# 第 2 部 CTD の概要

| | |
|---|---|
| **JAN あるいは販売名：** | ニンテダニブエタンスルホン酸塩 |
| **剤形・含量：** | オフェブカプセル 100 mg, 150 mg |
| **文書名：** | 2.4 非臨床試験の概括評価 |
| **文書作成日：** | 3 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 ..... 3
1. 非臨床試験計画概略 ..... 4
2. 薬理試験 ..... 6
2.1 効力を裏付ける試験 ..... 6
2.1.1 *In vitro* 薬理プロファイル ..... 6
2.1.2 *In vivo* 薬理プロファイル ..... 6
2.2 副次的薬理試験 ..... 8
3. 薬物動態試験 ..... 9
4. 毒性試験 ..... 10
5. 総括及び結論 ..... 11

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

## 略号一覧表

| | | |
|---|---|---|
| BAL | Bronchoalveolar lavage | 気管支肺胞洗浄 |
| b.i.d. | Twice daily | 1 日 2 回 |
| cHP | Chronic hypersensitivity pneumonitis | 慢性過敏性肺臓炎 |
| CIA | Collagen-induced arthritis | コラーゲン誘導関節炎 |
| ECM | Extra cellular matrix | 細胞外基質 |
| ES | Ethanesulfonate | エタンスルホン酸塩 |
| IL-1β, -5, -12 | Interleukin-1beta, -5, -12 | インターロイキン-1β，-5，-12 |
| ILD | Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 |
| IPF | Idiopathic pulmonary fibrosis | 特発性肺線維症 |
| mg | Milligram | ミリグラム |
| mg/kg | Miligram per kilogram | ミリグラム/キログラム |
| nmol/L | Nanomol per litre | ナノモル/リットル |
| p | Probability | 確率 |
| PF-ILD | Progressive fibrosing interstitial lung disease | 進行性線維化を伴う間質性肺疾患 |
| RA-ILD | Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease | 関節リウマチ関連間質性肺疾患 |
| SKG | Mouse strain with a T cell-dependent arthritic phenotype mapped to the ZAP70 locus | ZAP70 遺伝子座に点突然変異を持つ T 細胞依存性関節炎の表現型を有するマウス |
| SSc-ILD | Systemic sclerosis associated interstitial lung disease | 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 |
| µg | Microgram | マイクログラム |

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

## 1. 非臨床試験計画概略

ニンテダニブエタンスルホン酸塩（BIBF 1120 ES，商品名：オフェブ，以下ニンテダニブ）は，特発性肺線維症（IPF）を適応とした希少疾病用医薬品として日本，欧州，米国並びにその他の国で承認されている。また，一次化学療法後に腺癌が進行した非小細胞肺癌の適応で欧州等（商品名：Vargatef）で承認されている（本邦では承認されていない）。毒性，一般薬理，並びに薬物代謝及び薬物動態を含む包括的な非臨床開発プログラムは完了している［CTD1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料］。全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象にニンテダニブを開発する科学的根拠を示す非臨床試験の概括評価は，製造販売承認申請資料として提出している。本非臨床試験の概括評価には，進行性線維化を伴う間質性肺疾患（progressive fibrosing ILD : PF-ILD）患者を対象にニンテダニブを開発する科学的根拠を示す非臨床試験について記載する。「PF-ILD」の定義を以下に記載する。

間質性肺疾患（ILD）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が，含まれる ILD の大半は希少疾病に分類されている［CTD4.3-01_R18-3021］。IPF は，最もよく知られている 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。例えば，SSc-ILD，慢性過敏性肺臓炎（cHP）及び関節リウマチ関連間質性肺疾患（RA-ILD）は，PF-ILD に含まれる［CTD4.3-02_R13-4145］。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［CTD5.4-05_P17-10582，CTD5.4-06_P18-04729，CTD5.4-08_P19-01738，CTD5.4-23_R19-0854］。これら患者では，肺の傷害に対する反応として，線維形成がみられ，もとの傷害原因や初期の臨床反応とは関係なく線維化が進行するという仮説がある。抗線維化薬が，PF-ILD 患者でのこういった病態の進行を緩やかにすると考えられる。

PF-ILD のグループに統合される疾患では，根本的な病態生理学的線維化進行機序において，IPF との類似がみられる。PF-ILD に含まれる主要な集団である，SSc-ILD（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料で提出済），RA-ILD［CTD4.3-03_R17-3870］及び cHP［CTD4.3-04_R17-2149］と IPF との間で，発症の引き金となる因子及び増悪因子は異なっているとの報告があるが，いずれの疾患においても，線維芽細胞の活性化，遊走及び増殖，並びに過剰な細胞外基質（ECM）沈着を伴う筋線維芽細胞の蓄積がみられ，これらは肺の線維化に共通してみられる自律的な継続反応による最終経路である。よって，IPF の根本的な線維化経路を標的とするニンテダニブは，PF-ILD にも有効である可能性が示唆される。

PF-ILD の重要な線維化過程へのニンテダニブの阻害作用を，種々の *in vitro* アッセイ及びヒト病態を反映する *in vivo* 系で検討した。IPF 及び SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の細胞機能及び線維化マーカーへのニンテダニブの作用は，IPF 承認申請時及び SSc-ILD 適応追加申請時資料で既に評価し，提出している。また，免疫細胞からの炎症性メディエーター及び線維化促進メディエーターの放出に対するニンテダニブの作用も検討されている（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料で提出済）。IPF 及び SSc-ILD に対応する複数の動物モデルでもニンテダニブの有効性が検討されている。さらに，ニンテダニブが最初の発症の引き金となる誘発因

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

子に関係なく肺の線維化過程を抑制することを確認するため，1）cHP に類似した特徴を示すマウス重度アレルギー性肺炎症及び線維性肺リモデリングモデル［CTD4.2.1.1-01_n00267701］，及び 2）免疫学的に誘発したマウス RA-ILD モデル［CTD4.2.1.1-02_n00247887］を用いて検討を行った。

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

# 2. 薬理試験

## 2.1 効力を裏付ける試験

本概要に記載の非臨床薬理試験では，すべてニンテダニブエタンスルホン酸塩（BIBF 1120 ES）を用いた。

### 2.1.1 *In vitro* 薬理プロファイル

新たな *in vitro* 試験データはない。

### 2.1.2 *In vivo* 薬理プロファイル

cHP に類似した特徴を示すマウス重度アレルギー性肺炎症及び線維性肺リモデリングモデル，及び免疫学的に誘発したマウス RA-ILD モデルを用いてニンテダニブの有効性を検討した。

3 種類のアレルゲンで誘発したマウス重度アレルギー性肺炎症及び線維性肺リモデリングモデル［CTD4.3-05_R15-4586］において，ニンテダニブの抗線維化活性及び抗炎症活性を評価した。オボアルブミン（OVA），ゴキブリ抗原（CRA）及びチリダニ（HDM）抗原の混合物を腹腔内に注射して動物を感作し病態を誘発した後，各アレルゲンの交互吸入によるアレルゲン負荷を 7 週間行った。吸入アレルゲン負荷開始 3 週間後（病理学的変化発現後）に，ニンテダニブの治療的投与（12.5，25 及び 50 mg/kg の用量で 1 日 2 回［b.i.d.］経口投与）を開始した。

アレルギー性の線維性肺リモデリングへの作用として，ニンテダニブは肺組織中のコラーゲン含量を有意に減少させたことから，抗線維化活性を有することが示された。ニンテダニブによるコラーゲン含量の減少は用量依存的であり，25 mg/kg b.i.d.で 20.6%の減少（$p<0.05$），50 mg/kg b.i.d.で 45.1%の減少（$p<0.05$）が認められた。

気道面積に対する α 平滑筋アクチン（αSMA）陽性面積の占める割合はニンテダニブの 50 mg/kg b.i.d.の用量で 79.8%減少したが，この変化は統計学的に有意ではなかった。

また，ニンテダニブは，気管支肺胞洗浄（BAL）液中の好酸球数及びリンパ球数を用量依存的かつ統計学的に有意に減少させ，抗炎症活性を有することが示された。ニンテダニブの 12.5，25 及び 50 mg/kg b.i.d.の用量での好酸球数減少率はそれぞれ 24.5%, 23.4%及び 32.9%（いずれも $p<0.05$）であり，リンパ球数減少率はそれぞれ 22.7%（有意差なし），37.7%（有意差なし）及び 44.6%（$p<0.05$）であった。

ニンテダニブは肺組織中の炎症性メディエーターの濃度も低下させた。ニンテダニブはインターロイキン（IL）-5 を用量依存的に減少させ，試験で用いた最高用量の 50 mg/kg b.i.d.で 38.4%の有意な減少が認められた（$p<0.05$）。また，ニンテダニブは，25 mg/kg b.i.d.の用量において，IL-1β，IL-12 及びケラチノサイト化学誘引物質（KC）をそれぞれ 32.2%，34.4%及び 41.8%と有意に減少させたが（いずれも $p<0.05$），より高用量の 50 mg/kg b.i.d.では有意な低下を示さなかった。

ニンテダニブの投与による体重への明らかな影響は認められなかったが，例外として，最高用量の 50 mg/kg b.i.d.でのニンテダニブ投与期間終了時の平均体重に，アレルゲン負荷のみの動物と比較して 1.9 g の有意な減少がみられた（$p<0.05$）。ただし，これは平均体重の 10%未満の変化であった。このモデルにおいて，気道粘液の産生にニンテダニブによる影響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

マウスにおける動肺コンプライアンス（Cdyn），気道抵抗（Rl）及び気道過敏性などの肺機能パラメータ，並びに血清中免疫グロブリン E（IgE）濃度に，ニンテダニブ投与による明らかな変化は認められなかった［CTD4.2.1.1-01_n00267701］。

関節リウマチを自然発症するマウスモデル（SKG マウス）を用いたザイモサン誘発 RA-ILD モデル（Keith らにより報告されたモデル［CTD4.3-06_R19-0634］）を用いて，ニンテダニブを 60 mg/kg の用量で 1 日 1 回経口投与したときの肺線維化の重症度，炎症及び関節炎スコアを，2 つの投与法（早期投与及び後期投与）で検討した［CTD4.2.1.1-02_n00247887］。

早期投与では，ニンテダニブの投与を，関節炎病変増加期間にあたるザイモサン注射後 6 週目に開始し，病変が最大である 6～11 週目の期間を通して継続した。後期投与（ザイモサン注射後 11～16 週目）では，ニンテダニブの投与を，関節炎病変が最大に達した後（ザイモサン注射後 11 週目）に開始し，関節炎病変の部分的な自然回復がみられる期間を通して（ザイモサン注射後 16 週目まで）継続した。関節炎病変の部分的な自然回復がみられる期間である，11～16 週目でも肺組織内ヒドロキシプロリン含量を指標として確認した肺線維化は，進行がみられた。両投与法において，ニンテダニブの 6 週間にわたる投与期間の終了時に，動物を安楽殺し評価した。

ニンテダニブの早期投与で，肺組織中ヒドロキシプロリン含量の変化は認められなかった。ザイモサンを投与した SKG マウスにおいて，ニンテダニブは肺の炎症パラメータをわずかではあるが選択的に変化させた。すなわち，好中球数及び CD103c 陽性樹状細胞数は増加し，単球数は減少した。また，ニンテダニブの早期投与で関節炎スコアの低下がみられた。この低下はニンテダニブを 1 週間投与したときに最も顕著であり，その後，関節炎スコアは 4 週間にわたり次第に低下した。一方，溶媒のみを投与したマウスでは，関節炎スコアが上昇した。

ザイモサンを投与した SKG マウスで 16 週後に，コラーゲン沈着のマーカーである肺ヒドロキシプロリン含量の平均値が過去の報告と比較して増加した。ニンテダニブの後期投与で，この線維化が，溶媒投与群の肺右上葉中ヒドロキシプロリン量 34.4 ± 1.565 µg（平均値 ± SEM）と比較して，22.8 ± 1.562 µg に有意に軽減した（$p<0.001$）。ニンテダニブ投与で，BAL 液中の総細胞数は変化しなかったが，好中球数，リンパ球数及び肺組織中炎症性マクロファージ数は増加した。また，ニンテダニブの後期投与では関節炎スコアの低下は認められなかった。

両投与法で，ニンテダニブによる体重及び生存への影響は認められなかった［CTD4.2.1.1-02_n00247887］。

ニンテダニブの関節炎スコアへの影響を確認するため，マウスコラーゲン誘導関節炎（CIA）モデルでもニンテダニブを評価した。結核菌株 H37Ra 含有完全フロイントアジュバントと混合した天然ブタ II 型コラーゲンを尾根部に注射することにより関節炎を惹起し，ブタコラーゲン投与 13 日後からニンテダニブを 100 又は 120 mg/kg の用量で 1 日 1 回，5 週間連日経口投与した。このマウス CIA モデルで，関節炎へのニンテダニブの抑制作用は認められず，体重増加も認められなかった。一方で，プレドニゾロンを 10 mg/kg の用量で投与した陽性対照動物では，関節炎が有意に抑制され，体重が増加した［CTD4.2.1.1-03_n00249643］。

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

## 2.2 副次的薬理試験

新たな副次的薬理試験のデータはない。

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

## 3. 薬物動態試験

新たな薬物動態試験のデータはない。

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

## 4. 毒性試験

新たな毒性試験のデータはない。

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

## 5. 総括及び結論

ニンテダニブは，肺線維芽細胞の遊走及び増殖，線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換，並びに線維化マーカー及び ECM の発現といった重要な線維化過程を抑制した。この作用は IPF 患者由来肺線維芽細胞だけでなく，SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞でも認められた。これらの結果から，ニンテダニブの基本的な抗線維化作用は，IPF 患者の肺線維芽細胞のみに限定されないことが示唆された。

今回，SKG マウス RA-ILD モデル［CTD4.2.1.1-02_n00247887］，並びに cHP と類似のマウスの重度アレルギー性肺炎症及び線維性肺リモデリングモデル［CTD4.2.1.1-01_n00267701，CTD4.3-07_P17-08230］において，ニンテダニブの肺での抗線維化活性が認められた。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 モデルで，ニンテダニブの肺での抗線維化活性が確認されている。これらの結果から，肺の線維化病変を誘発した因子の種類に関係なく，ニンテダニブで肺線維化が抑制されることが示唆された。

また，皮膚，心臓，肝臓及び腎臓の各線維症の動物モデルでも，ニンテダニブが器官線維化の抑制作用を示したことが報告されており（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料として提出済），ニンテダニブは広く抗線維化活性を示す可能性が示唆されている。

ニンテダニブは，末梢血単核細胞及び T 細胞からの炎症性及び線維化促進メディエーターの放出を抑制し，単球の M2 マクロファージへの分化を抑制し，M2 マクロファージ数を減少させた（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料として提出済）。肺線維症の種々の動物モデルにおいて，ニンテダニブは BAL 液中及び肺組織中の炎症性細胞数及び炎症性メディエーターを減少させた［CTD1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料，CTD4.2.1.1-01_n00267701，CTD4.3-07_P17-08230］。一方で，ザイモサンで誘発した SKG マウス RA-ILD モデルでは，ニンテダニブは肺の炎症がわずかではあるが選択的に誘発された。この炎症が線維化の回復に有益なものか又は有害なものかは不明である［CTD4.2.1.1-02_n00247887］。

気道過敏性（cHP 患者に発現）又は関節リウマチ（RA-ILD 患者に発現）といった，ILD との種々の共存疾患の特徴を有する動物モデルでも，ニンテダニブの作用を確認した。気道過敏性については，マウス慢性喘息モデルを用いた試験でニンテダニブの抑制作用が報告されているが［CTD4.3-07_P17-08230］，マウス cHP モデルを用いた試験では気道過敏性での有効性は認められなかった［CTD4.2.1.1-01_n00267701］。関節炎病変については，SKG マウス RA-ILD モデルへの早期投与で関節炎スコアが低下したが，後期投与では低下がみられず［CTD4.2.1.1-02_n00247887］，マウス CIA モデルでの試験ではニンテダニブを高用量（120 mg/kg）で使用したにもかかわらず，関節炎での有効性は全く認められなかった［CTD4.2.1.1-03_n00249643］。これらの結果から，ニンテダニブは，気道過敏性又は関節炎病変に作用を示す可能性は低いことが示唆された。

要約すると，*in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から，ニンテダニブは PF-ILD の病態における複数の特性に効果を示す可能性があることが示唆された。

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

ニンテダニブの経口投与での肺線維化に対する抑制効果の検討は，IPF，SSc-ILD，RA-ILD［CTD4.2.1.1-02_n00247887］及び cHP［CTD4.2.1.1-01_n00267701，CTD4.3-07_P17-08230］のマウスモデルを用いて，10 mg/kg の 1 日 1 回又は 12.5 mg/kg の 1 日 2 回投与から 100 mg/kg の 1 日 1 回又は 50 mg/kg の 1 日 2 回投与の用量範囲で行った。いずれのモデルにおいても肺線維化に対する有効性がみられた用量範囲は同程度であった。このように，種々の誘発因子で惹起した肺線維症の動物モデルで，ニンテダニブの有効性は同程度の用量で示されたことから，IPF，SSc-ILD 及び PF-ILD 患者への投与量は同程度になることが示唆された。また，ニンテダニブは，IPF 及び SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走といった，肺線維化の根本的な過程を，ヒト曝露量の範囲の濃度で効果的かつ有意に抑制した。臨床試験でニンテダニブを 150 mg b.i.d.の用量で経口投与したときの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max}$）は 59～74 nmol/L であった［CTD1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料］。IPF，SSc-ILD 及び PF-ILD 患者には同じ用量の 150 mg b.i.d.を使用する。

以上示したように，ニンテダニブにより，PF-ILD の病態生理に関与すると考えられる根本的な細胞レベルでみた過程が少なくとも部分的に抑制されると考えられ，PF-ILD 患者を対象にニンテダニブを開発することは妥当であると考えられた。