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 100mg，150mg
文書名：	2.7.2 臨床薬理の概要
文書作成日：	6 April 2020

Proprietary confidential information
© 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

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

目　次

目　次 2
略号一覧表 3
1. 背景および概観 4
1.1 臨床薬理試験計画 4
1.2 臨床薬理試験の結果及び結論の概要 4
2. 個々の試験結果の要約 6
2.1 対象集団における薬物動態 6
2.1.1 PF-ILD 患者を対象とした第 III 相試験（1199.247） 6
2.2 対象集団における Exposure-Response 解析 8
2.2.1 PF-ILD 患者における Exposure-Response 解析 8
2.3 薬物相互作用 15
2.3.1 SSc-ILD 患者における経口避妊薬 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）投与時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの PK に対するニンテダニブの影響（1199.340） 15
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 18
3.1 ニンテダニブの薬物動態特性の要約 18
3.2 PF-ILD，IPF，SSc-ILD 患者でのニンテダニブ薬物動態の比較 19
3.3 PF-ILD，IPF，SSc-ILD 患者における Exposure-Response 解析 21
4. 特別な試験 24
5. 付録 25
5.1 本文中には含めないが，引用する表 25
5.2 本文中には含めないが，引用する図 25

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

略号一覧表

ALT	Alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
AUC	Area under the curve	血漿中濃度時間曲線下面積
BIBF 1120 (ES)	Nintedanib (ethanesulfonate)	ニンテダニブ（エタンスルホン酸塩）
bid	Twice daily	1 日 2 回
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{pre,ss}$	Predose plasma concentration at steady state	定常状態の投与前の血漿中濃度
$C_{pred,ss}$	Predicted predose plasma concentration at steady state	定常状態時の投与前の血漿中濃度の予測値
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	Drug-Drug interaction	薬物相互作用
EBE	Empirical Bayes estimates	経験ベイズ推定量
EC_{50}	Half maximal effect concentration	50%有効濃度
EC_{80}	Concentration at which 80% of the maximum effect are reached	最大効果の 80%が達成される濃度
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
E_{max}	Maximum effect	最大効果
FREM	Full random effect model	full random effect model
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
g	Geometric	幾何
HRCT	High-resolution computed tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
IIV	Inter-individual variability	個体間変動
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
LE	Levonorgestrel	レボノルゲストレル
N	Sample size	症例数
NSCLC	Non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PF-ILD	Progessive fibrosing interstitial lung disease	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPK	Population PK	母集団薬物動態
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	Heart rate correction of QT based on the Fridericia formula	Fridericia 式に基づく心拍数で補正した QT 間隔
SSc-ILD	Systemic sclerosis interstitial lung disease	全身性強皮症を伴う間質性肺疾患
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン-二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎
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. 背景および概観

1.1 臨床薬理試験計画

ニンテダニブは推奨用量 150 mg 1 日 2 回投与（100 mg 1 日 2 回までの減量が可能）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（Ofev®）。

ニンテダニブは，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）患者を対象としても検討され，薬物動態（PK）プロファイルは IPF 患者と同程度であった。現在はこの適応症に対して規制当局により審査中である（オフェブカプセル 100 mg, 150 mg SSc-ILD 適応追加時申請資料で提出済）。また，ニンテダニブは複数の癌の治療薬としても検討され，一部の国では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（NSCLC）のうち，組織学的に腺癌に分類される腫瘍の治療薬として，ドセタキセル併用下で，推奨用量 200 mg 1 日 2 回で承認を受けている（Vargatef®）。

本臨床薬理試験の概要は，ニンテダニブの進行性線維化を伴う ILD（PF-ILD）患者を対象とした臨床開発計画での臨床薬理データの結果を示した。以下の新たなデータについて考察する。

- PF-ILD 患者におけるニンテダニブの薬物動態（1199.247 試験の試験概要は 2.1.1 項に記載）及び IPF 患者，SSc-ILD 患者との比較（3.2 項に記載）
- PF-ILD 患者におけるニンテダニブの Exposure-Response 解析（2.2.1 項）及び IPF 患者, SSc-ILD 患者との比較（3.3 項）
- SSc-ILD 患者における経口避妊薬 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）投与時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルに対するニンテダニブの影響（2.3.1 項に記載）

1.2 臨床薬理試験の結果及び結論の概要

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 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。

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（全体集団及び高分解能コンピュータ断層撮影［HRCT］で通常型間質性肺炎（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。

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

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（曝露量で調整済み）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み）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もあり（1199.247 試験では性別別及び年齢での基準値並びに 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，及び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。

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

2. 個々の試験結果の要約

本章には下記の臨床試験の要約を含む。

対象集団における薬物動態

- 1199.247: PF-ILD 患者を対象とした第 III 相試験［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］

対象集団における Exposure-Response 解析

- PF-ILD 患者を対象とした Exposure-Response 解析［CTD 5.3.4.2-01_c28075073］

薬物相互作用

- 1199.340: SSc-ILD 患者における経口避妊薬 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）投与時の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に対するニンテダニブの影響［CTD 5.3.3.4-01_1199.340 試験_c26582112］

下記の IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした試験は，3.2 項の比較には使用したものの，オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料［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の CTD 2.7.2 に組み込まれているため，本章には含めない。

- 1199.30 試験: IPF 患者を対象とした第 II 相試験
- 1199.32 試験: IPF 患者を対象とした第 III 相試験
- 1199.34 試験: IPF 患者を対象とした第 III 相試験
- 1199.214 試験: SSc-ILD 患者を対象とした第 III 相試験

2.1 対象集団における薬物動態

2.1.1 PF-ILD 患者を対象とした第 III 相試験（1199.247）

PF-ILD 患者を対象としてニンテダニブを 52 週間経口投与したときの有効性及び安全性を評価する二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験– INBUILD®試験［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］

目的：

PF-ILD 患者を対象にニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回，52 週間投与時の有効性及び安全性をプラセボを対象に検討する。

方法：

本試験はランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験である。患者はニンテダニブ群又はプラセボ群に 1：1 の割付比でランダム化された。最後にランダム化された患者が Part A

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

（52 週）を完了した後に，有効性及び安全性の主要な解析を実施した。ランダム化は HRCT での線維化パターン（UIP 様線維化パターン又は他の線維化パターン）で層別化した。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 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」と称することとする。ランダム化された最後の患者が投与 52 週に達するまで，すべての患者で二重盲検下で治療薬投与を継続した。52 週を超えて収集したデータ（Part A+B：DBL1 までの治験期間全体）は補助的な解析に使用した。

有害事象が発現した患者は，投与の中断（治験薬に関連する有害事象では 4 週間以内，それ以外の有害事象では 8 週間以内），又は 100 mg 1 日 2 回への減量が許容され，臨床的に適切と判断された場合は 4 週間以内での 150 mg 1 日 2 回への再増量も認められた。

重大な肺高血圧症を有する患者は，本試験から除外した。免疫調節薬（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，20 mg/日を超える経口ステロイド薬）は，治験薬投与期間のうち最初の 6 ヵ月間は併用禁止で，その後は，臨床的に重大な PF-ILD の悪化又は膠原病の悪化がみられた場合，治験責任（分担）医師の判断でこれら薬剤を追加で開始することが許容された。

薬物動態評価用の血液検体を採取し，ニンテダニブの血漿中濃度を測定した。Visit 4（Day 29）及び Visit 7（Day 169）の投与前の検体を採取した。血漿中濃度の記述統計量を算出し，統計学的仮説検定は実施しなかった。

結果：

全体で 663 名が治験薬の投与を受けた（ニンテダニブ群：332 名，プラセボ：331 名）。薬物動態評価用検体は 320 名から得られたが，いくつかのデータを除外した結果（サンプル採取時間からの乖離，投与し忘れ，又は血漿中濃度が測定不可），有効なニンテダニブのトラフ血漿中濃度が得られた 311 名で薬物動態を評価した。ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の患者の投与前濃度の幾何平均値（gCV%）は Visit 4 で 11.7 ng/mL（73.5%，N=274），Visit 7 で 10.8 ng/mL（84.3%，N=212）であった。ニンテダニブ 100 mg 1 日 2 回投与患者では，投与前濃度の幾何平均値は，Visit 4 で 12.9 ng/mL（63.3%，N=7），Visit 7 で 8.07 ng/mL（72.5%，N=38）であった。投与量で補正したトラフ血漿中濃度（ニンテダニブ 150 mg 及び 100 mg 1 日 2 回を投与中の患者を対象とし，両方の来院時のデータの平均値）を用いた部分集団解析（UIP 様線維化パターンの有無，人種，アジア人部分集団，性別，体重，及び年齢）の結果を表 2.1.1: 1 に示す。UIP 様線維化パターンがみられる患者でのニンテダニブの血漿中濃度は全体集団と同程度であった。

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

表 2.1.1: 1　1199.247 試験での部分集団別のニンテダニブの投与量で補正したトラフ血漿中濃度（$C_{pre,ss,norm}$，Visit 4 及び Visit 7 のデータを統合）

		$C_{pre,ss,norm}$ (ng/mL/mg)			gMean ratio
Subgroup		N	gMean	gCV%	
Overall		311	0.0767	71.9	---
HRCT	UIP like fibrotic pattern	195	0.0807	73.8	1.05[a)]
	Other fibrotic patterns	116	0.0704	67.7	0.92[a)]
Race	Asian	77	0.102	57.0	1.33[a)]
	Black/African American	3	0.0673	50.1	0.88[a)]
	White	230	0.0700	73.4	0.91[a)]
Asian subgroups	East Asian	74	0.103	57.7	1.34[a)]
	Chinese	6	0.141	81.0	1.84[a)]
	Japanese	49	0.107	60.5	1.40[a)]
	Korean	19	0.0849	35.5	1.11[a)]
Body weight	≤ 65 kg	86	0.101	68.1	1.47[b)]
	> 65 kg	224	0.0689	69.3	---
Age	< 65 years	127	0.0673	65.8	---
	≥ 65 years	184	0.0839	74.1	1.25[c)]
Gender	Male	168	0.0755	71.6	---
	Female	143	0.0780	72.4	1.03[d)]

それぞれの比率は，a) 全体，b) > 65 kg，c) < 65 歳，d) 男性と比較して算出した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552

結論: ニンテダニブの投与前血漿中濃度の個体間変動は中等度から高度であり，過去の試験と同様であった。部分集団解析の結果（高齢者，低体重，アジア人で曝露量が高くなる傾向）は，過去に実施した IPF 患者及び SSc-ILD 患者を対象とした試験での結果（例えば，IPF 患者の母集団薬物動態（PPK）解析では，白人に比べて中国人では，曝露量は体重補正後では平均して 50%高くなるが，体重などの差も考慮すると 63%高くなる）と合致していた。

2.2　対象集団における Exposure-Response 解析

2.2.1　PF-ILD 患者における Exposure-Response 解析

PF-ILD 患者におけるニンテダニブの Exposure-response 解析［CTD 5.3.4.2-01_c28075073］

目的:

Exposure-Response 解析の目的は以下のとおりである:

(1) PF-ILD 患者でのニンテダニブの曝露量と有効性（52 週後の努力肺活量［FVC］の年間減少率）との関係性及びニンテダニブの曝露量と安全性（肝酵素上昇［52 週間の投与期のうち，ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇の初回発現までの期間］）との関係性を探索する

(2) PF-ILD 患者を対象に，Exposure-Response 関係に対する有意な共変量を探索する（Exposure-Efficacy 解析では， HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団での評価を含む）

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

使用データ：

FVC の解析には，1199.247 試験において，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回（n=332）又はプラセボ（n=331）にランダム割付された PF-ILD 患者 663 名のデータを用いた。52 週間の治験薬投与期間で得られた 5097 の FVC 測定値を解析対象とした（ベースライン測定値を含む主要エンドポイントの評価に使用）。

ALT 又は AST 上昇の解析（52 週間の治験薬投与期間で，ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇の初回発現までの時間）は，IPF，SSc-ILD 又は PF-ILD のいずれかを有する患者 2642 名の統合データに基づいた。1199.30 試験，1199.32 試験，及び 1199.34 試験では，ニンテダニブ 50 mg 1 日 2 回（n=86），100 mg 1 日 2 回（n=86），150 mg 1 日 2 回（n=723），又はプラセボ（n=508）を投与した IPF 患者計 1403 名，1199.214 試験では，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回（n=288）又はプラセボ（n=288）を投与した SSc-ILD 患者計 576 名，1199.247 試験でニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回（n=332）又はプラセボ（n=331）を投与した PF-ILD 患者計 663 名を本解析の対象とした。すべての試験で，有害事象の管理目的で，治験薬の減量又は投与の中断が許容された。全体で，2642 名中 106 名（合計でプラセボ群 11 名，ニンテダニブ 1 日 2 回投与群 95 名）で ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇が発現し，内訳は IPF 患者 1403 名中で 41 名（プラセボ群 3 名，ニンテダニブ 1 日 2 回投与群 38 名），SSc-ILD 患者 576 名中で 16 名（プラセボ群 2 名，150 mg 1 日 2 回投与群 14 名），PF-ILD 患者 663 名中 49 名（プラセボ群 6 名，150 mg 1 日 2 回投与群 43 名）であった。

方法：

解析方法は，データベースロック前に別途 Exposure-Response 解析の解析計画書に事前に定義した。

ニンテダニブの曝露量の指標として，PPK モデルにより予測されたニンテダニブの定常状態トラフ血漿中濃度（$C_{pred,ss,t}$）を使用した（投与量の減量及び休薬を考慮した時間に依存する曝露量）。すなわち，$C_{pred,ss,t}$ は，IPF 患者での PPK 解析の final model での固定効果のパラメータ推定値及び個体間変動（IIV）項を用いた経験ベイズ推定量（EBE）及びそれぞれの試験の薬物動態解析のデータセット（PF-ILD 患者の 1199.247 試験, SSc-ILD 患者の 1199.214 試験, 並びに IPF 患者の 1199.30 試験，1199.32 試験，及び 1199.34 試験から得られた投与歴，PK 測定値及び患者背景を含む）を用いて算出した。

モデル構築の参考とするため，最初にデータの要約及び図に基づく探索的解析を実施した。

IPF 患者及び SSc-ILD 患者のデータを用いて構築した過去の Exposure-Response model を FVC モデル及び ALT 又は AST 上昇モデルの開始モデルとした。すなわち，FVC モデルは，FVC 年間減少率に対するニンテダニブの曝露量の影響が disease-modifying 作用の最大効果（E_{max}）として記述される疾患進行の線形モデルを開始モデルとした（disease-modifying 作用とは薬剤が FVC 減少を

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

遅延させると仮定）。ALT 又は AST 上昇モデルは，ハザードの対数値に対して薬剤の影響を対数線形モデルで組み込んだ parametric time-to-first safety event model を開始モデルとした。その後，データが十分に記述されるまで各モデルを更新した。

Base model を構築後， PF-ILD 患者のデータを用いて FVC モデルでは full random effect model（FREM）法を適用して共変量を探索した。FVC モデルで検討したベースライン共変量は，HRCT パターン（UIP 様線維化パターン vs. その他の線維化パターン），性別，年齢，人種，アジア人部分集団を考慮した人種と地域の組み合わせ，原疾患の間質性肺疾患（ILD）のベースライン時診断，及びベースライン時の%FVC（FVC の Global Lung Initiative に基づく正常予測値に対する割合［%］）であった。また， HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団での特性解析のため，base model のパラメータに対する共変量としての HRCT パターンを考慮した FVC 構造モデルを検討した（backward elimination 法の共変量の組入れの有意水準は事前に規定した解析計画では 1%であったが，HRCT モデルのパラメータへの共変量の組入れ基準は 5%を用いた。）。

ALT 又は AST 上昇モデルでは，Stepwise covariate model building 法を適用して共変量を探索した。Forward inclusion の α 水準として 5%, backward elimination の α 水準として 0.1%を選択した（対数尤度比検定，χ 二乗分布）。検討したベースライン共変量は，年齢，性別，体重，人種，アジア人部分集団を考慮した人種と地域の組み合わせ，メトトレキサートのベースライン時での使用，肝毒性作用が知られている疾患修飾性抗リウマチ薬のベースライン時での使用，ベースライン時の%FVC，及び試験（PF-ILD 患者の試験 vs. IPF/SSc-ILD 患者の試験）などであった。

結果：

PF-ILD 患者の FVC モデルは，線形の疾患進行モデルを基本として，ニンテダニブの曝露量の disease modifying effect（disease-modifying 作用とは薬剤が FVC 減少を遅延させると仮定している）の FVC 年間減少率への影響を E_{max} model により記述するモデルであった。EC_{50} の推定は許容できる精度ではなかったため（1 投与量群のみでの解析），EC_{50} は過去の IPF 患者での FVC モデルの推定値（3.28 ng/mL，ニンテダニブの抗線維化作用に基づき同様の Exposure-Response 関係を仮定）に固定した。IIV 項は，ベースライン FVC 及び FVC の年間減少率に組み込んだ。文献情報を参考に， IPF 患者及び SSc-ILD 患者の過去の Exposure-Response モデルと同様に，ベースライン FVC に対する共変量として，年齢，性別及び身長を事前に特定した共変量として組み込んだ。

本モデルを用いると，1199.247 試験の PF-ILD 患者での FVC の経年低下速度と考えられるプラセボ投与の全体集団での FVC 年間減少率（-198 mL/year，95%信頼区間［CI］： ［-225～-171］）は，IPF 患者で過去に実施した試験と同程度（-224 mL/year，［-251～-200］）であったが， SSc-ILD 患者で過去に実施した試験での FVC 年間減少率（-98.6 mL/year， ［-125～-72.7］）より大きかった（過去の試験ではそれぞれの試験で確立したモデルを適応）。PF-ILD 患者において， HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では，HRCT で他の線維化パターンがみられる集団より，ベースラインの FVC が大きく（2480 mL，［2410～2551］ vs. 2370 mL，［2280～2460］）， FVC

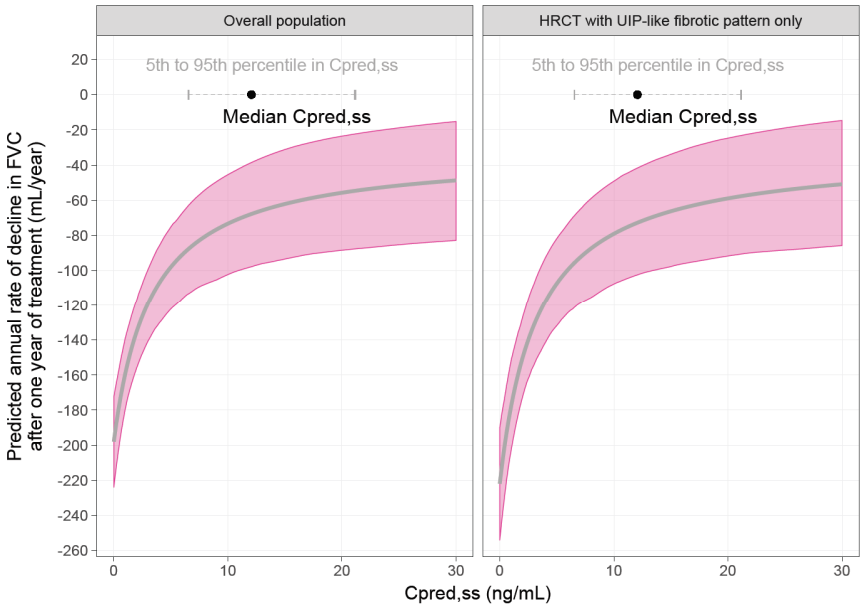
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

年間減少率は大きかった（-222 mL/year，［-260～-184］ vs. -162 mL/year，［-194～-130］）。IPF 患者及び SSc-ILD 患者と同様に，PF-ILD 患者の 2 つの co-primary 評価集団で FVC 年間減少率の E_{max}（推定精度に問題があるものの）は，各集団の疾患でみられた FVC 年間減少率の 2 つの集団での違いに関係なく FVC の加齢による年間減少率（約 30 mL/year）と同程度の値であった。PF-ILD 患者の全体集団での FVC 年間減少率の E_{max} は，-32.4 mL/year（95% CI ：［-72.2～7.41 ］）であると推定された。

FVC モデルでは追加の有意な共変量は認められなかった。

FVC モデルのモデル診断により，プラセボ及びニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回の両投与群のデータで十分な予測性能が示された。全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団の FVC モデルに基づく Exposure-FVC 年間減少率のシミュレーション（図 2.2.1: 1）から，臨床用量である 150 mg 1 日 2 回投与後の血漿中曝露量は有効性のエンドポイントの最大効果（E_{max}）のプラトー付近を示す範囲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



実線は各 FVC モデルのパラメータ推定値を用いた場合の $C_{pred,ss}$ に対する 1 年間投与後の FVC 年間変化率の推移を示し，図内の網掛け領域は 1000 SIR replicates に基づく 95% CI を表す。黒色の丸は，1199.247 試験における 150 mg1 日 2 回投与患者の $C_{pred,ss}$ 中央値を示し，灰色の破線は $C_{pred,ss,t}$ の 5 及び 95 パーセンタイルを示す。
HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影; UIP: 通常型間質性肺炎; $C_{pred,ss}$: ニンテダニブの定常状態トラフ血漿中濃度; FVC: 努力肺活量; SIR: sampling importance resampling

図 2.2.1: 1　FVC モデル（final model）を用いたニンテダニブの曝露量（$C_{pred,ss}$）に対する 52 週間投与後の FVC 年間減少率の予測値（右：全体集団，左：HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

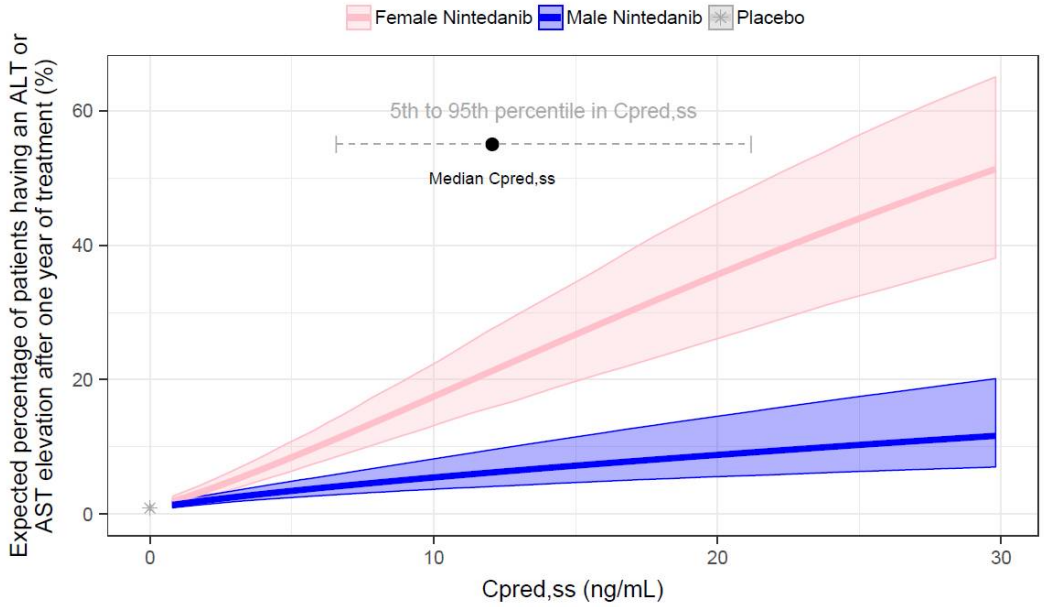
プラセボ群に比べてニンテダニブ群では，投与初期の脱落割合が高かったものの，FVC モデルのモデル診断で drop-out model の必要性はみられなかったことから，組み込まなかった。

ALT 又は AST 上昇モデルは，IPF 患者，SSc-ILD 患者及び PF-ILD 患者のデータに基づき，ニンテダニブの血漿中曝露量と ALT 又は AST 上昇（3×ULN 以上への上昇）との間で正の相関が確認された（過去の解析で既に得られている知見と同様）。ALT 又は AST 上昇モデルの final model は，ハザードの対数値に対して薬剤の影響を対数線形モデルで組み込んだ parametric time-to-first safety event model に基づき構築された。血漿中曝露量に加え，性別及び試験（PF-ILD 患者の試験 vs. IPF/SSc-ILD 患者の試験）が，ALT 又は AST 上昇の発現リスクに影響する有意な共変量と確認された。注目すべきは，性別の影響が，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での過去の解析の結果と同様であることである。他には有意な共変量は確認されなかった。ALT 又は AST 上昇モデルの final model の予測性は，全体的に Kaplan-Meier プロットに加え，主な共変量（上記共変量及び試験や投与群を含む注目すべきその他の共変量）で層別化した Kaplan-Meier プロットでも良好であった。

ALT 又は AST 上昇モデルの final model のシミュレーション（図 2.2.1: 2）によって，ニンテダニブの血漿中曝露量（$C_{pred,ss}$）と ALT 及び AST 上昇発現のリスクに対する性別の影響を確認した結果，女性のリスクは平均で男性の約 3.7 倍（1199.247 試験の 150 mg 1 日 2 回投与後の $C_{pred,ss}$

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

中央値［12.1 ng/mL］で曝露量を調整後のハザード比は 3.7，95%CI：［2.5～6］）であった。また, 1199.247 試験の 150 mg 1 日 2 回投与後の $C_{pred,ss}$ 中央値での ALT 又は AST の 3 ×ULN 以上への上昇の発現リスクを試験間で比較した場合，IPF/SSc-ILD 患者の試験に比べて，1199.247 試験では約 2 倍（曝露量及び性別で調整後）であった。



実線は共変量モデルの点推定値に基づき予測されるリスクを示し，網掛け領域は 1000 SIR replicates に基づく 95% CI を表す
黒色の丸は，1199.247 試験で 150 mg bid 投与を受けた患者の $C_{pred,ss}$ の中央値を示し，灰色の破線は $C_{pred,ss,t}$ の 5 及び 95 パーセンタイルを示す
$C_{pred,ss}$: ニンテダニブの定常状態トラフ血漿中濃度; bid: 1 日 2 回; CI: 信頼区間; SIR: sampling importance resampling; ALT 又は AST 上昇: AST 又は ALT の 3×ULN 以上の上昇; AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ; ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ; PF-ILD:進行性線維化を伴う間質性肺疾患; ULN: 基準値上限

図 2.2.1: 2　ALT 又は AST 上昇モデル（Final model ）を用いたニンテダニブ曝露量（$C_{pred,ss}$）に対する 52 週間投与後に ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇が発現するリスク

考察及び結論

Exposure-Efficacy 解析により，有効性のエンドポイントである 52 週間の FVC 年間減少率（主要評価項目）に対して，150 mg 1 日 2 回投与での有益な薬剤効果が示された。ニンテダニブにより PF-ILD 患者での co-primary 評価集団のいずれにおいても疾患進行が抑えられた。ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の曝露量は，最大効果のプラトー付近の効果を示す濃度範囲であり，IPF 患者及び SSc-ILD 患者の結果と同様であった。曝露量以外には，Exposure-Efficacy 関係に対して明らかな共変量の影響は認められなかった。

安全性では，PF-ILD 患者，IPF 患者，及び SSc-ILD 患者から得た統合データからの解析により，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が認めら

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

れた（IPF 患者及び SSc-ILD 患者での解析で既に得られている知見）。曝露量に加えて，性別が有意な共変量であり，女性では AST 又は ALT の 3×ULN 以上への上昇が発現するリスク（曝露量で調整済み）が男性に比べて高く（PF-ILD 患者では平均して約 3.7 倍），本結果は過去の IPF 患者及び SSc-ILD 患者での検討結果と同様である。ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇が発現するリスク（曝露量及び性別で調整済み）が，1199.247 試験では IPF/SSc-ILD 患者の試験に比べて約 2 倍高いことが推測されたが，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。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 患者での結果と同様と考えられた。Exposure-Safety 関係に対して有意な共変量は同定されなかった。概して，観察された試験の影響は慎重に解釈する必要がある。試験間の事象発現の差は，少なくとも一部は，採用している基準値が異なる別々の中央臨床検査機関のデータを分析していることの影響で説明できる可能性がある。1199.247 試験で用いた臨床検査値の基準値は，IPF 患者の試験及び SSc-ILD 患者の試験で用いられた臨床検査値の基準値とは異なっていた（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が用いられた）。さらに，各基準値上限との比率に基づく臨床的な解釈及び結果は，実際の臨床検査値にかかわらず同じであることが予測される。しかし，連続変数（実際の ULN に基づく比率）を二値変数に変換すると，特に選択したカットオフに近い比率を有する患者の分類が原因で，実際の事象発現割合に変化が生じる可能性があることは十分考えられる（例えば，今回の解析で臨床検査施設では患者の ALT が 2.9×ULN，すなわち”事象なし”となるが，他の臨床検査施設では 3.1×ULN，すなわち”事象あり”となる）。1199.247 試験で事象の発現数が両投与群で高かったことにも注意すべきである。すなわち，事象の割合でみると，ニンテダニブ群で，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での試験での約 5%に対し 1199.247 試験では 13%であり，プラセボ群で，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での試験の 0.6～0.9%に対し 1199.247 試験では 1.8%であった。評価に用いたその他の肝機能に関連する臨床検査値の結果は，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での試験と同様であった。制限のあるデータではあるが，ALT 又は AST の 5×又は 8×ULN 以上への上昇の発現割合は試験間で同程度であり（>5×ULN : 1199.32 試験/1199.34 試験 : 1.9～2.4% vs. 1199.214 試験 : 1.0% vs. 1199.247 試験 : 3.0%; >8×ULN：1199.32 試験/1199.34 試験：0.6～0.9% vs. 1199.214：0% vs. 1199.247：0.6%），アルカリホスファターゼ>2×ULN の併発の有無に関係なくビリルビン>2×ULN の上昇を伴う ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇はニンテダニブ投与群ではなかった。肝酵素上昇は，大部分の患者で，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。

以上，PF-ILD 患者での Exposure-Efficacy 解析の結果は，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での Exposure-Efficacy 解析の結果と同様であった。同様に，Exposure-Safety 解析の結果，PF-ILD 患者では，曝露量と ALT 又は AST 上昇リスクとの間に正の相関が認められ，そのリスクは女性で高くなることが示された。この結果は IPF 患者及び SSc-ILD 患者での結果と同様であった。PF-ILD 患者を対象とした本試験では，全体的に ALT 又は AST 上昇の発現割合が高かった。しかしながら，ここで認められた違いの一部は，採用している基準値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，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

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

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 患者の試験での結果と同程度と考えられた。さらに，AST 又は ALT の 3×ULN 以上への上昇以外の肝機能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はみられなかった。

2.3 薬物相互作用

2.3.1 SSc-ILD 患者における経口避妊薬 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）投与時のエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの PK に対するニンテダニブの影響（1199.340）

SSc-ILD 患者を対象に経口避妊薬 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）投与時の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に対するニンテダニブ併用投与の影響を検討する第 I 相試験［CTD 5.3.3.4-01_1199.340 試験_c26582112］

目的：エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル配合剤（Microgynon®）の単回投与時の薬物動態に対するニンテダニブ反復経口投与の影響を検討する。

方法：

本試験は SSc-ILD 患者を対象とした非盲検，多施設共同臨床試験であり，固定順序，2 投与法，2 期クロスオーバーデザインを適用した。投与期 1（Reference）には，Microgynon®（エチニルエストラジオール［EE］30 µg 及びレボノルゲストレル［LE］150 µg）を単回投与し EE 及び LE の薬物動態を評価した。その後，投与期 2（Test）のニンテダニブ 1 日 2 回投与を開始した。少なくとも連続 10 日間以上ニンテダニブ 150 mg が継続的に投与された後，2 回目の Microgynon®を単回投与し EE 及び LE の薬物動態を評価した。なお，ニンテダニブの投与期間は，患者の来院 Visit やニンテダニブの休薬，減量に応じて患者間で異なり，14 日間から 28 日間の期間であった。

薬物動態評価用の血液検体を採取し，ニンテダニブ非併用下（Reference）及び併用下（Test）での EE 及び LE の血漿中濃度を測定した。検体採取時点は両投与期とも Microgynon®投与前，並びに投与 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，12，24，及び 48 時間後であった。ニンテダニブの薬物動態評価用血液検体を投与期 2 の Microgynon®の投与前，及び初回投与から 24 及び 48 時間後（各時点ともニンテダニブの投与前）に採取した。主要評価項目は EE 及び LE の $AUC_{0\text{-}tz}$ 及び C_{max}，副次評価項目は $AUC_{0\text{-}\infty}$であった。EE 及び LE の相対バイオアベイラビリティは，主要及び副次評価項目の gMean の比（Test/Reference）で評価した。

安全性データは記述的に解析した。

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

結果：

この試験では 17 名の患者に投与を実施した。15 名は白人であり，1 名はアジア人，1 名はハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民であった。患者の平均年齢（標準偏差［SD］）は 59.1（13.2）歳，範囲は 30～83 歳であり，平均 BMI（SD）27.14（4.74） kg/m^2，範囲は 19.0～35.2 kg/m^2 であった。すべての被験者が両投与期に参加し，試験を完了した。

全ての被験者 17 名が両投与期を完了したものの，2 名の患者（白人 2 名）が併用禁止薬（薬物動態に影響を可能性のある薬剤であるホルモン補充療法，オピオイド鎮痛薬）を服用していたため，PK 解析から除外した。

主要及び副次評価項目，並びにその統計解析の結果を表 2.3.1: 1 にまとめた。

EE の AUC の gMean の比の 90%信頼区間は 80～125%の範囲内であった。C_{max} の gMean の比は 117%（90%CI：108～127%）であり，ニンテダニブの併用により上昇することが示唆されたものの，その差は小さかった。また，ホルモンレベルの最高血漿中濃度の上昇によって経口避妊薬の効果が減弱する可能性は低いことを考慮すると，臨床的に意味のある差ではないと考えられた。

LE の主要及び副次評価項目の gMean の比の 90%信頼区間は 80～125%の範囲内であった。

結論：

経口避妊薬 Microgynon®投与時の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 150 mg 1 日 2 回反復投与による影響は受けなかった。本試験での忍容性は良好であった。

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

表 2.3.1: 1 ニンテダニブ非併用下（Reference）及び併用下（Test）での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パラメータ及び相対バイオアベイラビリティの比較

Parameters	N	Microgynon® alone (R)	Microgynon® with nintedanib (T)	Adjusted gMean ratio T/R	Two-sided 90%CI Lower limit [%]	Two-sided 90%CI Upper limit [%]
Ethynylestradiol						
Primary Endpoints						
AUC_{0-tz} [pg•h/mL]	15	610.00	618.28	101.36	92.83	110.67
C_{max} [pg/mL]	15	54.75	63.89	116.69	107.63	126.51
Second Endpoints						
$AUC_{0-\infty}$ [pg•h/mL]	15	749.65	758.95	101.24	93.95	109.10
Levonorgestrel						
Primary Endpoints						
AUC_{0-tz} [pg•h/mL]	15	33062.73	31872.47	96.40	91.48	101.58
C_{max} [pg/mL]	15	3124.48	3152.35	100.89	89.90	113.23
Secondary Endpoints						
$AUC_{0-\infty}$ [pg•h/mL]	15	56311.68	49605.41	88.09	80.03	96.96

R: reference, T: test
Source data: CTD 5.3.3.4-01_1199.340 試験_ c26582112

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 ニンテダニブの薬物動態特性の要約

ニンテダニブの薬物動態特性を以下に簡潔に要約する（詳細な記述はオフェブカプセル 100 mg, 150 mg 承認時申請資料［CTD 1.13.1-01_オフェブカプセル 100 mg，150 mg 承認時申請資料］の CTD 2.7.2 を参照）。

ニンテダニブは速やかに吸収され，経口投与の約 2～4 時間後に最高血漿中濃度に到達する。ニンテダニブの絶対バイオアベイラビリティは健康成人で約 5%であった。この低いバイオアベイラビリティは，トランスポーターの影響及び初回通過代謝により説明できると考えられる。ニンテダニブの食後投与の曝露は空腹時投与と比較して約 15～20%増加した。なお，ニンテダニブは食後投与が推奨されている。

ニンテダニブは 2 相性の減衰を示す。静脈内投与後に高い分布容積（V_{ss}：1050 L）が確認された。ヒト血漿中でのニンテダニブの *in vitro* での蛋白結合率は高く，結合分率は 97.8%であった。ヒト血清アルブミンに対する結合率（結合分率=97.5%）は血漿蛋白と同程度であり，ヒト α-1-酸性糖蛋白質に対する結合率は低かった（55.5%）。血液／血漿比は 0.869 である。

ニンテダニブの消失半減期は 15～23 時間であった。静脈内投与後の総血漿クリアランスは高かった（CL：1390 mL/min）。投与後 48 時間以内の未変化体の尿中排泄率は，経口投与後に投与量の約 0.05%，静脈内投与後に約 1.4%であり，腎クリアランスは 20 mL/min であった。

ニンテダニブの薬物動態の個体間変動は中等度～高度（CV：46～83%）であり，個体内変動は低～中等度（CV：<30%）であった。薬物動態は時間及び用量に対して線形である。反復投与後の累積は，1 日 2 回投与後の AUC_{τ} に基づき約 1.4 倍であった。血漿中濃度は投与開始から 1 週間以内に定常状態に到達した。ニンテダニブのトラフ濃度は 1 年以上にわたり安定した濃度範囲を保った。薬物動態特性は健康成人，IPF 患者，SSc-ILD 患者及び様々な癌患者で類似していた。

健康成人男性を対象としたマスバランス試験で，ニンテダニブ経口投与後の排泄経路を検討した。総[^{14}C]放射能の尿中排泄率は投与量の 0.649%であり，総クリアランスに対する腎クリアランスの寄与は低いと示された。投与後 120 時間以内の糞中排泄率は投与量の 93.4%であり総[^{14}C]放射能の主要排泄経路は糞中であることが確認された。全体の回収率は投与 4 日後にはほぼ完全と考えられた（90%以上）。

ニンテダニブの主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であり，遊離酸部分の BIBF 1202 が生じる。次いでこれがウリジン二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）酵素によりグルクロン酸抱合され，BIBF 1120 グルクロン酸抱合体となる。BIBF 1120 及び BIBF 1202 グルクロン酸抱合体のいずれの血漿中濃度も，*in vivo* でのニンテダニブの臨床効果に意味のある寄与をしていないと考えられる。

肝障害の影響の評価を目的とした第 I 相単回投与試験において，C_{max} 及び AUC に基づく軽度肝障害患者（Child Pugh 分類 A）でのニンテダニブの曝露量は健康成人の 2.2 倍であった（比の 90%CI：C_{max} 1.3～3.7，AUC 1.2～3.8）。中等度肝障害患者（Child Pugh 分類 B）のニンテダニブの曝露は，健康成人と比較したとき C_{max} では 7.6 倍（90% CI 4.4～13.2），AUC では 8.7 倍（90% CI 5.7～13.1）であった。重度肝障害患者（Child Pugh 分類 C）での試験は実施していない。

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

NSCLC 及び IPF 患者での PPK 解析に基づくと，年齢，体重，喫煙習慣及びアジア人（部分集団により，効果の大きさが異なる）はニンテダニブの薬物動態に影響を及ぼし，高年齢，低体重，及びアジア系人種（韓国人を除く。韓国人の曝露は白人よりわずかに低い）に加え，喫煙歴（元喫煙者及び非喫煙者）の要因は曝露量を高めた。共変量の影響はおおむね小さく，これらの背景を有する患者に対して事前の用量調節を設定する必要性はないと考えられた。患者集団（NSCLC, IPF），性別（体重調整済み），軽度又は中等度腎障害（クレアチニンクリアランス<60～≥30 mL/min）には，ニンテダニブの曝露量に対する影響はなかった。重度腎障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）でのデータは限定的であった。

1199.26 試験（腎細胞癌患者）でニンテダニブの QT 間隔に対する影響を評価した。ニンテダニブ 200 mg が 1 日 2 回投与された。ベースライン時，ニンテダニブの初回投与後及び定常状態で心電図を頻回に測定した。倫理的理由から，プラセボ群及び陽性対照群は設けなかった。心電図評価の結果，ニンテダニブ 200 mg を単回経口投与又は 1 日 2 回 15 日間反復経口投与後も，QTcF 間隔の延長は認められず，その他の心血管系に関する安全性の問題も認められなかった。

非臨床試験データにより，ニンテダニブが P-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが示された。P-gp 阻害剤ケトコナゾールとともにニンテダニブを健康成人に併用投与した後，ニンテダニブの曝露量は単独投与時と比較して増加し，AUC は約 60～70%，C_{max} は約 80%増加した。

また，P-gp 誘導剤であるリファンピシンとニンテダニブを健康成人に併用投与したときにはニンテダニブの曝露量が減少し，単独投与時と比較して AUC は約 50%，C_{max} は約 60%まで減少した。

チトクローム P450（CYP）経路によるニンテダニブ代謝はわずかしかない。したがって，CYP 依存代謝の阻害又は誘導に起因する DDI の可能は低いと判断される。このことは，SSc 患者で頻繁に併用され CYP3A4 及び CYP2C9 の誘導剤であるボセンタンとの薬物相互間作用試験（1199.239 試験）において，ニンテダニブの曝露量に対するボセンタン併用の影響が認められなかったことからも支持される。

非臨床試験の結果，ニンテダニブ及び代謝物である BIBF1202 及び BIBF1202 グルクロン酸抱合体は CYP 阻害作用を示さないことが確認されていることから，ニンテダニブは性ホルモンのような CYP 基質との間で DDI を起こす可能性は低いと考えられる。このことは，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）において（2.3.1 項），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ことからも支持される。

3.2 PF-ILD，IPF，SSc-ILD 患者でのニンテダニブ薬物動態の比較

1199.247 試験の患者で観察されたトラフ血漿中濃度を表 3.2: 1 に示す。1199.247 試験の患者でのトラフ血漿中濃度を IPF 及び SSc-ILD 患者での試験の値と比較した。PF-ILD 患者での血漿中曝露量（幾何平均値）は 0.0767 ng/mL/mg であり，IPF 患者に比べてわずかに高かった。しかし，IPF

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

患者での試験で観察された曝露量の幾何平均値の変動（0.0558～0.0687）を考慮すると，PF-ILD 患者での数値の増加（IPF 患者で実施した 1199.34 試験に比べて 10 %増加）は，患者集団固有ではなく，試験間のバラツキによると考えられる。

表 3.2: 1 PF-ILD，SSc-ILD 及び IPF 患者へのニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回反復経口投与後の投与量補正後の定常状態ニンテダニブトラフ血漿中濃度（$C_{pre,ss,norm}$）の記述統計量

Nintedanib			$C_{pre,ss,norm}$ [ng/mL/mg]			
Population	**Study**	**Starting dose***	**N**	**gMean**	**gCV%**	**gMean ratio to 1199.247**
Patients with PF-ILD	**1199.247**	150 mg bid	311	0.0767	71.9	---
Patients with IPF	**1199.32**	150 mg bid	250	0.0635	72.4	0.83
Patients with IPF	**1199.34**	150 mg bid	274	0.0687	71.3	0.90
Patients with IPF	**1199.30**	150 mg bid	70	0.0558	76.0	0.73
Patients with SSc-ILD	**1199.214**	150 mg bid	258	0.0555	65.4	0.72

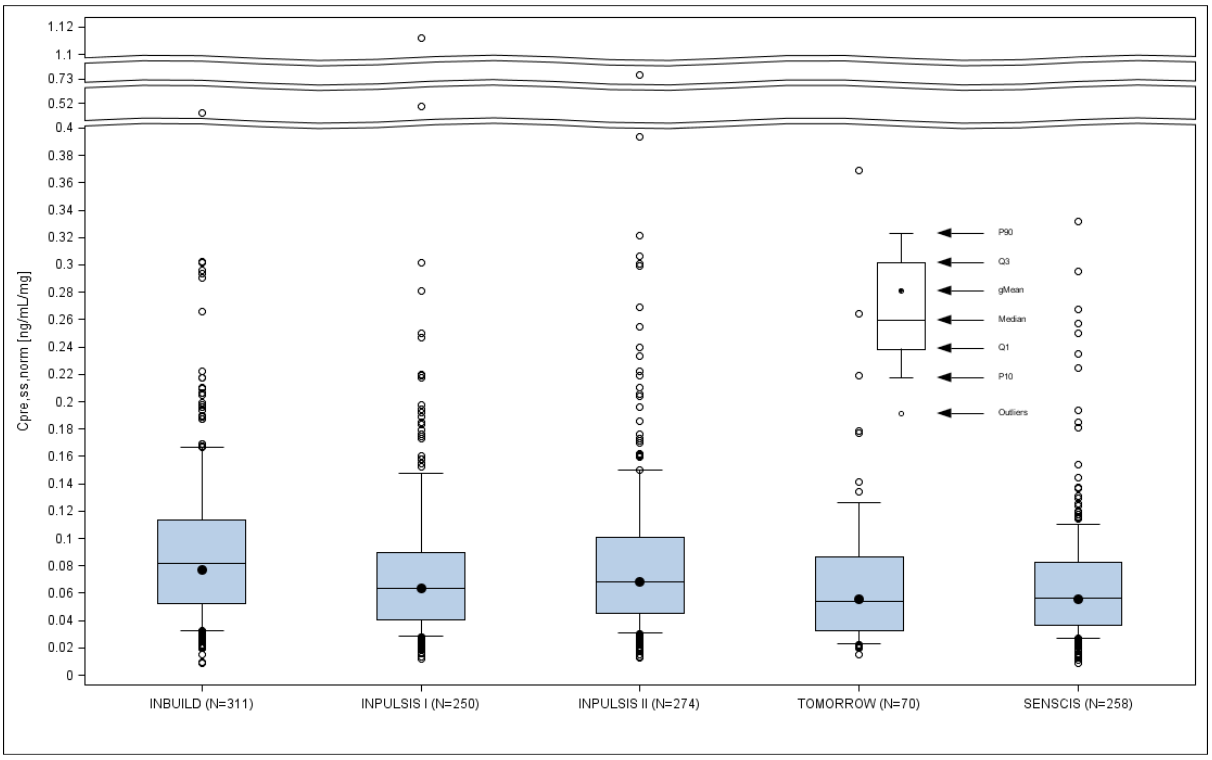
*患者は 150 mg 1 日 2 回投与の投与量で開始し，忍容性に基づき 100 mg 1 日 2 回への減量が可能であった。また，臨床的に適切であると判断された場合は 4 週間以内での 150 mg1 日 2 回への再増量も可能であった。

** $C_{pre,ss,norm}$ は，各回の薬物動態評価来院時に来院時の投与量で補正し，収集されたすべての薬物動態評価来院（該当する場合）の gMean を求めることにより算出した。

図 3.2: 1 では，各試験のトラフ血漿中濃度を比較した。PF-ILD 患者のニンテダニブの血漿中曝露量は，IPF 患者又は SSc-ILD 患者と同程度であった。

1199.214 試験の部分集団解析（表 2.1.1: 1）により，PF-ILD 患者ではアジア人（日本人，中国人，及び韓国人を含む），高齢（年齢 65 歳以上），低体重（65 kg 以下）又は女性（体重で未調整）でニンテダニブの曝露量が高く，その程度は過去の NSCLC 患者，IPF 患者，又は SSc-ILD 患者の解析結果と同様であった。

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



INBUILD：1199.247，INPULSIS I：1199.32，INPULSIS II：1199.34，TOMORROW：1199.30，SENSCIS：1199.214

図 3.2: 1　PF-ILD，SSc-ILD 及び IPF 患者 のニンテダニブ 1 日 2 回反復経口投与後の投与量補正後の定常状態トラフ血漿中濃度（$C_{pre,ss,norm}$）を比較する箱ひげ図

3.3　PF-ILD，IPF，SSc-ILD 患者における Exposure-Response 解析

ニンテダニブの Exposure-Response 関係を，IPF 患者（1199.30 試験，1199.32 試験及び 1199.34 試験），SSc-ILD 患者（1199.214 試験），並びに PF-ILD 患者（1199.247 試験）で検討した。

IPF 患者での Exposure-Response （FVC 年間減少率）の final model は，ニンテダニブの影響が Disease modifying effect として示される E_{max} model を用いた線形の疾患進行モデルであった。モデル構築には，種々のニンテダニブ投与量（50 mg 1 日 2 回投与，100 mg 1 日 2 回投与及び 150 mg 1 日 2 回投与）のデータを用いた（1 日 1 回投与はモデル作成から除外した）。その結果，150 mg 1 日 2 回投与群の血漿中濃度（ニンテダニブの投与前血漿中濃度の中央値は約 10 ng/mL）は E_{max} のプラトー付近を示す濃度であることが示された（EC_{80} は 10～13 ng/mL）。IPF 患者の 150 mg 投与群のみでも，FVC の年間減少率と曝露量との間にわずかな正の相関が認められた。IPF 患者では，疾患による経年低下又は薬物に依存する治療効果に影響を及ぼす明らかな共変量の効果は認められなかった。

IPF 患者から作成した Exposure-response モデルを SSc-ILD 患者に適応した結果，FVC の年間減少率は，SSc-ILD 患者では IPF 患者に比べて約 50%になると推定された。IPF 患者と同様，FVC を指標とした有効な治療効果（disease-modifying 作用）が観察された（疾患進行の抑制が認められた）。一方で，推定精度には問題があるものの E_{max} の推定から FVC の 年間減少率の E_{max} は加齢による年間減少率と同程度の値であった（SSc-ILD 患者：-28.5 mL/year，95%CI：［-71.2～14.2］，

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

IPF 患者：-71.9 mL/year，95%CI：［-112～-1.30］）。解析対象例数が少ないこと，解析データに含まれているのは IPF 患者での試験とは異なり，150 mg 1 日 2 回の 1 投与群であること，実際の FVC 年間減少率が低かったことから，SSc-ILD 患者のみの EC_{50} を推定することはできなかった。そのため，SSc-ILD 患者での EC_{50} を過去の IPF 患者での FVC モデルの推定値（3.28 ng/mL）に固定した（IPF，SSc-ILD 及び PF-ILD での非臨床試験の結果から，ニンテダニブの抗線維化作用は患者間で同様の Exposure-Response 関係を仮定）。ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与後の曝露量は，最大効果のプラトー付近の効果を示す濃度範囲であり，IPF 患者の結果と同様であった。

PF-ILD 患者の Exposure-efficacy モデルは，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での構築したモデルを適応した（例数が限られていること，1 投与量群のみでの解析であったことから，EC_{50} は 3.28 ng/mL に固定した）結果，他の慢性線維性 ILD 患者と同様，FVC に対する有効な治療効果（disease-modifying 作用）が観察された。プラセボ投与の全体集団での FVC 年間減少率（-198 mL/year，95% CI：-225～-171）は，IPF 患者で過去に実施した試験と同程度（-224 mL/year，［-251～-200］）であったが， SSc-ILD 患者で過去に実施した試験での FVC 年間減少率（-98.6 mL/year，［-125～-72.7］）より大きかった（過去の試験ではそれぞれの試験で確立したモデルを適応）。PF-ILD 患者において， HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団では， HRCT で他の線維化パターンがみられる集団より，ベースラインの FVC が大きく（2480 mL，［2410～2551］ vs. 2370 mL，［2280～2460］）， FVC 年間減少率は大きかった（-222 mL/year，［-260～-184］ vs. -162 mL/year，［-194～-130］）。IPF 患者及び SSc-ILD 患者と同様に，PF-ILD 患者の 2 つの co-primary 評価集団で FVC 年間減少率の E_{max}（推定精度に問題があるものの）は，各集団の疾患でみられた FVC 年間減少率の 2 つの集団での違いに関係なく FVC の加齢による年間減少率（約 30 mL/year）と同程度の値であった。PF-ILD 患者の全体集団での FVC 年間減少率の E_{max} は，-32.4 mL/year（95% CI：［-72.2～7.41］）であると推定された。なお，SSc-ILD 患者及び IPF 患者では，それぞれ-28.5 mL/year（95% CI：［-71.2～14.2］）及び-71.9 mL/year（95%CI：［-112～-1.30］）であった。

安全性に関しては，PF-ILD 患者，IPF 患者及び SSc-ILD 患者の試験から得た統合データの解析により，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（高年齢，低体重，アジア人）に加えて，性別が有意な共変量であり，過去の IPF 患者及び SSc-ILD 患者の試験での結果と同様であった。女性では AST 又は ALT の 3×ULN 以上への上昇が発現するリスク（1199.247 試験の 150 mg 1 日 2 回投与後の曝露量中央値で曝露量を調整後）が男性に比べて約 3.7 倍（ハザード比 3.7，95% CI：［2.5～6］）高かった。ALT 又は AST の上昇が発現するリスク（曝露量及び性別で調整済み）が，1199.247 試験では IPF/SSc-ILD 患者の試験に比べて約 2 倍高いことが推測されたが，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。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 患者の試験での結果と同程度と考えられた。Exposure-Safety 関係に対してその他に有意な共変量は認められなかった。概して，観察された試験の影響は慎重に解釈する必要がある。試験間の事象発現割合における差の少なくとも一部は，採用している基準値が異なる別々の中央臨床検査機関のデータよるものの可能

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

性がある。今回の PF-ILD 患者の試験で用いた臨床検査値の基準値は, IPF 患者の試験及び SSc-ILD 患者の試験で用いられた臨床検査値の基準値とは異なっていた（PF-ILD 患者の試験では性別別及び年齢での基準値を用いたが，IPF 患者の試験及び SSc-ILD 患者の試験では年齢での基準値が用いられた［2.1.1 項］）。評価に用いたその他の肝機能に関連する臨床検査値の結果は，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での試験と同様であった。制限のあるデータではあるが，ALT 又は AST の 5×ULN 又は 8×ULN 以上への上昇の発現割合は試験間で同程度であり（>5×ULN: 1199.32 試験/1199.34 試験: 1.9～2.4% vs. 1199.214 試験: 1.0% vs. 1199.247 試験: 3.0%; >8×ULN: 1199.32 試験/1199.34 試験: 0.6～0.9% vs. 1199.214: 0% vs. 1199.247: 0.6%），アルカリホスファターゼ>2×ULN の併発の有無に関係なくビリルビン>2×ULN の上昇を伴う ALT 又は AST の 3×ULN 以上への上昇はニンテダニブ投与群ではなかった。

下痢に関しては，下痢発現のリスクの予測因子はニンテダニブの血漿中曝露量より投与する用量が適していることが確認されていることから，血漿中曝露量よりも局所的な腸管内濃度が重要と考えられる。したがって，曝露量と下痢との関係は，SSc-ILD 患者及び PF-ILD 患者では解析を実施しなかった。

以上，1199.247 試験の PF-ILD 患者での Exposure-Efficacy 及び Exposure-Safety 関係（有効性：52 週間の FVC 年間減少率，安全性：ALT 又は AST 上昇）は，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での関係と同様と考えられた。したがって，PF-ILD 患者(両方の co-primary 評価集団，すなわち全体集団及び HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）での Exposure-Efficacy 解析の結果は，IPF 患者及び SSc-ILD 患者での解析結果と同様であった。同様に，Exposure-Safety 解析の結果，PF-ILD 患者において，曝露量と ALT 又は AST 上昇リスクとの間に正の相関関係が認められ，そのリスクは女性で高くなることが示され，この結果は IPF 患者及び SSc-ILD 患者での結果と同様であった。PF-ILD 患者の試験では，ALT 又は AST の上昇の発現割合が高かったが，その評価は基準値が異なる様々な中央臨床検査施設から得たデータに基づくものであるため，慎重に解釈する必要がある（PF-ILD 患者の試験では性別別及び年齢での基準値を用いたが，IPF 患者の試験及び SSc-ILD 患者の試験では年齢での基準値が用いられた）。 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 患者の試験での結果と同様と考えられた。AST 又は ALT の 3×ULN 以上への上昇以外の肝機能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ことにも注意すべきである。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。

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

4. 特別な試験

該当せず。

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

5. 付録

5.1 本文中には含めないが，引用する表

該当せず。

5.2 本文中には含めないが，引用する図

該当せず。

Boehringer Ingelheim

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：	2.7.3 臨床的有効性の概要
文書作成日：	8 April 2020

Proprietary confidential information
© 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

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

目　次

目　次 2
略号一覧表 6
1. 背景および概観 7
1.1 臨床開発プログラムのデザイン 7
1.2 有効性評価項目 8
1.2.1 主要評価項目 8
1.2.2 主な副次評価項目 9
1.2.3 その他の副次評価項目 10
1.2.4 その他の評価項目 10
1.3 解析方法 11
1.4 患者集団の特性 15
2. 個々の試験結果の要約 19
2.1 1199.247 試験の要約 19
2.2 試験対象集団 19
2.2.1 患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱 19
2.2.1.1 患者の内訳 19
2.2.1.1.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳 27
2.2.1.2 解析対象集団 31
2.2.1.3 治験実施計画書からの逸脱 31
2.2.1.3.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の治験実施計画書からの逸脱 35
2.2.2 人口統計学的及びその他のベースライン特性 38
2.2.2.1 人口統計学的特性 38
2.2.2.2 PF-ILD の疾患特性 42
2.2.2.3 有効性評価に関するベースライン特性 47
2.2.2.4 合併症 49
2.2.2.5 併用療法 49
2.2.3 治験薬への曝露 49
2.3 有効性の結果 50
2.3.1 主要評価項目 50
2.3.1.1 52 週間の FVC 年間減少率 50
2.3.1.2 52 週間の FVC（mL）のベースラインからの変化量の経時推移 52
2.3.1.3 感度分析 56
2.3.1.4 部分集団解析 64
2.3.2 主な副次評価項目 67
2.3.2.1 52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量 68
2.3.2.2 52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間 70

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

2.3.2.3 52 週間の死亡までの期間 72
2.3.3 その他の副次評価項目 73
2.3.3.1 52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間 73
2.3.3.2 52 週間の疾患進行又は死亡までの期間....74
2.3.3.3 52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合 75
2.3.3.4 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 ...77
2.3.4 52 週間（Part A）のその他の評価項目 81
2.3.4.1 52 週間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間 81
2.3.4.2 FVC に関するその他の評価項目 82
2.3.5 DBL1 までの治験期間（Part A+B）のその他の評価項目....86
2.3.5.1 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間....86
2.3.5.2 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間 89
2.3.5.3 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間 91
2.3.5.4 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間....94
2.3.5.5 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間....97
2.3.6 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）のその他の評価項目 100
2.3.6.1 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 100
2.3.6.2 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間 103
2.3.6.3 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間 105
2.3.6.4 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間 ..108
2.3.6.5 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間 111
2.4 日本人集団における結果 114
2.4.1 試験対象集団（日本人集団） 114
2.4.1.1 患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱（日本人集団） .114
2.4.1.1.1 患者の内訳（日本人集団） 114
2.4.1.1.1.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳（日本人集団） 121
2.4.1.1.2 解析対象集団（日本人集団） 125
2.4.1.1.3 治験実施計画書からの逸脱（日本人集団） 125
2.4.1.1.3.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の治験実施計画書からの逸脱（日本人集団） 126
2.4.1.2 人口統計学的及びその他の特性（日本人集団） 126
2.4.1.2.1 人口統計学的特性（日本人集団） 126
2.4.1.2.2 PF-ILD の疾患特性（日本人集団） 128
2.4.1.2.3 有効性評価に関するベースライン特性（日本人集団） 133
2.4.1.2.4 合併症（日本人集団） 135

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

2.4.1.2.5 併用療法（日本人集団）.....135
2.4.1.3 治験薬への曝露（日本人集団）.....135
2.4.2 有効性の結果（日本人集団）.....135
2.4.2.1 主要評価項目（日本人集団）.....135
2.4.2.1.1 52 週間の FVC 年間減少率（日本人集団）.....135
2.4.2.2 主な副次評価項目（日本人集団）.....142
2.4.2.2.1 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）.....142
2.4.2.2.2 52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間（日本人集団）.146
2.4.2.2.3 52 週間の死亡までの期間（日本人集団）.....147
2.4.2.3 その他の副次評価項目（日本人集団）.....148
2.4.2.3.1 52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間（日本人集団）.....148
2.4.2.3.2 52 週間の疾患進行又は死亡までの期間（日本人集団）.....148
2.4.2.3.3 52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合（日本人集団）.....149
2.4.2.3.4 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）.....151
2.4.2.4 52 週間（Part A）その他の評価項目（日本人集団）.....153
2.4.2.4.1 52 週間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間（日本人集団）.....153
2.4.2.4.2 FVC に関するその他の評価項目（日本人集団）.....154
2.4.2.5 DBL1 までの治験期間（Part A+B）のその他の評価項目（日本人集団）..156
2.4.2.5.1 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間（日本人集団）.....156
2.4.2.5.2 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間（日本人集団）.....159
2.4.2.5.3 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間（日本人集団）.....161
2.4.2.5.4 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間（日本人集団）.....164
2.4.2.5.5 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間（日本人集団）.....167
2.4.2.6 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）のその他の評価項目（日本人集団）.....170
2.4.2.6.1 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（日本人集団）.....170
2.4.2.6.2 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間（日本人集団）.....173
2.4.2.6.3 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間（日本人集団）.....176
2.4.2.6.4 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間（日本人集団）.....179

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

2.4.2.6.5 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間（日本人集団）.....182

3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....185

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....186

5. 効果の持続，耐薬性.....187

6. 付録.....188

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
AF	Atrial fibrillation	心房細動
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
CTD	Connective tissue disease	膠原病
CTD-ILD	Connective tissue disease-associated interstitial lung disease	膠原病関連間質性肺疾患
DBL	Database lock	データベースロック
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
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
HP	Hypersensitivity Pneumonitis	過敏性肺臓炎
HRCT	High resolution computed tomography	高解像度コンピュータ断層撮影
iNSIP	Idiopathic non-specific interstitial pneumonia	特発性非特異性間質性肺炎
IIPs	Idiopathic Interstitial Pneumonias	特発性間質性肺炎
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
iPD	Important protocol deviation	治験実施計画書からの重要な逸脱
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
IRT	Interactive Response Technology	対話型応答システム
K-BILD	King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnairre	-
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis	-
MAR	Missing at random	-
MMRM	Mixed effects models for repeated measures	混合モデル反復測定
MQRM	Medical and quality review meeting	
%FVC	FVC % predicted	FVC の予測値に対する割合
$\%DL_{CO}$	DL_{CO} % predicted	DL_{CO} の予測値に対する割合
PF-ILD	Progressive fibrosing interstitial lung disease	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
REML	Restricted maximum likelihood	制限付き最尤法
TMF	Trial Master File	-
TS	Treated set	1 回以上治験薬を服薬した集団
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎

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

1. 背景および概観

1.1 臨床開発プログラムのデザイン

進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）でのニンテダニブの有効性は，第 III 相国際共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較試験（1199.247 試験）で評価した。本試験は，PF-ILD 患者を対象に，ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を評価することを目的とした試験であり，患者はニンテダニブ 150 mg 又はプラセボのいずれかに 1：1 でランダム化された。ランダム化は中央判定した高解像度コンピュータ断層撮影（HRCT）パターン（通常型間質性肺炎［UIP］様線維化パターンのみ，又は他の線維化パターン）により層別した。本試験では，解析のために 2 つの co-primary 評価集団を定義し，「全体集団」及び「HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団」とした。HRCT で他の線維化パターンがみられる集団は補完的集団とした。

有効性及び安全性の主要な解析は，最後にランダム化された患者が 52 週時の来院（Part A）を完了した後に実施し（データベースロック 1［DBL1］），この結果に基づきベネフィットリスクバランスを評価した。患者は 52 週後も盲検下でランダム化された治験薬（ニンテダニブ又はプラセボ）を継続した（Part B）。52 週時以降に収集され，DBL1 時点で利用可能なデータ（Part A+B，DBL1 まで）は，有効性及び安全性の補足的な評価に使用した。

最終解析は，試験終了後のデータベースロック（DBL2）までに得られたすべてのデータを含めて，治験期間全体の解析のみを再度実施した。

1199.247 試験の概要を表 1.1: 1 に，試験デザインを図 1.1: 1 に示した。有効性の評価対象例数は計 663 名であった。本試験はヘルシンキ宣言の倫理的原則を遵守し，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って実施した。

表 1.1: 1 有効性を評価した試験

試験番号（実施地域）	試験デザイン	対象	投与群	患者数（TS）	投与期間	有効性主要評価項目	試験期間（進行状況）	添付資料番号 資料の区分
1199.247 INBUILD®（日本を含む国際共同，計 15 カ国）	第 III 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較	進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）	ニンテダニブ群（150 mg bid，経口，100 mg bid に減量可）	332	Part A：52 週間 Part B：52 週以降，試験の完了 1) 又は投与中止理由に該当するまで	52 週間の FVC（mL）年間減少率	2017 年 2 月～2019 年 8 月	CTD 5.3.5.1-01 評価
			プラセボ群（bid，経口）	331				

TS：1 回以上治験薬を服薬した集団，FVC：努力肺活量，bid：1 日 2 回
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。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 1

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

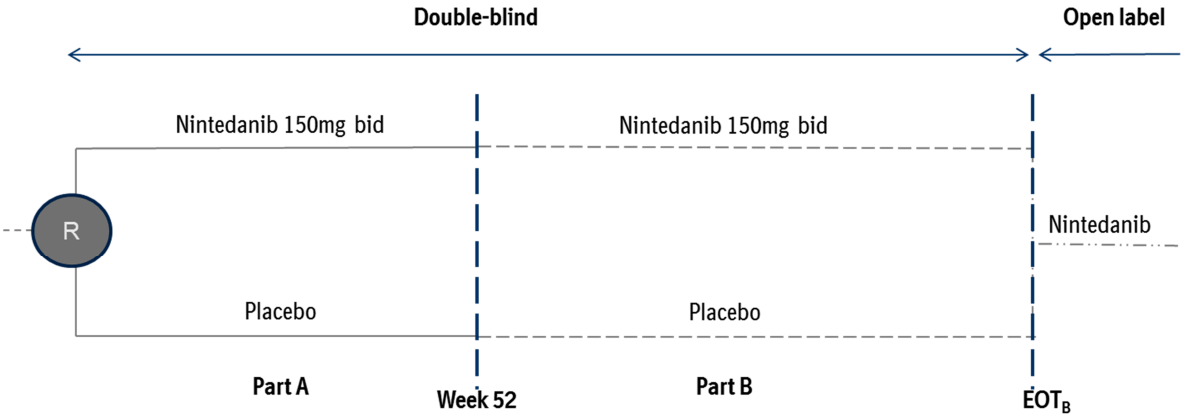


図 1.1: 1　1199.247 試験の試験デザイン（任意参加の非盲検試験である 1199.248 試験に継続）

1199.247 試験には計 108 名の日本人患者がランダム化され，すべての患者が有効性評価対象となった。日本人集団の解析結果は，2.4 項にまとめて示した。

1.2　有効性評価項目

本臨床的有効性の概要に示した有効性評価項目について，以下に説明する。本書では，主要評価項目及びすべての副次評価項目の評価期間である 52 週の解析に主眼をおいた。DBL1 までに得られた 52 週を超えるデータも，time to event の評価項目をより正確に評価するため主要な解析に含め，その結果を本書に提示した。また，試験完了後（DBL2）に time to event の評価項目を再度解析した。すべての有効性評価項目の解析は，2 つの co-primary 評価集団について実施した。

1.2.1　主要評価項目

- 52 週間の努力肺活量（FVC［mL］）の年間減少率

FVC の評価

FVC は，FlowScreen®スパイロメーターを用いて評価した。FlowScreen®スパイロメーターはすべての試験実施医療機関に提供された。

肺機能測定は，スパイロメーターの毎日のキャリブレーション及びキャリブレーションシリンジの定期的なキャリブレーションを含め，2005 年の ATS/ERS ガイドライン［P05-12782］に従い実施した。座位で計 3 回測定し（3 つの曲線を入手する），ATS/ERS ガイドラインに従い最良の結果を選択した。3 回の測定のうち最良の結果は，可能な限り 5 回まで測定し，ATS/ERS 基準を満たす 3 回から最良値を選択するものとした。

各患者の肺機能測定は，ベースライン時（Visit 2）の測定時刻を基準とし，ほぼ同じ時刻に実施した。

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

患者は検査前の少なくとも 12 時間は激しい運動を控え，来院日には喫煙を控え，肺機能測定前 30 分間は禁煙とした。寒気，受動喫煙，粉塵，強い臭気（香水など）がある場所を避けるように指導した。さらに，気管支拡張剤を使用している場合，肺機能測定の前，長時間作用型気管支拡張剤は 24 時間，短時間作用型気管支拡張剤は 8 時間のウォッシュアウト期間を設定した。

1.2.2 主な副次評価項目

- 52 週時の King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire（K-BILD）総スコアのベースラインからの変化量
- 52 週間の間質性肺疾患（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

K-BILD

K-BILD は，ILD 患者用の自己記入式の健康状態質問票である［CTD 5.4-50_R12-4171］。質問票は，本試験の対象となった ILD のタイプを含む広範な ILD を対象として開発され，妥当性が確認されている。

質問票は 3 領域（息切れと活動，心理的症状及び胸部症状），計 15 の質問から構成される。スコアの幅は 0～100 であり，スコア 100 が最も良い健康状態を表す。

K-BILD の臨床的な意義のある最小の差（MCID）は確立していないが，4～8 点の変化は，異なるタイプの ILD 患者で意味のある変化であることが示唆されている［R16-0152，R19-0739，R19-2570］。

ILD の急性増悪

本試験で対象とした患者集団での，ILD の増悪の評価はいままでに報告されていない。IPF と他の PF-ILD は類似していることから，本治験では以下に示すように，IPF 急性増悪に関する最新の定義を適応した［CTD 5.4-03_P16-06899］。

急性増悪は，新たな広範な肺胞陰影を特徴とする急性で臨床的に有意な呼吸状態の悪化であり，以下のすべてを満たすことと定義された。

- 過去あるいは増悪時の ILD の診断
- 通常 1 カ月以内の急性の悪化又は呼吸困難の進行
- コンピュータ断層撮影（CT）で，線維化を伴う ILD に合致した背景パターンに加え，両側性のすりガラス陰影かつ／あるいはコンソリデーションの出現
- 心不全あるいは体液過剰のみでは説明できない悪化

臨床的に急性増悪の定義を満たすと考えられるが，CT データがなく，4 つの診断基準すべてを満たさない事象は，「急性増悪疑い」と称するものとした。副次評価項目の検討には，上記の基準をすべて満たす ILD の急性増悪のみを含めた。

ILD の急性増悪は，治験責任（分担）医師により報告された有害事象に基づき解析し，有害事象の判定委員会による判定は行わなかった。

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

1.2.3 その他の副次評価項目

- 52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間
- 52 週間の疾患進行（疾患進行は，%FVC［FVC の予測値に対する割合，%］の 10%以上の減少と定義する）又は死亡までの期間
- 52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者の割合
- 52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%を超える患者の割合
- 52 週時の L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの変化量
- 52 週時の L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインからの変化量

Living with Pulmonary Fibrosis Symptoms and Impact Questionnaire（L-PF）

L-PF 質問票は 2 つのモジュール 1）Symptoms（23 項目）及び 2）Impacts（21 項目），計 44 の質問から構成される。L-PF は，肺線維症（PF）患者の情報から開発されたため，PF 患者に特有の認識を捉えることを意図している。Symptoms モジュールからは，1）呼吸困難，2）咳嗽，及び 3)疲労の 3 つのドメインスコア, Symptoms 総スコアが得られる。Impacts モジュールからは, Impacts スコアが得られる。Symptoms 及び Impacts スコアを合計し，L-PF 総スコアを得る。スコアリングは各側面評価の平均値に 100 を乗じた要約スコアとして算出される。要約スコアは 0～100 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。

L-PF の MCID は確立していない。

1.2.4 その他の評価項目

52 週間（Part A）のその他の有効性評価項目を以下に示す。

- 52 週間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間
- 52 週時の FVC（mL）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変化量
- 52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%を超える患者の割合
- 52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 5%を超える患者の割合

上記以外の 52 週間のその他の有効性評価項目（一酸化炭素肺拡散能力［DL_{CO}］の予測値に対する割合［$\%DL_{CO}$］のベースラインからの変化量，患者報告アウトカムのベースラインからの変化量）は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］に提示した。

治験期間全体（Part A+B，DBL1 の時点及び DBL2 の時点）のその他の有効性評価項目を以下に示す。

- 治験期間全体での ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間
- 治験期間全体での死亡までの期間
- 治験期間全体での呼吸器疾患による死亡までの期間

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

- 治験期間全体での疾患進行（疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少と定義する）又は死亡までの期間
- 治験期間全体での初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間

1.3 解析方法

仮説検定

本試験の解析のため，2 つの co-primary 評価集団を定義した。

1) 全患者（全体集団）
2) 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は「補完的」集団とした。HRCT の線維化パターンに基づく 2 つの集団は，相互に排他的であり，両者を合わせると全体集団となる。HRCT の線維化パターンは本試験の層別化因子であった。

なお，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 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集団」と称することとする。

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%に維持するために，Hochberg 法を使用した［CTD 5.4-26_R97-1003］。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（図 1.3: 1）。他の評価項目（副次評価項目，その他の評価項目）については，検証的な手法による評価を行わなかった。仮説検定に関する詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.2］に示した。

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

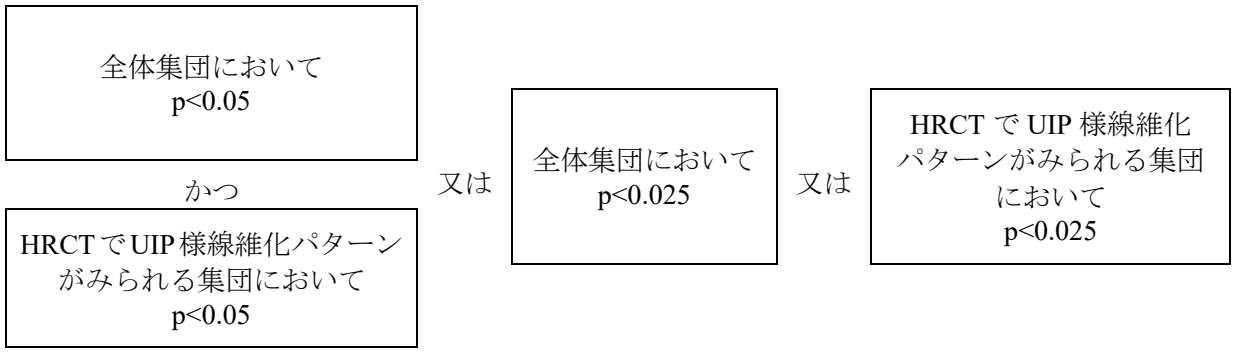


図 1.3: 1 Hochberg 法を用いた主要評価項目の統計学的有意性のシナリオ

主要評価項目の解析

主要評価項目の解析は，2 つ co-primary 評価集団，並びに補完的集団で実施した。主解析は，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用いた。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），及びベースライン時の 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る評価を主とした。

副次評価項目の解析

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 co-primary 評価集団で実施した。すべての副次評価項目は，探索的なものとみなした。

連続変数の評価項目は，REML に基づく反復測定アプローチにより解析した。解析には，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，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。患者内誤差のモデル化には，無構造の分散共分散行列を用いた。

Time to event の副次評価項目は，層別ログランク検定を用いて解析した（全体集団の解析のみ，HRCT パターンで層別化）。同じ因子で層別した Cox 比例ハザードモデルを用いて，2 つのランダム化された投与群間のハザード比（HR）及びその 95%信頼区間（CI）を求めた（HR が<1 のときにニンテダニブがプラセボに対し良い）。

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率が 5%又は 10%を超える患者の割合）は，ベースライン時の%FVC と 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分析を用いて投与群間の比較を行った。調整オッズ比及びその 95% CI は，効果を定量化するために用いた。欠測値の取扱いの詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.4］に提示した。

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

その他の評価項目の解析

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て実施した。その他の評価項目の解析はすべて探索的なものであり，p 値は提示しない。

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。解析は co-primary 評価集団，並びに補完的集団で実施した。この解析は，利用可能なすべてのデータを用いた解析と，すべての on-treatment のデータを用いた解析の 2 種類を実施した。

データの取扱い

治験薬の投与中止後に収集されたデータを含め，得られたすべてのデータを使用した。主要評価項目及び主要な副次評価項目の解析に使用した統計モデルでは，データが missing at random であることを想定して，欠測データを考慮した。様々な仮定を用いた感度分析を実施し，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）が主要な解析の結果に及ぼす影響を検討した。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。

生活の質（QOL）質問票の解析では，項目レベルのデータの欠測は質問票の開発者の提供する指示に従い取り扱った。Time to event の評価項目の解析では，欠測データ又は不完全データを統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.9］に詳述したとおり打ち切りとして扱った。二値の評価項目では，欠測データのある患者はノンレスポンダーとする解析（worst case analysis）と，欠測値を多重補完のアプローチにより補完する解析の 2 種類の解析を実施した。

有効性の解析は，割り付けられた治療を中止した患者のデータを含め，52 週まで（又は，治験期間全体の time to event の評価項目の解析では DBL1 及び DBL2 まで）に得られたすべてのデータを用いて，treated set（TS）に基づき実施した。患者は予定された投与群，すなわち対話型応答システム（IRT）によるランダム化で割り当てられた投与群で解析した。原則として，治験薬の初回投与日より前（当日を含む）の最後の評価結果又は測定値をベースライン値として使用した。

解析対象集団

有効性の評価に用いた解析対象集団は Treated set であった。その他に，Screened set 及び Randomised set を以下のとおり定義した。

- Screened set：同意文書に署名したすべての患者を含めた。
- Randomised set：治験薬の投与を受けたか否かに関係なく，ランダム化されたすべての患者で構成される。
- Treated set（TS）：投与群にランダム化され，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者で構成される。有効性の解析は TS で行った。

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

部分集団解析：

統計解析計画書で，主要評価項目に対する以下の部分集団解析を規定した。

- 性別（男性，女性）
- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 人種（白人，アジア人，黒人又はアフリカ系アメリカ人）
- ベースライン時の%FVC（70%以下，70%超）
- 原疾患としての ILD 臨床診断グループ（過敏性肺臓炎, 特発性非特異性間質性肺炎［iNSIP］, 分類不能型特発性間質性肺炎［分類不能型 IIPs］，自己免疫性 ILD，他の ILD）

上記のすべての部分集団について，全体集団で主要評価項目の解析を実施した。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集団」の部分集団解析は，性別，年齢，及び人種についてのみ実施した。

原疾患としての ILD 臨床診断グループに基づく部分集団解析では，十分な症例数（TS 内の患者の>10%）を得るため，一部のカテゴリーを意味のある形で併合した。「過敏性肺臓炎」，「iNSIP」及び「分類不能型 IIPs」は，電子症例報告書（eCRF）に記録されたとおりのカテゴリーを使用し，新たな併合グループとして「自己免疫性 ILD」及び「他の ILD」を作成した（詳細は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］参照）。

それぞれの部分集団解析で，傾きに対する部分集団の効果の不均質性を推定した。部分集団解析は，主解析の統計モデルに基づき，ランダムな傾き及び切片の混合モデルをあてはめ，さらに投与群×部分集団の交互作用及び投与群×部分集団×時間の交互作用項を含めた。適切な Contrast による CONTRAST ステートメントを用いて，すべての部分集団カテゴリー間の不均質性に関する F 検定を実施した。

全体集団ではさらに，HRCT パターンに基づく部分集団（「HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる患者」又は「HRCT で他の線維化パターンがみられる患者」）別の解析も主要評価項目について実施した。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 値を客観的指標として用い，主要評価項目の結果が 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」の間で一貫しているかを評価する。

また，原疾患としての ILD 診断名が主要評価項目に与える影響を検討するため，ILD 臨床診断グループを 1 つずつ除外する方法を用いて，追加解析を行った。

統計解析に関する追加情報は，1199.247 試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1］に示した。

日本人集団での解析

日本人での有効性を検討するため，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集団として解析を行った。

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

全体集団との有効性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解析を実施した。1 つ目は，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した。2 つ目は，全体集団の主解析と同じモデルを日本人集団のデータに適用した（以降 subset model）。

主要評価項目は, 2 つのモデルによる解析を実施し, subgroup model による解析結果を主とした。副次評価項目及びその他の評価項目は，subset model による解析を実施した。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については, subgroup model による解析も実施し，結果を提示した。

1.4 患者集団の特性

本試験は，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，臨床診療で ILD の治療目的で使用される適応外の薬剤を用いても肺機能及び呼吸器症状又は胸部画像診断で悪化が認められることで定義される，PF-ILD の成人患者を対象に実施した。すべての選択基準を満たしていない，又は除外基準のいずれかに抵触する患者は参加を不可とした。

選択基準及び除外基準を以下に示した。選択・除外基準の全文は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.3.2～3］参照。

選択基準

1. 本治験に参加する前（HRCT の中央判定への提供を含め，治験に関するあらゆる手順の実施前）に，ICH-GCP 及び各国の規制に準拠した文書による同意が得られている患者。
2. Visit 1 で年齢が 18 歳以上の患者。ただし，日本では 20 歳以上とした。
3. ILD と診断され, 臨床診療で使用される薬剤を適応外で用いても, スクリーニング（Visit 1）前 24 カ月以内で，以下の PF-ILD の基準の少なくとも 1 つに該当することを治験責任（分担）医師が確認している患者。
   a. %FVC（FVC の予測値に対する割合，%）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
4. HRCT 画像（Visit 1 の前 12 カ月以内）の中央評価で HRCT 上，肺の線維化が肺全野の 10%を超えてみられる患者。肺の線維化は，蜂巣肺所見の有無によらず，網状陰影又は牽引性気管支拡張を含むと定義する。
5. 原疾患として膠原病（CTD）を有する患者の場合，CTD が安定していること（Visit 1 の前 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）。

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

6. Visit 2 のヘモグロビン（Hb）濃度（Visit 1）で補正した DL_{CO} が正常予測値の 30%以上，80%未満の患者。
7. Visit 2 の%FVC が 45%以上の患者。

除外基準

1. Visit 1 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える患者
2. Visit 1 のビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者
3. Visit 1 の Cockcroft-Gault 式で計算したクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満の患者
4. 慢性肝疾患（Child Pugh 分類 A，B 又は C の肝機能障害）を合併する患者。
5. ニンテダニブ又はピルフェニドンの投与歴を有する患者。
6. スクリーニング（Visit 1）前 1 カ月以内又は半減期の 6 倍以内の期間（いずれか長いほう）その他の治験薬の投与を受けた患者。
7. ILD の治療目的で以下のいずれかの薬剤を使用した患者 : Visit 2 の前 4 週間以内のアザチオプリン（AZA），シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル，タクロリムス，経口コルチコステロイド（OCS）20 mg/日超又は OCS+AZA+N-アセチルシステインの併用，Visit 2 の前 8 週間以内のシクロホスファミド，Visit 2 の前 6 カ月以内のリツキシマブ
   注意 : 上記薬剤によって関節リウマチ（RA）/CTD の症状がコントロールされている患者は，医療上必要な治療薬の変更でない限り，本治験の対象から除外する（選択基準 5 を参照）。
8. 2011 年の ATS/ERS/JRS/ALAT ガイドライン［CTD 5.4-34_P11-07084］に基づき IPF と診断された患者。
9. 以下のいずれかによって定義される重大な肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者。
   a. 重大な右心不全を示す過去の臨床的診断又は心エコー結果
   b. 過去の右心カテーテル法で，心係数が 2 L/分/m^2 以下
   c. エポプロステノール／トレプロスチニルによる非経口治療を必要とする PAH
10. 気流閉塞が優位である（Visit 1 で気管支拡張薬投与前の 1 秒率 : 1 秒量［FEV_1］/FVC が 0.7 未満）患者。
11. 治験責任（分担）医師の所見により，その他に臨床的に重要な肺の異常が認められる患者。
12. 肺外の重要な生理学的制限（胸壁異常，多量の胸水など）が認められる患者。
13. 以下のいずれかの心血管疾患を有する患者。
    a. Visit 1 の前 6 カ月以内の治療下で管理不良の重度高血圧（160/100 mmHg 以上）
    b. Visit 1 の前 6 カ月以内の心筋梗塞
    c. Visit 1 の前 6 カ月以内の不安定狭心症
14. 以下のいずれかの出血リスクを有する患者。
    a. 遺伝的な出血素因を有する
    b. 以下の治療を必要とする患者 :

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

i. 線維素溶解薬，治療用量の抗凝固薬投与（ビタミン K 拮抗薬，直接トロンビン阻害薬，ヘパリン，ヒルジンなど）
ii. 高用量の抗血小板療法
（注意：予防的な低用量のヘパリン又は静脈内留置機器の維持のために必要に応じて実施するヘパリンフラッシュ［エノキサパリン 4000 I.U. s.c./日など］，抗血小板療法の予防的な使用［アセチルサリチル酸最大 325 mg/日，又はクロピドグレル 75 mg/日，又は同等用量のその他の抗血小板療法など］は許容される）

c. Visit 1 の前 12 カ月以内の出血性中枢神経系（CNS）事象の既往歴
d. Visit 1 の前 3 カ月以内に以下のいずれかに該当する場合：
i. 喀血又は血尿
ii. 活動性胃腸（GI）出血又は GI 潰瘍
iii. 重大な外傷又は大手術（治験責任［分担］医師の判断による）
e. 凝固パラメータ：Visit 1 で，国際標準化プロトロンビン比（INR）が 2 を超える，プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長（基準値上限の 1.5 倍を超える）。

15. Visit 1 の前 12 カ月以内に血栓事象（脳卒中及び一過性脳虚血発作を含む）の既往歴を有する患者。
16. 治験薬又はその添加物（大豆レシチン）に対する既知の過敏症を有する患者。
17. ピーナッツアレルギーの患者。
18. 検査手順を妨げになる，又は治験参加を妨げる可能性がある，若しくは本治験参加により患者を危険にさらす可能性がある疾患を有すると治験責任（分担）医師が判断する患者。
19. ILD 以外の疾患による平均余命が 2.5 年未満の患者（治験責任［分担］医師の判断による）。
20. 大手術が予定されている患者。
21. 妊娠中，授乳中，又は治験期間中の妊娠を計画している女性。
22. 妊娠可能な女性で，ニンテダニブ投与の 28 日前から投与終了後 3 カ月間にわたり，ICH M3（R2）に従った，極めて効果的な避妊法（一貫して正しく使用すれば，年間の避妊失敗率が 1%未満の水準とされる避妊法）と 1 種類のバリア法を併用して使用する意思がない，又は使用できない患者。
（日本及び英国では，Local Amendment により上記基準を満たす避妊法が特定された。）
23. アルコール又は薬物の乱用があると治験責任（分担）医師が判断する患者
24. 自己記入式質問票の記入に補助を必要とすることを含め，治験の手順を理解又は実行できない患者。

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 患者でエンリッチする（より多く組み入れる）ことを計画した。「UIP 様線維化パターンのみ」としてランダム化される患者と「他の線維化パターン」としてランダム化される患者の比が約 2 : 1 となるように，運用条件を設定していた。しかし，2 つの患者集団の比は，登録期間を通して上記運用上の

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

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。結果的に，412 名（62.1%）が HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者として，251 名（37.9%）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。

併用禁止薬及び併用制限薬

1199.247 試験で試験中の使用が禁止されていた又は制限されていた薬剤を表 1.4: 1 に示す。

表 1.4: 1　　1199.247 試験における併用禁止薬及び併用制限薬

併用禁止薬	治療用量の抗凝固薬 高用量の抗血小板療法 [1)] ピルフェニドン ニンテダニブ（治験外使用） 他の治験薬
併用制限薬	ベースラインから治験薬投与開始後 6 カ月間は併用禁止。 治験薬投与開始 6 カ月以降は，PF-ILD の臨床的に重大な悪化 [2)]，又は CTD の重大な悪化がみられた場合，治験担当医師の判断により，以下の薬剤の使用を可とした。原則として，CTD に対する新たな治療薬の開始を最小限にとどめることとした。 アザチオプリン シクロスポリン タクロリムス リツキシマブ シクロホスファミド ミコフェノール酸モフェチル 20 mg/日を超える経口コルチコステロイド RA/CTD 治療を目的として，上記薬剤で疾患がコントロールされている患者は，本治験には登録しないこととした。また，上記以外に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場合は，用法用量を変更せずに用いることを可とした。

1） 例えば，アセチルサリチル酸>325 mg/日，クロピドグレル>75 mg/日，あるいは同等の用量のほかの抗血小板療法。
2） 例えば，%FVC のベースラインからの相対減少が 10%以上であり，可逆的な臨床経過（呼吸器感染など）に起因するものでない場合

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.274 試験_c26471552_Section 9.4.2.2.1

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

2. 個々の試験結果の要約

2.1 1199.247 試験の要約

試験結果の要約は［CTD 2.7.6.1_1199.247 試験］に記載した。より詳細な結果は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］参照。また，本試験の要約を付録の表 6: 1 に示した。

日本人集団の解析結果は，2.4 項にまとめて示した。

2.2 試験対象集団

本項に，患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱，人口統計学的特性，及びその他の特性の概観を示す。服薬遵守状況は治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552］に記述した。

2.2.1 患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱

2.2.1.1 患者の内訳

本試験は，PF-ILD 患者を対象に，ニンテダニブの有効性と安全性を 52 週間にわたって調査する多施設共同，国際共同，前向き，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検臨床試験であった。2017 年 2 月 23 日に最初の患者を登録した。最後にランダム化された患者が Part A を完了した後に試験の主要な解析を行い（［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.1］を参照），結果を提示する。最後にランダム化された患者の 52 週時来院は 201[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった（Last patient last visit primary endpoint : LPLVPE）。201[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の DBL1 時点までに収集したデータを主要な解析に含めた。最後の患者は 2019 年 8 月 12 日に治験を完了した（Last Patient Out［LPO］）。ただし，スペインの 1 名の患者（患者#[redacted]）は治験を完了した後に生存情報が収集され，これは LPO より後であった。本件は Trial Master File（TMF）に「note-to-file」として記録された。治験中に収集されたすべてのデータを含めた解析を総括報告書改訂版のサブセクションに追加し，「DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）」の解析として引用した。DBL1 時点での解析と，DBL2 時点での解析は，異なる場合があるが，主要な解析の結論に影響を及ぼす違いはなかった。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.8.4］を参照。

15 カ国（アルゼンチン，ベルギー，カナダ，チリ，中国，フランス，ドイツ，イタリア，日本，ポーランド，ロシア連邦，韓国，スペイン，英国，米国）の 153 の実施医療機関で，計 1010 名の患者を登録した。各国でランダム化された患者の数は 11～125 名であった。患者のランダム化に最も寄与した国は米国（125 名）であり，次いで日本（108 名），フランス（56 名），ドイツ及びスペイン（それぞれ 50 名）であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 1.3.1.2］。

患者は 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，中央判定された HRCT 線維化パターン（「UIP 様線維化パターンのみがみられる」，又は「他のパターンがみられる」）により層別した。計 663 名をランダム化し，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者は 412 名，他の線維化パターンがみられる患者は 251 名

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

であった（表 2.2.1.1: 1，表 2.2.1.1: 2，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 1.1.1.1］）。ランダム化されたすべての患者が治験薬の投与を受けた（表 2.2.1.1: 1）。

本試験では，解析のために 2 つの co-primary 評価集団，「全体集団」と「HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団」を定義した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1］。以下に，2 つの co-primary 評価集団の患者の内訳を別々に提示する。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」の患者の内訳を，52 週間及び DBL1 までの治験期間（Part A+B）についてそれぞれ［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 1.1.1.1, 1.2.1.1］に示した。また，治験薬の投与を中止した患者の一覧を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.1_Listing 3］に示した。

2 つの co-primary 評価集団で，90%を超える患者が試験の Part A，すなわち治験薬の初回投与から 52 週間の期間を完了した。この期間中，有害事象によって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。2 つの co-primary 評価集団のいずれでも，最も頻度の高かった治験中止の理由は両投与群とも死亡であった。DBL1 時点で，85.2%の患者が試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］。補完的集団の患者の内訳は co-primary 評価集団と同様であった。

全体集団

全体集団の 52 週間の患者の内訳を表 2.2.1.1: 1 に示す。スクリーニングされた患者 1010 名のうち，347 名はランダム化されなかった。主な理由は適格性基準への不適合であった（スクリーニング患者の 30.1%［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 2］）。特に，選択基準 4（HRCT 上，肺の線維化が肺全野の 10%を超えてみられる）への不適合（スクリーニング患者の 8.7%）及び選択基準 6（ヘモグロビンで補正した Visit 2 の DL_{CO} が正常予測値の 30%以上，80%未満）への不適合（スクリーニング患者の 7.3%）が多くみられた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 3］。

ランダム化された患者 663 名すべてに治験薬が投与された。52 週時までに，ニンテダニブ群で 24.1%，プラセボ群で 14.8%の患者が治験薬の投与を中止した。その理由は，（全体発生頻度の高い順に）有害事象，患者による中止，その他の理由，治験実施計画書からの逸脱，及び追跡不能であった。

全体で 94.3%の患者が 52 週間の予定観察期間を完了した。観察期間を完了しなかった理由は，（全体発生頻度の高い順に）死亡，患者による中止，及び追跡不能であった。52 週間の観察期間を完了しなかった患者について，52 週時の生存情報を示す。完了しなかった 38 名のうち，5 名（13.2%，TS 内の患者の 0.8%）は生存，31 名（81.6%，TS 内の患者の 4.7%）は 52 週時までに死亡していた（表 2.2.1.1: 1）。患者の内訳を図示したものを図 2.2.1.1: 1 に示す。

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

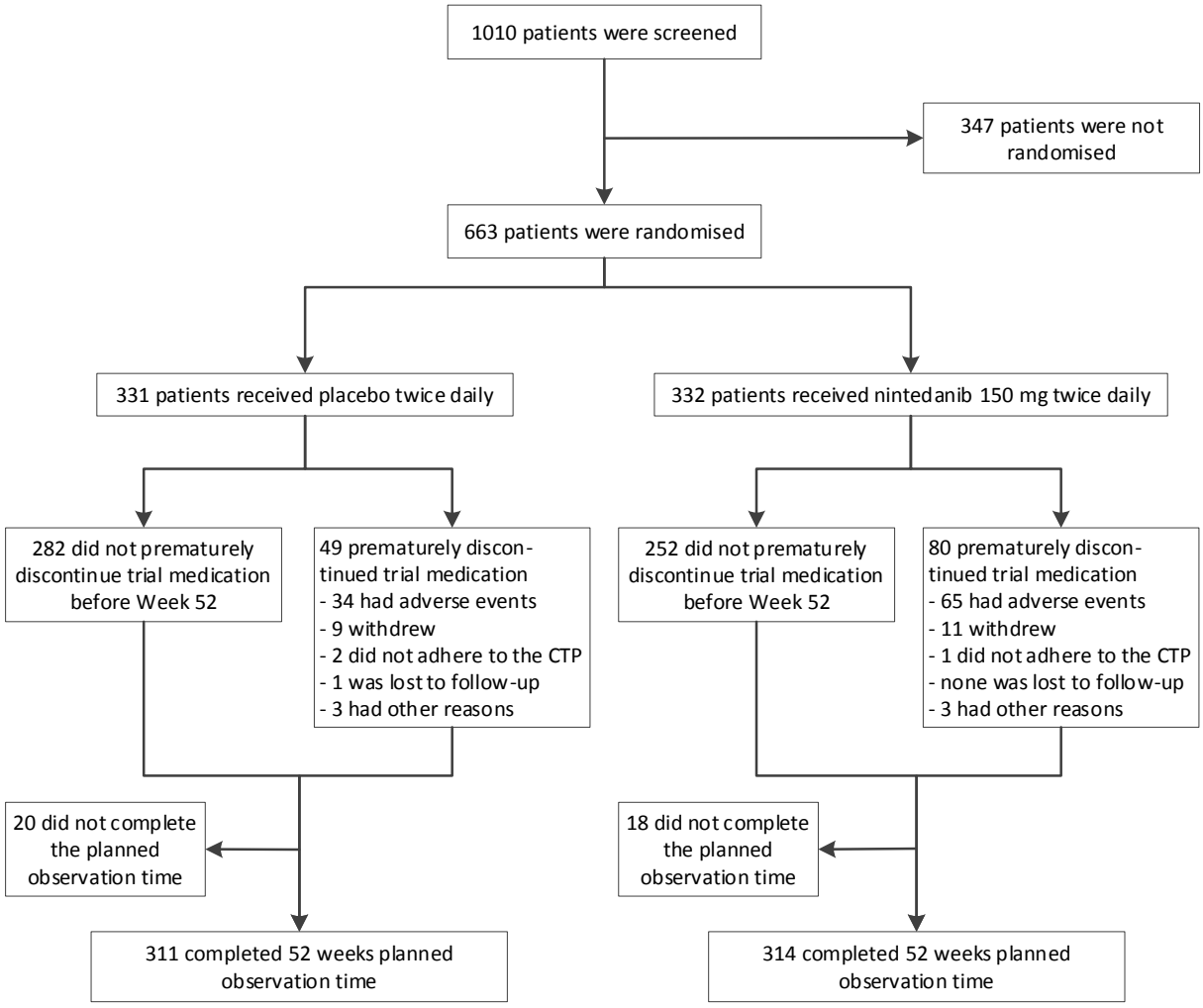
表 2.2.1.1: 1　　52 週間の患者の内訳－Screened set（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Screened					1010	
Randomised	331		332		663	
Treated	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[1)]	282	85.2	252	75.9	534	80.5
Prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[2)]	49	14.8	80	24.1	129	19.5
Adverse event	34	10.3	65	19.6	99	14.9
Protocol deviation	2	0.6	1	0.3	3	0.5
Lost to follow-up	1	0.3	0	0	1	0.2
Withdrawal by patient	9	2.7	11	3.3	20	3.0
Other	3	0.9	3	0.9	6	0.9
Completed 52 weeks planned observation time[3)]	311	94.0	314	94.6	625	94.3
Not completed 52 weeks planned observation time[4)]	20	6.0	18	5.4	38	5.7
Lost to follow-up	1	0.3	0	0	1	0.2
Withdrawal by patient	3	0.9	1	0.3	4	0.6
Death	16	4.8	17	5.1	33	5.0
Other	0	0	0	0	0	0
Vital status at 52 weeks[5)]						
Alive	3	0.9	2	0.6	5	0.8
Dead[6)]	15	4.5	16	4.8	31	4.7
Lost to follow-up	1	0.3	0	0	1	0.2
Unknown	1	0.3	0	0	1	0.2

1）　52 週時来院の許容期間内又はそれ以降（Day 358 又はそれ以降）に治験薬を服薬した
2）　CRF の治験薬投与終了ページに記録された中止の理由
3）　52 週時来院の許容期間内又はそれ以降（Day 358 又はそれ以降）に来院／電話連絡／生存が記録された
4）　CRF の治験終了ページに記録された non-completion の理由。各群 1 名の死亡は，52 週時来院の許容期間以降（Day 358 より後）に発現した。
5）　Day 358 より前に治験を中止した患者のみ。同一患者に複数の生存情報ページが記録されている場合には，52 週時来院の許容期間の終了前（Day 373 又はそれ以前）の最後の生存情報のみを含めた。また，52 週時より後の生存情報が生存である患者は，本表で 52 週時に生存していたとカウントした
6）　生存情報ページに記録された死亡のみを示す

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.1: 1～2

図 2.2.1.1: 1　　52 週間の患者の内訳の概観－Screened set（全体集団）

52 週間の投与（Part A）が完了した後，患者は盲検下でランダム化された治験薬の投与（Part B）を継続した。DBL1 までの治験期間（Part A+B）での全体集団の患者の内訳は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.2.1: 1］に示した。DBL1 までの治験期間での患者の内訳は，52 週時までと同様であった。DBL1 までの治験期間では，ニンテダニブ群の 30.4%，プラセボ群の 26.0%の患者が治験薬投与を中止した。その理由は，（全体発生頻度の高い順に）有害事象，患者による中止，その他の理由，治験実施計画書からの逸脱，及び追跡不能であった。

DBL1 の時点で，ニンテダニブ群の 86.1%，プラセボ群の 84.3%の患者が治験を継続中であった。治験中止の理由は，（全体発生頻度の高い順に）死亡，患者による中止，その他の理由，及び追跡不能であった。治験を中止した患者について，DBL1 時の生存情報を示す。中止した 98 名のうち，30 名（30.6%，TS 内の患者の 4.5%）は生存，65 名（66.3%，TS 内の患者の 9.8%）は DBL1

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

時までに死亡していた。治験を中止した患者の割合及びその理由は投与群間で同様であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.2.1: 1］。

52 週間及び DBL1 までの治験期間（Part A+B）で，有害事象により治験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。この群間差は 52 週時までのほうが顕著であった。他の理由によって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り，52 週時まで及び DBL1 までの治験期間で類似していた。

全体集団での 52 週間の患者の内訳を部分集団別に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.2.1.1: 1（性別），15.1.7.2.2.1: 1（年齢別），15.1.7.2.3.1: 1（人種別）］に示した。さらに，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ別，ベースライン時の体重別，ベースライン時の薬剤（肝毒性を有することが知られている DMARDs，胃腸障害作用が知られている DMARDs，及びメトトレキサート）使用の有無別の 52 週間の患者の内訳，並びにすべての部分集団の DBL1 までの治験期間（Part A+B）の患者の内訳は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2］に示す。患者の内訳データは部分集団間でおおむね同様であった。

層別化の誤り

中央判定されて eCRF に入力された線維化パターン（「UIP 様パターンのみ」又は「他の線維化パターン」）が，層別ランダム化のために用いられた線維化パターン（IRT）と一致しなかった症例が 31 名存在した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.5_Listing 10］。これらの症例は定期的に実施された medical and quality review meeting（MQRM）時に特定された。多くの場合，誤った線維化パターンで割り付けられた理由は「IRT によるランダム化のエラー」であった。一部の患者では，治験責任医師が IRT ランダム化に用いた HRCT 中央判定報告書に誤った情報が記載されていたことが原因であった。大多数の層別化の誤りの原因となったソフトウェアの構成エラーは，検出後すぐに修正された。詳細は MQRM の議事録に記録されている。

主解析では，eCRF に入力された線維化パターンを用いて解析した。さらなる詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3］を参照のこと。

不適格症例 2 名の誤ったランダム化

層別化の誤りが認められた患者の中には，HRCT に基づく不適格例であり（画像基準は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.3.2.1］参照，治験実施計画書からの重要な逸脱［iPD］は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 10.3］参照），HRCT 線維化パターンが中央判定で決定されなかった患者[redacted]と患者[redacted]が含まれていた。これらの患者は「HRCT で他の線維化パターンがみられる」層に誤ってランダム化された。患者選択に必要な要件を明確にするための注意を 201[redacted] 年 [redacted] 月から，実施医療機関に提供した。この状況は，201[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付けの「note-to-file」として記録し，Trial Master File（TMF）に保管している。

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

主解析では，これらの患者は IRT で層別化されたとおり「HRCT で他の線維化パターンがみられる」層に属するとして解析された。層別化の誤りに関する主要評価項目の感度分析では，これらの患者は「HRCT で UIP 様線維化パターンのみがみられる」層に属するとして解析された［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1，11.1.1.2］。

緊急盲検解除の症例

緊急の場合，治験責任医師は IRT を通して個別の患者の治験薬コードを入手することができた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.4.1.5.2］。治験中，DBL1 までに 1 件の緊急コード開鍵が生じた。ILD の悪化により，治療開始 168 日目（Day 168）に患者#[redacted] のコードが開鍵された。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられるこの患者は Day 162 までプラセボ投与を受けていた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.1_Listing 5］。

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について，52 週間の患者の内訳を表 2.2.1.1: 2 及び図 2.2.1.1: 2 に示す。ランダム化された患者 412 名すべてに治験薬が投与された。52 週時までに，ニンテダニブ群で 25.7%，プラセボ群で 17.0%の患者が治験薬の投与を中止した。その理由は，（全体発生頻度の高い順に）有害事象，患者による中止，治験実施計画書からの逸脱，その他の理由，及び追跡不能であった。

全体で 92.7%の患者が 52 週間の予定観察期間を完了した。観察期間を完了しなかった理由は，（全体発生頻度の高い順に）死亡，患者による中止，及び追跡不能であった。52 週間の観察期間を完了しなかった患者について，52 週時の生存情報を示す。完了しなかった 30 名のうち，3 名（10.0%，TS 内の患者の 0.7%）は生存，25 名（83.3%，TS 内の患者の 6.1%）は 52 週時までに死亡していた（表 2.2.1.1: 2）。

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

表 2.2.1.1: 2　　52 週間の患者の内訳－Screened set

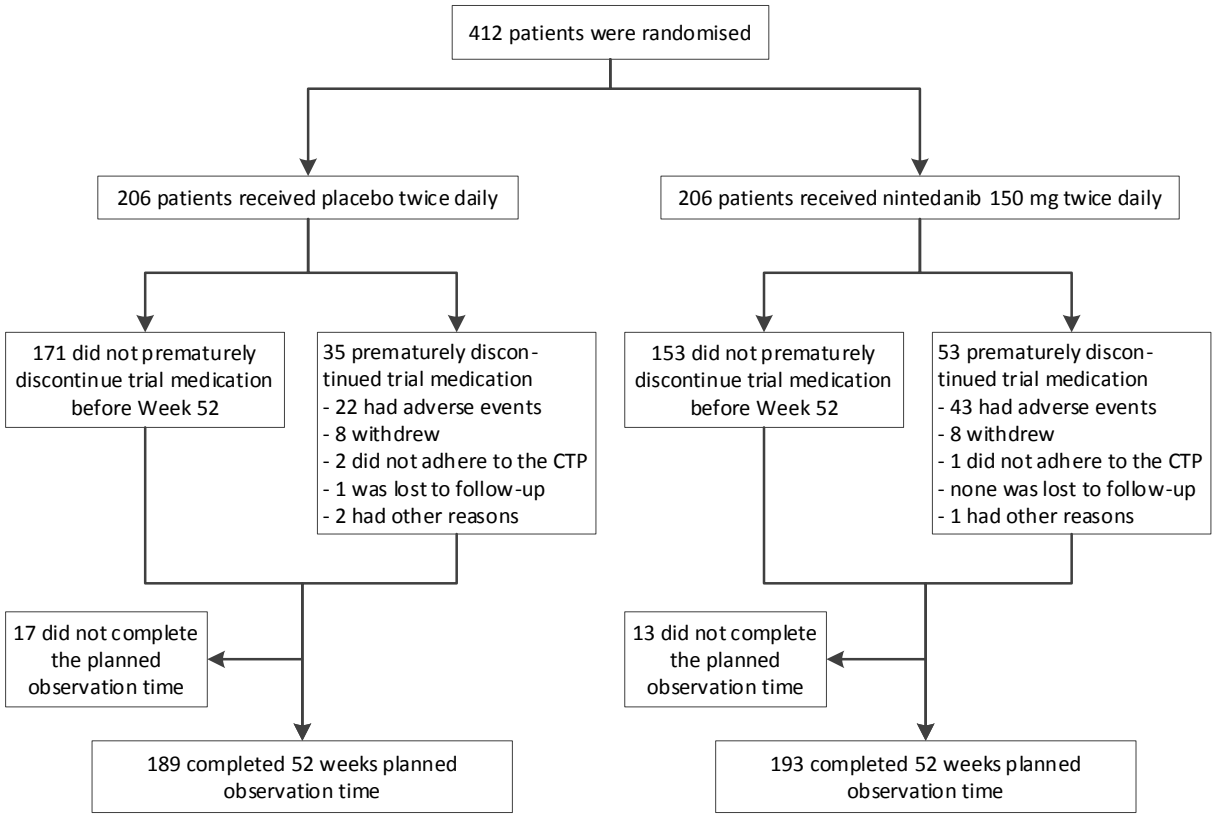
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Randomised	206		206		412	
Treated	206	100.0	206	100.0	412	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[1)]	171	83.0	153	74.3	324	78.6
Prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[2)]	35	17.0	53	25.7	88	21.4
Adverse event	22	10.7	43	20.9	65	15.8
Protocol deviation	2	1.0	1	0.5	3	0.7
Lost to follow-up	1	0.5	0	0	1	0.2
Withdrawal by patient	8	3.9	8	3.9	16	3.9
Other	2	1.0	1	0.5	3	0.7
Completed 52 weeks planned observation time[3)]	189	91.7	193	93.7	382	92.7
Not completed 52 weeks planned observation time[4)]	17	8.3	13	6.3	30	7.3
Lost to follow-up	1	0.5	0	0	1	0.2
Withdrawal by patient	1	0.5	1	0.5	2	0.5
Death	15	7.3	12	5.8	27	6.6
Other	0	0	0	0	0	0
Vital status at 52 weeks[5)]						
Alive	1	0.5	2	1.0	3	0.7
Dead[6)]	14	6.8	11	5.3	25	6.1
Lost to follow-up	1	0.5	0	0	1	0.2
Unknown	1	0.5	0	0	1	0.2

1） 52 週時来院の許容期間内又はそれ以降（Day 358 又はそれ以降）に治験薬を服薬した
2） CRF の治験薬投与終了ページに記録された中止の理由
3） 52 週時来院の許容期間内又はそれ以降（Day 358 又はそれ以降）に来院／電話連絡／生存が記録された
4） CRF の治験終了ページに記録された non-completion の理由。各群 1 名の死亡は，52 週時来院の許容期間以降（Day 358 より後）に発現した。
5） Day 358 より前に治験を中止した患者のみ。同一患者に複数の生存情報ページが記録されている場合には，52 週時来院の許容期間の終了前（Day 373 又はそれ以前）の最後の生存情報のみを含めた。また，52 週時より後の生存情報が生存である患者は，本表で 52 週時に生存していたとカウントした
6） 生存情報ページに記録された死亡のみを示す

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.2: 1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.1.2: 1

図 2.2.1.1: 2　　52 週間の患者の内訳の概観－Screened set
（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について，DBL1 までの治験期間（Part A+B）での患者の内訳を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.2.2: 1］に示す。DBL1 までの治験期間では，ニンテダニブ群の 32.5%，プラセボ群の 29.1%の患者が治験薬投与を中止した。その理由は，（全体発生頻度の高い順に）有害事象，患者による中止，その他の理由，治験実施計画書からの逸脱，及び追跡不能であった。

DBL1 の時点で, ニンテダニブ群の 84.5%, プラセボ群の 80.6%の患者が治験を継続中であった。治験中止の理由は，（全体発生頻度の高い順に）死亡，患者による中止，その他の理由，及び追跡不能であった。治験を中止した患者について，DBL1 時の生存情報を示す。中止した 72 名のうち，19 名（26.4%，TS 内の患者の 4.6%）は生存，51 名（70.8%，TS 内の患者の 12.4%）は死亡していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.1.2.2: 1］。

全体集団と同様に，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く，その差は 52 週時までのほうが顕著であった。

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集団について，52 週間の患者の内訳を部分集団別に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.2.1.2: 1（性別），15.1.7.2.2.2: 1（年齢別），15.1.7.2.3.2: 1（人種別）］に示した。さらに，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ別，ベースライン時の体重別，ベースライン時の薬剤（肝毒性を有することが知られている DMARDs，胃腸障害作用が知られている DMARDs，及びメトトレキサート）使用の有無別の 52 週間の患者の内訳，並びにすべての部分集団の DBL1 までの治験期間（Part A+B）の患者の内訳は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2］に示す。患者の内訳データは，部分集団間でおおむね同様であった。

2.2.1.1.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳

DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳を，2 つの co-primary 評価集団についてそれぞれ以下に提示する。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」の内訳は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.3.1］に示した。また，治験薬の投与を中止した患者及び治験を完了した患者の一覧を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Listing 15.1.1，15.1.3］に示した。

<u>全体集団</u>

試験完了時の全体集団の患者の内訳を表 2.2.1.1.1: 1 に示す。治験薬の投与を受けた 663 名のうち，ニンテダニブ群の 34.3%，プラセボ群の 30.2%の患者が治験薬投与を中止していた。その理由は，（全体発生頻度の高い順に）有害事象，患者による中止，その他の理由，治験実施計画書からの逸脱，及び追跡不能であった。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：25.6%，プラセボ：18.7%）。その他の理由により治験薬の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。完了に至らず治験を中止した理由は，（全体発生頻度の高い順に）死亡，患者による中止，その他の理由，及び追跡不能であった。治験を中止した患者について，DBL2 時の生存情報を示す。中止した 139 名のうち，54 名（38.8%，TS 内の患者の 8.1%）は生存，81 名（58.3%，TS 内の患者の 12.2%）は DBL2 時までに死亡していた。治験を中止した患者の割合及びその理由は，投与群間でおおむね同様であった。患者の内訳を図示したものを図 2.2.1.1.1: 3 に示す。

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。全体で 436 名が延長試験（1199.248 試験）に組み入れられた（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］。

全体集団での，DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳を部分集団別（性別，年齢別，人種別，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ別，ベースライン時の体重別，

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

及びベースライン時の薬剤［肝毒性作用を有することが知られている DMARDs，胃腸障害作用が知られている DMARDs，及びメトトレキサート］使用の有無別）に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 12.6］に示す。患者の内訳データは部分集団間でおおむね同程度であった。

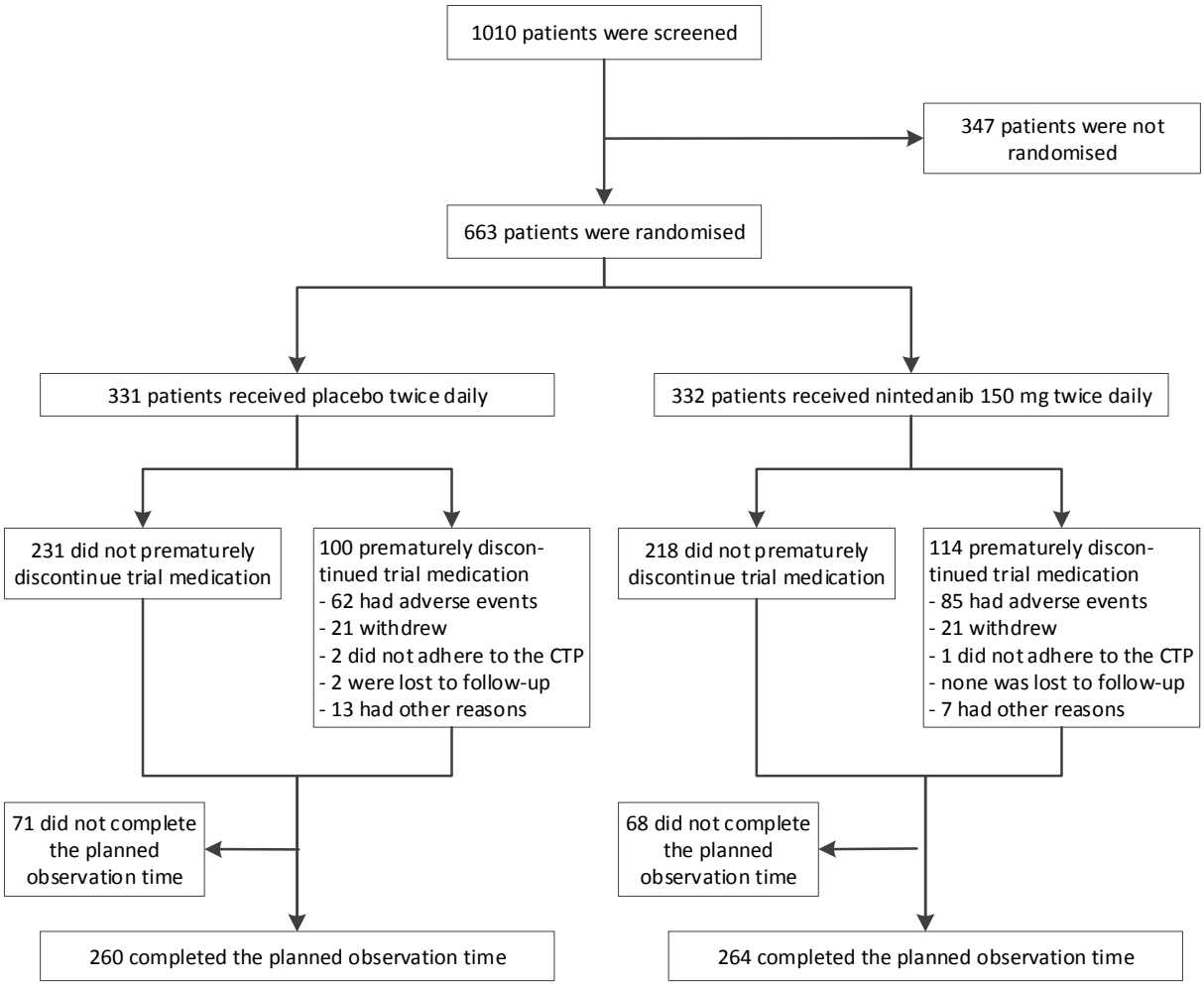
DBL1 時点と DBL2 時点との間で，緊急コード開鍵は生じなかった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Listing 15.1.4］。

表 2.2.1.1.1: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳－Screened set（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Screened					1010	
Randomised	331		332		663	
Treated	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication	231	69.8	218	65.7	449	67.7
Prematurely discontinued from trial medication[1)]	100	30.2	114	34.3	214	32.3
Adverse event	62	18.7	85	25.6	147	22.2
Protocol deviation	2	0.6	1	0.3	3	0.5
Lost to follow-up	2	0.6	0	0	2	0.3
Withdrawal by patient	21	6.3	21	6.3	42	6.3
Other	13	3.9	7	2.1	20	3.0
Completed planned observation time[2)]	260	78.5	264	79.5	524	79.0
Not completed planned observation time	71	21.5	68	20.5	139	21.0
Lost to follow-up	3	0.9	3	0.9	6	0.9
Withdrawal by patient	16	4.8	12	3.6	28	4.2
Death	45	13.6	36	10.8	81	12.2
Other	7	2.1	17	5.1	24	3.6
Ongoing	0	0	0	0	0	0
Vital status[3)]						
Alive	25	7.6	29	8.7	54	8.1
Dead[4)]	45	13.6	36	10.8	81	12.2
Lost to follow-up	1	0.3	3	0.9	4	0.6

1）　CRF の治験薬投与終了ページに記録された中止の理由
2）　CRF の治験終了ページに基づく。201[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までデータが収集されている場合には，予定された観察期間を完了したとみなした。
3）　CRF に記録された生存情報に基づく（治験を中止した患者）。同一患者に複数の生存情報ページが記録されている場合には，最後の生存情報のみを示す。
4）　生存情報ページに記録された死亡のみを示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.1

図 2.2.1.1.1: 3　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳の概観－Screened set（全体集団）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

試験完了時の HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者の内訳を表 2.2.1.1: 2 及び図 2.2.1.1.1: 4 に示す。治験薬の投与を受けた 412 名のうち，ニンテダニブ群の 36.4%，プラセボ群の 33.5%の患者が治験薬投与を中止していた。その理由は，（全体発生頻度の高い順に）有害事象，患者による中止，その他の理由，治験実施計画書からの逸脱，及び追跡不能であった。全体集団と同様に，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。

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。完了に至らず治験を中止した理由は，（全体発生頻度の高い順に）死亡，患者による中止，その他の理由，及び追跡不能であった。治験を中止した患者について，DBL2 時の生存情報を示す。中

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

止した 99 名のうち，35 名（35.4%，TS 内の患者の 8.5%）は生存，61 名（61.6%，TS 内の患者の 14.8%）は死亡していた。治験を中止した割合及び理由は，投与群間でおおむね同様であった。

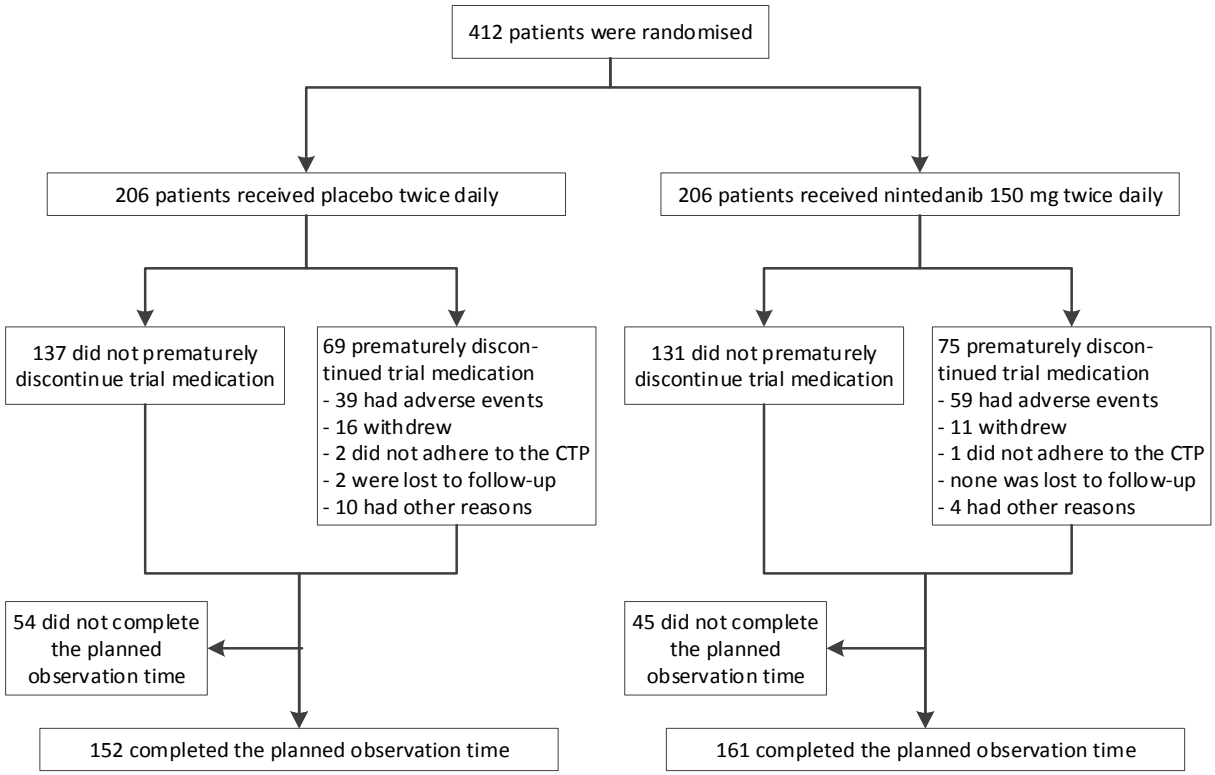
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者での，DBL2 までの治験期間全体の患者の内訳を部分集団別に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 12.6］に示す。患者の内訳データは部分集団間でおおむね同様であった。

表 2.2.1.1.1: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳－Screened set（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Screened					1010	
Randomised	206		206		412	
Treated	206	100.0	206	100.0	412	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication	137	66.5	131	63.6	268	65.0
Prematurely discontinued from trial medication[1)]	69	33.5	75	36.4	144	35.0
Adverse event	39	18.9	59	28.6	98	23.8
Protocol deviation	2	1.0	1	0.5	3	0.7
Lost to follow-up	2	1.0	0	0	2	0.5
Withdrawal by patient	16	7.8	11	5.3	27	6.6
Other	10	4.9	4	1.9	14	3.4
Completed planned observation time[2)]	152	73.8	161	78.2	313	76.0
Not completed planned observation time	54	26.2	45	21.8	99	24.0
Lost to follow-up	3	1.5	2	1.0	5	1.2
Withdrawal by patient	11	5.3	7	3.4	18	4.4
Death	36	17.5	25	12.1	61	14.8
Other	4	1.9	11	5.3	15	3.6
Ongoing	0	0	0	0	0	0
Vital status[3)]						
Alive	17	8.3	18	8.7	35	8.5
Dead[4)]	36	17.5	25	12.1	61	14.8
Lost to follow-up	1	0.5	2	1.0	3	0.7

1)　CRF の治験薬投与終了ページに記録された中止の理由
2)　CRF の治験終了ページに基づく。201[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までデータが収集されている場合には，予定された観察期間を完了したとみなした。
3)　CRF に記録された生存情報に基づく（治験を中止した患者）。同一患者に複数の生存情報ページが記録されている場合には，最後の生存情報のみを示す。
4)　生存情報ページに記録された死亡のみを示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1，Table 12.1.1.1.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1

図 2.2.1.1.1: 4　　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳の概観－Screened set（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

2.2.1.2　　解析対象集団

有効性及び安全性の解析は，投与群にランダム化され，治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた患者（663 名）を含む TS に基づいた。解析対象集団に関するさらなる詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.2: 1］に示した。

2.2.1.3　　治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの重要な逸脱（iPD）とは，有効性の評価又は患者の権利や安全性に影響する可能性のある治験実施計画書からの逸脱であった。統計解析計画書で iPD を事前に規定し［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.9_Section 6.2］，データ固定及び盲検解除の前に iPD を評価した。ただし，実際に投与された治験薬に関する情報が必要となる，治験薬及びランダム化に関する iPD は例外とした。これらの iPD に関しては，盲検解除の前に潜在的 iPD の症例を決定し，その後チェックした。「deviation（逸脱）」の用語は，治験実施計画書で使用された「violation（違反）」の類義語である。観察された iPD は，いずれも患者を解析から除外することはなかった。

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

2 つの co-primary 評価集団について，以下に 52 週間の iPD を示す。補完的集団での 52 週間の iPD は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 3.1.1.1］に示した。DBL1 までの治験期間（Part A+B）の iPD は，3 つの評価集団について［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 3.2］に示した。iPD が発生した患者の一覧は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.3_Listing 1（52 週間），Listing 2（DBL1 までの治験期間）］に含めた。

全体集団

52 週間で，13.7%の患者に iPD が報告された。iPD が生じた患者の割合は投与群間で全般に同様であった。最も多かった iPD のカテゴリーは「治験薬及びランダム化」と「併用薬」であった。注目すべき点として，ILD 又は CTD の治療のために併用制限薬が投与された患者はニンテダニブ群でプラセボ群より少なかった（iPD カテゴリーD1）。併用制限薬の使用は，すべて治験薬の投与開始から 6 カ月以内に開始された。2 名で，iPD カテゴリーA1.3「Visit 1 の前 12 カ月以内に実施された HRCT で肺の線維化の範囲が 10%以下である」ことが報告された。これらの患者は不適格であり，誤ってランダム化された。さらなる詳細は，2.2.1.1 項参照。ニンテダニブ群の 1 名の患者は，1 回の来院時に誤って正しくない治験薬キットが交付され，プラセボキットを受領した［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.5_Listing 9］。全体集団で 52 週間に発生した iPD を表 2.2.1.3: 1 に示す。

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

表 2.2.1.3: 1　52 週間で治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者－TS（全体集団）

Category	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
iPD[1)]	N	%	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Patients with at least 1 iPD	50	15.1	41	12.3	91	13.7
A1: Inclusion criteria not met	3	0.9	4	1.2	7	1.1
A1.2 No criteria for PF-ILD fulfilled within 24 months of Visit 1 despite treatment with unapproved medications used in clinical practice to treat ILD	2	0.6	3	0.9	5	0.8
A1.3 Extent of lung fibrosis ≤10% on HRCT performed within 12 months of Visit 1	1	0.3	1	0.3	2	0.3
A2: Exclusion criteria met	7	2.1	9	2.7	16	2.4
A2.2 Patient with other underlying diseases, conditions or risks which are excluded as per CTP	2	0.6	3	0.9	5	0.8
d) Major extrapulmonary physiological restriction	1	0.3	0	0	1	0.2
e) Cardiovascular disease within 6 months of Visit 1	1	0.3	0	0	1	0.2
f) Bleeding risk	0	0	3	0.9	3	0.5
g) History of thrombotic events within 12 months of Visit 1	0	0	1	0.3	1	0.2
A2.3 Forbidden previous therapy as per CTP	5	1.5	6	1.8	11	1.7
a) Previous treatment with nintedanib or pirfenidone	1	0.3	1	0.3	2	0.3
c) Any medications for the treatment of ILD[2)]	4	1.2	5	1.5	9	1.4
B: Informed consent	0	0	0	0	0	0
C: Trial medication and randomisation	21	6.3	25	7.5	46	6.9
C1 Incorrect trial medication taken between baseline and Week 52	0	0	1	0.3	1	0.2
C3 Overall Compliance between randomisation and Week 52 not between 80% and 120% inclusive (or noncompliance based on investigator assessment)	19	5.7	23	6.9	42	6.3
C4 Trial medication not interrupted when ALT or AST ≥5 ULN between baseline and Week 52	0	0	1	0.3	1	0.2
C5 Trial medication not permanently discontinued after signs of liver enzyme elevations were observed over 52 weeks that	2	0.6	1	0.3	3	0.5
a) are indicative of hepatic injury as defined in Section 5.3.6.1 of the CTP over 52 weeks	1	0.3	1	0.3	2	0.3
b) correspond to ALT or AST ≥3 ULN despite dose reduction or treatment interruption for 2 weeks or more over 52 weeks	1	0.3	0	0	1	0.2
D: Concomitant medication	23	6.9	9	2.7	32	4.8
D1 Patients who received either azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, OCS >20 mg/day for the treatment of ILD or CTD over 52 weeks:	19	5.7	7	2.1	26	3.9
a) within the first 6 months of study treatment over 52 weeks	19	5.7	7	2.1	26	3.9
D2 Patients who received investigational drug over 52 weeks[3)]	4	1.2	2	0.6	6	0.9
Nintedanib	2	0.6	0	0	2	0.3
Nintedanib esilate	1	0.3	0	0	1	0.2
Pirfenidone	1	0.3	2	0.6	3	0.5

1 名の患者が 2 つ以上の iPD カテゴリーにカウントされることがある

1）　実際に発生した iPD のみを示している。［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.3.1.1: 1］に可能性のあるすべての iPD を示した。

2）　Visit 2 の前 4 週間以内のアザチオプリン（AZA），シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル（MMF），タクロリムス，20 mg/日を超える経口コルチコステロイド（OCS），OCS+AZA+n-アセチルシステイン（NAC）の併用，Visit 2 の前 8 週間以内のシクロホスファミド，Visit 2 の前 6 カ月以内のリツキシマブ

3）　本試験の治験薬以外の治験薬

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_Table 15.1.3.1.1: 1

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 13.8%の患者に iPD が報告された。iPD が発生した患者の割合は，ニンテダニブ群（10.2%）でプラセボ群（17.5%）よりわずかに低かった。この差は，ニンテダニブ群のほうが「治験薬及びランダム化」と「併用薬」のカテゴリーの iPD が少ないためであった。これらは最もよくみられた iPD のカテゴリーでもあった。すなわち，服薬不遵守及び併用制限薬の使用に関連する iPD の発生頻度はニンテダニブ群のほうが低かった。併用制限薬の使用は，すべて治験薬の投与開始から 6 カ月以内に開始された。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団で 52 週間に発生した iPD を表 2.2.1.3: 2 に示す。

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

表 2.2.1.3: 2　52 週間で治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者－TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

Category	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
iPD[1)]	N	%	N	%	N	%
Number of patients	206	100.0	206	100.0	412	100.0
Patients with at least 1 iPD	36	17.5	21	10.2	57	13.8
A1: Inclusion criteria not met	2	1.0	2	1.0	4	1.0
A1.2 No criteria for PF−ILD fulfilled within 24 months of Visit 1 despite treatment with unapproved medications used in clinical practice to treat ILD	2	1.0	2	1.0	4	1.0
A2: Exclusion criteria met	5	2.4	7	3.4	12	2.9
A2.2 Patient with other underlying diseases, conditions or risks which are excluded as per CTP	1	0.5	2	1.0	3	0.7
e) Cardiovascular disease within 6 months of Visit 1	1	0.5	0	0	1	0.2
f) Bleeding risk	0	0	2	1.0	2	0.5
g) History of thrombotic events within 12 months of Visit 1	0	0	1	0.5	1	0.2
A2.3 Forbidden previous therapy as per CTP	4	1.9	5	2.4	9	2.2
c) Any medications for the treatment of ILD[2)]	4	1.9	5	2.4	9	2.2
B: Informed consent	0	0	0	0	0	0
C: Trial medication and randomisation	17	8.3	10	4.9	27	6.6
C3 Overall Compliance between randomisation and Week 52 not between 80% and 120% inclusive (or noncompliance based on investigator assessment)	16	7.8	10	4.9	26	6.3
C5 Trial medication not permanently discontinued after signs of liver enzyme elevations were observed over 52 weeks that	1	0.5	0	0	1	0.2
a) are indicative of hepatic injury as defined in Section 5.3.6.1 of the CTP over 52 weeks	1	0.5	0	0	1	0.2
D: Concomitant medication	15	7.3	7	3.4	22	5.3
D1 Patients who received either azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, OCS >20 mg/day for the treatment of ILD or CTD over 52 weeks:	12	5.8	5	2.4	17	4.1
a) within the first 6 months of study treatment over 52 weeks	12	5.8	5	2.4	17	4.1
D2 Patients who received investigational drug over 52 weeks[3)]	3	1.5	2	1.0	5	1.2
Nintedanib	2	1.0	0	0	2	0.5
Pirfenidone	1	0.5	2	1.0	3	0.7

1 名の患者が 2 つ以上の iPD カテゴリーにカウントされることがある

1)　実際に発生した iPD のみを示している。［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.3.1.2: 1］に可能性のあるすべての iPD を示した。

2)　Visit 2 の前 4 週間以内のアザチオプリン（AZA），シクロスポリン，ミコフェノール酸（MMF），タクロリムス，20 mg/日を超える経口コルチコステロイド（OCS），OCS+AZA+n-アセチルシステイン（NAC）の併用，Visit 2 の前 8 週間以内のシクロホスファミド，Visit 2 の前 6 カ月以内のリツキシマブ

3)　本試験の治験薬以外の治験薬

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.3.1.2: 1

2.2.1.3.1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の治験実施計画書からの逸脱

以下に，DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の iPD を 2 つの co-primary 評価集団について示す。補完的集団での DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の iPD は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.3.1］に示した。また，DBL2 までの治験期間全体（Part

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

A+B）で iPD が発生した患者の一覧は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Listing 15.2.1］に示した。

全体集団

DBL2 までの治験期間全体で全体集団に発生した iPD は，52 週間で全体集団に発生した iPD とおおむね同様であった。最も多かった iPD のカテゴリーは「治験薬及びランダム化」と「併用薬」であった。DBL2 までの治験期間全体の iPD がみられた患者を表 2.2.1.3.1: 1 に示す。

表 2.2.1.3.1: 1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）で治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者－TS（全体集団）

Category	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
iPD[1)]	N	%	N	%	N	%
Number of patients	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Patients with at least 1 iPD	62	18.7	51	15.4	113	17.0
A1: Inclusion criteria not met	3	0.9	4	1.2	7	1.1
A1.2 No criteria for PF-ILD fulfilled within 24 months of Visit 1 despite treatment with unapproved medications used in clinical practice to treat ILD	2	0.6	3	0.9	5	0.8
A1.3 Extent of lung fibrosis ≤10% on HRCT performed within 12 months of Visit 1	1	0.3	1	0.3	2	0.3
A2: Exclusion criteria met	7	2.1	9	2.7	16	2.4
A2.2 Patient with other underlying diseases, conditions or risks which are excluded as per CTP	2	0.6	3	0.9	5	0.8
d) Major extrapulmonary physiological restriction	1	0.3	0	0	1	0.2
e) Cardiovascular disease within 6 months of Visit 1	1	0.3	0	0	1	0.2
f) Bleeding risk	0	0	3	0.9	3	0.5
g) History of thrombotic events within 12 months of Visit 1	0	0	1	0.3	1	0.2
A2.3 Forbidden previous therapy as per CTP	5	1.5	6	1.8	11	1.7
a) Previous treatment with nintedanib or pirfenidone	1	0.3	1	0.3	2	0.3
c) Any medications for the treatment of ILD[2)]	4	1.2	5[3)]	1.5	9	1.4
B: Informed consent	0	0	0	0	0	0
C: Trial medication and randomisation	32	9.7	30	9.0	62	9.4
C1 Incorrect trial medication taken	0	0	1	0.3	1	0.2
C3 Overall Compliance not between 80% and 120% inclusive (or noncompliance based on investigator assessment)	30	9.1	28	8.4	58	8.7
C4 Trial medication not interrupted when ALT or AST ≥5 ULN	0	0	1	0.3	1	0.2
C5 Trial medication not permanently discontinued after signs of liver enzyme elevations were observed that	2	0.6	1	0.3	3	0.5
a) are indicative of hepatic injury as defined in Section 5.3.6.1 of the CTP	1	0.3	1	0.3	2	0.3
b) correspond to ALT or AST ≥3 ULN despite dose reduction or treatment interruption for 2 weeks or more	1	0.3	0	0	1	0.2

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

表 2.2.1.3.1: 1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）で治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者－TS（全体集団）（続き）

Category iPD[1)]	Placebo N	Placebo %	Nintedanib 150 mg bid N	Nintedanib 150 mg bid %	Total N	Total %
Number of patients	331	100.0	332	100.0	663	100.0
D: Concomitant medication	25	7.6	14	4.2	39	5.9
D1 Patients who received either azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, OCS >20 mg/day for the treatment of ILD or CTD:	19	5.7	10	3.0	29	4.4
a) within the first 6 months of study treatment	19	5.7	10	3.0	29	4.4
D2 Patients who received investigational drug [4)]	6	1.8	4	1.2	10	1.5
Nintedanib	2	0.6	0	0	2	0.3
Nintedanib esilate	1	0.3	0	0	1	0.2
Pirfenidone	3	0.9	4	1.2	7	1.1

1 名の患者が 2 つ以上の iPD カテゴリーにカウントされることがある
1） 実際に発生した iPD のみを示している。［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.1］に可能性のあるすべての iPD を示した。
2） Visit 2 の前 4 週間以内のアザチオプリン（AZA），シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル（MMF），タクロリムス，20 mg/日を超える経口コルチコステロイド（OCS），OCS+AZA+ n-アセチルシステイン（NAC）の併用，Visit 2 の前 8 週間以内のシクロホスファミド，Visit 2 の前 6 カ月以内のリツキシマブ
3） DBL2 後，患者#[redacted] が誤って manual iPD 一覧表に含められ，iPD カテゴリーA2.3c に割り当てられたことが判明した。当該患者は治験参加前にアザチオプリンを服用しており，Visit 2 の 29 日前に適切に中止していたが，Visit 2 の 28 日前に中止されたと誤って manual iPD 一覧表に入力された。
4） 本試験の治験薬以外の治験薬
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.1

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患者での DBL2 までの治験期間全体の iPD は，当該集団での 52 週間の iPD とおおむね同様であった。最も多かった iPD のカテゴリーは「治験薬及びランダム化」と「併用薬」であった。DBL2 までの治験期間全体の iPD がみられた患者を表 2.2.1.3.1: 2 に示す。

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

表 2.2.1.3.1: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の治験実施計画書からの重要な逸脱がみられた患者－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

Category	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
iPD[1)]	N	%	N	%	N	%
Number of patients	206	100.0	206	100.0	412	100.0
Patients with at least 1 iPD	43	20.9	28	13.6	71	17.2
A1: Inclusion criteria not met	2	1.0	2	1.0	4	1.0
A1.2 No criteria for PF−ILD fulfilled within 24 months of Visit 1 despite treatment with unapproved medications used in clinical practice to treat ILD	2	1.0	2	1.0	4	1.0
A2: Exclusion criteria met	5	2.4	7	3.4	12	2.9
A2.2 Patient with other underlying diseases, conditions or risks which are excluded as per CTP	1	0.5	2	1.0	3	0.7
e) Cardiovascular disease within 6 months of Visit 1	1	0.5	0	0	1	0.2
f) Bleeding risk	0	0	2	1.0	2	0.5
g) History of thrombotic events within 12 months of Visit 1	0	0	1	0.5	1	0.2
A2.3 Forbidden previous therapy as per CTP	4	1.9	5	2.4	9	2.2
c) Any medications for the treatment of ILD[2)]	4	1.9	5[3)]	2.4	9	2.2
B: Informed consent	0	0	0	0	0	0
C: Trial medication and randomisation	22	10.7	13	6.3	35	8.5
C3 Overall Compliance not between 80% and 120% inclusive (or noncompliance based on investigator assessment)	21	10.2	13	6.3	34	8.3
C5 Trial medication not permanently discontinued after signs of liver enzyme elevations were observed that	1	0.5	0	0	1	0.2
a) are indicative of hepatic injury as defined in Section 5.3.6.1 of the CTP	1	0.5	0	0	1	0.2
D: Concomitant medication	17	8.3	11	5.3	28	6.8
D1 Patients who received either azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, rituximab, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, OCS >20 mg/day for the treatment of ILD or CTD:	12	5.8	7	3.4	19	4.6
a) within the first 6 months of study treatment	12	5.8	7	3.4	19	4.6
D2 Patients who received investigational drug[4)]	5	2.4	4	1.9	9	2.2
Nintedanib	2	1.0	0	0	2	0.5
Pirfenidone	3	1.5	4	1.9	7	1.7

1 名の患者が 2 つ以上の iPD カテゴリーにカウントされることがある

1）　実際に発生した iPD のみを示している。［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.2.1］に可能性のあるすべての iPD を示した。

2）　Visit 2 の前 4 週間以内のアザチオプリン（AZA），シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル（MMF），タクロリムス，20 mg/日を超える経口コルチコステロイド（OCS），OCS+AZA+ n-アセチルシステイン（NAC）の併用，Visit 2 の前 8 週間以内のシクロホスファミド，Visit 2 の前 6 カ月以内のリツキシマブ

3）　DBL2 後，患者#[redacted] が誤って manual iPD 一覧表に含められ，iPD カテゴリーA2.3c に割り当てられたことが判明した。当該患者は治験参加前にアザチオプリンを服用しており，Visit 2 の 29 日前に適切に中止していたが，Visit 2 の 28 日前に中止されたと誤って manual iPD 一覧表に入力された

4）　本試験の治験薬以外の治験薬

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.2.1

2.2.2　人口統計学的及びその他のベースライン特性

2.2.2.1　人口統計学的特性

2 つの co-primary 評価集団において，人口統計学的特性は 2 投与群間で均衡がとれていた。男性患者と女性患者の割合は全体集団では同様であったのに対し，HRCT で UIP 様線維化パターン

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

がみられる集団では女性（40.0%）より男性（60.0%）が多かった。補完的集団では，逆の比率が観察された。他の人口統計学的特性は，3 つの評価集団でおおむね同様であった。全体集団の平均年齢は 65.8 歳であり，60.8%の患者が 65 歳以上であった。最も多い人種は白人であった。

2 つの co-primary 評価集団の人口統計学的データを以下に示す。補完的集団の人口統計学的データは，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 4.1.1.1］に示した。個別患者の人口統計学的データは，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.2.4_Listing 1］に示した。

全体集団

人口統計学的特性は 2 投与群間で同様であった。男性（53.7%）と女性（46.3%）は約半数ずつであった。人種別では白人の割合が最も高く（73.8%［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.1.1: 1］），次いでアジア人（24.6%）の割合が高かった。平均年齢（標準偏差）は 65.8 (9.8) 歳であり，大多数の患者 (60.8%) が 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］。約半数の患者（49.0%）は喫煙経験がなかった。全体集団の人口統計学的特性を表 2.2.2.1: 1 に示す。

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

表 2.2.2.1: 1　　人口統計学的データ－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Gender (N, %)						
Male	177	53.5	179	53.9	356	53.7
Female	154	46.5	153	46.1	307	46.3
Race (N, %)						
Race respondents	331	100.0	332	100.0	663	100.0
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[1)]						
American Indian or Alaska Native, White	0	0	1	0.3	1	0.2
Ethnicity (N, %)						
Hispanic / Latino	49	14.8	47	14.2	96	14.5
Not Hispanic / Latino	282	85.2	285	85.8	567	85.5
Age [years] (mean, SD)	66.3	9.8	65.2	9.7	65.8	9.8
Age in categories [years] (N, %)						
<30	1	0.3	0	0	1	0.2
≥30 to <45	8	2.4	7	2.1	15	2.3
≥45 to <60	66	19.9	78	23.5	144	21.7
≥60 to <75	187	56.5	190	57.2	377	56.9
≥75	69	20.8	57	17.2	126	19.0
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

1)　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。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.1.1: 1

全体集団の人口統計学的データを部分集団別に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.2.1.1: 2（性別），15.1.7.2.2.1: 2（年齢別），15.1.7.2.3.1: 2（人種別）］に示した。さらに，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ別，ベースライン時の体重別，ベースライン時の薬剤（肝毒性を有することが知られている DMARDs, 胃腸障害作用が知られている DMARDs, 及びメトトレキサート）使用の有無別の人口統計学的データを［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2.1］に示した。部分集団の人口統計学的データは全体集団と全般に同様であり，投与群間でおおむね均衡がとれていた。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

人口統計学的データは 2 投与群間で同様であった。女性（40.0%）より男性（60.0%）が多かった。人種別では白人の割合が最も高く（69.2%），次いでアジア人（29.6%）の割合が高かった。

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

平均年齢（標準偏差）は 68.0（8.4）歳であり，患者の 69.9%が 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］。約半数の患者（42.7%）は喫煙経験がなかった。HRCT で UIP 様線維化がみられる集団の人口統計学的特性を表 2.2.2.1: 2 に示す。

表 2.2.2.1: 2　人口統計学的データ－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, %)						
Race respondents	206	100.0	206	100.0	412	100.0
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
Ethnicity (N, %)						
Hispanic / Latino	34	16.5	29	14.1	63	15.3
Not Hispanic / Latino	172	83.5	177	85.9	349	84.7
Age [years] (mean, SD)	68.5	8.7	67.5	8.1	68.0	8.4
Age in categories [years] (N, %)						
<30	1	0.5	0	0	1	0.2
≥30 to <45	2	1.0	1	0.5	3	0.7
≥45 to <60	23	11.2	33	16.0	56	13.6
≥60 to <75	127	61.7	127	61.7	254	61.7
≥75	53	25.7	45	21.8	98	23.8
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

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.1.2: 1

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団の人口統計学的データを部分集団別に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.2.1.2: 2（性別），15.1.7.2.2.2: 2（年齢別），15.1.7.2.3.2: 2（人種別）］に示した。さらに，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ別，ベースライン時の体重別，ベースライン時の薬剤（肝毒性を有することが知られている DMARDs，胃腸障害作用が知られている DMARDs，及びメトトレキサート）使用の有無別の人口統計学的データを［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2.1］に示した。人口統計学的データは部分集団間でおおむね同様であり，投与群間で均衡がとれていた。

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

2.2.2.2 PF-ILD の疾患特性

対象疾患特性はニンテダニブ群とプラセボ群で類似しており，2 つの co-primary 評価集団並びに補完的集団でも類似していた。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 患者が含まれた。最も多かった 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。

2 つの co-primary 評価集団の対象疾患特性を以下に示す。補完的集団の対象疾患特性は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 4.1.1.2］に示す。

全体集団

対象疾患特性はニンテダニブ群とプラセボ群で同様であった。ILD 臨床診断グループに基づくと，約 1/4 の患者がそれぞれ過敏性肺臓炎及び自己免疫性 ILD であり，約 1/5 の患者がそれぞれ iNSIP 及び分類不能型 IIPs であり，残りの患者は他の ILD であった。画像診断に基づく ILD の初回診断からの平均期間（標準偏差）は 3.77（3.75）年であった。半数を超える患者において，ILD 初回診断からの期間は 3 年以内であった。半数の患者で，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。詳細な対象疾患特性を表 2.2.2.2: 1 に示す。

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

表 2.2.2.2: 1 対象疾患特性－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	3.90	3.69	3.65	3.80	3.77	3.75
Time since ILD diagnosis based on imaging in categories [years] (N, %)						
≤1	67	20.2	67	20.2	134	20.2
>1 to ≤3	112	33.8	115	34.6	227	34.2
>3 to ≤5	57	17.2	74	22.3	131	19.8
>5	95	28.7	75	22.6	170	25.6
Missing	0	0	1	0.3	1	0.2
Diagnosis of ILD confirmed by surgical biopsy (N, %)						
Yes	102	30.8	87	26.2	189	28.5
No	222	67.1	234	70.5	456	68.8
Missing	7	2.1	11	3.3	18	2.7
Diagnosis of ILD confirmed by transbronchial biopsy (N, %)						
Yes	55	16.6	48	14.5	103	15.5
No	263	79.5	265	79.8	528	79.6
Missing	13	3.9	19	5.7	32	4.8
Underlying clinical ILD diagnosis, eCRF categories (N, %)						
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
Hypersensitivity pneumonitis	89	26.9	84	25.3	173	26.1
Rheumatoid Arthritis-associated ILD	47	14.2	42	12.7	89	13.4
Mixed connective tissue disease	12	3.6	7	2.1	19	2.9
Systemic sclerosis-associated ILD	16	4.8	23	6.9	39	5.9
Exposure-related ILD	18	5.4	21	6.3	39	5.9
Sarcoidosis	8	2.4	4	1.2	12	1.8
Other fibrosing ILD	30	9.1	23	6.9	53	8.0
Underlying ILD diagnosis in groups (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[1)]	88	26.6	82	24.7	170	25.6
Other ILDs[3)]	43	13.0	38	11.4	81	12.2
Autoimmune ILD[1)] (N, %)						
Yes	88	26.6	82	24.7	170	25.6
Time since rheumatologic diagnosis [years] (mean, SD)	7.37	8.34	9.00	8.58	8.16	8.47
No	243	73.4	250	75.3	493	74.4

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

表 2.2.2.2: 1　対象疾患特性－TS（全体集団）（続き）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0	663	100.0
Diagnosis confirmed by a rheumatologist, in case of an autoimmune ILD[1)] (N, %)						
Yes	71	21.5	73	22.0	144	21.7
No	10	3.0	4	1.2	14	2.1
Missing	7	2.1	5	1.5	12	1.8
Exposure-related ILD[2)] (N, %)						
Yes	18	5.4	22	6.6	40	6.0
No	313	94.6	310	93.4	623	94.0
Exposure still present, in case of an exposure-related ILD (N, %)						
Yes	3	0.9	2	0.6	5	0.8
No	15	4.5	19	5.7	34	5.1
Missing	0	0	1	0.3	1	0.2
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Clinically significant decline in FVC % predicted (≥10%)	172	52.0	160	48.2	332	50.1
Marginal decline in FVC % predicted (≥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
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[4)]	1	0.3	1	0.3	2	0.3

1)　自己免疫性 ILD グループには，ILD 臨床診断名として「関節リウマチ関連 ILD（RA-ILD）」，「混合性結合組織病に伴う ILD」，「全身性強皮症に伴う ILD（SSc-ILD）」を含め，さらに「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。
2)　曝露に関連した ILD には，ILD 臨床診断名として「曝露に関連した ILD」を含め，さらに「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 のグループには，ILD 臨床診断名として「サルコイドーシス」及び「曝露に関連した ILD」を含め，さらに「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。
4)　2 名の患者で HRCT の線維化パターンが中央判定されていなかったが，誤って「他の線維化パターンがみられる」層にランダム化された（詳細については，2.2.1.1 項を参照）。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.1.1: 2

全体集団での対象疾患特性を部分集団別に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.2.1.1: 3（性別），15.1.7.2.2.1: 3（年齢別），15.1.7.2.3.1: 3（人種別）］に示した。さらに，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ別，ベースライン時の体重別，ベースライン時の薬剤(肝毒性を有することが知られている DMARDs, 胃腸障害作用が知られている DMARDs, 及びメトトレキサート）使用の有無別の人口統計学的データを［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2.1］に示した。対象疾患特性は部分集団間でおおむね同様であり，投与群間で均衡がとれていた。

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集団

対象疾患特性は 2 投与群間で均衡がとれていた。ILD 臨床診断グループは，（全体頻度の高い順に）は自己免疫性 ILD，過敏性肺臓炎，分類不能型 IIPs，iNSIP，及び他の ILD であった。画像診断に基づく ILD の初回診断からの平均期間（標準偏差）は 3.74（3.80）年であった。半数を超える患者において，初回診断からの期間は 3 年以内であった。ほぼ半数の患者で，臨床的に重要なスクリーニングの前24カ月以内の%FVCの減少（10%以上）が確認されていた。詳細は，表 2.2.2.2: 2 に示す。

表 2.2.2.2: 2　　対象疾患特性－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
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	3.76	3.54	3.71	4.05	3.74	3.80
Time since ILD diagnosis based on imaging in categories [years] (N, %)						
≤1	44	21.4	40	19.4	84	20.4
>1 to ≤3	68	33.0	69	33.5	137	33.3
>3 to ≤5	40	19.4	50	24.3	90	21.8
>5	54	26.2	46	22.3	100	24.3
Missing	0	0	1	0.5	1	0.2
Diagnosis of ILD confirmed by surgical biopsy (N, %)						
Yes	54	26.2	48	23.3	102	24.8
No	150	72.8	152	73.8	302	73.3
Missing	2	1.0	6	2.9	8	1.9
Diagnosis of ILD confirmed by transbronchial biopsy (N, %)						
Yes	35	17.0	27	13.1	62	15.0
No	167	81.1	169	82.0	336	81.6
Missing	4	1.9	10	4.9	14	3.4
Underlying clinical ILD diagnosis, eCRF categories (N, %)						
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
Hypersensitivity pneumonitis	46	22.3	44	21.4	90	21.8
Rheumatoid Arthritis-associated ILD	41	19.9	36	17.5	77	18.7
Mixed connective tissue disease	8	3.9	4	1.9	12	2.9
Systemic sclerosis-associated ILD	7	3.4	17	8.3	24	5.8
Exposure-related ILD	14	6.8	14	6.8	28	6.8
Sarcoidosis	2	1.0	1	0.5	3	0.7
Other fibrosing ILD	17	8.3	13	6.3	30	7.3

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

表 2.2.2.2: 2 対象疾患特性－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）（続き）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	206	100.0	206	100.0	412	100.0
Underlying ILD diagnosis in groups (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[1)]	65	31.6	62	30.1	127	30.8
Other ILDs[3)]	24	11.7	23	11.2	47	11.4
Autoimmune ILD[1)] (N, %)						
Yes	65	31.6	62	30.1	127	30.8
Time since rheumatologic diagnosis [years] (mean, SD)	7.75	7.73	8.93	8.89	8.33	8.31
No	141	68.4	144	69.9	285	69.2
Diagnosis confirmed by a rheumatologist, in case of an autoimmune ILD[1)] (N, %)						
Yes	54	26.2	56	27.2	110	26.7
No	7	3.4	2	1.0	9	2.2
Missing	4	1.9	4	1.9	8	1.9
Exposure-related ILD[2)] (N, %)						
Yes	14	6.8	15	7.3	29	7.0
No	192	93.2	191	92.7	383	93.0
Exposure still present, in case of an exposure-related ILD (N, %)						
Yes	1	0.5	2	1.0	3	0.7
No	13	6.3	12	5.8	25	6.1
Missing	0	0	1	0.5	1	0.2
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Clinically significant decline in FVC % predicted (≥10%)	98	47.6	100	48.5	198	48.1
Marginal decline in FVC % predicted (≥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

1） 自己免疫性 ILD グループには，ILD 臨床診断名として「関節リウマチ関連 ILD（RA-ILD）」，「混合性結合組織病に伴う ILD」，「全身性強皮症に伴う ILD（SSc-ILD）」を含め，さらに「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。
2） 曝露に関連した ILD には，ILD 臨床診断名として「曝露に関連した ILD」を含め，さらに「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 のグループには，ILD 臨床診断名として「サルコイドーシス」及び「曝露に関連した ILD」を含め，さらに「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。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.1.2: 2

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団での対象疾患特性を部分集団別に CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.2.1.2: 3（性別），15.1.7.2.2.2: 3（年齢別），15.1.7.2.3.2: 3（人種別）］に示す。さらに，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ

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

別，ベースライン時の体重別，ベースライン時の薬剤（肝毒性を有することが知られている DMARDs，胃腸障害作用が知られている DMARDs，及びメトトレキサート）使用の有無別の人口統計学的データを［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2.1］に示した。部分集団における対象疾患特性は HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団とおおむね同様であり，投与群間でおおむね均衡がとれていた。

2.2.2.3 有効性評価に関するベースライン特性

有効性評価項目のベースライン値は 3 つの評価集団で同様であり，意味のある投与群間差はみられなかった。%FVC 及び%DL_{CO} から中等度の肺機能障害が示唆された。K-BILD 及び L-PF スコアからは，3 つの評価集団のいずれでも，生活の質が低下していることが示唆された。

2 つの co-primary 評価集団について，有効性評価に関するベースライン特性を以下に示す。補完的集団の有効性評価に関するベースライン特性は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 4.2.1.1～2］に示した。

全体集団

有効性評価に関するベースライン特性は，投与群間でおおむね均衡がとれていた。ベースライン時の FVC の平均（標準偏差）はニンテダニブ群で 2340.07（740.19）mL，プラセボ群で 2321.15（727.97）mL であり，%FVC はニンテダニブ群で 68.70（16.04）%，プラセボ群で 69.27（15.21）%であった（表 2.2.2.3: 1）。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.2.1: 1～2］に示した。

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

表 2.2.2.3: 1　有効性評価に関するベースライン特性－TS（全体集団）

	Placebo			Nintedanib 150 mg bid			Total		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Pulmonary efficacy variables									
FVC [mL]	331	2321.15	727.97	332	2340.07	740.19	663	2330.62	733.62
FVC [% predicted]	331	69.27	15.21	332	68.70	16.04	663	68.99	15.62
DL_{CO} [% predicted][1)]	328	47.86	14.96	326	44.36	11.91	654	46.12	13.63
Efficacy variables for patient-reported outcomes[2)]									
K-BILD total score	330	52.296	9.846	332	52.484	11.034	662	52.390	10.451
L-PF total score	321	41.309	14.642	329	41.804	14.140	650	41.560	14.381
L-PF impact score	328	45.401	17.860	332	45.832	17.695	660	45.618	17.765
L-PF symptoms total score	323	37.457	14.181	329	37.814	13.431	652	37.367	13.798
L-PF symptoms dyspnoea domain score	323	21.211	18.064	329	22.123	17.895	652	21.671	17.971
L-PF symptoms cough domain score	320	39.974	26.502	327	38.940	26.447	647	39.451	26.459
L-PF symptoms fatigue domain score	323	51.269	15.611	328	52.557	14.953	651	51.918	15.285
PF-IQOL summary score	330	1.798	0.729	331	1.853	0.729	661	1.825	0.729

1)　ヘモグロビン値で補正した
2)　K−BILD：総スコアは 0～100 の範囲。スコアが高いほど健康状態が良いことを表す。
　　L−PF：要約スコアは 0～100 の範囲。スコアが高いほど障害が大きいことを表す。
　　PF−IQOLS：要約スコアは 1.0～5.0 の範囲。スコアが高いほど生活の質が悪いことを反映する。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.2.1: 1～ 2

全体集団について，肺の有効性評価に関するベースライン特性を部分集団別に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.2.1.1: 4（性別），15.1.7.2.2.1: 4（年齢別），15.1.7.2.3.1: 4（人種別）］に示した。さらに，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ別，ベースライン時の体重別，ベースライン時の薬剤（肝毒性を有することが知られている DMARDs，胃腸障害作用が知られている DMARDs，及びメトトレキサート）使用の有無別の肺の有効性評価に関するベースライン特性を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2.1］に示した。肺の有効性評価に関するベースライン特性は部分集団間及び投与群間でおおむね同様であった。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

有効性評価に関するベースライン特性は，投与群間でおおむね均衡がとれていた。ベースライン時の FVC の平均値（標準偏差）はニンテダニブ群で 2363.43（762.89）mL，プラセボ群で 2373.59（720.05）mL であり，%FVC はニンテダニブ群で 70.60（17.01）%，プラセボ群で 70.56（14.73）%であった（表 2.2.2.3: 2）。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.2.2: 1～2］に示した。

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

表 2.2.2.3: 2　有効性評価に関するベースライン特性－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		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Pulmonary efficacy variables									
FVC [mL]	206	2373.59	720.05	206	2363.43	762.89	412	2368.51	740.89
FVC [% predicted]	206	70.56	14.73	206	70.60	17.01	412	70.58	15.89
DL_{CO} [% predicted][1)]	206	48.53	15.92	202	44.58	12.13	408	46.57	14.29
Efficacy variables for patient-reported outcomes[2)]									
K-BILD total score	205	53.054	9.369	206	53.130	10.823	411	53.092	10.112
L-PF total score	201	39.749	13.816	204	41.133	13.710	405	40.446	13.763
L-PF impact score	205	43.361	16.789	206	44.933	17.314	411	44.149	17.052
L-PF symptoms total score	201	36.192	13.812	204	37.364	13.064	405	36.782	13.436
L-PF symptoms dyspnoea domain score	201	18.642	16.235	204	20.317	16.529	405	19.486	16.385
L-PF symptoms cough domain score	199	38.610	26.440	203	38.136	26.054	402	38.371	26.214
L-PF symptoms fatigue domain score	201	51.356	15.812	203	53.885	14.310	404	52.627	15.110
PF-IQOL summary score	205	1.756	0.716	206	1.790	0.688	411	1.773	0.701

1)　ヘモグロビン値で補正した

2)　K−BILD：総スコアは 0～100 の範囲。スコアが高いほど健康状態が良いことを表す。
L−PF：要約スコアは 0～100 の範囲。スコアが高いほど障害が大きいことを表す。
PF−IQOLS：要約スコアは 1.0～5.0 の範囲。スコアが高いほど生活の質が悪いことを反映する。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.4.2.2: 1～2

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団について，肺の有効性評価に関するベースライン特性を部分集団別に［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.7.2.1.2: 4（性別），15.1.7.2.2.2: 4（年齢別），15.1.7.2.3.2: 4（人種別）］に示す。さらに，ベースライン時の%FVC 別，ILD 臨床診断グループ別，ベースライン時の体重別，ベースライン時の薬剤（肝毒性を有することが知られている DMARDs，胃腸障害作用が知られている DMARDs，及びメトトレキサート）使用の有無別の肺に対する有効性評価に関するベースライン特性を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Section 10.2.1］に示した。肺の有効性評価に関するベースライン特性は部分集団間及び投与群間でおおむね同様であった。

2.2.2.4　合併症

合併症及び心血管疾患の病歴は，［CTD 2.7.4_1.3.3～4 項］に示した。

2.2.2.5　併用療法

併用療法は，［CTD 2.7.4_1.3.5 項］に示した。

2.2.3　治験薬への曝露

治験薬への曝露状況は，［CTD 2.7.4_1.2.2 項］に示した。

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

2.3 有効性の結果

有効性の解析は，TS に対して行った。ランダム化された投与群に従って患者を解析した。有効性の主要な解析は，52 週時まで収集したデータについて行った。

2.3.1 主要評価項目

2.3.1.1 52 週間の FVC 年間減少率

2 つの co-primary 評価集団において，Hochberg 法に従って，プラセボに対するニンテダニブの優越性を検定した（詳細は 1.3 項を参照）。

2 つの co-primary 評価集団において，52 週間の FVC の年間減少率［mL/年］の調整群間差（ニンテダニブ vs. プラセボ）が両側有意水準 5%で有意であったため，主要評価項目が検証された。

- 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）

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いた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.2］。HRCT で他の線維化パターンがみられる補完的集団でも，一貫した結果が認められた。詳細な結果を以下に示す。

全体集団

全体集団において，52 週間の FVC の調整年間減少率はニンテダニブ群（−80.82 mL/年）の方がプラセボ群（−187.78 mL/年）より小さかった。調整群間差は 106.96 mL/年（95% CI：65.42～148.50；p<0.0001，表 2.3.1.1: 1）であった。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者

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（−82.87 mL/年）でプラセボ群（−211.07 mL/年）より小さかった。調整群間差は 128.20 mL/年（95% CI：70.81～185.59；p<0.0001，表 2.3.1.1: 1）であった。

HRCT で他の線維化パターンがみられる患者

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（−78.97 mL/年）でプラセボ群（−154.24 mL/年）より小さかった。調整群間差は 75.28 mL/年（95% CI：15.54～135.01，表 2.3.1.1: 1）であった。

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

表 2.3.1.1: 1　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）－TS

Treatment	Number analysed	Rate of FVC decline over 52 weeks			Comparison vs. placebo			
		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)	–[2)]

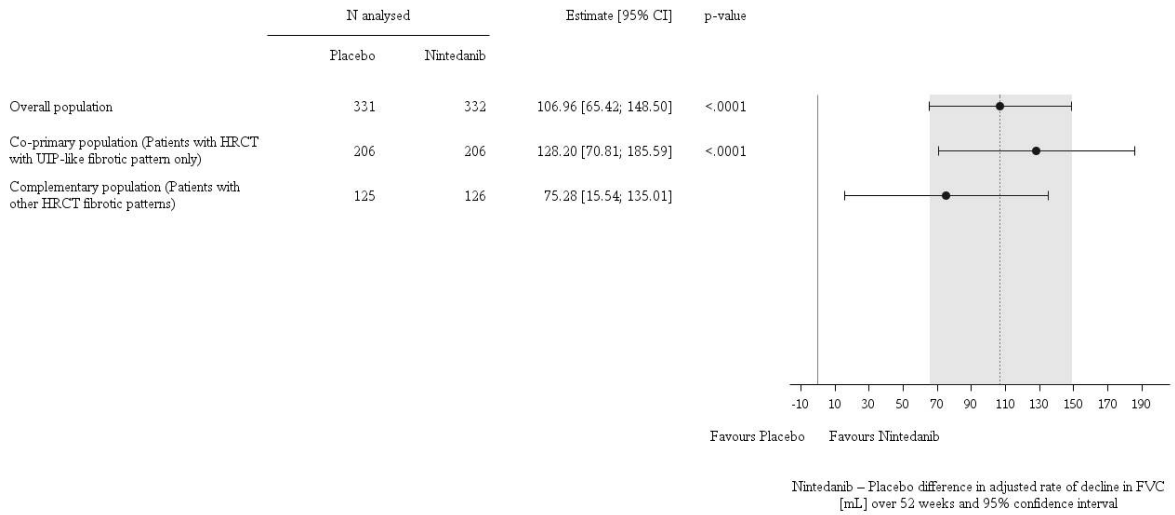
1)　固定効果として投与群，HRCT パターン（全体集団の解析のみ）及びベースライン時の FVC［mL］，並びに投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。

2)　名目上の p 値 0.0137

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

部分集団解析において，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との間での効果の一貫性を検討した。結果は一貫しており（交互作用項の p 値 0.2268［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.4.1: 1］），いずれの部分集団においても，プラセボに対するニンテダニブの効果が明らかになった。52 週間の FVC の年間減少率の調整群間差を以下の Forest Plot に示す（図 2.3.1.1: 1）。

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.1.4: 1

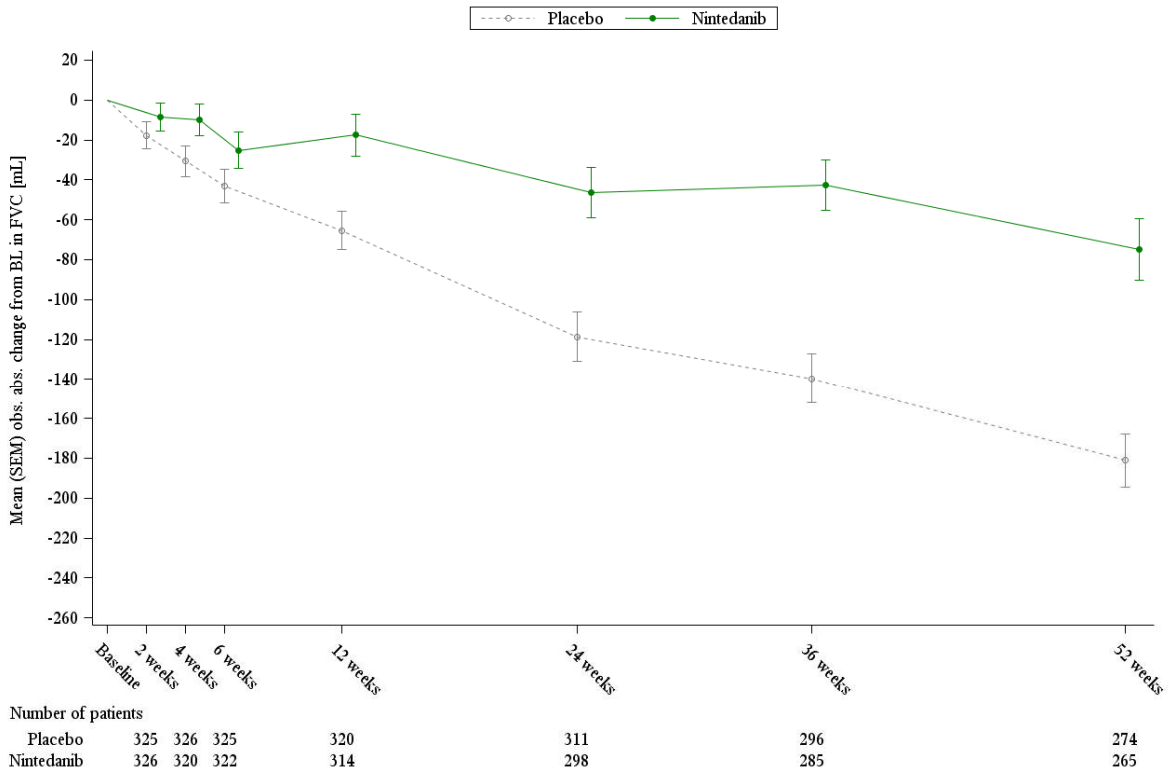
図 2.3.1.1: 1　　Co-primary 評価集団及び補完的集団の主要評価項目の結果（主解析）－TS

2.3.1.2　　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの変化量の経時推移

全体集団

全体集団において，ニンテダニブの投与により，FVC で測定した肺機能に対する早期の効果がみられた。FVC［mL］のベースラインからの変化量の曲線は 2 週間後には群間で差が開き始め，52 週時まで差が大きくなった。52 週時までに観測された FVC［mL］のベースラインからの変化量の曲線を図 2.3.1.2: 1 に示す。これに対応する，主解析モデルに基づき推定された FVC［mL］のベースラインからの変化量の曲線を図 2.3.1.2: 2 に示す。

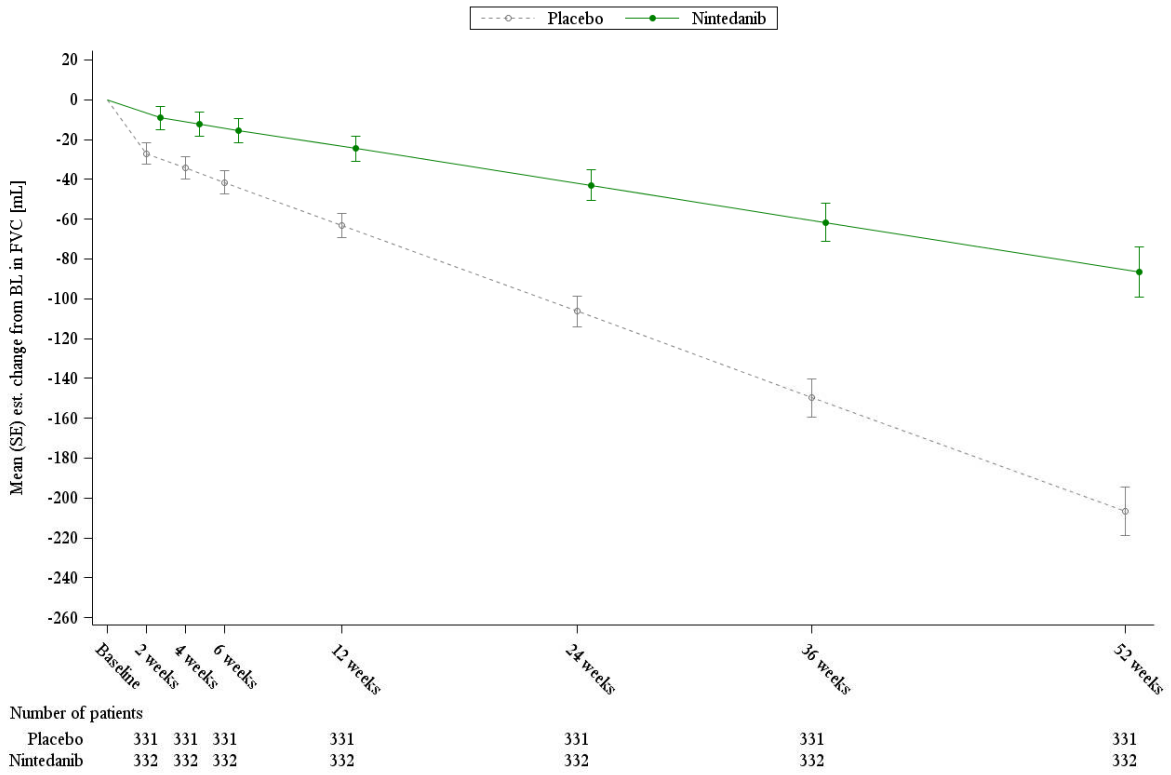
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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

図 2.3.1.2: 1　観測された FVC（mL）のベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移－TS（全体集団）

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



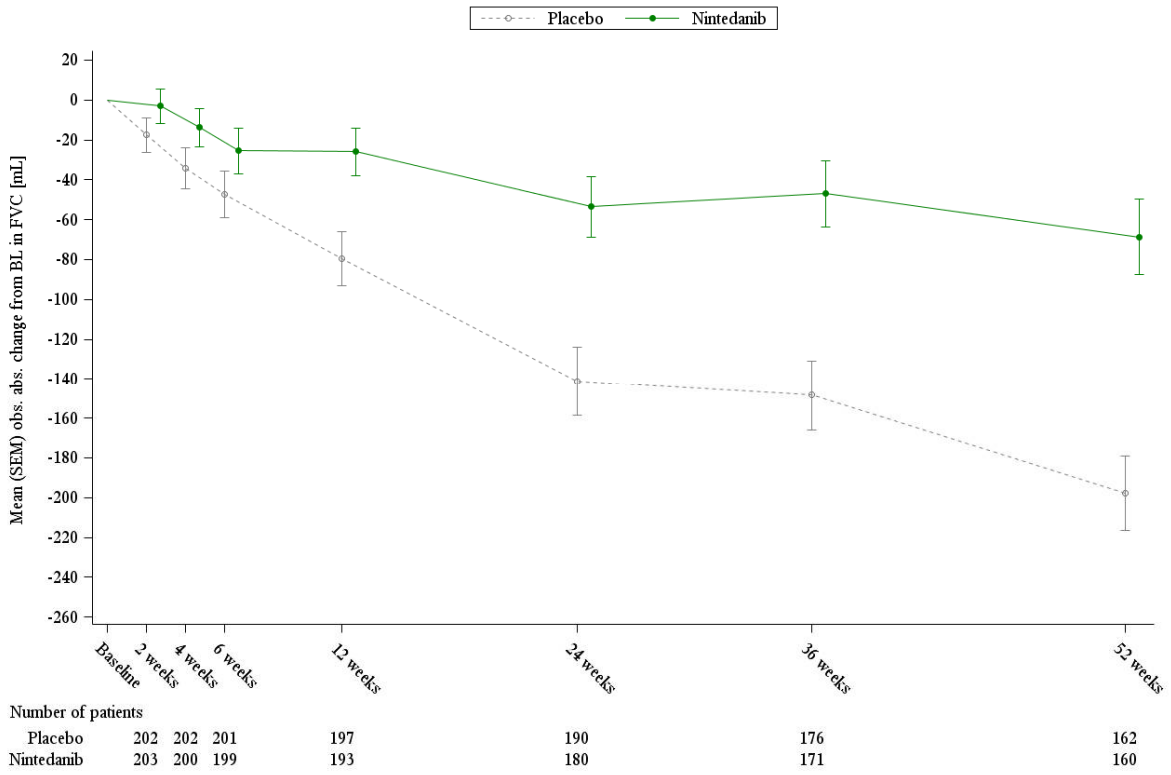
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.1.1: 2

図 2.3.1.2: 2　推定された FVC（mL）のベースラインからの平均変化量（SE）（主解析モデル）の 52 週間経時推移－TS（全体集団）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

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において，ニンテダニブの投与により，FVC で測定した肺機能に対する早期の効果がみられた。FVC［mL］のベースラインからの変化量の曲線は 2 週後には群間で差が開き始め，52 週時まで差が大きくなった。52 週時までに観測された FVC［mL］のベースラインからの変化量の曲線を図 2.3.1.2: 3 に示す。これに対応する，主解析モデルに基づき推定された FVC［mL］のベースラインからの変化量の曲線を図 2.3.1.2: 4 に示す。

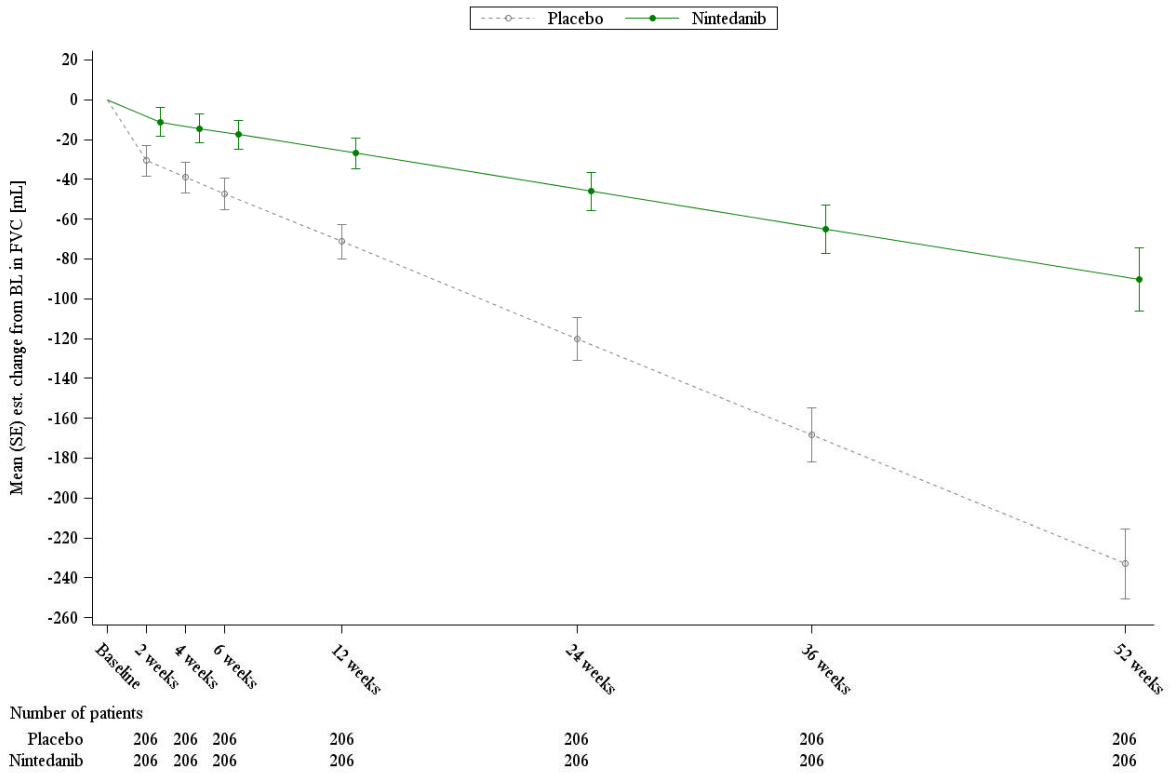
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



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

図 2.3.1.2: 3　観測された FVC（mL）のベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

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 15.2.1.1.2: 2

図 2.3.1.2: 4　推定された FVC（mL）のベースラインからの平均変化量（SE）（主解析モデル）の 52 週間経時推移－TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.1.3　感度分析

実施した感度分析（データの取扱い，欠測データ及び解析モデルが主要評価項目の結果に及ぼす潜在的影響を検討［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1］に規定）の結果は，いずれの co-primary 評価集団でも，FVC の年間減少率［mL/年］の主解析の結果を支持するものであった。感度分析により，主解析モデルから得られた結果は極めて頑健であり，仮定からの重度の逸脱があっても影響を受けないことが示された。

全体集団

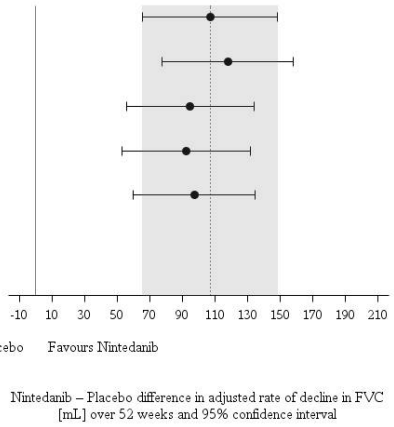
治験薬投与期間中の測定値のみを用いる統計モデルと欠測データの取扱いに対する感度

データの取扱いの仮定に関する感度分析の結果は主解析と一致した。すなわち，52 週間の FVC［mL］の年間減少率に対する効果の推定値は主解析での推定値と非常に類似し，信頼区間は大部分が重なり合い，p 値はいずれも<0.0001 であった（図 2.3.1.3: 1）。

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

治験薬投与期間中の測定値のみを用いて，また，52 週時の欠測データに対して 3 つの異なる多重補完のアプローチを用いて，主解析の頑健性を評価した（詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1］参照）。52 週時の FVC 値が欠測である患者の割合は投与群間で同様であった（ニンテダニブ群 20.2%，プラセボ群 17.2%［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 7.2.1.5］）。

	N analysed		Estimate [95% CI]	p-value
	Placebo	Nintedanib		
Primary analysis	331	332	106.96 [65.42; 148.50]	<.0001
Including on-treatment data only	329	324	117.76 [77.53; 157.99]	<.0001
Multiple imputation approach 1	331	332	94.74 [55.72; 133.77]	<.0001
Multiple imputation approach 2	331	332	92.23 [52.99; 131.46]	<.0001
Multiple imputation approach 3	331	332	97.19 [59.76; 134.61]	<.0001



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

図 2.3.1.3: 1　　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

Missing at random の仮定からのどの程度逸脱した場合に主解析の結論が覆るのかを評価するために tipping point analysis を実施した（詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1］参照）。Missing at random の仮定からの逸脱度に基づいて結果の頑健性を考察する。

−20 mL/週～+10 mL/週の事前に規定したシフトパラメータの範囲（［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1］を参照）に基づく調整範囲は，最初の結果を観測した後に修正しなかった。しかしながら，最初のアウトプットデータセットの評価に基づき，結果を確実に解釈できるようにするために，tipping point analysis のシフトパラメータの間隔を 1 mL/週とした。この選択は，統計学的に有意な結果から統計学的に有意でない結果にアウトカムが逆転する領域を特定することが目的であり，統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.9］に従ったものであった。

プラセボに対する 0 mL/週とニンテダニブに対する 0 mL/週のシフトを組み合わせたシフトパラメータ値を基準ポイントとして捉えることができる。この組み合わせに対する評価は，主解析で用いられた missing at random のメカニズムを仮定するものであり，いずれの投与群にもシフト値は適用されなかった。なお，これらの結果は主解析の結果と完全に同じではなかったことに注意する（多重補完シミュレーションによってわずかな差が生じた）。

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

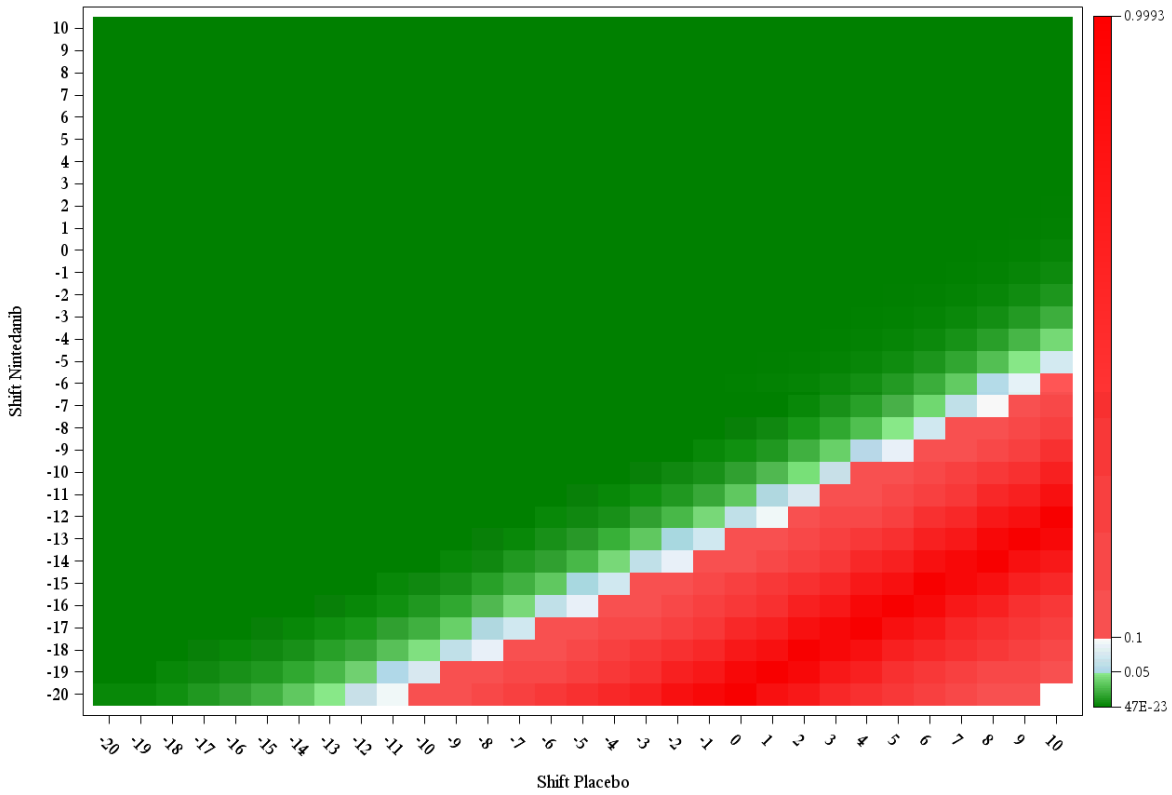
単調な欠測を「作成する」最初の段階（アウトプットにおいて「ステップ 0」と表示。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1］参照）の前後に FVC 測定値の欠測がある患者の数を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.3.1: 1］に示す。52 週時の最終来院の肺活量測定データの解析では，厳しい許容期間を用いたことに注意する。許容期間の上限を Day 373 に設定した（詳細は，統計解析計画書の Table 6.7：1［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.9］を参照）。Day 373 より後に収集された追加の肺活量測定データのある患者が存在したが，この解析の目的のために，それらの値は考慮しなかった。

欠測データのパターンから，52 週間の評価期間に FVC 測定値の欠測がある患者の数は全体的にニンテダニブ群でプラセボ群より多かったことが示された。しかしながら，欠測値のある患者の投与群間差はわずかであった。52 週時に，ニンテダニブ群の 20.2%及びプラセボ群の 17.2%の患者でFVC測定値が欠測していた［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.3.1: 1］。

主要評価項目である 52 週間の FVC 年間減少率［mL/年］の tipping point analysis の図（ヒートマップ）を図 2.3.1.3: 2 に示す。このヒートマップは，上述のシフトパラメータ［mL/週］によるデルタ調整アプローチに基づいてニンテダニブとプラセボを比較することによって生じた p 値を示している。色のスキームは次のとおりとした。

- 緑色：p 値<0.05
- 白色：p 値≥0.05～<0.10
- 赤色：p 値≥0.10

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 15.2.1.2.3.1: 1

図 2.3.1.3: 2　　主要評価項目の主解析の Tipping point analysis，ヒートマップ－TS（全体集団）

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/週を負荷して補完した場合でも，主要評価項目の解析結果は統計学的に有意なアウトカムが得られた（p<0.05）。

欠測値のあるニンテダニブ群の患者でシフトパラメータが−12 mL/週に設定されたとき，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。このシナリオにおいて，調整群間差の点推定値は 40.7 mL/年（95% CI：−2.3～83.6，p = 0.0635）であった。ニンテダニブ群での数値的な有利を覆したシフトパラメータは，欠測値のあるニンテダニブ群の患者で−20 mL/週であった（点推定値：−1.1 mL/年；95% CI：−48.6～46.4；p = 0.9637）。Tipping point analysis のすべての数値結果を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.3.1: 2］に示す。

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。Tipping point における実際のシフトパラメータは，プラセボ群の患者に対して補完する値の修正度合に応じて，評価した範囲内で異なった。

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

- 欠測値のあるプラセボ群の患者に対するシフトパラメータを−10 mL/週に設定した場合，p 値を 0.05 以上とするには，欠測値のあるニンテダニブ群の患者に対するシフトパラメータを−19 mL/週に設定しなければならなかった。
- 欠測値のあるプラセボ群の患者に対するシフトパラメータを+10 mL/週に設定した場合，p 値を 0.05 以上とするには，欠測値のあるニンテダニブ群の患者に対するシフトパラメータを−5 mL/週に設定しなければならなかった。

しかしながら，これらのシフトパラメータの値は，プラセボ群の患者と比べて，ニンテダニブ群の患者にとっては非常に大きな，臨床的に妥当でない変化に相当するものであった。Tipping point analysis から，全体集団における主要評価項目の結果は極めて頑健であること，欠測データはこれらの結果から引き出された結論にほとんど影響しないことが示された。

線形性の仮定に対する感度

52 週間の FVC の経時推移を示す様々なプロット図の検討から，主解析モデルに用いた線形の仮定が確認された。FVC の経時的減少が線形であるという仮定の頑健性は，以下のプロット図が主解析モデル（52 週間の平均推定 FVC［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.1.1: 1］）と非常に類似していたという事実によって確認された：

- 52 週間の平均観測 FVC［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.1.1: 2］
- 52 週間の平均推定 FVC（二次モデル対線形モデル［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.1.1: 3］）
- 52 週間の平均推定 FVC（指数モデル対線形モデル［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.1.1: 4］）

層別の誤りに対する感度

IRT に基づく主要評価項目の解析結果は主解析結果と一致し，すなわち，主要評価項目の効果の推定値と信頼区間はほぼ同じであった（調整群間差は主解析において 106.96 mL/年［95% CI：65.42～148.50］であったのに対して，感度分析では 106.97 mL/年［95% CI：65.43～148.51］であった。表 2.3.1.1: 1 及び表 2.3.1.3: 1 を参照）。実際に eCRF に入力された HRCT での線維化パターン（「UIP 様線維化パターンのみ」又は「他の線維化パターン」）に基づく主解析とは異なり，この感度分析は層別ランダム化（IRT による）に用いた HRCT パターンに基づいた。HRCT での線維化パターンに相違（IRT と eCRF 入力との間で）がみられた患者は 31 名であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 10.1_Appendix 16.2.5_Listing 10］。

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

表 2.3.1.3: 1 IRT データの HRCT パターンを用いた 52 週間の FVC 年間減少率（mL/年）ーTS（全体集団）

Treatment	Number analysed	Rate of FVC decline over 52 weeks: Adjusted rate[1)]	SE	95% CI	Comparison vs. placebo: Adjusted difference[1)]	SE	95% CI	p-value
Placebo	331	-187.79	14.84	(-216.93, -158.64)				
Nintedanib 150 mg bid	332	-80.82	15.07	(-110.42, -51.22)	106.97	21.15	(65.43, 148.51)	<0.0001

1) 固定効果として投与群，HRCT パターン，及びベースライン時の FVC［mL］，並びに投与群×-時間の交互作用，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。

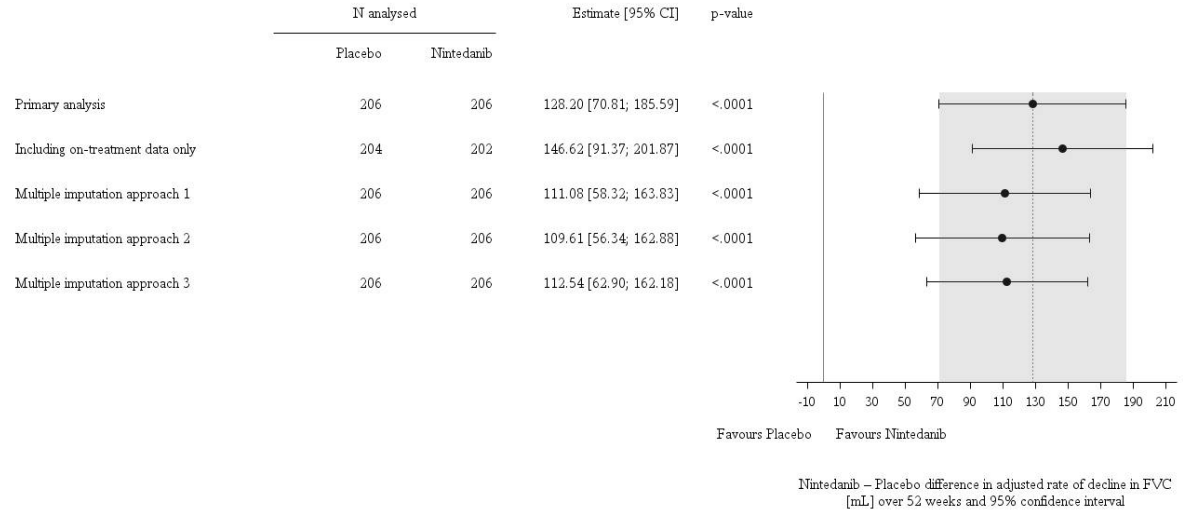
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.5.1: 1

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者

治験薬投与期間中の測定値のみを用いる統計モデルと欠測データの取扱いに対する感度

データの取扱いの仮定に関する感度分析の結果は主解析と一致した。すなわち，52 週間の FVC［mL］年間減少率に対する効果の推定値は主解析での推定値と非常に類似し，信頼区間は大部分が重なり合い，p 値はいずれも<0.0001 であった（図 2.3.1.3: 3）。

治験薬投与期間中の測定値のみを用いて，また，52 週時の欠測データに対して 3 つの異なる多重補完のアプローチを用いて，主解析の頑健性を評価した（詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1］を参照）。52 週時のデータが欠測である患者の割合は投与群間で同様であった（ニンテダニブ群 22.3%，プラセボ群 21.4%［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 7.2.2.5］）。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.2.2: 1

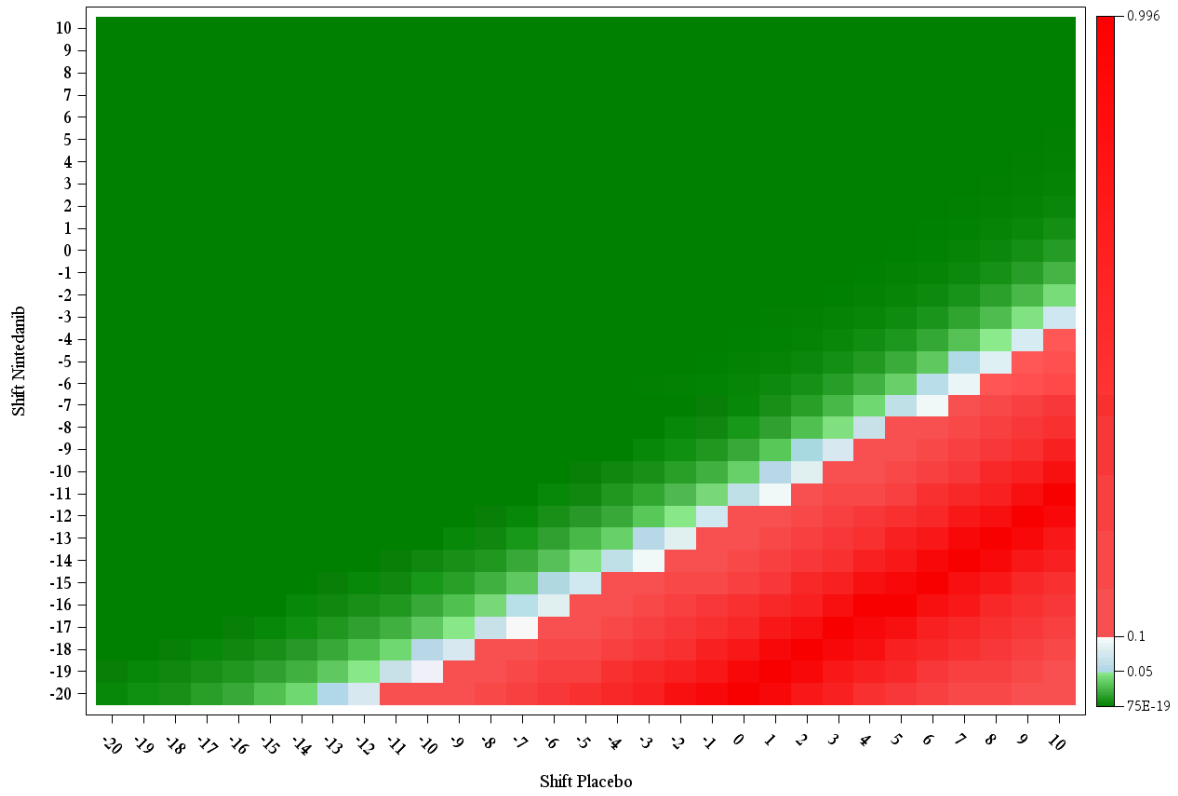
図 2.3.1.3: 3 データの取扱いの仮定に関する感度分析の要約ーTS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

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

Tipping point analysis

上記の全体集団に対する記述において tipping point analysis の背景を示した。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者に関して，単調な欠測を「作成する」最初の段階（アウトプットに「ステップ 0」と表示。詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.3.1］を参照）の前後に FVC 測定値の欠測がある患者の数を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.3.2: 1］に示す。FVC 測定値が欠測している患者の割合は全体集団のほうがわずかに大きかったが，co-primary 評価集団間の差及び投与群間差はわずかであった。

主要評価項目である 52 週間の FVC 年間減少率［mL/年］の tipping point analysis の図（ヒートマップ）を図 2.3.1.3: 4 に示す。



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.3.2: 1

図 2.3.1.3: 4　　主要評価項目の主解析の Tipping point analysis，ヒートマップ－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

プラセボ群の患者の FVC 値を調整せずに補完し（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−10 mL/週を負荷して補完した場合でも，主要評価項目の解析結果は統計学的に有意なアウトカムが得られた（p 値<0.05）。

欠測値のあるニンテダニブ群の患者でシフトパラメータが−11 mL/週に設定されたとき，p 値が 0.05 以上となったものの，52 週間の FVC 年間減少率［mL/年］の比較ではニンテダニブがプラセ

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

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。このシナリオにおいて，調整群間差の点推定値は 55.0 mL/年（95% CI：−3.4～113.3，p = 0.0651）であった。ニンテダニブ群での数値的な有利を覆したシフトパラメータは，欠測値のあるニンテダニブ群の患者で−20 mL/週であった（点推定値：−1.1 mL/年；95% CI：−66.8～64.6；p = 0.9734）。Tipping point analysis のすべての数値結果を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.3.2: 2］に示す。

評価したシフトパラメータの範囲内で，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。Tipping point における実際のシフトパラメータは，プラセボ群の患者に対して補完する値の修正度合に応じて，評価した範囲内で異なった。

- 欠測値のあるプラセボ群の患者に対するシフトパラメータを−10 mL/週に設定した場合，p 値を 0.05 以上とするには，欠測値のあるニンテダニブ群の患者に対するシフトパラメータを−18 mL/週に設定しなければならなかった。
- 欠損値のあるプラセボ群の患者に対するシフトパラメータを+10 mL/週に設定した場合，p 値を 0.05 以上とするには，欠測値のあるニンテダニブ群の患者に対するシフトパラメータを−3 mL/週に設定しなければならなかった。

全体集団と HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団との間で tipping point でのシフトパラメータ［mL/週］の範囲に小さな差が認められたことは，UIP 様線維化パターンがみられる集団のほうが患者の数が少なく，このため信頼区間が大きくなったことによって説明できる。

全体集団における tipping point analysis と同様に，これらのシフトパラメータの値は，プラセボ群の患者と比べて，ニンテダニブ群の患者にとっては非常に大きな，臨床的に妥当でない変化に相当するものであった。Tipping point analysis から，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団における主要評価項目の結果は極めて頑健であること，欠測データはこれらの結果から引き出された結論にほとんど影響しないことが示された。

線形の仮定に対する感度

52 週間の FVC の経時推移を示す様々なプロット図の検討から，主解析モデルに用いた線形の仮定が確認された。FVC の経時的減少が線形であるという仮定の頑健性は，以下のプロット図が主解析モデル（52 週間の平均推定 FVC［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.1.2: 1］）と非常に類似していたという事実によって確認された。

- 52 週間の平均観測 FVC［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.1.2: 2］
- 52 週間の平均推定 FVC（二次モデル対線形モデル［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.1.2: 3］）
- 52 週間の平均推定 FVC（指数モデル対線形モデル［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.1.2.1.2: 4］）

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

層別の誤りに対する感度

IRT に基づく主要評価項目の解析結果は主解析結果と一致し，すなわち，主要評価項目の効果の推定値と信頼区間はほぼ同じであった（調整群間差は主解析において 128.20 mL/年［95% CI：70.81～185.59］であったのに対して，感度分析では 122.15 mL/年［95% CI：66.25～178.04］であった。表 2.3.1.1: 1 及び表 2.3.1.3: 2 を参照）。実際に eCRF に入力された HRCT での線維化パターン（「UIP 様線維化パターンのみ」）に基づいた主解析とは異なり，この感度分析は層別ランダム化（IRT による）を用いた HRCT パターンに基づいた。HRCT での線維化パターンに相違（IRT と eCRF 入力との間で）がみられた患者は全体で 31 名であった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 10.1_Appendix 16.2.5_Listing 10］。

表 2.3.1.3: 2　IRT データの HRCT パターンを用いた 52 週間の FVC 年間減少率（mL/年）－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

Treatment	Number analysed	Rate of FVC decline over 52 weeks			Comparison vs. placebo			
		Adjusted rate[1)]	SE	95% CI	Adjusted difference[1)]	SE	95% CI	p-value
Placebo	202	-202.31	19.99	(-241.63, -162.99)				
Nintedanib 150 mg bid	203	-80.17	20.20	(-119.91, -40.42)	122.15	28.41	(66.25, 178.04)	<0.0001

1)　固定効果として投与群，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，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
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.1.2.5.2: 1

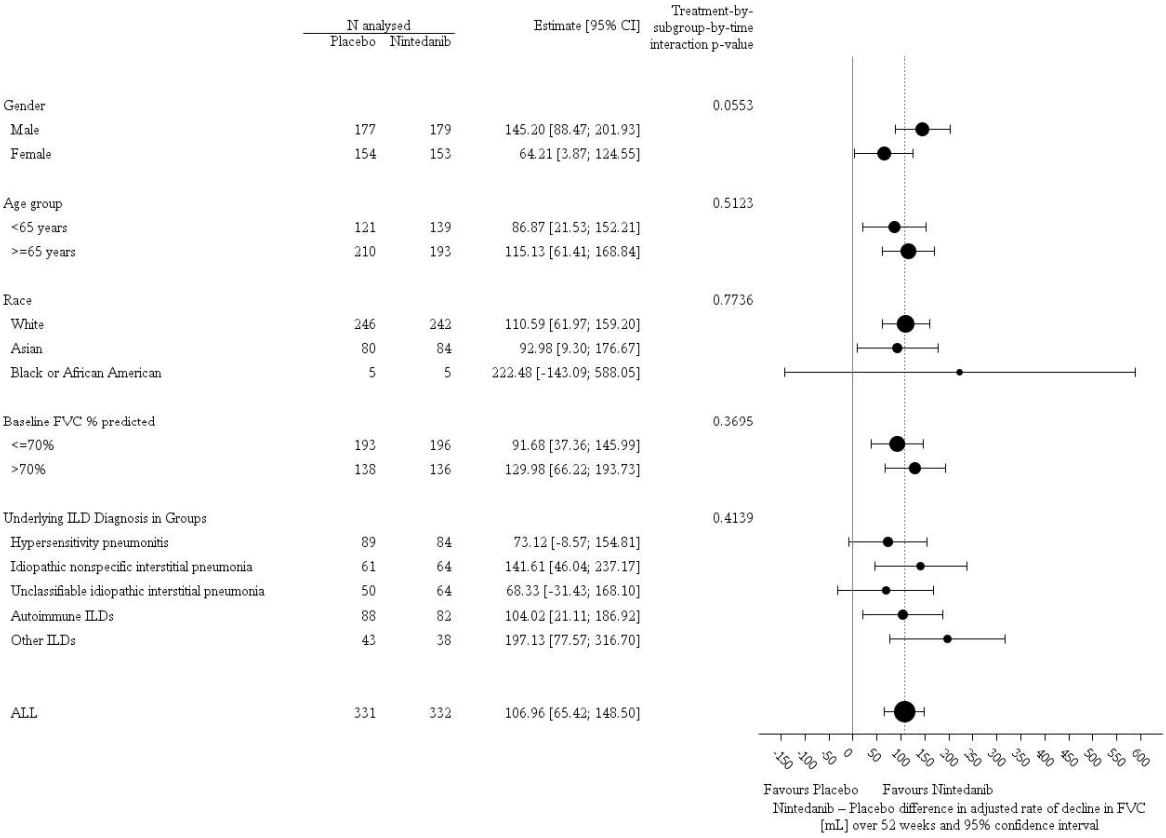
2.3.1.4　部分集団解析

全体集団の部分集団解析において，性別，年齢，人種，ベースライン時の%FVC，及び ILD 臨床診断グループ別の検討を行った。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集団では，性別，年齢及び人種による部分集団の検討を行った。詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］を参照のこと。

<u>全体集団</u>

全体集団において，上記の人口統計学的特性及び対象疾患特性のうち，プラセボに対するニンテダニブの効果に実質的な影響を及ぼした特性はなかった。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も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いずれも全体集団の点推定値を含んでいた（図 2.3.1.4: 1）。部分集団解析では多重性について調整せず，一部の部分集団において症例数が少なかったために解析が制限された。さらなる詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 15.2.5_Appendix 16.1.13.1_Section 10.3］を参照のこと。

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

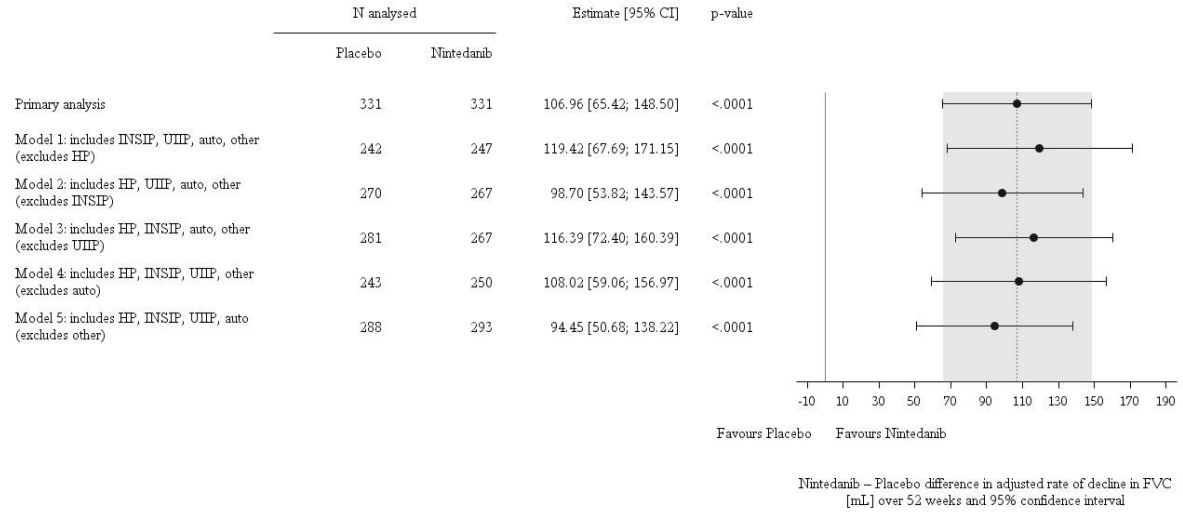


点推定値のシンボルの大きさは，それぞれの部分集団内の患者数に比例する。
単一の人種を回答した患者のみを解析に含めた。「アメリカ先住民又はアラスカ先住民」の患者，「ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民」として分類された患者は，数が非常に少なかったために「アジア人」に併合した。
原疾患としての ILD 臨床診断グループに基づく解析では，eCRF 上の複数のエントリーを統合して 2 つの新しいカテゴリー（「自己免疫性 ILD」及び「他の ILD」）を作成した。事前の規定は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］，eCRF 入力に基づ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

図 2.3.1.4: 1　　主要評価項目の部分集団解析の Forest plot－TS（全体集団）

追加解析として，ILD 臨床診断グループを 1 つずつ除外する方法を用いて，ILD 診断の影響を調査した。この方法により，除外された ILD 臨床診断グループが全般的な効果に及ぼす影響を探索的に検討した。いずれの解析でも，点推定値と信頼区間は非常に類似しており，1 つの ILD 臨床診断グループによって効果は影響を受けないことが示された（図 2.3.1.4: 2）。

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



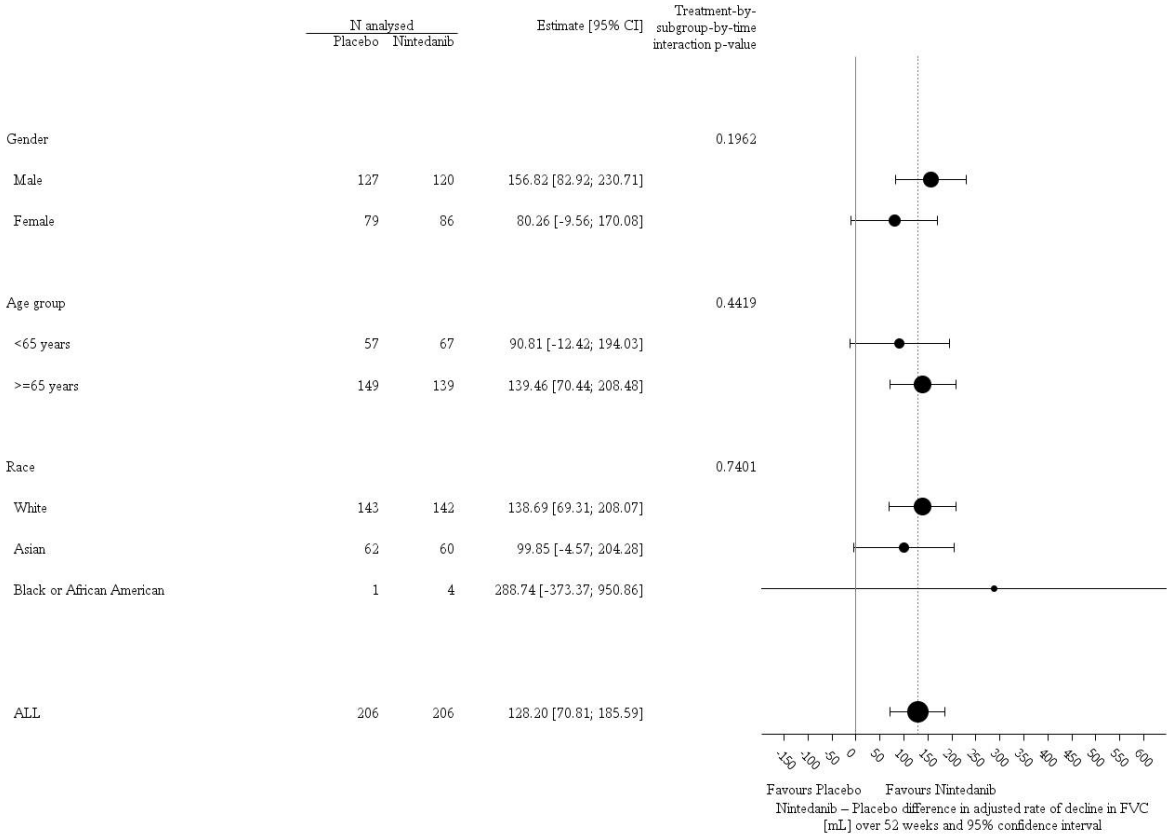
原疾患としての ILD 臨床診断グループに基づく解析のため，eCRF 上の複数のエントリーを統合して 2 つの新しいカテゴリー（「自己免疫性 ILD」及び「他の ILD」）を作成した。事前の規定については［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.7.1.5］，eCRF 入力に基づく ILD 診断名及び ILD 臨床診断グループの詳細は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 10.4.2: 1］を参照のこと。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix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

図 2.3.1.4: 2　原疾患としての 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）

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において，人口統計学的特性（性別，年齢，人種）のうち，プラセボに対するニンテダニブの効果に実質的な影響を及ぼした特性はなかった。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も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いずれも HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団の点推定値を含んでいた（図 2.3.1.4: 3）。部分集団解析では多重性について調整せず，一部の部分集団において症例数が少なかったために解析が制限された。さらなる詳細は，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 15.2.5］を参照のこと。

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



点推定値のシンボルの大きさは，それぞれの部分集団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」として分類された患者は，数が非常に少なかったために「アジア人」に併合した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.5.4.2: 1

図 2.3.1.4: 3　　部分集団での主要評価項目の解析の Forest plot －TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.2　　主な副次評価項目

主な副次評価項目の結果から，主要評価項目で認められたニンテダニブのプラセボに対する効果が裏付けられた。

- 2 つの co-primary 評価集団のいずれでも，おおむねニンテダニブがプラセボに比べて数値的に良かった。
- いずれの投与群でも，52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量は小さかった。
- 52 週間の死亡までの期間の解析から，全体集団では，死亡のリスクは投与群間で同様であった（ハザード比［HR］0.94，95% CI：0.47～1.86）が，HRCT で UIP 線維化パターンがみられる集団では，死亡のリスクは数値的に 32%低下した（HR 0.68，95% CI：0.32～1.47）ことが示された。

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

- 52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の解析では，いずれかのイベントが発現するリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 20%低いことが HR から示唆された（HR 0.80, 95% CI：0.48～1.34；全体集団）。

2.3.2.1 52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量

全体集団

全体集団において，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両投与群とも小さかった。調整群間差は 1.34（95% CI：−0.31～2.98）であった。詳細は，表 2.3.2.1: 1 及び図 2.3.2.1: 1 を参照のこと。

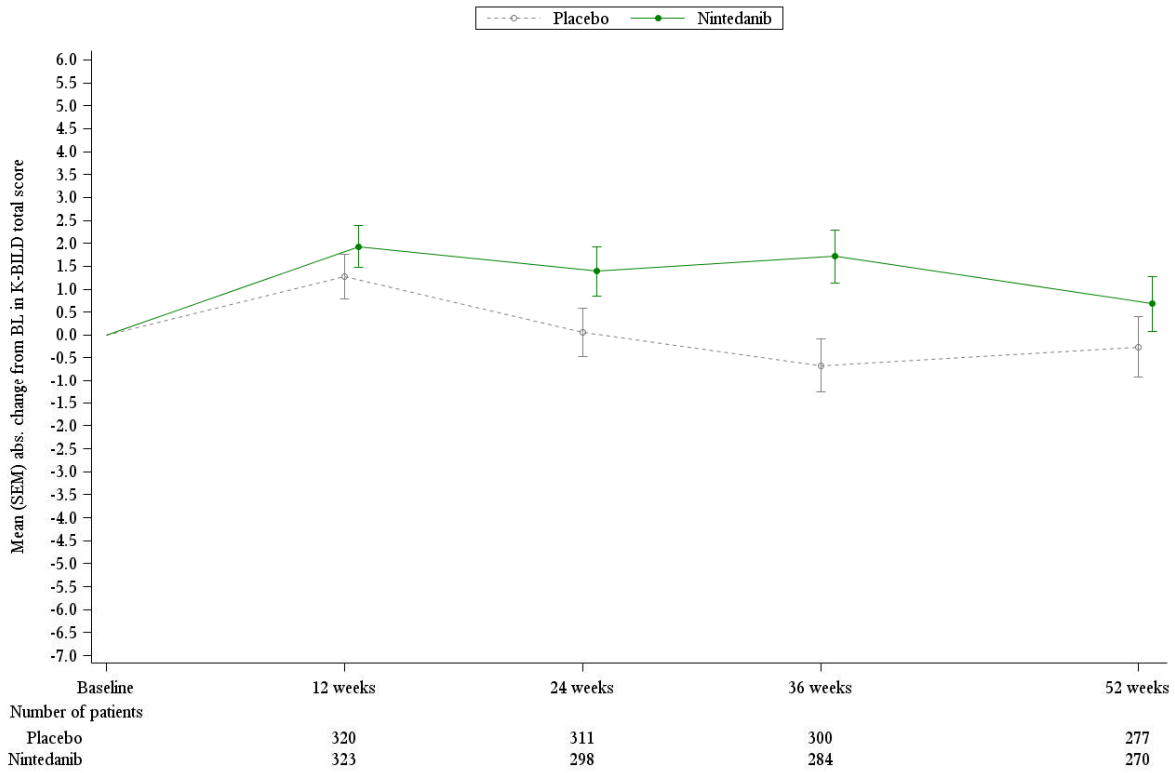
すべての測定時点の K-BILD 総スコアの記述統計量及びのベースラインからの変化量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.1.1.1: 1］に示す。K-BILD サブスコア（息切れと活動スコア，心理的症状スコア，胸部症状スコア）の記述統計量は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.2.1.1: 1，15.2.2.1.3.1.1: 1，15.2.2.1.4.1.1: 1］に示す。息切れと活動スコア［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.2.1.1: 1］並びに胸部症状スコア［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.4.1.1: 1］は，ニンテダニブ群でプラセボ群より数値的に良かった。

表 2.3.2.1: 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（全体集団）

		Baseline[1)]		Change from baseline in K-BILD total score at Week 52			Comparison vs. placebo			
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	p-value[3)]
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

K-BILD のスコアは 0～100 の範囲であり，100 は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，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

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 15.2.2.1.1.1.1: 1

図 2.3.2.1: 1　K-BILD 総スコアのベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移－TS（全体集団）

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において，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。調整群間差は 1.53（95% CI：−0.68～3.74）であった。詳細は，表 2.3.2.1: 2 及び図 2.3.2.1: 2 を参照のこと。

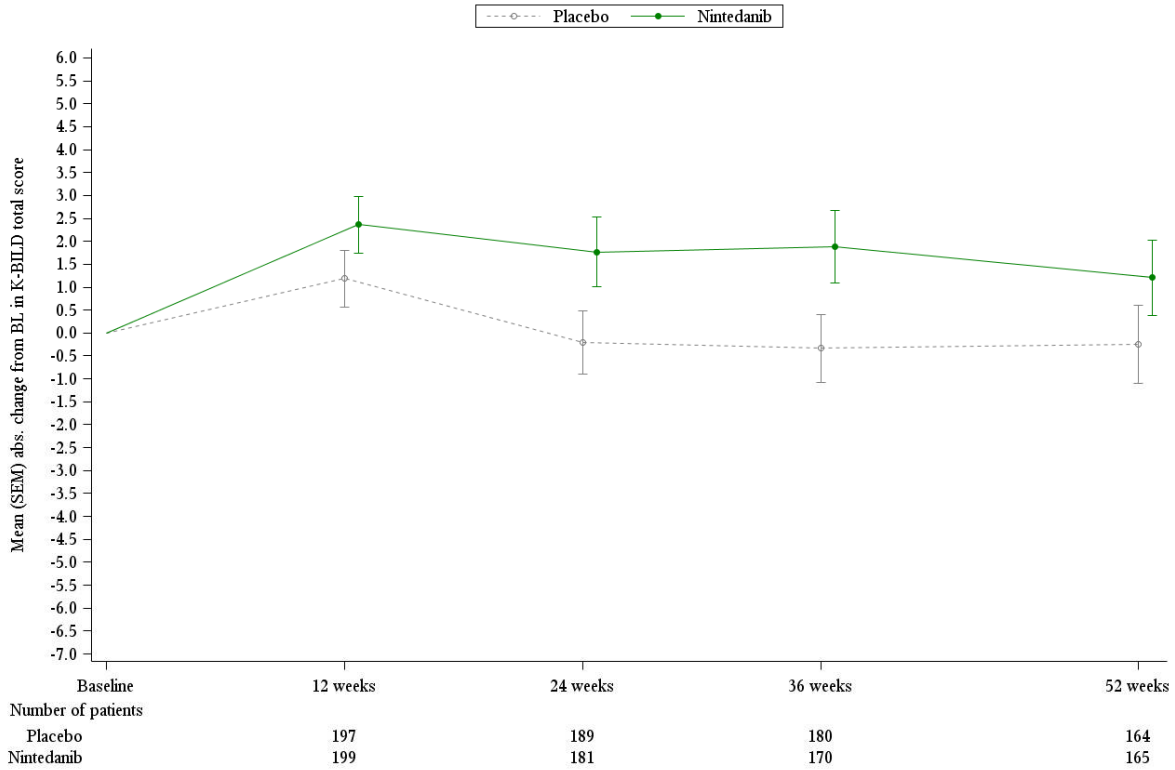
すべての測定時点の K-BILD 総スコアの記述統計量及びベースラインからの変化量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.1.2.1: 1］に示す。K-BILD サブスコア（息切れと活動スコア，心理的症状スコア，胸部症状スコア）の記述統計量は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.2.2.1: 1，15.2.2.1.3.2.1: 1，15.2.2.1.4.2.1: 1］に示す。息切れと活動スコア［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.2.2.1: 1］並びに胸部症状スコア［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.4.2.1: 1］は，ニンテダニブ群でプラセボ群より数値的に良かった。

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

表 2.3.2.1: 2　52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

		Baseline[1)]		Change from baseline in K-BILD total score at Week 52			Comparison vs. placebo			
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	p-value[3)]
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 のスコアは 0～100 の範囲であり，100 は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，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 15.2.2.1.1.2.2: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.1.2.1: 1

図 2.3.2.1: 2　K-BILD 総スコアのベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.2.2　52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間

全体集団

全体集団において，52 週間に ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（7.8%）でプラセボ群（9.7%）より低かった。Cox 回帰に基づく HR は，ニンテダニブがプラ

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

セボに比べて数値的に良いことを示した（HR 0.80，95% CI：0.48～1.34，表 2.3.2.2: 1）。52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.5.1: 1］に示した。DBL1 までの治験期間及び 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解析は 2.3.5.1 項及び 2.3.6.1 項に示す。

表 2.3.2.2: 1　　52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	32	9.7	26	7.8
First acute ILD exacerbation	22	6.6	16	4.8
Death	10	3.0	10	3.0
Patients censored[1)] (N, %)	299	90.3	306	92.2
Observational time [patient-years]	319.8		324.8	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.80 (0.48, 1.34)	
p-value[3)]			0.3948	

1）　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者。
2）　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
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
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.5.1: 1

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

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において，52 週間に ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（8.3%）でプラセボ群（12.1%）より低かった。Cox 回帰に基づく HR は，ニンテダニブがプラセボに比べて数値的に良いことを示した（HR 0.67，95% CI：0.36～1.24，表 2.3.2.2: 2）。52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.5.2: 1］に示した。DBL1 までの治験期間及び 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解析は 2.3.5.1 項及び 2.3.6.1 項に示す。

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

表 2.3.2.2: 2　　52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	25	12.1	17	8.3
First acute ILD exacerbation	15	7.3	11	5.3
Death	10	4.9	6	2.9
Patients censored[1)] (N, %)	181	87.9	189	91.7
Observational time [patient-years]	196.8		199.9	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.67 (0.36, 1.24)	
p-value[3)]			0.1985	

1)　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含む Cox の回帰モデルに基づく。
3)　ログランク検定に基づく名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.5.2: 1

2.3.2.3　　52 週間の死亡までの期間

全体集団

全体集団において，52 週間に死亡に至った患者の割合は投与群間で同様であった（ニンテダニブ : 4.8%，プラセボ : 5.1%）。プラセボに対するニンテダニブの Cox 回帰に基づく HR は 0.94（95% CI：0.47～1.86，表 2.3.2.3: 1）であった。52 週間の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.6.1: 1］に示した。DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間の解析は 2.3.5.2 項及び 2.3.6.2 項に示した。死亡に至った有害事象について，並びに有効性評価項目としての死亡までの期間と死亡に至った有害事象の 2 つの解析の違いについては［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 12.2］に示す。

表 2.3.2.3: 1　　52 週間の死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	17	5.1	16	4.8
Patients censored[1)] (N, %)	314	94.9	316	95.2
Observational time [patient-years]	330.1		330.8	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.94 (0.47, 1.86)	
p-value[3)]			0.8544	

1)　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンによって層別した Cox の回帰モデルに基づく
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
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.6.1: 1

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

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において，52 週間に死亡に至っ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

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

帰に基づく HR は，ニンテダニブがプラセボに比べて数値的に良いことを示した（HR 0.68，95% CI：0.32～1.47，表 2.3.2.3: 2）。52 週間の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.1.6.2: 1］に示した。DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間の解析は 2.3.5.2 項及び 2.3.6.2 項に示す。

表 2.3.2.3: 2　　52 週間の死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	16	7.8	11	5.3
Patients censored[1)] (N, %)	190	92.2	195	94.7
Observational time [patient-years]	202.9		203.8	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.68 (0.32, 1.47)	
p-value[3)]			0.3291	

1)　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含めた Cox の回帰モデルに基づく。
3)　ログランク検定に基づく名目上の p 値
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.1.6.2: 1

2.3.3　その他の副次評価項目

2.3.3.1　52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間

全体集団

全体集団において，52 週間に呼吸器疾患による死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（2.7%）でプラセボ群（3.6%）より低かった（表 2.3.3.1: 1）。イベント数が少なかったために，これ以上の統計量は算出されなかった（イベント数の閾値は統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.9］で事前に規定した）。提示した解析は，DBL1 までに中央判定されたイベントのみを含めた。DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の解析は 2.3.5.3 項及び 2.3.6.3 項に示す。

表 2.3.3.1: 1　　52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	12	3.6	9	2.7
Patients censored[1)] (N, %)	319	96.4	323	97.3
Observational time [patient-years]	329.8		330.6	

1)　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.1.1: 1

HRCT で UIP 線維化パターンがみられる患者

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において，52 週間に呼吸器疾患による死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（3.4%）でプラセボ群（5.3%）より低かった（表 2.3.3.1: 2）。イベント数が少なかったために，これ以上の統計量は算出されなかっ

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

た（イベント数の閾値は統計解析計画書［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.9］で事前に規定した）。提示した解析は，DBL1 までに中央判定されたイベントのみを含めた。DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の解析は 2.3.5.3 項及び 2.3.6.3 項に示す。

表 2.3.3.1: 2　　52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	11	5.3	7	3.4
Patients censored[1)] (N, %)	195	94.7	199	96.6
Observational time [patient-years]	202.7		203.7	

1）　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.1.2: 1

2.3.3.2　　52 週間の疾患進行又は死亡までの期間

全体集団

全体集団において，52 週間に疾患進行（%FVC の 10%以上の減少［絶対変化量］と定義）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（25.6%）でプラセボ群（37.5%）より低かった。これらの患者の大半で疾患進行がみられた（22.0%対 34.7%）。HR は 0.65（95% CI：0.49～0.85，表 2.3.3.2: 1）であり，ニンテダニブは，疾患進行又は死亡のリスクをプラセボより 35%低下させた。52 週間の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.2.2.1: 1］に示した。DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の解析は 2.3.5.4 項及び 2.3.6.4 項に示す。

表 2.3.3.2: 1　　52 週間の疾患進行又は死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	124	37.5	85	25.6
Progression[1)]	115	34.7	73	22.0
Death	9	2.7	12	3.6
Patients censored[2)] (N, %)	207	62.5	247	74.4
Observational time [patient-years]	283.9		295.4	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.65 (0.49, 0.85)	

1）　%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義する
2）　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者
3）　投与群の項を含め，HRCT パターンによって層別した Cox の回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.2.1: 1

HRCT で UIP 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において，52 週間に疾患進行（%FVC の 10%以上の減少［絶対変化量］として定義）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（27.2%）で

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

プラセボ群（39.8%）より低かった。これらの患者の大半で疾患進行がみられた（23.8%対 35.9%）。HR は 0.64（95% CI：0.45～0.89，表 2.3.3.2: 2）であり，ニンテダニブは，疾患進行又は死亡のリスクをプラセボに比べて 36%低下させた。52 週間の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.2.2.2: 1］に示した。DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の解析は 2.3.5.4 項及び 2.3.6.4 項に示す。

表 2.3.3.2: 2　　52 週間の疾患進行又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	82	39.8	56	27.2
Progression[1)]	74	35.9	49	23.8
Death	8	3.9	7	3.4
Patients censored[2)] (N, %)	124	60.2	150	72.8
Observational time [patient-years]	170.2		180.8	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.64 (0.45, 0.89)	

1)　%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義する
2)　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者
3)　投与群の項を含めた Cox の回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.2.2: 1

2.3.3.3　52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合

全体集団

Worst-case analysis

全体集団において，52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者の割合は，worst-case analysis（52 週時のデータが欠測している患者はノンレスポンダーとみなす）の結果，ニンテダニブ群（40.7%）でプラセボ群（48.9%）より低かった。調整オッズ比はニンテダニブがプラセボに対して良いことを示した（0.70，95% CI：0.52～0.96，表 2.3.3.3: 1）。FVC レスポンダー，すなわち，%FVC の減少率（相対変化量）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かった（59.3%対 51.1%，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.3.1: 1］）。

52 週時の%FVC のベースラインからの減少率が 5%を超える患者の割合もニンテダニブ群（52.4%）でプラセボ群（68.6%）より低く，調整オッズ比はニンテダニブがプラセボに対して良いことを示した（0.50，95% CI：0.36～0.68，表 2.3.3.3: 1）。FVC レスポンダー，すなわち，%FVC の減少率（相対変化量）が 5%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かった（47.6%対 31.4%，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.4.1: 1］）。

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

表 2.3.3.3: 1　52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合（worst-case analysis）－TS（全体集団）

				Comparison vs. placebo	
Treatment	N	N	%	Adjusted odds ratio[1)]	95% CI
Relative FVC % predicted decline of >10%					
Placebo	331	162	48.9		
Nintedanib 150 mg bid	332	135	40.7	0.70	(0.52, 0.96)
Relative FVC % predicted decline of >5%					
Placebo	331	227	68.6		
Nintedanib 150 mg bid	332	174	52.4	0.50	(0.36, 0.68)

N =TS に含められた患者数，n = 各カテゴリーに該当する患者数（データが欠測の患者はノンレスポンダーとみなした）

1)　連続共変量として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 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.3.1: 1，15.2.2.2.4.1: 1

Multiple imputation analysis

52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合を multiple imputation analysis によっても解析した。その結果，worst-case analysis で観察されたニンテダニブのプラセボに対する効果（上述）が裏付けられた。%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者（調整オッズ比 0.54，95% CI：0.38～0.77［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.3.1: 2］）又は 5%を超える患者（調整オッズ比 0.43，95% CI：0.31～0.61［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.4.1: 2］）の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

Worst-case analysis

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団において，52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者の割合は，worst-case analysis（データが欠測している患者はノンレスポンダーとみなした）の結果，ニンテダニブ群（41.3%）でプラセボ群（52.4%）より低かった。調整オッズ比はニンテダニブがプラセボに比べて良いことを示した（0.63，95% CI 0.43～0.94，表 2.3.3.3: 2）。FVC レスポンダー，すなわち，%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）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かった（58.7%対 47.6%，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.3.2: 1］）。

52 週時の%FVC のベースラインからの減少率が 5%を超える患者の割合もニンテダニブ群（52.4%）でプラセボ群（70.4%）より低く，調整オッズ比はニンテダニブがプラセボに対して良いことを示した（0.46，95% CI : 0.31～0.69，表 2.3.3.3: 2）。FVC レスポンダー，すなわち，%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%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かった（47.6%対 29.6%，［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.4.2: 1］）。

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

表 2.3.3.3: 2　52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合（worst-case analysis）－TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

				Comparison vs. placebo	
Treatment	N	N	%	Adjusted odds ratio[1)]	95% CI
Relative FVC % predicted decline of >10%					
Placebo	206	108	52.4		
Nintedanib 150 mg bid	206	85	41.3	0.63	(0.43, 0.94)
Relative FVC % predicted decline of >5%					
Placebo	206	145	70.4		
Nintedanib 150 mg bid	206	108	52.4	0.46	(0.31, 0.69)

N =TS に含められた患者数，n = 各カテゴリーに該当する患者数（データが欠測している患者はノンレスポンダーとみなした）
1)　連続共変量としてベースライン時の%FVC を含めたロジスティック回帰モデルに基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.3.2: 1，15.2.2.2.4.2: 1

Multiple imputation analysis

52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合を multiple imputation analysis によっても解析した。その結果，worst-case analysis で観察されたニンテダニブのプラセボに対する効果（上述）が裏付けられた。%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 10%を超える患者（調整オッズ比 0.47，95% CI：0.29～0.75［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.3.2: 2］）又は 5%を超える患者（調整オッズ比 0.39，95% CI：0.25～0.61［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.4.2: 2］）の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より低かった。

2.3.3.4　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

全体集団

全体集団において，L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコアは，両投与群ともベースラインから 52 週時まで増加した。呼吸困難の悪化は，ニンテダニブ群ではプラセボ群ほど顕著ではなかった。平均変化量の調整群間差（−3.53，95% CI：−6.14～−0.92）から，ニンテダニブは呼吸困難症状の悪化をプラセボに比べて遅らせることが示唆された。

L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコアは，52 週時にニンテダニブ群ではベースラインからわずかに減少したのに対し，プラセボ群ではベースラインから増加した。平均変化量の調整群間差（−6.09，95% CI：−9.65～−2.53）から，ニンテダニブが咳嗽症状の悪化をプラセボに比べて阻止することが示された。結果を表 2.3.3.4: 1 に示す。

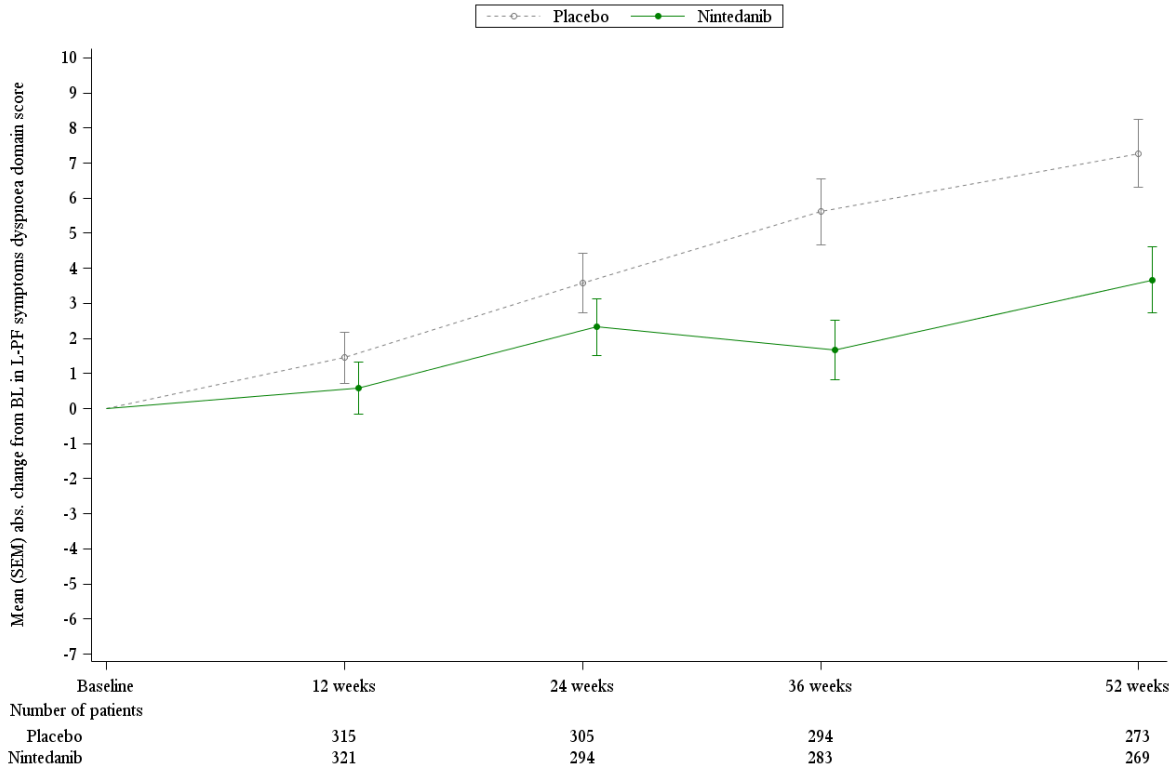
すべての測定時点の L-PF の記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.5.1.1: 1（L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコア），15.2.2.2.6.1.1: 1（L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコア）］に示す。52 週間のベースラインからの変化量の経時推移は，図 2.3.3.4: 1（L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコア）及び図 2.3.3.4: 2（L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコア）に示す。

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

表 2.3.3.4: 1　52 週時の L-PF symptoms 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（全体集団）

		Baseline[1)]		Change from baseline in L-PF symptom scores at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Symptoms dyspnoea domain score									
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)
Symptoms cough domain score									
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)

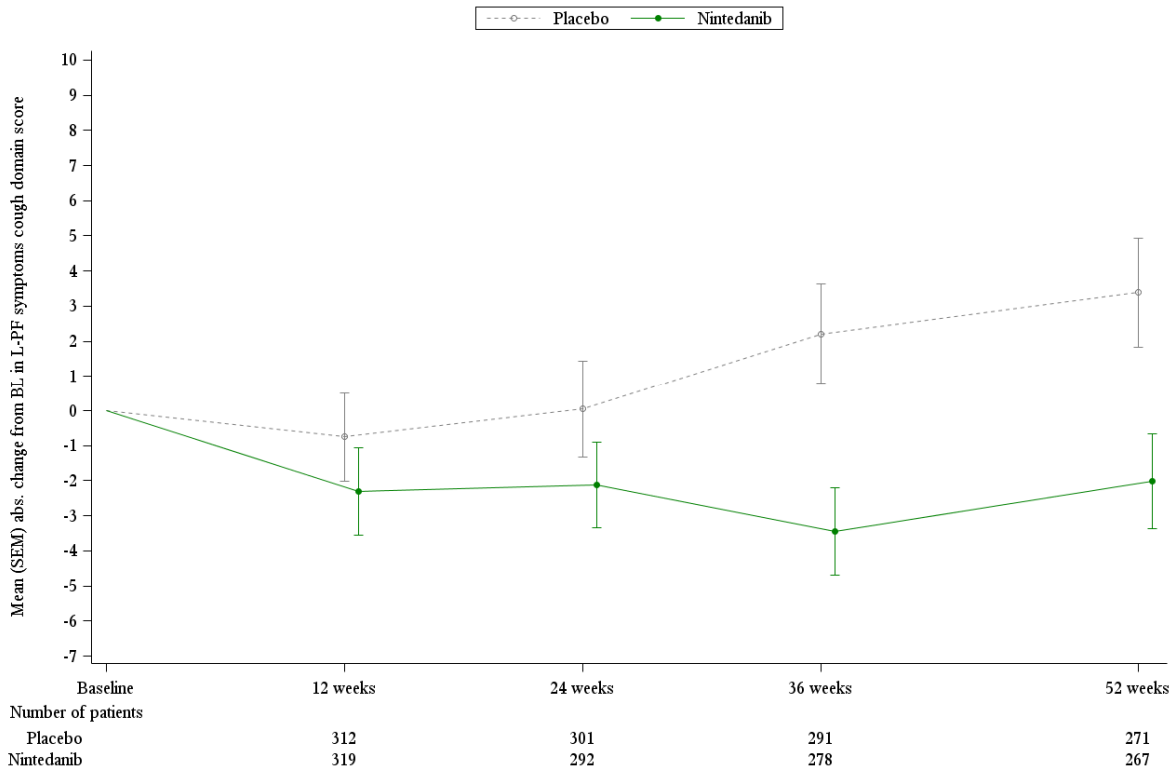
L-PF symptoms ドメインスコアは 0～100 の範囲であり，スコアが高いほど障害が大きいことを表す。
1）　モデルに含められ，ベースライン時のデータがある患者の数に基づく。
2）　固定効果としてベースライン値，HRCT パターン，来院，投与群×来院の交互作用，ベースライン値×来院の交互作用，患者のランダム効果を含めた MMRM に基づく。
　　患者内誤差は無構造の分散-共分散行列によりモデル化した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.5.1.2: 1，15.2.2.2.6.1.2: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.2.5.1.1: 1

図 2.3.3.4: 1　L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移－TS（全体集団）

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 15.2.2.2.6.1.1: 1

図 2.3.3.4: 2　L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移－TS（全体集団）

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において，L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコアは，両投与群ともベースラインから 52 週時までに増加した。呼吸困難の悪化は，ニンテダニブ群ではプラセボ群ほど顕著ではなかった。平均変化量の調整群間差（−4.18，95% CI：−7.48～−0.88）から，ニンテダニブは呼吸困難症状の悪化をプラセボに比べて遅らせることが示唆された。

L-PF 咳嗽症状スコアは，52 週時にニンテダニブ群ではベースラインからわずかに減少したのに対し，プラセボ群ではベースラインから増加した。平均変化量の調整群間差（−7.28，95% CI：−11.86～−2.71）から，ニンテダニブは咳嗽症状の悪化をプラセボに比べて阻止することが示唆された。結果を表 2.3.3.4: 2 に示す。

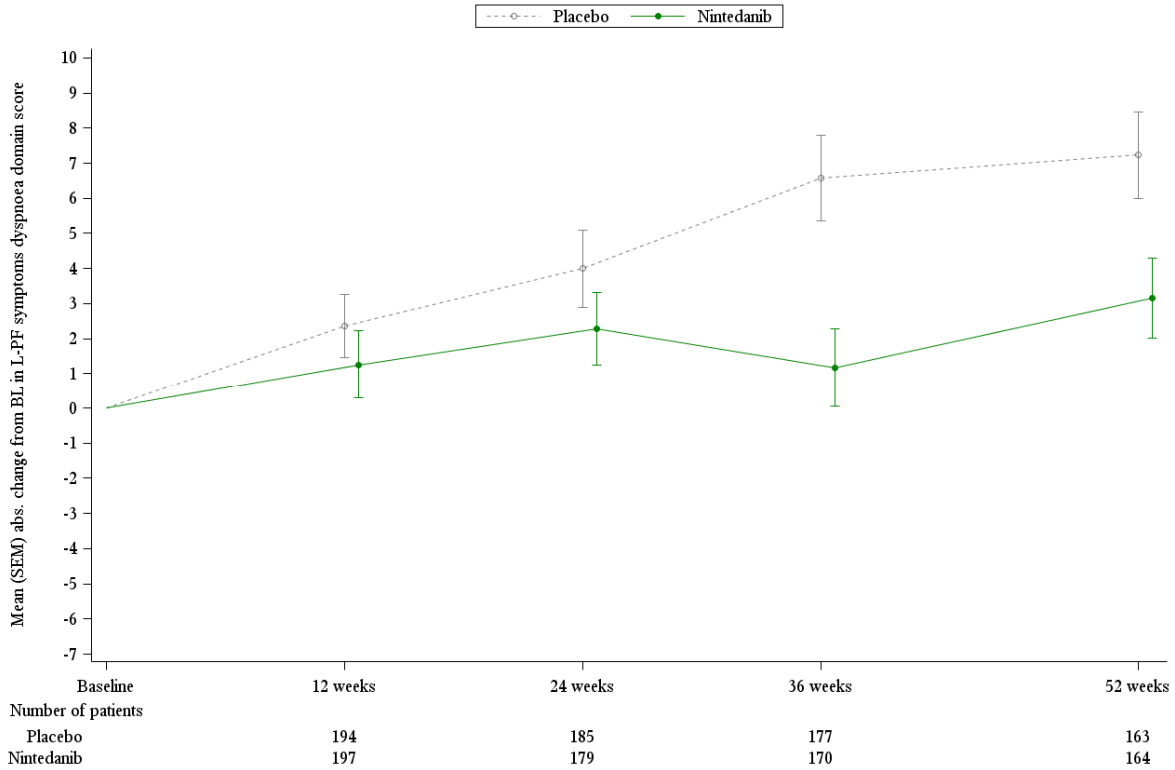
すべての測定時点の L-PF の記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.5.2.1: 1（L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコア），15.2.2.2.6.2.1: 1（L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコア）］に示す。52 週間のベースラインからの変化量の経時推移は，図 2.3.3.4: 3（L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコア）及び図 2.3.3.4: 4（L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコア）に示す。

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

表 2.3.3.4: 2　52 週時の L-PF symptoms 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（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

		Baseline[1)]		Change from baseline in L-PF symptom scores at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Symptoms dyspnoea domain score									
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)
Symptoms cough domain score									
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)

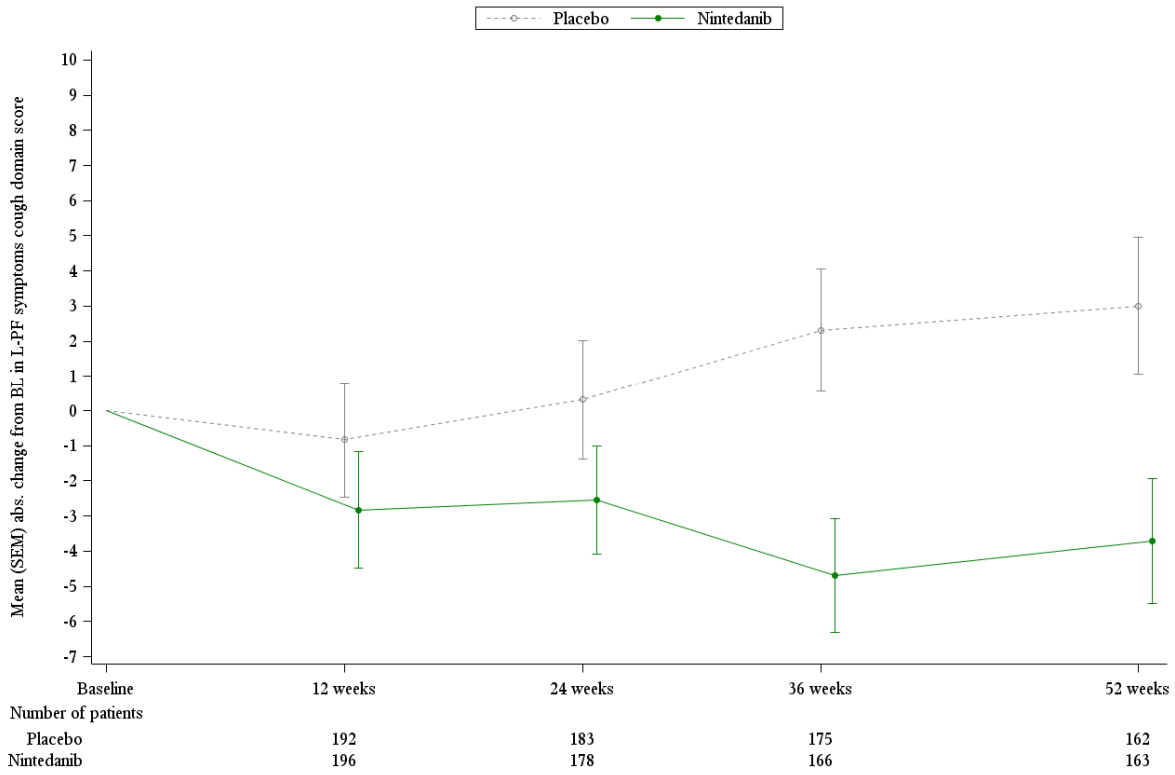
L-PF symptoms ドメインスコアは 0～100 の範囲であり，スコアが高いほど障害が大きいことを表す。
1）　モデルに含められ，ベースライン時のデータがある患者の数に基づく。
2）　固定効果としてベースライン値，来院，投与群×来院の交互作用，ベースライン値×来院の交互作用，患者のランダム効果を含めた MMRM に基づく。
　　患者内誤差は無構造の分散-共分散行列によりモデル化した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.2.2.5.2.2: 1，15.2.2.2.6.2.2: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.2.2.5.2.1: 1

図 2.3.3.4: 3　L-PF symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

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 15.2.2.2.6.2.1: 1

図 2.3.3.4: 4　L-PF symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.4　52 週間（Part A）のその他の評価項目

本項に提示しないその他の評価項目，%DL_{CO}（DL_{CO} の予測値に対する割合）のベースラインからの変化量，L-PF に基づく評価項目，及び患者報告アウトカムの結果は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 11.1.3.1.3～11.1.3.1.5］に示した。

2.3.4.1　52 週間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間

全体集団

全体集団において，52 週間に初回入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（25.6%）でプラセボ群（27.5%）よりわずかに低かった。プラセボに対するニンテダニブの Cox 回帰に基づく HR は 0.93（95% CI：0.69～1.25［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.1.1: 1］）であった。Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.1.1.1: 1］に示す。DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の解析は 2.3.5.5 項及び 2.3.6.5 項に示す。

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集団

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団において，52 週間に初回入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（25.2%）でプラセボ群（30.1%）より低かった。プラセボに対するニンテダニブの Cox 回帰に基づく HR は 0.83（95% CI：0.57～1.19［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.1.2: 1］）であった。Kaplan-Meier 曲線を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.1.1.2: 1］に示す。DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の解析は 2.3.5.5 項及び 2.3.6.5 項に示す。

2.3.4.2 FVC に関するその他の評価項目

全体集団

52 週時の FVC［mL］及び%FVC のベースラインからの変化量

全体集団において，52 週時の FVC［mL］のベースラインからの調整平均変化量はニンテダニブ群（−85.45 mL）でプラセボ群（−192.20 mL）より小さかった。調整群間差から，ニンテダニブの投与により，52 週時の FVC の減少はプラセボより 106.75 mL（95% CI：68.03～145.48）小さかったことが示された。

ニンテダニブの投与により，FVC［mL］で測定した肺機能に対する効果が早期にみられた。ニンテダニブのプラセボに対する好ましい効果は，数値的には 2 週時に既に観察された。各測定時点の記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.2.1: 1］に示す。

%FVC の結果は FVC［mL］の結果と一致した。52 週時の%FVC のベースラインからの調整平均変化量はニンテダニブ群（−2.62%）でプラセボ群（−5.86%）より小さかった。調整群間差から，ニンテダニブの投与により，52 週時の%FVC の減少はプラセボより 3.24%（95% CI：2.09～4.40）小さかったことが示された。52 週時の FVC［mL］及び%FVC のベースラインからの変化量の解析結果を表 2.3.4.2: 1 にまとめて示す。

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

表 2.3.4.2: 1　52 週時の FVC［mL］及び%FVC のベースラインからの変化量－TS（全体集団）

Treatment	Number analysed	Baseline[1)] Mean	Baseline[1)] SD	Change from baseline in FVC at Week 52 Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Comparison vs. placebo Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Absolute change from baseline in FVC [mL]									
Placebo	331	2321.15	727.97	-192.20	13.83	(-219.37, -165.03)			
Nintedanib 150 mg bid	332	2340.07	740.19	-85.45	14.05	(-113.04, -57.86)	106.75	19.72	(68.03, 145.48)
Absolute change from baseline in FVC % predicted									
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)

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，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-共分散行列によってモデル化した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.2.1: 2，15.2.3.1.3.1: 2

52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%又は 5%を超える患者の割合

52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%又は 5%を超える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 2.3.4.2: 2）。FVC レスポンダー，すなわち，%FVC のベースラインからの減少量が 10%を超えない患者（71.7%対 63.4%，調整オッズ比 1.46，95% CI：1.05～2.03）又は 5%を超えない患者（56.6%対 45.0%，調整オッズ比 1.59，95% CI：1.17～2.17）の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.4.1: 1，15.2.3.1.5.1: 1］。

52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%又は 5%を超える患者の割合は，multiple imputation analysis でも解析した。結果をそれぞれ［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.4.1: 2，15.2.3.1.5.1: 2］に示した。

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

表 2.3.4.2: 2　52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%又は 5%を超える患者の割合（worst case analysis）－TS（全体集団）

				Comparison vs. placebo	
Treatment	N	n	%	Adjusted odds ratio[1)]	95% CI
Absolute decline in FVC % predicted of >10%					
Placebo	331	121	36.6		
Nintedanib 150 mg bid	332	94	28.3	0.68	(0.49, 0.95)
Absolute decline in FVC % predicted of >5%					
Placebo	331	182	55.0		
Nintedanib 150 mg bid	332	144	43.4	0.63	(0.46, 0.85)

N =TS に含められた患者数，n = 各カテゴリーに該当する患者数（データが欠測している患者はノンレスポンダーとみなした）

1)　連続共変量としてベースライン時の%FVC 及び 2 値共変量として HRCT パターンを含めたロジスティック回帰モデルに基づく。

引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.4.1: 1，15.2.3.1.5.1: 1

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

52 週時の FVC［mL］及び%FVC のベースラインからの変化量

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団において，52 週時の FVC［mL］のベースラインからの調整平均変化量はニンテダニブ群（−80.72 mL）でプラセボ群（−212.55 mL）より小さかった。調整群間差から，ニンテダニブの投与により，52 週時の FVC の減少はプラセボより 131.84 mL（95% CI：81.15～182.52）小さかったことが示された。

ニンテダニブの投与により，FCV［mL］で測定した肺機能に対する効果が早期にみられた。ニンテダニブのプラセボに対する好ましい効果は，数値的には 2 週時に既に観察された。各測定時点の記述統計量を［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.2.2: 1］に示す。

%FVC の結果は FVC［mL］の結果と一致した。52 週時の%FVC のベースラインからの調整平均変化量はニンテダニブ群（−2.34%）でプラセボ群（−6.44%）より小さかった。調整群間差から，ニンテダニブの投与により，52 週時の%FVC の減少はプラセボより 4.10%（95% CI：2.59～5.60）小さかったことが示された。52 週時の FVC［mL］及び%FVC の変化量の解析結果を表 2.3.4.2: 3 にまとめて示す。

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

表 2.3.4.2: 3　52 週時の FVC［mL］及び%FVC のベースラインからの変化量－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

Treatment	Number analysed	Baseline[1] Mean	Baseline[1] SD	Change from baseline in FVC at Week 52 Adjusted mean[2]	SE	95% CI	Comparison vs. placebo Adjusted mean[2]	SE	95% CI
Absolute change from baseline in FVC [mL]									
Placebo	206	2373.59	720.05	-212.55	18.12	(-248.20, -176.91)			
Nintedanib 150 mg bid	206	2363.43	762.89	-80.72	18.32	(-116.75, -44.68)	131.84	25.77	(81.15, 182.52)
Absolute change from baseline in FVC % predicted									
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)

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，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-共分散行列によってモデル化した。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.2.2: 2，15.2.3.1.3.2: 2

52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%又は 5%を超える患者の割合

52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%又は 5%を超える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 2.3.4.2: 4）。FVC レスポンダー，すなわち，%FVC のベースラインからの減少量が 10%を超えない患者（69.4%対 58.7%，調整オッズ比 1.59，95% CI：1.06～2.39）又は 5%を超えない患者（56.3%対 42.7%，調整オッズ比 1.73，95% CI：1.17～2.55）の割合はニンテダニブ群でプラセボ群より高かった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.4.2: 1，15.2.3.1.5.2: 1］。

52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%又は 5%を超える患者の割合は，multiple imputation analysis でも解析した。結果をそれぞれ［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.4.2: 2，15.2.3.1.5.2: 2］に示した。

表 2.3.4.2: 4　52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%又は 5%を超える患者の割合－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

Treatment	N	n	%	Comparison vs. placebo Adjusted odds ratio[1]	95% CI
Absolute decline in FVC % predicted of >10%					
Placebo	206	85	41.3		
Nintedanib 150 mg bid	206	63	30.6	0.63	(0.42, 0.94)
Absolute decline in FVC % predicted of >5%					
Placebo	206	118	57.3		
Nintedanib 150 mg bid	206	90	43.7	0.58	(0.39, 0.85)

N =TS に含められた患者数，n = 各カテゴリーに該当する患者数（データが欠測している患者はノンレスポンダーとみなした）
1)　連続共変量としてベースライン時の%FVC を含めたロジスティック回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.1.4.2: 1，15.2.3.1.5.2: 1

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

2.3.5 DBL1 までの治験期間（Part A+B）のその他の評価項目

52 週以降（Part B）に収集され，最後の患者が 52 週間の投与を完了した時点（DBL1）までに入手したデータは，補足情報として解析に含めた。治験デザインにより，治験の Part B で収集されたデータの量は患者により異なっていた。このため，DBL1 までの治験期間（Part A+B）では time-to-event の有効性評価項目のみを評価した。これらのデータは，部分的に照合が行われただけであった［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 9.6］。

2.3.5.1 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間

全体集団

全体集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（12.3%）でプラセボ群（17.8%）より低かった。Cox 回帰モデルに基づく HR は 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はニンテダニブ群でプラセボ群より 32%低いことが示された（表 2.3.5.1: 1）。

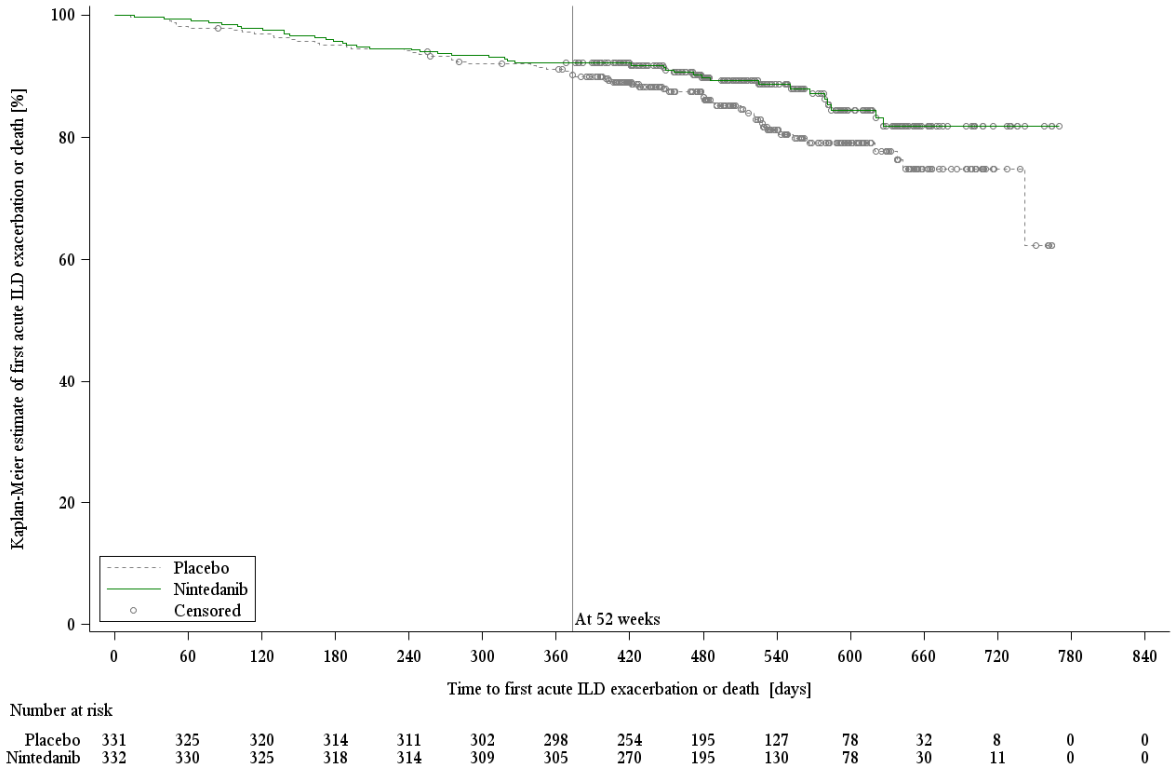
52 週間の解析で観測されたニンテダニブの好ましい効果の傾向（主な副次評価項目，表 2.3.2.2: 1 参照）は，DBL1 までの治験期間の解析によって裏付けられた。DBL1 までの治験期間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週の前に差が開き始め，その後分離を続けた（図 2.3.5.1: 1）。

表 2.3.5.1: 1 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間 －TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	59	17.8	41	12.3
First acute ILD exacerbation	32	9.7	23	6.9
Death	27	8.2	18	5.4
Patients censored[1)] (N, %)	272	82.2	291	87.7
Observational time [patient-years]	448.4		457.4	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.68 (0.46, 1.01)

1) 解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2) 投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.1.1: 1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.1.1: 1

図 2.3.5.1: 1　DBL1 までの治験期間（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）

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において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（13.6%）でプラセボ群（21.4%）より低かった。Cox 回帰モデルに基づく HR は 0.61（95% CI：0.38～0.98）であり，ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 39%低いことが示された（表 2.3.5.1: 2）。

52 週間の解析で観測されたニンテダニブの好ましい効果の傾向（主な副次評価項目，表 2.3.2.2: 2 を参照）は，DBL1 までの治験期間の解析によって裏付けられた。DBL1 までの治験期間の 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，その後分離を続けた（図 2.3.5.1: 2）。

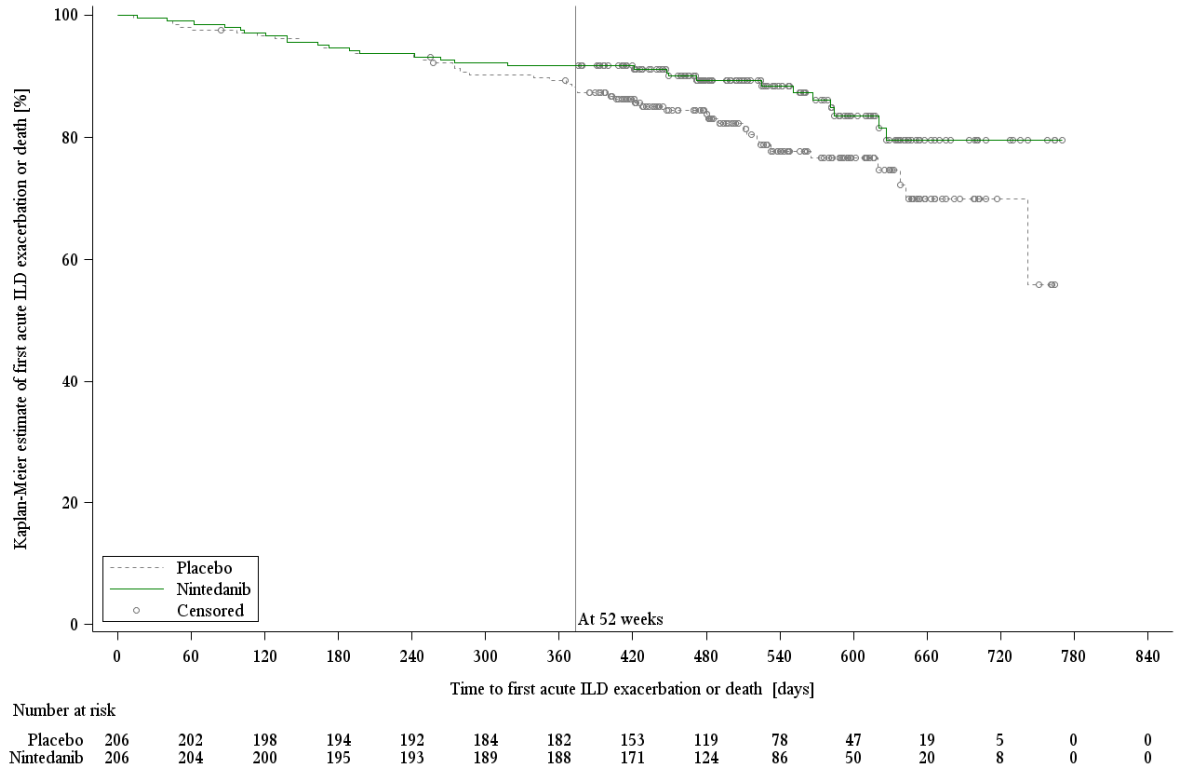
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.3.5.1: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間ー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
Patients with an event (N, %)	44	21.4	28	13.6
First acute ILD exacerbation	21	10.2	16	7.8
Death	23	11.2	12	5.8
Patients censored[1)] (N, %)	162	78.6	178	86.4
Observational time [patient-years]	275.3		285.4	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.61 (0.38, 0.98)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.1.2: 1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.1.2: 1

図 2.3.5.1: 2　DBL1 までの治験期間（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（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.5.2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間

全体集団

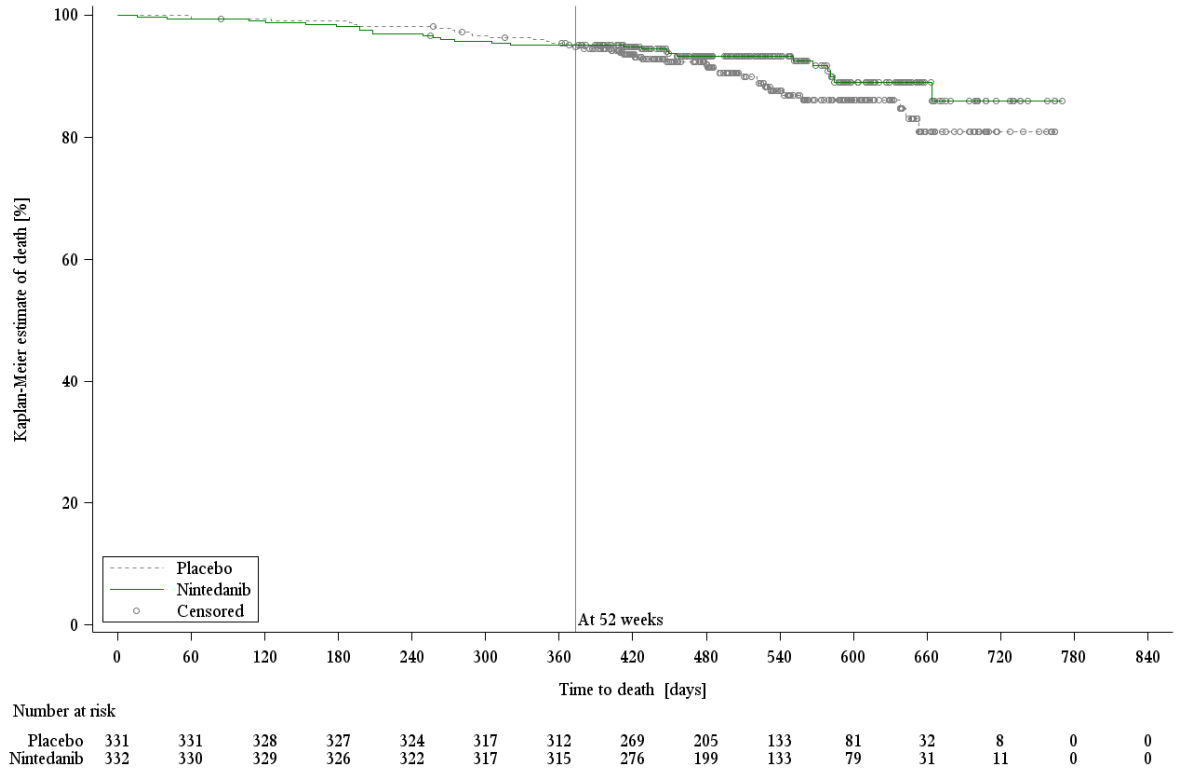
全体集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（8.1%）でプラセボ群（11.5%）より低かった。Cox 回帰モデルに基づく HR から，死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 30%低いことが示唆された（HR 0.70, 95% CI：0.43～1.15, 表 2.3.5.2: 1 ）。DBL1 までの治験期間の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，480 日（約 68 週）後に差が開き始め，その後分離を続けた（図 2.3.5.2: 1）。

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

表 2.3.5.2: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	38	11.5	27	8.1
Patients censored[1)] (N, %)	293	88.5	305	91.9
Observational time [patient-years]	465.2		466.3	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.70 (0.43, 1.15)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.2.1: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.2.1: 1

図 2.3.5.2: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（全体集団）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

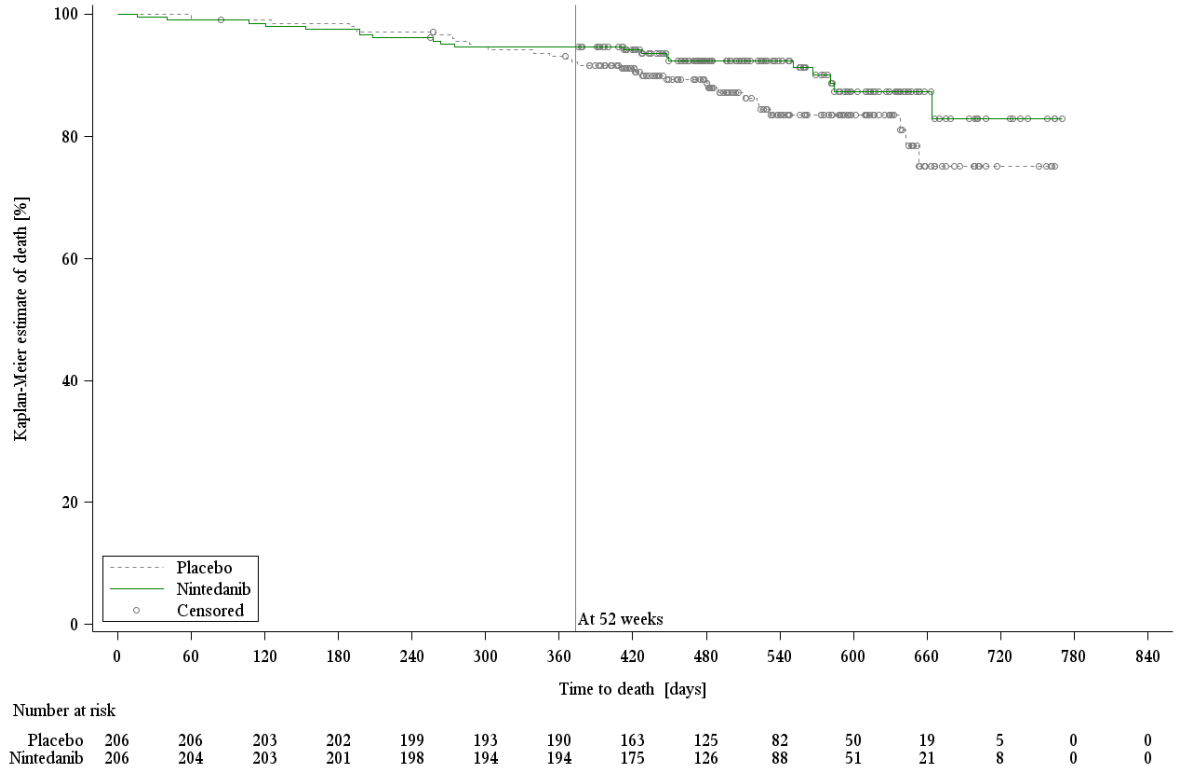
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（9.7%）でプラセボ群（15.0%）より低かった。Cox 回帰モデルに基づく HR から，死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 37%低いことが示唆された（HR 0.63，95% CI：0.36～1.10，表 2.3.5.2: 2 ）。DBL1 までの治験期間の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週の直前に差が開き始め，その後分離を続けた（図 2.3.5.2: 2）。

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

表 2.3.5.2: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	31	15.0	20	9.7
Patients censored[1)] (N, %)	175	85.0	186	90.3
Observational time [patient-years]	285.8		291.3	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.63 (0.36, 1.10)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.2.2: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.2.2: 1

図 2.3.5.2: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.5.3　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間

全体集団

全体集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で呼吸器疾患による死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（5.1%）でプラセボ群（6.9%）より低かった。Cox 回帰モデルに基づく HR から，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%低いことが示唆さ

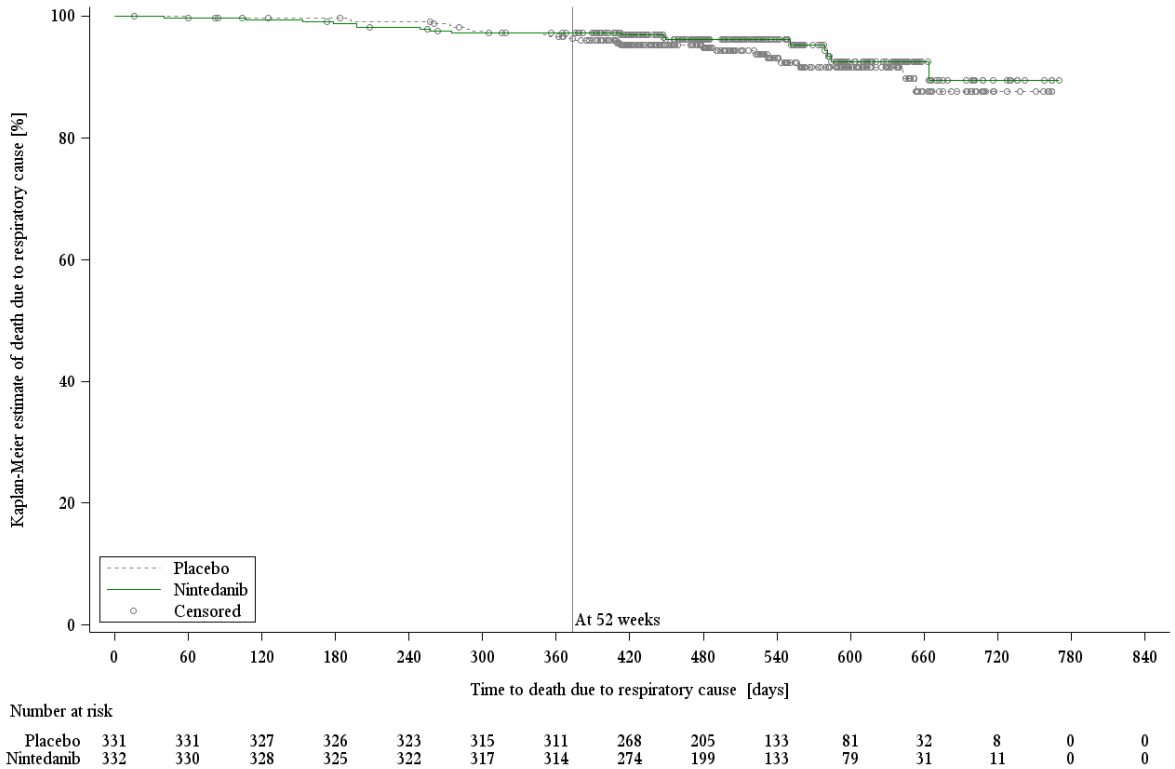
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

れた（HR 0.73，95% CI：0.39～1.37，表 2.3.5.3: 1）。DBL1 までの治験期間の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週時に差が開き始めた（図 2.3.5.3: 1）。なお，提示した解析は，DBL1 までに中央判定されたイベントのみを含めた。

表 2.3.5.3: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	23	6.9	17	5.1
Patients censored[1)] (N, %)	308	93.1	315	94.9
Observational time [patient-years]	464.0		465.6	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.73 (0.39, 1.37)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.3.1: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.3.1: 1

図 2.3.5.3: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット－TS（全体集団）

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集団

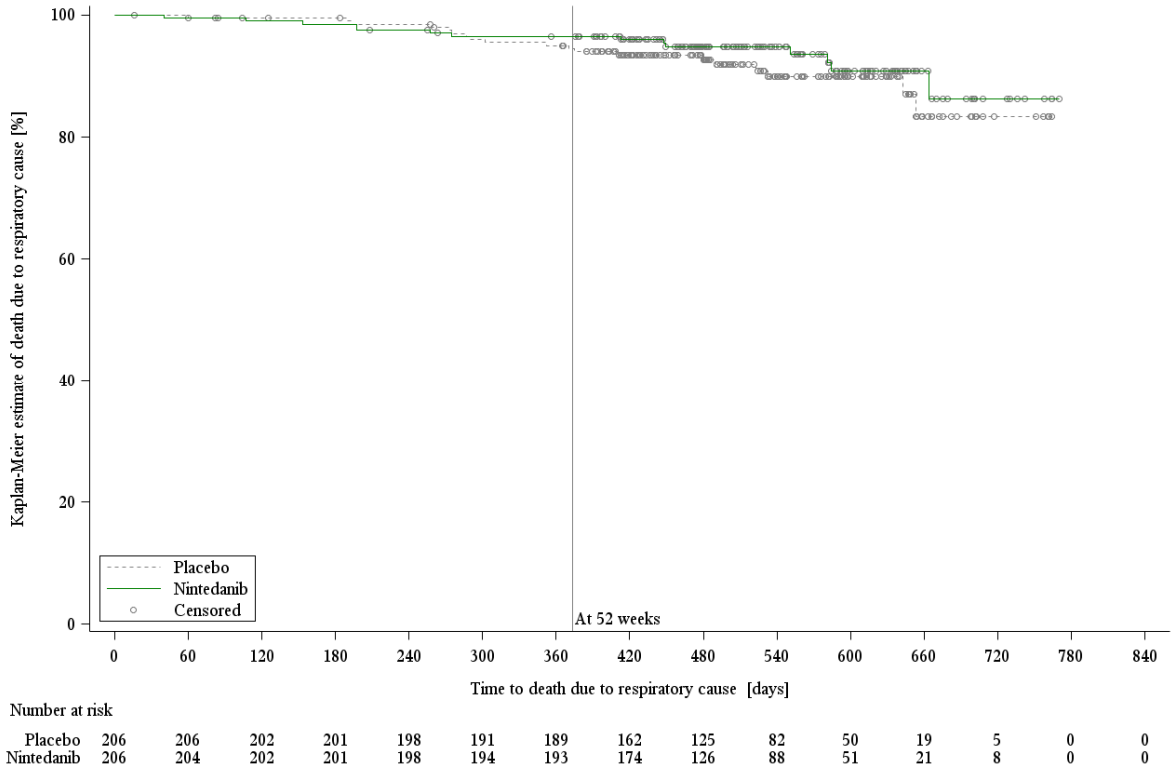
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で呼吸器疾患による死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（6.8%）でプラセボ群（9.2%）より低かった。Cox 回帰モデルに基づく HR から，呼吸器疾患による死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 28%低いことが示唆された（HR 0.72，95% CI : 0.36～1.43，表 2.3.5.3: 2）。DBL1 までの治験期間の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週の直前に差が開き始めた（図 2.3.5.3: 2）。なお，提示した解析は，DBL1 までに中央判定されたイベントのみを含めた。

表 2.3.5.3: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	19	9.2	14	6.8
Patients censored[1] (N, %)	187	90.8	192	93.2
Observational time [patient-years]	284.6		291.0	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2] (95% CI)				0.72 (0.36, 1.43)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.3.2: 1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.3.2: 1

図 2.3.5.3: 2　　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.5.4　　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間

全体集団

全体集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で疾患進行（%FVC の 10%以上の減少［絶対変化量］と定義）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（35.2%）でプラセボ群（48.3%）より低かった。これらの患者の大半で疾患進行がみられた（30.4%対 42.9%）。HR は 0.67（95% CI：0.53～0.85，表 2.3.5.4: 1）であり，ニンテダニブは，疾患進行又は死亡のリスクをプラセボより 33%低下させた。

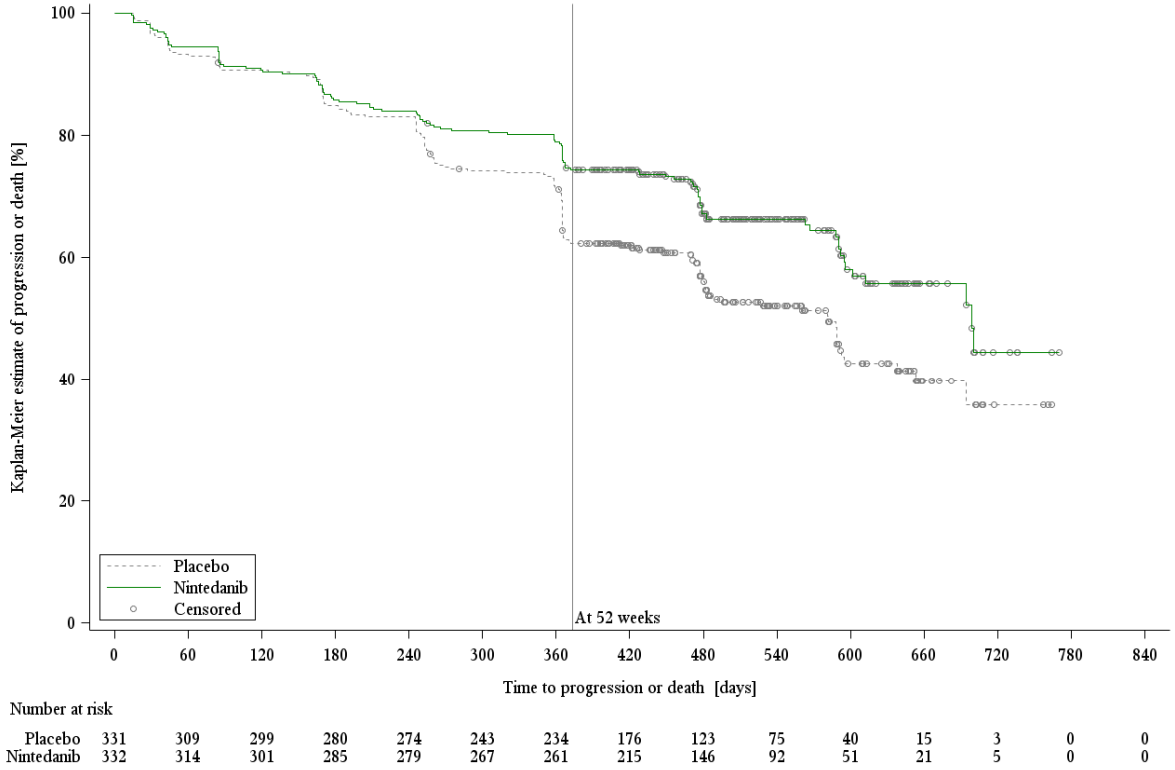
この結果は，52 週間の疾患進行又は死亡までの期間の解析（表 2.3.3.2: 1）と一致した。DBL1 までの治験期間の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，240 日（約 34 週）後から差が開き始め，52 週以降，差はさらに広がった（図 2.3.5.4: 1）。

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

表 2.3.5.4: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	160	48.3	117	35.2
Progression[1)]	142	42.9	101	30.4
Death	18	5.4	16	4.8
Patients censored[2)] (N, %)	171	51.7	215	64.8
Observational time [patient-years]	367.0		395.4	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)				0.67 (0.53, 0.85)

1)　%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義する。
2)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
3)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.4.1: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.4.1: 1

図 2.3.5.4: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット－TS（全体集団）

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において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で疾患進行（%FVC の 10%以上の減少［絶対変化量］と定義）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（37.9%）でプラセボ群（48.5%）より低かった。これらの患者の大半で疾患進行がみ

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

られた（33.0%対 41.7%）。HR は 0.70（95% CI：0.52～0.94，表 2.3.5.4: 2）であり，ニンテダニブは，疾患進行又は死亡のリスクをプラセボに比べて 30%低下させた。

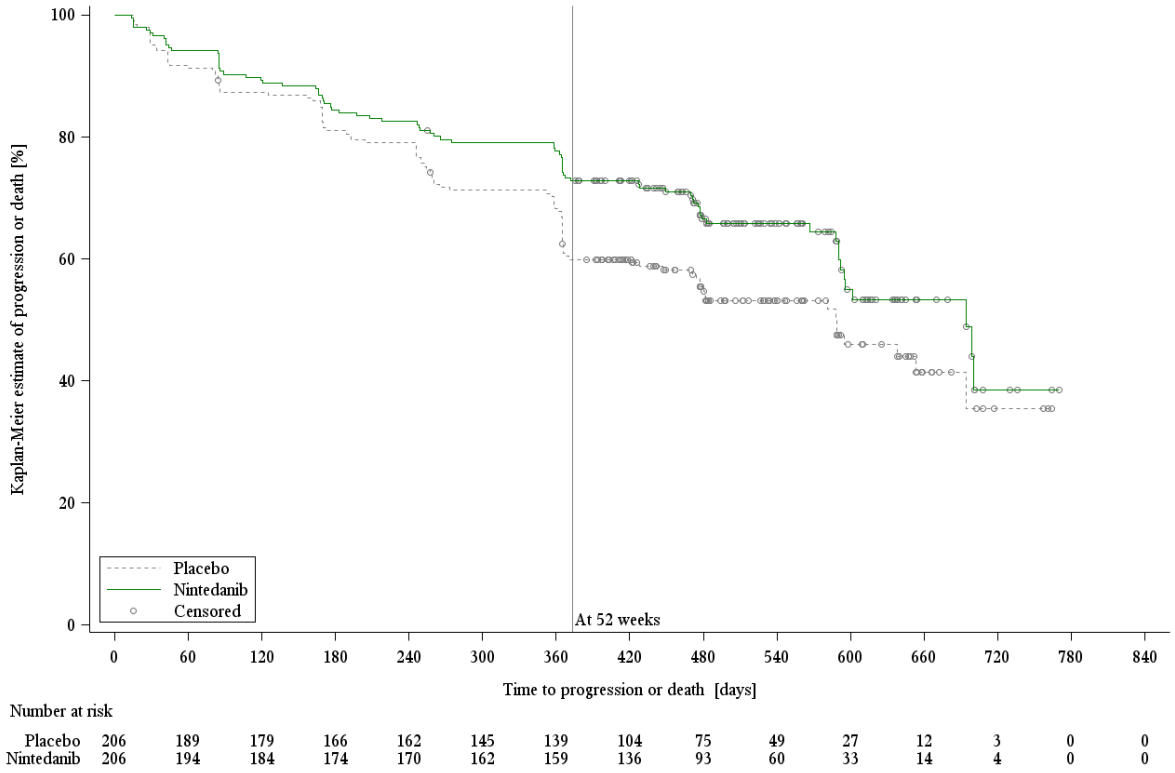
この結果は，52 週間の疾患進行又は死亡までの期間の解析（表 2.3.3.2: 2）と一致した。DBL1 までの治験期間の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，治療開始後早期から差が開き始め，52 週以降，差はさらに広がった（図 2.3.5.4: 2）。

表 2.3.5.4: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	100	48.5	78	37.9
Progression[1)]	86	41.7	68	33.0
Death	14	6.8	10	4.9
Patients censored[2)] (N, %)	106	51.5	128	62.1
Observational time [patient-years]	222.0		244.7	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)				0.70 (0.52, 0.94)

1)　%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義する。
2)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
3)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.4.2: 1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.4.2: 1

図 2.3.5.4: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.5.5　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間

全体集団

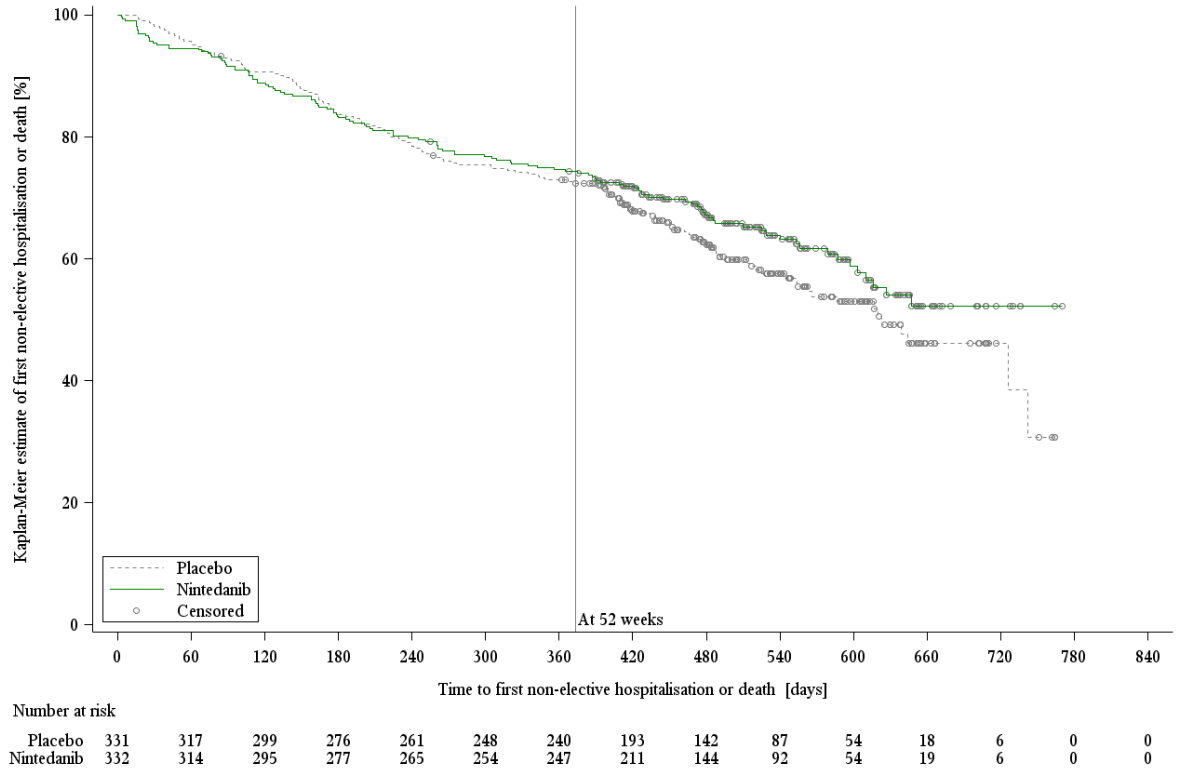
全体集団において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で初回入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（36.7%）でプラセボ群（42.6%）より低かった。これらの患者の大半で初回入院（予定外の入院）のイベントが発現した（34.9%対 40.8%）。プラセボに対するニンテダニブの Cox 回帰モデルに基づく HR は，ニンテダニブが数値的に良いことを示した（HR 0.85，95% CI：0.67～1.09，表 2.3.5.5: 1）。DBL1 までの治験期間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週間後に差が開き始めた（図 2.3.5.5: 1）。

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

表 2.3.5.5: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	141	42.6	122	36.7
First non-elective hospitalisation	135	40.8	116	34.9
Death	6	1.8	6	1.8
Patients censored[1)] (N, %)	190	57.4	210	63.3
Observational time [patient-years]	379.5		385.4	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.85 (0.67, 1.09)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.5.1: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.5.1: 1

図 2.3.5.5: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（全体集団）

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において，DBL1 までの治験期間（Part A+B）で初回入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（38.8%）でプラセボ群（45.1%）より低かった。これらの患者の大半で初回入院（予定外の入院）のイベントが発現した

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

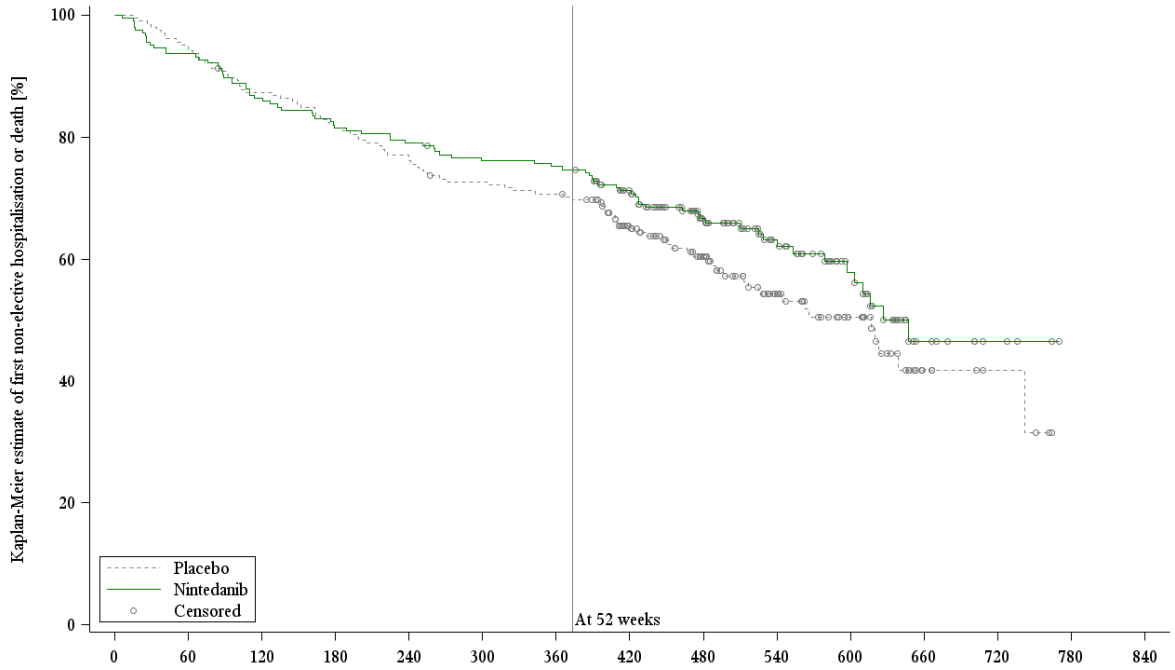
（37.4%対 42.7%）。プラセボに対するニンテダニブの Cox 回帰モデルに基づく HR は，ニンテダニブが数値的に良いことを示した（HR 0.82，95% CI：0.61～1.11，表 2.3.5.5: 2）。DBL1 までの治験期間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.3.5.5: 2 に示す。

表 2.3.5.5: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	93	45.1	80	38.8
First non-elective hospitalisation	88	42.7	77	37.4
Death	5	2.4	3	1.5
Patients censored[1)] (N, %)	113	54.9	126	61.2
Observational time [patient-years]	227.2		239.0	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.82 (0.61, 1.11)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.2.3.2.5.2: 1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Figure 15.2.3.2.5.2: 1

図 2.3.5.5: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団）

2.3.6　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）のその他の評価項目

あらかじめ定義した評価項目である治験期間全体の time to event について，最終データ（DBL2 まで）を用いて再度解析した。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。主解析時（DBL1 まで）の結果は，2.3.5 項を参照のこと。

2.3.6.1　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

全体集団

全体集団において，DBL2 までの治験期間全体で ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（13.9%）でプラセボ群（19.6%）より低かった。HR は 0.67（95% CI : 0.46～0.98，表 2.3.6.1: 1）であり，ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 33%低いことが示された。

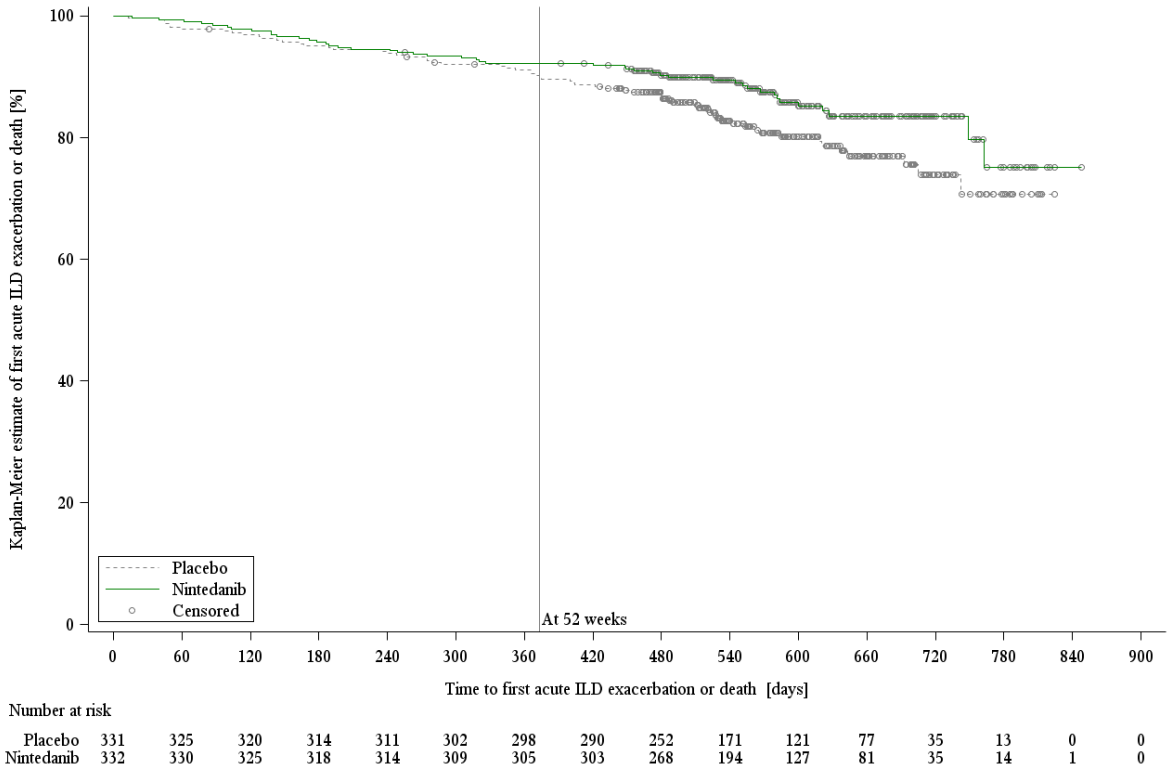
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

52 週間の解析で観測されたニンテダニブの好ましい効果の傾向（主な副次評価項目，表 2.3.2.2: 1 参照）は，治験期間全体の解析により裏付けられた。DBL2 までの治験期間全体の 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（図 2.3.6.1: 1）。

表 2.3.6.1: 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－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	65	19.6	46	13.9
First acute ILD exacerbation	35	10.6	23	6.9
Death	30	9.1	23	6.9
Patients censored[1)] (N, %)	266	80.4	286	86.1
Observational time [patient-years]	492.6		508.1	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.67 (0.46, 0.98)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく
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



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 2.3.6.1: 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）

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集団

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者において，DBL2 までの治験期間全体で ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（15.0%）でプラセボ群（22.8%）より低かった。HR は 0.62（95% CI：0.39～0.97，表 2.3.6.1: 2）であり，ILD の初回急性増悪又は死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 38%低いことが示された。

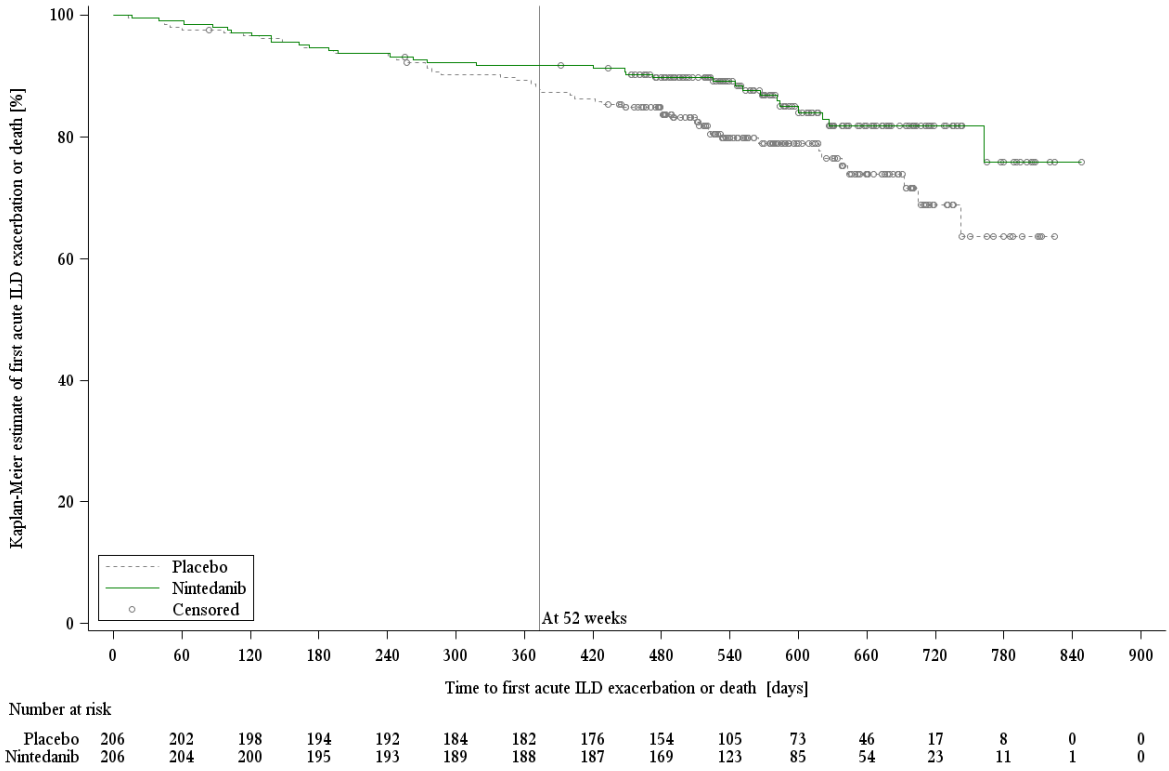
52 週間の解析で観測されたニンテダニブの好ましい効果の傾向（主な副次評価項目，表 2.3.2.2: 2 を参照）は，治験期間全体の解析により裏付けられた。DBL2 までの治験期間全体の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週の前に差が開き始め，その後も差は継続した（図 2.3.6.1: 2）。

表 2.3.6.1: 2　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－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	206	100.0	206	100.0
Patients with an event (N, %)	47	22.8	31	15.0
First acute ILD exacerbation	22	10.7	16	7.8
Death	25	12.1	15	7.3
Patients censored[1] (N, %)	159	77.2	175	85.0
Observational time [patient-years]	301.4		316.5	
Hazard ratio[2] (95% CI)				0.62 (0.39, 0.97)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，Cox 回帰モデルに基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.1.2.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.1.2.2

図 2.3.6.1: 2　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（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

2.3.6.2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間

全体集団

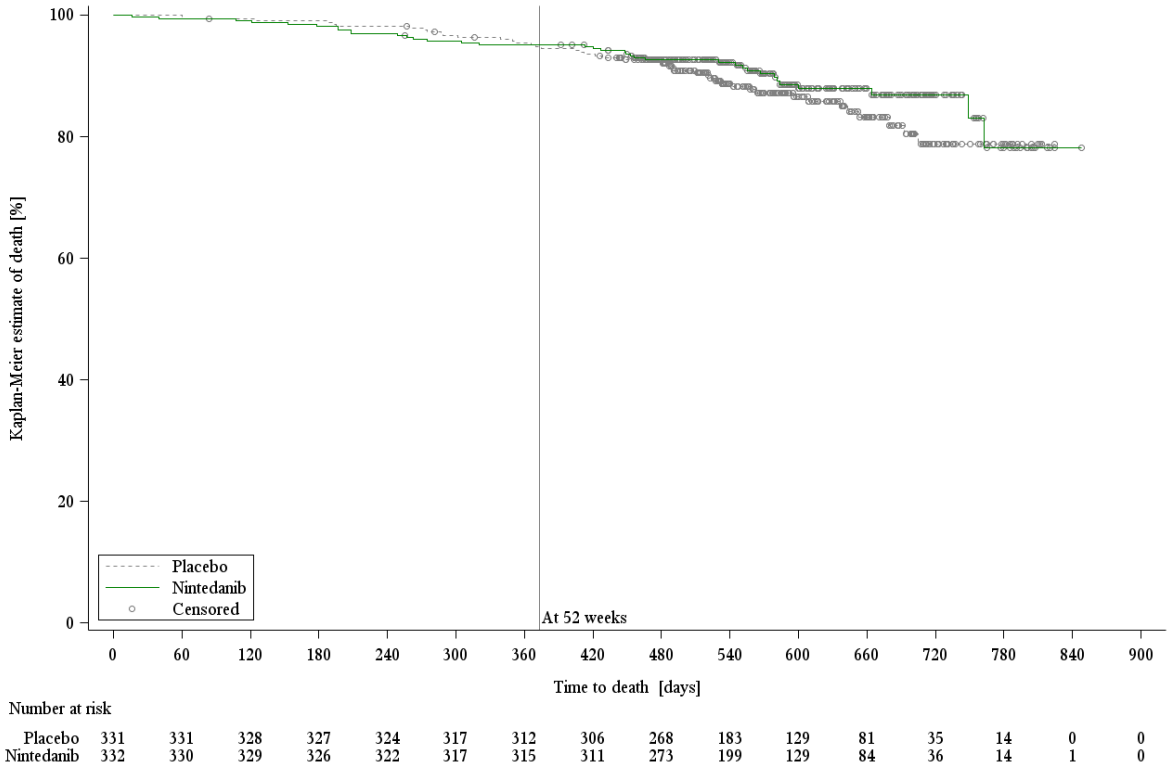
全体集団において，DBL2 までの治験期間全体で死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（10.8%）でプラセボ群（13.6%）より低かった。Cox 回帰に基づく HR から，死亡リスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 22%低いことが示唆された（HR 0.78，95% CI : 0.50～1.21，表 2.3.6.2: 1）。DBL2 までの治験期間全体の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.3.6.2: 1 に示す。

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

表 2.3.6.2: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間–TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	45	13.6	36	10.8
Patients censored[1)] (N, %)	286	86.4	296	89.2
Observational time [patient-years]	513.2		518.6	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.78 (0.50, 1.21)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.2.1.1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.2.1.2

図 2.3.6.2: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（全体集団）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団

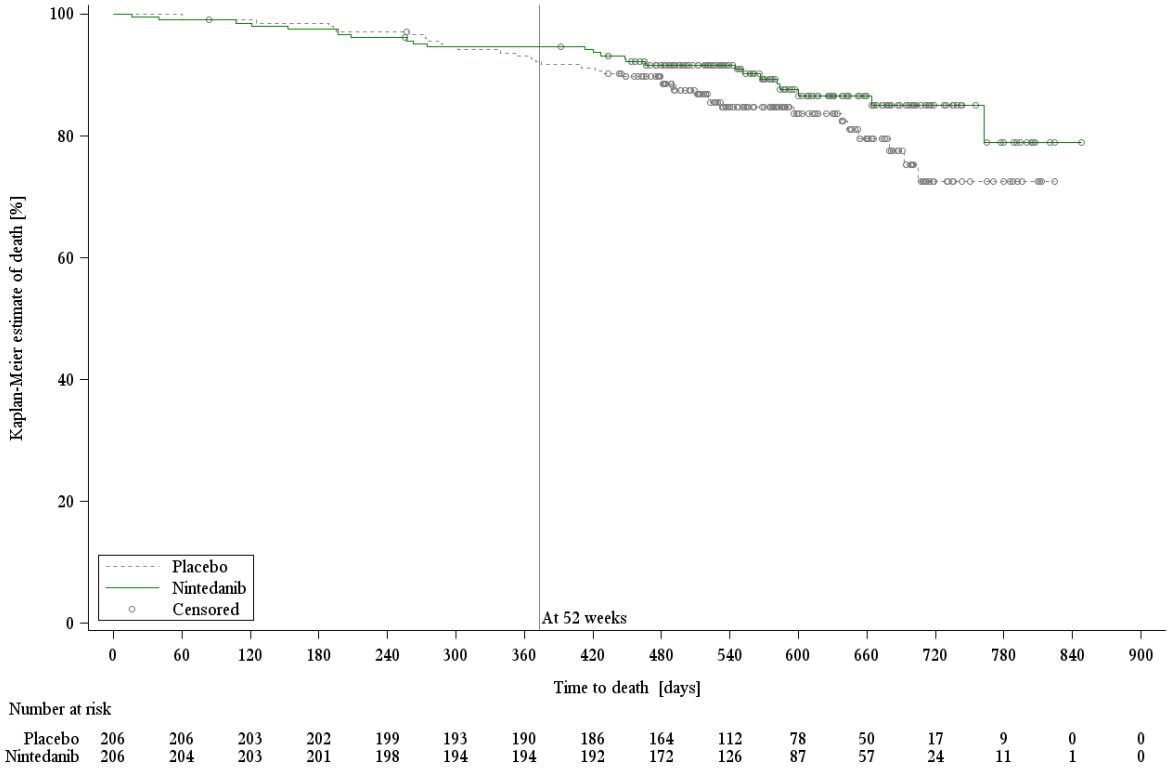
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者において，DBL2 までの治験期間全体で死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（12.1%）でプラセボ群（17.5%）より低かった。Cox 回帰に基づく HR から，死亡リスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 34%低いことが示唆された（HR 0.66, 95% CI:0.40～1.10, 表 2.3.6.2: 2）。DBL2 までの治験期間全体の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週の直前に差が開き始め，その後差は継続した（図 2.3.6.2: 2）。

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

表 2.3.6.2: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	206	100.0	206	100.0
Patients with an event (N, %)	36	17.5	25	12.1
Patients censored[1)] (N, %)	170	82.5	181	87.9
Observational time [patient-years]	313.9		323.4	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.66 (0.40, 1.10)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，Cox 回帰モデルに基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.2.2.1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.2.2.2

図 2.3.6.2: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

2.3.6.3　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間

全体集団

全体集団において，DBL2 までの治験期間全体で呼吸器疾患による死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（6.3%）でプラセボ群（9.1%）より低かった。Cox 回帰に基づく HR から，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（HR 0.68，95% CI：0.39～1.18，表 2.3.6.3: 1）。DBL2 までの治験期間全体の呼吸器疾患による

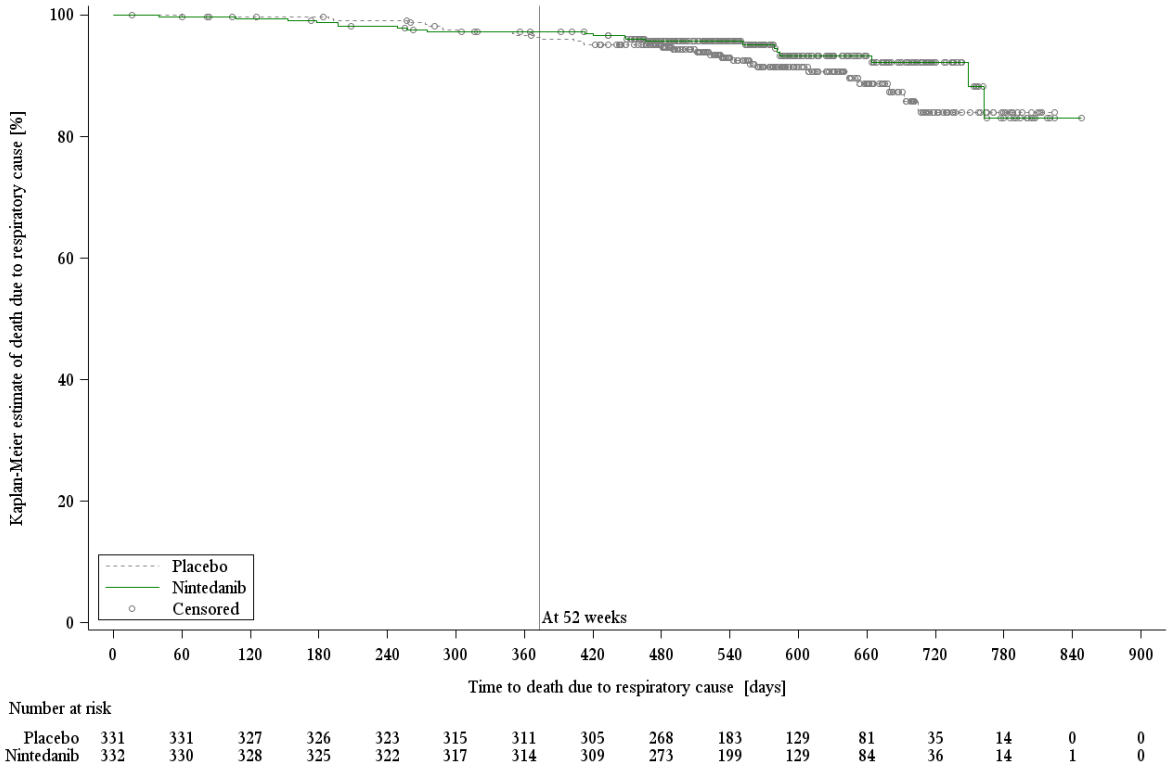
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.3.6.3: 1 に示す。なお，提示した解析は，独立判定委員会が判定したイベントのみを含めた。

表 2.3.6.3: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間 ー TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	30	9.1	21	6.3
Patients censored[1)] (N, %)	301	90.9	311	93.7
Observational time [patient-years]	512.0		517.9	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.68 (0.39, 1.18)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.3.1.1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.3.1.2

図 2.3.6.3: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（全体集団）

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集団

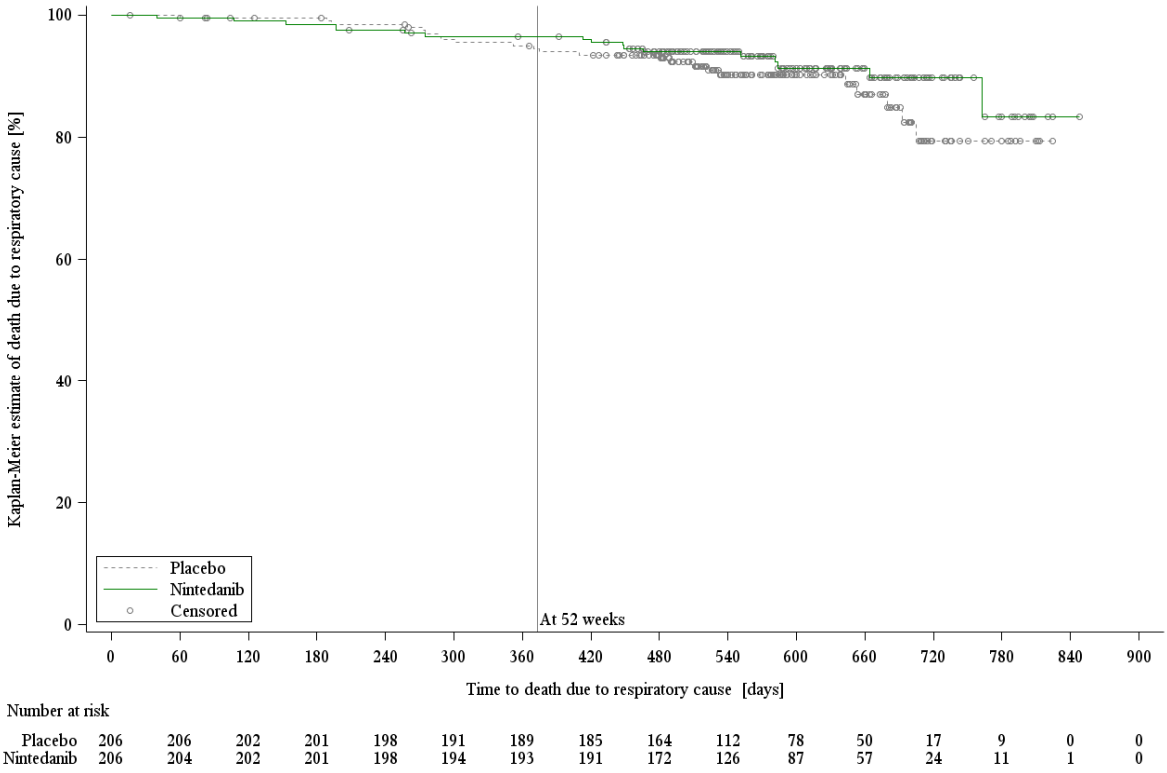
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者において，DBL2 までの治験期間全体で呼吸器疾患による死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（8.3%）でプラセボ群（11.2%）より低かった。Cox 回帰に基づく HR から，呼吸器疾患による死亡のリスクはニンテダニブ群でプラセボ群より 30%低いことが示唆された（HR 0.70，95% CI：0.37～1.31，表 2.3.6.3: 2）。DBL2 までの治験期間全体の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.3.6.3: 2 に示す。なお，提示した解析は，独立判定委員会が判定したイベントのみを含めた。

表 2.3.6.3: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	206	100.0	206	100.0
Patients with an event (N, %)	23	11.2	17	8.3
Patients censored[1)] (N, %)	183	88.8	189	91.7
Observational time [patient-years]	312.7		323.1	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.70 （0.37，1.31）

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.3.2.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.3.2.2

図 2.3.6.3: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

2.3.6.4　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間

全体集団

全体集団において，DBL2 までの治験期間全体で疾患進行（%FVC の 10%以上の減少［絶対変化量］と定義）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（40.4%）でプラセボ群（54.7%）より低かった。これらの患者の大半で疾患進行がみられた（34.3%対 48.3%）。HR は 0.66（95% CI：0.53～0.83，表 2.3.6.4: 1）であり，ニンテダニブは，疾患進行又は死亡のリスクをプラセボより 34%低下させた。

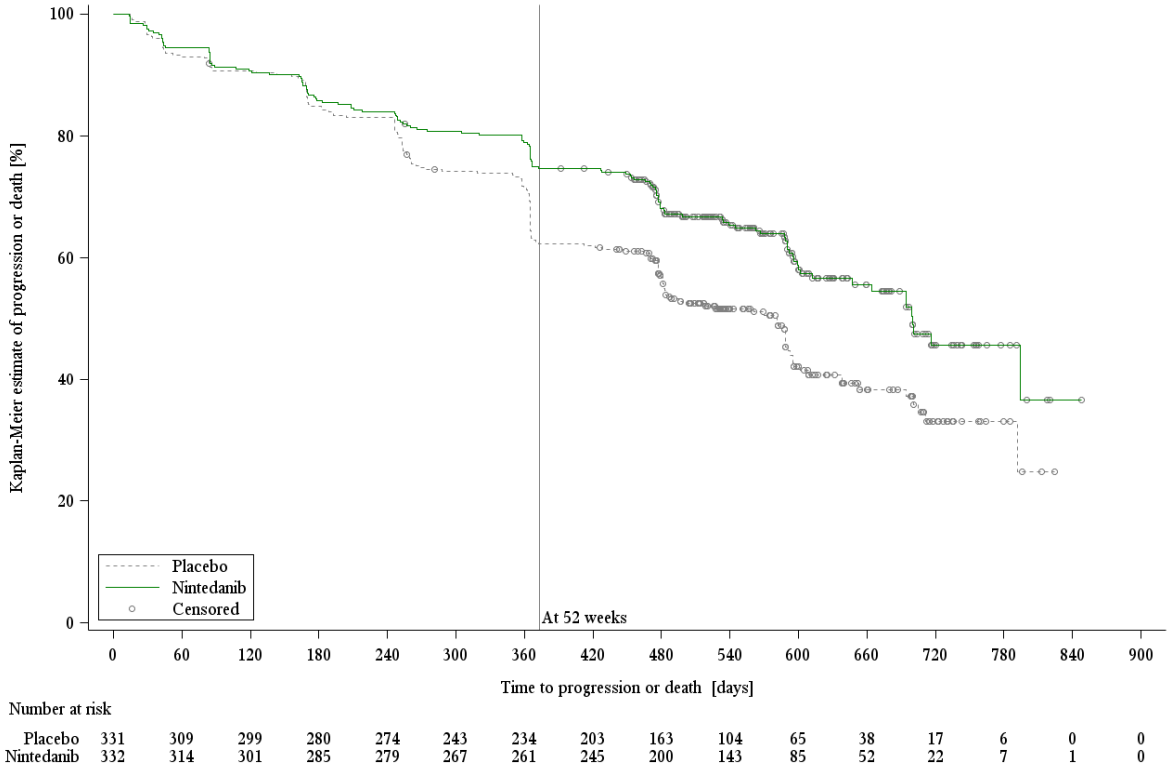
この結果は，52 週間の疾患進行又は死亡までの期間の解析（表 2.3.3.2: 1）と一致した。DBL2 までの治験期間全体の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，240 日（約 34 週）後から差が開き始め，その後の各時点で差が継続した（図 2.3.6.4: 1）。

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

表 2.3.6.4: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	181	54.7	134	40.4
Progression[1)]	160	48.3	114	34.3
Death	21	6.3	20	6.0
Patients censored[2)] (N, %)	150	45.3	198	59.6
Observational time [patient-years]	394.4		432.7	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)				0.66 (0.53, 0.83)

1)　%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義する。
2)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
3)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.4.1.1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.4.1.2

図 2.3.6.4: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット－TS（全体集団）

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患者において，DBL2 までの治験期間全体で疾患進行（%FVC の 10%以上の減少［絶対変化量］と定義）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（43.7%）でプラセボ群（55.8%）より低かった。これらの患者の大半で疾患進行がみられた

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

（37.4%対 48.1%）。HR は 0.69（95% CI：0.53～0.91，表 2.3.6.4: 2）であり，ニンテダニブは，疾患進行又は死亡のリスクをプラセボに比べて 31%低下させた。

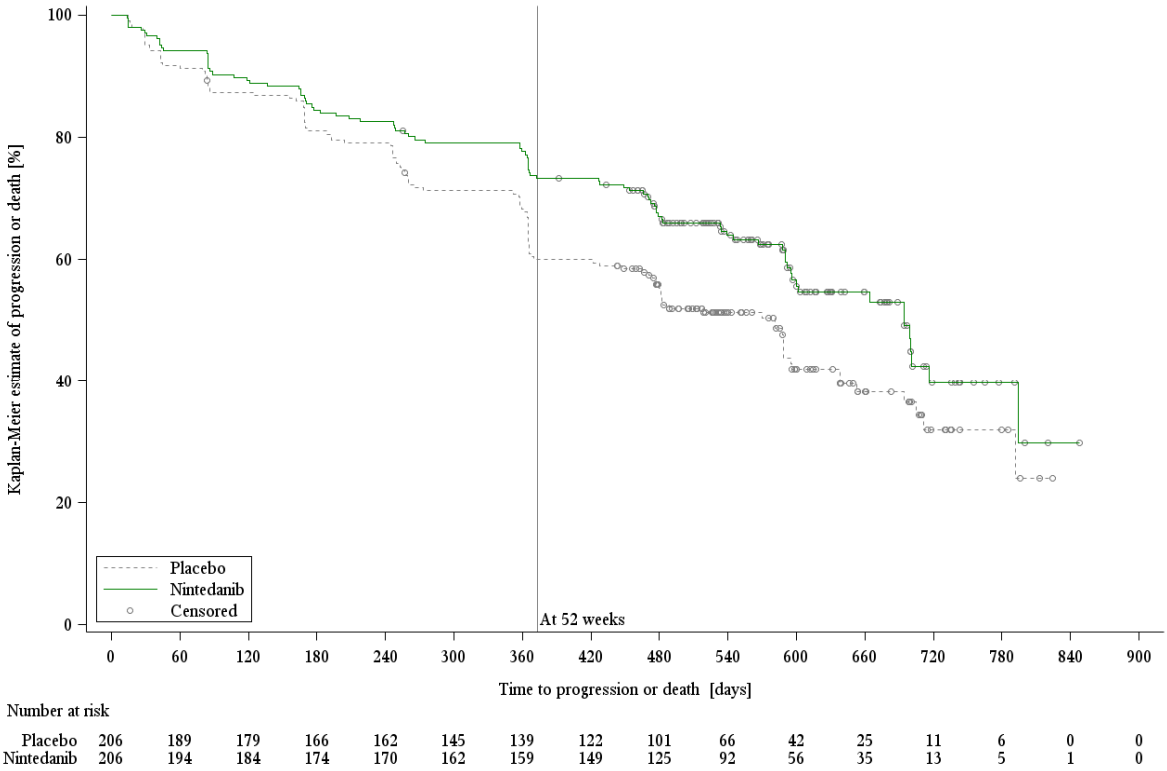
この結果は，52 週間の疾患進行又は死亡までの期間に関する解析（表 2.3.3.2: 2）と一致した。DBL2 までの治験期間全体の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，投与開始後早期に差が開き始め，その後の各時点で差が継続した（図 2.3.6.4: 2）。

表 2.3.6.4: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	206	100.0	206	100.0
Patients with an event (N, %)	115	55.8	90	43.7
Progression[1)]	99	48.1	77	37.4
Death	16	7.8	13	6.3
Patients censored[2)] (N, %)	91	44.2	116	56.3
Observational time [patient-years]	238.8		266.9	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)				0.69 (0.53, 0.91)

1)　%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義する。
2)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
3)　投与群の項を含め，Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.4.2.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.4.2.2

図 2.3.6.4: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

2.3.6.5　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間

全体集団

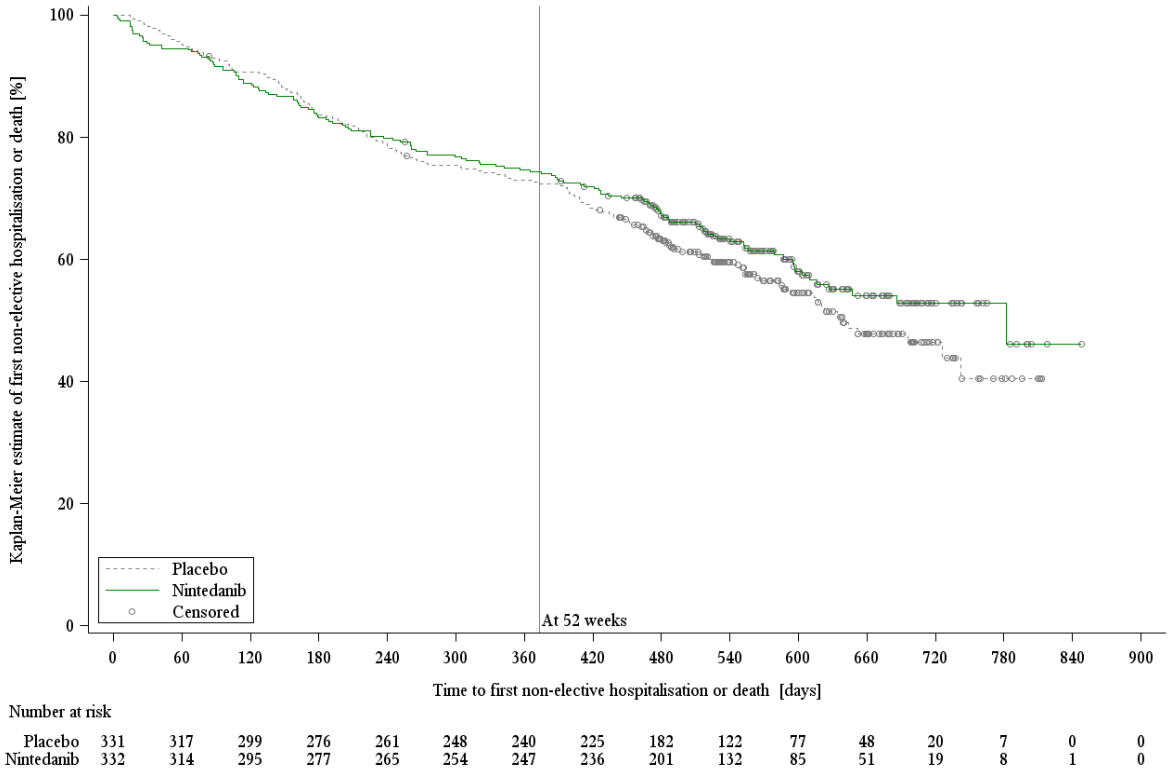
全体集団において，DBL2 までの治験期間全体で初回入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（40.4%）でプラセボ群（45.3%）より低かった。これらの患者の大半で初回入院（予定外の入院）のイベントが発現した（38.6%対 43.5%）。プラセボに対するニンテダニブの Cox 回帰モデルに基づく HR は，ニンテダニブがプラセボより数値的に良いことを示した（HR 0.86，95% CI：0.68～1.09，表 2.3.6.5: 1）。DBL2 までの治験期間全体の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，52 週以降に差が開き始めた（図 2.3.6.5: 1）。

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

表 2.3.6.5: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間－TS（全体集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	331	100.0	332	100.0
Patients with an event (N, %)	150	45.3	134	40.4
First non-elective hospitalisation	144	43.5	128	38.6
Death	6	1.8	6	1.8
Patients censored[1)] (N, %)	181	54.7	198	59.6
Observational time [patient-years]	409.6		419.2	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.86 (0.68, 1.09)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.5.1.1



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.5.1.2

図 2.3.6.5: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（全体集団）

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患者において，DBL2 までの治験期間全体で初回入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者の割合はニンテダニブ群（43.2%）でプラセボ群（48.1%）より低かった。これらの患者の大半で初回入院（予定外の入院）のイベントが発現した（41.7%対

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

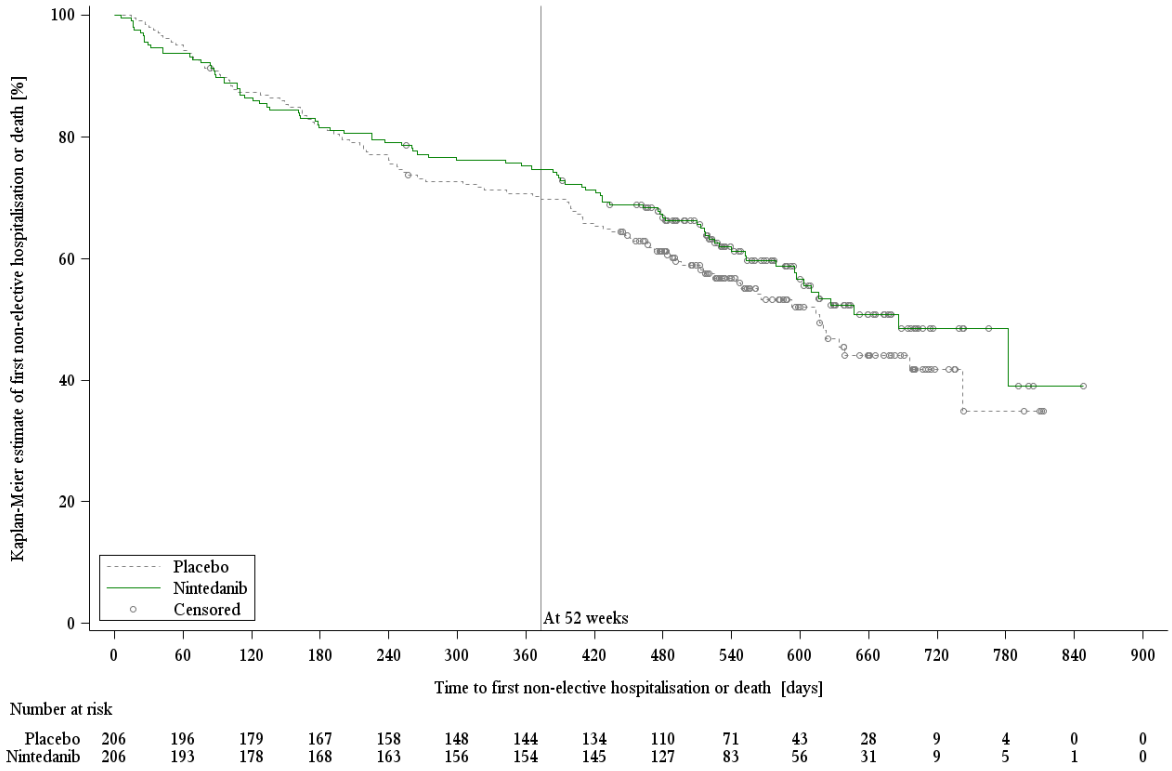
45.6%）。プラセボに対するニンテダニブの Cox 回帰モデルに基づく HR は，ニンテダニブがプラセボより数値的に良いことを示した（HR 0.84，95% CI：0.63～1.12，表 2.3.6.5: 2）。DBL2 までの治験期間全体の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は，180 日（約 26 週）以降に差が開き始めた（図 2.3.6.5: 2）。

表 2.3.6.5: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	206	100.0	206	100.0
Patients with an event (N, %)	99	48.1	89	43.2
First non-elective hospitalisation	94	45.6	86	41.7
Death	5	2.4	3	1.5
Patients censored[1)] (N, %)	107	51.9	117	56.8
Observational time [patient-years]	244.9		258.7	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)				0.84 (0.63，1.12)

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者
2)　投与群の項を含め，Cox 回帰モデルに基づく
引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.5.2.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.5.2.2

図 2.3.6.5: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者）

2.4　日本人集団における結果

2.4.1　試験対象集団（日本人集団）

2.4.1.1　患者の内訳，解析対象集団，治験実施計画書からの逸脱（日本人集団）

2.4.1.1.1　患者の内訳（日本人集団）

日本では，20 医療機関で計 166 名が 1199.247 試験に登録された［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Appendix 16.1.13.1_Table 1.3.1.2］。

スクリーニングされた日本人患者 166 名のうち 108 名が適格と判断され，ランダム化された。ランダム化されなかった 58 名（スクリーニング患者の 34.9%）の理由は，ほとんどが選択・除外基準への抵触（54 名，32.5%）であり，選択基準 6（ヘモグロビンで補正した Visit 2 の DL_{CO} が正常予測値の 30%以上，80%未満）の不適合（17 名，10.2%）が最も多く，次いで選択基準 4（HRCT 上，肺の線維化が肺全野の 10%を超えてみられる）の不適合（9 名，5.4%）及び選択基準 7（Visit 2 の%FVC が 45%以上）の不適合（7 名，4.2%）がみられた［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。

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

ランダム化された日本人患者 108 名のうち，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者は 84 名（77.8%）であった。

以下に，日本人集団全体の患者の内訳と，co-primary 集団である HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人患者の内訳について，それぞれ示す。

日本人集団全体

日本人集団全体の 52 週間の患者の内訳を表 2.4.1.1.1: 1 に示す。

日本人集団全体では, ニンテダニブ群に 52 名, プラセボ群に 56 名がそれぞれランダム化され, 全例が治験薬の投与を受けた。

52 週時までに，ニンテダニブ群の 21.2%（11/52 名），プラセボ群の 19.6%（11/56 名）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与の中止理由は，両投与群とも有害事象が最も多かった（ニンテダニブ群 13.5%［7/52 名］，プラセボ群 12.5%［7/56 名］）。

52 週間の観察期間を完了した患者は，ニンテダニブ群 52 名中 50 名（96.2%），プラセボ群 56 名中 52 名（92.9%）であった。52 週間の観察期間を完了しなかったニンテダニブ群の 2 名及びプラセボ群の 4 名の理由は，両投与群で 2 名ずつが死亡，プラセボ群の 2 名は患者希望による治験中止であった。生存情報により，死亡以外の理由で治験を中止したプラセボ群の 2 名は 52 週時点で生存していた（表 2.4.1.1.1: 1）。52 週間の患者の内訳を図 2.4.1.1.1: 1 に図示する。

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

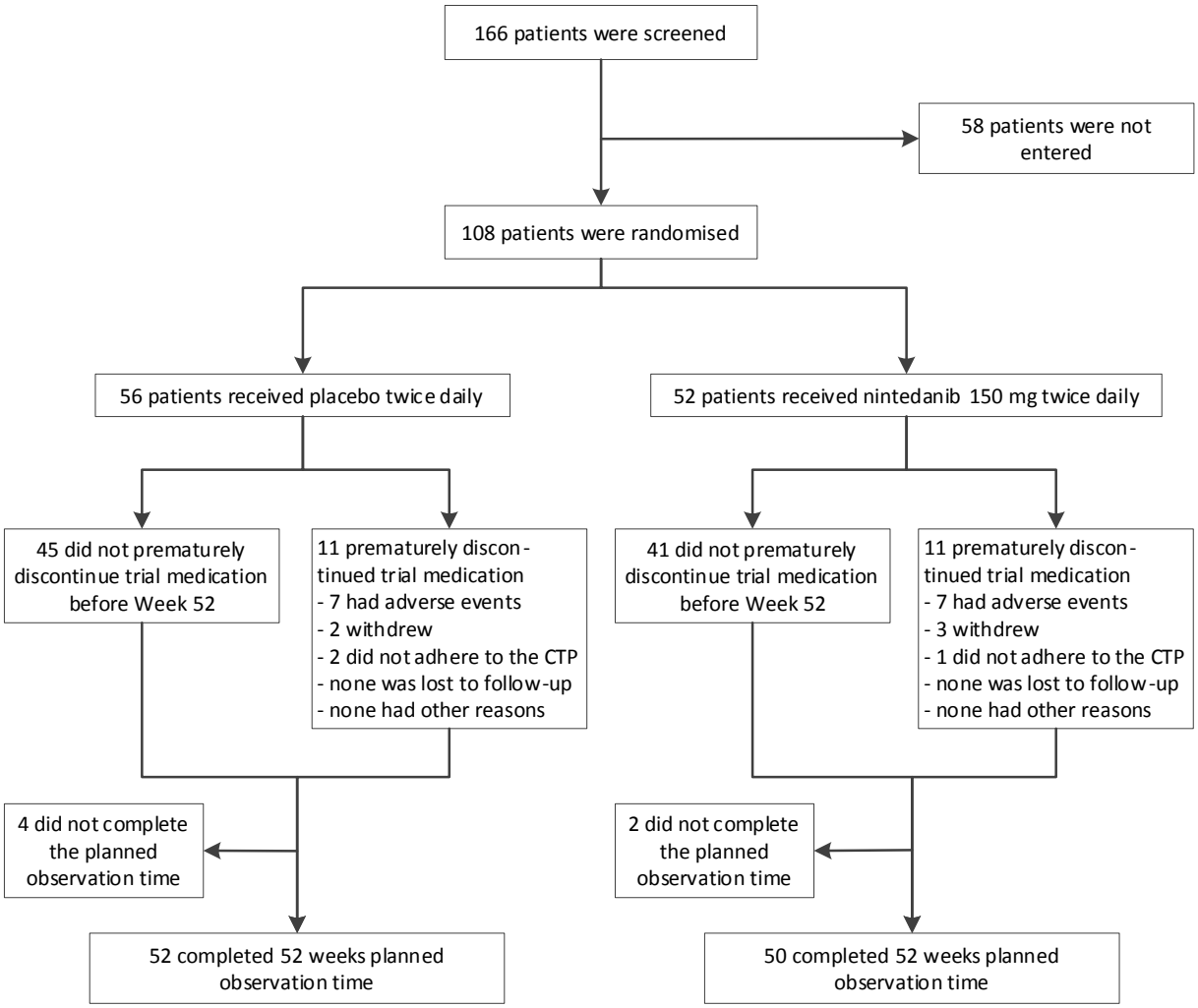
表 2.4.1.1.1: 1　52 週間の患者の内訳－Screened set（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Screened					166	
Randomised	56		52		108	
Treated	56	100.0	52	100.0	108	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[1)]	45	80.4	41	78.8	86	79.6
Prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[2)]	11	19.6	11	21.2	22	20.4
Adverse event	7	12.5	7	13.5	14	13.0
Protocol deviation	2	3.6	1	1.9	3	2.8
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	3.6	3	5.8	5	4.6
Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Completed 52 weeks planned observation time[3)]	52	92.9	50	96.2	102	94.4
Not completed 52 weeks planned observation time[4)]	4	7.1	2	3.8	6	5.6
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	3.6	0	0.0	2	1.9
Death	2	3.6	2	3.8	4	3.7
Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vital status at 52 weeks[5)]						
Alive	2	3.6	0	0.0	2	1.9
Dead[6)]	2	3.6	2	3.8	4	3.7
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Unknown	0	0.0	0	0.0	0	0.0

1） 52 週時来院の許容期間内又はそれ以降（Day 358 又はそれ以降）に治験薬を服薬した
2） CRF の治験薬投与終了ページに記録された中止の理由
3） 52 週時来院の許容期間内又はそれ以降（Day 358 又はそれ以降）に来院／電話連絡／生存が記録された
4） CRF の治験終了ページに記録された non-completion の理由。
5） Day 358 より前に治験を中止した患者のみ。同一患者に複数の生存情報ページが記録されている場合には，52 週時来院の許容期間の終了前（Day 373 又はそれ以前）の最後の生存情報のみを含めた。また，52 週時より後の生存情報が生存である患者は，本表で 52 週時に生存していたとカウントした
6） 生存情報ページに記録された死亡のみを示す

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.1.1: 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_Table 15.1.1.1.1: 1

図 2.4.1.1.1: 1　　52 週間の患者の内訳の概観－Screened set（日本人集団全体）

DBL1 までの治験期間（Part A+B）の日本人集団全体の内訳は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.2.1: 1］に示した。DBL1 までの治験期間では，ニンテダニブ群で 36.5%（19/52 名），プラセボ群で 32.1%（18/56 名）の患者が治験薬の投与を中止した。治験薬中止の理由は，両投与群とも有害事象が最も多かった（ニンテダニブ群 23.1%［12/52 名］，プラセボ群 23.2%［13/56 名］）。

DBL1 の時点で，ニンテダニブ群 52 名中 48 名（92.3%），プラセボ群 56 名中 46 名（82.1%）の患者が治験を継続していた。DBL1 までに治験を中止したニンテダニブ群の 4 名及びプラセボ群の 10 名の中止理由は，ニンテダニブ群の 3 名（5.8%）及びプラセボ群の 7 名（12.5%）が死亡，その他は患者希望であった。生存情報より，DBL1 の時点で死亡以外の理由で治験を中止していたニンテダニブ群の 1 名（1.9%）は追跡できず，プラセボ群の 3 名（5.4%）は生存していた。

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

日本人集団全体では，52 週間でも DBL1 までの治験期間でも，有害事象により治験薬投与を中止した患者の割合はニンテダニブ群とプラセボ群で同程度であり，全体集団の患者の内訳（2.2.1.1 項，表 2.2.1.1: 1）と異なっていたが，ニンテダニブ群で治験薬の投与中止や治験中止に至った患者の割合は全体集団とおおむね同様であった。

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の 52 週間の患者の内訳を表 2.4.1.1.1: 2 及び図 2.4.1.1.1: 2 に示す。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団では，ニンテダニブ群に 39 名，プラセボ群に 45 名がそれぞれランダム化され，全例が治験薬の投与を受けた。

52 週時までに，ニンテダニブ群で 20.5%（8/39 名），プラセボ群で 17.8%（8/45 名）の患者が治験薬の投与を中止した。治験薬中止の理由は，両投与群とも有害事象が最も多かった（ニンテダニブ群 12.8%［5/39 名］，プラセボ群 8.9%［4/45 名］）。

52 週間の観察期間を完了した患者は，ニンテダニブ群 39 名 37 名（94.9%），プラセボ群 45 名中 43 名（95.6%）であった。52 週間の観察期間を完了しなかった各群 2 名の理由は，いずれも死亡であった（表 2.4.1.1.1: 2）。

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

表 2.4.1.1.1: 2　　52 週間の患者の内訳－Screened set

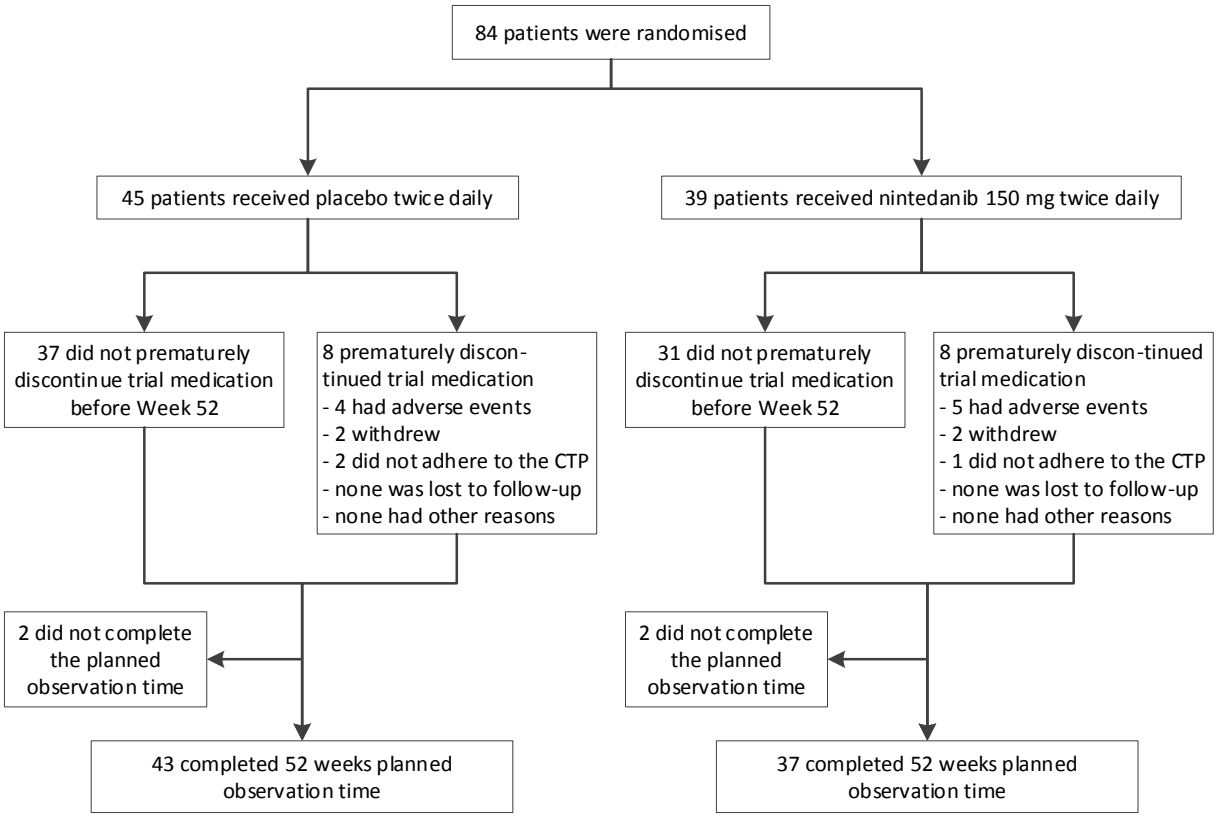
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
	N	%	N	%	N	%
Randomised	45		39		84	
Treated	45	100.0	39	100.0	84	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[1)]	37	82.2	31	79.5	68	81.0
Prematurely discontinued from trial medication before 52 weeks[2)]	8	17.8	8	20.5	16	19.0
Adverse event	4	8.9	5	12.8	9	10.7
Protocol deviation	2	4.4	1	2.6	3	3.6
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	2	4.4	2	5.1	4	4.8
Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Completed 52 weeks planned observation time[3)]	43	95.6	37	94.9	80	95.2
Not completed 52 weeks planned observation time[4)]	2	4.4	2	5.1	4	4.8
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Death	2	4.4	2	5.1	4	4.8
Other	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Vital status at 52 weeks[5)]						
Alive	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dead[6)]	2	4.4	2	5.1	4	4.8
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Unknown	0	0.0	0	0.0	0	0.0

1） 52 週時来院の許容期間内又はそれ以降（Day 358 又はそれ以降）に治験薬を服薬した
2） CRF の治験薬投与終了ページに記録された中止の理由
3） 52 週時来院の許容期間内又はそれ以降（Day 358 又はそれ以降）に来院／電話連絡／生存が記録された
4） CRF の治験終了ページに記録された non-completion の理由。
5） Day 358 より前に治験薬を中止した患者のみ。同一患者に複数の生存情報ページが記録されている場合には，52 週時来院の許容期間の終了前（Day 373 又はそれ以前）の最後の生存情報のみを含めた。また，52 週時より後の生存情報が生存である患者は，本表で 52 週時に生存していたとカウントした
6） 生存情報ページに記録された死亡のみを示す

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.1.2: 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_Table 15.1.1.1.2: 1

図 2.4.1.1.1: 2　　52 週間の患者の内訳の概観－Screened set
（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の DBL1 までの治験期間（Part A+B）の患者の内訳は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.1.2.2: 1］に示した。DBL1 までの治験期間では，ニンテダニブ群で 35.9%（14/39 名），プラセボ群で 33.3%（15/45 名）の患者が治験薬の投与を中止した。治験薬中止の理由は，両投与群とも有害事象が最も多かった（ニンテダニブ群 25.6%［10/39 名］，プラセボ群 22.2%［10/45 名］）。

DBL1 の時点で，ニンテダニブ群 39 名中 35 名（89.7%），プラセボ群 45 名中 37 名（82.2%）の患者が治験を継続していた。DBL1 までに治験を中止したニンテダニブ群の 4 名及びプラセボ群の 8 名の中止理由は，ニンテダニブ群の 3 名（7.7%）及びプラセボ群の 7 名（15.6%）が死亡，その他は患者希望であった。生存情報より，DBL1 の時点で治験を中止していたニンテダニブ群の 1 名（2.6%）は追跡できず，プラセボ群の 1 名（2.2%）は生存していた。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団では，52 週時点でも DBL1 までの治験期間（Part A+B）でも，有害事象により治験薬投与を中止した患者の割合はプラセボ群よりニンテ

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

ダニブ群でわずかに高かったが，対応する全体集団（2.2.1.1 項，表 2.2.1.1: 2）と比べると，群間差は顕著ではなかった。

2.4.1.1.1.1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳（日本人集団）

DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の日本人患者の内訳を，日本人集団全体と HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人患者について，それぞれ示す。

日本人集団全体

日本人集団全体の試験完了時の患者の内訳を表 2.4.1.1.1.1: 1 及び図 2.4.1.1.1.1: 1 に示す。

試験完了までに，ニンテダニブ群の 42.3%（22/52 名），プラセボ群の 32.1%（18/56 名）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与の中止理由は，両投与群とも有害事象が最も多かった（ニンテダニブ群 28.8%［15/52 名］，プラセボ群 21.4%［12/56 名］）。

予定された観察期間を完了した患者は，ニンテダニブ群 52 名中 45 名（86.5%），プラセボ群 56 名中 42 名（75.0%）であった。治験の中止理由は死亡が最も多く，ニンテダニブ群で 3 名（5.8%），プラセボ群で 9 名（16.1%）であった。死亡以外の理由で治験を中止したニンテダニブ群の 4 名及びプラセボ群の 5 名のうち，ニンテダニブ群の 1 名を除く計 8 名は，生存情報により生存が確認された。ニンテダニブ群の 1 名は追跡不能であった。

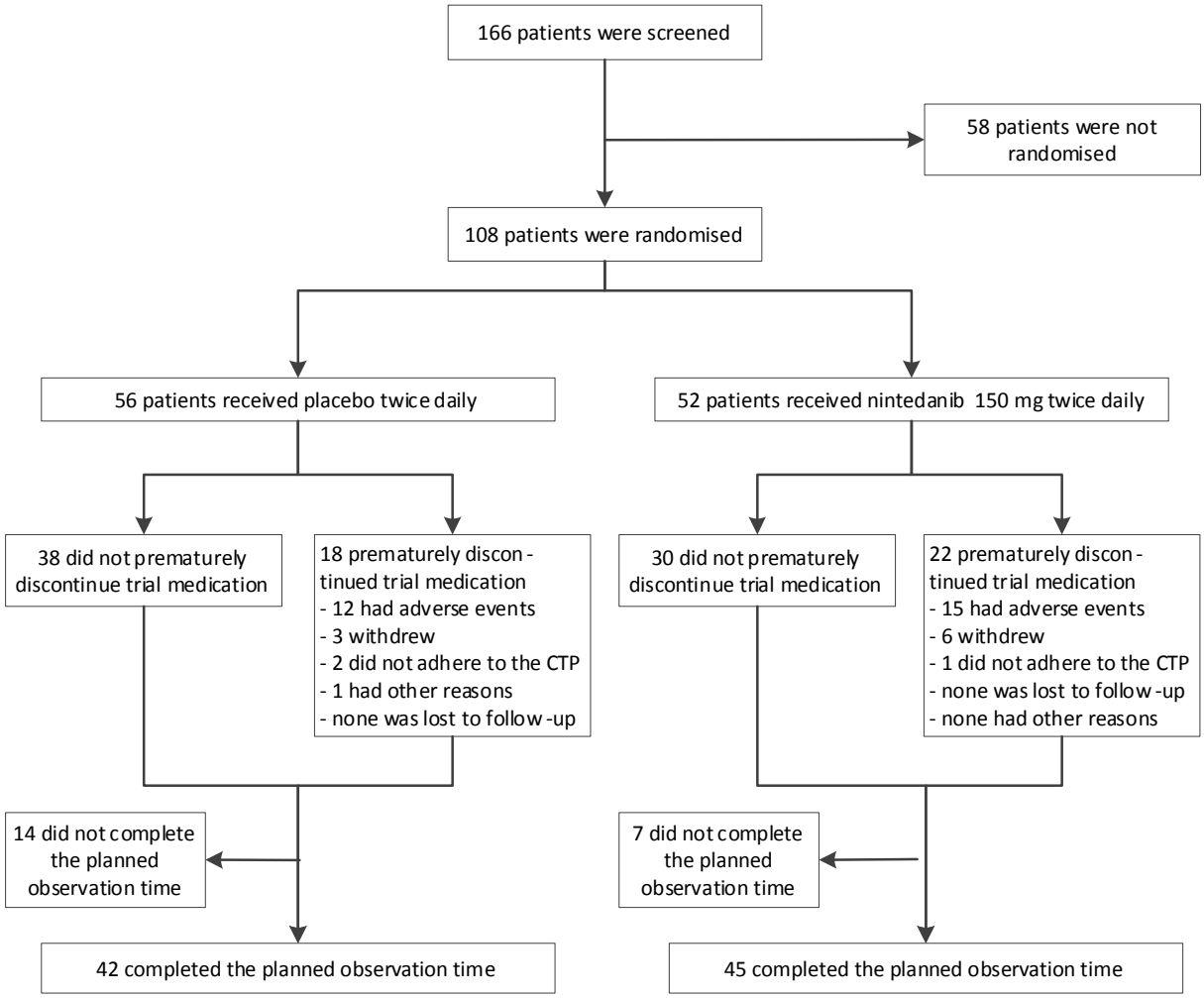
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 2.4.1.1.1.1: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳－Screened set（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		合計	
	N	%	N	%	N	%
Screened					166	
Randomised	56		52		108	
Treated	56	100.0	52	100.0	108	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication	38	67.9	30	57.7	68	63.0
Prematurely discontinued from trial medication[1)]	18	32.1	22	42.3	40	37.0
Adverse event	12	21.4	15	28.8	27	25.0
Protocol deviation	2	3.6	1	1.9	3	2.8
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	3	5.4	6	11.5	9	8.3
Other	1	1.8	0	0.0	1	0.9
Completed planned observation time[2)]	42	75.0	45	86.5	87	80.6
Not completed planned observation time	14	25.0	7	13.5	21	19.4
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	5	8.9	3	5.8	8	7.4
Death	9	16.1	3	5.8	12	11.1
Other	0	0.0	1	1.9	1	0.9
Vital status[3)]						
Alive	5	8.9	3	5.8	8	7.4
Dead[4)]	9	16.1	3	5.8	12	11.1
Lost to follow-up	0	0.0	1	1.9	1	0.9

1） CRF の治験薬投与終了ページに記録された中止の理由
2） CRF の治験終了ページに基づく。201[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までデータが収集されている場合には，予定された観察期間を完了したとみなした。
3） CRF に記録された生存情報に基づく（治験を中止した患者）。同一患者に複数の生存情報ページが記録されている場合には，最後の生存情報のみを示す。
4） 生存情報ページに記録された死亡のみを示す。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.1

図 2.4.1.1.1.1: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳の概観－Screened set（日本人集団全体）

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の試験完了時の患者の内訳を表 2.4.1.1.1.1: 2 及び図 2.4.1.1.1.1: 2 に示す。

試験完了までに，ニンテダニブ群の 43.6%（17/39 名），プラセボ群の 33.3%（15/45 名）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与の中止理由は，両投与群とも有害事象が最も多かった（ニンテダニブ群 33.3%［13/39 名］，プラセボ群 20.0%［9/45 名］）。

予定された観察期間を完了した患者は，ニンテダニブ群 39 名中 33 名（84.6%），プラセボ群 45 名中 33 名(73.3%)であった。治験の中止理由は死亡が最も多く，ニンテダニブ群で 3 名(7.7%)，プラセボ群で 9 名（20.0%）であった。死亡以外の理由で治験を中止したニンテダニブ群の 3 名及

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

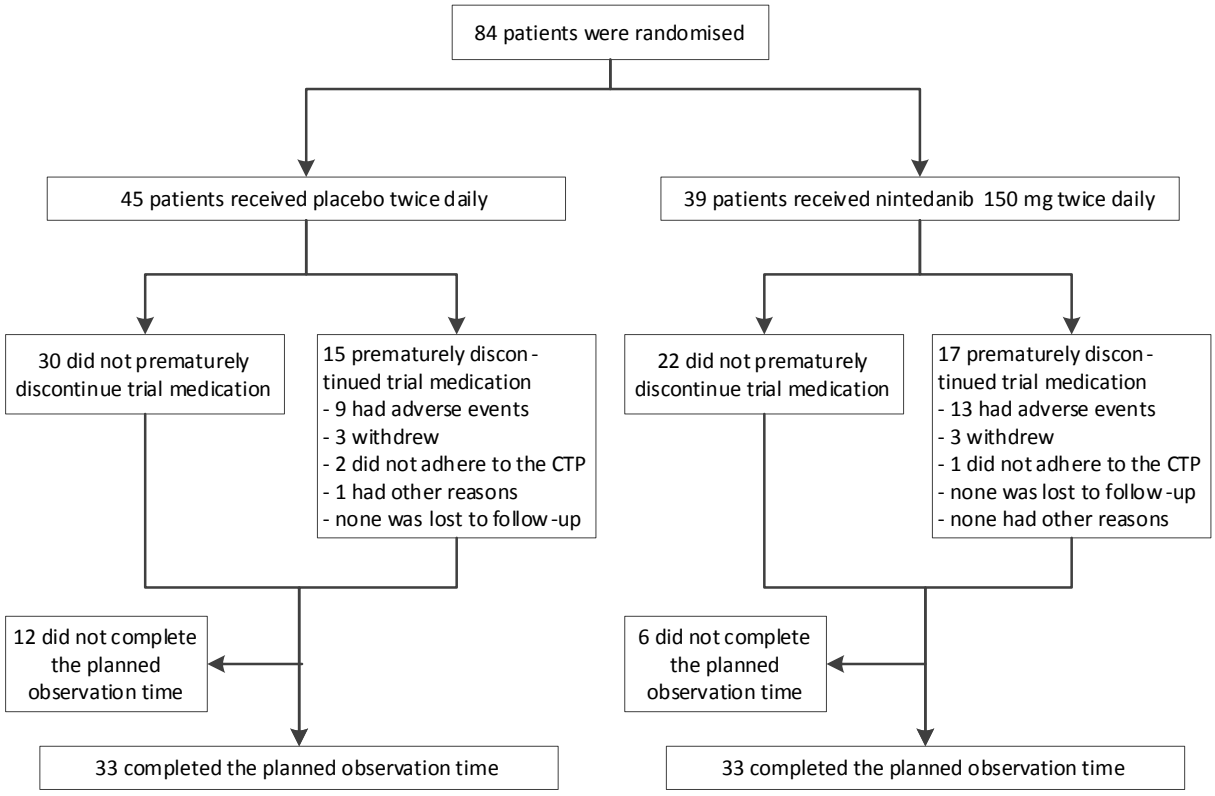
びプラセボ群の 3 名のうち，ニンテダニブ群の 1 名を除く計 5 名は，生存情報により生存が確認された。ニンテダニブ群の 1 名は追跡不能であった。

表 2.4.1.1.1.1: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳－Screened set（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		合計	
	N	%	N	%	N	%
Randomised	45		39		84	
Treated	45	100.0	39	100.0	84	100.0
Not prematurely discontinued from trial medication	30	66.7	22	56.4	52	61.9
Prematurely discontinued from trial medication[1)]	15	33.3	17	43.6	32	38.1
Adverse event	9	20.0	13	33.3	22	26.2
Protocol deviation	2	4.4	1	2.6	3	3.6
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	3	6.7	3	7.7	6	7.1
Other	1	2.2	0	0.0	1	1.2
Completed planned observation time[2)]	33	73.3	33	84.6	66	78.6
Not completed planned observation time	12	26.7	6	15.4	18	21.4
Lost to follow-up	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Withdrawal by patient	3	6.7	2	5.1	5	6.0
Death	9	20.0	3	7.7	12	14.3
Other	0	0.0	1	2.6	1	1.2
Vital status[3)]						
Alive	3	6.7	2	5.1	5	6.0
Dead[4)]	9	20.0	3	7.7	12	14.3
Lost to follow-up	0	0.0	1	2.6	1	1.2

1） CRF の治験薬投与終了ページに記録された中止の理由
2） CRF の治験終了ページに記録された non-completion の理由。201[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までデータが収集されている場合には，予定された観察期間を完了したとみなした。
3） CRF に記録された生存情報に基づく（治験を中止した患者）。同一患者に複数の生存情報ページが記録されている場合には，最後の生存情報のみを含めた。
4） 生存情報ページに記録された死亡のみを示す
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.2.1

図 2.4.1.1.1.1: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の患者の内訳の概観－Screened set（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

2.4.1.1.2　解析対象集団（日本人集団）

日本人集団の有効性及び安全性の解析は，ランダム化され，治験薬を少なくとも 1 回投与された日本人患者 108 名を対象に実施した。解析対象集団の詳細は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.2: 1］参照。

2.4.1.1.3　治験実施計画書からの逸脱（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体において，iPD は 52 週時までに 7.4%（8/108 名）の患者にみられた。iPD の発現割合は，ニンテダニブ群（7.7%［4/52 名］）とプラセボ群（7.1%［4/56 名］）で同程度であり，多くみられた iPD は併用制限薬の 6 カ月以内の使用（iPD カテゴリーD1，a）であった（ニンテダニブ群 1 名［1.9%］，プラセボ群 3 名［5.4%］）［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.3.1.1: 1］。

日本人集団でみられた iPD は，全体集団（2.2.1.3 項，表 2.2.1.3: 1）に比べて全般に少なく，併用制限薬の使用については同程度であった。

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

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団において，iPD は 52 週時までに 8.3%（7/84 名）の患者にみられた。iPD の発現割合は，ニンテダニブ群（7.7%［3/39 名］）とプラセボ群（8.9%［4/45 名］）で同程度であり，多くみられた iPD は併用制限薬の 6 カ月以内の使用（iPV カテゴリーD1，a）であった（ニンテダニブ群 1 名［2.6%］，プラセボ群 3 名［6.7%］）［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.3.1.2: 1］。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団でみられた iPD は，対応する全体集団（2.2.1.3 項，表 2.2.1.3: 2）に比べて全般に少なく，併用制限薬の使用については同程度であった。

2.4.1.1.3.1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の治験実施計画書からの逸脱（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体では，DBL2 までの治験期間全体で iPD は 8.3%（9/108 名）の患者にみられた。iPD の発現割合は，ニンテダニブ群（7.7%［4/52 名］）とプラセボ群（8.9%［5/56 名］）で同程度であり，多くみられた iPD は併用制限薬の 6 カ月以内の使用（iPD カテゴリーD1，a）（ニンテダニブ群 1 名［1.9%］，プラセボ群 3 名［5.4%］）及び他の治験薬の使用（iPD カテゴリーD2）（ニンテダニブ群 1 名［1.9%］，プラセボ群 2 名［3.6%］）であった［CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.1.1］。

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は，DBL2 までの治験期間全体で iPD は 9.5%（8/84 名）の患者にみられた。iPD の発現割合は，ニンテダニブ群（7.7%［3/39 名］）よりプラセボ群（11.1%［5/45 名］）で高く，多くみられた iPD は併用制限薬の 6 カ月以内の使用（iPD カテゴリーD1，a）（ニンテダニブ群 1 名［2.6%］，プラセボ群 3 名［6.7%］）及び他の治験薬の使用（iPD カテゴリーD2）（ニンテダニブ群 1 名［2.6%］，プラセボ群 2 名［4.4%］）であった［CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 12.2.2.1］。

2.4.1.2 人口統計学的及びその他の特性（日本人集団）

2.4.1.2.1 人口統計学的特性（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね均衡がとれていたが，男性の割合はニンテダニブ群（53.8%［28/52 名］）よりプラセボ群（60.7%［34/56 名］）でやや高く，喫煙経験のない患者の割合はニンテダニブ群（50.0%［26/52 名］）よりプラセボ群（39.3%［22/56 名］）でやや低かった。

日本人集団全体の平均年齢（標準偏差）は 68.1（8.6）歳であった（表 2.4.1.2.1: 1）。

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

全体集団の人口統計学的特性（2.2.2.1 項，表 2.2.2.1: 1）と比べると，日本人集団では平均年齢がわずかに高く（日本人 68.1 歳，全体 65.8 歳），特に 75 歳以上の割合が高かった（日本人 28.7%，全体 19.0%）。また，予測されたとおり，日本人集団では平均体重及び BMI が低かった（日本人 61.56 kg，23.88 kg/m^2，全体 76.94 kg，28.26 kg/m^2）。その他の項目については，おおむね同程度であった。

表 2.4.1.2.1: 1　　人口統計学的データ－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
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
Age in categories [years] (N, %)						
<30	0	0.0	0	0.0	0	0.0
≥30 to <45	1	1.8	0	0.0	1	0.9
≥45 to <60	7	12.5	6	11.5	13	12.0
≥60 to <75	31	55.4	32	61.5	63	58.3
≥75	17	30.4	14	26.9	31	28.7
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

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.1.1: 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の人口統計学的特性は，投与群間でおおむね均衡がとれていたが，平均年齢（標準偏差）はニンテダニブ群（67.8［7.2］歳）よりプラセボ群（70.5［7.3］歳）でやや高く，喫煙経験のない患者の割合はニンテダニブ群（46.2%［18/39 名］）よりプラセボ群（33.3%［15/45 名］）でやや低かった。男女比は群間で均衡がとれており，男性の割合は全体で 61.9%であった（表 2.4.1.2.1: 2）。

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，平均体重及びBMI が低かったことを除き，対応する全体集団（2.2.2.1 項，表 2.2.2.1: 2）とおおむね同様であった。

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

表 2.4.1.2.1: 2　人口統計学的データ－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
Age in categories [years] (N, %)						
<30	0	0.0	0	0.0	0	0.0
≥30 to <45	0	0.0	0	0.0	0	0.0
≥45 to <60	3	6.7	6	15.4	9	10.7
≥60 to <75	27	60.0	23	59.0	50	59.5
≥75	15	33.3	10	25.6	25	29.8
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

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.1.2: 1

2.4.1.2.2　PF-ILD の疾患特性（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体の疾患特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。画像に基づく ILD 初回診断からの期間は，平均値（標準偏差）はニンテダニブ群（3.27［3.07］年）よりプラセボ群（4.39［4.16］年）で長かったが，中央値はニンテダニブ群（2.56 年）とプラセボ群（2.43 年）で同程度であった。全体として，ILD 初回診断からの平均期間（標準偏差）は 3.85（3.71）年で，半数以上の患者が初回診断から 3 年以内であった。

ILD 臨床診断グループは分類不能型 IIPs（36.1%）が最も多く，次いで自己免疫性 ILD（30.6%），過敏性肺臓炎（13.0%），iNSIP（13.0%），他の ILD（7.4%）の順であった。進行の基準では，スクリーニング前 24 カ月以内の%FVC が 10%以上減少（相対変化量）が最も多かった（日本人患者全体の 54.6%）（表 2.4.1.2.2: 1）。

全体集団の疾患特性（2.2.2.2 項，表 2.2.2.2: 1）と比べると，日本人集団では HRCT パターンが UIP 様線維化パターンの患者の割合が高かった（日本人 77.8%，全体 62.1%）。また，ILD 臨床診断グループは分類不能型 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%）。その他の疾患特性はおおむね同様であった。

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

表 2.4.1.2.2: 1　　対象疾患特性－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
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	4.39	4.16	3.27	3.07	3.85	3.71
Time since ILD diagnosis based on imaging in categories [years] (N, %)						
≤1	10	17.9	12	23.1	22	20.4
>1 to ≤3	21	37.5	19	36.5	40	37.0
>3 to ≤5	8	14.3	10	19.2	18	16.7
>5	17	30.4	10	19.2	27	25.0
Missing	0	0.0	1	1.9	1	0.9
Diagnosis of ILD confirmed by surgical biopsy (N, %)						
Yes	19	33.9	16	30.8	35	32.4
No	37	66.1	35	67.3	72	66.7
Missing	0	0.0	1	1.9	1	0.9
Diagnosis of ILD confirmed by transbronchial biopsy (N, %)						
Yes	19	33.9	17	32.7	36	33.3
No	36	64.3	34	65.4	70	64.8
Missing	1	1.8	1	1.9	2	1.9
Original underlying clinical ILD diagnosis, eCRF categories (N, %)						
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
Hypersensitivity pneumonitis	8	14.3	6	11.5	14	13.0
Rheumatoid Arthritis-associated ILD	8	14.3	5	9.6	13	12.0
Mixed connective tissue disease	1	1.8	1	1.9	2	1.9
Systemic sclerosis-associated ILD	3	5.4	8	15.4	11	10.2
Exposure-related ILD	0	0.0	1	1.9	1	0.9
Sarcoidosis	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other fibrosing ILD	9	16.1	5	9.6	14	13.0
Underlying ILD diagnosis in groups (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[1)]	17	30.4	16	30.8	33	30.6
Other ILDs[2)]	4	7.1	4	7.7	8	7.4

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

表 2.4.1.2.2: 1　対象疾患特性－TS（日本人集団全体）（続き）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0	108	100.0
Autoimmune ILD[1)] (N, %)						
Yes	17	30.4	16	30.8	33	30.6
Time since rheumatologic diagnosis [years] (mean, SD)	6.42	7.52	8.09	8.75	7.25	8.07
No	39	69.6	36	69.2	75	69.4
Diagnosis confirmed by a rheumatologist, in case of an autoimmune ILD[1)] (N, %)						
Yes	11	19.6	15	28.8	26	24.1
No	5	8.9	1	1.9	6	5.6
Missing	1	1.8	0	0.0	1	0.9
Exposure-related ILD[3)] (N, %)						
Yes	0	0.0	1	1.9	1	0.9
No	56	100.0	51	98.1	107	99.1
Exposure still present, in case of an exposure-related ILD (N, %)						
Yes	0	0.0	0	0.0	0	0.0
No	0	0.0	1	1.9	1	0.9
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Clinically significant decline in FVC % predicted (≥10%)	34	60.7	25	48.1	59	54.6
Marginal decline in FVC % predicted (≥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
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

1） 自己免疫性 ILD グループには，ILD 臨床診断名として「関節リウマチ関連 ILD（RA-ILD）」，「混合性結合組織病に伴う ILD」，「全身性強皮症に伴う ILD（SSc-ILD）」を含め，さらに「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
2） 他の ILD グループには，eCRF の ILD 臨床診断名「サルコイドーシス」及び「曝露に関連した ILD」を含め，さらに「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） 曝露に関連した ILD には，eCRF の ILD 臨床診断名「曝露に関連した ILD」を含め，さらに「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
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.1.1: 2

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の疾患特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。画像に基づく ILD 初回診断からの平均期間（標準偏差）は，ニンテダニブ群（3.30［3.19］年）よりプラセボ群（4.76［4.28］年）で長かったが，中央値はニンテダニブ群（2.42 年）

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

とプラセボ群（2.77 年）で同程度であった。全体として，ILD 初回診断からの平均期間（標準偏差）は 4.09（3.87）年で，半数以上の患者が初回診断から 3 年以内であった。

ILD 臨床診断グループは自己免疫性 ILD（34.5%）及び分類不能型 IIPs（34.5%）が同程度に高く，次いで過敏性肺臓炎（14.3%），iNSIP（11.9%），他の ILD（4.8%）の順であった。進行の基準では，スクリーニング前 24 カ月以内の%FVC が 10%以上減少（相対変化量）の基準により判断された患者が最も多かった（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団の 54.8%）（表 2.4.1.2.2: 2）。

対応する全体集団（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団）の疾患特性（2.2.2.2 項，表 2.2.2.2: 2）と比べると，日本人集団では ILD 臨床診断グループの分類不能型 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%）。その他の疾患特性はおおむね同様であった。

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

表 2.4.1.2.2: 2　対象疾患特性－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人患者）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	45	100.0	39	100.0	84	100.0
Time since first diagnosis of ILD based on imaging [years] (mean, SD)	4.76	4.28	3.30	3.19	4.09	3.87
Time since ILD diagnosis based on imaging in categories [years] (N, %)						
≤1	6	13.3	9	23.1	15	17.9
>1 to ≤3	17	37.8	14	35.9	31	36.9
>3 to ≤5	7	15.6	7	17.9	14	16.7
>5	15	33.3	8	20.5	23	27.4
Missing	0	0.0	1	2.6	1	1.2
Diagnosis of ILD confirmed by surgical biopsy (N, %)						
Yes	14	31.1	13	33.3	27	32.1
No	31	68.9	25	64.1	56	66.7
Missing	0	0.0	1	2.6	1	1.2
Diagnosis of ILD confirmed by transbronchial biopsy (N, %)						
Yes	14	31.1	14	35.9	28	33.3
No	30	66.7	24	61.5	54	64.3
Missing	1	2.2	1	2.6	2	2.4
Original underlying clinical ILD diagnosis, eCRF categories (N, %)						
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
Hypersensitivity pneumonitis	7	15.6	5	12.8	12	14.3
Rheumatoid Arthritis-associated ILD	8	17.8	5	12.8	13	15.5
Mixed connective tissue disease	1	2.2	0	0.0	1	1.2
Systemic sclerosis-associated ILD	2	4.4	7	17.9	9	10.7
Exposure-related ILD	0	0.0	1	2.6	1	1.2
Sarcoidosis	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Other fibrosing ILD	6	13.3	3	7.7	9	10.7
Underlying ILD diagnosis in groups (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[1)]	15	33.3	14	35.9	29	34.5
Other ILDs[2)]	2	4.4	2	5.1	4	4.8

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

表 2.4.1.2.2: 2　対象疾患特性－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人患者）（続き）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid		Total	
Number of patients (N, %)	45	100.0	39	100.0	84	100.0
Autoimmune ILD[1)] (N, %)						
Yes	15	33.3	14	35.9	29	34.5
Time since rheumatologic diagnosis [years] (mean, SD)	7.17	7.76	7.79	9.33	7.48	8.43
No	30	66.7	25	64.1	55	65.5
Diagnosis confirmed by a rheumatologist, in case of an autoimmune ILD[1)] (N, %)						
Yes	10	22.2	13	33.3	23	27.4
No	4	8.9	1	2.6	5	6.0
Missing	1	2.2	0	0.0	1	1.2
Exposure-related ILD[3)] (N, %)						
Yes	0	0.0	1	2.6	1	1.2
No	45	100.0	38	97.4	83	98.8
Exposure still present, in case of an exposure-related ILD (N, %)						
Yes	0	0.0	0	0.0	0	0.0
No	0	0.0	1	2.6	1	1.2
Criteria for progressive ILD, grouped (N, %)						
Clinically significant decline in FVC % predicted (≥10%)	27	60.0	19	48.7	46	54.8
Marginal decline in FVC % predicted (≥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

1）自己免疫性 ILD グループには，ILD 臨床診断名として「関節リウマチに伴う ILD（RA-ILD）」，「混合性結合組織病（MCTD）に伴う ILD」，「全身性強皮症に伴う ILD（SSc-ILD）」を含め，さらに「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。
2）他の ILD のグループには，ILD 臨床診断名として「サルコイドーシス」及び「曝露に関連した ILD」を含め，さらに「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）曝露に関連した ILD には，ILD 臨床診断名として「曝露に関連した ILD」を含め，さらに「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
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.1.2: 2

2.4.1.2.3　有効性評価に関するベースライン特性（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体の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。

ベースライン時の FVC の平均値（標準偏差）はニンテダニブ群で 2123.62（692.53）mL，プラセボ群で 2248.95（623.89）mL であり，%FVC の平均値（標準偏差）はニンテダニブ群で 68.10（15.25）%，プラセボ群で 70.79（12.94）%であった（表 2.4.1.2.3: 1）。

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

全体集団（2.2.2.3 項，表 2.2.2.3: 1）と比べると，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）。ベースラインの%FVC は同程度であった（日本人 69.49%，全体 68.99%）。

表 2.4.1.2.3: 1　有効性評価に関するベースライン特性－TS（日本人集団全体）

	Placebo			Nintedanib 150 mg bid			Total		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Pulmonary efficacy variables									
FVC [mL]	56	2248.95	623.89	52	2123.62	692.53	108	2188.60	657.74
FVC [% predicted]	56	70.79	12.94	52	68.10	15.25	108	69.49	14.10
DL_{CO} [% predicted][1)]	56	45.65	11.45	52	43.07	8.93	108	44.41	10.35
Efficacy variables for patient-reported outcomes[2)]									
K-BILD total score	56	55.657	7.544	52	55.419	10.255	108	55.543	8.910
L-PF total score	56	33.082	12.266	52	34.795	14.746	108	33.907	13.480
L-PF impact score	56	35.288	15.677	52	35.196	16.985	108	35.244	16.243
L-PF symptoms total score	56	30.876	11.506	52	34.393	14.956	108	32.569	13.333
L-PF symptoms dyspnoea domain score	56	11.295	12.048	52	13.909	14.944	108	12.553	13.520
L-PF symptoms cough domain score	56	27.381	22.681	52	34.054	29.344	108	30.594	26.193
L-PF symptoms fatigue domain score	56	53.951	15.152	52	55.216	15.040	108	54.560	15.041
PF-IQOL summary score	56	1.679	0.645	52	1.570	0.691	108	1.627	0.667

1)　ヘモグロビン値で補正した。
2)　K-BILD：総スコアは 0～100 の範囲。スコアが高いほど健康状態が良いことを表す。
　　L-PF：要約スコアは 0～100 の範囲。スコアが高いほど障害が大きいことを表す。
　　PF-IQOLS：要約スコアは 1.0～5.0 の範囲。スコアが高いほど QOL が悪いことを反映する。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.2.1: 1～2

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の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。

ベースライン時の FVC の平均値（標準偏差）はニンテダニブ群で 2190.74（719.97）mL，プラセボ群で 2242.62（623.65）mL であり，%FVC の平均値（標準偏差）はニンテダニブ群で 68.51（15.86）%，プラセボ群で 71.42（13.35）%であった（表 2.4.1.2.3: 2）。

対応する全体集団（2.2.2.3 項，表 2.2.2.3: 2）と比べると，ベースラインの FVC の平均値は HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団でやや低かった（日本人 2218.54 mL，全体 2368.51 mL）。ベースラインの%FVC は同程度であった（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 2.4.1.2.3: 2　有効性評価に関するベースライン特性－TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人患者）

	Placebo			Nintedanib 150 mg bid			Total		
	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD
Pulmonary efficacy variables									
FVC [mL]	45	2242.62	623.65	39	2190.74	719.97	84	2218.54	666.47
FVC [% predicted]	45	71.42	13.35	39	68.51	15.86	84	70.07	14.55
DL_{CO} [% predicted][1)]	45	44.14	11.01	39	43.26	8.70	84	43.73	9.96
Efficacy variables for patient-reported outcomes[2)]									
K-BILD total score	45	55.207	7.366	39	55.321	10.284	84	55.260	8.786
L-PF total score	45	33.439	11.892	39	35.060	14.362	84	34.192	13.041
L-PF impact score	45	35.403	15.176	39	35.848	15.710	84	35.609	15.334
L-PF symptoms total score	45	31.475	11.417	39	34.272	15.166	84	32.774	13.280
L-PF symptoms dyspnoea domain score	45	12.518	12.791	39	13.522	14.224	84	12.984	13.402
L-PF symptoms cough domain score	45	28.796	22.905	39	33.013	29.961	84	30.754	26.336
L-PF symptoms fatigue domain score	45	53.111	14.842	39	56.282	14.711	84	54.583	14.778
PF-IQOL summary score	45	1.719	0.647	39	1.581	0.713	84	1.654	0.678

1)　ヘモグロビン値で補正した。
2)　K-BILD：スコアは 0～100 の範囲。スコアが高いほど健康状態が良いことを表す。
L-PF：要約スコアは 0～100 の範囲。スコアが高いほど障害が大きいことを表す。
PF-IQOLS：要約スコアは 1.0～5.0 の範囲。スコアが高いほど QOL が悪いことを反映する。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.4.2.2: 1～2

2.4.1.2.4　合併症（日本人集団）

日本人集団の合併症及び心血管疾患の病歴は，［CTD 2.7.4_1.4.5～6 項］に示した。

2.4.1.2.5　併用療法（日本人集団）

日本人集団の併用療法は，［CTD 2.7.4_1.4.7 項］に示した。

2.4.1.3　治験薬への曝露（日本人集団）

日本人集団の治験薬への曝露状況は，［CTD 2.7.4_1.4.2 項］に示した。

2.4.2　有効性の結果（日本人集団）

2.4.2.1　主要評価項目（日本人集団）

2.4.2.1.1　52 週間の FVC 年間減少率（日本人集団）

日本人集団全体

全体集団との有効性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（subgroup model 及び subset model，1.3 項）を用いて日本人集団の解析を実施した。

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

Subgroup model を用いた解析（日本人 vs 日本人以外）の結果，日本人集団全体の 52 週間の FVC の調整年間減少率は，ニンテダニブ群で−148.31 mL/年，プラセボ群で−240.36 mL/年であり，調整群間差は 92.05 mL/年（95%CI：−10.69～194.80）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.7506 で，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（表 2.4.2.1.1: 1）。

表 2.4.2.1.1: 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（全体集団）

		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)]
										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	

1）2）固定効果として HRCT パターン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

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患者集団の subgroup model を用いた解析（日本人 vs 日本人以外）の結果，日本人の 52 週間の FVC の調整年間減少率は，ニンテダニブ群で−163.55 mL/年，プラセボ群で−257.14 mL/年であり，調整群間差は 93.59 mL/年（95%CI：−31.81～218.98）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.5605 で，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（表 2.4.2.1.1: 2）。

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

表 2.4.2.1.1: 2　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（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる患者集団）

		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)]
										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）2）固定効果としてベースライン時の 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 15.2.5.1.2: 1

HRCT で他の線維化パターンがみられる日本人集団

HRCT で他の線維化パターンがみられる患者集団の subgroup model を用いた解析（日本人 vs 日本人以外）の結果，日本人の 52 週間の FVC の調整年間減少率は，ニンテダニブ群で−110.70 mL/年，プラセボ群で−173.57 mL/年であり，調整群間差は 62.87 mL/年（95%CI：−138.64～264.39）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.8892 で，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（表 2.4.2.1.1: 3）。

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

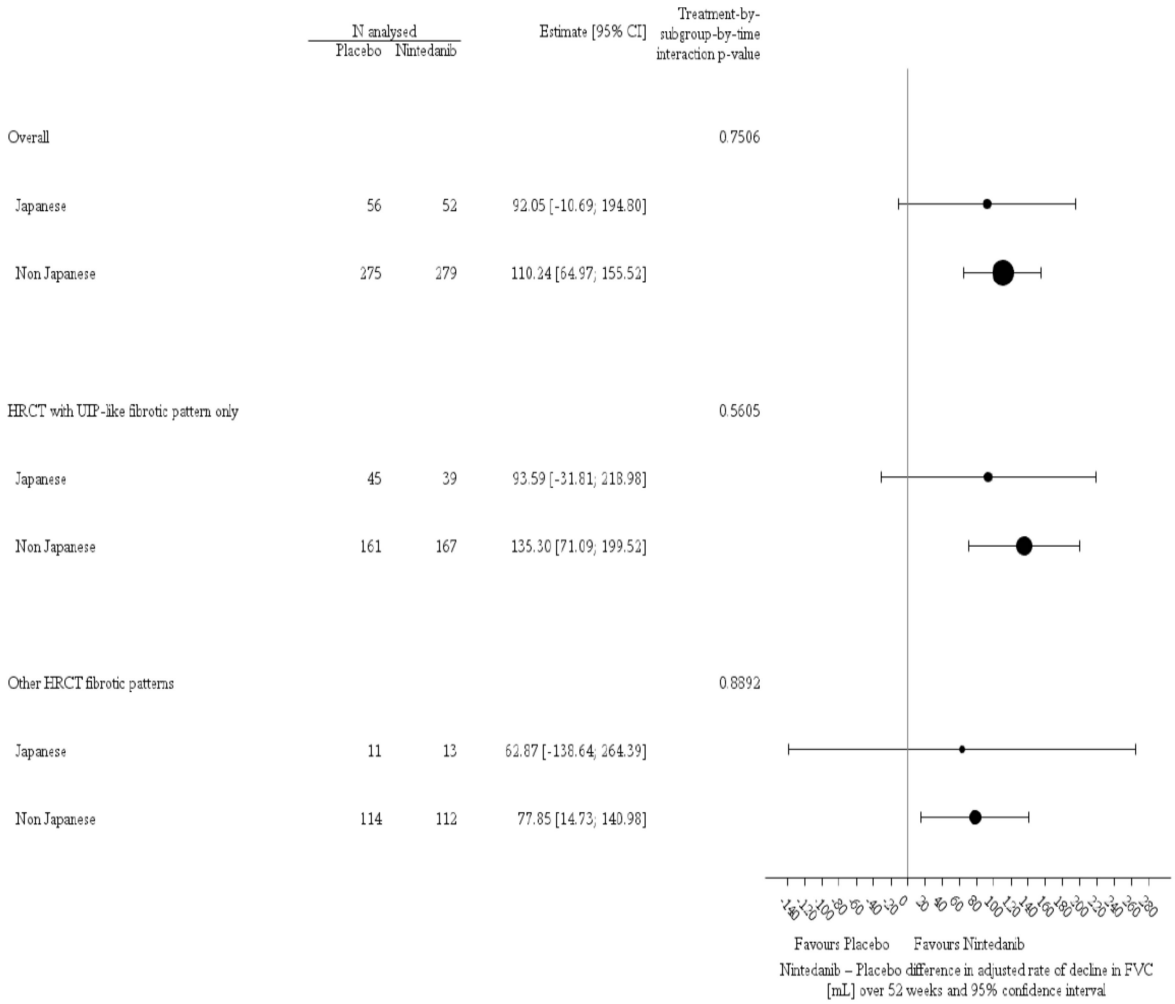
表 2.4.2.1.1: 3　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）の部分集団解析（日本人／日本人以外，subgroup model）－TS（HRCT で他の線維化パターンがみられる患者集団）

		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)]
										0.8892
Japanese										
Placebo	11	-173.57	78.58	-328.34	-18.81					
Nintedanib 150 mg bid	13	-110.70	65.40	-239.57	18.17	62.87	102.29	-138.64	264.39	
non-Japanese										
Placebo	114	-152.77	22.11	-196.33	-109.21					
Nintedanib 150 mg bid	113	-74.92	23.11	-120.46	-29.38	77.85	32.04	14.73	140.98	

1）2）固定効果としてベースライン時の 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 15.2.5.1.3: 1

以上，subgroup model を用いた解析の結果，いずれの評価集団でも，日本人と日本人以外の部分集団で主要評価項目に対する効果の不均質性は認められなかった。また，すべての評価集団で，日本人の投与群間差の点推定値は対応する全体集団の結果と一貫しており，その信頼区間は対応する全体集団の点推定値（表 2.3.1.1: 1）を含んでいた（図 2.4.2.1.1: 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 2.4.2.1.1: 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

Subset model を用いた日本人集団の 52 週間の FVC の調整年間減少率の解析結果を表 2.4.2.1.1: 4 に示す。いずれの評価集団でも，subset model による日本人の投与群間差の点推定値は対応する全体集団の結果（表 2.3.1.1: 1）と一貫しており，その信頼区間は対応する全体集団の点推定値を含んでいた。

以上より，subgroup model を用いた解析，subset model を用いた解析のいずれでも，全体集団と一貫した結果が得られた。

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

表 2.4.2.1.1: 4　52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）（subset model）－TS（日本人集団）

Treatment	Number analysed	Rate of FVC decline over 52 weeks			Comparison vs. placebo		
		Adjusted rate[1)]	SE	95% CI	Adjusted difference[1)]	SE	95% CI
Overall population							
Placebo	56	-235.83	36.06	(-307.49, -164.16)			
Nintedanib 150 mg bid	52	-153.89	36.07	(-225.61, -82.17)	81.93	51.17	(-19.80, 183.67)
Patients with HRCT with UIP-like fibrotic pattern							
Placebo	45	-247.36	35.05	(-317.36, -177.37)			
Nintedanib 150 mg bid	39	-161.89	36.95	(-235.70, -88.08)	85.47	50.95	(-16.29, 187.24)
Patients with other HRCT fibrotic patterns							
Placebo	11	-180.83	118.40	(-429.26, 67.60)			
Nintedanib 150 mg bid	13	-134.41	101.07	(-348.33, 79.50)	46.42	159.12	(-288.65, 381.49)

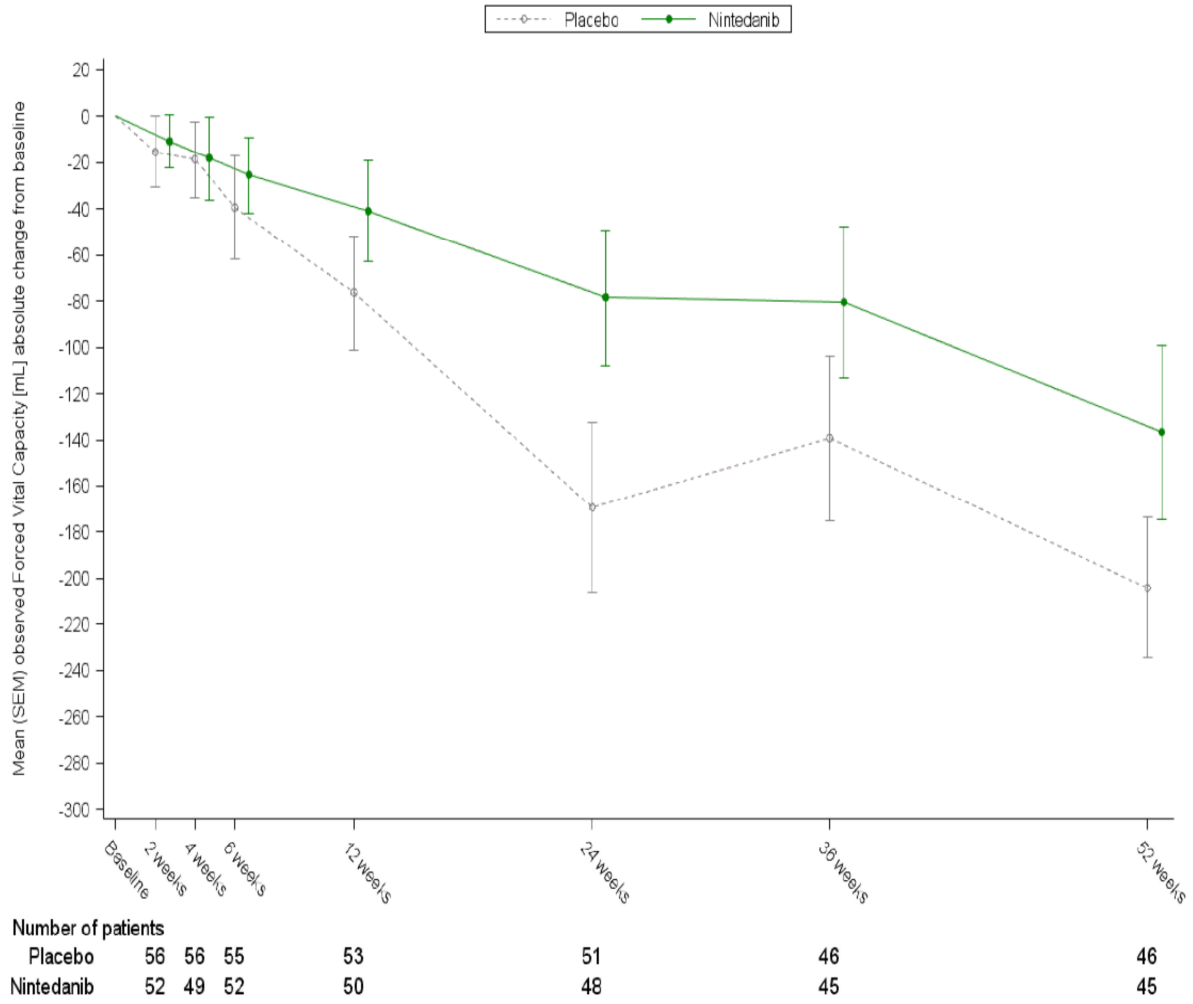
1)　固定効果として投与群，HRCT パターン（全体集団の解析のみ），ベースライン時の FVC［mL］，並びに投与群×時間及びベースライン値×時間の交互作用を含めたランダム係数回帰モデルに基づく。患者内誤差は，無構造の分散共分散行列によりモデル化した。

引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.1.1.1: 1，15.2.1.1.2: 1，15.2.1.1.3: 1

FVC（mL）のベースラインからの観測された平均変化量（標準誤差）の 52 週間の経時推移を，日本人集団全体について図 2.4.2.1.1: 1 に，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団について図 2.4.2.1.1: 2 に示す。

いずれの co-primary 評価集団でも，群間の違いは 6 週時には明らかとなり，52 週時まで一貫してプラセボ群に比べてニンテダニブ群でベースラインからの FVC 減少量が小さいことが示された。

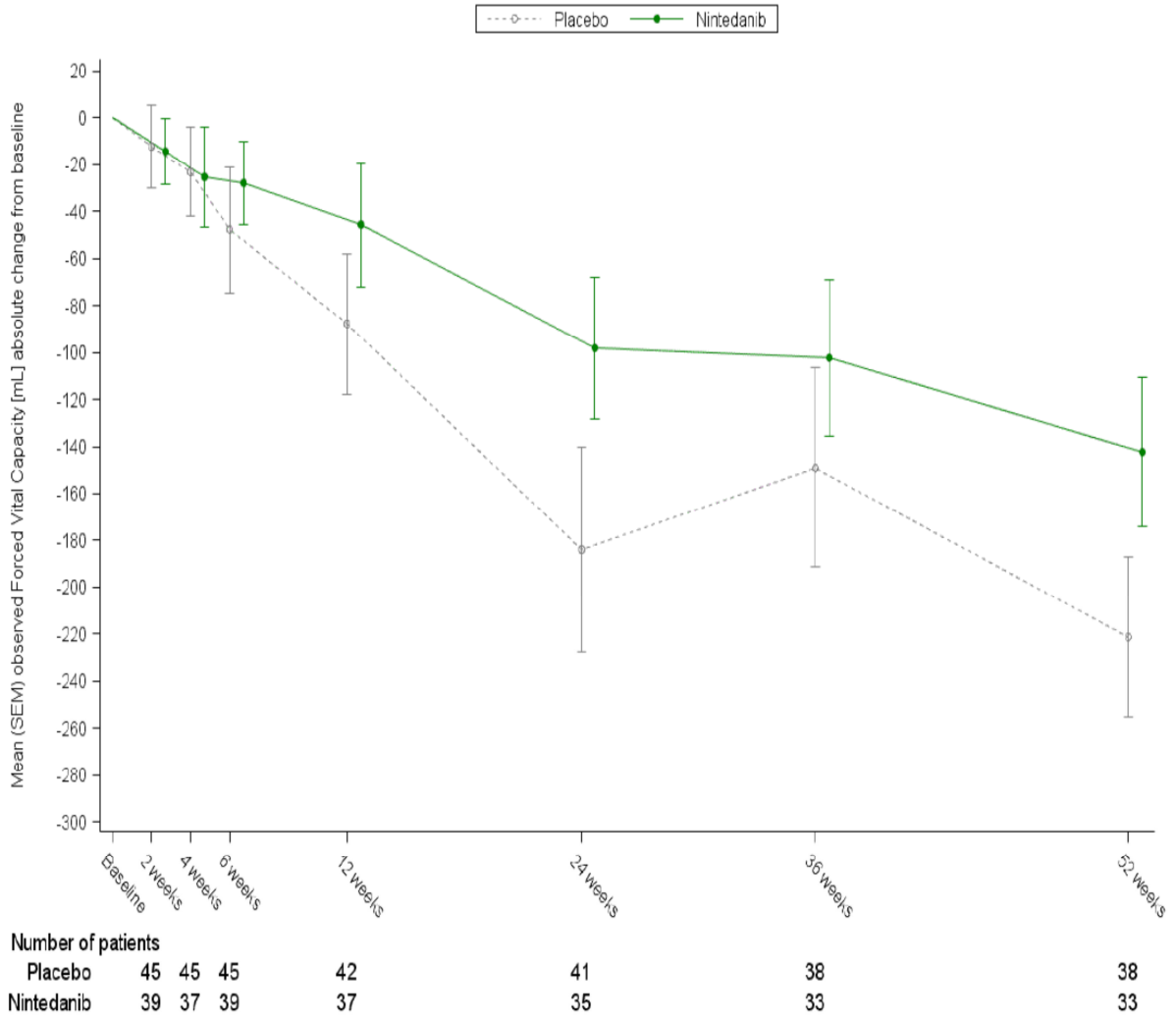
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.1.2.1.1: 1

図 2.4.2.1.1: 1　観測された FVC（mL）のベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移– TS（日本人集団全体）

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 15.2.1.2.1.2: 1

図 2.4.2.1.1: 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 52 週間経時推移– TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

2.4.2.2　主な副次評価項目（日本人集団）

2.4.2.2.1　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）

日本人集団全体

Subset model を用いた解析の結果，日本人集団全体の 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，ニンテダニブ群で−0.01，プラセボ群で−0.67 であり，調整群間差は 0.66（95% CI：−3.02～4.34）であった（表 2.4.2.2.1: 1）。

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

表 2.4.2.2.1: 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（日本人集団全体）

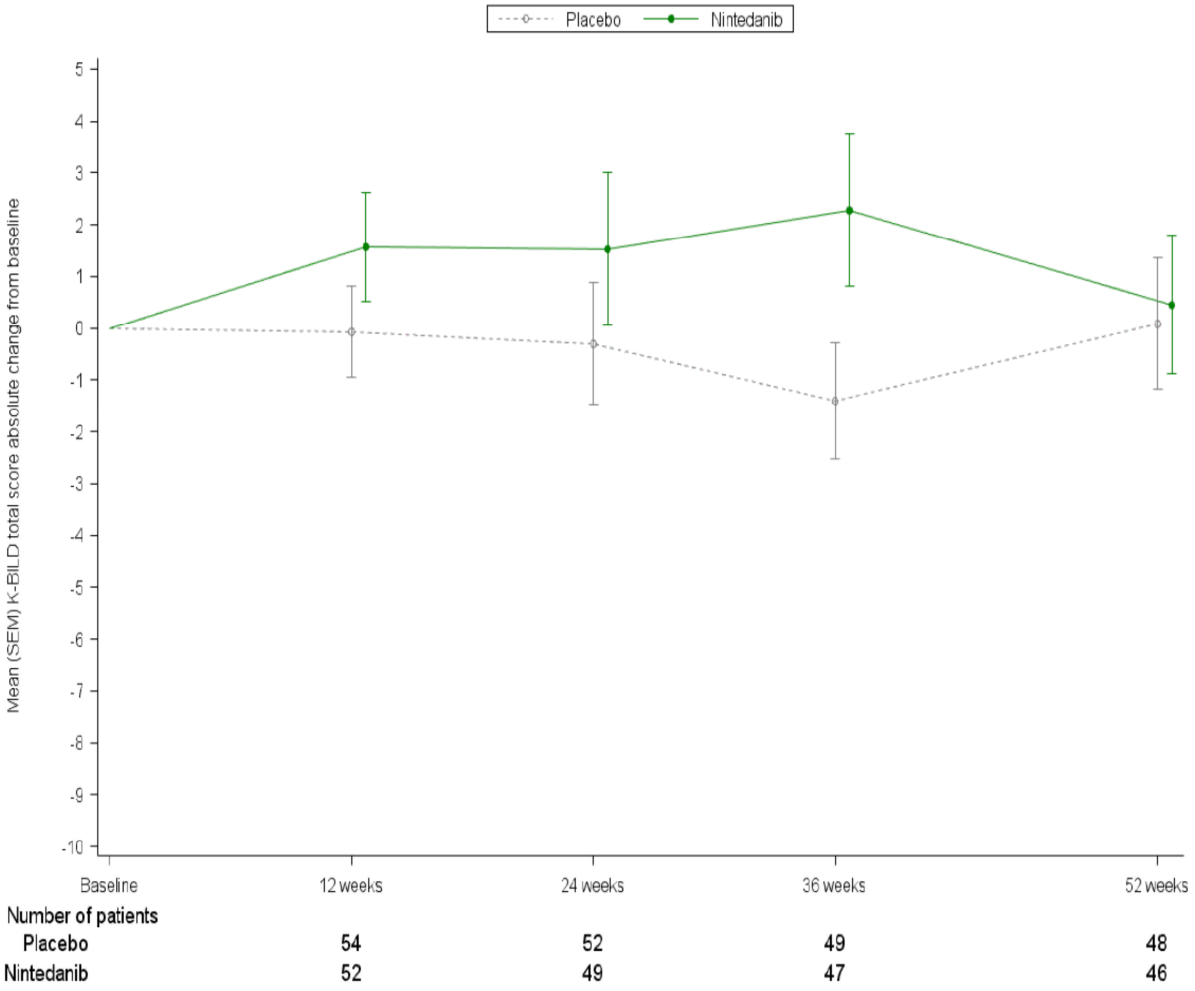
		Baseline[1)]		Change from baseline at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Placebo	56	55.66	7.54	-0.67	1.30	(-3.24, 1.91)			
Nintedanib 150 mg bid	52	55.42	10.25	-0.01	1.32	(-2.64, 2.62)	0.66	1.85	(-3.02, 4.34)

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，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

Subgroup model を用いた解析でも同様の結果が得られた。日本人集団全体の 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，ニンテダニブ群で 0.6，プラセボ群で−0.0，調整群間差は 0.62（95% CI：−3.40～4.65）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.6972 で，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［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.5.2.1: 1］。

日本人集団全体の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移を図 2.4.2.2.1: 1 に示す。

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 15.2.2.1.1.1.1: 1

図 2.4.2.2.1: 1　K-BILD 総スコアのベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移– TS（日本人集団全体）

日本人集団全体の K-BILD の 3 つのサブスコア（息切れと活動，心理的症状，及び胸部症状）の各測定時点の要約統計量及びベースラインからの変化量は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.1.2.1.1: 1，15.2.2.1.3.1.1: 1，15.2.2.1.4.1.1: 1］に示した。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

Subset model を用いた解析の結果，HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団の 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，ニンテダニブ群で 1.03，プラセボ群で−1.86 であり，調整群間差は 2.89（95% CI：−1.04～6.81）であった（表 2.4.2.2.1: 1）。

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

表 2.4.2.2.1: 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（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

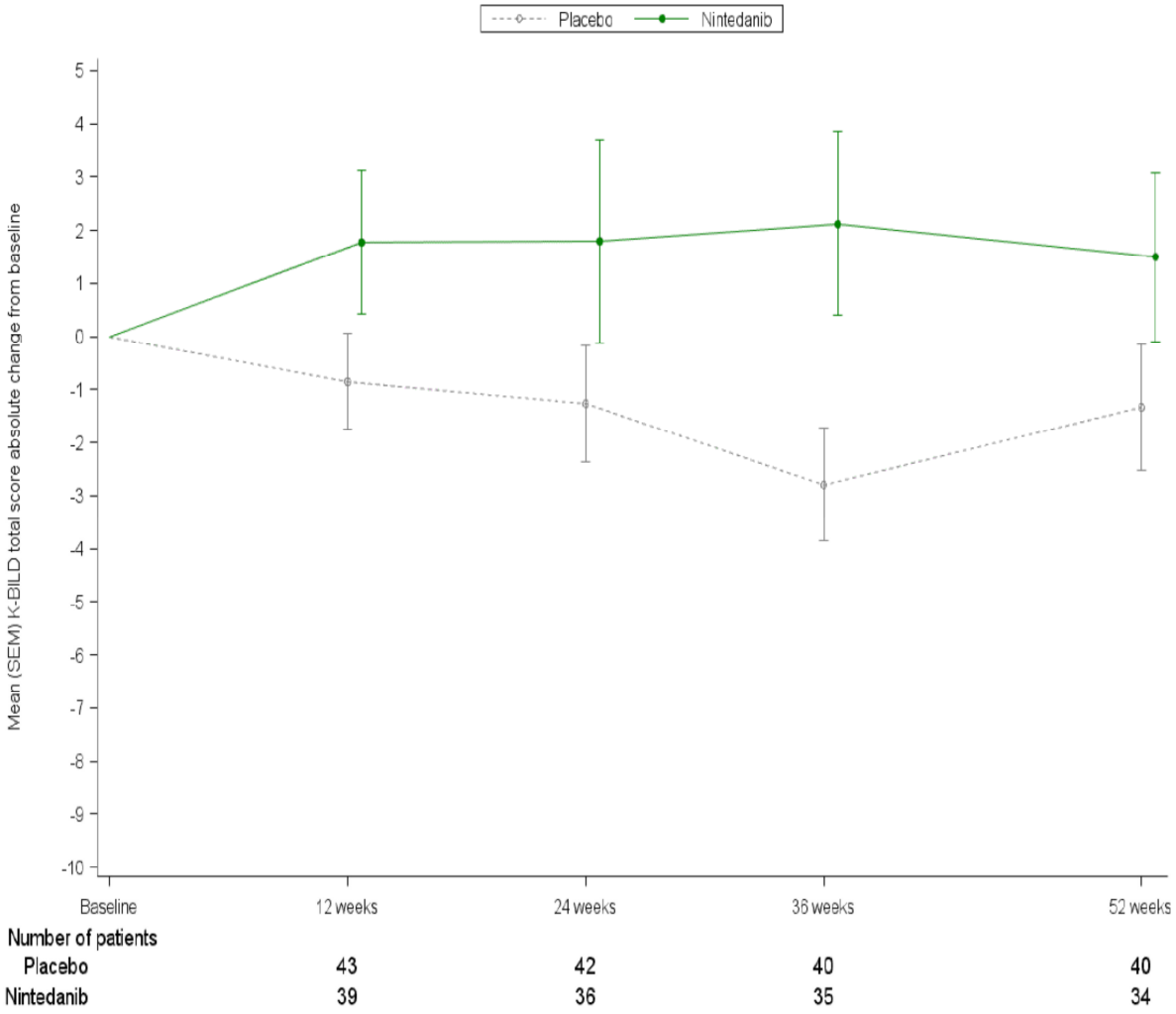
		Baseline[1)]		Change from baseline at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Placebo	45	55.21	7.37	-1.86	1.34	(-4.53, 0.82)			
Nintedanib 150 mg bid	39	55.32	10.28	1.03	1.44	(-1.84, 3.90)	2.89	1.97	(-1.04, 6.81)

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，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 15.2.2.1.1.2.2: 1

Subgroup model を用いた解析でも同様の結果が得られた。HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団の 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，ニンテダニブ群で 1.4，プラセボ群で−1.4，調整群間差は 2.72（95% CI：−2.05～7.50）であった。また交互作用の検定の p 値は 0.5899 で，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［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.5.2.2: 1］。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移を図 2.4.2.2.1: 2 に示す。

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 15.2.2.1.1.2.1: 1

図 2.4.2.2.1: 2　K-BILD 総スコアのベースラインからの平均変化量（SEM）の 52 週間経時推移– TS（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の K-BILD の 3 つのサブスコア（息切れと活動，心理的症状，及び胸部症状）の各測定時点の要約統計量及びベースラインからの変化量は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.1.2.2.1: 1，15.2.2.1.3.2.1: 1，15.2.2.1.4.2.1: 1］に示した。

2.4.2.2.2　52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体で，52 週時までに ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 3 名（5.8%），プラセボ群で 7 名（12.5%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.2.2: 1）。52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.2.1.5.1: 1］に示した。

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

表 2.4.2.2.2: 1　52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	7	12.5	3	5.8
First acute ILD exacerbation	6	10.7	3	5.8
Death	1	1.8		
Patients censored[1)] (N, %)	49	87.5	49	94.2
Observational time [patient-years]	51.7		51.0	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.46 (0.12, 1.78)	

1)　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.1.5.1: 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，52 週時までに ILD の急性増悪又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 3 名（7.7%），プラセボ群で 6 名（13.3%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.2.2: 2）。52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.2.1.5.2: 1］に示した。

表 2.4.2.2.2: 2　52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	6	13.3	3	7.7
First acute ILD exacerbation	5	11.1	3	7.7
Death	1	2.2		
Patients censored[1)] (N, %)	39	86.7	36	92.3
Observational time [patient-years]	41.5		37.7	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.55 (0.14, 2.21)	

1)　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.1.5.2: 1

2.4.2.2.3　52 週間の死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体において，52 週時までに死亡に至った患者はニンテダニブ群で 2 名（3.8%），プラセボ群で 2 名（3.6%）であり，群間で同様であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.1.6.1: 1］。52 週間の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.2.1.6.1: 1］に示した。

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

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で，52 週時までに死亡に至った患者はニンテダニブ群で 2 名（5.1%），プラセボ群で 2 名（4.4%）であり，群間で同様であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.1.6.2: 1］。52 週間の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.2.1.6.2: 1］に示した。

2.4.2.3 その他の副次評価項目（日本人集団）

2.4.2.3.1 52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体で，52 週時までに呼吸器疾患による死亡に至った患者はニンテダニブ群で 2 名（3.8%），プラセボ群で 2 名（3.6%）であり，群間で同様であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.1.1: 1］。52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.2.2.1.1: 1］に示した。

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，52 週時までに死亡に至った患者はニンテダニブ群で 2 名（5.1%），プラセボ群で 2 名（4.4%）であり，群間で同様であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.1.2: 1］。52 週間の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.2.2.1.2: 1］に示した。

2.4.2.3.2 52 週間の疾患進行又は死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体で，52 週時までに疾患進行又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 14 名（26.9%），プラセボ群で 23 名（41.1%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.3.2: 1）。52 週間の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.2.2.2.1: 1］に示した。

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

表 2.4.2.3.2: 1　52 週間の疾患進行又は死亡までの期間－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	23	41.1	14	26.9
Progression[1)]	22	39.3	12	23.1
Death	1	1.8	2	3.8
Patients censored[2)] (N, %)	33	58.9	38	73.1
Observational time [patient-years]	46.0		46.5	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.61 (0.31, 1.18)	

1)　疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2)　52 週間にイベントが発現しなかった，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者。
3)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.2.1: 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，52 週時までに疾患進行又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 11 名（28.2%），プラセボ群で 21 名（46.7%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.3.2: 2）。52 週間の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.2.2.2.2: 1］に示した。

表 2.4.2.3.2: 2　52 週間の疾患進行又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	21	46.7	11	28.2
Progression[1)]	20	44.4	9	23.1
Death	1	2.2	2	5.1
Patients censored[2)] (N, %)	24	53.3	28	71.8
Observational time [patient-years]	35.6		34.5	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.54 (0.26, 1.11)	

1)　疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2)　52 週間にイベントがない，若しくは 52 週時までの全期間を通して状況が不明な患者。
3)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.2.2: 1

2.4.2.3.3　52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合（日本人集団）

日本人集団全体

Worst case analysis

日本人集団全体で，worst case analysis による 52 週時の%FVC のベースラインからの相対減少率が 10%超の患者の割合は，ニンテダニブ群で 40.4%，プラセボ群で 51.8%であり，調整オッズ比

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

は 0.58（95% CI：0.27～1.28）であった。5%の閾値を使った場合の患者の割合は，ニンテダニブ群で 59.6%，プラセボ群で 69.6%であり，調整オッズ比は 0.61（95% CI：0.27～1.38）であった（表 2.4.2.3.3: 1）。

表 2.4.2.3.3: 1　52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合（worst-case analysis）－TS（日本人集団全体）

				Comparison vs. placebo	
Treatment	N	n	%	Adjusted odds ratio[1)]	95% CI
Relative FVC % predicted decline of >10%					
Placebo	56	29	51.8		
Nintedanib 150 mg bid	52	21	40.4	0.58	(0.27, 1.28)
Relative FVC % predicted decline of >5%					
Placebo	56	39	69.6		
Nintedanib 150 mg bid	52	31	59.6	0.61	(0.27, 1.38)

N：TS に含められた患者数，n：各カテゴリーに該当する患者数（データが欠測の患者はノンレスポンダーとみなした）
1）　連続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: 1，15.2.2.2.4.1: 1

Multiple imputation analysis

Multiple imputation analysis でも worst case analysis と同様の傾向が認められた。multiple imputation analysis による 52 週時の%FVC のベースラインからの相対減少率が 10%超の患者の割合は，ニンテダニブ群で 36.5%，プラセボ群で 44.6%であり，調整オッズ比は 0.67（95% CI：0.30～1.47）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.3.1: 2］。5%の閾値を使った場合の患者の割合は，ニンテダニブ群で 55.8%，プラセボ群で 66.1%であり，調整オッズ比は 0.61（95% CI：0.27～1.35）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.4.1: 2］。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

Worst case analysis

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で，worst case analysis による 52 週時の%FVC のベースラインからの相対減少率が 10%超の患者の割合は，ニンテダニブ群で 38.5%，プラセボ群で 55.6%であり，調整オッズ比は 0.44（95% CI：0.18～1.10）であった。5%の閾値を使った場合の患者の割合は，ニンテダニブ群で 59.0%，プラセボ群で 73.3%であり，調整オッズ比は 0.45（95% CI：0.17～1.19）であった（表 2.4.2.3.3: 2）。

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

表 2.4.2.3.3: 2　52 週時の%FVC のベースラインからの減少率（相対変化量）が 5%又は 10%を超える患者の割合（worst-case analysis）－TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

				Comparison vs. placebo	
Treatment	N	n	%	Adjusted odds ratio[1)]	95% CI
Relative FVC % predicted decline of >10%					
Placebo	45	25	55.6		
Nintedanib 150 mg bid	39	15	38.5	0.44	(0.18, 1.10)
Relative FVC % predicted decline of >5%					
Placebo	45	33	73.3		
Nintedanib 150 mg bid	39	23	59.0	0.45	(0.17, 1.19)

N：Treated set に含められた患者数，n：各カテゴリーに該当する患者数（データが欠測の患者はノンレスポンダーとみなした）
1)　連続共変量としてベースラインの%FVC 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 15.2.2.2.3.2: 1，15.2.2.2.4.2: 1

Multiple imputation analysis

Multiple imputation analysis でも worst case analysis と同様の傾向が認められた。multiple imputation analysis による 52 週時の%FVC のベースラインからの相対減少率が 10%超の患者の割合は，ニンテダニブ群で 35.9%，プラセボ群で 51.1%であり，調整オッズ比は 0.43（95% CI：0.17～1.10）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.3.2: 2］。5%の閾値を使った場合の患者の割合は，ニンテダニブ群で 59.0%，プラセボ群で 71.1%であり，調整オッズ比は 0.51（95% CI：0.20～1.31）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.2.2.4.2: 2］。

2.4.2.3.4　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）

日本人集団全体

日本人集団全体で，L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアは，52 週時に両投与群ともベースラインから増加した。52 週時のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で 5.00，プラセボ群で 8.95，調整群間差は−3.95（95% CI：−8.98～1.09）であった。

L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアは，プラセボ群では 52 週時にベースラインから増加したのに対し，ニンテダニブ群では減少傾向がみられた。52 週時のベースラインからの調整平均変化量はニンテダニブ群で−3.18，プラセボ群で 8.47 であり，調整群間差（−11.65［95% CI：−19.05～−4.25］）から，ニンテダニブが咳嗽の悪化を抑制したことが示された（表 2.4.2.3.4: 1）。

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

表 2.4.2.3.4: 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－TS（日本人集団全体）

		Baseline[1)]		Change from baseline in L-PF symptom scores at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Symptoms dyspnoea domain score									
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)
Symptoms cough domain score									
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)

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，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: 1，15.2.2.2.6.1.2: 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，L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアは，52 週時に両投与群ともベースラインから増加した。52 週時のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で 4.83，プラセボ群で 9.99，調整群間差は−5.17（95% CI：−10.96～0.63）であった。

L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアは，プラセボ群では 52 週時にベースラインから増加したのに対し，ニンテダニブ群では減少傾向がみられた。52 週時のベースラインからの調整平均変化量はニンテダニブ群で−4.34, プラセボ群で 9.69 であり , 調整群間差（−14.03［95% CI：−22.87～−5.18］）から，ニンテダニブが咳嗽の悪化を抑制したことが示された（表 2.4.2.3.4: 2）。

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

表 2.4.2.3.4: 2　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－TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

		Baseline[1)]		Change from baseline in L-PF symptom scores at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Symptoms dyspnoea domain score									
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)
Symptoms cough domain score									
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，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 15.2.2.2.5.2.2: 1，15.2.2.2.6.2.2: 1

2.4.2.4　52 週間（Part A）その他の評価項目（日本人集団）

2.4.2.4.1　52 週間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体で，52 週時までに入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 16 名（30.8%），プラセボ群で 22 名（39.3%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった。プラセボ群に対するニンテダニブ群の Cox 回帰に基づくハザード比は 0.76（95% CI：0.40～1.45）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.1.1.1: 1］。52 週間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.3.1.1.1: 1］に示した。

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

日本人集団全体で，52 週時までに入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 12 名（30.8%），プラセボ群で 18 名（40.0%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった。プラセボ群に対するニンテダニブ群の Cox 回帰に基づくハザード比は 0.73（95% CI：0.35～1.51）であった［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.1.1.2: 1］。52 週間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.3.1.1.2: 1］に示した。

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

2.4.2.4.2 FVC に関するその他の評価項目（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体の 52 週時の FVC のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で−158.57 mL，プラセボ群で−216.47 mL であり，調整群間差は 57.90 mL（95% CI : −34.12～149.92）であった。また，%FVC のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で−6.88%，プラセボ群で−4.84%であり，調整群間差は 2.04%（95% CI : −0.81～4.89）であった（表 2.4.2.4.2: 1）。

表 2.4.2.4.2: 1 52 週時の FVC（mL）及び%FVC のベースラインからの変化量－TS（日本人集団全体）

		Baseline[1)]		Change from baseline in FVC at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Absolute change from baseline in FVC [mL]									
Placebo	56	2248.95	623.89	-216.47	32.53	(-281.03, -151.90)			
Nintedanib 150 mg bid	52	2123.62	692.53	-158.57	32.83	(-223.75, -93.38)	57.90	46.35	(-34.12, 149.92)
Absolute change from baseline in FVC % predicted									
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)

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 パーン，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 15.2.3.1.2.1: 2，15.2.3.1.3.1: 2

日本人集団全体で，worst case analysis による 52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%超の患者の割合は，ニンテダニブ群で 25.0%，プラセボ群で 42.9%であり，数値的にニンテダニブ群で低かった。また，52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 5%超の患者の割合は，ニンテダニブ群で 48.1%，プラセボ群で 55.4%であった。

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

表 2.4.2.4.2: 2　52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 5%又は 10%を超える患者の割合（worst case analysis）－TS（日本人集団全体）

				Comparison vs. placebo	
Treatment	N	n	%	Adjusted odds ratio[1)]	95% CI
Absolute decline in FVC % predicted of >10%					
Placebo	56	24	42.9		
Nintedanib 150 mg bid	52	13	25.0	0.45	(0.20, 1.02)
Absolute decline in FVC % predicted of >5%					
Placebo	56	31	55.4		
Nintedanib 150 mg bid	52	25	48.1	0.71	(0.33, 1.54)

N：TS に含められた患者数，n：各カテゴリーに該当する患者数（データが欠測の患者はノンレスポンダーとみなした）
1)　連続共変量としてベースライン時の%FVC 及び 2 値共変量として HRCT パターン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 15.2.3.1.4.1: 1，15.2.3.1.5.1: 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の 52 週時の FVC のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で−162.07 mL，プラセボ群で−237.05 mL であり，調整群間差は 74.99 mL（95% CI：−16.98～166.95）であった。また，%FVC のベースラインからの調整平均変化量は，ニンテダニブ群で−4.81%，プラセボ群で−7.55%であり，調整群間差は 2.74%（95% CI：−0.13～5.61）であった（表 2.4.2.4.2: 3）。

表 2.4.2.4.2: 3　52 週時の FVC（mL）及び%FVC のベースラインからの変化量－TS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

		Baseline[1)]		Change from baseline in FVC at Week 52			Comparison vs. placebo		
Treatment	Number analysed	Mean	SD	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI	Adjusted mean[2)]	SE	95% CI
Absolute change from baseline in FVC [mL]									
Placebo	45	2242.62	623.65	-237.05	31.57	(-299.98, -174.13)			
Nintedanib 150 mg bid	39	2190.74	719.97	-162.07	33.63	(-229.10, -95.04)	74.99	46.14	(-16.98, 166.95)
Absolute change from baseline in FVC % predicted									
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，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 15.2.3.1.2.2: 2，15.2.3.1.3.2: 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で，worst case analysis による 52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 10%超の患者の割合は，ニンテダニブ群で 23.1%，プラセボ群で 44.4%であり，ニンテダニブ群で低かった。また，52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 5%超の患者の割合は，ニンテダニブ群で 43.6%，プラセボ群で 57.8%であった。

表 2.4.2.4.2: 4　52 週時の%FVC のベースラインからの減少量が 5%又は 10%を超える患者の割合（worst case analysis）－TS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

				Comparison vs. placebo	
Treatment	N	n	%	Adjusted odds ratio[1)]	95% CI
Absolute decline in FVC % predicted of >10%					
Placebo	45	20	44.4		
Nintedanib 150 mg bid	39	9	23.1	0.37	(0.14, 0.97)
Absolute decline in FVC % predicted of >5%					
Placebo	45	26	57.8		
Nintedanib 150 mg bid	39	17	43.6	0.53	(0.22, 1.27)

N : Treated set に含められた患者数，n : 各カテゴリーに該当する患者数（データが欠測の患者はノンレスポンダーとみなした）
1)　連続共変量としてベースラインの%FV 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 15.2.3.1.4.2: 1，15.2.3.1.5.2: 1

2.4.2.5　DBL1 までの治験期間（Part A+B）のその他の評価項目（日本人集団）

2.4.2.5.1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

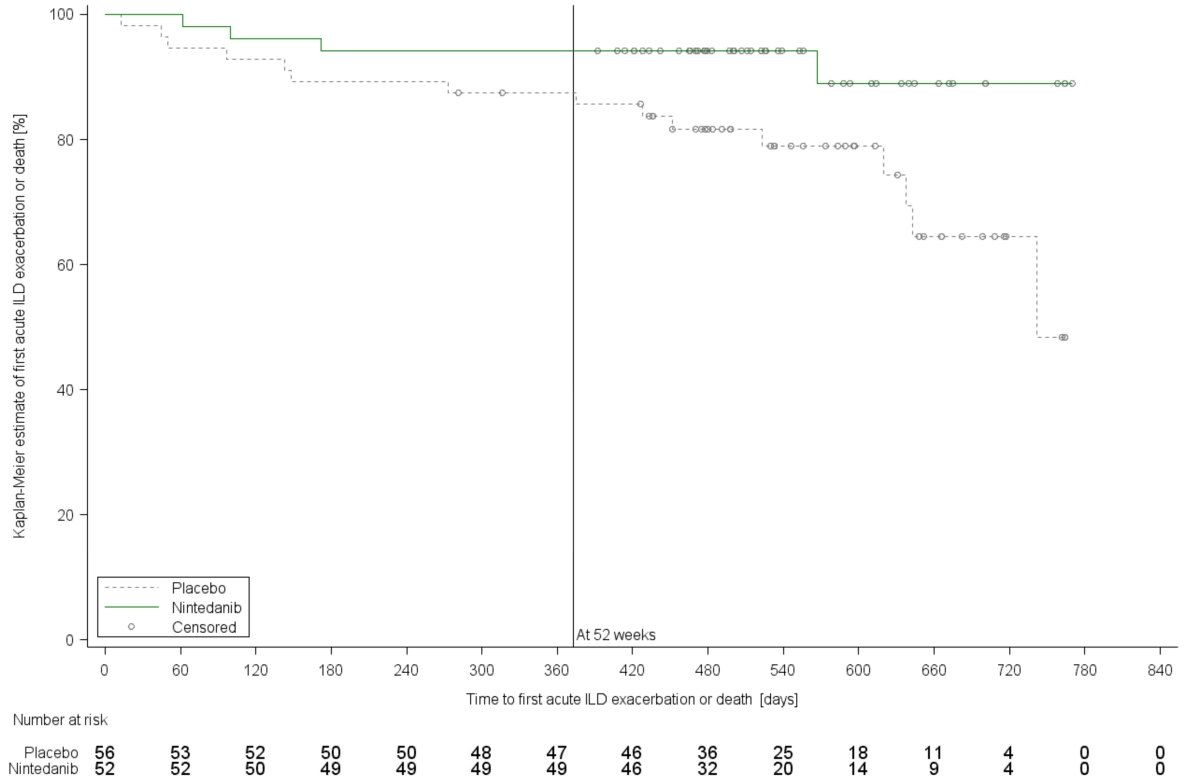
日本人集団全体で，DBL1 までに ILD の急性増悪又は死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 4 名（7.7%），プラセボ群で 15 名（26.8%）であり，ニンテダニブ群で少なかった（表 2.4.2.5.1: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の ILD の急性増悪又は死亡のハザード比は 0.30（95% CI : 0.10～0.91）であった。DBL1 までの治験期間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.1: 1 に示した。

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

表 2.4.2.5.1: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間ーTS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	15	26.8	4	7.7
First acute ILD exacerbation	9	16.1	3	5.8
Death	6	10.7	1	1.9
Patients censored[1)] (N, %)	41	73.2	48	92.3
Observational time [patient-years]	77.2		74.3	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.30 (0.10, 0.91)	

1)　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.1.1: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.3.2.1.1: 1

図 2.4.2.5.1: 1　DBL1 までの治験期間（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（日本人集団全体）

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，DBL1 までに ILD の急性増悪又は死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 4 名（10.3%），プラセボ群で 13 名（28.9%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.5.1: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の ILD

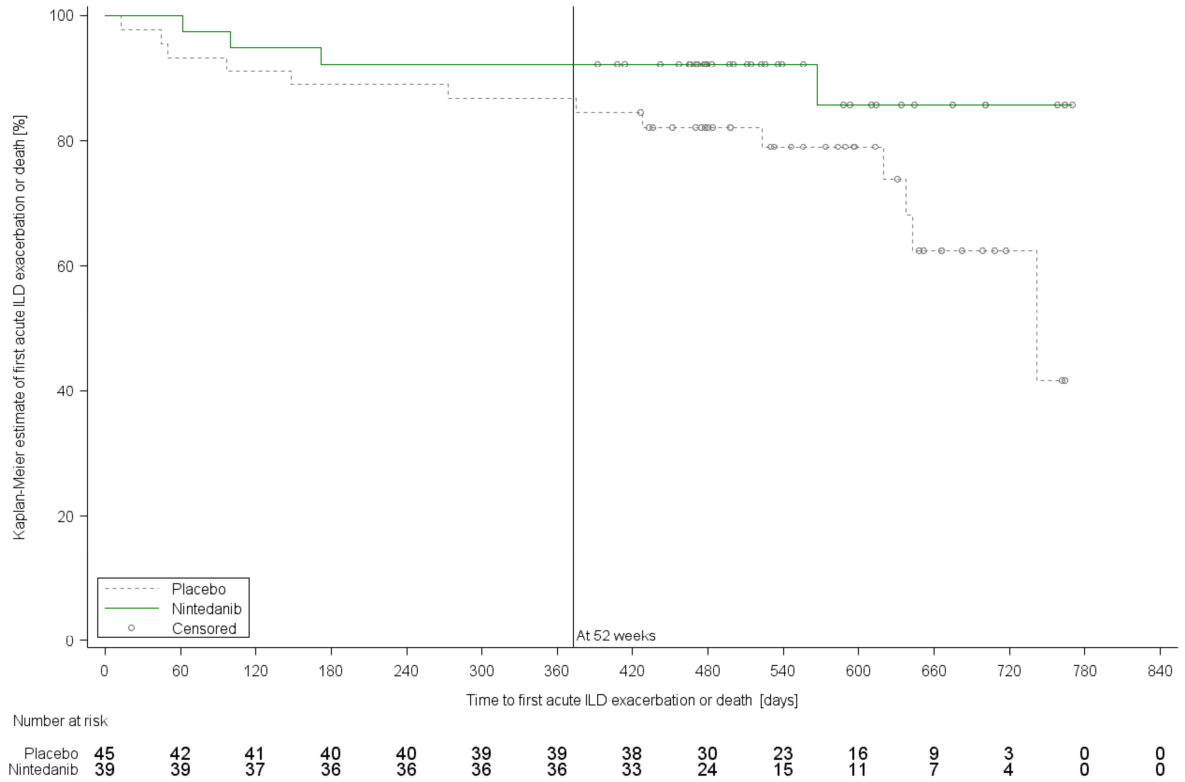
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

の急性増悪又は死亡のハザード比は 0.36（95% CI：0.12～1.12）であった。DBL1 までの治験期間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.1: 2 に示した。

表 2.4.2.5.1: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	13	28.9	4	10.3
First acute ILD exacerbation	7	15.6	3	7.7
Death	6	13.3	1	2.6
Patients censored[1)] (N, %)	32	71.1	35	89.7
Observational time [patient-years]	63.1		55.6	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.36 (0.12, 1.12)	

1)　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.1.2: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.3.2.1.2: 1

図 2.4.2.5.1: 2　DBL1 までの治験期間（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
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

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

2.4.2.5.2 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

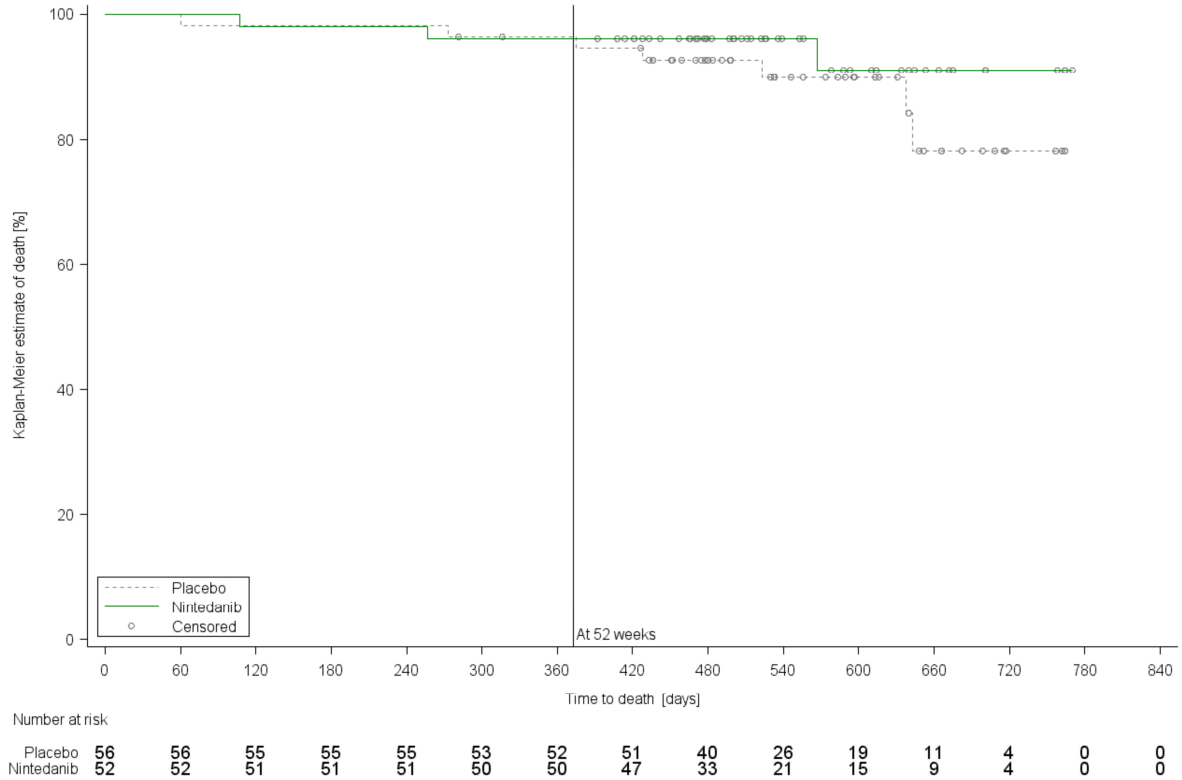
日本人集団全体で，DBL1 までに死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 3 名（5.8%），プラセボ群で 7 名（12.5%）であった（表 2.4.2.5.2: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の死亡のハザード比は 0.54（95% CI：0.14～2.11）であった。DBL1 までの治験期間の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.2: 1 に示した。

表 2.4.2.5.2: 1 DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間－TS
（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	7	12.5	3	5.8
Patients censored[1)] (N, %)	49	87.5	49	94.2
Observational time [patient-years]	83.2		76.2	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.54（0.14, 2.11）	

1） 解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
2） 投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.2.1: 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 15.2.3.2.2.1: 1

図 2.4.2.5.2: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（日本人集団全体）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

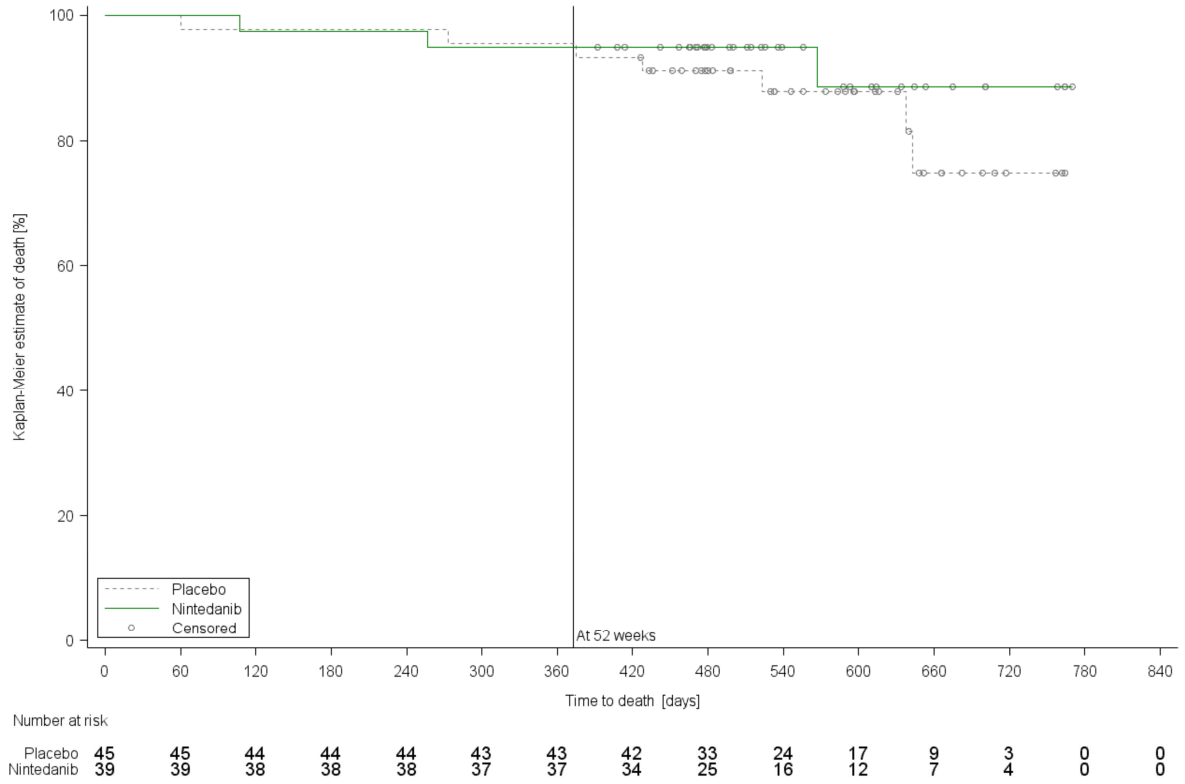
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で，DBL1 までに死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 3 名（7.7%），プラセボ群で 7 名（15.6%）であった（表 2.4.2.5.2: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の死亡のハザード比は 0.54（95% CI：0.14～2.11）であった。DBL1 までの治験期間の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.2: 2 に示した。

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

表 2.4.2.5.2: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	7	15.6	3	7.7
Patients censored[1)] (N, %)	38	84.4	36	92.3
Observational time [patient-years]	68.1		57.5	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.54 (0.14, 2.11)	

1)　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.2.2: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.3.2.2.2: 1

図 2.4.2.5.2: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

2.4.2.5.3　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

日本人集団全体で，DBL1 までに呼吸器疾患による死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 2 名（3.8%），プラセボ群で 5 名（8.9%）であった（表 2.4.2.5.3: 1）。プラセボ群に対するニンテ

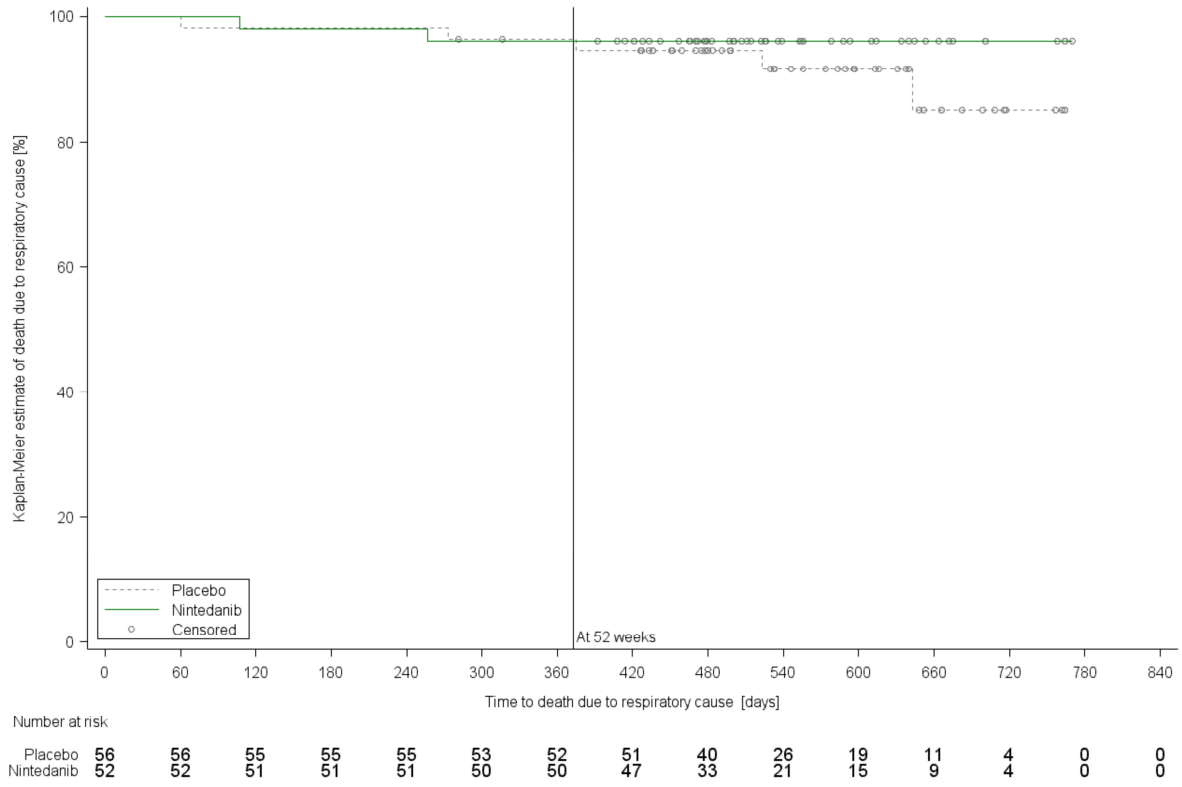
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ダニブ群の呼吸器疾患による死亡のハザード比は 0.49（95% CI：0.09～2.52）であった。DBL1 までの治験期間の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.3: 1 に示した。

表 2.4.2.5.3: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	5	8.9	2	3.8
Patients censored[1)] (N, %)	51	91.1	50	96.2
Observational time [patient-years]	83.2		76.1	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.49（0.09, 2.52）	

1)　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.3.1: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.3.2.3.1: 1

図 2.4.2.5.3: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier プロット－TS（日本人集団全体）

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

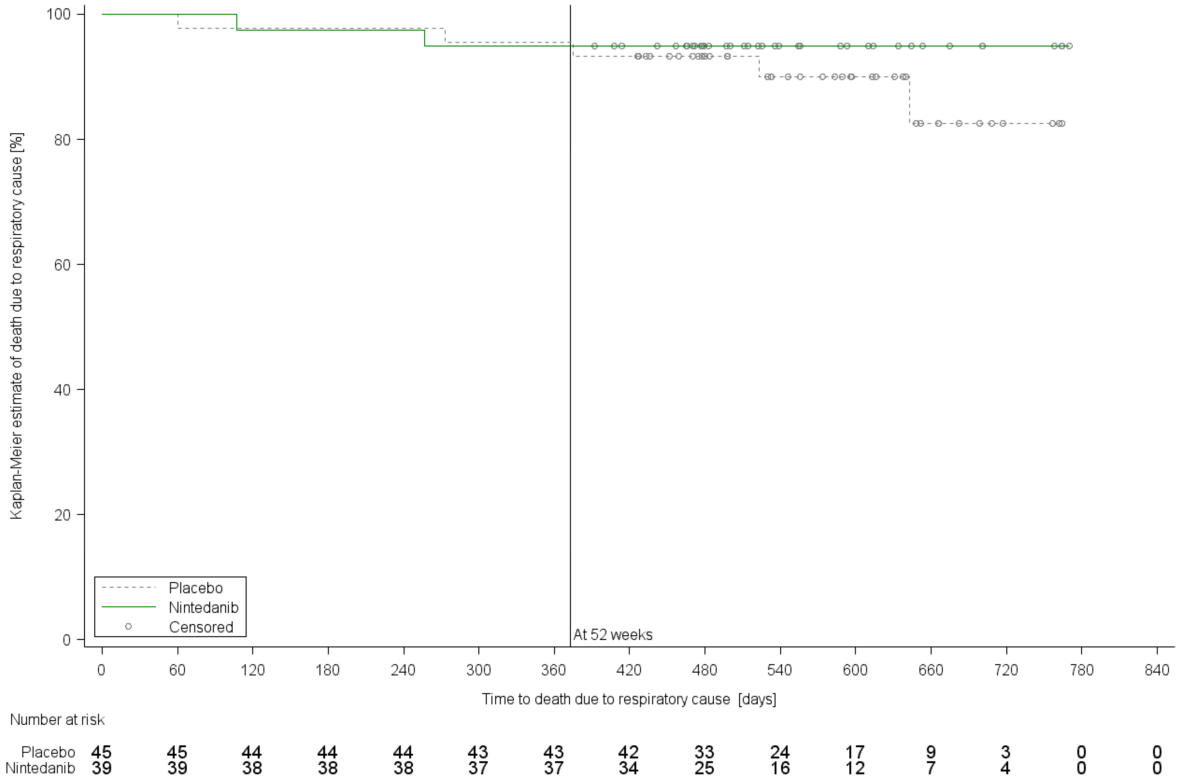
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で，DBL1 までに呼吸器疾患による死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 2 名（5.1%），プラセボ群で 5 名（11.1%）であった（表 2.4.2.5.3: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の呼吸器疾患による死亡のハザード比は 0.49（95% CI：0.09～2.52）であった。DBL1 までの治験期間の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.3: 2 に示した。

表 2.4.2.5.3: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	5	11.1	2	5.1
Patients censored[1)] (N, %)	40	88.9	37	94.9
Observational time [patient-years]	68.1		57.5	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.49（0.09, 2.52）	

1)　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.3.2: 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 15.2.3.2.3.2: 1

図 2.4.2.5.3: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

2.4.2.5.4　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

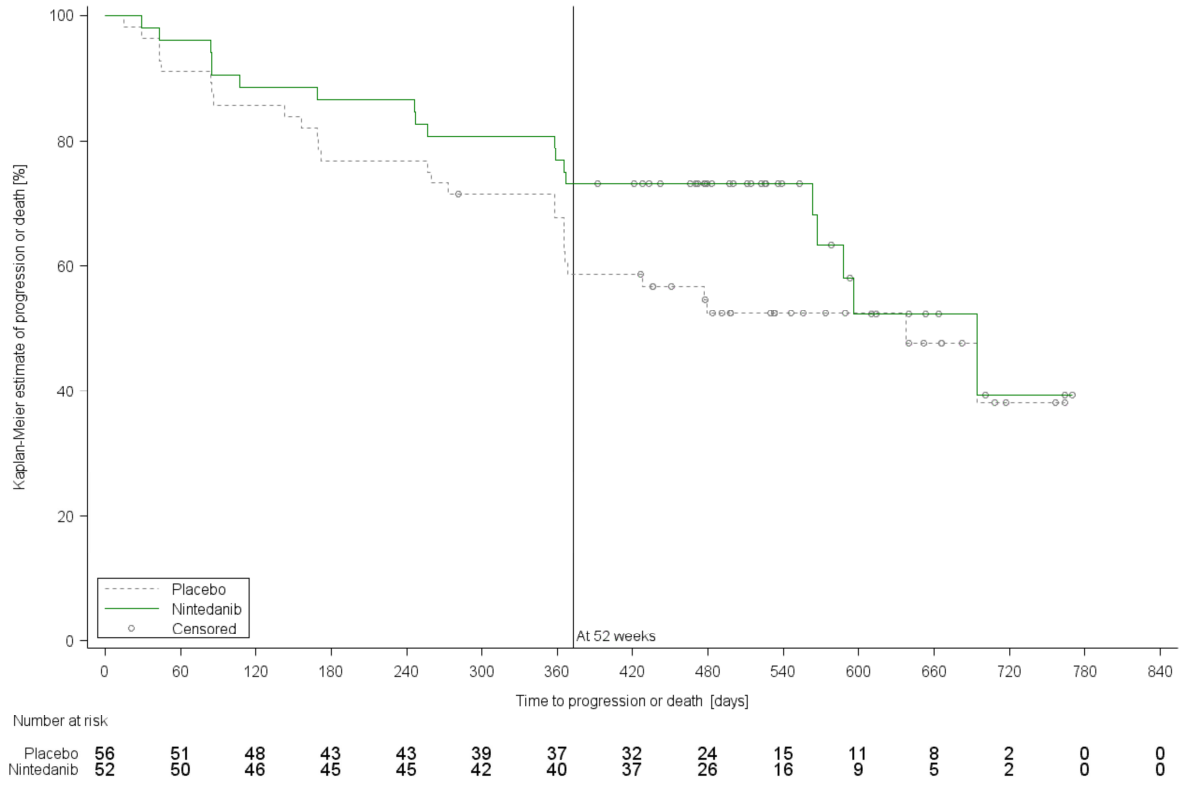
日本人集団全体で，DBL1 までに疾患進行又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 19 名（36.5%），プラセボ群で 28 名（50.0%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.5.4: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の疾患進行又は死亡のハザード比は 0.66（95% CI：0.37～1.20）であった。DBL1 までの治験期間の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.4: 1 に示した。

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

表 2.4.2.5.4: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	28	50.0	19	36.5
Progression[1)]	25	44.6	16	30.8
Death	3	5.4	3	5.8
Patients censored[2)] (N, %)	28	50.0	33	63.5
Observational time [patient-years]	62.7		64.4	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.66 (0.37, 1.20)	

1)　疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2)　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
3)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.4.1: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.3.2.4.1: 1

図 2.4.2.5.4: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（日本人集団全体）

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，DBL1 までに疾患進行又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 15 名（38.5%），プラセボ群で 24 名（53.3%）であり，ニンテダニ

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

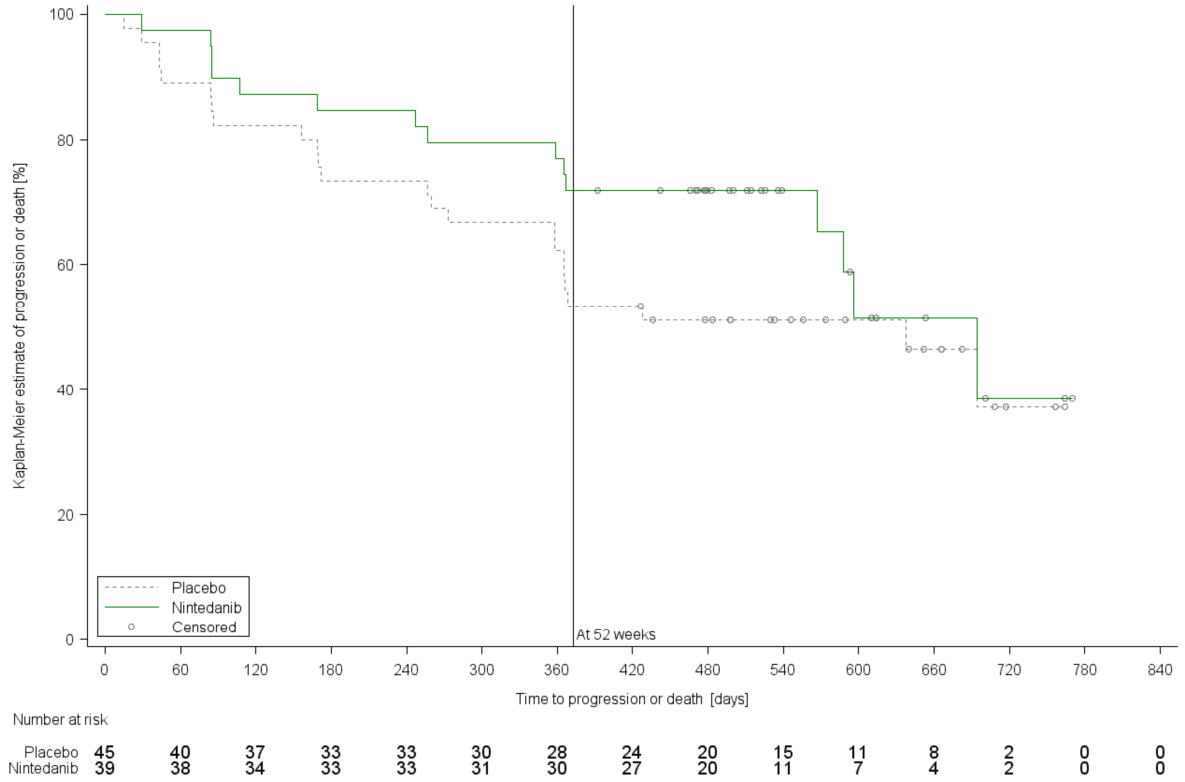
ブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.5.4: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の疾患進行又は死亡のハザード比は 0.66（95% CI：0.35～1.27）であった。DBL1 までの治験期間の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.4: 2 に示した。

表 2.4.2.5.4: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	24	53.3	15	38.5
Progression[1)]	21	46.7	12	30.8
Death	3	6.7	3	7.7
Patients censored[2)] (N, %)	21	46.7	24	61.5
Observational time [patient-years]	49.9		48.2	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.66 (0.35, 1.27)	

1)　疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2)　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
3)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.4.2: 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 15.2.3.2.4.2: 1

図 2.4.2.5.4: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

2.4.2.5.5　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

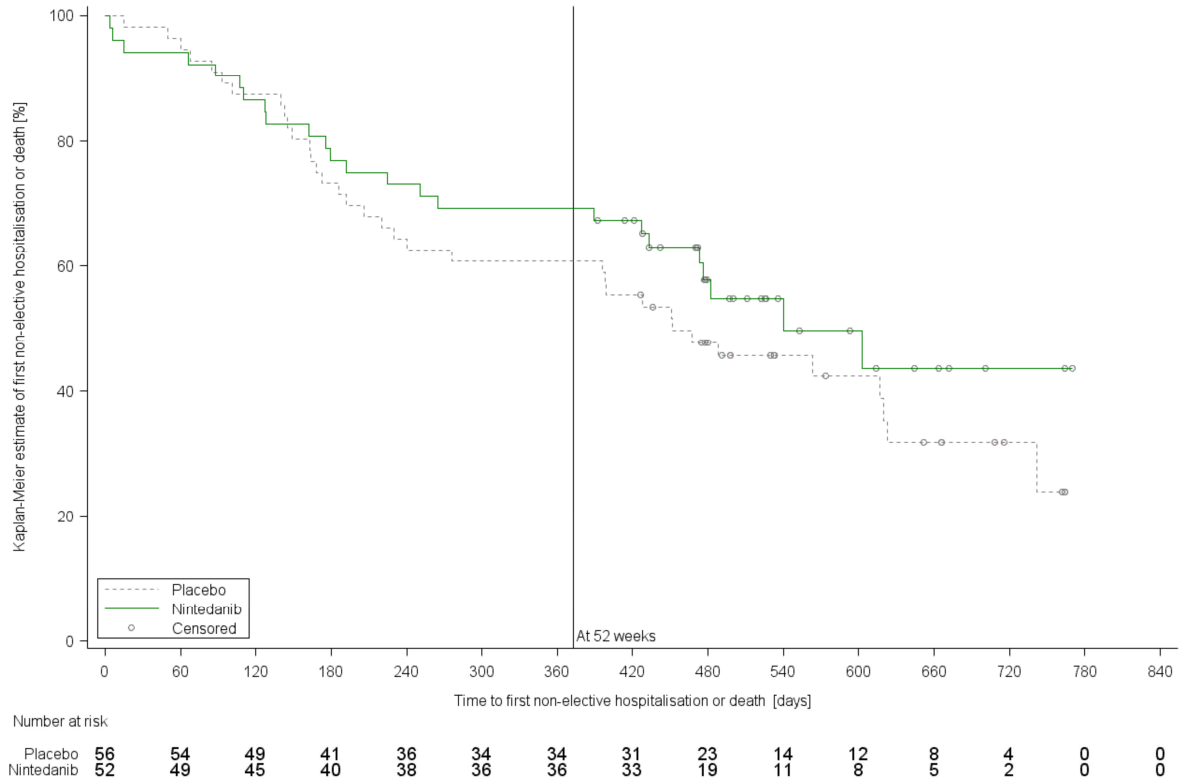
日本人集団全体で，DBL1 までに入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 24 名（46.2%），プラセボ群で 35 名（62.5%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.5.5: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の入院（予定外の入院）又は死亡のハザード比は 0.76（95% CI：0.45～1.29）であった。DBL1 までの治験期間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.5: 1 に示した。

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

表 2.4.2.5.5: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	35	62.5	24	46.2
Progression[1)]	33	58.9	23	44.2
Death	2	3.6	1	1.9
Patients censored[2)] (N, %)	21	37.5	28	53.8
Observational time [patient-years]	60.5		57.2	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.76（0.45, 1.29）	

1）　疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2）　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
3）　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.5.1: 1



引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Figure 15.2.3.2.5.1: 1

図 2.4.2.5.5: 1　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（日本人集団全体）

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，DBL1 までに入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 19 名（48.7%），プラセボ群で 30 名（66.7%）であり，

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

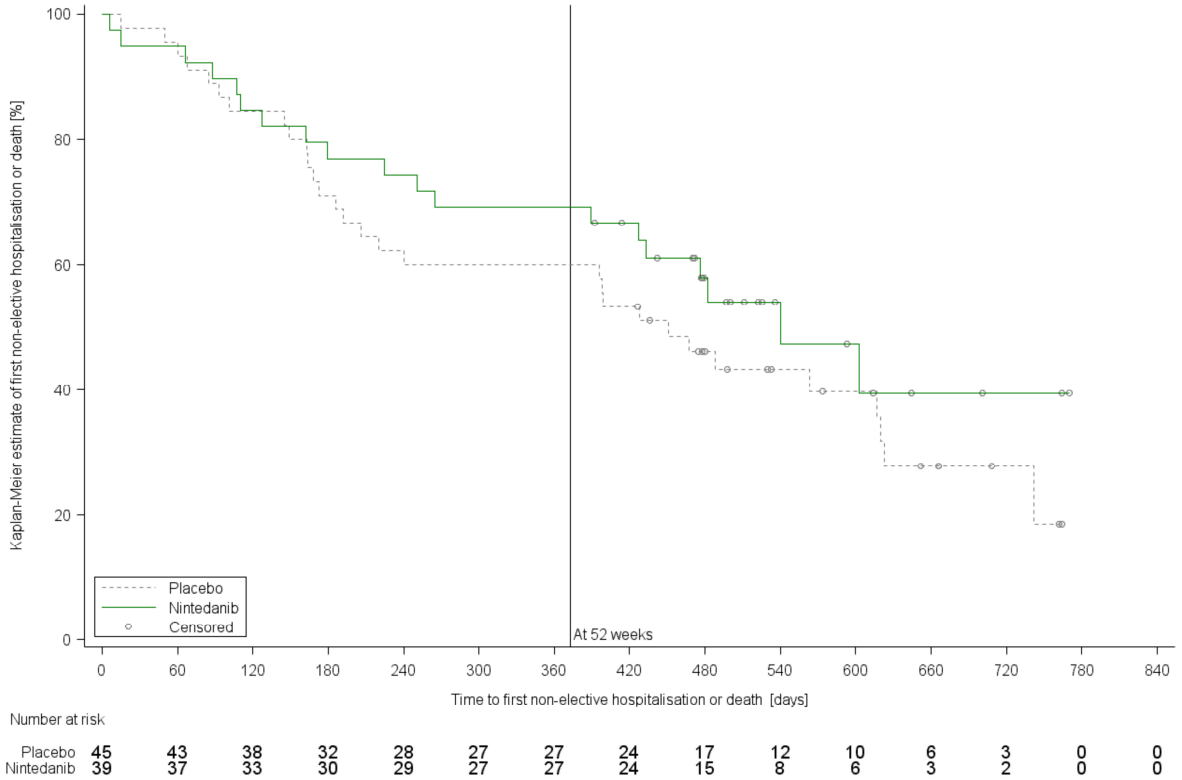
ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.5.5: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の入院（予定外の入院）又は死亡のハザード比は 0.73（95% CI：0.41～1.29）であった。DBL1 までの治験期間の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.5.5: 2 に示した。

表 2.4.2.5.5: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	30	66.7	19	48.7
Progression[1)]	28	62.2	18	46.2
Death	2	4.4	1	2.6
Patients censored[2)] (N, %)	15	33.3	20	51.3
Observational time [patient-years]	47.4		43.1	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.73 (0.41, 1.29)	

1)　疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2)　解析対象期間にイベントが発現しなかった，若しくは解析対象期間を通して状況が不明な患者。
3)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.2.3.2.5.2: 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_Figure15.2.3.2.5.2: 1

図 2.4.2.5.5: 2　DBL1 までの治験期間（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

2.4.2.6　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）のその他の評価項目（日本人集団）

2.4.2.6.1　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（日本人集団）

日本人集団全体

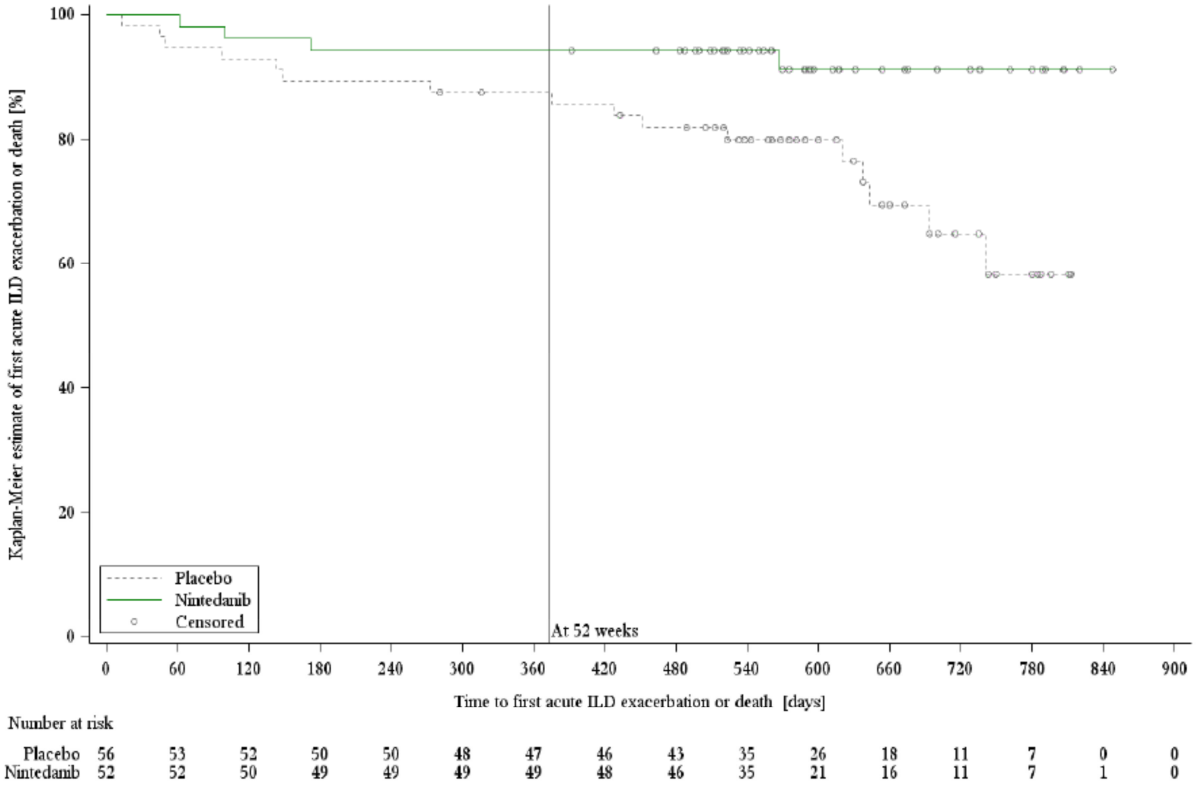
日本人集団全体で，DBL2 までに ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 4 名（7.7%），プラセボ群で 16 名（28.6%）であり，ニンテダニブ群で少なかった（表 2.4.2.6.1: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の ILD の初回急性増悪又は死亡のハザード比は 0.28（95% CI：0.09～0.83）であった。DBL2 までの治験期間全体の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.1: 1 に示した。

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

表 2.4.2.6.1: 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－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	16	28.6	4	7.7
First acute ILD exacerbation	9	16.1	3	5.8
Death	7	12.5	1	1.9
Patients censored[1)] (N, %)	40	71.4	48	92.3
Observational time [patient-years]	84.1		83.4	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.28 (0.09, 0.83)	

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.1.1.1



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.1.1.2

図 2.4.2.6.1: 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（日本人集団全体）

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，DBL2 までに ILD の初回急性増悪又は死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 4 名（10.3%），プラセボ群で 14 名（31.1%）であり，

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

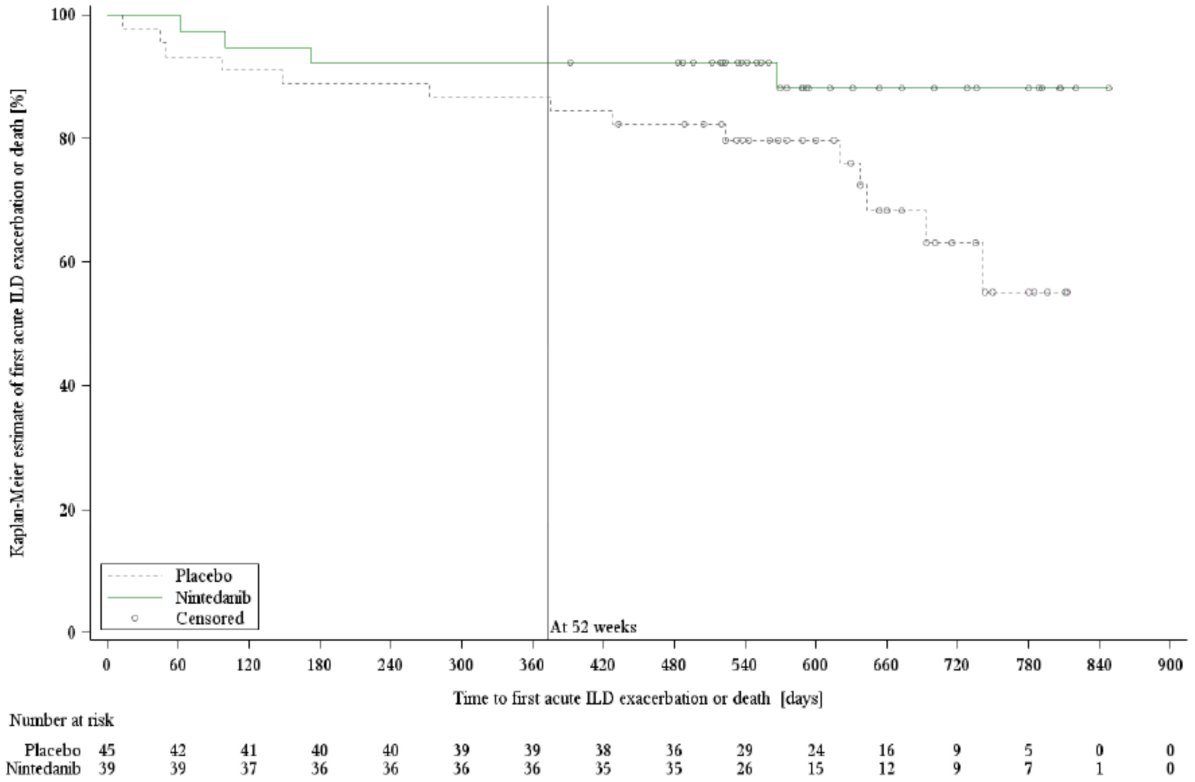
ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.6.1: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の ILD の初回急性増悪又は死亡のハザード比は 0.33（95% CI：0.11～1.02）であった。DBL2 までの治験期間全体の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.1: 2 に示した。

表 2.4.2.6.1: 2　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－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
Patients with an event (N, %)	14	31.1	4	10.3
First acute ILD exacerbation	7	15.6	3	7.7
Death	7	15.6	1	2.6
Patients censored[1)] (N, %)	31	68.9	35	89.7
Observational time [patient-years]	68.8		62.1	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.33 (0.11, 1.02)	

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.1.2.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.1.2.2

図 2.4.2.6.1: 2　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
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

2.4.2.6.2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

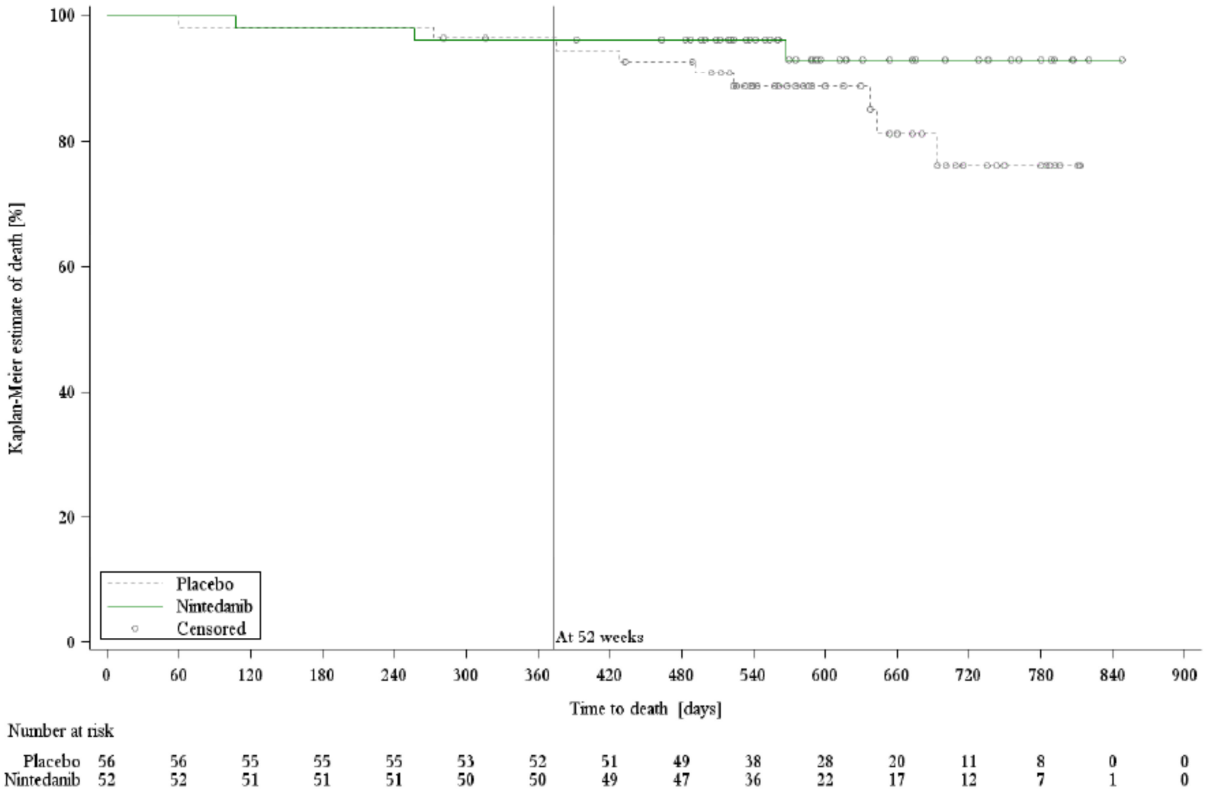
日本人集団全体で，DBL2 までに死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 3 名（5.8%），プラセボ群で 9 名（16.1%）であった（表 2.4.2.6.2: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の死亡のハザード比は 0.41（95% CI：0.11～1.51）であった。DBL2 までの治験期間全体の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.2: 1 に示した。

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

表 2.4.2.6.2: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	9	16.1	3	5.8
Patients censored[1)] (N, %)	47	83.9	49	94.2
Observational time [patient-years]	91.4		85.5	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.41 (0.11, 1.51)	

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.2.1.1



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.2.1.2

図 2.4.2.6.2: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（日本人集団全体）

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，DBL2 までに死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 3 名（7.7%），プラセボ群で 9 名（20.0%）であった（表 2.4.2.6.2: 2）。プラセ

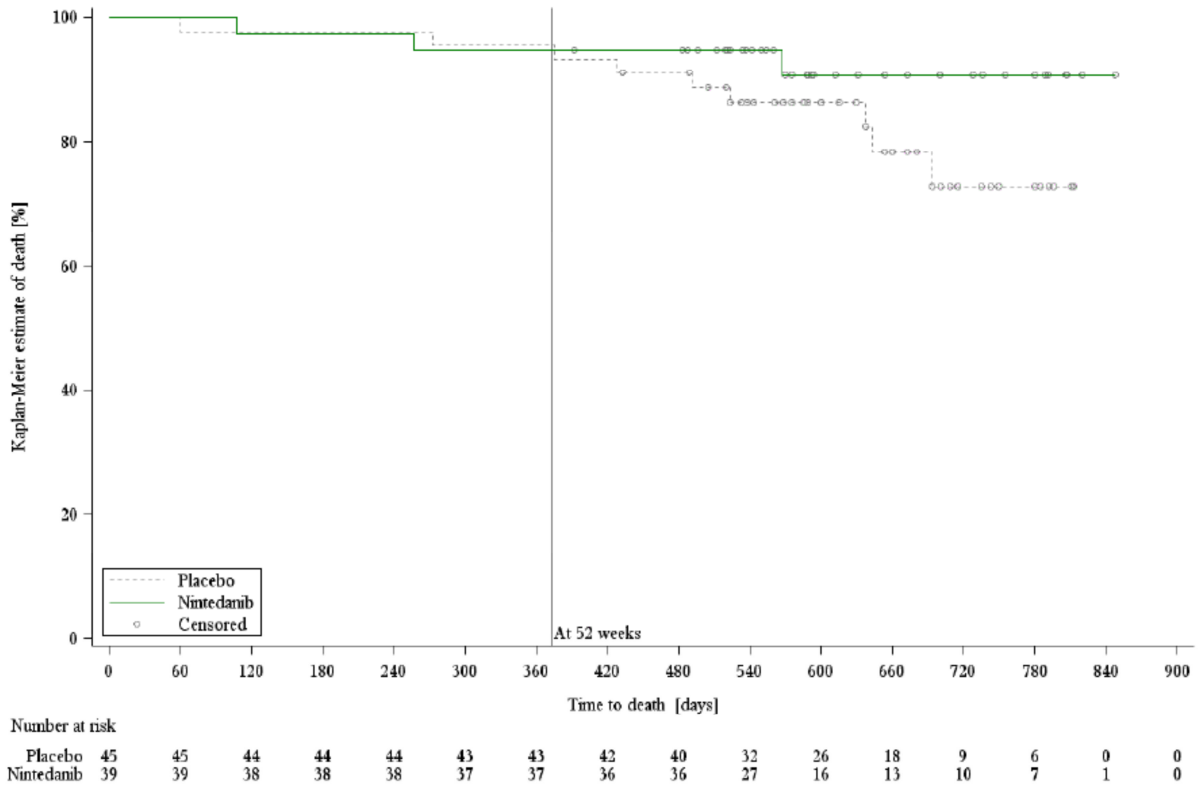
Proprietary confidential information © 2020 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ボ群に対するニンテダニブ群の死亡のハザード比は 0.41（95% CI：0.11～1.51）であった。DBL2 までの治験期間全体の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.2: 2 に示した。

表 2.4.2.6.2: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	9	20.0	3	7.7
Patients censored[1)] (N, %)	36	80.0	36	92.3
Observational time [patient-years]	74.8		64.3	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.41 (0.11, 1.51)	

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.2.2.1



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.2.2.2

図 2.4.2.6.2: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

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

2.4.2.6.3 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

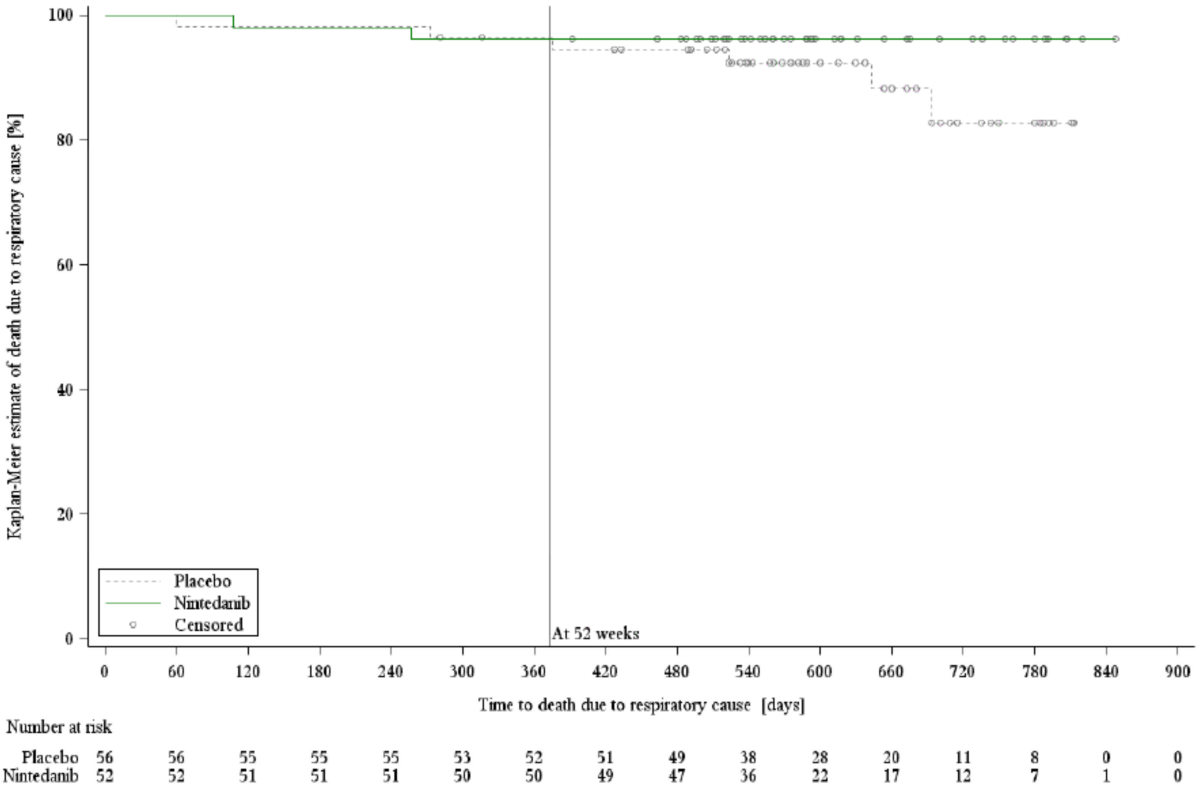
日本人集団全体で，DBL2 までに呼吸器疾患による死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 2 名（3.8%），プラセボ群で 6 名（10.7%）であった（表 2.4.2.6.3: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の呼吸器疾患による死亡のハザード比は 0.40（95% CI：0.08～1.97）であった。DBL2 までの治験期間全体の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.3: 1 に示した。

表 2.4.2.6.3: 1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間ー TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	6	10.7	2	3.8
Patients censored[1)] (N, %)	50	89.3	50	96.2
Observational time [patient-years]	91.4		85.5	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.40（0.08, 1.97）	

1） 解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
2） 投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.3.1.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.3.1.2

図 2.4.2.6.3: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（日本人集団全体）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

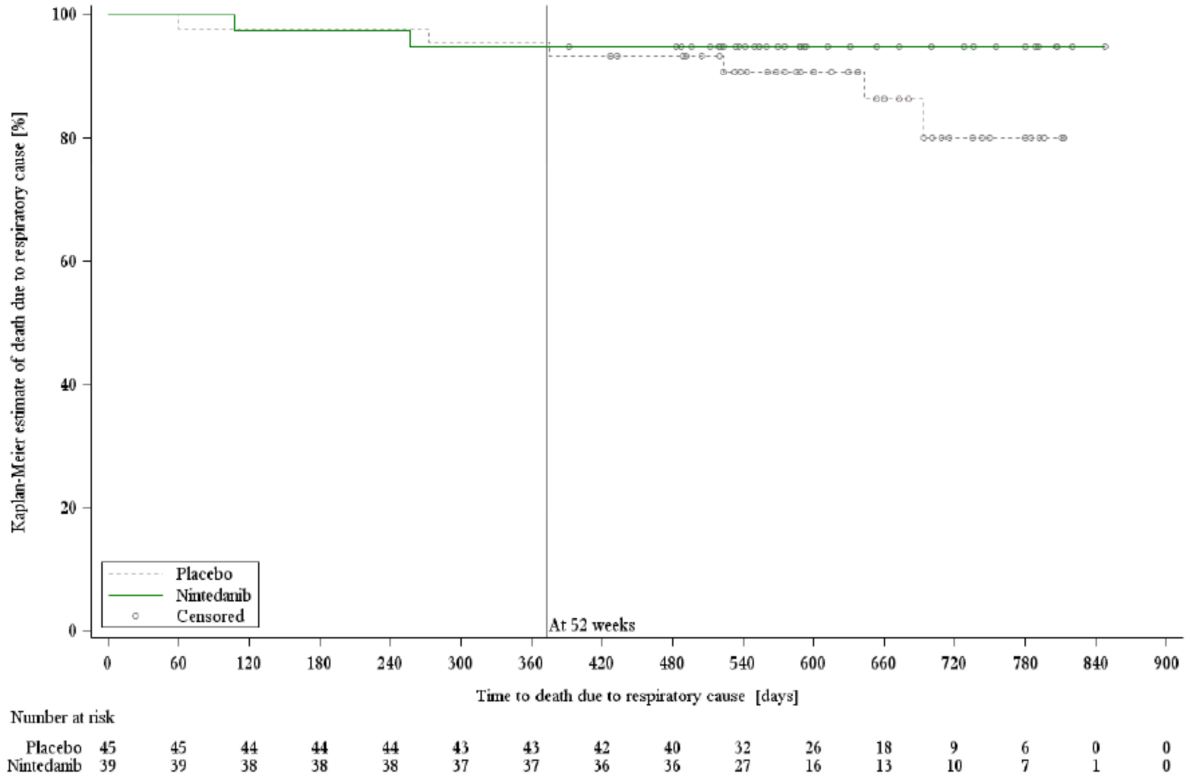
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で，DBL2 までに呼吸器疾患による死亡に至った患者は，ニンテダニブ群で 2 名（5.1%），プラセボ群で 6 名（13.3%）であった（表 2.4.2.6.3: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の呼吸器疾患による死亡のハザード比は 0.40（95% CI：0.08～1.97）であった。DBL2 までの治験期間全体の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.3: 2 に示した。

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

表 2.4.2.6.3: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間ー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
Patients with an event (N, %)	6	13.3	2	5.1
Patients censored[1)] (N, %)	39	86.7	37	94.9
Observational time [patient-years]	74.8		64.2	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[2)] (95% CI)			0.40（0.08, 1.97）	

1)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
2)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.3.2.1



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.3.2.2

図 2.4.2.6.3: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の呼吸器疾患による死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

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

2.4.2.6.4 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

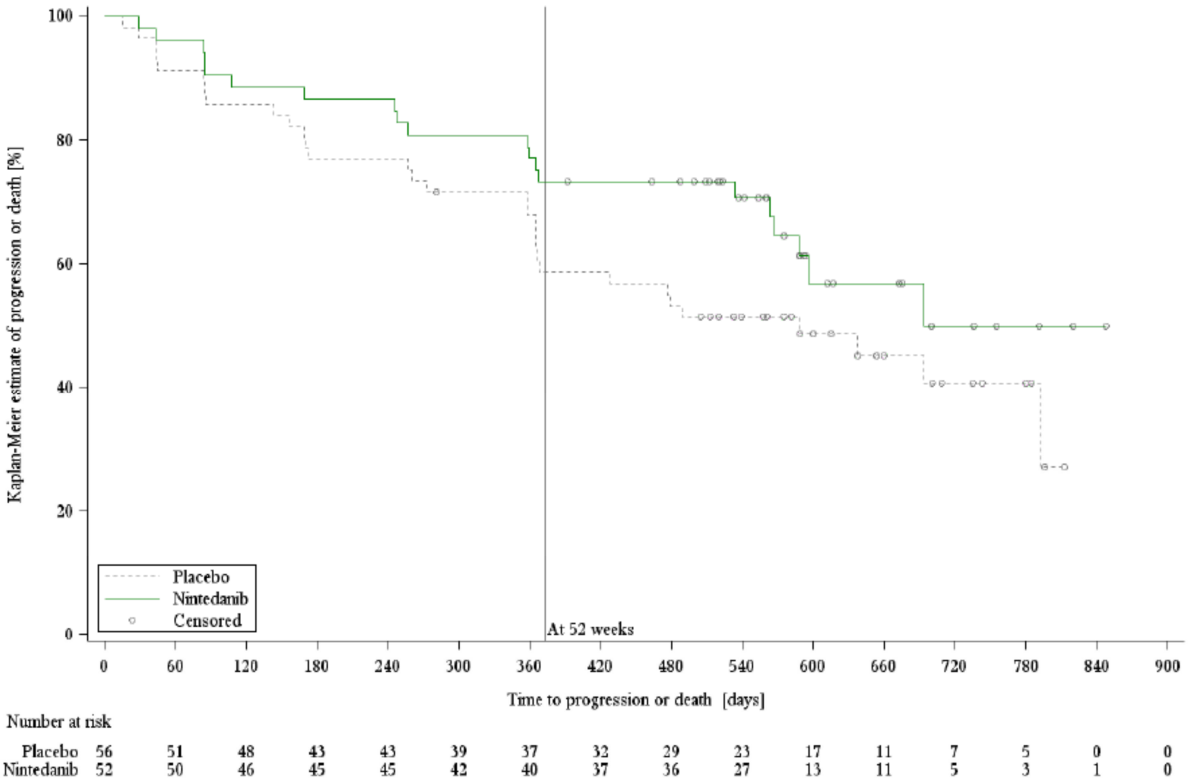
日本人集団全体で，DBL2 までに疾患進行又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 20 名（38.5%），プラセボ群で 31 名（55.4%）であり，ニンテダニブ群で数値的に少なかった（表 2.4.2.6.4: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の疾患進行又は死亡のハザード比は 0.66（95% CI：0.37～1.16）であった。DBL2 までの治験期間全体の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.4: 1 に示した。

表 2.4.2.6.4: 1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	31	55.4	20	38.5
Progression[1)]	28	50.0	17	32.7
Death	3	5.4	3	5.8
Patients censored[2)] (N, %)	25	44.6	32	61.5
Observational time [patient-years]	67.8		70.2	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.66 (0.37, 1.16)	

1) %FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2) 解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
3) 投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.4.1.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.4.1.2

図 2.4.2.6.4: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（日本人集団全体）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

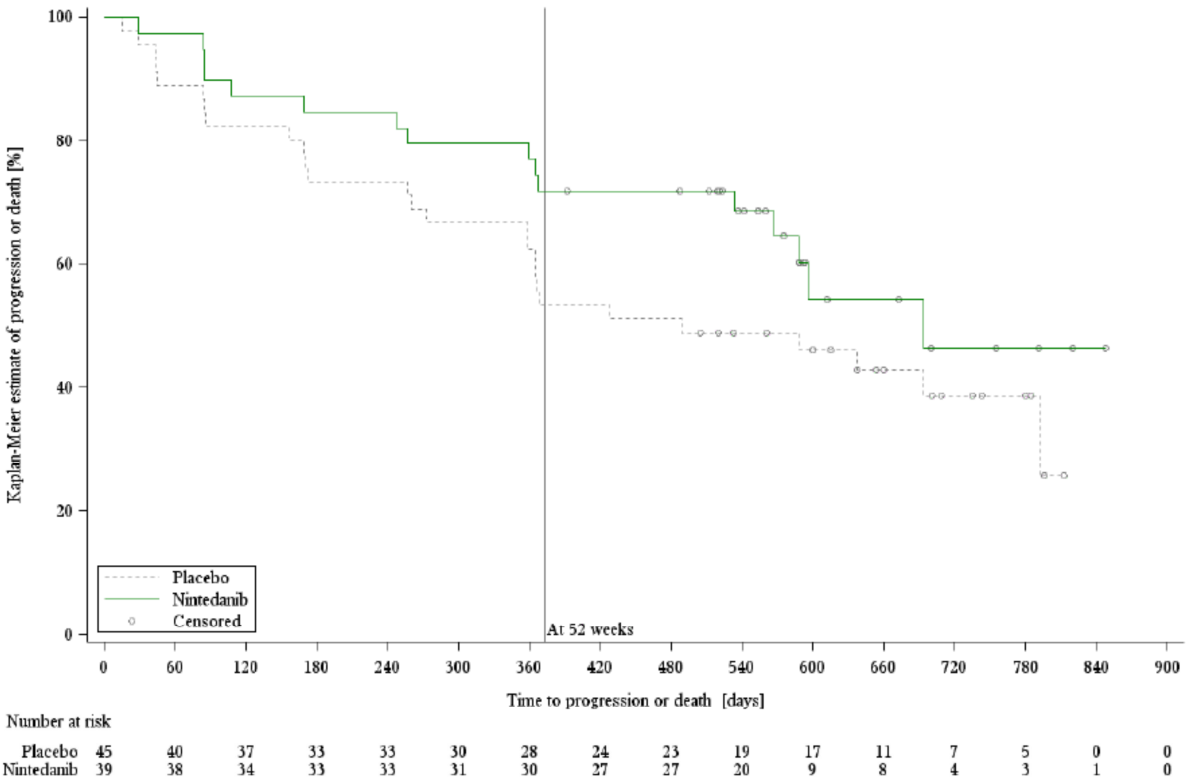
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で，DBL2 までに疾患進行又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 16 名（41.0%），プラセボ群で 27 名（60.0%）であった（表 2.4.2.6.4: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の疾患進行又は死亡のハザード比は 0.63（95% CI：0.34～1.18）であった。DBL2 までの治験期間全体の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.4: 2 に示した。

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

表 2.4.2.6.4: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	27	60.0	16	41.0
Progression[1)]	24	53.3	13	33.3
Death	3	6.7	3	7.7
Patients censored[2)] (N, %)	18	40.0	23	59.0
Observational time [patient-years]	53.8		52.3	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.63 (0.34, 1.18)	

1)　%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
3)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.4.2.1



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.4.2.2

図 2.4.2.6.4: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の疾患進行又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

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

2.4.2.6.5 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間（日本人集団）

日本人集団全体

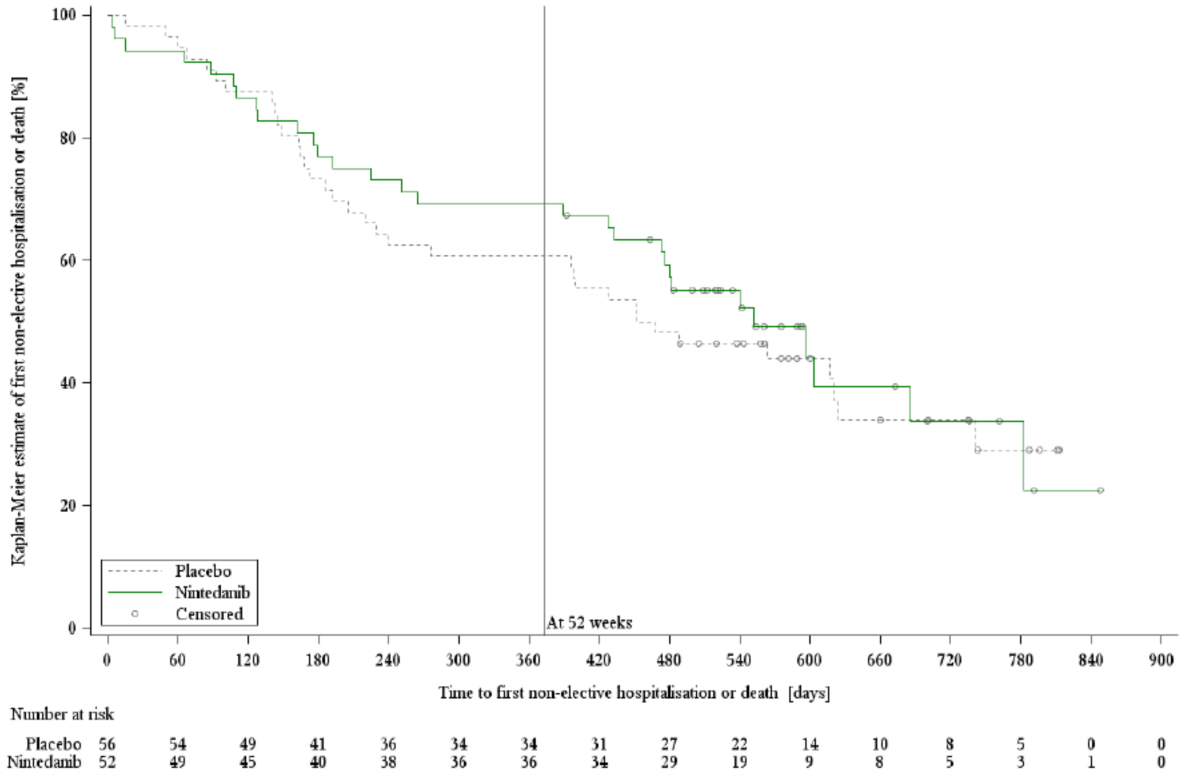
日本人集団全体で，DBL2 までに入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 29 名（55.8%），プラセボ群で 35 名（62.5%）であった（表 2.4.2.6.5: 1）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の入院（予定外の入院）又は死亡のハザード比は 0.89（95% CI：0.54～1.45）であった。DBL2 までの治験期間全体の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.5: 1 に示した。

表 2.4.2.6.5: 1 DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間－TS（日本人集団全体）

	Placebo		Nintedanib 150 mg bid	
Number of patients (N, %)	56	100.0	52	100.0
Patients with an event (N, %)	35	62.5	29	55.8
Progression[1)]	33	58.9	28	53.8
Death	2	3.6	1	1.9
Patients censored[2)] (N, %)	21	37.5	23	44.2
Observational time [patient-years]	64.1		61.6	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.89 (0.54, 1.45)	

1) 疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2) 解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
3) 投与群の項を含め，HRCT パターンで層別した Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.5.1.1

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



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.5.1.2

図 2.4.2.6.5: 1　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS（日本人集団全体）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団

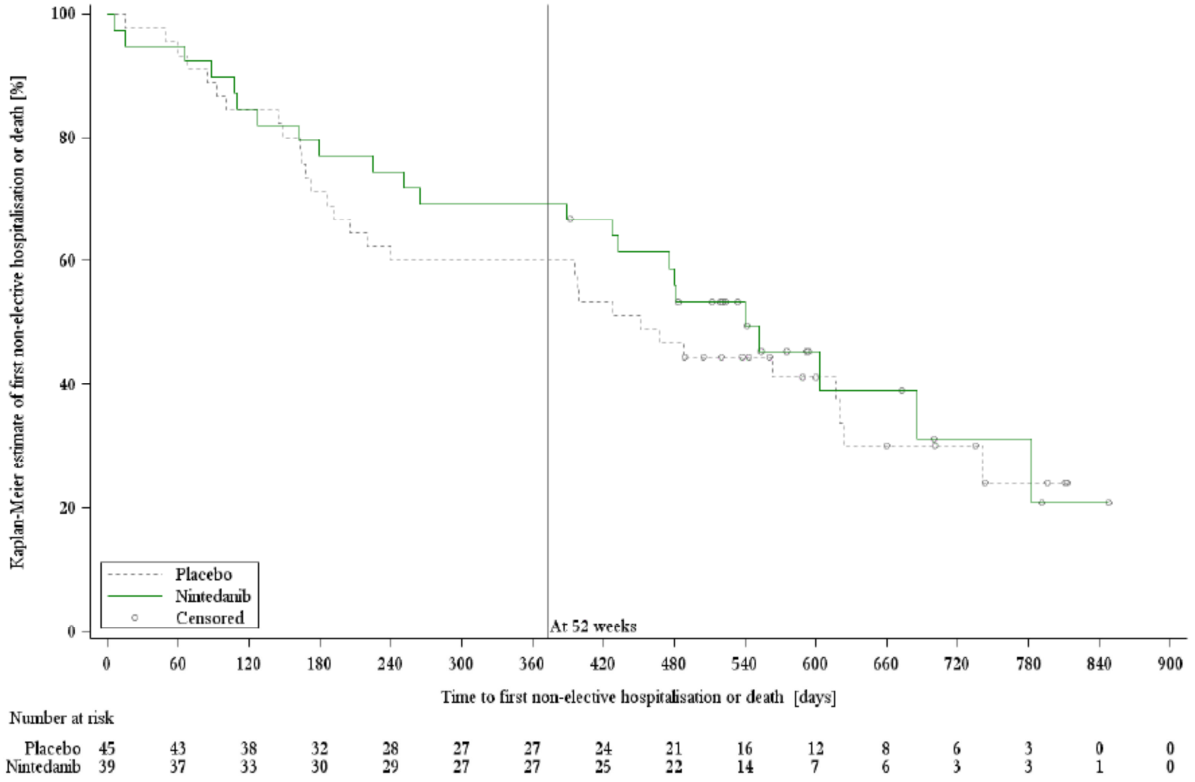
HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団で，DBL2 までに入院（予定外の入院）又は死亡に至った患者はニンテダニブ群で 23 名（59.0%），プラセボ群で 30 名（66.7%）であった（表 2.4.2.6.5: 2）。プラセボ群に対するニンテダニブ群の入院（予定外の入院）又は死亡のハザード比は 0.86（95% CI：0.50～1.48）であった。DBL2 までの治験期間全体の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線は図 2.4.2.6.5: 2 に示した。

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

表 2.4.2.6.5: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間－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
Patients with an event (N, %)	30	66.7	23	59.0
Progression[1)]	28	62.2	22	56.4
Death	2	4.4	1	2.6
Patients censored[2)] (N, %)	15	33.3	16	41.0
Observational time [patient-years]	50.0		46.0	
Comparison vs. placebo				
Hazard ratio[3)] (95% CI)			0.86 (0.50, 1.48)	

1)　疾患進行は，%FVC の 10%以上の減少（絶対変化量）と定義した。
2)　解析期間内にイベントが発現しなかった，若しくは解析期間終了までの全期間を通して状況が不明な患者。
3)　投与群の項を含めた Cox 回帰モデルに基づく。
引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.1.5.2.1



引用元：CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Figure 13.1.5.2.2

図 2.4.2.6.5: 2　DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の初回入院（予定外の入院）又は死亡までの期間の Kaplan-Meier プロットーTS
（HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる日本人集団）

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

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の PF-ILD 患者における臨床的有効性は 1 試験（1199.247 試験）のみで評価した。1199.247 試験の結果は 2 項に記載した。

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

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本試験で選択したニンテダニブの用法用量は，開始用量を 150 mg 1 日 2 回投与とし，100 mg への減量及び／又は投与中断を可とした。これは，IPF 患者を対象とした第 II 相用量設定試験 TOMORROW［CTD 5.4-29_P11-11216］及び第 III 相試験 INPULSIS®1 及び 2［CTD 5.4-30_P14-07514］の経験に基づくものであった。選択した用法用量は，IPF の適応症で承認されている。

1199.247 試験では用量に関する検討は行わなかった。検討した用法用量で，IPF 患者と同様に PF-ILD 患者で容認できる忍容性が確認された。詳細については［CTD 2.7.4］を参照のこと。PF-ILD 患者でのニンテダニブの薬物動態及び薬力学の評価は，［CTD 2.7.2］に記載した。

日本人集団における用法・用量の設定根拠

これまで本剤の薬物動態，有効性及び安全性に問題となるような民族的違いは認められておらず，IPF 患者では日本と海外で同じ用法・用量が承認されていることに基づき，PF-ILD 患者を対象とした国際共同試験（1199.247 試験）で，日本人での有効性を評価した。2.4.2.1 項に示したように，1199.247 試験の日本人集団の主要評価項目の結果は，全体集団と一貫していた。また，副次評価項目及びその他の評価項目（2.4.2.2～2.4.2.5 項）でも，全体集団と一貫した傾向が認められた。

52 週間で少なくとも 1 回，投与量を 100 mg 1 日 2 回に減量した日本人患者の割合はニンテダニブ群で 44.2%（23/52 名）であり［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.5.1.2.1: 1］，全体集団のニンテダニブ群（33.7%［112/332 名］）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.5.1.2.1: 1］に比べてやや高かった。また，投与 52 週間の用量強度（実際に投与した治験薬の総量を，治験実施計画書に規定する初回用量［150 mg 1 日 2 回］で計画どおりに 52 週間［又は治験薬投与の中止まで］投与したときの治験薬の総量で除した値）も，日本人集団のニンテダニブ群（87.66%）［CTD 5.3.5.1-02_ra01019625_Table 15.1.5.1.1.1: 1］では，全体集団のニンテダニブ群（92.54%）［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Table 15.1.5.1.1.1: 1］に比べてやや低かった。しかし，52 週時までに治験薬の投与を中止した患者の割合は日本人集団のニンテダニブ群（21.2%［11/52 名］，表 2.4.1.1.1: 1）と全体集団のニンテダニブ群（24.1%［80/332 名］，表 2.2.1.1: 1）で同程度であり，日本人でも，減量によって投与が継続できたことから，現在の投与方法（有害事象に発現による中止／減量）が適切であると考えられる。また，日本人患者で新たな安全性の懸念が認められることはなかった［CTD 2.7.4］。

以上より，全体集団の結果から導かれる推奨用法・用量は日本人集団にもあてはまると考えた。

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

5. 効果の持続，耐薬性

PF-ILD 患者でのニンテダニブの有効性は，52 週間でプラセボに対して立証されたニンテダニブの効果に基づき確立された。ニンテダニブによる治療は，FVC で測定した肺機能に対して早期に，かつ持続性の効果をもたらした。FVC［mL］のベースラインからの変化量の経時推移曲線は投与 2 週後には群間で差が開き始め，52 週まで経時的に大きくなった（図 2.3.1.2: 1）。

52 週間で評価した主要及び副次評価項目の結果は，より長期（すなわち，治験期間全体）の time to event の評価項目（2.3.5 項及び 2.3.6 項）により裏付けられた。これらの治験期間全体の解析は，厳格な統計学的基準により，52 週以降も有効性が持続することを立証するものではないが，ニンテダニブで治療された患者の FVC 減少率の低下が，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を示した。

さらに，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を含む FVC の年間減少率［mL/年］の探索的解析から，主解析において観測されたプラセボに対するニンテダニブの治療利益（2.3.1.1 項）は治験期間全体で持続することが示唆された（この探索的解析の結果は［CTD 5.3.5.1-01_1199.247 試験_c26471552_Section 11.1.4.1.1, CTD 2.7.6_図 1.1: 15～17］に示した）。

効果の持続性は，PF-ILD の典型例である IPF 患者での長期有効性データからさらに裏付けられている。IPF 患者では，非盲検継続投与試験である 1199.35 試験［CTD 5.4-55_P17-11211］及び 1199.33 試験（INPULSIS-ON®）［CTD 5.4-58_P18-08712］の 2 試験からニンテダニブの長期有効性データが得られている。

現在進行中の非盲検継続投与試験（1199.248 試験）（INBUILD®-ON）において，PF-ILD 患者での長期治療に関するデータを収集しているところであり，この試験ではすべての患者にニンテダニブが投与される。1199.247 試験を完了した適格な患者はこの延長試験に移行することが可能であった。1199.248 試験の主な目的は PF-ILD 患者を対象にニンテダニブの長期安全性を評価することである。また，肺機能などの有効性パラメータも探索的に検討する予定である。

日本人集団における効果の持続

日本人集団でも，DBL1 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（Part A+B）の time to event の評価項目で，全体集団と一貫した傾向が認められた（2.4.2.5 項及び 2.4.2.6 項）。

また，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を含む FVC の年間減少率［mL/年］の探索的解析により，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 までの治験期間及び DBL2 までの治験期間全体（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: 18～20, 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, CTD 5.3.5.1-03_ra01040326_Appendix 16.1.13.1_Table 13.3.1.1.1.4, 13.3.1.1.2.4, 13.3.1.1.3.4, 13.3.1.2.1.5, 13.3.1.2.2.5, 13.3.1.2.3.5］。

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

6. 付録

表 6: 1 1199.247 試験の有効性の要約

治験課題名：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二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験			
試験番号	1199.247 (INBUILD®)		
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（ニンテダニブとプラセボの比較）		
	Main phase の期間： Run-in phase の期間： Extension phase の期間		52 週間 該当せず 52 週以降，試験の完了又は投与中止理由に該当するまでランダム化された治験薬の投与を盲検下で継続する
仮説	プラセボに対するニンテダニブの優越性		
投与群	ニンテダニブ 150 mg bid		ニンテダニブ 150 mg bid（100 mg bid への減量を可とした），n=332
	プラセボ		対応するプラセボ，n=331
評価項目及び定義	主要評価項目	FVC decline	52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）
	主な副次評価項目	K-BILD	52 週時の K-BILD 総スコアのベースラインからの変化量
	主な副次評価項目	ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間	52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間
	主な副次評価項目	死亡までの期間	52 週間の死亡までの期間
データベースロック	06 Jun 2019 (snapshot date 03 Jun 2019)		
Results and Analysis			
Analysis description	Main analysis		
Analysis population and time point description	Treated set 52 weeks		

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

表 6: 1 1199.247 試験の有効性の要約（続き）

全体集団			
有効性の結果	Treatment group	Nintedanib 150 mg bid	Placebo
	Number of patients	332	331
	52 週間の FVC の調整年間減少率（mL/年）	-80.82	-187.78
	95% CI	(-110.42, -51.22)	(-216.92, -158.64)
	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	0.55	-0.79
	95% CI	(-0.62, 1.72)	(-1.94, 0.37)
	52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間：Patients with an event, N (%)	26 (7.8)	32 (9.7)
	52 週間の死亡までの期間：Patients with an event, N (%)	16 (4.8)	17 (5.1)

効果の推定値			
	主要評価項目：52 週間の FVC の調整年間減少率		Nintedanib vs. placebo
		Adjusted difference	106.96
		95% CI	(65.42, 148.50)
		p-value	<0.0001
	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		Nintedanib vs. placebo
		Adjusted mean	1.34
		95% CI	(-0.31, 2.98)
		Nominal p-value	0.1115
	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		Nintedanib vs. placebo
		Hazard ratio	0.80
		95% CI	(0.48, 1.34)
		Nominal p-value	0.3948
	主な副次評価項目：52 週間の死亡までの期間		Nintedanib vs. placebo
		Hazard ratio	0.94
		95% CI	(0.47, 1.86)
		Nominal p-value	0.8544
Notes	Results for primary and main secondary endpoints are included in this table.		

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

表 6: 1 1199.247 試験の有効性の要約（続き）

HRCT で UIP 様線維化パターンがみられる集団			
有効性の結果	Treatment group	Nintedanib 150 mg bid	Placebo
	Number of patients	206	206
	52 週間の FVC の調整年間減少率（mL/年）	-82.87	-211.07
	95% CI	(-123.73, -42.02)	(-251.38, -170.77)
	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	0.75	-0.78
	95% CI	(-0.82, 2.31)	(-2.34, 0.78)
	52 週間の ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間：Patients with an event, N (%)	17 (8.3)	25 (12.1)
	52 週間の死亡までの期間：Patients with an event, N (%)	11 (5.3)	16 (7.8)

効果の推定値	主要評価項目：52 週間の FVC の調整年間減少率		Nintedanib vs. placebo
		Adjusted difference	128.20
		95% CI	(70.81, 185.59)
		p-value	<0.0001
	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		Nintedanib vs. placebo
		Adjusted mean	1.53
		95% CI	(-0.68, 3.74)
		Nominal p-value	0.1747
	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		Nintedanib vs. placebo
		Hazard ratio	0.67
		95% CI	(0.36, 1.24)
		Nominal p-value	0.1985
	主な副次評価項目：52 週間の死亡までの期間		Nintedanib vs. placebo
		Hazard ratio	0.68
		95% CI	(0.32, 1.47)
		Nominal p-value	0.3291
Notes	Results for primary and main secondary endpoints are included in this table.		