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：	2.6.1 緒言
文書作成日：	1 October 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

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

目　次

目　次 2
1.　緒　言 3

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

1. 緒 言

ニンテダニブエタンスルホン酸塩（BIBF 1120 ES，以下ニンテダニブ）は，血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）1～3，血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α 及び β，並びに線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1～3 を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。また，ニンテダニブは，Lck（リンパ球特異的蛋白質チロシンキナーゼ），Lyn（蛋白質チロシンキナーゼ Lyn），Src（癌原遺伝子蛋白質チロシンキナーゼ Src）及びコロニー刺激因子 1 受容体（CSF1R）も阻害する。ニンテダニブはこれらのキナーゼのアデノシン-5'-三リン酸（ATP）結合ポケットに競合的に結合し，細胞内シグナル伝達を阻害する。これらのキナーゼ及びその下流シグナル伝達経路は，血管新生及び線維性組織リモデリングに関与すると考えられている。

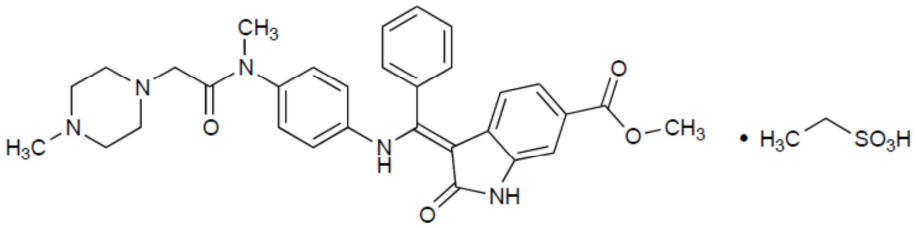
ニンテダニブエタンスルホン酸塩の化学名，構造式，分子式及び分子量は以下のとおりである。

化学名：

［英名］Methyl (3*Z*)-3-[({4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl}amino)(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

［日本名］(3*Z*)-3-[({4-[*N*-メチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)アセトアミド]フェニル}アミノ)(フェニル)メチリデン]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インドール-6-カルボン酸メチル一エタンスルホン酸塩

構造式：



分子式： $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$

分子量： 649.8（フリー体の分子量は 539.6）

ニンテダニブは，特発性肺線維症（IPF）を適応に欧州，米国並びにその他の国で承認されており，本邦においてはオフェブカプセル 100 mg，同カプセル 150 mg の販売名で 2015 年 7 月に希少疾病用医薬品として承認されている。また，一次化学療法後に腺癌が進行した非小細胞肺癌（NSCLC）の適応で，欧州等（商品名：Vargatef）で承認されている（本邦では承認されていない）。さらに，全身性強皮症（SSc）に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）の適応で，米国では 2019 年 9 月に承認されており，本邦，欧州などで承認申請中である。今回，非臨床試験及び臨床試験の結果に基づき，進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）の適応で欧州，米国で承認申請中であり，本邦でも添付文書（案）［CTD 1.8-02 参照］に記載の効能・効果，用法・用量にて承認申請する。

非臨床試験としては，PF-ILD に含まれる代表的な疾患に関連した動物モデル（慢性過敏性肺臓炎と類似した症状を示すマウス重度アレルギー性肺炎症及び線維性肺リモデリングモデル，及び

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

マウス関節リウマチ関連間質性肺疾患モデル）を用い，ニンテダニブの有効性を検討した［CTD 2.6.2 参照］。これらの *in vivo* 試験で，ニンテダニブの線維性肺病変での抗線維化作用が示された。PF-ILD プロジェクトで実施した *in vivo* 試験及び，IPF 及び SSc-ILD プロジェクトで実施された肺線維症の動物モデルでの非臨床薬理試験において，線維性肺病変の発症の引き金となる誘発因子とは関係なく，肺線維症の複数の動物モデルで，ニンテダニブによる線維化の阻害活性が確認されたことから，PF-ILD の病態でも効果的に作用する可能性が示唆された［CTD 2.6.2 参照］。

なお，その他の薬理，薬物動態，及び毒性試験成績は，IPF の承認申請時に提出済みである。

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：	2.6.2 薬理試験の概要文
文書作成日：	3 October 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

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

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. まとめ 4
1.1 進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD） 4
1.2 進行性線維化を伴う間質性肺疾患に関連する非臨床試験におけるニンテダニブの評価 4
1.3 要約 5
2. 効力を裏付ける試験 6
2.1 *In vitro* 薬理試験 6
2.2 *In vivo* 薬理試験 6
2.2.1 進行性線維化を伴う肺疾患の動物モデルにおけるニンテダニブの非臨床 *in vivo* 有効性 6
2.2.1.1 慢性アレルゲン誘発炎症及び線維性肺リモデリングの動物モデルにおけるニンテダニブの非臨床評価 6
2.2.1.2 関節リウマチ関連間質性肺疾患（RA-ILD）の動物モデルにおけるニンテダニブの非臨床評価 7
2.2.1.3 コラーゲン誘導関節炎（CIA）の動物モデルにおけるニンテダニブの非臨床評価 10
3. 副次的薬理試験 11
4. 安全性薬理試験 12
5. 薬力学的薬物相互作用試験 13
6. 考察及び結論 14
7. 図表 16

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

略号一覧表

BAL	Bronchoalveolar lavage	気管支肺胞洗浄
b.i.d.	Twice daily	1 日 2 回
$CD4^+$, 8^+, $11b^+$, $103c^+$	Positive for cluster of differentiation 4, 8, 11b, 103c	CD4，8，11b，103c 陽性
Cdyn	Dynamic lung compliance	動肺コンプライアンス
cHP	Chronic hypersensitivity pneumonitis	慢性過敏性肺臓炎
CIA	Collagen-induced arthritis	コラーゲン誘導関節炎
ES	Ethanesulfonate	エタンスルホン酸塩
IL-1β, -5, -12	Interleukin-1beta, -5, -12	インターロイキン-1β，-5，-12
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
KC	Keratinocyte chemoattractant/chemokine (C-X-C motif) ligand 1	ケラチノサイト化学誘引物質／ケモカイン（C-X-C モチーフ）リガンド 1
mg	Milligram	ミリグラム
mg/kg	Milligram per kilogram	ミリグラム/キログラム
p	Probability	確率
PF-ILD	Progressive fibrosing interstitial lung disease	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
RA-ILD	Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	関節リウマチ関連間質性肺疾患
Rl	Airway resistance	気道抵抗
SEM	Standard error of mean	平均値の標準誤差
SKG	Mouse strain with a T cell-dependent arthritic phenotype mapped to the ZAP70 locus	ZAP70 遺伝子座に点突然変異を持つ T 細胞依存性関節炎の表現型を有するマウス
SSc-ILD	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
μg	Microgram	マイクログラム
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮増殖因子受容体
ZAP70	70Kd protein-tyrosine kinase that associates with the TCR zeta chain	TCR ゼータ鎖関連 70kd 蛋白チロシンキナーゼ

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

1. まとめ

1.1 進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）

間質性肺疾患（ILD）は，200 を超える肺疾患を包含する大きなグループで捉えられるが，含まれる ILD の大半は希少疾病に分類されている［CTD4.3-01_R18-3021］。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。例えば，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD），慢性過敏性肺臓炎（cHP）及び関節リウマチ関連間質性肺疾患（RA-ILD）は，PF-ILD に含まれる［CTD4.3-02_R13-4145］。こういった患者での経過は，IPF に類似しており，進行性の肺の線維化で定義付けられ，免疫修飾作用を持つ薬剤を適応外で用いても呼吸器症状の悪化，肺機能の低下がみられ，最終的には早期に死に至る［CTD5.4-05_P17-10582，CTD5.4-06_P18-04729，CTD5.4-08_P19-01738，CTD5.4-23_R19-0854］。これら患者では，肺の傷害に対する反応として，線維形成がみられ，もとの傷害原因や初期の臨床反応とは関係なく線維化が進行するという仮説がある。抗線維化薬が，PF-ILD 患者でのこういった病態の進行を緩やかにすると考えられる。

1.2 進行性線維化を伴う間質性肺疾患に関連する非臨床試験におけるニンテダニブの評価

ニンテダニブエタンスルホン酸塩（BIBF 1120 ES，以下ニンテダニブ）は，血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR）1～3，血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α/β，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1～3，リンパ球特異的チロシンキナーゼ（Lck），蛋白質チロシンキナーゼ Lyn，癌原遺伝子蛋白質チロシンキナーゼ Src 及びコロニー刺激因子 1 受容体（CSF1R）を標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。これらのキナーゼ経路及びその下流シグナル伝達経路は，線維性の組織リモデリングの発症に関与することが示唆されている。

本薬理試験の概要には，PF-ILD 患者を対象にニンテダニブの臨床開発を進める根拠を得るために実施した非臨床試験の結果を詳細に記載する。非臨床試験では，ヒト PF-ILD の病態の特徴を反映する複数の動物モデルでニンテダニブの作用を検討した。

ニンテダニブが初期の臨床反応とは関係なく，進行する肺線維化に有効であるとの仮説を裏付けるため，異なる誘発因子によってもたらされ，最終的な線維性の肺リモデリングが生じる 2 種類の動物モデルを用いた。1 種類は，cHP で進行性肺線維化に至る患者と類似した病態を反映させるために慢性アレルギーの誘発因子を使用した。もう 1 種類は，RA-ILD 患者でみられる肺線維化病態の特徴を反映させるために免疫性誘発因子を使用した。さらに，関節リウマチ及び RA-ILD 患者の関節炎に対するニンテダニブの作用を確認する目的で，コラーゲン誘導関節炎（CIA）の動物モデルでも評価した。

cHP に類似したマウス重度アレルギー性肺炎症及び線維性肺リモデリングモデルにおいて，ニンテダニブは肺中のコラーゲン含量を用量依存的に減少させた。また，ニンテダニブは気管支肺胞洗浄（BAL）液中の好酸球数及びリンパ球数を減少させた。肺機能検査では，動肺コンプライアンス（Cdyn）の数値的改善はごくわずかであり（有意差なし），気道抵抗（Rl）及び気道過敏

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

性に対する作用は認められなかった。ニンテダニブは肺組織中のインターロイキン（IL）-5, IL-1β, IL-12 及びケラチノサイト化学誘引物質（KC）の濃度を低下させた。［CTD4.2.1.1-01_n00267701］。

関節リウマチ及び肺線維症の特徴を示すマウス RA-ILD モデルで, ニンテダニブを早期（RA-ILD 発症時）に投与したとき，肺線維化の進行に対する明確な作用は認められなかったが，関節腫脹が軽減し，関節炎スコアが低下した。一方，ニンテダニブを後期（RA-ILD 発症後）に投与すると，肺線維化が抑制されたが，関節炎病変に対する作用は認められなかった［CTD4.2.1.1-02_n00247887］。マウス CIA モデルでは，ニンテダニブの関節炎に対する有効性は認められなかった［CTD4.2.1.1-03_n00249643］。

1.3 要約

IPF［CTD1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料］，SSc-ILD（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料として提出済）及び PF-ILD の動物モデルを用いて実施した非臨床試験を要約すると，ニンテダニブで，線維性肺病変を誘発した因子の種類にかかわらず，これらの肺線維症の動物モデルで線維化の阻害活性が認められた。すなわち，ニンテダニブ投与で，線維芽細胞の増殖，遊走並びに線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換といった進行性肺線維化に関与する重要な細胞機能を抑制することが示された。複数の異なる臨床的診断名となる疾患に認められる進行性の肺線維化に共通の病態形成機序において，ニンテダニブで，複数の重要な段階を抑制する可能性が示されたことから，PF-ILD 患者に本薬を使用する根拠が得られた。

マウスの肺線維症，SSc-ILD，cHP［CTD4.2.1.1-01_n00267701］並びに RA-ILD［CTD4.2.1.1-02_n00247887］モデルにおいて，ニンテダニブは同程度の用量で有効性が示されたことから，PF-ILD，SSc-ILD 及び IPF の患者への投与量は同程度になることが示唆された。

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

2. 効力を裏付ける試験

本概要に記載の非臨床薬理試験では，すべてニンテダニブエタンスルホン酸塩（BIBF 1120 ES）を用いており，本資料に記載の用量は，すべてニンテダニブエタンスルホン酸塩（BIBF 1120 ES）としての用量である。

2.1 *In vitro* 薬理試験

新たな *in vitro* 試験データはない。

2.2 *In vivo* 薬理試験

2.2.1 進行性線維化を伴う肺疾患の動物モデルにおけるニンテダニブの非臨床 *in vivo* 有効性

2.2.1.1 慢性アレルゲン誘発炎症及び線維性肺リモデリングの動物モデルにおけるニンテダニブの非臨床評価

3 種類のアレルゲンで誘発したマウス重度アレルギー性肺炎症及び線維性肺リモデリングモデル［CTD4.3-05_R15-4586］において，ニンテダニブの抗線維化活性及び抗炎症活性を評価した［CTD4.2.1.1-01_n00267701］。オボアルブミン（OVA），ゴキブリ抗原（CRA）及びチリダニ（HDM）抗原の混合物を腹腔内に注射して動物を感作し病態を誘発した後，各アレルゲンの交互吸入によるアレルゲン負荷を 7 週間行った。吸入によるアレルゲン負荷開始 3 週間後（病理学的変化発現後）に，ニンテダニブの治療的投与（12.5，25 及び 50 mg/kg の用量で 1 日 2 回［b.i.d.］経口投与）を開始した。

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

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

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

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

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

上記の項目に加えて，ニンテダニブの投与による体重への明らかな影響は認められなかったが，例外として，最高用量の 50 mg/kg b.i.d.でのニンテダニブの投与期間終了時の平均体重に，アレルゲン負荷のみの動物と比較して 1.9 g の有意な減少がみられた（$p<0.05$）。ただし，これは平均体重の 10%未満の変化であった。また，気道粘液の産生にニンテダニブによる影響は認められなかった。さらに，Cdyn，Rl 及び気道過敏性などの肺機能パラメータ，並びに血清中免疫グロブリン E（IgE）濃度に，ニンテダニブ投与による明らかな変化は認められなかった［CTD4.2.1.1-01_n00267701］。

2.2.1.2 関節リウマチ関連間質性肺疾患（RA-ILD）の動物モデルにおけるニンテダニブの非臨床評価

SKG マウス RA-ILD モデル

SKG マウスは ZAP70 の 2 つ目の SH2 ドメインに自然点突然変異を有しているため，ホモ接合型の SKG マウスでは，T 細胞における ZAP70 機能の低下，並びに胸腺での $CD4^+$ T 細胞の正及び負の選択に障害がみられる［CTD4.3-8_R19-0633］。特定の無菌条件飼育下では SKG マウスは症状を示さない。しかしながら，自然免疫賦活物質であるザイモサンを腹腔内に注射すると，自己反応性 $CD4^+$ T 細胞の活性化が促進され，関節炎の発症及び自己抗体が発現し，約 20%の動物は細胞性及び線維性の間質性肺炎を発症する［CTD4.3-06_R19-0634，CTD4.3-9_R19-0632］。

この自己免疫性の RA-ILD モデルを用いて，肺線維化の重症度，炎症及び関節炎スコアに対するニンテダニブの作用を以下に示す 2 つの投与法で検討した［CTD4.2.1.1-02_n00247887］。

早期投与（ザイモサン注射後 6～11 週目）：

ニンテダニブ 60 mg/kg の用量での 1 日 1 回経口投与を，関節炎増悪の後期にあたるザイモサン注射後 6 週目の初めに開始し，関節炎スコアが最大である期間（6 週目～11 週目の終わり）を通して継続投与した。ニンテダニブの 6 週間にわたる投与期間の終了時に，動物を安楽殺して評価した。

後期投与（ザイモサン注射後 11～16 週目）：

ニンテダニブ 60 mg/kg の用量での 1 日 1 回経口投与を，関節炎スコアが最大に達した後（ザイモサン注射後 11 週目）に開始し，関節炎の部分的な自然回復がみられる期間を通して（ザイモサン注射後 16 週目まで）継続投与した。関節炎の部分的な自然回復がみられる期間ではあるが，11～16 週目でも肺組織中のヒドロキシプロリン含量を指標として確認した肺の線維化は，依然として進行がみられた。ニンテダニブの 6 週間にわたる投与期間の終了時に，動物を安楽殺して評価した。

結果：SKG マウス RA-ILD モデルの病態

ザイモサンを投与した SKG マウスの肺において，コラーゲン沈着のマーカーであるヒドロキシプロリン含量が経時的に増加した（11 週後と 16 週後の比較）（図 2.2.1.2: 1）。ザイモサン注射 3

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

週間後から関節の炎症及び腫脹が認められた。関節炎スコアは 6～10 週後に最大となった。11 週後に関節炎病変の部分的な自然回復がみられ始めた。ザイモサンを投与したマウスの BAL 液中の総細胞数，マクロファージ数及びリンパ球数は，11 週目と 16 週目の終了時で同程度であった。しかしながら，好中球数では経時的な増加がみられた。ザイモサンを投与したマウスの肺組織の分析では，16 週後の総細胞数，単球数，炎症性マクロファージ数，$CD4^+$及び $CD8^+$ T 細胞数，並びに $CD11b^+$樹状細胞数が 11 週後より減少していた。組織マクロファージ数はわずかに増加し，肺胞マクロファージ数はわずかに減少した［CTD4.2.1.1-02_n00247887］。まとめると，SKG マウスでは，関節炎スコア，肺機能及び肺の炎症性細胞を指標とする RA-ILD の病態がザイモサンにより誘発され，11～16 週後には自然回復が認められた。組織マクロファージ数のわずかな増加及び肺コラーゲン含量の更なる増加のみが 16 週後まで認められた。

結果：SKG マウス RA-ILD モデルに対するニンテダニブの作用

1) 早期投与（ザイモサン注射後 6～11 週目）

ニンテダニブの早期投与による肺組織ヒドロキシプロリン含量の変化は認められなかった（図 2.2.1.2: 1A）。ニンテダニブは肺の炎症パラメータをわずかであるが選択的に変化させた。好中球数及び $CD103c^+$樹状細胞数は増加したが，単球数は減少した（表 2.2.1.2: 1）。ニンテダニブの早期投与で関節炎スコアが低下した。この低下はニンテダニブを 1 週間投与したときに最も顕著になった。その後，関節炎スコアは 4 週間にわたり徐々に低下した。一方，溶媒のみを投与したマウスでは，関節炎スコアのわずかな上昇がみられた。SKG マウスの体重及び生存に，ニンテダニブ投与による影響は認められなかった。

2) 後期投与（ザイモサン注射後 11～16 週目）

ザイモサンを投与した SKG マウスで，16 週後にコラーゲン沈着のマーカーである肺ヒドロキシプロリン含量の平均値が過去の報告と比較して増加した。結果のばらつきは大きかったが，ニンテダニブの後期投与で，SKG マウスモデルで確認されていた線維化が，溶媒投与群の肺右上葉中ヒドロキシプロリン量 34.4 ± 1.565（平均値 ± SEM）と比較して，22.8 ± 1.562 µg に有意に軽減した（$p<0.001$）（図 2.2.1.2: 1B）。ニンテダニブの投与で，BAL 液中の総細胞数は変化しなかったが，好中球数，リンパ球数及び肺組織中炎症性マクロファージ数は増加した（表 2.2.1.2: 1）。ニンテダニブの後期投与で，関節炎スコアの低下は認められなかった。SKG マウスの体重及び生存に，ニンテダニブ投与による影響は認められなかった［CTD4.2.1.1-02_n00247887］。

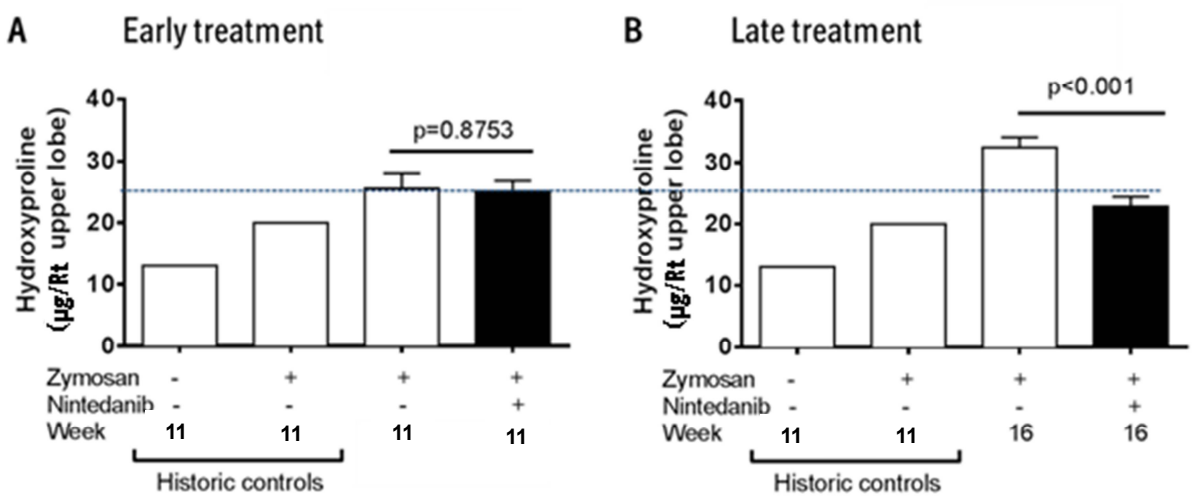
Proprietary confidential information © 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.2.1.2: 1　RA-ILD の動物モデルにおけるニンテダニブの *in vivo* 有効性評価の定性的要約

モデル	**早期投与**	**後期投与**
ニンテダニブ投与	6～11 週目	11～16 週目
体重	-	-
生存率	-	-
関節炎スコア	↓	-
肺組織中ヒドロキシプロリン	-	↓
BAL 液中総細胞	-	-
BAL 液中マクロファージ	-	-
BAL 液中リンパ球	-	↑
BAL 液中好中球	-	↑
肺組織中総細胞	-	-
肺組織中 $CD4^+$ T 細胞	-	-
肺組織中 $CD8^+$ T 細胞	-	-
肺組織中 $B220^+$ B 細胞	-	-
肺組織中マクロファージ	-	-
肺組織中炎症性マクロファージ	-	↑
肺組織中肺胞マクロファージ	-	-
肺組織中 $CD11b^+$樹状細胞	-	-
肺組織中 $CD103c^+$樹状細胞	↑	-
肺組織中単球	↓	-
肺組織中好中球	↑	-

↓：有意な低下／減少，↑：有意な上昇／増加，–：有意な変化なし，$B220^+$：B220 陽性

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



Rt：右

図 2.2.1.2: 1　　2.2.1.2: 1　　ザイモサン注射 SKG マウスの肺ヒドロキシプロリン含量に対するニンテダニブの作用。早期投与（A）では，ニンテダニブを 60 mg/kg の用量で 6 週目の初めから 11 週目の終わりまで連日経口投与した。後期投与（B）では，ニンテダニブを 60 mg/kg の用量で 11～16 週目に連日経口投与した。データは平均値 ± SEM で示す。

2.2.1.3　　コラーゲン誘導関節炎（CIA）の動物モデルにおけるニンテダニブの非臨床評価

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

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

3. 副次的薬理試験

新たな副次的薬理試験のデータはない。

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

4. 安全性薬理試験

新たな安全性薬理試験のデータはない。

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

5. 薬力学的薬物相互作用試験

新たな薬力学的薬物相互作用試験のデータはない。

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

6. 考察及び結論

PF-ILD に共通する最終的な線維化形成の病態機序において，線維芽細胞が中心的な役割を果たすと考えられている。IPF 及び SSc-ILD 患者由来肺線維芽細胞を用いた実験で，ニンテダニブは，これら線維芽細胞の遊走，増殖，筋線維芽細胞への形質転換及び細胞外基質マーカーの発現を抑制した。ニンテダニブが，肺線維化形成の重要な過程に対して抑制作用を示すことが確認されている。

本概要には，肺線維症を示す 2 種類の動物モデルの結果について記載した。

1) マウス重度アレルギー性肺炎症及び線維性肺リモデリングモデルにおいて，ニンテダニブは肺中のコラーゲン含量を用量依存的に減少させたことから，ニンテダニブで線維性の肺リモデリングが抑制されることが示唆された。さらに，ニンテダニブは BAL 液中の好酸球数及びリンパ球数を減少させた。しかしながら，肺機能検査では，Cdyn での数値的改善はわずかで，統計学的有意性はみとめられず，Rl 及び気道過敏性に対する作用も認められなかった。ニンテダニブは肺組織中の IL-5，IL-1β，IL-12 及び KC の濃度を低下させた［CTD4.2.1.1-01_n00267701］。
2) SKG マウス RA-ILD モデルにおいて，ニンテダニブの投与を，関節炎スコアが最大に達した後に開始し，関節炎の部分的な自然回復がみられる期間を通して継続したところ（後期投与），肺へのコラーゲン沈着が抑制されたことから，この期間に進行し続けている肺線維化を抑制することが示された。しかしながら，ニンテダニブの投与を，関節炎の増悪期間に開始し，関節炎スコアが最大である期間を通して継続した（早期投与）時には，肺コラーゲン沈着の進行に対する作用は認められなかった。ニンテダニブの早期投与で関節炎スコアは減少したが，後期投与では関節スコアに対する作用は認められなかった。一方で，このモデルにおいて，ニンテダニブでわずかではあるが臓器選択的な肺の炎症が誘発された。この炎症が線維化の回復に有益なものか又は有害なものかは不明である［CTD4.2.1.1-02_n00247887］。また，マウス CIA モデルでは，ニンテダニブを高用量（120 mg/kg）で投与したが，関節炎に対する有効性は認められなかった［CTD4.2.1.1-03_n00249643］。これらの結果から，ニンテダニブの肺線維化に対する効果は確認されたが，関節炎に対する効果は明確ではない。

以上のことから，ニンテダニブ投与で，肺線維化の発症の引き金となる誘発因子の種類に関係なく，PF-ILD の病態の特性を反映する複数の動物モデルで肺線維化の阻害活性が示された。

化学的誘発因子としてブレオマイシン，環境的誘発因子として結晶質シリカ［CTD1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料］，アレルギー性誘発因子として 3 種類のアレルゲン［CTD4.2.1.1-01_n00267701］を用いたマウス，初期の血管障害を有する遺伝子変異を持つ Fra-2 トランスジェニックマウス（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料として提出済），又はザイモサンで免疫系を刺激した SKG マウス［CTD4.2.1.1-02_n00247887］で肺線維化を誘発した。これらの種々の誘発因子にかかわらず，ニンテダニブ投与で，これらの動物モ

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

デルでみられる肺線維化の進行の抑制が確認されたことから，PF-ILD 患者の治療薬として本薬を開発する根拠が得られた。

マウスの肺線維症，SSc-ILD，cHP［CTD4.2.1.1-01_n00267701］並びに RA-ILD［CTD4.2.1.1-02_n00247887］モデルにおいて，ニンテダニブの肺線維化に対する有効性がみとめられた用量は同程度であったことから，PF-ILD，SSc-ILD 及び IPF 患者での投与量は同程度になることが示唆された。

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

7. 図表

図表は本文中に記載した。

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：	2.6.3 薬理試験概要表
文書作成日：	3 October 2019

Proprietary confidential information
© 2019 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

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

目　次

目　次 2
1. 薬理試験：一覧表 3
2. 効力を裏付ける試験 4
3. 副次的薬理試験 5
4. 安全性薬理試験 6
5. 薬力学的薬物相互作用試験 7

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

1. 薬理試験：一覧表

被験物質： ニンテダニブエタンスルホン酸塩

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	社内報告書番号	資料番号
効力を裏付ける試験					
Animal model of allergic inflammation and lung remodeling	Mice, BALB/cAnNCrl	Oral (gavage)	BI	n00267701	CTD4.2.1.1-01
Animal model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	Mice, SKG	Oral (gavage)	[redacted]	n00247887	CTD4.2.1.1-02
Animal model of collagen-induced arthritis	Mice, B10.RIII	Oral (gavage)	BIPI	n00249643	CTD4.2.1.1-03
副次的薬理試験					
該当なし					
安全性薬理試験					
該当なし					
薬力学的薬物相互作用試験					
該当なし					

BI: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach, Germany
BIPI: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., 900 Ridgebury Road, Ridgefield, CT 06468, USA
[redacted] USA

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

2. 効力を裏付ける試験

被験物質： ニンテダニブエタンスルホン酸塩

Organ Systems Evaluated	Species/ Strain	Method of Admin.	Doses	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	Doc. Number
Animal model of allergic inflammation and lung remodeling	Mice/ BALB/cAnNCrl	Oral (gavage)	12.5, 25, 50 mg/kg b.i.d.	Female: 8 in the negative control group, 12 in all other groups	Nintedanib (BIBF 1120 ES) reduced the eosinophil and lymphocyte counts in the bronchoalveolar lavage fluid, reduced concentrations of the inflammatory mediators IL-1β, IL-5, IL-12 and KC in lung homogenates and collagen content in lung tissue.	n00267701
Animal model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	Mice/ homozygous SKG on BALB/c background	Oral (gavage)	60 mg/kg q.d.	Female: 50 per group	Nintedanib (BIBF 1120 ES) treatment during the early disease development attenuated arthritis score but had no demonstrable effect on the development of pulmonary fibrosis, whereas treatment with nintedanib (BIBF1120 ES) after established pathology reduced pulmonary fibrosis without affecting arthritis score.	n00247887
Animal model of collagen-induced arthritis	Mice/B10.RIII	Oral (gavage)	100, 120 mg/kg q.d.	Female: 10 per group	Nintedanib (BIBF 1120 ES) treatment did not change the arthritis severity.	n00249643

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

3. 副次的薬理試験

該当なし

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

4. 安全性薬理試験

該当なし

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

5. 薬力学的薬物相互作用試験

該当なし