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：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日： 9 April 2020	**Page 1 of 140**

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
略号一覧表 6
1. 製品開発の根拠 8
1.1 医学的背景と対象疾患 8
1.2 製品の概要 8
1.3 進行性線維化を伴う間質性肺疾患におけるニンテダニブの臨床開発計画 9
1.4 規制当局による助言 11
2. 生物薬剤学に関する概括評価 14
3. 臨床薬理に関する概括評価 15
3.1 薬物動態 15
3.2 Exposure-Response 解析 15
4. 有効性の概括評価 17
4.1 有効性評価項目 17
4.2 解析方法 18
4.3 治験対象集団の特性 22
4.3.1 併用療法に関する規定 23
4.3.2 患者の内訳，人口統計学的及びその他のベースライン特性 24
4.3.3 合併症 31
4.3.4 併用療法 31
4.4 有効性の結果 34
4.4.1 努力肺活量（FVC） 34
4.4.1.1 主要評価項目：52 週間の FVC（mL）の年間減少率 34
4.4.1.2 副次評価項目：52 週間の FVC のカテゴリカル変化 41
4.4.1.3 その他の評価項目：52 週時の%FVC のベースラインからの変化量 42
4.4.1.4 その他の解析 43
4.4.2 Time to event の評価項目 43
4.4.2.1 主な副次評価項目：52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間，52 週間の死亡までの期間 44
4.4.2.2 その他の Time to event の評価項目 44
4.4.2.3 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の time to event の評価項目 45
4.4.2.4 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time to event の評価項目 47
4.4.3 患者報告アウトカム（PRO） 50
4.4.3.1 主な副次評価項目：52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量 50
4.4.3.2 副次評価項目：52 週時の L-PF Symptoms ドメインスコアのベースラインからの変化量 51
4.5 日本人集団の解析結果 52

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

4.5.1 日本人集団の特性 52
4.5.1.1 患者の内訳，人口統計学的及びその他のベースライン特性（日本人集団） 52
4.5.1.2 合併症（日本人集団） 59
4.5.1.3 併用療法（日本人集団） 59
4.5.2 日本人集団の有効性 61
4.5.2.1 努力肺活量（日本人集団） 61
4.5.2.1.1 主要評価項目：52 週間の FVC（mL）の年間減少率（日本人集団） .61
4.5.2.1.2 副次評価項目：52 週間の FVC のカテゴリカル変化（日本人集団） .66
4.5.2.1.3 その他の評価項目：52 週時の%FVC のベースラインからの変化量（日本人集団） 66
4.5.2.1.4 その他の解析 67
4.5.2.2 Time to event 評価項目（日本人集団） 67
4.5.2.2.1 主な副次評価項目：52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間，52 週間の死亡までの期間（日本人集団） 67
4.5.2.2.2 その他の time to event 評価項目（日本人集団） 68
4.5.2.2.3 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の time to event 評価項目（日本人集団） 68
4.5.2.2.4 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time to event 評価項目（日本人集団） 70
4.5.2.3 患者報告アウトカム（日本人集団） 71
4.5.2.3.1 主な副次評価項目：52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量（日本人集団） 71
4.5.2.3.2 副次評価項目：52 週時の L-PF Symptoms ドメインスコアのベースラインからの変化量（日本人集団） 72

5. 安全性の概括評価 74
5.1 曝露の程度 74
5.1.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の曝露の程度 76
5.2 有害事象（投与 52 週間） 76
5.2.1 比較的よくみられる有害事象（投与 52 週間） 76
5.2.2 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） 79
5.2.3 永続的な減量に至った有害事象（投与 52 週間） 79
5.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象（投与 52 週間） 79
5.3 有害事象（DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体） 79
5.3.1 比較的よくみられる有害事象（DBL1 までの治験期間） 80
5.3.2 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の有害事象 82
5.3.2.1 比較的よくみられる有害事象（DBL2 までの治験期間全体） 83
5.3.2.2 永続的な減量に至った有害事象（DBL2 までの治験期間全体） 83
5.3.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象（DBL2 までの治験期間全体） 84
5.4 死亡を含む重篤な有害事象 84
5.4.1 死亡に至った有害事象 84
5.4.1.1 DBL2 までの治験期間全体の死亡に至った有害事象 84

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

5.4.2 重篤な有害事象 85
5.4.2.1 重篤な有害事象（投与 52 週間） 85
5.4.2.2 重篤な有害事象（DBL1 までの治験期間） 86
5.4.2.3 重篤な有害事象（DBL2 までの治験期間全体） 86
5.5 Medical concept に基づき集約した有害事象 86
5.5.1 胃腸系及び代謝系の safety topic 88
5.5.2 肝胆道系及び肝機能検査の safety topic 89
5.5.3 心血管系の safety topic 及び独立判定委員会で判定された非致死性の主要心血管イベント（MACE） 90
5.5.4 出血事象及び血液系の safety topic 92
5.5.5 呼吸器系の Safety topic 92
5.5.6 Medical concept に基づき集約した有害事象（DBL2 までの治験期間全体） 93
5.6 部分集団での安全性 95
5.6.1 有害事象の部分集団解析 95
5.6.1.1 投与 52 週間の有害事象の部分集団解析 95
5.6.1.2 DBL2 までの治験期間全体の有害事象の部分集団解析 96
5.6.2 日本人集団での安全性 97
5.6.2.1 曝露の程度（日本人集団） 97
5.6.2.1.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の曝露の程度（日本人集団） 98
5.6.2.2 有害事象（日本人集団，投与 52 週間） 98
5.6.2.2.1 比較的よくみられる有害事象（日本人集団，投与 52 週間） 99
5.6.2.2.2 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） 101
5.6.2.2.3 永続的な減量に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間） 101
5.6.2.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間） 102
5.6.2.3 有害事象（日本人集団，DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体） 102
5.6.2.3.1 比較的よくみられる有害事象（日本人集団，DBL1 までの治験期間） 102
5.6.2.3.2 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の有害事象（日本人集団） 104
5.6.2.3.2.1 比較的よくみられる有害事象（日本人集団，DBL2 までの治験期間全体） 105
5.6.2.3.2.2 永続的な減量に至った有害事象（日本人集団，DBL2 までの治験期間全体） 105
5.6.2.3.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団，DBL2 までの治験期間全体） 106
5.6.2.4 死亡を含む重篤な有害事象（日本人集団） 106
5.6.2.4.1 死亡に至った有害事象（日本人集団） 106
5.6.2.4.2 重篤な有害事象（日本人集団） 107
5.6.2.5 Medical concept 別に集約した有害事象（日本人集団） 108
5.6.2.5.1 胃腸系及び代謝系の safety topic（日本人集団） 110

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

5.6.2.5.2 肝胆道系及び肝機能検査の safety topic（日本人集団） 111
5.6.2.5.3 心血管系の safety topic 及び独立判定委員会で判定された非致死性の主要心血管イベント（MACE）（日本人集団） 112
5.6.2.5.4 出血事象及び血液系の safety topic（日本人集団） 112
5.6.2.5.5 呼吸器系の safety topic（日本人集団） 113
5.6.2.5.6 Medical concept に基づき集約した有害事象（日本人集団，DBL2 までの治験期間全体） 114
5.6.2.6 日本人集団の有害事象プロファイルの要約 116
5.7 臨床検査及びバイタルサイン 117
5.7.1 臨床検査及びバイタルサイン 117
5.7.1.1 臨床検査及びバイタルサイン（投与 52 週間及び DBL1 までの治験期間） 117
5.7.1.2 臨床検査及びバイタルサイン（DBL2 までの治験期間全体） 118
5.7.2 日本人集団の臨床検査及びバイタルサイン 119
5.7.2.1 日本人集団の臨床検査及びバイタルサイン（投与 52 週間） 119
5.7.2.2 日本人集団の臨床検査及びバイタルサイン（DBL2 までの治験期間全体） 120
5.8 添付文書（案）を裏付ける安全性情報 121
5.9 過量投与，薬物乱用及び依存，離脱 121
5.10 市販後の使用経験 121
6. ベネフィットとリスクに関する結論 123
6.1 治療の背景 123
6.1.1 疾患又は症状 123
6.1.2 現行の治療 124
6.1.3 1199.247 試験の対象患者集団 124
6.2 ベネフィット 125
6.3 リスク 129
6.4 ベネフィット・リスク評価 134
7. 参考文献 138

Proprietary confidential information © 2020 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
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
bid	Bis in die, twice daily	1 日 2 回
CDG	Customised Drug Grouping	-
CI	Confidence Interval	信頼区間
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTD	Connective Tissue Disease	膠原病
CTR	Clinical Trial Report	治験総括報告書
DBL	Database Lock	データベースロック
DILI	Drug-Induced Liver Injury	薬物性肝障害
DL_{CO}	Carbon Monoxide Diffusion Capacity	一酸化炭素肺拡散能力
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
(e)CRF	(electronic) Case Report Form	（電子）症例報告書
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
GGT	Gamma-Glutamyl Transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HP	Hypersensitivity Pneumonitis	過敏性肺臓炎
HR	Hazard Ratio	ハザード比
HRCT	High Resolution Computed Tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
ICH	International Council for Harmonisation	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
IIPs	Idiopathic Interstitial Pneumonias	特発性間質性肺炎
ILD	Interstitial Lung Disease	間質性肺疾患
iNSIP	Idiopathic Non-Specific Interstitial Pneumonia	特発性非特異的間質性肺炎
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	特発性肺線維症
K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire	-
Lck	Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase	リンパ球特異的蛋白質チロシンキナーゼ
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis Questionnaire	-
Lyn	Lymphocyte antigen receptor-associated tyrosine kinases	リンパ球抗原受容体関連チロシンキナーゼ
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events	主要心血管イベント
MCID	Minimal Clinically Important Difference	臨床的な意義のある最小の差
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed Model Repeated Measures	-
PF-ILD	Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
PIP	Paediatric Investigation Plan	小児医薬品開発計画
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
RA	Rheumatoid Arthritis	関節リウマチ
REML	Restricted Maximum Likelihood	制限付き最尤法
SD	Standard Deviation	標準偏差
SE	Standard Error	標準誤差
SMQ	Standardised MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class of MedDRA	器官別大分類
Src	Rous sarcoma viral oncogene	ラウス肉腫ウイルス癌遺伝子
SSc-ILD	Systemic sclerosis-associated ILD	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
PRO	Patient-Reported Outcome	患者報告アウトカム
PT	Preferred Term of MedDRA	MedDRA の基本語
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤

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

TNF	Tumour Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TS	Treated Set	治験薬を少なくとも 1 回投与された集団
UIP	Usual Interstitial Pneumonia	通常性間質性肺炎
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限

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

1. 製品開発の根拠

1.1 医学的背景と対象疾患

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［CTD 5.4_05_P17-10582，CTD 5.4-06_P18-04729，CTD 5.4-08_P19-01738，CTD 5.4-23_R19-0854］。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［CTD 5.4-46_R06-4129, CTD 5.4-15_R15-3262, CTD 5.4-18_R16-0553, CTD 5.4-17_R16-0496, CTD 5.4-19_R16-0560，CTD 5.4-20_R16-0756，CTD 5.4-14_R14-3529］，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［CTD 5.4-16_R15-3264，CTD 5.4-14_R14-3529］。

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，自己継続的に線維化が進行するという仮説がある［CTD 5.4_05_P17-10582］。抗線維化薬が，PF-ILD 患者でのこういった病態過程での進行を緩やかにすると考えられる。IPF に対するニンテダニブ及びピルフェニドン以外には PF-ILD を対象に承認された治療薬はない。IPF と他の PF-ILD は病態生理学的及び臨床的に類似性がみられることから，ニンテダニブは，両者に共通する進行性線維化の病因メカニズムの最終段階に作用することが期待され，ニンテダニブの IPF で示された有効性，すなわち病態の進行抑制が PF-ILD 患者でも同様であると考えられた。

PF-ILD の臨床開発プログラムは，十分な検出力を持つ第 III 相国際共同試験（1199.247 試験），1 試験で構成される。本試験では，異なる臨床診断名であるが，「進行性」といった疾患の臨床病態に基づき PF-ILD を 1 つの集団として捉える。さらに，ニンテダニブの臨床上意味のある効果を効率的に検出するためエンリッチメントデザインを用いた（4.3 項）。承認申請は，1199.247 試験の主要な解析結果に基づく（1.3 項）。

1.2 製品の概要

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）［CTD 5.4-28_P08-08684］及びコロニー刺激因子 1 受容体［CTD 5.4-31_P18-00197］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。

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

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（商品名：オフェブ）。ニンテダニブは，IPF 患者の努力肺活量（FVC）の年間減少率を抑制することが示されており，この FVC の低下抑制効果は，疾患進行の抑制につながると考えられる［CTD 5.4-30_P14-07514，CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。IPF 患者でのニンテダニブの安全性プロファイルは包括的に検討されている。ニンテダニブの安全性は IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験及び INPULSIS®-ON 試験で，68 カ月（約 5.7 年）投与までの曝露期間で広範に評価されている［CTD 5.4-58_P18-08712］。累積投与患者数は，20[redacted] 年[redacted] 月時点で[redacted]を超える。ニンテダニブ投与のリスクは主に消化管（下痢，悪心，嘔吐，腹痛，膵炎），並びに薬物性肝障害（DILI）を含む肝酵素及びビリルビンの上昇に関連するものであった。臨床試験及び市販後のデータ，並びに母集団薬物動態モデルによる裏付けによれば，低体重（65 kg 未満）の患者，アジア人及び女性患者は，ニンテダニブ投与による肝酵素上昇のリスクが高い。ニンテダニブ投与のリスクとして，高血圧，出血，血小板減少症，消化管穿孔，血栓塞栓症，食欲減退，体重減少，発疹及びそう痒症が挙げられる。

ニンテダニブは，広範な全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）を対象に SENSCIS®試験で検討された。SSc 患者では，進行性の肺線維化は，罹病率や死亡に関連するよくみられる合併症の 1 つのである。IPF と同様に，ニンテダニブ投与によって，FVC の年間減少率でプラセボに対して 44%の低下抑制が示され，安全性プロファイルは IPF と同様であった（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）。

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®）。

1.3　進行性線維化を伴う間質性肺疾患におけるニンテダニブの臨床開発計画

PF-ILD 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［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］。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。試験の概要は，［CTD 2.7.3_1.1 項］に示した。本試験は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い，各国の規制当局並びに医療機関を含む関連する倫理委員会及び治験審査委員会の確認及び承認後に実施した。

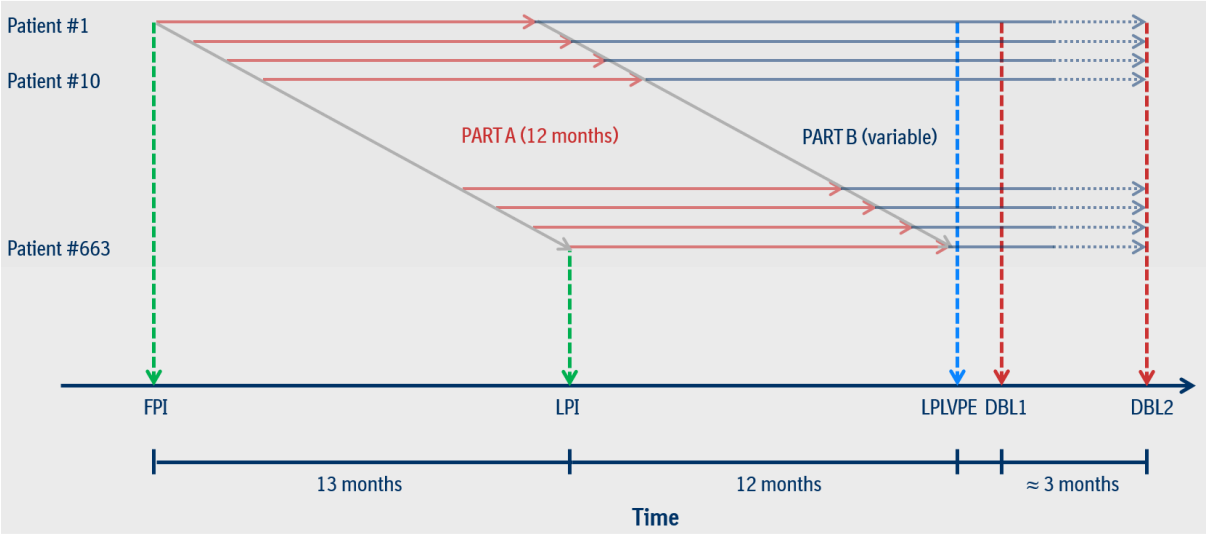
1199.247 試験には，臨床診断は異なるが進行性の慢性線維化を呈する ILD 患者が組み入れられた。対象患者は，ILD と診断され，HRCT で肺全野の 10%を超えるびまん性の線維化が確認され（4.3 項），かつ，スクリーニング 24 カ月以内で，ILD の治療目的で使用される適応外の薬剤を用いても（該当する場合），病態の進行の臨床徴候が認められると医師が判断している患者とした。ニ

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

ンテダニブは既に IPF の治療薬として承認されているため, IPF と診断されている患者は本試験では除外した。

日本を含む 15 カ国から合計 663 名の患者が，割付け比 1 : 1 で，ニンテダニブ 150 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与群に割り付けられた。画像を中央判定し，「HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者」，「HRCT で他の線維化パターンがみられる患者」で層別割付けを実施した。Co-primary 評価集団である「HRCT で他の線維化パターンがみられる患者」を含め治験対象集団の詳細は 4.3 項に記載している。

1199.247 試験の主要な解析は，最後に割り付けられた患者が 52 週間の投与（Part A）を完了した時点（LPLVPE）までのデータを用いて実施し，ベネフィット・リスクを評価した。患者は試験全体の終了まで盲検下で割り付けられた治験薬（ニンテダニブ又はプラセボ）の服用を 52 週以降も継続した（Part B）（図 1.3: 1）。52 週間を超えて，データベースロック（DBL）1 までに収集されたデータは，より長期間の主要な解析として，「DBL1 までの治験期間（Part A+B）」の解析として time to event の有効性評価及び安全性評価に用いた。



DBL: database lock, FPI: first patient in, LPI: last patient in, LPLVPE: last patient last visit primary endpoint

図 1.3: 1　試験デザイン及び DBL1（主要な解析）及び DBL2 に含まれる 1199.247 試験での患者毎の Part A 及び B の期間

最後の DBL（DBL2）は DBL1 の約 3 カ月後に実施された（表 1.3: 1）。1199.247 試験における最終の解析となった DBL2 の主な目的は，主要な解析であった DBL1 時点での解析の追加情報として, DBL2 までの治験期間全体での time-to-event での有効性評価及び安全性情報を提供することであった。よって, 主要な解析（DBL1 時点）である 52 週間及び DBL1 までの治験期間（Part A+B）での有効性評価項目及び安全性評価を再解析せず，継続して収集した DBL2 までの全 Part B データを含めた 52 週を超えた治験期間全体（Part A+B）の解析のみを再解析し，追加で記載した。

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

適格な患者は，継続する非盲検試験（1199.248 試験）への参加が可能であり，全体で 436 名が，継続試験に組み入れられ，非盲検下でのニンテダニブ投与を開始している。

表 1.3: 1　　1199.247 試験の概要

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
試験の目的	進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）患者を対象に，52 週間のニンテダニブ投与の有効性及び安全性を検討する
治験実施医療機関	国際共同試験として実施し，欧米及びアジアの 15 カ国 153 医療機関（患者スクリーニング実施）
試験期間	2017 年 2 月 23 日～201[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（主要な解析の DBL1 固定）～2019 年 8 月 12 日（最後の患者の完了日）
主な選択基準	18 歳以上（日本は 20 歳以上）の以下の基準を満たす PF-ILD 患者 HRCT で肺全野の 10%を超えるびまん性の線維化が確認され，かつ， ILD の治療目的で使用される適応外の薬剤を用いても（該当する場合），スクリーニング前 24 カ月以内に，治験実施計画書で規定した病態の進行の臨床徴候が認められる（医師の判断）
被験薬及び対象薬，用法用量	被験薬：ニンテダニブ，150 mg 1 日 2 回，（有害事象管理のために，休薬又は 100 mg 1 日 2 回への減量が可能），経口投与 対照薬：プラセボ，経口投与
投与期間	Part A：52 週間 Part B：52 週以降，本治験完了 [1)] 又は投与中止理由に該当するまで 1）本試験の完了は，最後の患者の最終観察終了時と定義した。
被験者数（治験薬投与患者数）	*全体集団* 割り付けられ治験薬投与を受けた数：663 名 （ニンテダニブ群：332 名，プラセボ群：331 名） うち， *HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団* 割り付けられ治験薬投与を受けた数：412 名 （ニンテダニブ群：206 名，プラセボ群：206 名）
［添付資料番号］	全体集団［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］ 日本人集団［CTD 5.3.5.1-03_ra01040326］（DBL1）［CTD 5.3.5.1-03_ra01040326］（DBL2）

1.4　　規制当局による助言

ニンテダニブの臨床開発期間を通じて，主要規制当局と協議した。米国食品医薬品局（FDA），欧州医薬品庁（EMA）及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）の主な助言内容を要約した。PMDA との治験相談の議事録については［CTD 1.13.2-01］を参照のこと。

欧州 EMA

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Scientific Advice

- [redacted]で[redacted]を集団で捉え，1199.247 試験を実施すること及び申請データパッケージが合意された。
- [redacted]の[redacted]及び[redacted]公表文献の重要性及び必要性が強調された。
- [redacted][redacted]助言された。
- 試験計画（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]）に対する助言があった。

BI は，助言を注意深く検討し，[redacted]を採用することとした。

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

20[redacted] 年[redacted] 月

- [redacted] 試験の[redacted]は追加情報として提出で合意された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，[redacted]開発計画[redacted]合意

- [redacted]合意され，[redacted]は延期された。

米国 FDA

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Pre-IND meeting（Type B）

- 1199.247 試験デザインは妥当と判断された。
- [redacted]，[redacted] を集団で捉えるという提案されたアプローチが認められた。
- [redacted]，安全性に関わる[redacted]，[redacted]を収集するよう助言された。
- [redacted]推奨され，また[redacted] の実施がアドバイスされた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，Type C meeting 資料を提出し助言を受けた

- [redacted]，[redacted]及び[redacted]が合意された。
- [redacted]は，[redacted]に基づき選択することを助言された。
- [redacted]に検討する必要があることとされた。
- [redacted] 試験の[redacted]，[redacted] とすることで合意された。

BI の[redacted]，[redacted]された。[redacted]，BI は[redacted]した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

- BI は，PF-ILD での Breakthrough Therapy Designation を申請した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

- BI は，EMA の[redacted]も含め，[redacted]を対象とした試験計画を提出した。

日本 PMDA

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日，[redacted]相談（[redacted]）

- [redacted]も踏まえ，[redacted]患者を総括的に捉え，本剤の臨床開発を行うことについて，受入れ可能と判断された。
- [redacted] 試験で[redacted]，[redacted]患者を対象とした[redacted] 試験結果が[redacted]となった場合には，[redacted]，[redacted]を含めた議論が必要となることに留意することと助言された。
- [redacted]試験（[redacted] 試験）[redacted]での申請，[redacted]を含め，本邦 における[redacted]を構築できる可能性はあると考えると判断された。

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

ただし，[redacted]については，[redacted]などを踏まえて，審査時に判断されることに留意することとされた。

- [redacted]での有効性及び安全性は，[redacted]考慮することと助言された。
- [redacted]を試験内で許容するようアドバイスがあった。PMDA と BI との議論の結果，[redacted]に対する[redacted]は十分されておらず，[redacted]，[redacted]とすることとの結論となった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，[redacted]相談申請した。

2019 年 12 月 4 日，優先審査に指定された。

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

2. 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

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

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

1199.247 試験の PF-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 患者及び SSc-ILD 患者と同程度であったことから，両患者集団でニンテダニブの薬物動態（PK）が類似していることが示唆された。また，PF-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，IPF 患者及び SSc-ILD 患者の解析で確認された傾向と類似していた。詳細は［CTD 2.7.2_2.1 項］に記載した。

経口避妊薬 Microgynon®との薬物間相互作用

SSc-ILD 患者での経口避妊薬 Microgynon®（エチニルエストラジオール 30 μg 及びレボノルゲストレル 150 μg）の薬物動態に対するニンテダニブの影響を検討した薬物間相互作用試験（1199.340 試験）の結果，エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの薬物動態は，ニンテダニブ反復投与による影響は受けなかった。詳細は［CTD 2.7.2_2.3 項］に記載した。

3.2 Exposure-Response 解析

1199.247 試験の PF-ILD 患者での Exposure-Response 解析の結果（有効性：52 週間の FVC 年間減少率，安全性：アラニントランスアミナーゼ［ALT］又はアスパラギン酸トランスアミナーゼ［AST］上昇の基準値上限 3 倍［3×ULN］以上への上昇）は，IPF 患者及び SSc-ILD 患者で確認された結果と同様であった。

IPF 患者及び SSc-ILD 患者で用いた Exposure-efficacy モデルの基本構造を，PF-ILD 患者の両方の co-primary 評価集団の患者（全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）に適用した。PF-ILD 患者では解析対象例数が限られていること，ニンテダニブの投与量が 1 用量のみ（150 mg 1 日 2 回）であったことから，IPF 患者での解析に比べると，PF-ILD 患者では Exposure-Effect 関係を正確に特徴付けることができなかったが，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の血漿中曝露量は，最大薬物効果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。

PF-ILD 患者，IPF 患者及び SSc-ILD 患者の統合データを用いて実施した Exposure-Safety 解析では IPF 患者及び SSc-ILD 患者で過去に認められた結果と同様に，ニンテダニブの血漿中曝露量と ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇との間に正の相関関係が認められた。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（アジア人，低体重，又は高年齢）に加えて，女性は AST 又は ALT の 3×ULN 以上への上昇が発現するリスク（曝露量で調整済）が男性に比べ，平均して約 3.7 倍高いことが推定された。このことも過去の IPF 患者及び SSc-ILD 患者での解析の結果と同様であった。1199.247 試験に参加した患者では，IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした試験に比べて ALT 又は AST の上昇が発現するリスクが約 2 倍高かった（曝露量及び性別で調整済）が，このことは他の検討した患者背景や併用薬では説明ができなかった。また，プラセボ群でも，IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした試験に比べて 1199.247 試験では，ALT 又は AST の上昇が発現するリスクが約 2 倍高かった。しかし，ここで認められた違いの一部は，採用している基準値

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

が異なる別々の中央臨床検査機関のデータによるものの可能性があり（1199.247 試験では性別別及び年齢での基準値，IPF 患者及び SSc-ILD 患者では年齢での基準値），慎重に解釈する必要がある。PF-ILD 患者でのニンテダニブの血漿中曝露量と ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇との関連性は，相関曲線の勾配を考慮すると軽度～中程度と考えられ，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での結果と同程度と考えられた。AST 又は ALT の 3×ULN 以上への上昇以外の肝臓に関連する臨床検査値（例えば，ALT 又は AST の 5×ULN 以上又は 8×ULN 以上への上昇，ビリルビン，アルカリホスファターゼ）は，PF-ILD 患者，IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした試験間で大きな違いがみられなかった。1199.247 試験で，肝酵素上昇は，大部分の患者において，投与量の減量，投与中断，投与中止により，又は自然に基準値範囲内に回復した。詳細は［CTD 2.7.2_2.2 項］に記載した。

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

4. 有効性の概括評価

本項に提示する有効性の評価は，第 III 相試験（1199.247 試験）のデータに基づくものである。有効性評価項目は，主要評価項目，主な副次評価項目，その他の副次評価項目，並びに選択したその他の評価項目で示した。1199.247 試験で検討したすべての有効性評価項目の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］に示した。

1199.247 試験に参加した日本人集団の解析結果は，4.5 項にまとめて示した。

4.1 有効性評価項目

努力肺活量（FVC）に関連した評価項目

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。FVC は，IPF 患者で妥当性が認められた有効性評価項目であり，過去に IPF 患者を対象に実施された介入臨床試験 6 試験で示された死亡率との関連に基づき臨床的に意味のあるベネフィットのサロゲートエンドポイントとして受け入れられている［CTD 5.4-04_P15-03172］。FVC の経時的な平均変化量は，薬理学的介入の有効性を集団で評価する上で適切であると考えられる［CTD 5.4-35_P11-13635，CTD 5.4-36_P12-10347，CTD 5.4-44_R06-4126，CTD 5.4-45_R06-4127］。FVC は，主要評価項目としてニンテダニブ及びピルフェニドンの全世界の規制当局から IPF に対する承認を取得する際の根拠とされてきた評価項目である［CTD 5.4-30_P14-07514，CTD 5.4-01_P10-13367］。

IPF では，経時的な肺機能の加速的な低下は，疾患の進行及び死亡に関連すると報告されているが［CTD 5.4-47_R10-6539, CTD 5.4-45_R06-4127, CTD 5.4-36_P12-10347, CTD 5.4-53_R14-1150, CTD 5.4-02_P14-06844，CTD 5.4-52_R14-1149］，他の PF-ILD 患者，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者では特に，IPF 患者と同様に FVC の低下が認められると予測される。また，ニンテダニブ投与により，IPF と同様の機序で FVC の減少が遅延し，死亡リスクが数値的に低下することが期待されている。

52 週時の%FVC（FVC の予測値に対する割合）のベースラインからの相対減少率が 10%超及び 5%超である患者の割合は，副次評価項目として解析した。また，52 週時の%FVC のベースラインからの変化量をその他の評価項目として解析した。

Time to event の評価項目

IPF において，急性増悪は併存疾患の罹病率や早期の死亡と関連があり，頻度は少ないとしても重要な事象である。IPF 以外の PF-ILD 患者では，急性増悪の頻度は IPF より低いものの，IPF と同様に生活に支障をきたし，死亡に至る可能性がある。IPF と他の PF-ILD に類似性がみられることから，1199.247 試験では，IPF 急性増悪に関する最新の定義［CTD 5.4-03_P16-06899］を修正し，治験実施計画書で規定した。52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間を主な副次評価項目とした。

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

進行性疾患の患者では，生存が科学的に厳格で臨床的に意味のあるエンドポイントである。1199.247 試験では，主な副次評価項目として，52 週間の死亡までの期間を設定した。PF-ILD の死亡率は，IPF と同程度であることが予測された。比較的肺機能が温存された IPF 患者を対象とした臨床試験では，12～18 カ月といった投与期間で発現した死亡（死因を問わない）は比較的少なかった［CTD 5.4-37_P14-01887，CTD 5.4-02_P14-06844］。生存時間解析を行うことは，PF-ILD 患者に対するニンテダニブの効果を評価する上で臨床的に意味のある情報となり得，ニンテダニブ群で数値的に好ましい結果が得られれば，主要評価項目の解析の結論を裏付けると考えられた。

他の副次評価項目として，52 週間の呼吸器疾患による死亡（判定された死因）までの期間及び 52 週間の疾患進行又は死亡までの期間を設定した。疾患進行又は死亡までの期間の解析では，疾患進行を%FVC のベースラインからの 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。

上述した time to event の評価項目については，その他の評価項目として DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）での解析も実施した。

患者報告アウトカム

PF-ILD は生活に支障をきたす消耗性の疾患であり，患者の生活に心理的及び物理的側面で大きな影響を与える。PF-ILD 患者の健康関連の生活の質に対するニンテダニブの有効性を評価するために，ILD 患者特異的に開発され，妥当性が確認された King's Brief ILD Questionnaire（K-BILD）を使用した［CTD 5.4-50_R12-4171］。52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量を，3 つの主な副次評価項目のうちの 1 つとした。K-BILD のスコアの範囲は 0 から 100 であり，100 が最良の健康状態を表す。

さらに，肺線維症患者からの情報を取り入れて開発された Living with Pulmonary Fibrosis Questionnaire（L-PF）も使用した。L-PF の Symptoms モジュールでは呼吸困難，咳嗽及び疲労の 3 つのドメインスコアが得られる。L-PF の Symptoms の呼吸困難ドメイン及び咳嗽ドメインのスコアについて，52 週時のベースラインからの変化量を副次評価項目とした。L-PF の要約スコアは 1 から 100 までの範囲であり，スコアが高いほど障害が重度であることを表す。

K-BILD 及び L-PF の「信頼性及び妥当性」並びに「変化を検出する能力」についての報告書は別途作成中である。

1199.247 試験で評価したすべての有効性評価項目の一覧は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.5.2］を参照のこと。

4.2 解析方法

1199.247 試験で用いた主たる統計手法を以下に記述する。詳細は，［CTD 2.7.3_1.3 項］及び治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7］に記載した。

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

本試験では，全患者の集団（全体集団）及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団の 2 つの主要な患者集団（co-primary 評価集団）を定義した。HRCT でその他の線維化パターンがみられる患者は「補完的」集団とした。

1199.247 試験の検出力は主要評価項目である，52 週間の FVC の年間減少率（mL 単位で表した 52 週間の変化量）について設定した。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団では，FVC の年間減少率は 150～200 mL/年と仮定した。HRCT で他の線維化パターンがみられる患者の FVC 減少率はこれよりわずかに小さく，120～150 mL/年と仮定した。ニンテダニブが，すべての PF-ILD 患者において同じ相対効果をもたらす（FVC 年間減少率を約 50%抑制）と仮定した。したがって，検出すべき効果は，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者では 75～100 mL/年の範囲，HRCT で他の線維化パターンがみられる患者では 60～75 mL/年の範囲と想定した。これらの想定は IPF 患者を対象とした臨床試験での FVC の減少に基づいており，PF-ILD 患者での予後及び臨床経過が，特に UIP 様線維化パターンがみられる場合，IPF 患者に類似するとの仮定を根拠とした［CTD 5.4-46_R06-4129，CTD 5.4-15_R15-3262，CTD 5.4-18_R16-0553，CTD 5.4-17_R16-0496］。臨床試験といった制限された環境下で，ニンテダニブの臨床的に意味のある効果を検出する可能性を高めるため，治験対象集団の約 3 分の 2 は UIP 様線維化パターンがみられる PF-ILD 患者とすることが計画された。

主要評価項目

主要評価項目の解析は，2 つの co-primary 評価集団及び補完的集団で実施した。主解析では，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を使用した。この解析には固定効果として投与群，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），ベースライン時の FVC（mL）に加え，投与群×時間及びベースライン値×時間の交互作用を含めた。時間及び切片に患者応答のランダム効果を含めた。傾きの投与群間の比較は，投与群×時間の交互作用の係数により評価した。

プラセボに対するニンテダニブの優越性は，2 つの co-primary 評価集団で主要評価項目について検定した。全体の第 1 種の過誤確率を 5%に維持するため，Hochberg 法を使用した（図 4.2: 1）。2 つの co-primary 評価集団でともに両側有意水準 5%で有意であった場合，又はいずれかの co-primary 評価集団で両側有意水準 2.5%で有意であった場合に，統計学的に有意であると判断することとした。補完的集団の解析は探索的であった。他の評価項目については，検証的な手法による評価を行わなかった。

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

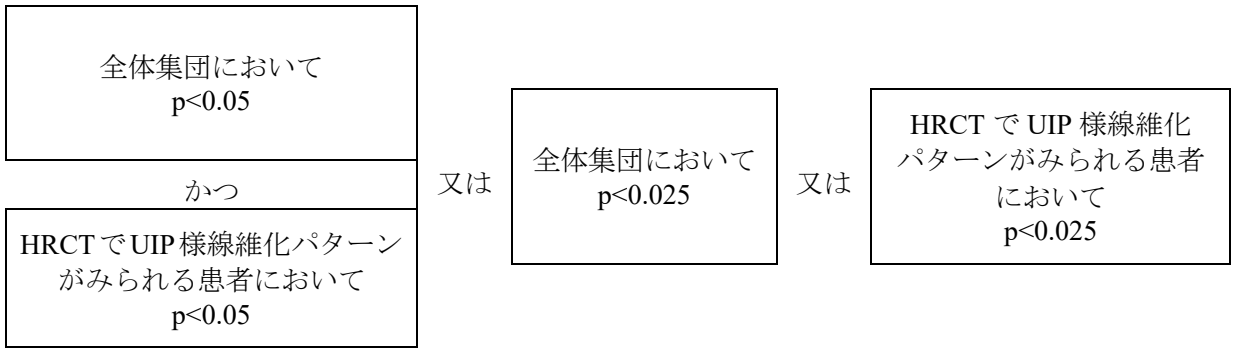


図 4.2: 1　　Hochberg 法を用いた主要評価項目の統計学的有意性のシナリオ

主要評価項目についての感度分析を 2 つの co-primary 評価集団で実施し，データの取扱い，欠測データ及び解析モデル（線形性の仮定など）が主解析の結果に及ぼす影響を検討した。Tipping point analysis による感度分析を実施し，missing at random（MAR）の仮定からどの程度逸脱すると主解析の結果が覆るのかを評価した。また，層別化の誤りについての感度の評価も行った。感度分析の詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1］に示した。

2 つの co-primary 評価集団での主要評価項目の解析は，部分集団別でも実施した。全体集団では，性別，年齢別，人種別，ベースライン時の%FVC 別，及び ILD 臨床診断グループ別の部分集団で解析した。また，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団では，性別，年齢別，及び人種別の部分集団で解析した（部分集団のカテゴリーに関する詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 9.7.1.5: 2］）。

Co-primary 評価集団である「HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者」と，補完的集団である「HRCT で他の線維化パターンがみられる患者」間で，主要評価項目の結果の一貫性を評価するため，全体集団を対象として HRCT パターンに基づく部分集団（HRCT で UIP 様線維化パターン又は HRCT で他の線維化パターン）別の解析を追加で実施した。この解析のモデルでは HRCT パターンの項を除き，得られた交互作用項の p 値を，co-primary 評価集団である「HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者」と補完的集団である「HRCT で他の線維化パターンがみられる患者」の間で主要評価項目の結果が一貫しているかどうかを評価する客観的な指標として用いた。

追加解析として，ILD 臨床診断グループを 1 つずつ除外する手法を用いることで，主要評価項目の成績に対する ILD 診断の影響を検討した。

副次評価項目

副次評価項目（主な副次評価項目及びその他の副次評価項目）の解析は，2 つの co-primary 評価集団で実施した。副次評価項目はすべて探索的なものとみなした。

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

連続変数の副次評価項目の解析にはREMLに基づく反復測定のアプローチを用い，固定効果として投与群，ベースライン値，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），来院，並びに投与群×来院及びベースライン値×来院の交互作用を含めた。患者内の分散共分散構造は無構造を使用した。

Time to eventの副次評価項目の解析には層別ログランク検定（HRCTパターンで層別化，全体集団の解析のみ）を使用した。同じ因子で層別したCox比例ハザードモデルを用い，2つのランダム化された投与群間のハザード比（HR）及び95%信頼区間（CI）を算出した（HRが1未満であればニンテダニブがプラセボに対して良い）。

二値変数の副次評価項目（%FVC のベースラインからの相対減少が 5%又は 10%を超える患者の割合）に関する投与群間の比較は，ベースライン時の%FVC及びHRCTパターン（全体集団の解析のみ）で調整したロジスティック回帰モデルを用いて実施した。ニンテダニブの効果を定量化するため，調整したオッズ比及び95% CIを用いた。欠測データの取扱いは治験総括報告書を参照のこと［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.4］。

その他の評価項目

その他の評価項目の解析は，副次評価項目の解析に記載したものと同一のモデル及び手順を用い，2つの co-primary 評価集団で実施した。その他の評価項目の解析はすべて探索的なものとみなした。

その他の解析

FVCの年間減少率（mL/年）は，DBL1までの治験期間及びDBL2までの治験期間全体（Part A+B）で収集されたデータに基づく解析も実施した。Co-primary 評価集団及び補完的集団で解析を実施した。収集した全データに基づく解析と治験薬投与期間中のデータに基づく解析の2種類の解析を実施した。

日本人集団の解析

日本の治験実施医療機関で登録され，人種が「アジア人」である患者を日本人とみなし，日本人集団の解析に含めた。

全体集団と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主要評価項目の解析を実施した。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）を用いて日本人と日本人以外の部分集団を比較するものであり，これを主とした。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に適用した（以降 subset model）。

副次評価項目及びその他の評価項目については，subset modelを用いて解析した。ただし，主な副次評価項目である52週時のK-BILD総スコアのベースラインからの変化量は，subgroup modelでも解析した。

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

4.3 治験対象集団の特性

1199.247 試験では，各 ILD の根本的な病因や診断名にかかわらず，進行性線維化といった病態を呈する患者（PF-ILD 患者）を対象に，ニンテダニブの有効性及び安全性を評価した。ニンテダニブは既に IPF の治療薬として承認されているため, 2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT ガイドライン［CTD 5.4-34_P11-07084］に基づき IPF と診断されている患者は本試験では除外した。

慢性の線維化を伴う ILD と臨床的に診断されていることは 1199.247 試験への組入れ要件であった。さらに，進行性の臨床徴候が認められることに基づき患者は登録された。

線維化は HRCT で肺全野の 10%を超えるびまん性の線維化の特徴がみられることと定義した。線維化の存在，進行がその他の原因疾患によらないことは，スクリーニング時の HRCT 画像の中央判定の質的評価で確認された。線維化に対する，肺全野の 10%超という境界値は，病的な線維化を，加齢に伴うものと区別する閾値として，放射線専門医及び臨床医のコンセンサスの基に設定した。ベースライン時の一酸化炭素拡散能力（DL_{CO}）の低下（DL_{CO} が正常予測値の 80%未満）も，選択基準の 1 つとした。

患者は，治験実施計画書に規定された進行性の基準を満たさなければならなかった。進行性の基準は，現在の臨床診療を反映し設定した。現在までに，個々の患者の線維化を伴う ILD が進行性であるかどうか，治療の変更が必要かどうかの決定は，適切なガイドラインがなく，治療担当医の判断に任されている。臨床診療において，呼吸器症状の悪化が肺機能の低下及び／又は胸部画像上での線維化の広がりを伴う場合に病態の進行と判断されている。したがって，治験実施計画書に定める進行性の基準は，疾患活動性評価のこれら 3 つの側面に対する医師評価に基づくものとし, スクリーニング前 24 カ月以内で, ILD の治療目的で使用される適応外の薬剤を用いても，以下のいずれかに該当する患者とした。

a. %FVC の 10%以上の減少（相対変化量）がみられる
b. %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
c. %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
d. 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

組入れ基準の概要は［CTD 2.7.3_1.4 項］に示した。選択・除外基準の完全なリストは治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.3］を参照のこと。

ランダム化は HRCT の線維化パターン「UIP 様線維化パターンのみ」と「他の線維化パターン」で層別した。HRCT パターンは，治験実施計画書で規定した基準に従って中央判定で判定した。この基準は，IPF 患者を対象としたニンテダニブの第 III 相試験（INPULSIS®1 及び 2 試験）［CTD 5.4-02_P14-06844，CTD 5.4-30_P14-07514］の基準に準拠した。

治験実施計画書内で「HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる患者」という用語は，UIP 様パターンがみられる患者のみを含む co-primary 評価集団を記述するため使用された。Co-primary

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

評価集団の名称内の「のみ」という語は，本来は 2 つの治験対象集団を区別するために含められていた（「UIP 様線維化パターンのみ」又は「他の線維化パターン」による層別化）。補完的集団は，HRCT で（多くの）他の線維化パターンがみられる患者で構成される。試験の適格性基準に従って，HRCT で「優勢な」線維化パターンが UIP 様であれば，その患者は「UIP 様線維化パターンのみ」に層別された。誤解を回避するため，本書では，この co-primary 評価集団を「HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団」と称する。

治験実施計画書では，治験対象集団を UIP 様線維化パターンがみられる PF-ILD 患者でエンリッチした（より多く組み入れる）。「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」がみられる患者の割付け比が約 2 : 1 となるように，運用条件を設定していた。しかしながら，2 つの患者集団の比は，登録期間を通して上記運用上の介入なしでも，おおむね 2 : 1 に近似していた。患者の登録終了間近で，「他の線維化パターン」がみられる患者の割合がわずかに高くなったものの，登録終了時期での患者選択に影響を及ぼすことは好ましくないと判断し，このわずかな増加は許容し，患者のスクリーニング及び 2 つの患者集団へのランダム化は，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者の割付け例数が 400 名に達するまで継続した。つまり，HRCT パターンに関係なく，適格性基準を満たすすべての患者をランダム化した。その結果， 412 名（62%）が HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者として，251 名（38%）が HRCT で他の線維化パターンがみられる患者としてランダム化された。

4.3.1 併用療法に関する規定

併用制限薬

PF-ILD 患者におけるニンテダニブの有効性及び安全性の評価に及ぼす潜在的な影響を除くために，ランダム化の時点及び治験薬投与開始後 6 カ月間は以下の免疫調節薬の併用を禁止した。

- 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
- プレドニゾロン換算で 20 mg/日超の経口コルチコステロイド

治験薬の投与期間中に ILD が悪化した場合，治験薬投与開始 6 カ月以後は，治験責任医師が必要と判断した場合，上記薬剤の使用は許容された。

併存原疾患として膠原病（CTD）を有する患者の場合，CTD が「安定」（スクリーニング前 6 週間以内に，CTD の新たな治療を開始，又は治療を中止していないことと定義）していることとした。また，医療上必要な治療の変更でない限り，ベースライン時の CTD の治療は治験期間を通して変更しないことが推奨された。

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

CTD を有し，適格基準に合致した患者の多くは関節リウマチ（RA）患者であり，メトトレキサートなどの疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）又は TNF 阻害薬を使用していることが想定された。ベースライン時（Visit 2）及び試験期間中，これら薬剤は，上述の併用制限薬を除き，用法用量を変更せずに使用できることとした。上述の併用制限薬で併存原疾患が問題なくコントロールされている患者は，本治験には参加できないとした。併存原疾患に対する治療が，併用制限薬以外に変更され状態が安定（上述）している場合には，参加可能とした。

併用禁止薬

ピルフェニドン，ニンテダニブ，治療用量の抗凝固薬投与又は高用量の抗血小板療法（アセチルサリチル酸 325 mg/日超，又はクロピドグレル 75 mg/日超，又は同等用量のその他の抗血小板療法など）を使用している患者は，本治験には参加できないとした。

フォローアップ期を含め，本治験全体を通じてピルフェニドン及びニンテダニブ（治験薬以外）の使用，並びに他の治験薬の使用を禁止した。

ILD の急性増悪の管理

ILD の急性増悪（治験実施計画書の定義に従う）がみられた場合，治験責任医師が適切と判断するあらゆる治療が許容された。

併用療法に関する規定の詳細は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.4.2.2］に示した。

4.3.2 患者の内訳，人口統計学的及びその他のベースライン特性

15 カ国の 153 施設で合計 1010 名の患者が 1199.247 試験に登録（スクリーニング）された［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 1.3.1.2］。このうち 663 名が 1：1 の割付け比でニンテダニブ 150 mg 又はプラセボの 1 日 2 回投与にランダム化された。ランダム化は中央で判定された HRCT の線維化パターン（「UIP 様線維化パターンのみ」412 名，「その他の線維化パターン」251 名）に基づき層別化された［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 1，15.1.1.1.2: 1，Appendix 16.1.13.1_Table 1.1.1.1］。

ランダム化されなかった主な理由は，ランダム化基準を満たさないことであった（スクリーニング患者の 30.1%）。理由で多かったものは，選択基準 4（HRCT で肺全野の 10%を超える線維化：スクリーニング患者の 8.7%）及び選択基準 6（Visit 2 にヘモグロビン補正 DL_{CO} が正常予測値の 30%以上，80%未満：スクリーニング患者の 7.3%）への不適合であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 2～3］。ランダム化された患者のすべてが治験薬の投与を受けた（ニンテダニブ：332 名，プラセボ：331 名）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 1］。

患者の内訳，人口統計学的特性及びベースライン特性の概要を 2 つの co-primary 評価集団について以下に述べる。補完的集団に関するデータは治験総括報告書に示した［CTD

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

5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13: 1_Table 1.1.1.1, 1.2.1.1（患者の内訳）, 4.1.1.1（人口統計学的特性）, 4.1.1.2（治験対象疾患の特性）, 4.2.1.1～2（ベースライン時有効性評価項目）］。

2 つの co-primary 評価集団において，患者の 90%超が治験期間の Part A（治験薬初回投与から 52 週間）を完了した。この期間中に，ニンテダニブ群ではプラセボ群より多くの患者が有害事象のため治験薬投与を中止した。DBL1 の時点で，患者の 85.2%が治験を継続中であった。補完的集団の内訳は co-primary 評価集団に類似していた。

人口統計学的特性は，男女比を除き，2 つの co-primary 評価集団で全般的に類似しており，補完的集団でも類似していた。全体集団では男女の割合が同程度であったのに対し，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団では男性（60.0%）が女性（40.0%）より多かった。補完的集団では男女比が逆転した。

治験対象疾患の特性は 3 つの評価集団で類似していた。治験実施計画書作成時点で予測されていたとおり，すべての主要な「線維化を伴う ILD」に属する ILD 臨床診断の患者が含まれた。最も頻度の高い基礎疾患としての ILD 臨床診断グループ（5 カテゴリー分類）は過敏性肺臓炎及び自己免疫性 ILD であった。

ベースライン時の有効性評価項目は 3 つの評価集団で類似していた。3 つの評価集団のすべてで，平均%FVC 値によると肺機能の障害は中等度であることが示され，K-BILD 及び L-PF スコアでは，生活の質の低下が認められた。

全体集団

全体集団では，52 週間でニンテダニブ群の 24.1%，プラセボ群の 14.8%が治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した主な理由は有害事象であった（詳細は 5.2.4 項及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.1.2.4］）。52 週間の計画された観察期間を完了した（52 週時来院の許容期間内又はそれ以降に来院／電話連絡／生存が記録された）患者の割合は，ニンテダニブ群（94.6%）とプラセボ群（94.0%）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 1］。

DBL1 までの治験期間（Part A+B）では，ニンテダニブ群の 30.4%，プラセボ群の 26.0%が治験薬投与を中止した。DBL1 の時点で，ニンテダニブ群の 86.1%，プラセボ群の 84.3%が治験を継続中であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.2.1: 1］。

DBL2 までの治験期間全体では，投与を受けた 663 名のうち，ニンテダニブ群の 34.3%，プラセボ群の 30.2%の患者が治験薬の投与を中止した。その主な理由は有害事象であり，有害事象により治験薬投与を中止した患者はニンテダニブ群でプラセボ群より多かった（ニンテダニブ群 25.6%，プラセボ群 18.7%）。その他の理由により治験薬投与を中止した患者の割合は投与群間で同程度であった。全体で，ニンテダニブ群の 79.5%，プラセボ群の 78.5%の患者が，予定観察期間を完了した。予定観察期間を完了しなかった主な理由は，両群とも死亡であった（ニンテダニブ群 10.8%，プラセボ群 13.6%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.1］。適格な患者は，非盲検延長試験（1199.248 試験）に参加する選択肢が与えられた。

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

全体で 436 名が延長試験である 1199.248 試験に登録された（治験参加に同意した）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Listing 15.1.1］。

患者の内訳に関する詳細は［CTD 2.7.3_2.2.1.1 項及び 2.2.1.1.1 項］に示した。

人口統計学的特性は投与群間で類似していた。性別は，男性（53.7%）と女性（46.3%）が約半数ずつであった。人種別では白人の割合が最も高く（73.6%），次いでアジア人の割合が高かった（24.6%）。平均年齢（SD）は 65.8（9.8）歳であり（表 4.3.2: 1），患者の 60.8%は 65 歳以上であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.1: 1］。患者の約半数（49.0%）には喫煙経験がなかった（表 4.3.2: 1）。

治験対象疾患の特性は投与群間で均衡がとれていた。画像診断に基づく ILD の初回診断からの平均期間（SD）は 3.77（3.75）年であった。ILD 臨床診断グループでは，過敏性肺臓炎（26.1%）及び自己免疫性 ILD（25.6%）が最も多かった（自己免疫性 ILD グループの詳細は表 4.3.2: 1 の脚注を参照）。患者の半数（50.1%）で，臨床的に重要なスクリーニング前 24 カ月以内の%FVC の減少（10%以上）が確認されていた（表 4.3.2: 1）。

有効性評価項目のベースライン値は，投与群間でおおむね均衡がとれていた。表 4.3.2: 1 及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.2.1: 1～2］を参照のこと。ベースラインの FVC の平均値（SD）は 2330.62（733.62）mL であり，%FVC で 68.99（15.62）%であった（表 4.3.2: 1）。

人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は［CTD 2.7.3_2.2.2 項］に示した。

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

表 4.3.2: 1 人口統計学的データ及びベースライン特性（1199.247 試験）－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Fibrotic pattern according to central HRCT review (N, %)						
UIP-like pattern only	206	62.2	206	62.0	412	62.1
Other fibrotic patterns	124	37.5	125	37.7	249	37.6
Not evaluable[1)]	1	0.3	1	0.3	2	0.3
Gender (N, %)						
Male	177	53.5	179	53.9	356	53.7
Female	154	46.5	153	46.1	307	46.3
Race (N, %)						
Single race respondents						
White	246	74.3	242	72.9	488	73.6
Asian	80	24.2	83	25.0	163	24.6
Black or African American	5	1.5	5	1.5	10	1.5
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	1	0.3	1	0.2
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Multiple race respondents[2)]						
American Indian or Alaska Native, White	0	0	1	0.3	1	0.2
Age [years] (mean, SD)	66.3	9.8	65.2	9.7	65.8	9.8
Weight [kg] (mean, SD)	76.95	17.98	76.93	16.92	76.94	17.44
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	28.39	5.48	28.14	5.08	28.26	5.28
Smoking status (N, %)						
Never	162	48.9	163	49.1	325	49.0
Current	9	2.7	3	0.9	12	1.8
Former	160	48.3	166	50.0	326	49.2
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	3.90	3.69	3.65	3.80	3.77	3.75
Underlying ILD diagnosis in groups[3)] (N, %)						
Hypersensitivity pneumonitis	89	26.9	84	25.3	173	26.1
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	61	18.4	64	19.3	125	18.9
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	50	15.1	64	19.3	114	17.2
Autoimmune ILDs[4)]	88	26.6	82	24.7	170	25.6
Other ILDs[5)]	43	13.0	38	11.4	81	12.2
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Decline in FVC % predicted of ≥10%	172	52.0	160	48.2	332	50.1
Decline in FVC % predicted of ≥5 to <10% combined with worsening of respiratory symptoms or increasing extent of fibrotic changes on chest imaging	97	29.3	110	33.1	207	31.2
Worsening of respiratory symptoms and increasing extent of fibrotic changes on chest imaging only	61	18.4	62	18.7	123	18.6
Missing	1	0.3	0	0	1	0.2
FVC [mL] (mean, SD)	2321.15	727.97	2340.07	740.19	2330.62	733.62
FVC % predicted (mean, SD)	69.27	15.21	68.70	16.04	68.99	15.62
K-BILD total score (mean, SD)	52.296	9.846	52.484	11.034	52.390	10.451

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

表 4.3.2: 1　人口統計学的データ及びベースライン特性（1199.247 試験）－TS（全体集団）（続き）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
L-PF symptoms dyspnoea domain score (mean, SD)	21.211	18.064	22.123	17.895	21.671	17.971
L-PF symptoms cough domain score (mean, SD)	39.974	26.502	38.940	26.447	39.451	26.459

1） 2 名の患者で HRCT パターンが中央判定機関で判定されていなかったが，誤って「他の線維化パターン」の層にランダム化された。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 10］。
2） 複数の人種を回答した患者で該当するカテゴリーのみを示している。
3） ILD 臨床診断グループに関する詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］。
4） 自己免疫性 ILD：「関節リウマチ関連 ILD」，「混合性結合組織病に伴う ILD」，「全身性強皮症に伴う ILD」，並びに「他の線維化を伴う ILD」の中から選択した診断名を含めた。
5） 他の ILD：「サルコイドーシス」，「曝露に関連する ILD」，並びに「他の線維化を伴う ILD」の中からから選択した診断名を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.1.1: 1～2，15.1.4.2.1: 1～2

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，52 週間でニンテダニブ群の 25.7%，プラセボ群の 17.0%が治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止した主な理由は有害事象であった（詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.1.2.4］）。52 週間の計画された観察期間を完了した患者の割合は，ニンテダニブ群（93.7%）とプラセボ群（91.7%）で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.2: 1］。

DBL1 までの治験期間（Part A+B）では，ニンテダニブ群の 32.5%，プラセボ群の 29.1%が治験薬投与を中止した。DBL1 の時点で，ニンテダニブ群の 84.5%，プラセボ群の 80.6%が治験を継続中であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.2.2: 1］。

DBL2 までの治験期間全体では，投与を受けた 412 名のうち，ニンテダニブ群の 36.4%，プラセボ群の 33.5%の患者が治験薬の投与を中止した。その主な理由は有害事象であった。全体集団と同様，有害事象により治験薬投与を中止した患者はニンテダニブ群でプラセボ群より多かった（ニンテダニブ群 28.6%，プラセボ群 18.9%）。全体で，ニンテダニブ群の 78.2%，プラセボ群の 73.8%の患者が，予定観察期間を完了した。予定観察期間を完了しなかった主な理由は，両群とも死亡であった（ニンテダニブ群 12.1%，プラセボ群 17.5%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1］。

患者の内訳に関する詳細は［CTD 2.7.3_2.2.1.1 項及び 2.2.1.1.1 項］に示した。

人口統計学的特性は投与群間で類似していた。男性患者の割合（60.0%）は女性患者（40.0%）より高かった。人種別では白人の割合が最も高く（69.2%），次いでアジア人の割合が高かった（29.6%）。平均年齢（SD）は 68.0（8.4）歳であり（表 4.3.2: 2），患者の 69.9%は 65 歳以上であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.1: 2］。患者のほぼ半数（42.7%）には喫煙経験がなかった（表 4.3.2: 2）。

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

治験対象疾患の特性は投与群間で均衡がとれていた。画像診断に基づく ILD の初回診断からの平均期間（SD）は 3.74（3.80）年であった。ILD 臨床診断グループでは，自己免疫性 ILD（30.8%，自己免疫性 ILD グループの詳細は表 4.3.2: 2 の脚注を参照）及び過敏性肺臓炎（21.8%）が最も多かった。患者のほぼ半数（48.1%）では，臨床的に重要なスクリーニング前 24 カ月以内の%FVC の減少（10%以上）が確認されていた（表 4.3.2: 2）。

有効性評価項目のベースライン値は，投与群間でおおむね均衡がとれていた。表 4.3.2: 2 及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.2.2: 1～2］を参照のこと。ベースラインの FVC の平均値（SD）は 2368.51（740.89）mL であり，%FVC で 70.58（15.89）%であった（表 4.3.2: 2）。

人口統計学的特性及びベースライン特性の詳細は［CTD 2.7.3_2.2.2 項］に示した。

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

表 4.3.2: 2　人口統計学的データ及びベースライン特性（1199.247 試験）－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients, (N, %)	206	100.0	206	100.0	412	100.0
Gender (N, %)						
Male	127	61.7	120	58.3	247	60.0
Female	79	38.3	86	41.7	165	40.0
Race (N, %)						
Single race respondents						
White	143	69.4	142	68.9	285	69.2
Asian	62	30.1	60	29.1	122	29.6
Black or African American	1	0.5	4	1.9	5	1.2
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0	0
Multiple race respondents	0	0	0	0	0	0
Age [years] (mean, SD)	68.5	8.7	67.5	8.1	68.0	8.4
Weight [kg] (mean, SD)	75.38	17.45	74.89	16.33	75.14	16.88
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	27.60	4.85	27.49	4.83	27.55	4.83
Smoking status (N, %)						
Never	88	42.7	88	42.7	176	42.7
Current	5	2.4	1	0.5	6	1.5
Former	113	54.9	117	56.8	230	55.8
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	3.76	3.54	3.71	4.05	3.74	3.80
Underlying ILD diagnosis in groups[1)] (N, %)						
Hypersensitivity pneumonitis	46	22.3	44	21.4	90	21.8
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	37	18.0	34	16.5	71	17.2
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	34	16.5	43	20.9	77	18.7
Autoimmune ILDs[2)]	65	31.6	62	30.1	127	30.8
Other ILDs[3)]	24	11.7	23	11.2	47	11.4
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Decline in FVC % predicted of ≥10%	98	47.6	100	48.5	198	48.1
Decline in FVC % predicted of ≥5 to <10% combined with worsening of respiratory symptoms or increasing extent of fibrotic changes on chest imaging	68	33.0	76	36.9	144	35.0
Worsening of respiratory symptoms and increasing extent of fibrotic changes on chest imaging only	39	18.9	30	14.6	69	16.7
Missing	1	0.5	0	0	1	0.2
FVC [mL] (mean, SD)	2373.59	720.05	2363.43	762.89	2368.51	740.89
FVC % predicted (mean, SD)	70.56	14.73	70.60	17.01	70.58	15.89
K-BILD total score (mean, SD)	53.054	9.369	53.130	10.823	53.092	10.112
L-PF symptoms dyspnoea domain score (mean, SD)	18.642	16.235	20.317	16.529	19.486	16.385
L-PF symptoms cough domain score (mean, SD)	38.610	26.440	38.136	26.054	38.371	26.214

1）　ILD 臨床診断グループに関する詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］。
2）　自己免疫性 ILD：「関節リウマチ関連 ILD」，「混合性結合組織病に伴う ILD」，「全身性強皮症に伴う ILD」，並びに「その他の線維化を伴う ILD」の中から選択した診断名を含めた。
3）　他の ILD：「サルコイドーシス」，「曝露に関連する ILD」，並びに「その他の線維化を伴う ILD」の中からから選択した診断名を含めた。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552，Table 15.1.4.1.2: 1～2，15.1.4.2.2: 1～2

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

4.3.3 合併症

2 つの co-primary 評価集団のベースライン時の合併症について以下に要約する。補完的集団のベースライン時の合併症は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 4.3.1.1.1］を参照のこと。

ほぼすべての患者でベースライン時に合併症が記録されており，これは治験対象とした患者集団で予測されるものであった。評価集団間に意味のある差はなく，各評価集団内で，投与群間に重要な差はみられなかった。最もよく認められた合併症は，3 つの集団のすべてで高血圧，胃食道逆流性疾患及び閉経であった。

全体集団では，患者の 97.4%に少なくとも 1 つの合併症がベースライン時に認められた（ニンテダニブ群 96.7%，プラセボ群 98.2%，以下同順）。最もよく認められたベースライン時の合併症は（基本語でいずれかの投与群で 20%以上）は高血圧（48.8%, 44.4%），胃食道逆流性疾患（26.2%, 27.2%），閉経（21.4%，22.4%）であった。投与群間の差が 5%を超える器官別大分類は，「眼障害」（16.3%，22.4%）及び「生殖系および乳房障害」（13.9%，6.6%）であった。「生殖系および乳房障害」の器官別大分類では，良性前立腺肥大症の発現割合がニンテダニブ群（6.9%）でプラセボ群（2.4%）よりわずかに高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.3.1.1: 1］。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，患者の 98.3%に少なくとも 1 つの合併症がベースライン時に認められた（ニンテダニブ群 98.1%，プラセボ群 98.5%，以下同順）。最もよく認められたベースライン時の合併症は（基本語でいずれかの投与群で 20%以上）は高血圧（49.5%, 43.7%）であり，次いで胃食道逆流性疾患（26.2%，26.2%），閉経（23.8%，19.9%）であった。投与群間の差が 5%を超える器官別大分類は，「呼吸器，胸郭および縦郭障害」（34.5%，40.8%），「心臓障害」（21.8%，27.2%），「眼障害」（16.5%，26.2%），「生殖系および乳房障害」（16.0%，5.8%）であった。しかし，これらの器官別大分類内の基本語のうち，良性前立腺肥大症（8.7%，2.4%）を除き投与群間の差が 5%を超える基本語はなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.3.1.2: 1］。

4.3.4 併用療法

ベースライン時の併用療法は，治験薬初回投与より前に開始し，治験薬初回投与の当日又はそれ以降まで使用された治療法とした。治験薬投与中の併用療法は，治験薬初回投与と最終投与との間（当日を含む）に開始されたものとした。

52 週間の併用療法の概要を 2 つの co-primary 評価集団について以下に述べる。補完的集団の解析及び DBL1 までの治験期間（Part A+B）の解析を含む追加の解析は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 4.3.2］に示した。

ベースライン時及び治験薬投与中の併用療法の使用状況は，評価集団間及び投与群間でおおむね類似していた。詳細を以下に述べる。

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

ベースライン時を含むすべての治験薬投与中の併用療法－ATC3 カテゴリー別

いずれの co-primary 評価集団でも，両投与群のほぼすべての患者が少なくとも 1 つの併用療法をベースライン時又は 52 週間の治験薬投与中に受けていた（全体集団 98.8%，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団 99.5%）。いずれの co-primary 評価集団でも，最もよく認められたベースライン時及び治験薬投与中の併用療法は「抗炎症薬」，「全身用副腎皮質ステロイド，単剤」，「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」であった。

全体集団では，「抗炎症薬」（ニンテダニブ群 70.2%，プラセボ群 70.1%，以下同順）及び「全身用副腎皮質ステロイド，単剤」（67.2%，70.1%）は両投与群で同程度の割合の患者が使用した。「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（71.7%，60.4%）及び「止痢薬」（41.6%，10.6%）の使用割合はニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。ベースライン時に「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」を既に使用していた患者はニンテダニブ群で多かった（58.4%，50.2%）のに対し，「止痢薬」はほぼすべてが治験薬投与中に使用が開始されていた（止痢薬のベースライン時での使用割合：ニンテダニブ群 1.2%，プラセボ群 0.9%）。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.3.2.1.1: 1～2］を参照のこと。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，「抗炎症薬」を使用した患者の割合は両投与群で同程度であった（ニンテダニブ群 67.0%，プラセボ群 68.4%，以下同順）。「全身用副腎皮質ステロイド, 単剤」の投与を受けていた患者の割合はニンテダニブ群 63.6%, プラセボ群 69.4%であった。全体集団と同様に，「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」（71.4%，57.8%）及び「止痢薬」（45.1%，8.7%）を使用した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」をベースライン時に既に使用していた患者はニンテダニブ群で多く（57.8%，48.1%），「止痢薬」は主として治験薬投与中に使用が開始されていた（止痢薬のベースライン時での使用割合：ニンテダニブ群 1.5%，プラセボ群 1.0%）。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.3.2.1.2: 1～2］を参照のこと。

注目すべきベースライン時の併用療法－CDG 別

注目すべきベースライン時の併用療法を Customised Drug Groupings（CDG）別に，全体集団（表 4.3.4: 1）及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団（表 4.3.4: 2）で示した。ベースライン時に使用していた CDG 別の併用療法は，2 つの co-primary 評価集団内の投与群間で均衡がとれていた。最も高頻度で使用されていた注目すべきベースライン時の併用療法は「生物学的製剤以外の DMARD」及び「生物学的製剤の DMARD」であった。

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

表 4.3.4: 1　CDG 別のベースライン時療法－TS（全体集団）

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Number of patients with at least 1 baseline therapy included in CDGs	59	17.8	57	17.2	116	17.5
Non-biologic DMARDs	42	12.7	35	10.5	77	11.6
Biologic DMARDs	17	5.1	14	4.2	31	4.7
Antithrombotic drugs[1)]	2	0.6	10	3.0	12	1.8
Corticosteroids[2)]	5	1.5	3	0.9	8	1.2
Immunomodulatory medications for ILD	4	1.2	3	0.9	7	1.1

CDG：Customised Drug Grouping
1 名の患者が複数のカテゴリーにカウントされていることがある。1 種類の薬剤が複数の CDG カテゴリーに入ることがある。CDG カテゴリーは，患者が薬剤を使用している実際の適応症を反映するものではない。「副腎皮質ステロイド」及び「抗血栓薬」の CDG を除き，投与量や投与経路によらず使用された薬剤を示した。
1）　「抗血栓薬」の CDG では，高用量で使用されている場合にのみ医薬品をカウントした［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.3.2］。
2）　「副腎皮質ステロイド」の CDG では，高用量で経口，静脈内，静脈内ボーラス，点滴静注，筋肉内のいずれかの投与経路により使用されている場合にのみ医薬品をカウントした［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.3.2］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.3.2.2.1: 1

表 4.3.4: 2　CDG 別のベースライン時療法－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	206	100.0	206	100.0	412	100.0
Number of patients with at least 1 baseline therapy included in CDGs	44	21.4	42	20.4	86	20.9
Non-biologic DMARDs	34	16.5	27	13.1	61	14.8
Biologic DMARDs	13	6.3	14	6.8	27	6.6
Antithrombotic drugs[1)]	2	1.0	5	2.4	7	1.7
Immunomodulatory medications for ILD	4	1.9	3	1.5	7	1.7
Corticosteroids[2)]	2	1.0	1	0.5	3	0.7

CDG：Customised Drug Grouping
1 名の患者が複数のカテゴリーにカウントされていることがある。1 種類の薬剤が複数の CDG カテゴリーに入ることがある。CDG カテゴリーは，患者が薬剤を使用している実際の適応症を反映するものではない。「副腎皮質ステロイド」及び「抗血栓薬」の CDG を除き，投与量や投与経路によらず使用された薬剤を示した。
1）　「抗血栓薬」の CDG では，高用量で使用されている場合にのみ医薬品をカウントした［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.3.2］。
2）　「副腎皮質ステロイド」の CDG では，高用量で経口，静脈内，静脈内ボーラス，点滴静注，筋肉内のいずれかの投与経路により使用されている場合にのみ医薬品をカウントした［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.3.2］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.3.2.2.2: 1

52 週間の治験薬投与中の併用制限薬又は併用禁止薬の使用状況－CDG 別

4.3.1 項に詳述したとおり，一部の免疫調節薬の使用は制限された。いずれの co-primary 評価集団でも，52 週間に少なくとも 1 種類の併用制限療法を投与中に使用した患者の数は，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（全体集団：ニンテダニブ群 10.8%，プラセボ群 21.1%，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団：ニンテダニブ群 10.2%，プラセボ 20.9%）。［CTD

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

5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.3.2.2.1: 2，15.1.4.3.2.2.2: 2］を参照のこと。いずれの co-primary 評価集団でも，最も高頻度で報告された CDG は「副腎皮質ステロイド」であった（全体集団：ニンテダニブ群 9.9%，プラセボ群 17.2%，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団：ニンテダニブ群 9.2%，プラセボ 17.5%［表 4.3.4: 1，表 4.3.4: 2 の脚注 2］）。

併用禁止薬はピルフェニドン，ニンテダニブのほか，治療用量の治療用抗凝固薬，高用量抗血小板療法であった（4.3.1 項）。全体集団では合計 5.0%（ニンテダニブ群 4.8%，プラセボ群 5.1%），HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団では合計 5.1%（ニンテダニブ群 5.8%，プラセボ群 4.4%）が 52 週間の治験薬投与中に併用禁止薬を使用しており，2 つの co-primary 評価集団の両投与群を通じて「抗血栓薬」が最も高頻度で使用された CDG であった。詳細については［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 4.3.2.1.2.1～2］を参照のこと。

併用療法に関する詳細は［CTD 2.7.4_1.3.5 項］を参照のこと。

4.4 有効性の結果

4.4.1 努力肺活量（FVC）

本試験の結果，主要評価項目が検証された。全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団において，ニンテダニブで FVC の年間減少率（mL/年）をプラセボに比べて有意に低下した。また，HRCT で他の線維化パターンがみられる患者の補完的集団でも，一貫した結果が得られた。FVC 年間減少率の低下の大きさは臨床的に意味のあるものであり（全体集団でプラセボと比較して 57%の低下抑制），IPF 患者での結果と合致していた。また，FVC のベースラインからの変化量の経時推移から，ニンテダニブの効果は早期に発現して持続することが示された。

事前に規定した感度分析で一貫した結果が得られ，主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。部分集団解析により，プラセボと比較したニンテダニブの効果は人口統計学的特性及び治験対象疾患の特性にかかわらず一貫していることが示された。肺機能に関する副次評価項目及びその他の評価項目（%FVC の相対変化量のカテゴリカル解析，%FVC のベースラインからの変化量など）により，主要評価項目の結果が裏付けられた。

4.4.1.1 主要評価項目：52 週間の FVC（mL）の年間減少率

52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の群間差は，いずれの co-primary 評価集団でも両側有意水準 5%で統計学的に有意であった。

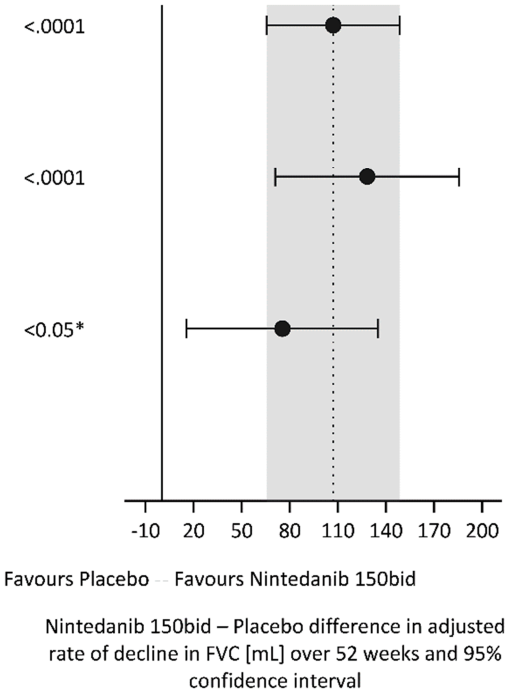
- 全体集団では，ニンテダニブのプラセボに対する優越性が示され（p<0.0001），FVC の調整年間減少率を 106.96 mL/年低下させた（57%の相対的な低下抑制）。
- HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，ニンテダニブのプラセボに対する優越性が示され（p<0.0001），FVC の調整年間減少率を 128.20 mL/年低下させた（61%の相対的な低下抑制）。

HRCT で他の線維化パターンがみられる患者の補完的集団でも一貫した結果が確認された（FVC の年間減少率の調整群間差 75.28 mL/年，49%の相対的な低下抑制，表 4.4.1.1: 1）。HRCT

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

で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団と HRCT で他の線維化パターンがみられる患者集団との間で，効果の不均質性は認められなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.4.1: 1］。図 4.4.1.1: 1 に，3 つの評価集団の主解析結果を要約する。

	N analysed		Estimate [95% CI]	p-value
	Placebo	Nintedanib 150bid		
Overall population	331	332	107.0 [65.4; 148.5]	<.0001
Co-primary population (Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern)	206	206	128.2 [70.8; 185.6]	<.0001
Complementary population (Patients with other HRCT fibrotic patterns)	125	126	75.2 [15.5; 135.0]	<0.05*



* 名目上の p 値：0.0137
図に示した調整群間差及び 95% CI は小数点第 1 位に丸めた値であり，FVC の年間減少率の丸めた値から算出されている。詳細な結果については，表 4.4.1.1: 1 の引用元の表を参照。
引用元：表 4.4.1.1: 1

図 4.4.1.1: 1　　主要評価項目の主解析の Forest plot－TS（全体集団）

2 つの co-primary 評価集団及び補完的集団において，52 週間の FVC の調整年間減少率はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.4.1.1: 1）。観察された効果の大きさは治験実施計画書で設定した仮定に一致しており，IPF 患者での INPULSIS®試験で確認された効果の大きさと同程度であった（1199.32 試験及び 1199.34 試験の併合：49%の相対的な低下抑制）。6.2 項参照。

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

表 4.4.1.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－TS（すべての評価集団）

		Rate of FVC decline over 52 weeks			Comparison vs. placebo			
Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1]	SE	95% CI	Adjusted difference[1)]	SE	95% CI	p-value
Overall population								
Placebo	331	-187.78	14.84	(-216.92, -158.64)				
Nintedanib 150 mg bid	332	-80.82	15.07	(-110.42, -51.22)	106.96	21.15	(65.42, 148.50)	<0.0001
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern								
Placebo	206	-211.07	20.49	(-251.38, -170.77)				
Nintedanib 150 mg bid	206	-82.87	20.76	(-123.73, -42.02)	128.20	29.17	(70.81, 185.59)	<0.0001
Patients with other HRCT fibrotic patterns								
Placebo	125	-154.24	21.20	(-196.02, -112.47)				
Nintedanib 150 mg bid	126	-78.97	21.64	(-121.60, -36.33)	75.28	30.32	(15.54, 135.01)	0.0137[2)]

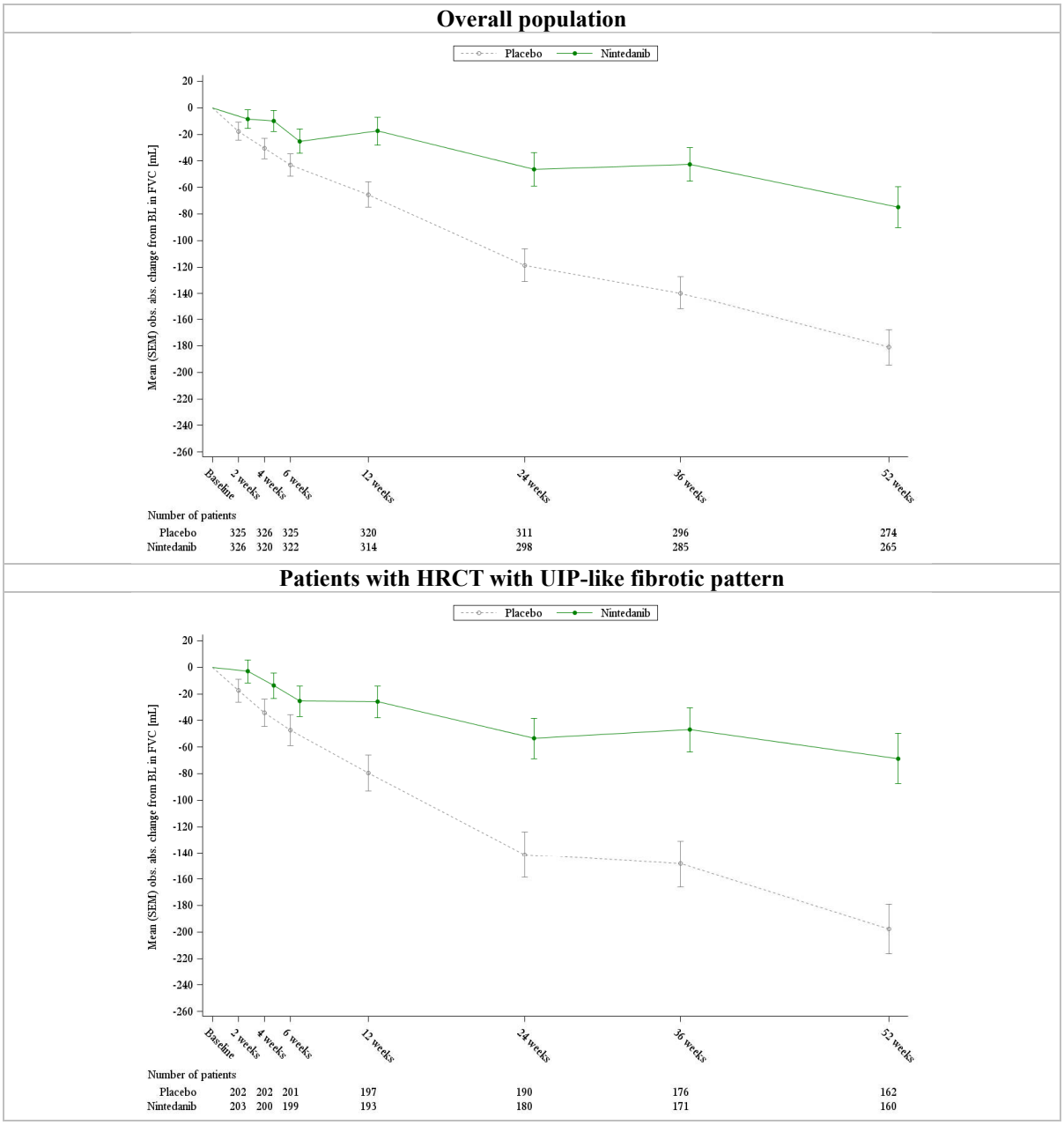
1)　固定効果として投与群，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），ベースライン時の FVC（mL），並びに投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。

2)　名目上の p 値

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.1.1: 1，15.2.1.1.2: 1，15.2.1.1.3: 1，Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.1.3.1

2 つの co-primary 評価集団について図 4.4.1.1: 2 に示したとおり，主解析モデルから得られた FVC の年間減少率の推定値は，両群とも 52 週時に観察された FVC のベースラインからの変化量と類似していた。経時推移の曲線は 2 週間投与後には群間で差が開き始め，52 週時まで経時的に大きくなった。

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.1.1: 1，15.2.1.2.1.2: 1

図 4.4.1.1: 2　観測された FVC（mL）のベースラインからの平均変化量（SEM）の経時推移（52 週間）－TS（co-primary 評価集団）

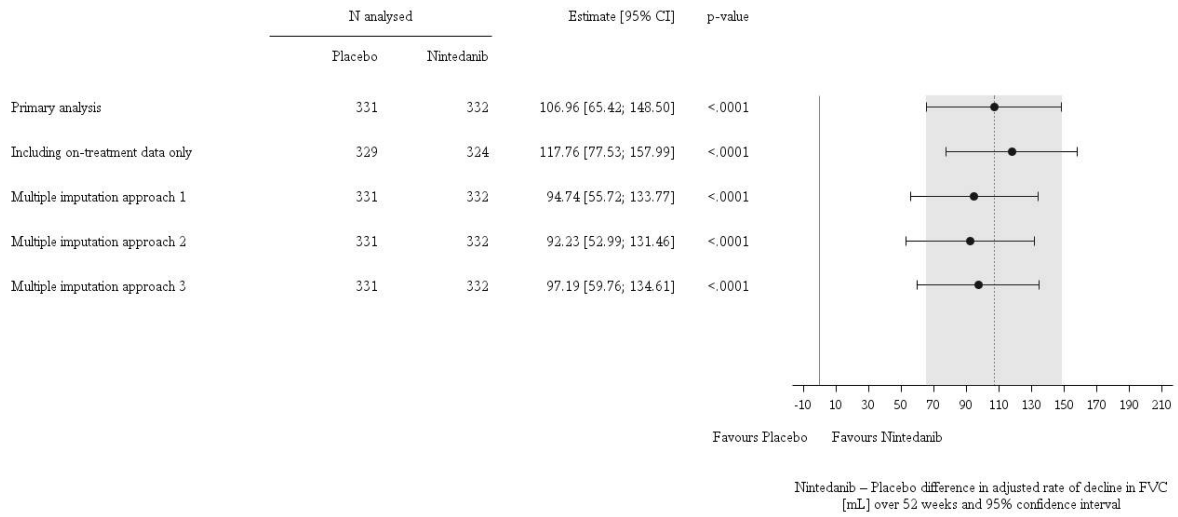
感度分析

総じて，実施した感度分析の結果は，2 つの co-primary 評価集団の主解析で得られた結果を支持するものであった。

具体的には，データの取扱いに関する感度分析の結果は主解析の結果と合致していた。すなわち，効果の推定値は主解析で確認されたものと非常に類似し，信頼区間は大部分が重なり合い，

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

すべての p 値は 0.0001 未満であった（全体集団：図 4.4.1.1: 3，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団：［CTD 2.7.3_図 2.3.1.3: 3］）。



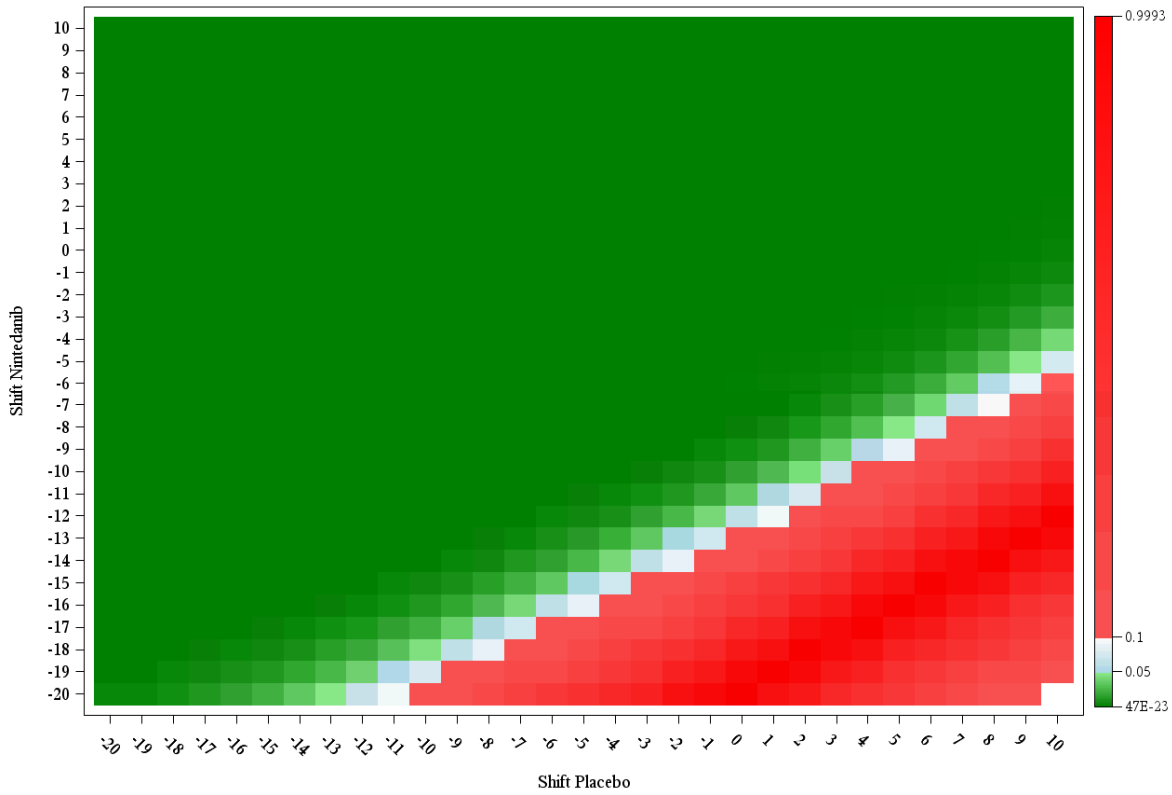
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.2.1: 1

図 4.4.1.1: 3　　データの取扱いの仮定に関する感度分析の要約－TS（全体集団）

Tipping point analysis により，missing at random の仮定からの重度の逸脱であっても結果が非常に頑健であることが示された（全体集団については図 4.4.1.1: 4 のヒートマップ参照）。解析の目的はこれらの逸脱（事前に規定したシフトパラメータ範囲）の特性を明らかとすること，すなわち主解析のアウトカムが統計学的に有意な結果から有意でない結果に変化するポイントを特定することであった。

プラセボ群の患者の FVC 値を調整なしで補完し（シフトパラメータ 0 mL/週），ニンテダニブ群の患者の FVC 値にシフトパラメータ−11 mL/週（=−572 mL/年）を付加して補完した場合でも，主要評価項目の解析の結果としては統計学的に有意なアウトカムが得られた（$p<0.05$）。ニンテダニブ群の欠測値のある患者でシフトパラメータが−12 mL/週 (=−624 mL/年) に設定されたとき，p 値が 0.05 以上となったものの，52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の比較ではニンテダニブがプラセボより良いことを示す数値的なベネフィットが認められた。評価したシフトパラメータの範囲において，ヒートマップの白色の領域は，ニンテダニブがプラセボより優れていることを示す統計学的に有意な結果（有意水準 5%）から有意でない結果に変化する tipping point を表している。結論の変化に至るシフトパラメータの値はいずれも，プラセボ群の患者に比べてニンテダニブ群の患者で非常に大きな，臨床的に妥当ではないシフトに相当するものであった。

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



ヒートマップは事前に規定したシフトパラメータ範囲（−20 mL/週から+10 mL/週，ヒートマップの x 軸及び y 軸，単位は［mL/週］）を用いた delta adjustment アプローチに基づき，ニンテダニブとプラセボとの投与群間比較の p 値を表す（主要評価項目である 52 週間の FVC の年間減少率［mL/年］）。色分けは緑（p 値<0.05），白（p 値≥0.05～<0.10），赤（p 値≥0.10）である。白色の領域は，ニンテダニブがプラセボより優れていると示す統計学的に有意な結果（有意水準 5%）から有意でない結果に変化する tipping point を表している。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.3.1: 1

図 4.4.1.1: 4　　Tipping point analysis－ヒートマップ－TS（全体集団）

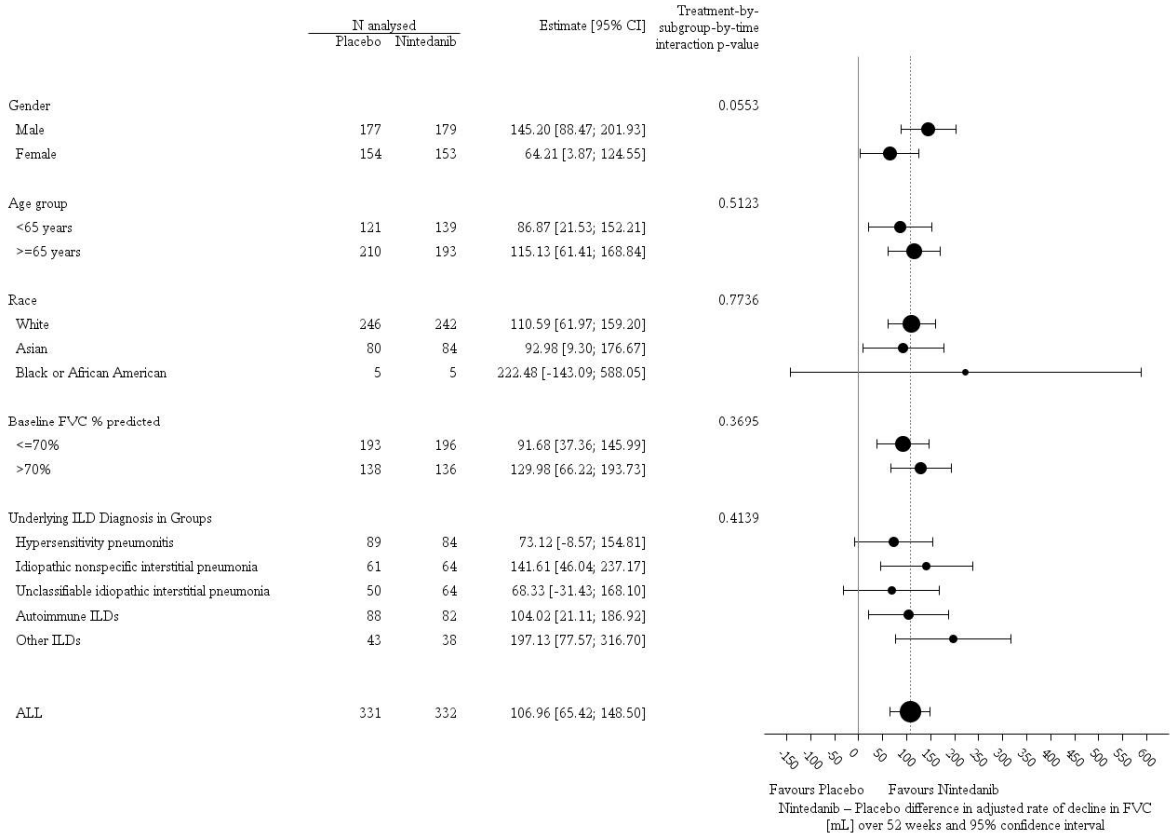
52 週間の FVC の減少を示す様々なプロット図を精査することにより，主解析に使用した線形性の仮定が確認された。詳細について，また HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団の図については，1199.247 試験の治験総括報告書を参照のこと［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 11.1.1.2］。

部分集団解析

全般的に，部分集団解析により，2 つの co-primary 評価集団ですべての部分集団で一貫したニンテダニブの効果が示された。52 週間の FVC の年間減少量について，調整群間差の点推定値はニンテダニブがプラセボより良いことを示すものであり，部分集団の結果の信頼区間はすべて全体集団の点推定値を含んでいた。全体集団の結果は図 4.4.1.1: 5 を参照のこと。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団の結果は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.5.4.2: 1］に示した。追加解析として，ILD 臨床診断グループを 1 つずつ除外する手法を用いることによ

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

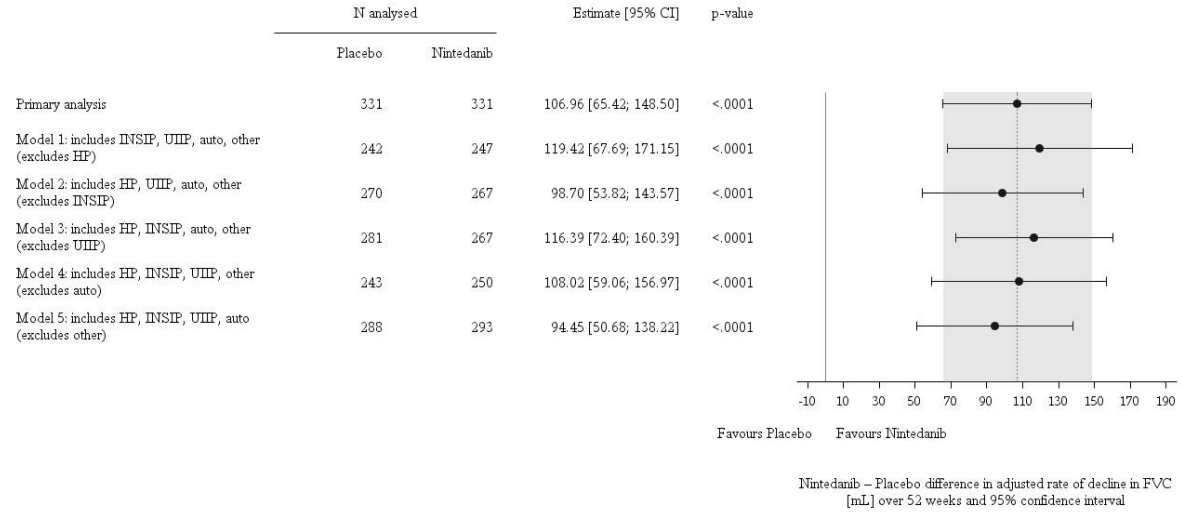
り，主要評価項目の結果に対する ILD 診断の影響を検討した。この解析によると，ILD 臨床診断グループのうち全体的な効果を高める要因となるものはなかった（図 4.4.1.1: 6）。



点推定値のシンボルの大きさは，それぞれの部分集団内の患者数に比例する。単一の人種を回答した患者のみを解析に含めた。「アメリカ先住民又はアラスカ先住民」の患者，「ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民」と分類された患者は，数が非常に少なかったため「アジア人」患者に併合した。原疾患としての ILD 臨床診断グループに基づく解析では，eCRF 上の複数のエントリーを統合して 2 つの新しいカテゴリー（「自己免疫性 ILD」及び「他の ILD」）を作成した。事前の規定は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］，eCRF 入力に基づく ILD 診断及び ILD 臨床診断グループの詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 10.4.2: 1］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.5.4.1: 1

図 4.4.1.1: 5　　主要評価項目の部分集団解析の Forest plot－TS（全体集団）

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



原疾患としての ILD 臨床診断グループに基づく解析のため，eCRF 上の複数のエントリーを統合して 2 つの新しいカテゴリー（「自己免疫性 ILD」及び「他の ILD」）を作成した。事前の規定は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］，eCRF 入力に基づく ILD 診断名及び ILD 臨床診断グループの詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 10.4.2: 1］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.2.1.1

図 4.4.1.1: 6　　ILD 臨床診断グループの影響を探索する主要評価項目の解析の Forest plot－TS（全体集団）

4.4.1.2　　副次評価項目：52 週間の FVC のカテゴリカル変化

52 週時に%FVC の相対減少率が 10%超又は 5%超である患者の割合を副次評価項目として評価した。本項に示すのは FVC レスポンダー，すなわち減少率が 10%又は 5%を超えなかった患者の割合である。

2 つの co-primary 評価集団において，%FVC のベースラインからの相対減少率が 10%を超えなかった患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より高く，オッズ比はニンテダニブがプラセボより優れていることを示すものであった。%FVC の相対減少率が 5%を超えなかった患者の割合もニンテダニブ群でプラセボ群より高く，オッズ比はニンテダニブがプラセボより優れていることを示すものであった。詳細な結果については表 4.4.1.2: 1 を参照のこと。

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

表 4.4.1.2: 1　52 週時に%FVC の減少率が相対変化量で 10%又は 5%を超えなかった患者の割合（worst-case analysis）－TS（co-primary 評価集団）

Treatment		N	n	%	Comparison vs. placebo		
					Adjusted odds ratio[1)]	95% CI	p-value[2)]
Overall population							
No relative decline of >10%	Placebo	331	169	51.1			
	Nintedanib 150 mg bid	332	197	59.3	1.42	(1.04, 1.94)	0.0268
No relative decline of >5%	Placebo	331	104	31.4			
	Nintedanib 150 mg bid	332	158	47.6	2.01	(1.46, 2.76)	<0.0001
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern							
No relative decline of >10%	Placebo	206	98	47.6			
	Nintedanib 150 mg bid	206	121	58.7	1.58	(1.07, 2.34)	0.0223
No relative decline of >5%	Placebo	206	61	29.6			
	Nintedanib 150 mg bid	206	98	47.6	2.17	(1.44, 3.26)	0.0002

N：TS 内の患者数，n：各カテゴリー内の患者数。52 週時のデータが欠測である患者はノンレスポンダーとみなした。
1)　連続量の共変量としてベースラインの%FVC，2 値共変量として HRCT パターン（全体集団の解析のみ）を含めたロジスティック回帰モデルに基づく。
2)　名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.3.1: 1，15.2.2.2.3.2: 1，15.2.2.2.4.1: 1，15.2.2.2.4.2: 1，Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.3.1.5，7.3.1.7，7.3.2.5，7.3.2.7

4.4.1.3　その他の評価項目：52 週時の%FVC 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変化量をその他の評価項目として評価した。いずれの co-primary 評価集団でも，ニンテダニブの投与により，52 週時の%FVC のベースラインからの変化量がプラセボより小さかった。結果を表 4.4.1.3: 1 にまとめた。

表 4.4.1.3: 1　52 週時の%FVC のベースラインからの変化量－TS（co-primary 評価集団）

Treatment	Number analysed	Baseline[1)]		Change from baseline at Week 52			Comparison vs. placebo			
		Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	p-value[3)]
Overall population										
Placebo	331	69.27	15.21	-5.86	0.41	(-6.67, -5.05)				
Nintedanib 150 mg bid	332	68.70	16.04	-2.62	0.42	(-3.44 -1.80)	3.24	0.59	(2.09, 4.40)	<0.0001
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern										
Placebo	206	70.56	14.73	-6.44	0.54	(-7.49, -5.38)				
Nintedanib 150 mg bid	206	70.60	17.01	-2.34	0.54	(-3.41, -1.27)	4.10	0.76	(2.59, 5.60)	<0.0001

1)　モデルに含められ，ベースライン時のデータがある患者数に基づく。
2)　固定効果としてベースライン値，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），来院，投与×来院の交互作用，ベースライン値×来院の交互作用，患者のランダム効果を含めた MMRM に基づく。
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。
3)　名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.3.1: 2，15.2.3.1.3.2: 2，Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.4.1.1.4，7.4.1.2.4

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

4.4.1.4 その他の解析

FVC の年間減少率（mL/年）について，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で収集されたデータで，探索的に解析した。この解析は，慎重に解釈するべきである。Part B の期間は患者により異なる試験デザインのため，多くの患者では 52 週以降の FVC の値が欠測であった（解析の限界の詳細な考察は治験総括報告書を参照［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 11.1.4.1.1 及び CTD 2.7.6_図 1.1 : 15］）。

主解析と同じアプローチを適用したとき，すなわち治験薬中止後のデータも含めてすべての利用可能なデータを用いたとき，3 つの評価集団のすべてで FVC の調整年間減少率はニンテダニブ群でプラセボ群より小さかった。この探索的解析からは，主解析で確認されたプラセボに対するニンテダニブのベネフィット（4.4.1.1 項）が DBL1 までの治験期間で維持されていることが示唆された（全体集団：表 4.4.1.4: 1，104 週時の調整群間差は 129.34 mL）。治験薬投与中のデータのみに基づく解析でも同様の結果が示された［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 11.1.4.1.1］。

表 4.4.1.4: 1 DBL1 までの治験期間（Part A+B）で得られたすべてのデータに基づく FVC の年間減少率（mL/年）の探索的解析－TS（全体集団）

		Rate of decline over the whole trial (Part A+B) up to DBL1			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1]	SE	95% CI	Adjusted difference[1)]	SE	95% CI
Overall population							
Placebo	331	-172.19	12.14	(-196.04, -148.34)			
Nintedanib 150 mg bid	332	-107.52	12.33	(-131.75, -83.30)	64.67	17.30	(30.67, 98.66)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern							
Placebo	206	-194.18	16.40	(-226.47, -161.90)			
Nintedanib 150 mg bid	206	-119.35	16.57	(-151.97, -86.73)	74.83	23.31	(28.94, 120.73)
Patients with other HRCT fibrotic patterns							
Placebo	125	-140.06	18.06	(-175.66, -104.47)			
Nintedanib 150 mg bid	126	-90.59	18.55	(-127.13, -54.05)	49.47	25.90	(-1.56, 100.50)

1） 固定効果として投与群，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），ベースライン時の FVC（mL），並びに投与群×時間及びベースライン値×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。
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。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.1.1.1.1，11.1.1.1.2.1，11.1.1.1.3.1

4.4.2 Time to event の評価項目

Time to event の評価項目は，52 週間及び DBL1 までの治験期間（Part A+B）で解析した。結果はすべて数値的にニンテダニブがプラセボに対し良いことを示すものであった。概して，投与群間差は HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団のほうが大きかった。DBL1 までの治験期間の解析結果によると，全体集団では，ニンテダニブ群でプラセボ群より ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクが 32%減少し（HR 0.68，95% CI：0.46～1.01），死亡のリスクが 30%減少した（HR 0.70，95% CI：0.43～1.15）。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，ニン

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

テダニブ群でプラセボ群より ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクが 39%減少し（HR 0.61，95% CI：0.38～0.98），死亡のリスクが 37%減少した（HR 0.63，95% CI：0.36～1.10）。

Time to event の解析により，FVC 減少率の抑制が臨床的に意味のあるアウトカムイベントの減少につながることが示され，IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験での観察結果［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］と同様に，ニンテダニブによる臨床的に意味のあるベネフィットが裏付けられた。

4.4.2.1 主な副次評価項目：52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間，52 週間の死亡までの期間

52 週間の time to event の評価項目の結果を表 4.4.2.2: 1 にまとめて示した。

ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，52 週間に ILD の初回急性増悪又は死亡のイベントが発現した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。Cox 回帰に基づく HR は数値的にニンテダニブがプラセボに対し良かった（全体集団：HR 0.80，95% CI：0.48～1.34）。効果の大きさは HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団のほうが大きかった（HR 0.67，95% CI：0.36～1.24）（表 4.4.2.2: 1）。

死亡までの期間

全体集団では，52 週間に死亡した患者の割合は両投与群で同程度であった（ニンテダニブ群 4.8%，プラセボ群 5.1%）。Cox 回帰に基づくプラセボに対するニンテダニブの HR は 0.94 であった（95% CI：0.47～1.86）。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，52 週間に死亡した患者の割合はニンテダニブ群（5.3%）でプラセボ群（7.8%）より低かった。Cox 回帰に基づく HR は数値的にニンテダニブがプラセボに対し良かった（HR 0.68，95% CI：0.32～1.47）（表 4.4.2.2: 1）。

4.4.2.2 その他の Time to event の評価項目

呼吸器疾患による死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，52 週間に呼吸器疾患により死亡した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.4.2.2: 1）。イベント数が少なかったため，これ以上の統計量は算出しなかった。

疾患進行又は死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，52 週間に疾患進行（%FVC の絶対減少量が 10%以上と定義）又は死亡した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。これらの患者の大部分で，上記に規定された閾値を超える FVC 減少がみられた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.2.1: 1，15.2.2.2.2.2: 1］。全体集団では，ニンテダニブ群で疾患進行又は

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

死亡のリスクがプラセボ群より 35%減少した（HR 0.65，95% CI：0.49～0.85）。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団でも同様のリスク減少が認められた（HR 0.64, 95% CI：0.45～0.89）（表 4.4.2.2: 1）。

表 4.4.2.2: 1　　52 週間の time to event の評価項目－TS（co-primary 評価集団）

	Patients with an event, N (%)		Nintedanib vs. placebo	
	Placebo	Nintedanib 150 mg bid	HR[1] (95% CI)	p-value
Overall population[2]				
Time to first acute ILD exacerbation or death[3]	32 (9.7)	26 (7.8)	0.80 (0.48, 1.34)	0.3948[4]
Time to death[3]	17 (5.1)	16 (4.8)	0.94 (0.47, 1.86)	0.8544[4]
Time to death due to respiratory cause[8]	12 (3.6)	9 (2.7)	–[5]	–[5]
Time to progression[6] or death	124 (37.5)	85 (25.6)	0.65 (0.49, 0.85)	0.0017[4]
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern[2]				
Time to first acute ILD exacerbation or death[3]	25 (12.1)	17 (8.3)	0.67 (0.36, 1.24)	0.1985[7]
Time to death[3]	16 (7.8)	11 (5.3)	0.68 (0.32, 1.47)	0.3291[7]
Time to death due to respiratory cause[8]	11 (5.3)	7 (3.4)	–[5]	–[5]
Time to progression[6] or death	82 (39.8)	56 (27.2)	0.64 (0.45, 0.89)	0.0081[7]

1）　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別（全体集団の解析のみ）した Cox 回帰モデルに基づく。
2）　2 つの co-primary 評価集団内の投与群別の治験薬投与を受けた患者数は表 4.3.2: 1 及び表 4.3.2: 2。
3）　主要な副次評価項目
4）　HRCT パターンで層別した層別ログランク検定に基づく名目上の p 値
5）　イベントが発現した合計の患者の割合が 5%未満である場合，事象の頻度のみを算出した。
6）　%FVC のベースラインからの絶対減少量が 10%以上であることと定義した。
7）　ログランク検定に基づく名目上の p 値
8）　提示した解析には，DBL1 までに判定されたイベントのみが含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.5.1: 1, 15.2.2.1.5.2: 1, 15.2.2.1.6.1: 1, 15.2.2.1.6.2: 1, 15.2.2.2.1.1: 1，15.2.2.2.1.2: 1，15.2.2.2.2.1: 1，15.2.2.2.2.2: 1，Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.3.1.3，7.3.2.3

4.4.2.3　　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の time to event の評価項目

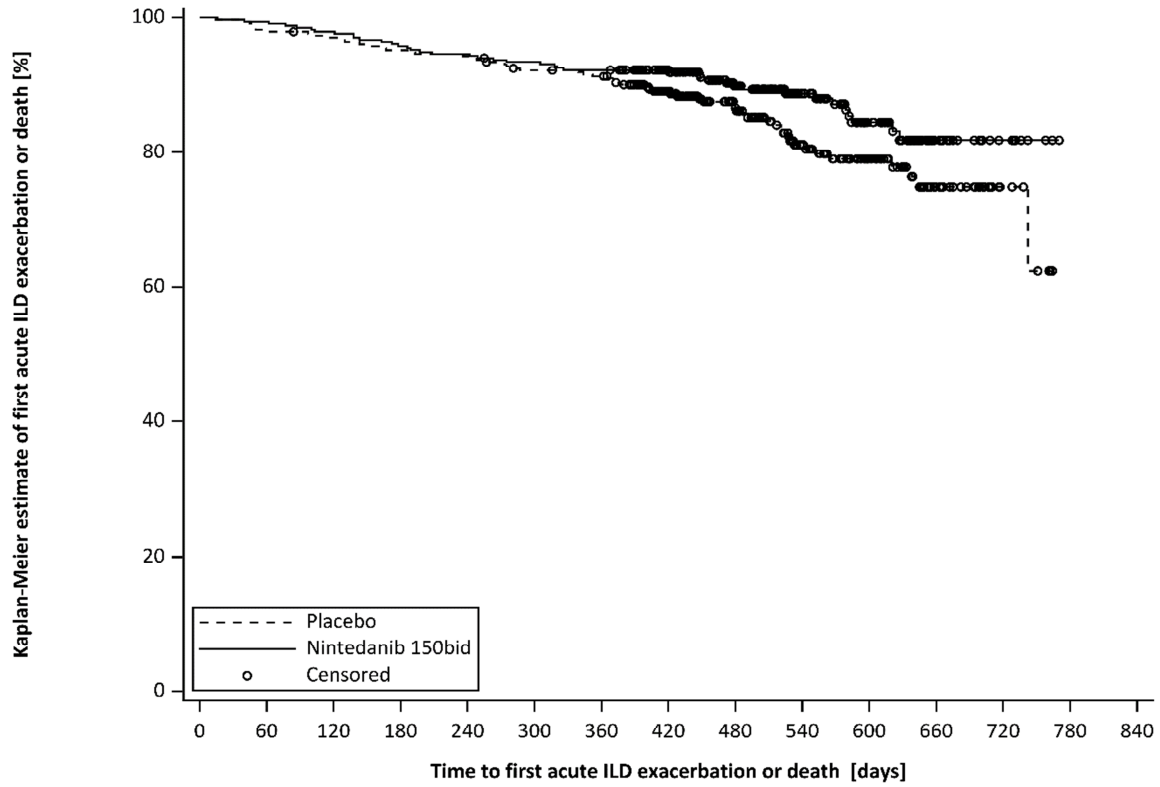
DBL1 までの治験期間（Part A+B）での time to event の評価項目は，その他の評価項目として評価し，その結果を表 4.4.2.3: 1 に示した。Kaplan-Meier プロットは［CTD 2.7.3_2.3.5 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 11.1.3.2］を参照のこと。

ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）に ILD の初回急性増悪又は死亡のイベントが発現した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。全体集団では HR 0.68（95% CI：0.46～1.01）であり，ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクがニンテダニブ群でプラセボ群より 32%低かった。投与群間差は，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団のほうが大きかった（HR 0.61，95% CI：0.38～0.98）。

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

DBL1 までの治験期間での ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットは 52 週時より前に差が開き始め，以後は離れたままであった。全体集団については図 4.4.2.3: 1 を参照のこと。



Number at risk

Placebo	331	325	320	314	311	302	298	254	195	127	78	32	8	0	0
Nintedanib 150bid	332	330	325	318	314	309	305	270	195	130	78	30	11	0	0

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.4.2.1.12

図 4.4.2.3: 1　DBL1 までの治験期間での ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（全体集団）

死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）に死亡した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。全体集団では HR 0.70（95% CI：0.43～1.15）であり，死亡リスクがニンテダニブ群でプラセボ群より 30%低かった。投与群間差は，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団のほうが大きかった（HR 0.63，95% CI：0.36～1.10）。

呼吸器疾患による死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）に呼吸器疾患により死亡した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。全体集団では，HR 0.73（95% CI：

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

0.39～1.37）であり，呼吸器疾患による死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 27%低かった。投与群間差はHRCT でUIP 様線維化パターンがみられる患者集団でも同様であった（HR 0.72, 95% CI：0.36～1.43）。

進行又は死亡に至るまでの期間

2 つの co-primary 評価集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）に疾患進行（%FVC の絶対減少量が 10%以上と定義）又は死亡した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。疾患進行又は死亡した患者の大部分では，規定された閾値を超える FVC 減少のイベントが発現していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.4.1: 1，15.2.3.2.4.2: 1］。全体集団では，疾患進行又は死亡のリスクがニンテダニブ群でプラセボ群より 33%低かった（HR 0.67，95% CI：0.53～0.85）。投与群間差は HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団でも同様であった（HR 0.70，95% CI：0.52～0.94）（表 4.4.2.3: 1）。

表 4.4.2.3: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の time to event の評価項目－TS（co-primary 評価集団）

	Patients with an event, N (%)		Nintedanib vs. placebo	
	Placebo	Nintedanib 150 mg bid	HR[1)] (95% CI)	p-value
Overall population[2)]				
Time to first acute ILD exacerbation or death	59 (17.8)	41 (12.3)	0.68 (0.46, 1.01)	0.0551[3)]
Time to death	38 (11.5)	27 (8.1)	0.70 (0.43, 1.15)	0.1620[3)]
Time to death due to respiratory cause[6)]	23 (6.9)	17 (5.1)	0.73 (0.39, 1.37)	0.3234[3)]
Time to progression[4)] or death	160 (48.3)	117 (35.2)	0.67 (0.53, 0.85)	0.0008[3)]
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern[2]				
Time to first acute ILD exacerbation or death	44 (21.4)	28 (13.6)	0.61 (0.38, 0.98)	0.0385[5)]
Time to death	31 (15.0)	20 (9.7)	0.63 (0.36, 1.10)	0.1015[5)]
Time to death due to respiratory cause[6)]	19 (9.2)	14 (6.8)	0.72 (0.36, 1.43)	0.3406[5)]
Time to progression[4)] or death	100 (48.5)	78 (37.9)	0.70 (0.52, 0.94)	0.0172[5)]

1）　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別（全体集団の解析のみ）した Cox 回帰モデルに基づく。
2）　2 つの co-primary 評価集団内の投与群別の治験薬投与を受けた患者数は表 4.3.2: 1 及び表 4.3.2: 2。
3）　HRCT パターンで層別した層別ログランク検定に基づく名目上の p 値
4）　%FVC のベースラインからの絶対減少量が 10%以上であることと定義した。
5）　ログランク検定に基づく名目上の p 値
6）　提示した解析には，DBL1 までに判定されたイベントのみが含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.1.1: 1, 15.2.3.2.1.2: 1, 15.2.3.2.2.1: 1, 15.2.3.2.2.2: 1, 15.2.3.2.3.1: 1, 15.2.3.2.3.2: 1, 15.2.3.2.4.1: 1, 15.2.3.2.4.2: 1, Appendix 16.1.13.1_Statdoc 7.4.2.1.11, 7.4.2.2.11, 7.4.2.1.13，7.4.2.2.13，7.4.2.1.15，7.4.2.2.15，7.4.2.1.17，7.4.2.2.17

4.4.2.4　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time to event の評価項目

DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）での time to event の評価項目の結果は，表 4.4.2.4: 1 にまとめて示した。Kaplan-Meier プロットは，［CTD 2.7.3_2.3.6 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247

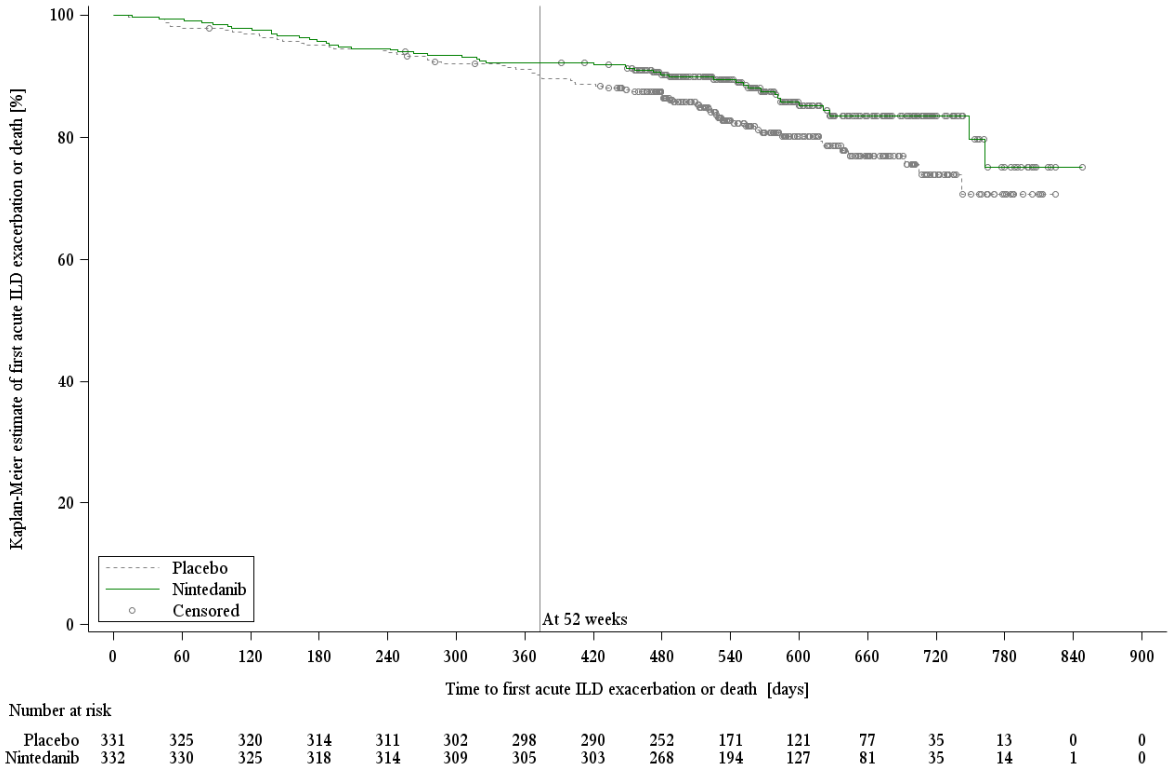
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

試験_c26471552_Section 11.1.3.3］を参照のこと。患者により治験期間が異なる試験デザインのため，2 年以降まで到達した患者数（Number at risk）は極めて少なかった（解析対象集団の 5%未満）。したがって，それ以降のデータは慎重に解釈する必要がある。

ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，DBL2 までの治験期間全体に ILD の初回急性増悪又は死亡のイベントが発現した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。全体集団では HR 0.67（95% CI：0.46～0.98）であり，ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクがニンテダニブ群でプラセボ群より 33%低かった。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，HR 0.62（95% CI：0.39～0.97）であり，ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクがニンテダニブ群でプラセボ群より 38%低かった。

治験期間全体の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週の前に差が開き始め，その後も差は継続した。全体集団については図 4.4.2.4: 1 を参照のこと。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.1.1.2

図 4.4.2.4: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（全体集団）

死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，DBL2 までの治験期間全体に死亡した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。全体集団では HR 0.78（95% CI：0.50～1.21）であり，死亡

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

リスクがニンテダニブ群でプラセボ群より 22%低いことが示唆された。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では HR 0.66（95% CI：0.40～1.10）であり，死亡リスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 34%低いことが示唆された。

呼吸器疾患による死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，DBL2 までの治験期間全体に呼吸器疾患により死亡した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。全体集団では HR 0.68（95% CI：0.39～1.18）であり，呼吸器疾患による死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 32%低いことが示唆された。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では HR 0.70（95% CI：0.37～1.31）であり，呼吸器疾患による死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 30%低いことが示唆された。

疾患進行又は死亡までの期間

2 つの co-primary 評価集団において，DBL2 までの治験期間全体に疾患進行（%FVC の絶対減少量が 10%以上と定義）又は死亡した患者の割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。これらの患者の大部分で，規定された閾値を超える FVC 減少のイベントが発現していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.4.1.1，13.1.4.2.1］。全体集団では HR 0.66（95% CI：0.53～0.83）であり，疾患進行又は死亡のリスクは，ニンテダニブ群でプラセボ群より 34%低かった。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，HR 0.69（95% CI：0.53～0.91）であり，疾患進行又は死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 31%低かった（表 4.4.2.4: 1）。

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

表 4.4.2.4: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time-to-event の評価項目 – TS（co-primary 評価集団）

	Patients with an event, N (%)		Nintedanib vs. placebo	
	Placebo	Nintedanib 150 mg bid	HR[3] (95% CI)	p-value
Overall population[1]				
Time to first acute ILD exacerbation or death	65 (19.6)	46 (13.9)	0.67 (0.46, 0.98)	0.0387[4]
Time to death	45 (13.6)	36 (10.8)	0.78 (0.50, 1.21)	0.2594[4]
Time to death due to respiratory cause[6]	30 (9.1)	21 (6.3)	0.68 (0.39, 1.18)	0.1677[4]
Time to progression[7] or death	181 (54.7)	134 (40.4)	0.66 (0.53, 0.83)	0.0003[4]
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern[2]				
Time to first acute ILD exacerbation or death	47 (22.8)	31 (15.0)	0.62 (0.39, 0.97)	0.0342[5]
Time to death	36 (17.5)	25 (12.1)	0.66 (0.40, 1.10)	0.1078[5]
Time to death due to respiratory cause[6]	23 (11.2)	17 (8.3)	0.70 (0.37, 1.31)	0.2572[5]
Time to progression[7] or death	115 (55.8)	90 (43.7)	0.69 (0.53, 0.91)	0.0086[5]

1）　治験薬投与を受けた患者数：プラセボ群 331 名，ニンテダニブ群 332 名
2）　治験薬投与を受けた患者数：プラセボ群 206 名，ニンテダニブ群 206 名
3）　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別（全体集団の解析のみ）した Cox 回帰モデルに基づく。
4）　HRCT パターンで層別した層別ログランク検定に基づく名目上の p 値
5）　ログランク検定に基づく名目上の p 値
6）　提示した解析には，独立判定委員会が判定したイベントのみが含まれる。
7）　%FVC のベースラインからの絶対減少量が 10%以上であることと定義した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1, Table 13.1.1.1.1, 13.1.2.1.1, 13.1.3.1.1, 13.1.4.1.1, 13.1.1.2.1，13.1.2.2.1，13.1.3.2.1，13.1.4.2.1，Statdoc 13.1.1.1.5，13.1.2.1.5，13.1.3.1.5，13.1.4.1.5，13.1.1.2.5，13.1.2.2.5，13.1.3.2.5，13.1.4.2.5

4.4.3　患者報告アウトカム（PRO）

4.4.3.1　主な副次評価項目：52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量

52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの調整平均変化量は，いずれの投与群でも小さかった。結果は 2 つの co-primary 評価集団で類似していた（表 4.4.3.1: 1）。

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

表 4.4.3.1: 1　52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量－TS（co-primary 評価集団）

Treatment	Number analysed	Baseline[1)] Mean	Baseline[1)] SD	Change from baseline at Week 52 Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Comparison vs. placebo Adjusted mean[2]	SE	95% CI	p-value[3)]
Overall population										
Placebo	330	52.30	9.85	-0.79	0.59	(-1.94, 0.37)				
Nintedanib 150 mg bid	332	52.48	11.03	0.55	0.60	(-0.62, 1.72)	1.34	0.84	(-0.31, 2.98)	0.1115
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern										
Placebo	205	53.05	9.37	-0.78	0.79	(-2.34, 0.78)				
Nintedanib 150 mg bid	206	53.13	10.82	0.75	0.80	(-0.82, 2.31)	1.53	1.12	(-0.68, 3.74)	0.1747

K-BILD のスコアの範囲は 0 から 100 であり，100 が最良の健康状態を表す。
1）　モデルに含められ，ベースライン時にデータがある患者数に基づく。
2）　固定効果としてベースライン値，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），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，患者のランダム効果を含めた MMRM に基づく。
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。
3）　名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.1.1.2: 1，15.2.2.1.1.2.2: 1

4.4.3.2　副次評価項目：52 週時の L-PF Symptoms ドメインスコアのベースラインからの変化量

L-PF Symptoms の呼吸困難スコア及び咳嗽スコアは，プラセボ群ではベースラインから 52 週までに悪化した。いずれの co-primary 評価集団でも，52 週時の投与群間差から，ニンテダニブでプラセボより呼吸困難の悪化が遅延し，咳嗽症状の悪化が阻止されることが示された（表 4.4.3.2: 1）。

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

表 4.4.3.2: 1　52 週時の L-PF Symptoms の呼吸困難及び咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量－TS（co-primary 評価集団）

Treatment		Number analysed	Baseline[1)] Mean	Baseline[1)] SD	Change from baseline at Week 52 Adjusted mean[2)]	Change from baseline at Week 52 SE	Change from baseline at Week 52 95% CI	Comparison vs. placebo Adjusted mean[2)]	Comparison vs. placebo SE	Comparison vs. placebo 95% CI p-value[3)]
Overall population										
Dyspnoea	Placebo	323	21.21	18.06	7.81	0.94	(5.97, 9.66)			
	Nintedanib 150 mg bid	329	22.12	17.90	4.28	0.94	(2.43, 6.14)	-3.53	1.33	(-6.14, -0.92) 0.0081
Cough	Placebo	320	39.97	26.50	4.25	1.28	(1.74, 6.76)			
	Nintedanib 150 mg bid	327	38.94	26.45	-1.84	1.29	(-4.36, 0.69)	-6.09	1.81	(-9.65, -2.53) 0.0008
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern										
Dyspnoea	Placebo	201	18.64	16.23	8.32	1.19	(5.99, 10.66)			
	Nintedanib 150 mg bid	204	20.32	16.53	4.14	1.19	(1.81, 6.47)	-4.18	1.68	(-7.48, -0.88) 0.0132
Cough	Placebo	199	38.61	26.44	4.09	1.65	(0.85, 7.32)			
	Nintedanib 150 mg bid	203	38.14	26.05	-3.20	1.64	(-6.43, 0.04)	-7.28	2.33	(-11.86, -2.71) 0.0019

L-PF の症状のドメインスコアの範囲は 0 から 100 であり，スコアが高いほど障害が大きいことを表す。
1）　モデルに含められ，ベースライン時のデータがある患者の数に基づく。
2）　固定効果としてベースライン値，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），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，患者のランダム効果を含めた MMRM に基づく。
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。
3）　名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.5.1.2: 1，15.2.2.2.5.2.2: 1，15.2.2.2.6.1.2: 1，15.2.2.2.6.2.2: 1，Appendix 16.1.13.1，Statdoc 7.3.1.9，7.3.1.10，7.3.2.9，7.3.2.10

4.5　日本人集団の解析結果

4.5.1　日本人集団の特性

4.5.1.1　患者の内訳，人口統計学的及びその他のベースライン特性（日本人集団）

日本では，20 医療機関で合計 166 名が 1199.247 試験に登録され［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 1.3.1.2］，このうち 108 名がランダム化された。ランダム化されなかった 58 名の理由は，ほとんどがランダム化基準への不適合（54 名，スクリーニング患者の 32.5%）であり，選択基準 6（Visit 2 にヘモグロビン補正%DL_{CO} が正常予測値の 30%以上，80%未満）の不適合（17 名，10.2%）及び選択基準 4（HRCT で肺全野の 10%を超える線維化）の不適合（9 名，5.4%）が多くみられた［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.1.1: 2～3］。

ランダム化されたすべての患者が少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた（ニンテダニブ 52 名，プラセボ 56 名）。ランダム化の際，「国」を層別因子に含めていないため，患者数に群間でばらつきが出ることは予測されたことであった。

2 つの co-primary 評価集団の患者の内訳，人口統計学的及びベースライン特性を以下に記述する。患者の内訳，人口統計学的及びベースライン特性は，概して 2 つの co-primary 評価集団で同様であった。

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

日本人集団全体

日本人集団全体では，52 週間に治験薬の投与を中止した患者の割合はニンテダニブ群（21.2%［11/52 名］）とプラセボ群（19.6%［11/56 名］）で同程度であった。治験薬投与中止の主な理由は両群とも有害事象であった。52 週間の観察期間を完了した（52 週時来院の許容期間内又はそれ以降に来院／電話連絡／生存が記録された）患者の割合は，ニンテダニブ群で 96.2%（50/52 名），プラセボ群で 92.9%（52/56 名）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.1.1: 1］。

DBL1 までの治験期間（Part A+B）では，ニンテダニブ群の 36.5%（19/52 名），プラセボ群の 32.1%（18/56 名）が治験薬の投与を中止した。DBL1 時点で治験を継続していた患者は，ニンテダニブ群の 92.3%（48/52 名），プラセボ群の 82.1%（46/56 名）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.2.1: 1］。

DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）では，治験薬の投与を中止した患者の割合はニンテダニブ群で 42.3%（22/52 名），プラセボ群で 32.1%（18/56 名）であった。治験薬投与中止の主な理由は有害事象であり，有害事象により治験薬投与を中止した患者はニンテダニブ群でプラセボ群より多かった（ニンテダニブ群 28.8%［15/52 名］，プラセボ群 21.4%［12/56 名］）。ニンテダニブ群の 86.5%（45/52 名），プラセボ群の 75.0%（42/56 名）が，予定観察期間を完了した。予定観察期間を完了しなかった主な理由は死亡であり，特にプラセボ群で多かった（ニンテダニブ群 5.8%[3/52 名], プラセボ群 16.1%[9/56 名]）[CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.1］。延長試験である 1199.248 試験に登録された（治験参加に同意した）日本人患者は計 65 名であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Listing 15.1.1］。

患者の内訳に関する詳細は，［CTD 2.7.3_2.4.1.1.1 項及び 2.4.1.1.1.1 項］に記載した。

日本人集団全体の人口統計学的特性は，男女比及び喫煙経験に群間に違いがわずかにみられたが，おおむね均衡がとれていた（表 4.5.1.1: 1）。全体として，女性患者（42.6%）より男性患者（57.4%）が多く，平均年齢（標準偏差）は 68.1（8.6）歳，喫煙経験のない患者の割合は 44.4%であった。

疾患特性は，群間でおおむね均衡がとれていた。全体として，画像に基づく ILD 初回診断からの平均期間（標準偏差）は 3.85（3.71）年であった。ILD 臨床診断グループは分類不能型特発性間質性肺炎（分類不能型 IIPs）（36.1%）及び自己免疫性 ILD（30.6%）が最も多かった。半数以上の患者（54.6%）は，臨床的に重要な，スクリーニング前 24 カ月以内の%FVC の減少（10%以上）が確認されていた。

有効性評価項目のベースライン値は，投与群間でおおむね均衡がとれていた。全体として，ベースライン時の FVC（mL）の平均値（標準偏差）は 2188.60（657.74）mL，%FVC の平均値（標準偏差）は 69.49（14.10）%であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に関する詳細は，［CTD 2.7.3_2.4.1.2.1～3 項］に記載した。

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

全体として，日本人集団の患者の内訳は全体集団とおおむね同様であった。

人口統計学的特性では，日本人集団は平均年齢がわずかに高かった（日本人 68.1 歳，全体 65.8 歳）が，男性の割合は同程度（日本人 57.4%，全体 53.7%）であった。予測されたとおり，体重（日本人 61.56 kg，全体 76.94 kg）及び BMI（日本人 23.88 kg/m^2，全体 28.26 kg/m^2）は日本人集団で低かった。疾患特性に関しては，日本人集団では HRCT パターンが UIP 様線維化パターンのみの患者の割合が高く（日本人 77.8%，全体 62.1%），ILD 臨床診断グループでは分類不能型 IIPs が多く（日本人 36.1%，全体 17.2%），過敏性肺臓炎が少なかった（日本人 13.0%，全体 26.1%）。ベースラインの FVC の平均値は日本人集団でやや低かった（日本人 2188.60 mL, 全体 2330.62 mL）が，ベースラインの%FVC の平均値は同様であった（日本人 69.49%，全体 68.99%）。

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

表 4.5.1.1: 1　人口統計学的データ及びベースライン特性（1199.247 試験）－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0	108	100.0
Fibrotic pattern according to central HRCT review (N, %)						
UIP-like fibrotic pattern only	45	80.4	39	75.0	84	77.8
Other fibrotic patterns	11	19.6	13	25.0	24	22.2
Gender (N, %)						
Male	34	60.7	28	53.8	62	57.4
Female	22	39.3	24	46.2	46	42.6
Age [years] (mean, SD)	68.2	9.8	68.1	7.2	68.1	8.6
Weight [kg] (mean, SD)	62.87	12.02	60.15	9.99	61.56	11.12
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	24.22	3.68	23.51	3.40	23.88	3.55
Smoking status (N, %)						
Never	22	39.3	26	50.0	48	44.4
Current	1	1.8	1	1.9	2	1.9
Former	33	58.9	25	48.1	58	53.7
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	4.39	4.16	3.27	3.07	3.85	3.71
Underlying ILD diagnosis in groups[1)] (N, %)						
Hypersensitivity pneumonitis	8	14.3	6	11.5	14	13.0
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	8	14.3	6	11.5	14	13.0
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	19	33.9	20	38.5	39	36.1
Autoimmune ILDs[2)]	17	30.4	16	30.8	33	30.6
Other ILDs[3)]	4	7.1	4	7.7	8	7.4
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Decline in FVC % predicted of ≥10%	34	60.7	25	48.1	59	54.6
Decline in FVC % predicted of ≥5 to <10% combined with worsening of respiratory symptoms or increasing extent of fibrotic changes on chest imaging	18	32.1	23	44.2	41	38.0
Worsening of respiratory symptoms and increasing extent of fibrotic changes on chest imaging only	4	7.1	4	7.7	8	7.4
FVC [mL] (mean, SD)	2248.95	623.89	2123.62	692.53	2188.60	657.74
FVC % predicted (mean, SD)	70.79	12.94	68.10	15.25	69.49	14.10
K-BILD total score (mean, SD)	55.657	7.544	55.419	10.255	55.543	8.910
L-PF symptoms dyspnoea domain score (mean, SD)	11.295	12.048	13.909	14.944	12.553	13.520
L-PF symptoms cough domain score (mean, SD)	27.381	22.681	34.054	29.344	30.594	26.193

1）ILD 臨床診断グループに関する詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］。
2）自己免疫性 ILD グループ：「関節リウマチ関連 ILD」，「混合性結合組織病に伴う ILD」，「全身性強皮症に伴う ILD」，並びに「他の線維化を伴う ILD」の中から選択した診断名を含めた。
3）他の ILD：「サルコイドーシス」，「曝露に関連する ILD」，並びに「他の線維化を伴う ILD」の中から選択した診断名を含めた。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.1.1: 1～2，15.1.4.2.1: 1～2

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

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団では，52 週間に治験薬の投与を中止した患者の割合はニンテダニブ群で 20.5%（8/39 名），プラセボ群で 17.8%（8/45 名）であった。治験薬投与中止の主な理由は両群とも有害事象であった。52 週間の観察期間を完了した患者の割合は，ニンテダニブ群［94.9%（37/39 名）］とプラセボ群［95.6%（43/45 名）］で同様であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.1.2: 1］。

DBL1 までの治験期間（Part A+B）では，ニンテダニブ群の 35.9%（14/39 名），プラセボ群の 33.3%（15/45 名）が治験薬の投与を中止した。DBL1 時点で治験を継続していた患者は，ニンテダニブ群の 89.7%（35/39 名），プラセボ群の 82.2%（37/45 名）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.2.2: 1］。

DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）では，治験薬の投与を中止した患者の割合はニンテダニブ群で 43.6%（17/39 名），プラセボ群で 33.3%（15/45 名）であった。治験薬投与中止の主な理由は有害事象であった。日本人集団全体と同様，有害事象により治験薬投与を中止した患者はニンテダニブ群でプラセボ群より多かった（ニンテダニブ群 33.3%［13/39 名］，プラセボ群 20.0%［9/45 名］）。ニンテダニブ群の 84.6%（33/39 名），プラセボ群の 73.3%（33/45 名）が，予定観察期間を完了した。予定観察期間を完了しなかった主な理由は，両群とも死亡であった（ニンテダニブ群 7.7%［3/39 名］，プラセボ群 20.0%［9/45 名］）［CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1］。

患者の内訳に関する詳細は，［CTD 2.7.3_2.4.1.1.1 項及び 2.4.1.1.1.1 項］に記載した。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団の人口統計学的特性は，平均年齢及び喫煙経験について群間に違いがわずかにみられたものの，群間でおおむね均衡がとれていた（表 4.5.1.1: 2）。全体として，女性患者（38.1%）より男性患者（61.9%）が多く，平均年齢（標準偏差）は 69.3（7.3）歳，喫煙経験のない患者の割合は 39.3%であった。

疾患特性は，群間でおおむね均衡がとれていた。全体として，画像に基づく ILD 初回診断からの平均期間（標準偏差）は 4.09（3.87）年であった。ILD 臨床診断グループは分類不能型 IIPs（34.5%）及び自己免疫性 ILD（34.5%）が最も多かった。半数以上の患者（54.8%）では，臨床的に重要なスクリーニング前 24 カ月以内の%FVC の減少（10%以上）が確認されていた。

有効性評価項目のベースライン値は，投与群間でおおむね均衡がとれていた。全体として，ベースライン時の FVC（mL）の平均値（標準偏差）は 2218.54（666.47）mL，%FVC の平均値（標準偏差）は 70.07（14.55）%であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性に関する詳細は，［CTD 2.7.3_2.4.1.2.1～3 項］に記載した。

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

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団の患者の内訳は，対応する全体集団と同様であった。人口統計学的特性は，日本人集団で平均体重（日本人 61.66 kg，全体 75.14 kg）及び BMI（日本人 23.85 kg/m^2，全体 27.55 kg/m^2）が低かったことを除き，おおむね同様であった（男性の割合［日本人 61.9%，全体 60.0%］，平均年齢［日本人 69.3 歳，全体 68.0 歳］）。疾患特性に関しても，おおむね同様であったが，日本人集団では ILD 臨床診断グループで分類不能型 IIPs が多く（日本人 34.5%，全体 18.7%），過敏性肺臓炎が少なかった（日本人 14.3%，全体 21.8%）。ベースラインの FVC の平均値は日本人集団でやや低かった（日本人 2218.54 mL, 全体 2368.51 mL）が，ベースラインの%FVC の平均値は全体集団と同様であった（日本人 70.07%，全体 70.58%）。

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

表 4.5.1.1: 2　人口統計学的データ及びベースライン特性（1199.247 試験）－TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients, (N, %)	45	100.0	39	100.0	84	100.0
Gender (N, %)						
Male	28	62.2	24	61.5	52	61.9
Female	17	37.8	15	38.5	32	38.1
Age [years] (mean, SD)	70.5	7.3	67.8	7.2	69.3	7.3
Weight [kg] (mean, SD)	62.21	11.26	61.04	10.74	61.66	10.97
BMI [kg/m^2] (mean, SD)	24.04	3.34	23.63	3.55	23.85	3.42
Smoking status (N, %)						
Never	15	33.3	18	46.2	33	39.3
Current	1	2.2	0	0.0	1	1.2
Former	29	64.4	21	53.8	50	59.5
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	4.76	4.28	3.30	3.19	4.09	3.87
Underlying ILD diagnosis in groups[1)] (N, %)						
Hypersensitivity pneumonitis	7	15.6	5	12.8	12	14.3
Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	6	13.3	4	10.3	10	11.9
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	15	33.3	14	35.9	29	34.5
Autoimmune ILDs[2)]	15	33.3	14	35.9	29	34.5
Other ILDs[3)]	2	4.4	2	5.1	4	4.8
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Decline in FVC % predicted of ≥10%	27	60.0	19	48.7	46	54.8
Decline in FVC % predicted of ≥5 to <10% combined with worsening of respiratory symptoms or increasing extent of fibrotic changes on chest imaging	15	33.3	17	43.6	32	38.1
Worsening of respiratory symptoms and increasing extent of fibrotic changes on chest imaging only	3	6.7	3	7.7	6	7.1
FVC [mL] (mean, SD)	2242.62	623.65	2190.74	719.97	2218.54	666.47
FVC % predicted (mean, SD)	71.42	13.35	68.51	15.86	70.07	14.55
K-BILD total score (mean, SD)	55.207	7.366	55.321	10.284	55.260	8.786
L-PF symptoms dyspnoea domain score (mean, SD)	12.518	12.791	13.522	14.224	12.984	13.402
L-PF symptoms cough domain score (mean, SD)	28.796	22.905	33.013	29.961	30.754	26.336

1）ILD 臨床診断グループに関する詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］。
2）自己免疫性 ILD：「関節リウマチ関連 ILD」，「混合性結合組織病（MCTD）に伴う ILD」，「全身性強皮症に伴う ILD」，並びに「他の線維化を伴う ILD」の中から選択した診断名を含めた。
3）他の ILD：「サルコイドーシス」，「曝露に関連した ILD」，並びに「他の線維化を伴う ILD」の中から選択した診断名を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.1.2: 1～2，15.1.4.2.2: 1～2

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

4.5.1.2 合併症（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団では，すべての患者に 1 つ以上の合併症が認められた。高頻度でみられた合併症（いずれかの群で基本語で 20%以上）は，高血圧（ニンテダニブ群 50.0%，プラセボ群 35.7%，以下同順），閉経（36.5%，26.8%），不眠症（23.1%，16.1%），高脂血症（21.2%，12.5%），糖尿病（21.2%，10.7%），便秘（21.2%，7.1%），及び白内障（13.5%，21.4%）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.3.1.1: 1］。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で最も多く認められた合併症（いずれかの群で基本語で 20%以上）は，高血圧（ニンテダニブ群 51.3%，プラセボ群 35.6%，以下同順），閉経（28.2%，28.9%），不眠症（25.6%，20.0%），脂質異常症（23.1%，22.2%），高脂血症（20.5%，13.3%），糖尿病（20.5%，8.9%），便秘（20.5%，6.7%），及び骨粗鬆症（15.4%，20.0%）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.3.1.2: 1］。

4.5.1.3 併用療法（日本人集団）

ベースライン時を含む治験薬投与中の併用療法（ATC3 分類）

日本人集団では，すべての患者がベースライン時又は 52 週間の治験薬投与中に 1 つ以上の併用療法を受けていた。多く報告された併用療法は，消化性潰瘍と胃食道逆流用薬（ニンテダニブ群 80.8%，プラセボ群 73.2%，以下同順），口腔科用製剤（78.8%，69.6%），痔核と裂肛の局所用治療薬（76.9%，69.6%）であった。全体集団と同様に，抗炎症薬（67.3%，60.7%）及び単剤の全身用副腎皮質ステロイド（63.5%，62.5%）の併用も高頻度にみられた。止痢薬（38.5%，7.1%）の併用はニンテダニブ群でプラセボ群より多く，すべて治験薬投与中の使用であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.3.2.1.1: 1～2］。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で多くみられた併用療法は，消化性潰瘍と胃食道逆流用薬（ニンテダニブ群 76.9%，プラセボ群 77.8%，以下同順），口腔科用製剤（76.9%，75.6%），痔核と裂肛の局所用治療薬（74.4%，75.6%）であった。対応する全体集団と同様に，抗炎症薬（64.1%，66.7%）及び単剤の全身用副腎皮質ステロイド（61.5%，66.7%）の併用も高頻度にみられた。止痢薬（38.5%，6.7%）の併用はニンテダニブ群でプラセボ群より多く，すべて治験薬投与中の使用であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.3.2.1.2: 1～2］。

ベースライン時の特に注目すべき併用療法（CDG 別）

ベースライン時の特に注目すべき併用療法を CDG 別に表 4.5.1.3: 1（日本人集団全体）及び表 4.5.1.3: 2（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）に示した。日本人集団では，生物学的製剤以外の DMARD はプラセボ群でのみ使用されていた。

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

表 4.5.1.3: 1　CDG 別のベースライン時の併用療法（1199.247 試験）－TS（日本人集団全体）

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	56	100.0	52	100.0	108	100.0
Number of patients with at least 1 baseline therapy included in CDGs	8	14.3	3	5.8	11	10.2
Non-biologic DMARDs	6	10.7	0	0.0	6	5.6
Biologic DMARDs	1	1.8	1	1.9	2	1.9
Antithrombotic drugs[1)]	1	1.8	3	5.8	4	3.7

CDG：Customised Drug Grouping
1 名の患者が複数のカテゴリーにカウントされていることがある。1 種類の薬剤が複数の CDG カテゴリーに入ることがある。CDG カテゴリーは，患者が薬剤を使用している実際の適応症を反映するものではない。「抗血栓薬」の CDG を除き，投与量や投与経路によらず使用された薬剤を示した。
1）　「抗血栓薬」の CDG では，高用量で使用されている場合にのみ医薬品をカウントした［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.3.2］。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.3.2.2.1: 1

表 4.5.1.3: 2　CDG 別のベースライン時の併用療法（1199.247 試験）－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

CDG	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	45	100.0	39	100.0	84	100.0
Number of patients with at least 1 baseline therapy included in CDGs	8	17.8	1	2.6	9	10.7
Non-biologic DMARDs	6	13.3	0	0.0	6	7.1
Biologic DMARDs	1	2.2	1	2.6	2	2.4
Antithrombotic drugs[1)]	1	2.2	1	2.6	2	2.4

CDG：Customised Drug Grouping
1 名の患者が複数のカテゴリーにカウントされていることがある。1 種類の薬剤が複数の CDG カテゴリーに入ることがある。CDG カテゴリーは，患者が薬剤を使用している実際の適応症を反映するものではない。「抗血栓薬」の CDG を除き，投与量や投与経路によらず使用された薬剤を示した。
1）　「抗血栓薬」の CDG では，高用量で使用されている場合にのみ医薬品をカウントした［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.3.2］。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.3.2.2.2: 1

52 週間の治験薬投与中の併用禁止薬又は併用制限薬の使用状況－CDG 別

日本人集団では，いずれの co-primay 評価集団でも，52 週間に併用制限薬を 1 つ以上使用した患者の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（日本人集団全体：ニンテダニブ群 11.5%，プラセボ群 17.9%，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団：ニンテダニブ群 12.8%，プラセボ群 20.0%）［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.3.2.2.1: 2，15.1.4.3.2.2.2: 2］。高頻度で使用された CDG 別の併用制限薬は，日本人集団全体では副腎皮質ステロイド（ニンテダニブ群 7.7%，プラセボ群 12.5%，以下同順），HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団では副腎皮質ステロイド（7.7%，13.3%），ILD 治療のための免疫調節薬（7.7%，13.3%），及び生物学的製剤以外の DMARD（7.7%，13.3%）であった。

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

日本人集団では，いずれの co-primay 評価集団でも，52 週間に併用禁止薬を使用した患者は 2 名のみであった。2 名の患者はいずれもニンテダニブ群で，使用した薬剤は抗血栓薬であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Appendix 16.1.13.1，Table 4.3.2.1.2.1，4.3.2.1.2.2］。

日本人集団でみられた併用制限薬及び併用禁止薬の使用状況は，全体集団でみられた傾向とおおむね同様であった。

併用療法に関する更なる詳細は［CTD 2.7.4_1.4.7 項］に記載した。

4.5.2 日本人集団の有効性

4.5.2.1 努力肺活量（日本人集団）

4.5.2.1.1 主要評価項目：52 週間の FVC（mL）の年間減少率（日本人集団）

Subgroup model を用いた主要評価項目の解析（4.2 項）の結果，52 週間の FVC 年間減少率の調整群間差は，日本人集団全体で 92.05 mL/年（95% CI：−10.69～194.80），HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で 93.59 mL/年（95% CI：−31.81～218.98）であった。2 つの co-primary 評価集団とも，日本人と日本人以外の部分集団間に効果の不均質性は認められなかった（交互作用検定の p 値：全体集団 0.7506，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団 0.5605）（表 4.5.2.1.1: 1）。日本人患者の 52 週間の FVC 年間減少率の調整群間差の点推定値は，いずれの co-primary 評価集団でも，全体集団の点推定値（表 4.4.1.1: 1）とおおむね類似しており，その信頼区間は全体集団の点推定値を含んでいた。

なお，例数は少ないものの，HRCT で他の線維化パターンがみられる日本人集団でも同様の結果であり，52 週間の FVC 年間減少率の調整群間差は，62.87 mL/年（95% CI：−138.64～264.39）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.5.1.3: 1］。

3 つの評価集団での日本人／日本人以外の subgroup model による解析結果を図 4.5.2.1.1: 1 に示した。

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

表 4.5.2.1.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の部分集団解析（日本人／日本人以外，subgroup model）－TS（co-primary 評価集団）

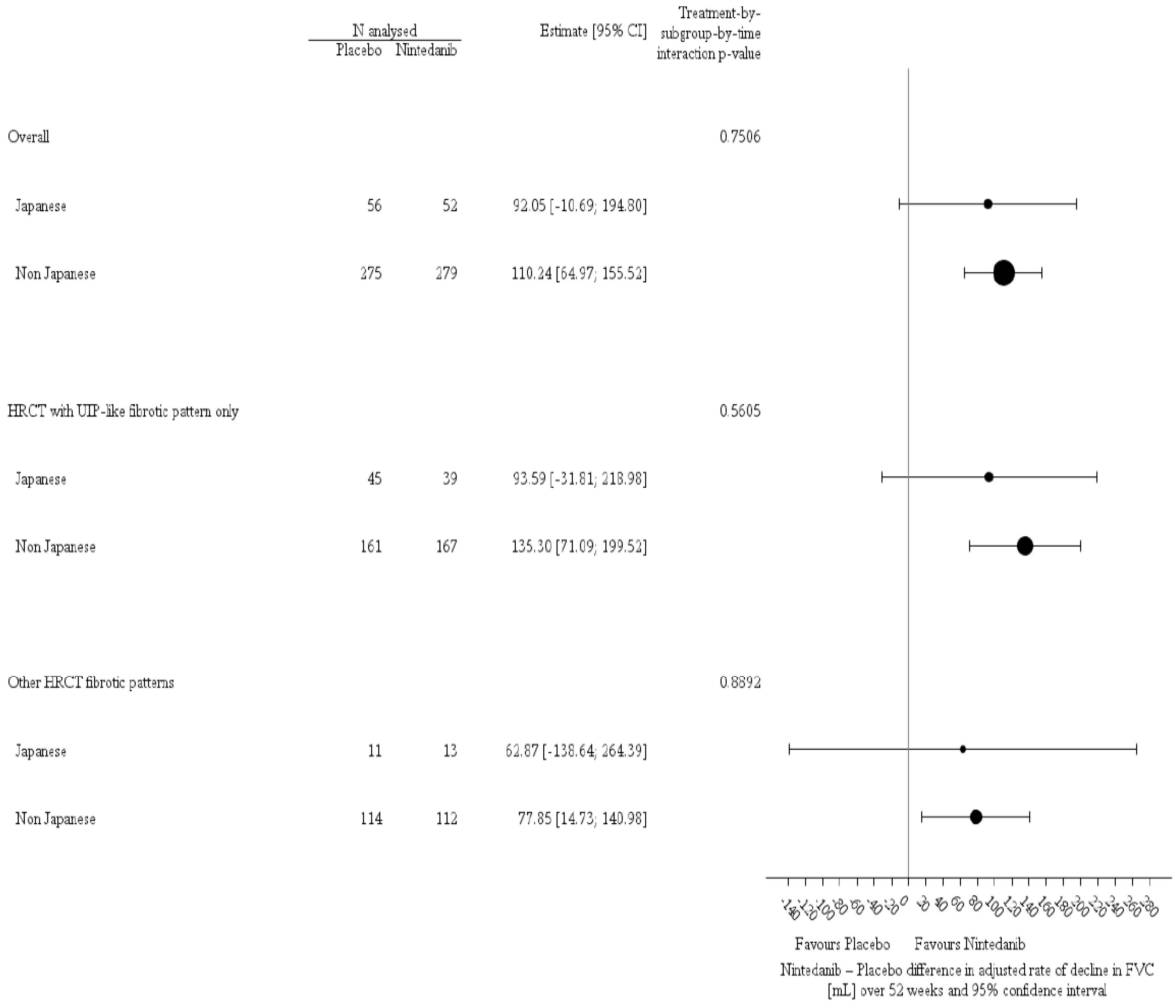
		Rate of decline over 52 weeks				Comparison vs. placebo				
				95% CI				95% CI		
Japanese / non Japanese, Treatment	Number analysed	Adjusted rate[1)]	SE	Lower	Upper	Adjusted difference[1)]	SE	Lower	Upper	interaction p-value[2)]
Overall population										
										0.7506
Japanese										
Placebo	56	-240.36	36.90	-312.85	-167.87					
Nintedanib 150 mg bid	52	-148.31	37.12	-221.22	-75.40	92.05	52.30	-10.69	194.80	
non-Japanese										
Placebo	275	-177.65	16.15	-209.36	-145.94					
Nintedanib 150 mg bid	280	-67.41	16.46	-99.74	-35.08	110.24	23.05	64.97	155.52	
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only										
										0.5605
Japanese										
Placebo	45	-257.14	43.78	-343.28	-170.99					
Nintedanib 150 mg bid	39	-163.55	46.42	-254.90	-72.20	93.59	63.72	-31.81	218.98	
non-Japanese										
Placebo	161	-198.02	23.08	-243.43	-152.61					
Nintedanib 150 mg bid	167	-62.72	23.12	-108.22	-17.22	135.30	32.64	71.09	199.52	

1)　固定効果として HRCT パターン（全体集団の解析のみ）及びベースライン時の FVC［mL］，ランダム効果として患者個別の切片及び時間，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。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。

2)　部分集団の不均質性の F 検定

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.5.1.1: 1，15.2.5.1.2: 1

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

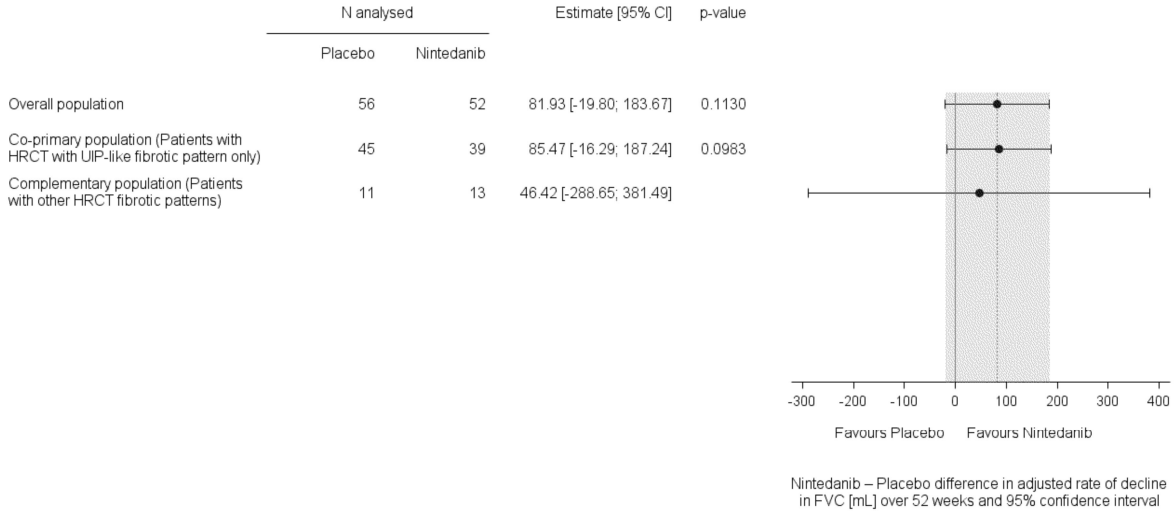


引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.5.1.4: 1

図 4.5.2.1.1: 1　部分集団における 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の Forest plot（日本人／日本人以外）－TS

日本人集団の subset model を用いた解析の結果でも，全体集団と一貫した結果が得られた。52 週間の FVC 年間減少率の調整群間差は，日本人集団全体で 81.93 mL/年（95% CI：−19.80～183.67），HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で 85.47 mL/年（95% CI：−16.29～187.24），HRCT で他の線維化パターンがみられる日本人集団で 46.42 mL/年（95% CI：−288.65～381.49）であった。Subset model による解析結果を図 4.5.2.1.1: 2 に示した。

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



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.1.1.4: 1

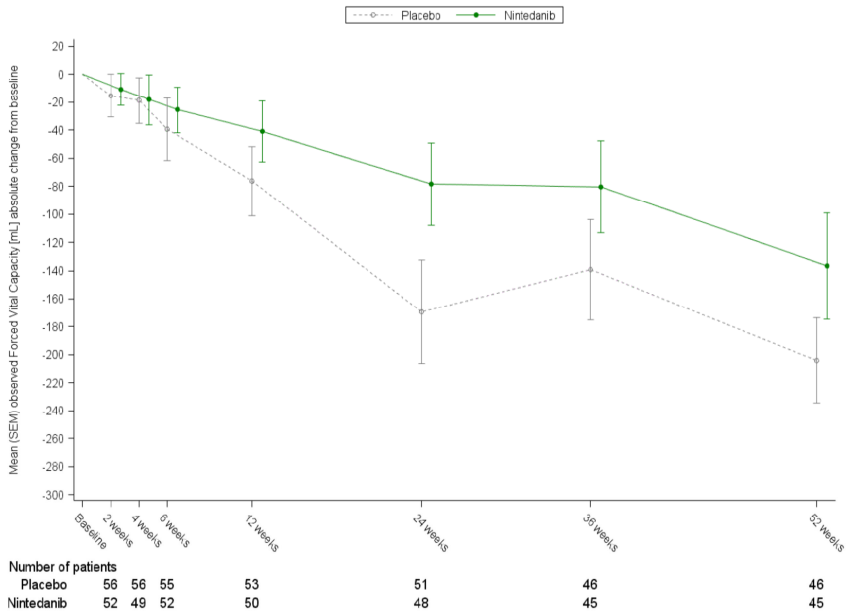
図 4.5.2.1.1: 2　　主要評価項目の Forest plot（subset model）－TS（日本人集団）

以上の結果から，日本人集団での主要評価項目に対するニンテダニブの効果は，全体集団と一貫していることが示された。

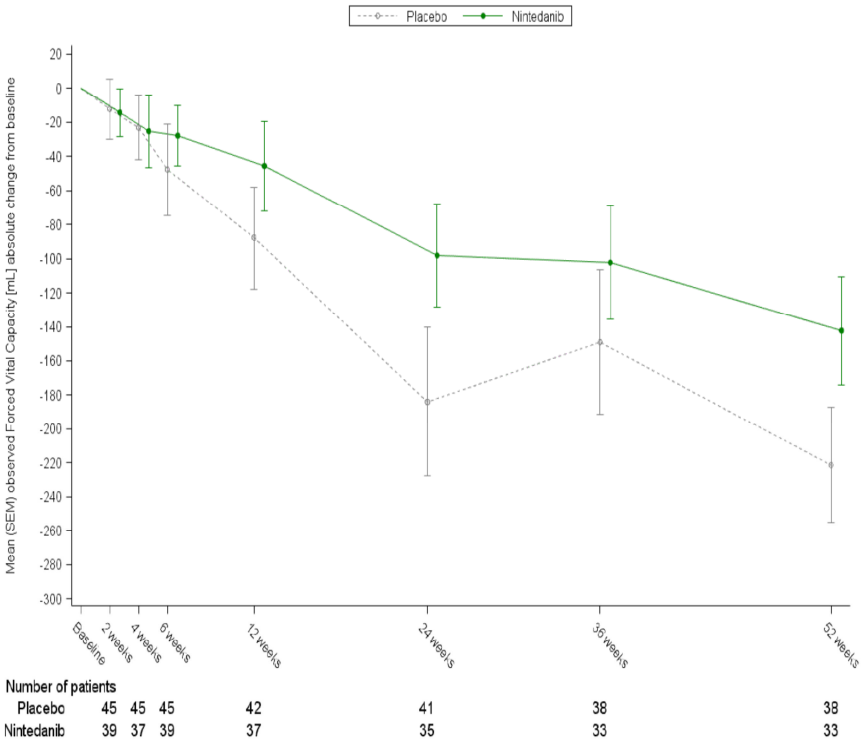
日本人の co-primary 評価集団で 52 週間に観察された FVC のベースラインからの変化量の経時推移を，図 4.5.2.1.1: 3 に示した。

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

Overall Japanese population



Japanese patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.1.2.1.1: 1, 15.2.1.2.1.2: 1

図 4.5.2.1.1: 3　FVC（mL）のベースラインからの平均（SEM）変化量の経時推移（52 週間）－TS（日本人 co-primary 評価集団）

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

4.5.2.1.2 副次評価項目：52 週間の FVC のカテゴリカル変化（日本人集団）

52 週時の%FVC のベースラインからの相対減少率が 10%を超えなかった患者の割合，5%を超えなかった割合は，日本人患者の 2 つの co-primary 集団でいずれも，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で数値的に高かった（表 4.5.2.1.2: 1）。

この結果は，全体集団の結果（表 4.4.1.2: 1）と一貫していた。

表 4.5.2.1.2: 1 52 週時の%FVC の相対減少率が 10%又は 5%を超えなかった患者の割合（worst-case analysis）－TS（日本人 co-primary 評価集団）

Treatment		N	n	%	Comparison vs. placebo	
					Adjusted odds ratio[1]	95% CI
Overall population						
No relative decline of >10%	Placebo	56	27	48.2		
	Nintedanib 150 mg bid	52	31	59.6	1.71	(0.78, 3.76)
No relative decline of >5%	Placebo	56	17	30.4		
	Nintedanib 150 mg bid	52	21	40.4	1.64	(0.73, 3.70)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only						
No relative decline of >10%	Placebo	45	20	44.4		
	Nintedanib 150 mg bid	39	24	61.5	2.25	(0.91, 5.57)
No relative decline of >5%	Placebo	45	12	26.7		
	Nintedanib 150 mg bid	39	16	41.0	2.20	(0.84, 5.75)

N：TS 内の患者数，n：各カテゴリー内の患者数。52 週時のデータが欠測である患者はノンレスポンダーとみなした。

1） 連続量の共変量としてベースラインの%FVC 及び 2 値共変量として HRCT パターン（全体集団の解析のみ）を含めたロジスティック回帰モデルに基づく。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.3.1: 1，15.2.2.2.3.2: 1，15.2.2.2.4.1: 1，15.2.2.2.4.2: 1

4.5.2.1.3 その他の評価項目：52 週時の%FVC のベースラインからの変化量（日本人集団）

52 週時の%FVC のベースラインからの変化量は，日本人患者の 2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より数値的に小さかった（表 4.5.2.1.3: 1）。

この結果は，全体集団の結果（表 4.4.1.3: 1）と一貫していた。

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

表 4.5.2.1.3: 1　52 週時の%FVC のベースラインからの変化量－TS（日本人 co-primary 評価集団）

Treatment	Number analysed	Baseline[1)]		Change from baseline at Week 52			Comparison vs. placebo		
		Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Overall population									
Placebo	56	70.79	12.94	-6.88	1.01	(-8.88, -4.88)			
Nintedanib 150 mg bid	52	68.10	15.25	-4.84	1.02	(-6.86, -2.82)	2.04	1.43	(-0.81, 4.89)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only									
Placebo	45	71.42	13.35	-7.55	0.98	(-9.51, -5.59)			
Nintedanib 150 mg bid	39	68.51	15.86	-4.81	1.05	(-6.90, -2.72)	2.74	1.44	(-0.13, 5.61)

1)　モデルに含められ，ベースライン時のデータがある患者数に基づく。
2)　固定効果としてベースライン値，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），来院，投与×来院の交互作用，ベースライン値×来院の交互作用，患者のランダム効果を含めた MMRM に基づく。
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。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.1.3.1: 2，15.2.3.1.3.2: 2

4.5.2.1.4　その他の解析

DBL1 までの治験期間（Part A+B）で収集されたデータを含む FVC の年間減少率［mL/年］の探索的解析により，いずれの評価集団でも，52 週間で認められたニンテダニブの FVC 低下の抑制効果が DBL1 までの治験期間（Part A+B）で維持されていることが示唆された［CTD 2.7.6_図 1.1 : 15, CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 11.1.1.1.1.2, 11.1.1.1.2.2, 11.1.1.1.3.2, 11.1.1.2.1.2, 11.1.1.2.2.2, 11.1.1.2.3.2］。

4.5.2.2　Time to event 評価項目（日本人集団）

4.5.2.2.1　主な副次評価項目：52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間，52 週間の死亡までの期間（日本人集団）

日本人患者の 2 つの co-primary 評価集団について，52 週間の time to event 評価項目の結果をまとめて表 4.5.2.2.2: 1 に示した。

ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間

52 週間に ILD の初回急性増悪又は死亡のイベントが発現した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.2: 1）。

死亡までの期間

52 週間に死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であった。イベント数が少なかったため，これ以上の統計量は算出しなかった（表 4.5.2.2.2: 1）。

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

4.5.2.2.2 その他の time to event 評価項目（日本人集団）

呼吸器疾患による死亡までの期間

52 週間に呼吸器疾患により死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であった。イベント数が少なかったため，これ以上の統計量は算出しなかった（表 4.5.2.2.2: 1）。

疾患進行又は死亡までの期間

52 週間に疾患進行又は死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.2: 1）。

表 4.5.2.2.2: 1 52 週間の time to event 評価項目－TS（日本人 co-primary 評価集団）

	Patients with an event, N (%)		Nintedanib vs. placebo
	Placebo	Nintedanib 150 mg bid	HR[1] (95% CI)
Overall population[2]			
Time to first acute ILD exacerbation or death[3]	7 (12.5)	3 (5.8)	0.46 (0.12, 1.78)
Time to death[3]	2 (3.6)	2 (3.8)	–[5]
Time to death due to respiratory cause[4]	2 (3.6)	2 (3.8)	–[5]
Time to progression[6] or death	23 (41.1)	14 (26.9)	0.61 (0.31, 1.18)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only[2]			
Time to first acute ILD exacerbation or death[3]	6 (13.3)	3 (7.7)	0.55 (0.14, 2.21)
Time to death[3]	2 (4.4)	2 (5.1)	–[5]
Time to death due to respiratory cause[4]	2 (4.4)	2 (5.1)	–[5]
Time to progression[6] or death	21 (46.7)	11 (28.2)	0.54 (0.26, 1.11)

1） 投与群の項を含め，HRCT パターンで層別（全体集団の解析のみ）した Cox 回帰モデルに基づく。
2） 2 つの co-primary 評価集団内の投与群別の治験薬投与を受けた患者数は表 4.5.1.1: 1 及び表 4.5.1.1: 2。
3） 主要な副次評価項目
4） 提示した解析には，DBL1 までに判定されたイベントのみが含まれる。
5） イベントが発現した合計の患者の割合が 5%未満である場合，事象の頻度のみを算出した。
6） %FVC のベースラインからの絶対減少量が 10%以上であることと定義した。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.1.5.1: 1，15.2.2.1.5.2: 1，15.2.2.1.6.1: 1，15.2.2.1.6.2: 1，15.2.2.2.1.1: 1，15.2.2.2.1.2: 1，15.2.2.2.2.1: 1，15.2.2.2.2.2: 1

4.5.2.2.3 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の time to event 評価項目（日本人集団）

日本人患者の 2 つの co-primary 評価集団について，DBL1 までの治験期間（Part A+B）の time to event 評価項目の結果をまとめて表 4.5.2.2.3: 1 に示した。Kaplan-Meier プロットは［CTD 2.7.3_2.4.2.5 項］参照のこと。

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

ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間

DBL1 までの治験期間（Part A+B）で ILD の初回急性増悪又は死亡のイベントが発現した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.3: 1）。

死亡までの期間

DBL1 までの治験期間（Part A+B）で死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.3: 1）。

呼吸器疾患による死亡までの期間

DBL1 までの治験期間（Part A+B）で呼吸器疾患により死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.3: 1）。

疾患進行又は死亡までの期間

DBL1 までの治験期間（Part A+B）で疾患進行又は死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.3: 1）。

表 4.5.2.2.3: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の time to event 評価項目－TS（日本人 co-primary 評価集団）

	Patients with an event, N (%)		Nintedanib vs. placebo
	Placebo	Nintedanib 150 mg bid	HR[1)] (95% CI)
Overall population[2)]			
Time to first acute ILD exacerbation or death	15 (26.8)	4 (7.7)	0.30 (0.10, 0.91)
Time to death	7 (12.5)	3 (5.8)	0.54 (0.14, 2.11)
Time to death due to respiratory cause[4)]	5 (8.9)	2 (3.8)	0.49 (0.09, 2.52)
Time to progression[3)] or death	28 (50.0)	19 (36.5)	0.66 (0.37, 1.20)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only[2)]			
Time to first acute ILD exacerbation or death	13 (28.9)	4 (10.3)	0.36 (0.12, 1.12)
Time to death	7 (15.6)	3 (7.7)	0.54 (0.14, 2.11)
Time to death due to respiratory cause[4)]	5 (11.1)	2 (5.1)	0.49 (0.09, 2.52)
Time to progression[3)] or death	24 (53.3)	15 (38.5)	0.66 (0.35, 1.27)

1)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別（全体集団の解析のみ）した Cox 回帰モデルに基づく。
2)　2 つの co-primary 評価集団内の投与群別の治験薬投与を受けた患者数は表 4.5.1.1: 1 及び表 4.5.1.1: 2。
3)　%FVC のベースラインからの絶対減少量が 10%以上であることと定義した。
4)　提示した解析には，DBL1 までに判定されたイベントのみが含まれる。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.1.1: 1，15.2.3.2.1.2: 1，15.2.3.2.2.1: 1，15.2.3.2.2.2: 1，15.2.3.2.3.1: 1，15.2.3.2.3.2: 1，15.2.3.2.4.1: 1，15.2.3.2.4.2: 1

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

日本人患者の time to event 評価項目の解析結果は，全体集団の結果（表 4.4.2.2: 1，表 4.4.2.3: 1）とおおむね一貫していた。

4.5.2.2.4 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time to event 評価項目（日本人集団）

日本人患者の 2 つの co-primary 評価集団について，DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time to event 評価項目の結果をまとめて表 4.5.2.2.4: 1 に示した。Kaplan-Meier プロットは［CTD 2.7.3_2.4.2.6 項］を参照のこと。

ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間

DBL2 までの治験期間全体に ILD の初回急性増悪又は死亡のイベントが発現した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.4: 1）。

死亡までの期間

DBL2 までの治験期間全体に死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.4: 1）。

呼吸器疾患による死亡までの期間

DBL2 までの治験期間全体に呼吸器疾患により死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.4: 1）。

疾患進行又は死亡までの期間

DBL2 までの治験期間全体に疾患進行又は死亡した患者の割合は，2 つの co-primary 評価集団でいずれも，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった（表 4.5.2.2.4: 1）。

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

表 4.5.2.2.4: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time to event 評価項目－TS（日本人 co-primary 評価集団）

	Patients with an event, N (%)		Nintedanib vs. placebo
	Placebo	Nintedanib 150 mg bid	HR[3)] (95% CI)
Overall population[1)]			
Time to first acute ILD exacerbation or death	16 (28.6)	4 (7.7)	0.28 (0.09, 0.83)
Time to death	9 (16.1)	3 (5.8)	0.41 (0.11, 1.51)
Time to death due to respiratory cause[4)]	6 (10.7)	2 (3.8)	0.40 (0.08, 1.97)
Time to progression[5)] or death	31 (55.4)	20 (38.5)	0.66 (0.37, 1.16)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only[2)]			
Time to first acute ILD exacerbation or death	14 (31.1)	4 (10.3)	0.33 (0.11, 1.02)
Time to death	9 (20.0)	3 (7.7)	0.41 (0.11, 1.51)
Time to death due to respiratory cause[4)]	6 (13.3)	2 (5.1)	0.40 (0.08, 1.97)
Time to progression[5)] or death	27 (60.0)	16 (41.0)	0.63 (0.34, 1.18)

1)　治験薬投与を受けた患者数：プラセボ群 56 名，ニンテダニブ群 52 名
2)　治験薬投与を受けた患者数：プラセボ群 45 名，ニンテダニブ群 39 名
3)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別（全体集団の解析のみ）した Cox 回帰モデルに基づく。
4)　提示した解析には，独立判定委員会が判定したイベントのみが含まれる。
5)　%FVC のベースラインからの絶対減少量が 10%以上であることと定義した。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1，Table 13.1.1.1.1，13.1.2.1.1，13.1.3.1.1，13.1.4.1.1，13.1.1.2.1，13.1.2.2.1，13.1.3.2.1，13.1.4.2.1

4.5.2.3　患者報告アウトカム（日本人集団）

4.5.2.3.1　主な副次評価項目：52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量（日本人集団）

日本人患者の 52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの調整平均変化量は，いずれの co-primary 評価集団でも，両群で小さかった（表 4.5.2.3.1: 1）。Subgroup model を用いた解析（4.2 項）でも同様であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.5.2.2: 1］。

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

表 4.5.2.3.1: 1　52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量（subset model）－TS（日本人 co-primary 評価集団）

		Baseline[1)]		Change from baseline at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Overall population									
Placebo	56	55.66	7.54	-0.67	1.30	(-3.24, 1.91)			
Nintedanib 150 mg bid	52	55.42	10.25	-0.01	1.32	(-2.64, 2.62)	0.66	1.85	(-3.02, 4.34)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only									
Placebo	45	55.21	7.37	-1.86	1.34	(-4.53, 0.82)			
Nintedanib 150 mg bid	39	55.32	10.28	1.03	1.44	(-1.84, 3.90)	2.89	1.97	(-1.04, 6.81)

K-BILD のスコアは 0～100 の範囲であり，100 が最も良い健康状態を表す。
1)　モデルに含められ，ベースライン時にデータがある患者数に基づく。
2)　固定効果としてベースライン値，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），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，患者のランダム効果を含めた MMRM に基づく。
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。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.1.1.1.2: 1，15.2.2.1.1.2.2: 1

4.5.2.3.2　副次評価項目：52 週時の L-PF Symptoms ドメインスコアのベースラインからの変化量（日本人集団）

日本人患者の 2 つの co-primary 評価集団でいずれも，L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア及び咳嗽ドメインスコアは，プラセボ群ではベースラインから 52 週時までに悪化した。投与群間差から，ニンテダニブはプラセボに比べて，呼吸困難の症状の悪化を遅延させ，咳嗽の症状の悪化を阻止することが示された（表 4.5.2.3.2: 1）。

この結果は，全体集団の結果（表 4.5.2.3.2: 1）と一貫していた。

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

表 4.5.2.3.2: 1　52 週時の L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア及び咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量（subset model）—TS（日本人 co-primary 評価集団）

Treatment		Number analysed	Baseline[1)] Mean	Baseline[1)] SD	Change from baseline at Week 52 Adjusted mean[2)]	Change from baseline at Week 52 SE	Change from baseline at Week 52 95% CI	Comparison vs. placebo Adjusted mean[2)]	Comparison vs. placebo SE	Comparison vs. placebo 95% CI
Overall population										
Dyspnoea	Placebo	56	11.29	12.05	8.95	1.77	(5.43, 12.47)			
	Nintedanib 150 mg bid	52	13.91	14.94	5.00	1.80	(1.41, 8.59)	-3.95	2.53	(-8.98, 1.09)
Cough	Placebo	56	27.38	22.68	8.47	2.60	(3.31, 13.64)			
	Nintedanib 150 mg bid	52	34.05	29.34	-3.18	2.65	(-8.45, 2.10)	-11.65	3.73	(-19.05,-4.25)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern only										
Dyspnoea	Placebo	45	12.52	12.79	9.99	1.97	(6.05, 13.94)			
	Nintedanib 150 mg bid	39	13.52	14.22	4.83	2.12	(0.58, 9.07)	-5.17	2.89	(-10.96, 0.63)
Cough	Placebo	45	28.80	22.90	9.69	3.01	(3.68, 15.70)			
	Nintedanib 150 mg bid	39	33.01	29.96	-4.34	3.25	(-10.83, 2.15)	-14.03	4.43	(-22.87, -5.18)

L-PF symptoms ドメインスコアは 0〜100 の範囲であり，スコアが高いほど障害が大きいことを表す。
1）　モデルに含められ，ベースライン時のデータがある患者数に基づく
2）　固定効果としてベースライン値，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），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，患者のランダム効果を含めた MMRM に基づく。
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。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.5.1.2: 1，15.2.2.2.5.2.2: 1，15.2.2.2.6.1.2: 1，15.2.2.2.6.2.2: 1

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

5. 安全性の概括評価

1199.247 試験の主要な安全性の評価は，投与 52 週間（Part A）で収集したデータに基づいて実施し，補足として，DBL1 までの治験期間（Part A+B）を通して収集したデータを用いた。全体集団の安全性の結果を 5.2 項～5.7 項に記載し，詳細は［CTD 2.7.4］に示した。

1199.247 試験の日本人集団の安全性の結果を 5.6.2 項（曝露の程度及び有害事象）及び 5.7.2 項（臨床検査及びバイタルサイン）に示した。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団及び HRCT で他の線維化パターンがみられる集団の安全性の結果［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12，Appendix 16.1.13.1］は，全体集団とおおむね同様であった。

有害事象の評価は treatment-emergent adverse events のコンセプトに基づき行った。Treatment-emergent adverse events とは，治験薬の投与開始から残存効果期間の終了（治験薬の最終投与日から 28 日間）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。治験期間中又は治験薬投与中に発現した有害事象の解析方法は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.4］を参照のこと。

5.1 曝露の程度

投与 52 週間及び DBL1 までの治験期間（Part A+B）での治験薬投与期間の平均値及び中央値は，全体集団（表 5.1: 1）及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団（表 5.1: 2）ともに，ニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であった。治験薬の投与量の減量及び投与中断の割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群より高かったため，用量強度の平均値はニンテダニブ群でプラセボ群よりわずかに低かった（表 5.1: 1 及び表 5.1: 2）。この結果は予想されたものであり，IPF プログラムでの結果と同じであった。

オフェブ®カプセルの添付文書に基づく有害事象への対応として，治験薬の投与量を 100 mg 1 日 2 回に減量又は一時的に投与中断することを推奨しており，本治験でも採用した。減量後は，150 mg 1 日 2 回に再増量することが認められており，投与量の減量，再増量及び投与中断は，繰り返し実施可能であった。治験実施計画書では，下痢や肝酵素上昇に対応する場合，投与中断及び投与量の減量を含めて，段階的に管理することを推奨した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.1.1，Section 4.2.1］。投与量の減量又は投与中断に至った主な理由は，治験薬との因果関係が否定できない有害事象であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 10.5］）。

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

表 5.1: 1 治験薬への曝露（1199.247 試験，投与 52 週間及び DBL1 までの治験期間）－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Exposure over 52 weeks				
Duration of exposure				
Mean (SD) [months]	11.236	(2.634)	10.308	(3.780)
Median (min to max) [months]	12.230	(0.28 to 12.23)	12.230	(0.03 to 12.23)
On 150 mg bid [weeks], median (min to max)	53.286	(1.14 to 53.29)	49.786	(0.14 to 53.29)
On 100 mg bid [weeks], median (min to max)	16.893	(1.86 to 50.57)	19.964	(0.07 to 52.14)
Sum [patient-years]		310.57		285.79
Dose intensity (%)				
Mean (SD)		98.59 (5.43)		92.54 (11.87)
Median (min to max)		100.00 (64.1 to 100.0)		100.00 (54.1 to 100.0)
Patients with at least 1 dose reduction (N, %)	18	5.4	112	33.7
Patients with at least 1 treatment interruption (N, %)	34	10.3	110	33.1
Exposure over the whole trial (Part A+B) up to DBL1				
Duration of exposure				
Median (min to max) [months]	16.689	(0.28 to 25.84)	16.557	(0.03 to 26.54)
Sum [patient-years]		448.28		415.73

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.5.1.1.1: 1～2，Table 15.1.5.1.2.1: 1～2，Table 15.1.5.2.1.1: 1

表 5.1: 2 治験薬への曝露（1199.247 試験，投与 52 週間及び DBL1 までの治験期間）－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	206	100.0	206	100.0
Exposure over 52 weeks				
Duration of exposure				
Mean (SD) [months]	11.008	(2.975)	10.157	(3.863)
Median (min to max) [months]	12.230	(0.28 to 12.23)	12.221	(0.03 to 12.23)
On 150 mg bid [weeks] (median, min to max)	53.214	(1.14 to 53.29)	45.286	(0.14 to 53.29)
On 100 mg bid [weeks] (median, min to max)	11.964	(2.86 to 50.57)	17.786	(0.07 to 51.00)
Sum [patient-years]		189.36		174.71
Dose intensity [%]				
Mean (SD)		98.47 (5.70)		92.31 (11.92)
Median (min to max)		100.00 (64.1 to 100.0)		100.00 (56.2 to 100.0)
Patients with at least 1 dose reduction (N, %)	10	4.9	72	35.0
Patients with at least 1 treatment interruption (N, %)	27	13.1	76	36.9
Exposure over the whole trial (Part A+B) up to DBL1				
Duration of exposure				
Median (min to max) [months]	16.516	(0.28 to 25.84)	16.525	(0.03 to 26.54)
Sum [patient-years]		271.56		256.33

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.5.1.1.2: 1～2，Table 15.1.5.1.2.2: 1～2，Table 15.1.5.2.1.2: 1

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

5.1.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の曝露の程度

全体集団において，DBL2 までの治験期間全体での治験薬投与期間の中央値（範囲）は，ニンテダニブ群で 17.4（0.03，27.7）カ月，プラセボ群で 17.4（0.3，26.6）カ月であり，治験薬投与期間の平均（SD）は，ニンテダニブ群で 15.6（7.2）カ月，プラセボ群で 16.8（5.8）カ月であった。治験薬の投与量を減量した患者の割合は，ニンテダニブ群（39.5%）でプラセボ群（6.0%）より高かった。同様に，治験薬の投与を中断した患者の割合もニンテダニブ群（38.6%）でプラセボ群（12.4%）より高かった。投与量の減量及び投与中断の主な理由は，因果関係の否定できない有害事象であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.4.1.1.1，12.4.2.1.1，12.4.2.1.2］。

5.2 有害事象（投与 52 週間）

全体集団では，ニンテダニブ群及びプラセボ群ともに，投与 52 週間で大半の患者が少なくとも 1 件の有害事象を発現した（ニンテダニブ群 : 95.5%，プラセボ群 : 89.4%，以下同順）（表 5.2: 1）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（78.9%，38.1%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（19.6%，10.3%）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。重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であった（32.2%，33.2%）。死亡に至った有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群 3.3%（11 名），プラセボ群 5.1%（17 名）であった。

表 5.2: 1 有害事象の要約（1199.247 試験，投与 52 週間）－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Patients with any AE	296	89.4	317	95.5
Patients with investigator-defined drug-related AEs	126	38.1	262	78.9
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	34	10.3	65	19.6
Patients with SAEs	110	33.2	107	32.2
Results in death	17	5.1	11	3.3

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_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.1.1: 1

5.2.1 比較的よくみられる有害事象（投与 52 週間）

全体集団で，ニンテダニブ群でプラセボ群より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」（ニンテダニブ群：80.7%，プラセボ群：45.0%，以下同順），「臨床検査」（34.3%，16.9%）及び「代謝および栄養障害」（20.8%，11.5%）であった。これらは，ニンテダニブ群でプラセボ群より下痢（66.9%，23.9%），悪心（28.9%，9.4%），嘔吐（18.4%，5.1%），腹痛（10.2%，2.4%），上腹部痛（9.0%，1.8%），肝酵素上昇（ALT 増加［13.0%，3.6%］及び AST 増加［11.4%，3.6%］），食欲減退（14.5%，5.1%）及び体重減少（12.3%，3.3%）の発現割合が高かったことに起因していた（表 5.2.1: 1）。

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

間質性肺疾患（4.8%，11.8%）及び咳嗽（9.9%，13.3%）の発現割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。その他の比較的よくみられた有害事象の発現割合は，両群で同程度であった。投与 52 週間で発現したすべての有害事象は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 1］に示した。投与 52 週間で発現した medical concept に基づく有害事象は 5.5 項に示した。

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

表 5.2.1: 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（1199.247 試験, 投与 52 週間）－TS（全体集団）

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Number of patients with at least one adverse event	296	89.4	317	95.5
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	149	45.0	268	80.7
Diarrhoea(下痢)	79	23.9	222	66.9
Nausea(悪心)	31	9.4	96	28.9
Vomiting(嘔吐)	17	5.1	61	18.4
Abdominal pain(腹痛)	8	2.4	34	10.2
Abdominal pain upper(上腹部痛)	6	1.8	30	9.0
Constipation(便秘)	25	7.6	23	6.9
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	185	55.9	177	53.3
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	40	12.1	44	13.3
Bronchitis(気管支炎)	47	14.2	41	12.3
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	19	5.7	24	7.2
Urinary tract infection(尿路感染)	13	3.9	20	6.0
Pneumonia(肺炎)	20	6.0	19	5.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	144	43.5	128	38.6
Dyspnoea(呼吸困難)	44	13.3	36	10.8
Cough(咳嗽)	44	13.3	33	9.9
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	39	11.8	16	4.8
Investigations(臨床検査)	56	16.9	114	34.3
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	12	3.6	43	13.0
Weight decreased(体重減少)	11	3.3	41	12.3
Aspartate aminotransferase increased(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	12	3.6	38	11.4
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	7	2.1	19	5.7
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	85	25.7	86	25.9
Fatigue(疲労)	20	6.0	33	9.9
Asthenia(無力症)	10	3.0	18	5.4
Oedema peripheral(末梢性浮腫)	20	6.0	12	3.6
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	87	26.3	77	23.2
Back pain(背部痛)	16	4.8	19	5.7
Arthralgia(関節痛)	20	6.0	10	3.0
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	38	11.5	69	20.8
Decreased appetite(食欲減退)	17	5.1	48	14.5
Nervous system disorders(神経系障害)	54	16.3	69	20.8
Headache(頭痛)	23	6.9	35	10.5
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	10	3.0	38	11.4
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	3	0.9	19	5.7

MedDRA version used for reporting: 22.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 2

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

5.2.2 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）

全体集団の投与 52 週間で，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，ニンテダニブ群でプラセボ群の約 2 倍であった（ニンテダニブ群：78.9%，プラセボ群：38.1%，以下同順［表 5.2: 1］）。ニンテダニブ群でプラセボ群より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有害事象で最も発現割合が高かったのは，器官別大分類で「胃腸障害」（68.7%, 24.8%）であり，発現割合が高かった主な基本語は下痢（59.0%，17.8%），悪心（23.8%，5.7%）及び嘔吐（12.3%，2.1%）であった。次いで発現割合が高かった器官別大分類は「臨床検査」（23.2%，5.4%）で，最も発現割合が高かった基本語は ALT 増加（10.8%，2.4%）であった。これらの治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現状況は，IPF でのニンテダニブの既知の安全性プロファイル［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］と一致していた。詳細は［CTD 2.7.4_2.1.3 項］に記載した。

5.2.3 永続的な減量に至った有害事象（投与 52 週間）

全体集団の投与 52 週間で，永続的な減量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より高かった（ニンテダニブ群：33.1%，プラセボ群：4.2%，以下同順）。ニンテダニブ群で最も発現割合が高かった永続的な減量に至った有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（20.2%，1.8%）であり，基本語では下痢（16.0%，0.9%）であった。次いで発現割合が高かった器官別大分類は「臨床検査」（9.6%，1.2%）であり，肝酵素上昇（ALT 増加［5.4%，0.6%］，AST 増加［4.8%，0.3%］）の有害事象の発現割合が高かった。詳細は［CTD 2.7.4_2.1.4 項］に記載した。

5.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象（投与 52 週間）

全体集団の投与 52 週間で，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（ニンテダニブ群：19.6%，プラセボ群：10.3%，以下同順［表 5.2: 1］）。ニンテダニブ群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（6.9%，0.6%）であり，基本語では下痢（5.7%，0.3%）であった。詳細は［CTD 2.7.4_2.1.5 項］に示した。

5.3 有害事象（DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体）

DBL1 までの治験期間の有害事象の発現傾向（表 5.3: 1）は，投与 52 週間（表 5.2: 1）とおおむね一致していた。DBL1 までの治験期間では，長期投与による曝露期間の増加に伴って予測されるとおり，両群ともに有害事象の発現割合は，投与 52 週間での有害事象の発現割合より高かった。重篤な有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群 41.6%，プラセボ群 46.5%であり，死亡に至った有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（4.5%）でプラセボ群（9.1%）の約半数であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，両群ともに投与 52 週間の発現割合より高くなったが，その差はわずかであり，これは治験薬の投与中止に至った有害事象の大半が投与 52 週間で発現したことによる。

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

表 5.3: 1 有害事象の要約（1199.247 試験，DBL1 までの治験期間）－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Patients with any AE	306	92.4	325	97.9
Patients with investigator-defined drug-related AEs	135	40.8	269	81.0
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	45	13.6	70	21.1
Patients with SAEs	154	46.5	138	41.6
Results in death	30	9.1	15	4.5

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_1199.247 試験_c26471552_ Table 15.3.1.2.1.1: 1

5.3.1 比較的よくみられる有害事象（DBL1 までの治験期間［Part A+B］）

全体集団の DBL1 までの治験期間で，比較的よくみられた有害事象（表 5.3.1: 1）の発現傾向は，投与 52 週間（表 5.2.1: 1）とおおむね一致していた。ニンテダニブ群で最も発現割合が高かった有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：82.8%，プラセボ群：47.4%，以下同順）であり，発現割合が高かった主な基本語は下痢（69.9%，25.4%），悪心（30.1%，10.0%）及び嘔吐（19.0%，5.1%）であった。また，ALT 増加（14.5%，3.6%），AST 増加（13.0%，3.6%），食欲減退（16.0%，6.3%），体重減少（13.0%，3.6%）の発現割合もニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。

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

表 5.3.1: 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（1199.247 試験, DBL1 までの治験期間）－TS（全体集団）

	Placebo			Nintedanib 150 mg bid		
System organ class/ Preferred term	N	%	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	331	100.0		332	100.0	
Number of patients with at least one adverse event	306	92.4	313.00	325	97.9	698.56
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	157	47.4	53.02	275	82.8	238.02
Diarrhoea(下痢)	84	25.4	22.65	232	69.9	130.96
Nausea(悪心)	33	10.0	7.56	100	30.1	30.84
Vomiting(嘔吐)	17	5.1	3.72	63	19.0	17.03
Abdominal pain(腹痛)	9	2.7	1.93	34	10.2	8.42
Abdominal pain upper(上腹部痛)	7	2.1	1.50	32	9.6	7.91
Constipation(便秘)	31	9.4	6.92	25	7.5	6.00
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	209	63.1	78.95	202	60.8	80.73
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	48	14.5	11.38	53	16.0	13.62
Bronchitis(気管支炎)	57	17.2	13.68	46	13.9	11.64
Pneumonia(肺炎)	29	8.8	6.37	33	9.9	7.74
Upper respiratory tract infection(上気道感染)	22	6.6	4.86	26	7.8	6.28
Urinary tract infection(尿路感染)	19	5.7	4.13	22	6.6	5.22
Respiratory tract infection(気道感染)	15	4.5	3.27	20	6.0	4.74
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	172	52.0	52.35	149	44.9	48.03
Dyspnoea(呼吸困難)	54	16.3	12.53	48	14.5	11.95
Cough(咳嗽)	50	15.1	11.80	37	11.1	9.11
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	52	15.7	11.78	24	7.2	5.60
Investigations(臨床検査)	59	17.8	14.17	123	37.0	39.49
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	12	3.6	2.60	48	14.5	12.15
Aspartate aminotransferase increased(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加)	12	3.6	2.60	43	13.0	10.80
Weight decreased(体重減少)	12	3.6	2.59	43	13.0	10.84
Gamma-glutamyltransferase increased(γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加)	7	2.1	1.49	22	6.6	5.22
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	105	31.7	27.76	91	27.4	25.86
Fatigue(疲労)	21	6.3	4.66	34	10.2	8.42
Asthenia(無力症)	12	3.6	2.60	18	5.4	4.27
Pyrexia(発熱)	18	5.4	3.93	17	5.1	3.99
Oedema peripheral(末梢性浮腫)	20	6.0	4.43	15	4.5	3.52
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	101	30.5	27.27	89	26.8	24.81
Back pain(背部痛)	24	7.3	5.31	23	6.9	5.45
Arthralgia(関節痛)	24	7.3	5.30	13	3.9	3.03
Nervous system disorders(神経系障害)	68	20.5	16.75	78	23.5	21.48
Headache(頭痛)	26	7.9	5.84	38	11.4	9.56
Dizziness(浮動性めまい)	13	3.9	2.83	18	5.4	4.23

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

表 5.3.1: 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（1199.247 試験，DBL1 までの治験期間）－TS（全体集団）（続き）

	Placebo			Nintedanib 150 mg bid		
System organ class/ Preferred term	N	%	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Rate/ 100 pt-yrs
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	49	14.8	11.29	77	23.2	21.16
Decreased appetite(食欲減退)	21	6.3	4.62	53	16.0	13.71
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	53	16.0	12.61	68	20.5	18.10
Pruritus(そう痒症)	18	5.4	3.93	9	2.7	2.09
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	11	3.3	2.37	38	11.4	9.28
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	3	0.9	0.64	19	5.7	4.51
Psychiatric disorders(精神障害)	35	10.6	7.73	36	10.8	8.75
Insomnia(不眠症)	17	5.1	3.65	15	4.5	3.50

MedDRA version used for reporting: 22.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.2.2.1: 2

5.3.2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の有害事象

DBL2 までの治験期間全体の有害事象の発現傾向（表 5.3.2: 1）は，投与 52 週間（表 5.2: 1）の有害事象の発現傾向とおおむね一致していた。DBL2 までの治験期間全体では，長期投与による曝露期間の増加に伴って予測されるとおり，両群ともに各カテゴリーの有害事象の発現割合は，投与 52 週間（表 5.2: 1）及び DBL1 までの治験期間（表 5.3: 1）での発現割合より全般に高かった。

全体集団のいずれの投与群でも，DBL2 までの治験期間全体でほとんどの患者で 1 件以上の有害事象が報告された（表 5.3.2: 1）。有害事象の多くは，重症度が軽度又は中等度であった。治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判断された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より高かった。重篤な有害事象はニンテダニブ群の 44.3%，プラセボ群の 49.5%の患者で報告された。死亡に至った有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（6.3%）でプラセボ群（10.9%）より低かった。

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

表 5.3.2: 1　有害事象の要約（1199.247 試験，DBL2 までの治験期間全体）－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Patients with any AE	308	93.1	326	98.2
Patients with severe AEs	106	32.0	90	27.1
Patients with investigator-defined drug-related AEs	134[2)]	40.5[2)]	272	81.9
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	48	14.5	73	22.0
Patients with SAEs	164	49.5	147	44.3
Results in death	36	10.9	21	6.3

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)　DBL1 までの治験期間より例数が減少しているが，DBL1 時に治験は継続中であったため，治験担当医師が DBL1 までに収集されたデータをさかのぼって変更した可能性がある［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.4］。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 14.1.1.1.1.1

5.3.2.1　比較的よくみられる有害事象（DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体で，全体集団の両群で比較的よくみられた有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：84.0%，プラセボ群：49.5%，以下同順），「感染症および寄生虫症」（62.0%，65.9%），及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（46.4%，54.7%）であった。器官別大分類「胃腸障害」，「臨床検査」（39.2%，21.1%），「代謝および栄養障害」（24.4%，17.5%），「皮膚および皮下組織障害（22.9%，16.9%），及び「肝胆道系障害」（12.3%，3.3%）の有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群より 5%超高かった。これは主に基本語で下痢，悪心，嘔吐，腹痛（上腹部痛），ALT 増加，AST 増加，肝機能異常，体重減少，及び食欲減退の発現割合がニンテダニブ群で高かったことに起因していた。詳細は，［CTD 2.7.4_2.2.4 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.1.4.2］を参照のこと。

5.3.2.2　永続的な減量に至った有害事象（DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体で，全体集団で永続的な減量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より高かった（ニンテダニブ群：37.3%，プラセボ群：4.5%，以下同順）。ニンテダニブ群で最も発現割合が高かった永続的な減量に至った有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（23.8%，1.8%）であり，多くは基本語で下痢（19.6%，0.9%）であった。次いで発現割合が高かった器官別大分類は「臨床検査」（10.5%，1.2%）であり，基本語では ALT 増加（6.3%，0.6%）及び AST 増加（4.8%，0.3%）であった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.2.6 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.1.4.4］を参照のこと。

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

5.3.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象（DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体で，全体集団で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より高かった（ニンテダニブ群：22.0%，プラセボ群：14.5%，以下同順）。ニンテダニブ群で最も発現割合が高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（7.5%，0.6%）であり，基本語で下痢（6.3%，0.3%）であった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.2.7 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.1.4.5］を参照のこと。

5.4 死亡を含む重篤な有害事象

5.4.1 死亡に至った有害事象

全体集団の投与 52 週間で，死亡に至った有害事象（treatment-emergent）は，ニンテダニブ群 11 名（3.3%）及びプラセボ群 17 名（5.1%）で報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 9］。DBL1 までの治験期間では，死亡に至った有害事象（treatment-emergent）は増加し，ニンテダニブ群 15 名（4.5%）及びプラセボ群 30 名（9.1%）で報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.2.2.1: 9］。28 日間の残存効果期間（treatment-emergent に含まれる）後から治験終了までの間に発現し死亡に至った有害事象（post-treatment）を発現した患者は，ニンテダニブ群 12 名，プラセボ群 8 名であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.2.1: 6］。死亡に至った有害事象を発現した患者の一覧及び個別症例の詳細は［CTD 2.7.6_付録 3］（日本人集団）及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.2.1: 4～6，Section 15.4.3］を参照のこと。なお，投与 52 週間と DBL1 までの治験期間といった 2 つの評価期間での死亡の取扱いは，安全性評価では死亡に至った「有害事象の発現時期」に基づき，有効性の time to event の評価では「死亡時期」に基づく（死因を問わないすべての死亡，呼吸器系による死亡，又は死亡と他のイベントとの複合評価項目の解析については，4.4.2 項を参照のこと）。

死亡に至った有害事象を発現した患者の死因は，独立判定委員会で死因が判定された。投与 52 週間では，呼吸器系による死亡がニンテダニブ群 6 名（1.8%）及びプラセボ群 13 名（3.9%），心臓系による死亡がニンテダニブ群 3 名（0.9%）及びプラセボ群 3 名（0.9%），その他（心臓系／呼吸器系ではない，又は原因不明）の死亡がニンテダニブ群 2 名（0.6%）及びプラセボ群 1 名（0.3%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.4.1.1: 1］。

5.4.1.1 DBL2 までの治験期間全体の死亡に至った有害事象

DBL2 までの治験期間全体で，死亡に至った有害事象（treatment-emergent）は，ニンテダニブ群 21 名（6.3%），プラセボ群 36 名（10.9%）で報告された。ニンテダニブ群での発現割合が高かった順に基本語で，急性呼吸不全（ニンテダニブ群：1.5%，プラセボ群：0.6%，以下同順），呼吸不全（1.2%，1.5%），間質性肺疾患（0.6%，2.1%），肺炎（0.6%，0.9%），及び肺線維症（0.6%，0.0%）であった。独立判定委員会での死因の判定で最も多かったのは呼吸器系（3.6%，7.9%）で

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

あった。詳細は，[CTD 2.7.4_2.3.1 項]及び[CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.2.1]を参照のこと。

5.4.2 重篤な有害事象

5.4.2.1 重篤な有害事象（投与 52 週間）

重篤な有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（ニンテダニブ群：32.2%，プラセボ群：33.2%，以下同順［表 5.4.2.1: 1］）。最も発現割合が高かったのは両群ともに，器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（13.3%，19.3%）であった。このうち最も発現割合が高かった基本語は間質性肺疾患（3.3%，9.4%）であり，発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。「呼吸器，胸郭および縦隔障害」で発現割合が高かった他の基本語には，急性呼吸不全（3.0%，0.6%）及び呼吸不全（1.8%，2.7%）があり，これらの safety topic「respiratory failure（呼吸不全）」へのグループ化では，発現割合は両群で同程度であった（5.7%，4.5%）（5.5.5 項）。重篤な有害事象と判断された薬物性肝障害（基本語）はニンテダニブ群で 6 名（1.8%）に発現した（5.5.2 項）。重篤な有害事象を発現した患者の個別症例の詳細は［CTD 2.7.6_付録 3］（日本人集団）及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 15.4.3］に記載した。medical concept 別の重篤な有害事象は 5.5 項に示した。

表 5.4.2.1: 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（1199.247 試験，投与 52 週間）－TS（全体集団）

System organ class/ Preferred term	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Number of patients with at least one serious adverse event	110	33.2	107	32.2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	64	19.3	44	13.3
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	31	9.4	11	3.3
Acute respiratory failure(急性呼吸不全)	2	0.6	10	3.0
Respiratory failure(呼吸不全)	9	2.7	6	1.8
Pulmonary fibrosis(肺線維症)	2	0.6	5	1.5
Pulmonary hypertension(肺高血圧症)	4	1.2	5	1.5
Pneumothorax(気胸)	4	1.2	2	0.6
Dyspnoea(呼吸困難)	9	2.7	1	0.3
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	27	8.2	29	8.7
Pneumonia(肺炎)	11	3.3	12	3.6
Bronchitis(気管支炎)	3	0.9	4	1.2
Influenza(インフルエンザ)	3	0.9	4	1.2
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	3	0.9	11	3.3
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	0	0.0	6	1.8

MedDRA version used for reporting: 22.0
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 3

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

5.4.2.2 重篤な有害事象（DBL1 までの治験期間）

DBL1 までの治験期間での重篤な有害事象の発現傾向は，投与 52 週間とおおむね一致していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.2.2.1: 3］。投与 52 週間と同様に，最も発現割合が高かったのは両群ともに，器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であった。Medical concept 別の重篤な有害事象は 5.5 項に記載した。重篤な有害事象を発現した患者の個別症例の詳細は［CTD 2.7.6_付録 3］（日本人集団）及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.2.3，15.4.3］を参照のこと。

5.4.2.3 重篤な有害事象（DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体で，重篤な有害事象の発現割合はニンテダニブ群で 44.3%，プラセボ群で 49.5%であった。最も発現割合が高かった器官別大分類は「呼吸器，胸郭および縦隔障害」であり，基本語では間質性肺疾患（ニンテダニブ群：5.7%，プラセボ群：13.6%）であった。その他の高頻度で報告された基本語は（急性）呼吸不全に関連したものであり，medical concept 別の分類（safety topic の「respiratory failure（呼吸不全）」）では，発現割合は両投与群で同程度であった。薬物性肝障害の重篤な有害事象を発現した患者数（ニンテダニブ群：6 名［1.8%］，プラセボ群：0 名）は，52 週時から変わらなかった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.3.4 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.2.4］を参照のこと。

5.5 Medical concept に基づき集約した有害事象

ニンテダニブの既知の安全性情報に基づき，本臨床開発プログラムにとって重要な有害事象を評価するため，safety topic 別に集約した有害事象を定義した。各 safety topic には，MedDRA の器官別大分類に関係なく，関連のある基本語を含め，必要に応じて MedDRA 標準検索式（SMQ）を含めることにより，それぞれの medical concept を反映できるようにした。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.7_Listing 3.1，Appendix 16.1.13.1_Listing 11.2.1.3.2］に記載した。

以下に，全体集団での胃腸系及び代謝系，肝胆道系及び肝機能検査，心血管系，出血事象及び血液系並びに呼吸器系の safety topic について記載する。投与 52 週間での発現割合が両群ともに 5%以下であった腎臓系，精神系又は皮膚の safety topic は［CTD 2.7.4_2.4.1.5 項～2.4.1.7 項，2.4.2.5 項～2.4.2.7 項］に示した。

全体集団の投与 52 週間で，発現割合が高かった有害事象を safety topic 別に集約して表 5.5: 1 に示した。

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

表 5.5: 1　いずれかの投与群で 5%を超える患者にみられた safety topic 別の有害事象（1199.247 試験，投与 52 週間）－TS（全体集団）

	Safety topic	Patients with	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
			N	%	N	%
Number of patients			331	100.0	332	100.0
Gastrointestinal	*Diarrhoea* (PT)	Any AE	79	23.9	222	66.9
		SAE	0	0	1	0.3
	Nausea (PT)	Any AE	31	9.4	96	28.9
		SAE	0	0	0	0
	Vomiting (PT)	Any AE	17	5.1	61	18.4
		SAE	0	0	0	0
	Abdominal pain[1)]	Any AE	16	4.8	60	18.1
		SAE	1	0.3	1	0.3
Metabolic	*Decreased appetite* (PT)	Any AE	17	5.1	48	14.5
		SAE	0	0	0	0
	Weight decreased[1)]	Any AE	11	3.3	43	13.0
		SAE	0	0	0	0
Hepatobiliary and liver laboratory	*Hepatic disorders combined*[1)]	Any AE	25	7.6	91	27.4
		SAE	4	1.2	14	4.2
	Liver related investigations, signs and symptoms[1),2)]	Any AE	21	6.3	80	24.1
		SAE	2	0.6	4	1.2
	Hepatic failure[1),3)]	Any AE	4	1.2	17	5.1
		SAE	2	0.6	10	3.0
Cardiovascular	*Hypertension*[1)]	Any AE	17	5.1	15	4.5
		SAE	0	0	1	0.3
Bleeding	*Bleeding*[1)]	Any AE	42	12.7	37	11.1
		SAE	5	1.5	3	0.9
Respiratory	*Upper and NOS respiratory tract infection*[1)]	Any AE	87	26.3	100	30.1
		SAE	3	0.9	2	0.6
	Lower respiratory tract infection[1)]	Any AE	81	24.5	67	20.2
		SAE	21	6.3	19	5.7
	Respiratory failure and ILD progression[1)]	Any AE	63	19.0	41	12.3
		SAE	50	15.1	35	10.5

MedDRA version used for reporting: 22.0

1）　Grouping of MedDRA PTs［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.7_Listing 3.1，Appendix 16.1.13.1_Listing 11.2.1.3.2］

2）　肝機能検査の safety topic で最も発現割合が高かった「hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）」の代わりに，肝胆道系の safety topic で重要なリスクである「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候及びおよび症状）」（「hepatic disorder combined（肝障害併合）」のサブカテゴリー）を示した。「hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）」のすべての有害事象（ニンテダニブ群：22.6%［75 名］，プラセボ群：5.7%［19 名］，以下同順）及び重篤な有害事象（1.2%［4 名］，0.6%［2 名］）は，「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」にも含まれた。

3）　「hepatic failure（肝不全）」のすべての有害事象及び重篤な有害事象は，「hepatic disorder combined（肝障害併合）」にも含まれた。基本語の薬物性肝障害を含む。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 11～12，Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.1.1.1～2

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

5.5.1 胃腸系及び代謝系の safety topic

投与 52 週間

全体集団で，胃腸系の safety topic である「diarrhoea（下痢）」（ニンテダニブ群：66.9%，プラセボ群：23.9%，以下同順），「nausea（悪心）」（28.9%，9.4%），「vomiting（嘔吐）」（18.4%，5.1%）及び「abdominal pain（腹痛）」（18.1%，4.8%）の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群より高く（表 5.5: 1），IPF での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。ほとんどが非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。

ニンテダニブ群の 2 名で重篤な有害事象（膵炎及び急性膵炎）が発現したが，いずれも治験薬を減量せずに回復した。Safety topic の「gastrointestinal perforation（消化管穿孔）」の非重篤な有害事象として，肛門膿瘍が各群 1 名に発現した。

Safety topic の「decreased appetite（食欲減退）」（14.5%，5.1%）及び「decreased weight（体重減少）」（13.0%，3.3%）の発現割合は，いずれもニンテダニブ群でプラセボ群より高かった（表 5.5: 1）。全体集団で，投与 52 週間のいずれかの時点で 10%超の体重減少を示した患者の割合は，ニンテダニブ群（15.4%）でプラセボ群（8.5%）より高かった（5.7 項）。

<u>下痢の追加情報</u>

下痢は，専用の症例報告書により収集された情報に基づき，以下のように特徴付けられた。両群ともに，下痢の大半は有害事象共通用語規準（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）（下痢の追加情報が収集できた患者での割合，ニンテダニブ群：66.5%，プラセボ群：81.0%，以下同様同順）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）（23.1%，12.7%）であり，多くの患者（70.1%，94.9%）は治験薬の永続的な減量又は投与中止に至らなかった。ニンテダニブ群では，下痢の追加情報が収集できた患者の 68.3%が回復し，下痢の大半（88.2%）は治験薬との因果関係が否定されなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.3.1.1: 1］。ニンテダニブ群で下痢が報告された患者の約半数（114/221 名）で，下痢の初発までの期間が投与開始後 1 カ月以内であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.3.1.1: 1］。

投与 52 週間の胃腸系及び代謝系の safety topic の有害事象の詳細は，［CTD 2.7.4_2.4.1.1 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

全体集団での DBL1 までの治験期間の胃腸系及び代謝系の safety topic 別有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.2.1: 1］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。長期投与により，両群ともに，safety topic の「diarrhoea（下痢）」（ニンテダニブ群：69.9%，プラセボ群：25.4%，以下同順），「nausea（悪心）」（30.1%，10.0%），「vomiting（嘔吐）」（19.0%，5.1%）及び「abdominal pain（腹痛）」（18.4%，5.4%）並びに「decreased appetite（食欲減退）」（16.0%，6.3%）及び「decreased weight（体重減少）」（13.6%，3.6%）の

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

発現割合は, 投与 52 週間に比べてわずかに高かった。投与 52 週間以降で, safety topic の「pancreatitis（膵炎）」及び「gastrointestinal perforation（消化管穿孔）」の新たな報告はなかった。

DBL1 までの治験期間の胃腸系及び代謝系の safety topic の有害事象の詳細は, ［CTD 2.7.4_2.4.2.1 項］参照のこと。

5.5.2 肝胆道系及び肝機能検査の safety topic

投与 52 週間

肝胆道系のすべての有害事象は，safety topic の「hepatic disorders combined（肝障害併合）」と定義した広域検索式で収集した。さらに, safety topic の「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」及び「hepatic failure（肝不全）」を，それぞれ肝酵素とビリルビン上昇に関連する有害事象及び肝不全と考えられる有害事象を別々にスクリーニングするため定義した。これら 2 つの safety topic に含まれる基本語はすべて「hepatic disorders combined（肝障害併合）」にも含まれた。

「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，ニンテダニブ群（27.4%）でプラセボ群（7.6%）より高く, 重篤な有害事象の発現割合もニンテダニブ群（4.2%）でプラセボ群（1.2%）より高かった。この群間差は，主に ALT 及び AST の増加に関連した基本語を含む「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」の発現割合の群間差に起因していた（表 5.5: 1）。

「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」の重篤な有害事象を発現した患者はニンテダニブ群 4 名（1.2%），プラセボ群 2 名（0.6%）であり（表 5.5: 1），すべて肝酵素上昇に関連したもので，治験薬の投与中止後に回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.1.2: 3］。

5.7.1 項に記載のとおり，臨床的に重要と考えられるトランスアミナーゼ上昇がみられた患者の大半が，基準値上限の 3 倍以上から 5 倍未満の ALT 及び／又は AST 上昇であった。

「hepatic failure（肝不全）」の発現割合は，ニンテダニブ群（5.1%）でプラセボ群（1.2%）より高く，重篤な有害事象の発現割合もニンテダニブ群（3.0%）でプラセボ群（0.6%）より高かった（表 5.5: 1）。これらの群間差も，「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合の群間差の要因となった。「hepatic failure（肝不全）」の重篤な有害事象は，薬物性肝障害（ニンテダニブ群：6 名［1.8%］，プラセボ群：0.0%，以下同順），肝損傷（3 名［0.9%］, 2 名［0.6%］）及び肝硬変（1 名［0.3%］, 0.0%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.1.2: 3，15.3.1.1.2.1: 12］。肝硬変の発現例を除き，転帰は回復であり，ほとんどが治験薬の投与中止又は減量後に回復した。肝硬変の患者はベースライン時に慢性 B 型肝炎を有しており，重篤な有害事象として肝癌も発現したが，肝癌の転帰は回復であった。ニンテダニブ群で発現した肝臓の有害事象はすべて致死性でなく，両群ともに臨床上の肝不全（非代償性）の報告はなかった。

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

肝臓の有害事象を性別，人種及び体重による部分集団別に検討した結果，女性，アジア人，及び体重が 65 kg 以下の患者でニンテダニブ投与による肝酵素上昇のリスクが高いことが示された。これは，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。ニンテダニブ群での「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，男性（ニンテダニブ群：22.3%，プラセボ群：6.8%，以下同順）より女性（33.3%，8.4%）で高かった。また，白人（17.4%，6.5%）よりアジア人（58.3%，8.8%）で，体重が 65 kg を超える患者（19.9%，7.4%）より 65 kg 以下の患者（47.3%，7.9%）で高かった。臨床検査値としての ALT 又は／及び AST 上昇の部分集団別の検討結果でも，同様の傾向であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.4.1.1: 3］。

投与 52 週間の肝胆道系及び肝機能検査の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.4.1.2 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

全体集団での DBL1 までの治験期間の肝胆道系及び肝機能検査の safety topic 別有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.2.2: 1］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。投与 52 週間以降で，新たな「hepatic disorder combined（肝障害併合）」の重篤な有害事象が，各群 1 名（ニンテダニブ群：肝細胞癌，プラセボ群：肝硬変）に発現した。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.1.2: 3］参照のこと。投与 52 週間以降で，新たな薬物性肝障害又はビリルビン値上昇に関連する有害事象は発現しなかった。

DBL1 までの治験期間の肝胆道系及び肝機能検査の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.4.2.2 項］参照のこと。

5.5.3 心血管系の safety topic 及び独立判定委員会で判定された非致死性の主要心血管イベント（MACE）

投与 52 週間

最も発現割合が高かった心血管系の safety topic は，ニンテダニブの既知の副作用である「hypertension（高血圧）」（ニンテダニブ群：4.5%，プラセボ群：5.1%，以下同順）であり，発現割合は両群で同程度であった（表 5.5: 1）。バイタルサインとしての血圧の評価は，5.7.1 項参照のこと。

「MACE（主要心血管イベント）」（3.6%，3.3%）を含むその他の心血管系の safety topic の発現割合は「hypertension（高血圧）」より低く，両群で同程度であった（表 5.5.3: 1）。「MACE（主要心血管イベント）」の有害事象のほとんど（3.3%，2.4%）が，致死性でなかった。心血管系の safety topic の重篤な有害事象の発現割合は低く，両群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 12］。

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

表 5.5.3: 1　両群ともに発現割合が 5%以下であった心血管系の safety topic 別の有害事象（1199.247 試験，投与 52 週間）－TS（全体集団）

Safety topic	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0
Patients with any AE in the safety topic				
Arterial thromboembolism[1)]	3	0.9	3	0.9
Venous thromboembolism[1)]	5	1.5	3	0.9
Pulmonary embolism[2)]	3	0.9	1	0.3
Deep vein thrombosis[2)]	1	0.3	2	0.6
Myocardial infarction[1)]	3	0.9	3	0.9
Stroke ischaemic or haemorrhagic[1)]	3	0.9	1	0.3
MACE[1)] *(independent of adjudication)*	11	3.3	12	3.6
Cardiac failure[1)]	4	1.2	3	0.9
QT prolongation[1)]	0	0	1	0.3

MedDRA version used for reporting: 22.0
1）　Grouping of MedDRA PTs［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.7_Listing 3.1］
2）　MedDRA PT
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 11

独立判定委員会で判定された非致死性の主要心血管イベント（MACE）

「MACE（主要心血管イベント）」の有害事象のほとんどが致死性でなく（3.3%，2.4%），MACE と判定されたものは少数であった（1.2%［4 名］，0.9%［3 名］）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.1.3: 2］。独立判定委員会での死亡に至った有害事象の判定結果は 5.4.1 項参照のこと。

独立判定委員会で判定された心臓系による死亡

独立判定委員会で心臓系による死亡と判定された患者は，各群 3 名（0.9%）であった。独立判定委員会で心臓系による死亡と判定された有害事象には，「MACE（主要心血管イベント）」でグループ化された基本語及び急性呼吸不全（基本語）が含まれた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.4.1.1: 1］。

投与 52 週間の心血管系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.4.1.3 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

全体集団での DBL1 までの治験期間の心血管系の safety topic 別有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.2.3: 1］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。長期投与により，心血管系の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，両群ともに投与 52 週間に比べてわずかに高かったが，発現割合は両群で同程度であった。「MACE（主要心血管イベント）」の発現割合は，ニンテダニブ群で 4.8%，プラセボ群で 5.1%であり，ほとんど（4.5%，3.6%）が致死性でなかった。非致死性の有害事象で報告され，中央判定により MACE

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

と判定されたものは少数（1.8%，0.9%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 8.2.6.2.1.1，8.2.6.3.1.1］。

DBL1 までの治験期間の心血管系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.4.2.3 項］参照のこと。

5.5.4 出血事象及び血液系の safety topic

投与 52 週間

Safety topic「bleeding（出血）」（ニンテダニブ群：11.1%，プラセボ群：12.7%。以下同順）の発現割合は両群で同程度であり，ほとんどが非重篤であった（表 5.5: 1）。最も発現割合が高かったのは，「respiratory bleeding（呼吸器出血）」（4.2%，5.1%）の出血事象であり，基本語では鼻出血（3.6%，3.0%）であった。「bleeding（出血）」の重篤な有害事象を発現した患者は，ニンテダニブ群 3 名（0.9%），プラセボ群 5 名（1.5%）であった。ニンテダニブ群の 3 名はすべて消化管出血であり，うち 1 名は失血性貧血を併発していたが，いずれも回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 12，Listing 15.4.2.1.1.1: 2］。「CNS bleeding（中枢神経系出血）」がプラセボ群の 1 名に発現した。

投与 52 週間の出血事象及び血液系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.4.1.4 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

全体集団での DBL1 までの治験期間の出血事象及び血液系の safety topic 別有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.2.4: 1］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。投与 52 週間以降で，「bleeding（出血）」の重篤な有害事象が各群 2 名に新たに報告されたが，ニンテダニブ群で発現した吐血（1 名）及び血尿（1 名）はいずれも回復した。

DBL1 までの治験期間の出血事象及び血液系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.4.2.4 項］参照のこと。

5.5.5 呼吸器系の Safety topic

投与 52 週間

Safety topic「upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」の発現割合は，ニンテダニブ群で 30.1%，プラセボ群で 26.3%であり（表 5.5: 1），発現割合が高かった主な基本語は，上咽頭炎（ニンテダニブ群：13.3%，プラセボ群：12.1%，以下同順）及び上気道感染（7.2%，5.7%）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 11］。「Upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」の重篤な有害事象は，ほとん

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

ど発現しなかった（表 5.5: 1）。Safety topic「lower respiratory tract infection（下気道感染）」（20.2%，24.5%）の発現割合は，両群で同程度であった（表 5.5: 1）。発現割合が高かった主な基本語は，気管支炎（12.3%，14.2%）及び肺炎（5.7%，6.0%）であった。重篤な「lower respiratory tract infection（下気道感染）」の有害事象で最も発現割合が高かったのは肺炎であったが，発現割合は両群で同程度であった（3.6%，3.3%）。

Safety topic「respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」の発現割合は，ニンテダニブ群で 12.3%，プラセボ群で 19.0%であった（表 5.5: 1）。最も発現割合が高かった基本語は，間質性肺疾患（4.8%，11.8%）であった。

Safety topic「respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」から ILD の進行に関連する基本語を除いた safety topic「respiratory failure（呼吸不全）」（6.3%，6.6%）の発現割合は，両群で同程度であった。最も発現割合が高かった基本語は，ニンテダニブ群では急性呼吸不全（3.0%［10 名］，0.6%［2 名］），プラセボ群では呼吸不全（1.8%［6 名］，2.7%［9 名］）であった。これらの基本語はすべて重篤な有害事象として報告された［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.1.1.1～2］。

投与 52 週間の呼吸器系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.4.1.8 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

全体集団での DBL1 までの治験期間の呼吸器系の safety topic の有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.3.2.8: 1］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。長期投与により，呼吸器系の safety topic の有害事象の発現割合は，両群ともに投与 52 週間に比べて高かった（「upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」：ニンテダニブ群 34.0%，プラセボ群 31.1%，以下同順，「lower respiratory tract infection（下気道感染）」：25.0%，31.4%，「respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」：16.6%，24.8%，「respiratory failure（呼吸不全）」：7.8%，7.9%）。気道感染関連の safety topic の重篤な有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（「upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」：1.2%，1.2%，「lower respiratory tract infection（下気道感染）」：9.0%，9.4%）。「Respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」及び「respiratory failure（呼吸不全）」の重篤な有害事象の発現割合は，それぞれニンテダニブ群で 14.2%及び 7.2%，プラセボ群で 20.2%及び 5.7%であった。

DBL1 までの治験期間の呼吸器系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.4.2.8 項］参照のこと。

5.5.6 Medical concept に基づき集約した有害事象（DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体に報告された有害事象の medical concept に基づく要約を，胃腸系及び代謝系，肝胆道系及び肝機能検査，心血管系，出血事象及び血液系，並びに呼吸器系の safety topic

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

について記載する。腎臓系，精神系又は皮膚に関連する safety topic の要約は，［CTD 2.7.4_2.4.3.5～7 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.3.3.5～12.3.3.7］を参照のこと。

胃腸系の safety topic では，「diarrhoea（下痢）」（ニンテダニブ群：72.3%，プラセボ群：25.7%，以下同順），「nausea（悪心）」（30.1%，10.0%），「vomiting（嘔吐）」（19.3%，4.8%），及び「abdominal pain（腹痛）」（18.7%，5.7%）の発現割合が，投与 52 週間と同様 DBL2 までの治験期間全体でも，ニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。これらの有害事象はほぼすべて非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。ニンテダニブ群で下痢の有害事象が発現した患者の 90%超が下痢の発現にもかかわらず投与の継続が可能であった。代謝系の safety topic では，「decreased appetite（食欲減退）」（16.3%，6.9%）及び「decreased weight（体重減少）」（15.1%，5.4%）の発現割合はニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.4.3.1 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.3.3.1］を参照のこと。

Safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の有害事象の発現割合は，投与 52 週間と同様 DBL2 までの治験期間全体でも，ニンテダニブ群（30.1%）でプラセボ群（8.5%）より高かった。群間の発現割合の違いは，主に，ALT（ニンテダニブ群：14.8%，プラセボ群：3.9%，以下同順），AST（13.0%，3.9%），及び GGT（6.6%，2.1%）を含む肝酵素上昇に関連する有害事象に起因していた。肝機能検査の有害事象のほとんどは非重篤であった。Safety topic「hepatic failure（肝不全）」の重篤な有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（3.0%）でプラセボ群（0.9%）より高かった。投与 52 週間と同様 DBL2 までの治験期間全体で，いずれの投与群でも臨床上の肝不全（非代償性）が報告された患者はいなかった。ニンテダニブ群で肝臓系の重篤な有害事象が致死的であった患者はいなかった。肝胆道系又は肝機能検査の重篤な有害事象を発現した患者は，2 名（肝硬変及び肝細胞癌，各 1 名）を除き転帰は回復であり，ほとんどが治験薬の投与中止又は減量後に回復した。詳細は，［CTD 2.7.4_2.4.3.2 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.3.3.2］を参照のこと。

心血管系の safety topic に分類された有害事象の発現割合は，投与 52 週間と同様に DBL2 までの治験期間全体で，両群で同程度であった。発現割合が高かった心血管系の safety topic は，「hypertension（高血圧）」（ニンテダニブ群：5.7%，プラセボ群：6.9%，以下同順）及び「MACE（主要心血管イベント）」（6.3%，5.1%）であり，発現割合は両群で同程度であった。MACE に分類された非致死性の有害事象を発現した患者（5.1%，3.6%）で，中央判定で実際に MACE と判定されたのはニンテダニブ群で 2.4%，プラセボ群で 0.9%であった。死亡に至った有害事象を発現し，心臓系による死因と判定された患者は，ニンテダニブ群及びプラセボ群でともに 1.8%であった。Safety topic「myocardial infarction（心筋梗塞）」の重篤な有害事象は，ニンテダニブ群 6 名（1.8%），プラセボ群 5 名（1.5%）で報告され，プラセボ群の 1 名を除く全員が回復した。詳細は，［CTD 2.7.4_2.4.3.3 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.3.3.3］を参照のこと。

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

Safety topic「bleeding（出血）」の有害事象の発現割合は，52 週間データと同様，ニンテダニブ群（13.9%）とプラセボ群（15.4%）で同程度であり，大半は非重篤であった。最も発現割合の高かった「bleeding（出血）」のサブカテゴリーは「respiratory bleeding（呼吸器出血）」で，基本語では鼻出血の発現が最も多かった（ニンテダニブ群：4.2%，プラセボ群：3.3%）。中枢神経系（CNS）出血がプラセボ群の 2 名で報告された。詳細は，［CTD 2.7.4_2.4.3.4 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.3.3.4］を参照のこと。

Safety topic「upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」の発現割合は両群で同程度であった（ニンテダニブ群：34.3%，プラセボ群：32.6%，以下同順）。発現割合の高かった基本語は上咽頭炎（16.3%，14.5%）であったが，重篤な有害事象が報告された患者はわずかであった（各群 1.2%）。Safety topic「lower respiratory tract infection（下気道感染）」の発現割合は，ニンテダニブ群で 26.5%，プラセボ群で 33.8%であり，発現割合の高かった主な基本語は，気管支炎（14.5%，19.3%）及び肺炎（10.8%，9.1%）であった。投与 52 週間と同様，DBL2 までの治験期間全体で，Safety topic「lower respiratory tract infection（下気道感染）」に分類され，重篤な有害事象として最も発現割合が高かった基本語は肺炎であった（7.2%，4.8%）。

Safety topic「respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」の有害事象は，ニンテダニブ群の 18.1%，プラセボ群の 26.9%の患者で報告された。両群で最も発現割合が高かった基本語は間質性肺疾患（ニンテダニブ群：8.4%，プラセボ群：16.9%，以下同順）であり，重篤な有害事象としての発現割合（5.7%，13.6%）も最も高かった。投与 52 週間と同様 DBL2 までの治験期間全体で，safety topic「respiratory failure（呼吸不全）」の有害事象の発現割合はニンテダニブ群（9.3%）とプラセボ群（9.4%）で同程度であった。最も発現割合が高かった基本語は，ニンテダニブ群では急性呼吸不全（4.8%，2.1%），プラセボ群では呼吸不全（3.3%，3.0%）であり，これらはすべて重篤な有害事象として報告された。詳細は，［CTD 2.7.4_2.4.3.8 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.3.3.8］を参照のこと。

5.6 部分集団での安全性

5.6.1 有害事象の部分集団解析

5.6.1.1 投与 52 週間の有害事象の部分集団解析

全体として，ニンテダニブの安全性プロファイルは，検討した部分集団のほとんどで同様であった。全体集団では，ベースライン時の%FVC，原疾患としての ILD の診断名，及び肝毒性又は胃腸障害作用が知られている DMARDs 若しくはメトトレキサートの使用の有無別の部分集団で，有害事象の発現傾向に意味のある差は認められなかった。ニンテダニブ群で，性別，年齢別，人種別及び体重別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。

投与 52 週間の有害事象の部分集団別解析結果の詳細は［CTD 2.7.4_5.1 項］参照のこと。

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

性別

ニンテダニブ群では，男性より女性で高かった有害事象に，基本語の悪心（男性：21.2%，女性：37.9%）及び嘔吐（男性：10.1%，女性：28.1%）があった。プラセボ群では，悪心が男性 7.3%及び女性 11.7%，嘔吐が男性 4.5%及び女性 5.8%であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.5.1.1: 2］。悪心及び嘔吐は，ニンテダニブ投与でよくみられる副作用である。上記の結果から，ニンテダニブ投与では，上部消化管の有害事象の発現割合が女性で高くなることが示された。一方，下痢の発現割合は，ニンテダニブ群（男性：65.9%，女性：68.0%）及びプラセボ群（男性：24.3%，女性：23.4%）ともに，女性と男性で同程度であった。ニンテダニブ群では，肝胆道系及び肝機能検査の safety topic に含まれる有害事象の発現割合も，男性より女性で高かった（5.5.2 項）。

年齢別

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の発現割合は，65 歳未満の患者（12.9%）より 65 歳以上の患者（24.4%）で高く，これは主に，基本語の下痢の発現割合（65 歳未満：3.6%，65 歳以上：7.3%）の差に起因していた。プラセボ群では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，65 歳未満の患者で 9.1%，65 歳以上の患者で 11.0%であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.5.2.1: 5］。

人種別

ニンテダニブ群では，肝胆道系及び肝機能検査の safety topic に含まれる有害事象の発現割合は，白人よりアジア人で高かった（5.5.2 項）。

体重別

ニンテダニブ群では，肝胆道系及び肝機能検査の safety topic に含まれる有害事象の発現割合は，体重が 65 kg 超の患者より 65 kg 以下の患者で高かった（5.5.2 項）。

5.6.1.2 DBL2 までの治験期間全体の有害事象の部分集団解析

ニンテダニブの安全性プロファイルは，事前に規定し検討した部分集団のほとんどで同様であった。DBL2 までの治験期間全体でニンテダニブ群にみられた性別，年齢別，人種別及び体重別の違いは，投与 52 週間と同じ傾向が認められた。すなわち，ニンテダニブ群では男性より女性で悪心及び嘔吐の発現割合が高く，治験薬の投与中止に至った下痢の発現割合は若齢者（65 歳未満）より高齢者（65 歳以上）で高く，肝酵素上昇に関連する有害事象の発現割合は，女性，アジア人，及び低体重（65 kg 以下）の患者で高かった。詳細は，［CTD 2.7.4_5.1.7 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.1.4.8］を参照のこと。

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

5.6.2 日本人集団での安全性

本項では日本人集団での治験薬の曝露及び有害事象の結果を示した。日本人集団の有害事象の発現傾向を全体集団と比較した結果を 5.6.2.6 項に示した。

5.6.2.1 曝露の程度（日本人集団）

投与 52 週間での治験薬投与期間の平均値及び中央値は，日本人集団全体及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団ともに，ニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であった。DBL1 までの治験期間での治験薬投与期間の中央値は，日本人集団全体及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団ともに，ニンテダニブ群でプラセボ群よりわずかに短かった（表 5.6.2.1: 1，表 5.6.2.1: 2）。用量強度はニンテダニブ群でプラセボ群よりも低く，これはニンテダニブ群で治験薬の投与量の減量及び投与中断の割合が高かったことに起因する。ニンテダニブ群での治験薬の投与量減量及び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った。

表 5.6.2.1: 1 治験薬への曝露（1199.247 試験，投与 52 週間及び DBL1 までの治験期間）－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Exposure over 52 weeks				
Duration of exposure				
Mean (SD) [months]	10.696	(3.257)	10.660	(3.495)
Median (min to max) [months]	12.213	(1.38 to 12.23)	12.213	(0.03 to 12.23)
On 150 mg bid [weeks], median (min to max)	53.214	(6.00 to 53.29)	41.750	(0.14 to 53.21)
On 100 mg bid [weeks], median (min to max)	-	-	29.429	(0.29 to 52.14)
Sum [patient-years]	50.02		46.29	
Dose intensity [%]				
Mean (SD)	99.62 (1.87)		87.66 (15.24)	
Median (min to max)	100.00 (87.4, 100.0)		96.96 (54.1, 100.0)	
Patients with at least 1 dose reduction (N, %)	0	0.0	23	44.2
Patients with at least 1 treatment interruption (N, %)	3	5.4	23	44.2
Exposure over the whole trial (Part A+B) up to DBL1				
Duration of exposure				
Median (min to max) [months]	17.836	(1.38 to 25.69)	16.279	(0.03 to 26.54)
Sum [patient-years]	77.14		66.92	

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.5.1.1.1: 1～2，Table 15.1.5.1.2.1: 1～2，Table 15.1.5.2.1.1: 1

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

表 5.6.2.1: 2　治験薬への曝露（1199.247 試験，投与 52 週間及び DBL1 までの治験期間）－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	45	100.0	39	100.0
Exposure over 52 weeks				
Duration of exposure				
Mean (SD) [months]	10.791	(3.276)	10.771	(3.405)
Median (min to max) [months]	12.213	(1.38 to 12.23)	12.213	(0.03 to 12.23)
On 150 mg bid [weeks] (median, min to max)	53.214	(6.00 to 53.29)	43.857	(0.14 to 53.21)
On 100 mg bid [weeks] (median, min to max)	-	-	36.286	(0.29 to 49.29)
Sum [patient-years]	40.55		35.08	
Dose intensity [%]				
Mean (SD)	99.52 (2.08)		89.07 (15.04)	
Median (min to max)	100.00 (87.4, 100.0)		100.00 (59.3, 100.0)	
Patients with at least 1 dose reduction (N, %)	0	0.0	15	38.5
Patients with at least 1 treatment interruption (N, %)	3	6.7	16	41.0
Exposure over the whole trial (Part A+B) up to DBL1				
Duration of exposure				
Median (min to max) [months]	18.246	(1.38 to 25.62)	16.410	(0.03 to 26.54)
Sum [patient-years]	63.04		51.56	

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.5.1.1.2: 1～2，Table 15.1.5.1.2.2: 1～2，Table 15.1.5.2.1.2: 1

ニンテダニブ群では，治験薬投与期間の平均値及び中央値は日本人集団全体と全体集団で同程度であったが，投与 52 週間での治験薬の投与量の減量の割合は，日本人集団全体（44.2%）で全体集団（33.7%）より高かった。また，ニンテダニブ群 100 mg 1 日 2 回の投与期間の中央値は，日本人集団全体（29.429 週間）で全体集団（19.964 週間）よりわずかに長く，その結果，用量強度の平均値は全体集団（92.54%）より日本人集団全体（87.66%）でわずかに低かった。

5.6.2.1.1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の曝露の程度（日本人集団）

DBL2 までの治験期間全体での治験薬投与期間の中央値（範囲）は，ニンテダニブ群で 17.0（0.03，27.7）カ月，プラセボ群で 18.9（1.4，26.6）カ月であり，治験薬投与期間の平均（SD）は，ニンテダニブ群で 15.9（6.9）カ月，プラセボ群で 17.1（7.2）カ月であった。治験薬の投与量を減量した患者の割合は，ニンテダニブ群（53.8%）でプラセボ群（0.0%）より高かった。同様に，治験薬の投与を中断した患者の割合もニンテダニブ群（53.8%）でプラセボ群（10.7%）より高かった。投与量の減量及び投与中断の主な理由は，因果関係の否定できない有害事象であった［CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.4.1.1.1，12.4.2.1.1～2］。

5.6.2.2　有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

日本人集団全体では，投与 52 週間でほとんどの患者が有害事象を発現した（ニンテダニブ群：98.1%［51/52 名］，プラセボ群：100.0%［56/56 名］，以下同順）（表 5.6.2.2: 1）。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（90.4%［47/52 名］）でプラセボ群（37.5%［21/56 名］）より高かった。重篤な有害事象（36.5%［19/52 名］，48.2%［27/56 名］）

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

及び死亡に至った有害事象（0.0%，4/56 名［7.1%］）の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。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（21.2%［11/52 名］）でプラセボ群（17.9%［10/56 名］）よりわずかに高かったが，群間差は全体集団と比べて小さかった。

表 5.6.2.2: 1　　有害事象の要約（1199.247 試験，投与 52 週間）－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	56	100.0	52	100.0
Patients with any AE	56	100.0	51	98.1
Patients with investigator defined drug-related AEs	21	37.5	47	90.4
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	10	17.9	11	21.2
Patients with SAEs	27	48.2	19	36.5
Results in death	4	7.1	0	0.0

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 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.1.1: 1

5.6.2.2.1　　比較的よくみられる有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

日本人集団全体で，ニンテダニブ群でプラセボ群より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」（ニンテダニブ群 : 94.2%［49/52 名］，プラセボ群 : 46.4%［26/56 名］，以下同順），「臨床検査」（42.3%［22/52 名］，14.3%［8/56 名］）及び「肝胆道系障害」（38.5%［20/52 名］，3.6%［2/56 名］）であった。これは主に下痢（78.8%［41/52 名］，32.1%［18/56 名］），悪心（28.8%［15/52 名］，1.8%［1/56 名］），嘔吐（15.4%［8/52 名］，0.0%），AST 増加（15.4%［8/52 名］，1.8%［1/56 名］），ALT 増加（13.5%［7/52 名］，1.8%［1/56 名］），体重減少（13.5%［7/52 名］，5.4%［3/56 名］）及び肝機能異常（25.0%［13/52 名］，3.6%［2/56 名］）の発現割合が，ニンテダニブ群でプラセボ群よりも高かったことに起因する（表 5.6.2.2.1: 1）。

間質性肺疾患の発現割合は，ニンテダニブ群（13.5%［7/52 名］）でプラセボ群（32.1%［18/56 名］）より低かった。その他の比較的よくみられた有害事象の発現割合は，両群で同程度であった。投与 52 週間で発現したすべての有害事象は［5.3.5.1-02_c29459642_Table 15.3.1.1.2.1: 1］に示した。投与 52 週間の medical concept 別に集約した有害事象は，5.6.2.5 項を参照のこと。

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

表 5.6.2.2.1: 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（1199.247 試験, 投与 52 週間）－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib	
System organ class/ Preferred term	N	%	N	%
Number of patients	56	100.0	52	100.0
Number of patients with at least one adverse event	56	100.0	51	98.1
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	26	46.4	49	94.2
Diarrhoea(下痢)	18	32.1	41	78.8
Nausea(悪心)	1	1.8	15	28.8
Vomiting(嘔吐)	0	0.0	8	15.4
Constipation(便秘)	8	14.3	5	9.6
Haemorrhoids(痔核)	1	1.8	4	7.7
Stomatitis(口内炎)	2	3.6	4	7.7
Abdominal pain upper(上腹部痛)	3	5.4	3	5.8
Gastritis(胃炎)	1	1.8	3	5.8
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	32	57.1	30	57.7
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	16	28.6	19	36.5
Bronchitis(気管支炎)	4	7.1	7	13.5
Influenza(インフルエンザ)	0	0.0	4	7.7
Pneumonia(肺炎)	4	7.1	4	7.7
Herpes zoster(帯状疱疹)	3	5.4	0	0.0
Investigations(臨床検査)	8	14.3	22	42.3
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	1.8	8	15.4
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	1	1.8	7	13.5
Weight decreased(体重減少)	3	5.4	7	13.5
Glucose urine present(尿中ブドウ糖陽性)	3	5.4	1	1.9
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	2	3.6	20	38.5
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	2	3.6	13	25.0
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	0	0.0	3	5.8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	30	53.6	17	32.7
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	18	32.1	7	13.5
Epistaxis(鼻出血)	3	5.4	1	1.9
Pneumomediastinum(気縦隔症)	3	5.4	1	1.9
Rhinitis allergic(アレルギー性鼻炎)	4	7.1	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	15	26.8	12	23.1
Dry skin(皮膚乾燥)	1	1.8	4	7.7
Eczema(湿疹)	5	8.9	2	3.8
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	7	12.5	9	17.3
Pyrexia(発熱)	2	3.6	5	9.6
Malaise(倦怠感)	0	0.0	3	5.8
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	11	19.6	8	15.4
Decreased appetite(食欲減退)	5	8.9	4	7.7
Hyperglycaemia(高血糖)	3	5.4	0	0.0
Hyponatraemia(低ナトリウム血症)	4	7.1	0	0.0

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

表 5.6.2.2.1: 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（1199.247 試験，投与 52 週間）－TS（日本人集団全体）（続き）

	Placebo		Nintedanib	
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)	11	19.6	8	15.4
Back pain(背部痛)	5	8.9	4	7.7
Vascular disorders(血管障害)	2	3.6	4	7.7
Hypertension(高血圧)	1	1.8	3	5.8
Psychiatric disorders(精神障害)	6	10.7	3	5.8
Insomnia(不眠症)	6	10.7	2	3.8

MedDRA version used for reporting: 22.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 2

5.6.2.2.2　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）

日本人集団全体の投与 52 週間で，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でプラセボ群より高かった（ニンテダニブ群：90.4%［47/52 名］，プラセボ群：37.5%［21/56 名］，以下同順）（表 5.6.2.2: 1）。ニンテダニブ群でプラセボ群より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，器官別大分類で「胃腸障害」（80.8%［42/52 名］，25.0%［14/56 名］）であり，基本語は下痢（73.1%［38/52 名］，23.2%［13/56 名］），悪心（23.1%［12/52 名］，0.0%）及び嘔吐（11.5%［6/52 名］，0.0%）であった。次いで発現割合が高かった器官別大分類は，「臨床検査」（28.8%［15/52 名］，5.4%［3/56 名］）及び「肝胆道系障害」（26.9%［14/52 名］，3.6%［2/56 名］）であり，基本語は AST 増加（13.5%［7/52 名］，1.8%［1/56 名］），ALT 増加（11.5%［6/52 名］，1.8%［1/56 名］），体重減少（9.6%［5/52 名］，1.8%［1/56 名］）及び肝機能異常（21.2%［11/52 名］，3.6%［2/56 名］）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 8］。これらの結果は，IPF での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。詳細は［CTD 2.7.4_2.7.1.3 項］を参照のこと。

5.6.2.2.3　永続的な減量に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

日本人集団全体の投与 52 週間で，永続的な減量に至った有害事象はニンテダニブ群でのみ報告された（ニンテダニブ群：44.2%［23/52 名］，プラセボ群：0.0%）［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 6］。ニンテダニブ群の永続的な減量に至った主な有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（17.3%［9/52 名］）であり，最も発現割合が高かった基本語は下痢（13.5%［7/52 名］）であった。次いで，発現割合が高かった器官別大分類は「肝胆道系障害」（15.4%［8/52 名］）及び「臨床検査」（11.5%［6/52 名］）であり，発現割合が高かった基本語は肝機能異常（13.5%［7/52 名］）及び AST 増加（9.6%［5/52 名］）であった。詳細は［CTD 2.7.4_2.7.1.4 項］を参照のこと。

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

5.6.2.2.4 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団，投与 52 週間）

日本人集団全体の投与 52 週間で，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よりわずかに高かった（ニンテダニブ群：21.2%［11/52 名］，プラセボ群：17.9%［10/56 名］，以下同順）（表 5.6.2.2: 1）。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した基本語は下痢，薬物性肝障害及び肝機能異常（各 3.8%［2/52 名］，0.0%），並びに間質性肺疾患（3.8%［2/52 名］，10.7%［6/56 名］）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 7］。詳細は［CTD 2.7.4_2.7.1.5 項］を参照のこと。

5.6.2.3 有害事象（日本人集団，DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体）

日本人集団全体では，DBL1 までの治験期間の有害事象の発現傾向（表 5.6.2.3: 1）は，投与 52 週間（表 5.6.2.2: 1）とおおむね一致していた。DBL1 までの治験期間で治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であった（ニンテダニブ群：23.1%［12/52 名］，プラセボ群：23.2%［13/56 名］，以下同順）。死亡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より低かった（0.0%，10.7%［6/56 名］）。

表 5.6.2.3: 1 有害事象の要約（1199.247 試験，DBL1 までの治験期間）－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	56	100.0	52	100.0
Patients with any AE	56	100.0	52	100.0
Patients with investigator defined drug-related AEs	23	41.1	49	94.2
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	13	23.2	12	23.1
Patients with SAEs	35	62.5	26	50.0
Results in death	6	10.7	0	0.0

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 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.1.1: 1

5.6.2.3.1 比較的よくみられる有害事象（日本人集団，DBL1 までの治験期間）

日本人集団の DBL1 まで期間全体で比較的よくみられた有害事象の発現傾向（表 5.6.2.3.1: 1）は，投与 52 週間（表 5.6.2.2.1: 1）とおおむね一致していた。DBL1 までの治験期間でよくみられた有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：96.2%［50/52 名］，プラセボ群：53.6%［30/56 名］，以下同順）であり，ニンテダニブ群で発現割合が高かった基本語は下痢（82.7%［43/52 名］，35.7%［20/56 名］），悪心（28.8%［15/52 名］，1.8%［1/56 名］）及び嘔吐（15.4%［8/52 名］，0.0%）であった。また，ALT 増加（15.4%［8/52 名］，1.8%［1/56 名］），AST 増加（17.3%［9/52 名］，1.8%［1/56 名］），体重減少（13.5%［7/52 名］，5.4%［3/56 名］）及び肝機能異常（25.0%［13/52 名］，3.6%［2/56 名］）の発現割合もニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。

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

表 5.6.2.3.1: 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（1199.247 試験, DBL1 までの治験期間）－TS（日本人集団全体）

	Placebo			Nintedanib		
System organ class/ Preferred term	N	%	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Rate/ 100 pt-yrs
Number of patients	56	100.0		52	100.0	
Number of patients with at least one adverse event	56	100.0		52	100.0	
			431.79			1203.61
Gastrointestinal disorders(胃腸障害)	30	53.6	62.03	50	96.2	455.99
Diarrhoea(下痢)	20	35.7	34.60	43	82.7	236.53
Nausea(悪心)	1	1.8	1.25	15	28.8	27.41
Vomiting(嘔吐)	0	0.0	0.00	8	15.4	12.87
Constipation(便秘)	11	19.6	15.04	6	11.5	8.98
Haemorrhoids(痔核)	2	3.6	2.50	4	7.7	5.87
Stomatitis(口内炎)	2	3.6	2.50	4	7.7	5.87
Abdominal pain upper(上腹部痛)	3	5.4	3.82	3	5.8	4.37
Gastritis(胃炎)	2	3.6	2.50	3	5.8	4.43
Abdominal distension(腹部膨満)	3	5.4	3.75	1	1.9	1.45
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	38	67.9	88.62	32	61.5	83.01
Nasopharyngitis(上咽頭炎)	21	37.5	35.82	21	40.4	42.67
Bronchitis(気管支炎)	6	10.7	7.85	8	15.4	12.68
Pneumonia(肺炎)	6	10.7	7.87	8	15.4	12.01
Influenza(インフルエンザ)	3	5.4	3.74	4	7.7	5.89
Pharyngitis(咽頭炎)	2	3.6	2.53	4	7.7	5.84
Pneumonia bacterial(細菌性肺炎)	4	7.1	5.04	2	3.8	2.90
Herpes zoster(帯状疱疹)	3	5.4	3.81	1	1.9	1.43
Investigations(臨床検査)	8	14.3	10.79	23	44.2	55.92
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	1.8	1.25	9	17.3	15.25
Alanine aminotransferase increased(アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)	1	1.8	1.25	8	15.4	13.21
Weight decreased(体重減少)	3	5.4	3.76	7	13.5	11.16
Glucose urine present(尿中ブドウ糖陽性)	3	5.4	3.86	1	1.9	1.43
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	36	64.3	70.03	21	40.4	36.71
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	25	44.6	38.80	10	19.2	15.25
Pneumomediastinum(気縦隔症)	3	5.4	3.78	3	5.8	4.32
Pneumothorax(気胸)	4	7.1	4.99	3	5.8	4.31
Epistaxis(鼻出血)	3	5.4	3.76	2	3.8	2.89
Upper respiratory tract inflammation(上気道の炎症)	3	5.4	3.85	1	1.9	1.42
Rhinitis allergic(アレルギー性鼻炎)	5	8.9	6.51	0	0.0	0.00
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	3	5.4	3.80	20	38.5	40.34
Hepatic function abnormal(肝機能異常)	2	3.6	2.53	13	25.0	23.82
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	0	0.0	0.00	3	5.8	4.32

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

表 5.6.2.3.1: 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（1199.247 試験, DBL1 までの治験期間）－TS（日本人集団全体）（続き）

	Placebo			Nintedanib		
System organ class/ Preferred term	N	%	Rate/ 100 pt-yrs	N	%	Rate/ 100 pt-yrs
Skin and subcutaneous tissue disorders(皮膚および皮下組織障害)	18	32.1	27.63	14	26.9	23.82
Dry skin(皮膚乾燥)	2	3.6	2.49	4	7.7	5.97
Eczema(湿疹)	5	8.9	6.51	2	3.8	2.89
Pruritus(そう痒症)	3	5.4	3.79	1	1.9	1.42
Metabolism and nutrition disorders(代謝および栄養障害)	17	30.4	24.46	11	21.2	17.58
Decreased appetite(食欲減退)	6	10.7	7.63	5	9.6	7.49
Hypokalaemia(低カリウム血症)	0	0.0	0.00	4	7.7	5.93
Hyperglycaemia(高血糖)	5	8.9	6.54	0	0.0	0.00
Hyperkalaemia(高カリウム血症)	4	7.1	5.01	0	0.0	0.00
Hyponatraemia(低ナトリウム血症)	4	7.1	5.19	0	0.0	0.00
General disorders and administration site conditions(一般・全身障害および投与部位の状態)	12	21.4	16.44	10	19.2	15.71
Pyrexia(発熱)	6	10.7	7.77	5	9.6	7.54
Malaise(倦怠感)	0	0.0	0.00	3	5.8	4.32
Musculoskeletal and connective tissue disorders(筋骨格系および結合組織障害)	16	28.6	23.53	9	17.3	14.22
Back pain(背部痛)	9	16.1	12.48	4	7.7	5.88
Injury, poisoning and procedural complications(傷害、中毒および処置合併症)	8	14.3	11.13	8	15.4	12.72
Spinal compression fracture(脊椎圧迫骨折)	4	7.1	5.15	0	0.0	0.00
Nervous system disorders(神経系障害)	9	16.1	11.83	8	15.4	12.46
Headache(頭痛)	3	5.4	3.79	1	1.9	1.42
Psychiatric disorders(精神障害)	8	14.3	10.11	4	7.7	5.80
Insomnia(不眠症)	8	14.3	10.11	3	5.8	4.33
Vascular disorders(血管障害)	3	5.4	3.79	4	7.7	6.14
Hypertension(高血圧)	1	1.8	1.25	3	5.8	4.52

MedDRA version used for reporting: 22.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 2

5.6.2.3.2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の有害事象（日本人集団）

日本人集団の DBL2 までの治験期間全体の有害事象の発現傾向（表 5.6.2.3.2: 1）は，投与 52 週間の有害事象の発現傾向（表 5.6.2.2: 1）とおおむね一致していた。DBL2 までの治験期間全体では，長期投与による曝露期間の増加に伴って予測されるとおり，両群ともに各カテゴリーの有害事象の発現割合は，投与 52 週間（表 5.6.2.2: 1）及び DBL1 までの治験期間（表 5.6.2.3: 1）での発現割合より全般に高かった。

DBL2 までの治験期間全体では，両群のすべての患者で 1 件以上の有害事象が報告された（表 5.6.2.3.2: 1）。有害事象の多くは，重症度が軽度又は中等度であった。治験担当医師により治験薬との因果関係がありと判断された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，

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

ニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。重篤な有害事象はニンテダニブ群の 55.8%（29/52 名），プラセボ群の 64.3%（36/56 名）の患者で報告された。死亡に至った有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（0.0%）でプラセボ群（14.3%［8/56 名］）より低かった。

表 5.6.2.3.2: 1　有害事象の要約（1199.247 試験，DBL2 までの治験期間全体）－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
	N	%	N	%
Number of patients	56	100.0	52	100.0
Patients with any AE	56	100.0	52	100.0
Patients with severe AEs	13[2)]	23.2[2)]	15	28.8
Patients with investigator defined drug-related AEs	22[2)]	39.3[2)]	49	94.2
Patients with AEs leading to discontinuation of trial medication[1)]	12	21.4	15	28.8
Patients with SAEs	36	64.3	29	55.8
Results in death	8	14.3	0	0

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)　DBL1 までの治験期間より例数が減少しているが，DBL1 時に治験は継続中であったため，治験担当医師が DBL1 までに収集されたデータをさかのぼって変更した可能性がある［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.4］。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 14.1.1.1.1.1

5.6.2.3.2.1　比較的よくみられる有害事象（日本人集団，DBL2 までの治験期間全体）

日本人集団の DBL2 までの治験期間全体で，両群で比較的よくみられた有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（ニンテダニブ群：96.2%［50/52 名］，プラセボ群：58.9%［33/56 名］，以下同順），「感染症および寄生虫症」（61.5%［32/52 名］，67.9%［38/56 名］），及び「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（42.3%［22/52 名］，66.1%［37/56 名］）であった。発現割合がプラセボ群よりニンテダニブ群で 10%超高かった器官別大分類は，「胃腸障害」，「臨床検査」（44.2%［23/52 名］，14.3%［8/56 名］），及び「肝胆道系障害」（40.4%［21/52 名］，5.4%［3/56 名］）であった。これは主に基本語で下痢，悪心，嘔吐，ALT 増加，AST 増加，体重減少，及び肝機能異常の発現割合がニンテダニブ群で高かったことに起因していた。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.2.4 項］を参照のこと。

5.6.2.3.2.2　永続的な減量に至った有害事象（日本人集団，DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体で，永続的な減量に至った有害事象は，ニンテダニブ群で 50.0%（26/52 名）の患者で報告されたが，プラセボ群での発現はなかった。ニンテダニブ群で最も発現割合が高かった永続的な減量に至った有害事象は，器官別大分類で「胃腸障害」（23.1%［12/52 名］）であり，基本語では下痢（19.2%［10/52 名］）であった。次いで発現割合が高かった器官別大分類は「肝胆道系障害」（15.4%［8/52 名］）及び「臨床検査」（11.5%［6/52 名］）であり，基本語で肝機能異常（13.5%［7/52 名］），AST 増加（9.6%［5/52 名］）及び ALT 増加（7.7%［4/52 名］）の発現が高かった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.2.6 項］を参照のこと。

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

5.6.2.3.2.3 治験薬の投与中止に至った有害事象（日本人集団，DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体で，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より高かった（ニンテダニブ群：28.8%［15/52 名］，プラセボ群：21.4%［12/56 名］，以下同順）。ニンテダニブ群で治験薬の投与中止に至った主な有害事象は，器官別大分類で「肝胆道系障害」（9.6%［5/52 名］）であり，基本語で薬物性肝障害及び肝機能異常（いずれも 3.8%［2/52 名］）であった。次いで，発現割合が高かった器官別大分類は「胃腸障害」（7.7%［4/52 名］）であり，発現割合が高かった基本語は下痢（5.8%［3/52 名］）であった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.2.7 項］を参照のこと。

5.6.2.4 死亡を含む重篤な有害事象（日本人集団）

5.6.2.4.1 死亡に至った有害事象（日本人集団）

DBL1 までの治験期間

日本人集団では，ニンテダニブ群で死亡に至った有害事象を発現した患者は DBL1 までの治験期間でいなかった。プラセボ群では，死亡に至った有害事象（treatment-emergent）が投与 52 週間で 4 名（7.1%）に報告され［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 9］，DBL1 までの治験期間では 6 名［10.7%］に増加した［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 9］。残存効果期間（treatment-emergent に含まれる）後の追跡期間に発現し死亡に至った有害事象（post-treatment）は，ニンテダニブ群で 3 名，プラセボ群で 1 名に報告された［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Listing 15.4.2.1.1.1: 1］。詳細は［CTD 2.7.6_付録 3］（日本人集団）及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.2.1: 4～6，Section 15.4.3］を参照のこと。

死亡に至った有害事象は，独立判定委員会で死因が判定された。投与 52 週間では，死亡に至った有害事象が発現したプラセボ群の 4 名（7.1%）はいずれも呼吸器系の死亡であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.4.1.1: 1］。DBL1 までの治験期間で新たに死亡したプラセボ群の 2 名のうち 1 名は心血管系の死亡であり，1 名は死因判定が行われていなかった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Appendix 16.2.7_Listing 1.4］。

DBL2 までの治験期間全体

DBL2 までの治験期間全体で死亡に至った有害事象（treatment emergent）はプラセボ群で 8/56 名（14.3%）に報告されたが，ニンテダニブ群では報告されなかった。プラセボ群で報告された死亡に至った有害事象は，間質性肺疾患が 2 名（3.6%）に報告された他はいずれも 1 名（1.8%）での報告であった。独立判定委員会での死因の判定で最も多かったのは呼吸器系（5 名［8.9%］）であった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.3.1 項］を参照のこと。

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

5.6.2.4.2 重篤な有害事象（日本人集団）

投与 52 週間

日本人集団全体の投与 52 週間で，重篤な有害事象の発現割合はニンテダニブ群でプラセボ群よりわずかに低かった（ニンテダニブ群：36.5%［19/52 名］，プラセボ群：48.2%［27/56 名］，以下同順［表 5.6.2.4.2: 1］）。器官別大分類で最も発現割合が高かったのは，両群ともに「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（23.1%［12/52 名］，37.5%［21/56 名］）であった。このうち全体で最も発現割合が高かった基本語は間質性肺疾患であり，発現割合はニンテダニブ群（11.5%［6/52 名］）でプラセボ群（32.1%［18/56 名］）より低かった。薬物性肝障害の重篤な有害事象は，ニンテダニブ群で 3 名（5.8%）に報告された（5.6.2.5.2 項）。重篤な有害事象を発現した患者の詳細は［CTD 2.7.6_付録 3］（日本人集団）及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 15.4.3］を参照のこと。Medical concept 別の重篤な有害事象は 5.6.2.5 項に示した。

表 5.6.2.4.2: 1 いずれかの投与群で 2 名以上の患者にみられた重篤な有害事象（1199.247 試験，投与 52 週間）－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib	
System organ class/ Preferred term	N	%	N	%
Number of patients	56	100.0	52	100.0
Number of patients with at least one serious adverse event	27	48.2	19	36.5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders(呼吸器、胸郭および縦隔障害)	21	37.5	12	23.1
Interstitial lung disease(間質性肺疾患)	18	32.1	6	11.5
Hypoxia(低酸素症)	0	0.0	2	3.8
Pneumothorax(気胸)	2	3.6	1	1.9
Respiratory failure(呼吸不全)	2	3.6	0	0.0
Infections and infestations(感染症および寄生虫症)	4	7.1	8	15.4
Influenza(インフルエンザ)	0	0.0	3	5.8
Bronchitis(気管支炎)	0	0.0	2	3.8
Pneumonia(肺炎)	2	3.6	2	3.8
Hepatobiliary disorders(肝胆道系障害)	0	0.0	4	7.7
Drug-induced liver injury(薬物性肝障害)	0	0.0	3	5.8

MedDRA version used for reporting: 22.0
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 3

DBL1 までの治験期間

日本人集団全体の DBL1 までの治験期間の重篤な有害事象の発現傾向は，投与 52 週間とおおむね一致していた［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 3］。投与 52 週間と同様に，DBL1 までの治験期間で最も発現割合が高かったのは，両群ともに器官別大分類で「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（ニンテダニブ群：30.8%［16/52 名］，プラセボ群 48.2%［27/56 名］）であった。DBL1 までの治験期間での medical concept 別の重篤な有害事象は 5.6.2.5 項に記載した。重篤な有害事象を発現した患者の詳細は，［CTD 2.7.6_付録 3］（日本人集団）及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.2.3，15.4.3］を参照のこと。

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

DBL2 までの治験期間全体

DBL2 までの治験期間全体での，重篤な有害事象の発現割合はニンテダニブ群で 55.8%［29/52 名］，プラセボ群で 64.3%［36/56 名］であった。最も発現割合が高かった器官別大分類は，両群ともに「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（ニンテダニブ群：32.7%［17/52 名］，プラセボ群 50.0%［28/56 名］，以下同順）であり，次いで「感染症および寄生虫症」（21.2%［11/52 名］，14.3%［8/56 名］）であった。ニンテダニブ群で発現割合が高かった基本語は，間質性肺疾患（19.2%［10/52 名］，44.6%［25/56 名］）及び肺炎（9.6%［5/52 名］，3.6%［2/56 名］）であった。重篤な有害事象として，薬物性肝障害が報告された患者数（ニンテダニブ群：3 名［5.8%］，プラセボ群：0 名）は，52 週時から変わらなかった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.3.4 項］を参照のこと。

5.6.2.5 Medical concept 別に集約した有害事象（日本人集団）

本項では，日本人集団全体での胃腸系及び代謝系，肝胆道系及び肝機能検査，心血管系，出血事象及び血液系並びに呼吸器系の safety topic について記載する。腎臓系，精神系及び皮膚の safety topic は［CTD 2.7.4_2.7.4.1.5～7 項，2.7.4.2.5～7 項］に記載した。

日本人集団全体の投与 52 週間で，発現割合が高かった有害事象を safety topic 別に集約して表 5.6.2.5: 1 に示した。

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

表 5.6.2.5: 1　いずれかの投与群で 5%を超える患者にみられた safety topic 別の有害事象（1199.247 試験，投与 52 週間）－TS（日本人集団全体）

	Safety topic	Patients with	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
			N	%	N	%
Number of patients			56	100.0	52	100.0
Gastrointestinal	*Diarrhoea* (PT)	Any AE	18	32.1	41	78.8
		SAE	0	0.0	0	0.0
	Nausea (PT)	Any AE	1	1.8	15	28.8
		SAE	0	0.0	0	0.0
	Vomiting (PT)	Any AE	0	0.0	8	15.4
		SAE	0	0.0	0	0.0
	Abdominal pain[1)]	Any AE	3	5.4	4	7.7
		SAE	0	0.0	0	0.0
Metabolic	*Decreased appetite* (PT)	Any AE	5	8.9	4	7.7
		SAE	0	0.0	0	0.0
	Weight decreased[1)]	Any AE	3	5.4	7	13.5
		SAE	0	0.0	0	0.0
Hepatobiliary and liver laboratory	*Hepatic disorders combined*[1)]	Any AE	3	5.4	31	59.6
		SAE	0	0.0	3	5.8
	Liver-related investigations, signs and symptoms[1), 2)]	Any AE	3	5.4	26	50.0
		SAE	0	0.0	0	0.0
	Hepatic failure[1), 3)]	Any AE	0	0.0	7	13.5
		SAE	0	0.0	3	5.8
Cardiovascular	*Hypertension*[1)]	Any AE	1	1.8	3	5.8
		SAE	0	0.0	0	0.0
Bleeding	*Bleeding*[1)]	Any AE	10	17.9	5	9.6
		SAE	2	3.6	0	0.0
Respiratory	*Upper and NOS respiratory tract infection*[1)]	Any AE	18	32.1	21	40.4
		SAE	0	0.0	1	1.9
	Lower respiratory tract infection[1)]	Any AE	12	21.4	11	21.2
		SAE	4	7.1	5	9.6
	Respiratory failure and ILD progression[1)]	Any AE	20	35.7	10	19.2
		SAE	20	35.7	9	17.3

MedDRA version used for reporting: 22.0

1）　Grouping of MedDRA PTs［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.7_Listing 3.1，Appendix 16.1.13.1_Listing 11.2.1.3.2］

2）　肝機能検査の safety topic で最も発現割合が高かった「hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）」の代わりに，肝胆道系の safety topic の重要なリスクである「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」（「hepatic disorder combined（肝障害併合）」のサブカテゴリー）を示した。「hepatic enzyme increased（肝酵素上昇）」のすべての有害事象（ニンテダニブ群：44.2%［23 名］，プラセボ群：5.4%［3 名］）は，「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」にも含まれた。

3）　「hepatic failure（肝不全）」のすべての有害事象及び重篤な有害事象は，「hepatic disorder combined（肝障害併合）」にも含まれた。基本語の薬物性肝障害を含む。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 11～12，Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.1.1.1～2

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

5.6.2.5.1 胃腸系及び代謝系の safety topic（日本人集団）

投与 52 週間

日本人集団全体で，よくみられた胃腸系の safety topic である「diarrhoea（下痢）」（ニンテダニブ群：78.8%［41/52 名］，プラセボ群：32.1%［18/56 名］，以下同順），「nausea（悪心）」（28.8%［15/52 名］，1.8%［1/56 名］）及び「vomiting（嘔吐）」（15.4%［8/52 名］，0.0%）の発現割合は，ニンテダニブ群でプラセボ群より高く（表 5.6.2.5: 1），IPF での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。すべて非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。

Safety topic「gastrointestinal perforation（消化管穿孔）」の非重篤な有害事象として，肛門膿瘍がニンテダニブ群 1 名に発現した。

ニンテダニブ群で safety topic「weight decreased（体重減少）」（13.5%，5.4%）の発現割合が高かったことは，体重変化の結果と一致していた。投与 52 週間のいずれかの時点で 10%超の体重減少を示した患者の割合は，ニンテダニブ群（21.2%）でプラセボ群（14.3%）より高かった（5.7.2 項）。

下痢の追加情報

日本人集団全体で，両群ともに，下痢の大半は CTCAE のグレード 1（下痢の追加情報が収集できた患者での割合，ニンテダニブ群：75.6%［31/41 名］，プラセボ群：94.4%［17/18 名］，以下同様同順）又はグレード 2（19.5%［8/41 名］，5.6%［1/18 名］）であり，多くの患者（78.0%［32/41 名］，100.0%［18/18 名］）は治験薬の永続的な減量又は投与中止に至らなかった。ニンテダニブ群では，下痢の追加情報が収集できた患者の 61.0%（25/41 名）が回復し，下痢の大半（92.7%［38/41 名］）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_ra01019625_Table 15.3.1.1.3.1.1: 1］。ニンテダニブ群で下痢が報告された患者の約半数（20/41 名）で，下痢の初発までの期間が投与開始後 1 カ月以内であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.3.1.1: 2］。

投与 52 週間の胃腸系及び代謝系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.1.1 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

日本人集団全体の DBL1 までの治験期間の胃腸系及び代謝系の safety topic 別有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 11～12］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。長期投与により，両群ともに safety topic の「diarrhoea（下痢）」（82.7%［43/52 名］，35.7%［20/56 名］）及び「decreased appetite（食欲減退）」（9.6%［5/52 名］，10.7%［6/56 名］）の発現割合（表 5.6.2.3.1: 1）は，投与 52 週間に比べてわずかに高かった。投与 52 週間以降で，「nausea（悪心）」，「vomiting（嘔吐）」，「abdominal pain（腹痛）」，「decreased weight（体重減少）」及び「gastrointestinal perforation（消化管穿孔）」の新たな報告はなかった。

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

DBL1 までの治験期間の胃腸系及び代謝系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.2.1 項］参照のこと。

5.6.2.5.2 肝胆道系及び肝機能検査の safety topic（日本人集団）

投与 52 週間

日本人集団全体の投与 52 週間で，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合は，ニンテダニブ群（59.6%［31/52 名］）でプラセボ群（5.4%［3/56 名］）より高く，重篤な有害事象の発現割合もニンテダニブ群（5.8%［3/52 名］）でプラセボ群（0.0%）より高かった。この群間差は肝機能異常，AST 増加，ALT 増加の基本語を含む「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」の群間差に主に起因していた（表 5.6.2.5: 1）。Safety topic「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」の有害事象は，すべて非重篤であった。ニンテダニブ群の 1 名に非重篤な血中ビリルビン増加が報告された［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 11～12］。5.7.2 項に記載のとおり，肝酵素上昇がみられた患者の大半が，基準値上限の 3 倍以上から 5 倍未満の ALT 及び／又は AST 上昇であった。

Safety topic「hepatic failure（肝不全）」は，ニンテダニブ群のみで発現した（13.5%［7/52 名］）。Safety topic「hepatic failure（肝不全）」の重篤な有害事象は，薬物性肝障害（ニンテダニブ群 3/52 名［5.8%］）であり［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 12］，これら事象も，「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合の群間差の要因となった（表 5.6.2.5: 1）。重篤な薬物性肝障害は，治験薬の投与中止（2 名）又は減量（1 名）後に回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Listing 15.4.2.1.1.1: 2］。

投与 52 週間の肝胆道系及び肝機能検査の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.1.2 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

日本人集団全体での DBL1 までの治験期間の肝胆道系及び肝機能検査の safety topic 別有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 11～12］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。投与 52 週間以降で，新たな safety topic「hepatic disorder combined（肝障害併合）」の重篤な有害事象が，各群 1 名（ニンテダニブ群：肝細胞癌，プラセボ群：肝硬変）に発現した［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 12］。

DBL1 までの治験期間の肝胆道系及び肝機能検査の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.2.2 項］参照のこと。

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

5.6.2.5.3 心血管系の safety topic 及び独立判定委員会で判定された非致死性の主要心血管イベント（MACE）（日本人集団）

投与 52 週間

最も発現割合が高かった心血管系の safety topic は，ニンテダニブの既知の副作用である「hypertension（高血圧）」（ニンテダニブ群：5.8%［3/52 名］，プラセボ群：1.8%［1/56 名］，以下同順）であった（表 5.6.2.5: 1）。バイタルサインとしての血圧の評価は，5.7.2 項参照のこと。

ニンテダニブ群の 2/52 名（3.8%）に「MACE（主要心血管イベント）」の有害事象が報告され，基本語ではいずれも血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。Safety topic の「venous thromboembolism（静脈血栓塞栓症）」（1.9%［1/52 名］，1.8%［1/56 名］），「stroke ischaemic or haemorrhagic（虚血性又は出血性脳卒中）」（0.0%，1.8%［1/56 名］），「cardiac failure（心不全）」（0.0%，3.6%［2/56 名］）の発現割合は，いずれも低く，両群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 11］。心血管系の safety topic の重篤な有害事象の発現割合は低く，両群で同程度であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 12］。

独立判定委員会で判定された非致死性の主要心血管イベント（MACE）

日本人集団全体で，独立判定委員会で MACE と判定されたものはなかった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.4.2.1: 1］。

投与 52 週間の心血管系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.1.3 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

日本人集団全体での DBL1 までの治験期間の心血管系の safety topic 別有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 11～12］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。長期投与により，心血管系の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は，投与 52 週間に比べてわずかに高かったが，両群で同程度であった。「MACE（主要心血管イベント）」の有害事象は，ニンテダニブ群 3/52 名（5.8%），プラセボ群 2/56 名（3.6%）に報告された［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 11］。

DBL1 までの治験期間の心血管系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.2.3 項］参照のこと。

5.6.2.5.4 出血事象及び血液系の safety topic（日本人集団）

投与 52 週間

Safety topic「bleeding（出血）」の発現割合はニンテダニブ群（9.6%［5/52 名］）でプラセボ群（17.9%［10/56 名］）より低く，ほとんどが非重篤であった（表 5.6.2.5: 1）。発現割合が高かった主な出血事象は，「skin bleeding（皮膚出血）」（ニンテダニブ群：3.8%［2/52 名］，プラセボ群：5.4%［3/56 名］，以下同順）及び「respiratory bleeding（呼吸器出血）」（1.9%［1/52 名］，

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

7.1%［4/56 名］）であり，基本語では鼻出血（1.9%［1/52 名］，5.4%［3/56 名］）であった。Safety topic「bleeding（出血）」の重篤な有害事象を発現した患者はプラセボ群 2/56 名（3.6%）であり，ニンテダニブ群では発現しなかった。Safety topic「CNS bleeding（中枢神経系出血）」はプラセボ群 1/56 名に発現し，ニンテダニブ群では発現しなかった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 11～12］。

投与 52 週間の出血事象及び血液系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.1.4 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

日本人集団全体での DBL1 までの治験期間の出血事象及び血液系の safety topic 別有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 11～12］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。投与 52 週間以降で，safety topic「bleeding（出血）」の重篤な有害事象がプラセボ群 1 名に新たに報告された［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 12］。

DBL1 までの治験期間の出血事象及び血液系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.2.4 項］参照のこと。

5.6.2.5.5 呼吸器系の safety topic（日本人集団）

投与 52 週間

Safety topic「upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」の発現割合は，ニンテダニブ群で 40.4%［21/52 名］，プラセボ群で 32.1%［18/56 名］であり（表 5.6.2.5: 1），最も発現割合が高かった基本語は，上咽頭炎（ニンテダニブ群：36.5%［19/52 名］，プラセボ群：28.6%［16/56 名］，以下同順）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 11］。ニンテダニブ群の 1 名にウイルス性上気道感染が重篤な有害事象として報告された［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 12］。Safety topic「lower respiratory tract infection（下気道感染）」の発現割合は両群で同程度であった（21.2%［11/52 名］，21.4%［12/56 名］）。発現割合が高かった主な基本語は，気管支炎（13.5%［7/52 名］，7.1%［4/56 名］）及び肺炎（7.7%［4/52 名］，7.1%［4/56 名］）であった。重篤な「lower respiratory tract infection（下気道感染）」の有害事象で最も発現割合が高かったのは肺炎であったが，発現割合は両群で同程度であった（3.8%［2/52 名］，3.6%［2/56 名］）。

Safety topic「respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」の発現割合は，ニンテダニブ群で 19.2%（10/52/名），プラセボ群で 35.7%（20/56 名）であった。最も発現割合が高かった基本語は，間質性肺疾患（13.5%［7/52/名］，32.1%［18/56 名］）であった。Safety topic「respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」から ILD の進行に関連する基本語を除いた safety topic「respiratory failure（呼吸不全）」の発現割合は両群で同程度であった（3.8%［2/52 名］，3.6%［2/56 名］）。ニンテダニブ群の 2 名に低酸素症，プラセボ群の 2 名に

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

呼吸不全が報告され，すべて重篤であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Appendix 16.1.13.1_Table 11.2.1.1.1.1～2］。

投与 52 週間の呼吸器系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.1.8 項］参照のこと。

DBL1 までの治験期間

日本人集団全体での DBL1 までの治験期間の呼吸器系の safety topic の有害事象及び重篤な有害事象の発現傾向［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.2.2.1: 11～12］は，投与 52 週間とおおむね一致していた。長期投与により，「respiratory failure（呼吸不全）」を除く呼吸器系の safety topic の発現割合は，両群ともに投与 52 週間に比べてわずかに高かった（「upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」：ニンテダニブ群 44.2%［23/52 名］，プラセボ群 41.1%［23/56 名］，以下同順，「lower respiratory tract infection（下気道感染）」：26.9%［14/52 名］，33.9%［19/56 名］，「respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」：25.0%［13/52 名］，48.2%［27/56 名］）。気道感染関連の safety topic の重篤な有害事象の発現割合は，両群で同程度であった（「upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」：1.9%［1/52 名］，0.0%，「lower respiratory tract infection（下気道感染）」：13.5%［7/52 名］，12.5%［7/56 名］）。Safety topic「respiratory failure（呼吸不全）」の重篤な有害事象の新たな報告はなかった。

DBL1 までの治験期間の呼吸器系の safety topic の有害事象の詳細は［CTD 2.7.4_2.7.4.2.8 項］参照のこと。

5.6.2.5.6 Medical concept に基づき集約した有害事象（日本人集団，DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体に報告された有害事象の medical concept に基づく要約を，胃腸系及び代謝系，肝胆道系及び肝機能検査，心血管系，出血事象及び血液系，並びに呼吸器系の safety topic で記載する。腎臓系，精神系又は皮膚に関連する safety topic の要約は，［CTD 2.7.4_2.7.4.3.5～7 項］を参照のこと。

胃腸系の safety topic では，投与 52 週間と同様，DBL2 までの治験期間全体で，「diarrhoea（下痢）」（ニンテダニブ群：84.6%［44/52 名］，プラセボ群：35.7%［20/56 名］，以下同順），「nausea（悪心）」（28.8%［15/52 名］，1.8%［1/56 名］），及び「vomiting（嘔吐）」（15.4%［8/52 名］，0.0%）の発現割合がニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。これらの有害事象はすべて非重篤であり，重症度は軽度又は中等度であった。ニンテダニブ群で下痢の有害事象が報告された患者の 90%超で下痢の発現にもかかわらず投与の継続が可能であった。代謝系の safety topic では，「decreased weight（体重減少）」（13.5%［7/52 名］，5.4%［3/56 名］）の発現割合がニンテダニブ群でプラセボ群より高かった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.4.3.1 項］を参照のこと。

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

Safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の有害事象の発現割合は，投与 52 週間と同様，DBL2 までの治験期間全体で，ニンテダニブ群でプラセボ群より高かった（ニンテダニブ群：65.4%［34/52 名］，プラセボ群：7.1%［4/56 名］，以下同順）。群間の発現割合の違いは主に基本語での肝機能異常（25.0%［13/52 名］，3.6%［2/56 名］），AST 増加（17.3%［9/52 名］，1.8%［1/56 名］），及び ALT 増加（15.4%［8/52 名］，1.8%［1/56 名］）を含む肝酵素上昇に関連する有害事象に起因していた。肝機能検査の有害事象はすべて非重篤であった。Safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の重篤な有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群で 7.7%（4/52 名，［薬物性肝障害 3 名，肝細胞癌 1 名］），プラセボ群で 1.8%（1/56 名［肝硬変］）であった。投与 52 週間と同様に，いずれの投与群でも臨床上の肝不全（非代償性）が報告された患者はいなかった。ニンテダニブ群で肝臓系の重篤な有害事象で死亡した患者はいなかった。プラセボ群では 1 名（肝硬変）が死亡した。ニンテダニブ群で肝胆道系又は肝機能検査の重篤な有害事象が報告された患者は，1 名（肝細胞癌）を除き転帰は回復であり，すべて治験薬の投与中止又は減量後に回復した。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.4.3.2 項］を参照のこと。

心血管系の safety topic で発現割合が高かったのは，「hypertension（高血圧）」（ニンテダニブ群：5.8%［3/52 名］，プラセボ群：1.8%［1/56 名］，以下同順）及び「MACE（主要心血管イベント）」（7.7%［4/52 名］，1.8%［1/56 名］）であった。「MACE（主要心血管イベント）」のうち，死亡に至った有害事象を発現したのはニンテダニブ群で 0 名，プラセボ群で 1 名であり，心臓系による死因と判定された（脳出血）。中央判定で非致死性の MACE と判定されたのはニンテダニブ群で 2 名（3.8%，小脳梗塞及び脳梗塞），プラセボ群で 0 名であった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.4.3.3 項］を参照のこと。

Safety topic「bleeding（出血）」の有害事象の発現割合は，投与 52 週間と同様，ニンテダニブ群（19.2%［10/52 名］）とプラセボ群（21.4%［12/56 名］）で同程度であり，大半は非重篤であった。最も発現割合が高かった safety topic「bleeding（出血）」のサブカテゴリーは「skin bleeding（皮膚出血）」であった（ニンテダニブ群：7.7%［4/52 名］，プラセボ群：8.9%［5/56 名］）。中枢神経系（CNS）出血がプラセボ群の 2 名（3.6%）で報告された。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.4.3.4 項］を参照のこと。

Safety topic「upper and NOS respiratory tract infection（上気道及びその他の気道感染）」の発現割合は両群で同程度であった（ニンテダニブ群：44.2%［23/52 名］，プラセボ群：41.1%［23/56 名］，以下同順）。発現割合が高かった基本語は上咽頭炎（40.4%［21/52 名］，37.5%［21/56 名］）であったが，重篤な有害事象として報告された患者はわずかであった（ニンテダニブ群で 1.9%［1/52 名］）。Safety topic「lower respiratory tract infection（下気道感染）」の発現割合は，ニンテダニブ群で 26.9%（14/52 名），プラセボ群で 35.7%（20/56 名）であり，発現割合が高かった主な基本語は，気管支炎（15.4%［8/52 名］，12.5%［7/56 名］）及び肺炎（15.4%［8/52 名］，10.7%［6/56

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

名］）であった。投与 52 週間と同様 DBL2 までの治験期間全体で，Safety topic「lower respiratory tract infection（下気道感染）」に分類され，重篤な有害事象として最も発現割合が高かったのは，基本語で肺炎（9.6%［5/52 名］，3.6%［2/56 名］）であった。

Safety topic「respiratory failure and ILD progression（呼吸不全及び ILD の進行）」の有害事象は，ニンテダニブ群の 28.8%（15/52 名），プラセボ群の 50.0%（28/56 名）の患者で報告された。両群で最も発現割合が高かった基本語は間質性肺疾患（ニンテダニブ群：23.1%［12/52 名］，プラセボ群：46.4%［26/56 名］，以下同順）であり，重篤な有害事象としての発現割合（19.2%［10/52 名］，44.6%［25/56 名］）も最も高かった。投与 52 週間と同様 DBL2 までの治験期間全体で，safety topic「respiratory failure（呼吸不全）」の有害事象の発現割合はニンテダニブ群（3.8%［2/52 名］）とプラセボ群（3.6%［2/56 名］）で同程度であった。詳細は，［CTD 2.7.4_2.7.4.3.8 項］を参照のこと。

5.6.2.6 日本人集団の有害事象プロファイルの要約

日本人集団の全体的な有害事象プロファイルは，全体集団とおおむね同様であった。ニンテダニブ群では，投与 52 週間で永続的な減量に至った有害事象の発現割合が，日本人集団全体（44.2%［23/52 名］，0.0%）で全体集団（ニンテダニブ群：33.1%，プラセボ群：4.2%，以下同順）よりわずかに高かった。これに対して，ニンテダニブ群の投与 52 週間で，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は日本人集団（21.2%［11/52 名］，17.9%［10/56 名］）と全体集団（19.6%，10.3%）で同程度であり，重篤な有害事象の発現割合も日本人集団（36.5%［19/52 名］，48.2%［27/56 名］）と全体集団（32.2%，33.2%）で同程度であった。

日本人集団全体の投与 52 週間で比較的よくみられ，ニンテダニブ群でプラセボ群より発現割合が高かった有害事象は，全体集団と同様であった。ただし，ニンテダニブ群では，日本人集団全体の肝機能異常（25.0%［13/52 名］，3.6%［2/56 名］）の発現割合が全体集団（5.7%，0.9%）より高く，また，食欲減退（7.7%［4/52 名］，8.9%［7/56 名］）の発現割合は全体集団（14.5%，5.1%）より低かった。

Medical concept 別に集約した有害事象では，ニンテダニブ群の投与 52 週間で，肝胆道系及び肝機能検査の safety topic の発現割合が全体集団より日本人集団全体で高い傾向がみられた。特に，ニンテダニブ群では，safety topic「hepatic disorders combined（肝障害併合）」の発現割合が日本人集団全体（59.6%［31/52 名］，5.4%［3/56 名］）で全体集団（27.4%，7.6%）より高く，また，safety topic「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」の発現割合も日本人集団全体（50.0%［26/52 名］，5.4%［3/56 名］）で全体集団（24.1%，6.3%）より高かった。これは主に，日本人集団全体のニンテダニブ群で，基本語の肝機能異常の発現割合（25.0%［13/52 名］，3.6%［2/56 名］）が高かったことに起因する。以上の結果は，部分集団別の検討でのアジア人及び体重が 65 kg 以下の患者でニンテダニブ投与により肝酵素上昇のリスクが高くなることと整合している。ただし，日本人集団全体では，「hepatic disorders combined（肝障害併合）」及び「liver-related investigations, sign and symptoms（肝臓関連臨床検査，徴候および症状）」の重篤な有害事象の発現割合が全体集団より高くなることはなく（表 5.5: 1, 表 5.6.2.5: 1），

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

これらの有害事象を発現した患者の大半は，治験薬の投与中断又は投与量の減量後にニンテダニブの投与継続が可能であった。日本人集団全体のニンテダニブ群で肝胆道系の有害事象により投与中止に至った患者 5/52 名（9.6%）の転帰はすべて回復であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.1.1.2.1: 6～7，CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Listing 15.4.2.1.1.1: 4］。その他の safety topic の発現割合は。全体集団と日本人集団全体で同様であった。

全体として，1199.247 試験の日本人集団でみられた有害事象プロファイルは，全体集団とおおむね同様であり，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。

投与 52 週間の有害事象プロファイルに基づく上記の結論は，DBL2 までの治験期間全体でも変わらなかった。

5.7 臨床検査及びバイタルサイン

1199.247 試験で認められた臨床検査値の変化は，発現した有害事象及びニンテダニブの既知の安全性プロファイルと整合していた。臨床検査の検討は中央検査データに基づき，院内検査データは個別症例の詳細で使用した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 15.4.3］。

5.7.1 臨床検査及びバイタルサイン

5.7.1.1 臨床検査及びバイタルサイン（投与 52 週間及び DBL1 までの治験期間）

ニンテダニブの投与は肝酵素上昇に関連性があることが知られている。全体集団では，投与 52 週間でニンテダニブ群 43 名（13.0%），プラセボ群 6 名（1.8%）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（中央検査データに基づく）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.4.1.1: 1］。ニンテダニブ群で基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇を示した患者で，最初にこの肝酵素上昇がみられた時期は，過半数（25/43 名）の患者では治験薬投与開始後 30 日以内，75%超（33/43 名）の患者では 90 日以内であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 11.3.1.1.1］。ALT 及び／又は AST 上昇が基準値上限の 5 倍以上の患者はニンテダニブ群で 10 名（3.0%），プラセボ群で 1 名（0.3%），基準値上限の 8 倍以上の患者はニンテダニブ群で 2 名（0.6%），プラセボ群で 1 名（0.3%）であり，少数であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.2.1.2.1.1: 2］。両群ともに，大半の肝酵素上昇は，治験薬の投与中断，投与量の減量，投与中止又は処置なく投与継続中に基準値範囲内に回復した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.4.1.1.1.1: 1，Appendix 16.1.13.1_Figure 11.3.1.1.3］。各群 1 名に，Hy's law に合致するビリルビン値上昇を伴う肝酵素上昇がみられた。ニンテダニブ群の 1 名は院内検査データに基づくためデータベースには含まれないが，個別症例の詳細で示した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 15.4.3］。プラセボ群の 1 名は中央検査データに基づく［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.4.1.1: 1］。いずれの患者も臨床的な肝不全はみられず，それぞれ治験薬の投与中止及び投与中断により肝酵素及びビリルビン値は基準値範囲内に回復した。

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

ニンテダニブ群の 12 名で，同一の血液検体で基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇及び 5%を超える好酸球／白血球比の増加がみられた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_ Table 12.4.1.1: 1］。この事象の組み合わせは，肝障害の可能性のスクリーニング基準として用いた。肝酵素上昇及び好酸球／白血球比の増加はすべて可逆性であり，治験薬の投与中断，投与量の減量，投与中止又は処置なく投与継続中に回復した。12 名中 10 名は，原疾患（全身性硬化症に伴う ILD，関節リウマチ関連 ILD，シェーングレン症候群，過敏性肺臓炎）又は好酸球が増加する可能性のあるアレルギー疾患を有しており，スクリーニング時に好酸球／白血球比が 5%超であった患者もいた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_ Table 12.4.1.1: 2］。ニンテダニブ群では，10%を超える好酸球／白血球比の増加が 16 名（4.9%）にみられたが，プラセボ群では 6 名（1.9%）であった。ただし，ニンテダニブ群で，同時に 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇がみられたのは 16 名中 3 名であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_ Table 12.4.1.2: 1～2］。

凝固検査，心臓マーカー（B 型ナトリウム利尿ペプチド），電解質及び尿検査では，両群ともに，臨床的に重要な変化はみられなかった。詳細は，［CTD 2.7.4_3 項］に記載した。

投与 52 週間に収縮期血圧及び拡張期血圧の「顕著な上昇」を示した患者の割合は，ニンテダニブ群でそれぞれ 12.3%及び 21.4%であり，いずれもプラセボ群の 7.9%及び 13.6%に比べて高かった。ニンテダニブ群ではプラセボ群より体重減少が大きく，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−5.34（4.72）%，プラセボ群で−3.39（4.37）%であった。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（15.4%）でプラセボ群（8.5%）より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.3.1.1.1: 4～5］。有害事象として報告された体重減少は 5.5.1 項を参照のこと。バイタルサイン及び体重の詳細は［CTD 2.7.4_4 項］に記載した。

DBL1 までの治験期間における臨床検査，バイタルサイン及び体重の結果は，投与 52 週間の結果とおおむね同様であった。

5.7.1.2 臨床検査及びバイタルサイン（DBL2 までの治験期間全体）

DBL2 までの治験期間全体で，全体集団で認められた臨床検査値の変化は，発現した有害事象及び既知のニンテダニブの安全性プロファイルを反映するものであった。投与 52 週間と同様に，肝酵素上昇が，ニンテダニブ群でプラセボ群より高頻度に報告された。ALT 及び／又は AST の基準値上限 3 倍以上への上昇は，ニンテダニブ群の 14.2%，プラセボ群の 1.8%の患者で認められた。ニンテダニブ群でトランスアミナーゼ上昇を示した患者の半数以上（25/47 名）は，治験薬投与開始後 30 日以内に臨床的に重要と考えられる肝酵素上昇の最初の発現が認められた。両群ともに，肝酵素上昇がみられた患者の大半（ニンテダニブ群 43/47 名，プラセボ群 6/6 名）は，治験期間のいずれかの時点で，治験薬の投与中断，投与量の減量，投与中止後，又は処置なく投与継続中に基準値範囲内に回復した。投与 52 週間と同様 DBL2 までの治験期間全体で，ニンテダニブ群の 12 名（3.6%）に，同一の血液検体で基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇及び 5%を超える好酸球／白血球比の増加がみられた。これらの異常はすべての患者で可逆性であった。

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

10%を超える好酸球／白血球比の増加が報告された患者は，投与 52 週間のデータよりわずかに増えて，合計で（プラセボ群の 2.2%に対し）ニンテダニブ群の 5.2%の患者で報告された。しかし，同時に基準値上限の 3 倍以上のトランスアミナーゼ上昇が認められたのは，ニンテダニブ群の該当患者の約 6 分の 1（3/17 名）であった。52 週までに，ニンテダニブ群の 1 名（院内検査データに基づくためデータベースには含まれていない）及びプラセボ群の 1 名（中央検査データに基づく）で，Hy's law 基準を満たすビリルビン値上昇を伴う肝酵素上昇が認められた。これらの肝酵素及びビリルビン濃度は，正常範囲内に完全に回復した。その他に，52 週から DBL2 までに Hy's law 基準を満たす可能性のある患者は特定されなかった。DBL2 までの治験期間全体で，凝固検査，心臓マーカー（B 型ナトリウム利尿ペプチド），電解質及び尿検査では，両群ともに，臨床的に重要な変化はみられなかった。詳細は，［CTD 2.7.4_3.5.2 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.4.3］を参照のこと。

全体集団において，収縮期血圧及び拡張期血圧の「顕著な上昇」がみられた患者の割合は，投与 52 週間と同様，DBL2 までの治験期間全体で，ニンテダニブ群（それぞれ 14.5%及び 25.0%）でプラセボ群（それぞれ 9.7%及び 15.7%）より高かった。投与 52 週間と同様，ニンテダニブ群ではプラセボ群より平均値での体重減少が大きかった。いずれかの時点で 10%を超える体重減少がみられた患者の割合は，投与 52 週間（ニンテダニブ群：15.4%，プラセボ群：8.5%，以下同順）より，DBL2 までの治験期間全体（ニンテダニブ群：28.9%，プラセボ群：12.7%）で両群とも高かった。詳細は，［CTD 2.7.4_4.3.2～3 項］及び［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.5.4，12.5.2］を参照のこと。

5.7.2 日本人集団の臨床検査及びバイタルサイン

5.7.2.1 日本人集団の臨床検査及びバイタルサイン（投与 52 週間）

投与 52 週間に，日本人集団全体の中央検査データで ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上と報告された患者は，ニンテダニブ群で 11/52 名（21.2%）であり，プラセボ群ではいなかった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.2.1.2.1.1: 1］。ニンテダニブ群で基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇を示した患者で，最初にこの肝酵素上昇がみられた時期は，過半数（6/11 名）の患者で治験薬投与開始後 30 日以内，70%超（8/11 名）の患者では 90 日以内であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Appendix 16.1.13.1_Table 11.3.1.1.1］。ニンテダニブ群では，ALT 及び／又は AST 上昇が基準値上限の 5 倍以上の患者は 2/52 名（3.8%），基準値上限の 8 倍以上の患者はいなかった。Hy's law に合致するビリルビン値上昇を伴う肝酵素上昇を示した患者はいなかった。ニンテダニブ群の 2/52 名（3.8%）で，肝障害の可能性のスクリーニング基準として用いた同一の血液検体での基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇及び 5%を超える好酸球／白血球比の増加がみられた［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.2.1.2.1.1: 1］。いずれの患者も治験薬の投与中断及び投与量の減量，又は投与中止より基準値範囲内に回復した。ベースライン時に，1 名は SSc-ILD を有しており，他の 1 名は好酸球が増加する可能性のあるアレルギー性疾患を有していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 12.4.1.1: 2］。

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

凝固検査，心臓マーカー（B 型ナトリウム利尿ペプチド），電解質及び尿検査では，日本人集団全体の両群ともに，特記すべき変化はみられなかった。詳細は［CTD 2.7.4_3.6 項］に記載した。

日本人集団全体で，投与 52 週間に収縮期血圧及び拡張期血圧の「顕著な上昇」を示した患者の割合は，ニンテダニブ群でそれぞれ 17.3%（9/52 名）及び 30.8%（16/52 名）であり，いずれもプラセボ群の 7.1%（4/56 名）及び 8.9%（5/56 名）より高かった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_ Table 15.3.3.1.1.1: 6］。ニンテダニブ群ではプラセボ群より体重減少が大きく，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−5.86（5.39）%，プラセボ群では−4.47（5.28）%であった。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（21.2%[11/52 名]）でプラセボ群（14.3%[8/56 名]）より高かった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.3.3.1.1.1: 5］。有害事象として報告された体重減少は 5.6.2.5.1 項を参照のこと。バイタルサイン及び体重の詳細は［CTD 2.7.4_.4.4 項］に記載した。

日本人集団全体での臨床検査及びバイタルサインの結果は，おおむね全体集団と同様であった。ニンテダニブ群では，基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇を示した患者の割合は，日本人集団全体（21.2%［11/52 名］）で全体集団（13.0%）より高かったが，プラセボ群では同程度であり（日本人集団全体：0.0%，全体集団：1.8%），この傾向は有害事象の発現プロファイルと一致していた。大半の肝酵素上昇は，治験薬の投与中断，投与量の減量，投与中止又は処置なく投与継続中に基準値範囲内に回復した［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.4.1.1.1.1: 1, Appendix 16.1.13.1_Figure 11.3.1.1.3］。

5.7.2.2 日本人集団の臨床検査及びバイタルサイン（DBL2 までの治験期間全体）

投与 52 週間と同様，DBL2 までの治験期間全体で，肝酵素上昇が，ニンテダニブ群でプラセボ群より高頻度に報告された。ALT 及び／又は AST の基準値上限 3 倍以上への上昇が報告された患者の割合は，ニンテダニブ群で 21.2%（11/52 名）であり，プラセボ群ではいなかった。ニンテダニブ群でトランスアミナーゼ上昇を示した患者の半数以上（6/11 名）は，治験薬投与開始後 30 日以内に臨床的に意義のある肝酵素上昇の最初の発現が認められた。肝酵素上昇がみられた患者の大半は，治験期間のいずれかの時点で，投与中断，投与量の減量，投与中止後，又は処置なく投与継続中に基準値範囲内に回復した。投与 52 週間と同様，DBL2 までの治験期間全体で，ニンテダニブ群の 2 名（3.8%）に，同一の血液検体で基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇及び 5%を超える好酸球／白血球比の増加がみられた。これらの変化はいずれも可逆性であった。日本人集団では，Hy’s law 基準を満たすビリルビン値上昇を伴う肝酵素上昇はみられなかった。凝固検査，心臓マーカー（B 型ナトリウム利尿ペプチド），電解質及び尿検査では，両群ともに，DBL2 までの治験期間全体で臨床的に重要な変化はみられなかった。詳細は，［CTD 2.7.4_3.6.5 項］を参照のこと。

日本人集団において，収縮期血圧及び拡張期血圧の「顕著な上昇」がみられた患者の割合は，投与 52 週間と同様，DBL2 までの治験期間全体で，ニンテダニブ群（それぞれ 21.2%［11/52 名］，

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

36.5%［19/52 名］）でプラセボ群（それぞれ 12.5%［7/56 名］，16.1%［9/56 名］）より高かった。投与 52 週間と同様，ニンテダニブ群ではプラセボ群より平均値での体重減少が大きかった。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，投与 52 週間（ニンテダニブ群：21.2%［11/52 名］，プラセボ群：14.3%［8/56 名］，以下同順）より，DBL2 までの治験期間全体（32.7%［17/52 名］，17.9%［10/56 名］）で両群とも高かった。詳細は，［CTD 2.7.4_4.4.3～4 項］を参照のこと。

5.8 添付文書（案）を裏付ける安全性情報

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既に記載されている副作用は，進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-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。PF-ILD の患者集団にニンテダニブを投与した場合に新たに発現する可能性のある副作用を特定するために，1199.247 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。医学的に評価した結果，PF-ILD の治療にニンテダニブを使用する場合の新たな副作用の疑いがあるものとして，頭痛（表 5.2.1: 1）及び脱毛症（1199.247 試験での発現割合はニンテダニブ群で 2.1%，プラセボ群は 0.0%）が特定された。詳細は［CTD 2.7.4_2.6 項］に記載した。

5.9 過量投与，薬物乱用及び依存，離脱

1199.247 試験で過量投与の報告はなかった。ニンテダニブの臨床開発プログラムにおいて，第 I 相試験で検討されたニンテダニブの最高投与量は 450 mg 1 日 1 回であった。また，癌患者の数名に，最長 8 日間にわたりニンテダニブ 600 mg 1 日 2 回が投与されたが，観察された有害事象は主に肝酵素上昇及び胃腸症状であり，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。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。

1199.247 試験でニンテダニブの薬物乱用の報告はなく，また，離脱又は反跳作用の報告もなかった。ニンテダニブは，既知の安全性プロファイル及び作用機序から，目的とする適応症で乱用の可能性があるとは考えられず，また，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，1199.247 試験の結果はこの見解と一致していた。

5.10 市販後の使用経験

IPF を適応症とした市販後におけるオフェブ®カプセルの累積投与患者数は，20[redacted] 年 [redacted] 月時点で [redacted] [redacted]超と推定される。2019 年 10 月時点の市販後データに基づく最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）［CTD 5.3.6-04］で発現割合が高かった有害事象は「胃腸障害」であり，基本語で下痢，悪心及び嘔吐であった。これらの事象の大半は，軽度又は中等度で非重篤であり，対症療法及び／又はニンテダニブの投与中断又は投与量の減量により管理可能であった。オフェブ®カプセル投与に関連して発現す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

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

値上昇, 出血並びに心筋梗塞であった。本申請時において, オフェブ®カプセルが IPF 以外の PF-ILD の適応症で承認されている国はない。80 名の ILD／肺線維症患者でオフェブ®カプセルの適応外使用が報告されている。詳細については［CTD 2.7.4_6 項］を参照のこと。

日本での市販後の使用経験で，IPF を効能・効果とする承認後から 2019 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が 86 件と最も多く，次いで, 肝機能異常 61 件, 食欲減退 60 件, 下痢 50 件, 肝障害 39 件の順であった［CTD 2.7.4_表 6.1］。

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

6. ベネフィットとリスクに関する結論

有効性

1199.247 試験の DBL1 に基づく主要な解析から，IPF 以外の PF-ILD 患者においても，ニンテダニブ投与で，肺機能の低下抑制効果が示され，ILD の疾患進行が抑制された。Time-to-event の解析により，IPF 患者と同様，FVC の年間減少率の抑制が，臨床的に意味があるアウトカムイベントの減少につながることが示された。これらの重要なベネフィットから，PF-ILD 患者の治療薬としてのニンテダニブの有効性の実質的なエビデンスが得られた（6.1～6.2 項）。1199.247 試験完了後，time-to-event 評価について，治験期間全体のデータに基づき再度解析した。DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time-to-event の評価結果は，主要な解析であった DBL1 までの治験期間（Part A+B）での解析と一致しており，ニンテダニブによる臨床的に意義がある治療ベネフィットの裏付けとなるエビデンスがもたらされた。

安全性

主要な評価であった投与 52 週間及び DBL1 時点での DBL1 までの治験期間（Part A+B）の PF-ILD 患者で観察されたニンテダニブの安全性プロファイルは，管理可能であるか，又は発現頻度が低いリスクで構成されていた（6.3 項）。高頻度に報告された有害事象は胃腸障害で，中でも下痢，悪心，及び嘔吐であった。多くみられた有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。また，ニンテダニブ投与は肝酵素上昇と関連していた。肝酵素上昇の大多数は，休薬，減量，投与中止後に，又は投与を継続しながら自然に正常値に戻った。

DBL1 までに収集されたデータと比較して，DBL2 で，新たな，あるいは予期しない安全性の懸念は特定されなかった。

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

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［CTD 5.4_05_P17-10582，CTD 5.4-06_P18-04729，CTD 5.4-08_P19-01738，CTD 5.4-23_R19-0854］。PF-ILD は，患者を衰弱させていく疾患であり，患者の生活の質（quality of life［QOL］）及び健康を脅かす。1199.247 試験は，病因としては多彩な PF-ILD 患者の情報を収集するために，初めて実施された大規模な，プラセボ対照臨床試験であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］。

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

6.1.2 現行の治療

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［CTD 5.4-25_R19-2487］。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，多発性筋炎／皮膚筋炎［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［CTD 5.4-43_P19-04412］。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。

したがって，PF-ILD 患者の治療に際し，安全で有効な治療薬は急を要する医療ニーズである［CTD 5.4-07_P18-12316］。

6.1.3 1199.247 試験の対象患者集団

1199.247 試験では，ILD の病態で共通でみられる，進行性の疾患特性（表現型）に基づき，参加の選択基準を設定した。以下に述べる 1199.247 試験の患者のベースライン特性及びプラセボ群での臨床経過から，IPF 以外の PF-ILD が IPF と類似した重篤で生命を脅かす疾患であることが支持される。

臨床診療で進行性の表現型を示すとされている線維化がみられる ILD の主要なカテゴリー（過敏性肺臓炎［HP］，自己免疫性 ILD，特発性非特異的間質性肺炎［iNSIP］，分類不能型特発性間質性肺炎［分類不能型 IIPs］，その他の ILD）すべてが，治験対象集団に含まれていた（それぞれ患者の 26.1%，25.6%，18.9%，17.2%，12.2%）。患者の半数（50.1%）で，臨床的に重要な進行性の基準と考えられる，スクリーニング前 24 カ月以内の%FVC で 10%以上の減少があった。ベースライン時の%FVC（68.99%）は中等度の肺機能障害であり（表 4.3.2: 1），IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）（2 試験併合でのベースライン時の%FVC，79.55%，以下同様に 2 試験併合でベースライン時の値を記載）より低かった［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。

プラセボ群での，52 週間の FVC の調整年間減少率は，全体集団で−187.78 mL/年，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団で−211.07 mL/年であり（表 4.4.1.1: 1），IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験で観察された減少率（−223.53 mL/年）と同程度であった［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。全体集団（プラセボ群）で，52 週時に%FVC の相対減少率が 10%超である患者の割合は 48.9%，5%超である患者の割合は 68.6%であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.3.1: 1 及び 15.2.2.2.4.1: 1］。52 週以内に進行した患者（%FVC のベースラインからの絶対減少量が 10%以上である患者）又は死亡した患者の割合は 37.5%であった（表 4.4.2.2: 1）。プラセボ群での本結果は，この患者集団の進行性であるという疾患が自然経過を示しており，IPF でみられる経過と類似している。

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

ILD 臨床診断グループ部分集団のベースライン時 FVC は，どの ILD 診断カテゴリーも全体集団と同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.2.1: 1，Appendix 16.1.13.1_Table 10.2.1.5.1.4］。また，ILD 臨床診断グループ部分集団での，プラセボ群の 52 週間の FVC の調整減少率は，全体集団での減少率と同様であった（HP：−177.54 mL/年，自己免疫性 ILD：:−178.47 mL/年，iNSIP：−192.97 mL/年，分類不能型 IIPs：−194.20 mL/年，その他の ILD：:−214.79 mL/年，全体集団：−187.78 mL/年）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.1.1: 1，Appendix 16.1.13.1_Table 10.3.5.1.1］。この類似性により，1199.247 試験の根底にある仮説，すなわち「PF-ILD 患者では，もとの病因は多彩であるが同様に線維化が進行し，自然経過は IPF に類似している」との仮説が支持される。

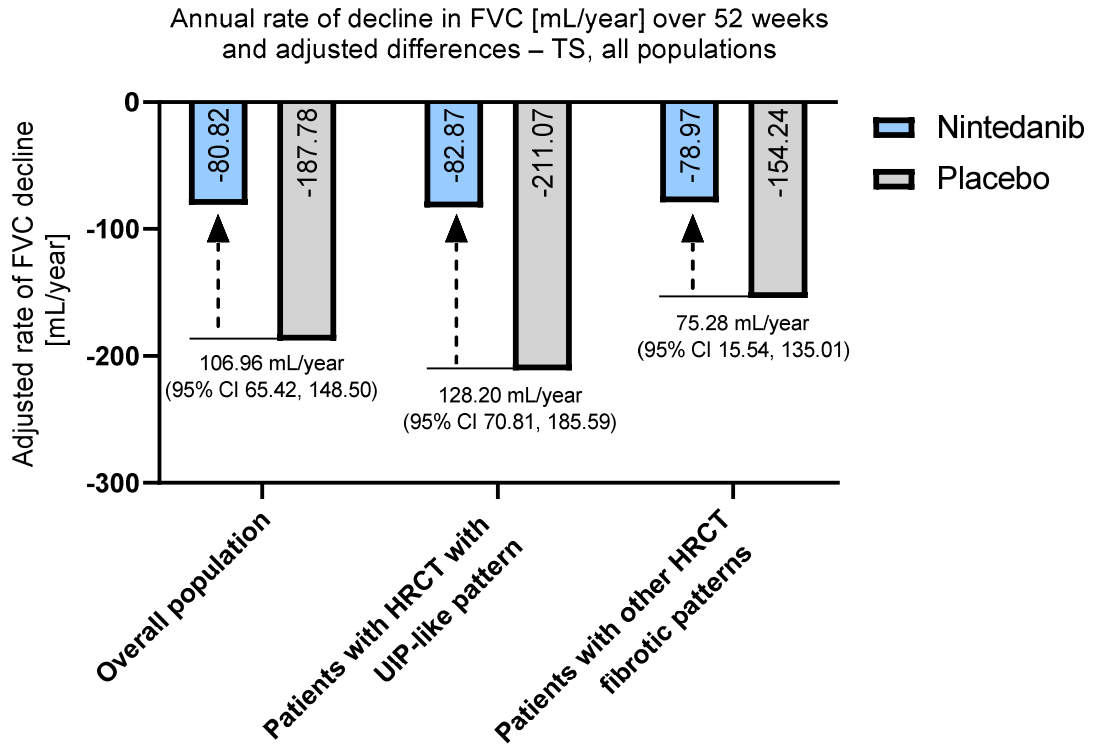
要約すると，治験対象集団は中等度の肺機能障害を呈すると想定され，全体として IPF に類似して進行性がみられ，一方で，異なる臨床診断の線維化を伴う ILD の主なカテゴリーを代表する集団である。

6.2 ベネフィット

重要なベネフィット：FVC の年間減少率の抑制

2 つの co-primary 評価集団で，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）。補完的集団の結果も一致した。ニンテダニブ投与の効果は HRCT での線維化パターンに無関係であった（交互作用の p 値は 0.2268）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.4.1: 1］。年間減少率の調整群間差を図 6.2: 1 に示した。FVC 年間減少率の相対的な低下抑制は全体集団で 57%，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団では 61%，HRCT で他の線維化パターンがみられる患者集団で 49%の低下抑制であった（表 4.4.1.1: 1）。FVC のベースラインからの変化量の経時推移（観測値）で，ニンテダニブによる効果は早期から認められ，持続することが示された。

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



引用元：表 4.4.1.1: 1

図 6.2: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）及び調整後の投与群間差－TS 全体集団

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），FVC の年間減少率の投与群間差の絶対値（プラセボとの調整後の差：106.96 mL/年及び 128.20 mL/年）は，過去に IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験（IPF 患者対象の 1199.32 試験及び 1199.34 試験，2 試験併合：109.94 mL/年）と同様であった。1199.247 試験の 3 つの評価集団で，投与群間の相対的な低下抑制も IPF と同様であった（co-primary 評価集団：57%及び 61%，補完的集団：49%，INPULSIS®試験：49%）［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］。以上より，IPF 患者のみならず，他の PF-ILD 患者においても，ニンテダニブ投与で，肺機能の低下が抑制され，ILD の疾患進行が抑制された。

事前に規定した感度分析で一貫した結果が得られ，2 つの co-primary 評価集団の主要評価項目の結果の頑健性が裏付けられた。部分集団解析で，プラセボと比較したニンテダニブの効果は人口統計学的特性，治験対象疾患の特性（ILD 臨床診断カテゴリーを含む）を問わず一貫していることが示された。追加の解析で，ILD の臨床診断カテゴリーのうち効果が大きくなる要因となるものはなかった。このことから，本治験の結果は ILD の臨床診断に関係なく，PF-ILD 患者に一般化できると考えられる（4.4.1.1 項）。

肺機能の副次評価項目及びその他の評価項目（%FVC 相対変化でのカテゴリカル解析，%FVC のベースラインからの絶対変化量など）により，主要評価項目の結果が裏付けられ，ニンテダニ

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

ブによる肺機能低下を遅らせる効果を補完する結果が得られた。FVC を指標としたレスポンダー（52 週時にベースラインからの%FVC が 10%又は 5%超えなかった患者）の割合は，プラセボよりニンテダニブで高かった（4.4.1.2 及び 4.4.1.3 項）。

DBL1 までの治験期間（Part A+B）での FVC の年間減少率の探索的解析から，主解析で確認されたプラセボと比較したニンテダニブのベネフィットが 52 週を超えて維持されることが示唆された（4.4.1.4 項）。これは IPF 患者を対象とした INPULSIS®-ON 試験（INPULSIS®試験の継続試験）で得られた結果，すなわちニンテダニブの長期投与を受けた患者は継続して臨床的ベネフィットが得られると示唆された結果に一致している［CTD 5.4-58_P18-08712］。

日本では，1199.247 試験で合計 108 名の患者が割り付けられた。プラセボと比較した 52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の低下抑制で，日本人集団でも，2 つの co-primary 評価集団での一貫性が認められた。日本人患者の 52 週間の FVC 年間減少率の調整群間差の点推定値は，いずれの co-primary 評価集団でも，全体集団の点推定値とおおむね類似しており，その信頼区間は全体集団の点推定値を含んでいた。例数は少ないものの，HRCT で他の線維化パターンがみられる日本人集団でも同様の結果であった。年間減少率の調整投与群間差は表 4.5.2.1.1: 1 及び図 4.5.2.1.1: 1 に示されている。

全体集団同様に，日本人集団でも肺機能の副次評価項目及びその他の評価項目（%FVC 相対変化でのカテゴリカル解析，%FVC のベースラインからの変化量など）で，主要評価項目の結果が裏付けられ，ニンテダニブによる肺機能低下を遅らせる効果を補完する結果が得られた（4.5.2 項）。FVC を指標としたレスポンダー（52 週時に%FVC が 10%超又は 5%超減少しない患者［ベースラインからの相対減少率］）の割合は，プラセボよりニンテダニブで高かった。期間全体での FVC の年間減少率の探索的解析から，主解析で確認されたプラセボと比較したニンテダニブのベネフィットが 52 週を超えて維持されることが示唆された（4.5.2.1.4 項，［CTD 2.7.6_図 1.1 : 15］）。

臨床的に意味のあるアウトカムイベントでの重要なベネフィット

Time to event の評価項目の解析により，FVC の年間減少率の抑制が，臨床的に意味のあるアウトカムイベントの減少につながることが示され，ニンテダニブの臨床的に意味のあるベネフィットが示された。Time to event の評価項目は，52 週間投与での解析に加え，より多くのイベントが収集された DBL1 までの治験期間（Part A+B）の解析を実施した。

52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間では，2 つの co-primary 評価集団でニンテダニブでリスクの低下傾向がみられ，プラセボに対するリスク減少は，全体集団で 20%（HR 0.80，95% CI : 0.48～1.34），HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団で 33%（HR 0.67，95% CI : 0.36～1.24）であった。52 週を超える DBL1 までの治験期間（Part A+B）でのリスクの減少は，全体集団で 32%（HR 0.68，95% CI : 0.46～1.01），HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団で 39%（HR 0.61，95% CI : 0.38～0.98）であった（表 4.4.2.2: 1，表 4.4.2.3: 1）。追加で解析した DBL2 で，治験期間全体でのリスクの減少は，全体集団で 33%（HR 0.67，95% CI : 0.46～

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

0.98）であり，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者でも同様の結果であった［表 4.4.2.4: 1］。

52 週間の疾患進行（%FVC のベースラインからの絶対減少量が 10%以上と定義）又は死亡までの期間では，ニンテダニブのプラセボに対するリスクの減少は，全体集団で 35%（HR 0.65，95% CI : 0.49～0.85），HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団では 36%（HR 0.64，95% CI : 0.45～0.89）であった。52 週を超える DBL1 までの治験期間（Part A+B）でも同様の結果であり，リスク減少は全体集団で 33%（HR 0.67，95% CI : 0.53～0.85），HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団で 30%（HR 0.70，95% CI : 0.52～0.94）であった（表 4.4.2.2: 1，表 4.4.2.3: 1）。追加で解析した DBL2 で，治験期間全体でのリスクの減少は，全体集団で 34%（HR 0.66，95% CI : 0.53～0.83）であり，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者でも同様の結果であった［表 4.4.2.4: 1］。

死亡までの期間の解析からは，肺機能の低下抑制が生存のベネフィットにつながることが示唆された。52 週間での全体集団で投与群間差は明らかでなかったものの，52 週を超える DBL1 までの治験期間（Part A+B）では，ニンテダニブが数値的に優れており，リスク減少は 30%（HR 0.70，95% CI : 0.43～1.15）であった。ニンテダニブ投与の効果は HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団のほうが大きく，いずれの期間でもニンテダニブが数値的に優れており，プラセボに対するリスク減少は，52 週間の解析で 32%（HR 0.68，95% CI : 0.32～1.47），DBL1 までの治験期間で 37%（HR 0.63，95% CI : 0.36～1.10）であった（表 4.4.2.2: 1，表 4.4.2.3: 1）。追加で解析した DBL2 で，治験期間全体でのリスクの減少は，全体集団で 22%（HR 0.78，95% CI : 0.50～1.21）であり，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者でも同様の結果であった［表 4.4.2.4: 1］。

52 週間及び DBL1 までの治験期間（Part A+B）の解析における time to event の評価項目の結果の概要を全体集団について図 6.2: 2 に示した。他の time to event の評価項目の結果はすべて数値的にニンテダニブが優れていると示すものであった。全般的に，投与群間差は HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団のほうが大きく，治験期間中の FVC 減少がこの患者集団では大きかった。

IPF での急速な肺機能低下は疾患進行を伴い，死亡に関連すると報告されている［CTD 5.4-47_R10-6539，CTD 5.4-45_R06-4127，CTD 5.4-36_P12-10347，CTD 5.4-53_R14-1150，CTD 5.4-02_P14-06844，CTD 5.4-52_R14-1149］。INPULSIS®試験では，52 週間に初回急性増悪（治験責任医師の報告による）が発生するリスクはニンテダニブ群で数値的に低く（HR 0.64, 95% CI 0.39～1.05），52 週間の死亡リスクも同様であった（HR 0.70，95% CI : 0.43～1.12）［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。肺機能評価及び time to event の評価項目を総合的に評価すると，IPF 患者及び PF-ILD 患者において，FVC 減少の遅延が生存のベネフィットにつながることが示唆される。

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



HR 1 未満はニンテダニブが優れていることを示す。イベントの頻度を含む詳細な結果は下に挙げた引用元の表（表 4.4.2.2: 1 及び表 4.4.2.3: 1）にある。52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間については，52 週までのイベント数が少ないため，記述統計量のみを算出した。
引用元：表 4.4.2.2: 1（52 週間の解析）及び表 4.4.2.3: 1（DBL1 までの治験期間［Part A+B］の解析）

図 6.2: 2　52 週間及び DBL1 までの治験期間（Part A+B）の解析における Time to event の評価項目の Forest plot－TS
全体集団

上述した肺機能及び time to event に関連する重要なベネフィットに加え，患者報告アウトカムの解析からもデータが得られた。52 週の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量はいずれの投与群でも小さかった（表 4.4.3.1: 1）。52 週間の L-PF 症状スコアで評価した，呼吸困難及び咳嗽は，プラセボ群ではベースラインから悪化した。52 週時のベースラインからの変化量の投与群間差は，いずれの co-primary 評価集団でもニンテダニブでプラセボより呼吸困難症状の悪化が遅延し，咳嗽症状の悪化が抑制された（表 4.4.3.2: 1）。

全体集団同様に日本人集団でも，52 週を超える期間での time to event 評価（初回急性増悪又は死亡，死亡及び疾患進行又は死亡）及び患者報告アウトカム評価（L-PF 症状スコアで評価した，呼吸困難及び咳嗽の改善）で，ニンテダニブの肺機能に関連するベネフィットを裏付けるデータが示された。

6.3　リスク

ニンテダニブの安全性は IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験及び INPULSIS®-ON 試験で，68 カ月（約 5.7 年）投与までの曝露期間で広範に評価されており［CTD 5.4-58_P18-08712］，累積投与患者数は，20[redacted] 年 [redacted] 月時点で[redacted]を超える。

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

ニンテダニブの重要な特定されたリスクは，「下痢」，「DILI を含む肝酵素及びビリルビンの上昇」及び「出血」である。さらに，ニンテダニブの重要な潜在的リスクは，「心筋梗塞」（欧州では，重要な特定されたリスクとしてモニタリング），「動脈血栓塞栓症（心筋梗塞を除く）」，「静脈血栓塞栓症」，「心不全」，「QT 延長」，「穿孔」，「肝不全」及び「妊婦での使用及び催奇形性」である。

PF-ILD 患者で，追加すべき新たな重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクはみられなかった。

日本での，ニンテダニブの重要な特定されたリスクは，「下痢，悪心などの消化器症状」，「肝機能障害」，「血栓塞栓症」，「血小板減少」及び「消化管穿孔」である。重要な潜在的リスクは，「間質性肺炎」，「重篤な皮膚障害」，「出血」，「顎骨壊死」，「創傷治癒遅延」及び「中等度又は高度の肝機能障害（Child Pugh B，C）患者への投与」である。

日本人集団の評価でも，追加すべき新たな重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクはみられなかった。

以下に，重要なリスクとして，「下痢」，「DILI を含む肝酵素及びビリルビンの上昇，並びに肝障害」，「出血」，「心筋梗塞を含む心血管事象」及び「消化管穿孔」について記載する。

重要なリスク：下痢

下痢はニンテダニブの既知の副作用（ADR）である。1199.247 試験では，全体集団で 52 週間に下痢が発現した患者の割合はニンテダニブ群（66.9%）でプラセボ群（23.9%）より高かった。ニンテダニブ群で発現した下痢の大多数は CTCAE グレード 1 又は 2 であり，多くの場合治験薬の投与中止又は永続的な減量に至ることはなかった。大部分の患者で下痢の事象は消失した（5.5.1 項）。この結果は IPF 患者を対象に実施された治験結果におおむね一致する。IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合集団で下痢が発現した患者の割合は，ニンテダニブ群で 62.4%，プラセボ群で 18.4%であった［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。SSc-ILD 患者を対象とした SENSCIS®試験で下痢が発現した患者の割合は，両投与群ともこれより高く（ニンテダニブ群 75.7%，プラセボ群 31.6%），基礎疾患である SSc に GI 症状が強く関連していることが反映されていた（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）。

オフェブ®カプセルの製品情報には，下痢に対する推奨される管理方法が提示されており，最初の下痢の徴候が認められた時点で止瀉薬を開始し，さらに，十分な水分補給，ニンテダニブの用量の減量，休薬又は投与中止が挙げられている。1199.247 試験の治験実施計画書でも同様の管理が推奨された。その結果，ニンテダニブ群で下痢を理由として治験薬の用量が永続的に減量された患者は 16.0%，治験薬の投与を中止した患者はわずか 5.7%であり，現在推奨されている管理方法が PF-ILD 患者でも有効であることが示された。

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

重要なリスク：薬物性肝障害（DILI）を含む肝酵素及びビリルビン値の上昇

肝酵素（ALT，AST，ALKP，GGT）及びビリルビンの上昇は，ニンテダニブの既知の ADR であり，ニンテダニブ投与に伴う DILI が確認されている。肝不全はニンテダニブの重要な潜在的リスクである。オフェブ®カプセルの製品情報及び 1199.247 試験の治験実施計画書には，肝酵素上昇及び高ビリルビン血症のモニタリング及び上昇した際の推奨されている管理方法（用量の減量，休薬又は永続的投与中止）が提示されている。

1199.247 試験での Safety Topic「肝臓関連臨床検査，徴候および症状」に属する有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群（24.1%）でプラセボ群（6.3%）より高かった（5.5.2 項）。この差は，基本語での肝酵素の上昇（ALT，AST など）であり，臨床検査値を用いた解析でも確認された。通常，肝酵素の上昇は投与開始後，比較的早期に発現し（最初の 3 カ月），患者の大多数では休薬，減量，投与中止後に，又は投与を継続しながら自然に正常値に戻った。

中央検査機関の測定に基づき，1199.247 試験で ALT 及び／又は AST が基準値上限の 3 倍以上上昇した患者の割合は，ニンテダニブ群（13.0%）とプラセボ群（1.8%）のいずれでも INPULSIS® 試験（それぞれ 5.0%，0.7%）及び SENSCIS®試験（それぞれ 4.9%，0.7%）より高かった。なお，肝関連有害事象，並びに基準値上限 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇のリスク比（ニンテダニブ／プラセボ）はすべての試験で同程度であった。

基準値上限 5 倍以上のトランスアミナーゼ上昇（ニンテダニブ群 3.0%，プラセボ群 0.3%）及び 8 倍以上のトランスアミナーゼ上昇（それぞれ 0.6%，0.3%）の割合は低く，試験間で意味のある差は認められなかった。詳細については 5.7 項及び（［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 患者を対象とした試験と同様に，1199.247 試験で，肝関連の事象の発現及び肝酵素上昇は，女性患者，低体重患者（65 kg 未満）及びアジア人患者で多く，これらの部分集団の肝酵素上昇リスク因子が，PF-ILD 患者集団でも改めて確認された。

1199.247 試験で肝酵素上昇及び肝関連有害事象が発現した患者の割合が INPULSIS®試験及び SENSCIS®試験より高かったことについて，説明因子となる臨床的特性（特定の ILD の診断，併用薬など）は特定されなかった。

これらの所見は予測されないものであり，医学的な説明がつかなかったため，詳細な評価を行った結果，臨床検査評価の試験間の違いが確認された。1199.247 試験では，ALT には年齢及び男女別の基準範囲，AST には男女別の基準範囲が使用されていたが，INPULSIS®試験及び SENSCIS® 試験では，ALT は年齢及び性別を問わない基準範囲が使用され，AST は年齢別の基準範囲が適用されていた。この違いによって，1199.247 試験では基準値が平均的に低かった。また，全体的に基準値上限の設定が低かった一方で，1199.247 試験では，プラセボ群の ALT 及び AST の平均値及び中央値が INPULSIS®試験及び SENSCIS®試験より，ベースライン時及び治験期間を通じて高い傾向であった。

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

このような試験間の相違のために 1199.247 試験の肝酵素関連の検査値を INPULSIS®試験及び SENSCIS®試験のデータと直接比較することが制限された（基準範囲の違いが，基準値上限を超えるか否かの分類に影響するため）。

1199.247 試験では基準値上限の 3 倍をわずかに超える ALT 及び／又は AST 上昇を示した患者が複数存在しており，年齢及び男女別の基準範囲の導入が結果に影響を及ぼした可能性がある。

1199.247 試験で，Hy's Law 基準を満たすビリルビン値の上昇を伴う肝酵素上昇は，両投与群で各 1 名報告されており，いずれの患者も完全に回復した。Safety Topic「肝不全」の有害事象の発現割合は，ニンテダニブ群 5.1%（基本語での薬物性肝障害が発現した 6 名を含む），プラセボ群 1.2%にであった。特筆すべきは，肝代償不全の観点で，臨床的な肝不全の発現はいずれの投与群でもなかった。肝不全（SMQ）の発現割合は，INPULSIS®試験のニンテダニブ群で 1.6%，プラセボ群で 0.2%，SENSCIS®試験のニンテダニブ群で 3.8%，プラセボ群で 1.0%であった（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）。

オフェブ®カプセルの製品情報には，肝酵素上昇に対して推奨されている管理方法が提示されており，用量の減量及び／又は休薬が挙げられている。1199.247 試験の治験実施計画書でも同様の管理方法が推奨された。その結果，ニンテダニブ群で AST 及び／又は ALT 上昇を理由として治験薬の用量が永続的に減量された患者は 10%，治験薬の投与を中止した患者は 3%未満であり，現在推奨されている管理方法が PF-ILD 患者でも有効であることが示された。

概して，1199.247 試験の結果からも，現在までに特定されていた，薬物性肝障害を含む肝酵素及びビリルビン値の上昇，並びに肝不全のリスクが改めて確認された。これらのリスク管理を変更する必要はない。

日本人集団では，胃腸障害，肝胆道系障害及び臨床検査（肝酵素［ALT，AST］の上昇）がニンテダニブ群でプラセボ群より高頻度で，かつ，日本人集団で全体集団より高頻度で報告された。これら有害事象の発現頻度の違いは，IPF を対象に実施した試験での違いと同様であった［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。低体重（65 kg 未満），アジア人及び女性患者は肝酵素上昇リスクがある集団である。また，ニンテダニブの曝露は年齢に伴い線形性に上昇しリスクが上昇する。現行の添付文書に記載のとおり，これらの副作用は特に注意深い観察が推奨される。これらリスクに対しては，症状に応じ，投与用量の減量又は投与の中断といった処置を推奨しており，推奨管理でリスクの緩和することで，より長期間の服用が可能となる。

重要なリスク：出血

出血はニンテダニブの既知の ADR であり，血管内皮増殖因子受容体の阻害によって出血のリスクが増大することは知られている［CTD 5.4-49_R12-3827］。よって，出血リスクのある患者（遺伝性の出血素因を有する患者，治療用量で抗凝固薬療法を受けている患者など）は，1199.247 試験で除外した。1199.247 試験では，全体集団で 52 週間に出血事象が発現した患者の割合はニンテダニブ群（11.1%）とプラセボ群（12.7%）で同程度であった。発現した出血事象の多くは非重篤であった。52 週間に，中枢神経系の出血事象はプラセボ群で 1 名に報告された。出血リスクのあ

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

る患者では，期待されるベネフィットが潜在的リスクを上回ると判断される場合のみ，ニンテダニブを投与する。INPULSIS®試験［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］での出血の発現割合は，ニンテダニブ群で 10.3%，プラセボ群で 7.8%であった。SENSCIS®試験でも同様の割合であった（ニンテダニブ群 11.1%，プラセボ群 8.3%）（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）。

重要なリスク：心筋梗塞を含む心血管系事象

IPF 患者での評価から，心筋梗塞がニンテダニブの重要な潜在的リスク（欧州では重要な特定されたリスク）とされている。INPULSIS®試験（1199.32 試験及び 1199.34 試験）の併合集団で，（急性）心筋梗塞（PT）の発現割合は，ニンテダニブ群 1.6%，プラセボ群 0.5%であり，虚血性心疾患に関連する有害事象の発現割合は，投与群間で均衡がとれていた［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］。SENSCIS®試験で，心筋梗塞（SMQ）の発現は，プラセボ群 0.7%のみであった（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）。2018 年 10 月時点での，市販後の心筋梗塞の報告頻度は 1000 人・年あたり 5.6 である［CTD 5.3.6-02］。

チロシンキナーゼ阻害剤の薬効分類のクラスエフェクトとして，静脈血栓塞栓症，動脈血栓塞栓症，心不全，及び QT 延長を，IPF 患者対象でのニンテダニブの重要な潜在的リスクとしている。しかしながら，疫学データから，IPF 患者集団では，薬剤の介入に関係なく冠動脈疾患，心筋梗塞，及び脳卒中などの心血管系事象のリスクが高いという点に留意しなければならない［CTD 5.4-51_R13-0297，CTD 5.4-48_R11-5057，CTD 5.4-54_R14-3479］。よって，1199.247 試験では，重症高血圧の患者，及び試験参加前 6 カ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症が発現した患者は除外した。1199.247 試験で発現した心血管系事象（心筋梗塞を含む）を包括的に解析した結果，心血管系事象の発現頻度は低く，2 つの投与群間で同様であった（表 6.4: 2）。しかしながら，IPF 患者集団で既に設定している，心筋梗塞，静脈血栓塞栓症，動脈血栓塞栓症，心不全及び QT 延長の潜在的リスクは，PF-ILD 患者集団でも該当すると考える。これらのリスクに対応するため，冠動脈疾患の既往のある患者を含め，心血管系リスクの高い患者ではニンテダニブを慎重に投与する。急性心筋虚血の徴候又は症状が発現した患者では，休薬を検討する。

重要なリスク：消化管穿孔

血管内皮増殖因子受容体の阻害により，消化管穿孔のリスクが増大することがある。このため，消化管穿孔はニンテダニブ投与の重要な潜在的リスク（日本では特定されたリスク）である。ただし，消化管穿孔のリスクの増大は INPULSIS®試験及び SENSCIS®試験で確認されておらず，全体の事象数は非常に少なかった（［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］及びオフェブカプセル 100 mg，150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料で提出済）。1199.247 試験では，かなりの数の患者が様々な用量の副腎皮質ステロイド及び／又は非ステロイド性抗炎症薬を併用していたが，ニンテダニブ群とプラセボ群でそれぞれ 1 件の非重篤な消化管穿孔の事

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

象（基本語で肛門膿瘍）が報告された。潜在的なリスク（日本では特定されたリスク）であるため，消化管穿孔のリスクが判明している患者では，ニンテダニブを慎重に投与する。

6.4 ベネフィット・リスク評価

1199.247 試験で，PF-ILD 患者でニンテダニブが安全で有効な治療薬であることが示された。

本治験の対象集団は，IPF に類似し，ILD の病態で共通でみられる，進行性の疾患特性（表現型）を有し，一方で，臨床診療でみられる異なる臨床診断の線維化を伴う ILD を代表する集団であった。ニンテダニブ投与で FVC の年間減少率（mL/年）はプラセボと比較して顕著に抑制され，投与群間差は相対的に 57%の低下抑制であった。肺機能低下抑制でみられたニンテダニブのベネフィットは，事前に規定した感度分析のすべてで裏付けられ，HRCT の画像パターン及び ILD の臨床診断を問わず一貫して認められた。FVC のカテゴリカル変化からも裏付けられた。

プラセボと比較して検証されたニンテダニブの FVC の低下抑制とともに，臨床的に意味のあるアウトカムイベントでのリスクの低下が認められた。すなわち，52 週投与を超える DBL1 までの治験期間（PartA+B）の評価で，ニンテダニブで ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクを 32%減少し，死亡のリスクが 30%減少することが示唆された。すべての time to event の評価項目で，ニンテダニブがプラセボに対し優れていることを示す一貫した数値的な傾向が認められ，概して，治験期間中の FVC 減少がより大きかった HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団で投与群間差が大きかった。

要約すると，ニンテダニブは肺機能低下を効果的に遅らせることが，主要評価及び FVC に関するその他の評価で確認された。Time to event の評価では，死亡，急性増悪といった臨床的に意味のあるアウトカムイベントの減少が認められた。1199.247 試験での結果は，過去に実施された IPF 患者を対象とした INPULSIS®試験の結果に一致しており，両患者集団でニンテダニブで肺機能の低下が効果的に遅らせられること，すなわち ILD 疾患進行を遅らせられることが示された。

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。脱毛症及び頭痛が新たな ADR として同定された。ニンテダニブの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。特に，重要な特定されたリスクである，下痢並びびに肝酵素及びビリルビン値の上昇（DILI を含む）は，1199.247 試験でもみられた。重要なことは，肝代償不全の観点で臨床的な肝不全の発現は報告されなかった。

下痢に関しては，ニンテダニブ群で発現した下痢の大半の重症度は軽度から中等度であり，治験薬の投与量の減量又は投与の中止をすることなく消失した。

肝酵素上昇に関しては，1199.247 試験では ALT の基準値に年齢及び男女別の基準値範囲が用いられ，AST の基準値には男女別の基準値範囲が用いられていたため，肝酵素上昇の発現割合を INPULSIS®試験及び SENSCIS®試験と直接比較することができなかった。肝関連有害事象の発現割合では，リスク比（ニンテダニブ／プラセボ）の比較では，対象患者集団間で同様の結果であっ

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

た（［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg　承認時申請資料］及びオフェブカプセル 100 mg，150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料で提出済）。患者の大多数では，肝酵素の上昇は休薬，減量，投与中止後に，又は投与を継続しながら自然に正常値に回復した。これらのリスクに対して，モニタリングに加え，対症療法，用量減量及び投与中断といった十分に確立された推奨管理方法が存在し，リスクを抑えながら投与を継続できる。

概して，1199.247 試験でみられた，薬物性肝障害を含む肝酵素及びビリルビン値の上昇，並びに肝不全のリスクは，現在までに特定されていたリスクであった。これらのリスクに対する推奨されている管理方法を変更する必要はない。

出血事象の発現割合はニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であった。大部分の出血は非重篤と報告された。しかしながら，出血は IPF 患者へのニンテダニブ投与の重要な特定されたリスクであり，PF-ILD 患者でも重要な特定されたリスクに含める。患者のリスクを最小限に抑えるため，現在の出血に対する警告及び注意は PF-ILD 患者集団にも有効である。

ニンテダニブ投与の重要な潜在的リスク（欧州では重要な特定されたリスク）は心筋梗塞，消化管穿孔，静脈血栓塞栓症，動脈血栓塞栓症，心不全及び QT 延長である。1199.247 試験で，これらのリスクに関して新しい情報は示されなかった。すなわち，心血管系事象（心筋梗塞を含む）の頻度は低く，2 つの投与群で同様な発現であった。よって，これらは重要な潜在的リスク（又は特定されたリスク）として変更せず，通常の医薬品安全性監視の対象とする。オフェブ®カプセルの製品情報に既に記載されている警告及び注意は，これらのリスクに十分に対応していると考える。

IPF 以外の PF-ILD の患者に対して承認された治療薬はない。IPF 以外の PF-ILD の患者で，ニンテダニブ投与で肺機能低下が遅くなり，IPF 患者同様，この効果とともに臨床的に意味のある複数のアウトカムイベントの減少が認められた。これらの重要なベネフィット（表 6.4: 1）は，PF-ILD 患者の治療薬としての有効性の実質的な根拠となる。PF-ILD 患者でのニンテダニブの重要なリスクは，既に現行のオフェブ®カプセルの製品情報に記載されている安全性プロファイルに一致しており，推奨される管理方法で管理可能であるか，又は試験内での発現頻度が低かった（表 6.4: 2）。要約すると，PF-ILD の治療薬としてのニンテダニブのベネフィット・リスクバランスは，リスクよりベネフィットが大きいと判断される。52 週間の主要なベネフィット・リスク評価は，DBL1 までの治験期間のデータに基づくより長期間の評価でも裏付けられた。DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の有効性及び安全性データに基づき，進行性線維化を伴う ILD 患者において全体的に考えられるニンテダニブのベネフィット・リスクプロファイルは変わらなかった。

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

表 6.4: 1 PF-ILD でのニンテダニブの重要なベネフィット（有効性）ー co-primary 評価集団

評価項目	詳細	プラセボ	ニンテダニブ	結果概要
全体集団				
FVC	52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）	-187.78 (14.84)	-80.82 (15.07)	投与群間差：106.96 (95% CI：65.42~148.50)，p<0.0001 感度分析結果は主解析の結果と合致 部分集団間で同様の結果 他の FVC 関連評価項目で一貫した結果
Time-to-event	DBL1 までの治験期間に ILD の初回急性増悪又は死亡のイベントが発現した患者，N（%）	59 (17.8)	41 (12.3)	ニンテダニブのプラセボに対する HR 0.68 (95% CI：0.46~1.01)，p = 0.0551[1]
	DBL1 までの治験期間に疾患進行又は死亡した患者，N (%)	160 (48.3)	117 (35.2)	ニンテダニブのプラセボに対する HR 0.67 (95% CI：0.53~0.85)，p = 0.0008[1]
	DBL1 までの治験期間に死亡した患者，N (%)	38 (11.5)	27 (8.1)	ニンテダニブのプラセボに対する HR 0.70 (95% CI：0.43~1.15)，p = 0.1620[1]
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団				
FVC	52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）	-211.07 (20.49)	-82.87 (20.76)	投与群間差：128.20 (95% CI：70.81～185.59)，p<0.0001 感度分析結果は主解析の結果と合致 部分集団間で同様の結果 他の FVC 関連評価項目で一貫した結果
Time-to-event	DBL1 までの治験期間に ILD の初回急性増悪又は死亡のイベントが発現した患者，N（%）	44 (21.4)	28 (13.6)	ニンテダニブのプラセボに対する HR 0.61 (95% CI：0.38～0.98)，p = 0.0385[1]
	DBL1 までの治験期間に疾患進行又は死亡した患者，N (%)	100 (48.5)	78 (37.9)	ニンテダニブのプラセボに対する HR 0.70 (95% CI：0.52～0.94)，p = 0.0172[1]
	DBL1 までの治験期間に死亡した患者，N (%)	31 (15.0)	20 (9.7)	ニンテダニブのプラセボに対する HR 0.63 (95% CI：0.36～1.10)，p = 0.1015[1]

1 名目上の p 値
引用元：表 4.4.1.1: 1 及び表 4.4.2.3: 1

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

表 6.4: 2 PF-ILD でのニンテダニブの重要なリスク（安全性ー全体集団）

事象	詳細	プラセボ	ニンテダニブ	結果概要
全体集団		N (%)[1]	N (%)[1]	
下痢	有害事象：下痢（基本語）	79 (23.9)	222 (66.9)	概して IPF 及び SSc-ILD での発現割合と同様であった。52 週投与と治験期間全体での結果も同様であった。[2]
DILI を含む，肝酵素及びビリルビン値の上昇	Safety topic「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」[3]	21 (6.3)	80 (24.1)	ニンテダニブのプラセボに対するリスク比が，概して IPF 及び SSc-ILD と同様であった。52 週投与と治験期間全体での結果も同様であった。[2]
	基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び／又は AST 上昇（中央検査データに基づく）	6 (1.8)	43 (13.0)	
	DILI（基本語）が含まれる Safety topic「肝不全」[4]	4 (1.2)	17 (5.1)	
出血	Safety topic「出血」[3]	42 (12.7)	37 (11.1)	概して IPF 及び SSc-ILD での発現割合と同様であった。52 週投与と治験期間全体での結果も同様であった。[2]
心筋梗塞を含む心血管系事象	Safety topic「血小板減少症」[3]	3 (0.9)	3 (0.9)	概して IPF 及び SSc-ILD での発現割合と同様であった。52 週投与と治験期間全体での結果も同様であった。[2]
	Safety topic「静脈血栓塞栓症」[3]	5 (1.5)	3 (0.9)	
	有害事象：肺塞栓症（基本語）	3 (0.9)	1 (0.3)	
	有害事象：深部静脈血栓症（基本語）	1 (0.3)	2 (0.6)	
	Safety topic「心筋梗塞」[3]	3 (0.9)	3 (0.9)	
	Safety topic「虚血性又は出血性脳卒中」[3]	3 (0.9)	1 (0.3)	
	Safety topic「主要心血管イベント（MACE）」[3] (independent of adjudication)	11 (3.3)	12 (3.6)	
	Safety topic「心不全」[3]	4 (1.2)	3 (0.9)	
	Safety topic「QT 延長」[3]	0	1 (0.3)	
消化管穿孔	Safety topic「消化管穿孔」[3]	1 (0.3)	1 (0.3)	概して IPF 及び SSc-ILD での発現割合と同様であった。52 週投与と治験期間全体での結果も同様であった。[2]

1 有害事象が発現した患者
2 概して，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団でも同様。
3 MedDRA 基本語でグループ化［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552，Appendix16.2.7_Listing3.1］で集計した有害事象
4 基本語での薬物性肝障害の発現割合：ニンテダニブ群 6 名（1.8%），プラセボ群：0 名
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.3.1.1.2.1: 11, 15.3.1.2.2.1: 11, 15.3.1.1.2.2: 11, 15.3.2.1.2.1.1: 1

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

7. 参考文献

P08-08684 Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008;68(12):4774-4782. (CTD 5.4-28)

P10-13367 Overview of the FDA background materials for New Drug Application (NDA) 22-535, Esbriet (pirfenidone) for the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) to reduce the decline in lung function. Website: fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs /Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf (access date: 19 Nov 2010). (CTD 5.4-01)

P11-07084 Raghu G et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(6):788-824. (CTD 5.4-34)

P11-13635 du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011;184(4):459-466. (CTD 5.4-35)

P12-10347 du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase 3 trials. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(8):712-715. (CTD 5.4-36)

P14-01887 King TE, Albera C, Bradford WZ et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2014;189(7):825-831. (CTD 5.4-37)

P14-06844 Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR et al. Design of the Inpulsis trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2014;108(7):1023-1030. (CTD 5.4-02)

P14-07514 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al., INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370(22):2071-2082. (CTD 5.4-30)

P15-03172 Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced Vital Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis - FDA Review of Pirfenidone and Nintedanib. N Engl J Med 2015;372(13):1189-1191. (CTD 5.4-04)

P16-06899 Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. Am J Respir Crit Care Med 2016;194(3):265-275. (CTD 5.4-03)

P17-10582 Flaherty KR, Brown KK, Wels AU, et al. Design of the PF-ILD trial: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease. BMJ Open Respir Res 2017;4:e000212. (CTD 5.4-05)

P18-00197 Hilberg F, Tontsch-Grunt U, Baum A, et al. The triple angiokinase inhibitor nintedanib directly inhibits tumor cell growth and induces tumor shrinkage via blocking oncogenic receptor tyrosine kinase. J Pharmacol Exp Ther 2018;364(3):494-503. (CTD 5.4-31)

P18-04729 Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ on behalf of the IPF Consensus Working Group. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. Eur Respir J 2018;51:1800692. (CTD 5.4-06)

P18-08712 Crestani B, Huggins JT, Kaye M, 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 Respir Med 2019;7(1):60-68. (CTD 5.4-58)

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

P18-12316 Richeldi L, Varone F, Bergna M et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. Eur Respir Rev 2018;27:180074. (CTD 5.4-07)

P19-01738 Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Resp Rev 2019;28:180100. (CTD 5.4-08)

P19-04412 Maher TM, Wuyts W. Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. Adv Ther 2019. DOI: 10.1007/s12325-019-00992-9. (CTD 5.4-43)

R06-4126 Latsi PI, Bois RM du, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:531-537. (CTD 5.4-44)

R06-4127 Collard HR, King TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:538-542. (CTD 5.4-45)

R06-4129 Jegal Y, Kim DS, Shim TS et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171:639-644. (CTD 5.4-46)

R10-6539 Flaherty KR, Mumford JA, Murray S et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:543-548. (CTD 5.4-47)

R11-5057 Hubbard RB, Smith C, Jeune I le, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med 2008;178(12):1257-1261. (CTD 5.4-48)

R12-3827 Verheul HMW, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer 2007;7:475-485. (CTD 5.4-49)

R12-4171 Patel AS, Siegert RJ, Brignall K et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. Thorax 2012;67:804-810. (CTD 5.4-50)

R13-0297 Collard HR, Ward AJ, Lanes S, et al. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. J Med Econ 2012;15(5):829-835. (CTD 5.4-51)

R14-1149 Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. Eur Respir J 2011;38(1):176-183. (CTD 5.4-52)

R14-1150 Schmidt SL, Tayob N, Han MK et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. Chest 2014;145(3):579-585. (CTD 5.4-53)

R14-3479 Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population based study. Chest 2015;147(1):150-156. (CTD 5.4-54)

R14-3529 Walsh SLF, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. Thorax 2014;69(3):216-222. (CTD 5.4-14)

R15-3262 Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs secondary usual interstitial pneumonia. Chest 2014;146(3):775-785. (CTD 5.4-15)

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

R15-3264 Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J 2010;35(6):1322-1328. (CTD 5.4-16)

R16-0496 Fernandez Perez ER, Swigris JJ, Forssen AV et al. Identifying an inciting antigen is associated with improved survival in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. Chest 2013;144(5):1644-1651. (CTD 5.4-17)

R16-0553 Hanak V, Golbin JM, Hartman TE, Ryu JH. High-resolution CT findings of parenchymal fibrosis correlate with prognosis in hypersensitivity pneumonitis. Chest 2008;134(1):133-138. (CTD 5.4-18)

R16-0560 Lynch DA, Godwin JD, Safrin S et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;172(4):488-493. (CTD 5.4-19)

R16-0756 Moguloc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Greater Manchester Pulmonary Fibrosis Consortium. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:103-108. (CTD 5.4-20)

R19-0854 Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Resp Res (Lond) 2019;20(1):57. (CTD 5.4-23)

R19-2487 Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A et al. Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Current Practice in Diagnosis and Management. Curr Med Res Opin 2019. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040. (CTD 5.4-25)