第 2 部 CTD の概要

JAN あるいは販売名：	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
剤形・含量：	カプセル 150 mg, 100 mg
文書名：	2.2 緒言
文書作成日：	9 April 2020

Proprietary confidential information
© 2020 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 © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
緒　言 3

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

緒　言

ニンテダニブは, 血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）, 血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）, 線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR），Src ファミリーキナーゼ（Src，Lck，Lyn）及びコロニー刺激因子 1 受容体を含む，特定の受容体チロシンキナーゼ及び非受容体チロシンキナーゼを標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。これらのキナーゼ及びそれらの下流のシグナル伝達経路はいずれも線維性組織リモデリングの発症に関与していることが明らかになっている。

ニンテダニブは推奨用量 150 mg 1 日 2 回投与（bid）で，70 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（国内商品名：オフェブ，国内承認：2015 年 7 月 3 日）。

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

今般，進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）に対する治療薬として本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行う。

間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD，びまん性肺疾患［diffuse parenchymal lung disease：DPLD］とも表現される）は 200 を超える肺疾患を包含する大きなグループで捉えられる。特発性肺線維症（IPF）は，最もよく知られている進行性線維化を伴う間質性肺疾患（progressive fibrosing ILD：PF-ILD）である一方で，IPF 以外に，病態のある時点において進行性の線維化がみられ，異なる臨床的診断名となる患者群が存在する。こういった患者での経過は，IPF に類似しており，進行性の肺の線維化で定義付けられ，免疫修飾作用を持つ薬剤を適応外で用いても呼吸器症状の悪化，肺機能の低下がみられ，最終的には早期に死に至る。異なる分類の ILD の現在入手可能なデータから，高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）での線維化パターンが主に予後に関与し，通常性間質性肺炎（UIP）パターンがみられる場合，他の線維化パターンよりも進行が速いと示唆されている。

IPF には，疾患進行抑制のために用いられる薬剤として，ニンテダニブ及びピルフェニドンが承認されている。他の PF-ILD には承認された薬剤はなく，IPF 及び SSc-ILD 以外の ILD のための国際的な治療ガイドラインもない。よって，臨床では，コルチコステロイド，アザチオプリン，シクロホスファミド，ミコフェノール酸モフェチル，タクロリムス（日本では，PM/DM-ILD に対して承認されている），シクロスポリン，リツキシマブといった免疫修飾作用を持つ薬剤が適応外で使用されている。免疫修飾薬が, IPF 以外の線維化がみられる ILD で使用されている一方で，ILD に対するこれら薬剤の有効性及び安全性は確立してない。患者に対し免疫修飾薬のベネフィットがないと予測された場合，治療に携わる医師には，治療選択肢として薬剤以外の治療法のみしかない。

PF-ILD 患者でのニンテダニブの有効性及び安全性は，1 つの大規模第 III 相国際共同試験（1199.247 試験：INBUILD®試験）で評価した。本試験は，多施設多国間，前向き，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照検証試験であった。

Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

本試験の主要評価項目は FVC の年間減少率（mL 単位で表した 52 週間の減少量）であった。2 つの co-primary 評価集団で（全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団，以下同順），プラセボに対しニンテダニブで 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）が有意に抑制された（$p<0.0001$）。PF-ILD 患者でのニンテダニブの安全性プロファイルは，概して IPF 及び SSc-ILD での安全性プロファイルに一致した。ニンテダニブに新たな重要なリスクは認められていない。IPF 患者での臨床試験の広範な評価及び市販後の使用経験，ニンテダニブの作用機序に基づき，ニンテダニブの重要な特定されたリスク及び潜在的リスクは，PF-ILD 患者集団でも同様であると考えられた。

以上のことから，ニンテダニブは進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）に対して，新たな治療を提供できると考え，本一変申請を行うに至った。本剤の効能・効果（案）及び用法・用量は以下のとおりである。

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

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

*既承認の用法・用量から変更なし