

審議結果報告書

令和 2 年 5 月 22 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オフェブカプセル100 mg、同カプセル150 mg
[一 般 名] ニンテダニブエタンスルホン酸塩
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 令和元年10月24日

[審 議 結 果]

令和2年5月20日までに開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は5年10カ月とされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年4月13日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] オフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg
[一般名] ニンテダニブエタンスルホン酸塩
[申請者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 令和元年10月24日
[剤形・含量] 1カプセル中にニンテダニブエタンスルホン酸塩 120.4 mg 又は 180.6 mg (ニンテダニブとして 100 mg 又は 150 mg) を含有する軟カプセル剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] 優先審査 (令和元年12月4日付け薬生薬審発 1204 第5号)
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の進行性線維化を伴う間質性肺疾患に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後の調査等において更に検討が必要と考える。

[効能又は効果]

特発性肺線維症

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

進行性線維化を伴う間質性肺疾患

(下線部追加¹⁾)

[用法及び用量]

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

(変更なし)

¹⁾ 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認 (令和元年12月20日) に伴い、追記された。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年3月18日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] オフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg
[一般名] ニンテダニブエタンスルホン酸塩
[申請者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
[申請年月日] 令和元年10月24日
[剤形・含量] 1カプセル中にニンテダニブエタンスルホン酸塩 120.4 mg 又は 180.6 mg (ニンテダニブとして 100 mg 又は 150 mg) を含有する軟カプセル剤

[申請時の効能・効果]

特発性肺線維症
進行性線維化を伴う間質性肺疾患

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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

(変更なし)

[目次]

| | |
|--|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 | 2 |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 2 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 3 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 | 4 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 | 5 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 | 22 |
| 9. 審査報告(1)作成時における総合評価 | 22 |
| 10. その他 | 22 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「オフェブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg」の有効成分であるニンテダニブエタンスルホン酸塩は、独バーリンガーインゲルハイム社により創製された、血小板由来増殖因子 (PDGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF) 及び血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の各受容体における細胞内シグナル伝達を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。本邦において、本剤は 2015 年 7 月に「特発性肺線維症」(IPF)、2019 年 12 月に「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患」(SSc-ILD) の効能・効果で承認されている。

間質性肺疾患 (ILD) は、様々な原因により肺胞上皮細胞が傷害され、その修復機構により結果として間質間隙の変質がみられる疾患である (Interstitial lung disease. 5th ed. People's Medical Publishing House; 2011. p3-12, 61-5)。ILD は 200 を超える肺疾患を包含する大きな疾患群であり、そのうち IPF、特発性非特異性間質性肺炎 (iNSIP)、分類不能型特発性間質性肺炎、自己免疫性 ILD (関節リウマチ、SSc、多発性筋炎/皮膚筋炎、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス及び混合性結合組織病を含む膠原病関連の ILD)、慢性過敏性肺炎、サルコイドーシス、職業・環境性の線維化性肺疾患等では、進行性の肺の線維化が認められる。進行性の肺線維化を伴う ILD (PF-ILD) では、呼吸器症状の悪化や肺機能の低下をきたし、最終的には死に至る (Eur Respir Rev 2019; 28: 180100、Respir Res 2019; 20: 57 等)。申請者は、PF-ILD 患者の総数を原疾患毎に指定難病受給者数、厚生労働業務上疾患発生状況調査、公表論文等から ILD 患者数を推定し、疾患毎の進行性の肺線維化を伴う患者の割合 (Curr Med Res Opin 2019; 35: 2015-24) を踏まえて、32,000 人程度と想定している。

本邦では、IPF に対してピルフェニドン及び本剤が、また SSc-ILD に対して本剤が、さらに多発性筋炎/皮膚筋炎に伴う ILD に対して副腎皮質ステロイド及びタクロリムス等の免疫抑制薬が承認されているが、他の PF-ILD に対して承認されている医薬品はなく、PF-ILD における線維化の進行抑制を目的とした新たな治療薬の開発が望まれている。

本剤が阻害作用を示す PDGF、FGF 及び VEGF を介したシグナル伝達系は、肺線維症の発症及び病態との関連が報告されており (Cytokine Growth Factor Rev 2004; 15: 255-73、Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 765-73)、IPF 及び SSc-ILD と同様に、PF-ILD における肺線維化の進行抑制の可能性を期待して、本剤の PF-ILD に対する開発が進められ、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

本剤の PF-ILD に対する臨床開発は 20■年■月より開始され、PF-ILD に関する治療薬として、米国では 2020 年 3 月に承認され、欧州では 2020 年 3 月現在審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関する動物モデル (慢性過敏性肺炎に類似した特徴を示すマウスモデル) に対する作用を検討した試験成績等が提出された。なお、薬理的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関する動物モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1-01)

慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルでは、アレルギー負荷により線維性の肺リモデリングを伴う重度のアレルギー性の肺炎症反応が誘発され、炎症性サイトカインの上昇、気管支肺胞洗浄液中の好酸球数及びリンパ球数の増加並びに肺の線維化等の PF-ILD 患者でみられる病態が発現する (PLoS ONE 2014; 9: e91223)。

本試験では、マウスにオボアルブミン、ゴキブリ抗原及びチリダニ抗原の混合物を腹腔内投与後、各アレルギーの交互吸入によるアレルギー負荷を行い、アレルギー負荷開始 3 週間後から本薬 0 (溶媒)、12.5、25 又は 50 mg/kg を 1 日 2 回、週 5 日間経口投与して、アレルギー負荷開始 7 週間後の肺の線維化及び炎症に対する本薬の作用が検討された。

本薬は、アレルギー負荷による肺組織中のコラーゲン含量の増加を用量依存的に抑制し、本薬 12.5、25 及び 50 mg/kg 群での抑制率はそれぞれ 10.0、20.6 及び 45.1%であった。また、同様に、本薬はアレルギー負荷による気管支肺胞洗浄液中の好酸球数及びリンパ球数の増加を用量依存的に抑制し、溶媒群と比較した本薬 12.5、25 及び 50 mg/kg 群での抑制率は、好酸球数でそれぞれ 24.5、23.4 及び 32.9%、リンパ球数でそれぞれ 22.7、37.7 及び 44.6%であった。さらに、本薬はアレルギー負荷による肺組織中の炎症性メディエーター (IL-1 β 、IL-5、IL-12、KC) の増加をいずれかの用量で抑制した。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、PF-ILD に対する本薬の作用について、以下のように説明した。

慢性アレルギー誘発性の肺炎症及び線維性肺のリモデリングに関するマウスモデルにおいて、本薬の抗線維化作用及び抗炎症作用が認められた。また、これまでにマウス及びラットのブレオマイシン誘発肺線維症モデル、マウスのシリカ誘発肺線維症モデル、マウス SSc-ILD モデル等においても同様に本薬の抗線維化作用及び抗炎症作用が確認されている (平成 27 年 5 月 20 日及び令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「オフエブカプセル 100 mg 他」参照) ことから、本薬が PF-ILD の病態の特性を反映する複数の動物モデルにおいて、肺の線維化を誘発する因子の種類によらず、肺線維化の進行を抑制することが示唆されていると考える。

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析を用いて測定された（定量下限：0.500 ng/mL）。

なお、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は遊離塩換算量で示し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示した。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、PF-ILD 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1199.247 試験〔CTD 5.3.5.1〕）の成績が提出された。

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：1199.247 試験〔2017年2月～2019年8月〕）

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

表 1 本剤反復経口投与時の PF-ILD 患者の血漿中本薬トラフ濃度（ng/mL）

| 集団 | 用量 | 例数 | 投与 4 週時 | 投与 24 週時 |
|---------|------------------------------------|-----|-----------------|-----------------|
| 全体集団 | 150 mg ^{a)} | 221 | 14.0±9.76 (205) | 13.7±9.83 (195) |
| | 150 mg→100 mg ^{b)} | 35 | 16.1±8.33 (28) | 8.30±4.81 (31) |
| | 150 mg→100 mg→150 mg ^{c)} | 11 | 14.0±7.73 (11) | 9.67±5.77 (10) |
| | 100 mg ^{d)} | 5 | 11.2±3.62 (5) | 14.4±2.72 (4) |
| | 100 mg→150 mg→100 mg ^{e)} | 1 | 41.4 (1) | 53.0 (1) |
| 日本人部分集団 | 150 mg ^{a)} | 30 | 20.2±12.3 (30) | 17.1±9.03 (29) |
| | 150 mg→100 mg ^{b)} | 8 | 17.8±8.52 (7) | 10.6±7.62 (7) |
| | 150 mg→100 mg→150 mg ^{c)} | 2 | 15.8, 22.9 (2) | 10.3, 21.8 (2) |
| | 100 mg ^{d)} | 4 | 10.7±4.02 (4) | 14.4±2.72 (4) |
| | 100 mg→150 mg→100 mg ^{e)} | 1 | 41.4 (1) | 53.0 (1) |

平均値±標準偏差（測定例数）、2 例までの場合は個別値

a) 投与 4 週時から投与 24 週時まで本剤 150 mg を服用

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

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

d) 投与 4 週時から投与 24 週時まで本剤 100 mg を服用

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

6.R 機構における審査の概略

申請者は、PF-ILD 患者における本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

PF-ILD 患者を対象とした 1199.247 試験において、本剤反復経口投与時の曝露量は、全体集団に比べて日本人部分集団で高い傾向が認められたが（表 1）、既承認の IPF 患者及び SSc-ILD 患者で認められている傾向と同程度であることから（平成 27 年 5 月 20 日及び令和元年 11 月 14 日付け審査報告書「オフェブカプセル 100 mg 他」参照）、既承認効能・効果に対する判断と同様、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承し、日本人 PF-ILD 患者が参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと判断した。

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

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す試験成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

| 実施地域 | 試験名 | 相 | 対象患者 | 登録例数 | 用法・用量 | 主な評価項目 |
|------|-------------|---|-----------|--------------------------|--|------------|
| 国際共同 | 1199.247 試験 | Ⅲ | PF-ILD 患者 | 663 例 (①332 例、②331 例) | 1 日 2 回経口投与 ①本剤 150 mg ^{a)} ②プラセボ | 有効性 安全性 |

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

7.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : 1199.247 試験 [2017 年 2 月～2019 年 8 月])

PF-ILD 患者²⁾ (目標例数 600 例 [各群 300 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、日本、フランス等 15 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、本剤 150 mg 又はプラセボを 1 日 2 回、52 週間以上試験終了まで、又は投与中止理由に該当するまで経口投与することと設定され、有害事象への対処が目的の場合には、治験薬 100 mg 1 日 2 回への減量又は休薬が可能と設定された³⁾。

無作為化⁴⁾された 663 例 (本剤群 332 例、プラセボ群 331 例) が TS とされ、TS が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。解析は、①全体集団、②HRCT で UIP 様線維化パターン⁵⁾がみられる集団の 2 つの集団に対して行われた。投与 52 週までの中止例は、本剤群 24.1% (80/332 例)、プラセボ群 14.8% (49/331 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 19.6% [65/332 例]、プラセボ群 10.3% [34/331 例]) 等であった。全期間での中止例は、本剤群 34.3% (114/332 例)、プラセボ群 30.2% (100/331 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 25.6% [85/332 例]、プラセボ群 18.7% [62/331 例]) 等であった。

TS のうち、日本人部分集団は 108 例 (本剤群 52 例、プラセボ群 56 例) であった。日本人部分集団における投与 52 週までの中止例は、本剤群 21.2% (11/52 例)、プラセボ群 19.6% (11/56 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 13.5% [7/52 例]、プラセボ群 12.5% [7/56 例]) であった。日本人部分集団における全期間での中止例は、本剤群 42.3% (22/52 例)、プラセボ群 32.1% (18/56 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤群 28.8% [15/52 例]、プラセボ群 21.4% [12/56 例]) 等であった。

²⁾ 主な選択基準：①ILD と診断された、②臨床診療で使用される薬剤を適応外で用い^{*}ても、スクリーニング前 24 カ月以内に以下の i)～iv) の少なくとも 1 つに該当する i) %FVC の 10% 以上の減少、ii) %FVC の 5% 以上 10% 未満の減少がみられ、呼吸器症状の悪化がある、iii) %FVC の 5% 以上 10% 未満の減少がみられ、胸部画像上での線維化変化の増加がみられる、iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化変化の増加がみられる、③スクリーニング前 12 カ月以内に実施された HRCT において肺全野の 10% 超に肺の線維化が認められた、④膠原病を有する場合には膠原病が安定している、⑤スクリーニング時の%DLco が 30% 以上 80% 未満、⑥スクリーニング時の%FVC が 45% 以上、をいずれも満たす 18 歳以上 (日本は 20 歳以上) の患者。なお、2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT ガイドライン (Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824) に基づき IPF と診断されている患者は除外した。

^{*}臨床診療で ILD の治療目的で適応外で使用される薬剤には、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、N-アセチルシステイン、リツキシマブ、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムスが含まれるがこれらに限定されなかった。

³⁾ 休薬を必要とした有害事象が治験薬と関連があると評価された場合、最大 4 週間まで休薬可能であり、休薬後には治験薬 100 mg で投与再開することが推奨され、減量により忍容性が良好であれば、4 週間以内に再び治験薬 150 mg に増量可能と設定された。有害事象が治験薬と関連がないと評価された場合、最大 8 週間まで休薬可能であり、投与再開時には休薬前と同用量で投与を再開することと設定された。

⁴⁾ 中央判定された HRCT の画像パターン (UIP 様線維化パターン又は他の線維化パターン) が層別因子とされた。

⁵⁾ 以下の基準 A、B かつ C、又は基準 A かつ C、又は基準 B かつ C のいずれかを満たす場合、UIP 様線維化パターンとした。A：肺基底底部及び末梢優位の明らかな蜂巣肺所見がみられる、B：肺基底底部及び末梢優位の線維化に合致する網状陰影かつ牽引性気管支拡張の所見がみられる、C：非典型的の所見がないこと、すりガラス影が認められる場合には、網状陰影パターンよりも広汎でないこと。

有効性の主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率（定義は 10 項参照）は表 3 のとおりであり、全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる集団、いずれの集団においても本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。また、日本人部分集団の成績は表 4 のとおりであった。

表 3 投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (TS)

| | 全体集団 | | HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる集団 | |
|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| ベースライン (mL) | 2,340.1±740.2 (332) | 2,321.2±728.0 (331) | 2,363.4±762.9 (206) | 2,373.6±720.1 (206) |
| 投与 52 週後 (mL) | 2,271.8±783.0 (265) | 2,157.8±733.0 (274) | 2,301.4±814.2 (160) | 2,210.5±713.7 (162) |
| ベースラインからの変化量 (mL) | -75.1±250.8 (265) | -181.1±220.0 (274) | -68.7±240.8 (160) | -197.9±237.8 (162) |
| FVC の年間減少率 [95%信頼区間] ^{a)} | -80.8 [-110.4, -51.2] | -187.8 [-216.9, -158.6] | -82.9 [-123.7, -42.0] | -211.1 [-251.4, -170.8] |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} | 107.0 [65.4, 148.5] | | 128.2 [70.8, 185.6] | |
| p 値 ^{a)b)} | <0.0001 | | <0.0001 | |

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 投与群、HRCT の画像パターン（全体集団のみ）、ベースライン時の FVC (mL)、投与群と時間の交互作用及びベースライン時の FVC と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル
b) 有意水準両側 5%、全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる集団における本剤群とプラセボ群の比較について Hochberg 法により仮説検定の多重性を調整

表 4 投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (TS、日本人部分集団)

| | 日本人部分集団 | | HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる日本人部分集団 | |
|-------------------------|---|--|---|--|
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 |
| ベースライン (mL) | 2123.6±692.5 (52) | 2249.0±623.9 (56) | 2190.7±720.0 (39) | 2242.6±623.7 (45) |
| 投与 52 週後 (mL) | 2016.0±695.2 (45) | 2080.8±590.8 (46) | 2094.4±728.8 (33) | 2058.7±585.2 (38) |
| ベースラインからの変化量 (mL) | -136.8±251.8 (45) | -204.0±207.0 (46) | -142.4±181.2 (33) | -221.2±211.1 (38) |
| FVC の年間減少率 [95%信頼区間] | -148.3 [-221.2, -75.4] ^{a)} | -240.4 [-312.9, -167.9] ^{a)} | -163.6 [-254.9, -72.2] ^{b)} | -257.1 [-343.3, -171.0] ^{b)} |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] | 92.1 [-10.7, 194.8] ^{a)} | | 93.6 [-31.8, 219.0] ^{b)} | |
| FVC の年間減少率 [95%信頼区間] | -153.9 [-225.6, -82.2] ^{c)} | -235.8 [-307.5, -164.2] ^{c)} | -161.9 [-235.7, -88.1] ^{d)} | -247.4 [-317.4, -177.4] ^{d)} |
| プラセボ群との差 [95%信頼区間] | 81.9 [-19.8, 183.7] ^{c)} | | 85.5 [-16.3, 187.2] ^{d)} | |

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 全体集団を対象に、HRCT の画像パターン、ベースライン時の FVC (mL)、ベースライン時の FVC と時間の交互作用、投与群と部分集団（日本人、日本人以外）の交互作用、投与群と部分集団（日本人、日本人以外）と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル
b) HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる集団を対象に、ベースライン時の FVC (mL)、ベースライン時の FVC と時間の交互作用、投与群と部分集団（日本人、日本人以外）の交互作用、投与群と部分集団（日本人、日本人以外）と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル
c) 日本人部分集団を対象に、投与群、HRCT の画像パターン、ベースライン時の FVC (mL)、投与群と時間の交互作用及びベースライン時の FVC と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル
d) HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる日本人部分集団を対象に、投与群、ベースライン時の FVC (mL)、投与群と時間の交互作用及びベースライン時の FVC と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

全期間における有害事象は、本剤群 98.2% (326/332 例)、プラセボ群 93.1% (308/331 例) に認められ、主な事象は表 5 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、本剤群 6.3% (21/332 例、急性呼吸不全 4 例、呼吸不全 3 例、肺炎 2 例、間質性肺疾患、肺線維症、間質性肺疾患/呼吸不全、冠動脈硬化症、敗血症性ショック、肺感染/肺線維症、肺敗血症、細菌性敗血症/急性呼吸不全、うっ血性心不全、心停止、心不全、死亡各 1 例)、プラセボ群 10.9% (36/331 例、間質性肺疾患、呼吸不全各 5 例、肺炎 3 例、呼吸窮迫、急性呼吸不全各 2 例、

間質性肺疾患／結合組織障害、感染性胸水、悪性新生物、肺の悪性新生物、気胸、大動脈瘤破裂／出血性ショック、心突然死、突然死、呼吸困難、過敏性肺臓炎、気管支炎、脳出血、心筋梗塞、心臓死、遠隔転移を伴う肺扁平上皮癌、慢性呼吸不全、肝硬変、誤嚥性肺炎、気管支炎／間質性肺疾患各1例)に認められ、このうち本剤群1例(肺敗血症)、プラセボ群3例(大動脈瘤破裂／出血性ショック、脳出血、心筋梗塞各1例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 44.3% (147/332 例)、プラセボ群 49.5% (164/331 例) に認められ、主な事象は表 6 のとおりであった。

中止に至った有害事象は、本剤群 22.0% (73/332 例)、プラセボ群 14.5% (48/331 例) に認められた。副作用は、本剤群 81.9% (272/332 例)、プラセボ群 40.5% (134/331 例) に認められた。

表 5 いずれかの群で 5.0%以上の発現が認められた有害事象 (全期間、安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤群 (332 例) | プラセボ群 (331 例) | 事象名 | 本剤群 (332 例) | プラセボ群 (331 例) |
|--------|----------------|------------------|----------|----------------|------------------|
| 下痢 | 240 (72.3) | 85 (25.7) | 背部痛 | 28 (8.4) | 27 (8.2) |
| 悪心 | 100 (30.1) | 33 (10.0) | 便秘 | 26 (7.8) | 32 (9.7) |
| 嘔吐 | 64 (19.3) | 16 (4.8) | 上気道感染 | 26 (7.8) | 25 (7.6) |
| 上咽頭炎 | 54 (16.3) | 48 (14.5) | 尿路感染 | 22 (6.6) | 21 (6.3) |
| 食欲減退 | 54 (16.3) | 23 (6.9) | GGT 増加 | 22 (6.6) | 7 (2.1) |
| 呼吸困難 | 52 (15.7) | 57 (17.2) | 気道感染 | 20 (6.0) | 15 (4.5) |
| 体重減少 | 49 (14.8) | 18 (5.4) | 浮動性めまい | 19 (5.7) | 15 (4.5) |
| ALT 増加 | 49 (14.8) | 13 (3.9) | 無力症 | 19 (5.7) | 14 (4.2) |
| 気管支炎 | 48 (14.5) | 64 (19.3) | 肝機能異常 | 19 (5.7) | 3 (0.9) |
| AST 増加 | 43 (13.0) | 13 (3.9) | 末梢性浮腫 | 18 (5.4) | 22 (6.6) |
| 咳嗽 | 40 (12.0) | 51 (15.4) | 不眠症 | 18 (5.4) | 18 (5.4) |
| 頭痛 | 37 (11.1) | 27 (8.2) | 発熱 | 17 (5.1) | 19 (5.7) |
| 肺炎 | 36 (10.8) | 30 (9.1) | 胸痛 | 17 (5.1) | 15 (4.5) |
| 疲労 | 34 (10.2) | 21 (6.3) | 胃食道逆流性疾患 | 17 (5.1) | 9 (2.7) |
| 腹痛 | 34 (10.2) | 10 (3.0) | 関節痛 | 13 (3.9) | 24 (7.3) |
| 上腹部痛 | 33 (9.9) | 7 (2.1) | そう痒症 | 12 (3.6) | 18 (5.4) |
| 間質性肺疾患 | 28 (8.4) | 56 (16.9) | | | |

例数 (%)

表 6 いずれかの群で 1.0%以上の発現が認められた重篤な有害事象 (全期間、安全性解析対象集団)

| 事象名 | 本剤群 (332 例) | プラセボ群 (331 例) |
|---------|----------------|------------------|
| 肺炎 | 24 (7.2) | 16 (4.8) |
| 間質性肺疾患 | 19 (5.7) | 45 (13.6) |
| 急性呼吸不全 | 16 (4.8) | 7 (2.1) |
| 呼吸不全 | 11 (3.3) | 10 (3.0) |
| 肺線維症 | 7 (2.1) | 5 (1.5) |
| 呼吸困難 | 6 (1.8) | 13 (3.9) |
| 気胸 | 6 (1.8) | 6 (1.8) |
| 薬物性肝障害 | 6 (1.8) | 0 |
| 肺高血圧症 | 5 (1.5) | 9 (2.7) |
| 心房細動 | 5 (1.5) | 1 (0.3) |
| 気管支炎 | 4 (1.2) | 5 (1.5) |
| インフルエンザ | 4 (1.2) | 4 (1.2) |
| 転倒 | 3 (0.9) | 4 (1.2) |
| 過敏性肺臓炎 | 2 (0.6) | 4 (1.2) |
| 基底細胞癌 | 2 (0.6) | 4 (1.2) |
| 慢性呼吸不全 | 1 (0.3) | 6 (1.8) |
| 肺塞栓症 | 1 (0.3) | 5 (1.5) |

例数 (%)

日本人部分集団における全期間での有害事象は、本剤群 100.0% (52/52 例)、プラセボ群 100.0% (56/56 例) に認められ、主な有害事象は表 7 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、プラセボ群 14.3% (8/56 例、間質性肺疾患 2 例、気胸、呼吸不全、肝硬変、脳出血、肺の悪性新生物、誤嚥性肺炎各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群 1 例 (脳出血) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 55.8% (29/52 例)、プラセボ群 64.3% (36/56 例) に認められ、主な事象は表 8 のとおりであった。

中止に至った有害事象は、本剤群 28.8% (15/52 例)、プラセボ群 21.4% (12/56 例) に認められた。副作用は、本剤群 94.2% (49/52 例)、プラセボ群 39.3% (22/56 例) に認められた。

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

| 事象名 | 本剤群 (52 例) | プラセボ群 (56 例) | 事象名 | 本剤群 (52 例) | プラセボ群 (56 例) |
|---------|---------------|-----------------|----------|---------------|-----------------|
| 下痢 | 44 (84.6) | 20 (35.7) | 上腹部痛 | 3 (5.8) | 3 (5.4) |
| 上咽頭炎 | 21 (40.4) | 21 (37.5) | 気縦隔症 | 3 (5.8) | 3 (5.4) |
| 悪心 | 15 (28.8) | 1 (1.8) | 胃炎 | 3 (5.8) | 2 (3.6) |
| 肝機能異常 | 13 (25.0) | 2 (3.6) | 高血圧 | 3 (5.8) | 1 (1.8) |
| 間質性肺疾患 | 12 (23.1) | 26 (46.4) | 末梢性浮腫 | 3 (5.8) | 1 (1.8) |
| AST 増加 | 9 (17.3) | 1 (1.8) | 倦怠感 | 3 (5.8) | 0 |
| 気管支炎 | 8 (15.4) | 7 (12.5) | 薬物性肝障害 | 3 (5.8) | 0 |
| 肺炎 | 8 (15.4) | 6 (10.7) | 湿疹 | 2 (3.8) | 6 (10.7) |
| ALT 増加 | 8 (15.4) | 1 (1.8) | 細菌性肺炎 | 2 (3.8) | 4 (7.1) |
| 嘔吐 | 8 (15.4) | 0 | 鼻出血 | 2 (3.8) | 3 (5.4) |
| 便秘 | 7 (13.5) | 12 (21.4) | そう痒症 | 2 (3.8) | 3 (5.4) |
| 体重減少 | 7 (13.5) | 3 (5.4) | 腹部膨満 | 1 (1.9) | 3 (5.4) |
| 食欲減退 | 6 (11.5) | 6 (10.7) | 帯状疱疹 | 1 (1.9) | 3 (5.4) |
| 不眠症 | 5 (9.6) | 8 (14.3) | 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (1.9) | 3 (5.4) |
| 発熱 | 5 (9.6) | 6 (10.7) | 上気道の炎症 | 1 (1.9) | 3 (5.4) |
| 低カリウム血症 | 5 (9.6) | 0 | 頭痛 | 1 (1.9) | 3 (5.4) |
| 背部痛 | 4 (7.7) | 9 (16.1) | 挫傷 | 1 (1.9) | 3 (5.4) |
| インフルエンザ | 4 (7.7) | 4 (7.1) | アレルギー性鼻炎 | 0 | 5 (8.9) |
| 痔核 | 4 (7.7) | 2 (3.6) | 高血糖 | 0 | 5 (8.9) |
| 口内炎 | 4 (7.7) | 2 (3.6) | 高カリウム血症 | 0 | 4 (7.1) |
| 咽頭炎 | 4 (7.7) | 2 (3.6) | 低ナトリウム血症 | 0 | 4 (7.1) |
| 皮膚乾燥 | 4 (7.7) | 2 (3.6) | 脊椎圧迫骨折 | 0 | 4 (7.1) |
| 気胸 | 3 (5.8) | 4 (7.1) | | | |

例数 (%)

表 8 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた重篤な有害事象 (全期間、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

| 事象名 | 本剤群 (52 例) | プラセボ群 (56 例) |
|--------------|---------------|-----------------|
| 間質性肺疾患 | 10 (19.2) | 25 (44.6) |
| 肺炎 | 5 (9.6) | 2 (3.6) |
| 気胸 | 3 (5.8) | 4 (7.1) |
| インフルエンザ | 3 (5.8) | 0 |
| 薬物性肝障害 | 3 (5.8) | 0 |
| 気縦隔症 | 2 (3.8) | 1 (1.8) |
| 気管支肺アスペルギルス症 | 2 (3.8) | 1 (1.8) |
| 状態悪化 | 2 (3.8) | 1 (1.8) |
| 低酸素症 | 2 (3.8) | 0 |
| 特発性間質性肺炎 | 2 (3.8) | 0 |
| 気管支炎 | 2 (3.8) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (1.9) | 2 (3.6) |
| 呼吸不全 | 0 | 2 (3.6) |
| 肺炎球菌性肺炎 | 0 | 2 (3.6) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 2 (3.6) |
| 脊椎圧迫骨折 | 0 | 2 (3.6) |

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

ILD は IPF や iNSIP、分類不能型特発性間質性肺炎等を含む特発性間質性肺炎 (IIPs)、自己免疫性ILD、慢性過敏性肺炎等の複数の肺疾患を包含する大きな疾患概念であり、そのうち、進行性の線維化がみられるILD (PF-ILD) では、呼吸器症状、肺機能、身体機能及びQOLの進行性の悪化を経て、死に至る予後不良の疾患群である (Respir Res 2019; 20: 57 等)。PF-ILD は単一疾患ではなく「進行性線維化」という共通の臨床病態を有する異なる臨床診断名のILDの集合であり、以下に示すそれぞれのガイドライン等に基づき、診断・治療されている。

- IIPsについては、ATS/ERSの国際分類ステートメント (Am J Respir Crit Care Med 2013; 40: 640-6) に基づき疾患が分類され、本邦では当該ステートメントに準じた分類について記載されている『特発性間質性肺炎診断と治療の手引き』(改訂第3版. 南江堂; 2016) に基づき診断・治療がなされている。また、診断はこの手引きに記載の分類等に基づき、多分野の医師による集学的検討により行い、診断に応じて各疾患の管理(ステロイド治療、免疫抑制薬の投与、禁煙等)を検討するという治療方針について、国内外で本質的な差異はない。
- 自己免疫性ILDに関して国内外で系統的に示されたガイドラインは存在しないが、ILDの症状に対し原因疾患である膠原病に応じたステロイド薬や免疫抑制薬等が使用されており、国内外で承認されている医薬品に違いはあるものの、診断・治療の方針に本質的な差異はない。
- 慢性過敏性肺炎やサルコイドーシス等を含むその他のILDについても、ガイドラインの有無にばらつきはあるものの、診断・治療に国内外で本質的な差異はない。

以上のように、国内外における診断・治療の体系に本質的な差異がないこと並びに既承認のIPF患者における本剤の有効性、安全性及び薬物動態は、日本人と外国人で概ね同様であったこと(平成27年5月20日付け審査報告書「オフェブカプセル100mg他」参照)から、本邦を含めた国際共同試験を実施して臨床データパッケージを構築することは可能と考えた。

● 第Ⅲ相試験における対象患者について

PF-ILDに含まれる原因疾患別の患者数が少なく、疾患毎に検証的試験を実施することは困難と考えたことから、国際共同第Ⅲ相試験である1199.247試験では、臨床診断名によらず、「進行性線維化」という共通の臨床病態を有するILD患者を「PF-ILD」という1つの集団として、対象患者に設定した。「進行性線維化」の確立された基準はないため、臨床現場における診断の実態を踏まえて、HRCTで全肺野の10%を超える線維化を認め、肺機能及び呼吸器症状又は胸部画像診断で悪化が認められるILD患者をPF-ILD患者と定義した。また、HRCTで観察される画像パターンがPF-ILD患者の予後に関与し、UIP線維化パターンがみられる場合には他の線維化パターンがみられる場合よりもILDの進行が速いと報告されていることから(Thorax 2014; 69: 216-22 等)、全体集団に加え、「UIP様線維化パターンのみ」がみられる患者集団での有効性も評価できるよう、「UIP様線維化パターンのみ」がみられる患者と「他の線維化パターン」がみられる患者が2:1の割合で組み入れられるように設定した。なお、本剤はIPFの効能・効果で承認されているため、IPF患者は1199.247試験の対象外としたが、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験(1199.214試験)を別途実施中であったSSc-ILD患者は1199.247試験の対象に含めることとした。

- 第Ⅲ相試験における用法・用量の設定根拠について

1199.247 試験における用法・用量は、以下に示す PF-ILD と IPF の病態生理学上の類似性及び IPF 患者を対象とした臨床試験成績等を踏まえ、IPF に対する既承認用法・用量と同様に、基本用法・用量は本剤 150 mg の 1 日 2 回投与とし、有害事象への対処が目的の場合には本剤 100 mg の 1 日 2 回投与への減量又は休薬を可能とした。

- 線維芽細胞の活性化、遊走、増殖及び筋線維芽細胞の蓄積、並びに細胞外基質の沈着を伴う病態生理学的線維化のカスケードは、IPF と PF-ILD で共通しており、当該カスケードは本剤が阻害する PDGF、FGF 及び VEGF を介したシグナル伝達系の下流に位置すること
- IPF 患者を対象とした臨床試験において、本剤 150 mg の 1 日 2 回投与にて有効性及び安全性が検証されていること（平成 27 年 5 月 20 日付け審査報告書「オフエブカプセル 100 mg 他」参照）

- 第Ⅲ相試験における有効性評価項目について

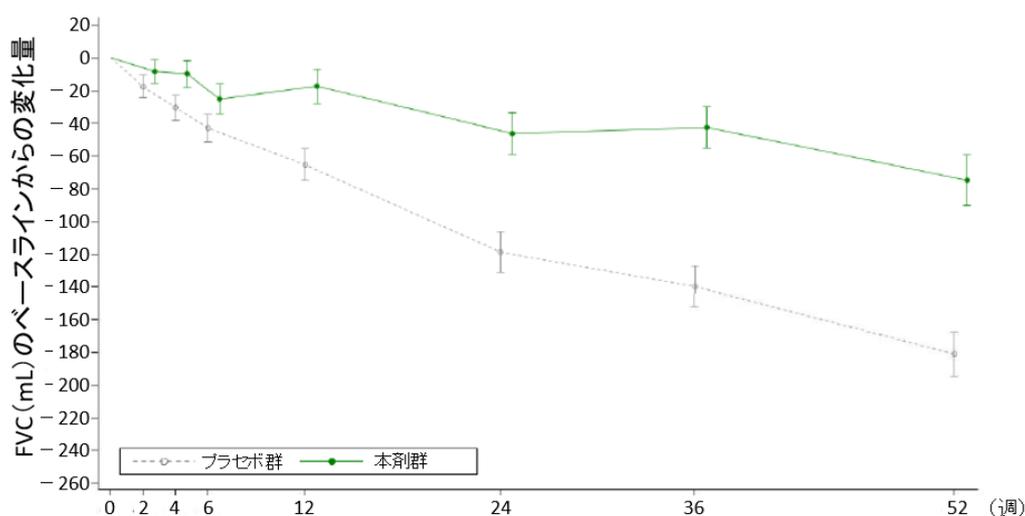
ILD 進行の評価指標と考えられている FVC は、PF-ILD と病態生理学上の共通点がある IPF においても、病態、治療に関する判断を行う際の標準的な評価指標の一つとして使用され（Am J Respir Crit Care Med 2012; 186: 712-5）、死亡との関連性が認められている（Chest 2014; 145: 579-85、Eur Respir J 2011; 38: 176-83 等）。また、IPF 患者を対象とした臨床試験では有効性の評価指標として受け入れられている（N Engl J Med 2015; 372: 1189-91）。以上を踏まえ、1199.247 試験の主要評価項目として、投与 52 週までの FVC の年間減少率（mL/年）を設定した。

機構は、以上の説明を了承し、日本人 PF-ILD 患者が参加した国際共同第Ⅲ相試験（1199.247 試験）の成績に基づき、日本人 PF-ILD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は本剤の有効性について、以下のように説明している。

1199.247 試験の主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率（mL/年）について、全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる集団ともに、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された（表 3）。主解析の結果の頑健性を確認するために感度分析を実施した。なお、欠測値の取扱い以外は主解析と同じランダム係数回帰モデルを用いた。治験薬投与中のデータのみを用いた解析の結果、主要評価項目の本剤群とプラセボ群の群間差の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は 117.76 [77.53, 157.99] であり主解析の結果と大きな差異は認められなかった。さらに欠測値の取扱いが異なる複数の多重補完法を用いた感度分析も行われ、主要評価項目の本剤群とプラセボ群の群間差の最小二乗平均値は 92.23~97.19 であり主解析の結果と大きな差異は認められなかった。また、投与 52 週までの FVC のベースラインからの変化量の推移は図 1 のとおりであり、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。なお、投与 52 週まで制限されていた併用薬が使用可能となる等の状況の変化は生じたものの、当該傾向は 52 週以降も維持された。



| 例数 | 2週 | 4週 | 6週 | 12週 | 24週 | 36週 | 52週 |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| プラセボ群 | 325 | 326 | 325 | 320 | 311 | 296 | 274 |
| 本剤群 | 326 | 320 | 322 | 314 | 298 | 285 | 265 |

図1 全期間におけるFVCのベースラインからの変化量(mL)の推移(平均値±標準誤差)(1199.247試験、TS、全体集団)

また、別途1199.214試験においてSSc-ILD患者に対する本剤の有効性が検証されたことを踏まえ、1199.247試験に組み入れられたSSc-ILD患者(本剤群23例、プラセボ群16例)を除外した集団での主要評価項目に関する感度分析を実施した。結果は表9のとおりであり、全体集団と同様の傾向が認められた。

表9 投与52週までのFVC年間減少率(mL/年)(TS、SSc-ILDを除く集団)

| | 本剤群 | プラセボ群 | プラセボ群との差 [95%信頼区間] |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|------------------------|
| 投与52週までのFVC年間減少率(mL/年) ^{a)} | -83.9±15.9 (309) | -188.8±15.4 (315) | 104.9 [61.5, 148.3] |

最小二乗平均±標準誤差(例数)

a) 投与群、HRCTの画像パターン、ベースライン時のFVC(mL)、投与群と時間の交互作用及びベースライン時のFVCと時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

1199.247試験の主要評価項目に関する、背景因子別の部分集団解析結果は表10のとおりであった。一部の部分集団は例数が限られているため結果の解釈には注意を要するが、いずれの部分集団においても一貫して本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められ、明らかに有効性に影響を及ぼす因子は認められなかった。

表 10 背景因子別の投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) (1199.247 試験、TS、全体集団)

| 背景因子 | | 本剤群 ^{a)} | プラセボ群 ^{a)} | プラセボ群との差 ^{a)} [95%信頼区間] |
|---------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| 年齢 | 65 歳未満 | -58.9 [-103.6, -14.2] (139) | -145.8 [-193.6, -98.0] (121) | 86.9 [21.5, 152.2] |
| | 65 歳以上 | -97.5 [-136.7, -58.2] (193) | -212.6 [-249.3, -175.9] (210) | 115.1 [61.4, 168.8] |
| 性別 | 男性 | -88.9 [-131.4, -46.4] (179) | -234.1 [-276.5, -191.7] (177) | 145.2 [88.5, 201.9] |
| | 女性 | -72.6 [-118.2, -27.0] (153) | -136.8 [-181.5, -92.1] (154) | 64.2 [3.9, 124.6] |
| 体重 | 65 kg 以下 | -101.8 [-160.5, -43.1] (91) | -184.8 [-243.5, -126.1] (89) | 83.0 [1.7, 164.3] |
| | 65 kg 超 | -73.2 [-108.1, -38.3] (241) | -188.8 [-223.1, -154.6] (242) | 115.6 [67.2, 164.0] |
| 人種 | アジア人 | -115.5 [-173.7, -57.3] (84) | -208.5 [-268.8, -148.2] (80) | 93.0 [9.3, 176.7] |
| | 白人 | -69.9 [-104.9, -34.9] (242) | -180.5 [-214.3, -146.7] (246) | 110.6 [62.0, 159.2] |
| | 黒人/アフリカ系 アメリカ人 | -1.8 [-289.8, 286.3] (5) | -224.3 [-449.7, 1.2] (5) | 222.5 [-143.1, 588.1] |
| 病型 | 過敏性肺炎 | -104.4 [-164.0, -44.9] (84) | -177.5 [-233.4, -121.7] (89) | 73.1 [-8.6, 154.8] |
| | iNSIP | -51.4 [-117.7, 15.0] (64) | -193.0 [-261.8, -124.2] (61) | 141.6 [46.0, 237.2] |
| | 分類不能型 IIPs | -125.9 [-192.6, -59.1] (64) | -194.2 [-268.3, -120.1] (50) | 68.3 [-31.4, 168.1] |
| | 自己免疫性 ILD | -74.5 [-134.9, -14.0] (82) | -178.5 [-235.2, -121.7] (88) | 104.0 [21.1, 186.9] |
| | その他 | -17.7 [-104.9, 69.6] (38) | -214.8 [-297.0, -132.6] (43) | 197.1 [77.6, 316.7] |
| %FVC | 70%以下 | -115.4 [-155.6, -75.2] (196) | -207.1 [-246.8, -167.3] (193) | 91.7 [37.4, 146.0] |
| | 70%超 | -31.3 [-80.0, 17.4] (136) | -161.3 [-208.3, -114.2] (138) | 130.0 [66.2, 193.7] |
| HRCT | UIP 様線維化パターン | -81.5 [-119.5, -43.4] (206) | -209.2 [-246.8, -171.6] (206) | 127.8 [74.3, 181.2] |
| | その他 | -79.9 [-127.0, -32.9] (126) | -155.4 [-201.6, -109.1] (125) | 75.4 [9.5, 141.4] |
| ILD の 進行性 の基準 | %FVC 10%低下 | -72.5 [-115.4, -29.7] (160) | -235.0 [-275.9, -194.1] (172) | 162.5 [103.5, 221.4] |
| | %FVC 5~10%低下+ 画像又は症状の悪化 | -109.5 [-160.6, -58.4] (110) | -145.3 [-199.4, -91.2] (97) | 35.8 [-38.4, 109.9] |
| | 画像及び症状の悪化 | -49.7 [-117.0, 17.6] (62) | -127.5 [-193.9, -61.1] (61) | 77.8 [-16.5, 172.0] |
| %DLco | 35%以下 | -81.7 [-144.3, -19.1] (80) | -171.8 [-240.9, -102.7] (61) | 90.1 [-2.8, 183.0] |
| | 35%超 50%以下 | -112.8 [-155.3, -70.4] (158) | -210.0 [-255.3, -164.8] (141) | 97.2 [35.4, 159.1] |
| | 50%超 | -28.8 [-86.6, 29.1] (88) | -174.2 [-221.3, -127.0] (126) | 145.4 [71.8, 219.0] |
| KL-6 | 1000 U/ml 以下 | -67.9 [-105.6, -30.2] (203) | -179.3 [-217.6, -140.9] (187) | 111.4 [57.7, 165.1] |
| | 1000 U/ml 超 | -104.3 [-153.2, -55.3] (118) | -207.5 [-255.0, -160.0] (125) | 103.2 [35.2, 171.3] |
| 喫煙歴 | あり | -75.3 [-117.5, -33.1] (169) | -218.4 [-259.3, -177.5] (169) | 143.1 [84.8, 201.4] |
| | なし | -86.5 [-128.5, -44.5] (163) | -155.6 [-197.6, -113.6] (162) | 69.1 [10.1, 128.1] |

最小二乗平均値 [95%信頼区間] (例数)

a) 投与群、HRCT の画像パターン (背景因子「HRCT」以外)、ベースライン時の FVC (mL)、ベースライン時の FVC と時間の交互作用、投与群と部分集団の交互作用、投与群と部分集団と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

副次評価項目の結果は表 11 のとおりであり、慢性線維化性の ILD 患者において死亡との関連が報告されている (Ann Rheum Dis 2019; 78: 122-30) 肺機能に関する評価項目 (投与 52 週後の FVC のベースラインからの減少率が 5%又は 10%を超える患者の割合) に加えて、呼吸器症状に関する評価項目 (K-BILD 総スコア及び L-PF symptoms 各ドメインスコアのベースラインからの変化量) についても、本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、投与 52 週までに ILD の初回急性増悪に至った患者の割合は本剤群 4.8% (16/332 例)、プラセボ群 6.6% (22/331 例)、投与 52 週までに死亡に至った患者の割合は本剤群 4.8% (16/332 例)、プラセボ群 5.1% (17/331 例) であった。

表 11 投与 52 週時における副次評価項目 (1199.247 試験、TS、全体集団)

| | 本剤群 | プラセボ群 | プラセボ群との比較結果 [95%信頼区間] |
|--|------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| %FVC のベースラインからの減少率 (相対変化量) が 5%を超える患者の割合 | 52.4 (174/332) | 68.6 (227/331) | 0.50 [0.36, 0.68] ^{b)} |
| %FVC のベースラインからの減少率 (相対変化量) が 10%を超える患者の割合 | 40.7 (135/332) | 48.9 (162/331) | 0.70 [0.52, 0.96] ^{b)} |
| K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量 ^{a)} | 0.55 [-0.62, 1.72] (332) | -0.79 [-1.94, 0.37] (330) | 1.34 [-0.31, 2.98] |
| L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの変化量 ^{a)} | 4.28 [2.43, 6.14] (329) | 7.81 [5.97, 9.66] (323) | -3.53 [-6.14, -0.92] |
| L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量 ^{a)} | -1.84 [-4.36, 0.69] (327) | 4.25 [1.74, 6.76] (320) | -6.09 [-9.65, -2.53] |

% (例数) 又は最小二乗平均値 [95%信頼区間] (例数)

- a) 投与群、ベースライン値、HRCT の画像パターン、来院時点、投与群と来院時点の交互作用、ベースライン値と来院時点の交互作用を固定効果、患者内誤差に無構造の分散共分散行列を仮定した MMRM (Mixed model repeated measures)
- b) 調整済みオッズ比。欠測例はノンレスポnderとし、ベースラインの%FVC 値、HRCT の画像パターン、投与群を共変量としたロジスティック回帰モデル

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

日本人 PF-ILD 患者に対する有効性に関して、主要評価項目について日本人部分集団の成績は全体集団と同様の傾向が認められた (表 4)。1199.247 試験の全体集団と日本人部分集団で明らかに異なる傾向が認められた背景因子は体重 (平均体重: 全体集団 76.9 kg、日本人部分集団 61.6 kg)、HRCT の画像パターン (UIP 様線維化パターンをみの患者の割合: 全体集団 62.1%、日本人部分集団 77.8%)、ILD 臨床診断グループ (分類不能型 IIPs: 全体集団 17.2%、日本人部分集団: 36.1%、過敏性肺炎: 全体集団 26.1%、日本人部分集団 13.0%) であり、年齢はわずかに日本人部分集団で高かった (平均年齢: 全体集団 65.8 歳、日本人部分集団 68.1 歳)。これら背景因子別の部分集団解析を実施した結果、各部分集団の有効性に明らかな相違は認められなかった (表 10)。以上を踏まえ、1199.247 試験の成績に基づき、日本人 PF-ILD 患者における本剤の有効性を評価することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

PF-ILD 患者を対象とした 1199.247 試験において、主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率 (mL/年) について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、ILD に関する副次評価項目でも本剤の有効性が示唆された。原因疾患別の部分集団解析でも、有効性に明らかな差を認めなかったことから、PF-ILD 患者の ILD に対する本剤の有効性は期待できると判断する。なお、1199.247 試験の成績のみにより本剤投与が生命予後に与える影響について結論付けることは困難であることから、PF-ILD 患者における本剤投与時のこれらの知見については、引き続き情報収集すべき課題である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

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

PF-ILD 患者を対象とした 1199.247 試験、SSc-ILD 患者を対象とした 1199.214 試験並びに IPF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (1199.32 試験及び 1199.34 試験の統合解析) における本剤の安全性の概

要は表 12 のとおりであり、試験間で患者背景や併用薬等が異なるため比較には限界があるものの、PF-ILD 患者の安全性プロファイルは、申請者が定義した「肝障害併合」としてまとめられた肝障害に関する有害事象の発現率を除き既承認の IPF 患者及び SSc-ILD 患者における本剤の安全性プロファイルと同様であった。肝障害に関する有害事象の発現率は IPF 患者及び SSc-ILD 患者と比較して PF-ILD 患者で高い傾向が認められたが、この発現率高値は PF-ILD 患者を対象とした臨床試験時に使用した中央検査施設がトランスアミナーゼの基準値上限を既承認の疾患を対象とした臨床試験よりも低値と設定していた⁶⁾ため、ALT 増加や AST 増加、肝機能異常、GGT 増加等の肝酵素値の上昇を反映する有害事象が保守的に評価されたことによるものと考えている。また、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上の上昇を示した患者割合の群間比は PF-ILD 患者：7.2（本剤群 13.0%、プラセボ群 1.8%）であり、IPF 患者：7.1（本剤群 5.0%、プラセボ群 0.7%）及び SSc-ILD 患者：7.0（本剤群 4.9%、プラセボ群 0.7%）と変わらなかったことに加え、ベースラインより慢性 B 型肝炎を合併していた患者における肝硬変の発現を除き、発現した肝障害に関する有害事象は全て本剤の減量や中止等の対応で回復したことから、PF-ILD 患者に対して本剤を投与した際の肝障害リスクは IPF 患者及び SSc-ILD 患者と大きく異ならず、新たな懸念とはならないと考える。

また、定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER、2018 年 10 月 16 日～2019 年 10 月 15 日）を踏まえた IPF 患者の安全性プロファイルとの比較においても、現時点で PF-ILD 患者で新たな安全性上の懸念は認められていない。

1199.247 試験の日本人部分集団における本剤の安全性の概要は表 12 のとおりであり、日本人 PF-ILD 患者の安全性プロファイルは、肝障害に関する有害事象及び間質性肺疾患の発現状況を除き、全体集団の安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されなかった。日本人部分集団では全体集団と比較して、肝障害に関する有害事象の発現率が高い傾向にあったが、主に肝酵素上昇を反映する非特異的な事象名である肝機能異常の発現が多かったものであり（表 7）、事象の重症度やトランスアミナーゼ（AST 及び ALT）増加の程度は全体集団と大きな違いは認められなかった。また、日本人部分集団において、全体集団と比較して間質性肺疾患の発現率が高かったが、全体集団と同様に本剤群における発現率はプラセボ群を上回らなかったことから、対象患者の原疾患である ILD の進行によるものと考えられた。以上より、1199.247 試験の日本人部分集団での安全性プロファイルは、全体集団と同様であった。

⁶⁾ PF-ILD を対象疾患とした臨床試験における AST の基準範囲は男性：11～36、女性：9～34、ALT の基準範囲は男性（18～68 歳）：6～43、男性（69 歳以上）：6～35、女性（18～68 歳）：6～34、女性（69 歳以上）：6～32 とされ、SSc-ILD 及び IPF を対象疾患とした臨床試験における AST の基準範囲は性別を問わず 18～64 歳：0～42、65 歳以上：0～55、ALT の基準範囲は性別、年齢を問わず 0～48 とされた。

表 12 本剤の安全性の概要（安全性解析対象集団、投与 52 週まで）

| | PF-ILD | | | | SSc-ILD | IPF |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------------------|
| | 1199.247 試験 | | | | 1199.214 試験 | 国内外 2 試験 併合 ^{a)} |
| | 日本人部分集団 | | 全体集団 | | 本剤群 | 本剤群 |
| | 本剤群 | プラセボ群 | 本剤群 | プラセボ群 | | |
| 例数 (例) | 52 | 56 | 332 | 331 | 288 | 638 |
| 総曝露期間 (人・年) | 46.3 | 50.0 | 285.8 | 310.6 | 253.0 | 548.0 |
| 有害事象の概略 | | | | | | |
| 有害事象 | 51 (98.1) 1227.1 | 56 (100.0) 431.8 | 317 (95.5) 766.6 | 296 (89.4) 356.4 | 283 (98.3) 1208.7 | 609 (95.5) 632.1 |
| 重篤な有害事象 | 19 (36.5) 49.2 | 27 (48.2) 66.5 | 107 (32.2) 42.9 | 110 (33.2) 41.0 | 69 (24.0) 29.3 | 194 (30.4) 36.6 |
| 死亡 | 0 | 4 (7.1) 8.0 | 11 (3.3) 3.8 | 17 (5.1) 5.4 | 5 (1.7) 1.9 | 37 (5.8) 6.2 |
| 中止に至った有害事象 | 11 (21.2) 24.4 | 10 (17.9) 20.3 | 65 (19.6) 23.0 | 34 (10.3) 11.0 | 46 (16.0) 18.2 | 123 (19.3) 21.3 |
| 副作用 | 47 (90.4) 560.3 | 21 (37.5) 58.5 | 262 (78.9) 280.9 | 126 (38.1) 55.7 | 238 (82.6) 338.8 | 455 (71.3) 185.7 |
| 減量に至った有害事象 | 23 (44.2) 83.4 | 0 | 110 (33.1) 50.7 | 14 (4.2) 4.6 | 98 (34.0) 49.9 | 101 (15.8) 19.0 |
| 注目すべき有害事象 | | | | | | |
| 下痢 (PT) | 41 (78.8) 257.0 | 18 (32.1) 48.4 | 222 (66.9) 166.0 | 79 (23.9) 31.3 | 218 (75.7) 235.2 | 393 (61.6) 128.7 |
| 悪心 (PT) | 15 (28.8) 41.5 | 1 (1.8) 2.0 | 96 (28.9) 43.7 | 31 (9.4) 10.5 | 91 (31.6) 46.4 | 156 (24.5) 32.8 |
| 嘔吐 (PT) | 8 (15.4) 19.4 | 0 | 61 (18.4) 24.5 | 17 (5.1) 5.6 | 71 (24.7) 33.7 | 74 (11.6) 13.5 |
| 腹痛 (HLT) | 4 (7.7) 8.9 | 3 (5.4) 6.1 | 60 (18.1) 24.0 | 16 (4.8) 5.2 | 53 (18.4) 23.4 | 96 (15.0) 18.2 |
| 重篤な消化器症状 ^{b)} | 1 (1.9) 2.1 | 0 | 10 (3.0) 3.5 | 4 (1.2) 1.3 | 11 (3.8) 4.3 | 19 (3.0) 3.2 |
| 肝障害併合 ^{c)} | 31 (59.6) 130.0 | 3 (5.4) 6.1 | 91 (27.4) 38.8 | 25 (7.6) 8.3 | 50 (17.4) 22.1 | 113 (17.7) 21.6 |
| 動脈血栓塞栓症 (SMQ・狭義) | 0 | 0 | 3 (0.9) 1.0 | 3 (0.9) 1.0 | 2 (0.7) 0.8 | 16 (2.5) 2.7 |
| 静脈血栓塞栓症 (SMQ・狭義) | 1 (1.9) 2.1 | 1 (1.8) 2.0 | 3 (0.9) 1.0 | 5 (1.5) 1.6 | 4 (1.4) 1.5 | 7 (1.1) 1.2 |
| 血小板減少 ^{d)} | 0 | 1 (1.8) 2.0 | 1 (0.3) 0.3 | 2 (0.6) 0.6 | 2 (0.7) 0.8 | 2 (0.3) 0.3 |
| 消化管穿孔 (SMQ・狭義) | 1 (1.9) 2.1 | 0 | 1 (0.3) 0.3 | 1 (0.3) 0.3 | 0 | 2 (0.3) 0.3 |
| 間質性肺疾患 (SMQ) | 9 (17.3) 20.3 | 18 (32.1) 39.8 | 27 (8.1) 9.6 | 44 (13.3) 14.7 | 20 (6.9) 7.7 | 65 (10.2) 11.2 |
| 重症皮膚副作用 (SMQ・狭義) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) 0.2 |
| 出血 (SMQ・狭義) | 5 (9.6) 11.2 | 10 (17.9) 21.6 | 37 (11.1) 13.6 | 42 (12.7) 14.3 | 32 (11.1) 13.1 | 66 (10.3) 11.8 |
| 顎骨壊死 (PT) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治癒不良 (PT) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) 0.2 |

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

a) 1199.32 試験、1199.34 試験

b) 胃腸障害 (SOC) のうち重篤な有害事象

c) 申請者により定義された Safety topic. 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ、狭義)、薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (SMQ、狭義)、非感染性肝炎 (SMQ、狭義) 並びに肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ、広義) の集計

d) 免疫性血小板減少性紫斑病 (PT)、血小板数減少 (PT) 及び血小板減少症 (PT) の集計

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

機構は、申請者の説明を了承し、これまでに得られている臨床試験成績からは PF-ILD 患者における本剤の安全性プロファイルについて、肝障害の発現リスクを既承認疾患の患者におけるリスクと同程度と判断することは可能であり、既承認効能・効果に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていないと判断した。

ただし、現時点において日本人 PF-ILD 患者への本剤の投与経験は限られていること及び PF-ILD 患者には様々な原疾患を有する患者が含まれることから、製造販売後の調査等において、PF-ILD 患者における本剤の肝障害リスクに関して長期投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。また、本剤の投与に際しては、肝障害を含む既知の副作用の発現に留意するとともに、PF-ILD の治療に精通している医師のもとで本剤を使用する旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている内容と同様の安全対策が必要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、PF-ILD 治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

1199.247 試験では臨床診断名によらず、「進行性線維化」という共通の臨床病態を呈する ILD 患者を「PF-ILD」という 1 つの集団として、対象患者に設定した。一般的に認められている「進行性線維化」の定義はないものの、PF-ILD に対する治療体系及び臨床現場における診療実態を踏まえて、1199.247 試験では、IPF 以外の「線維化を伴う ILD」と診断され、HRCT による胸部画像上での線維化の広がり肺全野の 10% 超で確認され、%FVC が 45% 以上及び%DL_{CO} が 30% 以上 80% 未満の ILD 患者で、かつ医師により適切と考えられた疾患管理を行ったにもかかわらずスクリーニング前の 24 カ月以内において次の i)~iv)のいずれかの ILD の進行性の基準を満たす患者を対象とした。

- i) %FVC の 10% 以上の減少（相対変化量）がみられる
- ii) %FVC の 5% 以上、10% 未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある
- iii) %FVC の 5% 以上、10% 未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、胸部画像上での線維化変化の増加がみられる
- iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化変化の増加がみられる

主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率において、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され（7.1 参照）、主要評価項目に関する背景因子別の部分集団解析結果（表 10）から、原因疾患、HRCT の画像パターン及び i)~iv)で定義された進行性の基準⁷⁾等の患者背景によらず、有効性が示唆された。

また、1199.247 試験では、現在の診療実態に基づいた治験責任医師の評価により、各被験者の ILD に対して適切と考えられる薬物又は非薬物を用いた管理を行っても進行性の肺線維化を認める ILD 患者を対象とするために、選択基準として適応外の免疫修飾作用を持つ薬剤を使用⁸⁾しても一定の症状を認める患者と設定していたが、石綿肺等の原疾患を持ち、免疫修飾作用を持つ薬剤の効果が期待できないと

⁷⁾ 表 10 では、「ILD の進行性の基準」として、「%FVC 10% 低下」（i)に相当）、「%FVC 5~10% 低下+画像又は症状の悪化」（ii)及び iii)に相当）及び「画像及び症状の悪化」（iv)に相当）別に部分集団解析を実施した。

⁸⁾ 副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、N-アセチルシステイン、リツキシマブ、シクロホスファミド、シクロスポリン、タクロリムスが含まれるが、これらに限定されなかった。

治験責任医師が判断した患者については、免疫修飾作用を持つ薬剤の使用によらず組入れ可能とした。また、本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさないよう、試験期間中の免疫修飾作用を持つ薬剤の併用は一定の条件を満たす場合のみに制限されており⁹⁾、本剤群 11.7% (39/332 例) 及びプラセボ群 24.2% (80/331 例) で免疫修飾作用を持つ薬剤が使用され、本剤と併用された薬剤は表 13 のとおりであった。併用した被験者数及び有害事象の発現件数が少なかったため、免疫修飾作用を持つ薬剤の併用有無による有害事象の発現状況に関する解釈には注意が必要であるが、表 14 のとおり発現した事象は概ね同様であった。また、呼吸器系の有害事象、特に間質性肺疾患 (PT)、呼吸不全 (PT) 及び急性呼吸不全 (PT) の発現率が併用制限薬を使用した被験者集団で高かったことは、併用制限薬の使用が疾患の悪化時のみに限られていたことに起因すると考えた。さらに、呼吸不全 (PT) 及び急性呼吸不全 (PT) は重篤な有害事象とする規定となっていたことから、重篤な有害事象の発現率も併用制限薬を使用した集団で高かったものと考えている (表 15)。なお、併用が認められていたベースライン時の低用量の副腎皮質ステロイド有無別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、副腎皮質ステロイド併用の有無による有害事象の発現状況の差はなかった。

表 13 本剤と併用された免疫修飾作用を持つ薬剤 (1199.247 試験、TS)

| 併用された薬剤 | 併用された患者数 (39 例) |
|---------------|--------------------|
| 副腎皮質ステロイド | 34 (10.2) |
| ミコフェノール酸モフェチル | 5 (1.5) |
| タクロリムス | 3 (0.9) |
| リツキシマブ | 3 (0.9) |
| アザチオプリン | 1 (0.3) |

例数 (%)

⁹⁾ 治験薬投与開始 6 カ月前より一定用量で使用している DMARDs (メトトレキサート等) 又は TNF 阻害薬は治験期間中も同一用量で併用可能とした。アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、リツキシマブ、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、高用量のステロイド等の免疫修飾作用を持つ薬剤については、無作為割付け時点及び治験薬投与開始後 6 カ月間は併用禁止とし、治験薬投与 6 カ月以降に ILD 又は膠原病の重大な悪化のある場合に限り、併用を許容した。

表 14 併用制限/併用禁止薬の使用有無別の主な有害事象（いずれかの群で 5.0%以上発現した有害事象）（1199.247 試験、TS）

| 事象名 | 併用あり (39 例) | 併用なし (293 例) | 事象名 | 併用あり (39 例) | 併用なし (293 例) |
|--------|----------------|-----------------|-------------|----------------|-----------------|
| 下痢 | 27 (69.2) | 195 (66.6) | 倦怠感 | 3 (7.7) | 5 (1.7) |
| 気管支炎 | 14 (35.9) | 27 (9.2) | 疾患進行 | 3 (7.7) | 3 (1.0) |
| 悪心 | 12 (30.8) | 84 (28.7) | 低酸素症 | 3 (7.7) | 3 (1.0) |
| 嘔吐 | 8 (20.5) | 53 (18.1) | 喀痰増加 | 3 (7.7) | 2 (0.7) |
| 呼吸困難 | 8 (20.5) | 28 (9.6) | 低血圧 | 3 (7.7) | 2 (0.7) |
| 間質性肺疾患 | 8 (20.5) | 8 (2.7) | 便秘 | 2 (5.1) | 21 (7.2) |
| 食欲減退 | 6 (15.4) | 42 (14.3) | 無力症 | 2 (5.1) | 16 (5.5) |
| ALT 増加 | 6 (15.4) | 37 (12.6) | 浮動性めまい | 2 (5.1) | 14 (4.8) |
| AST 増加 | 6 (15.4) | 32 (10.9) | 高血圧 | 2 (5.1) | 11 (3.8) |
| 急性呼吸不全 | 6 (15.4) | 4 (1.4) | 発疹 | 2 (5.1) | 9 (3.1) |
| 咳嗽 | 5 (12.8) | 28 (9.6) | 筋骨格痛 | 2 (5.1) | 8 (2.7) |
| 体重減少 | 4 (10.3) | 37 (12.6) | 口内乾燥 | 2 (5.1) | 6 (2.0) |
| 頭痛 | 4 (10.3) | 31 (10.6) | 副鼻腔炎 | 2 (5.1) | 6 (2.0) |
| 疲労 | 4 (10.3) | 29 (9.9) | 脱毛症 | 2 (5.1) | 5 (1.7) |
| 上気道感染 | 4 (10.3) | 20 (6.8) | 血中 LDH 増加 | 2 (5.1) | 4 (1.4) |
| 背部痛 | 4 (10.3) | 15 (5.1) | 呼吸不全 | 2 (5.1) | 4 (1.4) |
| GGT 増加 | 4 (10.3) | 15 (5.1) | 関節リウマチ | 2 (5.1) | 2 (0.7) |
| 上咽頭炎 | 3 (7.7) | 41 (14.0) | トランスアミナーゼ上昇 | 2 (5.1) | 2 (0.7) |
| 腹痛 | 3 (7.7) | 31 (10.6) | 回転性めまい | 2 (5.1) | 2 (0.7) |
| 上腹部痛 | 3 (7.7) | 27 (9.2) | 片頭痛 | 2 (5.1) | 0 |
| 尿路感染 | 3 (7.7) | 17 (5.8) | 細菌性肺炎 | 2 (5.1) | 0 |
| 肺炎 | 3 (7.7) | 16 (5.5) | 過敏性肺臓炎 | 2 (5.1) | 0 |
| 発熱 | 3 (7.7) | 13 (4.4) | 肝機能異常 | 1 (2.6) | 18 (6.1) |
| 消化不良 | 3 (7.7) | 10 (3.4) | 胸痛 | 1 (2.6) | 15 (5.1) |

例数 (%)

表 15 併用制限/併用禁止薬の使用有無別の有害事象の概要（1199.247 試験、52 週まで、TS）

| | 併用あり (39 例) | 併用なし (293 例) |
|------------|----------------|-----------------|
| 有害事象 | 39 (100) | 278 (94.9) |
| 重篤な有害事象 | 27 (69.2) | 80 (27.3) |
| 死亡 | 3 (7.7) | 8 (2.7) |
| 中止に至った有害事象 | 8 (20.5) | 57 (19.5) |
| 副作用 | 32 (82.1) | 230 (78.5) |

例数 (%)

表 16 低用量の副腎皮質ステロイドの併用有無別の有害事象の発現状況（1199.247 試験、TS）

| | 併用あり (174 例) | 併用なし (155 例) |
|------------|-----------------|-----------------|
| 有害事象 | 165 (94.8) | 149 (96.1) |
| 重篤な有害事象 | 57 (32.8) | 48 (31.0) |
| 死亡 | 7 (4.0) | 4 (2.6) |
| 中止に至った有害事象 | 28 (16.1) | 37 (23.9) |
| 副作用 | 134 (77.0) | 126 (81.3) |

例数 (%)

以上を踏まえると、本剤は、PF-ILD の原因疾患、HRCT の画像パターン及び i)~iv) で定義された進行性の基準等の患者背景によらず、PF-ILD 患者に対して使用可能と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、PF-ILD 患者に対し、ILD の進行を抑制し肺機能低下を遅延させることを目的に投与される薬剤になるものと想定される。本剤の投与にあたっては、PF-ILD の治療に精通した医師が、臨床試験の対象患者、併用薬等も含めた臨床試験成績を理解した上で、個々の患者の肺線維化の進行度の評価のみならず、原因疾患の鑑別

を行い、想定されるベネフィットとリスクから、投与開始の適否を慎重に判断することが重要であり、患者個人の状態に応じた本剤以外の適切な管理も併せて行う必要があると考える。また、1199.247 試験では免疫修飾作用を持つ薬剤の併用は疾患の悪化時のみ可能と制限されており⁹⁾、現在までに得られている本剤と免疫修飾作用を持つ薬剤との併用時の有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、公表文献等から製造販売後も引き続き情報収集することが適切である。

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

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 投与対象及び効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」を効能・効果に追加することは可能と判断した。

また、7.R.4 における検討のとおり、一般的に認められている「進行性線維化」の定義はないものの、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性の肺線維化が認められる ILD 患者に対して使用される薬剤であることから、効能・効果に関連する注意として肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる ILD 患者に本剤を投与する旨を注意喚起することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、用法・用量について以下のように説明している。

基本用法・用量を本剤 150 mg の 1 日 2 回投与とし、有害事象への対処が目的の場合には本剤 100 mg の 1 日 2 回へ減量又は休薬が可能と設定した 1199.247 試験において、主要評価項目である投与 52 週までの FVC の年間減少率についてプラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され (7.1 参照)、その他の評価項目についても本剤の有効性が示唆された (7.R.2 参照)。

1199.247 試験、SSc-ILD 患者を対象とした 1199.214 試験並びに IPF 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 2 試験 (1199.32 試験及び 1199.34 試験) における休薬又は減量に至った患者の割合は表 17 のとおりであり、既承認の IPF 患者及び SSc-ILD 患者と比較して明らかに異なる傾向は認められなかった。永続的な減量に至った有害事象は表 18 のとおりであり、主な事象は下痢であったが、大半は軽度又は中等度であり、減量後に回復した。投与 52 週までに治験薬の投与を中止した患者割合は、本剤群 24.1% (80/332 例)、プラセボ群 14.8% (49/331 例) であり、当該試験における治験薬の Dose Intensity¹⁰⁾は本剤群 92.5%、プラセボ群 98.6%、治験薬を減量した患者における Dose Intensity は本剤群 79.4% (112 例)、プラセボ群 82.3% (18 例) であった。本剤群の Dose Intensity が 90% 超 (234 例) 及び 90% 以下 (90 例) の部分集団における投与 52 週までの FVC の年間減少率 [95% 信頼区間] は、それぞれ -61.8 [-97.5, -26.1] mL/

¹⁰⁾ 減量及び投与中断を考慮した実投与量の合計を計画された投与期間又は投与中止までの投与予定量で除した値。

年及び-72.8 [-129.5, -16.0] mL/年であり、減量又は休薬に至った患者においても本剤の有効性が期待できることが示唆された。

また、1199.247 試験における減量の有無別の患者背景は表 19 のとおりであり、減量に至った被験者でわずかに体重が軽く、女性が多い傾向であったが、半数以上の被験者において減量の必要はなかったことから、投与開始の段階で患者の背景により投与量を設定することは困難と考えた。また、PF-ILD 患者が使用できる本邦で承認された治療薬は限られており、肺線維化は不可逆であるため可能な限り進行を抑制することが望ましいことから、本剤の PF-ILD 患者における用法・用量は、既承認の疾患と同様に、通常、成人には本剤 150 mg の 1 日 2 回投与とし、副作用が発現した場合等、患者の状態により本剤 100 mg の 1 日 2 回投与へ減量すると設定することが適切と判断した。

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

| 対象疾患（試験） | PF-ILD (1199.247 試験) | | SSc-ILD (1199.214 試験) | | IPF (国内外 2 試験併合 ^{a)}) | |
|--------------------------|-------------------------|------------------|--------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
| | 本剤群 (332 例) | プラセボ群 (331 例) | 本剤群 (288 例) | プラセボ群 (288 例) | 本剤群 (638 例) | プラセボ群 (423 例) |
| 投与群 (例数) | | | | | | |
| 休薬した患者 | 110 (33.1) | 34 (10.3) | 109 (37.8) | 33 (11.5) | 151 (23.7) | 42 (9.9) |
| 100 mg へ減量した患者 | 112 (33.7) | 18 (5.4) | 117 (40.6) | 13 (4.5) | 178 (27.9) | 16 (3.8) |
| 減量後に 150 mg に再増 量した患者 | 34 (10.2) | 8 (2.4) | 25 (8.7) | 2 (0.7) | 40 (6.3) | 7 (1.7) |
| Dose Intensity | 92.5% | 98.6% | 90.3% | 98.4% | 93.7% | 98.9% |

例数 (%) 又は平均値

a) 1199.32 試験及び 1199.34 試験

表 18 いずれかの群で 1.0%以上の発現が認められた永続的な減量に至った有害事象
(1199.247 試験、安全性解析対象集団、投与 52 週まで)

| 事象名 | 本剤群 (332 例) | プラセボ群 (331 例) |
|--------|----------------|------------------|
| 下痢 | 53 (16.0) | 3 (0.9) |
| ALT 増加 | 18 (5.4) | 2 (0.6) |
| AST 増加 | 16 (4.8) | 1 (0.3) |
| 悪心 | 11 (3.3) | 2 (0.6) |
| 嘔吐 | 8 (2.4) | 3 (0.9) |
| 肝機能異常 | 8 (2.4) | 1 (0.3) |
| 食欲減退 | 7 (2.1) | 2 (0.6) |
| 体重減少 | 6 (1.8) | 1 (0.3) |
| GGT 増加 | 4 (1.2) | 0 |

例数 (%)

表 19 減量の有無別の患者背景 (1199.247 試験、全体集団、投与 52 週まで)

| | | 減量あり (112 例) | 減量なし (220 例) |
|---------------------|---------------|---------------|---------------|
| 性別 | 男 | 50 (44.6) | 129 (58.6) |
| | 女 | 62 (55.4) | 91 (41.4) |
| 人種 | アジア人 | 33 (29.5) | 50 (22.7) |
| | 白人 | 78 (69.6) | 164 (74.5) |
| | 黒人/アフリカ系アメリカ人 | 1 (0.9) | 4 (1.8) |
| 年齢 (歳) | | 66.4±9.0 | 64.6±10.0 |
| 体重 (kg) | | 73.0±15.5 | 78.9±17.3 |
| 初回の ILD 診断からの年数 (年) | | 3.6±3.6 | 3.7±3.9 |
| 病型 | iNSIP | 22 (19.6) | 42 (19.1) |
| | 分類不能型 IIPs | 31 (27.7) | 33 (15.0) |
| | 過敏性肺炎 | 27 (24.1) | 57 (25.9) |
| | 自己免疫性 ILD | 23 (20.5) | 59 (26.8) |
| | その他 | 9 (8.0) | 29 (13.2) |
| ベースライン FVC (mL) | | 2,163.5±684.7 | 2,430.0±752.6 |
| ベースライン%FVC | | 68.3±16.1 | 68.9±16.1 |
| ベースライン%DLco | | 43.0±10.2 | 45.0±12.7 |

例数 (%) 又は平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。

以上の申請者の説明、提出された資料、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤の用法・用量を申請のとおり、通常、成人には本剤を 1 回 150 mg、1 日 2 回投与とし、患者の状態により 1 回 100 mg へ減量すると設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、以下のように説明している。

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

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、現時点で得られている情報からは、PF-ILD 患者において既承認の IPF 患者及び SSc-ILD 患者における安全性リスクを明らかに上回る新たな懸念は示唆されていないとする申請者の説明は理解する。しかしながら、日本人 PF-ILD 患者における検討は限られていることに加え、PF-ILD 患者には様々な原疾患を有する患者が含まれること、並びに PF-ILD 患者を対象とした 1199.247 試験では IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした臨床試験と比較し、本剤投与時の肝障害関連の有害事象の発現率が高い傾向が認められていることから、本剤投与時の肝障害関連事象の発現状況を含めた、使用実態下での PF-ILD 患者における安全性等を、製造販売後の調査等において引き続き検討することが適切である。また、本剤の使用にあたっては、PF-ILD の治療に精通している医師のもとで使用されること等、既承認の IPF 患者への使用時と同様の安全対策を引き続き実施することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の PF-ILD に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は PF-ILD の治療における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また、製造販売後の調査等において、日本人 PF-ILD 患者における使用実態下での本剤の安全性等について、更に検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

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

| 項目 | 定義 |
|-----------------------|---|
| 投与 52 週までの FVC の年間減少率 | FVC の経時推移に線形性があることを仮定した、投与 52 週後における FVC のベースラインからの推定変化量 |
| %FVC | 年齢、性別、身長から算出される FVC の正常予測値に対する FVC の割合 (%) |
| K-BILD 総スコア | ILD 患者に対する健康状態の質問票。質問票は 3 領域（息切れと活動、心理的症状、胸部症状）、計 15 個の質問から構成され、各質問に 7 段階で回答した結果からスコアが算出される（範囲 0～100：高値ほど健康状態が良い） |
| L-PF symptoms スコア | 肺線維症患者に対して開発された症状に関する 23 項目の質問票。①呼吸困難、②咳嗽、③疲労の 3 つの領域からなる質問に対して評価した結果から算出されるスコア（範囲：1～100：高値ほど症状が重い） |

以上

審査報告 (2)

令和2年4月10日

申請品目

| | |
|---------|------------------------------|
| [販売名] | オフエブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg |
| [一般名] | ニンテダニブエタンスルホン酸塩 |
| [申請者] | 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 |
| [申請年月日] | 令和元年10月24日 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

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

- 本剤の使用にあたっては、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師が、1199.247試験の組入れ基準を考慮して、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められるILD患者を選択することが重要である。
- PF-ILD患者にはiNSIP、特発性分類不能型IIPs、関節リウマチ、SSc、多発性筋炎/皮膚筋炎、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病を含む膠原病関連間質性肺炎、慢性過敏性肺炎、サルコイドーシス、職業・環境性線維化肺疾患等、様々な原疾患を有する患者が含まれることから、製造販売後の調査等で収集される情報に基づき、医療現場に対して、これら原疾患を有する患者に対して本剤を投与した際の安全性及び有効性に関する情報提供が適切になされることが望まれる。
- 本邦ではIPF及びSSc-ILDに対して本剤が承認されている他に、IPFに対してピルフェニドンが、多発性筋炎/皮膚筋炎に伴うILDに対して副腎皮質ステロイド及びタクロリムス等の免疫抑制薬がそれぞれ承認されていることから、これらの薬剤と本剤の使い分けについては、今後、臨床現場での使用経験を踏まえ、関連学会等において議論されていくことが期待される。

機構は、以下のように考える。

専門協議における議論を踏まえ、本剤の投与にあたっては、PF-ILDの治療に精通した医師が、臨床試験の対象患者、併用薬等も含めた臨床試験成績を理解した上で、想定されるベネフィットとリスクから、

投与開始の適否を慎重に判断することが重要である。また、計画中の製造販売後の調査等において、原疾患や本剤と既存治療を併用した際の安全性及び有効性に関する情報を収集し、得られた情報は適切に臨床現場に提供することが重要である。

申請者は、以上の機構の判断に対して、適切に対応する旨回答した。

1.2 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

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

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|--|--|--|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| <ul style="list-style-type: none"> 下痢、悪心等の消化器症状 肝機能障害 血栓塞栓症 血小板減少 消化管穿孔 | <ul style="list-style-type: none"> 間質性肺炎 重篤な皮膚障害 出血 顎骨壊死 創傷治癒遅延 中等度又は高度の肝機能障害 (Child Pugh B, C) 患者への投与 | <ul style="list-style-type: none"> 該当なし |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| <ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 (IPF) | | |

(変更なし)

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

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

a) PF-ILD 患者を対象に本剤の長期的な安全性を検討。1199.247 試験を完了した患者を対象に、本剤の承認取得時まで治験として実施していた試験を製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

(下線部：今回追加)

申請者は、以下のとおり説明した。

表 22 のとおり、PF-ILD 患者を対象に、観察期間を 104 週間、目標例数を 400 例とする特定使用成績調査を実施し、肝機能障害を安全性検討事項として、長期使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。

表 22 特定使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目的 | 長期使用実態下における安全性及び有効性の確認 |
| 調査方法 | 連続調査方式 |
| 対象患者 | PF-ILD 患者 |
| 観察期間 | 104 週間 |
| 予定症例数 | 400 例（安全性解析対象として 354 例） |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：肝機能障害 ・患者背景（体重、年齢、性別、ILD 臨床診断、進行性の判断時期及び判断基準、罹病期間、ILD 臨床症状、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・PF-ILD に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価 |

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

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・重篤で予測できない副作用等の情報の一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切な時期に通知されていなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 5 年 10 カ月間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

特発性肺線維症

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

進行性線維化を伴う間質性肺疾患

(下線部追加¹⁾)

[用法・用量]

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

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

¹⁾ 点線部については、製造販売承認事項一部変更承認（令和元年12月20日）に伴い、追記された。

[略語等一覧]

| 略語 | 英語 | 日本語 |
|---------|---|---|
| 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 |
| ATS | American Thoracic Society | 米国胸部疾患学会 |
| DLco | Carbon monoxide diffusion capacity | 一酸化炭素肺拡散能力 |
| DMARDs | Disease-modifying antirheumatic drugs | 疾患修飾性抗リウマチ薬 |
| ERS | European Respiratory Society | 欧州呼吸器学会 |
| FGF | Fibroblast growth factor | 線維芽細胞増殖因子 |
| FVC | Forced vital capacity | 努力肺活量 |
| %FVC | FVC % predicted value | 正常予測値に対する FVC の割合 |
| GGT | gamma-glutamyl transferase | γ グルタミルトランスフェラーゼ |
| HLT | High-level term | 高位語 |
| HRCT | High resolution computed tomography | 高解像度コンピュータ断層撮影 |
| IIPs | Idiopathic interstitial pneumonias | 特発性間質性肺炎 |
| IL | Interleukin | インターロイキン |
| ILD | Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| iNSIP | Idiopathic non-specific interstitial pneumonia | 特発性非特異性間質性肺炎 |
| IPF | Idiopathic pulmonary fibrosis | 特発性肺線維症 |
| K-BILD | King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire | — |
| KC | Keratinocyte chemoattractant/chemokine (C-X-C motif) ligand 1 | ケラチノサイト化学誘引物質/ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 1 |
| KL-6 | Sialylated carbohydrate antigen Krebs von den Lungen - 6 | — |
| LDH | Lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| L-PF | Living with Pulmonary Fibrosis | — |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| PDGF | Platelet derived growth factor | 血小板由来増殖因子 |
| PF-ILD | Progressive fibrosing interstitial lung disease | 進行性線維化を伴う間質性肺疾患 |
| PT | Preferred term | 基本語 |
| QOL | Quality of life | 生活の質 |
| SMQ | Standardized MedDRA query | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | System organ class | 器官別大分類 |
| SSc | Systemic sclerosis | 全身性強皮症 |
| SSc-ILD | Systemic sclerosis associated interstitial lung disease | 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 |
| TNF | Tumor necrosis factor | 腫瘍壊死因子 |
| TS | Treated set | 1 回以上治験薬を服薬した集団 |
| UIP | Usual interstitial pneumonia | 通常型間質性肺炎 |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor | 血管内皮細胞増殖因子 |
| 機構 | — | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 |
| 本剤 | — | オフエブカプセル 100 mg、同カプセル 150 mg |
| 本薬 | — | ニンテダニブエタンスルホン酸塩 |