニブ群（75.4%）で低かった。また，副次評価項目である mRSS，SGRQ 総スコア，HAQ-DI，FACIT 呼吸困難スコアについても，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 2.3.1.2: 3）。

全体として，日本人集団は全体集団（表 2.1.2.3: 1）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 の平均値はやや高かった（日本人

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

77.0%，全体 72.5%）。また，副次評価項目である mRSS，SGRQ 総スコア，HAQ-DI，FACIT 呼吸困難スコアは全般に日本人集団で全体集団よりスコアが低く（すなわち状態が良く），%DLco が高い傾向が認められた。

表 2.3.1.2: 3 有効性評価項目のベースライン値（1199.214 試験：日本人集団）－TS

	Placebo			Nintedanib 150 mg bid			Total		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
FVC [mL]	36	2515.3	674.6	34	2180.1	552.0	70	2352.5	636.4
FVC % predicted	36	78.5	12.6	34	75.4	16.2	70	77.0	14.5
DLco % predicted[1)]	36	63.19	17.13	33	62.57	16.82	69	62.89	16.86
mRSS	36	7.1	5.8	34	9.9	10.3	70	8.5	8.4
SGRQ total score	35	32.89	19.01	34	37.22	17.70	69	35.02	18.37
HAQ-DI score	35	0.23	0.46	34	0.27	0.45	69	0.25	0.45
FACIT dyspnoea score	34	39.16	9.18	34	43.68	8.40	68	41.42	9.02

1) ヘモグロビン値で補正した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.2: 1～2

治験薬の服薬遵守状況

日本人集団の 52 週間の治験薬の服薬率の平均値（標準偏差）は，ニンテダニブ群で 95.75（6.15）%，プラセボ群で 97.84（2.77）%であった。いずれの群でもほとんどの患者（>97%）が服薬遵守とみなされる規定範囲（服薬率が 80～120%）内であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.6: 1］。

日本人集団の服薬遵守状況は，全体集団（2.1.3 項）と同様に良好であった。

2.3.2 有効性の結果（日本人集団）

全体集団との有効性の一貫性を確認するため，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）。

主要評価項目及び重要な副次評価項目については，2 つのモデルによる解析を実施し，より頑健と考えられた subgroup model による解析結果を本項に提示した（subset model の結果は［CTD 2.5_4.11.2.1～3 項］参照）。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，subset model による解析を実施し，本項に結果を提示した。

2.3.2.1 主要評価項目の結果（日本人集団）

日本人集団の subgroup model を用いた解析（日本人 vs 非日本人）の結果，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

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

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 2.3.2.1: 1）。

表 2.3.2.1: 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

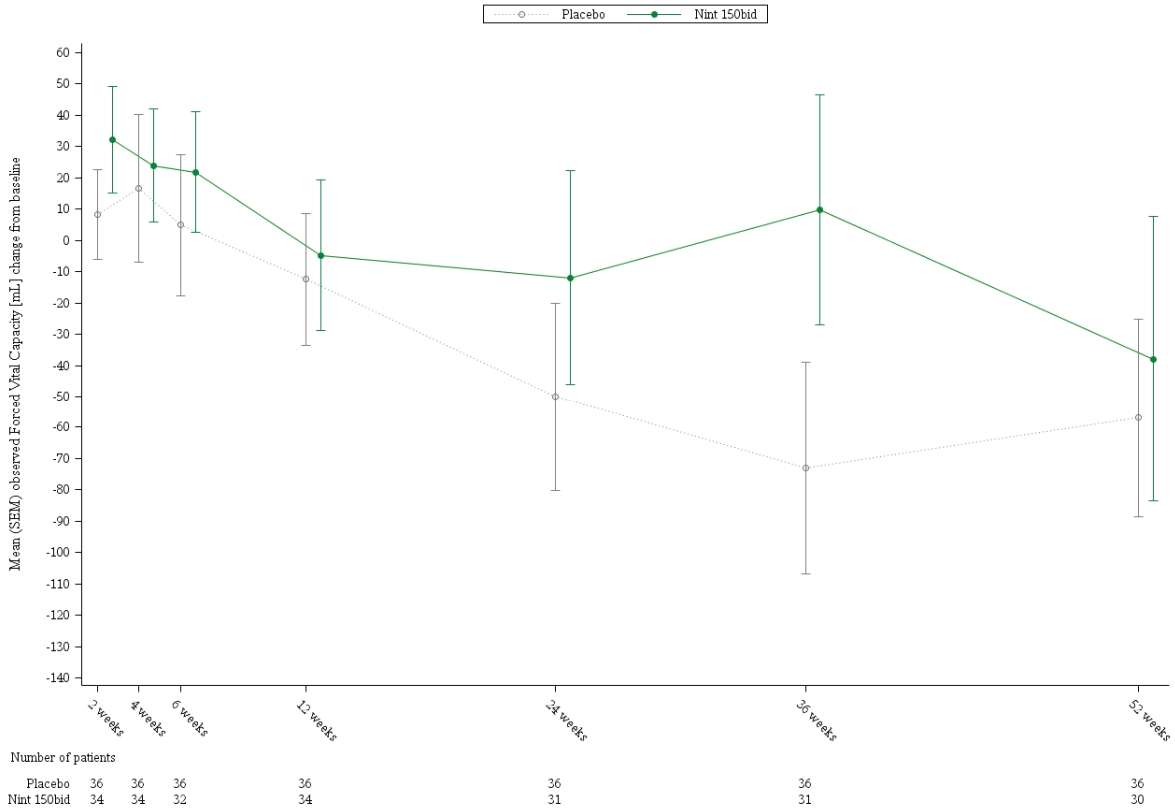
		Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs. placebo				
				95% CI				95% CI		
Japanese / non Japanese, Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted difference[1)]	SE	Lower	Upper	interaction p-value
										0.4851
Japanese										
Placebo	36	-90.9	37.4	-164.3	-17.5					
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

日本人集団で観測された 52 週間の FVC（mL）のベースラインからの変化量の推移を図 2.3.2.1: 1 に示す。日本人集団においても，全体集団と同様に，群間の乖離は投与 12 週以降の早期にみられ，52 週間を通して FVC（mL）の減少はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で一貫して小さかった。

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 2.3.2.1: 1　観測された 52 週間の 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）－TS（日本人集団）

以上より，日本人集団の主要評価項目の結果は，全体集団の結果（2.2.1 項）と一貫した傾向にあると考えられた。

2.3.2.2　重要な副次評価項目の結果（日本人集団）

2.3.2.2.1　mRSS のベースラインからの変化量

日本人集団の subgroup model を用いた解析（日本人 vs 非日本人）の結果，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 2.3.2.2.1: 1）。

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

表 2.3.2.2.1: 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

日本人集団の結果は，全体集団の結果（2.2.2.1 項）と一貫した傾向にあると考えられた。

2.3.2.2.2　SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

日本人集団の subgroup model を用いた解析（日本人 vs 非日本人）の結果，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 2.3.2.2.2: 1）。

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

表 2.3.2.2.2: 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

日本人集団の結果は，全体集団の結果（2.2.2.2 項）と一貫した傾向にあると考えられた。

2.3.2.3　その他の副次評価項目の結果（日本人集団）

2.3.2.3.1　52 週間の%FVC の年間減少率

日本人集団の subset model を用いた解析の結果，52 週時の%FVC の調整年間減少率は，ニンテダニブ群で−2.7%/年，プラセボ群で−2.4%/年であり，調整群間差は−0.33%/年（95% CI：−3.58～2.91）であった（表 2.3.2.3.1: 1）。

表 2.3.2.3.1: 1　52 週時の%FVC の年間減少率（%/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	-2.4	1.1	-4.6	-0.2					
Nintedanib 150 mg bid	34	-2.7	1.2	-5.1	-0.4	-0.33	1.62	-3.58	2.91	0.8375

1)　カテゴリカル変数の固定効果として投与群，ATA の状態，連続変数の固定効果として時間，ベースライン時の%FVC，投与群×時間の交互作用，ベースライン時の%FVC×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 15.2.2.1.1: 1

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

日本人集団の推定治療効果の方向は全体集団と異なっていたが，その信頼区間は広く，全体集団での推定治療効果（1.15%/年）及びその 95%信頼区間（0.09～2.21%/年）を含んでいたため，日本人集団の結果が全体集団（表 2.2.3.1: 1）と系統的に異なることは示唆されなかった。

2.3.2.3.2 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの変化量

日本人集団の subset model を用いた解析の結果，52 週時の FVC 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−59.05 mL，プラセボ群で−47.82 mL であり，調整群間差は−11.23 mL（95% CI：−120.84～98.37）であった（表 2.3.2.3.2: 1）。

表 2.3.2.3.2: 1 52 週時の FVC（mL）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	2515.3	674.6	-47.82	37.03	-121.82	26.18					
Nintedanib 150 mg bid	34	2180.1	552.0	-59.05	39.14	-137.20	19.10	-11.23	54.88	-120.84	98.37	0.8385

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 FVC×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）。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.1.2.1.1: 1

日本人集団の推定治療効果の方向は全体集団と異なっていたが，その信頼区間は広く，全体集団での推定治療効果（46.41 mL/年）及びその 95%信頼区間（8.09～84.73 mL）を含んでいたため，日本人集団の結果が全体集団（表 2.2.3.2: 1）と系統的に異なることは示唆されなかった。

2.3.2.3.3 52 週時における mRSS のベースラインからの相対変化率（%）

日本人集団の subset model を用いた解析の結果，52 週時の mRSS のベースラインからの相対変化率（%）の調整平均は，ニンテダニブ群で−20.85%，プラセボ群で−1.86%であり，調整群間差は−18.99（95% CI：−44.30～6.32）%であった（表 2.3.2.3.3: 1）。

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

表 2.3.2.3.3: 1　52 週時の mRSS のベースラインからの相対変化率（%）（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	-1.86	8.70	-19.25	15.54					
Nintedanib 150 mg bid	34	9.9	10.3	-20.85	9.10	-39.05	-2.65	-18.99	12.65	-44.30	6.32	0.1386

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）。

引用元：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，全体集団の信頼区間（−22.77～10.21）と十分に重なり合っていたため，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。

2.3.2.3.4　死亡に至るまでの期間

日本人集団において，治験期間全体で死亡に至った患者はニンテダニブ群で 1 名（2.9%），プラセボ群で 0 名であり，群間に大きな違いは認められなかった（表 2.3.2.3.4: 1）。

表 2.3.2.3.4: 1　死亡に至るまでの期間（1199.214 試験，治験期間全体：日本人集団 subset model）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	36	100.0	34	100.0
Patients with event (N, %)	0	0.0	1	2.9
Patients censored (N, %)	36	100.0	33	97.1

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.3: 1

日本人集団において，全体集団の結果（表 2.2.3.4: 1）と異なる傾向は示唆されなかった。

2.3.2.3.5　52 週時における CRISS 指標スコア

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%であった。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（表 2.3.2.3.5: 1）。

52 週時の CRISS 指標スコアに基づくレスポンダーの累積率を示したグラフは［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Figure 15.2.2.4: 1］に示した。

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

表 2.3.2.3.5: 1　多重補完法による 52 週時の CRISS 指標スコアに基づくレスポンダーの割合（1199.214 試験：日本人集団 subset model）– TS

		Comparison vs. placebo			
			95% CI		
	%	OR	Lower	Upper	p-value[1)]
Placebo	3.7				
Nintedanib 150 mg bid	14.3	3.65	0.43	31.14	0.2371

1)　多重補完法を用いて，100 個の二値変数のレスポンダーエンドポイントを生成し，それぞれについて Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。100 個の補完されたデータから得られたオッズ比と 95%信頼区間は，Rubin's rule を用いて統合した。欠測値は最悪値を補完した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.4: 1

日本人集団では，CRISS 指標に基づくレスポンダーの割合のオッズ比の信頼区間は広く，全体集団での推定値（1.03）及びその 95%信頼区間（0.57～1.88）を含んでいたため，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。

2.3.2.3.6　52 週時における%DL_{CO}のベースラインからの変化量

日本人集団の subset model を用いた解析の結果，52 週時の%DL_{CO}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−3.39%，プラセボ群で−3.60%であり，調整群間差は 0.21%（95% CI：−4.21～4.62）であった（表 2.3.2.3.6: 1）。

表 2.3.2.3.6: 1　%DL_{CO}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	63.19	17.13	-3.60	1.46	-6.52	-0.69					
Nintedanib 150 mg bid	33	62.57	16.82	-3.39	1.65	-6.69	-0.10	0.21	2.21	−4.21	4.62	0.9251

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，ベースライン値×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）。

DL_{CO}はヘモグロビン値で補正した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.5: 1

調整群間差及びその信頼区間の比較から，日本人集団の結果は，全体集団の結果（表 2.2.3.6: 1）と一貫した傾向にあると考えられた。

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

2.3.2.3.7 52 週時における手指潰瘍総数のベースラインからの変化量

日本人集団の subset model を用いた解析の結果，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は，ニンテダニブ群で 0.09，プラセボ群で 0.01 であり，調整群間差は 0.07（95% CI：−0.02～0.17）であった（表 2.3.2.3.7: 1）。

表 2.3.2.3.7: 1 52 週時の手指潰瘍総数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	0.00	0.00	0.01	0.03	−0.05	0.08					
Nintedanib 150 mg bid	34	0.15	0.50	0.09	0.04	0.01	0.16	0.07	0.05	−0.02	0.17	0.1303

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，ベースライン値×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）。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.6: 1

日本人集団の調整群間差の信頼区間は，全体集団の信頼区間（-0.16，0.09）と十分に重なり合っていたため，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。

2.3.2.3.8 52 週時における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

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は，ニンテダニブ群で 0.078，プラセボ群で 0.041 であり，調整群間差は 0.038（95% CI：−0.118～0.194）であった（表 2.3.2.3.8: 1）。

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

表 2.3.2.3.8: 1　52 週時の HAQ-DI 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	0.23	0.46	0.041	0.054	-0.067	0.149					
Nintedanib 150 mg bid	34	0.27	0.45	0.078	0.056	-0.033	0.190	0.038	0.078	-0.118	0.194	0.6306

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 HAQ-DI 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）。

スコアが高いと障害がより重いことを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.7: 1

調整群間差及びその信頼区間の比較から，日本人集団の結果は，全体集団の結果（表 2.2.3.8: 1）と一貫した傾向にあると考えられた。

2.3.2.3.9　52 週時における FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量

日本人集団において，52 週時の 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は，ニンテダニブ群で 0.91，プラセボ群で−1.01 であり，調整群間差は 1.92（95% CI : −1.42～5.27）であった（表 2.3.2.3.9: 1）。

表 2.3.2.3.9: 1　52 週時の FACIT 呼吸困難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	34	39.2	9.2	-1.01	1.14	-3.30	1.27					
Nintedanib 150 mg bid	34	43.7	8.4	0.91	1.18	-1.44	3.27	1.92	1.67	-1.42	5.27	0.2535

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，ベースライン値×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）。

スコアが高いと障害がより重いことを表す。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.8: 1

調整群間差及びその信頼区間の比較から，日本人集団の結果は，全体集団の結果（表 2.2.3.9: 1）と一貫した傾向にあると考えられた。

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

2.3.2.4 その他の有効性評価項目（日本人集団）

その他の有効性評価項目のうちFVC及びmRSSに関する評価項目の日本人集団の結果を以下に記述した。その他の結果は，［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Section 15.2.2］を参照。

2.3.2.4.1 52週時における「FVC（mL）のベースラインからの相対減少率」及び「%FVCのベースラインからの減少量」が5%又は10%を超える患者の割合

日本人集団において，52週時のFVC（mL）のベースラインからの相対減少率が5%超の患者の割合は，事前に計画した解析（欠測値をノンレスポンダーと分類する）では，ニンテダニブ群で38.2%，プラセボ群で30.6%であり，オッズ比は1.28（95% CI：0.46～3.52）であった。10%の閾値を使った場合，ニンテダニブ群で26.5%，プラセボ群で11.1%であり，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: 1～2］。

また，事後解析（欠測値を最悪値で補完する）でも同様の傾向が認められ，5%の閾値ではニンテダニブ群で35.3%，プラセボ群で30.6%であり，オッズ比は1.14（95% CI：0.41～3.16）と群間に大きな違いはみられなかったが，10%の閾値を使った場合では，ニンテダニブ群で20.6%，プラセボ群で11.1%であり，オッズ比は1.97（95% CI：0.52～7.54）と，数値的にニンテダニブ群が高かった（表2.3.2.4.1: 1）。

日本人集団において，52週時の%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は，事前に計画した解析（欠測値をノンレスポンダーと分類する）では，ニンテダニブ群で32.4%，プラセボ群で16.7%であり，オッズ比は2.23（95% CI：0.71～7.02）であった。10%の閾値を使った場合には，ニンテダニブ群で20.6%，プラセボ群で11.1%であり，オッズ比は1.80（95% CI：0.46～7.09）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.1.2.3: 1～2］。

また，事後解析（欠測値を最悪値で補完する）では，5%の閾値ではニンテダニブ群で26.5%，プラセボ群で16.7%であり，オッズ比は1.72（95% CI：0.53～5.52）と数値的にニンテダニブ群が高かったが，10%の閾値を使った場合は，ニンテダニブ群で8.8%，プラセボ群で11.1%であり，オッズ比は0.63（95% CI：0.12～3.33）と，群間に大きな違いはみられなかった（表2.3.2.4.1: 1）。

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

表 2.3.2.4.1: 1　52 週時における FVC（mL）のベースラインからの相対減少率及び%FVC のベースラインからの減少量が 5%又は 10%を超える患者の割合（1199.214 試験，日本人集団，worst observation 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 >5% in FVC [mL]									
Placebo	36	11	30.6	18.00	46.86				
Nintedanib 150 mg bid	34	12	35.3	21.49	52.09	1.14	0.41	3.16	0.8068
Relative decline of >10% in FVC [mL]									
Placebo	36	4	11.1	4.41	25.31				
Nintedanib 150 mg bid	34	7	20.6	10.35	36.80	1.97	0.52	7.54	0.3190
Absolute decline of >5% in FVC [% predicted]									
Placebo	36	6	16.7	7.87	31.89				
Nintedanib 150 mg bid	34	9	26.5	14.60	43.12	1.72	0.53	5.52	0.3663
Absolute decline of >10% in FVC [% predicted]									
Placebo	36	4	11.1	4.41	25.31				
Nintedanib 150 mg bid	34	3	8.8	3.05	22.96	0.63	0.12	3.33	0.5986

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 5.3.5.1-02_c26962914_Table 29.1～4

これらのカテゴリー別の解析において，日本人のオッズ比の方向が，全体集団の結果（表 2.2.4.1: 1）と異なるカテゴリーがみられたが（特に，%FVC の減少量が 5%超の患者割合），その信頼区間は広く，全体集団のオッズ比及びその 95%信頼区間をおおむね含んでいたため，日本人集団の結果が全体集団（表 2.2.4.1: 1）と系統的に異なることはないと考えられた。

2.3.2.4.2　52 週時における 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の割合

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 5 名（14.7%［95% CI：6.45～30.13］），プラセボ群で 3 名（8.3%［95% CI：2.87～21.83］）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 1.90（95% CI：0.40～8.98）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.2.2.2.2: 1］。

群間のオッズ比及びその信頼区間の比較から，日本人集団の結果は全体集団（2.2.4.2 項）と系統的に異なること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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の臨床的有効性は 1 試験（1199.214 試験）のみで評価した。1199.214 試験の結果は 2 項に記載した。

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

1199.214 試験では，ニンテダニブの用法・用量として 150 mg 1 日 2 回投与を選択し，100 mg 1 日 2 回投与への減量及び投与の中断を可とした。これは特発性肺線維症（IPF）患者を対象とした第 III 相試験 INPULSIS I 及び INPULSIS II［CTD 5.4-08_P14-07514］，並びに第 II 相用量設定試験 TOMORROW［CTD 5.4-07_P11-11216］の経験に基づくものであった。検討したこの用法・用量は，SSc-ILD 患者でも IPF 患者と同様に，許容可能な忍容性が認められた。詳細については，「臨床的安全性の概要」［CTD 2.7.4］を参照のこと。

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］及び SSc-ILD［CTD 4.2.1.1-03_n00239669］のモデルマウスを用いてニンテダニブを評価した試験において同程度の有効性が認められていることから，SSc-ILD 患者及び IPF 患者において用法・用量が同様であることが示唆される。さらに，ニンテダニブは 100 nmol/L の濃度で，肺線維化の基本的な経過（例えば，SSc-ILD 患者由来の肺線維芽細胞の増殖及び遊走）を効率的かつ有意に阻害した。この濃度は，IPF 患者を対象とした臨床試験でニンテダニブを 150 mg 1 日 2 回経口投与したときに特定されたヒト曝露量（定常状態における C_{max} 59～74 nmol/L）に近い［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 試験の結果に基づき，オフェブカプセルで承認されている推奨用法・用量を変更する必要はないと考えられた。SSc-ILD 患者におけるニンテダニブの薬物動態及び薬力学に関する詳細な情報は，「臨床薬理試験の概要」［CTD 2.7.2］に記載した。

日本人集団における用法・用量の設定根拠

これまで本剤の薬物動態，有効性及び安全性に問題となるような民族的違いは認められておらず，IPF 患者では日本と海外で同じ用法・用量が承認されていることに基づき，SSc-ILD 患者を対象とした国際共同試験（1199.214 試験）に日本も参加し，同じ用法・用量で有効性を評価した。2.3 項に示したように，1199.214 試験の日本人集団の有効性の結果は，全体集団と一貫した傾向が認められ，FVC の低下抑制に対するニンテダニブの効果について日本人集団と非日本人集団間で不均質性は示唆されなかった。

投与 52 週間で少なくとも 1 回投与量の減量（100 mg 1 日 2 回）を行った日本人患者の割合はニンテダニブ群で 41.2%（14/34 名），プラセボ群で 0.0%（0/36 名）であり［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.5.3: 1］，全体集団（ニンテダニブ群 : 40.6%，プラセボ群 : 4.5%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.5.3: 1］と同様の傾向がみられた。また，実際に投与した治験薬の総量を，治験実施計画書に規定する初回用量（150 mg 1 日 2 回）で計画どおりに 52 週間（又は治験薬投与の中止まで）投与したときの治験薬の総量で除した値である，投与 52 週間の用量強度についても日本人集団（ニンテダニブ群 89.48%, プラセボ群 99.63%）［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.5.1: 1］と全体集団（ニンテダニブ群 90.34%，プラセボ群 98.37%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.5.1: 1］で大きな違いはみられなかった。

以上より，全体集団の結果から導かれる推奨用法・用量に関する結論は日本人集団にもあてはまると考えた。

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

5. 効果の持続，耐薬性

1199.214 試験では，52 週時までに収集したデータを用いて主要な有効性解析を実施した。52 週時以降，最終患者の治験終了時までの最長 100 週間にわたるニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性については，探索的に評価を行った。治験期間全体にわたり収集したデータに関するこれらの補足的解析については，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1］に示した。

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（2.1.1.1 項），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。
- 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

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

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。

IPF 患者では，2 つの非盲検延長試験である 1199.35 試験［CTD 5.4-16_P17-11211］及び 1199.33 試験（INPULSIS-ON®）［CTD 5.4-19_P18-08712］でニンテダニブの長期有効性データが得られている。ニンテダニブの投与期間の中央値は，1199.35 試験で 27.2 カ月（範囲 0.0～61.8），INPULSIS-ON®試験で 31.5 カ月（範囲 0.0～56.3）であった。両試験における FVC の減少率は 52 週間の試験でみられた減少率とおおむね一致していた。これらのデータから，IPF 進行を遅らせるニンテダニブの効果は 4 年を超えて持続することが示唆された。

さらに，すべての患者にニンテダニブが投与されている，進行中の非盲検延長試験（1199.225 試験）において，長期有効性データが収集されている。1199.214 試験の終了後，治験薬投与を中止しなかった患者がこの延長試験に参加可能であった。1199.225 試験の主要目的は，SSc-ILD 患者におけるニンテダニブの長期安全性を評価することである。さらに，肺機能及び mRSS のような有効性パラメータについても探索的に検討する予定である。

日本人集団における効果の持続

1199.214 試験の日本人集団の subgroup model を用いた解析（日本人 vs 非日本人）の結果，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−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。

また，治験期間全体の on-treatment のデータのみを含めた 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）の経時推移［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_ Figure 29.6］から，日本人集団において，FVC の減少はプラセボ群に比べてニンテダニブ群で一貫して小さく，経時的に差が大きくなる傾向が認められた。

以上に基づき，全体集団の結果から導かれる効果の持続に関する結論は日本人集団にもあてはまると考えた。

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

6. 付録

1199.214 試験の要約表を表 6: 1 に示した。

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

表 6: 1　有効性及び安全性を評価した臨床試験の記述

試験番号 ［添付資料番号］	治験実施地域及び治験実施施設数 治験実施期間	試験デザイン 主な選択基準	試験薬及び対照薬，投与経路， 計画投与期間	試験の目的	患者数（総数及び投与群別） 主な人口統計学的特性	主な有効性結果
1199.214 CTD 5.3.5.1-01	アジア，豪州，欧州，北米，南米の計 32 カ国 194 施設（患者登録された施設数） 2015 年 11 月 30 日～2018 年 11 月 28 日まで	ニンテダニブ 150 mg bid をプラセボと比較する第 III 相ランダム化割付け，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験 年齢 18 歳以上，スクリーニング前 7 年以内に SSc（最初の非レイノー症状と定義）の発症，肺の線維化の程度が中央判定された HRCT で 10%以上, %FVC が 40%以上，DL_{CO} が正常予測値の 30～89%	試験薬： ニンテダニブ 150 mg bid 100 mg bid への減量を可とする。 対照薬： 対応するプラセボ 経口投与 投与期間： 最低 52 週。 最長 100 週まで盲検下で投与を継続する。 治験薬投与終了後，28 日間の Follow-up 期間を設定した。	SSc-ILD 患者において，ニンテダニブ 150 mg bid の有効性及び安全性を検討する	ランダム化割付け： 合計：580 ニンテダニブ群：290 プラセボ群：290 治療された集団（TS）： 合計：576 ニンテダニブ群：288 プラセボ群：288 年齢（平均±標準偏差）： 54.0± 12.2 歳 性別： 75.2% 女性 24.8% 男性 人種： 67.2% 白人 24.8% アジア人 6.3% 黒人／アフリカ系アメリカ人 0.9% アメリカ先住民／アラスカ先住民 0.2% ハワイ先住民／その他の太平洋諸島住民 0.7% 複数人種 SSc 病型： 51.9%びまん皮膚硬化型 48.1% 限局皮膚硬化型	主要評価項目：52 週間の FVC の年間減少率（mL/年） Adjusted[1] rate (SE): Nintedanib 150 mg bid: -52.4 (13.8) Placebo: -93.3 (13.5) *Comparison vs. placebo:* Adjusted[1] difference (SE): 40.95 (19.38) 95% CI: (2.88, 79.01) p-value: 0.0350 重要な副次評価項目：52 週時の mRSS のベースラインからの変化量 Adjusted[2] mean (SE): Nintedanib 150 mg bid: -2.17 (0.27) Placebo: -1.96 (0.26) *Comparison vs. placebo:* Adjusted[2] mean (SE): -0.21 (0.37) 95% CI: (-0.94, 0.53) p-value: 0.5785 重要な副次評価項目：52 週時の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 Adjusted[2] mean (SE): Nintedanib 150 mg bid: 0.81 (0.88) Placebo: -0.88 (0.87) *Comparison vs. placebo:* Adjusted[2] mean (SE): 1.69 (1.24) 95% CI: (-0.73, 4.12) p-value: 0.1711

bid：1 日 2 回投与

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

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。

2） 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，ベースライン値×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）。mRSS スコアが低いほど皮膚硬化が軽度であることを表す。SGQR 総スコアが低いほど健康状態が良いことを表す。

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：	2.7.4 臨床的安全性
文書作成日：	21 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
略号一覧表 6
1.　医薬品への曝露 7
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
1.2　全般的な曝露状況 9
1.2.1　患者の内訳 9
1.2.2　曝露状況 9
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 11
1.3.1　人口統計学的特性 11
1.3.2　疾患の特性 11
1.3.3　病歴及び併発疾患 11
1.3.4　併用療法 13
1.4　日本人集団の曝露状況，人口統計学的及びその他の特性 19
1.4.1　患者の内訳（日本人集団） 19
1.4.2　曝露状況（日本人集団） 19
1.4.3　人口統計学的特性（日本人集団） 20
1.4.4　疾患の特性（日本人集団） 21
1.4.5　病歴及び併発疾患（日本人集団） 21
1.4.6　併用療法（日本人集団） 22
2.　有害事象 28
2.1　有害事象の解析 28
2.1.1　有害事象の要約（投与 52 週間） 30
2.1.2　比較的よくみられる有害事象（投与 52 週間） 30
2.1.3　器官別に集約した有害事象（投与 52 週間） 33
2.1.3.1　胃腸系及び代謝系の有害事象（投与 52 週間） 33
2.1.3.2　肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（投与 52 週間） 36
2.1.3.3　心血管系の有害事象（投与 52 週間） 38
2.1.3.4　血液系の有害事象（投与 52 週間） 40
2.1.3.5　腎臓系の有害事象（投与 52 週間） 41
2.1.3.6　精神系の有害事象（投与 52 週間） 42
2.1.3.7　皮膚の有害事象（投与 52 週間） 42
2.1.4　永続的な減量に至った有害事象（投与 52 週間） 42
2.1.5　治験薬の投与中止に至った有害事象（投与 52 週間） 43
2.1.6　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） 44
2.1.7　死亡に至った有害事象（治験期間全体） 46
2.1.8　重篤な有害事象（投与 52 週間） 49
2.1.9　器官別に集約した重篤な有害事象（投与 52 週間） 50

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

2.1.9.1 胃腸系及び代謝系の重篤な有害事象（投与 52 週間）.....50
2.1.9.2 肝胆道系及び肝機能検査の重篤な有害事象（投与 52 週間）.....51
2.1.9.3 心血管系の重篤な有害事象（投与 52 週間）.....52
2.1.9.4 血液系の重篤な有害事象（投与 52 週間）.....54
2.1.9.5 腎臓系の重篤な有害事象（投与 52 週間）.....55
2.1.9.6 精神系の重篤な有害事象（投与 52 週間）.....56
2.1.9.7 皮膚の重篤な有害事象（投与 52 週間）.....56
2.1.9.8 注目すべきその他の重篤な有害事象（投与 52 週間，治験期間全体）.....56
2.1.10 独立判定委員会により判定された主要心血管イベント（MACE）.....59
2.1.11 治験期間全体における有害事象.....59
2.1.11.1 有害事象の要約（治験期間全体）.....59
2.1.11.2 比較的よくみられる有害事象（治験期間全体）.....59
2.1.11.3 器官別に集約した有害事象（治験期間全体）.....62
2.1.11.3.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（治験期間全体）.....62
2.1.11.3.2 肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（治験期間全体）.....62
2.1.11.3.3 心血管系の有害事象（治験期間全体）.....64
2.1.11.3.4 血液系の有害事象（治験期間全体）.....65
2.1.11.3.5 腎臓系の有害事象（治験期間全体）.....66
2.1.11.3.6 精神系の有害事象（治験期間全体）.....66
2.1.11.3.7 皮膚の有害事象（治験期間全体）.....67
2.1.11.4 重篤な有害事象（治験期間全体）.....67
2.1.11.4.1 器官別に集約した重篤な有害事象（治験期間全体）.....68
2.1.12 日本人集団での有害事象.....68
2.1.12.1 有害事象の要約（日本人集団，投与 52 週間）.....69
2.1.12.2 比較的よくみられる有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....69
2.1.12.3 器官別に集約した有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....72
2.1.12.3.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....72
2.1.12.3.2 肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）..74
2.1.12.3.3 心血管系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....76
2.1.12.3.4 血液系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....77
2.1.12.3.5 腎臓系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....78
2.1.12.3.6 精神系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....78
2.1.12.3.7 皮膚の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....78
2.1.12.4 永続的な減量に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....78
2.1.12.5 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団，52 週間投与）.....79
2.1.12.6 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）.....80
2.1.12.7 死亡に至った有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....83
2.1.12.8 重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....83
2.1.12.9 器官別に集約した重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....85

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

2.1.12.9.1 胃腸系及び代謝系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）..85
2.1.12.9.2 肝胆道系及び肝機能検査の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....85
2.1.12.9.3 心血管系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....85
2.1.12.9.4 血液系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....85
2.1.12.9.5 腎臓系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....85
2.1.12.9.6 精神系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....85
2.1.12.9.7 皮膚の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）.....86
2.1.12.10 独立判定委員会により判定された主要心血管イベント（MACE）（日本人集団）.....86
2.1.12.11 治験期間全体における有害事象（日本人集団）.....86
2.1.12.11.1 有害事象の要約（日本人集団，治験期間全体）.....86
2.1.12.11.2 比較的よくみられる有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....86
2.1.12.11.3 器官別に集約した有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....89
2.1.12.11.3.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....89
2.1.12.11.3.2 肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....90
2.1.12.11.3.3 心血管系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....90
2.1.12.11.3.4 血液系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....90
2.1.12.11.3.5 腎臓系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....90
2.1.12.11.3.6 精神系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....90
2.1.12.11.3.7 皮膚の有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....91
2.1.12.11.4 重篤な有害事象（日本人集団，治験期間全体）.....91
2.1.12.11.5 器官別に集約した重篤な有害事象（日本人集団，治験期間全体）....93
2.2 個別有害事象の文章による説明.....93
2.3 副作用.....94
3. 臨床検査値の評価.....96
3.1 肝酵素及びビリルビン値（投与 52 週間）.....96
3.2 血液学的検査値（投与 52 週間）.....98
3.3 凝固検査値（投与 52 週間）.....99
3.4 電解質，生化学検査及び尿検査値（投与 52 週間）.....99
3.5 治験期間全体における臨床検査値.....100
3.6 日本人集団での臨床検査値.....101
3.6.1 肝酵素及びビリルビン値（日本人集団，投与 52 週間）.....101
3.6.2 血液学的検査値（日本人集団，投与 52 週間）.....102
3.6.3 凝固検査値（日本人集団，投与 52 週間）.....103
3.6.4 電解質，生化学検査及び尿検査値（日本人集団，投与 52 週間）.....103
3.6.5 治験期間全体における臨床検査値（日本人集団）.....104
4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....105
4.1 バイタルサイン（投与 52 週間）.....105

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

4.2 体重（投与 52 週間）.....105
4.3 治験期間全体におけるバイタルサイン及び体重.....106
4.4 日本人集団でのバイタルサイン及び体重.....106
4.4.1 バイタルサイン（日本人集団，投与 52 週間）.....106
4.4.2 体重（日本人集団，投与 52 週間）.....107
4.4.3 治験期間全体でのバイタルサイン及び体重（日本人集団）.....107
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性.....108
5.1 部分集団での安全性（1199.214 試験，投与 52 週間）.....108
5.1.1 性別（1199.214 試験，投与 52 週間）.....108
5.1.2 年齢（1199.214 試験，投与 52 週間）.....109
5.1.3 体重（1199.214 試験，投与 52 週間）.....110
5.1.4 人種（1199.214 試験，投与 52 週間）.....111
5.1.5 SSc の病型（1199.214 試験，投与 52 週間）.....111
5.2 薬物相互作用.....112
5.3 妊娠及び授乳時の使用.....113
5.4 過量投与.....113
5.5 薬物乱用.....114
5.6 離脱症状及び反跳現象.....114
5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....114
6. 市販後データ.....115
7. 付録.....121

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

略号一覧表

AE	Adverse event	有害事象
ALKP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
A-PTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (classification system)	-
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム
bid	Twice daily	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
CDG	Customised Drug Grouping	-
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	-
CTR	Clinical trial report	治験総括報告書
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International conference on harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
LE	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
NSCLC	Non-small-cell lung cancer	非小細胞肺がん
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PT	Preferred term	基本語
(PT-)INR	prothrombin time-international normalized ratio	国際標準化プロトロンビン比
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SDG	Standardised Drug Grouping	-
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
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
WBC	White blood cell count	白血球数
WHO-DD	World Health Organisation Drug Dictionary	世界保健機関医薬品辞書

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

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者でのニンテダニブの安全性評価に含めた臨床試験の概要を以下に示す。

SSc-ILD 患者でのニンテダニブの安全性は主に 1199.214 試験に基づき評価した。1199.214 試験は，第 III 相，国際共同，前向き，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験であり，SSc-ILD 患者を対象にニンテダニブ 150 mg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性を検討した。当該試験では，主たる有効性の解析を 52 週間投与後に実施した。安全性及び有効性データをさらに収集するために，患者への治験薬の投与は，二重盲検下で最長 100 週間まで（最後にランダム化割付けされた患者が 52 週間投与されるまで）継続された。試験デザインの詳細は 1199.214 試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.1］を参照のこと。

1199.214 試験終了後，治験薬の投与を中止することなく治験を完了した患者は，非盲検の継続投与試験（1199.225 試験）に参加可能とした。1199.225 試験では，SSc-ILD 患者を対象にニンテダニブを長期投与したときの安全性を評価する計画である。1199.225 試験は 20[redacted] 年[redacted] 月から実施中であり，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た。

また，1199.214 試験の安全性の結果を補強する試験として，薬物相互作用を検討した第 I 相試験の 2 試験（1199.239 試験及び 1199.238 試験）がある。

1199.239 試験からは，対象疾患に関連する薬剤との薬物相互作用の可能性について安全性情報を得た。この 1199.239 試験では，健康成人男性を対象として，ニンテダニブ 150 mg 単回投与後の薬物動態に及ぼすボセンタン反復投与の影響を検討した。ボセンタンは，全身性強皮症（SSc）における手指潰瘍の発症抑制（手指潰瘍を現在有している又は既往歴のある場合に限る）並びに（結合組織病に伴う）肺動脈性肺高血圧症の治療を目的として SSc での使用割合が高い薬剤である。

1199.238 試験は，非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象として，エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル配合剤単回投与後の薬物動態に及ぼすニンテダニブ反復投与の影響を検討する目的で実施された。この 1199.238 試験は，患者登録が目標症例数に到達しなかったため中止となり，治験薬が投与されたのは 2 名のみであった。そこで新たな試験（1199.340 試験）により，女性の SSc-ILD 患者を対象として，エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル配合剤単回投与時の薬物動態に及ぼすニンテダニブ反復投与の影響を検討している。1199.340 試験は 2018 年 11 月から実施中であり，本申請に当該試験のデータは含めていない。

安全性を評価した試験の概略を表 1.1: 1 に示す。

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

表 1.1: 1　　安全性を評価した試験

試験番号（実施地域）	試験デザイン	対象	投与	患者数（TS）	目的	投与期間	試験期間（進行状況）	添付資料番号 資料の区分
1199.214 SENSCIS® （日本を含む国際共同，計 32 カ国）	第 III 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者	ニンテダニブ群（150 mg bid，経口，100 mg bid に減量可）	288	SSc-ILD 患者を対象に，ニンテダニブ 150 mg bid の有効性及び安全性を検討する。	52 週間 最長 100 週間まで盲検下で継続	2015 年 11 月 ～ 2018 年 11 月（完了）	CTD 5.3.5.1-01 評価
			プラセボ群（bid，経口）	288				
1199.239 （ドイツ）	第 I 相，非盲検，2 投与期，固定順序	健康成人男性	被験薬：ニンテダニブ（150 mg 単回，経口） 薬物相互作用被験薬：ボセンタン（125 mg bid，経口）	13	健康成人男性を対象に，ニンテダニブ 150 mg 単回投与後の薬物動態に及ぼすボセンタン反復投与の影響を検討する。	単回×2（単独×1，ボセンタンの定常状態下で併用×1）	2016 年 2 月 ～ 2016 年 3 月（完了）	CTD 5.3.3.4-01 評価
1199.238 （ドイツ）	第 I 相，非盲検，2 投与期，固定順序	非小細胞肺がん（NSCLC）患者	被験薬：ニンテダニブ（200 mg bid，経口，150 mg bid に減量可） 薬物相互作用被験薬：エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル配合剤（EE/LE）（EE 30 µg/ LE 150 µg 単回，経口）	2	NSCLC 患者を対象に，EE/LE 単回投与後の薬物動態に及ぼすニンテダニブ反復投与の影響を検討する。	7 日間以上	2016 年 6 月 ～ 2017 年 11 月（中止）	CTD 5.3.3.4-02 参考
1199.225 （日本を含む国際共同，約 30 カ国）	第 III 相，非盲検，継続投与	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者	ニンテダニブ 150 mg bid 又は 100 mg bid，経口	426（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点）	1199.214 試験又は第 I 相薬物相互作用試験（1199.340 試験）を完了した SSc-ILD 患者でのニンテダニブ長期投与の安全性を検討する	投与期間は患者ごとに異なる。治験期間は 34 カ月程度と予想される。	20[redacted] 年[redacted] 月～（継続中）	CTD 5.3.5.4-01 参考

TS：1 回以上治験薬を服薬した集団，bid：1 日 2 回
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034，CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738，CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303，CTD 5.3.5.4-01_1199.225 試験_s00078035

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

各試験の詳細は［CTD 2.7.6 項］に示した。また，各試験の治験総括報告書（CTR）は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験 _c22686034，CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験 _c09412738，CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303］に，1199.225 試験については，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日をカットオフ日とする 90 日間安全性最新報告を［CTD 5.3.5.4-01_1199.225 試験_s00078035］に添付した。

以下，1199.214 試験に基づき，SSc-ILD 患者（全体集団及び日本人集団）でのニンテダニブの安全性情報を示す。1199.239 試験及び 1199.238 試験の安全性成績の要約は表 7: 1 に示した。

1199.214 試験の安全性の評価はすべて，TS（1 回以上治験薬を服薬した集団）を対象として行った。主要な安全性評価には，52 週間の投与で収集されたデータを用いた。また，安全性評価の裏付けとして，治験期間全体を通して収集されたデータを用いた評価を実施し，その結果を 2.1.11 項（有害事象），3.5 項（臨床検査値）及び 4.3 項（バイタルサイン，体重）に示した。

1199.214 試験には計 71 名の日本人患者がランダム化割付けされ，70 名が安全性評価対象となった。日本人集団のすべての解析帳票は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914］に添付した。日本人集団の結果は，1.4 項（曝露状況，人口統計学的特性及びその他の特性），2.1.12 項（有害事象），3.6 項（臨床検査値）及び 4.4 項（バイタルサイン，体重）にまとめて示した。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 患者の内訳

1199.214 試験の患者の内訳は［CTD 2.7.3_2.1.1.1 項］に示した。

1.2.2 曝露状況

1199.214 試験では，最後にランダム化割付けされた患者が 52 週間投与されるまで（最長 100 週間まで），ニンテダニブ 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与することとした。ニンテダニブの減量（150 mg 1 日 2 回から 100 mg 1 日 2 回への減量）又は投与中断は，有害事象を管理するために許容した（表 1.2.2: 1）。100 mg 1 日 2 回からの更なる減量は不可とした。ニンテダニブの 100 mg 1 日 2 回投与時に有害事象が持続する場合又は 150 mg 1 日 2 回投与時に重度の有害事象がみられる場合には，投与中止を検討することとした。投与中断，減量及び再増量は，繰り返し可能とした。

表 1.2.2: 1 許可された投与量の減量／投与中断期間（1199.214 試験）

	治験薬と関連ありと判断された有害事象	治験薬と関連ありと判断されなかった有害事象
最大の中断期間	4 週間	8 週間
推奨される再開法	減量した投与量（100 mg 1 日 2 回）で再開	同じ投与量（100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回）で再開
再増量	4 週間以内に 150 mg 1 日 2 回に増量	----

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

治験薬への曝露状況の集計では，投与期間，実際に投与された投与量ごと（150 mg 1 日 2 回又は 100 mg 1 日 2 回）の投与期間，総投与量及び用量強度を算出した。なお，投与中断の期間は，投与期間に含めた。

1199.214 試験の投与 52 週間における治験薬の曝露状況を表 1.2.2: 2 に示す。

投与 52 週間での治験薬投与期間の平均（標準偏差［SD］）は，ニンテダニブ群で 10.52（3.43）カ月，プラセボ群で 11.35（2.39）カ月であった。投与期間が 3 カ月以下の患者の割合は，プラセボ群（3.5%）に比べてニンテダニブ群（8.7%）のほうが高く，治験薬の投与を早期に中止した患者がニンテダニブ群でより多いことが示された（主な中止理由は，原疾患の悪化や合併症の悪化以外の有害事象［CTD 2.7.3_2.1.1.1 項］）。患者の大半（ニンテダニブ群：85.8%，プラセボ群：93.4%，以下同順）の投与期間は 6 カ月を超えていた。

投与 52 週間で用量減量が行われた患者の割合は，プラセボ群（4.5%）に比べてニンテダニブ群（40.6%）のほうが高かった。用量減量の主な理由は，治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり（用量減量の総数に占める割合：96.9%，100.0%），特に下痢による用量減量の割合が高かった（用量減量の総数に占める割合：59.2%，30.8%）。治験期間全体で，初回の用量減量までの期間を解析した結果を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.1.5.4: 1］に図示した。この図により，初回の用量減量の半数近くが治験薬投与開始後 3 カ月以内に行われていたことがわかる。用量減量例のうち，ニンテダニブ群では 42.7%，プラセボ群では 53.8%が治験薬投与開始後 3 カ月（91 日）以内に減量していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.5.3: 1］。

投与 52 週間で 7 日間超継続して治験薬の投与を中断した患者の割合は，プラセボ群（11.5%）に比べてニンテダニブ群（37.8%）のほうが高かった。投与中断の主な理由は，治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり（中断の総数に占める割合：78.6%，69.4%），特に下痢による中断の割合が高かった（中断の総数に占める割合：41.2%，19.4%）。治験期間全体で，初回の投与中断までの期間を解析した結果を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.1.5.4: 2］に図示した。治験薬を少なくとも 1 回投与中断した患者のうち，ニンテダニブ群では 50.5%，プラセボ群では 60.6%が治験薬投与開始後 3 カ月（91 日）以内に中断していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.5.3: 2］。

1199.214 試験の治験期間全体では，治験薬投与期間の平均（SD，範囲）は，ニンテダニブ群で 14.51（6.67，0.0～23.2）カ月，プラセボ群で 15.70（5.67，0.4～23.8）カ月であった。これは，ニンテダニブ群で 349 人・年，プラセボ群で 377.5 人・年に相当した。約 3 分の 2（60.4%，67.4%）の患者で投与期間が 12 カ月を超えていた。治験期間全体の曝露状況は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.5.2: 1～2］に示した。

部分集団別の曝露状況については，［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.1.7.5］に示した。

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

表 1.2.2: 2　　治験薬への曝露（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	288	100.0	288	100.0
Duration of exposure[1)] [months]				
Mean	11.35		10.52	
SD	2.39		3.43	
Minimum	0.4		0.0	
Median	12.21		12.21	
Maximum	12.2		12.2	
Duration of exposure[1)] , categories [months] (N, %)				
≤3	10	3.5	25	8.7
>3 to 6	9	3.1	16	5.6
>6 to 12	75	26.0	73	25.3
>12 to 14	194	67.4	174	60.4
Total exposure [patient years]	273.0		253.0	
Dose intensity[2)] [%] (mean, SD)	98.37	7.55	90.34	13.06
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
Duration of interruption [days] (mean, SD)[3)]	19.7	19.8	23.1	17.4

1)　下記のとおり定義した。
(a) 投与 52 週間で治験薬の投与を中止した患者：治験薬の初回投与日から最終投与日まで
(b) 治験薬の投与を中止しなかった患者：治験薬の初回投与日から 52 週時（初回投与日から 372 日後）まで
2)　減量及び投与中断を考慮した実投与量の合計を投与 52 週間（372 日）又は投与中止までに 150 mg 1 日 2 回を投与した場合の投与予定量で除した値と定義した。
3)　治験薬投与を複数回中断した患者は，中断期間の合計を示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.5.1: 1～2，Table 15.1.5.3: 1～2

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　人口統計学的特性

1199.214 試験の患者の人口統計学的特性は［CTD 2.7.3_2.1.2.1 項］に示した。

1.3.2　疾患の特性

1199.214 試験の患者の疾患特性は［CTD 2.7.3_2.1.2.2 項］に示した。

1.3.3　病歴及び併発疾患

1199.214 試験では，ベースラインの医学的状態を評価するため，SSc に関連する病歴及びその他の併発疾患を集計した。併発疾患及び有害事象名は，MedDRA version 21.1 を用いてコーディングした。日本語への読み替えには，同じバージョンの MedDRA/J を用いた。

SSc に関連する病歴については，電子症例報告書（eCRF）に専用の報告ページを設けて情報を収集した。1199.214 試験の患者全体の 5%以上にみられた SSc に関連する病歴を表 1.3.3: 1 に示す。SSc に関連する病態を過去に有していた又はスクリーニング時に合併していた患者の割合は，投与群間で同様であった。スクリーニング時に手指潰瘍を有していた患者の割合は，プラセボ群（8.7%）に比べてニンテダニブ群（14.9%）のほうが高かった。

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

その他の併発疾患については，eCRF に別の報告ページを設けて情報を収集した。治験担当医師に対し，SSc に関連する病歴の情報は専用ページにのみ記入し，一般的な併発疾患のページには記入しないよう依頼したが，一部重複もみられた。SSc に関連する併発疾患については，専用ページに入力されたデータが完全で主たる情報源とみなされる。

併発疾患の発現状況は，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 15.1.4.3.1: 1］。基本語別でよくみられた併発疾患（患者の 20%以上）は，胃食道逆流性疾患（30.9%），閉経後（24.0%）及び高血圧（21.9%）であった。投与群間の不均衡は，動悸を併発していた患者数にみられ，プラセボ群（1 名［0.3%］）に比べてニンテダニブ群（10 名［3.5%］）のほうが多かった。しかし，SSc に関連する病歴でみた場合，動悸の併発はより多くの患者にみられ，全体で 7.8%の患者がスクリーニング時に動悸を有していた。その割合はプラセボ群（7.3%）に比べてニンテダニブ群（8.3%）のほうがわずかに高かった。

1199.214 試験では，SSc の病型をびまん皮膚硬化型と限局皮膚硬化型に分類したが，オーバーラップ症候群は別途分類しなかった。文献によると，SSc オーバーラップ症候群は 9～38%の頻度で認められることが報告されている［CTD 5.4-65_R18-2777］。1199.214 試験において，ベースライン時にみられた併発疾患は，シェーグレン症候群（20 名［3.5%］），自己免疫性甲状腺炎（14 名［2.4%］）／慢性甲状腺炎（2 名［0.3%］）／甲状腺炎（1 名［0.2%］），関節リウマチ（14 名［2.4%］）／リウマチ性障害（1 名［0.2%］），全身性エリテマトーデス（3 名［0.5%］），抗リン脂質抗体症候群オーバーラップ（3 名［0.5%］），サルコイドーシス（2 名［0.3%］），皮膚筋炎（1 名［0.2%］），多発性筋炎（2 名［0.3%］），原発性胆汁性胆管炎（レイノー症候群 1 名［0.2%］）であった。さらに，1 名（0.2%）で抗合成酵素症候群（間質性肺疾患，皮膚筋炎，多発性筋炎に関連）が報告された。

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

表 1.3.3: 1 患者全体の 5%以上にみられた全身性強皮症（SSc）に関連する病歴（1199.214 試験）－TS

		Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
		N	%	N	%	N	%
Number of patients		288	100.0	288	100.0	576	100.0
Raynaud phenomenon	In the past	276	95.8	281	97.6	557	96.7
	Still at screening	251	87.2	257	89.2	508	88.2
Digital ulcers	In the past	101	35.1	122	42.4	223	38.7
	Still at screening	25	8.7	43	14.9	68	11.8
Diarrhoea (malabsorption, bacterial overgrowth)	In the past	51	17.7	52	18.1	103	17.9
	Still at screening	28	9.7	31	10.8	59	10.2
Pulmonary hypertension	In the past	29	10.1	23	8.0	52	9.0
	Still at screening	22	7.6	20	6.9	42	7.3
Synovitis	In the past	69	24.0	70	24.3	139	24.1
	Still at screening	30	10.4	29	10.1	59	10.2
Joint contractures	In the past	64	22.2	79	27.4	143	24.8
	Still at screening	57	19.8	68	23.6	125	21.7
Friction rubs	In the past	19	6.6	35	12.2	54	9.4
	Still at screening	16	5.6	23	8.0	39	6.8
CK elevation	In the past	28	9.7	32	11.1	60	10.4
	Still at screening	10	3.5	12	4.2	22	3.8
Weakness (muscles)	In the past	58	20.1	53	18.4	111	19.3
	Still at screening	38	13.2	38	13.2	76	13.2
Atrophy	In the past	15	5.2	23	8.0	38	6.6
	Still at screening	11	3.8	23	8.0	34	5.9
Esophageal (dysphagia, reflux)	In the past	216	75.0	212	73.6	428	74.3
	Still at screening	175	60.8	186	64.6	361	62.7
Stomach (early satiety, vomiting)	In the past	60	20.8	68	23.6	128	22.2
	Still at screening	39	13.5	49	17.0	88	15.3
Bloating	In the past	46	16.0	52	18.1	98	17.0
	Still at screening	32	11.1	37	12.8	69	12.0
Constipation	In the past	51	17.7	63	21.9	114	19.8
	Still at screening	29	10.1	40	13.9	69	12.0
Incontinence	In the past	24	8.3	14	4.9	38	6.6
	Still at screening	17	5.9	10	3.5	27	4.7
Hypertension	In the past	76	26.4	76	26.4	152	26.4
	Still at screening	55	19.1	69	24.0	124	21.5
Palpitations	In the past	46	16.0	49	17.0	95	16.5
	Still at screening	21	7.3	24	8.3	45	7.8
Conduction blocks	In the past	15	5.2	18	6.3	33	5.7
	Still at screening	15	5.2	15	5.2	30	5.2
Diastolic function abnormal	In the past	21	7.3	22	7.6	43	7.5
	Still at screening	19	6.6	22	7.6	41	7.1

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.1: 2

1.3.4 併用療法

1199.214 試験では，ベースライン時の併用療法及び治験期間中（ベースライン時，治験薬投与中及び治験薬投与中止後）のすべての併用療法を集計した。併用療法は世界保健機関医薬品辞書

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

（WHO-DD）version 18.MAR を用いてコーディングした。1199.214 試験で注目すべき併用療法を Customised Drug Grouping（CDG）により分類し，ベースライン時及び治験期間中のすべての併用療法を要約した。CDG の構築には，WHO-DD の Standardised Drug Grouping（SDG），サブ SDG 及び ATC4 レベルを使用した。CDG の詳細は，1199.214 試験の統計解析計画書に示した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.9］。

1199.214 試験の患者全体の 5%以上が使用したベースライン時の併用療法を表 1.3.4: 1 に示す。

ベースライン時では，全体として 97.7%の患者が併用療法を使用しており，併用療法を使用していた患者の割合は投与群間で同様であった（ニンテダニブ群：97.9%，プラセボ群：97.6%）。全体として，ベースライン時に胃酸分泌抑制剤を使用していた患者の割合は 79.5%，降圧剤は 64.1%，疾患修飾性抗リウマチ薬は 57.3%，鎮痛剤は 53.1%，コルチコステロイドは 49.8%であった。ベースライン時によく使用されていた注目すべき併用療法は，ミコフェノール酸製剤（49.0%，ミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム，ミコフェノール酸を含む），オメプラゾール（24.3%），ニフェジピン（18.8%）及びプレドニゾン（18.4%）であった。コルチコステロイドを使用していた患者の割合は，プラセボ群（46.9%）に比べてニンテダニブ群（52.8%）のほうが高い傾向があった。

また，7.6%の患者がシルデナフィル（クエン酸シルデナフィルを含む）を，6.1%の患者がボセンタン（ボセンタン水和物を含む）を，6.6%の患者がメトトレキサート（メトトレキサートナトリウムを含む）をベースライン時に使用していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_ Table 15.1.4.3.2.1: 1］。

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

表 1.3.4: 1 患者全体の 5%以上が使用したベースライン時の併用療法（1199.214 試験）－TS

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0	576	100.0
Number of patients with at least 1 baseline therapy	281	97.6	282	97.9	563	97.7
Anti-infectives	49	17.0	54	18.8	103	17.9
Bactrim	22	7.6	20	6.9	42	7.3
Antihypertensives	179	62.2	190	66.0	369	64.1
Nifedipine	59	20.5	49	17.0	108	18.8
Amlodipine	27	9.4	26	9.0	53	9.2
Amlodipine besilate	18	6.3	21	7.3	39	6.8
Bosentan	17	5.9	17	5.9	34	5.9
Antithrombotic drugs	96	33.3	81	28.1	177	30.7
Acetylsalicylic acid	60	20.8	45	15.6	105	18.2
Corticosteroids	135	46.9	152	52.8	287	49.8
Prednisone	44	15.3	62	21.5	106	18.4
Prednisolone	45	15.6	37	12.8	82	14.2
Disease-modifying antirheumatic drugs	163	56.6	167	58.0	330	57.3
Mycophenolate mofetil	138	47.9	130	45.1	268	46.5
Methotrexate	12	4.2	18	6.3	30	5.2
Drugs for gastric acid related disorders	230	79.9	228	79.2	458	79.5
Omeprazole	76	26.4	64	22.2	140	24.3
Pantoprazole sodium sesquihydrate	34	11.8	39	13.5	73	12.7
Esomeprazole magnesium	17	5.9	35	12.2	52	9.0
Esomeprazole	26	9.0	30	10.4	56	9.7
Lekovit CA	24	8.3	23	8.0	47	8.2
Pantoprazole	19	6.6	17	5.9	36	6.3
Drugs for obstructive airways disease	151	52.4	162	56.3	313	54.3
Prednisone	44	15.3	62	21.5	106	18.4
Prednisolone	45	15.6	37	12.8	82	14.2
Drugs interacting with CYP3A4	260	90.3	258	89.6	518	89.9
Omeprazole	76	26.4	64	22.2	140	24.3
Prednisone	44	15.3	62	21.5	106	18.4
Nifedipine	59	20.5	49	17.0	108	18.8
Prednisolone	45	15.6	37	12.8	82	14.2
Esomeprazole magnesium	17	5.9	35	12.2	52	9.0
Esomeprazole	26	9.0	30	10.4	56	9.7
Paracetamol	27	9.4	27	9.4	54	9.4
Amlodipine	27	9.4	26	9.0	53	9.2
Amlodipine besilate	18	6.3	21	7.3	39	6.8
Bosentan	17	5.9	17	5.9	34	5.9
Drugs interacting with P-glycoprotein	236	81.9	236	81.9	472	81.9
Omeprazole	76	26.4	64	22.2	140	24.3
Prednisone	44	15.3	62	21.5	106	18.4
Nifedipine	59	20.5	49	17.0	108	18.8
Pantoprazole sodium sesquihydrate	34	11.8	39	13.5	73	12.7
Pantoprazole	19	6.6	17	5.9	36	6.3

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

表 1.3.4: 1　患者全体の 5%以上が使用したベースライン時の併用療法（1199.214 試験）－TS（続き）

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%
Drugs used in pain therapies	148	51.4	158	54.9	306	53.1
Acetylsalicylic acid	60	20.8	45	15.6	105	18.2
Paracetamol	27	9.4	27	9.4	54	9.4
Immunosuppressant drugs	242	84.0	253	87.8	495	85.9
Mycophenolate mofetil	138	47.9	130	45.1	268	46.5
Prednisone	44	15.3	62	21.5	106	18.4
Acetylsalicylic acid	60	20.8	45	15.6	105	18.2
Prednisolone	45	15.6	37	12.8	82	14.2
Methotrexate	12	4.2	18	6.3	30	5.2
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	101	35.1	102	35.4	203	35.2
Acetylsalicylic acid	60	20.8	45	15.6	105	18.2

WHO-DD version used for reporting: 18.SEP
CDG：Customised Drug Grouping，WHO-DD：世界保健機関医薬品辞書
ベースライン時の併用療法とは，開始日が治験薬の初回投与前であり，中止日が治験薬の初回投与の当日又はそれ以降（又は治験薬の初回投与後に継続中）の療法とした。
WHO-DD の基本語で，患者全体の 5%以上が使用した併用療法を CDG 別に示した。1 つの薬剤が複数の CDG に分類される場合がある。CDG 分類は，その薬剤が投与されている患者の実際の症状を，必ずしも反映していない可能性がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.3.2.1: 1

52 週間の治験期間中（ベースライン時，治験薬投与中及び治験薬投与中止後）のすべての併用療法の集計で，患者全体の 10%以上が使用した併用療法を表 1.3.4: 2 に示す。

52 週間の治験期間中では，ほぼすべての患者（99.7%）が併用療法を使用し，その割合は投与群間で同様であった（ニンテダニブ群：100.0%，プラセボ群：99.3%）。患者全体として，治験期間中に胃酸分泌抑制剤を使用した患者の割合は 86.6%，降圧剤は 71.9%，コルチコステロイドは 66.3%，疾患修飾性抗リウマチ薬は 63.9%であった。治験期間中によく使用された注目すべき併用療法は，ミコフェノール酸製剤（52.1%，ミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム，ミコフェノール酸を含む），オメプラゾール（26.7%），パラセタモール（26.0%）及びプレドニゾン（23.3%）であった。コルチコステロイドを使用した患者の割合は，プラセボ群（63.5%）に比べてニンテダニブ群（69.1%）のほうが高く，ベースライン時と同じ傾向であった。

ベースライン時と比較して，52 週間の治験期間中では，疾患管理を目的とした補足的な治療の追加がみられ，特に，コルチコステロイド（ベースライン時：49.8%，治験期間中：66.3%，以下同順），疾患修飾性抗リウマチ薬（57.3%，63.9%）及び鎮痛剤（53.1%，75.7%）を使用する患者の割合が増加した。また，治験期間中に下痢の管理のために止瀉薬を使用した患者は 30.7%であり，ベースライン時（3.5%）に比べて増加した。これは予測どおりであり，また治験実施計画書に記載された下痢の管理として推奨されているとおりであった。治験期間中に止瀉薬を使用した患者の割合は，プラセボ群（11.5%）に比べてニンテダニブ群（50.0%）で高かった。この群間差はベースライン時にはみられず（ニンテダニブ群：4.2%，プラセボ群：2.8%），ニンテダニブ群で下痢の発現割合が高かったこと（2.1.2 項）を反映していた。

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

その他に，11.3%の患者がシルデナフィル（クエン酸シルデナフィルを含む）を，7.8%の患者がボセンタン（ボセンタン水和物を含む）を，7.1%の患者がメトトレキサート（メトトレキサートナトリウムを含む）を治験期間中に使用した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.3.2.1: 2］。

1199.214 試験では，治験薬投与中の併用を禁止，又は状態が悪化した場合に限り許可するなど，併用を制限していた薬剤があり［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 9.4.2.2］，これに該当する薬剤の使用についてデータ固定前に特定し，治験実施計画書の指示に従っていない場合は，治験実施計画書からの重要な逸脱として分類した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 10.3］。

52 週間の治験期間中にシクロホスファミド（ニンテダニブ群：4.2%，プラセボ群：1.4%）やリツキシマブ（ニンテダニブ群：1.4%，プラセボ群：0.7%）などの免疫調節薬を使用した患者は少なかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.3.2.1: 2］。

治験期間全体で使用された併用療法や，ATC による併用療法の集計など，併用療法に関する更なる情報は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Section 16.1.13.1.4.1］に示した。

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

表 1.3.4: 2 患者全体の 10%以上が使用した 52 週間の治験期間中（ベースライン時，治験薬投与中及び治験薬投与中止後）の併用療法（1199.214 試験）－TS

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0	576	100.0
Number of patients with at least 1 concomitant therapy	286	99.3	288	100.0	574	99.7
Anti-infectives	189	65.6	187	64.9	376	65.3
Bactrim	28	9.7	39	13.5	67	11.6
Azithromycin	38	13.2	33	11.5	71	12.3
Antidiarrheal	33	11.5	144	50.0	177	30.7
Loperamide hydrochloride	18	6.3	92	31.9	110	19.1
Loperamide	11	3.8	56	19.4	67	11.6
Antihypertensives	204	70.8	210	72.9	414	71.9
Nifedipine	66	22.9	60	20.8	126	21.9
Amlodipine	30	10.4	34	11.8	64	11.1
Antithrombotic drugs	123	42.7	109	37.8	232	40.3
Acetylsalicylic acid	69	24.0	48	16.7	117	20.3
Corticosteroids	183	63.5	199	69.1	382	66.3
Prednisone	58	20.1	76	26.4	134	23.3
Prednisolone	55	19.1	50	17.4	105	18.2
Disease-modifying antirheumatic drugs	180	62.5	188	65.3	368	63.9
Mycophenolate mofetil	143	49.7	136	47.2	279	48.4
Drugs for gastric acid related disorders	249	86.5	250	86.8	499	86.6
Omeprazole	80	27.8	74	25.7	154	26.7
Pantoprazole sodium sesquihydrate	39	13.5	45	15.6	84	14.6
Esomeprazole magnesium	22	7.6	43	14.9	65	11.3
Esomeprazole	34	11.8	38	13.2	72	12.5
Drugs for obstructive airways disease	205	71.2	212	73.6	417	72.4
Prednisone	58	20.1	76	26.4	134	23.3
Prednisolone	55	19.1	50	17.4	105	18.2
Drugs interacting with CYP3A4	278	96.5	275	95.5	553	96.0
Paracetamol	71	24.7	79	27.4	150	26.0
Prednisone	58	20.1	76	26.4	134	23.3
Omeprazole	80	27.8	74	25.7	154	26.7
Nifedipine	66	22.9	60	20.8	126	21.9
Prednisolone	55	19.1	50	17.4	105	18.2
Esomeprazole magnesium	22	7.6	43	14.9	65	11.3
Esomeprazole	34	11.8	38	13.2	72	12.5
Amlodipine	30	10.4	34	11.8	64	11.1
Azithromycin	38	13.2	33	11.5	71	12.3
Drugs interacting with P-glycoprotein	267	92.7	272	94.4	539	93.6
Loperamide hydrochloride	18	6.3	92	31.9	110	19.1
Prednisone	58	20.1	76	26.4	134	23.3
Omeprazole	80	27.8	74	25.7	154	26.7
Nifedipine	66	22.9	60	20.8	126	21.9
Loperamide	11	3.8	56	19.4	67	11.6
Pantoprazole sodium sesquihydrate	39	13.5	45	15.6	84	14.6
Azithromycin	38	13.2	33	11.5	71	12.3

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

表 1.3.4: 2 患者全体の 10%以上が使用した 52 週間の治験期間中（ベースライン時，治験薬投与中及び治験薬投与中止後）の併用療法（1199.214 試験）－TS（続き）

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%
Drugs used in pain therapies	213	74.0	223	77.4	436	75.7
Paracetamol	71	24.7	79	27.4	150	26.0
Acetylsalicylic acid	69	24.0	48	16.7	117	20.3
Ibuprofen	36	12.5	24	8.3	60	10.4

WHO-DD version used for reporting: 18.MAR
CDG：Customised Drug Grouping，WHO-DD：世界保健機関医薬品辞書
ベースライン時の併用療法とは，開始日が治験薬の初回投与前であり，中止日が治験薬の初回投与の当日又はそれ以降（又は治験薬の初回投与後に継続中）の療法とした。
治験薬投与中の併用療法とは，開始日が治験薬の初回投与の当日又はそれ以降であり，かつ，治験薬の最終投与日の前又はその当日である療法とした。
治験薬投与中止後の併用療法とは，開始日が治験薬の最終投与後かつ治験終了前である療法とした。
WHO-DD の基本語で，患者全体の 5%以上が使用した併用療法を CDG 別に示した。1 つの薬剤が複数の CDG に分類される場合がある。CDG 分類は，その薬剤が投与されている患者の実際の症状を，必ずしも反映していない可能性がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.4.3.2.1: 2

1.4 日本人集団の曝露状況，人口統計学的及びその他の特性

1199.214 試験の日本人集団での曝露状況，人口統計学的特性及びその他の特性を示す。

1.4.1 患者の内訳（日本人集団）

1199.214 試験の日本人集団における患者の内訳の詳細は［CTD 2.7.3_2.3.1.1 項］に示した。

1.4.2 曝露状況（日本人集団）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の治験薬の曝露状況を表 1.4.2: 1 に示す。

日本人集団において，投与 52 週間の治験薬投与期間の平均（SD）は，ニンテダニブ群で 10.73（3.37）カ月，プラセボ群で 11.82（1.47）カ月であった。投与期間が 3 カ月以下の日本人患者の割合は，プラセボ群（0.0%）に比べてニンテダニブ群（8.8%［3/34 名］）で高く，治験薬の投与を早期に中止した日本人患者がニンテダニブ群でより多いことが示された（中止理由は，原疾患の悪化や合併症の悪化以外の有害事象が 2 名，その他の理由が 1 名であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.1, Listing 2］。日本人患者の大半（ニンテダニブ群：91.2%［31/34 名］，プラセボ群：97.2%［35/36 名］，以下同順）で投与期間は 6 カ月を超えていた。

日本人集団で，投与 52 週間で用量減量が行われた患者の割合は，ニンテダニブ群では 41.2%（14/34 名），プラセボ群では 0.0%（0/36 名）であった。用量減量の理由は，14 名における 14 件の減量すべてで治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり，特に下痢による用量減量の割合が高かった（減量の総数に占める割合：57.1%［8/14 件］）。用量減量の半数は治験薬投与開始後 3 カ月（91 日）以内に行われていた［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.5.3: 1］。

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

また，日本人集団で，投与 52 週間で 7 日間超継続して治験薬の投与を中断した患者の割合は，プラセボ群（5.6%［2/36 名］）に比べてニンテダニブ群（41.2%［14/34 名］）のほうが高かった。投与中断の主な理由は，治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり（中断の総数に占める割合：83.3%［15/18 件］，33.3%［1/3 件］），ニンテダニブ群では特に下痢のために治験薬投与を中断した患者が多かった（中断の総数に占める割合：61.1%［11/18 件］）。ニンテダニブ群で治験薬を少なくとも 1 回投与中断した患者のうち 50.0%（7/14 名）が治験薬投与開始後 3 カ月（91 日）以内に中断していた［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.5.3: 2］。

日本人集団における投与 52 週間の曝露状況の傾向は全体集団とほぼ同様であった。

日本人集団の治験期間全体では，治験薬投与期間の平均（SD，範囲）は，ニンテダニブ群で 15.75（6.76，0.5～23.0）カ月，プラセボ群で 17.81（5.00，4.1～23.2）カ月であった。これは，ニンテダニブ群で 44.7 人・年，プラセボ群で 53.6 人・年に相当した。患者の大半（ニンテダニブ群：64.7%［22/34 名］，プラセボ群：80.6%［29/36 名］）の投与期間は 12 カ月を超えていた。治験期間全体の曝露状況は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.5.2: 1］に示した。

日本人集団における治験期間全体の曝露状況の傾向は全体集団とほぼ同様であった。

表 1.4.2: 1　治験薬への曝露（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	36	100.0	34	100.0
Duration of exposure [months]				
Mean	11.82		10.73	
SD	1.47		3.37	
Minimum	4.1		0.5	
Median	12.21		12.21	
Maximum	12.2		12.2	
Duration of exposure, categories [months] (N, %)				
≤3	0	0.0	3	8.8
>3 to 6	1	2.8	0	0.0
>6 to 12	6	16.7	9	26.5
>12 to 14	29	80.6	22	64.7
Total exposure [patient years]	35.5		30.5	
Dose intensity [%] (mean, SD)	99.63	1.54	89.48	14.22
Patients with at least 1 dose reduction (N, %)	0	0.0	14	41.2
Patients with at least 1 treatment interruption (N, %)	2	5.6	14	41.2
Duration of exposure to 150 mg dose [months] (mean, SD)	11.78	1.47	8.24	4.61
Duration of exposure to 100 mg dose [months] (mean, SD)	-	-	5.35	3.60
Duration of interruption [days] (mean, SD)	24.5	4.9	21.3	13.5

治験薬投与を複数回中断した患者では，すべての中断期間の合計を示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.5.1: 1～2，Table 15.1.5.3: 1～2

1.4.3　人口統計学的特性（日本人集団）

1199.214 試験の日本人集団の人口統計学的特性は［CTD 2.7.3_2.3.1.2 項］に示した。

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

1.4.4 疾患の特性（日本人集団）

1199.214 試験の日本人集団の疾患特性は［CTD 2.7.3_2.3.1.2 項］に示した。

1.4.5 病歴及び併発疾患（日本人集団）

1199.214 試験の日本人集団で，患者全体の 5%以上にみられた SSc に関連する病歴を表 1.4.5: 1 に示す。

1199.214 試験の日本人集団で，SSc に関連する病態を過去に有していた又はスクリーニング時に合併していた患者の割合は，投与群間でおおむね同様であった。スクリーニング時に便秘を有していた患者の割合（ニンテダニブ群：29.4%［10/34 名］，プラセボ群：13.9%［5/36 名］，以下同順）及び手指潰瘍を有していた患者の割合（14.7%［5/34 名］， 5.6%［2/36］）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。

日本人集団におけるその他の併発疾患の発現状況は，全体的に投与群間で同様であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.3.1: 1］。日本人集団でよくみられた併発疾患は，基本語で閉経後（日本人患者全体で 24 名［34.3%］，以下同様），不眠症（12 名［17.1%］），高血圧（11 名［15.7%］），胃食道逆流性疾患及び高脂血症（いずれも 10 名［14.3%］）であった。日本人集団では，SSc に関連する病歴でみた場合と同様に，その他の併発疾患の集計でも，便秘を併発していた患者は，プラセボ群（1 名［2.8%］）に比べてニンテダニブ群（6 名［17.6%］）のほうが多かった。

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

表 1.4.5: 1　患者全体の 5%以上にみられた全身性強皮症（SSc）に関連する病歴（1199.214 試験：日本人集団）－TS

		Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
		N	%	N	%	N	%
Number of patients		36	100.0	34	100.0	70	100.0
Raynaud phenomenon	In the past	32	88.9	32	94.1	64	91.4
	Still at screening	29	80.6	31	91.2	60	85.7
Esophageal (dysphagia, reflux)	In the past	20	55.6	16	47.1	36	51.4
	Still at screening	18	50.0	14	41.2	32	45.7
Constipation	In the past	6	16.7	12	35.3	18	25.7
	Still at screening	5	13.9	10	29.4	15	21.4
Hypertension	In the past	8	22.2	7	20.6	15	21.4
	Still at screening	7	19.4	7	20.6	14	20.0
Digital ulcers	In the past	7	19.4	5	14.7	12	17.1
	Still at screening	2	5.6	5	14.7	7	10.0
Joint contractures	In the past	3	8.3	4	11.8	7	10.0
	Still at screening	3	8.3	4	11.8	7	10.0
Synovitis	In the past	4	11.1	3	8.8	7	10.0
	Still at screening	2	5.6	3	8.8	5	7.1
Friction rubs	In the past	2	5.6	4	11.8	6	8.6
	Still at screening	2	5.6	4	11.8	6	8.6
Bloating	In the past	3	8.3	3	8.8	6	8.6
	Still at screening	3	8.3	3	8.8	6	8.6
Stomach (early satiety, vomiting)	In the past	3	8.3	3	8.8	6	8.6
	Still at screening	2	5.6	3	8.8	5	7.1
Diarrhoea (malabsorption, bacterial overgrowth)	In the past	1	2.8	4	11.8	5	7.1
	Still at screening	1	2.8	3	8.8	4	5.7
Palpitations	In the past	2	5.6	2	5.9	4	5.7
	Still at screening	2	5.6	2	5.9	4	5.7

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.1: 2

1.4.6　併用療法（日本人集団）

1199.214 試験の日本人集団で，患者全体の 5%以上が使用したベースライン時の併用療法を表 1.4.6: 1 に示す。

すべての日本人患者がベースライン時に併用療法を使用していた。ベースライン時に胃酸分泌抑制剤を使用していた患者の割合は 65.7%（46/70 名），降圧剤は 38.6%（27/70 名），疾患修飾性抗リウマチ薬は 8.6%（6/70 名），鎮痛剤は 44.3%（31/70 名），コルチコステロイドは 42.9%（30/70 名）であり，いずれも全体集団（1.3.4 項）に比べて低く，疾患修飾性抗リウマチ薬で大きな違いが認められた。日本人集団でベースライン時によく使用されていた併用療法は，プレドニゾロン（37.1%［26/70 名］）であった。日本人集団では，ベースライン時にミコフェノール酸製剤を使用していた患者の割合（5.7%［4/70 名］）が全体集団（1.3.4 項）に比べて低かった。また，日本人集団では，3 名（4.3%）の患者がベースライン時にボセンタンを使用していたが，シルデナフィル又はメトトレキサートをベースライン時に使用していた患者はいなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.3.2.1: 1］。

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

表 1.4.6: 1　患者全体の 5%以上が使用したベースライン時の併用療法（1199.214 試験：日本人集団）－TS

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0	70	100.0
Anti-infectives	10	27.8	10	29.4	20	28.6
Bactrim	10	27.8	4	11.8	14	20.0
Antihypertensives	16	44.4	11	32.4	27	38.6
Amlodipine	1	2.8	3	8.8	4	5.7
Nifedipine	7	19.4	1	2.9	8	11.4
Antithrombotic drugs	18	50.0	13	38.2	31	44.3
Beraprost sodium	6	16.7	7	20.6	13	18.6
Heparinoid	5	13.9	5	14.7	10	14.3
Alprostadil	2	5.6	2	5.9	4	5.7
Limaprost alfadex	3	8.3	2	5.9	5	7.1
Mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	2	5.6	2	5.9	4	5.7
Saprogrelate hydrochloride	4	11.1	1	2.9	5	7.1
Corticosteroids	15	41.7	15	44.1	30	42.9
Prednisolone	14	38.9	12	35.3	26	37.1
Disease-modifying antirheumatic drugs	4	11.1	2	5.9	6	8.6
Mycophenolate mofetil	2	5.6	2	5.9	4	5.7
Drugs for gastric acid related disorders	23	63.9	23	67.6	46	65.7
Lansoprazole	6	16.7	6	17.6	12	17.1
Magnesium oxide	3	8.3	6	17.6	9	12.9
Esomeprazole	3	8.3	4	11.8	7	10.0
Rebamipide	2	5.6	4	11.8	6	8.6
Vonoprazan fumarate	4	11.1	4	11.8	8	11.4
Rabeprazole sodium	3	8.3	1	2.9	4	5.7
Drugs for obstructive airway disease	19	52.8	20	58.8	39	55.7
Prednisolone	14	38.9	12	35.3	26	37.1
Ambroxol hydrochloride	2	5.6	3	8.8	5	7.1
Carbocisteine	4	11.1	2	5.9	6	8.6
Drugs interacting with CYP3A	27	75.0	26	76.5	53	75.7
Prednisolone	14	38.9	12	35.3	26	37.1
Lansoprazole	6	16.7	6	17.6	12	17.1
Esomeprazole	3	8.3	4	11.8	7	10.0
Ambroxol hydrochloride	2	5.6	3	8.8	5	7.1
Amlodipine	1	2.8	3	8.8	4	5.7
Dextromethorphan hydrobromide	2	5.6	3	8.8	5	7.1
Codeine phosphate	3	8.3	2	5.9	5	7.1
Nifedipine	7	19.4	1	2.9	8	11.4

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

表 1.4.6: 1　患者全体の 5%以上が使用したベースライン時の併用療法（1199.214 試験：日本人集団）－TS（続き）

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%
Drugs interacting with p-glycoprotein	20	55.6	19	55.9	39	55.7
Lansoprazole	6	16.7	6	17.6	12	17.1
Nifedipine	7	19.4	1	2.9	8	11.4
Drugs used in pain therapies	16	44.4	15	44.1	31	44.3
Loxoprofen sodium	3	8.3	4	11.8	7	10.0
Dextromethorphan hydrobromide	2	5.6	3	8.8	5	7.1
Loxoprofen	5	13.9	3	8.8	8	11.4
Codeine phosphate	3	8.3	2	5.9	5	7.1
Celecoxib	3	8.3	1	2.9	4	5.7
Immunosuppressant drugs	25	69.4	23	67.6	48	68.6
Prednisolone	14	38.9	12	35.3	26	37.1
Heparinoid	5	13.9	5	14.7	10	14.3
Loxoprofen sodium	3	8.3	4	11.8	7	10.0
Loxoprofen	5	13.9	3	8.8	8	11.4
Mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	2	5.6	2	5.9	4	5.7
Mycophenolate mofetil	2	5.6	2	5.9	4	5.7
Celecoxib	3	8.3	1	2.9	4	5.7
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	11	30.6	10	29.4	21	30.0
Loxoprofen sodium	3	8.3	4	11.8	7	10.0
Loxoprofen	5	13.9	3	8.8	8	11.4
Celecoxib	3	8.3	1	2.9	4	5.7

WHO-DD version used for reporting: 18.SEP
CDG：Customised Drug Grouping，WHO-DD：世界保健機関医薬品辞書
ベースライン時の併用療法とは，治験薬の初回投与前に開始され，治験薬の初回投与の当日又はその後に中止された（治験薬の初回投与以降も継続された）療法とした。
WHO-DD の基本語で，患者全体の 5%以上が使用した併用療法を CDG 別に示した。1 つの薬剤が複数の CDG に分類される場合がある。CDG 分類は，その薬剤が投与されている患者の実際の症状を，必ずしも反映していない可能性がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.3.2.1: 1

1199.214 試験の日本人集団で，患者全体の 10%以上が使用した 52 週間の治験期間中（ベースライン時，治験薬投与中及び治験薬投与中止後）の併用療法を表 1.4.6: 2 に示す。

52 週間の治験期間中，すべての日本人患者が併用療法を使用した。日本人集団の患者全体として，治験期間中に胃酸分泌抑制剤を使用した患者の割合は 82.9%（58/70 名），コルチコステロイドは 60.0%（42/70 名），降圧剤は 50.0%（35/70 名），疾患修飾性抗リウマチ薬は 22.9%（16/70 名）であり，いずれも全体集団（1.3.4 項）に比べて低かった。日本人集団で治験期間中によく使用された併用療法は，プレドニゾロン（47.1%［33/70 名］）であった。日本人集団で治験期間中にミコフェノール酸製剤を使用した患者の割合は 7.1%（5/70 名）であり，全体集団（1.3.4 項）に比べて低かった。

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

日本人集団においても，52 週間の治験期間中では，疾患管理を目的とした補足的な治療の追加がみられ，特に，コルチコステロイド（ベースライン時：42.9%［30/70 名］，治験期間中：60.0%［42/70 名］，以下同順），疾患修飾性抗リウマチ薬（8.6%［6/70 名］，22.9%［16/70 名］）及び鎮痛剤（44.3%［31/70 名］，74.3%［52/70 名］）を使用する患者の割合が増加した。また，治験期間中に下痢の管理のために止瀉薬を使用した患者は 31.4%（22/70 名）であり，ベースライン時（2.9%［2/70 名］）に比べて増加した。治験期間中に止瀉薬を使用した患者の割合は，プラセボ群（8.3%［3/36 名］）に比べてニンテダニブ群（55.9%［19/34 名］）のほうが高く，ニンテダニブ群で下痢の発現割合が高かったこと（2.1.12.2 項）を反映していた。これらの傾向は全体集団と同様であった。

日本人集団では，4 名（5.7%）の患者が治験期間中にボセンタンを使用したが，シルデナフィル又はメトトレキサートを使用した患者はいなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.3.2.1: 2］。

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

表 1.4.6: 2 患者全体の 10%以上が使用した 52 週間の治験期間中（ベースライン時，治験薬投与中及び治験薬投与中止後）の併用療法（1199.214 試験：日本人集団）－TS

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0	70	100.0
Anti-infectives	23	63.9	22	64.7	45	64.3
Bactrim	10	27.8	8	23.5	18	25.7
Levofloxacin	4	11.1	4	11.8	8	11.4
Antidiarrheal	3	8.3	19	55.9	22	31.4
Loperamide hydrochloride	2	5.6	18	52.9	20	28.6
Antiemetics and antinauseants	7	19.4	14	41.2	21	30.0
PA	6	16.7	4	11.8	10	14.3
Antihypertensives	18	50.0	17	50.0	35	50.0
Nifedipine	7	19.4	1	2.9	8	11.4
Antithrombotic drugs	21	58.3	22	64.7	43	61.4
Alprostadil	4	11.1	10	29.4	14	20.0
Heparinoid	6	16.7	10	29.4	16	22.9
Beraprost sodium	8	22.2	7	20.6	15	21.4
Mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	3	8.3	5	14.7	8	11.4
Corticosteroids	20	55.6	22	64.7	42	60.0
Prednisolone	16	44.4	17	50.0	33	47.1
Drugs for gastric acid related disorders	28	77.8	30	88.2	58	82.9
Lansoprazole	9	25.0	9	26.5	18	25.7
Vonoprazan fumarate	8	22.2	9	26.5	17	24.3
Rebamipide	7	19.4	8	23.5	15	21.4
Magnesium oxide	3	8.3	7	20.6	10	14.3
Esomeprazole	4	11.1	5	14.7	9	12.9
Drugs for obstructive airway disease	26	72.2	29	85.3	55	78.6
Prednisolone	16	44.4	17	50.0	33	47.1
Carbocisteine	9	25.0	8	23.5	17	24.3
Ambroxol hydrochloride	3	8.3	4	11.8	7	10.0
Drugs interacting with CYP3A	32	88.9	32	94.1	64	91.4
Prednisolone	16	44.4	17	50.0	33	47.1
Lansoprazole	9	25.0	9	26.5	18	25.7
Dextromethorphan hydrobromide	3	8.3	7	20.6	10	14.3
Paracetamol	7	19.4	7	20.6	14	20.0
Esomeprazole	4	11.1	5	14.7	9	12.9
Ambroxol hydrochloride	3	8.3	4	11.8	7	10.0
Codeine phosphate	4	11.1	4	11.8	8	11.4
PA	6	16.7	4	11.8	10	14.3
Nifedipine	7	19.4	1	2.9	8	11.4
Drugs interacting with p-glycoprotein	28	77.8	32	94.1	60	85.7
Loperamide hydrochloride	2	5.6	18	52.9	20	28.6
Lansoprazole	9	25.0	9	26.5	18	25.7
Nifedipine	7	19.4	1	2.9	8	11.4

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

表 1.4.6: 2　患者全体の 10%以上が使用した 52 週間の治験期間中（ベースライン時，治験薬投与中及び治験薬投与中止後）の併用療法（1199.214 試験：日本人集団）－TS（続き）

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Preferred name	N	%	N	%	N	%
Drugs used in pain therapies	24	66.7	28	82.4	52	74.3
Dextromethorphan hydrobromide	3	8.3	7	20.6	10	14.3
Loxoprofen sodium	6	16.7	7	20.6	13	18.6
Paracetamol	7	19.4	7	20.6	14	20.0
Loxoprofen	8	22.2	5	14.7	13	18.6
Celecoxib	5	13.9	4	11.8	9	12.9
Codeine phosphate	4	11.1	4	11.8	8	11.4
PA	6	16.7	4	11.8	10	14.3
Ketoprofen	5	13.9	3	8.8	8	11.4
Loxoprofen sodium dihydrate	5	13.9	2	5.9	7	10.0
Immunosuppressant drugs	32	88.9	29	85.3	61	87.1
Prednisolone	16	44.4	17	50.0	33	47.1
Heparinoid	6	16.7	10	29.4	16	22.9
Loxoprofen sodium	6	16.7	7	20.6	13	18.6
Loxoprofen	8	22.2	5	14.7	13	18.6
Mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	3	8.3	5	14.7	8	11.4
Celecoxib	5	13.9	4	11.8	9	12.9
PA	6	16.7	4	11.8	10	14.3
Ketoprofen	5	13.9	3	8.8	8	11.4
Loxoprofen sodium dihydrate	5	13.9	2	5.9	7	10.0
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	20	55.6	23	67.6	43	61.4
Loxoprofen sodium	6	16.7	7	20.6	13	18.6
Loxoprofen	8	22.2	5	14.7	13	18.6
Celecoxib	5	13.9	4	11.8	9	12.9
PA	6	16.7	4	11.8	10	14.3
Ketoprofen	5	13.9	3	8.8	8	11.4
Loxoprofen sodium dihydrate	5	13.9	2	5.9	7	10.0
Phosphodiesterase inhibitors	12	33.3	10	29.4	22	31.4
PA	6	16.7	4	11.8	10	14.3

WHO-DD version used for reporting: 18.SEP
CDG：Customised Drug Grouping，WHO-DD：世界保健機関医薬品辞書
ベースライン時の併用療法とは，治験薬の初回投与前に開始され，治験薬の初回投与の当日又はその後に中止された（治験薬の初回投与以降も継続された）療法とした。
治験薬投与中の併用療法とは，治験薬の初回投与の当日又はその後に開始され，治験薬の最終投与日以前又はその当日に中止された療法とした。
治験薬投与中止後の併用療法とは，治験薬の最終投与後かつ治験終了前に開始された療法とした。
WHO-DD の基本語で，患者全体の 5%以上が使用した併用療法を CDG 別に示した。1 つの薬剤が複数の CDG に分類される場合がある。CDG 分類は，その薬剤が投与されている患者の実際の症状を，必ずしも反映していない可能性がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.1.4.3.2.1: 2

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

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の解析は，Treatment-emergent adverse events のコンセプトに基づき行った。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，投与開始後に悪化した有害事象）とした。有害事象は，ランダム化割付けされた投与群別に集計した。一部の例外を除き，有害事象の集計は，発現件数ではなく発現例数に基づいて行った。有害事象名は，MedDRA version 21.1 を用いてコーディングした。日本語への読み替えには，同じバージョンの MedDRA/J を用いた。

有害事象に関する標準的な集計を補完するものとして，事前に規定した以下の集計を実施した。

注目すべき有害事象

「注目すべき有害事象」とは，将来的な安全性モニタリング及び安全性評価で特に懸念される事象であり，1199.214 試験では，治験実施計画書で「消化管穿孔及び肝障害と関連した有害事象」を注目すべき有害事象と規定した。

肝障害は，以下の肝機能検査値の変動と定義した。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限の 8 倍以上
- ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上, かつ総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上*
- ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上，かつ説明のつかない 1.5 を超える国際標準化プロトロンビン比（INR）*
- ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上，かつ説明のつかない好酸球増多（5%超）*
- ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上，かつ疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛又は圧痛，発熱及び／又は発疹の発現

  * 同じ血液検体で評価することとした。

これらの「注目すべき有害事象」が発現した場合には，治験担当医師は，重篤な有害事象の発現時と同じ期限内に，治験依頼者の医薬品安全性部門に報告することになっていた。

注目すべき有害事象の結果は，消化管穿孔について 2.1.3.1 項に，肝障害について 2.1.3.2 項に示した。

器官別に集約した有害事象

ニンテダニブの使用と医学的な関連性がある事象を「器官別に集約した有害事象」として定義した。集約対象とした器官は，胃腸系，代謝系，肝胆道系，肝機能検査，心血管系，血液系，腎臓系, 精神系, 及び皮膚であった。器官別に検討した safety topic 及びそれぞれを構成する MedDRA 用語の選択基準の詳細は，1199.214 試験の統計解析計画書に示した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試

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

験_c22686034_Appendix 16.1.9］。また，各器官別の集約に含まれる基本語の一覧は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7, Listing 4.1］に示した。

器官別に集約した有害事象の結果は 2.1.3 項に，器官別に集約した重篤な有害事象の結果は 2.1.9 項に示した。

特記すべき有害事象

下痢，悪心，嘔吐，脱水，体重減少，及び食欲減退は，統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.9］で「特記すべき有害事象」と定義して，重症度，重篤度，治験薬の処置，治験薬との因果関係，当該事象に対する治療，及び転帰などの集計も行い，結果を 2.1.3.1 項に示した。

下痢及び出血（追加情報を収集した事象）

下痢については，eCRF に専用の報告ページを設け，標準的な有害事象及び重篤な有害事象の報告に加えて，追加の情報を収集した。下痢の有害事象の重症度は，有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4 版に従い，以下のとおり分類した。

CTCAE のグレード	下痢
1	ベースラインと比較して排便回数の増加が 1 日 4 回未満
2	ベースラインと比較して排便回数の増加が 1 日 4～6 回
3	ベースラインと比較して排便回数の増加が 1 日 7 回以上，便失禁
4	生命を脅かす結果
5	死亡

下痢について得られた結果を 2.1.3.1 項に示した。
また，血液系の有害事象のうち，MedDRA 標準検索式（SMQ）の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に含まれる有害事象（以下「出血事象」）についても eCRF に専用の報告ページを設け，標準的な有害事象及び重篤な有害事象の報告に加えて，追加の情報を収集した。出血事象について得られた結果を 2.1.3.4 項に示した。

独立判定委員会による判定

1199.214 試験で認められたすべての死亡例について，独立判定委員会が主要な死因のレビューを行い，心臓系による死亡，呼吸器系による死亡，その他による死亡（心臓系又は呼吸器系ではない）又は原因不明の死亡のいずれかに判定した。さらに独立判定委員会は，主要心血管イベント（MACE）に分類されたすべての有害事象のレビューを行った。MACE の結果を 2.1.10 項に示した。

重症度が重度の有害事象及び他の重要な有害事象（ICH E3 の定義に基づく）の結果は，1199.214 試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 12.1.2.6～7］に示した。

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

2.1.1 有害事象の要約（投与 52 週間）

1199.214 試験における投与 52 週間の有害事象の要約を表 2.1.1: 1 に示す。

両群ともに，投与 52 週間にほとんどの患者で有害事象が報告されたが（ニンテダニブ群：98.3%，プラセボ群：95.8%，以下同順），大半は重症度が軽度又は中等度であった。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，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが約 2 倍高かった。重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であり（24.0%, 21.5%），死亡に至った有害事象は少なかった（1.7%, 1.4%）。他の重要な有害事象（ICH E3）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く（40.6%, 5.9%），これは主にニンテダニブ群で永続的な減量に至った有害事象（2.1.4 項）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（表 2.1.1: 1）の発現割合が高かったことに起因する。

表 2.1.1: 1 有害事象の要約（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Category of AE	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Any AE	276	95.8	283	98.3
Severe AEs	36	12.5	52	18.1
Investigator defined drug-related AEs	125	43.4	238	82.6
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	25	8.7	46	16.0
AEs of special interest[2)]	1	0.3	6	2.1
SAEs[3)]	62	21.5	69	24.0
Leading to death	4	1.4	5	1.7
Life-threatening	3	1.0	1	0.3
Persistent or significant disability/incapacity	3	1.0	0	0.0
Requiring or prolonging hospitalisation	42	14.6	53	18.4
Congenital anomaly or birth defect	0	0.0	0	0.0
Other medically important serious event	21	7.3	29	10.1
Other significant AEs (ICH E3)	17	5.9	117	40.6

AE：有害事象，SAE：重篤な有害事象，
1） 治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
2） 注目すべき有害事象とは，消化管穿孔及び肝障害と関連した有害事象を指す。
3） 患者 1 名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 1

2.1.2 比較的よくみられる有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験において投与 52 週間で比較的よくみられた有害事象として，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を表 2.1.2: 1 に示す。

1199.214 試験で比較的よくみられた有害事象は，特発性肺線維症（IPF）治療でニンテダニブを使用したときの安全性プロファイル（オフェブ®カプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）と一致していた。IPF 治療の場合と異なり，1199.214 試験では原疾患である SSc に伴う皮膚潰瘍が認められたが，発現割合は両群で同程度であった（ニンテダニブ群：18.4%，プラセボ群：17.4%，以下同順）。

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

器官別大分類で発現割合が最も高かったのは「胃腸障害」であり，プラセボ群（56.9%）に比べてニンテダニブ群（88.2%）のほうが高かった。基本語では，下痢（75.7%，31.6%），悪心（31.6%，13.5%），嘔吐（24.7%，10.4%）でニンテダニブ群の発現割合はプラセボ群の約 2 倍であったが，これらの有害事象はプラセボ群でも比較的多くみられた。これらに関連して，器官別大分類「臨床検査」の体重減少（11.8%，4.2%）と「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%］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ［GGT］増加［5.9%，1.4%］，AST 増加［5.2%，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。

プラセボ群で比較的よくみられた有害事象のうち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（表 2.1.2: 1）。

1199.214 試験の投与 52 週間で報告されたすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 3］に示した。

発現時期別（90 日毎）の有害事象の発現割合を［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 20.1.1］に示した。全般に，両群とも，投与開始から 90 日までの初発が多くみられた。特に，器官別大分類「胃腸障害」では投与開始から 90 日間の初発が多く（76.0%，42.0%），その後 91～180 日間（9.6%，6.0%），181～270 日間（2.8%，4.8%），271～360 日間（0.8%，4.5%）であった。

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

表 2.1.2: 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（1199.214 試験，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
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

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

2.1.3 器官別に集約した有害事象（投与 52 週間）

2.1.3.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験における投与 52 週間の胃腸系及び代謝系の有害事象を表 2.1.3.1: 1 に示す。

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，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（オフェブ®カプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）と一致していた。ただし，1199.214 試験では，「急性膵炎（SMQ 狭域）」及び「消化管穿孔（SMQ 狭域）」の発現割合に意味のある群間差はみられなかった。プラセボ群で 1 名に「消化管穿孔（SMQ 狭域）」（基本語は肛門膿瘍）がみられたが，ニンテダニブ群での報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。

治験薬との因果関係が否定できない胃腸系及び代謝系の有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 6］に示した。

表 2.1.3.1: 1 胃腸系及び代謝系の有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Safety topic	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Gastrointestinal AEs				
Diarrhoea (PT)	91	31.6	218	75.7
Nausea (PT)	39	13.5	91	31.6
Vomiting (PT)	30	10.4	71	24.7
Abdominal pain (HLT gastrointestinal and abdominal pains [excl. oral and throat])	32	11.1	53	18.4
Pancreatitis (SMQ acute pancreatitis [narrow])	0	0.0	1	0.3
Gastrointestinal perforation (SMQ gastrointestinal perforation [narrow])	1	0.3	0	0.0
Metabolic AEs				
Decreased appetite (PT)	12	4.2	27	9.4
Decreased weight (PTs weight decreased and abnormal loss of weight)	13	4.5	34	11.8

PT：基本語
MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5

特記すべき有害事象（下痢，悪心，嘔吐，脱水，体重減少，及び食欲減退）について，より詳細な分析を行った結果を以下に示す。

1199.214 試験の投与 52 週間における下痢の有害事象の要約を表 2.1.3.1: 2 に示す。

両群ともに下痢のほとんどは軽度又は中等度であり，重篤と報告されたものはほとんどなかった。ニンテダニブ群で下痢を発現した患者の約 90%は，下痢の発現後もニンテダニブの投与継続

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

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%）及びプラセボ群の下痢の約 6 割（62.6%）で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］。

表 2.1.3.1: 2　　下痢の有害事象の要約（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Patients with diarrhoea	91	100.0	218	100.0
Intensity of diarrhoea				
Mild	61	67.0	108	49.5
Moderate	27	29.7	98	45.0
Severe	3	3.3	12	5.5
Drug-related diarrhoea	57	62.6	197	90.4
Outcome of diarrhoea				
Recovered	86	94.5	202	92.7
Not yet recovered[1)]	5	5.5	14	6.4
Recovered/resolved with sequelae	0	0.0	1	0.5
Unknown	0	0.0	1	0.5
Clinical consequences of diarrhoea				
Neither discontinued nor reduced	88	96.7	141	64.7
Permanent dose reduction	2	2.2	57	26.1
Permanent discontinuation	1	1.1	20	9.2
Serious diarrhoea	2	2.2	2	0.9
Requiring or prolonging hospitalisation	2	2.2	2	0.9

エピソードが複数認められた患者については，治験薬投与下における，最も悪い重症度，治験薬との因果関係，転帰，及び治験薬の処置を示した。
1)　以前の健康な状態に復しておらず，有害事象について追跡中の患者。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.5.1.1: 1

下痢については，eCRF に専用の報告ページを設け，追加の情報を収集した。基本語の下痢報告例に加えて，各群 2 名で追加情報が得られたが，これは，基本語の下痢でなく別の胃腸系有害事象としてコーディングされた患者についても専用の報告ページで追加情報が得られたことによる。

ニンテダニブ群では，220 名 613 件の下痢について，eCRF の専用の報告ページから追加情報が得られた。下痢 613 件の大半は，CTCAE のグレード 1（ベースラインと比較して排便回数の増加が 1 日 4 回未満，56.8%）又はグレード 2（ベースラインと比較して排便回数の増加が 1 日 4～6 回，31.5%）に分類された。また，下痢 613 件の大半は，処置が有効（43.1%）又は処置を必要としなかった（35.1%）。下痢の大半（83.5%）は SSc との関連性はないと判断された。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.4: 1］に示した。

胃腸系の病歴が下痢の発現に及ぼす影響を評価するため，追加解析を行った。胃腸系の病歴を有する患者はニンテダニブ群 234 名及びプラセボ群 235 名であり，ニンテダニブ群 54 名及びプラ

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

セボ群 53 名は有していなかった。下痢の発現割合は，胃腸系の病歴を有する患者ではニンテダニブ群 76.9%及びプラセボ群 34.0%，有していない患者ではニンテダニブ群 70.4%及びプラセボ群 20.8%であり，ニンテダニブ群では胃腸系の病歴の有無にかかわらず同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13, Table 8.7.10.3］。

特記すべき有害事象（下痢，悪心，嘔吐，脱水，体重減少，及び食欲減退）のいずれかを併発した患者の割合を表 2.1.3.1: 3 に示す。有害事象の併発とは，治験薬投与下で，発現時期が少なくとも 1 日重なっている場合と定義した。

特記すべき有害事象のいずれかを併発した患者の割合は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが高かった。発現割合が高かった下痢，悪心，嘔吐は，これらを併発した患者の割合も高かった（下痢と悪心［ニンテダニブ群 : 19.8%，プラセボ群 : 5.2%，以下同順］，悪心と嘔吐［13.2%，3.8%］，下痢と嘔吐［12.8%，6.3%］）。

下痢と脱水を併発した患者はニンテダニブ群の 1 名のみであり，下痢を発現した場合に臨床的に意味のある脱水に至るのはまれであることが示された。両群ともに，下痢に体重減少及び食欲減退が併発する例は比較的よくみられた（併発した患者の割合 : 下痢と体重減少［9.7%，1.7%］，下痢と食欲減退［8.3%，2.1%］）。

「注目すべき有害事象」として事前に規定した消化管穿孔の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.2: 1］。プラセボ群で「消化管穿孔（SMQ 狭域）」に分類される事象（基本語は肛門膿瘍）が 1 名にみられたが，注目すべき有害事象には該当しなかった。

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

表 2.1.3.1: 3 特記すべき有害事象（下痢，悪心，嘔吐，脱水，体重減少，及び食欲減退）のいずれかを併発した患者の割合（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Patients with individual AEs				
Diarrhoea	91	31.6	218	75.7
Nausea	39	13.5	91	31.6
Vomiting	30	10.4	71	24.7
Weight decrease	13	4.5	34	11.8
Decreased appetite	12	4.2	27	9.4
Dehydration	1	0.3	1	0.3
Patients with concurrent AEs				
Diarrhoea and nausea	15	5.2	57	19.8
Nausea and vomiting	11	3.8	38	13.2
Diarrhoea and vomiting	18	6.3	37	12.8
Diarrhoea and weight decrease	5	1.7	28	9.7
Diarrhoea and decreased appetite	6	2.1	24	8.3
Weight decrease and decreased appetite	2	0.7	9	3.1
Nausea and decreased appetite	5	1.7	7	2.4
Vomiting and decreased appetite	2	0.7	3	1.0
Diarrhoea and dehydration	0	0.0	1	0.3

MedDRA version used for reporting: 21.1
有害事象の併発とは，治験薬投与下で，発現時期が少なくとも 1 日重なっている場合を指す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.5: 1

2.1.3.2 肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における肝胆道系及び肝機能検査の有害事象を表 2.1.3.2: 1 に示す。

肝胆道系の有害事象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く，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。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）」と「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ 広域）」で顕著であり，群間の違いは，後述する肝機能検査の有害事象の違いに起因していた。

臨床的な肝不全の報告はなかった。肝不全を医学的観点から評価するために，「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害に含まれる事象（SMQ 狭域）」を用いて検討した結果，当該用語群に含まれる有害事象を発現した患者の割合は，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 2.1.3.2: 1）。ニンテダニブ群で報告された基本語の肝障害は，すべて治験薬の投与開始後 2 週間から 4 週間以内に発現した肝酵素上昇であり［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7, Listing 1.1, Appendix 16.2.8, Listing 1.2］，1 名で重篤として報告された（患者 [redacted]，詳細は 2.1.9.2 項参照）以外はすべて非重篤で肝酵素上昇の程度は軽度であった。薬物性肝障害は各群 1 名で報告された。薬物性肝障害の 2 名（ニンテダニブ群の患者 [redacted]，プラセボ群の患者 [redacted]）及び肝細胞傷害（ニンテダニブ群の患者 [redacted]）については 2.1.9.2 項に記載し，また，個別症例の詳細を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］に示した。ニンテダニブ群では急性肝不全及び致死的な肝関連の有害事象の報告はなかった。

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

表 2.1.3.2: 1　　肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Safety topic				
Subcategory	N	%	N	%
Preferred term				
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Hepatobiliary AEs				
Hepatic disorders combined	14	4.9	50	17.4
SMQ drug-related hepatic disorders – comprehensive search (narrow)	14	4.9	49	17.0
SMQ liver-related investigations, signs and symptoms (broad)	9	3.1	40	13.9
SMQ cholestasis and jaundice of hepatic origin (narrow)	1	0.3	1	0.3
SMQ hepatitis, non-infectious (narrow)	0	0.0	1	0.3
Hepatic failure (SMQ hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions [narrow])	3	1.0	11	3.8
Liver disorder	0	0.0	6	2.1
Liver injury	0	0.0	2	0.7
Drug-induced liver injury	1	0.3	1	0.3
Hepatic steatosis	2	0.7	1	0.3
Hepatocellular injury	0	0.0	1	0.3
Liver laboratory AEs				
Hepatic enzymes increased	9	3.1	38	13.2
Alanine aminotransferase increased	3	1.0	21	7.3
Gamma-glutamyl-transferase increased	4	1.4	17	5.9
Aspartate aminotransferase increased	1	0.3	15	5.2
Hepatic enzyme increased	4	1.4	8	2.8
Blood alkaline phosphatase increased	1	0.3	5	1.7
Transaminases increased	1	0.3	3	1.0
Hepatic function abnormal	0	0.0	1	0.3

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5

「注目すべき有害事象」である肝障害の徴候として規定した肝機能検査値の変動が，有害事象としては報告されなかった患者が数名みられた（3.1 項）。個々に検討を行った結果，これらの肝障害は軽度から中等度であり，治験薬の投与中断又は投与中止により消失し，肝不全に至るものや Hy's Law の基準に合致するものはなかった。

肝機能検査の有害事象では，肝酵素上昇の発現割合がプラセボ群（3.1%）よりもニンテダニブ群（13.2%）で高く，この傾向は ALT 増加（ニンテダニブ群：7.3%，プラセボ群：1.0%，以下同順），GGT 増加（5.9%，1.4%）及び AST 増加（5.2%，0.3%）で顕著であった。有害事象として報告された肝酵素上昇は，すべて非重篤であった（2.1.9.2 項）。両群ともに，高ビリルビン血症の報告はなかった。肝酵素に関する結果の詳細は 3.1 項に示した。

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

治験薬との因果関係が否定できない肝胆道系及び肝機能検査の有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 6］に示した。

「注目すべき有害事象」として報告された有害事象は，薬物性肝障害（2 名），重篤な肝障害（1 名），非重篤な肝損傷（1 名），肝酵素上昇（1 名）及びトランスアミナーゼ増加（1 名）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Tables 15.3.1.1.2: 1, 15.4.2: 5］。なお，「注目すべき有害事象」の報告例は，肝胆道系及び肝機能検査の有害事象として，また，肝酵素関連の臨床検査値の上昇（3.1 項）としても重複して記載されている場合がある。

2.1.3.3 心血管系の有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における心血管系の有害事象を表 2.1.3.3: 1 に示す。

「高血圧（SMQ 狭域）」の発現割合がプラセボ群（1.7%）よりもニンテダニブ群（4.9%）で高かったが，それ以外では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。「高血圧（SMQ 狭域）」には，基本語の高血圧，血圧上昇及び高血圧クリーゼ（ただし，高血圧クリーゼの報告は 1 名のみ）が含まれていた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。これらの高血圧関連の有害事象は，ニンテダニブ群の 1 名を除いて，非重篤であった（表 2.1.9.3: 1）。ニンテダニブ群で重篤な高血圧クリーゼを発現した患者（患者 [redacted]）は，もともと高血圧を有していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］。

MACE の定義として，器官別大分類の「心臓障害」で致死的な事象，器官別大分類の「血管障害」で致死的な事象，致死的又は非致死的な「心筋梗塞（SMQ 広域）」並びに「脳卒中」の 4 つのサブカテゴリーを含めた。MACE の発現割合は低く，両群で同程度であった。独立判定委員会により MACE と判定された有害事象の要約は 2.1.10 項に示す。

MACE の「心筋梗塞（SMQ 広域）」の発現例は，1 名を除き，心疾患に関連する臨床検査値異常であった。急性心筋梗塞（基本語）がプラセボ群 1 名で報告された。

safety topic「stroke haemorrhagic and ischaemic（出血性卒中及び虚血性脳卒中）」の発現例（ニンテダニブ群 3 名［患者 [redacted]，患者 [redacted] 及び患者 [redacted]］，プラセボ群 1 名［患者 [redacted]］）については，いずれも致死的ではなかったが重篤であったことから，詳細を 2.1.9.3 項に示した。

治験薬との因果関係が否定できない心血管系の有害事象はほとんどみられなかった。治験薬との因果関係が否定できない心血管系の有害事象で最もよくみられたのは「高血圧（SMQ 狭域）」（ニンテダニブ群：1.7%，プラセボ群：0.7%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 6］。

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

表 2.1.3.3: 1　　心血管系の有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Safety topic				
Subcategory	N	%	N	%
Preferred term				
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Cardiovascular AEs				
MACE[1)]	5	1.7	4	1.4
Fatal events in SOC cardiac disorders	2	0.7	1	0.3
Arrhythmia	0	0.0	1	0.3
Acute myocardial infarction	1	0.3	0	0.0
Cardiac arrest	1	0.3	0	0.0
Any fatal or nonfatal events in SMQ myocardial infarction (broad)	3	1.0	2	0.7
Blood creatine phosphokinase increased	1	0.3	2	0.7
Acute myocardial infarction	1	0.3	0	0.0
Troponin increased	1	0.3	0	0.0
Any fatal or nonfatal stroke[2)]	1	0.3	1	0.3
Subarachnoid haemorrhage	0	0.0	1	0.3
Cerebral infarction	1	0.3	0	0.0
Myocardial infarction (SMQ myocardial infarction [narrow])	2	0.7	0	0.0
Haemorrhagic and ischaemic stroke (SMQ haemorrhagic central nervous system vascular conditions [narrow] or SMQ ischaemic central nervous system vascular conditions [narrow])	1	0.3	3	1.0
Cardiac failure (SMQ cardiac failure [narrow])	1	0.3	1	0.3
QT prolongation (SMQ torsade de pointes/QT prolongation [narrow])	0	0.0	2	0.7
Arterial thromboembolism (SMQ embolic and thrombotic events, arterial [narrow])	2	0.7	2	0.7
Venous thromboembolism (SMQ embolic and thrombotic events, venous [narrow])	3	1.0	4	1.4
Axillary vein thrombosis	0	0.0	1	0.3
Deep vein thrombosis	0	0.0	1	0.3
Jugular vein thrombosis	0	0.0	1	0.3
Thrombophlebitis superficial	1	0.3	1	0.3
Vena cava thrombosis	0	0.0	1	0.3
Pulmonary embolism	1	0.3	0	0.0
Retinal vein occlusion	1	0.3	0	0.0
Hypertension (SMQ hypertension [narrow])	5	1.7	14	4.9

MedDRA version used for reporting: 21.1

1）　MACE の subcategory である Fatal events in SOC vascular disorders (group of MedDRA PTs)及び PTs cardiac death, sudden death, sudden cardiac death (group of MedDRA PTs)の報告例はなかった。

2）　Safety topic に含まれる基本語は治験依頼者が選択したものであり，MedDRA の定義とは異なる。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5

肺高血圧症の病歴を有する患者については，スクリーニング時にドップラー心エコー検査を実施し，eCRF の専用の報告ページで追加情報を収集した。ニンテダニブ群 107 名及びプラセボ群

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

96 名でドップラー心エコー検査による追加情報が得られた。ドップラー心エコー検査でベースラインからの変化がみられた患者は両群ともに少なく，発現割合は同程度であった（ニンテダニブ群：8 名［7.5%］，プラセボ群：7 名［7.3%］）。主な変化の所見は，肺動脈圧の悪化（肺高血圧症に相当）及び／又は右室径若しくは右房径の増大であった。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Table 8.3.1, Appendix 16.2.7, Listing 6.1］に示した。

2.1.3.4 血液系の有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における血液系の有害事象を表 2.1.3.4: 1 に示す。

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%）のほうが高く，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。出血事象の大半は非重篤であった（2.1.9.4 項）。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。泌尿生殖器系の出血は，主に月経過多（1.0%，1.0%），膣の出血（基本語の膣出血［0.7%，0.0%］及び不正子宮出血［0.3%，0.3%］）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。

ニンテダニブ群で報告された中枢神経系の出血 2 名については，「出血性中枢神経系血管障害（SMQ 狭域）」（2.1.3.3 項）にも含まれ，脳卒中発現例として詳細を 2.1.9.3 項に示した。

eCRF に出血専用の報告ページを設けて追加情報を収集したところ，ニンテダニブ群で 51 件，プラセボ群で 30 件の出血について追加情報が得られた。追加情報が得られた出血のうち，ニンテダニブ群の 25.5%及びプラセボ群の 13.3%の患者は出血の病歴を有していた。追加情報が得られた出血のうち，治験薬との関連性以外で出血の原因を説明できた事象の割合は，ニンテダニブ群で 47.1%，プラセボ群で 16.7%であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.4: 2］。

Safety topic「haematopoietic thrombocytopenia（造血系/血小板減少症）」及び「neutropenia（好中球減少症）」は，これまでニンテダニブ投与での報告がほとんどなかったため，これらの事象について評価した。1199.214 試験では，これらの事象がまれにみられたが，safety topic「neutropenia（好中球減少症）」の発現割合は両群で同程度であった（表 2.1.3.4: 1）。

治験薬との因果関係が否定できない血液系の有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 6］に示した。器官別大分類及び基本語別の出血事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.4: 3］に示した。

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

表 2.1.3.4: 1　　血液系の有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Safety topic *Subcategory*	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Blood AEs				
Bleeding (SMQ haemorrhage terms [excl. laboratory terms; narrow])	24	8.3	32	11.1
Respiratory bleeding	13	4.5	9	3.1
Urogenital bleeding	6	2.1	6	2.1
Skin bleeding	3	1.0	7	2.4
GI bleeding - lower	1	0.3	8	2.8
GI bleeding - oral	1	0.3	2	0.7
GI bleeding - upper	1	0.3	1	0.3
CNS bleeding	0	0.0	2	0.7
Other bleeding	2	0.7	2	0.7
Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ haematopoietic thrombocytopenia [broad])	0	0.0	2	0.7
Neutropenia (SMQ agranulocytosis [narrow]; SMQ haematopoietic leukopenia [narrow])	5	1.7	4	1.4

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5

2.1.3.5　　腎臓系の有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における腎臓系の有害事象を表 2.1.3.5: 1 に示す。

「急性腎不全（SMQ 狭域）」は各群 3 名に発現した。ニンテダニブ群の 3 名（患者[redacted]，患者[redacted] 及び患者[redacted]）の詳細は 2.1.9.5 項に示した。糸球体腎炎（基本語）は両群ともに報告されなかった。

1199.214 試験は女性が多かったため，「尿路感染（治験依頼者が設定した MedDRA クエリー広域）」の発現頻度が高かった。

治験薬との因果関係が否定できない腎臓系の有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 6］に示した。

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

表 2.1.3.5: 1 腎臓系の有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system Safety topic Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Renal AEs				
Renal failure (SMQ acute renal failure [narrow])	3	1.0	3	1.0
Acute kidney injury	1	0.3	3	1.0
Oliguria	1	0.3	0	0.0
Renal failure	1	0.3	0	0.0
Proteinuria (SMQ proteinuria [narrow])	0	0.0	3	1.0
Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ chronic kidney disease [broad]) [1)]	7	2.4	12	4.2
Urinary tract infection (BI customised MedDRA Query Urinary Tract Infection [broad])	36	12.5	45	15.6

MedDRA version used for reporting: 21.1
1） 当該 SMQ で報告された有害事象は，心膜炎（ニンテダニブ群 1 名），骨嚢腫（各群 1 名），腎不全（プラセボ群 1 名）を除いて，すべて臨床検査値異常であった。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5

2.1.3.6 精神系の有害事象（投与 52 週間）

精神系の有害事象は，「うつ病（SMQ 狭域）」がニンテダニブ群で 1.4%，プラセボ群で 2.4%の割合で報告された。「自殺（SMQ 狭域）」の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。

2.1.3.7 皮膚の有害事象（投与 52 週間）

発疹及びそう痒症は，ニンテダニブの既知の副作用である。1199.214 試験の投与 52 週間で，発疹及びそう痒症はまれにみられ，発現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。「発疹（治験依頼者が設定した MedDRA クエリー）」がニンテダニブ群で 4.2%，プラセボ群で 3.1%に報告された。基本語のそう痒症がニンテダニブ群で 2.8%，プラセボ群で 1.4%に報告された。「重症皮膚副作用（SMQ 狭域）」に含まれる有害事象の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 5］。

器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」で最も多く報告された基本語は皮膚潰瘍であり，発現割合はニンテダニブ群で 18.4%，プラセボ群で 17.4%であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 3］。皮膚潰瘍の発現は SSc の疾患特性と合致していた。

2.1.4 永続的な減量に至った有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間においていずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた永続的な減量に至った有害事象を表 2.1.4: 1 に示す。

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

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%）のほうが高かった。器官別大分類においてニンテダニブ群で減量に至った主な有害事象は「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。

表 2.1.4: 1 いずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた永続的な減量に至った有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to permanent dose reduction	10	3.5	98	34.0
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	5	1.7	78	27.1
Diarrhoea(下痢)	3	1.0	64	22.2
Nausea(悪心)	0	0.0	6	2.1
Vomiting(嘔吐)	0	0.0	6	2.1
Investigations(臨床検査)	2	0.7	14	4.9
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	4	1.4

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 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: 11

2.1.5 治験薬の投与中止に至った有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間においていずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.5: 1 に示す。

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。器官別大分類においてニンテダニブ群で投与中止に至った主な有害事象は「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。

治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された患者の個別症例の詳細を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］に，症例一覧を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 4］に示した。

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

表 2.1.5: 1　いずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた治験薬の投与中止に至った有害事象（1199.214 試験，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 leading to premature treatment discontinuation	25	8.7	46	16.0
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	5	1.7	27	9.4
Diarrhoea(下痢)	1	0.3	20	6.9
Nausea(悪心)	0	0.0	6	2.1
Vomiting(嘔吐)	1	0.3	4	1.4

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 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: 12

2.1.6　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）

1199.214 試験の投与 52 週間においていずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた，治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.1.6: 1 に示す。

両群ともに，投与 52 週間で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みられ，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。

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：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。

1199.214 試験で報告された治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち，尿路感染，疲労，筋肉痛及び関節痛は，ニンテダニブの臨床開発計画における過去の臨床試験ではニンテダニブ投与で発現していない。これらの事象は，1199.214 試験の対象患者の原疾患，SSc-ILD に関連する事象と考えられた。

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

表 2.1.6: 1　いずれかの投与群で 1%を超える患者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（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
System organ class/ Preferred term	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Number of patients with at least one investigator defined drug-related adverse event	125	43.4	238	82.6
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	86	29.9	226	78.5
Diarrhoea(下痢)	57	19.8	197	68.4
Nausea(悪心)	21	7.3	71	24.7
Vomiting(嘔吐)	12	4.2	51	17.7
Abdominal pain(腹痛)	9	3.1	22	7.6
Abdominal pain upper(上腹部痛)	5	1.7	11	3.8
Flatulence(鼓腸)	1	0.3	8	2.8
Abdominal distension(腹部膨満)	3	1.0	7	2.4
Dyspepsia(消化不良)	2	0.7	5	1.7
Abdominal discomfort(腹部不快感)	3	1.0	4	1.4
Frequent bowel movements(排便回数増加)	3	1.0	4	1.4
Investigations(臨床検査)	14	4.9	55	19.1
Weight decreased(体重減少)	4	1.4	20	6.9
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	2	0.7	16	5.6
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	2	0.7	14	4.9
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	13	4.5
Hepatic enzyme increased(肝酵素上昇)	2	0.7	8	2.8
Blood alkaline phosphatase increased(血中アルカリホスファターゼ増加)	0	0.0	4	1.4
Nervous system disorders(神経系障害)	12	4.2	23	8.0
Dizziness(浮動性めまい)	1	0.3	11	3.8
Headache(頭痛)	8	2.8	7	2.4
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	8	2.8	21	7.3
Decreased appetite(食欲減退)	8	2.8	18	6.3
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	14	4.9	20	6.9
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	4	1.4	4	1.4
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	17	5.9	17	5.9
Fatigue(疲労)	7	2.4	9	3.1
Asthenia(無力症)	4	1.4	1	0.3
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	16	5.6	15	5.2
Epistaxis(鼻出血)	8	2.8	5	1.7
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1	0.3	12	4.2
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	6	2.1
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	5	1.7	9	3.1
Myalgia(筋肉痛)	2	0.7	5	1.7
Arthralgia(関節痛)	1	0.3	4	1.4

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

表 2.1.6: 1　いずれかの投与群で 1%を超える患者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（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS（続き）

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Vascular disorders(血管障害)	5	1.7	6	2.1
Hypertension(高血圧)	1	0.3	4	1.4

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 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: 13

2.1.7　死亡に至った有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体において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）がみられた患者一覧を表 2.1.7: 1 に，治験薬の投与期間終了後に発現し死亡に至った有害事象（post-treatment，治験薬の最終投与日から 28 日間の residual effect period 後に発現した有害事象）がみられた患者一覧を表 2.1.7: 2 に示す。

1199.214 試験の治験期間全体で，死亡に至った有害事象（treatment-emergent）は，ニンテダニブ群 6 名（2.1%），プラセボ群 5 名（1.7%）で報告された。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（表 2.1.1: 1）。治験期間全体の死亡に至った有害事象（treatment-emergent）について，独立判定委員会により判定された主な死因の要約は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1，Table 8.6.1］に示した。

治験薬の投与期間終了後に発現し死亡に至った有害事象（post-treatment）は各群 4 名で報告された。

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

表 2.1.7: 1　死亡に至った有害事象（treatment-emergent）がみられた患者（1199.214 試験，治験期間全体）－TS

Patient No.	Age [years]/ gender	System organ class/ Preferred term	Actual treatment at onset	Start day[1)]	Drug-related	Adjudicated cause of death
	Placebo					
#[redacted]	6[redacted] / F	Cardiac disorders(心臓障害) / Cardiac arrest(心停止)	REP 2	392	No	CV death / sudden cardiac death
#[redacted]	6[redacted] / F	Cardiac disorders(心臓障害) / Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞)	REP 1	163	No	CV death / sudden death due to acute MI
#[redacted]	7[redacted] / M	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害) / Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	Placebo 150 mg	300	No	Respiratory death / underlying ILD
#[redacted]	6[redacted] / M	Infections and infestations(感染症および寄生虫症) / Pneumonia(肺炎)	REP 1	459	No	Respiratory death / underlying ILD
#[redacted]	6[redacted] / M	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害) / Dyspnoea(呼吸困難)	Placebo 150 mg	121	No	CV death / sudden cardiac death
	Nintedanib 150 mg bid					
#[redacted]	4[redacted] / M	Neoplasms benign, malignant and unspecified(良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）) / Lung adenocarcinoma(肺腺癌)	REP 1	164	No	Non-CV / Non-respiratory death
#[redacted]	3[redacted] / F	Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害) / Thrombotic microangiopathy(血栓性微小血管症)	REP 1	119	No	CV death / ischaemic stroke
		Renal and urinary disorders(腎および尿路障害) / Scleroderma renal crisis(強皮症腎クリーゼ)	REP 1	119	No	
#[redacted]	3[redacted] / F	Neoplasms benign, malignant and unspecified(良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）) / Mesothelioma malignant(悪性中皮腫)	REP 2	715	No	Non-CV / Non-respiratory death
#[redacted]	3[redacted] / F	Cardiac disorders(心臓障害) / Arrhythmia(不整脈)	REP 1	102	No	CV death / sudden cardiac death
#[redacted]	6[redacted] / M	Infections and infestations(感染症および寄生虫症) / Pneumonia(肺炎)	Nintedanib 150 mg	22	No	Respiratory death / pneumonia
#[redacted]	7[redacted] / M	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害) / Acute lung injury(急性肺損傷)	Nintedanib 100 mg	211	Yes	Respiratory death / pneumonia

MedDRA version used for reporting: 21.1

REP1：治験薬の最終投与日 ＋7 日間に発現

REP2：治験薬の最終投与日 ＋28 日間に発現

1　有害事象発現日は，治験薬の初回投与日を 1 日目として起算した。

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_Table 15.4.2: 1，Appendix 16.2.7, Listing 1.3

表 2.1.7: 2　治験薬の投与期間後に発現し死亡に至った有害事象（post-treatment）がみられた患者（1199.214 試験，治験期間全体）－TS

Patient No.	Age [years]/ gender	SOC / Preferred term	Actual treatment at onset	Day of death[1)]	Drug-related	Adjudicated cause of death
Placebo						
#	2 / F	Cardiac disorders(心臓障害) / Cardiac arrest(心停止)	Follow-up period	328	No	Respiratory death / underlying ILD
#	5 / F	Infections and infestations(感染症および寄生虫症) / Septic shock(敗血症性ショック)	Follow-up period	46	No	Non-CV/Non-respiratory death
#	3 / F	General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態) / Sudden death(突然死)	Follow-up period	145	No	CV death / other CV causes
#	6 / M	Neoplasms benign, malignant and unspecified(良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）) / Lung neoplasm malignant(肺の悪性新生物)	Follow-up period	87	No	Respiratory death / other respiratory causes
Nintedanib 150 mg bid						
#	5 / M	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害) / Respiratory failure(呼吸不全)	Post-study period	46	No	Respiratory death / underlying ILD
#	6 / F	General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態) / Chest pain(胸痛)	Follow-up period	411	No	Undetermined death
#	6 / M	Neoplasms benign, malignant and unspecified(良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）) / Small cell lung cancer(小細胞肺癌)	Post-study period	100	No	Non-CV/Non-respiratory death
#[2]	6 / F	Vascular disorders(血管障害) / Circulatory collapse(循環虚脱)	Follow-up period	69	No	Respiratory death / other respiratory causes

MedDRA version used for reporting: 21.1
Follow-up period：治験薬の最終投与後 29 日目から post-study period 開始日までの間に発現
Post-study period：治験薬の最終投与後 29 日目，治験完了日の翌日，又は延長試験参加の同意取得日のうち最も遅い日以降に発現
1)　死亡日は，治験薬の最終投与日を 1 日目として起算した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 1，Appendix 16.2.7, Listing 1.1, Listing 1.3

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

ニンテダニブ群で死亡に至った有害事象のうち，治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 1 名（患者[redacted]），発現はまれだが注目すべき有害事象 2 名（患者[redacted]［強皮症腎クリーゼ及び血栓性微小血管症］及び患者[redacted]［抗好中球細胞質抗体陽性血管炎］）の臨床経過の要約を以下に示す。死亡に至った有害事象の個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験 _c22686034_Section 15.4.3］に，患者の詳細データは［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2］に示した。

患者[redacted]（フランス，3[redacted] 歳黒人女性，ニンテダニブ群）は，びまん皮膚硬化型 SSc であり，ニンテダニブを約 4 カ月間投与されたが，原疾患の悪化により投与中止した。投与中止後 5 日目，患者は強皮症腎クリーゼ，及び血栓性微小血管症を伴う悪性動脈性高血圧と診断された。その後の数週間において，腎臓，神経及び心臓の障害がみられた。投与中止後 40 日目，患者は強皮症腎クリーゼ及び血栓性微小血管症で死亡した。剖検は実施されなかった。強皮症腎クリーゼ及び血栓性微小血管症は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

患者[redacted]（日本，7[redacted] 歳アジア人男性，ニンテダニブ群）は，限局皮膚硬化型 SSc であり，ニンテダニブを約 7 カ月間投与されたが，意識レベル低下により投与中止した。その後の数日間において，誤嚥性肺炎，白血球数減少，好中球数減少，全身性炎症反応症候群及び多臓器機能不全症候群が発現した。投与中止後 19 日目，患者は急性肺損傷で死亡した。剖検の詳細は報告されなかった。急性肺損傷は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。

患者[redacted]（ベルギー，6[redacted] 歳白人女性，ニンテダニブ群）は，びまん皮膚硬化型 SSc であり，ニンテダニブを約 2 カ月間投与されたが，下痢により投与中止した。その後の数週間において，抗好中球細胞質抗体陽性血管炎，急性腎障害，呼吸不全及び大腸穿孔が発現した。投与中止後 69 日目，胸水がみられ，同日に患者は循環虚脱により死亡した。剖検実施の有無は報告されなかった。循環虚脱は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

2.1.8 重篤な有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間においていずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた重篤な有害事象（死亡を含む）を表 2.1.8: 1 に示す。

1199.214 試験の投与 52 週間で重篤な有害事象が発現した患者の割合は，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，原疾患の悪化を示す間質性肺疾患（2.4%，1.7%）及び肺炎（2.8%，0.3%）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。これらの群間差は，同様の病態を示す基本語を追加して集計すると小さくなることから，医師記載用語のコーディングに原因があると考えられた（2.1.9.8 項）。

治験薬との因果関係が否定できない主な重篤な有害事象は，器官別大分類の「肝胆道系障害」（1.4%，0.3%）及び「胃腸障害」（1.0%，0.0%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験 _c22686034_Table 15.3.1.1.1: 15］。いずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた重篤な有害事

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

象（表 2.1.8: 1）では，ニンテダニブ群で報告された急性腎障害（患者[redacted]）を除いて，治験薬との因果関係は否定された。患者[redacted]は，下痢，血液量減少症及び低血圧の一連の事象を呈し，失神を発現した。入院時の血中クレアチニン値は 2.4 mg/dL で急性腎障害と診断され，補液が施行された。退院時のクレアチニン値は 1.1 mg/dL であった。

投与 52 週間で重篤な有害事象が報告された患者の症例一覧は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］に，臨床経過の要約は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］に示した。

表 2.1.8: 1 いずれかの投与群で 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

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %
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

2.1.9 器官別に集約した重篤な有害事象（投与 52 週間）

2.1.9.1 胃腸系及び代謝系の重篤な有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における胃腸系及び代謝系の重篤な有害事象を表 2.1.9.1: 1 に示す。胃腸系の重篤な有害事象は両群ともにほとんど報告されず，代謝系の重篤な有害事象は発現しなかった。胃腸系の重篤な有害事象のうち，治験薬との因果関係が否定されなかったのは，ニンテダニブ群の 1 名（下痢）のみであった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 8］。

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

表 2.1.9.1: 1　胃腸系及び代謝系の重篤な有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Safety topic	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Gastrointestinal AEs				
Diarrhoea (PT)	2	0.7	2	0.7
Vomiting (PT)	2	0.7	0	0.0
Pancreatitis (SMQ acute pancreatitis [narrow])	0	0.0	1	0.3

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7

2.1.9.2　肝胆道系及び肝機能検査の重篤な有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における肝胆道系及び肝機能検査の重篤な有害事象を表 2.1.9.2: 1 に示す。肝胆道系の重篤な有害事象は両群ともにほとんど報告されなかった。重篤な薬物性肝障害が各群 1 名（ニンテダニブ群の患者[redacted]，プラセボ群の患者[redacted]）に発現したが，ニンテダニブ群 1 名の重症度は重度ではなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］。いずれの患者も治験薬の投与中止後に回復した。ニンテダニブ群の 1 名（患者[redacted]）で重篤な肝細胞損傷が報告されたが，用量減量後に速やかに回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］。また，ニンテダニブ群の 1 名（患者[redacted]）で重篤な肝障害が報告された。当該患者は，倦怠感により来院し，ALT 値が基準値上限の 10 倍超を示したが，加療せずに治験薬の投与中止後，速やかに回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］。

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）」及び「非感染性肝炎（SMQ 狭域）」に含まれる重篤な有害事象はなかった。治験薬との因果関係が否定できない肝胆道系の重篤な有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 8］に示した。

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

表 2.1.9.2: 1　肝胆道系及び肝機能検査の重篤な有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system Safety topic *Subcategory* Preferred term	Placebo N	 %	Nintedanib 150 mg bid N	 %
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Hepatobiliary AEs				
Hepatic disorders combined	1	0.3	3	1.0
SMQ drug-related hepatic disorders – comprehensive search (narrow)	1	0.3	3	1.0
SMQ cholestasis and jaundice of hepatic origin (narrow)	1	0.3	1	0.3
Hepatic failure (SMQ hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions [narrow])	1	0.3	3	1.0
Drug-induced liver injury	1	0.3	1	0.3
Hepatocellular injury	0	0.0	1	0.3
Liver disorder	0	0.0	1	0.3

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7

2.1.9.3　心血管系の重篤な有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における心血管系の重篤な有害事象を表 2.1.9.3: 1 に示す。心血管系の重篤な有害事象の発現は両群ともにまれであり，両群で差はなかった。心血管系の有害事象はほぼすべてが重篤と報告された。重篤な MACE がニンテダニブ群の 2 名で報告された（患者[redacted]［転倒によるくも膜下出血］及び患者[redacted]［致死性の不整脈］）。治験薬との因果関係が否定できない心血管系の重篤な有害事象はほとんど報告されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 8］。独立判定委員会による MACE の判定結果の要約は 2.1.10 項に示した。

重篤な safety topic「stroke haemorrhagic and ischaemic（出血性卒中及び虚血性脳卒中）」が投与 52 週間でニンテダニブ群 3 名及びプラセボ群 1 名に認められ［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7］，また，投与 52 週間以降でプラセボ群 1 名（患者[redacted]）に新たに認められた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 7］。これら 5 名の臨床経過の要約を以下に示す。個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3, Table 15.4.2: 2］に示した。

患者[redacted]（アメリカ，6[redacted] 歳黒人／アフリカ系アメリカ人女性，ニンテダニブ群）は，転倒によりくも膜下出血を発現した。患者は，ニンテダニブ投与により下痢を発現した。血液量減少症及び低血圧を発現後に失神及び転倒を呈し，くも膜下出血に至った。患者は血中クレアチニン値の上昇を示し，急性腎障害と診断された（詳細は 2.1.8 項参照）。くも膜下出血及び急性腎障害は回復した。くも膜下出血は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。当該患

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

者のくも膜下出血は器官別に集約した血液系の重篤な有害事象（2.1.9.4 項）における中枢神経系の出血としても集計されている。

患者 [redacted]（オーストラリア，6[redacted] 歳白人女性，ニンテダニブ群）は，脳微小出血を発現した。磁気共鳴影像法（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。当該事象の転帰は未回復と報告されたが，追跡調査において，これらの事象に関連した症状はみられなかった。脳微小出血は，治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された。当該患者の脳微小出血は器官別に集約した血液系の重篤な有害事象（2.1.9.4 項）における中枢神経系の出血としても集計されている。

患者 [redacted]（イギリス，3[redacted] 歳白人女性，ニンテダニブ群）は，脳血管障害を発現した。患者は脳腫瘍の疑いがある頭痛の精密検査のため，受診した。その結果，先天性の動静脈奇形の一種である脳血管病変が検出された。当該事象の転帰は未回復であったが，試験中追跡された。脳血管障害は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

患者 [redacted]（ドイツ，6[redacted] 歳白人男性，プラセボ群）は，不全片麻痺にて受診し，脳梗塞と診断された。患者は回復した。脳梗塞は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

患者 [redacted]（フランス，7[redacted] 歳白人男性，プラセボ群）は，頚動脈狭窄を発現した。患者は病歴として肺高血圧症を有していた。当該事象の転帰は未回復であったが，試験中追跡された。頚動脈狭窄は，治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判断された。

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

表 2.1.9.3: 1　心血管系の重篤な有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system Safety topic *Subcategory* Preferred term	Placebo N	 %	Nintedanib 150 mg bid N	 %
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Cardiovascular AEs				
MACE[1)]	3	1.0	2	0.7
Fatal events in SOC cardiac disorders	2	0.7	1	0.3
Arrhythmia	0	0.0	1	0.3
Acute myocardial infarction	1	0.3	0	0.0
Cardiac arrest	1	0.3	0	0.0
Any fatal or nonfatal events in SMQ myocardial infarction (broad)	1	0.3	0	0.0
Acute myocardial infarction	1	0.3	0	0.0
Any fatal or nonfatal stroke[2)]	1	0.3	1	0.3
Subarachnoid haemorrhage	0	0.0	1	0.3
Cerebral infarction	1	0.3	0	0.0
Myocardial infarction (SMQ myocardial infarction [narrow])	1	0.3	0	0.0
Haemorrhagic and ischaemic stroke (SMQ haemorrhagic central nervous system vascular conditions [narrow] or SMQ ischaemic central nervous system vascular conditions [narrow])	1	0.3	3	1.0
Cardiac failure (SMQ cardiac failure [narrow])	1	0.3	1	0.3
Arterial thromboembolism (SMQ embolic and thrombotic events, arterial [narrow])	1	0.3	2	0.7
Venous thromboembolism (SMQ embolic and thrombotic events, venous [narrow])	3	1.0	2	0.7
Deep vein thrombosis	0	0.0	1	0.3
Vena cava thrombosis	0	0.0	1	0.3
Pulmonary embolism	1	0.3	0	0.0
Retinal vein occlusion	1	0.3	0	0.0
Thrombophlebitis superficial	1	0.3	0	0.0
Hypertension (SMQ hypertension [narrow])	0	0.0	1	0.3

MedDRA version used for reporting: 21.1

1）　MACE の subcategory である Fatal events in SOC vascular disorders (group of MedDRA PTs)及び PTs cardiac death, sudden death, sudden cardiac death (group of MedDRA PTs)の報告例はなかった。

2）　Safety topic に含まれる基本語は治験依頼者が選択したものであり［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7, Listing 4.1］，MedDRA の定義とは異なる。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7

2.1.9.4　血液系の重篤な有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における血液系の重篤な有害事象を表 2.1.9.4: 1 に示す。血液系の重篤な有害事象は両群ともにほとんど報告されなかった。ニンテダニブ群の 2 名（患者 [redacted] 及び患者 [redacted]）で中枢神経系の出血が報告され，2 名とも心血管系の有害事象における safety topic「stroke haemorrhagic and ischaemic（出血性卒中及び虚血性脳卒中）」としても集計し，評価され

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

た（2.1.9.3 項）。臨床経過の要約は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］に示した。ニンテダニブ群の 3 名に safety topic サブカテゴリー「GI bleeding – lower（下部消化管出血）」に含まれる重篤な有害事象が発現したが（患者[redacted]［血便排泄］，患者[redacted]［直腸出血］及び患者[redacted]［凝固性内痔核に伴う下部消化管出血］［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］），いずれも回復した。

表 2.1.9.4: 1　　血液系の重篤な有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Safety topic *Subcategory*	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Blood AEs				
Bleeding	2	0.7	4	1.4
(SMQ haemorrhage terms [excl. laboratory terms; narrow])				
GI bleeding - lower	0	0.0	3	1.0
GI bleeding - upper	1	0.3	1	0.3
CNS bleeding	0	0.0	2	0.7
Respiratory bleeding	1	0.3	0	0.0
Neutropenia	0	0.0	2	0.7
(SMQ agranulocytosis [narrow]; SMQ haematopoietic leukopenia [narrow])				

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7

2.1.9.5　　腎臓系の重篤な有害事象（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における腎臓系の重篤な有害事象を表 2.1.9.5: 1 に示す。腎臓系の重篤な有害事象は両群ともにほとんど報告されなかった。ニンテダニブ群の 3 名（患者[redacted]，患者[redacted]及び患者[redacted]）で発現した safety topic「renal failure（腎不全）」に含まれる有害事象は，すべて重篤であった。患者[redacted]で発現した重篤な急性腎障害は，治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 8］。

- 患者[redacted]で発現した強皮症腎クリーゼは 2.1.7 項を参照のこと。
- 患者[redacted]で発現した抗好中球細胞質抗体陽性血管炎は 2.1.7 項を参照のこと。
- 患者[redacted]では，下痢，血液量減少，低血圧，失神による転倒，くも膜下出血が発現し，入院時の血中クレアチニン値は 2.4 mg/dL で，急性腎障害と診断された。補液により改善し，退院時の血中クレアチニン値は 1.1 mg/dL であった。2.1.8 項及び 2.1.9.3 項を参照のこと。

これら患者の詳細な情報は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］及び臨床経過の要約［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］に示した。

また，重篤な尿路感染が 3 名（ニンテダニブ群の患者[redacted]［腎盂腎炎］，プラセボ群の患者[redacted]［腎盂腎炎］及びニンテダニブ群の患者[redacted]［尿路性敗血症］）に発現したが，すべて回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］。

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

表 2.1.9.5: 1 腎臓系の重篤な有害事象（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Organ system	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Safety topic Preferred term	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Renal AEs				
Renal failure (SMQ acute renal failure [narrow])	2	0.7	3	1.0
Acute kidney injury	1	0.3	3	1.0
Renal failure	1	0.3	0	0.0
Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ chronic kidney disease [broad])	1	0.3	1	0.3
Urinary tract infection (BI customised MedDRA Query Urinary Tract Infection [broad])	1	0.3	2	0.7

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7

2.1.9.6 精神系の重篤な有害事象（投与 52 週間）

精神系の重篤な有害事象として，ニンテダニブ群の 1 名でうつ病が報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7］。

2.1.9.7 皮膚の重篤な有害事象（投与 52 週間）

皮膚の重篤な有害事象の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 7］。

2.1.9.8 注目すべきその他の重篤な有害事象（投与 52 週間，治験期間全体）

統計解析計画書で safety topic と規定していなかった肺炎，新生物及び間質性肺疾患について，詳細に検討した結果を以下に示す。

肺炎

1199.214 試験の投与 52 週間及び治験期間全体における肺炎の発現割合を表 2.1.9.8: 1 に示す。1199.214 試験の投与 52 週間において，ニンテダニブ群の肺炎の発現割合はプラセボ群の 2 倍であり，この群間差は治験期間全体で大きくなった。

治験期間全体において，ニンテダニブ群では 10 名に重篤な肺炎が，1 名に重篤な細菌性肺炎が報告された。プラセボ群では 2 名に重篤な肺炎が報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 4］。ニンテダニブ群で認められた重篤な肺炎及び細菌性肺炎（計 11 名）について医学的に精査した結果，以下のとおり，十分な情報が得られなかった 1 名（患者[redacted]）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（患者[redacted]［敗血症を伴う強皮症腎クリーゼ］，患者[redacted]［中皮腫］及び患者[redacted] 重度の白血球減少症］［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］）と関連あり

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

- 3 名：直前のシクロホスファミド使用と関連あり（患者[redacted] 及び患者[redacted]）。治験担当医師により，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と評価（患者[redacted]）。個別症例の詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］を参照のこと。
- 1 名：医師記載用語の気管支肺感染は，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［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］（患者[redacted]）。気管支炎の可能性あり
- 1 名：ニンテダニブ投与開始 3 週後に発現した死亡に至った肺炎（患者[redacted]）。重篤な肺炎発現までの期間が他の患者と一貫性なし［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］
- 2 名：治験薬投与終了後 8～28 日目の residual effect period での発現［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.2: 2］
- 1 名：他の要因を確認するための十分な情報得られず（患者[redacted]）

さらに，下気道感染を示す基本語グループ（気管支炎，細菌性気管支炎，下気道感染，細菌性下気道感染，肺感染，肺炎，細菌性肺炎，呼吸器モニリア症）で両群を検索した結果，投与 52 週間の発現割合は，重篤事象ではプラセボ群（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］。

以上から，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。

表 2.1.9.8: 1　　肺炎（1199.214 試験，投与 52 週間及び治験期間全体）－TS

Patients with PT pneumonia	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
AEs over 52 weeks	6	2.1	12	4.2
SAEs over 52 weeks	1	0.3	8	2.8
AEs over the whole trial	8	2.8	18	6.3
SAEs over the whole trial	2	0.7	10	3.5

引用元：CTD 5.3.5.1-03_c26571594_Table 28.1～4

新生物

1199.214 試験の投与 52 週間及び治験期間全体における新生物の発現割合を表 2.1.9.8: 2 に示す。1199.214 試験では，器官別大分類「良性、悪性、および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合は低かった。投与 52 週間及び治験期間全体のいずれにおいても，器官別大分類「良性、悪性、および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の発現割合はプラ

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

セボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かったが，重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった。基本語では各 1～2 名の発現であり，有害事象に一定の傾向はみられなかった。

表 2.1.9.8: 2　　新生物（1199.214 試験，投与 52 週間及び治験期間全体）－TS

Patients with events within SOC 'neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)'	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
AEs over 52 weeks	4[1)]	1.4	8[2)]	2.8
SAEs over 52 weeks	3	1.0	4	1.4
AEs over the whole trial	7[3)]	2.4	14[4)]	4.9
SAEs over the whole trial	6	2.1	8	2.8

1)　基本語：脂漏性角化症，**上咽頭癌**，**非小細胞肺癌**，**皮膚有棘細胞癌**（以上，各 1 名）
2)　基本語：肛門性器疣贅，**基底細胞癌**，**肺腺癌**，**悪性黒色腫**，メラノサイト性母斑，皮膚の新生物，脂漏性角化症，**汗腺腫瘍**（以上，各 1 名）
3)　52 週以降に報告された基本語：**結腸癌**，**胃癌**，**直腸癌**（以上，各 1 名）
4)　52 週以降に報告された基本語：**良性中皮腫**，腹膜の良性新生物，**悪性中皮腫**，卵巣腺腫（以上，各 1 名），**皮膚有棘細胞癌**，子宮平滑筋腫（以上，各 2 名）
太字の基本語は重篤な有害事象として報告された事象
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 3～4, 15.3.1.2: 3～4

間質性肺疾患の悪化

1199.214 試験の投与 52 週間及び治験期間全体における間質性肺疾患の発現割合を表 2.1.9.8: 3 に示す。

1199.214 試験では，原疾患の悪化は有害事象（又は重篤な有害事象）として報告することとされていた。間質性肺疾患の発現割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうがわずかに高かった。個別症例でみた場合，これらの報告は，原疾患である SSc-ILD の増悪又は悪化であることが示された［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］。

原疾患の悪化を示す用語として，基本語の間質性肺疾患とは別に，他の用語（全身性硬化症肺，肺線維症，呼吸不全及び急性呼吸不全）も使用されていた。これらの用語をすべて含めて検討した結果，原疾患の悪化を示す有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，両群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-03_c26571594_Table 28.9～12］。

表 2.1.9.8: 3　　間質性肺疾患（1199.214 試験，投与 52 週間及び治験期間全体）－TS

Patients with PT interstitial lung disease	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
AEs over 52 weeks	9	3.1	13	4.5
SAEs over 52 weeks	5	1.7	7	2.4
AEs over the whole trial	13	4.5	22	7.6
SAEs over the whole trial	6	2.1	10	3.5

引用元：CTD 5.3.5.1-03_c26571594_Table 28.9～12

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

2.1.10 独立判定委員会により判定された主要心血管イベント（MACE）

1199.214 試験の投与 52 週間で，MACE に分類される有害事象が発現した患者の割合は，ニンテダニブ群で 1.4%，プラセボ群で 1.7%であり，群間差はなかった。独立判定員会により MACE と判定された有害事象は，ニンテダニブ群の 1 名（0.3%）で発現した不整脈，プラセボ群の 3 名（1.0%）で発現した急性心筋梗塞，心停止及び脳梗塞（各 1 名）であった。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.3: 2～3］に示した。治験期間全体において独立判定員会により判定された有害事象の要約は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1，Table 8.6.1～3］に示した。

2.1.11 治験期間全体における有害事象

2.1.11.1 有害事象の要約（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体における有害事象の要約を表 2.1.11.1: 1 に示す。

全般的に，治験期間全体における有害事象プロファイルは，投与 52 週間と同様であった。

表 2.1.11.1: 1 有害事象の要約（1199.214 試験，治験期間全体）－TS

Category of AE	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Any AE	281	97.6	283	98.3
Severe AEs	44	15.3	62	21.5
Investigator defined drug-related AEs	133	46.2	238	82.6
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	29	10.1	50	17.4
AE of special interest[2)]	1	0.3	7	2.4
SAEs[3)]	79	27.4	88	30.6
Leading to death	5	1.7	6	2.1
Life-threatening	4	1.4	1	0.3
Persistent or significant disability/incapacity	3	1.0	1	0.3
Requiring or prolonging hospitalisation	55	19.1	69	24.0
Congenital anomaly or birth defect	0	0.0	0	0.0
Other medically important serious event	32	11.1	36	12.5
Other significant AEs (ICH E3)	17	5.9	120	41.7

1） 治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
2） 注目すべき有害事象とは，消化管穿孔及び肝障害と関連した有害事象を指す。
3） 患者 1 名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 1

2.1.11.2 比較的よくみられる有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体における有害事象の評価では，観察期間が長いほど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。1199.214 試験の治験期間全体において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を表 2.1.11.2: 1 に示す。

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

治験期間全体で比較的よくみられた有害事象は，概して投与 52 週間と同様であった。治験期間全体でみられた有害事象のプロファイルは，IPF 治療でニンテダニブを使用したときの安全性プロファイル（オフェブ®カプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）と一致していた。治験期間全体においても，IPF 治療の場合と異なり，原疾患である SSc に伴う皮膚潰瘍が認められたが，発現率は両群で同程度であった（ニンテダニブ群：18.19／100 人・年，プラセボ群：15.99／100 人・年，以下同様同順）。

器官別大分類で発現率が最も高かったのは「胃腸障害」であり，プラセボ群（88.65）に比べてニンテダニブ群（403.75）のほうが高かった。「胃腸障害」の基本語では，下痢（201.73，32.52），悪心（35.88，11.59）及び嘔吐（26.92，8.93）でプラセボ群に比べてニンテダニブ群の発現率は高かった。また，体重減少（11.50，3.87）及び食欲減退（8.15，3.63）でもニンテダニブ群の発現率が高かった。肝機能検査異常（ALT 増加［6.29，1.01］，GGT 増加［5.36，1.01］，AST 増加［4.48，0.25］）の発現率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。

ニンテダニブ群に比べてプラセボ群で発現率が高かった有害事象は，器官別大分類「感染症および寄生虫症」の上咽頭炎（13.01，15.90）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の咳嗽（12.07，18.45）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率は両群で同程度であった。治験期間全体で報告されたすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 3］に示した。

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

表 2.1.11.2: 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（1199.214 試験, 治験期間全体）－TS

	Placebo				Nint 150bid			
System organ class/ Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	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
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

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

表 2.1.11.2: 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（1199.214 試験，治験期間全体）－TS（続き）

	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
System organ class/ Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
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

2.1.11.3 器官別に集約した有害事象（治験期間全体）

2.1.11.3.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体における胃腸系及び代謝系の有害事象は，概して，投与 52 週間と同様であった。胃腸系及び代謝系の有害事象のほとんどで，発現率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，「急性膵炎（SMQ 狭域）」及び「消化管穿孔（SMQ 狭域）」の発現率に意味のある群間差はなかった。ニンテダニブ群では消化管穿孔の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.11.3.2 肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の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を表 2.1.11.3.2: 1 に示す。

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は，投与 52 週間と一致していた。治験期間全体でも，肝胆道系の有害事象の発現率は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが高く，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）」及び「肝臓

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

関連臨床検査、徴候および症状（SMQ 広域）」で顕著であった。両群ともに，薬物性肝障害の発現はまれであり，投与 52 週間以降で新たな報告例はなかった。肝不全の報告はなかった。

肝機能検査の有害事象では，治験期間全体においても，safety topic「hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）」の発現率がプラセボ群よりもニンテダニブ群で高く，投与 52 週間以降で新たに各群 2 名報告された。両群ともに高ビリルビン血症の報告はなかった。

表 2.1.11.3.2: 1　肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（1199.214 試験，治験期間全体）－TS

Organ system	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
Safety topic *Subcategory* Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	288	100.0			288	100.0		
Hepatobiliary AEs								
Hepatic disorders combined	16	5.6	385.63	4.15	56	19.4	317.47	17.64
SMQ drug-related hepatic disorders - comprehensive search (narrow)	16	5.6	385.63	4.15	55	19.1	318.11	17.29
SMQ liver-related investigations, signs and symptoms (broad)	11	3.8	389.85	2.82	44	15.3	327.04	13.45
SMQ cholestasis and jaundice of hepatic origin (narrow)	1	0.3	400.07	0.25	1	0.3	371.58	0.27
SMQ hepatitis, non-infectious (narrow)	0	0.0	400.15	0.00	1	0.3	371.23	0.27
Hepatic failure (SMQ hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions [narrow])	3	1.0	398.89	0.75	12	4.2	361.54	3.32
Liver disorder	0	0.0	400.15	0.00	6	2.1	364.01	1.65
Liver injury	0	0.0	400.15	0.00	3	1.0	370.32	0.81
Drug-induced liver injury	1	0.3	400.07	0.25	1	0.3	371.58	0.27
Hepatic steatosis	2	0.7	398.97	0.50	1	0.3	370.87	0.27
Hepatocellular injury	0	0.0	400.15	0.00	1	0.3	371.39	0.27
Liver laboratory AEs								
Hepatic enzymes increased	11	3.8	389.85	2.82	40	13.9	329.62	12.14
Alanine aminotransferase increased	4	1.4	396.91	1.01	22	7.6	349.76	6.29
Gamma-glutamyl-transferase increased	4	1.4	397.05	1.01	19	6.6	354.32	5.36
Aspartate aminotransferase increased	1	0.3	399.21	0.25	16	5.6	357.03	4.48
Hepatic enzyme increased	4	1.4	395.36	1.01	9	3.1	361.63	2.49
Blood alkaline phosphatase increased	1	0.3	399.15	0.25	5	1.7	367.94	1.36
Transaminases increased	1	0.3	399.27	0.25	3	1.0	369.52	0.81
Hepatic function abnormal	1	0.3	399.93	0.25	1	0.3	369.76	0.27

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5

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

2.1.11.3.3 心血管系の有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体における心血管系の有害事象を表 2.1.11.3.3: 1 に示す。

治験期間全体における心血管系の有害事象は，投与 52 週間と同様であった。投与 52 週間と同様に，治験期間全体においても心血管系の有害事象（MACE を含む）の発現率は両群で同程度であった。Safety topic「MACE（主要心血管イベント）」について，新たな報告がニンテダニブ群の 1 名及びプラセボ群の 3 名にあった。他のグループ化したカテゴリーについても，投与 52 週間以降で，新たな発現例が両群ともに数名みられた。ニンテダニブ群では，safety topic サブカテゴリー「any fatal or nonfatal stroke（致死性，非致死性脳卒中）」及び「心筋梗塞（SMQ 狭域）」の新たな報告例はなかった。治験期間全体においても，「高血圧（SMQ）」の発現率はプラセボ群（1.77）よりもニンテダニブ群（4.48）で高かった。投与 52 週間以降で新たに報告された有害事象に特定の傾向はみられなかった。

表 2.1.11.3.3: 1 心血管系の有害事象（1199.214 試験，治験期間全体）－TS

Organ system	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
Safety topic *Subcategory* Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	288	100.0			288	100.0		
Cardiovascular AEs								
MACE[1)]	8	2.8	396.47	2.02	5	1.7	368.42	1.36
Fatal events in SOC cardiac disorders	2	0.7	400.07	0.50	1	0.3	371.59	0.27
Arrhythmia	0	0.0	400.15	0.00	1	0.3	371.59	0.27
Acute myocardial infarction	1	0.3	400.07	0.25	0	0.0	371.66	0.00
Cardiac arrest	1	0.3	400.14	0.25	0	0.0	371.66	0.00
Any fatal or nonfatal events in SMQ myocardial infarction (broad)	7	2.4	396.90	1.76	3	1.0	368.92	0.81
Blood creatine phosphokinase increased	3	1.0	398.61	0.75	3	1.0	368.92	0.81
Acute myocardial infarction	1	0.3	400.07	0.25	0	0.0	371.66	0.00
Myocardial infarction	1	0.3	400.02	0.25	0	0.0	371.66	0.00
Troponin increased	2	0.7	398.64	0.50	0	0.0	371.66	0.00
Any fatal or nonfatal stroke[2)]	1	0.3	399.59	0.25	1	0.3	371.23	0.27
Subarachnoid haemorrhage	0	0.0	400.15	0.00	1	0.3	371.23	0.27
Cerebral infarction	1	0.3	399.59	0.25	0	0.0	371.66	0.00
Myocardial infarction (SMQ MI [narrow])	4	1.4	398.44	1.00	0	0.0	371.66	0.00
Haemorrhagic and ischaemic stroke (SMQ haemorrhagic CNS vascular conditions [narrow] or SMQ ischaemic CNS vascular conditions [narrow])	2	0.7	399.07	0.50	3	1.0	369.96	0.81
Cardiac failure (SMQ cardiac failure [narrow])	1	0.3	400.08	0.25	3	1.0	371.30	0.81

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

表 2.1.11.3.3: 1　心血管系の有害事象（1199.214 試験，治験期間全体）－TS（続き）

Organ system	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
Safety topic *Subcategory* Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
QT prolongation (SMQ torsade de pointes/QT prolongation [narrow])	0	0.0	400.15	0.00	3	1.0	369.79	0.81
Arterial thromboembolism (SMQ embolic and thrombotic events, arterial [narrow])	4	1.4	399.17	1.00	3	1.0	371.25	0.81
Venous thromboembolism (SMQ embolic and thrombotic events, venous [narrow])	4	1.4	399.80	1.00	4	1.4	370.34	1.08
Axillary vein thrombosis	0	0.0	400.15	0.00	1	0.3	371.56	0.27
Deep vein thrombosis	0	0.0	400.15	0.00	1	0.3	371.65	0.27
Jugular vein thrombosis	0	0.0	400.15	0.00	1	0.3	371.56	0.27
Thrombophlebitis superficial	1	0.3	400.06	0.25	1	0.3	370.48	0.27
Vena cava thrombosis	0	0.0	400.15	0.00	1	0.3	371.64	0.27
Pulmonary embolism	2	0.7	399.99	0.50	0	0.0	371.66	0.00
Retinal vein occlusion	1	0.3	400.03	0.25	0	0.0	371.66	0.00
Hypertension (SMQ hypertension [narrow])	7	2.4	394.93	1.77	16	5.6	357.23	4.48

MedDRA version used for reporting: 21.1

1）　MACE の subcategory である Fatal events in SOC vascular disorders (group of MedDRA PTs)及び PTs cardiac death, sudden death, sudden cardiac death (group of MedDRA PTs)の報告例はなかった。

2）　Safety topic に含まれる基本語は治験依頼者が選択したものであり，MedDRA の定義とは異なる。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5

2.1.11.3.4　血液系の有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体における血液系の有害事象を表 2.1.11.3.4: 1 に示す。

治験期間全体における血液系の有害事象は，投与 52 週間と一致していた。投与 52 週間以降では，投与 52 週間と比べて出血事象の発現率がニンテダニブ群よりプラセボ群で顕著に増加したため，治験期間全体における出血事象の発現率は両群で同程度となり，100 人・年あたりの発現率もほぼ同じであった（ニンテダニブ群：10.75，プラセボ群：9.87）。中枢神経系の出血について新たな発現例はなかった。

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

表 2.1.11.3.4: 1　血液系の有害事象（1199.214 試験，治験期間全体）－TS

Organ system	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
Safety topic *Subcategory* Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	288	100.0			288	100.0		
Blood AEs								
Bleeding (SMQ haemorrhage terms [excl. laboratory terms; narrow])	36	12.5	364.74	9.87	36	12.5	335.00	10.75
Respiratory bleeding	18	6.3	381.42	4.72	10	3.5	362.50	2.76
Urogenital bleeding	10	3.5	390.95	2.56	9	3.1	363.15	2.48
Skin bleeding	7	2.4	395.70	1.77	7	2.4	365.08	1.92
GI bleeding - lower	2	0.7	399.30	0.50	8	2.8	361.01	2.22
GI bleeding - oral	1	0.3	398.24	0.25	2	0.7	369.89	0.54
GI bleeding - upper	1	0.3	399.73	0.25	2	0.7	370.62	0.54
CNS bleeding	0	0.0	400.15	0.00	2	0.7	370.19	0.54
Other bleeding	4	1.4	396.53	1.01	4	1.4	368.90	1.08
Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ haematopoietic thrombocytopenia [broad])	0	0.0	400.15	0.00	2	0.7	370.57	0.54
Neutropenia (SMQ agranulocytosis [narrow]; SMQ haematopoietic leukopenia [narrow])	6	2.1	394.17	1.52	4	1.4	368.27	1.09
Thrombocytopenia (group of MedDRA PTs)	1	0.3	400.06	0.25	2	0.7	370.57	0.54
Platelet count decreased	0	0.0	400.15	0.00	2	0.7	370.57	0.54
Immune thrombocytopenic purpura	1	0.3	400.06	0.25	0	0.0	371.66	0.00

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5

2.1.11.3.5　腎臓系の有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体における腎臓系の有害事象は，概して投与 52 週間と一致していた。投与 52 週間以降では，「急性腎不全（SMQ 狭域）」がニンテダニブ群の 1 名で新たに報告された（基本語は腎前性腎不全）。両群ともに糸球体腎炎の報告はなかった。投与 52 週間以降において，「尿路感染（治験依頼者が設定した MedDRA クエリー広域）」の発現率が両群で同程度に増加した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.11.3.6　精神系の有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体における精神系の有害事象は，投与 52 週間と一致していた。治験期間全体において，精神系の有害事象として，「うつ病（SMQ 狭域）」がニンテダニブ群で 1.4%に報告されたが，発現割合は投与 52 週間と同じであった（100 人・年あたりの発現率 1.09）。プ

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

ラセボ群での発現割合は 3.1%であった（100 人・年あたりの発現率 2.28）。「自殺（SMQ 狭域）」の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.11.3.7 皮膚の有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体における皮膚の有害事象は，投与 52 週間と一致していた。治験期間全体において，皮膚の有害事象として，「発疹（治験依頼者が設定した MedDRA クエリー狭域）」がニンテダニブ群で 4.5%（100 人・年あたりの発現率 3.61），プラセボ群で 4.2%（100 人・年あたりの発現率 3.10）に報告された。また，そう痒症（基本語）がニンテダニブ群で 2.8%（100 人・年あたりの発現率 2.23），プラセボ群で 1.7%（100 人・年あたりの発現率 1.26）に報告された。治験期間全体においても，「重症皮膚副作用（SMQ 狭域）」は報告されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.11.4 重篤な有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体においていずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた重篤な有害事象を表 2.1.11.4: 1 に示す。

治験期間全体でみられた重篤な有害事象は，概して，投与 52 週間と非常に類似していた。報告された重篤な有害事象の種類は，時間の経過に比例的に増加した。治験期間全体では投与期間がより長期であることを反映して，重篤な有害事象の報告数は増加したが，発現がまれではあるが注目すべき有害事象が新たに報告されることはなかった。

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

表 2.1.11.4: 1　いずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた重篤な有害事象（1199.214 試験，治験期間全体）－TS

	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
System organ class/ Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	288	100.0			288	100.0		
Number of patients with at least one serious adverse event	79	27.4	354.55	22.28	88	30.6	314.29	28.00
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	34	11.8	382.10	8.90	34	11.8	351.23	9.68
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	6	2.1	397.96	1.51	10	3.5	366.82	2.73
Dyspnoea(呼吸困難)	8	2.8	396.33	2.02	5	1.7	368.09	1.36
Pulmonary hypertension(肺高血圧症)	4	1.4	399.19	1.00	5	1.7	367.19	1.36
Pulmonary arterial hypertension(肺動脈性肺高血圧症)	4	1.4	397.86	1.01	4	1.4	368.68	1.08
Pulmonary fibrosis(肺線維症)	4	1.4	395.52	1.01	4	1.4	369.07	1.08
Systemic sclerosis pulmonary(全身性硬化症肺)	5	1.7	398.47	1.25	3	1.0	368.39	0.81
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	12	4.2	392.12	3.06	26	9.0	358.55	7.25
Pneumonia(肺炎)	2	0.7	399.00	0.50	10	3.5	370.64	2.70
Respiratory tract infection(気道感染)	0	0.0	400.15	0.00	3	1.0	369.92	0.81
Cardiac disorders(心臓障害)	11	3.8	397.40	2.77	11	3.8	368.80	2.98
Atrial flutter(心房粗動)	3	1.0	399.78	0.75	0	0.0	371.66	0.00
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	8	2.8	393.84	2.03	6	2.1	367.43	1.63
Intervertebral disc protrusion(椎間板突出)	3	1.0	398.65	0.75	1	0.3	371.25	0.27
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	1	0.3	398.31	0.25	4	1.4	368.49	1.09
Ovarian cyst(卵巣嚢胞)	0	0.0	400.15	0.00	3	1.0	369.68	0.81
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	4	1.4	396.91	1.01	3	1.0	371.11	0.81
Acute kidney injury(急性腎障害)	1	0.3	399.69	0.25	3	1.0	371.12	0.81

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 15.3.1.2: 10

2.1.11.4.1　器官別に集約した重篤な有害事象（治験期間全体）

1199.214 試験の治験期間全体において，器官別に集約した重篤な有害事象は，投与 52 週間と非常に類似していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 7］。

2.1.12　日本人集団での有害事象

1199.214 試験の日本人集団（ニンテダニブ群：34 名，プラセボ群：36 名）で報告された有害事象について記載する。

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

2.1.12.1 有害事象の要約（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の有害事象の要約を表 2.1.12.1: 1 に示す。

日本人患者のほとんどで有害事象が報告されたが（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），重症度は大半が軽度又は中等度であった。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（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の発現割合（17.6%［6/34 名］，8.3%［3/36 名］）は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが 2 倍以上高かった。日本人集団では，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］）で高かった。ニンテダニブ群の重篤な有害事象の発現割合は全体集団（24.0%）と同程度であったが，プラセボ群の発現割合は全体集団（21.5%）に比べて低かった。死亡に至った有害事象がニンテダニブ群で 1 名（2.9%）にみられたが，プラセボ群での報告はなかった。他の重要な有害事象（ICH E3）の発現割合はプラセボ群（2.8%［1/36 名］）よりもニンテダニブ群（38.2%［13/34 名］）のほうが高く，これは主にニンテダニブ群で永続的な減量に至った有害事象（2.1.12.4 項）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（2.1.12.5 項）の発現割合が高かったことに起因する。

1199.214 試験の日本人集団で，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。

表 2.1.12.1: 1 有害事象の要約（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

Category of AE	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Any AE	33	91.7	34	100.0
Severe AEs	2	5.6	3	8.8
Investigator defined drug-related AEs	14	38.9	30	88.2
AEs leading to discontinuation of trial drug[1)]	3	8.3	6	17.6
Pre-specified AEs of special interest[2)]	1	2.8	2	5.9
SAEs[3)]	5	13.9	9	26.5
Fatal	0	0.0	1	2.9
Immediately life-threatening	0	0.0	0	0.0
Disability/incapacity	0	0.0	0	0.0
Requires or prolongs hospitalization	2	5.6	6	17.6
Congenital anomaly	0	0.0	0	0.0
Other medically important serious event	3	8.3	6	17.6
Other significant AEs (ICH E3)	1	2.8	13	38.2

1） 治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
2） 注目すべき有害事象とは，消化管穿孔及び肝障害と関連した有害事象を指す。
3） 患者 1 名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 1

2.1.12.2 比較的よくみられる有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団で投与 52 週間に比較的よくみられた有害事象を表 2.1.12.2: 1 に示す。

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

日本人集団において，器官別大分類で発現割合が最も高かったのは「胃腸障害」であり，プラセボ群（50.0%［18/36 名］）に比べてニンテダニブ群（97.1%［33/34 名］）のほうが高かった。このうち多くみられた基本語は，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］）及び嘔吐（20.6%［7/34 名］，2.8%［1/36 名］）であり，ニンテダニブ群のほうが発現割合は高かった。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］，0/36 名）の発現割合もニンテダニブ群のほうが高かった。また，ALT 増加（5.9%［2/34 名］，0/36 名），AST 増加（5.9%［2/34 名］，0/36 名）に加えて，肝障害（17.6%［6/34 名］，0/36 名），間質性肺疾患（8.8%［3/34 名］，0/36 名）及び皮膚潰瘍（23.5%［8/34 名］，8.3%［3/36 名］）の発現割合もニンテダニブ群のほうが高かった。

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（26.5%［9/34 名］，33.3%［12/36 名］）であった。

日本人集団で投与 52 週間に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。

日本人集団で投与 52 週間に報告されたすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 3］に示した。

日本人集団では，基本語で皮膚潰瘍，肝障害及び間質性肺疾患の発現割合に群間差がみられた点で全体集団［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 3］と違いがみられたが，それ以外は，比較的よくみられた有害事象の発現傾向は，全体集団と同様であった。

発現時期別（90 日毎）の有害事象の発現割合を［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 20.2.1］に示した。全般に，両群とも，投与開始から 90 日までの初発が多くみられた。特に，器官別大分類「胃腸障害」で投与開始から 90 日までの初発が多く（76.5%，36.1%），その後 91～180 日間（19.4%，5.6%），181～270 日間（3.2%，2.9%），271～360 日間（0.0%，5.7%）であった。

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

表 2.1.12.2: 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（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Number of patients with at least one adverse event	33	91.7	34	100.0
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	18	50.0	33	97.1
Diarrhoea(下痢)	11	30.6	28	82.4
Nausea(悪心)	3	8.3	7	20.6
Vomiting(嘔吐)	1	2.8	7	20.6
Abdominal discomfort(腹部不快感)	0	0.0	2	5.9
Constipation(便秘)	2	5.6	2	5.9
Dyspepsia(消化不良)	1	2.8	2	5.9
Dental caries(齲歯)	3	8.3	1	2.9
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	2	5.6	1	2.9
Abdominal pain upper(上腹部痛)	2	5.6	0	0.0
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	21	58.3	17	50.0
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	12	33.3	9	26.5
Influenza(インフルエンザ)	0	0.0	2	5.9
Bronchitis(気管支炎)	3	8.3	1	2.9
Investigations(臨床検査)	6	16.7	10	29.4
Weight decreased(体重減少)	1	2.8	6	17.6
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	2	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)	0	0.0	2	5.9
White blood cell count decreased(白血球数減少)	0	0.0	2	5.9
Brain natriuretic peptide increased(脳性ナトリウム利尿ペプチド増加)	2	5.6	0	0.0
Weight increased(体重増加)	2	5.6	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	3	8.3	9	26.5
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	0	0.0	3	8.8
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	11	30.6	9	26.5
Skin ulcer(皮膚潰瘍)	3	8.3	8	23.5
Urticaria(蕁麻疹)	2	5.6	0	0.0
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1	2.8	8	23.5
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	6	17.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	9	25.0	8	23.5
Back pain(背部痛)	0	0.0	2	5.9
Rheumatoid arthritis(関節リウマチ)	3	8.3	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	1	2.8	7	20.6
Decreased appetite(食欲減退)	0	0.0	4	11.8
Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)	0	0.0	2	5.9
Hypokalaemia(低カリウム血症)	0	0.0	2	5.9
Psychiatric disorders(精神障害)	0	0.0	3	8.8
Insomnia(不眠症)	0	0.0	2	5.9
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	3	8.3	0	0.0
Vertigo(回転性めまい)	2	5.6	0	0.0

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 5%を超える有害事象がある場合のみ示した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 2

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

2.1.12.3 器官別に集約した有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

2.1.12.3.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の胃腸系及び代謝系の有害事象を表 2.1.12.3.1: 1 に示す。

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。それぞれの発現割合は，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］，0/36 名）であった。日本人集団では，腹痛（MedDRA 高位語）がプラセボ群で 3 名（8.3%）報告されたがニンテダニブ群ではみられなかった。

表 2.1.12.3.1: 1 胃腸系及び代謝系の有害事象（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

Organ system	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Safety topic	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Gastrointestinal AEs				
Diarrhoea (PT)	11	30.6	28	82.4
Nausea (PT)	3	8.3	7	20.6
Vomiting (PT)	1	2.8	7	20.6
Abdominal pain (HLT gastrointestinal and abdominal pains [excl. oral and throat])	3	8.3	0	0.0
Metabolic AEs				
Decreased appetite (PT)	0	0.0	4	11.8
Decreased weight (PTs weight decreased and abnormal loss of weight)	1	2.8	6	17.6

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5

日本人集団における特記すべき有害事象（下痢，悪心，嘔吐，脱水，体重減少，及び食欲減退）について，より詳細な検討を行った結果を以下に示す。

日本人集団の投与 52 週間における下痢の有害事象の要約を表 2.1.12.3.1: 2 に示す。

日本人集団のニンテダニブ群で認められた下痢は重症度が軽度（75.0%［21/28 名］）又は中等度（25.0%［7/28 名］）であり，重篤な下痢は報告されなかった。ニンテダニブ群で下痢を発現した患者の約 95%（中止した 1 名を除くすべての患者）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（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］）。ニンテダニブ群で下痢を発現した患者の 92.9%（26/28 名）及びプラセボ群の下痢の 72.7%（8/11 名）で治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

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 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状況及び特徴は，全体集団と同様であった。

表 2.1.12.3.1: 2　下痢の有害事象の要約（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Patients with diarrhoea	11	100.0	28	100.0
Intensity of diarrhoea				
Mild	10	90.9	21	75.0
Moderate	1	9.1	7	25.0
Severe	0	0.0	0	0.0
Drug-related diarrhoea	8	72.7	26	92.9
Outcome of diarrhoea				
Recovered	11	100.0	27	96.4
Not yet recovered[1)]	0	0.0	1	3.6
Recovered/resolved with sequelae	0	0.0	0	0.0
Unknown	0	0.0	0	0.0
Clinical consequences of diarrhoea				
Neither discontinued nor reduced	11	100.0	20	71.4
Permanent dose reduction	0	0.0	7	25.0
Permanent discontinuation	0	0.0	1	3.6
Serious diarrhoea	0	0.0	0	0.0

エピソードが複数認められた患者については，治験薬投与下における，最も悪い重症度，治験薬との因果関係，転帰，及び治験薬の処置を示した。
1)　以前の健康な状態に復しておらず，有害事象について追跡中の患者。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.5.1.1: 1

日本人集団のニンテダニブ群では，有害事象として下痢が報告された患者 28 名のうち全例 50 件の下痢について，eCRF の専用の報告ページから追加情報が得られた。50 件の下痢の大半は，CTCAE のグレード 1（ベースラインと比較して排便回数の増加が 1 日 4 回未満，68.0%［34/50 件］）又はグレード 2（ベースラインと比較して排便回数の増加が 1 日 4～6 回，22.0%［11/50 件］））に分類された。また，50 件の下痢のうち，処置を必要としなかった下痢は 24.0%（12/50 件），処置が有効であった下痢は 38.0%（19/50 件）であった。下痢の大半（90.0%［45/50 件］）は SSc との関連性はないと判断された［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.4: 1］。これらの結果は全体集団と同様であった。

日本人集団の投与 52 週間で特記すべき有害事象（下痢，悪心，嘔吐，脱水，体重減少，及び食欲減退）のいずれかを併発した患者の割合を表 2.1.12.3.1: 3 に示す。

日本人集団で特記すべき有害事象のいずれかを併発した患者の割合は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが高かった。発現割合が高かった下痢，悪心，嘔吐は，これらを併発する患者の割合も高く，その割合は下痢と悪心（ニンテダニブ群：14.7%［5/34 名］，プラセボ群：0/36 名，以下同順），悪心と嘔吐（11.8%［4/34 名］，0.0%［0/36 名］），下痢と嘔吐（8.8%［3/34

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

名］，2.8%［1/36 名］）であった。下痢と脱水を併発した患者は両群ともに報告されなかった。ニンテダニブ群では，下痢と体重減少又は食欲減退が併発することがあったが（下痢と体重減少を併発した患者の割合：14.7%［5/34 名］，下痢と食欲減退を併発した患者の割合：11.8%［4/34 名］），プラセボ群ではこのような患者はみられなかった。

表 2.1.12.3.1: 3　特記すべき有害事象（下痢，悪心，嘔吐，脱水，体重減少，及び食欲減退）のいずれかを併発した患者の割合（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Patients with individual AEs				
Diarrhoea	11	30.6	28	82.4
Nausea	3	8.3	7	20.6
Vomiting	1	2.8	7	20.6
Weight decrease	1	2.8	6	17.6
Decreased appetite	0	0.0	4	11.8
Dehydration	0	0.0	0	0.0
Patients with concurrent AEs				
Diarrhoea and nausea	0	0.0	5	14.7
Diarrhoea and weight decrease	0	0.0	5	14.7
Diarrhoea and decreased appetite	0	0.0	4	11.8
Nausea and vomiting	0	0.0	4	11.8
Diarrhoea and vomiting	1	2.8	3	8.8
Weight decrease and decreased appetite	0	0.0	3	8.8
Nausea and decreased appetite	0	0.0	1	2.9
Diarrhoea and dehydration	0	0.0	0	0.0
Vomiting and decreased appetite	0	0.0	0	0.0

MedDRA version used for reporting: 21.1
有害事象の併発とは，治験薬投与下で，発現時期が少なくとも 1 日重なっている場合を指す。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.5: 1

2.1.12.3.2　肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の肝胆道系及び肝機能検査の有害事象を表 2.1.12.3.2: 1 に示す。

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。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（2.1.3.2 項）に比べて高い傾向がみられたが，こ

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

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 名は，すべて治験薬の投与開始後 2 週間から 4 週間以内に発現した肝酵素上昇であった。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，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（患者[redacted]）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（2.1.9.2 項，［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（ニンテダニブ群の患者[redacted]，プラセボ群の患者[redacted]）で報告され（2.1.3.2 項），臨床経過の要約を［CTD 2.7.6_付録 3, CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］に示した。

日本人集団で「注目すべき有害事象」として報告された事象は，上述のニンテダニブ群の肝障害（患者[redacted]）及び両群で 1 名ずつの薬物性肝障害（患者[redacted]，患者[redacted]）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.2: 1， 15.4.2: 2］。

日本人集団における治験薬との因果関係が否定できない肝胆道系及び肝機能検査の有害事象は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 6］に示した。

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。

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

表 2.1.12.3.2: 1　肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

Organ system Safety topic Subcategory Preferred term	Placebo N	 %	Nintedanib 150 mg bid N	 %
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Hepatobiliary AEs				
Drug-induced liver injury (PT)	1	2.8	1	2.9
Hepatic disorders combined	2	5.6	13	38.2
SMQ drug related hepatic disorders – comprehensive search (narrow)	2	5.6	12	35.3
SMQ Liver related investigations, signs and symptoms	1	2.8	6	17.6
SMQ Cholestasis and jaundice of hepatic origin (narrow)	1	2.8	1	2.9
Hepatic failure (SMQ hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions [narrow])	1	2.8	7	20.6
Liver disorder	0	0.0	6	17.6
Drug-induced liver injury	1	2.8	1	2.9
Liver laboratory AEs				
Hepatic enzymes increased	1	2.8	4	11.8
Alanine aminotransferase increased	0	0.0	2	5.9
Aspartate aminotransferase increased	0	0.0	2	5.9
Gamma-glutamyl-transferase increased	1	2.8	1	2.9
Hepatic enzymes increased	1	2.8	1	2.9
Blood alkaline phosphatase increased	1	2.8	0	0.0

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5

2.1.12.3.3　心血管系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の心血管系の有害事象を表 2.1.12.3.3: 1 に示す。

心血管系の有害事象として，「高血圧（SMQ 狭域）」（基本語は高血圧）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。ニンテダニブ群の 1 名で報告された高血圧は，治験薬との因果関係が否定されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 6］。

日本人集団では，MACE に分類され，独立判定委員会により MACE と判定された有害事象は，両群ともにみられなかった（2.1.12.10 項）。

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

表 2.1.12.3.3: 1　心血管系の有害事象（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

Organ system Safety topic Preferred term	Placebo N	 %	Nintedanib 150 mg bid N	 %
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Cardiovascular AEs				
Venous thromboembolism (SMQ embolic and thrombotic events, venous [narrow])	0	0.0	1	2.9
Deep vein thrombosis	0	0.0	1	2.9
Hypertension (SMQ hypertension [narrow])	0	0.0	1	2.9
Hypertension	0	0.0	1	2.9

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5

2.1.12.3.4　血液系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の血液系の有害事象を表 2.1.12.3.4: 1 に示す。

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。

表 2.1.12.3.4: 1　血液系の有害事象（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

Organ system Safety topic Subcategory	Placebo N	 %	Nintedanib 150 mg bid N	 %
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Blood AEs				
Bleeding (SMQ haemorrhage terms [excl. laboratory terms; narrow])	2	5.6	1	2.9
Skin bleeding	1	2.8	0	0.0
Respiratory bleeding	1	2.8	1	2.9
Neutropenia (SMQ agranulocytosis [narrow]; SMQ haematopoietic leukopenia [narrow])	0	0.0	2	5.9

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5

日本人集団では，有害事象として出血が報告された患者 3 名（ニンテダニブ群：1 名，プラセボ群：2 名）の全例から eCRF の専用の報告ページによる追加情報が得られた。ニンテダニブ群の 1 名は治験薬との関連性以外で出血の原因が説明できたが，プラセボ群の 2 名は治験薬との関連性以外で出血の原因が説明できなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.4: 2］。

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。

日本人集団における治験薬との因果関係が否定できない血液系の有害事象は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 6］に示した。日本人集団における器官別大分類及び基本語別の出血事象は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.4: 3］に示した。

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

2.1.12.3.5 腎臓系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の腎臓系の有害事象を表 2.1.12.3.5: 1 に示す。

日本人集団では，「急性腎不全（SMQ 狭域）」の報告はなかった。

日本人集団における治験薬との因果関係が否定できない腎臓系の有害事象は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 6］に示した。

表 2.1.12.3.5: 1 腎臓系の有害事象（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

Organ system Safety topic	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Renal AEs				
Chronic kidney disease including laboratory values (SMQ [broad])	1	2.8	3	8.8
Proteinuria (SMQ proteinuria [narrow])	0	0.0	1	2.9
Urinary tract infection (BI customised MedDRA Query Infection/UTI [narrow and broad])	0	0.0	3	8.8

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5

2.1.12.3.6 精神系の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団において，投与 52 週間に精神系の有害事象は両群ともに報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5］。

2.1.12.3.7 皮膚の有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団において，投与 52 週間に「発疹（治験依頼者が設定した MedDRA クエリー狭域）」がニンテダニブ群で 1 名報告された（基本語は発疹）。また，そう痒症（基本語）がプラセボ群で 1 名報告された［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 5］。

日本人集団において，器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」で最も多くみられた基本語は皮膚潰瘍であり，発現割合はニンテダニブ群で 8 名（23.5%），プラセボ群で 3 名（8.3%）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 3］。

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

1199.214 試験の日本人集団において投与 52 週間に永続的な減量に至った有害事象を表 2.1.12.4: 1 に示す。

永続的な減量に至った有害事象は，ニンテダニブ群で 12 名（35.3%）に発現したが，プラセボ群では報告されなかった。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（8 名［23.5%］）であり，その他に，悪心，嘔吐，食欲減退，及び間質性肺疾患が各 1 名（2.9%）に発現した。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

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

者は報告されなかったが，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。

表 2.1.12.4: 1　永続的な減量に至った有害事象（1199.214 試験 : 日本人集団，投与 52 週間）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to permanent dose reduction	0	0.0	12	35.3
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	0	0.0	10	29.4
Diarrhoea(下痢)	0	0.0	8	23.5
Nausea(悪心)	0	0.0	1	2.9
Vomiting(嘔吐)	0	0.0	1	2.9
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	0	0.0	1	2.9
Decreased appetite(食欲減退)	0	0.0	1	2.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	0.0	1	2.9
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	0	0.0	1	2.9

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 11

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

1199.214 試験の日本人集団において投与 52 週間に治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.1.12.5: 1 に示す。

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。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，全体集団と比較することは難しいが，これらの傾向は全体集団とほぼ同様であると考えられた。

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

表 2.1.12.5: 1 治験薬の投与中止に至った有害事象（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to premature treatment discontinuation	3	8.3	6	17.6
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	0	0.0	2	5.9
Diarrhoea(下痢)	0	0.0	1	2.9
Nausea(悪心)	0	0.0	1	2.9
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1	2.8	2	5.9
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	1	2.8	1	2.9
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	1	2.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	0.0	2	5.9
Acute lung injury(急性肺損傷)	0	0.0	1	2.9
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	0	0.0	1	2.9
Cardiac disorders(心臓障害)	1	2.8	0	0.0
Atrial flutter(心房粗動)	1	2.8	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	1	2.8	0	0.0
Rheumatic disorder(リウマチ性障害)	1	2.8	0	0.0

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 12

2.1.12.6 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）

1199.214 試験の日本人集団において投与 52 週間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を表 2.1.12.6: 1 に示す。

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（38.9%［14/36 名］）の 2 倍超であった。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［いずれも各 2 名］）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。2.1.12.3.2 項に記載したとおり，基本語で肝障害と報告された事象のほとんど（6 名中 5 名）は軽度の肝酵素上昇であった。

日本人集団でみられた治験薬との因果関係が否定できないその他の有害事象については，大きな群間差はみられなかった（表 2.1.12.6: 1）。

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

日本人集団で投与 52 週間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ほぼ同様であった。

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

表 2.1.12.6: 1　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Number of patients with at least one investigator defined drug-related adverse event	14	38.9	30	88.2
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	11	30.6	28	82.4
Diarrhoea(下痢)	8	22.2	26	76.5
Nausea(悪心)	1	2.8	5	14.7
Vomiting(嘔吐)	1	2.8	5	14.7
Constipation(便秘)	1	2.8	1	2.9
Dyspepsia(消化不良)	0	0.0	1	2.9
Faeces soft(軟便)	0	0.0	1	2.9
Abdominal distension(腹部膨満)	1	2.8	0	0.0
Investigations(臨床検査)	1	2.8	8	23.5
Weight decreased(体重減少)	0	0.0	3	8.8
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	2	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)	0	0.0	2	5.9
Blood thyroid stimulating hormone increased(血中甲状腺刺激ホルモン増加)	0	0.0	1	2.9
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	1	2.9
Hepatic enzyme increased(肝酵素上昇)	1	2.8	1	2.9
Liver function test increased(肝機能検査値上昇)	0	0.0	1	2.9
White blood cell count decreased(白血球数減少)	0	0.0	1	2.9
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1	2.8	7	20.6
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	6	17.6
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	1	2.8	1	2.9
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	0	0.0	3	8.8
Decreased appetite(食欲減退)	0	0.0	3	8.8
Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)	0	0.0	1	2.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	2.8	3	8.8
Acute lung injury(急性肺損傷)	0	0.0	1	2.9
Cough(咳嗽)	0	0.0	1	2.9
Epistaxis(鼻出血)	1	2.8	1	2.9
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	0	0.0	1	2.9
Nervous system disorders(神経系障害)	0	0.0	1	2.9
Dysaesthesia(異常感覚)	0	0.0	1	2.9
Vascular disorders(血管障害)	0	0.0	1	2.9
Hypertension(高血圧)	0	0.0	1	2.9
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	1	2.8	0	0.0
Eustachian tube patulous(耳管開放)	1	2.8	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	1	2.8	0	0.0
Prurigo(痒疹)	1	2.8	0	0.0

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 13

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

2.1.12.7 死亡に至った有害事象（日本人集団，治験期間全体）

1199.214 試験の日本人集団での治験期間全体における死亡に至った有害事象を表 2.1.12.7: 1 に示す。

日本人集団で，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（患者 [redacted]）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による死亡であると判定された。当該症例の詳細は 2.1.7 項を参照のこと。また，臨床経過の詳細は［CTD 2.7.6_付録 3］に示した。

表 2.1.12.7: 1 死亡に至った有害事象（1199.214 試験：日本人集団，治験期間全体）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Number of patients with at least one adverse event leading to death	0	0.0	1	2.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	0	0.0	1	2.9
Acute lung injury(急性肺損傷)	0	0.0	1	2.9

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 14

2.1.12.8 重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の重篤な有害事象（死亡を含む）を表 2.1.12.8: 1 に示す。

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。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。

日本人集団でみられた治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は，ニンテダニブ群で 3 名（8.8%），プラセボ群で 1 名（2.8%）にみられた。ニンテダニブ群で報告された基本語は，薬物性肝障害，肝障害及び急性肺損傷（各 1 名に発現）であり，薬物性肝障害はプラセボ群の 1 名でも報告された事象であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 15］。

日本人集団では投与 52 週間の重篤な有害事象の発現割合に群間差がみられたが（26.5%［9/34 名］，13.9%［5/36 名］），ニンテダニブ群の発現割合が全体集団（24.0%）と比べて特に高いことはなかった（表 2.1.8: 1）。

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

表 2.1.12.8: 1 重篤な有害事象（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Number of patients with at least one serious adverse event	5	13.9	9	26.5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	1	2.8	4	11.8
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	0	0.0	2	5.9
Acute lung injury(急性肺損傷)	0	0.0	1	2.9
Pneumonia aspiration(誤嚥性肺炎)	0	0.0	1	2.9
Pulmonary hypertension(肺高血圧症)	0	0.0	1	2.9
Dyspnoea(呼吸困難)	1	2.8	0	0.0
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1	2.8	3	8.8
Bile duct stone(胆管結石)	0	0.0	1	2.9
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	1	2.8	1	2.9
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	1	2.9
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	1	2.8	3	8.8
Influenza(インフルエンザ)	0	0.0	1	2.9
Lower respiratory tract infection(下気道感染)	0	0.0	1	2.9
Pneumonia(肺炎)	0	0.0	1	2.9
Pyelonephritis(腎盂腎炎)	0	0.0	1	2.9
Cellulitis(蜂巣炎)	1	2.8	0	0.0
Cardiac disorders(心臓障害)	1	2.8	1	2.9
Atrial fibrillation(心房細動)	0	0.0	1	2.9
Atrial flutter(心房粗動)	1	2.8	0	0.0
Eye disorders(眼障害)	1	2.8	1	2.9
Glaucoma(緑内障)	0	0.0	1	2.9
Rhegmatogenous retinal detachment(裂孔原性網膜剥離)	1	2.8	0	0.0
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	0	0.0	1	2.9
Intestinal pseudo-obstruction(偽性腸閉塞)	0	0.0	1	2.9
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	0	0.0	1	2.9
Multiple organ dysfunction syndrome(多臓器機能不全症候群)	0	0.0	1	2.9
Systemic inflammatory response syndrome(全身性炎症反応症候群)	0	0.0	1	2.9
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	0	0.0	1	2.9
Postoperative ileus(術後イレウス)	0	0.0	1	2.9
Investigations(臨床検査)	0	0.0	1	2.9
Neutrophil count decreased(好中球数減少)	0	0.0	1	2.9
White blood cell count decreased(白血球数減少)	0	0.0	1	2.9
Nervous system disorders(神経系障害)	0	0.0	1	2.9
Depressed level of consciousness(意識レベルの低下)	0	0.0	1	2.9
Psychiatric disorders(精神障害)	0	0.0	1	2.9
Delirium(譫妄)	0	0.0	1	2.9
Vascular disorders(血管障害)	0	0.0	1	2.9
Deep vein thrombosis(深部静脈血栓症)	0	0.0	1	2.9

MedDRA version used for reporting: 21.1

引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 4

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

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。

2.1.12.9 器官別に集約した重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

2.1.12.9.1 胃腸系及び代謝系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

胃腸系及び代謝系の重篤な有害事象は，両群ともに報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 7］。

2.1.12.9.2 肝胆道系及び肝機能検査の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

肝胆道系の重篤な有害事象（基本語）として，薬物性肝障害がニンテダニブ群 1 名（患者[redacted]），プラセボ群 1 名（患者[redacted]）で報告され，また，肝障害がニンテダニブ群 1 名（患者[redacted]）で報告された。いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 8, 15.4.2: 2］。これら 3 名については 2.1.9.2 項に記載している。また，臨床経過の詳細は［CTD 2.7.6_付録 3］に示した。肝機能検査の重篤な有害事象は，両群ともに報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 7］。

2.1.12.9.3 心血管系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

心血管系の重篤な有害事象は，ニンテダニブ群で深部静脈血栓症が 1 名に発現したが，プラセボ群では報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 7］。

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，両群ともに報告されなかった（2.1.12.10 項）。

2.1.12.9.4 血液系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

血液系の重篤な有害事象は，ニンテダニブ群で好中球減少症（SMQ 狭域）が 1 名（基本語は好中球数減少と白血球数減少）に発現したが，プラセボ群では報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 7］。

2.1.12.9.5 腎臓系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

腎臓系の重篤な有害事象は，ニンテダニブ群で腎盂腎炎が 1 名（2.1.9.5 項，患者[redacted]）に発現したが，プラセボ群では報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 7, 15.4.2: 2］。

2.1.12.9.6 精神系の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

精神系の重篤な有害事象は，両群ともに報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 7］。

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

2.1.12.9.7 皮膚の重篤な有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

皮膚の重篤な有害事象は，両群ともに報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.1: 7］。

2.1.12.10 独立判定委員会により判定された主要心血管イベント（MACE）（日本人集団）

投与 52 週間で，独立判定委員会により MACE と判定された有害事象は，両群ともにみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.1.3: 3］。

2.1.12.11 治験期間全体における有害事象（日本人集団）

2.1.12.11.1 有害事象の要約（日本人集団，治験期間全体）

1199.214 試験の日本人集団での治験期間全体における有害事象の要約を表 2.1.12.11.1: 1 に示す。

治験期間全体における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）であった。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 週間とほぼ同様であり，また，全体集団と比べても大きな違いはなかった。

表 2.1.12.11.1: 1 有害事象の要約（1199.214 試験：日本人集団，治験期間全体）－TS

Category of AE	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Any AE	35	97.2	34	100.0
Severe AEs	3	8.3	4	11.8
Investigator defined drug-related AEs	16	44.4	30	88.2
AEs leading to discontinuation of trial drug[1)]	4	11.1	6	17.6
Pre-specified AEs of special interest[2)]	1	2.8	3	8.8
SAEs[3)]	11	30.6	12	35.3
Fatal	0	0.0	1	2.9
Immediately life-threatening	0	0.0	0	0.0
Disability/incapacity	0	0.0	0	0.0
Requires or prolongs hospitalization	8	22.2	9	26.5
Congenital anomaly	0	0.0	0	0.0
Other medically important serious event	7	19.4	7	20.6
Other significant AEs (ICH E3)	1	2.8	13	38.2

1） 治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
2） 注目すべき有害事象とは，消化管穿孔及び肝障害と関連した有害事象を指す。
3） 患者 1 名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 1

2.1.12.11.2 比較的よくみられる有害事象（日本人集団，治験期間全体）

1199.214 試験の日本人集団での治験期間全体において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を表 2.1.12.11.2: 1 に示す。

比較的よくみられた有害事象の発現状況は，概して投与 52 週間と同様であった。

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

器官別大分類で発現率が最も高かったのは「胃腸障害」（ニンテダニブ群 : 736.30／100 人・年，プラセボ群 66.74／100 人・年，以下同様同順）であり，投与 52 週間と同じ傾向であった。基本語では，下痢（264.33，28.86），悪心（20.85，7.82）及び嘔吐（20.27，3.68）でニンテダニブ群の発現率はプラセボ群に比べて高かった。これらに関連して，体重減少（14.49，1.82）及び食欲減退（9.18，0.00）の発現率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 週間以降で新たな報告はなかった。治験期間全体における ALT 増加（4.43，0.00），AST 増加（4.43，0.00）及び肝障害（15.09，0.00）の発現率はニンテダニブ群のほうが高かったが，投与 52 週間以降で新たな報告はなかった。治験期間全体における間質性肺疾患の発現率（18.43，3.57）はニンテダニブ群のほうが高く，投与 52 週間以降で新たにニンテダニブ群 5 名及びプラセボ群 2 名で報告された。皮膚潰瘍の発現率（21.26，5.64）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 週間以降で新たな報告はなかった。

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率は両群で同程度であった。日本人集団の治験期間全体で報告されたすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 3］に示した。

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。

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

表 2.1.12.11.2: 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（1199.214 試験：日本人集団，治験期間全体）－TS

	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
System organ class/ Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	36	100.0			34	100.0		
Number of patients with at least one adverse event	35	97.2	12.79	273.57	34	100.0	2.28	1490.82
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	20	55.6	29.97	66.74	33	97.1	4.48	736.30
Diarrhoea(下痢)	11	30.6	38.12	28.86	28	82.4	10.59	264.33
Nausea(悪心)	4	11.1	51.12	7.82	8	23.5	38.37	20.85
Vomiting(嘔吐)	2	5.6	54.30	3.68	8	23.5	39.47	20.27
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	2	5.6	54.70	3.66	3	8.8	45.71	6.56
Abdominal discomfort(腹部不快感)	0	0.0	56.41	0.00	2	5.9	43.91	4.55
Constipation(便秘)	5	13.9	52.23	9.57	2	5.9	45.61	4.39
Dyspepsia(消化不良)	2	5.6	54.55	3.67	2	5.9	45.39	4.41
Dental caries(齲歯)	3	8.3	53.31	5.63	1	2.9	46.42	2.15
Toothache(歯痛)	2	5.6	53.94	3.71	1	2.9	46.55	2.15
Abdominal pain upper(上腹部痛)	2	5.6	54.50	3.67	0	0.0	47.42	0.00
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	24	66.7	32.39	74.11	24	70.6	25.10	95.64
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	14	38.9	42.85	32.67	12	35.3	35.58	33.73
Influenza(インフルエンザ)	0	0.0	56.41	0.00	4	11.8	45.26	8.84
Bronchitis(気管支炎)	4	11.1	52.07	7.68	3	8.8	45.84	6.54
Pharyngitis(咽頭炎)	1	2.8	56.16	1.78	3	8.8	44.65	6.72
Cystitis(膀胱炎)	1	2.8	55.72	1.79	2	5.9	44.94	4.45
Herpes zoster(帯状疱疹)	2	5.6	54.77	3.65	0	0.0	47.42	0.00
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	2	5.6	54.64	3.66	0	0.0	47.42	0.00
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	10	27.8	48.33	20.69	13	38.2	38.47	33.80
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	2	5.6	56.04	3.57	8	23.5	43.42	18.43
Cough(咳嗽)	1	2.8	56.14	1.78	3	8.8	46.33	6.47
Epistaxis(鼻出血)	3	8.3	53.62	5.60	1	2.9	46.77	2.14
Pulmonary arterial hypertension(肺動脈性肺高血圧症)	2	5.6	55.25	3.62	0	0.0	47.42	0.00
Investigations(臨床検査)	7	19.4	49.93	14.02	11	32.4	33.52	32.82
Weight decreased(体重減少)	1	2.8	55.06	1.82	6	17.6	41.42	14.49
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	56.41	0.00	2	5.9	45.14	4.43
Aspartate aminotransferase increased(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	0	0.0	56.41	0.00	2	5.9	45.14	4.43
Liver function test increased(肝機能検査値上昇)	0	0.0	56.41	0.00	2	5.9	45.56	4.39
White blood cell count decreased(白血球数減少)	0	0.0	56.41	0.00	2	5.9	45.44	4.40
Brain natriuretic peptide increased(脳性ナトリウム利尿ペプチド増加)	2	5.6	54.72	3.65	0	0.0	47.42	0.00
Weight increased(体重増加)	2	5.6	53.87	3.71	0	0.0	47.42	0.00

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

表 2.1.12.11.2: 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（1199.214 試験：日本人集団，治験期間全体）－TS（続き）

	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
System organ class/ Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	11	30.6	46.69	23.56	11	32.4	38.40	28.65
Back pain(背部痛)	1	2.8	55.90	1.79	4	11.8	45.47	8.80
Arthralgia(関節痛)	1	2.8	55.84	1.79	3	8.8	45.67	6.57
Rheumatoid arthritis(関節リウマチ)	3	8.3	53.30	5.63	0	0.0	47.42	0.00
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	12	33.3	44.38	27.04	10	29.4	34.69	28.83
Skin ulcer(皮膚潰瘍)	3	8.3	53.16	5.64	8	23.5	37.62	21.26
Eczema(湿疹)	0	0.0	56.41	0.00	2	5.9	46.39	4.31
Urticaria(蕁麻疹)	2	5.6	54.98	3.64	0	0.0	47.42	0.00
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	2	5.6	56.12	3.56	9	26.5	39.48	22.80
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	56.41	0.00	6	17.6	39.77	15.09
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	2	5.6	54.46	3.67	7	20.6	40.59	17.24
Decreased appetite(食欲減退)	0	0.0	56.41	0.00	4	11.8	43.58	9.18
Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)	0	0.0	56.41	0.00	2	5.9	45.19	4.43
Hypokalaemia(低カリウム血症)	1	2.8	55.85	1.79	2	5.9	45.13	4.43
Nervous system disorders(神経系障害)	2	5.6	54.05	3.70	6	17.6	44.82	13.39
Headache(頭痛)	0	0.0	56.41	0.00	3	8.8	45.71	6.56
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	3	8.3	55.39	5.42	5	14.7	43.95	11.38
Oedema peripheral(末梢性浮腫)	0	0.0	56.41	0.00	2	5.9	46.52	4.30
Pyrexia(発熱)	2	5.6	56.16	3.56	2	5.9	44.88	4.46
Psychiatric disorders(精神障害)	2	5.6	55.70	3.59	3	8.8	43.29	6.93
Insomnia(不眠症)	2	5.6	55.70	3.59	2	5.9	44.88	4.46
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	4	11.1	52.42	7.63	2	5.9	47.13	4.24
Vertigo(回転性めまい)	2	5.6	53.10	3.77	2	5.9	47.13	4.24
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	2	5.6	54.38	3.68	0	0.0	47.42	0.00
Anaemia(貧血)	2	5.6	54.38	3.68	0	0.0	47.42	0.00

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 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 2

2.1.12.11.3　器官別に集約した有害事象（日本人集団，治験期間全体）

2.1.12.11.3.1 胃腸系及び代謝系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）

日本人集団において，治験期間全体における胃腸系及び代謝系の有害事象の発現傾向は，概して投与 52 週間と同様であった。基本語の下痢（ニンテダニブ群：264.33／100 人・年，プラセボ群：28.86／100 人・年，以下同様同順），悪心（20.85，7.82），嘔吐（20.27，3.68），体重減少

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

（14.49，1.82）及び食欲減退（9.18，0.00）の発現率はプラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが高かった。両群で，消化管穿孔の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.12.11.3.2 肝胆道系及び肝機能検査の有害事象（日本人集団，治験期間全体）

日本人集団において，治験期間全体における肝胆道系の有害事象の発現傾向は，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も，肝胆道系の有害事象の発現率は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが高く，この傾向は「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：43.88／100 人・年，プラセボ群：5.50／100 人・年，以下同様同順）及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ 広域）」（17.86，3.66）で顕著であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 5］。

肝機能検査の有害事象では，治験期間全体においても，safety topic「hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）」の発現率はプラセボ群よりもニンテダニブ群で高く，投与 52 週間以降で新たな報告がプラセボ群 1 名にあった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.12.11.3.3 心血管系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）

日本人集団において，治験期間全体における心血管系の有害事象の発現傾向は投与 52 週間と同じであり，両群ともに，MACE に分類される有害事象も含めて投与 52 週間以降で新たな心血管系の有害事象の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.12.11.3.4 血液系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）

日本人集団の投与 52 週間以降において，出血事象の新たな報告はニンテダニブ群ではなかったが，プラセボ群で 3 名報告された。その結果，治験期間全体における出血事象の発現率の群間差は大きくなり，100 人・年あたりの発現率はニンテダニブ群で 2.14，プラセボ群で 9.56 であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.12.11.3.5 腎臓系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）

日本人集団の治験期間全体において，ニンテダニブ群では腎臓系の有害事象の発現は投与 52 週間とほぼ同じであったが，プラセボ群ではわずかに増加した。プラセボ群では，投与 52 週間以降に，「臨床検査値を含む慢性腎疾患（SMQ）」が 2 名，「尿路感染（治験依頼者が設定した MedDRA クエリー広域）」及び「蛋白尿（SMQ）」が各 1 名新たに報告された［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.12.11.3.6 精神系の有害事象（日本人集団，治験期間全体）

日本人集団において，治験期間全体においても，投与 52 週間と同様に，精神系の有害事象は報告されなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 5］。

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

2.1.12.11.3.7 皮膚の有害事象（日本人集団，治験期間全体）

日本人集団において，治験期間全体における皮膚の有害事象の発現は投与 52 週間と同じであった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 5］。

2.1.12.11.4　重篤な有害事象（日本人集団，治験期間全体）

1199.214 試験の日本人集団において治験期間全体でみられた重篤な有害事象を表 2.1.12.11.4: 1 に示す。

重篤な有害事象の発現率は，ニンテダニブ群に比べてプラセボ群でわずかに高かった（ニンテダニブ群：29.85／100 人・年，プラセボ群：21.75／100 人・年，以下同様同順）。重篤な有害事象のうち，ニンテダニブ群で最も多く報告された基本語は間質性肺疾患（4 名）であり，うち 2 名は投与 52 週間以降での報告であった。いずれも原疾患の悪化であり，治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.4.2: 2］。

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

表 2.1.12.11.4: 1　重篤な有害事象（1199.214 試験：日本人集団，治験期間全体）－TS

	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
System organ class/ Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	36	100.0			34	100.0		
Number of patients with at least one serious adverse event	11	30.6	50.58	21.75	12	35.3	40.19	29.85
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	4	11.1	53.48	7.48	6	17.6	43.49	13.80
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	0	0.0	56.41	0.00	4	11.8	44.50	8.99
Acute lung injury(急性肺損傷)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.32	2.11
Pneumonia aspiration(誤嚥性肺炎)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.39	2.11
Pulmonary hypertension(肺高血圧症)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	46.51	2.15
Dyspnoea(呼吸困難)	1	2.8	55.16	1.81	0	0.0	47.42	0.00
Pneumothorax(気胸)	1	2.8	55.89	1.79	0	0.0	47.42	0.00
Pulmonary arterial hypertension(肺動脈性肺高血圧症)	2	5.6	55.25	3.62	0	0.0	47.42	0.00
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1	2.8	56.33	1.78	4	11.8	47.05	8.50
Bile duct stone(胆管結石)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.42	2.11
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	1	2.8	56.33	1.78	1	2.9	47.35	2.11
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.35	2.11
Liver injury(肝損傷)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.21	2.12
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	2	5.6	55.67	3.59	4	11.8	45.44	8.80
Influenza(インフルエンザ)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.34	2.11
Lower respiratory tract infection(下気道感染)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	45.82	2.18
Pneumonia(肺炎)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.38	2.11
Pyelonephritis(腎盂腎炎)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.37	2.11
Respiratory tract infection(気道感染)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.18	2.12
Cellulitis(蜂巣炎)	1	2.8	56.31	1.78	0	0.0	47.42	0.00
Herpes zoster(帯状疱疹)	1	2.8	55.76	1.79	0	0.0	47.42	0.00
Cardiac disorders(心臓障害)	2	5.6	56.00	3.57	1	2.9	47.35	2.11
Atrial fibrillation(心房細動)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.35	2.11
Atrial flutter(心房粗動)	1	2.8	56.33	1.78	0	0.0	47.42	0.00
Pericarditis(心膜炎)	1	2.8	56.07	1.78	0	0.0	47.42	0.00
Eye disorders(眼障害)	1	2.8	55.52	1.80	1	2.9	46.04	2.17
Glaucoma(緑内障)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	46.04	2.17
Rhegmatogenous retinal detachment(裂孔原性網膜剥離)	1	2.8	55.52	1.80	0	0.0	47.42	0.00
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	1	2.8	56.13	1.78	1	2.9	46.18	2.17
Intestinal pseudo-obstruction(偽性腸閉塞)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	46.18	2.17
Colitis ischaemic(虚血性大腸炎)	1	2.8	56.13	1.78	0	0.0	47.42	0.00
Large intestine polyp(大腸ポリープ)	1	2.8	56.28	1.78	0	0.0	47.42	0.00
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.39	2.11
Multiple organ dysfunction syndrome(多臓器機能不全症候群)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.39	2.11
Systemic inflammatory response syndrome(全身性炎症反応症候群)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.39	2.11

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

表 2.1.12.11.4: 1　重篤な有害事象（1199.214 試験：日本人集団，治験期間全体）－TS（続き）

	Placebo				Nintedanib 150 mg bid			
System organ class/ Preferred term	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Time at risk [pt-yrs]	Rate/ 100 pt-yrs
Immune system disorders(免疫系障害)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.30	2.11
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis(抗好中球細胞質抗体陽性血管炎)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.30	2.11
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	45.84	2.18
Postoperative ileus(術後イレウス)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	45.84	2.18
Investigations(臨床検査)	1	2.8	56.33	1.78	1	2.9	47.39	2.11
Neutrophil count decreased(好中球数減少)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.39	2.11
White blood cell count decreased(白血球数減少)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.39	2.11
Cell marker increased(細胞マーカー増加)	1	2.8	56.33	1.78	0	0.0	47.42	0.00
Nervous system disorders(神経系障害)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.36	2.11
Depressed level of consciousness(意識レベルの低下)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.36	2.11
Psychiatric disorders(精神障害)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	45.83	2.18
Delirium(譫妄)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	45.83	2.18
Vascular disorders(血管障害)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.41	2.11
Deep vein thrombosis(深部静脈血栓症)	0	0.0	56.41	0.00	1	2.9	47.41	2.11
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)(良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	2	5.6	54.89	3.64	0	0.0	47.42	0.00
Colon cancer(結腸癌)	1	2.8	55.66	1.80	0	0.0	47.42	0.00
Gastric cancer(胃癌)	1	2.8	55.64	1.80	0	0.0	47.42	0.00
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	1	2.8	55.56	1.80	0	0.0	47.42	0.00
Sclerema(皮膚硬化症)	1	2.8	55.56	1.80	0	0.0	47.42	0.00

MedDRA version used for reporting: 21.1
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 4

2.1.12.11.5　器官別に集約した重篤な有害事象（日本人集団，治験期間全体）

器官別に集約した重篤な有害事象の発現傾向は，投与 52 週間と同様であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.1.2: 7］。

52 週以降の新たな発現は少なく，肝胆道系の重篤な有害事象としてニンテダニブ群で肝損傷 1 名（患者[redacted]），腎臓系の有害事象としてプラセボ群で心膜炎 1 名（患者[redacted]）が報告された。

2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，注目すべき有害事象（消化管穿孔及び肝障害）を発現した個別症例の文章による説明は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］に示した。

これら有害事象を発現した日本人患者の個別症例の文章による説明は［CTD 2.7.6_付録 3］に示した。

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

2.3 副作用

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。

SSc-ILD 患者にニンテダニブを投与した場合に新たに発現す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。個々の基本語に対して，以下に示す数値的な基準を設定した選別アルゴリズムを適用した。

- ニンテダニブ群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群に対する相対リスク（発現率比）が 2 倍以上の有害事象の場合（基準 1），当該事象は副作用を示唆する事象である。
- ニンテダニブ群での発現割合が 2%以上 5%未満かつプラセボ群に対する相対リスク（発現率比）が 2 倍以上の有害事象の場合（基準 2），又はニンテダニブ群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群に対する相対リスク（発現率比）が 1 倍超かつ 2 倍未満の有害事象の場合（基準 3），副作用を示唆するには，因果関係を裏付けるその他のデータを必要とする。

副作用の疑いがある事象として上記の選別アルゴリズムによって特定された新たな基本語を表 2.3: 1 に示す。これらの基本語を対象として，あらゆる安全性データ（個別の症例報告，重篤度及び治験担当医師から報告された因果関係，並びに［該当する場合］臨床検査データ，バイタルサイン及び薬物動態／薬力学解析など）を考慮し，より総合的な医学的評価を実施した。

以上の方法により検討した結果，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副作用として特定されたものはなかった。選別アルゴリズムによって挙げられた新たな基本語について，以下に示すいずれかの理由により，ニンテダニブ投与との関連性を確定することはできなかった。

- プラセボ群との発現例の差が非常に小さく（3 名以下），結論を導き出すことができない。
- 選別アルゴリズムによって挙げられた有害事象は個々の基本語で示されており，それぞれの医学的観点から検討した場合，ニンテダニブ群とプラセボ群で所見に差はない。
- 既知の副作用に関連して発現する可能性のある有害事象（chain events）である。
- ニンテダニブ投与との関連性が，既知の薬理学的又は生理学的メカニズムで説明できない。
- 個々の有害事象を検討した結果，説明可能な他の要因がある。

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

表 2.3: 1 副作用の疑いがある事象として選別アルゴリズムによって特定された新たな基本語

MedDRA PT	合致した基準	
	投与 52 週間	治験期間全体
Pneumonia(肺炎)	2	1
Cystitis(膀胱炎), Dry mouth(口内乾燥), Flatulence(鼓腸), Musculoskeletal pain(筋骨格痛), Oral candidiasis(口腔カンジダ症), Tooth abscess(歯膿瘍), Viral infection(ウイルス感染)	2	2
Hypokalaemia(低カリウム血症), Influenza like illness(インフルエンザ様疾患), Productive cough(湿性咳嗽)	2	-
Musculoskeletal chest pain(筋骨格系胸痛), Paronychia(爪囲炎)	-	2
Back pain(背部痛), Dizziness(浮動性めまい) Fatigue(疲労), Headache(頭痛), Pyrexia(発熱), Skin ulcer(皮膚潰瘍), Urinary tract infection(尿路感染)	3	3
Arthralgia(関節痛), Influenza(インフルエンザ), Interstitial lung disease(間質性肺疾患), Myalgia(筋肉痛), Pain in extremity(四肢痛)	-	3
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	3	-

MedDRA version used for reporting: 21.1
基準は以下のとおり設定した。
基準 1：ニンテダニブ群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群に対する相対リスクが 2 倍以上
基準 2：ニンテダニブ群での発現割合が 2%以上 5%未満かつプラセボ群に対する相対リスクが 2 倍以上
基準 3：ニンテダニブ群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群に対する相対リスクが 1 倍超で 2 倍未満
引用元：CTD5.3.5.1-04_c26571592_Table 17.1～2

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

3. 臨床検査値の評価

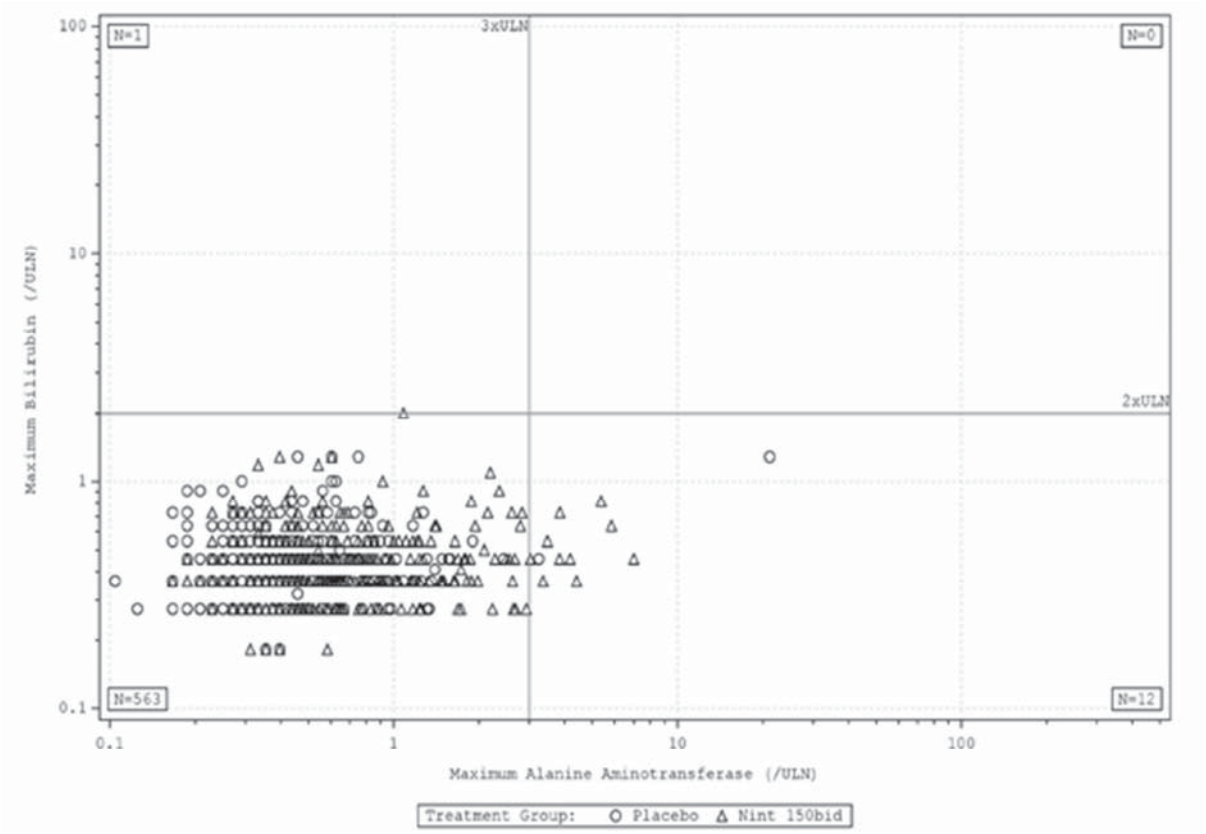
1199.214 試験では，包括的な臨床検査項目（肝酵素及びビリルビン，血液学的検査項目，凝固検査項目，電解質，血液生化学的検査項目並びに尿検査項目）を対象として検討し，特に，臨床的に意義のある異常を示した患者に注目した。

3.1 肝酵素及びビリルビン値（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間における肝酵素及びビリルビンの基準値上限の倍数でのカテゴリー集計の結果を表 3.1: 1 に示す。

肝酵素上昇を示した患者はプラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが多く，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。Hy's law の基準に合致するような，ビリルビン値上昇を伴う肝酵素上昇を来たした患者の報告はなかった（図 3.1: 1 引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.4.1: 1

図 3.1: 1）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.2.1:1］。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Figure 15.4.1: 1

図 3.1: 1 Hy's law の可能性を検討するプロット（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS）

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

表 3.1: 1 肝酵素及びビリルビンの基準値上限の倍数でのカテゴリー集計（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Maximum ALT				
≥3x ULN	2	0.7	10	3.5
≥5x ULN	1	0.3	3	1.0
≥8x ULN	1	0.3	0	0.0
Maximum AST				
≥3x ULN	1	0.3	8	2.8
≥5x ULN	1	0.3	2	0.7
≥8x ULN	1	0.3	0	0.0
Maximum ALT and/or AST				
≥3x ULN	2	0.7	14	4.9
≥5x ULN	1	0.3	3	1.0
≥8x ULN	1	0.3	0	0.0
Maximum total bilirubin				
≥1.5x ULN	0	0.0	1	0.3
≥2x ULN	0	0.0	1	0.3
Maximum ALKP				
≥1.5x ULN	3	1.0	10	3.5
≥2x ULN	0	0.0	3	1.0

ULN：基準値上限，ALKP：アルカリホスファターゼ
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.2.1: 2

1199.214 試験の投与 52 週間に治験実施計画書で「注目すべき有害事象」と規定した肝障害の徴候（定義は 2.1 項参照）を示した患者の結果を表 3.1: 2 に示す。

投与 52 週間に治験実施計画書で「注目すべき有害事象」と規定した肝障害の徴候を示した患者は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが多かった。肝障害の徴候を示した患者については，肝機能検査値の経時推移を含む臨床経過の要約を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.3］に示し，また，報告された有害事象（基本語）及びその他の追加情報を症例一覧（［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.4.2］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7, Listing 1.1］）に示した。ニンテダニブ群における該当患者（報告された有害事象［基本語］）は，患者[redacted]（ALT 増加，AST 増加，GGT 増加，悪心，嘔吐），患者[redacted]（トランスアミナーゼ増加，悪心），患者[redacted]（肝酵素上昇，腹痛），患者[redacted]（A 型肝炎），患者[redacted]（肝損傷），患者[redacted]（ALT 増加，AST 増加，腹痛，肝細胞損傷）及び患者[redacted]（肝損傷）であり，プラセボ群では患者[redacted]（薬物性肝障害）であった。ニンテダニブ群では，肝障害の徴候は治験薬投与開始後 1 カ月以内にみられ，大半の患者は減量して投与再開が可能であり，その後投与を継続しても肝機能検査値は安定していた。

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

表 3.1: 2　治験実施計画書で「注目すべき有害事象」と規定した肝障害の徴候を示した患者（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
ALT and/or AST ≥8x ULN	1	0.3	0	0.0
ALT and/or AST ≥3x ULN and unexplained eosinophilia (>5%) in the same blood draw sample	0	0.0	3	1.0
ALT and/or AST ≥3x ULN and appearance of fatigue, nausea, vomiting, right upper abdominal quadrant pain or tenderness, fever and/or rash within ± 7 days of the abnormal ALT and/or AST value	0	0.0	4	1.4

引用元：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 ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上の肝酵素上昇がみられた患者の半数超（治験期間全体において 9/16 名）は，治験薬投与開始後 2 カ月以内の発現であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Table 9.2.2.1: 1］。両群ともに，すべての肝酵素上昇はその後の来院時に基準値範囲内に回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.4.1: 1］。ニンテダニブ群では投与量の減量又は投与中止後に回復がみられた。

投与 52 週間の肝酵素及びビリルビン値は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 1］に，それらのシフトテーブルは［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 2］に示し，また，臨床的に意義のある異常を示した患者を［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 3, Table 15.4.1: 1］に示した。

投与 52 週間の肝胆道系及び肝機能検査の有害事象については 2.1.3.2 項に記載し，うち重篤例の詳細は 2.1.9.2 項に示した。

3.2　血液学的検査値（投与 52 週間）

199.214 試験の投与 52 週間に血液学的検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合を表 3.2: 1 に示す。

血液学的検査の各項目の平均値に明らかな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 1］。血液学的検査値のシフトテーブルは［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 2］に示した。投与 52 週間に血液学的検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合に両群で特筆すべき差はなかった（表 3.2: 1）。

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

表 3.2: 1 血液学的検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo n/N (%)	Nintedanib 150 mg bid n/N (%)
	High	
Haematocrit	1/285 (0.4)	2/286 (0.7)
Haemoglobin	0/287 (0.0)	2/288 (0.7)
MCV	0/286 (0.0)	3/286 (1.0)
WBC	1/286 (0.3)	2/287 (0.7)
	Low	
Haematocrit	14/285 (4.9)	10/286 (3.5)
Haemoglobin	8/287 (2.8)	6/288 (2.1)
MCV	2/286 (0.7)	0/286 (0.0)
Platelets	1/288 (0.3)	3/286 (1.0)
RBC	0/288 (0.0)	2/287 (0.7)
WBC	3/286 (1.0)	3/287 (1.0)

WBC：白血球数，MCV：平均赤血球容積
n：臨床的に意義のある異常高値又は低値を示した患者数，N：ベースライン時に臨床的に意義のある異常値を示しておらず，かつ治験薬投与中の測定値を 1 つ以上有する患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 3

3.3 凝固検査値（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間に凝固検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合を表 3.3: 1 に示す。

凝固検査の各項目の平均値に明らかな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 1］。凝固検査値のシフトテーブルは［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 2］に示した。投与 52 週間に凝固検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合に両群で特筆すべき差はなかった（表 3.3: 1）。

表 3.3: 1 凝固検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo n/N (%)	Nintedanib 150 mg bid n/N (%)
	High	
A-PTT	11/285 (3.9)	4/282 (1.4)
PT-INR	14/284 (4.9)	11/285 (3.9)

A-PTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，PT-INR：国際標準化プロトロンビン比
n：臨床的に意義のある異常高値を示した患者数，N：ベースライン時に臨床的に意義のある異常値を示しておらず，かつ治験薬投与中の測定値を 1 つ以上有する患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 3

3.4 電解質，生化学検査及び尿検査値（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間に電解質，生化学検査又は尿検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合を表 3.4: 1 に示す。

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

電解質，生化学検査及び尿検査の各項目の平均値に明らかな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 1］。電解質，生化学検査又は尿検査値のシフトテーブルは［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 2］に示した。投与 52 週間に電解質，生化学検査又は尿検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合に両群で特筆すべき差はなかった（表 3.4: 1）。

表 3.4: 1 電解質，生化学検査又は尿検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo n/N (%)	Nintedanib 150 mg bid n/N (%)
	High	
Phosphate	1/285 (0.4)	2/288 (0.7)
Potassium	1/287 (0.3)	1/288 (0.3)
Sodium	1/287 (0.3)	0/286 (0.0)
Protein, total	1/287 (0.3)	0/288 (0.0)
Creatinine	3/287 (1.0)	2/288 (0.7)
Glucose	8/285 (2.8)	4/285 (1.4)
Uric acid	1/286 (0.3)	2/288 (0.7)
	Low	
Calcium	1/287 (0.3)	1/288 (0.3)
Phosphate	7/285 (2.5)	10/288 (3.5)
Potassium	0/287 (0.0)	2/288 (0.7)
Sodium	2/287 (0.7)	2/286 (0.7)
Glucose	4/285 (1.4)	2/285 (0.7)

n：臨床的に意義のある異常高値又は低値を示した患者数，N：ベースライン時に臨床的に意義のある異常値を示しておらず，かつ治験薬投与中の測定値を 1 つ以上有する患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 3

B 型ナトリウム利尿ペプチド

ベースライン時の B 型ナトリウム利尿ペプチドの平均値（SD）は両群でほぼ同じであったが（ニンテダニブ群：44.305［73.830］ ng/L，プラセボ群：43.544［62.778］ ng/L），最終測定時のベースラインからの変化量の平均値（SD）は，ニンテダニブ群で−0.872［61.372］ ng/L，プラセボ群で 5.304［41.015］ ng/L であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.2.1: 1］。

有害事象（基本語）として脳性ナトリウム利尿ペプチド増加がニンテダニブ群の 1 名及びプラセボ群の 2 名で報告された（投与 52 週間は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.1.1: 3］及び治験期間全体は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.1.2: 3］）。

3.5 治験期間全体における臨床検査値

治験期間全体における臨床検査値の結果は，投与 52 週間の結果と一致していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Table 9.1.1～3］。

ニンテダニブ群では，投与 52 週間以降で新たに肝酵素上昇を示した患者が数名みられたが［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Table 9.2.1.2］, 治験期間全体で Hy's

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

law に合致するような，ビリルビン値上昇を伴う肝酵素上昇の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Table 9.2.1.1］。治験実施計画書で規定した肝障害の徴候を投与 52 週間以降で新たに示した患者がニンテダニブ群で 1 名報告された。これにより，ALT 及び／又は AST が基準値上限の 8 倍以上を示した患者の割合は両群で同じ（0.3%）になった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Table 9.2.1.1］。

3.6 日本人集団での臨床検査値

1199.214 試験の日本人集団での臨床検査値について記載する。

3.6.1 肝酵素及びビリルビン値（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団における投与 52 週間の肝酵素及びビリルビンの基準値上限の倍数でのカテゴリー解析の結果を表 3.6.1: 1 に示す。

ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍となった患者は，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。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。

治験実施計画書で「注目すべき有害事象」と規定した肝障害の徴候を示した患者は，プラセボ群で ALT 及び／又は AST が基準値上限の 8 倍以上を示した患者[redacted]（薬物性肝障害，3.1 項）のみであった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.2.1: 1］。

日本人集団における投与 52 週間の肝胆道系及び肝機能検査の有害事象については 2.1.12.3.2 項に，うち重篤例の詳細は 2.1.12.9.2 項に記載した。

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

表 3.6.1: 1　肝酵素及びビリルビンの基準値上限の倍数でのカテゴリー解析（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Maximum ALT				
≥3x ULN	1	2.8	0	0.0
≥5x ULN	1	2.8	0	0.0
≥8x ULN	1	2.8	0	0.0
Maximum AST				
≥3x ULN	1	2.8	1	2.9
≥5x ULN	1	2.8	0	0.0
≥8x ULN	1	2.8	0	0.0
Maximum ALT and/or AST				
≥3x ULN	1	2.8	1	2.9
≥5x ULN	1	2.8	0	0.0
≥8x ULN	1	2.8	0	0.0
Maximum total bilirubin				
≥1.5x ULN	0	0.0	0	0.0
≥2x ULN	0	0.0	0	0.0
Maximum ALKP				
≥1.5x ULN	1	2.8	1	2.9
≥2x ULN	0	0.0	1	2.9

ULN：基準値上限，ALKP：アルカリホスファターゼ
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.2.1: 2

3.6.2　血液学的検査値（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団で投与 52 週間に血液学的検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合を表 3.6.2: 1 に示す。

血液学的検査の各項目の平均値に明らかな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 1］。血液学的検査値のシフトテーブルは［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 2］に示した。投与 52 週間に血液学的検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合に両群で特筆すべき差はなかった（表 3.6.2: 1）。これらの結果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

表 3.6.2: 1 血液学的検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

	Placebo n/N (%)	Nintedanib 150 mg bid n/N (%)
	High	
MCV	0/36 (0.0)	1/34 (2.9)
	Low	
Haemoglobin	3/36 (8.3)	1/34 (2.9)
Haematocrit	3/35 (8.6)	0/34 (0.0)
WBC	0/35 (0.0)	1/34 (2.9)
Platelets	1/36 (2.8)	0/33 (0.0)

WBC：白血球数，MCV：平均赤血球容積
n：臨床的に意義のある異常高値又は低値を示した患者数，N：ベースライン時に臨床的に意義のある異常値を示しておらず，かつ治験薬投与中の測定値を 1 つ以上有する患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 3

3.6.3 凝固検査値（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団で投与 52 週間に凝固検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合を表 3.6.3: 1 に示す。

凝固検査の各項目の平均値に明らかな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 1］。凝固検査値のシフトテーブルは［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 2］に示した。投与 52 週間に凝固検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者は両群ともにほとんどみられなかった（表 3.6.3: 1）。これらの結果は全体集団と同様であった。

表 3.6.3: 1 凝固検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

	Placebo n/N (%)	Nintedanib 150 mg bid n/N (%)
	High	
A-PTT	0/35 (0.0)	1/32 (3.1)
PT-INR	1/36 (2.8)	0/34 (0.0)

A-PTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，PT-INR：国際標準化プロトロンビン比
n：臨床的に意義のある異常高値を示した患者数，N：ベースライン時に臨床的に意義のある異常値を示しておらず，かつ治験薬投与中の測定値を 1 つ以上有する患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 3

3.6.4 電解質，生化学検査及び尿検査値（日本人集団，投与 52 週間）

1199.214 試験の日本人集団で投与 52 週間に電解質，生化学検査又は尿検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合を表 3.6.4: 1 に示す。

電解質，生化学検査及び尿検査の各項目の平均値に明らかな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 1］。電解質，生化学検査及び尿検査値のシフトテーブルは［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 2］に示した。投与 52 週間に電解質，生化学検査又は

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

尿検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合に両群で特筆すべき差はなかった（表 3.6.4: 1）。これらの結果は全体集団と同様であった。

表 3.6.4: 1　電解質，生化学検査又は尿検査値が臨床的に意義のある異常を示した患者の割合（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

	Placebo n/N (%)	Nintedanib 150 mg bid n/N (%)
	High	
Glucose	2/35 (5.7)	1/33 (3.0)
	Low	
Phosphate	1/36 (2.8)	0/34 (0.0)
Potassium	0/36 (0.0)	1/34 (2.9)
Sodium	1/36 (2.8)	0/34 (0.0)

n：臨床的に意義のある異常高値又は低値を示した患者数，N：ベースライン時に臨床的に意義のある異常値を示しておらず，かつ治験薬投与中の測定値を 1 つ以上有する患者数
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.2.1: 3

3.6.5　治験期間全体における臨床検査値（日本人集団）

日本人集団の治験期間全体における臨床検査値の結果は，投与 52 週間の結果とほぼ同じであった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Appendix 16.1.13.1, Table 9.1.2～3, Table 9.2.1.1～2］。

治験期間全体で ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍となった患者は，ニンテダニブ群で 1 名増えて 2 名（5.9%），プラセボ群で 1 名（2.8%）であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Appendix 16.1.13.1, Table 9.2.1.2］。52 週以降に肝酵素上昇がみられたニンテダニブ群の 1 名は，ALT 及び／又は AST が基準値上限の 8 倍以上を示し，重篤な肝損傷として報告された（患者[redacted]）。これにより，「注目すべき有害事象」と規定した肝障害の徴候を示した患者は，ニンテダニブ群とプラセボ群で 1 名ずつとなった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Appendix 16.1.13.1, Table 9.2.1.1］。

なお，患者[redacted]の臨床経過の詳細は［CTD 2.7.6_付録 3］に示した。

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

4. バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1199.214 試験においてバイタルサインに顕著な変化がみられた患者の割合及び体重の変化について，以下に記載する。

4.1 バイタルサイン（投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間で，血圧及び脈拍数の平均値に明らかな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.3: 1～3］。

1199.214 試験の投与 52 週間で，血圧又は脈拍数に「顕著な変化」がみられた患者を表 4.1: 1 に示す。「顕著な変化」の定義は，表 4.1: 1 の脚注に記載した。

投与 52 週間で血圧又は脈拍数に「顕著な変化」がみられた患者の割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高く，この群間差は拡張期血圧の「顕著な上昇」で最も大きかった。

表 4.1: 1 血圧又は脈拍数の顕著な変化（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Systolic blood pressure				
Number of patients with any marked changes	48	16.7	52	18.1
Increase	7	2.4	18	6.3
Decrease	41	14.2	35	12.2
Diastolic blood pressure				
Number of patients with any marked changes	44	15.3	68	23.6
Increase	16	5.6	42	14.6
Decrease	29	10.1	28	9.7
Pulse rate				
Number of patients with any marked changes	47	16.3	53	18.4
Increase	34	11.8	42	14.6
Decrease	15	5.2	12	4.2

いずれかの来院で認められた顕著な変化を集計対象とした。
顕著な上昇／増加とは，収縮期血圧では 150 mmHg 超でベースライン値から 25 mmHg 以上上昇したこと，拡張期血圧では 90 mmHg 超でベースライン値から 10 mmHg 超上昇したこと，脈拍数では 100 拍/分超でベースライン値から 10 拍/分超増加したこと。
顕著な低下／減少とは，収縮期血圧では 100 mmHg 未満でベースライン値から 10 mmHg 超低下したこと，拡張期血圧では 60 mmHg 未満でベースライン値から 10 mmHg 超低下したこと，脈拍数では 60 拍/分未満でベースライン値から 10 拍/分超減少したこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.3: 6

4.2 体重（投与 52 週間）

投与 52 週間で，最低体重のベースライン値からの相対変化率（体重が最も減少した時点でのベースライン値からの変化率）の平均値（SD）は，ニンテダニブ群で−6.00（5.31）%，プラセボ群では−2.67（3.65）%であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.3: 5］。投与 52 週間のいずれかの時点で 10%を超える体重減少を示した患者の割合は，ニンテダニブ群で 20.5%，

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

プラセボ群で 4.5%であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.3: 5］。投与 52 週間の各測定時点におけるベースラインからの体重の変化量の平均値は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.3: 4］に示した。

プラセボ群の 2 名（患者[redacted] 及び患者[redacted]）及びニンテダニブ群の 1 名（患者[redacted]）で，ベースライン値から 20 kg 以上の体重減少が認められた［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.8, Listing 3.1］。プラセボ群の 2 名は過体重（ベースラインの体格指数［BMI］がそれぞれ[redacted] kg/m^2 及び[redacted] kg/m^2），ニンテダニブ群の 1 名は肥満（ベースラインの BMI が[redacted] kg/m^2）であったため［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.4, Listing 1］，いずれの患者においても関連する有害事象（体重減少又はその原因として考えられる下痢など）の報告はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.2.7, Listing 1.1］。

4.3 治験期間全体におけるバイタルサイン及び体重

治験期間全体における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 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Appendix 16.1.13.1, Table 9.4.1～4］。

4.4 日本人集団でのバイタルサイン及び体重

1199.214 試験の日本人集団でのバイタルサイン及び体重について記載する。

4.4.1 バイタルサイン（日本人集団，投与 52 週間）

日本人集団の投与 52 週間で，血圧及び脈拍数の平均値に明らかな変化はみられなかった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.3: 1～3］。

日本人集団において，投与 52 週間で血圧又は脈拍数に「顕著な変化」がみられた患者を表 4.4.1: 1 に示す。

投与 52 週間で血圧又は脈拍数に「顕著な変化」がみられた患者の割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが高かった。

日本人集団における血圧及び脈拍数の結果は，全体集団とほぼ同様であった。

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

表 4.4.1: 1 血圧又は脈拍数の顕著な変化（1199.214 試験：日本人集団，投与 52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	36	100.0	34	100.0
Systolic blood pressure				
Number of patients with any marked changes	4	11.1	8	23.5
Increase	0	0.0	6	17.6
Decrease	4	11.1	2	5.9
Diastolic blood pressure				
Number of patients with any marked changes	6	16.7	11	32.4
Increase	2	5.6	7	20.6
Decrease	4	11.1	4	11.8
Pulse rate				
Number of patients with any marked changes	4	11.1	10	29.4
Increase	4	11.1	7	20.6
Decrease	0	0.0	3	8.8

いずれかの来院で認められた顕著な変化を集計対象とした。
顕著な上昇／増加とは，収縮期血圧では 150 mmHg 超でベースライン値から 25 mmHg 以上上昇したこと，拡張期血圧では 90 mmHg 超でベースライン値から 10 mmHg 超上昇したこと，脈拍数では 100 拍/分超でベースライン値から 10 拍/分超増加したこと。
顕著な低下／減少とは，収縮期血圧では 100 mmHg 未満でベースライン値から 10 mmHg 超低下したこと，拡張期血圧では 60 mmHg 未満でベースライン値から 10 mmHg 超低下したこと，脈拍数では 60 拍/分未満でベースライン値から 10 拍/分超減少したこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.3: 6

4.4.2 体重（日本人集団，投与 52 週間）

日本人集団の投与 52 週間で，最低体重のベースライン値からの相対変化率（体重が最も減少した時点でのベースラインからの変化率）の平均値（SD）は，ニンテダニブ群で−8.27（5.36）%，プラセボ群では−1.85（2.77）%であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.3: 5］。投与 52 週間のいずれかの時点で 10%を超える体重減少を示した患者の割合は，ニンテダニブ群で 29.4%，プラセボ群で 2.8%であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.3: 5］。日本人集団における投与 52 週間の各測定時点におけるベースラインからの体重の変化量の平均値は［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Table 15.3.3: 4］に示した。

日本人集団における体重の結果は，全体集団とほぼ同様であった。

4.4.3 治験期間全体でのバイタルサイン及び体重（日本人集団）

日本人集団の治験期間全体でみられたバイタルサイン及び体重の結果は，投与 52 週間と同様であった［CTD 5.3.5.1-02_c26962914_Appendix 16.1.13.1, Table 9.4.1～4］。

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

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 部分集団での安全性（1199.214 試験，投与 52 週間）

1199.214 試験の投与 52 週間の有害事象について，様々な部分集団別の検討を行った。

抗トポイソメラーゼ抗体の状態，ベースライン時のミコフェノール酸使用の有無，地域及び病歴（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。ニンテダニブ群について，性別，年齢，体重，人種及び SSc の病型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。すべての部分集団別の検討の結果は［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Section 15.3.4, Appendix 16.1.13.1.8.7］に示した。

5.1.1 性別（1199.214 試験，投与 52 週間）

性別の有害事象の要約を表 5.1.1: 1 に示す。

ニンテダニブ群では，他の重要な有害事象（ICH E3）の発現は，男性患者に比べて女性患者のほうが多く，主に投与量の減量に至った有害事象の発現の差が反映されていると考えられた。

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。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%）のほうが高かったが，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%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.2: 2］。女性患者では悪心による治験薬の投与中止が 2.7%，嘔吐による治験薬の投与中止が 1.8%にみられたが，男性患者では該当例はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.2: 7］。両群ともに，下痢の発現割合は女性患者（74.7%，31.1%）と男性患者（79.1%，32.9%）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.2: 2］。

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。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，男性患者ではこの群間差は小さくなった（11.9%，3.9%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.2: 5］。

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

表 5.1.1: 1 性別の有害事象の要約（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Category of AE	Female				Male			
	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	212	100.0	221	100.0	76	100.0	67	100.0
Any AE	204	96.2	219	99.1	72	94.7	64	95.5
Investigator defined drug-related AEs	90	42.5	185	83.7	35	46.1	53	79.1
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	18	8.5	37	16.7	7	9.2	9	13.4
SAEs	43	20.3	47	21.3	19	25.0	22	32.8
Fatal	2	0.9	2	0.9	2	2.6	3	4.5
Other significant AEs (ICH E3)	14	6.6	103	46.6	3	3.9	14	20.9

1） 治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.2: 1

5.1.2 年齢（1199.214 試験，投与 52 週間）

年齢別の有害事象の要約を表 5.1.2: 1 に示す。

ニンテダニブ群では，他の重要な有害事象（ICH E3）の発現は，65 歳未満の患者に比べて 65 歳以上の患者のほうが多く，主に投与量の減量に至った有害事象の発現の差が反映されていると考えられた。

ニンテダニブ群では，器官別大分類の「胃腸障害」における有害事象の発現割合は，両年齢層で同程度であったが［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.3: 2］，「胃腸障害」における重篤な有害事象の発現割合は，65 歳未満の患者（2.2%）に比べて 65 歳以上の患者（9.4%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.3: 4］。ニンテダニブ群では，器官別大分類「胃腸障害」の有害事象による投与中止の割合も，65 歳未満の患者（8.0%）に比べて 65 歳以上の患者（14.1%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.3: 7］。ニンテダニブ群では，食欲減退の発現割合は，65 歳未満の患者（6.7%）に比べて 65 歳以上の患者（18.8%）のほうが高く，体重減少でも同様の傾向であった（65 歳未満：9.8%，65 歳以上：18.8%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.3: 3］。

ニンテダニブ群では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合が 65 歳未満の患者（15.6%）に比べて 65 歳以上の患者（23.4%）ほうが高かった。ニンテダニブ群において，safety topic「hepatic failure（肝不全）」（65 歳未満：2.7%，65 歳以上：7.8%）及び「hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）」（65 歳未満：12.5%，65 歳以上：15.6%）の発現割合における年齢層による差は小さかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.3: 5］。

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

表 5.1.2: 1　年齢別の有害事象の要約（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Category of AE	<65 years				≥65 years			
	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	229	100.0	224	100.0	59	100.0	64	100.0
Any AE	221	96.5	219	97.8	55	93.2	64	100.0
Investigator defined drug-related AEs	100	43.7	181	80.8	25	42.4	57	89.1
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	16	7.0	33	14.7	9	15.3	13	20.3
SAEs	47	20.5	53	23.7	15	25.4	16	25.0
Fatal	2	0.9	4	1.8	2	3.4	1	1.6
Other significant AEs (ICH E3)	12	5.2	82	36.6	5	8.5	35	54.7

1)　治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.3: 1

5.1.3　体重（1199.214 試験，投与 52 週間）

体重別の有害事象の要約を表 5.1.3: 1 に示す。

ニンテダニブ群では，治験薬の投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象（ICH E3）の発現は，体重が 65 kg 超の患者に比べて 65 kg 以下の患者のほうが多かった。

ニンテダニブ群では，器官別大分類「呼吸器、胸郭および縦郭障害」の有害事象の発現割合は，体重が 65 kg 超の患者（42.3%）に比べて 65 kg 以下の患者（25.0%）のほうが低かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.8: 2］。

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。体重が 65 kg 以下の患者では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割割合は，プラセボ群（6.8%）に比べてニンテダニブ群（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］。

表 5.1.3: 1　体重別の有害事象の要約（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Category of AE	≤65 kg				>65 kg			
	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	117	100.0	120	100.0	171	100.0	168	100.0
Any AE	111	94.9	119	99.2	165	96.5	164	97.6
Investigator defined drug-related AEs	46	39.3	95	79.2	79	46.2	143	85.1
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	12	10.3	25	20.8	13	7.6	21	12.5
SAEs	26	22.2	29	24.2	36	21.1	40	23.8
Fatal	2	1.7	2	1.7	2	1.2	3	1.8
Other significant AEs (ICH E3)	9	7.7	57	47.5	8	4.7	60	35.7

1)　治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.8: 1

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

5.1.4 人種（1199.214 試験，投与 52 週間）

人種別の有害事象の要約を表 5.1.4: 1 に示す。

黒人患者／アフリカ系アメリカ人患者は，症例数が少なかったが，重篤な有害事象の発現割合はアジア人患者及び白人患者に比べて高かった。

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。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%）のほうが高かった。ニンテダニブ群のアジア人患者で発現割合が高かった基本語は肝障害（9.7%）及び肝酵素上昇（6.5%）であった。Safety topic「hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）」の発現割合は，アジア人患者で 16.1%，黒人患者／アフリカ系アメリカ人患者で 15.0%，白人患者で 12.4%であった。1199.214 試験で薬物性肝障害が報告された 2 名（各群 1 名）はアジア人患者であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.4: 5］。

表 5.1.4: 1 人種別の有害事象の要約（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Category of AE	Asian				Black/African American				White			
	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	81	100.0	62	100.0	16	100.0	20	100.0	186	100.0	201	100.0
Any AE	77	95.1	62	100.0	14	87.5	20	100.0	180	96.8	196	97.5
Investigator defined drug-related AEs	30	37.0	51	82.3	6	37.5	19	95.0	87	46.8	164	81.6
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	5	6.2	9	14.5	3	18.8	3	15.0	17	9.1	33	16.4
SAEs	12	14.8	16	25.8	7	43.8	8	40.0	43	23.1	45	22.4
Fatal	1	1.2	1	1.6	0	0.0	3	15.0	3	1.6	1	0.5
Other significant AEs (ICH E3)	3	3.7	28	45.2	2	12.5	9	45.0	12	6.5	78	38.8

1） 治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.4: 1

5.1.5 SSc の病型（1199.214 試験，投与 52 週間）

SSc の病型別の有害事象の要約を表 5.1.5: 1 に示す。

ニンテダニブ群では，器官別大分類の「胃腸障害」における有害事象の発現割合は，びまん皮膚硬化型 SSc 患者（84.3%）に比べて限局皮膚硬化型 SSc 患者（92.6%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.7: 2］。

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，びまん皮膚硬化型 SSc 患者（12.4%）に比べて限局皮膚硬化型 SSc 患者（23.0%）のほうが高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.7: 5］。限局皮膚硬化型 SSc 患者ではアジア人患者の占める割合が 28.2%であり，びまん皮膚硬化型 SSc 患者に占める割合 21.7%に比べて

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

高いことから［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.1.7.2.8: 1］，上述した safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合における SSc の病型間の差は，SSc の病型の違いというより人種の違いによる可能性がある。

表 5.1.5: 1　全身性強皮症（SSc）の病型別の有害事象の要約（1199.214 試験，投与 52 週間）－TS

Category of AE	Diffuse cutaneous SSc				Limited cutaneous SSc			
	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	146	100.0	153	100.0	142	100.0	135	100.0
Any AE	138	94.5	149	97.4	138	97.2	134	99.3
Investigator defined drug-related AEs	70	47.9	119	77.8	55	38.7	119	88.1
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	13	8.9	21	13.7	12	8.5	25	18.5
SAEs	36	24.7	39	25.5	26	18.3	30	22.2
Fatal	1	0.7	3	2.0	3	2.1	2	1.5
Other significant AEs (ICH E3)	10	6.8	62	40.5	7	4.9	55	40.7

1）　治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 15.3.4.7: 1

5.2　薬物相互作用

In vitro 試験の結果から，チトクローム P450（CYP）酵素又はグルクロン酸抱合反応を介したニンテダニブと他の薬剤との重要な相互作用は予測されていない。ニンテダニブ及び 2 種の主要代謝物について，トランスポーターの関与が評価された。これらの化合物について，50%阻害濃度（IC_{50}）は，定常状態における最高血漿中治療濃度よりもはるかに高いため，トランスポーターの基質との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

ニンテダニブは P 糖蛋白質（P-gp）の基質である。P-gp を強力に阻害するケトコナゾールを併用投与した後（1199.161 試験, オフェブ®カプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］），健康被験者におけるニンテダニブの曝露量は，AUC では 60～70%，C_{max} では約 80%増加した。これらのパラメータの 90%信頼区間（CI）は，事前に規定された 80～125%の範囲外であった。P-gp を強力に誘導するリファンシピンを併用投与した後（1199.162 試験，オフェブ®カプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］），ニンテダニブの相対的バイオアベイラビリティは，AUC では約 50%，C_{max} では約 60%減少した。これらのパラメータの 90% CI は，事前に規定された 80～125%の範囲外であった。NSCLC 患者及び IPF 患者を対象として実施された母集団薬物動態（PPK）解析及び IPF に関する第 III 相試験で実施された単変量解析において，P-gp 誘導剤及び P-gp 阻害薬による有意な影響は認められなかった（オフェブ®カプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）。

強力な P-gp 阻害薬がニンテダニブとの併用で投与された場合，ニンテダニブの曝露量が増加する可能性がある。強力な P-gp 阻害薬を投与されている患者では，ニンテダニブの忍容性を注意深く観察すべきであるが，ニンテダニブの開始用量の調節を行う必要はない。副作用の管理では，

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

ニンテダニブ投与の中断，投与量の減量又は中止のいずれかが必要になることがある。P-gp 誘導剤はニンテダニブの曝露量を減少させる可能性がある。併用薬には P-gp 誘導作用を示さない薬剤又はほとんど示さない薬剤の使用を検討すること。

日本人の IPF 患者を対象とした並行群間デザインの試験において，ピルフェニドンとニンテダニブの併用投与について検討された。ピルフェニドンとニンテダニブを併用投与したときのニンテダニブの曝露量（血漿中濃度及びその AUC）は，ニンテダニブを単独投与したときと比較して，減少する傾向がみられた。一方で，ニンテダニブはピルフェニドンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（オフェブ®カプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）。

1199.238 試験において，NSCLC 患者を対象として，エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル配合剤単回投与時の薬物動態に及ぼすニンテダニブ反復投与の影響を検討することが計画されたが，患者登録が目標症例数に到達せず試験が中止されたため，薬物動態に関する結論を導き出すことはできなかった。詳細は［CTD 2.7.6.2 項］に示した。新たに 1199.340 試験を 2018 年 11 月に開始しており，女性の SSc-ILD 患者を対象として，エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル配合剤単回投与時の薬物動態に及ぼすニンテダニブ反復投与の影響を検討する予定である。

1199.239 試験において，健康成人男性を対象として，ニンテダニブ 150 mg 単回投与時の薬物動態に及ぼすボセンタン反復投与の影響が検討された。その結果，ボセンタン 125 mg 1 日 2 回の 8 日間反復投与は，ニンテダニブ 150 mg 単回投与時の薬物動態に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。詳細は［CTD 2.7.6.1 項］に示した。

5.3 妊娠及び授乳時の使用

血管新生は胎児の発育に必須である。ニンテダニブの血管新生阻害作用から催奇形性及び／又は胚毒性の可能性が示唆され，これは，ヒトでの血漿中薬物濃度以下の濃度となる用量レベルを用いたラットにおける生殖毒性試験において確認された（オフェブ®カプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01］）。そのため，極めて効果的な避妊法を用いていない妊娠可能な女性は，ニンテダニブの試験から除外された。妊娠中及び授乳中の女性も除外された。ニンテダニブの試験中に妊娠した女性患者はいなかった。

同様に，妊娠可能な女性がニンテダニブを服用する場合は，妊娠を避けるためにも，ニンテダニブの最終投与後少なくとも 3 カ月までは極めて効果的な避妊法を使用すべきである。ホルモン避妊薬を使用中の女性は，バリア法による避妊法を追加すべきである。市販後の使用経験において，妊娠した女性は報告されていない［CTD 5.3.6-01，5.3.6-02］。

5.4 過量投与

ニンテダニブの作用機序，薬物動態特性及び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

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

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，最長 8 日間にわたりニンテダニブ最大 600 mg 1 日 2 回の過量投与が数例にみられた。観察された有害事象は肝酵素上昇及び消化器系の有害事象であり，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，ニンテダニブ（製品名：オフェブ®カプセル）の誤用はまれであり，誤用による新たな安全性上のシグナルはなかった［CTD 5.3.6-01，5.3.6-02］。

ニンテダニブの過量投与に対する特定の解毒薬や治療法はない。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。

5.5 薬物乱用

ニンテダニブの作用機序及び安全性プロファイルを考慮すれば，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。ヒト及び動物での依存症の試験は実施されていない。

5.6 離脱症状及び反跳現象

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。

5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対するニンテダニブの影響について評価する試験は実施されていない。

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

6. 市販後データ

ニンテダニブ（製品名：オフェブ®カプセル）は，IPF の治療又は進行を遅らせるための薬剤として，全世界で 65 を超える国で承認されており，その累積投与患者数は 20[redacted] 年[redacted] 月時点で[redacted] と推定される。市販後データで多く報告された有害事象は「胃腸障害」であり，基本語では下痢，悪心及び嘔吐であった。これらの大半は軽度又は中等度であり，非重篤で，対症療法及び／又はニンテダニブの投与中断若しくは投与量の減量により管理可能であった。

オフェブ®カプセル投与における臨床的に重要で好ましくない作用は，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。

市販後データで最も多く報告されたオフェブ®カプセルの副作用は下痢であり（1000 人・年あたりの報告率 357.43），その大半は非重篤であった。

オフェブ®カプセル投与で報告された肝酵素上昇及びビリルビン値上昇（1000 人・年あたりの報告率 64.5）には，死亡に至った薬物性肝障害，非重篤なもの及び重篤なものが含まれ，ほとんどが服用開始後 3 カ月内の発現であった。肝酵素上昇及びビリルビン値上昇ともに，概して，投与量の減量や投与中断により回復可能であった。

市販後データで報告された出血（1000 人・年あたりの報告率 43.5）には非重篤なもの及び重篤なものが含まれ，その一部は死亡に至るものであったが，非重篤なものが最も多かった。

市販後データで報告された心筋梗塞（1000 人・年あたりの報告率 5.6）の大半は重篤であった。報告例の多くは冠動脈疾患の発生リスク因子を有する患者であった。更なる情報については，オフェブ®カプセルの最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）に掲載している［CTD 5.3.6-02］。

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が，重篤を含めて有害事象の報告はない［CTD 5.3.6-02］。

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。詳細は表 6: 1 に示す。

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

表 6: 1 医薬品医療機器総合機構に報告した副作用（IPF 承認時～2018 年 10 月 15 日）

副作用等の種類	合計（件数）
感染症および寄生虫症	27
穿孔性虫垂炎	1
気管支肺アスペルギルス症	1
憩室炎	3
帯状疱疹	2
感染	3
肺膿瘍	1
肺炎	9
インフルエンザ性肺炎	1
細菌性肺炎	7
肺感染	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	18
B 細胞性リンパ腫	1
膀胱新生物	1
胃癌	1
血管腫	1
喉頭癌	1
再発肺癌，細胞タイプ不明	1
リンパ腫	1
小細胞肺癌	1
悪性新生物進行	5
肺の悪性新生物	5
中枢神経系転移	1
脳新生物	1
血液およびリンパ系障害	9
無顆粒球症	1
貧血	2
再生不良性貧血	1
播種性血管内凝固	1
発熱性好中球減少症	1
溶血性貧血	1
血小板減少症	2
自己免疫性溶血性貧血	1
免疫系障害	1
免疫応答低下	2
内分泌障害	1
抗利尿ホルモン不適合分泌	1
代謝および栄養障害	47
脱水	2
高アンモニア血症	1
高カリウム血症	1
低アルブミン血症	1
低血糖	1
低ナトリウム血症	2
マラスムス	1
食欲減退	42

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

表 6: 1 医薬品医療機器総合機構に報告した副作用（IPF 承認時～2018 年 10 月 15 日）（続き）

副作用等の種類	合計（件数）
精神障害	2
うつ病	1
精神障害	1
神経系障害	20
意識変容状態	1
脳梗塞	8
脳血管障害	1
意識レベルの低下	1
浮動性めまい	2
味覚異常	1
塞栓性脳卒中	2
脳症	1
てんかん	1
肝性脳症	1
意識消失	2
頚動脈閉塞	1
ラクナ梗塞	1
心臓障害	23
急性心筋梗塞	2
狭心症	1
大動脈弁閉鎖不全症	1
心房細動	2
心停止	1
心不全	5
うっ血性心不全	2
心肺停止	1
心血管障害	1
冠動脈狭窄	1
左室不全	1
心筋梗塞	2
右室不全	2
虚血性心筋症	2
心機能障害	1
血管障害	5
大動脈解離	1
高血圧	3
深部静脈血栓症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	152
急性呼吸不全	1
気管支拡張症	1
呼吸困難	6
喀血	2
高炭酸ガス血症	1
低酸素症	3
特発性肺線維症	81
間質性肺疾患	11

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

表 6: 1 医薬品医療機器総合機構に報告した副作用（IPF 承認時～2018 年 10 月 15 日）（続き）

副作用等の種類	合計（件数）
肺障害	1
胸水	1
胸膜炎	1
誤嚥性肺炎	1
肺臓炎	2
気胸	19
自然気胸	3
肺胞出血	4
肺うっ血	1
肺塞栓症	4
肺高血圧症	7
呼吸障害	1
呼吸不全	9
気縦隔症	4
肺動脈性肺高血圧症	1
気管支出血	1
口腔咽頭痛	1
胃腸障害	78
腹痛	2
腹水	2
虚血性大腸炎	3
便秘	1
クローン病	1
下痢	38
十二指腸穿孔	1
十二指腸潰瘍	1
穿孔性十二指腸潰瘍	1
腸炎	1
胃腸出血	3
消化管穿孔	2
血便排泄	1
腸閉塞	2
大腸穿孔	2
メレナ	5
悪心	9
膵炎	1
急性膵炎	3
直腸穿孔	1
直腸潰瘍	1
嘔吐	8
下部消化管出血	2
機械的イレウス	1
腸出血	1
憩室穿孔	1
腸間膜脂肪織炎	1

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

表 6: 1 医薬品医療機器総合機構に報告した副作用（IPF 承認時～2018 年 10 月 15 日）（続き）

副作用等の種類	合計（件数）
肝胆道系障害	118
胆管炎	1
急性胆管炎	1
胆嚢炎	2
肝硬変	1
肝機能異常	56
黄疸	1
肝障害	34
門脈血栓症	1
胆管狭窄	1
肝損傷	1
薬物性肝障害	23
皮膚および皮下組織障害	6
薬疹	2
発疹	4
筋骨格系および結合組織障害	7
背部痛	1
腰部脊柱管狭窄症	1
筋肉内出血	1
骨膜炎	1
強皮症	1
シェーグレン症候群	1
顎骨壊死	1
腎および尿路障害	9
ネフローゼ症候群	4
腎動脈狭窄症	1
腎障害	1
腎機能障害	2
急性腎障害	1
一般・全身障害および投与部位の状態	48
無力症	1
胸痛	2
状態悪化	1
死亡	26
活動性低下	1
治癒不良	1
倦怠感	5
発熱	7
突然死	1
全身健康状態低下	1
疾患進行	1
多臓器機能不全症候群	2
臨床検査	31
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3
血中ビリルビン増加	1

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

表 6: 1 医薬品医療機器総合機構に報告した副作用（IPF 承認時～2018 年 10 月 15 日）（続き）

副作用等の種類	合計（件数）
血中クレアチニン増加	1
血中ブドウ糖増加	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1
血圧上昇	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2
血小板数減少	11
体重減少	3
尿中蛋白陽性	1
血中アルカリホスファターゼ増加	1
肝酵素上昇	6
赤血球形態異常	1
肝酵素異常	1
細胞マーカー増加	1
傷害、中毒および処置合併症	2
骨折	1
創離開	1
外科および内科処置	2
肺移植	1
動静脈シャント手術	1

MedDRA/J バージョン：21.0
引用元：CTD 5.3.6-01_オフェブ®カプセル 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書（第 20 回）_別紙様式 3

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

7. 付録

表 7: 1 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者以外を対象として安全性を評価した試験における安全性成績の要約（1199.239 試験及び 1199.238 試験）

試験番号（実施地域）	試験デザイン	対象 患者数（TS）	投与方法 投与期間	安全性成績の要約
1199.239 （ドイツ）	第 I 相， 非盲検， 2 投与期， 固定順序	健康成人男性 13 名	第 1 期： ニンテダニブ 150 mg を単独単回経口投与 第 2 期： ボセンタン 125 mg bid を 8 日間反復経口投与の 7 日目にニンテダニブ 150 mg を併用単回経口投与	有害事象は，治験期間全体では，治験薬を投与された 13 名の被験者のうち 6 名（46.2%）に発現し，投与別では，ニンテダニブ単独投与時に 13 名中 4 名（30.8%），ボセンタンの前投与時に 13 名中 4 名（30.8%），ニンテダニブとボセンタン併用投与時に 13 名中 2 名（15.4%）に発現した。 治験責任医師により治験薬と因果関係があると判断された有害事象は，治験期間全体では 13 名中 4 名（30.8%）に発現し，その内訳は，ニンテダニブ単独投与時に 2 名（15.4%）に頭痛，ボセンタンの前投与時に 1 名（7.7%）に頭痛，ニンテダニブとボセンタン併用投与時に 1 名（7.7%）に下痢であった。 有害事象はいずれも軽度で，最終検査時までに回復した。 重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。 臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。 以上，健康成人男性に対するニンテダニブ単回投与は，単独投与時もボセンタン併用投与時も安全で，良好な忍容性を示した。有害事象の発現割合及び種類は，ニンテダニブの既知の安全性プロファイルと合致していた。安全性に関わる新たな徴候は認められなかった。
1199.238 （ドイツ）	第 I 相， 非盲検， 2 投与期， 固定順序	非小細胞肺がん（NSCLC）患者 2 名	第 1 期： エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル配合剤（EE 30 µg/LE 150 µg）を単独単回経口投与 第 2 期： ニンテダニブ 200 mg bid（150 mg bid に減量可）を 7 日間以上反復経口投与後に EE 30 µg/LE 150 µg を併用単回経口投与	2 名のうち 1 名には，有害事象は発現しなかった。もう 1 名には有害事象が発現し，その内訳は，四肢痛（治験薬と関連あり［治験担当医師による判断］），下痢（治験薬と関連あり）及び肝酵素上昇（治験薬と関連なし）であった。 肝酵素上昇は，「注目すべき有害事象」に該当したが，治験薬と関連なしと治験担当医師により判断され，薬物性肝障害ではなかった。 死亡，重篤な有害事象，他の重要な有害事象（治験薬の減量又は投与中止に至った重篤及び非重篤な有害事象）は，本治験中に認められなかった。治験終了後に 1 名が死亡した。当該被験者は EOT（治験薬投与終了）Visit の約 3 カ月後にニンテダニブの投与を中止し，その翌月に死亡した。 以上，本治験中に安全性上の問題は認められなかった。

TS：1 回以上治験薬を服薬した集団，bid：1 日 2 回
引用元：CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738，CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303

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 100 mg, 150 mg
文書名：	2.7.5 参考文献
文書作成日：	4 April 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. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献 3
2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献 4
3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献 5
4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献 7

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

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法で引用した参考文献

該当なし

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

2. 2.7.2 臨床薬理試験で引用した参考文献

P90-57836 Back DJ, Orme MLE. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. Clin Pharmacokinet 1990;18(6):472-484.（CTD 5.4-05）

P03-08686 Dingemanse J, Schaarschmidt D, Giersbergen PLM van. Investigation of the mutual pharmacokinetic interactions between bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, and simvastatin. Clin Pharmacokinet 2003;42(3):293-301.（CTD 5.4-01）

P07-04624 Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. Pharmacokinetic drug interactions involving 17alpha-ethinylestradiol: a new look at an old drug. Clin Pharmacokinet 2007;46(2):133-157.（CTD 5.4-02）

P14-06562 Stanczyk FZ, Archer DF, Bhavnani BR. Ethinyl estradiol and 17beta-estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment. Contraception 2013;87:706-727.（CTD 5.4-03）

P14-06563 Shenfield GM. Oral contraceptives: are drug interactions of clinical significance? Drug Saf 1993;9(1):21-37.（CTD 5.4-04）

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

3. 2.7.3 臨床的有効性で引用した参考文献

P05-12782 Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, Grinten CPM van der, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26(2):319-338.

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.（CTD 5.4-07）

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.（CTD 5.4-08）

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.（CTD 5.4-10）

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.（CTD 5.4-16）

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.（CTD 5.4-19）

R98-0966 Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St. George's respiratory questionnaire. Respir Med 1991;85(Suppl B):25-31.（CTD 5.4-20）

R06-2002 Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, Grinten CPM van der, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Wanger J. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J 2005;26(4):720-735.

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.（CTD 5.4-21）

R12-2870 Jones PW. St George's Respiratory Questionnaire manual (version 2.3, June 2009). Website: healthstatus.sgul.ac.uk/SGRQ_download/SGRQ%20Manual%20June%202009.pdf (access date: 27 June 2012) (2009).

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.（CTD 5.4-27）

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

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.（CTD 5.4-28）

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.（CTD 5.4-29）

R14-5058 Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol 2005;23(Suppl 39):S14-S18.（CTD 5.4-31）

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.（CTD 5.4-38）

R15-1207 Khana D, et al, Investigators in CRISS and EPOSS. Measures of response in clinical trials of systemic sclerosis: the combined response index for systemic sclerosis (CRISS) and outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis (EPOSS). J Rheumatol 2009;36(10): 2356-2361.

R15-2010 Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LRL, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1990;17(8):1022-1024.

R16-0894 FACIT-dyspnea scale short form scoring guideline. http://www.facit.org (access date: 10 December 2015) ; Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT); 2015.

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

4. 2.7.4 臨床的安全性で引用した参考文献

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.（CTD 5.4-65）

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：	2.7.6 個々の試験のまとめ
文書作成日：	8 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
1.　臨床薬物動態（PK）試験 5
1.1　外因性要因を検討した PK 試験 1199.239 5
2.　臨床薬物動態（PK）試験 12
2.1　外因性要因を検討した PK 試験 1199.238 12
3.　有効性及び安全性試験 21
3.1　申請する適応症に関する比較対照試験 1199.214 21
3.2　その他の臨床試験報告書 試験 1199.225 48
付録 1 因果関係を問わないすべての有害事象及び 因果関係が否定できない有害事象の一覧表 50
付録 2 日本人患者でみられた死亡及び重篤な有害事象の一覧表 74
付録 3 日本人患者にみられた死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細 89

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

表 1　　臨床試験一覧表

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数 （治験薬投与 患者数）	投与期間	添付資料番号	資料区分
臨床薬物動態（PK）試験							
1199.239 （海外）	健康成人男性を対象に，ニンテダニブ単回投与後の薬物動態に及ぼすボセンタン反復投与の影響を検討する	第 I 相， 非盲検， 2 投与期， 固定順序	被験薬：1 カプセル中にニンテダニブ 150 mg を含有するゼラチン製軟カプセル剤 150 mg 経口投与 薬物相互作用被験薬 : 1 錠中にボセンタン 125 mg を含有するフィルムコート錠（製品名：Tracleer®） 125 mg 1 日 2 回 8 日間 経口投与	健康成人男性 13 名	単回×2 （単独×1，ボセンタンの定常状態下で併用×1）	CTD 5.3.3.4-01	評価
1199.238 （海外）	非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象に，エチニルエストラジオール（EE）／レボノルゲストレル（LE）配合剤単回投与後の薬物動態に及ぼすニンテダニブ反復投与の影響を検討する	第 I 相， 非盲検， 2 投与期， 固定順序	被験薬：1 カプセル中にニンテダニブ 100 mg 又は 150 mg を含有するゼラチン製軟カプセル剤 200 mg 1 日 2 回（欧州製品情報概要に従い，150 mg 1 日 2 回への減量を可能とした） 経口投与 薬物相互作用被験薬 : 1 錠中に EE 30 µg 及び LE 150 µg を含有する配合錠（製品名：Microgynon®） EE 30 µg 及び LE 150 µg 経口投与	NSCLC 患者 2 名	7 日間以上	CTD 5.3.3.4-02	参考

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

表 1　　臨床試験一覧表（続き）

試験番号 （実施地域）	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬 投与量 投与経路	被験者数 （治験薬投与 患者数）	投与期間	添付資料番号	資料区分
有効性及び安全性試験							
1199.214 （日本を含む国際共同）	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の患者を対象に，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を検討する	第 III 相， 二重盲検， ランダム化， プラセボ対照， 並行群間比較	被験薬：1 カプセル中にニンテダニブ 100 mg 又は 150 mg を含有するゼラチン製軟カプセル剤 150 mg 1 日 2 回 （有害事象に対処するために，休薬又は 100 mg 1 日 2 回への減量を可能とした） 経口投与 対照薬（プラセボ）：ニンテダニブを含まず，被験薬と識別不能なゼラチン製軟カプセル剤 経口投与	SSc-ILD 患者 576 名；ニンテダニブ群 288 名，プラセボ群 288 名	52 週間（最長 100 週間まで盲検下で継続）	CTD 5.3.5.1-01	評価
1199.225 （日本を含む国際共同）	1199.214 試験又は第 I 相薬物相互作用試験（1199.340 試験）を完了した全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の患者でのニンテダニブ長期投与の安全性を検討する	第 III 相， 非盲検， 多施設共同， 継続投与	被験薬：1 カプセル中にニンテダニブを 100 mg 又は 150 mg 含有するゼラチン製軟カプセル剤 150 mg 1 日 2 回又は 100 mg 1 日 2 回 経口投与	SSc-ILD 患者 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で 426 名	投与期間は患者ごとに異なる。 治験期間は 34 カ月程度と予想される。	CTD 5.3.5.4-01	参考

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

1. 臨床薬物動態（PK）試験

1.1 外因性要因を検討した PK 試験 1199.239

Influence of bosentan on the pharmacokinetics of nintedanib in healthy male subjects

［CTD 5.3.3.4-01_1199.239 試験_c09412738］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 1.1: 1 に示した。

表 1.1: 1　試験方法の概略

目的	健康成人男性を対象として，ボセンタン（P-糖タンパク誘導剤）反復投与がニンテダニブ単回投与後の薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討する
試験デザイン	第 I 相，非盲検，2 群 2 期固定順序クロスオーバー試験
対象	18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康成人男性
試験薬剤	被験薬：1 カプセル中にニンテダニブ 150 mg を含有するゼラチン製軟カプセル剤（製品名：Ofev®） 併用薬：1 錠中にボセンタン 125 mg を含有するフィルムコート錠（製品名：Tracleer®）
目標症例数	計画：登録 14 名 結果：登録 13 名，治験薬投与 13 名，主要評価対象 13 名
投与方法 投与期間	第 1 期（対照，Day -1～Day 4）：ニンテダニブ 150 mg（1 カプセル）を Day 1 に経口投与した。 第 2 期（Day 1～Day 10）：ボセンタン 125 mg（1 錠）を Day 1～Day 8（8 日間）に 1 日 2 回経口投与した。Day 7 の朝にボセンタンとニンテダニブ 150 mg（1 カプセル）を併用投与した。 ニンテダニブの投与は，10 時間以上絶食後の朝に標準食を摂取した 30 分以内とした。ボセンタンの投与前の絶食は不要とした。 なお，第 1 期と第 2 期の間にウォッシュアウト期間は設けなかった。
観察項目 観察時期	ニンテダニブの薬物動態検討用の採血は，第 1 期及び第 2 期のいずれの場合も，ニンテダニブ投与後 0.5，1，1.5，2，2.5，3，4，5，6，8，10，12，24，36，48，72 時間に行った。投与前の採血は，第 1 期では投与前 1 時間，第 2 期ではニンテダニブ投与直前に実施した。 第 2 期では，ボセンタンの血漿中濃度測定用の採血を，Day 5～Day 7 のボセンタンの朝投与前に行った。
評価項目 評価基準	薬物動態 主要評価項目：ニンテダニブの AUC_{0-tz} 及び C_{max} 副次評価項目：ニンテダニブの $AUC_{0-\infty}$ その他，以下の薬物動態パラメータを算出した。 ・ニンテダニブの AUC_{t1-t2}，$\%AUC_{tz-\infty}$，t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{po}，CL/F，V_z/F ・ニンテダニブ主代謝物 BIBF1202 及び BIBF1202 グルクロン酸抱合体の AUC_{0-tz}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{t1-t2}，$\%AUC_{tz-\infty}$，C_{max}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，MRT_{po} ・ボセンタン投与前の血漿中濃度（トラフ値） 安全性 有害事象，身体所見，臨床検査（血液学検査，血液生化学検査，尿検査），12 誘導心電図及びバイタルサイン（血圧，脈拍数）
解析方法	主要及び副次評価薬物動態パラメータの対数変換値について，「投与方法」を固定効果，「被験者」を変量効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析し，各薬物動態パラメータの幾何平均値の比（併用投与／単独投与）及び両側 90%信頼区間を算出した。
治験責任医師	[redacted]

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

表 1.1: 1　　試験方法の概略（続き）

治験実施施設	[redacted] ドイツ
治験実施期間	2016 年 2 月 10 日～2016 年 3 月 11 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

本治験では 13 名に治験薬が投与され，全員が第 1 期及び第 2 期の投与を完了した。

第 2 期の 1 名において，血漿中 BIBF 1202 グルクロン酸抱合体濃度の投与前値が C_{max} の 5%を越えていたことから，この 1 名のすべての血漿中濃度データを記述統計量の算出から除外した。

被験者は，12 名が白人男性，1 名が黒人又はアフリカ系アメリカ人男性であり，平均年齢は 35.0 歳（範囲：21～53 歳），平均 BMI は 24.45 kg/m^2（範囲：19.4～29.0 kg/m^2）であった。

(2)　薬物動態

a)　血漿中濃度推移

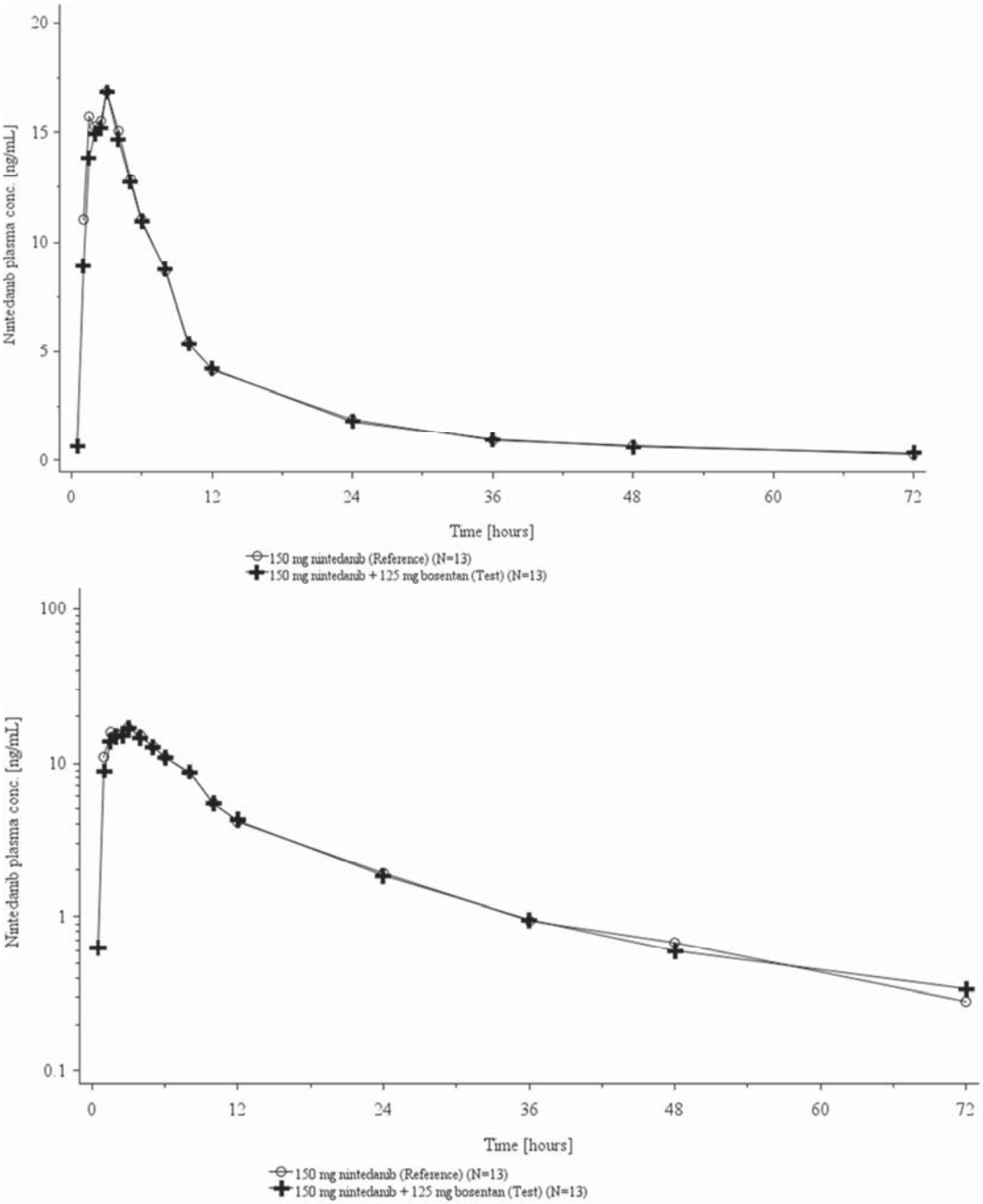
i)　ニンテダニブ，BIBF 1202 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体

ニンテダニブ 150 mg 単独投与時及びボセンタン 125 mg を 1 日 2 回反復投与後にニンテダニブ 150 mg 併用投与時でのニンテダニブの血漿中濃度推移を図 1.1: 1 に示した。

ニンテダニブの血漿中濃度推移は，単独投与時とボセンタン併用投与時とで同様であった。ニンテダニブの t_{max} の中央値は，単独投与時及び併用投与時ともに約 2 時間であり，その後，2 相性の消失を示した。

また，BIBF 1202 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体の血漿中濃度推移は，単独投与時とボセンタン併用投与時とで同様であった。BIBF 1202 の t_{max} の中央値（範囲）は 3（1.5～5）時間であったのに対し，BIBF 1202 グルクロン酸抱合体の t_{max} の中央値（範囲）は，8（6～12）時間であった。

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



引用元：CTD 5.3.3.4.-01_1199.239 試験_c09412738_Figure 15.6.5.3: 1～2

図 1.1: 1　ニンテダニブ 150 mg 単独投与時及びボセンタン 125 mg を 1 日 2 回反復投与後にニンテダニブ 150 mg 併用投与時におけるニンテダニブの血漿中濃度（幾何平均）-時間推移（上図：線形尺度，下図：片対数尺度）

ii)　ボセンタン

ボセンタンの曝露を確認するためにボセンタンの血漿中濃度の投与前値を測定し，また，定常状態への到達を評価するために，Day 5，6 及び 7 での朝投与の投与前値を測定した。Day 5，6 及

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

び 7 におけるボセンタンの血漿中トラフ濃度の幾何平均値は，それぞれ 80.5 ng/mL，86.6 ng/mL 及び 89.8 ng/mL で，ボセンタンは Day 5 には既に定常状態に達していたと考えられた。

b)　薬物動態パラメータ

ニンテダニブ 150 mg 単独投与時（R）及びボセンタン 125 mg を 1 日 2 回反復投与後にニンテダニブ 150 mg 併用投与時（T）におけるニンテダニブの薬物動態パラメータを表 1.1: 2 に示した。

ニンテダニブの主要評価項目である $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，主要副次評価項目である $AUC_{0\text{-}\infty}$は，ニンテダニブ 150 mg の単独投与時（R）とボセンタン（125 mg1 日 2 回，8 日間）反復投与後の併用投与時（T）で同程度であった。t_{max} 及び $t_{1/2}$ を含む他のすべての薬物動態パラメータについても，単独投与時（R）と併用投与時（T）で同程度であった。

表 1.1: 2　ニンテダニブ単独投与時及びボセンタン反復投与後の併用投与時でのニンテダニブの薬物動態パラメータ

	Reference treatment (R) Nintedanib 150 mg administered alone			Test treatment (T) Nintedanib 150 mg coadministered with multiple doses of bosentan 125 mg twice daily		
	N	gMean	gCV [%]	N	gMean	gCV [%]
$AUC_{0\text{-}tz}$ [ng·h/mL]	13	195	38.8	13	193	33.4
C_{max} [ng/mL]	13	21.9	55.2	13	22.7	42.2
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [ng·h/mL]	13	204	38.3	13	208	34.1
$t_{1/2}$ [h]	13	21.1	19.8	13	26.5	44.0
CL/F [mL/min]	13	12200	38.3	13	12000	34.1
V_z/F [L]	13	22300	44.7	13	27500	52.3
	N	Median	Range (min-max)	N	Median	Range (min-max)
t_{max} [h]	13	2.00	1.00 – 6.00	13	2.00	1.00 – 4.00

引用元：CTD 5.3.3.4.-01_1199.239 試験_c09412738_Table 15.6.3: 1，15.6.3: 3

BIBF 1202 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータも単独投与時と併用投与時との間で同程度であった。

c)　相対バイオアベイラビリティ

ニンテダニブ単独投与時（R）に対するニンテダニブ及びボセンタン併用投与時（T）の $AUC_{0\text{-}tz}$，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づく相対バイオアベイラビリティを表 1.1: 3 に示した。

統計解析の結果，ニンテダニブの $AUC_{0\text{-}tz}$，C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は，単独投与時（R）とボセンタンとの併用投与時（T）の調整幾何平均の比（T／R）は，それぞれ 98.85%，103.36%及び 101.98%で，これらの調整幾何平均の比の 90%CI は 100%を含んでいたことから，ボセンタン反復投与はニンテダニブの曝露量に影響を及ぼさないことが示された。

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

表 1.1: 3　　ニンテダニブの薬物動態に及ぼすボセンタン反復投与の影響

	Reference treatment (R) Nintedanib 150 mg administered alone		Test treatment (T) Nintedanib 150 mg coadministered with multiple doses of bosentan 125 mg twice daily		Adjusted gMean ratio T/R [%]	90% confidence interval [%]		Intra-individ. gCV [%]
	N	Adjusted gMean	N	Adjusted gMean		Lower limit	Upper limit	
$AUC_{0\text{-}tz}$ [ng·h/mL]	13	194.858	13	192.624	98.85	91.320	107.010	11.4
C_{max} [ng/mL]	13	21.946	13	22.683	103.36	86.134	124.025	26.5
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [ng·h/mL]	13	204.306	13	208.344	101.98	94.909	109.570	10.3

引用元：CTD 5.3.3.4.-01_1199.239 試験_c09412738_Table 15.5.1: 1，15.5.2: 1，15.5.3: 1

(3) 安全性

a)　有害事象

有害事象の概要並びに器官別大分類及び基本語別集計を，それぞれ表 1.1: 4 及び表 1.1: 5 に示した。

有害事象は，治験期間全体では，治験薬を投与された 13 名の被験者のうち 6 名（46.2%）に発現し，投与別では，ニンテダニブ単独投与時に 13 名中 4 名（30.8%），ボセンタンの前投与時に 13 名中 4 名（30.8%），ニンテダニブとボセンタン投与時に 13 名中 2 名（15.4%）に発現した。

治験責任医師により治験薬と因果関係があると判断された有害事象は，治験期間全体では 13 名中 4 名（30.8%）に発現し，その内訳は，ニンテダニブ単独投与時に 2 名（15.4%）に頭痛，ボセンタンの前投与時に 1 名（7.7%）に頭痛，ニンテダニブとボセンタン併用投与時に 1 名（7.7%）に下痢であった。

有害事象はいずれも軽度で，最終検査時までに回復した。重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

治験期間全体で，器官別大分類別で最も多くみられた有害事象は，神経系障害（4／13 名，30.8%）で，次いで感染症および寄生虫症（3／13 名，23.1%）であった。基本語別で最も多くみられた有害事象は，頭痛（3／13 名，23.1%）であり，その他の基本語別有害事象はいずれも 1 名のみに発現した。

ニンテダニブ投与時に最も多くみられた有害事象は，頭痛（2／13 名，15.4%）であり，第 1 期のニンテダニブ単独投与時に 2 名（15.4%）に発現した。さらに，頭痛は第 2 期にも 1 名（7.7%）に発現したが，ボセンタンの前投与時であった。

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

表 1.1: 4　有害事象の概要（治験薬を投与された被験者）

	Nintedanib	Bosentan loading doses	Nintedanib plus bosentan	Total on nintedanib	Total on treatment
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Number of subjects	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)
Subjects with any AE	4 (30.8)	4 (30.8)	2 (15.4)	5 (38.5)	6 (46.2)
Subjects with severe AEs	0	0	0	0	0
Subjects with investigator-defined drug-related AEs	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	3 (23.1)	4 (30.8)
Subjects with other significant AEs (according to ICH E3)	0	0	0	0	0
Subjects with AEs leading to discontinuation of trial drug	0	0	0	0	0
Subjects with SAEs	0	0	0	0	0

引用元：CTD 5.3.3.4.-01_1199.239 試験_c09412738_Table 15.3.1: 1

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

表 1.1: 5　有害事象の器官別大分類及び基本語別集計（治験薬を投与された被験者）

System organ class - preferred term	Nintedanib N = 13		Bosentan loading doses N = 13		Nintedanib plus bosentan N = 13		Total on nintedanib N = 13		Total on treatment N = 13	
	Total N (%)	Related N (%)	Total N (%)	Related N (%)	Total N (%)	Related N (%)	Total N (%)	Related N (%)	Total N (%)	Related N (%)
Total number of subjects with AEs	4 (30.8)	2 (15.4)	4 (30.8)	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	5 (38.5)	3 (23.1)	6 (46.2)	4 (30.8)
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0	3 (23.1)	0
Herpes simplex（単純ヘルペス）	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
Oral herpes（口腔ヘルペス）	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0
Rhinitis（鼻炎）	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0
Nervous system disorders（神経系障害）	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	3 (23.1)	2 (15.4)	4 (30.8)	3 (23.1)
Headache（頭痛）	2 (15.4)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)	0	0	2 (15.4)	2 (15.4)	3 (23.1)	3 (23.1)
Dizziness（浮動性めまい）	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0	1 (7.7)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
Cough（咳嗽）	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
Diarrhoea（下痢）	0	0	0	0	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)	1 (7.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0
Dry skin（皮膚乾燥）	0	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (7.7)	0

MedDRA/J version 18.1
引用元：CTD 5.3.3.4.-01_1199.239 試験_c09412738_Table 15.3.1: 2～3

b)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図では，臨床的に問題となる所見は認められなかった。

(4) まとめ

健康成人男性でのボセンタン 125 mg の 1 日 2 回 8 日間反復投与は，ニンテダニブ 150 mg 単回投与時の薬物動態に意味のある影響を与えなかった。

健康成人男性に対するニンテダニブ単回投与は，単独投与時もボセンタン併用投与時も安全で，良好な忍容性を示した。有害事象の発現割合及び種類は，ニンテダニブの既知の安全性プロファイルと合致していた。安全性に関わる新たな兆候は認められなかった。

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

2. 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 外因性要因を検討した PK 試験 1199.238

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［CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 2.1: 1 に示した。

表 2.1: 1　試験方法の概略

目的	非小細胞肺がん（NSCLC）患者を対象として，エチニルエストラジオール（EE）／レボノルゲストレル（LE）配合剤（製品名：Microgynon®）単回投与後の薬物動態に及ぼすニンテダニブ反復経口投与の影響を検討する。
試験デザイン	第 I 相，非盲検，2 期固定順序試験
対象	欧州製品概要（SmPC）の適応に合致してニンテダニブによる治療対象となる，組織学的に腺がんと判定された NSCLC 患者
試験薬剤	被験薬：1 カプセル中にニンテダニブ 100 mg 又は 150 mg を含有するゼラチン製軟カプセル剤 併用薬：1 錠中に EE 30 µg 及び LE 150 µg を含有する配合錠（製品名：Microgynon®）
目標症例数	計画：登録 24 名（2 期両方の薬物動態パラメータの解析が可能な 14 名を確保するための最大症例数として） 結果：登録 2 名，治験薬投与 2 名，主要評価対象 2 名 （本治験は，患者登録が目標症例数に到達しなかったため，2017 年 11 月末に中止した。中止時までに，患者 2 名が登録され，治験薬が投与された。）
投与方法 投与期間	第 1 期（対照）：ニンテダニブ初回投与の 7 日前まで（Day -27～Day -7 の間）に，Microgynon® 1 錠の 1 回目の経口投与を実施した。 第 2 期：ニンテダニブ 200 mg（SmPC に従って減量が必要な場合は 150 mg）を 1 日 2 回，Day 1 から 7 日間以上反復経口投与後（患者の状態に応じて Day 8～Day 16 の間）に，ニンテダニブの朝投与とともに，Microgynon® 1 錠の 2 回目の経口投与を実施した。併用投与の 12 時間後，ニンテダニブの夕投与を実施した。さらに，少なくともその後 2 日間は，ニンテダニブの投与を継続した。 Microgynon®の投与は，標準食の朝食開始 30 分後とした。
観察項目 観察時期	EE 及び LE の薬物動態検討用の採血は，第 1 期及び第 2 期とも Microgynon®投与直前並びに投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，48，及び 72 時間に行った。 ニンテダニブ及びその主要代謝物 2 種（BIBF 1202 及び BIBF 1202 のグルクロン酸抱合体）の定常状態での血漿中濃度測定用の採血は，第 2 期の Microgynon®投与日のニンテダニブ朝投与直前及びその後 2 日間のニンテダニブ朝投与直前に行った。
評価項目 評価基準	薬物動態 主要評価項目：EE 及び LE の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max} 副次評価項目：EE 及び LE の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 安全性 有害事象，身体所見，臨床検査（血液学検査，血液生化学検査，凝固検査），バイタルサイン（血圧，体温，脈拍数）及び 12 誘導心電図
解析方法	主要及び副次評価薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}tz}$，$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）について幾何平均の比（併用投与時／単独投与時）及び両側 90%信頼区間（CI）に基づいて，EE 及び LE の相対曝露量を推定することとした。薬物動態パラメータの対数値を用いて被験者，投与期及び投与を要因とした分散分析（ANOVA）により解析することとしたが，2 名のデータが収集された時点で治験を中止したため，ANOVA による解析は実施せず，本状況に適した解析のみ実施した。

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

治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted] ドイツ
治験実施期間	2016 年 6 月 8 日～2017 年 11 月 28 日

2)　試験結果

(1)　治験対象

本治験では 2 名（#[redacted] 及び#[redacted]）に治験薬が投与され，いずれも第 1 期及び第 2 期の投与を完了した。いずれも白人（非ヒスパニック／ラテン系）の女性患者であり，年齢はそれぞれ 5[redacted] 及び 7[redacted] 歳, 体重はそれぞれ[redacted] 及び[redacted] kg, 体格指数（BMI）はそれぞれ[redacted] 及び[redacted] kg/m^2 であった。

(2)　薬物動態

被験者 1 名（#[redacted]）が，第 2 期の Microgynon®投与日の前日に loperamide を服用した。この薬剤は消化管運動に影響を与えるため，EE 及び LE のバイオアベイラビリティが影響を受けた可能性がある。したがって，当該被験者の第 2 期に測定した血漿中濃度及び薬物動態パラメータを解析から除外した。

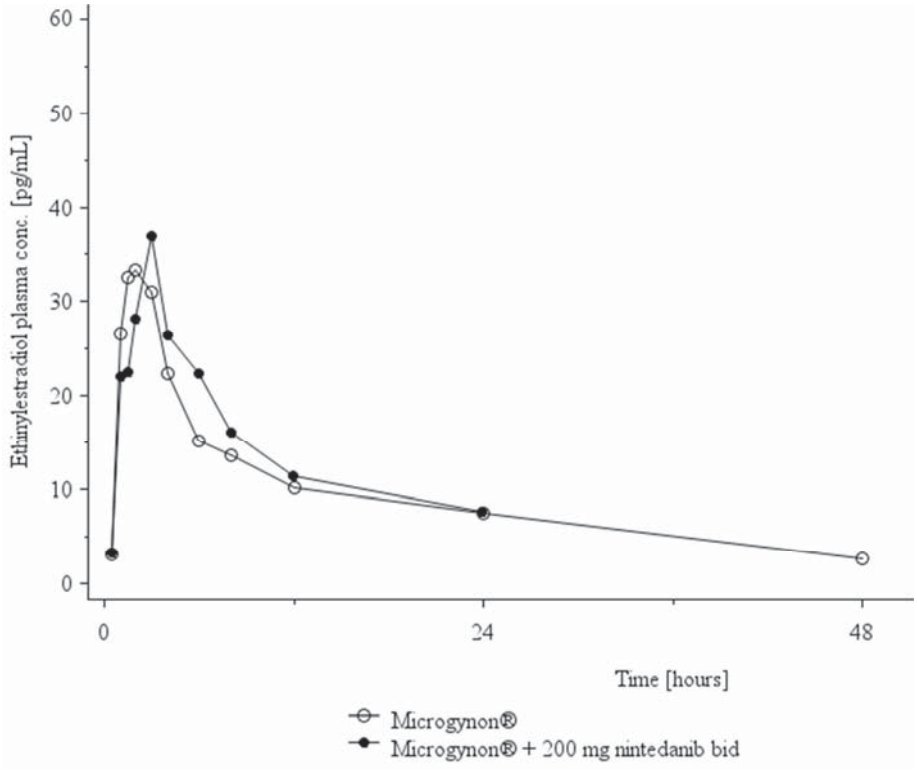
a)　血漿中濃度推移

i)　エチニルエストラジオール（EE）

Microgynon®単独投与時（第 1 期）及び Microgynon®とニンテダニブ 200 mg（1 日 2 回 7 日間以上反復投与）との併用投与時（第 2 期）での EE の血漿中濃度推移（被験者#[redacted]）を図 2.1: 1 に示した。

Microgynon®単回投与後の EE の血漿中濃度推移は全体として，単独投与時とニンテダニブ併用投与時とで同様であった。投与後 48 時間の EE の血漿中濃度は, 単独投与時では定量下限（LLOQ, 2.5 pg/mL）よりわずかに高かったが，併用投与時では LLOQ 未満であった。

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



引用元：CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303_Figure 11.2.2.1: 1

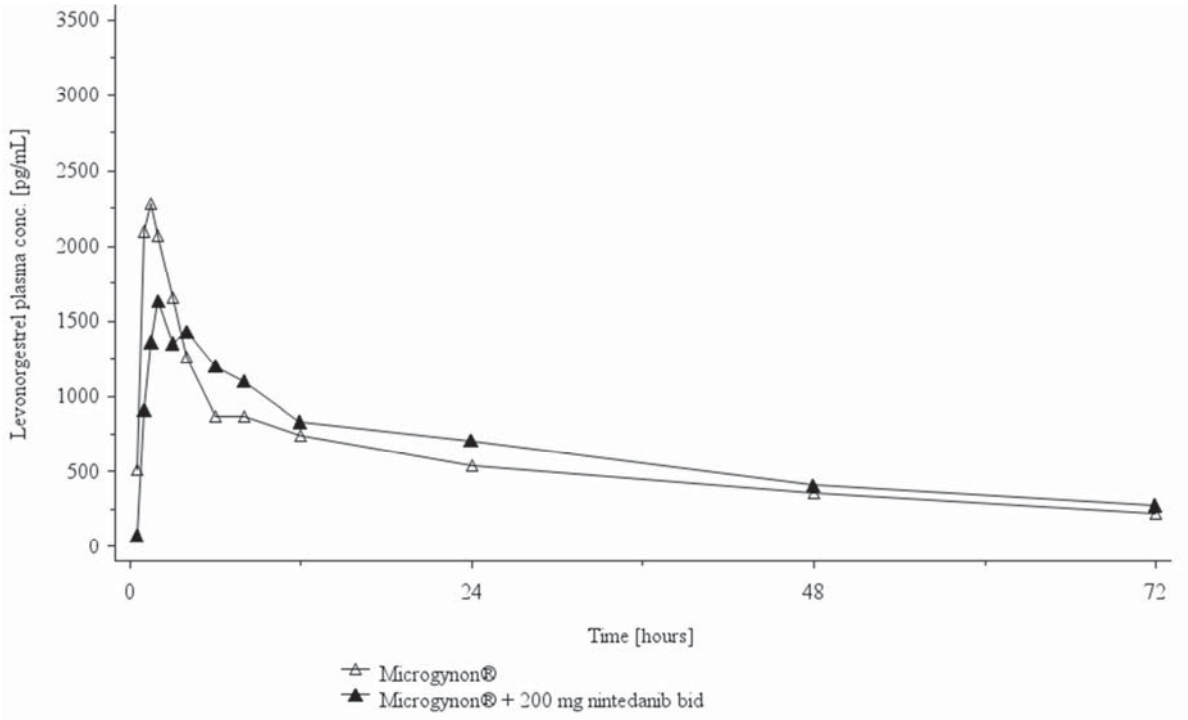
図 2.1: 1　Microgynon®単独投与時及び Microgynon®とニンテダニブ 200 mg（1 日 2 回 7 日間以上反復投与）との併用投与時でのエチニルエストラジオールの血漿中濃度推移（被験者#[redacted]）

ii)　レボノルゲストレル（LE）

Microgynon®単独投与時及び Microgynon®とニンテダニブ 200 mg（1 日 2 回 7 日間以上反復投与）との併用投与時の LE の血漿中濃度推移（被験者#[redacted]）を図 2.1: 2 に示した。

Microgynon®単回投与後の LE の血漿中濃度推移は，単独投与時とニンテダニブ併用投与時との間で明らかな違いはみられず，LE の曝露量の上昇又は低下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



引用元：CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303_Figure 11.2.2.1: 2

図 2.1: 2　Microgynon®単独投与時及び Microgynon®とニンテダニブ 200 mg（1 日 2 回 7 日間以上反復投与）との併用投与時でのレボノルゲストレルの血漿中濃度推移（被験者#[redacted]）

b)　薬物動態パラメータ

Microgynon®単独投与時及び Microgynon®とニンテダニブ 200 mg（1 日 2 回 7 日間以上反復投与）との併用投与時の EE の主要な薬物動態パラメータを表 2.1: 2 に示した。

有効データ数が少ないことを考慮すると，EE の薬物動態パラメータは，Microgynon®単独投与時とニンテタニブ併用投与時との間で同様と思われた。

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

表 2.1: 2　Microgynon®単独投与時及び Microgynon®とニンテダニブ 200 mg（1 日 2 回 7 日間以上反復投与）との併用投与時のエチニルエストラジオールの主要な薬物動態パラメータ

Parameter	Microgynon® with nintedanib Period 2	Microgynon® alone Period 1
Ethinylestradiol	Individual values Patient #[redacted], [Individual values Patient #[redacted]]	gMean (gCV%), N=2 [Individual values]*
$AUC_{0\text{-}tz}$ [pg·h/mL]	348 [571]**	410 (6.61), [430, 391]
$AUC_{0\text{-}24}$ [pg·h/mL]	348 [456]**	352 (15.0), [317, 392]
C_{max} [pg/mL]	36.9 [50.9]**	32.6 (3.04), [33.3, 31.9]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [pg·h/mL]	580 [629]**	503 (0.394), [501, 504]
t_z [h]	24.0 [48.1]**	36.0§, [48.0, 24.0]
t_{max} [h]	3.07 [1.98]**	2.01§ [2.00 , 2.02]
$t_{1/2}$ [h]	20.9 [15.2]**	14.3 (34.9), [18.1, 11.2]

1）　中央値
2）　被験者#[redacted] 及び#[redacted] の個別値
3）　被験者#[redacted] の個別値：当該被験者は，第 2 期に loperamide を服用したため記述統計量の算出から除外した

引用元：CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303_Table 11.2.2.2: 1

Microgynon®単独投与時及び Microgynon®とニンテダニブ 200 mg（1 日 2 回 7 日間以上反復投与）との併用投与時の LE の主要な薬物動態パラメータを表 2.1: 3 に示した。

有効データ数が少ないことを考慮すると，LE の薬物動態パラメータは，単独投与時とニンテダニブ併用投与時との間で同様と思われた。

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

表 2.1: 3　Microgynon®単独投与時及び Microgynon®とニンテダニブ 200 mg（1 日 2 回 7 日間以上反復投与）との併用投与時のレボノルゲストレルの主要な薬物動態パラメータ

Parameter	Microgynon® with nintedanib Period 2	Microgynon® alone Period 1
Levonorgestrel	Individual values Patient #[redacted], [Individual values Patient #[redacted]]	gMean (gCV%), N=2 [Individual values]*
$AUC_{0\text{-}tz}$ [pg·h/mL]	43600 [48800]**	41500 (11.0), [38500, 44900]
$AUC_{0\text{-}24}$ [pg·h/mL]	22400 [27800]**	22900 (12.7), [20900, 25000]
C_{max} [pg/mL]	1630 [3480]**	2680 (23.2), [2280, 3150]
$AUC_{0\text{-}\infty}$ [pg·h/mL]	57600 [69200]**	54500 (9.52), [51000, 58300]
t_z [h]	72.0 [72.0]**	72.0§ [72.0, 72.0]
t_{max} [h]	2.03 [1.00]**	1.24§ [1.50, 0.983]
$t_{1/2}$ [h]	35.7 [46.8]**	37.3 (2.81), [38.1, 36.6]

1）　中央値
2）　被験者#[redacted] 及び#[redacted] の個別値
3）　被験者#[redacted] の個別値：当該被験者は，第 2 期に loperamide を服用したため記述統計量の算出から除外した
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303_Table 11.2.2.2: 2

c)　相対バイオアベイラビリティ

治験中止までに被験薬の投与を受けたのは 2 名のみであり，さらに第 2 期の併用時に有効データが得られたのは 1 名のみ（被験者#[redacted]）であったことから，統計学的評価は実施しなかった。

(3) 安全性

登録された 2 名（被験者#[redacted] 及び#[redacted]）は，治験実施計画書どおり，Microgynon®錠 1 錠を 2 回投与され，ニンテダニブ 200 mg を 1 日 2 回 7 日間以上投与された。

a)　有害事象

有害事象の概要を表 2.1: 4 に，有害事象の基本語別一覧を表 2.1: 5 に示した。

2 名のうち 1 名（被験者#[redacted]）には，有害事象は発現しなかった。もう 1 名（被験者#[redacted]）には有害事象が発現し，その内訳は，四肢痛（治験薬と関連あり［治験担当医師による判断］），下痢（治験薬と関連あり）及び肝酵素上昇（治験薬と関連なし）であった。肝酵素上昇は，注目すべき有害事象（AESI）に該当したが，治験薬と関連なしと治験担当医師により判断され，薬物性肝障害ではなかった。

死亡，重篤な有害事象，他の重要な有害事象（治験薬の減量又は投与中止に至った重篤及び非重篤な有害事象）は，本治験中に認められなかった。治験終了後に 1 名（被験者#[redacted]）が死

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

亡した。当該被験者は，2016 年 8 月 12 日に EOT（治験薬投与終了）Visit を実施，その後，2016 年 11 月にニンテダニブの投与を中止し，2016 年 12 月 7 日に死亡した。

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

表 2.1: 4　有害事象の概要（Treated set）

	MIC N (%)	Loading NIN N (%)	NIN+MIC N (%)	NIN N (%)	Total NIN N (%)	Total on-trt N (%)
Number of Patients	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)	2 (100.0)
Patients with any AE	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)
Investigator-defined drug-related AEs	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
AEs leading to discontinuation of trial drug	0	0	0	0	0	0
On−treatment AEs of special interest	0	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)
SAEs	0	0	0	0	0	0
Patients with AEs by worst CTCAE grade						
Grade 1	1 (50.0)	0	0	0	0	0
Grade 2	0	1 (50.0)	0	0	0	0
Grade 3	0	0	1 (50.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0	0	0

AE：有害事象，CTCAE：有害事象共通用語規準，Loading NIN：併用前のニンテダニブ単独投与，MIC：Microgynon®単独投与，NIN：併用後のニンテダニブ単独投与，NIN+MIC：ニンテダニブと Microgynon®との併用投与，SAE：重篤な有害事象，Total NIN：ニンテダニブ投与全体，Total on-trt：治験薬投与全体
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303_Table 12.1.1: 1

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

表 2.1: 5　有害事象の基本語別一覧

Patient #	Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Treatment at onset	CTCAE Grade	Related to study drug	Serious
[redacted]					
	Pain in extremity（四肢痛）	Follow-up Microgynon®	1	Yes	No
	Diarrhoea（下痢）	Nintedanib loading	2	Yes	No
	Hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）	Nintedanib + Microgynon®	3	No	No

MedDRA/J version 20.1
CTCAE：有害事象共通用語規準，MedDRA：国際医薬用語集
引用元：CTD 5.3.3.4-02_1199.238 試験_c21708303_Table 12.1.2: 1

b)　臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び 12 誘導心電図

有害事象のうち肝酵素上昇は，治験実施計画書に規定した注目すべき有害事象（AESI）に該当した。

被験者#[redacted] は，ニンテダニブの 7 日間反復投与後に肝酵素の上昇（ALT : 6.59 μkat/L，AST : 3.37 μkat/L）を示した。総ビリルビン値（7.6 μmol/L）は基準範囲内であった。この肝酵素の上昇は，その後のニンテダニブによる治療下で正常化した。さらに，当該被験者にはウイルス性肝炎の既往歴があった。これらの事実に基づいて，当該被験者に発現した AESI（肝酵素上昇）は，治験薬と関連なしと判断され，薬物性肝障害ではなかった。

その他の臨床検査値に臨床的に意義のある異常は認められず，また，バイタルサインにも臨床的に意義のある変化は認められなかった。

(4) まとめ

本治験では患者登録が目標症例数に到達しなかったため治験中止となり，治験薬を 24 名まで投与する計画に対し，実際に投与されたのは 2 名のみであった。本治験で得られた有効データ数は限られていたため，薬物動態に関する結論は得られなかった。本治験中に安全性上の問題は認められなかった。

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

3. 有効性及び安全性試験

3.1 申請する適応症に関する比較対照試験 1199.214

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).［CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034］

1) 試験方法

試験方法の概略を表 3.1: 1 に示した。

表 3.1: 1　試験方法の概略

目的	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の患者を対象にニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	第 III 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較試験
対象	以下の選択基準を満たし，除外基準に抵触しない SSc-ILD 患者を対象とした。 選択基準 1) 治験及び治験に関連した手順を実施する前に，ICH-GCP ガイドライン及び各国の規制に基づいた文書による同意が得られた患者 2) 同意書への署名時点で年齢 18 歳以上の患者 3) 2013 年 米国リウマチ学会（ACR）／欧州リウマチ学会（EULAR）基準を満たす全身性強皮症（SSc）の患者 4) Visit 1 前 7 年以内に SSc 疾患を発症（最初の非レイノー症状により定義）した患者（グローバル CTP 改訂 2［2017 年 1 月］より，SSc 発症からの期間を 5 年から 7 年に延長） 5) SSc に伴う間質性肺疾患のパターンが Visit 1 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）により確認された患者。肺の線維化の割合が，中央判定により評価した HRCT において 10%以上の患者（グローバル CTP 改訂 1［2016 年 3 月］より，HRCT 確認時期を Visit 2 から Visit 1 に変更） 6) Visit 2 での努力肺活量（FVC）が標準予測値の 40%以上である患者 7) 肺の一酸化炭素拡散能力（DLco）（ヘモグロビン値［Visit 1］で補正）が Visit 2 で正常予測値の 30～89%である患者 除外基準 <u>臨床検査値の基準（Visit 1）</u> 1) AST 又は ALT が基準値上限の 1.5 倍を超える患者 2) ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者 3) Cockcroft–Gault 式により算出した場合のクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満の患者 <u>肺機能</u> 4) Visit 2 で気道閉塞（気管支拡張薬投与前の努力肺活量 1 秒量［FEV_1］/FVC が 0.7 未満）を有する患者（グローバル CTP 改訂 2［2017 年 1 月］より Visit 1 から Visit 2 に変更） 5) 治験責任（分担）医師が臨床的に重大と判断した他の肺の異常を有する患者

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

対象（続き）	他の疾患 6) 以下のいずれかの定義に合致する重大な肺高血圧を有する患者 a. 重大な右心不全を示す，以前の臨床的証拠又は心エコー図上の証拠 b. 2 L/min/m^2 以下の心係数を示す右心カテーテル法の既往 c. エポプロステノール／トレプロスチニルを用いた非経口療法を必要とする肺高血圧 7) 以下のいずれかの心血管疾患を有する患者 a. Visit 1 前 6 カ月以内の，治療下でコントロールされていない重度の高血圧（160/100 mmHg 以上） b. Visit 1 前 6 カ月以内の心筋梗塞 c. Visit 1 前 6 カ月以内の不安定狭心症 8) Visit 2 における 4 カ所以上の手指潰瘍，入院を必要とする重度の指壊死の既往又は治験責任（分担）医師の判断による重度のその他の潰瘍を有する患者（グローバル CTP 改訂 1［2016 年 3 月］より，手指潰瘍のみからその他の潰瘍も除外対象とした） 9) 以下のいずれかの出血リスクを有する患者 a. 既知の出血しやすい遺伝的素因 b. 次の治療を必要とする患者 i. 線維素溶解，最大治療用量の抗凝固療法（ビタミン K 拮抗薬，直接トロンビン阻害薬，ヘパリン，ヒルジンなど） ii. 高用量の抗血小板療法 （注：予防的な低用量ヘパリン又は留置静脈内機器の維持のために必要時に行うヘパリンフラッシュ［エノキサパリン 4000 I.U. s.c./日など］，抗血小板療法の予防的使用［最大で 325 mg/日のアセチルサリチル酸，75 mg/日のクロピドグレル，又は同等の用量のほかの抗血小板療法など］は禁止しない。） c. Visit 1 前 12 カ月以内の出血性中枢神経系イベントの既往 d. Visit 1 前 3 カ月以内の以下のいずれか i. 喀血又は血尿 ii. 活動性の消化管出血又は消化管潰瘍 iii. 大きな外傷又は手術（治験責任［分担］医師の判断による） e. 凝固パラメータ：Visit 1 で国際標準化プロトロンビン比（INR）が基準値上限の 2 倍を超える，プロトロンビン時間（PT）及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）が基準値上限の 1.5 倍を超える延長 10) Visit 1 前 12 カ月以内の血栓イベント（脳卒中及び一過性脳虚血発作）の既往がある患者 11) 治験薬又はその成分（大豆レシチン）に対する既知の過敏症を有する患者 12) 検査処置の妨げになる可能性がある他の疾患又は病態（呼吸機能検査のために酸素補給の中断に耐えられないことなど），あるいは治験責任（分担）医師が治験の参加への妨げになるか，本治験参加時に患者を危険にさらすと考える他の疾患又は病態（SSc による重度の胃腸症状など；（グローバル CTP 改訂 1［2016 年 3 月］より追加））を示す患者 13) 治験責任（分担）医師が SSc 以外の疾患のために余命が 2.5 年未満であると評価した患者 14) 吸収不良の臨床的徴候を示すか，非経口栄養を必要とする患者 一般的な除外基準 15) 以前にニンテダニブ又はピルフェニドンを用いた治療を行った患者 16) スクリーニング来院（Visit 1）前 1 カ月間又は半減期の 6 倍の期間のいずれか長いほうの期間内に他の治験薬による治療を行った患者 17) 以下の薬物による治療を行った患者 a. Visit 2 前 2 週間以内の，10 mg/日を超える又はそれと同等の用量のプレドニゾン b. Visit 2 前 8 週間以内のアザチオプリン，ヒドロキシクロロキン，コルヒチン，D-ペニシラミン，スルファサラジン

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

対象（続き）	c. Visit 2 前 6 カ月以内の，シクロホスファミド，リツキシマブ，トシリズマブ，アバタセプト，レフルノミド，タクロリムス，トファシチニブのような新しい抗関節炎薬，シクロスポリン A，パラアミノ安息香酸カリウム 18) ミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム又はメトトレキサートを用いた不安定な基礎療法（両薬の併用療法は不可）を受けている患者。ただし，以下の患者は組入れ可とする。 a. Visit 2 前少なくとも 8 週間以内にミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム又はメトトレキサートを用いた治療を受けていない患者（グローバル CTP 改訂 2［2017 年 1 月］より追加），あるいは b. Visit 2 前の 6 カ月間にミコフェノール酸モフェチル／ナトリウム又はメトトレキサートを用いた安定した治療を受けており，ランダム化割付け後少なくとも 6 カ月間にわたり，この基礎治療を安定的に継続する患者 19) 造血幹細胞移植を受けたことがあるか，翌年中に計画している患者 20) 治験期間中に大手術を受ける計画がある患者 21) 妊娠又は授乳中の女性，又は治験中に妊娠する計画がある女性 22) バリア法 1 種類だけでなく，一貫して，正しく使用した場合に失敗率が年間 1%未満と低い，ICH M3（R2）に従った極めて有効な避妊法（バリア法：コンドーム又はパートナーの精管切除術，非バリア法：経口避妊薬，注射剤，子宮内避妊器具又はシステム）を，ニンテダニブの投与前 28 日間及び投与後 3 カ月間にわたり使用する意思がないか，使用できない，妊娠可能な女性（グローバル CTP 改訂 2［2017 年 1 月］より避妊法のリストから卵管結紮術を削除した［妊娠調節に有効であり，永続的な避妊措置ではないと考えられるため］） 23) アルコール又は薬物を乱用していると治験責任（分担）医師が判断した患者 24) 自己記入式質問票を補助なしで記入することを含め，治験の手順を理解できず，従うことができない患者 25) 基礎疾患として慢性肝疾患を有する患者（Child Pugh A，B 又は C の肝機能障害）（グローバル CTP 改訂 1［2016 年 3 月］より追加）） 26) 強皮症腎クリーゼの病歴がある患者（グローバル CTP 改訂 2［2017 年 1 月］より追加）
試験薬剤	被験薬：1 カプセル中にニンテダニブ 100 mg 又は 150 mg を含有するゼラチン製軟カプセル剤 対照薬（プラセボ）：ニンテダニブを含まず，被験薬と識別不能なゼラチン製軟カプセル剤
目標症例数	計画：ランダム化 520 名（ニンテダニブ群：260 名，プラセボ群：260 名） 結果：登録 819 名，ランダム化 580 名 投与群 / ランダム化 / 投与 / 主要評価解析対象 ニンテダニブ / 290 / 288 / 287 プラセボ / 290 / 288 / 288
投与方法 投与期間	患者はニンテダニブ群又はプラセボ群に 1：1 の比率でランダム化され，割り付けられた治験薬 1 カプセルを 1 日 2 回経口投与した。主要な有効性評価を 52 週時に行い，最後の患者の治験終了まで（最長 100 週間）治療を継続した。 用量は 150 mg 1 日 2 回（1 日に 300 mg）とするが，有害事象に対処するために，休薬又は 100 mg 1 日 2 回（1 日に 200 mg）への減量を可能とした。
観察項目 観察時期	主な観察・検査・スケジュールを表 3.1: 2 に示した。

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

評価項目 評価基準	有効性 主要評価項目：52 週間の FVC 年間減少率 重要な副次評価項目： ・ 52 週時における modified Rodnan Skin Score（mRSS）のベースラインからの変化量 ・ 52 週時における St George's Respiratory Questionnaire（SGRQ）総スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： ・ 52 週間の FVC % predicted（%FVC）の年間減少率 ・ 52 週時における FVC（mL）のベースラインからの変化量 ・ 52 週時における mRSS のベースラインからの相対変化率（%） ・ 死亡に至るまでの期間 ・ 52 週時における Combined Response Index in Systemic Sclerosis（CRISS，SSc の複合反応指数）指標スコア（グローバル CTP 改訂 2［2017 年 1 月］より追加） ・ 52 週時における DLco % predicted（%DLco）のベースラインからの変化量 ・ 52 週時における手指潰瘍総数（digital ulcer net burden）のベースラインからの変化量 ・ 52 週時における Health Assessment Questionnaire Disability Index（HAQ-DI）スコアのベースラインからの変化量 ・ 52 週時における 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 その他の有効性評価項目： ・ 52 週時における FVC のベースラインからの相対減少率及び%FVC のベースラインからの減少量が 5%又は 10%を超える患者の割合 ・ 52 週時における 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の割合 薬物動態 Visit 4 及び Visit 7 の薬物投与直前におけるニンテダニブ（BIBF1120）及びその 2 種類の主要代謝物（BIBF1202 及び BIBF1202 グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度（$C_{pre,ss}$）
解析方法	主要評価項目及び副次評価項目にはランダム係数回帰モデル（ランダムな傾き及び切片を持つモデル），その他すべての連続量の副次評価項目には混合モデル反復測定（MMRM）解析，死亡に至るまでの期間に関する解析には Cox 比例ハザードモデル及び Kaplan-Meier プロットを用いて解析した。
治験責任医師	[redacted] 他
治験実施施設	多施設共同試験，32 カ国 194 施設
治験実施期間	2015 年 11 月 30 日～2018 年 11 月 28 日

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

表 3.1: 2　　主な観察・検査・スケジュール

Visit		1	2	3	4	5	6	7	8	9	X[11)] (10, 11)	12/ EOT	FU[12)]
	スクリーニング		ランダム化治療期[*]										FU
Weeks			0	2	4	6	12	24	36	52	68 + 16 週ごと	100	EOT + 4 週
Days 許容日数	Visit 1 の前又は当日	Visit 2 の 4 日以上前	1	15 ± 3	29 ± 3	43 ± 3	85 ± 3	169 ± 7	253 ± 7	365 ± 7	± 7	701 ± 7	+28 +7
同意取得[1)]	X												
中央判定のための HRCT の提出[2)]	X												
有害事象, 併用療法		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
質問票（SGRQ, FACIT 呼吸困難, SHAQ, EQ-5D-5L, 患者の全般的印象による VAS）[3)]			X					X		X		X	
身体所見, バイタルサイン		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
mRSS の評価			X				X	X	X	X	X	X	
手指潰瘍の評価			X				X	X	X	X	X	X	
安全性に関する臨床検査（血液検査及び尿検査）		X[4)]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PK 用の検体[5)]					X			X					
自己抗体評価[6)]		(X)	X					X		X			
肺機能検査（FVC）[7)]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
DLco[7)]		X	X					X		X		X	
治験薬の投与終了[8)]												X	
生存情報の収集[9)]										X		X	
患者の治験参加終了[10)]													X

DLco：一酸化炭素拡散能力，　EOT：治験薬投与終了，FACIT：Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FU：追跡調査，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，mRSS：modified Rodnan Skin Score, PK：薬物動態，SGRQ：St George's Respiratory Questionnaire

脚注：

*用量変更（減量又は再増量）の場合，そのための来院が必要となる。

- 治験薬投与中止例についても，終了時来院（EOT 及び 4 週間後の FU の来院）を完了する。また，その後の来院も予定どおり実施することを患者に要請する。
- EOT の評価は Visit 12 に記載されている内容と同じである。EOT が 52 週時点であった場合，Visit 9 のフローチャートに従う。

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

1） Visit 1 の前，又は遅くとも Visit 1 の時点で，治験に関する手順を実施する前に同意書への署名が行われていることが必要である。同意書への署名日以降のすべての有害事象及び併用療法を記録しなければならない。スクリーニング期間（同意日から Visit 2）は 12 週間を超えてはならない。
2） 肺の線維症の程度に関する HRCT の判定（10%以上）。中央判定：撮影から 12 カ月未満の過去の HRCT を提出する。Visit 1 の時点で 12 カ月以内に撮影した HRCT がないが，その他のすべての選択基準を満たし，どの除外基準にも抵触していない場合，治験への参加を目的とした HRCT を実施することができる（ドイツの患者を除く）。
3） 患者報告アウトカムの質問票は，必ず来院時のほかの手順の前に静かな場所で患者自身が記入しなければならない。
4） スクリーニングが 6 週間を超える場合，Visit 1 の安全性に関する臨床検査を再実施しなければならない。
5） PK 用検体は, Visit 4 及び 7 の治験薬投与の直前に採取する。治験薬投与及び採血の日付と正確な時刻を eCRF に記録する。PK 用検体採取の 3 日前までの治験薬投与の時刻を記録するために，患者に PK カードを提供する（Visit 3 及び 6）。
6） 抗トポイソメラーゼ I 抗体（ATA）を Visit 2，7，9 で（過去のデータがない場合は Visit 1 でも）評価する。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体（anti-RNA Pol III）及び抗セントロメア抗体（ACA）は，Visit 2 でのみ評価する。
7） 肺機能検査：Visit 2 の基準時刻から± 90 分の範囲内の，各来院の同じ時刻。測定順序：1. FVC 及びその後の安静，2. DLco
8） 治験薬を永続的に中止する時点で治験薬の中止に関するデータを収集する。
9） 全患者の 52 週及び 100 週時点，又は患者の最終の来院が予定された時点（すなわち，EOT 又は Visit 9，10，11，12）のいずれか早い時点の生存情報を確認する。治験実施医療機関は，治験を中止した患者に対し，生存確認のために連絡する許可を得ておく。
10） 治験の完了：
- 治験の治療を計画どおりに完了した患者では，FU 来院の終了時
- 患者がその後の来院を当初の予定どおりに行うことを拒んだ場合は，早期中止後（EOT 及び FU 来院）
- 治験薬を早期に中止したが，その後の来院を予定どおり実施した患者では，Visit 12 の終了時又は治験の全面的終了時

11） 必要な限り，同じ訪問計画を繰り返す。Visit X は Visit 10 及び Visit 11 を表す。
12） FU 来院は，最後の治験薬の投与（EOT）の 28 日後（+7 日の許容期間）に予定する。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 9.5.1: 1

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

2)　試験結果

(1)　治験対象

a)　患者の内訳

患者の内訳を表 3.1: 3 に示した。

登録された 819 名のうち，580 名がニンテダニブ群又はプラセボ群に 1：1 の比率でランダム化された。ランダム化に至らなかった主な理由は，選択基準／除外基準への抵触であった（819 名中 196 名，23.9%）。また，ランダム化された 580 名のうち，選択基準／除外基準に抵触していたが誤ってランダム化された 3 名及び同意を撤回した 1 名の計 4 名を除く 576 名に治験薬が投与された（ニンテダニブ群：288 名，プラセボ群：288 名）。

治験薬を投与された患者のうち，52 週時までに治験薬の投与を中止した患者の割合は，全体の 15.1%（87 名）で，プラセボ群 10.8%（31 名）に比べてニンテダニブ群 19.4%（56 名）のほうが高かった。52 週時までの主な投与中止理由は「その他の有害事象（原疾患の悪化及び合併症の悪化を除いた有害事象）」であった（ニンテダニブ群：10.8%，プラセボ群：5.6%）。治験薬を投与された患者の 93.6%（539 名）が 52 週時までの来院を完了した（ニンテダニブ群：264 名 91.7%，プラセボ群：275 名 95.5%）。

治験期間全体においても，治験薬の投与を中止した患者の割合は，プラセボ群（16.0%）に比べてニンテダニブ群（25.7%）のほうが高かった。主な投与中止理由は「その他の有害事象」であった（ニンテダニブ群：14.2%，プラセボ群：8.7%）。計画された観察期間を完了した患者は全体で 85.2%（491 名）であった（ニンテダニブ群：83.0%，プラセボ群：87.5%）。

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

表 3.1: 3　患者の内訳－Screened set

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Screened					819	
Randomised	290		290		580	
Treated	288	100.0	288	100.0	576	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[1)]	257	89.2	232	80.6	489	84.9
Prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks	31	10.8	56	19.4	87	15.1
Adverse event	21	7.3	40	13.9	61	10.6
Worsening of disease under study	4	1.4	8	2.8	12	2.1
Worsening of other pre-existing disease	1	0.3	1	0.3	2	0.3
Other adverse event	16	5.6	31	10.8	47	8.2
Non-compliant with protocol	1	0.3	1	0.3	2	0.3
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Patient refused to continue taking trial medication	7	2.4	9	3.1	16	2.8
Other	2	0.7	6	2.1	8	1.4
Completed visits up to 52 weeks[2)]	275	95.5	264	91.7	539	93.6
Did not complete visits up to 52 weeks	13	4.5	24	8.3	37	6.4
Vital status at 52 weeks[3)]						
Alive	9	3.1	15	5.2	24	4.2
Dead[4)]	4	1.4	8	2.8	12	2.1
Lost to follow-up	0	0.0	1	0.3	1	0.2

1)　CRF の治験薬投与終了ページ及び 52 週時来院の許容期間に基づく。
2)　52 週時来院の許容期間内又は／及び許容期間後に来院した場合, 52 週間の観察期間を完了したとみなした。
3)　52 週時の生存状況。同一患者で 52 週時までに複数の生存状況ページが作成されている場合には，そのうち最後の生存状況のみを示す。52 週目以降に生存が報告された場合，52 週時の生存状況は生存としてカウントした。
4)　生存状況ページに報告された死亡のみを示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 10.1: 2

b)　治験実施計画書からの逸脱

52 週時までに，治験実施計画書からの重要な逸脱が，治験薬を投与された患者の 18.9%（109 名）に認められ, その割合は両群で同程度であった（ニンテダニブ群 : 20.1%, プラセボ群 : 17.7%）。患者全体で最もよくみられた重要な逸脱は，治験薬及びランダム化に関連する逸脱（9.5%）であり，次いで除外基準への抵触（8.2%）であった。

c)　解析対象集団

有効性及び安全性の解析は，投与群にランダムに割り付けられ，治験薬を少なくとも 1 回投与された患者集団（Treated set，以下 TS）を対象とした。TS には 576 名（ニンテダニブ群 : 288 名，プラセボ群 : 288 名）が含まれた。薬物動態解析は，TS のうち少なくとも 1 回の薬物動態評価用

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

検体を収集した患者集団を対象とし，565 名（ニンテダニブ群：279 名，プラセボ群：286 名）が含まれた。

d)　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性を表 3.1: 4 に示した。

人口統計学的特性は両群で同様であった。患者の大半（75.2%）が女性であった。人種では白人（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。アジア人の割合は，プラセボ群（28.1%）に比べてニンテダニブ群（21.5%）で低かった。平均年齢（SD）は 54.0（12.2）歳であった。

ベースラインの疾患特性も両群で同様であった。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の平均値（SD）は，3.49（1.70）年であり，発症から 1 年超 5 年以下の患者が約 3/4 を占めた（ニンテダニブ群：76.4%，プラセボ群：71.5%）。SSc の病型別では，びまん皮膚硬化型が 51.9%，限局皮膚硬化型が 48.1%であった。また，患者全体の 60.8%が ATA 陽性であった。中央判定された HRCT での肺線維化の割合の平均値（SD）は，36.0（21.3）%であった。

ベースラインの FVC の平均値（SD）は，ニンテダニブ群で 2458.5（735.9） mL，プラセボ群で 2541.0（815.5） mL であり，ニンテダニブ群のほうが低かったが，中央値（ニンテダニブ群：2361.0 mL，プラセボ群：2402.0 mL）の差は小さかった。ベースラインの%FVC の平均値（SD）は，ニンテダニブ群で 72.4（16.8）%，プラセボ群で 72.7（16.6）%であり，両群で同程度であった。その他の有効性評価に関するベースライン値は両群で同様であった。

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

表 3.1: 4 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	288	100.0	288	100.0	576	100.0
Demographic data						
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/African American	16	5.6	20	6.9	36	6.3
Amer. Indian/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
Ethnicity[2)] (N, %)						
Not Hispanic/Latino	270	93.8	266	92.4	536	93.1
Hispanic/Latino	18	6.3	22	7.6	40	6.9
Age [years] (mean, SD)	53.4	12.6	54.6	11.8	54.0	12.2
Age in categories [years] (N, %)						
<30	12	4.2	8	2.8	20	3.5
30 to <45	54	18.8	48	16.7	102	17.7
45 to <60	122	42.4	118	41.0	240	41.7
60 to <75	91	31.6	112	38.9	203	35.2
≥75	9	3.1	2	0.7	11	1.9
Weight [kg] (mean, SD)	70.02	16.38	69.39	15.44	69.71	15.90
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	25.79	5.14	25.94	4.82	25.87	4.98

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

表 3.1: 4　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性－TS（続き）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Trial indication characteristics						
Time since first onset of non-Raynaud symptom[3)] [years] (mean, SD)	3.50	1.78	3.48	1.62	3.49	1.70
Time since first onset of non-Raynaud symptom in categories[3)] [years] (N, %)						
≤1	23	8.0	17	5.9	40	6.9
>1 to 3	104	36.1	101	35.1	205	35.6
>3 to 5	102	35.4	119	41.3	221	38.4
>5 to 7	55	19.1	50	17.4	105	18.2
>7	4	1.4	1	0.3	5	0.9
Time since first diagnosis of SSc-ILD [years] (mean, SD)	2.58	1.77	2.67	1.71	2.63	1.74
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
Autoantibody status[4)] (N, %)						
Anti-topoisomerase antibodies						
Positive	177	61.5	173	60.1	350	60.8
Negative	111	38.5	115	39.9	226	39.2
Anti-RNA polymerase III antibodies						
Positive	26	9.0	23	8.0	49	8.5
Negative	111	38.5	102	35.4	213	37.0
Anti-centromere antibodies						
Positive	23	8.0	18	6.3	41	7.1
Negative	215	74.7	222	77.1	437	75.9
Extent of fibrotic disease in the lung on HRCT [%] (mean, SD)	35.2	20.7	36.8	21.8	36.0	21.3
Baseline efficacy data						
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
DLco % predicted[5)] (mean, SD)	53.22 (N=284)	15.06	52.85 (N=285)	15.08	53.03 (N=569)	15.06
mRSS score (mean, SD)	10.9 (N=286)	8.8	11.3	9.2	11.1 (N=574)	9.0
SGRQ total score (mean, SD)	39.40 (N=283)	20.94	40.74 (N=282)	20.16	40.07 (N=565)	20.55
HAQ-DI score (mean, SD)	0.55 (N=281)	0.58	0.65 (N=283)	0.70	0.60 (N=564)	0.65
FACIT dyspnoea score (mean, SD)	45.67 (N=285)	9.90	47.01 (N=283)	9.64	46.34 (N=568)	9.79

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)　ヒスパニック又はラテン系アメリカ人はスペイン系の患者も含む。
3)　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。
4)　CRF の SSc 関連病歴ページ上で収集した自己抗体ステータス。層別化因子の ATA データは全患者で収集されたが，抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体及び抗セントロメア抗体の病歴データの収集は完全ではない。
5)　ヘモグロビン値で補正した値。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 10.4.1: 1，10.4.2: 1，10.4.3: 1

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

(2) 有効性

a)　主要評価項目：52 週間の FVC 年間減少率

52 週間の FVC 年間減少率を表 3.1: 5 に，FVC のベースラインからの平均変化量の推移を図 3.1: 1 に示した。

52 週間の FVC の調整年間減少率は，プラセボ群（−93.3 mL/年）に比べてニンテダニブ群（−52.4 mL/年）のほうが小さかった。調整群間差は 40.95 mL/年（95%CI：2.88～79.01）で，統計学的に有意差が認められ（p=0.0350），ニンテダニブが FVC の減少をプラセボに比べて 43.8%抑制することが示された。FVC の減少量は 52 週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，経時推移図上の群間の乖離は，投与後 12 週目の早期からみられ，52 週時まで継時的に大きくなった。感度分析も同様の結果であり，主解析の結果の頑健性が確認された。

サブグループ解析の結果，ニンテダニブの治療効果に全体集団との違いがある部分集団は特定されなかった。

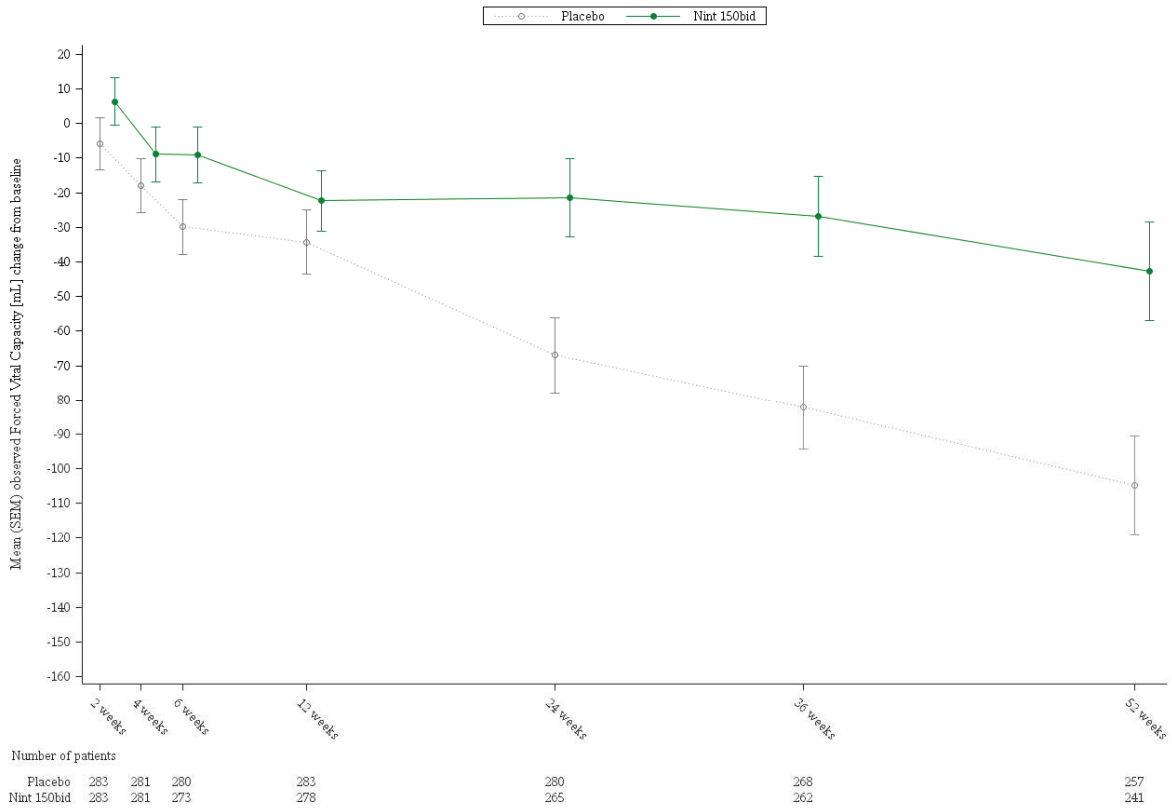
表 3.1: 5　　52 週間の FVC 年間減少率（mL/年）－TS

		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，年齢，身長，さらに投与群×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は，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 11.1.1: 1

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 11.1.1: 1

図 3.1: 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 52 週間の推移－TS

b)　重要な副次評価項目

i)　52 週時における mRSS のベースラインからの変化量

52 週時における mRSS のベースラインからの調整平均変化量を表 3.1: 6 に示した。

52 週時における 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−2.17，プラセボ群で−1.96 であり，調整群間差は−0.21（95%CI：−0.94～0.53，p=0.5785）であった。

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

表 3.1: 6　52 週時における mRSS のベースラインからの変化量－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，ベースライン値×来院の交互作用を含めた混合モデル反復測定に基づく。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 11.1.2.1: 1

ii)　52 週時における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量

52 週時における SGRQ 総スコアのベースラインからの調整平均変化量を表 3.1: 7 に示した。

52 週時における 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 0.81，プラセボ群で−0.88 であり，調整群間差は 1.69（95%CI : −0.73～4.12，p=0.1711）であった。

表 3.1: 7　52 週時における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量－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，ベースライン値×来院の交互作用を含めた混合モデル反復測定に基づく。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 11.1.2.2: 1

c)　副次評価項目

i)　52 週間の%FVC の年間減少率

52 週間の%FVC の調整年間減少率を表 3.1: 8 に示した。

52 週間の%FVC の調整年間減少率は, プラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが小さかった。調整群間差は 1.15%/年（95%CI : 0.09～2.21，p=0.0331）であり，FVC の年間減少率の主解析の結果と一致していた。

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

表 3.1: 8　52 週間の%FVC の年間減少率（%/年）－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	-2.6	0.4	-3.3	-1.8					
Nintedanib 150 mg bid	287	-1.4	0.4	-2.2	-0.7	1.15	0.54	0.09	2.21	0.0331

1)　カテゴリカル変数の固定効果として，投与群，ATA の状態，連続変数の固定効果として，時間，ベースライン時の%FVC，さらに投与群×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は，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 11.1.2.3: 1

ii)　52 週時における FVC のベースラインからの変化量

52 週時における FVC のベースラインからの調整平均変化量を表 3.1: 9 に示した。

52 週時における FVC のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群はプラセボ群の約半分であり，52 週間の FVC 年間減少率の調整群間差と同程度であった。

表 3.1: 9　52 週時における FVC のベースラインからの変化量（mL）－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	288	2541.0	815.5	-101.03	13.62	-127.80	-74.27					
Nintedanib 150 mg bid	288	2458.5	735.9	-54.63	13.94	-82.01	-27.24	46.41	19.51	8.09	84.73	0.0177

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，ベースライン値×来院の交互作用を含めた混合モデル反復測定に基づく。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）。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 11.1.2.4: 1

iii)　52 週時における mRSS のベースラインからの相対変化率

52 週時における mRSS のベースラインからの調整平均相対変化率は，ニンテダニブ群で−10.20%，プラセボ群で−3.92%であり，調整群間差は−6.28%（95%CI：−22.77～10.21，p=0.4547）であった。

iv)　死亡に至るまでの期間

治験期間全体で死亡に至った患者数は少なく，その割合は，ニンテダニブ群 3.5%（10 名）とプラセボ群 3.1%（9 名）で同程度であった。死亡に至るまでの期間のプラセボ群に対するニンテダニブ群のハザード比は 1.16（95%CI：0.47～2.84，p=0.7535）であった。

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

v)　52 週時における CRISS 指標スコア

52 週時における CRISS 指標に基づく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%）で同程度であり，プラセボ群に対するニンテダニブ群のオッズ比は 1.03（95%CI：0.57～1.88，p=0.9115）であった。

vi)　52 週時における%DLco のベースラインからの変化量

52 週時における%DLco 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（-3.21%）とプラセボ群（-2.77%）で同程度であり，意義のある群間差は認められなかった。

vii)　52 週時における手指潰瘍総数（digital ulcer net burden）のベースラインからの変化量

52 週時における手指潰瘍総数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 0.03, プラセボ群で 0.06 であり，調整群間差は−0.03（95%CI：−0.16～0.09，p=0.5914）であった。

viii) 52 週時における HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量

52 週時における HAQ-DI 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 0.054，プラセボ群で 0.022 であり，調整群間差は 0.032（95%CI：−0.035～0.099，p=0.3447）であった。

ix)　52 週時における FACIT 呼吸困難スコアのベースラインからの変化量

52 週時における 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は, ニンテダニブ群で 0.99，プラセボ群で 0.34 であり，調整群間差は 0.64（95%CI：−0.51～1.79，p=0.2727）であった。

d)　その他の有効性評価項目

i)　52 週時における FVC のベースラインからの相対減少率及び%FVC のベースラインからの減少量が 5%又は 10%を超える患者の割合

事前に計画された解析（52 週時の FVC が欠測している患者をノンレスポンダーに分類する方法）に加え，52 週時の FVC の欠測値に対して，36 週時までに得られた最悪値で補完する方法で事後解析を実施した。

事前に計画された解析では，52 週時における FVC のベースラインからの相対減少率が 5%を超える患者の割合は，プラセボ群（48.3%）に比べてニンテダニブ群（40.6%）で数値的に低く，オッズ比は 0.73（95%CI：0.53～1.02，p=0.0663）であった。また，52 週時における FVC のベースラインからの相対減少率が 10%を超える患者の割合は，ニンテダニブ群で 27.8%，プラセボ群で 26.4%であり，両群で同程度であった。オッズ比は 1.07（95%CI：0.74～1.55，p=0.7036）であった。%FVC では, ベースラインからの減少量が 5%を超える患者の割合はニンテダニブ群で 31.9%, プラセボ群で 35.4%であり, オッズ比は 0.86（95%CI：0.61～1.21, p=0.3856）であった。また, %FVC

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

のベースラインからの減少量が 10%を超える患者の割合は，ニンテダニブ群で 21.2%，プラセボ群で 18.1%であり，オッズ比は 1.22（95%CI：0.81～1.84，p=0.3483）であった。

事後解析では，52 週時における FVC（mL）のベースラインからの相対減少率が 5%を超える患者の割合は，プラセボ群（43.4%）に比べてニンテダニブ群（33.1%）で低かった（オッズ比：0.65［95%CI：0.46～0.91］）が，10%を超える患者の割合は，ニンテダニブ群（16.7%）とプラセボ群（18.1%）で同程度であった（オッズ比：0.91［95%CI：0.59～1.41］）。%FVC に関しても同様の傾向がみられた。

ii)　52 週時における 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の割合

52 週時における 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の割合は，ニンテダニブ群で 19.4%（95%CI : 15.29～24.41），プラセボ群で 17.7%（95%CI : 13.73～22.53）であり，両群で同程度であった。

(3) 薬物動態

ニンテダニブ 100 mg 又は 150 mg を 1 日 2 回反復投与したときの Visit 4（Week 4）及び Visit 7（Week 24）のニンテダニブ投与直前における血漿中ニンテダニブ，BIBF1202 及び BIBF1202 グルクロン酸抱合体濃度の記述統計量を表 3.1: 10 に示した。

血漿中ニンテダニブ，BIBF1202 及び BIBF1202 グルクロン酸抱合体濃度の個体間変動は大きかった。

血漿中ニンテダニブ濃度に対する内因性因子の影響を検討した結果，以下の部分集団では血漿中ニンテダニブ濃度が高かった。

- アジア人（0.0755 ng/mL/mg）：白人（0.0510 ng/mL/mg）の約 1.48 倍
- 体重 65 kg 以下（0.0645 ng/mL/mg）：65 kg 超（0.0501 ng/mL/mg）の約 1.29 倍
- 年齢 65 歳以上（0.0635 ng/mL/mg）：65 歳未満（0.0534 ng/mL/mg）の約 1.19 倍

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

表 3.1: 10　Visit 4（Week 4）及び Visit 7（Week 24）におけるニンテダニブ及びその代謝物の血漿中濃度の記述統計量

Nintedanib Dose	Visit 4			Visit 7		
	N	gMean (ng/mL)	gCV (%)	N	gMean (ng/mL)	gCV (%)
			Nintedanib			
150 mg bid	234	8.48	72.1	171	7.62	67.5
100 mg bid	3	12.0	80.7	39	6.27	69.6
			BIBF 1202			
150 mg bid	234	9.77	90.0	169	8.52	82.4
100 mg bid	3	10.2	57.1	38	7.12	68.5
			BIBF 1202 glucuronide			
150 mg bid	234	174	114	172	159	118
100 mg bid	3	139	174	39	130	95.9

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 11.2.1: 1

(4) 安全性

a)　曝露状況

52 週時までの治験薬の曝露状況を表 3.1: 11 に示した。

52 週時までの治験薬投与期間の平均（SD）は，ニンテダニブ群で 10.52（3.43）カ月，プラセボ群で 11.35（2.39）カ月であった。大半の患者（ニンテダニブ群：85.8%，プラセボ群：93.4%）の投与期間は 6 カ月を超えていた。

52 週時までに用量減量が行われた患者の割合は，プラセボ群（4.5%）に比べてニンテダニブ群（40.6%）のほうが高かった。用量減量の主な理由は，治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり（用量減量した患者に占める割合は，ニンテダニブ群で 96.9%，プラセボ群で 100.0%），特に下痢による用量減量の割合が高かった（ニンテダニブ群：59.2%，プラセボ群：30.8%）。

また，52 週時までに 7 日間を超えて治験薬の投与を中断した患者の割合は，ニンテダニブ群で 37.8%，プラセボ群で 11.5%であった。主な中断理由は，治験薬との因果関係が否定できない有害事象であり（中断した患者に占める割合は，ニンテダニブ群で 78.6%，プラセボ群で 69.4%），特に下痢による中断の割合が高かった（ニンテダニブ群：41.2%，プラセボ群：19.4%）。

治験期間全体での治験薬投与期間の平均（SD）は，ニンテダニブ群で 14.51（6.67）カ月，プラセボ群で 15.70（5.67）カ月であった。これは，ニンテダニブ群で 349.0 患者・年，プラセボ群で 377.5 患者・年に相当した。約 2/3 の患者（ニンテダニブ群：60.4%，プラセボ群：67.4%）の投与期間は 12 カ月以上であった。

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

表 3.1: 11　　曝露状況（52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	288	100.0	288	100.0
Duration of exposure[1)] [months]				
Mean	11.35		10.52	
SD	2.39		3.43	
Minimum	0.4		0.0	
Median	12.21		12.21	
Maximum	12.2		12.2	
Duration of exposure[1)], categories [months] (N, %)				
≤3	10	3.5	25	8.7
>3 to 6	9	3.1	16	5.6
>6 to 12	75	26.0	73	25.3
>12 to 14	194	67.4	174	60.4
Total exposure [patient years]	273.0		253.0	
Dose intensity[2)] [%] (mean, SD)	98.37	7.55	90.34	13.06

1)　下記のとおり定義した。
(a) 治験薬の投与を 52 週時までに中止した患者：治験薬の初回投与日から最終投与日まで
(b) 治験薬の投与を中止しなかった患者：治験薬の初回投与日から 52 週時（初回投与日から 372 日後）まで
2)　減量及び投与中断を考慮した実投与量の合計を 52 週時までの投与予定量で除した値と定義した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 10.5: 1

b)　有害事象（52 週間）

52 週時までの有害事象の要約を表 3.1: 12 に，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を表 3.1: 13 に示した。

また，すべての有害事象を治験薬との因果関係の有無別に［CTD 2.7.6_付録 1］に示した。

両群ともに，52 週時までにほとんどの患者で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）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群の約 2 倍であったが，死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった。

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」（88.2%，56.9%）であり，基本語では下痢（75.7%，31.6%），悪心（31.6%，13.5%）及び嘔吐（24.7%，10.4%）であった。また，体重減少（11.8%，4.2%），食欲減退（9.4%，4.2%）及び肝機能検査異常（ALT 増加［7.3%，1.0%］，GGT 増加［5.9%，1.4%］，AST 増加［5.2%，0.3%］）も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。

有害事象を器官別に集約した場合，「胃腸系及び代謝系の有害事象」のほとんどは発現割合がニンテダニブ群でプラセボ群の 2 倍超であった。プラセボ群で SMQ に基づく消化管穿孔（基本語は肛門膿瘍，注目すべき有害事象として事前に規定した消化管穿孔には該当せず）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は，ほとんどが軽度（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%）であり，約 90%の患者は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。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。ニンテダニブ群で下痢が報告さ

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

れた患者の約 2/3（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。特記すべき有害事象（下痢，悪心，嘔吐，脱水，体重減少，及び食欲減退）のいずれかを併発した患者の割合は，プラセボ群よりもニンテダニブ群のほうが高かった。下痢，悪心及び嘔吐は発現割合が高く，これらを併発する患者の割合も高かった（下痢と悪心［19.8%, 5.2%］, 悪心と嘔吐［13.2%, 3.8%］，下痢と嘔吐［12.8%，6.3%］）。下痢と脱水を併発した患者はニンテダニブ群の 1 名であり，下痢を発現した場合に脱水に至るのはまれであることが示された。両群ともに体重減少が報告された患者の割合（11.8%，4.5%）と，下痢と体重減少を併発した患者の割合（9.7%，1.7%）は同程度であった。また，食欲減退が報告された患者の割合（9.4%，4.2%）と，下痢と食欲減退を併発した患者の割合（8.3%，2.1%）も同程度であり，体重減少及び食欲減退の多くは，下痢に伴って発現することが示唆された。器官別に集約した「肝胆道系及び肝機能検査の有害事象」は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で発現割合が高く，薬物性肝障害が各群 1 名に発現した。肝酵素上昇（safety topic）として報告された有害事象の発現割合は，プラセボ群（3.1%）に比べてニンテダニブ群（13.2%）で高かったが，いずれも非重篤であり，高ビリルビン血症は両群ともに報告されなかった。器官別に集約した「心血管系の有害事象」は，両群で同程度の発現割合であったが，高血圧（SMQ）はプラセボ群（1.7%）に比べてニンテダニブ群（4.9%）で高かった。器官別に集約した「血液系の有害事象」では，出血に関する有害事象の発現割合がプラセボ群（8.3%）に比べてニンテダニブ群（11.1%）で高かった。出血に関する有害事象で多くみられたのは，呼吸器系及び胃腸系の出血で，基本語では鼻出血（2.8%，3.8%）及び直腸の出血（基本語の直腸出血［1.7%，0%］及び血便排泄［0.7%，0.3%］）であった。

有害事象により永続的な減量に至った患者の割合は，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。器官別大分類においてニンテダニブ群で減量に至った主な有害事象は「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。

有害事象により治験薬の投与を中止した患者の割合は，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。器官別大分類においてニンテダニブ群で投与中止に至った主な有害事象は「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。

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（82.6%）でプラセボ群（43.4%）のほぼ 2 倍であった。器官別大分類において治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象は「胃腸障害」（78.5%，29.9%）で，最も発現割合が高かった基本語は下痢（68.4%，19.8%）であった。

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

表 3.1: 12　有害事象の要約（52 週間）－TS

Category of AE	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Any AE	276	95.8	283	98.3
Severe AEs	36	12.5	52	18.1
Investigator defined drug-related AEs	125	43.4	238	82.6
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	25	8.7	46	16.0
AEs of special interest[2)]	1	0.3	6	2.1
SAEs[3)]	62	21.5	69	24.0
Leading to death	4	1.4	5	1.7
Life-threatening	3	1.0	1	0.3
Persistent or significant disability/incapacity	3	1.0	0	0.0
Requiring or prolonging hospitalisation	42	14.6	53	18.4
Congenital anomaly or birth defect	0	0.0	0	0.0
Other medically important serious event	21	7.3	29	10.1
Other significant AEs (ICH E3)	17	5.9	117	40.6

1)　治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
2)　注目すべき有害事象とは，消化管穿孔及び肝障害と関連した有害事象を指す。
3)　患者 1 名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 12.1.1: 1

表 3.1: 13　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（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

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

表 3.1: 13　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（52 週間）－TS（続き）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
System organ class/ Preferred term	N	%	N	%
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
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 12.1.2.1: 1

c)　死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象

i)　死亡

治験期間全体における死亡に至った有害事象を表 3.1: 14 に示した。

死亡に至った有害事象が発現した患者は，ニンテダニブ群で 6 名（2.1%），プラセボ群で 5 名（1.7%）であり，このうち 52 週時までに死亡した患者は，ニンテダニブ群で 5 名（1.7%），プラセボ群で 4 名（1.4%）であった。また，治験薬の投与期間後（すなわち，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が各群 4 名にみられた。

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

表 3.1: 14　　死亡に至った有害事象（治験期間全体）－TS

Patient No.	Age [years] / gender	System organ class/ Preferred term	Actual treatment at onset	Start day[1)]	Drug-related	Adjudicated cause of death
Placebo						
#	6 / F	Cardiac disorders（心臓障害） / Cardiac arrest（心停止）	REP 2	392	No	CV death / sudden cardiac death
#	6 / F	Cardiac disorders（心臓障害） / Acute myocardial infarction（急性心筋梗塞）	REP 1	163	No	CV death / sudden death due to acute MI
#	7 / M	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） / Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	Placebo 150 mg	300	No	Respiratory death / underlying ILD
#	6 / M	Infections and infestations（感染症および寄生虫症） / Pneumonia（肺炎）	REP 1	459	No	Respiratory death / underlying ILD
#	6 / M	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） / Dyspnoea（呼吸困難）	Placebo 150 mg	121	No	CV death / sudden cardiac death
Nintedanib 150 mg bid						
#	4 / M	Neoplasms benign, malignant and unspecified（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） / Lung adenocarcinoma（肺腺癌）	REP 1	164	No	Non-CV / Non-respiratory death
#	3 / F	Blood and lymphatic system disorders（血液およびリンパ系障害） / Thrombotic microangiopathy（血栓性微小血管症）	REP 1	119	No	CV death / ischaemic stroke
		Renal and urinary disorders（腎および尿路障害） / Scleroderma renal crisis（強皮症腎クリーゼ）	REP 1	119	No	
#	3 / F	Neoplasms benign, malignant and unspecified（良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）） / Mesothelioma malignant（悪性中皮腫）	REP 2	715	No	Non-CV / Non-respiratory death
#	3 / F	Cardiac disorders（心臓障害） / Arrhythmia（不整脈）	REP 1	102	No	CV death / sudden cardiac death
#	6 / M	Infections and infestations（感染症および寄生虫症） / Pneumonia（肺炎）	Nintedanib 150 mg	22	No	Respiratory death / pneumonia
#	7 / M	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害） / Acute lung injury（急性肺損傷）	Nintedanib 100 mg	211	Yes	Respiratory death / pneumonia

MedDRA version used for reporting: 21.1
1)　有害事象発現日は，治験薬の初回投与日を 1 日目として起算した。
REP1：治験薬の最終投与日から 7 日間の間に発現　REP2：治験薬の最終投与日から 28 日間の間に発現
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 12.2.1: 1

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

ii)　重篤な有害事象（52 週間）

52 週間投与においていずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた重篤な有害事象を表 3.1:15 に示した。

52 週時までに重篤な有害事象が発現した患者の割合は，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）。器官別大分類において主な重篤な有害事象は，「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%を超える患者にみられた重篤な有害事象の発現割合は，間質性肺疾患（2.4%，1.7%）及び肺炎（2.8%，0.3%）についてプラセボ群に比べてニンテダニブ群のほうが多く報告されたが，その他は両群で同程度であった。

重篤な有害事象を器官別に集約した場合，「胃腸系の重篤な有害事象」は両群ともにほとんどみられず，「代謝系の重篤な有害事象」は発現しなかった。「胃腸系の重篤な有害事象」のうち，ニンテダニブ群の 1 名で報告された下痢は治験薬との因果関係が否定されなかった。「肝胆道系の重篤な有害事象」として，薬物性肝障害が各群 1 名に発現したが，ニンテダニブ群 1 名の重症度は重度ではなく，2 名とも治験薬の投与中止後に回復した。重篤な肝細胞損傷がニンテダニブ群 1 名で報告されたが，用量の減量により回復した。また，重篤な肝障害がニンテダニブ群 1 名で報告され，ALT 値は基準値上限の 10 倍超であったが，加療せずにニンテダニブの投与中止のみで，速やかに回復した。「肝機能検査の重篤な有害事象」で重篤としての報告はなかった。「心血管系の重篤な有害事象」は，両群ともにほとんどみられなかった。「心血管系の有害事象」はほぼすべてが重篤と報告された。重篤な主要心血管イベント（MACE）がニンテダニブ群の 2 名（転倒に伴うくも膜下出血及び致死的な不整脈）に発現した。また，出血性及び虚血性脳卒中がニンテダニブ群 3 名，プラセボ群 1 名に発現した。「血液系の重篤な有害事象」は，両群ともにほとんどみられなかった。ニンテダニブ群 3 名に消化管下部の出血が発現したが，すべて回復した。「腎臓系の重篤な有害事象」は，両群ともにほとんどみられなかった。重篤な腎不全がニンテダニブ群 3 名に発現し，うち 1 名に発現した重篤な急性腎障害は，治験薬との因果関係が否定されなかった。また，重篤な尿路感染が 3 名（腎盂腎炎：各群 1 名，尿路性敗血症：ニンテダニブ群 1 名）に発現したが，すべて回復した。「精神系の重篤な有害事象」として，ニンテダニブ群の 1 名でうつ病が報告された。「皮膚の重篤な有害事象」はみられなかった。

日本人集団でみられた死亡及び重篤な有害事象を［CTD 2.7.6_付録 2］に，ニンテダニブ群でみられた個々の患者の詳細を［CTD 2.7.6_付録 3］に示した。

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

表 3.1: 15　いずれかの投与群で 1%を超える患者にみられた重篤な有害事象（52 週間）－TS

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
System organ class/ Preferred term	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 12.2.2: 1

d)　独立判定委員会により判定された主要心血管イベント（MACE）

52 週時までに MACE に分類される有害事象が発現した患者の割合は, ニンテダニブ群で 1.4%, プラセボ群で 1.7%であり，両群で同程度であった。独立判定委員会により MACE と判定された有害事象は，ニンテダニブ群の 1 名（0.3%）に発現した不整脈，プラセボ群の 3 名（1.0%）に発現した急性心筋梗塞，心停止及び脳梗塞（各 1 名）であった。

e)　治験期間全体における有害事象

治験期間全体における有害事象の要約を表 3.1: 16 に示した。

治験期間全体における有害事象及び重篤な有害事象の発現プロファイルは，52 週時までと同様であった。

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

表 3.1: 16　有害事象の要約（治験期間全体）－TS

Category of AE	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Any AE	281	97.6	283	98.3
Severe AEs	44	15.3	62	21.5
Investigator defined drug-related AEs	133	46.2	238	82.6
AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	29	10.1	50	17.4
AE of special interest[2)]	1	0.3	7	2.4
SAEs[3)]	79	27.4	88	30.6
Leading to death	5	1.7	6	2.1
Life-threatening	4	1.4	1	0.3
Persistent or significant disability/incapacity	3	1.0	1	0.3
Requiring or prolonging hospitalisation	55	19.1	69	24.0
Congenital anomaly or birth defect	0	0.0	0	0.0
Other medically important serious event	32	11.1	36	12.5
Other significant AEs (ICH E3)	17	5.9	120	41.7

1)　治験薬の投与中止とは，治験薬の永続的中止（早期中止）を指す。
2)　注目すべき有害事象とは，消化管穿孔及び肝障害と関連した有害事象を指す。
3)　患者 1 名を複数の重篤度分類基準でカウントしている場合がある。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.214 試験_c22686034_Table 12.1.3.1: 1

f)　臨床検査値

52 週時までに肝酵素上昇を示した患者の割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で高く，ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した患者は，ニンテダニブ群で 14 名（4.9%），プラセボ群で 2 名（0.7%）であった。両群ともに，ビリルビン値の上昇（基準値上限の 2 倍以上）を伴う肝酵素上昇はみられず，Hy's law に合致するものはなかった。治験実施計画書で「注目すべき有害事象」と規定した肝障害の徴候を示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かった。ニンテダニブ群で肝酵素上昇がみられた患者の半数超（16 名中 9 名）が，治験薬投与開始後 2 カ月以内の上昇であった。すべての肝酵素上昇は，治験薬の減量又は投与中止後に基準値範囲内に復した。

血液学的検査値，凝固検査値，電解質，血液生化学検査値及び尿検査値には，特記すべき変化は認められなかった。

治験期間全体の臨床検査の結果は，52 週時までと同様であった。

g)　バイタルサイン，体重

52 週時までに，血圧及び脈拍数の平均値にベースラインからの意義のある変化はみられなかった。52 週時までにバイタルサインに顕著な変化がみられた患者の割合は，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で高く，この群間差は拡張期血圧の顕著な上昇で最も大きかった（14.6%，5.6%）。

52 週時までの最低体重のベースライン値からの相対変化量（体重が最も減少した時点でのベースラインからの変化率）の平均値（SD）は，ニンテダニブ群で−6.00（5.31）%，プラセボ群では

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

−2.67（3.65）%であった。52 週時までに 10%を超える体重減少を示した患者の割合は，ニンテダニブ群で 20.5%，プラセボ群で 4.5%であった。

治験期間全体におけるバイタルサイン及び体重の結果は，52 週時までと同様であった。

(5) まとめ

SSc-ILD 患者を対象にニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性と安全性をプラセボ対照比較試験で評価した。

主要評価項目である 52 週間の FVC 年間減少率は，プラセボ群よりもニンテダニブ群で統計学的に有意に小さく，ニンテダニブが SSc-ILD 患者の ILD の進行を抑制することが示された。本結果は感度分析により頑健性が確認され，肺機能関連の副次評価項目の結果からも支持された。重要な副次評価項目である 52 週時における mRSS 及び SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量では，ニンテダニブ群とプラセボ群で差は認められなかった。

ニンテダニブ投与でよくみられた有害事象は，器官別大分類の「胃腸障害」に属する事象（下痢，悪心，嘔吐）であり，ほとんどが軽度又は中等度であった。また，肝酵素上昇の発現割合はニンテダニブ群のほうが高かったが，いずれも非重篤であり，ほとんどが，治験薬の中断，減量又は中止により回復した。SSc-ILD 患者でみられたニンテダニブの安全性プロファイルは，IPF 患者における既知のプロファイルと一致しており，臨床的に問題となる新たな安全性上の懸念は生じなかった。

以上より，SSc-ILD 患者に対するニンテダニブの投与は，ベネフィットがリスクを上回る有用な治療であると考えられる。

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

3.2　その他の臨床試験報告書 試験 1199.225

An open-label extension trial to assess the long term safety of nintedanib in patients with 'Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease' (SSc-ILD). ［CTD 5.3.5.4-01_1199.225 試験_s00078035］

1)　試験方法

試験方法の概略を表 3.2: 1 に示した。

表 3.2: 1　試験方法の概略

目的	主要目的は，第 III 相試験（1199.214 試験）を完了した（治験薬の投与を早期中止しなかった）全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者でニンテダニブの長期的な安全性を検討し，また第 I 相薬物相互作用（DDI）試験である 1199.340 試験を完了した全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者でニンテダニブ継続投与の安全性を検討することである。
試験デザイン	第 III 相，非盲検継続投与試験
対象	1199.214 試験又は 1199.340 試験を完了した（治験薬の投与を早期中止しなかった）患者
試験薬剤	1 カプセル中にニンテダニブ 100 mg 又は 150 mg を含有するゼラチン製軟カプセル剤
目標症例数	約 400 名
投与方法 投与期間	経口投与 投与期間は患者ごとに異なる。投与中止基準に該当した場合は投与を中止する。治験期間は 34 カ月程度と予想される。
評価項目	継続投与試験の期間を通じた全有害事象の発現割合
安全性の評価	有害事象，身体所見（体重を含む），バイタルサイン，臨床検査
解析方法	有害事象及びその他の安全性パラメータの記述統計量を算出する。
治験責任医師	[redacted] 他
治験実施施設	約 30 カ国で実施する多施設共同試験，1199.214 試験及び 1199.340 試験の患者組入れ施設と同一施設
治験実施期間	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～継続中（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

2)　試験結果要約

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，本一変申請）時に示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安全性評価は，主として 1199.214 試験に基づくものであった。1199.214 試験の終了時点で，治験薬を中止していない患者は非盲検継続投与試験（1199.225）に移行することが可能であった。1199.214 試験を完了し，治験薬を中止していない患者は，合計で 489 名 であった。本一変申請時の臨床的有効性の概要［CTD 2.7.3_2.1.1 項］を参照のこと。

489 名中 428 名が継続投与試験に組み入れられ，90 日間安全性最新報告（以下，本安全性最新報告）のカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の時点で入力されていたデータでは，治験薬を少なくとも 1 回投与された患者は 426 名であった。継続投与試験ではすべての患者にニンテダニブが投与されており，1199.214 試験でプラセボに割り付けられた患者は，継続投与試験で初めてニンテダニブが投与された。1199.225 試験は継続中であり，SSc-ILD 患者を対象としてニンテダニブ長期投与の安全性を評価する。

継続投与試験（1199.225）には，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の治験実施計画書改訂 2 に伴い，DDI（薬物相互作用）試験（1199.340）で治験薬を中止しなかった患者も参加できることとなった。1199.340

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

試験は継続中であり，SSc-ILD の女性患者を対象にエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの配合剤の単回投与後の薬物動態に対するニンテダニブ反復投与の影響を検討中である。1199.340試験は14名を登録する計画で20[redacted]年[redacted]月に開始された試験であり，現在実施中のため，当該データは本一変申請に含まれていない。本安全性最新報告には，データカットオフ日までに1199.340 試験に組み入れられた患者 3 名のデータについても記載されている。

新たに得られた安全性データは，1199.214 試験に基づくデータと類似する有害事象の発現傾向を示した。重篤な有害事象及び事前に規定した safety topic のデータからは，予測できない安全性の所見は認められなかった。本安全性最新報告では，顕著な変化や新たな安全性の所見は認められなかった。

日本人集団の安全性解析を行った結果，例数は限られていたが（1199.214 試験を完了し，継続投与試験［1199.225 試験］で 1 回以上ニンテダニブの投与を受けた日本人患者は計 53 名［CTD 5.3.5.4-02_1199.225 試験_ra01017527］），全体集団と一貫した傾向が認められ，新たな安全性の所見や懸念は示唆されなかった。

詳細は［CTD 5.3.5.4-01_1199.225 試験_s00078035］参照。

付録１　因果関係を問わないすべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の一覧表

Table 1.1.1.3 Frequency [N, %] of patients with adverse events over 52 weeks
by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
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
Constipation(便秘)	13	4.5	14	4.9
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	22	7.6	12	4.2
Abdominal distension(腹部膨満)	7	2.4	10	3.5
Dyspepsia(消化不良)	6	2.1	9	3.1
Flatulence(鼓腸)	3	1.0	8	2.8
Dry mouth(口内乾燥)	1	0.3	7	2.4
Abdominal discomfort(腹部不快感)	4	1.4	6	2.1
Dysphagia(嚥下障害)	7	2.4	6	2.1
Frequent bowel movements(排便回数増加)	3	1.0	5	1.7
Rectal haemorrhage(直腸出血)	0	0.0	5	1.7
Toothache(歯痛)	4	1.4	5	1.7
Gastritis(胃炎)	5	1.7	4	1.4
Aphthous ulcer(アフタ性潰瘍)	0	0.0	3	1.0
Eructation(おくび)	0	0.0	3	1.0
Faeces soft(軟便)	2	0.7	3	1.0
Abdominal pain lower(下腹部痛)	1	0.3	2	0.7
Colitis(大腸炎)	0	0.0	2	0.7
Dental caries(齲歯)	3	1.0	2	0.7
Diverticulum(憩室)	1	0.3	2	0.7
Gastric ulcer(胃潰瘍)	0	0.0	2	0.7
Gingival bleeding(歯肉出血)	1	0.3	2	0.7
Haematochezia(血便排泄)	1	0.3	2	0.7
Haemorrhoids(痔核)	1	0.3	2	0.7
Mouth ulceration(口腔内潰瘍形成)	5	1.7	2	0.7
Retching(レッチング)	1	0.3	2	0.7
Anal incontinence(肛門失禁)	0	0.0	1	0.3
Bile acid malabsorption(胆汁酸吸収不良)	0	0.0	1	0.3
Crohn's disease(クローン病)	0	0.0	1	0.3
Enteritis(小腸炎)	0	0.0	1	0.3
Enterocolitis(腸炎)	1	0.3	1	0.3
Faecaloma(糞塊)	0	0.0	1	0.3
Faeces discoloured(変色便)	0	0.0	1	0.3
Food poisoning(食中毒)	1	0.3	1	0.3
Gastric disorder(胃障害)	0	0.0	1	0.3
Gastric polyps(胃ポリープ)	0	0.0	1	0.3
Gastritis erosive(びらん性胃炎)	0	0.0	1	0.3
Gastrointestinal angiodysplasia(胃腸管血管異形成)	0	0.0	1	0.3
Gastrointestinal disorder(胃腸障害)	0	0.0	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Gastrointestinal haemorrhage(胃腸出血)	0	0.0	1	0.3
Glossitis(舌炎)	0	0.0	1	0.3
Ileus paralytic(麻痺性イレウス)	0	0.0	1	0.3
Ileus(イレウス)	0	0.0	1	0.3
Impaired gastric emptying(胃排出不全)	0	0.0	1	0.3
Intestinal pseudo-obstruction(偽性腸閉塞)	0	0.0	1	0.3
Irritable bowel syndrome(過敏性腸症候群)	0	0.0	1	0.3
Lip oedema(口唇浮腫)	0	0.0	1	0.3
Lower gastrointestinal haemorrhage(下部消化管出血)	0	0.0	1	0.3
Oesophageal pain(食道痛)	0	0.0	1	0.3
Oesophagitis(食道炎)	0	0.0	1	0.3
Oral discomfort(口腔内不快感)	0	0.0	1	0.3
Oral pain(口腔内痛)	1	0.3	1	0.3
Pancreatitis acute(急性膵炎)	0	0.0	1	0.3
Rectal prolapse(直腸脱)	0	0.0	1	0.3
Sensitivity of teeth(歯の知覚過敏)	0	0.0	1	0.3
Stomatitis(口内炎)	0	0.0	1	0.3
Swollen tongue(舌腫脹)	0	0.0	1	0.3
Umbilical hernia(臍ヘルニア)	0	0.0	1	0.3
Upper gastrointestinal haemorrhage(上部消化管出血)	0	0.0	1	0.3
Aerophagia(空気嚥下)	1	0.3	0	0.0
Barrett's oesophagus(バレット食道)	1	0.3	0	0.0
Cheilosis(口唇症)	1	0.3	0	0.0
Duodenitis(十二指腸炎)	1	0.3	0	0.0
Dyschezia(排便困難)	1	0.3	0	0.0
Epigastric discomfort(心窩部不快感)	1	0.3	0	0.0
Gingival pain(歯肉痛)	1	0.3	0	0.0
Haematemesis(吐血)	1	0.3	0	0.0
Hiatus hernia(裂孔ヘルニア)	3	1.0	0	0.0
Intestinal mass(腸管腫瘤)	1	0.3	0	0.0
Large intestine polyp(大腸ポリープ)	1	0.3	0	0.0
Malabsorption(吸収不良)	1	0.3	0	0.0
Mesenteric artery stenosis(腸間膜動脈狭窄)	1	0.3	0	0.0
Mesenteritis(腸間膜炎)	1	0.3	0	0.0
Oesophagitis ulcerative(潰瘍性食道炎)	1	0.3	0	0.0
Pancreatic cyst(膵嚢胞)	1	0.3	0	0.0
Paraesthesia oral(口の錯感覚)	1	0.3	0	0.0
Tongue disorder(舌障害)	1	0.3	0	0.0
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
Pneumonia(肺炎)	6	2.1	12	4.2

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Sinusitis(副鼻腔炎)	11	3.8	11	3.8
Cystitis(膀胱炎)	3	1.0	7	2.4
Oral candidiasis(口腔カンジダ症)	2	0.7	7	2.4
Lower respiratory tract infection(下気道感染)	7	2.4	6	2.1
Rhinitis(鼻炎)	4	1.4	6	2.1
Tooth abscess(歯膿瘍)	2	0.7	6	2.1
Viral infection(ウイルス感染)	2	0.7	6	2.1
Conjunctivitis(結膜炎)	3	1.0	5	1.7
Gastroenteritis(胃腸炎)	5	1.7	5	1.7
Paronychia(爪囲炎)	1	0.3	5	1.7
Pharyngitis(咽頭炎)	5	1.7	5	1.7
Respiratory tract infection(気道感染)	15	5.2	5	1.7
Bacteriuria(細菌尿)	0	0.0	4	1.4
Herpes zoster(帯状疱疹)	5	1.7	4	1.4
Infected skin ulcer(感染性皮膚潰瘍)	1	0.3	4	1.4
Viral upper respiratory tract infection(ウイルス性上気道感染)	1	0.3	4	1.4
Asymptomatic bacteriuria(無症候性細菌尿)	1	0.3	3	1.0
Cellulitis(蜂巣炎)	4	1.4	3	1.0
Hordeolum(麦粒腫)	3	1.0	3	1.0
Overgrowth bacterial(細菌の過剰増殖)	0	0.0	3	1.0
Tooth infection(歯感染)	1	0.3	3	1.0
Acute sinusitis(急性副鼻腔炎)	0	0.0	2	0.7
Bronchitis bacterial(細菌性気管支炎)	0	0.0	2	0.7
Diverticulitis(憩室炎)	0	0.0	2	0.7
Ear infection(耳感染)	1	0.3	2	0.7
Eye infection(眼感染)	0	0.0	2	0.7
Fungal skin infection(皮膚真菌感染)	1	0.3	2	0.7
Gangrene(壊疽)	0	0.0	2	0.7
Gastroenteritis viral(ウイルス性胃腸炎)	1	0.3	2	0.7
Hepatitis A(Ａ型肝炎)	0	0.0	2	0.7
Localised infection(限局性感染)	0	0.0	2	0.7
Oral herpes(口腔ヘルペス)	4	1.4	2	0.7
Periodontitis(歯周炎)	2	0.7	2	0.7
Respiratory moniliasis(呼吸器モニリア症)	0	0.0	2	0.7
Tinea versicolour(癜風)	0	0.0	2	0.7
Vulvovaginal mycotic infection(外陰腟真菌感染)	2	0.7	2	0.7
Abscess limb(四肢膿瘍)	0	0.0	1	0.3
Adenovirus infection(アデノウイルス感染)	0	0.0	1	0.3
Appendicitis(虫垂炎)	0	0.0	1	0.3
Bacterial diarrhoea(細菌性下痢)	0	0.0	1	0.3
Bacterial vaginosis(細菌性腟症)	0	0.0	1	0.3
Candida infection(カンジダ感染)	1	0.3	1	0.3
Chronic sinusitis(慢性副鼻腔炎)	0	0.0	1	0.3
Cystitis escherichia(大腸菌性膀胱炎)	0	0.0	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Cytomegalovirus infection(サイトメガロウイルス感染)	0	0.0	1	0.3
Dengue fever(デング熱)	0	0.0	1	0.3
Device related infection(医療機器関連感染)	0	0.0	1	0.3
Enteritis infectious(感染性腸炎)	0	0.0	1	0.3
Epstein-Barr virus infection(エプスタイン・バーウイルス感染)	0	0.0	1	0.3
Escherichia urinary tract infection(大腸菌性尿路感染)	2	0.7	1	0.3
Folliculitis(毛包炎)	4	1.4	1	0.3
Fungal infection(真菌感染)	0	0.0	1	0.3
Helicobacter gastritis(ヘリコバクター性胃炎)	1	0.3	1	0.3
Herpes simplex(単純ヘルペス)	1	0.3	1	0.3
Herpes virus infection(ヘルペスウイルス感染)	0	0.0	1	0.3
Infection(感染)	1	0.3	1	0.3
Laryngitis(喉頭炎)	2	0.7	1	0.3
Lyme disease(ライム病)	0	0.0	1	0.3
Nail infection(爪感染)	1	0.3	1	0.3
Oesophageal candidiasis(食道カンジダ症)	0	0.0	1	0.3
Onychomycosis(爪真菌症)	2	0.7	1	0.3
Oral fungal infection(口腔真菌感染)	2	0.7	1	0.3
Oral infection(口腔感染)	1	0.3	1	0.3
Oropharyngeal candidiasis(中咽頭カンジダ症)	0	0.0	1	0.3
Pneumonia bacterial(細菌性肺炎)	0	0.0	1	0.3
Pyelonephritis(腎盂腎炎)	0	0.0	1	0.3
Respiratory tract infection viral(ウイルス性気道感染)	0	0.0	1	0.3
Sepsis(敗血症)	0	0.0	1	0.3
Skin bacterial infection(皮膚細菌感染)	0	0.0	1	0.3
Soft tissue infection(軟部組織感染)	0	0.0	1	0.3
Subcutaneous abscess(皮下組織膿瘍)	0	0.0	1	0.3
Taeniasis(テニア症)	0	0.0	1	0.3
Tinea cruris(股部白癬)	0	0.0	1	0.3
Tinea pedis(足部白癬)	1	0.3	1	0.3
Tongue fungal infection(真菌性舌感染)	0	0.0	1	0.3
Tracheobronchitis(気管気管支炎)	0	0.0	1	0.3
Upper respiratory tract infection bacterial(細菌性上気道感染)	1	0.3	1	0.3
Urinary tract infection bacterial(細菌性尿路感染)	0	0.0	1	0.3
Urinary tract infection enterococcal(腸球菌性尿路感染)	1	0.3	1	0.3
Urosepsis(尿路性敗血症)	0	0.0	1	0.3
Varicella(水痘)	0	0.0	1	0.3
Viral diarrhoea(ウイルス性下痢)	0	0.0	1	0.3
Vulvovaginal candidiasis(外陰部腟カンジダ症)	0	0.0	1	0.3
Anal abscess(肛門膿瘍)	1	0.3	0	0.0
Angular cheilitis(口角口唇炎)	1	0.3	0	0.0
Bartholin's abscess(バルトリン腺膿瘍)	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Campylobacter gastroenteritis(カンピロバクター胃腸炎)	1	0.3	0	0.0
Chlamydial infection(クラミジア感染)	1	0.3	0	0.0
Coxsackie viral infection(コクサッキーウイルス感染)	1	0.3	0	0.0
Febrile infection(熱性感染症)	1	0.3	0	0.0
Gingivitis(歯肉炎)	1	0.3	0	0.0
Helicobacter infection(ヘリコバクター感染)	2	0.7	0	0.0
Labyrinthitis(迷路炎)	1	0.3	0	0.0
Lip infection(口唇感染)	1	0.3	0	0.0
Lower respiratory tract infection bacterial(細菌性下気道感染)	1	0.3	0	0.0
Lung infection(肺感染)	5	1.7	0	0.0
Mastitis fungal(真菌性乳腺炎)	1	0.3	0	0.0
Molluscum contagiosum(伝染性軟属腫)	1	0.3	0	0.0
Osteomyelitis(骨髄炎)	1	0.3	0	0.0
Otitis media(中耳炎)	1	0.3	0	0.0
Pharyngitis streptococcal(レンサ球菌性咽頭炎)	1	0.3	0	0.0
Pulpitis dental(歯髄炎)	1	0.3	0	0.0
Pyelonephritis acute(急性腎盂腎炎)	1	0.3	0	0.0
Respiratory syncytial virus infection(ＲＳウイルス感染)	1	0.3	0	0.0
Skin candida(皮膚カンジダ)	1	0.3	0	0.0
Tonsillitis(扁桃炎)	1	0.3	0	0.0
Tracheitis(気管炎)	3	1.0	0	0.0
Vaginal infection(腟感染)	1	0.3	0	0.0
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
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	9	3.1	13	4.5
Oropharyngeal pain(口腔咽頭痛)	10	3.5	10	3.5
Productive cough(湿性咳嗽)	3	1.0	10	3.5
Epistaxis(鼻出血)	11	3.8	8	2.8
Nasal congestion(鼻閉)	5	1.7	4	1.4
Pulmonary hypertension(肺高血圧症)	4	1.4	4	1.4
Rhinorrhoea(鼻漏)	2	0.7	4	1.4
Dysphonia(発声障害)	2	0.7	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
Dry throat(咽喉乾燥)	0	0.0	2	0.7
Dyspnoea exertional(労作性呼吸困難)	9	3.1	2	0.7
Pneumonia aspiration(誤嚥性肺炎)	0	0.0	2	0.7
Sputum increased(喀痰増加)	0	0.0	2	0.7
Systemic sclerosis pulmonary(全身性硬化症肺)	3	1.0	2	0.7
Acute lung injury(急性肺損傷)	0	0.0	1	0.3
Allergic bronchitis(アレルギー性気管支炎)	0	0.0	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Asthma(喘息)	1	0.3	1	0.3
Chronic obstructive pulmonary disease(慢性閉塞性肺疾患)	0	0.0	1	0.3
Dyspnoea at rest(安静時呼吸困難)	0	0.0	1	0.3
Haemoptysis(喀血)	1	0.3	1	0.3
Hyperventilation(過換気)	0	0.0	1	0.3
Hypoxia(低酸素症)	3	1.0	1	0.3
Lung infiltration(肺浸潤)	0	0.0	1	0.3
Oropharyngeal discomfort(口腔咽頭不快感)	0	0.0	1	0.3
Orthopnoea(起坐呼吸)	0	0.0	1	0.3
Painful respiration(呼吸時疼痛)	1	0.3	1	0.3
Paranasal sinus discomfort(副鼻腔不快感)	0	0.0	1	0.3
Paranasal sinus hypersecretion(副鼻腔分泌過多)	0	0.0	1	0.3
Pharyngeal erythema(咽頭紅斑)	1	0.3	1	0.3
Pleural effusion(胸水)	3	1.0	1	0.3
Pneumonitis(肺臓炎)	0	0.0	1	0.3
Pneumothorax spontaneous(自然気胸)	0	0.0	1	0.3
Pneumothorax(気胸)	0	0.0	1	0.3
Pulmonary congestion(肺うっ血)	0	0.0	1	0.3
Respiratory failure(呼吸不全)	1	0.3	1	0.3
Rhinitis allergic(アレルギー性鼻炎)	1	0.3	1	0.3
Sneezing(くしゃみ)	0	0.0	1	0.3
Sputum discoloured(変色痰)	0	0.0	1	0.3
Acute respiratory failure(急性呼吸不全)	1	0.3	0	0.0
Aspiration(誤嚥)	1	0.3	0	0.0
Catarrh(カタル)	1	0.3	0	0.0
Choking sensation(息詰まり感)	1	0.3	0	0.0
Haemothorax(血胸)	1	0.3	0	0.0
Lower respiratory tract congestion(下気道うっ血)	2	0.7	0	0.0
Nasal crusting(鼻痂皮)	1	0.3	0	0.0
Nasal dryness(鼻乾燥)	1	0.3	0	0.0
Pleuritic pain(胸膜痛)	2	0.7	0	0.0
Pulmonary cavitation(肺空洞形成)	1	0.3	0	0.0
Pulmonary embolism(肺塞栓症)	1	0.3	0	0.0
Rales(ラ音)	3	1.0	0	0.0
Reflux laryngitis(逆流性喉頭炎)	1	0.3	0	0.0
Respiratory symptom(呼吸器症状)	1	0.3	0	0.0
Sinus congestion(副鼻腔うっ血)	1	0.3	0	0.0
Throat irritation(咽喉刺激感)	1	0.3	0	0.0
Upper respiratory tract inflammation(上気道の炎症)	1	0.3	0	0.0
Upper-airway cough syndrome(上気道咳症候群)	1	0.3	0	0.0
Wheezing(喘鳴)	4	1.4	0	0.0
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

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.3 Frequency [N, %] of patients with adverse events over 52 weeks
by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Myalgia(筋肉痛)	10	3.5	13	4.5
Musculoskeletal pain(筋骨格痛)	4	1.4	11	3.8
Pain in extremity(四肢痛)	13	4.5	11	3.8
Arthritis(関節炎)	10	3.5	5	1.7
Muscle spasms(筋痙縮)	3	1.0	5	1.7
Osteoporosis(骨粗鬆症)	2	0.7	5	1.7
Musculoskeletal chest pain(筋骨格系胸痛)	1	0.3	4	1.4
Myositis(筋炎)	1	0.3	4	1.4
Intervertebral disc protrusion(椎間板突出)	3	1.0	3	1.0
Synovitis(滑膜炎)	1	0.3	3	1.0
Temporomandibular joint syndrome(顎関節症候群)	0	0.0	3	1.0
Tendon disorder(腱障害)	0	0.0	3	1.0
Tendonitis(腱炎)	3	1.0	3	1.0
Flank pain(側腹部痛)	1	0.3	2	0.7
Joint swelling(関節腫脹)	0	0.0	2	0.7
Muscular weakness(筋力低下)	2	0.7	2	0.7
Musculoskeletal stiffness(筋骨格硬直)	4	1.4	2	0.7
Neck pain(頚部痛)	5	1.7	2	0.7
Osteopenia(骨減少症)	1	0.3	2	0.7
Bone swelling(骨腫脹)	0	0.0	1	0.3
Dactylitis(指炎)	0	0.0	1	0.3
Exostosis(外骨腫)	0	0.0	1	0.3
Foot deformity(足変形)	0	0.0	1	0.3
Groin pain(鼠径部痛)	1	0.3	1	0.3
Intervertebral disc degeneration(椎間板変性症)	0	0.0	1	0.3
Joint contracture(関節拘縮)	0	0.0	1	0.3
Joint stiffness(関節硬直)	0	0.0	1	0.3
Muscle twitching(筋攣縮)	0	0.0	1	0.3
Musculoskeletal discomfort(筋骨格不快感)	1	0.3	1	0.3
Nuchal rigidity(項部硬直)	0	0.0	1	0.3
Osteolysis(骨溶解)	0	0.0	1	0.3
Osteonecrosis(骨壊死)	0	0.0	1	0.3
Pain in jaw(顎痛)	2	0.7	1	0.3
Periarthritis(関節周囲炎)	1	0.3	1	0.3
Plantar fasciitis(足底筋膜炎)	0	0.0	1	0.3
Polymyalgia rheumatica(リウマチ性多発筋痛)	0	0.0	1	0.3
Rotator cuff syndrome(肩回旋筋腱板症候群)	2	0.7	1	0.3
Scleroderma(強皮症)	0	0.0	1	0.3
Spinal disorder(脊椎障害)	0	0.0	1	0.3
Systemic scleroderma(全身性強皮症)	1	0.3	1	0.3
Tendon pain(腱痛)	1	0.3	1	0.3
Tenosynovitis stenosans(狭窄性腱鞘炎)	0	0.0	1	0.3
Bone cyst(骨嚢腫)	1	0.3	0	0.0
Bursitis(滑液包炎)	4	1.4	0	0.0
Clubbing(ばち状指)	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days
for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake)
for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Drooping shoulder syndrome(下垂肩症候群)	1	0.3	0	0.0
Extremity contracture(四肢拘縮)	1	0.3	0	0.0
Fibromyalgia(線維筋痛)	2	0.7	0	0.0
Fistula(瘻孔)	1	0.3	0	0.0
Joint instability(関節不安定)	1	0.3	0	0.0
Muscle contracture(筋拘縮)	1	0.3	0	0.0
Osteoarthritis(変形性関節症)	3	1.0	0	0.0
Rheumatic disorder(リウマチ性障害)	1	0.3	0	0.0
Rheumatoid arthritis(関節リウマチ)	3	1.0	0	0.0
Spinal osteoarthritis(変形性脊椎症)	1	0.3	0	0.0
Spinal pain(脊椎痛)	1	0.3	0	0.0
Tenosynovitis(腱鞘炎)	1	0.3	0	0.0
Trigger finger(弾発指)	1	0.3	0	0.0
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
Rash(発疹)	7	2.4	10	3.5
Pruritus(そう痒症)	4	1.4	8	2.8
Alopecia(脱毛症)	3	1.0	4	1.4
Erythema(紅斑)	2	0.7	4	1.4
Hyperkeratosis(過角化)	2	0.7	4	1.4
Skin fissures(皮膚亀裂)	1	0.3	4	1.4
Skin tightness(皮膚のつっぱり感)	1	0.3	3	1.0
Cutaneous calcification(皮膚石灰化)	1	0.3	2	0.7
Eczema(湿疹)	0	0.0	2	0.7
Hyperhidrosis(多汗症)	3	1.0	2	0.7
Skin hypertrophy(皮膚肥厚)	3	1.0	2	0.7
Skin lesion(皮膚病変)	1	0.3	2	0.7
Telangiectasia(毛細血管拡張症)	3	1.0	2	0.7
Acne(ざ瘡)	2	0.7	1	0.3
Actinic keratosis(光線角化症)	0	0.0	1	0.3
Chloasma(肝斑)	0	0.0	1	0.3
Decubitus ulcer(褥瘡性潰瘍)	0	0.0	1	0.3
Dermatitis psoriasiform(乾癬様皮膚炎)	0	0.0	1	0.3
Digital pitting scar(指尖陥凹性瘢痕)	1	0.3	1	0.3
Dry skin(皮膚乾燥)	2	0.7	1	0.3
Ecchymosis(斑状出血)	0	0.0	1	0.3
Eczema asteatotic(皮脂欠乏性湿疹)	2	0.7	1	0.3
Ingrowing nail(嵌入爪)	0	0.0	1	0.3
Ischaemic skin ulcer(虚血性皮膚潰瘍)	0	0.0	1	0.3
Night sweats(寝汗)	1	0.3	1	0.3
Pain of skin(皮膚疼痛)	0	0.0	1	0.3
Photosensitivity reaction(光線過敏性反応)	0	0.0	1	0.3
Pruritus generalised(全身性そう痒症)	1	0.3	1	0.3
Psoriasis(乾癬)	1	0.3	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.3 Frequency [N, %] of patients with adverse events over 52 weeks
by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Rash erythematous(紅斑性皮疹)	1	0.3	1	0.3
Rash morbilliform(麻疹様発疹)	0	0.0	1	0.3
Rosacea(酒さ)	5	1.7	1	0.3
Skin atrophy(皮膚萎縮)	0	0.0	1	0.3
Skin burning sensation(皮膚灼熱感)	0	0.0	1	0.3
Skin depigmentation(皮膚色素脱失)	0	0.0	1	0.3
Skin discolouration(皮膚変色)	0	0.0	1	0.3
Skin exfoliation(皮膚剥脱)	0	0.0	1	0.3
Skin mass(皮膚腫瘤)	0	0.0	1	0.3
Urticaria(蕁麻疹)	3	1.0	1	0.3
Xanthelasma(黄色板腫)	0	0.0	1	0.3
Blister(水疱)	1	0.3	0	0.0
Cold sweat(冷汗)	1	0.3	0	0.0
Dermatitis acneiform(ざ瘡様皮膚炎)	1	0.3	0	0.0
Dermatitis allergic(アレルギー性皮膚炎)	1	0.3	0	0.0
Dermatitis(皮膚炎)	2	0.7	0	0.0
Hidradenitis(汗腺炎)	1	0.3	0	0.0
Papule(丘疹)	2	0.7	0	0.0
Prurigo(痒疹)	1	0.3	0	0.0
Rash pruritic(そう痒性皮疹)	1	0.3	0	0.0
Seborrhoeic dermatitis(脂漏性皮膚炎)	2	0.7	0	0.0
Skin fibrosis(皮膚線維症)	2	0.7	0	0.0
Skin maceration(皮膚軟化)	1	0.3	0	0.0
Swelling face(顔面腫脹)	1	0.3	0	0.0
Urticarial vasculitis(蕁麻疹様血管炎)	1	0.3	0	0.0
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
Hepatic enzyme increased(肝酵素上昇)	4	1.4	8	2.8
Blood alkaline phosphatase increased(血中アルカリホスファターゼ増加)	1	0.3	5	1.7
Transaminases increased(トランスアミナーゼ上昇)	1	0.3	3	1.0
White blood cells urine positive(尿中白血球陽性)	1	0.3	3	1.0
Blood creatine phosphokinase increased(血中クレアチンホスホキナーゼ増加)	1	0.3	2	0.7
Blood pressure increased(血圧上昇)	2	0.7	2	0.7
Blood thyroid stimulating hormone increased(血中甲状腺刺激ホルモン増加)	0	0.0	2	0.7
C-reactive protein increased(Ｃ－反応性蛋白増加)	0	0.0	2	0.7
Crystal urine present(尿中結晶陽性)	1	0.3	2	0.7
Forced expiratory volume decreased(努力呼気量減少)	0	0.0	2	0.7

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Haemoglobin decreased(ヘモグロビン減少)	1	0.3	2	0.7
Nitrite urine present(尿中亜硝酸塩陽性)	0	0.0	2	0.7
Platelet count decreased(血小板数減少)	0	0.0	2	0.7
Urinary sediment present(尿沈渣陽性)	1	0.3	2	0.7
White blood cell count decreased(白血球数減少)	0	0.0	2	0.7
White blood cell count increased(白血球数増加)	0	0.0	2	0.7
Bacterial test positive(細菌検査陽性)	0	0.0	1	0.3
Blood glucose increased(血中ブドウ糖増加)	0	0.0	1	0.3
Blood testosterone decreased(血中テストステロン減少)	0	0.0	1	0.3
Brain natriuretic peptide increased(脳性ナトリウム利尿ペプチド増加)	2	0.7	1	0.3
Breath sounds abnormal(呼吸音異常)	1	0.3	1	0.3
Electrocardiogram QT prolonged(心電図ＱＴ延長)	0	0.0	1	0.3
Eosinophil count increased(好酸球数増加)	0	0.0	1	0.3
Eosinophil percentage increased(好酸球百分率増加)	0	0.0	1	0.3
Forced vital capacity decreased(努力肺活量減少)	6	2.1	1	0.3
Liver function test increased(肝機能検査値上昇)	0	0.0	1	0.3
Lymphocyte count increased(リンパ球数増加)	0	0.0	1	0.3
Neutrophil count decreased(好中球数減少)	0	0.0	1	0.3
Prostatic specific antigen increased(前立腺特異性抗原増加)	0	0.0	1	0.3
Protein urine present(尿中蛋白陽性)	0	0.0	1	0.3
Pulmonary arterial pressure increased(肺動脈圧上昇)	1	0.3	1	0.3
Pulmonary function test decreased(肺機能検査値低下)	0	0.0	1	0.3
QRS axis abnormal(ＱＲＳ軸異常)	0	0.0	1	0.3
Vitamin D decreased(ビタミンＤ減少)	0	0.0	1	0.3
Weight increased(体重増加)	2	0.7	1	0.3
Activated partial thromboplastin time prolonged(活性化部分トロンボプラスチン時間延長)	1	0.3	0	0.0
Blood creatinine increased(血中クレアチニン増加)	2	0.7	0	0.0
Blood thyroid stimulating hormone decreased(血中甲状腺刺激ホルモン減少)	1	0.3	0	0.0
Carbon monoxide diffusing capacity decreased(一酸化炭素拡散能減少)	1	0.3	0	0.0
Electrocardiogram T wave abnormal(心電図異常Ｔ波)	1	0.3	0	0.0
Electrocardiogram T wave inversion(心電図Ｔ波逆転)	1	0.3	0	0.0
Fungal test positive(真菌検査陽性)	1	0.3	0	0.0
Glycosylated haemoglobin increased(グリコヘモグロビン増加)	1	0.3	0	0.0
Heart rate increased(心拍数増加)	1	0.3	0	0.0
International normalised ratio increased(国際標準比増加)	1	0.3	0	0.0
Low density lipoprotein increased(低比重リポ蛋白増加)	1	0.3	0	0.0
Troponin increased(トロポニン増加)	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.3 Frequency [N, %] of patients with adverse events over 52 weeks
by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
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
Asthenia(無力症)	8	2.8	10	3.5
Oedema peripheral(末梢性浮腫)	9	3.1	8	2.8
Chest pain(胸痛)	8	2.8	7	2.4
Influenza like illness(インフルエンザ様疾患)	2	0.7	7	2.4
Peripheral swelling(末梢腫脹)	10	3.5	4	1.4
Chills(悪寒)	0	0.0	2	0.7
Pain(疼痛)	5	1.7	2	0.7
Calcinosis(石灰沈着症)	0	0.0	1	0.3
Chest discomfort(胸部不快感)	2	0.7	1	0.3
Cyst(嚢胞)	0	0.0	1	0.3
Discomfort(不快感)	0	0.0	1	0.3
Early satiety(早期満腹)	0	0.0	1	0.3
Feeling cold(冷感)	0	0.0	1	0.3
Feeling hot(熱感)	0	0.0	1	0.3
Hyperthermia(高熱)	1	0.3	1	0.3
Inflammation(炎症)	1	0.3	1	0.3
Malaise(倦怠感)	3	1.0	1	0.3
Multiple organ dysfunction syndrome(多臓器機能不全症候群)	0	0.0	1	0.3
Non-cardiac chest pain(非心臓性胸痛)	0	0.0	1	0.3
Oedema(浮腫)	2	0.7	1	0.3
Systemic inflammatory response syndrome(全身性炎症反応症候群)	0	0.0	1	0.3
Temperature intolerance(温度変化不耐症)	0	0.0	1	0.3
Brain death(脳死)	1	0.3	0	0.0
Disease progression(疾患進行)	2	0.7	0	0.0
Exercise tolerance decreased(運動耐性低下)	1	0.3	0	0.0
Fat tissue increased(脂肪組織増加)	1	0.3	0	0.0
General physical health deterioration(全身健康状態悪化)	1	0.3	0	0.0
Impaired healing(治癒不良)	1	0.3	0	0.0
Nodule(小結節)	1	0.3	0	0.0
Polyp(ポリープ)	1	0.3	0	0.0
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
Paraesthesia(錯感覚)	5	1.7	5	1.7
Syncope(失神)	4	1.4	5	1.7
Sciatica(坐骨神経痛)	3	1.0	4	1.4
Dysaesthesia(異常感覚)	3	1.0	2	0.7
Dysgeusia(味覚異常)	2	0.7	2	0.7
Hypoaesthesia(感覚鈍麻)	2	0.7	2	0.7

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.3 Frequency [N, %] of patients with adverse events over 52 weeks
by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Allodynia(異痛症)	0	0.0	1	0.3
Aphasia(失語症)	1	0.3	1	0.3
Balance disorder(平衡障害)	0	0.0	1	0.3
Cerebral amyloid angiopathy(脳アミロイド血管障害)	0	0.0	1	0.3
Cerebral microhaemorrhage(脳微小出血)	0	0.0	1	0.3
Cerebrovascular disorder(脳血管障害)	0	0.0	1	0.3
Depressed level of consciousness(意識レベルの低下)	0	0.0	1	0.3
Intercostal neuralgia(肋間神経痛)	0	0.0	1	0.3
Migraine(片頭痛)	3	1.0	1	0.3
Neurodegenerative disorder(神経変性障害)	0	0.0	1	0.3
Neuropathy peripheral(末梢性ニューロパチー)	0	0.0	1	0.3
Parkinson's disease(パーキンソン病)	0	0.0	1	0.3
Restless legs syndrome(下肢静止不能症候群)	0	0.0	1	0.3
Seizure(痙攣発作)	0	0.0	1	0.3
Subarachnoid haemorrhage(くも膜下出血)	0	0.0	1	0.3
Tremor(振戦)	1	0.3	1	0.3
Visual field defect(視野欠損)	0	0.0	1	0.3
Carpal tunnel syndrome(手根管症候群)	1	0.3	0	0.0
Cerebral infarction(脳梗塞)	1	0.3	0	0.0
Memory impairment(記憶障害)	1	0.3	0	0.0
Neuralgia(神経痛)	1	0.3	0	0.0
Poor quality sleep(睡眠の質低下)	1	0.3	0	0.0
Post herpetic neuralgia(ヘルペス後神経痛)	1	0.3	0	0.0
Sensory loss(感覚消失)	1	0.3	0	0.0
Somnolence(傾眠)	2	0.7	0	0.0
Tension headache(緊張性頭痛)	2	0.7	0	0.0
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
Hypokalaemia(低カリウム血症)	3	1.0	8	2.8
Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)	0	0.0	2	0.7
Hypocalcaemia(低カルシウム血症)	0	0.0	2	0.7
Dehydration(脱水)	1	0.3	1	0.3
Diabetes mellitus(糖尿病)	1	0.3	1	0.3
Dyslipidaemia(脂質異常症)	0	0.0	1	0.3
Food aversion(食物嫌悪)	0	0.0	1	0.3
Hypercholesterolaemia(高コレステロール血症)	0	0.0	1	0.3
Hyperlipidaemia(高脂血症)	0	0.0	1	0.3
Hypernatraemia(高ナトリウム血症)	0	0.0	1	0.3
Hypertriglyceridaemia(高トリグリセリド血症)	0	0.0	1	0.3
Hyponatraemia(低ナトリウム血症)	0	0.0	1	0.3
Hypophosphataemia(低リン酸血症)	0	0.0	1	0.3
Hypovolaemia(血液量減少症)	0	0.0	1	0.3
Malnutrition(栄養障害)	0	0.0	1	0.3
Vitamin B12 deficiency(ビタミンＢ１２欠乏)	0	0.0	1	0.3
Vitamin D deficiency(ビタミンＤ欠乏)	2	0.7	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days
for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake)
for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Abnormal loss of weight(異常体重減少)	1	0.3	0	0.0
Fluid overload(水分過負荷)	1	0.3	0	0.0
Hyperkalaemia(高カリウム血症)	1	0.3	0	0.0
Hyperuricaemia(高尿酸血症)	1	0.3	0	0.0
Iron deficiency(鉄欠乏)	2	0.7	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	27	9.4	34	11.8
Contusion(挫傷)	3	1.0	7	2.4
Limb injury(四肢損傷)	6	2.1	6	2.1
Fall(転倒)	2	0.7	3	1.0
Ligament sprain(靱帯捻挫)	0	0.0	3	1.0
Tooth fracture(歯牙破折)	2	0.7	3	1.0
Muscle strain(肉離れ)	3	1.0	2	0.7
Procedural pain(処置による疼痛)	1	0.3	2	0.7
Chest injury(胸部損傷)	0	0.0	1	0.3
Chillblains(凍瘡)	0	0.0	1	0.3
Ear injury(耳部損傷)	0	0.0	1	0.3
Femur fracture(大腿骨骨折)	0	0.0	1	0.3
Frostbite(凍傷)	0	0.0	1	0.3
Hypobarism(低圧症)	0	0.0	1	0.3
Postoperative ileus(術後イレウス)	0	0.0	1	0.3
Procedural complication(処置合併症)	0	0.0	1	0.3
Rib fracture(肋骨骨折)	1	0.3	1	0.3
Road traffic accident(交通事故)	0	0.0	1	0.3
Skin abrasion(皮膚擦過傷)	0	0.0	1	0.3
Skin injury(皮膚損傷)	0	0.0	1	0.3
Sternal fracture(胸骨骨折)	0	0.0	1	0.3
Thermal burn(熱傷)	0	0.0	1	0.3
Wound complication(創合併症)	0	0.0	1	0.3
Wound(創傷)	0	0.0	1	0.3
Wrist fracture(手首関節骨折)	0	0.0	1	0.3
Ankle fracture(足関節部骨折)	2	0.7	0	0.0
Arthropod bite(節足動物咬傷)	1	0.3	0	0.0
Back injury(背部損傷)	1	0.3	0	0.0
Exposure to communicable disease(伝染病曝露)	1	0.3	0	0.0
Face injury(顔面損傷)	1	0.3	0	0.0
Injury(損傷)	1	0.3	0	0.0
Joint injury(関節損傷)	1	0.3	0	0.0
Laryngeal nerve dysfunction(喉頭神経機能障害)	1	0.3	0	0.0
Post procedural complication(処置後合併症)	1	0.3	0	0.0
Post-traumatic neck syndrome(外傷後頚部症候群)	1	0.3	0	0.0
Procedural nausea(処置による悪心)	1	0.3	0	0.0
Procedural vomiting(処置による嘔吐)	1	0.3	0	0.0
Skin laceration(皮膚裂傷)	1	0.3	0	0.0
Skin wound(皮膚創傷)	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.3 Frequency [N, %] of patients with adverse events over 52 weeks
by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Spinal compression fracture(脊椎圧迫骨折)	1	0.3	0	0.0
Thoracic vertebral fracture(胸椎骨折)	1	0.3	0	0.0
Vascular disorders(血管障害)	25	8.7	34	11.8
Hypertension(高血圧)	4	1.4	11	3.8
Extremity necrosis(四肢壊死)	1	0.3	3	1.0
Hypotension(低血圧)	3	1.0	3	1.0
Raynaud's phenomenon(レイノー現象)	9	3.1	3	1.0
Hot flush(ほてり)	1	0.3	2	0.7
Axillary vein thrombosis(腋窩静脈血栓症)	0	0.0	1	0.3
Deep vein thrombosis(深部静脈血栓症)	0	0.0	1	0.3
Flushing(潮紅)	0	0.0	1	0.3
Haematoma(血腫)	1	0.3	1	0.3
Hypertensive crisis(高血圧クリーゼ)	0	0.0	1	0.3
Ischaemic limb pain(虚血性四肢痛)	0	0.0	1	0.3
Jugular vein thrombosis(頚静脈血栓症)	0	0.0	1	0.3
Orthostatic hypotension(起立性低血圧)	1	0.3	1	0.3
Peripheral arterial occlusive disease(末梢動脈閉塞性疾患)	0	0.0	1	0.3
Peripheral coldness(末梢冷感)	0	0.0	1	0.3
Peripheral ischaemia(末梢性虚血)	1	0.3	1	0.3
Peripheral vascular disorder(末梢血管障害)	0	0.0	1	0.3
Phlebitis superficial(表在性静脈炎)	0	0.0	1	0.3
Phlebitis(静脈炎)	0	0.0	1	0.3
Thrombophlebitis superficial(表在性血栓性静脈炎)	1	0.3	1	0.3
Vena cava thrombosis(大静脈血栓症)	0	0.0	1	0.3
Aortic stenosis(大動脈狭窄)	1	0.3	0	0.0
Lymphoedema(リンパ浮腫)	1	0.3	0	0.0
Microangiopathy(微小血管症)	1	0.3	0	0.0
Peripheral venous disease(末梢静脈疾患)	1	0.3	0	0.0
Thrombosis(血栓症)	2	0.7	0	0.0
Cardiac disorders(心臓障害)	26	9.0	25	8.7
Palpitations(動悸)	6	2.1	10	3.5
Tachycardia(頻脈)	1	0.3	3	1.0
Arrhythmia(不整脈)	1	0.3	2	0.7
Bundle branch block left(左脚ブロック)	0	0.0	2	0.7
Bundle branch block right(右脚ブロック)	0	0.0	2	0.7
Ventricular extrasystoles(心室性期外収縮)	1	0.3	2	0.7
Angina pectoris(狭心症)	1	0.3	1	0.3
Atrial fibrillation(心房細動)	2	0.7	1	0.3
Bradycardia(徐脈)	0	0.0	1	0.3
Cardiac failure(心不全)	0	0.0	1	0.3
Cardiomegaly(心拡大)	0	0.0	1	0.3
Cyanosis(チアノーゼ)	1	0.3	1	0.3
Left atrial dilatation(左房拡張)	0	0.0	1	0.3
Myocarditis(心筋炎)	1	0.3	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Pericardial effusion(心嚢液貯留)	1	0.3	1	0.3
Pericarditis(心膜炎)	0	0.0	1	0.3
Pleuropericarditis(胸膜心膜炎)	0	0.0	1	0.3
Right ventricular dysfunction(右室機能不全)	0	0.0	1	0.3
Right ventricular enlargement(右室拡大)	0	0.0	1	0.3
Right ventricular hypertrophy(右室肥大)	0	0.0	1	0.3
Supraventricular tachycardia(上室性頻脈)	1	0.3	1	0.3
Tricuspid valve incompetence(三尖弁閉鎖不全症)	0	0.0	1	0.3
Ventricular fibrillation(心室細動)	0	0.0	1	0.3
Ventricular tachycardia(心室性頻脈)	0	0.0	1	0.3
Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞)	1	0.3	0	0.0
Arteriosclerosis coronary artery(冠動脈硬化症)	1	0.3	0	0.0
Atrial flutter(心房粗動)	2	0.7	0	0.0
Atrioventricular block first degree(第一度房室ブロック)	1	0.3	0	0.0
Cardiac arrest(心停止)	1	0.3	0	0.0
Coronary artery disease(冠動脈疾患)	1	0.3	0	0.0
Restrictive cardiomyopathy(拘束性心筋症)	1	0.3	0	0.0
Right atrial dilatation(右房拡張)	1	0.3	0	0.0
Right atrial enlargement(右房拡大)	1	0.3	0	0.0
Right ventricular failure(右室不全)	1	0.3	0	0.0
Sinus bradycardia(洞性徐脈)	1	0.3	0	0.0
Systolic dysfunction(収縮機能障害)	1	0.3	0	0.0
Psychiatric disorders(精神障害)	24	8.3	23	8.0
Insomnia(不眠症)	8	2.8	9	3.1
Anxiety(不安)	4	1.4	7	2.4
Depression(うつ病)	7	2.4	3	1.0
Abnormal dreams(異常な夢)	0	0.0	1	0.3
Affective disorder(感情障害)	0	0.0	1	0.3
Alcohol abuse(アルコール乱用)	0	0.0	1	0.3
Delirium(譫妄)	0	0.0	1	0.3
Initial insomnia(初期不眠症)	0	0.0	1	0.3
Major depression(大うつ病)	0	0.0	1	0.3
Agitation(激越)	1	0.3	0	0.0
Irritability(易刺激性)	2	0.7	0	0.0
Logorrhoea(言葉もれ)	1	0.3	0	0.0
Personality change(人格変化)	1	0.3	0	0.0
Sleep disorder(睡眠障害)	1	0.3	0	0.0
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	15	5.2	15	5.2
Vertigo(回転性めまい)	9	3.1	7	2.4
Ear pain(耳痛)	2	0.7	3	1.0
Tinnitus(耳鳴)	1	0.3	2	0.7
Ear pruritus(耳そう痒症)	0	0.0	1	0.3
Hypoacusis(聴力低下)	0	0.0	1	0.3
Meniere's disease(メニエール病)	0	0.0	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Eustachian tube dysfunction(耳管機能障害)	1	0.3	0	0.0
Eustachian tube patulous(耳管開放)	1	0.3	0	0.0
Vertigo positional(頭位性回転性めまい)	2	0.7	0	0.0
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	5	1.7	15	5.2
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	6	2.1
Liver injury(肝損傷)	0	0.0	2	0.7
Bile duct stone(胆管結石)	0	0.0	1	0.3
Cholecystitis(胆嚢炎)	0	0.0	1	0.3
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	1	0.3	1	0.3
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	0	0.0	1	0.3
Hepatic steatosis(脂肪肝)	2	0.7	1	0.3
Hepatitis(肝炎)	0	0.0	1	0.3
Hepatocellular injury(肝細胞損傷)	0	0.0	1	0.3
Cholecystitis chronic(慢性胆嚢炎)	1	0.3	0	0.0
Hepatic cyst(肝嚢胞)	1	0.3	0	0.0
Eye disorders(眼障害)	16	5.6	13	4.5
Dry eye(ドライアイ)	4	1.4	4	1.4
Ocular hyperaemia(眼充血)	2	0.7	3	1.0
Cataract(白内障)	1	0.3	2	0.7
Corneal degeneration(角膜変性)	0	0.0	1	0.3
Eye haemorrhage(眼出血)	1	0.3	1	0.3
Glaucoma(緑内障)	0	0.0	1	0.3
Vision blurred(霧視)	1	0.3	1	0.3
Vitreous detachment(硝子体剥離)	0	0.0	1	0.3
Xerophthalmia(眼球乾燥症)	0	0.0	1	0.3
Eye inflammation(眼の炎症)	2	0.7	0	0.0
Eyelid oedema(眼瞼浮腫)	1	0.3	0	0.0
Macular oedema(黄斑浮腫)	1	0.3	0	0.0
Periorbital oedema(眼窩周囲浮腫)	1	0.3	0	0.0
Photopsia(光視症)	1	0.3	0	0.0
Retinal vein occlusion(網膜静脈閉塞)	1	0.3	0	0.0
Rhegmatogenous retinal detachment(裂孔原性網膜剥離)	1	0.3	0	0.0
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	12	4.2	12	4.2
Menorrhagia(月経過多)	3	1.0	3	1.0
Ovarian cyst(卵巣嚢胞)	0	0.0	2	0.7
Vaginal haemorrhage(膣出血)	0	0.0	2	0.7
Benign prostatic hyperplasia(良性前立腺肥大症)	0	0.0	1	0.3
Erectile dysfunction(勃起不全)	2	0.7	1	0.3
Menstruation irregular(不規則月経)	2	0.7	1	0.3
Metrorrhagia(不正子宮出血)	1	0.3	1	0.3
Polymenorrhoea(頻発月経)	0	0.0	1	0.3
Prostatic dysplasia(前立腺異形成)	0	0.0	1	0.3
Prostatic mass(前立腺腫瘤)	0	0.0	1	0.3
Pruritus genital(陰部そう痒症)	0	0.0	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Vaginal discharge(腟分泌物)	0	0.0	1	0.3
Breast mass(乳房腫瘤)	1	0.3	0	0.0
Breast pain(乳房痛)	1	0.3	0	0.0
Galactorrhoea(乳汁漏出症)	1	0.3	0	0.0
Menstrual disorder(月経障害)	1	0.3	0	0.0
Vulvovaginal swelling(外陰腟腫脹)	1	0.3	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	17	5.9	11	3.8
Anaemia(貧血)	7	2.4	3	1.0
Lymphadenopathy(リンパ節症)	2	0.7	2	0.7
Autoimmune haemolytic anaemia(自己免疫性溶血性貧血)	0	0.0	1	0.3
Eosinophilia(好酸球増加症)	2	0.7	1	0.3
Leukopenia(白血球減少症)	4	1.4	1	0.3
Lymphocytosis(リンパ球増加症)	0	0.0	1	0.3
Lymphopenia(リンパ球減少症)	1	0.3	1	0.3
Normochromic normocytic anaemia(正色素性正球性貧血)	0	0.0	1	0.3
Thrombotic microangiopathy(血栓性微小血管症)	0	0.0	1	0.3
Iron deficiency anaemia(鉄欠乏性貧血)	2	0.7	0	0.0
Lymphadenopathy mediastinal(縦隔リンパ節腫脹)	1	0.3	0	0.0
Thrombocytosis(血小板増加症)	1	0.3	0	0.0
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	11	3.8	10	3.5
Acute kidney injury(急性腎障害)	1	0.3	3	1.0
Dysuria(排尿困難)	2	0.7	2	0.7
Hypertonic bladder(緊張性膀胱)	0	0.0	2	0.7
Proteinuria(蛋白尿)	0	0.0	2	0.7
Scleroderma renal crisis(強皮症腎クリーゼ)	0	0.0	1	0.3
Urinary incontinence(尿失禁)	2	0.7	1	0.3
Bladder perforation(膀胱穿孔)	1	0.3	0	0.0
Haematuria(血尿)	2	0.7	0	0.0
Leukocyturia(白血球尿)	1	0.3	0	0.0
Micturition urgency(尿意切迫)	1	0.3	0	0.0
Oliguria(乏尿)	1	0.3	0	0.0
Renal failure(腎不全)	1	0.3	0	0.0
Urinary retention(尿閉)	1	0.3	0	0.0
Urinary tract inflammation(尿路の炎症)	1	0.3	0	0.0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)(良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）)	4	1.4	8	2.8
Anogenital warts(肛門性器疣贅)	0	0.0	1	0.3
Basal cell carcinoma(基底細胞癌)	0	0.0	1	0.3
Lung adenocarcinoma(肺腺癌)	0	0.0	1	0.3
Malignant melanoma(悪性黒色腫)	0	0.0	1	0.3
Melanocytic naevus(メラノサイト性母斑)	0	0.0	1	0.3
Neoplasm skin(皮膚の新生物)	0	0.0	1	0.3
Seborrhoeic keratosis(脂漏性角化症)	1	0.3	1	0.3

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Sweat gland tumour(汗腺腫瘍)	0	0.0	1	0.3
Nasopharyngeal cancer(上咽頭癌)	1	0.3	0	0.0
Non-small cell lung cancer(非小細胞肺癌)	1	0.3	0	0.0
Squamous cell carcinoma of skin(皮膚有棘細胞癌)	1	0.3	0	0.0
Immune system disorders(免疫系障害)	2	0.7	7	2.4
Seasonal allergy(季節性アレルギー)	1	0.3	4	1.4
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis(抗好中球細胞質抗体陽性血管炎)	0	0.0	1	0.3
Hypersensitivity(過敏症)	0	0.0	1	0.3
Multiple allergies(複合アレルギー)	1	0.3	1	0.3
Endocrine disorders(内分泌障害)	4	1.4	1	0.3
Hypothyroidism(甲状腺機能低下症)	3	1.0	1	0.3
Adrenal insufficiency(副腎機能不全)	1	0.3	0	0.0
Surgical and medical procedures(外科および内科処置)	1	0.3	1	0.3
Tooth extraction(抜歯)	1	0.3	1	0.3
Congenital, familial and genetic disorders(先天性、家族性および遺伝性障害)	1	0.3	0	0.0
Hypertrophic cardiomyopathy(肥大型心筋症)	1	0.3	0	0.0
Product issues(製品の問題)	1	0.3	0	0.0
Needle issue(注射針の問題)	1	0.3	0	0.0
Social circumstances(社会環境)	1	0.3	0	0.0
Menopause(閉経)	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.13 Frequency [N, %] of patients with investigator defined drug-related adverse events over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Number of patients	288	100.0	288	100.0
Number of patients with at least one investigator defined drug-related adverse event	125	43.4	238	82.6
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	86	29.9	226	78.5
Diarrhoea(下痢)	57	19.8	197	68.4
Nausea(悪心)	21	7.3	71	24.7
Vomiting(嘔吐)	12	4.2	51	17.7
Abdominal pain(腹痛)	9	3.1	22	7.6
Abdominal pain upper(上腹部痛)	5	1.7	11	3.8
Flatulence(鼓腸)	1	0.3	8	2.8
Abdominal distension(腹部膨満)	3	1.0	7	2.4
Dyspepsia(消化不良)	2	0.7	5	1.7
Abdominal discomfort(腹部不快感)	3	1.0	4	1.4
Frequent bowel movements(排便回数増加)	3	1.0	4	1.4
Dry mouth(口内乾燥)	0	0.0	3	1.0
Faeces soft(軟便)	2	0.7	3	1.0
Gastrooesophageal reflux disease(胃食道逆流性疾患)	1	0.3	3	1.0
Constipation(便秘)	3	1.0	2	0.7
Gastritis(胃炎)	0	0.0	2	0.7
Gingival bleeding(歯肉出血)	1	0.3	2	0.7
Rectal haemorrhage(直腸出血)	0	0.0	2	0.7
Abdominal pain lower(下腹部痛)	1	0.3	1	0.3
Anal incontinence(肛門失禁)	0	0.0	1	0.3
Colitis(大腸炎)	0	0.0	1	0.3
Crohn's disease(クローン病)	0	0.0	1	0.3
Dysphagia(嚥下障害)	0	0.0	1	0.3
Eructation(おくび)	0	0.0	1	0.3
Gastric disorder(胃障害)	0	0.0	1	0.3
Gastrointestinal disorder(胃腸障害)	0	0.0	1	0.3
Gastrointestinal haemorrhage(胃腸出血)	0	0.0	1	0.3
Glossitis(舌炎)	0	0.0	1	0.3
Lip oedema(口唇浮腫)	0	0.0	1	0.3
Lower gastrointestinal haemorrhage(下部消化管出血)	0	0.0	1	0.3
Oesophageal pain(食道痛)	0	0.0	1	0.3
Retching(レッチング)	1	0.3	1	0.3
Toothache(歯痛)	0	0.0	1	0.3
Upper gastrointestinal haemorrhage(上部消化管出血)	0	0.0	1	0.3
Duodenitis(十二指腸炎)	1	0.3	0	0.0
Epigastric discomfort(心窩部不快感)	1	0.3	0	0.0
Haematochezia(血便排泄)	1	0.3	0	0.0
Investigations(臨床検査)	14	4.9	55	19.1
Weight decreased(体重減少)	4	1.4	20	6.9
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	2	0.7	16	5.6
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	2	0.7	14	4.9

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.13 Frequency [N, %] of patients with investigator defined drug-related adverse events over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
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	13	4.5
Hepatic enzyme increased(肝酵素上昇)	2	0.7	8	2.8
Blood alkaline phosphatase increased(血中アルカリホスファターゼ増加)	0	0.0	4	1.4
Transaminases increased(トランスアミナーゼ上昇)	1	0.3	3	1.0
Urinary sediment present(尿沈渣陽性)	0	0.0	2	0.7
Blood pressure increased(血圧上昇)	2	0.7	1	0.3
Blood thyroid stimulating hormone increased(血中甲状腺刺激ホルモン増加)	0	0.0	1	0.3
Crystal urine present(尿中結晶陽性)	0	0.0	1	0.3
Electrocardiogram QT prolonged(心電図ＱＴ延長)	0	0.0	1	0.3
Eosinophil count increased(好酸球数増加)	0	0.0	1	0.3
Liver function test increased(肝機能検査値上昇)	0	0.0	1	0.3
Platelet count decreased(血小板数減少)	0	0.0	1	0.3
Weight increased(体重増加)	0	0.0	1	0.3
White blood cell count decreased(白血球数減少)	0	0.0	1	0.3
White blood cells urine positive(尿中白血球陽性)	0	0.0	1	0.3
Activated partial thromboplastin time prolonged(活性化部分トロンボプラスチン時間延長)	1	0.3	0	0.0
Heart rate increased(心拍数増加)	1	0.3	0	0.0
Nervous system disorders(神経系障害)	12	4.2	23	8.0
Dizziness(浮動性めまい)	1	0.3	11	3.8
Headache(頭痛)	8	2.8	7	2.4
Dysgeusia(味覚異常)	0	0.0	2	0.7
Syncope(失神)	0	0.0	2	0.7
Cerebral microhaemorrhage(脳微小出血)	0	0.0	1	0.3
Dysaesthesia(異常感覚)	2	0.7	1	0.3
Hypoaesthesia(感覚鈍麻)	0	0.0	1	0.3
Paraesthesia(錯感覚)	0	0.0	1	0.3
Subarachnoid haemorrhage(くも膜下出血)	0	0.0	1	0.3
Visual field defect(視野欠損)	0	0.0	1	0.3
Aphasia(失語症)	1	0.3	0	0.0
Tension headache(緊張性頭痛)	1	0.3	0	0.0
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	8	2.8	21	7.3
Decreased appetite(食欲減退)	8	2.8	18	6.3
Hypoalbuminaemia(低アルブミン血症)	0	0.0	1	0.3
Hypocalcaemia(低カルシウム血症)	0	0.0	1	0.3
Hypophosphataemia(低リン酸血症)	0	0.0	1	0.3
Hypovolaemia(血液量減少症)	0	0.0	1	0.3
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	14	4.9	20	6.9
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	4	1.4	4	1.4
Overgrowth bacterial(細菌の過剰増殖)	0	0.0	3	1.0
Bronchitis(気管支炎)	0	0.0	2	0.7
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	3	1.0	2	0.7
Oral candidiasis(口腔カンジダ症)	0	0.0	2	0.7

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.13 Frequency [N, %] of patients with investigator defined drug-related adverse events over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Asymptomatic bacteriuria(無症候性細菌尿)	1	0.3	1	0.3
Bacterial diarrhoea(細菌性下痢)	0	0.0	1	0.3
Cystitis(膀胱炎)	1	0.3	1	0.3
Diverticulitis(憩室炎)	0	0.0	1	0.3
Influenza(インフルエンザ)	0	0.0	1	0.3
Lower respiratory tract infection(下気道感染)	1	0.3	1	0.3
Upper respiratory tract infection bacterial(細菌性上気道感染)	0	0.0	1	0.3
Urinary tract infection(尿路感染)	1	0.3	1	0.3
Viral infection(ウイルス感染)	0	0.0	1	0.3
Conjunctivitis(結膜炎)	1	0.3	0	0.0
Gastroenteritis(胃腸炎)	1	0.3	0	0.0
Lower respiratory tract infection bacterial(細菌性下気道感染)	1	0.3	0	0.0
Oral herpes(口腔ヘルペス)	1	0.3	0	0.0
Pharyngitis(咽頭炎)	1	0.3	0	0.0
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	17	5.9	17	5.9
Fatigue(疲労)	7	2.4	9	3.1
Chest pain(胸痛)	2	0.7	2	0.7
Chills(悪寒)	0	0.0	2	0.7
Oedema peripheral(末梢性浮腫)	1	0.3	2	0.7
Pyrexia(発熱)	0	0.0	2	0.7
Asthenia(無力症)	4	1.4	1	0.3
Feeling cold(冷感)	0	0.0	1	0.3
Malaise(倦怠感)	1	0.3	1	0.3
Chest discomfort(胸部不快感)	1	0.3	0	0.0
Fat tissue increased(脂肪組織増加)	1	0.3	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	16	5.6	15	5.2
Epistaxis(鼻出血)	8	2.8	5	1.7
Cough(咳嗽)	3	1.0	3	1.0
Dyspnoea(呼吸困難)	0	0.0	3	1.0
Acute lung injury(急性肺損傷)	0	0.0	1	0.3
Dry throat(咽喉乾燥)	0	0.0	1	0.3
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	0	0.0	1	0.3
Lung infiltration(肺浸潤)	0	0.0	1	0.3
Oropharyngeal pain(口腔咽頭痛)	0	0.0	1	0.3
Painful respiration(呼吸時疼痛)	0	0.0	1	0.3
Haemothorax(血胸)	1	0.3	0	0.0
Nasal congestion(鼻閉)	1	0.3	0	0.0
Pleural effusion(胸水)	1	0.3	0	0.0
Rhinorrhoea(鼻漏)	1	0.3	0	0.0
Throat irritation(咽喉刺激感)	1	0.3	0	0.0
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	1	0.3	12	4.2
Liver disorder(肝障害)	0	0.0	6	2.1

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.13 Frequency [N, %] of patients with investigator defined drug-related adverse events over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Liver injury(肝損傷)	0	0.0	2	0.7
Cholecystitis(胆嚢炎)	0	0.0	1	0.3
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	1	0.3	1	0.3
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	0	0.0	1	0.3
Hepatocellular injury(肝細胞損傷)	0	0.0	1	0.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	5	1.7	9	3.1
Myalgia(筋肉痛)	2	0.7	5	1.7
Arthralgia(関節痛)	1	0.3	4	1.4
Myositis(筋炎)	0	0.0	1	0.3
Osteonecrosis(骨壊死)	0	0.0	1	0.3
Intervertebral disc protrusion(椎間板突出)	1	0.3	0	0.0
Pain in extremity(四肢痛)	1	0.3	0	0.0
Pain in jaw(顎痛)	1	0.3	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	10	3.5	8	2.8
Skin ulcer(皮膚潰瘍)	3	1.0	2	0.7
Eczema(湿疹)	0	0.0	1	0.3
Erythema(紅斑)	0	0.0	1	0.3
Pruritus(そう痒症)	2	0.7	1	0.3
Rash erythematous(紅斑性皮疹)	0	0.0	1	0.3
Rash(発疹)	0	0.0	1	0.3
Skin exfoliation(皮膚剥脱)	0	0.0	1	0.3
Night sweats(寝汗)	1	0.3	0	0.0
Prurigo(痒疹)	1	0.3	0	0.0
Skin lesion(皮膚病変)	1	0.3	0	0.0
Urticaria(蕁麻疹)	1	0.3	0	0.0
Urticarial vasculitis(蕁麻疹様血管炎)	1	0.3	0	0.0
Vascular disorders(血管障害)	5	1.7	6	2.1
Hypertension(高血圧)	1	0.3	4	1.4
Hypotension(低血圧)	0	0.0	1	0.3
Phlebitis(静脈炎)	0	0.0	1	0.3
Extremity necrosis(四肢壊死)	1	0.3	0	0.0
Haematoma(血腫)	1	0.3	0	0.0
Raynaud's phenomenon(レイノー現象)	1	0.3	0	0.0
Thrombophlebitis superficial(表在性血栓性静脈炎)	1	0.3	0	0.0
Blood and lymphatic system disorders(血液およびリンパ系障害)	3	1.0	3	1.0
Eosinophilia(好酸球増加症)	2	0.7	1	0.3
Leukopenia(白血球減少症)	1	0.3	1	0.3
Lymphocytosis(リンパ球増加症)	0	0.0	1	0.3
Lymphopenia(リンパ球減少症)	1	0.3	0	0.0
Cardiac disorders(心臓障害)	1	0.3	3	1.0
Tachycardia(頻脈)	0	0.0	2	0.7
Palpitations(動悸)	0	0.0	1	0.3
Cyanosis(チアノーゼ)	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

Table 1.1.1.13 Frequency [N, %] of patients with investigator defined drug-related adverse events over 52 weeks by treatment, primary system organ class and preferred term with Japanese term - Treated Set

System organ class/ Preferred term	Placebo N	Placebo %	Nint 150bid N	Nint 150bid %
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	1	0.3	3	1.0
Contusion(挫傷)	1	0.3	3	1.0
Muscle strain(肉離れ)	0	0.0	1	0.3
Reproductive system and breast disorders(生殖系および乳房障害)	5	1.7	3	1.0
Menorrhagia(月経過多)	2	0.7	2	0.7
Vaginal haemorrhage(膣出血)	0	0.0	1	0.3
Erectile dysfunction(勃起不全)	1	0.3	0	0.0
Menstrual disorder(月経障害)	1	0.3	0	0.0
Metrorrhagia(不正子宮出血)	1	0.3	0	0.0
Renal and urinary disorders(腎および尿路障害)	0	0.0	2	0.7
Acute kidney injury(急性腎障害)	0	0.0	1	0.3
Dysuria(排尿困難)	0	0.0	1	0.3
Ear and labyrinth disorders(耳および迷路障害)	2	0.7	1	0.3
Ear pruritus(耳そう痒症)	0	0.0	1	0.3
Eustachian tube patulous(耳管開放)	1	0.3	0	0.0
Vertigo(回転性めまい)	1	0.3	0	0.0
Immune system disorders(免疫系障害)	0	0.0	1	0.3
Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis(抗好中球細胞質抗体陽性血管炎)	0	0.0	1	0.3
Eye disorders(眼障害)	3	1.0	0	0.0
Eye inflammation(眼の炎症)	1	0.3	0	0.0
Macular oedema(黄斑浮腫)	1	0.3	0	0.0
Photopsia(光視症)	1	0.3	0	0.0
Retinal vein occlusion(網膜静脈閉塞)	1	0.3	0	0.0
Psychiatric disorders(精神障害)	4	1.4	0	0.0
Depression(うつ病)	1	0.3	0	0.0
Insomnia(不眠症)	1	0.3	0	0.0
Logorrhoea(言葉もれ)	1	0.3	0	0.0
Personality change(人格変化)	1	0.3	0	0.0

Only treatment emergent AEs are displayed: AEs with an onset date between first trial drug intake and (i) Last drug intake + 28 days for patients who prematurely discontinued the study med. before 52 weeks (included) OR (ii) Week 52 (372 days after first drug intake) for patients who did not prematurely discontinue the study med. before 52 weeks (included).
Percentages are calculated using total number of patients per treatment as the denominator.
MedDRA version used for reporting: 21.1

付録２　　日本人患者でみられた死亡及び重篤な有害事象の一覧表

Investigator country: JAPAN
Site: 81004

--														
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	[redacted]	Male	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute lung injury(急性肺損傷)	ACUTE LUNG INJURY	211	28	Yes		Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81001

—													
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	6[redacted]	Female	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)(良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む))	Colon cancer(結腸癌)	TRANSVERSE COLON CARCINOMA	455	92	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81004

—												
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	4[redacted]	Female	Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	DRUG-INDUCED LIVER INJURY	127	29	Yes		Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	Asian	3[redacted]	Female	Eye disorders(眼障害)	Rhegmatogenous retinal detachment(裂孔原性網膜剥離)	RHEGMATOGENOUS RETINAK DETACHMENT	62		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]	Asian	5[redacted]	Female	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE	451		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]	Asian	6[redacted]	Male	Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	Intestinal pseudo-obstruction(偽性腸閉塞)	INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION	151	41	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					Intestinal pseudo-obstruction(偽性腸閉塞)	INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION	310	15	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					Intestinal pseudo-obstruction(偽性腸閉塞)	INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION	390	20	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					Intestinal pseudo-obstruction(偽性腸閉塞)	INTESTINAL PSEUDO OBSTRUCTION	578	38	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	Postoperative ileus(術後イレウス)	EXACERBATION OF POSTOPERATIVE ILEUS	29	31	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	Asian	7[redacted]	Male	Cardiac disorders(心臓障害)	Atrial fibrillation(心房細動)	ATRIAL FIBRILLATION	222		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
				General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	Multiple organ dysfunction syndrome(多臓器機能不全症候群)	MULTIPLE ORGAN FAILURE	238		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
					Systemic inflammatory response syndrome(全身性炎症反応症候群)	SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME	236		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
				Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Influenza(インフルエンザ)	INFLUENZA	217	6	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81004

—												
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
				Investigations(臨床検査)	Neutrophil count decreased(好中球数減少)	NEUTROPHIL COUNT DECREASED	236		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
					White blood cell count decreased(白血球数減少)	WHITE BLOOD CELL DECREASED	236		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
				Nervous system disorders(神経系障害)	Depressed level of consciousness(意識レベルの低下)	DEPRESSED LEVEL OF CONSCIOUSNESS	224		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Acute lung injury(急性肺損傷)	ACUTE LUNG INJURY	211	28	Yes		Yes	DRUG WITHDRAWN	FATAL
					Pneumonia aspiration(誤嚥性肺炎)	ASPIRATION PNEUMONIA	236		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
——													

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81007

—													
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	6[redacted]	Female	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)(良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む))	Gastric cancer(胃癌)	GASTRIC CANCER	455	72	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Dyspnoea(呼吸困難)	DYSPNEA	281	2	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					Dyspnoea(呼吸困難)	EXACERBATION OF BREATHLESSNESS	428		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
				Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	Sclerema(皮膚硬化症)	EXACERBATION OF SCLEREMA	428		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]	Asian	7[redacted]	Female	Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Cellulitis(蜂巣炎)	CELLULITIS	365	23	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81008

—													
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	7[redacted]	Female	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary arterial hypertension(肺動脈性肺高血圧症)	PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	393		Yes		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]	Asian	6[redacted]	Male	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pneumothorax(気胸)	PNEUMOTHORAX	533	29	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					Pneumothorax(気胸)	PNEUMOTHORAX (LEFT)	619	22	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	Asian	7[redacted]	Male	Cardiac disorders(心臓障害)	Atrial flutter(心房粗動)	ATRIAL FLUTTER	255		No		Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81009

—												
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	7[redacted]	Male	Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Herpes zoster(帯状疱疹)	HERPES ZOSTER	494	12	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	Asian	6[redacted]	Female	Eye disorders(眼障害)	Glaucoma(緑内障)	GLAUCOMA	106		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]	Asian	7[redacted]	Male	Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Lower respiratory tract infection(下気道感染)	LOWER RESPIRATORY INFECTION	31	17	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				Psychiatric disorders(精神障害)	Delirium(譫妄)	DELIRIUM	36	2	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	INTESTITIAL LUNG DISEASE ACUTE EXACERBATION	36	49	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
[redacted]	Asian	5[redacted]	Female	Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	DRUG-INDUCED LIVER INJURY	16	15	Yes		Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81010

--													
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	4[redacted]	Female	Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	Bile duct stone(胆管結石)	CHOLEDOCHOLITHIASIS	88	7	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Pneumonia(肺炎)	PNEUMONIA	74	17	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					Pyelonephritis(腎盂腎炎)	PYELONEPHRITIS	72	19	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				Vascular disorders(血管障害)	Deep vein thrombosis(深部静脈血栓症)	DEEP VENOUS THROMBOSIS	85	182	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81011

—												
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	7[redacted]	Female	Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	Liver injury(肝損傷)	HEPATIC INJURY	645	29	No		Yes	DOSE REDUCED	RECOVERED/RESOLVED
				Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	Respiratory tract infection(気道感染)	RESPIRATORY TRACT INFECTION	634	13	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	WORSENING OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE	599	48	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Listing 2.3　Serious adverse events listing for Japan CTD format
with Japanese AE term - Treated set, Japanese subset

Investigator country: JAPAN
Site: 81015

—													
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	[redacted]	Female	Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	Liver disorder(肝障害)	LIVER DYSFUNCTION	24	19	Yes		Yes	DRUG WITHDRAWN	RECOVERED/RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81016

--													
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	6[redacted]	Male	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary hypertension(肺高血圧症)	PULMONARY HYPERTENSION	169		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81018

—													
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	[redacted]	Female	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	INTERSTITIAL PNEUMONIA AGGRAVATED	127		No		Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81019

—													
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	7[redacted]	Female	Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	Colitis ischaemic(虚血性大腸炎)	ISCHEMIC COLITIS	398	54	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED
					Large intestine polyp(大腸ポリープ)	COLON POLYPS	451	2	No		Yes	DOSE NOT CHANGED	RECOVERED/RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

Investigator country: JAPAN
Site: 81020

—												
Patient ID	Race	Age	Gender	System Organ Class	Preferred Term	Reported Term	Day of onset	Duration (days)	Causality	CTCAE grade	SAE	Action taken	Outcome
[redacted]	Asian	6[redacted]	Female	Cardiac disorders(心臓障害)	Pericarditis(心膜炎)	PERICARDITIS	414		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
				Investigations(臨床検査)	Cell marker increased(細胞マーカー増加)	INCREASE OF KL-6	508		Yes		Yes	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
				Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	Pulmonary arterial hypertension(肺動脈性肺高血圧症)	PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION	450		No		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
[redacted]	Asian	6[redacted]	Female	Immune system disorders(免疫系障害)	Anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis(抗好中球細胞質抗体陽性血管炎)	ANCA ASSOCIATED VASCULITIS	568		Yes		Yes	DOSE NOT CHANGED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Adverse Event terms: MedDRA ver 21.1
Day of onset is counted from the day of the first administration inclusive
** with trial medication*

付録３　日本人患者にみられた死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細

日本人患者にみられた死亡及び重篤な有害事象の個別症例の詳細
1199.214 試験

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：結腸癌（横行結腸癌）

被験者背景：6[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：関節痛，背部痛，慢性胃炎，糖尿病，脂質異常症，裂孔ヘルニア，大腸ポリープ

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：高脂血症用剤，アナグリプチン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，カルボシステイン，コデインリン酸塩水和物，エソメプラゾール，フェルビナク，ヘパリン類似物質，酸化マグネシウム，メトホルミン塩酸塩，ニフェジピン，酸素，ピタバスタチンカルシウム，プレドニゾロン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，インフルエンザワクチン，イプラグリフロジン L-プロリン，カナグリフロジン水和物，テプレノン，肺炎球菌ワクチン，ニトラゼパム，クエン酸マグネシウム，含糖酸化鉄，クエン酸第二鉄ナトリウム，アジスロマイシン，デスロラタジン，エプラジノン塩酸塩，レボフロキサシン，インスリン ヒト，ブロムヘキシン塩酸塩，塩化カリウム，ヒドロキシジン塩酸塩，塩酸メトクロプラミド，クラリスロマイシン

経緯：2015 年 10 月 6 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 2 年, SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陰性，ACA 陰性，ATA 陽性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 不明（Visit 2 の臨床検査評価では，抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性）。患者には食道嚥下障害及び／または食道逆流及び高血圧の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 94%，DLCO の正常予測値は 44%，HRCT 上の線維化の程度は 60%，またバイタルサインは血圧 140/78 mmHg，脈拍 93 bpm であった。

2016 年 11 月 10 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 12 月 22 日以降, 患者に有害事象として貧血を認め, 上部消化管内視鏡検査が行われたが, 貧血の所見は認められず，結腸内視鏡検査が予定された。2017 年 3 月 9 日から 2018 年 1 月 5 日の間に，患者に有害事象として 5 回の腹痛を認めた。

2018 年 2 月 7 日，治験薬の初回投与から 445 日目，下部消化管内視鏡検査の結果，横行結腸癌が判明した。新生物の病期は T2/3N0M0 であった。患者は 2018 年 2 月 26 日に退院した。2018 年 2 月 28 日，治験薬の初回投与から 476 日目，横行結腸癌のため治験薬は中断された。患者は 2018 年 4 月 12 日に再入院し，2018 年 4 月 16 日に腹腔鏡下横行結腸悪性腫瘍切除（結腸切除）を受けた。また横行結腸癌治療のため，センノシド，ピコスルファートナトリウム水和物，ブチルスコポラミン臭化物，ポリエチレングリコール電解質溶液，クエン酸マグネシウム，セフメタゾール，メロペネム，ニトラゼパム，ジメチコン，ゾルピデム，ブプレノルフィン，ハロペリドール，ヒドロコルチゾン，ヒドロキシジン，メトクロプラミド，ロピバカイン，ラニチジン，エンテロコッカス・フェカーリス，大建中湯，フォンダパリヌクス，アセトアミノフェン，エフェドリン，レボブピバカイン，リドカイン，フェニレフリン，プロポフォール，ロクロニウム，及び局所麻酔剤が投与された。結腸癌は 2015 年 5 月 9 日に回復し，患者は退院した。2018 年 5 月 24 日，治験薬の初回投与から 561 日目，治験薬は再開された。

2018 年 10 月 11 日，治験薬の初回投与から 701 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 11 月 8 日に治験を終了した。

治験担当医師は，結腸癌と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：間質性肺疾患（間質性肺疾患の悪化）

被験者背景：5[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：閉経後

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アムロジピン，ラクトミン，酪酸菌製剤，エバスチン，プレドニゾロン，トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤，ボノプラザンフマル酸，ミコフェノール酸 モフェチル，ロラタジン，アシクロビル，トコフェロール酢酸エステル，ゲンタマイシン硫酸塩，インドメタシン，アンブロキソール塩酸塩，コデインリン酸塩，ペチジン塩酸塩，乳酸リンゲル液，フルチカゾンフランカルボン酸エステル，オロパタジン塩酸塩，塩化ナトリウム，トスフロキサシントシル酸塩，フルチカゾンプロピオン酸エステル

経緯：2015 年 9 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 3 年，SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陽性，および抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者には萎縮，吸収不良及び／または細菌の過剰増殖による下痢，食道嚥下障害及び／または食

道逆流，摩擦音，関節拘縮，レイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 84%，DLCO の正常予測値は 76%，HRCT 上の線維化の程度は 45%，バイタルサインは血圧 114/76 mmHg，脈拍 84 bpm であった。

2016 年 10 月 17 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2018 年 1 月 10 日，治験薬の初回投与から 451 日目，胸部 X 線上，両肺にわずかに拡大した網状影を認め，間質性肺疾患の悪化と診断された。2018 年 1 月 15 日に患者は感染症スクリーニング検査のため入院した。8 日後，気管支鏡検査を受け，その翌日からエリスロマイシンの投与が開始された。

2018 年 1 月 25 日，検査終了後，患者は退院した。感染症は除外されたが，2018 年 2 月 7 日に患者は再入院し，その翌日シクロホスファミド，塩化ナトリウム，グラニセトロンが投与された。ILD の悪化に対し，治験薬の中止，減量は行われなかった。2018 年 2 月 9 日，尿検査に異常はなく，患者は退院した。その後，2018 年 3 月 6 日，4 月 3 日，5 月 1 日及び 5 月 28 日に再度シクロホスファミド，塩化ナトリウム，グラニセトロンが投与された。さらに 2018 年 6 月 25 日にシクロホスファミド，2018 年 7 月 23 日にはミコフェノール酸が投与された。

2018 年 9 月 10 日，治験薬の初回投与から 694 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 10 月 15 日に治験を終了した。

間質性肺疾患の悪化は，未回復であった。

治験担当医師は，間質性肺疾患の悪化と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：薬物性肝障害（薬物性肝障害）

被験者背景：4[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：閉経後

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：ジルチアゼム塩酸塩，ムコ多糖体多硫酸エステル，プレドニゾロン，ラベプラゾール，外皮用殺菌消毒剤，アザチオプリン，メチルプレドニゾロン

経緯：2016 年 7 月 19 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 1 年, SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり : ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陽性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者には関節拘縮，レイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 76%，DLCO の正常予測値は 89%，HRCT 上の線維化の程度は 20%，バイタルサインは血圧 101/68 mmHg，脈拍 73 bpm であった。

2016 年 11 月 21 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 3 月 27 日，治験薬の初回投与から 127 日目，患者の肝機能に急激な悪化を認めたが，嘔吐，悪心，腹部右上腹部痛などの肝損傷様の症状はなかった。その後，薬物性肝障害が報告された。その他の医学的基準により，事象は重篤と考えられた。薬物性肝障害のため，治験薬は中止された。腹部，胆嚢，腎超音波検査により，肝機能障害及び器質性疾患は除外され，明らかな異常所見は認められなかった。心エコーも正常であり，HA-IgM，HB 抗原，HBs 抗体，及び HVC 抗体はすべて陰性であった。年月日不明，患者に疲労，肝腫大を認めた。関連する臨床検査の結果は，表 1 のとおりである。

表 1：治験中の臨床検査値

検査項目	AST	ALT	総ビリルビン	ALP	GGT	好酸球	コメント
基準値 単位	0-42 U/L	0-48 U/L	0-22 μmol/L	20-125 U/L	0-45 U/L	0-7 %	-
2016/11/21	19	12	8	91	22	1.9	治験薬開始
2016/12/19	26	12	6	94	27	4.6	-
2017/02/13	24	16	8	84	30	1.6	-
2017/03/27	649	462	8	141	125	-	治験薬中止
2017/04/01	704	1074	1.5	370	176	-	-
2017/04/04	294	641	0.9	160	143	-	-
2017/04/17	41	70	-	-	70	-	-
2017/04/24	30	30	-	-	46	-	-
2018/08/27	113	148	-	233	42	-	-
2018/09/18	246	335	0.63[a)]	234	62	-	-
2018/10/11	729	988	1.55[a)]	337	177	-	-

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP：アルカリホスファターゼ；GGT：γ－グルタミルトランスフェラーゼ；[a)] ：単位は mg/dL

薬物性肝障害に対する治療はなかったが，2017 年 4 月 1 日，治験担当医師は SSc に対するラベプラゾール及びジルチアゼムの投与を中止した。治験担当医師は患者には肝障害の要因はないと報告した。薬物性肝障害は 2017 年 4 月 24 日に回復した。

2018 年 1 月 29 日，患者に有害事象として肝機能障害（肝機能異常）が認められた。事象の重症度は軽度から重度になり，2018 年 9 月 18 日，治験薬投与中止から 540 日目，その他の医学的基準により肝機能異常は重篤と評価された。

腹部超音波検査では関連所見を認めず，自己免疫性 A 型肝炎の自己抗体も陰性であった。2018 年 10 月 11 日，健康診断時に肝機能パラメータのさらなる上昇を認めたが，患者に自覚症状はなかった。また，抗核抗体及び免疫グロブリン G が陽性であり，消化器内科医は自己免疫性肝炎を合併している可能性があると判断した。 2018 年 10 月 15 日，治験担当医師は患者の肝機能障害は通常の定期診察で問題なく，治験でのフォローアップは終了と判断し，治験における患者の最終来院となった。肝機能異常に対する治療はなく，肝機能異常は未回復であった。

治験担当医師は，重篤事象である薬物性肝障害と治験薬との因果関係はあり，肝機能異常（2018 年 9 月 18 日発現）と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：術後イレウス（術後イレウスの増悪），偽性腸閉塞（偽性腸閉塞）

被験者背景：6[redacted] 歳，男性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：心エコー像，骨粗鬆症，術後イレウス

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アレンドロン酸ナトリウム水和物，イソニアジド，プレドニゾロン，ピリドキサールリン酸エステル水和物，メトロニダゾール，カナマイシン硫酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ムコ多糖体多硫酸エステル，テプレノン，セフメタゾールナトリウム，クエン酸マグネシウム，ブプレノルフィン塩酸塩，アセトアミノフェン，セファゾリンナトリウム，ゾルピデム酒石酸塩，フシジン酸ナトリウム，アルプロスタジル，ボセンタン水和物，エスゾピクロン，乳酸リンゲル液，炭酸水素ナトリウム，セファクロル，スルファジアジン銀，エフィナコナゾール，ルリコナゾール，トラマドール塩酸塩

経緯：2016 年 12 月 12 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 3 カ月，SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者には腹部膨満感，レイノー現象，胃の早期満腹及び/または嘔吐の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 103%，DLCO の正常予測値は 69%，HRCT 上の線維化の程度は 30%，バイタルサインは血圧 110/80 mmHg，脈拍 78 bpm であった。

患者は 42 年前の十二指腸潰瘍手術以降，術後の癒着性イレウスを有していた。その後，治験登録前に，腸管気腫症と診断され，その 6 カ月後に亜イレウスと診断された。

2017 年 2 月 9 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 3 月 9 日，治験薬の初回投与から 29 日目，CT 検査の結果，患者は術後イレウスの増悪と診断された。術後イレウスの増悪はその他の医学的基準により，重篤と考えられた。患者は，術後イレウスの治療薬を 1 カ月前にメトロニダゾールからカナマイシンに変更以後，病状が徐々に悪化し，2 日前から嘔吐を認め排便が減少したと報告した。酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）による補液を行い，メトロニダゾールを再開したところ，患者の腹部症状は改善した。2017 年 3 月 25 日，放射線検査の結果，腸管拡張の持続を認めた。酪酸菌配合剤，大建中湯，酸化マグネシウム，及びモサプリドの投与は継続された。治験薬の投与に変更はなかった。2017 年 4 月 8 日，術後イレウスの増悪は回復した。またジメチコンの投与が開始された。

2017 年 7 月 9 日，治験薬の初回投与から 151 日目，患者は，反復する嘔吐，水性下痢，及び腹部膨満を訴え，偽性腸閉塞と診断された（1 回目)。患者は，経口摂取不能のため入院し，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加），メトクロプラミド，アセトアミノフェン，及び炭酸水素ナトリウムによる水分補給療法が実施され，ジメチコンは中止された。翌日，患者は水分の経口摂取が可能となった。胃腸管を挿入したため，すべての経口薬は中断されたが，セフメタゾール，カルバゾクロム，トラネキサム酸，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加），乳酸リンゲル液（マルトース加），オメプラゾール，糖／塩化カリウム／ナトリウムは継続された。2017 年 7 月 12 日，患者のガスは排出され，バイタルサインは安定していた。腹部症状及び排便は改善した。2017 年 7 月 13 日，ドレナージ量は 20 mL に増加，その後，さらに 50 mL に増加した。さらに，乳酸リンゲル液（マルトース加），メトクロプラミド，パンテノール，酪酸菌配合剤，エソメプラゾール，酸化マグネシウム，モサプリド及びアミノ酸／電解質／ブドウ糖が投与された。5 日後，胃腸管の使用を中止し，患者は濃厚流動食の経口摂取を開始した。ジメチコン，メトロニダゾールの投与が開始された。2017 年 7 月 20 日，X 線検査でニボー像を伴う腸管拡張症を認め，イレウスの消失が確認された。また，腹部所見は認められなかった。翌日，X 線検査の小腸造影にて閉塞性病変がないことが確認され，胃腸管は抜去された。その後，患者は，低残渣食の 100%摂取が可能となり，糖／塩化カリウム／ナトリウムも投与された。ジメチコン，メトロニダゾール，酸化マグネシウム，モサプリド，酪酸菌配合剤は中止された。2017 年 7 月 22 日，腹部膨満，吐き気を認め，X 線検査及び CT 検査で，再閉塞の機序が不明なイレウスの再発を認めた。その後，経口食を中止し，セフメタゾール，パンテノール，メトクロプラミド，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加），乳酸リンゲル液，オメプラゾール，ペンタゾシン，ヒドロキシジンが投与された。しかし，腹痛は継続し，2017 年 7 月 24 日，再度胃腸管を挿入された。2 日後，腹痛は依然継続し，腸管拡張症に続発したと考えられた。酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）による治療を受けた。2017 年 7 月 27 日，患者のガス排出と便通を確認し，腸管減圧への反応が示唆され，胃腸管の使用は中止された。乳酸リンゲル液による水分補給療法は継続された。2017 年 7 月 29 日，患者に腹部症状はなく，経口薬は再開された。2017 年 7 月 31 日，患者は経口摂取を開始し，その後メトクロプラミド，ジメチコン，酪酸菌配合

剤，酸化マグネシウム，メトロニダゾール，モサプリド，アセトアミノフェンによる治療が再開された。セフトリアキソンも投与された。2017 年 8 月 5 日，患者の腹部の状態に変化はなかった。2017 年 8 月 7 日，通常の食事量でも腹部症状はなく，2017 年 8 月 10 日，大建中湯の投与開始し，2 日後に胃腸管は抜去された。2017 年 8 月 15 日，胃腸管抜去後，患者の状態に特記すべき変化はなかった。治験薬の投与に変更はなく，偽性腸閉塞（1 回目）は 2017 年 8 月 18 日に回復し，患者は退院となった。

2017 年 12 月 15 日，治験薬の初回投与から 310 日目，患者に腹部膨満が 1 週間続いたため，少量の低残渣食にて経過を観察したが，症状に改善なく，偽性腸閉塞（2 回目）が報告された。翌日，入院となり，CT 検査と X 線検査で顕著な腸管拡張症を認めた。腸管蠕動低下，腹部膨満感，認容可能な腹痛を認め，慢性的に拡張しやすい状態であった。再度，経口摂食を中止し，糖／塩化カリウム／ナトリウム，セフメタゾール，ランソプラゾールによる補液療法を行った。胃腸管の挿入は行わず，薬剤の経口投与は継続された。酢酸リンゲル液（ブドウ糖加），乳酸リンゲル液及びその他の滋養強壮薬も投与された。2017 年 12 月 18 日，ガスの排出，便通を認め，腹部膨満は消失した。腹部 X 線検査所見に悪化はなく，患者は食事を再開した。2 日後，食事量を通常の半分から約 2/3 に増やし，栄養補助の目的で，経腸成分栄養剤の投与が開始された。2017 年 12 月 21 日，経腸成分栄養剤の投与開始後，食事量は減量され，翌日点滴を終了した。治験薬の投与に変更はなく，偽性腸閉塞（2 回目）は 2017 年 12 月 29 日に回復し，患者は退院した。

2018 年 2 月 24 日，腹部膨満を認めた。排便はなく，腹部 X 線検査で多量の腸液貯留を認めた。2018 年 3 月 5 日，治験薬の初回投与から 390 日目，患者は偽性腸閉塞（3 回目）のため入院した。血液代用剤，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加），乳酸リンゲル液による治療を開始し，2018 年 3 月 6 日，腹部症状の改善を認めた。2 日後，腸液貯留は減少し，腹部所見のさらなる改善を認めた。アセトアミノフェンが投与された。2018 年 3 月 9 日，嘔吐を認め，絶食下メトクロプラミドが投与され，補液が再開された。X 線検査で顕著な腸管ガス像（ニボー形成）を認めた。2018 年 3 月 10 日，高圧酸素療法が開始され，2 日後に患者の状態は改善した。経腸成分栄養剤の投与を開始し，翌日から流動食を開始した。2018 年 3 月 15 日，X 線検査の結果は，腸管ガスの改善を示した。X 線検査の結果は日によって異なり，治療に対する反応の評価は困難であった。さらに粥食が開始された。2018 年 3 月 20 日，他覚所見に特記事項はなく，腹部症状は改善した。同日夜，再び腹部膨満と嘔気を認め，絶食下，メトクロプラミドの投与，血液代用剤と酢酸リンゲル液（ブドウ糖加）による補液が再開された。2018 年 3 月 22 日，患者に症状の再発を認めたが，翌日には消化器症状は消失した。治験薬の投与に変更はなく，偽性腸閉塞（3 回目）は 2018 年 3 月 24 日に回復した。同日，12 回目の高圧酸素療法完了後，患者は退院した。

2018 年 9 月 9 日，治験薬の初回投与から 578 日目，前日に認めた腹部膨満，腹痛，及び嘔吐の治療のため患者は救急搬送され，同日入院した。偽性腸閉塞（4 回目）が認められた。同日，治験実

施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施された。その後，胃腸管で腸管を加圧し，1000 ml の内容液が排出された。患者は絶食となり，輸液療法（乳酸リンゲル液）下，経過観察となった。ペンタゾシン，ヒドロキシジン，糖／塩化カリウム／ナトリウム，セフメタゾール，プレドニゾロン，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加），パンテノール，メトクロプラミド，オメプラゾールも投与された。2018 年 9 月 13 日，CT スキャンの結果で腹部症状の改善を認め，胃腸管の使用を中止し，バルーンを収縮させた。しかし，翌日，患者に再び腹痛と嘔吐を認め，胃腸管の使用を再開した。2018 年 9 月 19 日，胃腸管を用いた造影試験を実施した。小腸への造影剤の蓄積，及び腸蠕動低下を認めた。胃腸管除去後，内服を再開すると蠕動運動が起こり，患者は少量の水分摂取が可能となった。2018 年 9 月 21 日，1 日 1 回の食事を開始した。7 日後，ペンタゾシンとヒドロキシジンの補助的投与下で経過観察となり，腹部症状が発症したときは，注意深く症状を観察しながら患者自身で食事を調整した。2018 年 10 月 3 日，患者は粥食を開始し，3 日後，患者はさらに濃い粥食を開始した。患者の疼痛管理に関するレジメンは，ペンタゾシンとヒドロキシジンからトラマドール・アセトアミノフェンの内服に切り替えられた。患者の希望により経腸成分栄養剤は，必要に応じて継続された。2018 年 10 月 16 日，偽性腸閉塞（発現 4 回目）は回復し患者の希望により退院となった。

2018 年 10 月 19 日，治験薬を中止後 40 日目，患者は腹痛と嘔吐を訴え，近医を受診した。その後，救急車で他院に搬送され，同日，偽性腸閉塞（5 回目）と診断され入院した。患者にはヒドロキシジン，アセトアミノフェン，ペンタゾシン，乳酸リンゲル液，酢酸リンゲル液（ブドウ糖加），糖／塩化カリウム／ナトリウム，セフメタゾール，オメプラゾール，フルマゼニル，ハロペリドール，及びミダゾラムが投与された。3 日後，胃腸管を用いた腸管減圧が実施された。2018 年 10 月 23 日，胃腸管をクランプ後，食事が再開されたが，流動食摂取後に腹部膨満を認めたため，クランプ解除後に絶食とされた。

偽性腸閉塞（5 回目）は，未回復であった。

治験担当医師は，術後イレウスの増悪（2017 年 3 月 9 日発現）と偽性腸閉塞（5 回発現，2017 年 7 月 9 日，2017 年 12 月 15 日，2018 年 3 月 5 日，2018 年 9 月 9 日，2018 年 10 月 19 日）と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：急性肺損傷（急性肺損傷），インフルエンザ（B 型インフルエンザウイルス感染），心房細動（心房細動），意識レベルの低下（意識レベルの低下），誤嚥性肺炎（誤嚥性肺炎），白血球数減少（白血球数減少），好中球数減少（好中球数減少），全身性炎症反応症候群（全身性炎症反応症候群），多臓器機能不全症候群（多臓器機能不全症候群）

被験者背景：7[redacted] 歳，男性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症
既往症：不眠症，白斑，筋骨格痛
合併症：なし
その他の特記事項：なし
治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回
併用療法（有害事象の治療薬を除く）：ブロチゾラム，ファモチジン，酸化マグネシウム，セレコキシブ，レバミピド，フェルビナク，リドカイン塩酸塩，ロペラミド塩酸塩，イソニアジド，ランソプラゾール，ピリドキサールリン酸エステル水和物，人血清アルブミン，レベチラセタム，フルスルチアミン塩酸塩
経緯：2017 年 5 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 2 カ月，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者には便秘，食道嚥下障害及び／または食道逆流，レイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 60%，DLCO の正常予測値は 71%，HRCT 上の線維化の程度は 35%，バイタルサインは血圧 125/81 mmHg，脈拍 86 bpm であった。

2017 年 5 月 23 日，患者は CT 検査で間質性肺炎を示す所見を認めた。

2017 年 7 月 6 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 7 月 20 日，治験薬の初回投与から 15 日目，2017 年 7 月 17 日より有害事象として認められた下痢のため治験薬は中断された。2017 年 8 月 17 日，治験薬の中断後 28 日目治験薬は 100 mg，1 日 2 回の用量で減量再開された。

2017 年 12 月 21 日，定期受診時，胸部 X 線検査で，肺容量の減少を認めた。また，肺機能が低下し，KL-6 は 1113.8 と高値であった。症状はないが，病態の進行が懸念された。同日，赤血球数は 383 L，ヘモグロビンは 12.3 L であった。2018 年 1 月から患者に咳嗽を認めた。2018 年 2 月 1 日，治験薬の初回投与から 211 日目，胸部 X 線検査で，右肺容量の減少及び右横隔膜の挙上，左下肺野での網状影の悪化を認め，急性肺損傷と報告された。ジヒドロコデインによる治療が開始された。2018 年 2 月 2 日，胸部 CT 検査の結果は，両肺下葉に網状影を伴う間質性肺炎を示し，気管支血管束の肥厚が増悪していた（網状影の進行を伴う間質性肺疾患）。2018 年 2 月 6 日，症状は重症化し患者は動けなくなった。2018 年 2 月 7 日，治験薬の初回投与から 217 日目，体温は 40°C くらいまで上昇した。同日，入院となり，インフルエンザ（B 型インフルエンザ感染）と診断された。ペラミビルが投与され，酸素療法が施行された。胸部 CT 検査の結果は，下肺野における陰影の悪化，及び上肺野に散在するすりガラス様陰影を認め，原疾患の悪化が示唆された。セフトリ

アキソンが投与され，ステロイドパルス療法が開始された。誤嚥を除外できないため，患者は絶食を指示された。2018 年 2 月 10 日，治験薬の初回投与から 220 日目，患者は他院に転院となった。同日，急性肺損傷のため，治験薬は中止された。また，アジスロマイシン，イソニアジド，メチルプレドニゾロン，プレドニゾロン及びピリドキシンが投与され，5%ブドウ糖による水分補給を受けた。2018 年 2 月 11 日，酸素飽和度（SpO_2）が基準範囲内を保っていたことから，酸素療法は終了となった。胸部 X 線検査で，両下肺野における透過性の亢進を認めた。2018 年 2 月 12 日，患者はインフルエンザから回復した。同日，治験薬中止後 2 日目，心電図検査で心房細動を認めた。2018 年 2 月 13 日，心拍数管理のため，ジゴキシンが投与された。また，フロセミドも投与された。コントロール不良の心拍数は呼吸窮迫に続発したと報告された。同日，室内気下 SpO_2 が 90%未満へと低下したため，酸素療法が再開された。胸部 X 線検査で，両下肺野における透過性の低下を認めた。午後になり頻脈を認め，心拍数が 140 bpm 台のため循環器内科医の診察を受けた。酸素流量 6 L/min における SpO_2 は 89%であったことから，著明な呼吸不全と考えられた。両レベル設定陽圧呼吸が導入された。サーファクタントプロテインは 515.5，KL-6 は 2029.9 まで上昇した。患者は外科系集中治療科に搬送された。2018 年 2 月 13 日，心房細動に対してランジオロール及びベラパミルが投与され，鎮静のためデクスメデトミジン及びフェンタニルが投与された。さらに人血清アルブミン，ドブタミン，ノルアドレナリン，タゾバクタム・ピペラシリン及び塩化カリウムが投与された。

2018 年 2 月 14 日，治験薬中止後 4 日目，患者に意識レベルの低下が発現し，疼痛性刺激無反応となった。デクスメデトミジンを中止しても患者の意識は戻らなかった。低血糖，炭酸ガスナルコーシス，血圧低下及び血中電解質異常はなかった。意識レベルの低下に対する処置はとられなかった。同日から翌日に施行された頭部 CT 検査の結果，出血，急性期脳梗塞及び頭蓋内病変は除外された。膿瘍や水頭症もなかったが，軽度の低吸収域を大脳白質に認めたことから，慢性虚血性変化が考えられた。てんかん予防のためレベチラセタムまた鎮静のためジアゼパムが投与された。2018 年 2 月 15 日，赤血球数は 319 L，ヘモグロビンは 10.1 L であった。2018 年 2 月 16 日，高分解能 CT（HRCT）検査で，肺胞出血または感染に続発した画像所見の悪化が確認された。2018 年 2 月 17 日，呼吸状態が悪化したため再度 HRCT 検査を施行した結果，その所見はびまん性肺胞障害を明示した。また，CT 検査（2018 年 2 月 7 日の CT 検査との比較）において，両肺の広範囲にすりガラス様陰影，また主に下葉や拡張した気管支で浸潤影を認めた。さらに画像では増悪所見と胸水の増加を認めた。鑑別診断として，間質性肺炎の急性増悪や急性間質性肺炎，肺水腫及び薬剤誘発性肺障害があげられた。患者にスルファメトキサゾール・トリメトプリムが投与された。状態悪化を考慮し，救命目的でシクロホスファミドによる免疫抑制療法，プレドニゾロンによるステロイドパルス療法が施行された。また，患者には栄養補給のためアミノ酸・糖，鎮静のためペロスピロンが投与された。2018 年 2 月 21 日，最終的に急性肺損傷と診断された。2 日後，X 線検査で，両肺における ILD の悪化が確認された。治療反応性は乏しく，肺障害は進行し再発炎症反応（CRP 13.3 mg/dL）を伴っていた。

2018 年 2 月 25 日，患者は体位変換の際，嘔吐した。多量の胃液様吐瀉物が胃管から採取された。2018 年 2 月 26 日，治験薬中止後 16 日目，体温は 39℃ を超えた。誤嚥性肺炎と診断された。同日，白血球数減少（1700）及び好中球数減少（1149）を認め，また，全身性炎症反応症候群と診断された。患者に，酸素化の悪化を伴った重症急性呼吸器症候群を認め，最大量の酸素が投与された。2018 年 2 月 27 日，徐々に血圧が低下（収縮期血圧 50 台）した。2018 年 2 月 28 日，多臓器機能不全症候群を認めた。赤血球数は 227 L，ヘモグロビンは 7.1 L であった。誤嚥性肺炎，白血球数減少，好中球数減少，多臓器機能不全症候群に対する治療は行われなかった。入院中に治療を行うも，2018 年 2 月 28 日，患者は急性肺損傷のため死亡した。剖検結果は報告されなかった。治験担当医師は，SSc-ILD の進行は緩やかであったが，インフルエンザ感染後に急激に増悪し治療抵抗性になったと報告した。

独立判定委員会は，本症例を，呼吸器を原因とする死亡と判定した。

治験担当医師は，急性肺損傷と治験薬との因果関係はありと評価した。インフルエンザ，心房細動，意識レベルの低下，誤嚥性肺炎，白血球数減少，好中球数減少，全身性炎症反応症候群，多臓器機能不全症候群と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：裂孔原性網膜剥離（裂孔原性網膜剥離）

被験者背景：3[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：なし

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アムロジピン，ベラプロストナトリウム，トコフェロール酢酸エステル，レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール，カルボシステイン，d-クロルフェニラミンマレイン酸塩，アセトアミノフェン，ジルチアゼム，ロキソプロフェンナトリウム，レバミピド，トラネキサム酸，アンブロキソール塩酸塩，エプラジノン塩酸塩

経緯：2016 年に患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 5 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 不明，ATA 陽性，および抗 RNA ポリメラーゼ III 不明（Visit 2 の臨床検査評価では，抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性）。患者には腹部膨満感，吸収不良及び／または細菌の過剰増殖による下痢，食道嚥下障害及び／または食道逆流，およびレイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。治験登録時に特記すべきベースラインの

状態はなし。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 68%, DLCO の正常予測値は 74%, HRCT 上の線維化の程度は 15%，バイタルサインは血圧 115/70 mmHg，脈拍 82 bpm であった。

2017 年 10 月 24 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 12 月 24 日，治験薬の初回投与から 62 日目，裂孔原性網膜剥離が発現した。その他の医学的基準により重篤と考えられた。2 日後，患者は左目の不快感のため眼科を受診し，裂孔原性網膜剥離と診断された。同日，患者は網膜レーザー凝固術を受けた。裂孔原性網膜剥離に対し，治験薬の中止，減量は行われなかった。

治験薬の初回投与から 358 日目の 2018 年 10 月 16 日，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 11 月 19 日に治験は終了した。

裂孔原性網膜剥離は，未回復であった。

治験担当医師は，孔原性網膜剥離と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：呼吸困難（呼吸困難），胃癌（胃癌），皮膚硬化症（皮膚硬化症増悪），呼吸困難（息切れ増悪）

被験者背景：6[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：副甲状腺機能亢進症

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アルプロスタジル，ヘパリン類似物質，カルボシステインリン酸塩，デキストロメトルファン臭化水素酸塩，テプレノン，ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩，ジメモルファンリン酸塩，レバミピド，ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩，アンブロキソール塩酸塩，インスリン リスプロ，ランソプラゾール，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，アルファカルシドール，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，センノシド，ベラプロストナトリウム，アセトアミノフェン

経緯：2016 年 6 月 3 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 1 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 不明，ACA 陰性，ATA 陽性，および抗 RNA ポリメラーゼ III 不明（Visit 2 の臨床検査評価では，抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性）。ベースラインにおける FVC の正

常予測値は 101%，DLCO の正常予測値は 50%，HRCT 上の線維化の程度は 70%，バイタルサインは血圧 106/66 mmHg，脈拍 87 bpm であった。

2016 年 7 月 6 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 4 月 12 日の朝，治験薬の初回投与から 281 日目，呼吸困難が突然発現し，患者は経過観察のため入院となった。呼吸困難に対して治療は行われず，治験薬の投与に変更はなかった。2017 年 4 月 13 日，呼吸困難は回復し，終夜測定の心電図に特記すべき変化はなく，患者は退院した。

2017 年 9 月 6 日，治験薬の初回投与から 428 日目，皮膚硬化症増悪及び息切れ増悪により患者は入院した。2017 年 9 月 7 日，治験薬の投与は中断され，シクロホスファミドと酸素吸入療法後，患者の身体状態が観察された。しかし，患者の状態に特段変化はなく，同日退院した。2017 年 9 月 22 日，治験薬の投与は 150 mg，1 日 2 回で再開された。

2017 年 10 月 3 日，治験薬の初回投与から 455 日目，在宅酸素療法導入のため，患者は再び入院した。同日，患者は胃癌であると告知された。その他の医学的基準により，胃癌は重篤と考えられた。患者には胃癌の症状はなかった。2017 年 10 月 4 日，シクロホスファミドが再び投与された。その 2 日後，患者は診察を受けたが，特段変化はなく，患者は退院した。2017 年 10 月 26 日，内視鏡検査の結果は，胃癌を示した。CT 検査ではスリガラス様陰影の悪化を認めた。2017 年 11 月 1 日，治験薬の初回投与から 484 日目，治験薬の投与は中断された。2017 年 11 月 29 日，患者は再び入院し，2017 年 11 月 30 日に胃潰瘍の内視鏡的粘膜下層剥離術を受けた。2017 年 12 月 5 日，患者の身体状態に特段変化はなく，退院した。2017 年 12 月 13 日，治験薬の初回投与から 526 日目，胃癌は回復し，治験薬は 150 mg，1 日 2 回で再開された。2018 年 1 月 10 日，患者は 10 日間の再入院となり，プレドニゾロン，シクロホスファミド，アザチオプリンによる治療を受けた。

2018 年 6 月 13 日，治験薬の初回投与から 708 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 7 月 18 日に治験を終了した。

皮膚硬化症増悪及び息切れ増悪は，未回復であった。

治験担当医師は，呼吸困難，皮膚硬化症増悪，息切れ増悪及び胃癌と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：蜂巣炎（蜂巣炎）

被験者背景：7[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：アルツハイマー型認知症，胃食道逆流性疾患，脊椎圧迫骨折その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：ドネペジル塩酸塩，ランソプラゾール，ウルソデオキシコール酸，テプレノン，センノシド

経緯：2017 年 8 月 23 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 2 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陽性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者にはレイノー現象の病歴があり，スクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 82%，DLCO の正常予測値は 45%，HRCT 上の線維化の程度 30%，バイタルサインは血圧 135/101 mmHg，脈拍 73 bpm であった。

2017 年 10 月 4 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2018 年 10 月 3 日，治験薬の初回投与から 365 日目，蜂巣炎が発現した。蜂巣炎に伴う発熱に対し，ロキソプロフェン及びアセトアミノフェンが投与された。2018 年 10 月 10 日，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施された。同日，患者は入院し，C-反応性蛋白（CRP）は 10.78 mg/dL 及びクレアチンキナーゼ（CK）は 1803 U/L であった。同日より，蜂巣炎に対し，タゾバクタム・ピペラシリンによる治療が開始された。さらに，蕁麻疹に対しロラタジンが投与され，蜂巣炎に伴う発熱には，アセトアミノフェンが再開された。2018 年 10 月 11 日，患者の CRP は 13.97 mg/dL，CK は 632 U/L であったが，11 日後には，2.41 mg/dL 及び 20 U/L にそれぞれ減少した。2018 年 10 月 25 日，CRP は 1.20 mg/dL，CK は 17 U/L で，炎症反応は陰性化した。同日，蜂巣炎は回復した。蜂巣炎は偶発的な症状とされた。2018 年 10 月 26 日，蜂巣炎の予防目的で，アモキシシリン・クラブラン酸の投与が開始された。

2018 年 11 月 8 日，患者の容態は安定し，退院となった。2018 年 11 月 14 日，蕁麻疹は回復した。

治験担当医師は，蜂巣炎と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：肺動脈性肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症）

被験者背景：7[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：無症候性細菌尿，白内障，頭痛，高血圧，網膜変性，網膜裂孔

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：酪酸菌配合剤，ファモチジン，ヘパリン類似物質，ロサルタンカリウム，酸化マグネシウム，トコフェロール酢酸エステル，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸，プレドニゾロン吉草酸エステル，デキサメタゾン吉草酸エステル，エピナスチン塩酸塩，アデノシン三リン酸二ナトリウム，イソソルビド，グリセリン，ムコ多糖体多硫酸エステル，アルプロスタジル

経緯：2011 年 10 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 5 年，SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陽性。患者には便秘，食道嚥下障害及び／または食道逆流，関節拘縮，レイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 53%, DLCO の正常予測値は 38%，HRCT 上の線維化の程度は 65%，バイタルサインは血圧 107/73 mmHg，脈拍 74 bpm であった。

2016 年 7 月 13 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2016 年 12 月 28 日，治験薬の初回投与から 169 日目，有害事象として低酸素症が発現したが，治療は実施されず，低酸素症は継続していた。

2017 年 7 月 12 日，治験薬の初回投与から 365 日目，有害事象として脳性ナトリウム利尿ペプチド増加を認め，BNP の値は 114 ng/L であった。ベースライン（2016 年 7 月 12 日）では 66 ng/L であった。さらに 2017 年 7 月 12 日の心エコーでは，右室-右房圧較差 50 mmHg，EF 65.1%，左房軽度拡大，中等度三尖弁逆流，推定肺動脈収縮期圧約 65 mmHg，下大静脈径の呼吸性変動，右室前及び左室後の心嚢液貯留（左室後，拡張期は約 7.5 mm），及び右室拡大像が認められた。心エコーの所見から，肺動脈性肺高血圧症が疑われた。

2017 年 8 月 9 日，治験薬の初回投与から 393 日目，肺動脈性肺高血圧症が発現し，患者は心カテーテル検査のため入院となった。右心カテーテル検査の結果は，左室拡張終期圧 18 mmHg,右心カテーテル肺毛細血管楔入圧 18/17/m16mmHg，PA 59/28/m 36 mmHg, RV s1/EDP 17 mmHg, RA 17/14/m 14 mmHg, C.O 4.18 L/min, 及び C.I 3.12/min/m^2 であった。これら心カテーテル検査の結果から，肺高血圧症と診断された。肺動脈性肺高血圧症に対し緊急の処置はなく，治験薬の中止，減量は行われなかった。2017 年 8 月 12 日，患者は退院し，その後は外来にて治療されることになった。肺高血圧症に対しシルデナフィル，ボセンタンが投与され，高血圧に対しロサルタンが継続された。肺動脈性肺高血圧症は SSc と関連があると報告された。

2018 年 6 月 13 日，治験薬の初回投与から 701 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 7 月 11 日に治験を終了した。

肺動脈性肺高血圧症は，未回復であった。

治験担当医師は，肺動脈性肺高血圧症と治験薬との因果関係はありと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：気胸（気胸），気胸（気胸（左））

被験者背景：6[redacted] 歳，男性，身長[redacted] cm，体重[redacted]kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：関節痛，便秘，高カリウム血症，高脂血症，甲状腺機能低下症，喉頭ポリープ

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アムホテリシン B，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ランソプラゾール，レボチロキシンナトリウム水和物，リマプロスト アルファデクス，ルビプロストン，ペニシラミン，プレドニゾロン，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，アンブロキソール塩酸塩，L-カルボシステイン，ポリスチレンスルホン酸ナトリウム，リセドロン酸ナトリウム水和物，プラバスタチンナトリウム，アルファカルシドール，センノシド，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物

経緯：2015 年 4 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 2 年，SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陽性。患者には食道嚥下障害及び／または食道逆流及びレイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 85%，DLCO の正常予想値は 59%，HRCT 上の線維の程度は 40%，バイタルサインは血圧 94/61 mmHg，脈拍 83 bpm であった。

2016 年 11 月 16 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2018 年 4 月 15 日，患者に背部痛とそれに続く胸部圧迫感，呼吸窮迫を認めた。呼吸困難は一時的に緩快したが，2018 年 4 月 28 日に再び同様の症状が出現し，その後呼吸困難は悪化していった。2018 年 5 月 2 日，治験薬の初回投与から 533 日目，胸部 X 線及び HRCT 検査の結果，患者は気胸と診断された。気胸は間質性肺炎に合併することが多く，患者は肺尖部水疱に続発した気胸を合併していた可能性が示唆された。同日，患者は気胸のため入院し，胸腔ドレナージが施行さ

れた。ロキソプロフェンの投与，スルファメトキサゾール・トリメトプリムとアンブロキソールの投与が継続され，間質性肺炎に対して 2018 年 5 月 10 日までカルボシステインによる治療が継続された。

2018 年 5 月 8 日，ドレーン弁からの持続的なエアリークを認め，2018 年 5 月 9 日，自己血液を用いた胸膜癒着術を施行したが，エアリークの改善はなかった。2018 年 5 月 11 日，治験薬の初回投与から 542 日目，治験薬は気胸のため中断された。患者はさらに右肺の完全胸腔鏡下ブラ嚢切除を受け，セファゾリン，ファモチジンも投与された。2018 年 5 月 15 日，患者の術後経過は良好で，退院した。退院後，ILD に対してカルボシステイン，2018 年 5 月 22 日まで咳嗽に対してデキストロメトルファンが投与された。

2018 年 5 月 30 日，胸部外科医は手術創に問題なしと判断し，患者のフォローアップは完了した。X 線，画像及び臨床検査所見で呼吸窮迫の消失が確認された。同日，気胸は回復と報告され，治験薬は再開された。

2018 年 7 月 27 日，治験薬の初回投与から 619 日目，患者は右肺気胸のフォローアップのため来院した。その後，HRCT 検査の結果，患者は気胸（左）と診断された。その他の医学的基準により，気胸（左）は重篤と考えられた 。気胸（左）に対する処置はなく，治験薬の中止，減量は行われなかった。2018 年 8 月 17 日，HRCT の所見から，気胸は回復したと報告された。

2018 年 10 月 12 日，治験薬の初回投与から 696 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施された。

治験担当医師は，気胸（2018 年 5 月 2 日及び 2018 年 7 月 27 日に発現）と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：心房粗動（心房粗動）

被験者背景：7[redacted] 歳，男性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：良性前立腺肥大症，膀胱炎，高脂血症

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：タムスロシン塩酸塩，生薬，L-カルボシステイン，ランソプラゾール

経緯：2016 年 1 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 1 年，SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 不明，ACA 陰性，ATA 陽性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 不明（Visit 2 の臨床検査評価では，抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性）。患者には動悸，レイノー現象，滑膜炎及び筋力低下の病歴があり，滑膜炎を除きスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 86%，DLCO の正常予測値は 66%，HRCT 上の線維化の程度は 75%，バイタルサインは血圧 132/63 mmHg，脈拍 80 bpm であった。

2017 年 1 月 25 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 7 月 14 日，心電図は洞調律であったが，再検査で心房粗動を認めた。2017 年 9 月 4 日の定期健康診断で患者に不整脈を認めた。2017 年 10 月 6 日，治験薬の初回投与から 255 日目，心電図で心房粗動を認めた。その他の医学的基準により，重篤と考えられた。同日，治験薬は心房粗動のため中止された。エドキサバンによる治療が開始された。2017 年 10 月 20 日，ジルチアゼムの投与が開始された。

心房粗動は，未回復であった。

治験担当医師は，治験薬投与開始から発現までの期間が長いことから心房粗動（2017 年 10 月 6 日発現）と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：帯状疱疹（帯状疱疹）

被験者背景：7[redacted] 歳，男性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：右脚ブロック，うっ血性心不全，皮脂欠乏性湿疹，胃食道逆流性疾患

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回 g

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アゾセミド，カルベジロール，ロラタジン，ニフェジピン，酸素，スピロノラクトン，テルミサルタン，ボノプラザンフマル酸塩，アムホテリシン B，フェキソフェナジン塩酸塩，ポビドンヨード，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，その他の呼吸器官用薬，フルチカゾンフランカルボン酸エステル，デスロラタジン，モキシフロキサシン塩酸塩

経緯：2015 年 12 月 3 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 2 年，SSc サブタイプは限局性皮膚型であった。自

己抗体は以下のとおり：ANA 不明，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陽性。患者には便秘，食道嚥下障害及び／または食道逆流，高血圧，肺高血圧症，及びレイノー現象の病歴があり，レイノー現象を除きスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 92%，DLCO の正常予測値は 44%，HRCT 上の線維の程度は 15%，バイタルサインは血圧 92/51 mmHg，及び脈拍 55 bpm であった。

2016 年 8 月 24 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 12 月 30 日，治験薬の初回投与から 494 日目，患者の胸部に電撃痛を伴う発疹が発現し，帯状疱疹と報告された。発疹は水疱を伴い，皮膚剥離を認めた。2018 年 1 月 4 日，患者は帯状疱疹と診断され入院した。帯状疱疹に対しアシクロビル及びバラシクロビルが投与された。帯状疱疹に対し治験薬の中止，減量は行われなかった。

2018 年 1 月 10 日，帯状疱疹は回復し，患者は退院した。

2018 年 7 月 25 日，治験薬の初回の投与から 701 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 9 月 5 日に治験を終了した。

治験担当医師は，帯状疱疹と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：緑内障（緑内障）

被験者背景：6[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：高血圧

その他の特記事項：シェーグレン症候群の疑い（2016 年 1 月）

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：ヘパリン類似物質，トコフェロールニコチン酸エステル，ロペラミド塩酸塩，ジクアホソルナトリウム，精製ヒアルロン酸ナトリウム，その他の滋養強壮薬，インフルエンザワクチン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，エプラジノン塩酸塩，レボフロキサシン水和物，アセトアミノフェン

経緯：2016 年 7 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 1 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 不明，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者には便秘及びレイノー現象の病歴があり，レイノー現象はスクリーニング時に継続していた。ベ

ースラインにおける FVC の正常予測値は 78%，DLCO の正常予測値は 60%，HRCT 上の線維化の程度は 25%，バイタルサインは血圧 120/73 mmHg，及び脈拍 65 bpm であった。

2016 年 12 月 8 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2016 年 1 月 21 日，治験登録前，患者はシェーグレン症候群の疑いで眼科医を受診した。眼科医は緑内障を疑った。

2017 年 1 月 26 日，有害事象としてドライアイが認められた。

2017 年 3 月 23 日，治験薬の初回投与から 106 日目，患者は緑内障と診断された。その他の医学的基準により，事象は重篤と考えられた。緑内障に対し，治験薬の投与に変更はなかった。緑内障に対しブリンゾラミドが投与され，またジクアホソル及びヒアルロン酸の投与も継続された。患者は眼科にて緑内障の経過観察中であったが，コントロール良好であり，安全性の観点からフォローアップは不要と判断された。

2018 年 7 月 12 日，治験薬の初回投与から 582 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 8 月 9 日に治験を終了した。

緑内障は，未回復であった。

治験担当医師は，緑内障と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：下気道感染（下気道感染），間質性肺疾患（間質性肺疾患の急性増悪），譫妄（譫妄）

被験者背景：7[redacted] 歳，男性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：便秘，胃食道逆流性疾患，痔核，高脂血症，不眠症，大腸ポリープ，メニエール病，鼻茸，器質化肺炎，アレルギー性鼻炎，副鼻腔炎

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アルファカルシドール，アトルバスタチンカルシウム水和物，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ベラプロストナトリウム，モメタゾンフランカルボン酸エステル，オロパタジン塩酸塩，オメプラゾール，プレドニゾロン，副鼻腔手術，

ブロチゾラム，メトクロプラミド，クロルフェニラミンマレイン酸塩，デクスメデトミジン塩酸塩，フェンタニル，エソメプラゾールマグネシウム水和物，スボレキサント，L-アスパラギン酸カリウム，アムホテリシン B，その他の滋養強壮薬，肺炎球菌ワクチン，ケトプロフェン，ロペラミド塩酸塩，ラクトミン，インフルエンザワクチン，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物，ベンプロペリンリン酸塩，デカリニウム塩化物，トラネキサム酸，ベンザルコニウム塩化物，アルプロスタジル，セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物，ウルソデオキシコール酸，ゲンタマイシン硫酸塩，尿素，ボセンタン水和物

経緯：2015 年 11 月 3 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 1 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 不明，ACA 不明，ATA 陽性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 不明（Visit 2 の臨床検査評価では，抗 RNA ポリメラーゼ陽性）。患者には便秘，食道嚥下障害及び／または食道逆流，及びレイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 81%，DLCO の正常予測値は 41%，HRCT 上の線維化の程度は 35%，バイタルサインは血圧 114/64 mmHg，及び脈拍 62 bpm であった。

2017 年 3 月 9 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 4 月 5 日，患者の白血球（WBC）数は 10400 cells/μL，C 反応性蛋白（CRP）は 1.22 mg/dL，好中球数は 65.4%であった。2017 年 4 月 8 日，治験薬の初回投与から 31 日目，患者に発熱（体温 38°C）と下気道感染を認めた。2 日後，患者は呼吸困難と発熱のため来院した。2017 年 4 月 10 日，患者は入院した。WBC は 11700 cells/μL，好中球数は 80.9%，CRP は 8.57 mg/dL であった。酸素ガス分圧 53.2 mmHg のため酸素療法を開始し，レボフロキサシン（静脈点滴），アセトアミノフェンが投与された。CT 検査では ILD 急性増悪の所見はなく，下気道感染に対し治験薬の投与に変更はなかった。

2017 年 4 月 13 日，治験薬の初回投与から 36 日目，患者の呼吸状態は悪化した。そのため，レボフロキサシンからアジスロマイシン及びタゾバクタム・ピペラシリンに切り替えられた。同日，CT の再測定で肺陰影の増強を認め，間質性肺疾患の急性増悪と診断された。間質性肺疾患の急性増悪により入院期間が延長し，患者は集中治療室に移された。間質性肺疾患の急性増悪に対してメチルプレドニゾロンとアセトアミノフェンが投与された。

2017 年 4 月 13 日，患者に譫妄が認められた。その他の医学的基準により，譫妄は重篤と考えられた。治験薬は間質性肺疾患の急性増悪のため 2017 年 4 月 13 日，中断された。譫妄に対してハロペリドールが投与され，翌日回復した。譫妄は入院とステロイド高用量投与が原因と報告された。2017 年 4 月 14 日，患者の CRP 値は 19.76 mg/dL，2017 年 4 月 16 日，好中球数は 92.8%となり，2017 年 4 月 17 日に転院した。

2017 年 4 月 24 日,下気道感染は回復し，その後，間質性肺疾患の急性増悪に対してプレドニゾロンが投与された。2017 年 5 月 11 日，CRP は 1.49 mg/dL，好中球数 59.9%であった。6 日後，患者は退院し，2017 年 5 月 31 日，治験薬の初回投与から 84 日目，間質性肺疾患の急性増悪から回復し, 治験薬の投与は再開された。間質性肺疾患の急性増悪は下気道感染によるものと考えられた。

2018 年 10 月 18 日，治験薬の初回投与から 589 日目の，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 11 月 15 日に治験を終了した。

治験担当医師は，下気道感染，間質性肺疾患の急性増悪，及び譫妄と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：薬物性肝障害（薬物性肝障害），強皮症（強皮症の増悪）

被験者背景：5[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：糖尿病，湿疹，胃食道逆流性疾患，不眠症，骨粗鬆症，閉経後，胸部手術

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：エソメプラゾールマグネシウム水和物，モサプリドクエン酸塩水和物，アルクロメタゾンプロピオン酸エステル，オキシメトロン，シタグリプチンリン酸塩水和物, エルデカルシトール, ロキソプロフェンナトリウム水和物, アセトアミノフェン，ヘパリン類似物質，ポビドンヨード，インスリン リスプロ（遺伝子組換え），アコチアミド塩酸塩水和物，ボノプラザンフマル酸塩，チオトロピウム臭化物水和物，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム，メトクロプラミド，ムコ多糖体多硫酸エステル，タクロリムス水和物，インスリン グラルギン（遺伝子組換え），プレドニゾロン，ケトコナゾール，尿素，メトホルミン塩酸塩，ブロチゾラム，ミチグリニドカルシウム水和物，ボグリボース，レパグリニド，ミグリトール，アルファカルシドール，シクロスポリン，L-カルボシステイン，アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム，肺炎球菌ワクチン，ピレノキシン，セレコキシブ，ケトプロフェン，インフルエンザワクチン，レボフロキサシン水和物，セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物，ジクロフェナクナトリウム，モキシフロキサシン塩酸塩，トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤，センノシド

経緯：2017 年 3 月 14 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 5 カ月, SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 不明，ACA 不明，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 不明

（Visit 2 の臨床検査評価では，抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性）。患者には便秘，食道嚥下障害及び／または食道逆流，及びレイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 51%，DLCO の正常予測値は 32%，HRCT 上の線維化の程度は 50%，バイタルサインは血圧 97/58 mmHg，及び脈拍 83 bpm であった。

2017 年 4 月 27 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 5 月 12 日，治験薬の初回投与から 16 日目，臨床検査値から薬物性肝障害と報告された。その他の医学的基準により，重篤と考えられた。患者に肝障害の既往歴はなく，疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛，発疹，黄疸，腹部圧痛などの症状はなかった。
2017 年 5 月 12 日，CT 検査で脂肪肝と胆石を認めたが，他の肝臓関連疾患や要因はなかった。薬物性肝障害のため，治験薬は中止された。関連する臨床検査の結果は，表 1 のとおりである。

表 1：治験中の臨床検査値

検査項目	AST	ALT	総ビリルビン	ALP	GGT	好酸球	コメント
基準値 単位	0-42 U/L	0-48 U/L	0-22 μmol/L	20-125 U/L	0-45 U/L	0-7 %	-
2017/04/27	25	24	12	47	22	6.1	治験薬開始
2017/05/12	66	104	24	89	150	7.1	発現日
2017/05/18	66	104	24	232	-	7.1	-
2017/05/26	27	25	12	65	48	0.5	消失日
2017/06/08	25	25	14	62	29	1.6	-

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP：アルカリホスファターゼ；GGT：γ－グルタミルトランスフェラーゼ

薬物性肝障害に対する治療は実施されず，2017 年 5 月 26 日に回復した。

2018 年 6 月 11 日，治験薬の中止から 389 日目，患者に強い関節痛があり，強皮症の増悪と報告された。2018 年 6 月 21 日，患者は，強皮症の増悪と診断され，4 日後，経過観察のため入院となった。

全身性強皮症にはトラマドール・アセトアミノフェン，ケトプロフェン，セレコキシブ，ロキソプロフェン，また乾燥皮膚の予防としてムコ多糖多流酸エステルの投与が継続された。2018 年 6 月 26 日より症状は改善し，サラゾスルファピリジンも投与された。2018 年 7 月 4 日，さらに症状は改善し，患者は退院した。その後，2018 年 7 月 19 日からフェルビナクによる治療が開始された。

強皮症の増悪は，未回復であった。

治験担当医師は，薬物性肝障害と治験薬との因果関係はあると評価し，強皮症の増悪と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：腎盂腎炎（腎盂腎炎），肺炎（肺炎），深部静脈血栓症（深部静脈血栓症），胆管結石（総胆管結石症）

被験者背景：4[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：喘息，うつ病，ドライアイ，閉経後，季節性アレルギー

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アミトリプチリン塩酸塩，クロペラスチン塩酸塩，ヘパリン類似物質, 精製ヒアルロン酸ナトリウム, ケトプロフェン, リマプロスト アルファデクス，ロラタジン，ミノドロン酸水和物，オメガ-3 脂肪酸エチル，プレドニゾロン，サルポグレラート塩酸塩，生薬，トラマドール塩酸塩，フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモテロールフマル酸塩水和物，ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，ベラプロストナトリウム，イコサペント酸エチル，アルプロスタジル，ベラプロストナトリウム，ボセンタン水和物，セフジニル，アルプロスタジル アルファデクス，血液代用剤，グリチルリチン酸二カリウム，炭酸水素ナトリウム，フェキソフェナジン塩酸塩，ランソプラゾール，メトクロプラミド，エピナスチン塩酸塩，モサプリドクエン酸，モンテルカストナトリウム，生薬，アゼラスチン塩酸塩，イトプリド塩酸塩，チオトロピウム臭化物水和物，コデインリン酸塩水和物，メシル酸ガレノキサシン水和物，シクロホスファミド水和物，グラニセトロン塩酸塩，オメプラゾール，プロカテロール塩酸塩水和物，リン酸チアミンジスルフィド・B6・B12，ウリナスタチン

経緯：2013 年 1 月 1 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 5 年，SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陽性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者には指潰瘍，食道嚥下障害及び／または食道逆流，摩擦音，レイノー現象及び滑膜炎の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 66%，DLCO の正常予測値は 37%，HRCT 上の線維化の程度は 15%，バイタルサインは血圧 101/65 mmHg，脈拍 92 bpm であった。

2017 年 4 月 27 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 5 月 11 日，治験薬の初回投与から 15 日目，患者に有害事象として間質性肺疾患の増悪を認めたため，同日，治験薬は中断された。28 日後の 2017 年 6 月 8 日，間質性肺疾患の増悪のため，治験薬は 100 mg，1 日 2 回へ減量再開された。

2017 年 6 月 27 日，治験薬の初回投与から 62 日目，患者は治験薬の最終投与を受けた。患者が生活保護受給者となったため，ローカルクリニカルモニターとの合意に基づいて，治験薬は中止された。

2017 年 7 月 7 日，治験薬の投与中止から 10 日後，腎盂腎炎が発現したと報告された。同日より全身倦怠，悪寒戦慄を伴う高熱を認めたため，患者は 2017 年 7 月 9 日に救急診療部を受診した。頭痛，背部痛，咳嗽も認められた。それらの症状の起源は不明であったが，腎盂腎炎，副鼻腔炎，肺炎が疑われた。さらに，患者には強皮症及び間質性肺炎の病歴があると報告された。2017 年 7 月 9 日，頚部，胸部，及び全腹部 CT 検査で，肺炎を認め，患者は入院となった。同日の白血球数（WBC）は 3300 cells/μL，血小板数は 850 cells/μL，C-反応性蛋白（CRP）は 10.6 mg/dL であった。肺炎に対し，レボフロキサシン及びタゾバクタム・ピペラシリンが投与され，ニューモシスチス肺炎予防のため，ペンタミジン及びプレドニゾロンが投与された。また，腎盂腎炎に対し，アセトアミノフェン及びメトクロプラミドが投与された。

2017 年 7 月 11 日，CT 検査が実施され，2017 年 5 月 11 日の画像と比較された。既に判明していた胸膜下線維症，牽引性気管拡張，及び右肺の葉間裂に沿って認められていた楔状浸潤影に変化はなかった。また，縦隔リンパ節の大きさも変化はなく，胸水も認められなかった。しかし，両側下肺野に顕著な網状影及びすりガラス様陰影を認めた。Crazy-paving appearance も認め，強皮症及び間質性肺炎の急性増悪との鑑別診断が実施された。患者の臨床像から，間質性肺炎に続発したニューモシスチス肺炎及びウイルス性肺炎などの異型肺炎が疑われた。腎盂腎炎疑いもあったが，腹部実質臓器において明らかな異常所見が認められなかった。しかし，同日，血液培養及び尿培養において大腸菌（E. coli）が検出されたことから，腎盂腎炎の遡及的診断が確定した。

2017 年 7 月 12 日，胸部 X 線の再検査で，患者の右肺の増悪を認めた。E. coli の感受性を考慮し，抗菌薬はセフトリアキソンに変更された。また，2017 年 7 月 13 日，WBC は 6580 cells/μL，血小板数は 10100 cells/μL，CRP は 6.3 mg/dL であった。翌日，悪心のため，ペンタミジンはアトバコンに切り替えられた。

2017 年 7 月 18 日，上腹部超音波検査が実施され，腎臓の軽度炎症を除き異常所見はなかったが，患者は敗血症と臨床診断された。患者に重度の咳嗽があり，呼吸のコントロールが困難であったと報告された。2 日後，患者の体温は平温に戻り，WBC 10530 cells/μL，血小板数 41200 cells/μL 及

び CRP 1.2 mg/dL と全身状態は改善した。胸部 X 線所見も改善した。喀痰培養の結果，ニューモシスチス・イロベチイは陰性であり，異型肺炎と診断された。

2017 年 7 月 20 日，治験薬の投与中止から 23 日後，下肢静脈超音波検査で，深部静脈血栓症を認めた。肺炎及び腎盂腎炎のため，患者はベッドで長時間の安静を要したため，深部静脈血栓症が発現したと報告された。3 日後，夕食の後，患者に突発的な腹痛を認めた。腹部 CT 検査で，総胆管結石症を認め，入院期間が延長となった。ランソプラゾールが投与され，脱水に対し輸液が投与された。関連する臨床検査の結果は，表 1 のとおりである。

表 1：治験中の臨床検査値

検査項目	AST	ALT	総ビリルビン	ALP	GGT	コメント
基準値 単位	0-42 U/L	0-48 U/L	0-22 μmol/L	20-125 U/L	0-45 U/L	-
2017/04/27	34	46	6	60	94	治験薬開始
2017/05/11	24	17	6	41	55	治験薬中断
2017/05/25	19	18	4	37	40	-
2017/06/08	14	16	6	38	29	治験薬減量再開
2017/07/23	55	33	0.3[a)]	251	-	胆管結石発現
2017/07/24	81	91	0.4 [a)]	405	294	-
2017/07/28	19	29	0.5 [a)]	265	160	-

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP：アルカリホスファターゼ；GGT：γ－グルタミルトランスフェラーゼ；[a)] ：単位は mg/dL

2017 年 7 月 23 日の WBC は 9960 cells/μL, CRP は 0.3 mg/dL であった。翌日の WBC は 8840 cells/μL, CRP は 0.3 mg/dL であった。2017 年 7 月 25 日，腎盂腎炎及び肺炎は回復した。2 日後，フルマゼニル，ミダゾラム，ペンタゾシン及びセフォペラゾン・スルバクタムが投与された。また，超音波内視鏡検査では，胆管結石はなく，胆嚢にわずかな細片を認めた。2017 年 7 月 29 日，胆管結石は回復した。また，同日，深部静脈血栓症に対し，リバーロキサバンの投与が開始され，その後，患者は退院した。

患者は 2017 年 8 月 3 日に治験を終了した。2018 年 1 月 17 日，深部静脈血栓症は回復した。

白血球数の最低値を認め強い免疫抑制状態でシクロホスファミドが静脈投与され，その 2 週間後に肺炎及び腎盂腎炎が発現したため治験担当医師は，肺炎及び腎盂腎炎とシクロホスファミド（SSc-ILD に対し投与）との因果関係を考えた。また，治験担当医師は，胆管結石とシクロホスファミドとの因果関係はあると考えた。

治験担当医師は，腎盂腎炎，肺炎，深部静脈血栓症，胆管結石と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：間質性肺疾患（間質性肺疾患の悪化），気道感染（気道感染），肝損傷（肝損傷）

被験者背景：7[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：喘息，皮膚炎，ドライアイ，不眠症，閉経後，鼻炎，季節性アレルギー，慢性甲状腺炎

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アルファカルシドール，アンブロキソール塩酸塩，乳酸カルシウム水和物，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，エソメプラゾールマグネシウム水和物，フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモテロールフマル酸塩水和物，葛根湯加川きゅう辛夷，メコバラミン，プロカテロール塩酸塩水和物，吉草酸ベタメタゾンエステル・ゲンタマイシン硫酸塩，バルサルタン，ゾルピデム酒石酸塩，ロペラミド塩酸塩，モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物，サルブタモール硫酸塩，総合感冒剤，ポラプレジンク，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，ジメチコン，リドカイン，ミダゾラム，プロナーゼ，炭酸水素ナトリウム，リセドロン酸ナトリウム水和物，フルオロメトロン，モサプリドクエン酸塩水和物，ピコスルファートナトリウム水和物，他に分類されない治療を目的としない医薬，トラゾドン塩酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，アセトアミノフェン，フェルビナク，ヘパリンナトリウム，鎮痛，鎮痒，収斂，消炎剤，酢酸リンゲル液，オキシブプロカイン塩酸塩，ドンペリドン，トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤

経緯：2015 年 7 月 8 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 2 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 不明，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陽性。患者には食道嚥下障害及び／または食道逆流，高血圧の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 79%，DLCO の正常予測値は 36%，HRCT 上の線維化の程度は 20%，バイタルサインは血圧 150/85 mmHg，脈拍 91 bpm であった。

2016 年 8 月 15 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2018 年 4 月 5 日，治験薬の初回投与から 599 日目，間質性肺疾患の悪化で患者は入院した。1 年半の間に FVC は 10%以上低下した。2018 年 3 月 26 日，FVC は 69%だった。入院時胸部 CT 検査で，両側肺下部の網状影，牽引性気管支拡張症，及びすりガラス様陰影を認めた。患者にプレドニゾロン，アザチオプリン及びタクロリムスが投与された。2018 年 5 月 6 日，抗核抗体検査は陽性だった。2018 年 5 月 10 日，治験薬の初回投与から 634 日目，患者には痰，咳嗽，微熱，炎症反応の増加を認め，気道感染と診断された。患者の体温は 38 度だった。気道感染にはモキシフロキ

サシン及びタゾバクタム・ピペラシリンが投与され，慢性鼻炎にはモメタゾンが継続投与された。気管支喘息にはアンブロキソール，デキストロメトルファン及びフルチカゾン・ホルモテロールが投与された。咳嗽にはプロカテロールとアンブロキソール／カルボシステイン／ジヒドロコデイン／アセトアミノフェン／クロルフェニラミン／リボフラビンの投与も継続した。患者は 2018 年 5 月 15 日に退院予定であったが，気道感染に対して抗生剤治療を継続するため，入院は延長された。ILD の悪化及び気道感染に対し，治験薬の投与に変更はなかった。

2018 年 5 月 21 日，治験薬の初回投与から 645 日目，患者に肝損傷を認め，入院となった。肝酵素の上昇を認めたが，患者に，疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛，発疹，黄疸，腹部圧痛などの症状はなかった。同日夕方，治験薬は肝損傷のため中断された。また，タゾバクタム・ピペラシリンは中止された。関連する臨床検査の結果は，表 1 のとおりである。

表 1：治験中の臨床検査値

検査項目	AST	ALT	総ビリルビン	ALP	GGT	好酸球	コメント
基準値 単位	0-42 U/L	0-48 U/L	0-22 μmol/L	20-125 U/L	0-45 U/L	0-7 %	-
2016/08/15	25	16	4	71	9	3.7	治験薬開始
2017/12/04	31	23	6	64	10	3.7	-
2018/03/26	28	21	4	64	10	4.3	-
2018/05/10	15	18	-	142	12		-
2018/05/21	-	-	0.3 [a)]	-	-	-	肝損傷発現
2018/05/22	157	131	6	221	285	2.1	-
2018/05/29	536	352	-	432	-	-	-
2018/05/29	665	452	1.0 [a)]	1627	1073	3	-
2018/06/02	40	128	0.1	856	669	-	-
2018/06/18	19	17	-	85	-	-	肝損傷回復
2018/07/09	19	12	4	67	42	6.0	治験薬終了

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP：アルカリホスファターゼ；GGT：γ－グルタミルトランスフェラーゼ；[a)]：単位は mg/dL

2018 年 5 月 22 日，ILD の悪化及び気道感染は回復し，患者は退院した。その後の腹部 CT 検査では，肝胆道系異常が疑われた。他に肝由来の要因はなかった。また，2018 年 5 月 29 日に，AST 値が基準値上限の 8 倍以上となり，患者は精査のため，再度入院となった。肝損傷の治療は行われなかった。2018 年 5 月 31 日，胸部 X 線は過去の所見と比べて有意な変化はなかった。その 5 日後の腹部エコーでも，異常はなかった。2018 年 6 月 6 日，患者は退院した。治験担当医師は，モキシフロキサシン及びタゾバクタム・ピペラシリンと肝損傷との因果関係はあると考えた。2018 年 6 月 14 日，薬物性リンパ球刺激試験の結果は，タゾバクタム・ピペラシリンが陽性，モキシフロキサシンは陰性であった。患者の報告から，アセトアミノフェン（1 日の最高用量は 200 mg）の頓服が判明した。2018 年 6 月 18 日，治験薬の初回投与から 673 日目，肝損傷は回復した。同日，患者の安全を考慮し，治験薬を 100 mg，1 日 2 回に減量して投与が再開された。

2018 年 7 月 9 日，治験薬の初回投与から 694 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 8 月 6 日に治験を終了した。

治験担当医師は，間質性肺疾患の悪化，気道感染，及び肝障害と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：肝障害（肝機能不全）

被験者背景：5[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：便秘，うつ病，閉経後

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アリピプラゾール，ブロチゾラム，エスシタロプラムシュウ酸塩，ロフラゼプ酸エチル，フルコナゾール，ロラゼパム，酸化マグネシウム，モサプリドクエン酸塩水和物，タンニン酸アルブミン，酪酸菌製剤

経緯：2016 年 7 月 26 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 3 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 不明（Visit 2 の臨床検査評価では，抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性）。患者には便秘及びレイノー現象の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 68%，DLCO の正常予測値は 55%，HRCT 上の線維化の程度は 20%，バイタルサインは血圧 107/57 mmHg，脈拍 57 bpm であった。

2016 年 9 月 21 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2016 年 10 月 14 日，治験薬の初回投与から 24 日目，患者は倦怠感のため，外来を受診した。臨床検査値から，肝障害と報告された。その他の医学的基準により，事象は重篤と考えられた。患者に，疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛，発疹，黄疸，腹部圧痛，肝腫大，または，脾腫などの症状はなく，患者に肝障害の要因はなかった。肝障害のため，治験薬は中止された。関連する臨床検査の結果は，表 1 のとおりである。

表 1：治験中の臨床検査値

検査項目	AST	ALT	総ビリルビン	ALP	GGT	好酸球	コメント
基準値 単位	0-42 U/L	0-48 U/L	0-22 µmol/L	20-125 U/L	0-45 U/L	0-7 %	-
2016/09/21	22	18	8	61	20	1.1	治験薬開始
2016/10/04	19	14	6	65	18	3.6	-
2016/10/14	830	593	0.8 [a)]	-	-	-	発現日 治験薬中止
2016/10/15	283	435	1.3 [a)]	477	125	-	-
2016/10/18	39	141	6	162	109	4.3	-
2016/11/01	16	16	0.7 [a)]	270	49	-	消失日

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ；ALP：アルカリホスファターゼ；GGT：γ－グルタミルトランスフェラーゼ；[a)]：単位は mg/dL

2016 年 11 月 1 日，腹部超音波検査では，リンパ節腫脹（膵頭腹側面の直径 17 mm，大きさ正常，辺縁鈍，表面整），びまん性肝疾患，及び慢性肝炎を示し，肝臓実質エコー像の粗雑化を伴う軽度の脂肪肝を認めた。患者の臨床的背景から薬剤性肝炎が考えられた。同日，肝障害は治療することなく回復した。

治験担当医師は，肝障害と治験薬との因果関係はあると評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：肺高血圧症（肺高血圧症）

被験者背景：6[redacted] 歳，男性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：胃食道逆流性疾患，痛風

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：アロプリノール，エペリゾン塩酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，エソメプラゾールマグネシウム水和物，カフェイン水和物，クロルフェニラミンマレイン酸塩，ジヒドロコデインリン酸塩，カンゾウ，dl-メチルエフェドリン塩酸塩，アセトアミノフェン，ロペラミド塩酸塩，精製ヒアルロン酸ナトリウム，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，プレドニゾロン，リセドロン酸ナトリウム水和物，ケトプロフェン，酸素療法，シクロスポリン

経緯：2017 年 3 月 11 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 5 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者には便秘，食道嚥下障害及び／または食道逆流，及びレイノー現象の病歴があり，いずれも

スクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 71%，DLCO の正常予測値は 69%，HRCT 上の線維化の程度は 75%，バイタルサインは血圧 137/64 mmHg，及び脈拍 63 bpm であった。

2017 年 6 月 5 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 11 月 20 日，治験薬の初回投与から 169 日目，患者の心電図に異常があり，肺高血圧症と報告された。2017 年 12 月 25 日，患者は循環器内科に入院し，心エコーにより肺高血圧症が疑われた。2018 年 1 月 18 日，心カテーテル検査のため，患者は入院し，2018 年 1 月 29 日，検査が実施された。平均肺動脈圧は 25 mmHg であった。翌日，肺高血圧症の診断が確定し，肺高血圧症の治療のため，入院が延期となった。タダラフィルが投与された。2018 年 2 月 11 日，肺高血圧症の症状は安定しており，患者は退院した。肺高血圧症に対し，治験薬の中止，減量は行われなかった。

2018 年 9 月 21 日，治験薬の初回投与から 474 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 10 月 22 日に治験を終了した。

肺高血圧症は，未回復であった。

治験担当医師は，肺高血圧症と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：間質性肺疾患（間質性肺炎の増悪）

被験者背景：5[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：加齢黄斑変性，閉経後

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：ランソプラゾール，アンブロキソール塩酸塩，エルデカルシトール，プレドニゾロン，アモキシシリン水和物，アルプロスタジル，ワルファリンカリウム，血液代用剤，センノシド，リマプロスト アルファデクス，ゲンタマイシン硫酸塩，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物, アトルバスタチンカルシウム水和物, インドシアニングリーン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，アレンドロン酸ナトリウム水和物，フェルビナク，セレコキシブ，レバミピド，他に分類されない治療を主目的としない医薬，インドメタシン，セフジニル，ナジフロキサシン

経緯：2015 年 2 月 14 日，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 2 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 不明，ATA 陽性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者にはレイノー現象の病歴があり，スクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 69%，DLCO の正常予測値は 53%，HRCT 上の線維化の程度は 30%，バイタルサインは血圧 124/73 mmHg，及び脈拍 63 bpm であった。

2016 年 7 月 27 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2016 年 11 月 30 日，治験薬の初回投与から 127 日目，詳細不明の呼吸器症状の悪化が発現し，間質性肺炎の増悪を認めたため，患者は入院となった。間質性肺炎にはアンブロキソール，間質性肺炎の増悪にはカルボシステインが投与された。2017 年 1 月 12 日，KL-6 の上昇（7058 U/mL）を認めた。6 日後，胸部 CT 検査は病変密度の増加，すりガラス様陰影の拡大を認め，2016 年 6 月 29 日の結果から悪化していた。

2017 年 2 月 1 日，治験薬の初回投与から 190 日目，間質性肺炎の増悪のため，治験薬は中止された。5 日後，間質性肺炎の増悪のため患者は入院し，プレドニゾロン及びシクロホスファミドが投与され，カルボシステインは継続された。2017 年 3 月 3 日，KL-6 は 5068 U/mL に減少した。3 日後，CT の再検査が行われ，すりガラス様陰影は縮小していた。2017 年 3 月 11 日，患者は退院し，間質性肺炎に対しアンブロキソールの投与が再開された。以降，2017 年 3 月 18 日から 2017 年 8 月 3 日までの間，シクロホスファミド及びプレドニゾロンで治療を行うため，患者は 5 回入院した。その後，KL-6 は 2306 U/mL まで改善した。

間質性肺炎の増悪は，未回復であった。

治験担当医師は，間質性肺炎の増悪と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：虚血性大腸炎（虚血性大腸炎），大腸ポリープ（結腸ポリープ）

被験者背景：7[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：高コレステロール血症，骨壊死，骨粗鬆症，閉経後，網膜剥離

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：ベラプロストナトリウム，ボセンタン水和物，エルデカルシトール，ヘパリン類似物質，ピタバスタチンカルシウム，プレドニゾロン，レバミピド，ボノプラザンフマル酸塩，L-カルボシステイン，コデインリン酸塩水和物，ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル，網膜レーザー凝固，歯修復，リドカイン塩酸塩・アドレナリン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，セフジトレン ピボキシル，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

経緯：2014 年 4 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 3 年，SSc サブタイプはびまん皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 不明，ACA 陽性，ATA 陽性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者には指潰瘍，嚥下障害及び/または食道逆流，摩擦音，及びレイノー現象の病歴があり，指潰瘍を除き，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 78%，DLCO の正常予測値は 76%，HRCT 上の線維化の程度は 30%，バイタルサインは血圧 124/73 mmHg，及び脈拍 93 bpm であった。

2017 年 4 月 4 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2018 年 5 月 6 日，治験薬の初回投与から 398 日目，患者は体調が優れず，ベッドで休んでいた。翌日，血尿を認め，救急外来を受診した。虚血性大腸炎（2018 年 5 月 6 日発現）と診断された。血液検査，尿検査，X 線，及び CT 検査では臨床的に重大な所見はなかった。2018 年 5 月 7 日，治験薬の初回投与から 399 日目，虚血性大腸炎のため，治験薬は中断された。また血尿のため，治験担当医師は，ベラプロストの中止も指示した。患者は治療を受けず帰宅した。翌日も患者に血尿と腹痛が続いたため，同院を再受診し，入院となった。下血を認め，虚血性大腸炎と診断された。2018 年 5 月 8 日，臨床検査値は以下のとおりであった。患者の白血球数 12500 cells/μL，赤血球数 4310000 cells/μL, ヘモグロビン 12.5 g/dL, ヘマトクリット 37.3%, 血小板数 258000 cells/μL, C-反応性蛋白（CRP）5.24 mg/dL, 及び鉄 23 μg/dL。便培養検査では病原性の細菌や真菌は認めず，患者には保存的治療が実施された。2018 年 5 月 10 日の再検査では，白血球数減少，CRP 高値以外の変化はなく白血球数は 10800 cells/μL，CRP 7.84 mg/dL であった。

2018 年 5 月 15 日，結腸内視鏡検査の結果は左側結腸の虚血性大腸炎及び有害事象として S 状結腸憩室症を示した。3 日後，患者はビフィズス菌製剤および健胃消化剤による治療を受けた。2018 年 5 月 22 日，経過良好で，患者は退院した。翌日，治験薬を再開した。2018 年 5 月 29 日，患者は治験薬再開後も，症状はないと報告した。同日，白血球数は 7180 cells/μL，赤血球数は 408000 cells/μL，CRP は 0.08 mg/dL であった。2018 年 6 月 5 日，患者は来院し，ビフィズス菌製剤及び健胃消化剤は中止された。

直腸からの鮮紅色または赤茶色の血液の流出から胃腸出血と血便排泄の出血部位が特定された。患者に出血の既往歴はなく，外傷もなかった。患者は抗凝固／抗血小板薬であるベラプロストを 1 日 2 回服用していた。治験薬以外の出血の要因は，全身性硬化症に起因する腸動脈硬化症と報告された。

2018 年 6 月 28 日，治験薬の初回投与から 451 日目，患者は虚血性大腸炎の経過観察のため入院し，結腸内視鏡検査を実施したところ，結腸ポリープを認め，患者は大腸ポリープ切除を受けた。同日，患者は虚血性大腸炎から回復した。結腸内視鏡検査及び内視鏡的切除術後の臨床経過は良好であった。結腸ポリープに対し，治験薬の投与に変更はなかった。2018 年 6 月 29 日，大腸ポリープは回復し，患者は退院した。

2018 年 7 月 17 日，治験薬の初回投与から 470 日目，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施され，2018 年 8 月 14 日に治験を終了した。

治験担当医師は，虚血性大腸炎及び大腸ポリープと治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：心膜炎（心膜炎），肺動脈性肺高血圧症（肺動脈性肺高血圧症），細胞マーカー増加（KL-6 増加）

被験者背景：6[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：慢性胃炎，アレルギー性結膜炎，浮動性めまい，脂質異常症，脂肪肝，片頭痛，シェーグレン症候群

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：プラセボ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：デキサメタゾン，ジクアホソルナトリウム，精製ヒアルロン酸ナトリウム，リマプロスト アルファデクス，ロキソプロフェンナトリウム水和物，モサプリドクエン酸塩水和物，セレコキシブ，レバミピド，レボフロキサシン水和物，プレドニゾロン，ロペラミド塩酸塩，セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物，エピナスチン塩酸塩，サルポグレラート塩酸塩，トコフェロールニコチン酸エステル，ファムシクロビル，ゲンタマイシン硫酸塩，抗ウイルス剤，プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル，プレガバリン，フラジオマイシン硫酸塩・メチルプレドニゾロン，ランソプラゾール，エソメプラゾールマグネシウム水和物，ブロムヘキシン塩酸塩，アセトアミノフェン，トラネキサム酸，センナ・センナ実，アムホテリシン B，スルファメトキサゾール・トリメトプリム，アレンドロン酸ナトリウム水和物，セファゾ

リンナトリウム，ロスバスタチンカルシウム，ゾルピデム酒石酸塩，バルガンシクロビル塩酸塩，アトルバスタチンカルシウム水和物，シクロスポリン

経緯：2014 年 2 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 3 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陽性。患者には指潰瘍，レイノー現象，滑膜炎，及び筋力低下の病歴があり，いずれもスクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 70%，DLCO の正常予測値は 37%，HRCT 上の線維化の程度は 20%，バイタルサインは血圧 123/80 mmHg，及び脈拍 105 bpm であった。

2016 年 10 月 25 日，患者はプラセボ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 12 月 12 日，治験薬の初回投与から 414 日目，心膜炎が報告された。同日，患者は咳嗽と息苦しさを訴えたが，症状が軽度であった。2018 年 1 月 15 日，胸部 X 線にて心胸郭部の拡大と心嚢液貯留を認め，心膜炎と診断された。血圧は 120/80 mmHg，C-反応性蛋白（CRP）は 0.46 mg/dL，及び酸素飽和度は 100%であった。患者の安全を考慮し，治験薬は中断された。心膜炎は強皮症の合併症と報告された。

2018 年 1 月 17 日，治験薬の初回投与から 450 日目，患者は心嚢ドレナージのため入院した。心エコーの結果,推定右室圧（RVP）は 54 mmHg であり，肺動脈性肺高血圧症が疑われた。同日，ANA は 1280，抗 DNA 抗体数は 3.2 IU/mL，サイログロブリン抗体数は 10 U/mL，及び CRP は 0.5 mg/dL だった。肺動脈性肺高血圧症は，強皮症関連の組織病変に続発したと考えられた。2018 年 1 月 18 日，CRP は 3.21 mg/dL であり，翌日 18.75 mg/dL に上昇した。2018 年 1 月 19 日，患者は胸腔ドレナージを受けた。翌日，CRP は 11.87 mg/dL まで低下した。治験薬の投与に変更はなかった。

心膜炎に対し，アセトアミノフェン，ドブタミン，コルヒチンの投与，及び酸素療法が施行された。2018 年 1 月 22 日，心エコーは推定 RVP 37 mmHg を示し，CRP はさらに 3.14 mg/dL まで低下した。翌日，心カテーテル検査が施行され，平均肺動脈圧（MPAP）は 38 mmHg，肺動脈楔入圧は 10 mmHg であったため，肺動脈性肺高血圧症と診断された。2018 年 1 月 24 日，胸部 HRCT で左胸水の増加を認めた。心膜炎に対してアゾセミドがさらに投与され，肺動脈性肺高血圧症に対してタダラフィル，プレドニゾロン，およびマシテンタンが投与された。

2018 年 1 月 29 日，心エコーは推定 RVP 41 mmHg，7 日後に 34 mmHg に改善した。2018 年 2 月 2 日，胸部 HRCT で両側肺底部胸膜下に顕著に広がる網状影とすりガラス様陰影を認めた。蜂巣肺

は部分的に大きく，摩擦性気管支拡張症を伴っていた。間質性肺炎の増悪はなかった。2018 年 2 月 12 日，心エコーで，MPAP は 16 mmHg に改善した。2018 年 3 月 4 日，患者は退院した。

2018 年 3 月 12 日，有害事象として発熱が認められた。2018 年 3 月 16 日，治験薬の初回投与から 508 日目，持続する発熱のため患者は来院し，KL-6 の上昇を認めたため，入院となった。KL-6 の上昇のため，治験薬は中止された。細胞マーカー増加は，未治療であった。一方，SSc に対しては，シクロスポリンが投与され，ロキソプロフェン，トコフェロールニコチン酸エステル，サルポグレラート，及びリマプロストアルファデクスが継続投与された。2018 年 3 月 28 日，症状が軽減したため，患者は退院した。

退院後，2018 年 6 月 15 日より，肺動脈性肺高血圧症に対して，患者はシルデナフィル投与を受けた。

心膜炎，肺動脈性肺高血圧症，細胞マーカー増加は，未回復であった。

治験担当医師は，細胞マーカー増加と治験薬との因果関係はあると評価し，心膜炎及び肺動脈性肺高血圧症と治験薬との因果関係はないと評価した。

被験者番号 [redacted]

重篤な有害事象名：抗好中球細胞質抗体陽性血管炎（ANCA 関連血管炎）

被験者背景：6[redacted] 歳，女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg

原疾患：間質性肺疾患を伴う全身性強皮症

既往症：なし

合併症：白内障，高血圧，不眠症，黄斑線維症，上咽頭炎，シェーグレン症候群

その他の特記事項：なし

治験薬投与状況：ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回

併用療法（有害事象の治療薬を除く）：麦門冬湯，ベラプロストナトリウム，ジルチアゼム塩酸塩，エソメプラゾールマグネシウム水和物，リマプロスト アルファデクス，アンブロキソール塩酸塩，デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物，メシル酸ガレノキサシン水和物，アジスロマイシン水和物，L-カルボシステイン，エプラジノン塩酸塩，ブロムヘキシン塩酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，タンニン酸アルブミン，ビフィズス菌製剤，メペンゾラート臭化物，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物，セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物，ゾルピデム酒石酸塩，アルプロスタジル，ラクトミン，モサプリドクエン酸塩水和物，ツロブテロール塩酸塩，ゲンタマイシン硫酸塩，パップ剤，ケトプロフェン

経緯：2016 年 8 月，患者は間質性肺疾患を伴う全身性強皮症（SSc-ILD）と診断された。最初の非レイノー症状発症からの経過期間は 1 年，SSc サブタイプは限局皮膚硬化型であった。自己抗

体は以下のとおり：ANA 陽性，ACA 陰性，ATA 陰性，及び抗 RNA ポリメラーゼ III 陰性。患者にはレイノー現象の病歴があり，スクリーニング時に継続していた。ベースラインにおける FVC の正常予測値は 87%，DLCO の正常予測値は 53%，HRCT 上の線維化の程度は 15%，バイタルサインは血圧 123/71 mmHg，及び脈拍 60 bpm であった。

2016 年 11 月 28 日，患者はニンテダニブ 150 mg，1 日 2 回の投与を開始した。

2017 年 2 月 20 日，有害事象として下痢を認めた。2017 年 4 月 28 日，治験薬の初回投与から 152 日目以降，下痢のため治験薬の中断，再開が繰返された。

2017 年 11 月 29 日，下痢は回復した。2017 年 12 月 26 日，治験薬の初回投与から 394 日目，下痢のため，治験薬を 100 mg，1 日 2 回に減量して再開した。

2018 年 6 月 18 日，治験薬の初回投与から 568 日目，結節性紅斑を認め，ANCA 関連血管炎と報告され，患者は入院となった。アセトアミノフェン，フェルビナク，レボフロキサシン，ベタメタゾン，及び尿素が投与された。2018 年 7 月 4 日，治験薬の初回投与から 584 日目，症状の増悪を認め，ロキソプロフェンが投与された。同日，治験実施計画書に従い患者に治験薬の最終投与が実施された。2018 年 8 月 2 日，患者は入院となり，セフトリアキソン，リドカイン，プロナーゼ，炭酸水素ナトリウム及びクエン酸ガリウムが再度投与された。2018 年 8 月 14 日，精査の結果，抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性血管炎，及び ANCA 陽性血管炎によると考えられる結節性紅斑が確認された。さらにプレドニゾロンが投与された。2018 年 9 月 11 日及び 2018 年 10 月 11 日，患者は免疫グロブリン療法を 5 日間受けた。

2018 年 11 月 7 日，投薬下で，患者の状態は安定しており治験を終了した。

ANCA 陽性血管炎は，未回復であった。

治験担当医師は，ANCA 陽性血管炎と治験薬との因果関係はあると評価した。