

## 審議結果報告書

令和 8 年 4 月 28 日  
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジャスケイド錠 9mg、同錠18mg  
[一 般 名] ネランドミラスト  
[申 請 者 名] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 12 日

### [審 議 結 果]

令和 8 年 4 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

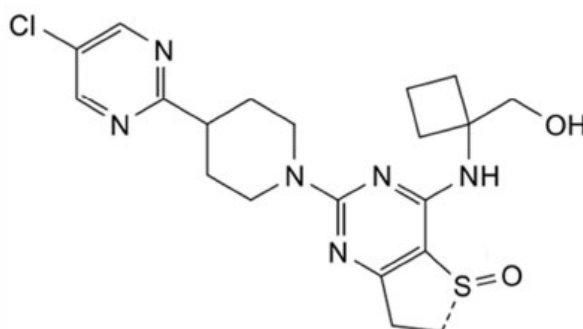
令和 8 年 4 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] ジャスケイド錠 9 mg、同錠 18 mg  
[一 般 名] ネランドミラスト  
[申 請 者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 令和 7 年 6 月 12 日  
[剤形・含量] 1 錠中にネランドミラスト 9 mg 又は 18 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品  
[化学構造]



分子式：  $C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$

分子量： 448.97

化学名：

(日 本 名) (5*R*)-2-[4-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]-4-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]アミノ]-6,7-ジヒドロ-5*H*-5λ<sup>4</sup>-チエノ[3,2-*d*]ピリミジン-5-オン

(英 名) (5*R*)-2-[4-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-1-yl]-4-[[1-(hydroxymethyl)cyclobutyl]amino]-6,7-dihydro-5*H*-5λ<sup>4</sup>-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-5-one

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号： (R7 薬) 第 695 号及び (R7 薬) 第 696 号、令和 7 年 5 月 30 日付け医薬薬審発 0530 第 1 号)

[審査担当部] 新薬審査第四部

#### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の特発性肺線維症及び進行性肺線維症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

なお、使用実態下における本剤の安全性について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

#### [効能又は効果]

特発性肺線維症

進行性肺線維症

#### [用法及び用量]

通常、成人にはネランドミラストとして1回18 mgを1日2回経口投与する。

なお、患者の忍容性に応じて、1回9 mg1日2回に減量することができる。

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和8年3月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ジャスケイド錠9mg、同錠18mg  
[一般名] ネランドミラスト  
[申請者] 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
[申請年月日] 令和7年6月12日  
[剤形・含量] 1錠中にネランドミラスト9mg又は18mgを含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

特発性肺線維症  
進行性肺線維症

## [申請時の用法・用量]

通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回、約12時間毎に経口投与する。  
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg1日2回に減量することができる。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	27
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	39
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	82
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	82
10. その他.....	82

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ジャスケイド錠 9 mg 及び同錠 18 mg (本剤) の有効成分であるネランドミラスト (本薬) は、Boehringer Ingelheim 社によって創製された低分子のホスホジエステラーゼ (PDE) 4B 阻害薬である。

本申請では、特発性肺線維症 (IPF) 及び進行性肺線維症 (PPF) に係る 2 つの効能・効果及び用法・用量が申請されており、本項及び第 7 項においては、申請時の効能・効果ごとに、IPF、PPF の順で記載する。

なお、本薬は、2025 年 5 月に、「特発性肺線維症」(指定番号：(R7 薬) 第 695 号) 及び「進行性肺線維症」(指定番号：(R7 薬) 第 696 号) を予定される効能・効果として、それぞれ希少疾病用医薬品に指定されている。

令和 8 年 3 月現在、本剤は米国及び中国において、IPF 及び PPF に係る効能・効果で承認されている。

### 1.1 IPF

IPF は、肺の間質に病変が生じる 200 以上の疾患の総称である間質性肺疾患 (ILD) のうち、指定難病「特発性間質性肺炎」(IIPs) (平成 26 年 10 月 21 日付け厚生労働省告示第 393 号、告示番号 85) の代表的な病型である。IPF は通常、緩徐に発症し、慢性かつ進行性の経過をたどり、高度な肺の線維化が進行し、不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良で原因不明の肺疾患である。主症状は、乾性咳嗽及び労作時呼吸困難であり、進行すればチアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫等が見られる。肺以外の症状は見られない場合も多いが、体重減少、倦怠及び疲労が認められることがある。経過中、平均生存期間は確定診断後 3~5 年と報告されており、特に急性増悪を来した後の平均生存期間は急性増悪後 2 カ月以内と予後不良である (国内 IIPs ガイドライン 2022)。本邦において、発症年齢の平均値は 73 歳、男性が 73% を占め、患者数は 34,040 人程度と推定されている (Respir Res 2022; 23: 24)。

治療目標は、疾患進行の抑制と生命予後の改善とされ、当該治療目標を達成しうる薬剤として、慢性期には抗線維化薬 (ニンテダニブ及びピルフェニドン) の投与が提案されている。また、急性増悪発現時にはパルス療法を含めたステロイド投与等が提案されている (国内 IPF ガイドライン 2023)。しかしながら、IPF の予後は依然として悪く、また、既承認の抗線維化薬はいずれも消化器症状等の副作用を主な理由とする投与 1 年以内の治療中止割合が高いことが報告 (Adv Ther 2023; 40: 1474-93、Respir Investig 2015; 53: 232-41) されており、長期間継続投与可能な新たな治療選択肢が必要とされている。

細胞内シグナル伝達の二次メッセンジャーである cAMP を分解する PDE4 の阻害は、cAMP 濃度上昇を介して、諸組織の線維化及び炎症を阻害することが知られており (Br J Pharmacol 2012; 166: 447-56、Br J Pharmacol 2009; 156: 534-44)、本剤は、肺に高度に発現している PDE4B (Eur Respir Rev 2023; 32: 220206) を阻害することで、IPF に対する治療効果を発揮することが期待され開発が進められた。

IPF に対する臨床開発は 2017 年 8 月から開始され、今般、国際共同第 III 相試験成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

### 1.2 PPF

ILD は、200 以上の多様な疾患の総称であり、疾患により線維化の病態は様々であるとともに、治療選択肢も異なる。IPF 以外の ILD において、各疾患の標準的な治療及び管理を行っても、IPF に類似した経過をたどり、肺の線維化が進行し予後不良の臨床像を示す患者が存在することが知られており、当該病態は、いくつかの基準 (INBUILD 試験基準 (表 72) 等) に基づき、進行性線維化を伴う ILD (PF-ILD) 等と呼称されていた (Eur Respir Rev 2018; 27: 180076、Curr Med Res Opin 2019; 35: 2015-24 等)。2022 年



- 品質リスクアセスメントに基づく CMA の特定
- 品質リスクアセスメント、単変量実験等に基づく CPP の特定

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
同一性	製造方法、規格及び試験方法
有機不純物	製造方法、規格及び試験方法
光学異性体含量	██████████
変異原性不純物	製造方法
元素不純物	██████████
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法
██████████	██████████

重要工程として、██████████<sup>2)</sup>の██████████工程及び██████████<sup>3)</sup>の██████████工程が設定されている。また、重要中間体として██████████<sup>4)</sup>、██████████<sup>5)</sup>、██████████<sup>6)</sup>、██████████<sup>2)</sup>、██████████<sup>7)</sup>及び██████████<sup>3)</sup>が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR 及び HPLC)、純度試験 (有機不純物 (HPLC)、██████████ (HPLC) 及び██████████)、乾燥減量、強熱残分、定量法 (HPLC) 及び██████████が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	相対湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	██████████ 3 ロット	25℃	60%	低密度ポリエチレン袋+ アルミニウムがラミネートされた	24 カ月
加速試験	██████████ 3 ロット	40℃	75%	低密度ポリエチレン袋+ ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、原薬を低密度ポリエチレン袋に入れ、さらにアルミニウムがラミネートされた低密度ポリエチレン袋で遮光し、これをファイバードラムで室温保存するとき、██████████カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████████カ月まで継続予定である。

2) ██████████  
 3) ██████████  
 4) ██████████  
 5) ██████████  
 6) ██████████  
 7) ██████████

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬9mg又は18mgを含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びフィルムコーティング用プレミックス(9mg錠：[REDACTED]、18mg錠：[REDACTED])が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、打錠、フィルムコーティング、試験・バルク包装・保管、ブリスター包装及び保管・試験からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程が重要工程とされ、[REDACTED]工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている(表3)。

- CQAの特定
- 品質リスクアセスメント、工程開発で得られた知見等に基づくCMA及びCPPの特定

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
外観	製造方法、規格及び試験方法
有効成分の同一性	規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
不純物	製造方法
[REDACTED]	[REDACTED]
分解生成物	規格及び試験方法
微生物学的品質	製造方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
薬物放出	製造方法、規格及び試験方法

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験(HPLC)、純度試験(分解生成物(HPLC)及び[REDACTED](HPLC))、溶出性、製剤均一性(含量均一性試験(HPLC))並びに定量法(HPLC)が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	相対湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	[REDACTED] 3ロット	25℃	60%	白色不透明のポリ塩化ビニル [REDACTED]	18カ月
加速試験	[REDACTED] 3ロット	40℃	75%	[REDACTED]ヒートシールコーティングを施したアルミニウムブリスター	6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、白色不透明のポリ塩化ビニル [REDACTED] [REDACTED] 又は [REDACTED] ヒートシールコーティングを施したアルミニウムブリスターで遮光し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の PDE 阻害活性、各種モデル動物に対する作用を検討した試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として、催吐作用及び忍容性を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系等に対する影響を検討した試験の成績が提出された。

なお、薬理学的パラメータは平均値で示す。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 PDE に対する阻害活性 (CTD 4.2.1.1-01、4.2.1.1-13)

組換えヒト PDE3A、PDE4A、PDE4B2、PDE4C、PDE4D2 及び PDE7A2 に対する本薬の阻害活性が、シンチレーション近接アッセイにより検討され、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 119.8 µmol/L、248 nmol/L、10.3 nmol/L、8.7 µmol/L、91.4 nmol/L 及び 13.8 µmol/L であった。

#### 3.1.2 ヒト主要代謝物 BI 764333 並びにヒト代謝物 CD 6352 及び PD 1420 の PDE に対する阻害活性 (CTD 4.2.1.1-03~4.2.1.1-05)

13 種の PDE ファミリー<sup>8)</sup>に対する本薬のヒト主要代謝物 BI 764333 (6.2.1.1 項参照) の阻害活性が、シンチレーション近接アッセイにより検討された。BI 764333 は 10 µmol/L の濃度で PDE4A1A、PDE4B1 及び PDE4D2 をそれぞれ 51.9%、77.2%及び 60.4%阻害し、その他の PDE に対する阻害率は 15.5%以下であった。臨床試験において本薬 18 mg を 1 日 2 回投与したときの BI 764333 の C<sub>max,ss</sub> (68.7 nmol/L) は、阻害活性が認められた濃度 (10 µmol/L) より極めて低いことから、薬理学的な寄与は低いと判断された。

13 種の PDE ファミリー<sup>8)</sup>に対する、本薬のヒト代謝物 CD 6352 及び本薬 (R 体) のヒト代謝物であり光学異性体である PD 1420 (S 体) の阻害活性が、BI 764333 と同様の方法により検討された。CD 6352 は 10 µmol/L の濃度で PDE4B1 を 60.8%阻害し、その他の PDE に対する阻害率は 25.6%以下であった。PD 1420 は 10 µmol/L の濃度で PDE4A1A、PDE4B1 及び PDE4D2 をそれぞれ 77.1%、94.8%及び 89.9%阻害し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ 3.1 µmol/L、660 nmol/L 及び 1.6 µmol/L であった。また、10 µmol/L の PD 1420 によるその他の PDE に対する阻害率はいずれも 15.7%以下であった。CD 6352 及び PD 1420 の PDE4 に対する阻害活性は、本薬の PDE4 阻害活性よりも十分に低いことから、薬理学的な寄与は低いと判断された。

<sup>8)</sup> PDE1B、PDE2A1、PDE3A、PDE3B、PDE4A1A、PDE4B1、PDE4D2、PDE5 (ヒト血小板由来)、PDE6 (ウシ網膜由来)、PDE7A1、PDE8A1、PDE10A2 及び PDE11A。特に記載のないものはヒト組換え体

### 3.1.3 ヒト PBMC における TNF- $\alpha$ 及び IL-2 遊離に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-06)

ヒト PBMC を用いて、LPS (100 ng/mL) 刺激による単球からの TNF- $\alpha$  遊離及び PHA-P (10  $\mu$ g/mL) 刺激による T 細胞からの IL-2 遊離に対する本薬 (1 nmol/L~100  $\mu$ mol/L) の阻害作用が、ELISA 法により検討された。TNF- $\alpha$  及び IL-2 遊離に対する本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 35 nmol/L 及び 9 nmol/L であった。

### 3.1.4 *Ex vivo* における TNF- $\alpha$ 遊離に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-07)

雌 NMRI マウスに本薬 (0.01、0.1 又は 1 mg/kg) を単回経口投与し、2 時間後に採取した血液を用いて、LPS (900 ng/mL) の刺激による全血中での TNF- $\alpha$  遊離に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。本薬は血漿中への TNF- $\alpha$  遊離量を用量依存的に抑制し、ED<sub>50</sub> は 0.04 mg/kg であった。

### 3.1.5 ラット及びスunks BALF における好中球増加に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-08、4.2.1.1-09)

雄 WI (Han) ラットに本薬 (0.01、0.1 又は 1 mg/kg) を、雄スunks に本薬 (0.1、0.3 又は 1 mg/kg) を単回経口投与し、WI (Han) ラットは投与 1 時間後、スunks は投与 30 分後に、気化した LPS を吸入したときの BALF 中の好中球数増加に対する本薬の阻害作用が、好中球数測定により検討された。本薬は WI (Han) ラット及びスunks の BALF 中の好中球数増加を用量依存的に阻害し、ED<sub>50</sub> はそれぞれ 0.1 mg/kg 及び 0.6 mg/kg であった。

### 3.1.6 IPF 患者由来の初代培養肺線維芽細胞における FMT 及び細胞増殖に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-10)

IPF 患者由来の初代培養肺線維芽細胞を用いて、TGF- $\beta$  (4 ng/mL) 刺激による線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換 (FMT) に対する本薬の阻害作用が、ニンテダニブ (10、30 又は 100 nmol/L) 若しくはピルフェニドン (100  $\mu$ mol/L) の存在下又は非存在下で検討された。FMT は  $\alpha$ -SMA タンパク質の発現及び細胞外マトリックス (Col 及び FN) の mRNA 発現を指標としてそれぞれ ECL 法及びリアルタイム PCR 法により測定された。本薬は  $\alpha$ -SMA タンパク質の発現並びに Col (1A1)、Col (3A1) 及び FN の mRNA 発現を濃度依存的に阻害し、ニンテダニブ及びピルフェニドン非存在下での本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 210 並びに 269、213 及び 246 nmol/L であった。ニンテダニブ (100 nmol/L) 存在下では、本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 110 並びに 357、90 及び 273 nmol/L であった。また、 $\alpha$ -SMA タンパク質の発現について、ピルフェニドン (100  $\mu$ mol/L) 存在下での本薬の IC<sub>50</sub> は 310 nmol/L であった。なお、ピルフェニドン存在下での Col (1A1)、Col (3A1) 及び FN の mRNA 発現に関する検討は実施されていない。

FGF (20 ng/mL) 及び IL-1 $\beta$  (30 pg/mL) 刺激による肺線維芽細胞の増殖に対する本薬の阻害作用についても同様に検討され、ニンテダニブ及びピルフェニドン非存在下での本薬の IC<sub>50</sub> は 255 nmol/L であり、ニンテダニブ存在下及びピルフェニドン存在下では、本薬の IC<sub>50</sub> はそれぞれ 23 及び 100 nmol/L であった。

### 3.1.7 プレオマイシン誘発肺線維症モデルマウス及びラットに対する本薬の作用 (CTD 4.2.1.1-11、4.2.1.1-12)

雄 C57BL/6J マウスにプレオマイシン (1 mg/kg) を単回気管内投与することにより作製した肺線維症モデルに、プレオマイシン投与後 8 日目から 13 日目まで本薬 (2.5 又は 12.5 mg/kg を 1 日 2 回) 又は

BIBF1000<sup>9)</sup> (60 mg/kg を 1 日 1 回) を経口投与し、肺線維症に対する本薬の作用が検討された。本薬又は BIBF1000 の投与による BALF 中の単球数及びタンパク質濃度に対する影響は認められなかった。本薬 12.5 mg/kg 群における PV-ループ<sup>10)</sup>、FVC、肺線維化容積率及び Ashcroft スコア<sup>11)</sup>の改善率<sup>12)</sup>はそれぞれ 40%、41%、39%及び 11%であり、BIBF1000 群では、それぞれ 22%、29%、42%及び 12%であった。なお、本薬 2.5 mg/kg 群では、有意な影響は認められなかった。

雄 WI (Han)ラットにブレオマイシン (1 mg/kg) を単回気管内投与することにより作製した肺線維症モデルに、ブレオマイシン投与後 10 日目から 20 日目まで本薬 (2.5 mg/kg を 1 日 2 回) 又は BIBF1000 (50 mg/kg を 1 日 1 回) を経口投与し、肺線維症に対する本薬の作用が検討された。本薬 2.5 mg/kg 群では、PV-ループ、肺線維化容積率及び Ashcroft スコアの改善率がそれぞれ 28%、64%及び 8%であり、BIBF 1000 群ではそれぞれ 22%、81%及び 6%であった。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 各種受容体、チャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 (CTD 4.2.1.1-02)

70 種類の受容体、5 種類のチャネル、3 種類のトランスポーター及び 42 種類の酵素<sup>13)</sup>に対する本薬の作用について、結合又は酵素アッセイにより検討された。本薬は 10 µmol/L の濃度で検討された受容体、チャネル及びトランスポーターに対する結合を示さなかった。酵素については、本薬は 10 µmol/L の濃度で PDE4D に対して完全な阻害作用を示したが、PDE2A、PDE3A、PDE5 及び PDE6 を含むその他の酵素に対する阻害作用を示さなかった。

### 3.2.2 スンクスにおける催吐作用 (CTD 4.2.1.2-01)

PDE4 阻害薬のクラスエフェクトである嘔吐について、スンクスを用いて検討された。雄スンクスに本薬 (0.5 又は 6 mg/kg) を単回経口投与したとき、本薬 0.5 mg/kg 群の 24 例中 3 例及び本薬 6 mg/kg 群の 24 例中 5 例で嘔吐が認められた。申請者が別途実施した類似の試験における、無処置時 (24 例中 2 例) 及び溶媒 (0.5%HEC 水溶液) 投与時 (24 例中 3 例) に嘔吐が認められた割合と同程度であることを踏まえ、本薬に明らかな催吐作用は認められないと判断された。

### 3.2.3 ラット、ミニブタ及びヒト全血における TNF-α 遊離に対する阻害作用及び IL-6 遊離に対する誘導作用 (CTD 4.2.1.2-03)

ラットにおいて、高用量の PDE4 非選択的阻害薬の投与により IL-6 の発現が増加し、腸間膜や消化管の炎症を惹起することが報告されている (Toxicol Pathol 2006; 34: 39-51)。ラット、ミニブタ及びヒトの全血を用いて、LPS (ラット: 10 µg/mL、ミニブタ: 1 µg/mL、ヒト: 100 ng/mL) 刺激による全血中での TNF-α 及び IL-6 遊離に対する本薬並びに PDE4 非選択的阻害薬である roflumilast 及び roflumilast の活性代謝物である roflumilast-N-Oxide (検討濃度範囲はいずれも 1 nmol/L~30 µmol/L) の作用について、ECL 法 (ラット及びヒト) 及び ELISA 法 (ミニブタ) により検討された。ラット全血では、いずれの薬剤で

<sup>9)</sup> ニンテダニブと構造的に類似したチロシンキナーゼ阻害薬であり、ラットのブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおいて抗線維化作用を示すことが確認されている (Eur Respir J 2007; 29: 976-85)。

<sup>10)</sup> 圧-容積曲線

<sup>11)</sup> J Clin Pathol 1988; 41: 467-70

<sup>12)</sup> PV ループ改善率 (%) = (生理食塩水投与群の平均肺容積-ブレオマイシン投与群の平均肺容積) / 100 × (各処置群の平均肺容積-ブレオマイシン投与群の平均肺容積)

<sup>13)</sup> PDE ファミリーは、PDE2A、PDE3A 及び PDE4D (ヒト組換え体)、PDE5 (ヒト血小板由来) 並びに PDE6 (ウシ網膜由来) について検討された。

も TNF- $\alpha$  の遊離が濃度依存的に阻害され、高濃度では 100%阻害された。また、IL-6 の遊離は、ベースライン時と比較し 4~7 倍になった。ヒト全血及びミニプタ全血ではいずれの薬剤でも、高濃度では TNF- $\alpha$  の遊離が約 70~80%阻害された一方で、IL-6 遊離の増加は認められなかった。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表 5 のとおりであった。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度 (投与経路等)	所見	CTD
中枢神経系	ラット (WI (Han)) 各群雄 6 例	Irwin 変法、夜間自発運動量	0、0.3、1、3 mg/kg (単回経口)	・1 及び 3 mg/kg : 常同行動 ・3 mg/kg : 最大 25%の摂水量減少 ・3 mg/kg : 糞便数の減少、投与後 1 時間の活動性の増加傾向	4.2.1.3-07 (参考資料)
	ラット (WI (Han)) 各群雄 8 例	機能観察総合評価法、自発運動	0、3、6、12 mg/kg (単回経口)	・影響なし	4.2.1.3-01
心血管系	摘出モルモット 乳頭筋	活動電位波形	0、0.1、0.3、1、3、10 $\mu$ mol/L	・10 $\mu$ mol/L : 90%再分極時の活動電位持続時間の延長	4.2.1.3-05 (参考資料)
	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0、0.3、1、3、10 $\mu$ mol/L	・IC <sub>50</sub> : 10 $\mu$ mol/L 超 (10 $\mu$ mol/L で 24% 阻害)	4.2.1.3-05 (参考資料)
	ラット (WI (Han)) 各群雄 8 例	動脈圧、心拍数、 体温、呼吸数、1 回 換気量	0、0.3、1、3 mg/kg (単回経口)	・影響なし	4.2.1.3-04 (参考資料)
	ミニプタ (Göttingen) 雌 4 例	心血管機能、心電 図パラメータ	0、0.3、1、3 mg/kg (単回経口)	・影響なし	4.2.1.3-09 (参考資料)
	ミニプタ (Göttingen) 雄 4 例	動脈圧、心拍数、 心電図パラメータ	0、3、10、30 mg/kg (単回経口)	・影響なし	4.2.1.3-03
	ミニプタ (Göttingen) 各群雌雄各 3 例 <sup>a)</sup>	心電図検査	0、3、10、30 mg/kg/日 (2 週間経口)	・10 及び 30 mg/kg/日 : 平均心拍数の可逆的な増加 <sup>b)</sup> (+17.0 及び +29.5 bpm)	4.2.3.2-05 (5.2 項参照)
	ミニプタ (Göttingen) 各群雌雄各 4 例 <sup>a)</sup>	心電図検査	0、3、10、20、25 mg/kg/日 (39 週間経口)	・影響なし	4.2.3.2-07 (5.2 項参照)
	カニクイザル 各群雌雄各 3 例、 対照群と高用量群 は雌雄各 5 例 <sup>a)</sup>	心電図検査	0、3、10、30 mg/kg/日 (13 週間経口)	・影響なし	4.2.3.2-09 (5.2 項参照)
	カニクイザル 各群雌雄各 4 例、 対照群と高用量群 は雌雄各 6 例 <sup>a)</sup>	心電図検査、 血圧	0、3、10、30 mg/kg/日 (39 週間経口)	・影響なし	4.2.3.2-10 (5.2 項参照)
呼吸系	ラット (WI (Han)) 各群雄 6 例	換気パラメータ	0、3、6、12 mg/kg (単回経口)	・12 mg/kg : 投与 2 時間後及び 4 時間後に一過性の呼吸数及び全体的な分時換気量の減少	4.2.1.3-02
腎/泌尿器・ 肝臓系	ラット (WI (Han)) 各群雄 8 例	尿パラメータ、血 清中電解質	0、0.3、1、3 mg/kg (単回経口)	・影響なし	4.2.1.3-08 (参考資料)
胃腸管系	ラット (WI (Han)) 各群雄 8 例	胃腸運動	0、0.3、1、3 mg/kg (単回経口)	・影響なし	4.2.1.3-06 (参考資料)

a) 反復投与毒性試験において心血管系に関する評価が行われた。

b) 心臓に関連する形態学的な変化がなかったため、毒性とは判断されなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、IPF 及び PPF に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

IPF 及び PPF は、いずれも肺の線維化進行、肺機能低下、呼吸器症状等を主徴とする疾患である。

肺の線維化は、肺胞上皮細胞が損傷した際に放出されるサイトカインにより肺線維芽細胞が活性化し、活性化した肺線維芽細胞が筋線維芽細胞へと分化した際に放出されるコラーゲンが沈着することで引き起こされると考えられている。本薬の標的である PDE4B は肺線維芽細胞において高度に発現しており、肺線維芽細胞の増殖や筋線維芽細胞への分化等の阻害機構におけるシグナル伝達物質である cAMP を加水分解することで、肺の線維化及び炎症を促進する酵素である (J Cell Physiol 2011; 226: 1970-80、Br J Pharmacol 2012; 166: 447-56)。本薬は PDE4B を阻害することで、肺の抗線維化及び炎症反応抑制作用を示すと考えられる。

本薬の薬理試験において、本薬は PDE4B を選択的に阻害し、*in vitro* 及び *ex vivo* での本薬による炎症性サイトカイン産生阻害作用並びに肺線維症モデルにおける本薬の抗線維化作用が認められたことから、本薬は、PDE4B を阻害することにより、IPF 及び PPF 患者において抗炎症作用及び抗線維化作用を示すことが期待される。また、本薬は嘔吐、悪心等の胃腸障害の発現に寄与すると考えられている PDE4D に対する阻害作用も示すものの、PDE4B に対する阻害作用と比較して弱いこと、スunksにおける検討において明らかな催吐作用が認められていないことから、PDE4 に対する非選択的な阻害薬と比較して良好な忍容性を示すことが期待される。

機構は、提出された資料より本薬の PDE4B 阻害作用は示されており、IPF 及び PPF に対する本薬の効果は期待できると判断した。なお、本薬は、PDE4B に対する選択性を有するものの、PDE4D に対する阻害作用も一定程度認められていること、ヒトとスunksで PDE4D 発現量や生体内での分布が同程度であるかは不明であること等から、嘔吐、悪心等の胃腸障害の懸念については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある (7.R.3 項参照)。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びサルにおける経口又は静脈内投与時の試験成績等が提出された。血漿中の本薬及び本薬の主要代謝物である BI 764333 の濃度は LC-MS/MS (定量下限: マウス (本薬及び BI 764333 : 10 nmol/L)、ラット (本薬 : 2 nmol/L (単回投与試験及び反復投与試験) 又は 4 nmol/L (乳汁中排泄の評価試験)、BI 764333 : 2 nmol/L)、ウサギ (本薬 : 30 nmol/L)、ミニブタ (本薬 : 2 nmol/L)、サル (本薬 : 4 nmol/L、BI 764333 : 2 nmol/L)) により、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ又は液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、本項に示す試験において、本薬 (*R* 体、2.1.1 項参照) と、本薬の代謝物であり本薬の光学異性体である PD 1420 (*S* 体、6.2.1.3 項参照) とはキラル分離されずに分析されていることから、本項に示す本薬の PK パラメータ等は、ラセミ体の測定結果に基づくものである。非臨床 PK 試験において算出された AUC<sub>0-24h</sub> に基づく本薬のキラル反転率はマウス、ラット、ウサギ、ミニブタ及びサルでそれぞれ 0、2.20~5.37、6.47、8.27~28.6 及び 1.27~6.83%であった。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-01、4.2.2.2-03、4.2.2.2-05、4.2.2.2-07)

マウス、ラット、ミニブタ及びサルに本薬を単回静脈内又は単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 6 のとおりであった。

表6 本薬単回投与時のPKパラメータ

動物種 (摂餌)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (nmol·h/L)	t <sub>max</sub> (h)	CL 又は CL/F (mL/min/kg)	V <sub>ss</sub> 又は V <sub>ss</sub> /F (L/kg)	t <sub>1/2</sub> (h)	F (%)
マウス (非絶食)	静脈内	1	雄 4/時点	—	6,850	—	5.42	1.11	2.87	—
	経口	1	雄 4/時点	853	5,970	0.5	6.22	—	4.34	87.2
ラット (絶食)	静脈内	0.5	雄 4	—	3,000±517	—	6.33±1.09	0.944±0.189	1.93±0.400	—
	経口	0.5	雄 4	404±40.3	2,200±260	3	8.53±0.964	—	1.71±0.163	73.3±8.68
		5	雄 4	3,370±1,370	23,000±3,770	3	8.27±1.58	—	2.65±0.371	76.5±12.6
ミニブタ (絶食)	静脈内	0.5	雄 2	1,160, 1,210	2,750, 2,360	0.033, 0.033	6.76, 7.86	2.87, 3.04	11.2, 10.2	—
		0.5	雌 2	1,950, 1,740	1,910, 2,200	0.033, 0.033	9.74, 8.42	2.46, 2.20	10.5, 9.31	—
	経口	3	雄 2	833, 1,200	11,000, 12,500	3, 3	—	—	15.1, 16.1	61.6, 81.3
		3	雌 2	312, 167	7,650, 17,500	6, 4	—	—	21.5, 107	53.2, 35.5
サル (非絶食)	静脈内	0.5	雄 2	1,330, 1,000	3,480, 2,810	0.033, 0.033	5.34, 6.60	1.33, 1.30	18.7, 4.10	—
		0.5	雌 2	1,110, 1,020	2,440, 2,460	0.033, 0.033	7.60, 7.55	1.41, 1.26	5.16, 4.01	—
	経口	1	雄 2	338, 198	4,060, 1,750	2, 2	9.14, 21.2	6.90, 8.15	13.1, 4.19	58.3, 31.1
		1	雌 2	263, 494	2,860, 2,090	2, 2	13.0, 17.7	6.25, 5.27	7.60, 4.95	58.6, 42.5

平均値又は平均値±標準偏差 (2例の場合は個別値)、t<sub>max</sub>は中央値 (マウスを除く) (2例の場合は個別値)、—: 該当なし又は算出なし

#### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.4.1-01、4.2.3.2-03、4.2.3.2-07、4.2.3.2-10)

マウス、ラット、ミニブタ及びサルに本薬を1日1回反復経口投与したときの本薬及び主要代謝物 BI 764333 (4.3.2 項参照) のPKパラメータは表7のとおりであった。マウス、ラット、ミニブタ及びサルでは、雌及び雄において検討用量範囲で概ね用量に比例した本薬の曝露量の増加が認められ、マウス、ラット及びサルでは、反復投与による本薬の明らかな蓄積は認められなかったが、ミニブタでは、反復投与による本薬の蓄積が認められた。また、本薬の曝露量は、マウスでは雌に比較して雄で、ラットでは雄に比較して雌で高い傾向が認められ、ミニブタ及びサルでは明らかな性差は認められなかった。BI 764333 について、マウス、ミニブタ及びサルでは、雌雄ともに反復投与による蓄積が認められたが、ラットでは、反復投与による明らかな蓄積性は認められなかった。

表7 本薬反復経口投与時のPKパラメータ

動物種	測定対象	投与量 (mg/kg/day)	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)		AUC <sub>0-24h</sub> (nmol·h/L)		t <sub>max</sub> (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	本薬	30	1日目	3/時点	16,800	11,400	138,000	68,200	1	1
			182日目		17,300	10,500	160,000	92,800	4	1
		100	1日目		—	30,600	—	168,000	—	1
			182日目		—	30,600	—	427,000	—	2
	BI 764333	30	1日目		40.6	39.3	525	223	2	2
			182日目		85.8	55.4	780	321	4	1
		100	1日目		—	82.7	—	785	—	1
			182日目		—	476	—	6,580	—	2
ラット	本薬	2	1日目	3/時点	894	1,170	5,240	9,860	2	1
			178日目		822	1,350	6,240	9,890	2	2
		7.5	1日目		4,290	5,890	27,300	69,000	1	4
			178日目		4,380	5,330	32,100	52,300	1	4
	BI 764333	2	1日目		25.3	75.6	346	1,150	4	8
			178日目		34.3	89.4	510	1,730	4	8
		7.5	1日目		162	463	1,820	7,680	4	8
			178日目		195	554	2,710	9,920	4	8
ミニブタ	本薬	3	1日目	4	288±176	263±163	3,520±1,670	3,840±1,390	2 [1, 4]	4 [1, 8]
			273日目		489±174	463±218	7,470±3,050	6,040±1,020	3 [2, 4]	3 [2, 8]
		10	1日目		758±114	834±404	9,960±1,050	11,500±4,930	3 [2, 4]	5 [2, 24]
			273日目		1,550±433	1,910±793	22,400±5,060	26,000±8,540	3 [2, 8]	4 [1, 4]
		25/20 <sup>a)</sup>	1日目		1,250±403	946±246	20,900±6,910	16,500±1,630	6 [2, 24]	24 [8, 24]
			273日目		2,920±532	2,540±439	48,000±11,800	38,200±4,210	4 [1, 8]	4 [2, 8]
	BI 764333	3	1日目	4	26.2±6.71	29.1±23.4	435±168	394±285	24 [8, 24]	24 [8, 24]
			273日目		113±20.5	66±21.3	2,290±447	1,280±395	8 [8, 8]	6 [1, 8]
		10	1日目		82.1±38.3	124±66.1	1,350±571	1,620±682	16 [2, 24]	24 [24, 24]
			273日目		395±127	379±182	7,800±2,060	6,890±3,140	8 [8, 8]	8 [2, 8]
		25/20 <sup>a)</sup>	1日目		183±63.1	210±68.1	2,260±963	2,310±580	24 [24, 24]	24 [24, 24]
			273日目		806±359	616±97.9	13,900±4,260	12,300±2,300	8 [1, 8]	8 [8, 8]
サル	本薬	3	1日目	4 <sup>c)</sup>	687±109	743±103	6,250±544	6,770±414	2 [1, 4]	2 [2, 2]
			267日目		893±293	577±130	10,400±3,180	6,250±955	2 [2, 2]	1.5 [1, 4]
		10	1日目		2,000±836	2,450±857	21,400±8,800	22,500±6,460	4 [2, 4]	2 [2, 4]
			267日目		3,710±1,650	1,840±553	39,500±17,300	21,000±5,050	3 [2, 4]	4 [2, 4]
		30	1日目		5,010±1,170	5,070±2,280	66,600±16,900	56,900±29,300	6 [2, 8]	4 [2, 8]
			267日目		5,980±3,120	5,330±1,770	78,100±37,400	76,100±23,300	2 [1, 8]	6 [4, 8]
	BI 764333	3	1日目	4 <sup>c)</sup>	21.5±7.62	41.8±13.5	359±128	682±219	8 [4, 8]	8 [4, 8]
			267日目		60.4±27.0	68.6±26.5	947±306	1,150±429	8 [4, 8]	8 [4, 8]
		10	1日目		79.3±51.0	96.6±27.6	1,330±859	1,500±393	8 [8, 8]	6 [4, 8]
			267日目		292±136	187±51.8	4,640±2,000	2,750±932	8 [8, 8]	4 [4, 8]
		30	1日目		229±139	246±131	3,510±1,780	4,100±2,010	8 [8, 8]	8 [4, 24]
			267日目		489±252	730±376	7,720±3,730	11,000±4,760	8 [4, 8]	8 [8, 8]

平均値又は平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、—：該当なし又は算出なし

a) 投与19日目以降、25 mg/kg/day から20 mg/kg/day に減量、b) 投与273日目の20 mg/kg/day 投与群は5例

c) 投与267日目の雄は3例、d) 投与267日目の雄は5例

#### 4.1.3 *In vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.6-01)

Caco-2細胞を用いてP-gp基質である本薬(4.5.2項参照)の膜透過性を評価した結果、本薬0.3 μmol/LのP<sub>app A→B</sub>及びP<sub>app B→A</sub>はそれぞれ13.4×10<sup>-6</sup> cm/秒及び46.4×10<sup>-6</sup> cm/秒であり、P-gp阻害薬であるzosuquidar存在下ではP<sub>app A→B</sub>及びP<sub>app B→A</sub>はそれぞれ28.5×10<sup>-6</sup> cm/秒及び25.3×10<sup>-6</sup> cm/秒であった。低膜透過性薬物であるマンニトール及び高膜透過性薬物であるメトプロロールの膜透過性評価結果<sup>14)</sup>を踏まえ、本薬の膜透過性は良好であることが示唆された。

<sup>14)</sup> マンニトールのP<sub>app A→B</sub>及びP<sub>app B→A</sub>は2×10<sup>-6</sup> cm/秒未満であり、メトプロロールのP<sub>app A→B</sub>及びP<sub>app B→A</sub>は25×10<sup>-6</sup> cm/秒超であった。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-01、4.2.2.3-02)

有色 Long Evans ラット (雄 1 例/時点) に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 0.45 mg/kg を単回経口投与したとき及び白色 WI (Han) ラット (雄 1 例/時点) に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 0.9 mg/kg を単回静脈内投与又は単回経口投与したときの放射能の組織分布<sup>15)</sup>が検討された。両系統ともに、放射能は投与後速やかに全身組織に分布し、検討したいずれの組織においても放射能の分布が認められた。また、血液脳関門を欠く脈絡叢、松果体及び下垂体を除き脳組織における放射能濃度は 100 nmol/kg 未満であり、脳組織への本薬の移行性は低いことが示唆された。

有色ラットでは、全眼球及び眼球のメラニン含有組織以外の組織では投与 1 時間後に放射能濃度が最高となったが、全眼球及び眼球のメラニン含有組織では投与 8 時間後に放射能濃度が最高値を示した。また、投与 8 時間後の眼球のメラニン含有組織において全組織中最も高い放射能濃度が認められ、投与 120 時間後まで放射能が認められたことから、本薬は眼のメラニンに対する親和性を有することが示唆された。有色ラットの皮膚における放射能濃度は他の組織と同程度以下であり、投与 120 時間後には検出下限未満であった。

なお、マウス 3T3 線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験において、本薬は溶解可能な最大濃度である 59.41 mg/L の濃度まで光毒性を示さず、また、ラット、ミニブタ及びサルを用いた反復投与毒性試験において、光毒性を示唆する所見は認められていない (5.6.3 項参照)。

### 4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-03~04、4.2.2.3-08)

マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、サル及びヒト血漿並びにヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質溶液に本薬<sup>16)</sup>を添加したときのタンパク結合率が平衡透析法により検討された。マウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、サル及びヒトの血漿におけるタンパク結合率は、それぞれ 73.2~80.6、84.4~90.7、95.6~96.2、61.1~64.4、65.3~65.5 及び 76.7~77.0%であった。また、ヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質におけるタンパク結合率は 77.9~78.5 及び 24.7~31.5%であり、本薬はヒト血漿中で主に血清アルブミンに結合することが示唆された。

ラット、ミニブタ及びヒトの全血に本薬を添加したときの本薬<sup>17)</sup>の血球/血漿中濃度比は、それぞれ 0.455~0.473、0.770~0.798 及び 0.390~0.408 であった。

### 4.2.3 胎児移行及び胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-05)

妊娠 12 日目及び 18 日目の雌ラット (1 例/時点) に本薬  $^{14}\text{C}$  標識体 1.1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 48 時間までの組織分布が定量的全身オートラジオグラフィを用いて検討された。妊娠 12 日目及び 18 日目の母動物において胎盤及び胎児への放射能分布が認められ、妊娠 18 日目の母動物の心臓血

<sup>15)</sup> 単回経口投与では投与 120 時間後まで、単回静脈内投与では投与 72 時間後まで検討された。有色ラット及び白色ラットにおいて、頭蓋筋、尾側筋、骨髄、舌、唾液腺、肝臓、脾臓、褐色脂肪、白色脂肪、肺、心筋、脾臓、胸腺、腎臓、腎皮質、腎外髄質、腎内髄質、精巣、精巣上体、副腎、副腎皮質、副腎髄質、松果体、下垂体、脳、前脳・中脳、菱脳、眼球、ハーダー腺、皮膚、全血及び血漿について検討され、眼球のメラニン含有組織 (ぶどう膜及び網膜色素上皮) は有色ラットのみで、前胃、腺胃、小腸、大腸、前立腺、精囊、包皮腺、甲状腺、脈絡叢、水晶体、真皮及び皮下組織は白色ラットのみで検討された。

<sup>16)</sup> 検討濃度は、マウス血漿 : 0.9~30.0  $\mu\text{mol/L}$ 、ラット及びウサギ血漿 : 0.6~20.0  $\mu\text{mol/L}$ 、ミニブタ血漿 : 0.3~10.0  $\mu\text{mol/L}$ 、サル血漿 : 0.3~30.0  $\mu\text{mol/L}$ 、ヒト血漿、ヒト血清アルブミン及びヒト  $\alpha 1$ -酸性糖タンパク質 : 0.1~3.0  $\mu\text{mol/L}$  であった。

<sup>17)</sup> 検討濃度は、ラット及びミニブタ全血 : 0.3~6.0  $\mu\text{mol/L}$ 、ヒト全血 : 0.1~1.0  $\mu\text{mol/L}$  であった。

液中の放射能濃度に対する胎児の各組織<sup>18)</sup>中の放射能濃度の比は投与 1 時間後において 0.17~0.45<sup>19)</sup>、投与 24 時間後において 0.25~0.82、投与 48 時間後において 0.029~0.12 であった。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-09~12)

ヒト肝細胞共培養モデルを用いて本薬 (<sup>14</sup>C 標識体) の代謝物が検討され、酸化又はグルクロン酸抱合を介して生成された 5 種の代謝物 (M624(1)、M640(1)、M464(4)、CD 6352 及び BI 764333) が検出された。

ヒト肝ミクロソーム並びにヒト組換え CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4 及び 3A5 を用いて本薬の代謝酵素が検討された<sup>20)</sup>。その結果、本薬の酸化代謝物である CD 6352 及び CD 6352 から主要代謝物 BI 764333 への代謝には CYP3A が関与し、他の CYP 分子種による本薬の代謝への寄与は低いことが示唆された。

ヒト組換え UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17 を用いた検討の結果、UGT1A1、1A3、1A4、1A7、1A8、1A9、2B4 及び 2B7 と本薬のインキュベートによりグルクロン酸抱合体である M624(1)が検出された。

#### 4.3.2 *In vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-01~04)

マウス、ラット、ミニブタ及びサルに本薬 <sup>14</sup>C 標識体を単回経口投与したときの各試料中の主な代謝物は、表 8 のとおりであり、また、マスバランス試験 (6.2.1.3 項参照) においてヒト特有の代謝物は認められなかった。

表 8 各種動物における代謝物プロファイル

動物種	投与量 (mg/kg)	血漿中	糞中	胆汁中	尿中
マウス	25	投与 24 時間まで 未変化体、CD 6352、 M464(6)、M480(6)	投与 48 時間まで 未変化体、M464(6)、 M478(1)、M480(6)	投与 6 時間まで 未変化体、M464(3)	投与 24 時間まで 未変化体、M464(6)
ラット	0.5	投与 0.5 及び 6 時間後 <sup>a)</sup> 未変化体、CD 6352、BI 764334、M480(3)	投与 48 時間まで 未変化体、BI 764334、 M462(1)、M464(1)、 M464(2)、M464(3)、M480(2)	投与 24 時間まで (雄のみ) 未変化体、M464(2)、 M624(1)	投与 24 時間まで 未変化体
ミニブタ	3	投与 24 時間まで 未変化体、BI 764333、CD 6352、M464(4)、M496(3)、 M624(1)	投与 24~120 時間 (雄) 又 は 24~168 時間 (雌) 未変化体、CD 6352、 M496(2)	投与 1 時間まで 該当なし	投与 96 時間 (雄) 又は 120 時間 (雌) まで M624(1)
サル	3	投与 30 時間まで 未変化体、BI 764333、CD 6352、M364(1)、M464(3)、 M624(3)、M640(3)	投与 168 時間まで 未変化体、BI 764333、 M464(1)、M494(1)、 M496(1)、M496(3)	投与 4 時間後 該当なし	投与 96 時間まで M496(3)、M640(3)

血漿中総放射能 (血漿) 又は投与放射能 (糞、胆汁又は尿) に対して雌雄いずれかで 3% 以上であった代謝物について記載

a) 投与放射能に対して雌雄及び各時点いずれかで 3% 以上であった代謝物について記載

以上の代謝試験成績の検討から、本薬のヒトにおける代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

<sup>18)</sup> 肝臓、肺、心筋、腎臓、脳、眼球、舌、心臓血液及び胸腺

<sup>19)</sup> 放射能が検出されなかった腎臓を除く。

<sup>20)</sup> 各分子種の阻害薬として、CYP1A2: furafylline、CYP2B6: チクロピジン、CYP2C8: モンテルカスト、CYP2C9: sulfaphenazole、CYP2C19: benzylnirvanol、CYP2D6: キニジン、CYP3A: ケトコナゾールが用いられた。

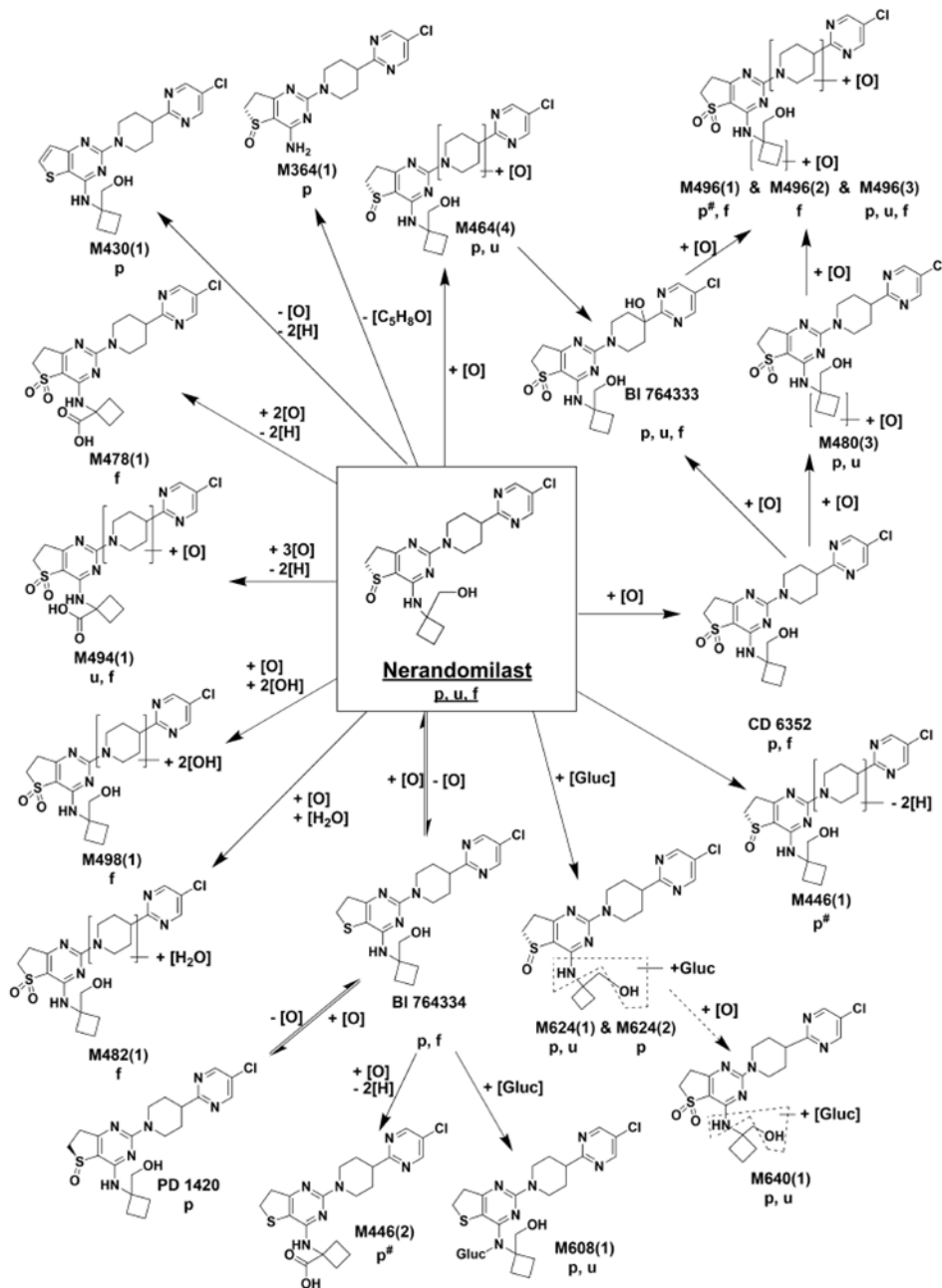


図1 ヒトにおける本薬の推定代謝経路 (p: 血漿、u: 尿、f: 糞)  
 Gluc: グルクロン酸、#: 反復投与試験においてのみ特定された代謝物

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-02、4.2.2.2-04、4.2.2.2-06、4.2.2.2-08)

胆管カニューレーション施行又は未施行のマウス、ラット、ミニブタ及びサルに本薬 <sup>14</sup>C 標識体を投与したときの投与放射能に対する放射標識体の尿、糞及び胆汁中への排泄率は表 9 のとおりであり、本薬は主に糞中に排泄された。

表9 各種動物における放射能排泄率

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	試料回収 時間	胆管 カニューレション	例数	投与総放射能に対する排泄率 (%)				
						尿中	糞中	胆汁中		
マウス	経口	25	0-168 時間	未施行	雄 5	13.5	77.2	—		
					雌 5	19.2	68.6	—		
	十二指腸内		0-6 時間	施行	雄 2	—	—	22.3, 23.5		
					雌 2	—	—	17.3, 18.4		
ラット	静脈内	0.5	0-96 時間	未施行	雄 4	17.8	82.1	—		
					雌 4	9.9	90.4	—		
	経口				0-24 時間	施行	雄 4	13.9	89.1	—
							雌 4	10.7	88.4	—
ミニブタ	静脈内	0.5	0-168 時間	未施行	雄 2	42.5, 36.4	51.0, 60.4	—		
					雌 2	38.2, 29.1	54.6, 64.9	—		
	経口				3	施行	雄 2 <sup>a)</sup>	32.1, 34.3	54.7, 58.5	0
							雌 2 <sup>a)</sup>	28.4, 26.8	53.0, 64.0	0.4
サル	静脈内	1	0-168 時間	未施行	雄 2	22.1, 33.7	61.9, 51.5	—		
					雌 2	25.5, 24.2	60.7, 62.1	—		
	投与 2 時間後		施行	雄 1	—	—	1.3			
				雌 1	—	—	2.6			
	経口	3	0-168 時間	未施行	雄 2	44.6, 29.7	31.2, 57.3	—		
					雌 2	26.5, 29.3	61.6, 44.2	—		
投与 4 時間後			施行	雄 1	—	—	0.7			
				雌 1	—	—	10.9			

平均値 (2 例以下の場合は個別値)、—: 算出なし

a) うち 1 例で胆管カニューレションが施行され、当該個体を用いて投与 1 時間後の放射能排泄率が検討された。

#### 4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-06)

分娩後 12 日目の雌ラットに本薬 <sup>14</sup>C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿及び乳汁中放射能濃度は表 10 のとおりであり、本薬の乳汁中への移行が認められた。

表 10 血漿及び乳汁中放射能濃度 (μmol/L)

測定対象	例数	投与 1 時間後	投与 6 時間後	投与 24 時間後
血漿	5	1.40±0.29	0.36±0.13	0.03±0.01
乳汁	5	1.40±0.29	0.51±0.21	0.09±0.03

平均値±標準偏差

#### 4.5 薬物動態学的相互作用

##### 4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.4-14~19)

ヒト肝ミクロソームを用いて CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A) に対する本薬 (0.05~50 又は 0.1~100 μmol/L) の阻害作用が検討された<sup>21)</sup>。いずれの分子種に対しても本薬による時間依存的な阻害作用は認められず、可逆的阻害作用においても、CYP1A2、2C19、及び 3A に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 50 μmol/L を上回り、CYP2B6、2C8、2C9 及び 2D6 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 100 μmol/L を上回った。

ヒト肝ミクロソーム又はヒト組換え UGT を用いて UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A7、1A8、1A9、2B4 及び 2B7) に対する本薬 (0.1~100 又は 0.1~300 μmol/L) の阻害作用が検討された<sup>22)</sup>。本薬は UGT1A1、1A7、1A9 及び 2B7 に対する弱い阻害作用<sup>23)</sup>を示したが、UGT1A3、1A4 及び 1A8 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 100 μmol/L を上回り、UGT2B4 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は 300 μmol/L を上回った。

<sup>21)</sup> 各分子種の基質として、CYP1A2: phenacetin、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: amodiaquine、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトルファン、CYP3A: テストステロン及びミダゾラムが用いられた。

<sup>22)</sup> 各分子種の基質として、UGT1A1: 17β-エストラジオール、UGT1A3: ケノデオキシコール酸、UGT1A4: trifluoperazine、UGT1A7、1A8 及び 1A9: プロポフォール、UGT2B4: メフェナム酸及び 7-hydroxy-4-trifluoromethyl coumarin、UGT2B7: ジドブジンが用いられた。

<sup>23)</sup> 本薬の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ UGT1A1: 83 μmol/L、UGT1A7: 21 μmol/L、UGT1A9: 86 μmol/L、UGT2B7: 79 μmol/L であった。

ヒト肝細胞を用いて本薬（0.1～60 μmol/L）による CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）の誘導作用が検討され、CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現量の増加が認められた。また、CYP2C19 では、mRNA 発現量の増加は認められなかったが、酵素活性の誘導が認められた。

本薬を最大臨床用量（本薬 18 mg を 1 日 2 回）で反復経口投与したときの非結合形本薬の  $C_{\max,ss}$ <sup>24)</sup>を踏まえ、本薬は、臨床用量において CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 を誘導する可能性があることが判断された。

#### 4.5.2 薬物トランスポーターの基質性（CTD 4.2.2.6-01）

Caco-2 細胞を用いて本薬 <sup>14</sup>C 標識体の輸送が検討<sup>25)</sup>された結果、P-gp 阻害薬により本薬の方向性輸送が阻害された<sup>26)</sup>ことから、本薬は BCRP の基質ではなく、P-gp の基質であることが示唆された。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討<sup>27)</sup>の結果、本薬はこれらのトランスポーターの基質ではないことが示唆された。

#### 4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用（CTD 4.2.2.6-01、4.2.2.6-02）

Caco-2 細胞（P-gp、BCRP）並びにヒト OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各種トランスポーターに対する本薬（0.001～100、0.3～100 又は 1～100 μmol/L）の阻害作用が検討<sup>28)</sup>された。その結果、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OCT2 の IC<sub>50</sub> 値は 100 μmol/L 超、OAT3 及び BCRP の IC<sub>50</sub> 値は 30～100 μmol/L、並びに MATE1、MATE2-K 及び P-gp の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 14.2、11.2 及び 26 μmol/L と算出された。本薬を最大臨床用量で反復経口投与したときの非結合形本薬の  $C_{\max,ss}$ <sup>24)</sup>は 106 nmol/L であることを踏まえ、本薬は臨床用量において上記のトランスポーターを阻害することによる薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断された。

### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、本薬は主に CYP3A により代謝されること、CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の誘導作用が示唆されていること並びに P-gp の基質であることから、本剤の臨床使用において問題となる薬物相互作用が生じる可能性については、臨床薬物相互作用試験成績（6.2.3 項参照）も踏まえて検討する。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光安全性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒として 0.5% HEC 水溶液が用いられた。

<sup>24)</sup> 本薬 18 mg を 1 日 2 回投与時の非結合形本薬の  $C_{\max,ss}$  : 106 nmol/L ( $C_{\max,ss}$  : 460 nmol/L (6.2.5.1 項参照)、血漿タンパク非結合形分率 : 0.23 (4.2.2 項参照) より算出)

<sup>25)</sup> 各トランスポーターの阻害薬として、P-gp : zosuquidar、BCRP : fumitremorgin C が用いられた。

<sup>26)</sup> 阻害薬非添加時の efflux ratio ( $P_{app B \rightarrow A} / P_{app A \rightarrow B}$ ) : 3.5、P-gp 阻害薬添加時の efflux ratio ( $P_{app B \rightarrow A} / P_{app A \rightarrow B}$ ) : 0.89

<sup>27)</sup> 各トランスポーターの阻害薬として、OATP1B1 及び OATP1B3 : リファンピシン、OAT1 及び OAT3 : プロベネシド、OCT2 : シメチジンが用いられた。

<sup>28)</sup> 各トランスポーターの基質として、OAT1 : アシクロビル、OAT3 及び BCRP : estrone-3-sulfate、OATP1B1 及び OATP1B3 : ロスバスタチン、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン、P-gp : ジゴキシンが用いられた。

## 5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されていない。ラットを用いた *in vivo* 小核試験 (5.3 項参照) において、本薬が単回経口投与され、最高用量である本薬 1,000 mg/kg 投与群の雄 5 例中 1 例が投与日に状態悪化のため早期安楽殺され、本薬 1,000 mg/kg 投与群の雄 5 例中 1 例及び雌の最高用量である 500 mg/kg 群の雌 5 例中 1 例が投与翌日に死亡した。ラット及びミニブタを用いた反復経口投与毒性試験 (5.2 項参照) では、それぞれ 12 mg/kg 及び 30 mg/kg まで本薬が経口投与されたが、いずれの動物種においても初回投与後に急性の影響は認められず、死亡は認められなかった。カニクイザルを用いた用量漸増/6 週間用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-08) では、漸増投与期の最高用量である本薬 500 mg/kg/日の動物において状態悪化が認められたため当該用量群の投与は 3 日間で中止された。用量設定期の最高用量である本薬 300 mg/kg/日投与群では雌 1 例において状態悪化が認められたため投与 6 日目に早期安楽殺 (同群の残りの動物も投与 8 日目に早期安楽殺) されたが、初回投与後に死亡は認められなかった。マウスを用いた 5 日間/4 週間用量設定試験 (CTD 4.2.3.4.2-01) の 5 日間用量設定試験では、最高用量の 1,500 mg/kg 投与群の雄 5 例中 2 例、雌 5 例中 1 例が初回投与翌日に死亡した。

以上より、経口投与における概略の致死量は、ラットの雄で 1,000 mg/kg、雌で 500 mg/kg、雌雄マウスで 1,500 mg/kg、ミニブタ及びカニクイザルでそれぞれ 30 mg/kg 超及び 500 mg/kg 超と判断された。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた 2、4、13 及び 26 週間、ミニブタを用いた 2、13 及び 39 週間、並びにカニクイザルを用いた 13 及び 39 週間反復経口投与毒性試験が実施され (表 11)、それら動物種の成績に基づき反復投与毒性が評価された。また、マウスの反復投与毒性は Tg rasH2 野生型マウスを用いたがん原性試験の用量設定試験から評価された。本薬の主な所見として、ラット及びミニブタで PDE4 阻害に起因する血管障害 (血管又は血管周囲の炎症、変性、壊死又は出血) が認められた。ラットでは主に腸間膜及び隣接する消化管、ミニブタでは主に心臓及び隣接する動脈に血管障害が認められ、重症例ではそれ以外の器官・組織でも血管障害が認められた。ラットでは血管障害と関連した消化管障害、後肢の肥大性骨症 (炎症及び骨新生) 及び精巣への影響 (精細管上皮空胞化、精細管、精巣網及び精巣上体頭部の管拡張) が認められ、ラット及びミニブタのいずれにおいても、瀕死又は死亡例が認められた。後肢の肥大性骨症 (炎症及び骨新生) は PDE4 阻害作用を有する類薬を投与したげっ歯類 (Exp Toxicol Pathol 1994; 45: 473-9、Bone 2000; 27: 811-7)、精巣に対する影響は PDE4 阻害作用を有するアプレミラストを投与したサル<sup>29)</sup>、roflumilast を投与したマウス、ラット、ハムスター及びイヌ<sup>30)</sup>において報告されている。カニクイザルでは、血管障害<sup>31)</sup>を含めラット及びミニブタで認められた変化は認められず、用量漸増/6 週間用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-08) の本薬 60 mg/kg/日以上投与により嘔吐が頻発した。嘔吐は非選択的 PDE4 阻害薬の既知の作用であり、特に PDE4D に対する阻害活性が催吐作用に関与していることが報告されている (J Clin Invest 2002; 110: 1045-52) ことから、サルにおいて認められた嘔吐は、本薬が有する PDE4D 阻害作用 (3.1.1 項参照) に関連すると考えられると申請者は説明している。

ラット 26 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は 2 mg/kg/日 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投

<sup>29)</sup> FDA Pharmacology review, NDA 205437

<sup>30)</sup> FDA Pharmacology review, NDA 22-522Roflumilast 500 mcg tablets (Forest Research Institute): pharmacology/toxicology NDA/BLA review and evaluation, application number: 022522Orig1s000

<sup>31)</sup> カニクイザルでは、用量漸増/6 週間用量設定試験 (CTD 4.2.3.2-08) の本薬 100 mg/kg/日 (忍容性の問題から 60 mg/kg/日に減量) 以上の投与により心室中隔の心尖部付近に巣状心筋変性又は壊死、及び隣接組織への影響が認められない片側性の精巣上体血管炎が認められたものの、最高用量が本薬 30 mg/kg/日とされた 13 及び 39 週間反復投与毒性試験において同様の所見は認められず、また、ラットやミニブタで認められたような血管障害は認められなかった。

与したときの投与 178 日目における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は雄で 6,240 nmol・h/L、雌で 9,890 nmol・h/L であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>32)</sup> (AUC<sub>0-24h,ss</sub> : 7,440 nmol・h/L) のそれぞれ約 0.8 倍及び約 1.3 倍であった。ミニプタ 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は 3 mg/kg/日未満 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投与したときの投与 273 日目における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は 6,760 nmol・h/L (雌雄) であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>32)</sup> の約 0.9 倍であった。カニクイザル 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は 30 mg/kg/日 (雌雄) と判断され、当該用量を反復投与したときの投与 267 日目における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は 77,100 nmol・h/L であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>32)</sup> の約 10 倍であった。

表 11 マウス、ラット、ミニプタ及びカニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
雌雄ラット (WI (Han))	経口	4 週間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0、0.2、1、3、6/12 <sup>a)</sup>	<p>【死亡又は早期安楽死】 6/12 : 雄 9/20 例、雌 6/20 例 脱水、削瘦、自発運動低下、胸骨・大腿骨骨髓過形成、胃の粘膜下層・胃粘膜固有層の好中球性炎症・びらん/潰瘍、空腸・回腸の壁在性好中球性炎症・粘膜杯細胞過形成・拡張、空腸のうっ血・びらん/潰瘍、結腸の粘膜固有層好中球性炎症・陰窩上皮菲薄化・拡張/囊胞腺、直腸の拡張/囊胞腺/びらん、腸間膜リンパ節の形質細胞増加・リンパ洞混合細胞浸潤、腸間膜/大網血管障害、膈血管障害、パイエル板好中球性炎症、脾臓の血管周囲好中球性炎症・血管障害、脾臓の好中球浸潤、脂肪萎縮、前立腺・精囊の分泌液減少等</p> <p>【生存例】 ≥3 : 自発運動低下 (雄)、削瘦 (雌) 6/12 : 摂餌量低値、白血球数・好中球数・大型非染色細胞数・単球数・赤血球分布幅・網状赤血球数高値、削瘦 (雄)、前立腺分泌液消失 (雄)、自発運動低下 (雌)、胸骨・大腿骨骨髓過形成、空腸・回腸の壁在性好中球性炎症・拡張・粘膜杯細胞過形成、腸間膜リンパ節の形質細胞増加・リンパ洞混合細胞浸潤、腸間膜/大網の血管障害・うっ血、脾臓血管周囲好中球性炎症、脾臓好中球浸潤、脾臓髓外造血等</p> <p>回復性 : あり</p>	3 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-01
雌雄ラット (WI (Han))	経口	13 週間 (1 回/日) + 回復 4 週間	0、3、6、9	<p>【早期安楽死】 9 : 雄 3/15 例、雌 1/15 例 削瘦、円背姿勢、浅呼吸、流涎、立毛、自発運動低下、蒼白、被毛汚れ、消化管急性壊死性炎症</p> <p>【生存例】 ≥3 : 白血球数・好中球数・リンパ球数高値、精巣重量高値、精巣セルトリ細胞空泡化・精細管拡張 (雄)、単球数高値 (雌)、血中 A/G 比低値 (雌)、血中リン高値 (雌) ≥6 : 精巣拡張 (雄)、肝臓好塩基性変異細胞巢 (雌) 9 : 摂餌量高値、甲状腺重量高値、単球数高値 (雄)、精巣上部頭部精巣上部管拡張 (雄)、体重増加量・体重高値 (雌)</p> <p>回復性 : 肝臓好塩基性変異細胞巢 (雌) を除き、回復性あり</p>	6 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-02
雌雄ラット (WI (Han))	経口	26 週間 (1 回/日) + 回復 13 週間	0、2、4、7.5	<p>【早期安楽死】 4 : 雄 1/20 例、雌 1/20 例、7.5<sup>c)</sup> : 雄 9/20 例、雌 9/20 例 削瘦、円背姿勢、蒼白、立毛、紅涙、部分閉眼、発声、異常呼吸、軟便、自発運動低下、肛門/性器の着色/分泌、全身状態悪化、体重低値、後肢腫脹、歩行消失、胃混合細胞性炎症・粘膜びらん/潰瘍、十二指腸混合細胞性炎症・管腔拡張、空腸混合炎症性炎症・杯細胞肥大/過形成・管腔拡張、回腸混合細胞性炎症・杯細胞肥大/過形成、腸間膜血管周囲/血管炎症、腸間膜リンパ節血管増生・血管周囲/血管炎症、大腿骨 (含関節) 炎症・骨膜性新生骨形成、脛骨炎症・骨膜性新生骨形成、肢末端炎症・骨膜性新生骨形成、子宮/子宮頸部管腔内フィブリン/出血、副腎皮質びまん性肥大、脾臓腺房細胞分泌物枯渇、脾臓白脾髄細胞性低下、胸腺全域細胞性低下</p> <p>【生存例】 ≥2 : 体重高値、摂餌量高値、白血球数・リンパ球数・好中球数高値 (雄)、血中フィブリノゲン高値、腸間膜血管周囲/血管炎症</p>	2 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-03

<sup>32)</sup> IPF 患者を対象とした第 I 相試験 (1305-0012 試験) において、本剤 18 mg を 1 日 2 回 (36 mg/日) 12 週間反復経口投与したときの定常状態における血中曝露量 (AUC<sub>0-24h,ss</sub> : 7,440 nmol・h/L)

				<p>≥4: 消瘦、円背姿勢、自発運動低下、後肢腫脹、白血球数・リンパ球数・好中球数高値(雌)、大型非染色細胞数高値、単球数高値(雌)、後肢骨(大腿骨・脛骨・肢末端)炎症・骨膜性新生骨形成</p> <p>7.5: 単球数高値(雄)、ヘモグロビン・ヘマトクリット・赤血球数低値(雌)、網状赤血球数高値(雌)、血中アルブミン低値、血中A/G比低値、血中総タンパク低値</p> <p>回復性: 消瘦、円背姿勢を除き、回復性あり</p>		
雌雄ミニブタ (Göttingen)	経口	2週間 + 回復 2週間	0、3、10、30	<p>【死亡例】30: 雌 1/3 例 盲腸炎症、腸間膜・肝臓・胆嚢・腎臓・膀胱・卵巣・子宮頸部・胃動脈/小動脈の動脈炎(フィブリノイド変性)、胆嚢・子宮の浮腫、肝臓の浮腫・出血、骨髄顆粒球形成増加、子宮限局性びらん等</p> <p>【生存例】 ≥10: 心拍数高値、全身性振戦(雌)、摂餌量低値(雌) 30: 全身性振戦(雄)、乾燥糞便、嘔吐、行動抑制、ヘモグロビン・ヘマトクリット・リンパ球数低値、好中球数高値、胆嚢炎(雄)、胆嚢動脈炎(雌)、胆嚢動脈中膜肥厚(雄)、十二指腸肉芽腫(雄)、腸間膜リンパ節・脾臓の炎症細胞浸潤(雄)、骨髄顆粒球形成増加、腎臓尿細管拡張・糸球体硬化(雄)、摂餌量低値、体重低値(雌)</p> <p>回復性: 胆嚢炎、胆嚢動脈中膜肥厚を除き、回復性あり</p>	10 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-05
雌雄ミニブタ (Göttingen)	経口	13週間 + 回復 4週間	0、3、10、20	<p>≥10: ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値 20: 血中アルブミン・A/G比の低値(雄)、血中グロブリン高値(雄)</p> <p>回復性: あり</p>	20 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-06
雌雄ミニブタ (Göttingen)	経口	39週間 + 回復 4週間	0、3、10、25/20 <sup>d)</sup>	<p>【早期安楽死】25/20: 雄 1/4 例、雌 1/4 例 食欲不振、嗜眠、円背姿勢、体温上昇、呼吸異常、右後肢腫脹、白血球数・好中球数高値、血中フィブリノーゲン・グロブリン高値、血中A/G比低値、骨髄細胞密度増加・顆粒球系/赤芽球系比増加、右後肢・卵巣・膈・脾臓・腹部動脈末端の血管/血管周囲変性/壊死<sup>e)</sup></p> <p>【生存例】 3: 肺動脈・肺毛細血管の血管/血管周囲多巣性変性/壊死(含出血)(雌)、左心室乳頭筋多巣性心筋変性/壊死(雌)、冠状溝脂肪組織混合細胞性炎症(雌) 10: 冠状動脈の血管/血管周囲変性壊死・動脈肥大/過形成(雄)、大動脈周囲血管/血管周囲変性/壊死(雄) 25/20: 大動脈周囲細動脈血管/血管周囲変性/壊死(雄)、心臓動脈/細動脈内膜・中膜肥厚/過形成(雌)、左心室動脈血栓(雌)、左心室・心房心筋線維化(雌)</p> <p>回復性: あり</p>	3未満	4.2.3.2-07
雌雄カニクイザル	経口	13週間 + 回復 8週間	0、3、10、30	異常なし	30 <sup>b)d)</sup>	4.2.3.2-09
雌雄カニクイザル	経口	39週間 + 回復 8週間	0、3、10、30	<p>≥3: 胃幽門部粘膜マクロファージ空胞化(雌) ≥10: 月経周期回数低値(雌)、月経周期期間延長(雌) 30: 体重増加抑制(雌)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値(雌)</p> <p>回復性: あり</p>	30 <sup>b)g)</sup>	4.2.3.2-10
雌雄野生型マウス (CbyB6F1/Tg(HRAS)2Jic(wt/wt))	経口	5日間 (1回/日)	0、10、100、500、1,500	<p>【死亡例】500<sup>b)</sup>: 雌雄 1/5 例、1,500<sup>b)</sup>: 雄 2/5 例、雌 1/5 例</p> <p>≥500: 自発運動低下、浅速呼吸、円背姿勢、眼粘稠白色分泌液、部分閉眼</p> <p>≥25: 好塩基球数低値、非染色性大型細胞数低値、血中トリグリセリド低値、白血球数・リンパ球数・好酸球数低値(雄)、腋窩リンパ節周囲脂肪組織内血管/血管周囲炎症(雄)、単球数低値(雌)</p> <p>≥100: 腋窩リンパ節細胞密度増加、体重増加量低値(雄)、精巣上体単核細胞/リンパ球性炎症細胞浸潤(雄)、卵巣萎縮(雌)</p> <p>200: 摂餌量低値(雄)、体重低値(雄)、白血球数・リンパ球数・好酸球数低値(雌)、血中総タンパク・アルブミン・グロブリン・グルコース・総コレステロール高値(雌)、血中A/G比低値(雌)</p>	評価されず	4.2.3.4.2-01
		4週間 (1回/日)	0、25、100、200	<p>雄: 200 雌: 25</p>		

a) 投与 1~7 日目に本薬 6 mg/kg/日が経口投与されたが、明らかな毒性兆候が認められなかったことから、投与 8~32 日目に本薬 12 mg/kg/日が投与された。ただし、本薬の調製過誤により投与 29~32 日目は本薬 6 mg/kg/日が投与された。

- b) 当該用量において認められた変化は、発現状況（頻度、程度等）、関連する検査結果、機能への影響等を踏まえ、毒性とは判断されなかった。
- c) 雄9例のうち3例、雌9例のうち1例は、トキシコキネティクス群の動物
- d) 本薬 25 mg/kg/日群で食欲減退（投与2日目）及び自発運動低下（投与4日目）が認められたため、投与5日目から7日目に一時的に投与を中止し、投与19日目から本薬 20 mg/kg/日に減量して投与が再開された。
- e) 内臓又は中膜の増殖、弾性板の断裂、浮腫、出血並びに周囲の神経、筋束又は筋線維及び腱への好中球性浸潤を伴う変化であり、腹部動脈の腸骨動脈では、管腔狭窄及び再疎通化も認められた。
- f) 本薬 30 mg/kg/日の雌1例が一般状態悪化のため早期安楽殺されたが、得られた検査成績から呼吸器感染症に関連すると考えられたこと、投与開始早期に当該個体のみで発生したこと、これまでに観察された血管障害とは異なる変化であったことから、本薬投与に関連しないと判断された。
- g) 本薬 0、3 及び 30 mg/kg/日群の雄各1例が一般状態悪化のため早期安楽殺されたが、得られた検査成績から、本薬 0 及び 30 mg/kg/日群の雌2例で認められた一般状態悪化は投与手技に関連するものと判断された。本薬 3 mg/kg/日群の雄1例の状態悪化の要因は明らかでなかったが、本薬 30 mg/kg/日を投与した他動物では認められず、当該個体のみで発生したことから、本薬投与との関連性は低いと判断された。
- h) 本薬 1,500 mg/kg/日群では投与2日目、本薬 500 mg/kg/日群では投与3日目に死亡が認められ、それぞれ同日に同群の残りの動物が安楽殺された。

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット骨髄を用いた小核試験が実施され、いずれも陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された（表 12）。

表 12 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置時間)	投与濃度又は量	成績	CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+ 0 <sup>a)</sup> 、50、158、500 <sup>b)</sup> 、1,581 <sup>b)</sup> 、5,000 <sup>b)</sup> µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-01
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (21 時間) S9-/+ (4 時間) 0 <sup>a)</sup> 、125、250、500 <sup>b)</sup> µg/mL	陰性 陰性	4.2.3.3.1-02
<i>in vivo</i>	小核試験	雌雄ラット (WI (Han))、 骨髄	雄：0、250、500、1,000 <sup>c)</sup> mg/kg/日 単回 雌：0、125、250、500 <sup>c)</sup> mg/kg/日 単回	陰性	4.2.3.3.2-01

a) 0.5%メチルセルロース水溶液、b) 析出あり

c) 統計学的に有意な幼若赤血球割合の減少が認められたことから、骨髄抑制が生じている可能性があるとして説明されている。

### 5.4 がん原性試験

Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験及び WI (Han)ラットを用いた 104 週間がん原性試験が実施された。本薬投与に関連する腫瘍の発生率の増加は認められず（表 13）、本薬の非発がん量はそれぞれ雄マウスで 60 mg/kg/日及び雌マウスで 100 mg/kg/日並びにラットで 2 mg/kg 日と判断された。

Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間がん原性試験の非発がん量（雄 60 mg/kg/日及び雌 100 mg/kg/日）を反復経口投与したときの投与 182 日目における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は雄で 348,000 nmol・h/L、雌で 427,000 nmol・h/L であり、それぞれヒトにおける臨床曝露量<sup>32)</sup>の約 47 倍及び約 57 倍であった。WI (Han)ラットを用いた 104 週間がん原性試験の非発がん量（2 mg/kg/日）を反復経口投与したときの投与 177 日目における本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は雄ラットで 12,000 nmol・h/L、雌ラットで 16,500 nmol・h/L であり、それぞれヒトにおける臨床曝露量<sup>32)</sup>の約 1.6 倍及び約 2.2 倍であった。

表 13 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	CTD
				雄 0 雌 0	雄 5 雌 10	雄 30 雌 30	雄 60 雌 100		
				雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25	雌雄各 25		
雌雄マウス (CByB6F1-Tg (HRAS)2Jic (tg/wt))	経口	26 週 (1 回/日)	腫瘍性変化	雌雄ともに本薬に関連する腫瘍性変化の誘発はなし				雄 : 60 雌 : 100	4.2.3.4.1-01
			非腫瘍性変化	雌雄ともに本薬に関連する非腫瘍性変化の誘発はなし					
雌雄ラット (WI (Han))	経口	104 週 (1 回/日)	主な病変	用量 (mg/kg/日)				2	4.2.3.4.1-02
				0	0.3	0.9	2		
			雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60			
			腫瘍性変化	雌雄ともに本薬に関連する腫瘍性変化の誘発はなし					
非腫瘍性変化	脛骨及び足根骨の骨膜骨新生 (雌)								

### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬を投与した雌雄ラット並びに本薬を投与した雄ラットと無処置雌ラットを交配させた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (FEED 試験)、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (EFD 試験)、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (PPND 試験) が実施された (表 14)。

本薬を投与した雌雄ラットを用いた FEED 試験 (FEED 試験 1) では、本薬 6 mg/kg/日以上での投与で本薬投与に関連する瀕死又は死亡が認められ、同腹児全吸収胚、早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、黄体数の増加が認められた。本薬 9 mg/kg/日の投与では交配、受胎能及び妊娠指標の低値が認められたが、本薬 6 mg/kg/日の投与では影響は認められなかった。雄ラットを用いた FEED 試験 (FEED 試験 2) が別途実施され、無処置雌ラットと交配された。本薬 6 mg/kg/日の投与で交配、受胎能及び妊娠に対する影響は認められなかった。FEED 試験 1 の本薬 6 mg/kg/日の投与で認められた本薬投与に関連する早期吸収胚数及び着床後胚損失率の高値傾向並びに黄体数の高値について、全胚吸収を示した 2 例を含む場合及び除外した場合のいずれにおいても生存胚数に影響がみられなかったことから、毒性影響とは判断されず、両試験の受胎能及び初期胚発生に係る無毒性量は 6 mg/kg/日と判断された (5.R.2 項参照)。FEED 試験 1 において受胎能及び初期胚発生に係る無毒性量を雌雄ラットにそれぞれ 27 日間又は 14 日間反復経口投与したときの本薬の  $AUC_{0-24h}$  は雄雌ラットでそれぞれ 24,100 及び 29,000 nmol・h/L であった。また、FEED 試験 2 において無毒性量を 67 日間反復投与したときの本薬の  $AUC_{0-24h}$  は雄ラットで 26,700 nmol・h/L であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>32)</sup>の雄ラットで約 3.2~3.6 倍、雌ラットで約 3.9 倍であった。

ラット EFD 試験では、最高用量の本薬 9 mg/kg/日の投与で形態異常又は胎児毒性は認められなかったものの、本薬 6 mg/kg/日以上での投与で胚・胎児致死が認められ、早期吸収胚及び着床後胚損失率の増加並びに生存胎児数の減少が認められた。ウサギ EFD 試験では最高用量の本薬 15 mg/kg/日の投与で形態異常及び胎児毒性並びに胚・胎児致死は認められなかった。ラット及びウサギの EFD の無毒性量はそれぞれ本薬 3 及び本薬 15 mg/kg/日と判断され、ラット及びウサギ EFD 試験において、無毒性量をラットに 12 日間又はウサギに 13 日間反復経口投与したときの本薬の  $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ 22,100 及び 177,000 nmol・h/L であり、それぞれヒトにおける臨床曝露量<sup>32)</sup>の約 3.0 及び約 4.1<sup>33)</sup>倍であった。

<sup>33)</sup> ウサギとヒトにおける血漿タンパク非結合形分率はそれぞれ 4.0%及び 23.1%であり、約 5.8 倍の差があることから、ウサギとヒトの曝露量比は血漿タンパク非結合形濃度に基づき算出された。

ラット PPND 用量設定試験 (CTD 4.2.3.5.3-01) では本薬 3 mg/kg/日以上での投与群の出生児で体重低値が認められたが、ラット PPND 試験では、最高用量の本薬 3 mg/kg/日の投与で母動物の母体機能、出生児の発生、発達、神経行動及び生殖能への影響は認められず、無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。ラット PPND 試験の無毒性量を反復投与したときの授乳 10 日目の本薬の AUC<sub>0-24h</sub> は 16,800 nmol・h/L であり、ヒトにおける臨床曝露量<sup>32)</sup>の約 2.3 倍であった。また、授乳 10 日目の出生児の本薬の血中濃度は、ヒトにおける臨床曝露量 (C<sub>max</sub> : 460 nmol/L) の約 0.15 倍 (70.4 nmol/L) であった。

表 14 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (WI (Han))	強制経口	雄： 交配 28 日前～ 剖検前日 (1 回/日) 雌： 交配 15 日前～ 妊娠 7 日目 (1 回/日)	0、3、6、9	親動物 【死亡例】6：雄 3/22 例、雌 2/22 例、9：雄 11/22 例、雌 5/22 例 体重低値、脱水、削瘦、立毛、軟便、液状便、肛門周囲被毛汚れ、胃腸管異常内容物・拡張・壁肥厚・暗色病巣・癒着、腸間膜リンパ節腫大・暗色化、副腎腫大、胸腺小型化、精巣腫大、精巣・精巣上体性状異常、副腎暗赤色、胸腺暗赤色巣増加、脾臓小型化 【生存例】 ≥3：精巣重量高値 (雄) 6：精巣上体重量高値 (雄) 9：体重・摂餌量低値、空腸/回腸/盲腸の異常内容物・拡張・壁肥厚 (雌)、腸間膜リンパ節の腫大・斑状変色 (雌)、副腎の腫大 (雌)、胸腺の小型化 (雌) 授受胎能・初期胚発生 6：早期吸収胚数・着床後胚損失率高値傾向 (雌) ≥6：同腹児全吸収胚 (雌)、黄体数高値 (雌) 9：交配・受胎能・妊娠指標低値 (雌雄)、早期吸収胚数・着床後胚損失率高値 (雌)、生存胚数低値 (雌)	親動物：3 授受胎能：6 初期胚発生：6	4.2.3.5.1-01
	雄ラット (WI (Han))  (無処置雌ラット (WI (Han)))	強制経口	雄： 交配 10 週間前～ 剖検前日 (1 回/日)	0、3、6	親動物 【死亡例】6：雄 3/25 例 脱水、自発運動低下、削瘦、脱力、円背姿勢、立毛、腹部膨満、軟便、液状便、肛門周囲被毛汚れ、胃腸管異常内容物・拡張・壁肥厚、胃陥没・暗色化、腸管壁暗色化・粘膜隆起病巣、腹腔内液状物貯留、縦隔リンパ節腫大、胸腺小型化、副腎腫大 【生存例】 ≥3：精巣重量高値、体重増加量低値 6：軟便、肛門周囲被毛汚れ、脱水、削瘦、発声、過敏、皮膚発赤、後肢腫脹、異常歩行、十二指腸壁肥厚 授受胎能・初期胚発生 異常なし	親動物：3 授受胎能：6 初期胚発生：6	4.2.3.5.1-02
胚・胎児発生試験	雌ラット (WI (Han))	強制経口	妊娠 6 日目～ 妊娠 17 日目 (1 回/日)	0、3、6、9	母動物 9：運動亢進、脱水、削瘦、鼻口部赤色分泌物、泌尿生殖器周囲汚れ、軟便、体重・体重増加量低値、摂餌量低値 胚・胎児発生 ≥3：胎児総数低値 <sup>a)</sup> ≥6：着床前胚損失率・早期吸収胚数・着床後胚損失率高値	母動物：6 胚・胎児発生：3	4.2.3.5.2-03

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
	雌ウサギ (New Zealand White)	強制経口	妊娠7日目～妊娠19日目 (1回/日)	0、3、9、15	母動物 【死亡例】(0:1/21例、3:2/22例、9:3/22例、15:2/22例) <sup>b)</sup> 自発運動低下、衰弱、異常歩行、削瘦、軟便・液状便・糞便排出量減少、摂餌量低下・体重増加抑制 【生存例】 <sup>c)</sup> ≥3:糞便変化(糞便排出量減少、縮小した糞便、粘液様物質を含む異常な硬さ)、胃非腺部びらん/潰瘍、胃腺部/非腺部粘膜過形成 15:摂餌量低値 胚・胎児発生 異常なし	母動物:15 胚・胎児発生:15	4.2.3.5.2-04
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (WI (Han))	強制経口	妊娠6日目～授乳20日目 (1回/日)	0、0.3、1、3	F0 母動物の一般毒性・母体機能 異常なし F1 出生児の発生 異常なし F1 出生児の発達・神経行動・生殖能 異常なし	母動物の一般毒性・母体機能:3 F1 出生児発生:3 F1 出生時の発達・神経行動・生殖能:3	4.2.3.5.3-02

a) 本薬の各用量のそれぞれ1腹に認められた後期吸収胚に関連するわずかな変化であり、毒性ではないと判断された。

b) 15 mg/kg/日群の1例の死亡(誤投与)を除く残りの早期死亡例(7例)の死因は明らかでなかったが、死亡の発生率に用量依存性が認められなかったこと、当該 EFD 試験と同程度の用量が設定されたウサギ胚・胎児発生用量設定試験(CTD 4.2.3.5.2-02)では早期死亡例は認められていないこと、対照群を含むこれら早期死亡例に共通して同様の一般状態所見と剖検所見が認められたものの、計画剖検例ではそれらと類似する所見は認められなかったこと等から、本薬投与との関連性はないと判断された。

c) 生存例で認められた糞便の変化は少数例に時折認められた変化であり、体重の推移に変化がないこと、摂餌量の変化は一過性的の変化であること、病理組織学的所見は重症度が低く、他に関連する変化がないことから、毒性ではないと判断された。

## 5.6 その他の評価及び試験

### 5.6.1 代謝物の安全性評価

ヒトに本薬を反復経口投与したときの本薬に関連するすべての物質の曝露量の10%を超える代謝物として BI 764333 が同定された(6.2.1.1 項参照)。BI 764333 の非臨床安全性評価は、ヒトに対する本薬及び BI 764333 の曝露量(AUC)比がいずれも0.5を超えたラット、ミニブタ及びサルを用いた長期反復投与毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験並びにラットを用いた生殖発生毒性試験における BI 764333 の曝露量とヒトにおける BI 764333 の臨床曝露量との比較に加え、1% DMSO を溶媒とした代謝物 BI 764333 の hERG カリウムイオンチャネルに対する評価(CTD 4.2.3.7.5-03)、DMF を溶媒とした細菌を用いる復帰突然変異試験(CTD 4.2.3.7.5-01)及びヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験(CTD 4.2.3.7.5-02)に基づき実施され、BI 764333 に安全性の懸念は示唆されないと判断された。

本薬(R体、2.1.1 項参照)の光学異性体である PD 1420(S体)が本薬の代謝物として同定されているが、ヒトでの生成量は本薬に関連するすべての物質の曝露量の3.27%である(6.2.1.3 項参照)ことから、特徴付けが必要な代謝物とはされていない。ただし、PD 1420 は [REDACTED]、また、ヒトを含む各種非臨床動物種の血液中で本薬がキラル反転し生成すること(4 項及び 6.2.1.1 項参照)を踏まえ、PD 1420 の安全性はラット、ミニブタ及びカニクイザルの長期反復投与毒性試験、ラットを用いた *in vivo* 小核試験並びにラットを用いたがん原性試験における PD 1420 の曝露量(キラル反転率に基づく推定値)とヒトにおける PD 1420 の曝露量の比較により評価された。当該比較に加えて、PD 1420 が薬理活性を示さないこと(3.1.2 項参照)から、本薬投与による毒性発現への PD 1420 の関与は無視できると判断されている。

## 5.6.2 不純物の安全性評価

本薬の実際及び潜在的な不純物及び分解物について、ICH M7(R2)ガイドラインに基づき、*in silico* (Q)SAR 解析等が実施された。結果、クラス1 不純物は同定されず、クラス2 不純物として、不純物A\*、不純物B\*、不純物C\*、不純物D\* 及び不純物E\* の5化合物、クラス3 不純物として、不純物F\*、不純物G\*、不純物H\*、不純物I\*、不純物J\* 及び不純物K\* の6化合物が同定された。これらの不純物は、ICH M7(R2)ガイドラインに基づく管理戦略により適切に管理される (2.1.3 項参照)。

ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)ガイドラインに基づき規格値設定が必要な不純物として不純物L\* 及び不純物M\* が同定された。不純物L\* については、XXXXXXXXXX、またXXXXXXXXXXに加え、不純物L\* 等の不純物を添加した本薬を用いたラット 13 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6-01) 及び細菌を用いる復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.7.6-21) で得られた成績に基づき、XXXXXXXXXXの規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。不純物M\* は、本薬を用いたカニクイザルの 13 及び 39 週間反復投与毒性試験 (5.2 項参照)、ラットの FEED 試験、ラット及びウサギの EFD 試験、ラットの PPND 試験 (5.5 項参照)、Tg rasH2 マウス及びラットのがん原性試験 (5.4 項参照) において、本薬中に規格値上限である XXXX%を上回る約 0.55%が含有されていたことに加え、ICH M7(R2)ガイドラインに基づく *in silico* (Q)SAR 解析から、不純物M\* はクラス4 に分類されること及び1 日摂取量が 1 mg/日未満であることに基づき、XXXXXXXXXXの規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。

## 5.6.3 本薬の光安全性試験

本薬は太陽光の波長 (290~700 nm) で光吸収性を示し、最大吸収波長 290 nm のモル吸光係数は 11,420 L/mol/cm であったことから、マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光安全性試験が実施され、光毒性はないと判断された (表 15)。

表 15 光毒性試験成績の概略

試験系	投与濃度・試験方法	主な所見	CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 <sup>a)</sup> 、1.05、1.87、3.33、5.92、10.53、18.75、33.38、59.41 µg/mL UV-A (約 5 J/cm <sup>2</sup> ) 及び UV-B (約 22 mJ/cm <sup>2</sup> ) を 30 分間照射	mean photo effect (MPE) : 0.012 及び -0.007 photo irritation factor (PIF) : 1 光毒性なし	4.2.3.7.7-01

a) 溶媒 : 1%DMSO 含有ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 血管障害について

申請者は、本薬のラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験で認められた血管障害について、ヒトへの外挿性及び安全性について以下のように説明している。

血管の炎症、出血及び壊死を特徴とする血管障害は非臨床動物種における PDE4 阻害薬の既知のクラスエフェクトであり (Curr Opin Pharmacol 2005; 5: 238-44)、血管緊張の調節異常及びそれに続く炎症反応により生じると考えられている (Toxicol Sci 2009; 107: 298-305)。本薬のラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験では、ラットで主に腸間膜及び隣接する消化管、ミニブタで主に心臓に本薬の PDE4 阻害作用に伴う血管障害が認められ、重症例ではそれ以外の器官・組織でも血管障害が認められた一方、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では血管障害は認められなかった (5.2 項参照)。既存の PDE4

\*新薬承認情報提供時に置き換え

阻害薬による知見から、血管障害が発現する組織及び器官は様々であり、動物種により異なるものと考えられ、本薬の反復投与毒性試験の結果からも、本薬投与によって誘発される血管障害が発現する組織及び器官に動物種差が存在すると考えられる。ラットでは、高用量の PDE4 非選択的阻害薬による IL-6 の発現増加が腸間膜や消化管の炎症の発現と関連していることが報告されている一方で (Toxicol Pathol 2006; 34: 39-51)、既承認の PDE4 阻害薬ではヒトにおいて同様の作用はこれまで特定されていないことから、本薬について、ラット、ミニブタ及びヒト全血を用いて LPS 刺激による IL-6 産生に対する本薬の影響を検討した結果、ラットでは IL-6 産生が最大 7 倍増加したのに対し、ヒト及びミニブタで IL-6 産生の増加は認められなかった (3.2.3 項参照)。ラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験で血管障害の所見が認められたのに対し、全血を用いた IL-6 産生に対する本薬の影響はラットとミニブタで異なる結果が得られたことから、本薬投与による IL-6 産生の増加のみでは、種差の要因を説明することは困難であった。なお、血管障害が認められなかったサルとヒトはともに霊長類であり、系統樹上の関連性がラット及びミニブタよりも高いことから、サルの PDE4 の発現パターンはヒトに近いと考えられ、本薬のヒトにおける血管障害の可能性についてサルを用いた結果から考察することは妥当であり、サルを用いた 39 週間反復投与毒性試験の結果から得られた無毒性量投与時の安全域 (10 倍) を考慮すると、ヒトで血管障害が生じるリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

ラット及びミニブタにおいて認められた血管障害は PDE4 阻害作用に関連する変化と考えるが、本薬投与により誘発される血管障害の感受性に係る動物種差の要因は特にミニブタにおいて明確にされておらず、ヒトにおいて血管障害が生じるリスクを明確に否定することは困難と考える。ミニブタを用いた 39 週間反復投与毒性試験では心臓が主な標的組織となっており、当該試験では無毒性量が求まらず安全域も低いこと (5.2 項参照) も踏まえ、本薬のヒトにおける血管障害に係る安全性については、臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえ、7.R.3 項で議論する。

### 5.R.2 生殖能を有する者、妊婦、及び授乳婦に対する本薬の投与について

申請者は、本薬の FEED 試験及び EFD 試験の成績 (5.5 項参照) を踏まえ、生殖能を有する者、妊婦又は妊娠している可能性のある女性、及び授乳婦に対する本薬の投与について、それぞれ以下のように説明している。

生殖能を有する者について、以下の点から、本薬投与に関連する胚・発生毒性の可能性を否定することは困難であり、本薬 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与時の消失半減期が 17 時間程度であること (6.2.1.1 項参照) を踏まえ、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び最終投与後 4 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明することが適切と考える。

- 本薬のラット FEED 試験 1 では、本薬 6 mg/kg/日以上 の投与で瀕死又は死亡が認められ、本薬投与に関連する同腹児全吸収胚、早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、黄体数の増加が認められたこと。なお、本薬 6 mg/kg/日の投与で認められた早期吸収胚数及び着床後胚損失率の高値傾向並びに黄体数の高値については、全胚吸収を示した 2 例を含む場合及び除外した場合のいずれにおいても生存胚数に影響がみられなかったことから、毒性影響とは判断せず、初期胚発生に対する無毒性量は本薬 6 mg/kg/日 (最大臨床曝露量の約 3.6 倍) と判断された。

- 本薬のラット EFD 試験において、本薬 6 mg/kg/日群（最大臨床曝露量の約 5.0 倍）で早期吸収胚及び着床後胚損失による胚致死が認められ、無毒性量は 3 mg/kg/日（最大臨床曝露量の約 3.0 倍）と判断されていること。

妊婦に対する投与については、上記懸念を踏まえ、投与しないことが望ましい旨を、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

授乳婦への投与について、ラットで乳汁中への移行が認められたものの（4.4.2 項参照）、GLP 条件下で適切な動物数を供した本薬のラット PPND 試験において、児動物に乳汁を介した本薬曝露に起因する影響は認められなかったこと（5.5 項参照）、ヒトにおける乳汁中に関するデータはないものの、哺乳中のヒトの児で本薬の悪影響が想定される具体的なデータは得られていないことから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を、添付文書で注意喚起することが適切と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、生殖能を有する者及び妊婦並びに授乳婦に対する添付文書における注意喚起の方針は、受入れ可能と考える。ただし、本薬のラット FEED 試験 1 の本薬 6 mg/kg/日群で認められた本薬投与に関連する早期吸収胚数及び着床後胚損失率の高値傾向並びに黄体数の高値については、9 mg/kg/日群で認められたそれら所見の発現状況から、毒性影響と判断することが適切であり、初期胚発生に係る無毒性量は本薬 3 mg/kg/日（本薬 3 mg/kg/日を雌ラットに 14 日間投与したときの本薬の AUC<sub>0-24h</sub> : 18,700 nmol・h/L、ヒトにおける臨床曝露量の約 2.5 倍）と判断することが適切と考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、絶対的バイオアベイラビリティ試験、食事の影響を検討した試験、生物学的同等性試験等が提出された。

本薬の臨床開発では、主に経口服液及び錠剤（第 I 相試験用製剤（本薬 6 mg 含有）、第 II 相試験用製剤（本薬 6 又は 12 mg 含有）、第 III 相試験用製剤（本薬 6、9 又は 18 mg 含有）、市販用製剤（本薬 9 又は 18 mg 含有））が用いられた<sup>34)</sup>。第 III 相試験用製剤と市販用製剤との生物学的同等性は、1305-0051 試験及び 1305-0037 試験（6.1.3 項参照）において評価された。

ヒト血漿中及び尿中の本薬及び主要代謝物 BI 764333 濃度は、LC-MS/MS（定量下限：血漿中（本薬：0.500 nmol/L、BI 764333：1.00 nmol/L）、尿中（本薬：10.0 nmol/L、BI 764333：1.00 nmol/L））、放射能濃度は加速器質量分析法により測定された。なお、特に記載のない限り、本薬（R 体）は、本薬の代謝物であり本薬の光学異性体である PD 1420（S 体）とキラル分離され、区別して測定された。

<sup>34)</sup> 各製剤を用いた臨床試験は以下のとおり。

経口服液：第 I 相試験（1305-0001 試験）

第 I 相試験用製剤：第 I 相試験（1305-0011 試験、1305-0012 試験、1305-0015 試験）

第 II 相試験用製剤：第 II 相試験（1305-0013 試験）

第 III 相試験用製剤：第 I 相試験（1305-0025 試験、1305-0026 試験、1305-0027 試験、1305-0030 試験、1305-0033 試験、1305-0034 試験、1305-0037 試験、1305-0038 試験、1305-0051 試験、1305-0113 試験、1305-0119 試験）、第 III 相試験（1305-0014 試験、1305-0023 試験）

市販用製剤：第 I 相試験（1305-0037 試験、1305-0039 試験、1305-0051 試験）

### 6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.1.1-03 : 1305-0030 試験 (2023 年 2 月～2023 年 3 月))

外国人健康成人を対象に、本薬非標識体 18 mg を空腹時単回経口投与し、1.5 時間後に本薬 <sup>14</sup>C 標識体 9.7 μg 及び本薬非標識体 90 μg を含む溶液 10 mL を静脈内投与したときの絶対的バイオアベイラビリティが検討された。本薬非標識体を経口投与したとき並びに本薬非標識体及び本薬 <sup>14</sup>C 標識体を静脈内投与したときの用量補正後の AUC<sub>inf</sub> (幾何平均値 (幾何 CV%)) はそれぞれ 118 (22.4) nmol・h/L/mg 及び 162 (17.8) nmol・h/L/mg であり、用量補正後の AUC<sub>inf</sub> の比から算出された絶対的バイオアベイラビリティ (幾何平均値の比 [90%CI]) は 0.732 [0.673, 0.795] であった。また、本薬を静脈内投与したときの V<sub>ss</sub> (幾何平均値 (幾何 CV%)) は 93.9 (32.0) L であった。

### 6.1.2 食事の影響評価試験 (CTD 5.3.1.1-05 : 1305-0039 試験 (2024 年 6 月～2024 年 7 月))

外国人健康成人を対象に、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバーデザインにより、市販用製剤を用いて本薬 18 mg を単回経口投与したときの本薬の PK に対する食事の影響が検討された (表 16)。本薬は、空腹時と比較して高脂肪食<sup>35)</sup>後投与で吸収が遅延する傾向が認められ、C<sub>max</sub> は低下傾向を示したが、空腹時と高脂肪食後投与とで AUC に明らかな違いは認められなかった。

表 16 市販用製剤を用いて本薬 18 mg を単回経口投与したときの PK パラメータ

投与条件	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>last</sub> (nmol・h/L)	AUC <sub>inf</sub> (nmol・h/L)	t <sub>max</sub> (h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI]		
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>
空腹時	18	413 (56.3)	2,230 (33.3)	2,240 (33.1)	0.884 [0.500, 3.00]			
高脂肪食後	18	354 (21.4)	2,560 (26.3)	2,580 (26.2)	2.25 [1.00, 5.98]	0.858 [0.688, 1.07]	1.15 [1.07, 1.25]	1.15 [1.06, 1.24]

幾何平均値 (幾何 CV%)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

### 6.1.3 生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2-01 : 1305-0051 試験 (2024 年 6 月～2024 年 8 月)、CTD 5.3.1.2-02 : 1305-0037 試験 (2024 年 6 月～2024 年 9 月))

外国人健康成人を対象に、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバーデザインにより、第Ⅲ相試験用製剤又は市販用製剤を用いて本薬 9 mg 又は 18 mg を空腹時単回経口投与したときの第Ⅲ相試験用製剤と市販用製剤との間の生物学的同等性が検討された (表 17)。9 mg 錠では、第Ⅲ相試験用製剤に対する市販用製剤投与時の C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の調整済み幾何平均値の比は、いずれも事前規定された生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲内であった。一方、18 mg 錠では、C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比の 90%CI の上限は生物学的同等性の判定基準の上限を 0.0005 超えたものの、以下の点を踏まえ、第Ⅲ相試験用製剤 18 mg 錠と市販用製剤 18 mg 錠間で臨床的に意味のある曝露量の差異が生じる可能性は低いと判断された。

- 第Ⅲ相試験用製剤 9 mg 錠と市販用製剤 9 mg 錠との間の生物学的同等性が示されたこと
- 「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」 (令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号) 別紙 2 に準拠して実施された溶出試験において、第Ⅲ相試験用製剤及び市販用製剤それぞれについて、9 mg 錠と 18 mg 錠との間で溶出挙動は類似しており、両錠を同じ用量で服用したとき、生物学的に同等であるとみなされたこと
- 本薬単回投与時の曝露量は、9 mg と 18 mg との間で用量比例性が示されていること (6.2.1.1 項参照)

<sup>35)</sup> 脂質として 500～600 kcal を含む総エネルギー 984 kcal の食事

- 1305-0037 試験において、AUC の調整済み幾何平均値の比は生物学的同等性の判定基準の範囲内であったこと

表 17 第Ⅲ試験用製剤及び市販用製剤を単回経口投与したときの PK パラメータ

製剤	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>last</sub> (nmol·h/L)	AUC <sub>inf</sub> (nmol·h/L)	t <sub>max</sub> (h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI]			
						C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>	
1305-0051 試験									
9 mg 錠	第Ⅲ相試験用製剤	64	219 (33.1)	1,270 (36.1)	1,280 (35.8)	1.00 [0.500, 2.57]			
	市販用製剤	61	230 (33.7)	1,320 (35.9)	1,330 (35.5)	1.00 [0.500, 3.00]	1.05 [1.01, 1.10]	1.04 [1.01, 1.07]	1.04 [1.01, 1.07]
1305-0037 試験									
18 mg 錠	第Ⅲ相試験用製剤	58 <sup>a)</sup>	370 (48.2)	2,160 (41.8)	2,190 (41.4)	1.25 [0.483, 3.52]			
	市販用製剤	63	418 (37.5)	2,280 (29.0)	2,300 (28.5)	1.25 [0.500, 4.00]	1.13 [1.03, 1.25 <sup>b)</sup> ]	1.05 [0.991, 1.11]	1.05 [0.991, 1.11]

幾何平均値 (幾何 CV%)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

a) AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> では 57 例

b) C<sub>max</sub> の調整済み幾何平均値の比の 90%CI の上限は 1.2505 であった。

## 6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康成人、腎機能障害若しくは肝機能障害を有する治験参加者、IPF 患者又は PPF 患者を対象とした臨床試験成績、PPK 解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、4.2 項、4.3 項及び 4.5 項に記載した。

### 6.2.1 健康成人における検討

#### 6.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-01 : 1305-0001 試験 (2012 年 5 月～2012 年 9 月)、CTD 5.3.3.1-03 : 1305-0011 試験 (2017 年 8 月～2018 年 1 月)、CTD 5.3.3.4-02 : 1305-0033 試験 (2022 年 10 月～2022 年 12 月))

外国人健康成人に本薬 0.02、0.06、0.2、0.6、2、4、8、16、24、36 若しくは 48 mg を単回経口投与又は本薬 6、12 若しくは 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの PK パラメータは表 18 のとおりであった<sup>36)</sup>。本薬 0.02 mg 単回経口投与では、ほとんどの検体において血漿中本薬濃度が定量下限未満であったことから PK パラメータは算出されなかったが、本薬の単回経口投与及び反復投与において、検討用量範囲で概ね用量に比例した曝露量の増加が認められ、また、本薬 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度は投与 4 日目までに定常状態に到達した。

キラル分離せず分析された 1305-0011 試験において、本薬 12 mg を 1 日 2 回反復経口投与時に血漿中総薬物関連物質の 10% 超であった代謝物は BI 764333 のみであった。BI 764333 は総薬物関連物質の AUC<sub>0-24h,ss</sub> の 12.5% を占め、BI 764333 と本薬の AUC<sub>tau,ss</sub> 比は 0.174 であった。1305-0033 試験において、AUC<sub>tau,ss</sub> に基づき算出された本薬 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における本薬のキラル反転率の幾何平均値は 11.3% であった。

<sup>36)</sup> 各試験における食事の規定は以下のとおり

1305-0001 試験及び 1305-0011 試験パート 1 : 空腹時投与、1305-0011 試験パート 2 : 食後投与、1305-0033 試験 : 食事規定なし

表 18 本薬経口投与時の PK パラメータ

試験番号	用法	投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sup>a)</sup> (nmol·h/L)	t <sub>max</sub> (h)	CL/F (mL/min)	V <sub>z</sub> /F (L)	t <sub>1/2</sub> (h)
1305-0001 <sup>b)</sup>	単回	0.06	6	1.42 (23.2)	7.44 (12.7)	0.750 [0.500, 1.00]	299 (12.7)	102 (28.6)	3.93 (27.0)
		0.2		5.02 (20.1)	24.1 (13.9)	0.750 [0.500, 1.52]	308 (13.9)	112 (22.9)	4.21 (25.6)
		0.6		13.7 (14.2)	67.9 (15.6)	1.00 [0.483, 1.03]	328 (15.6)	174 (44.4)	6.13 (54.8)
		2		46.9 (38.9)	287 (14.9)	0.517 [0.500, 1.00]	259 (14.9)	447 (57.0)	20.0 (59.6)
		4		113 (20.4)	679 (32.0)	0.709 [0.500, 1.03]	219 (32.0)	552 (33.4)	29.2 (31.2)
		8		176 (12.6)	1,210 (18.3)	1.01 [0.500, 1.50]	245 (18.3)	415 (24.4)	19.6 (21.2)
		16		292 (22.2)	2,180 (19.9)	1.25 [1.00, 2.48]	273 (19.9)	490 (24.3)	20.7 (31.5)
1305-0011 <sup>b)</sup> (パート 1)	単回	36	6	710 (20.7)	5,910 (21.2)	1.25 [0.750, 2.00]	226 (21.2)	338 (25.0)	17.3 (24.1)
		48	6 <sup>c)</sup>	955 (15.5)	8,700 (17.2)	1.52 [1.50, 3.00]	205 (17.2)	291 (28.8)	16.4 (22.1)
1305-0011 <sup>b)</sup> (パート 2)	単回	6	8	103 (28.2)	892 (28.8)	1.38 [0.500, 3.00]	250 (28.8)	396 (44.1)	18.3 (25.8)
		12		229 (29.9)	2,240 (16.4)	1.50 [0.500, 3.03]	199 (16.4)	328 (57.9)	19.0 (61.8)
	1日2回	6		164 (21.3)	1,050 (25.7)	1.38 [0.500, 3.00]	213 (25.7)	502 (18.9)	27.2 (19.3)
		12		348 (14.1)	2,300 (15.8)	1.50 [0.500, 1.50]	193 (15.8)	450 (38.3)	26.9 (32.0)
1305-0033	単回	18	15	335 (37.3)	1,770 (29.9) <sup>d)</sup>	1.50 [0.500, 4.00]	—	—	—
	1日2回			436 (27.0)	2,440 (23.6)	1.50 [0.500, 3.00]	274 (23.6)	398 (38.3)	16.8 (46.1)

幾何平均値 (幾何 CV%)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]、— : 算出なし

a) 単回投与 : AUC<sub>inf</sub>、反復投与 : AUC<sub>tau,ss</sub>

b) キラル分離せず分析された。

c) AUC<sub>inf</sub>、CL/F、V<sub>z</sub>/F 及び t<sub>1/2</sub> では 5 例

d) AUC<sub>0-12h</sub>

### 6.2.1.2 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-05 : 1305-0038 試験 (2024 年 1 月～2024 年 2 月))

日本人健康成人に、本薬 9 又は 18 mg を空腹時単回経口投与したときの PK パラメータは表 19 のとおりであった。また、AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> に基づき算出された本薬のキラル反転率の幾何平均値は、4.42～6.74%であった。

表 19 本薬単回経口投与時の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>inf</sub> (nmol·h/L)	t <sub>max</sub> (h)	CL/F (mL/min)	V <sub>z</sub> /F (L)	t <sub>1/2</sub> (h)
9	6	455 (10.6)	2,070 (13.8)	0.625 [0.500, 0.750]	162 (13.8)	132 (24.2)	9.45 (18.8)
18	6	628 (138)	3,740 (52.8)	0.750 [0.500, 4.00]	179 (52.8)	157 (53.1)	10.2 (24.0)

幾何平均値 (幾何 CV%)、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲]

### 6.2.1.3 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-04 : 1305-0016 試験 (2021 年 4 月～2021 年 5 月))

外国人健康成人 6 例を対象に、本薬 <sup>14</sup>C 標識体を含む本薬 18 mg<sup>37)</sup> を空腹時単回経口投与したとき、投与 216 時間後までの放射能の総回収率 (幾何平均値 (幾何 CV%)) は、95.0 (2.99) %であり、糞便中に 58.0 (12.7) %、尿中に 36.4 (11.8) %が排泄された。血漿中、糞便中及び尿中の代謝プロファイルは表 20 のとおりであった。

投与 96 時間までに回収された血漿試料において、本薬 (R 体) の光学異性体である PD 1420 (S 体) は、血漿中総放射能の 3.27%認められた。

<sup>37)</sup> 本薬非標識体 17.16 mg 及び本薬 <sup>14</sup>C 標識体 0.84 mg

表 20 血漿中、糞中及び尿中における代謝物プロファイル

血漿中 <sup>a)</sup>	糞便中 <sup>b)</sup>	尿中 <sup>b)</sup>
投与 36 時間まで 未変化体 (51.3%)、BI 764333 (7.1%)、CD 6352 (5.1%)、BI 764334 (0.58%)、M364(1) (1.0%)、M430(1) (0.51%)、M464(4) (1.7%)、M480(3) (0.79%)、M496(3) (0.97%)、M608(1) (1.6%)、M624(1) (15.6%)、M624(2) (1.5%)、M640(1) (3.7%)	投与 144 時間まで <sup>c)</sup> 未変化体 (12.6%)、BI 764333 (2.1%)、CD 6352 (16.3%)、BI 764334 (8.4%)、M478(1) (1.2%)、M482(1) (1.4%)、M494(1) (3.4%)、M496(1) (0.93%)、M496(2) (0.60%)、M496(3) (0.78%)、M498(1) (0.48%)	投与 120 時間まで 未変化体 (13.6%)、BI 764333 (1.1%)、BI 764334 (0.54%)、M464(4) (2.3%)、M480(3) (0.65%)、M494(1) (0.71%)、M496(3) (3.1%)、M608(1) (1.2%)、M624(1) (3.1%)、M640(1) (2.2%)

血漿中、糞便中及び尿中いずれも本薬未変化体はキラル分離せず分析された。

a) 血漿中総放射能 (AUC<sub>0-36h</sub>) に対する割合、b) 投与放射能に対する割合、c) 1 例のみ投与 216 時間まで

## 6.2.2 内因性要因の検討

### 6.2.2.1 肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 (CTD 5.3.3.3-04 : 1305-0027 試験 (2023 年 2 月～2023 年 9 月))

肝機能障害を有する外国人成人 16 例 (軽度 (Child-Pugh 分類 A) 8 例及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) 8 例) 並びに年齢、性別、体重及び人種をそれぞれ一致させた正常な肝機能を有する外国人成人 12 例<sup>38)</sup> を対象に本薬 18 mg を空腹時単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。中等度の肝機能障害を有する治験参加者では、本薬の C<sub>max</sub> の低値傾向並びに AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の高値傾向が認められた。

表 21 本剤 18 mg 単回経口投与時の本薬の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>last</sub> (nmol·h/L)	AUC <sub>inf</sub> (nmol·h/L)	CL/F (mL/min)	t <sub>1/2</sub> (h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (肝機能障害/肝機能正常)		
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常 (軽度対照)	8	491 (48.9)	2,790 (26.9)	2,810 (26.5)	238 (26.5)	15.1 (89.0)			
軽度	8	409 (35.1)	2,910 (24.9)	2,960 (25.5)	225 (25.5)	32.7 (110)	0.833 [0.605, 1.15]	1.05 [0.919, 1.19]	1.05 [0.924, 1.20]
正常 (中等度対照)	8	404 (63.4)	2,170 (33.5)	2,190 (33.2)	306 (33.2)	11.7 (68.9)			
中等度	8	278 (42.7)	2,840 (54.0)	2,870 (53.1)	233 (53.1)	18.4 (73.3)	0.687 [0.465, 1.01]	1.31 [0.893, 1.92]	1.31 [0.900, 1.91]

幾何平均値 (幾何 CV%)

### 6.2.2.2 腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験 (CTD 5.3.3.3-03 : 1305-0025 試験 (2023 年 3 月～2023 年 8 月))

腎機能障害を有する外国人成人 16 例 (中等度 (eGFR : 30～59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 8 例、重度 (eGFR : 15～29 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 8 例) 並びに年齢、性別、体重及び人種をそれぞれ一致させた正常な腎機能を有する外国人成人 10 例<sup>39)</sup> を対象に本薬 18 mg を空腹時単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは表 22 のとおりであった。重度の腎機能障害を有する治験参加者では本薬の C<sub>max</sub> の低値傾向が、中等度及び重度の腎機能障害を有する治験参加者では本薬の AUC<sub>last</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> の高値傾向が認められた。

<sup>38)</sup> 正常肝機能群 12 例のうち 4 例は、軽度及び中等度肝機能障害群の両方と年齢、性別、体重及び人種が一致するよう組み入れられた。

<sup>39)</sup> 正常腎機能群 10 例のうち 6 例は、中等度及び重度腎機能障害群の両方と年齢、性別、体重及び人種が一致するよう組み入れられた。

表 22 本剤 18 mg 単回経口投与時の本薬の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C <sub>max</sub> (nmol/L)	AUC <sub>last</sub> (nmol·h/L)	AUC <sub>inf</sub> (nmol·h/L)	CL/F (mL/min)	t <sub>1/2</sub> (h)	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)		
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>
正常 (中等度対照)	8	380 (71.6)	2,290 (56.6)	2,330 (56.6)	286 (56.6)	30.2 (148)			
中等度	8	367 (60.5)	3,140 (48.0)	3,180 (47.5)	210 (47.5)	24.2 (94.3)	0.966 [0.568, 1.64]	1.37 [0.891, 2.12]	1.36 [0.884, 2.10]
正常 (重度対照)	8	464 (18.2)	2,590 (34.1)	2,640 (33.5)	253 (33.5)	31.4 (135)			
重度	8 <sup>a)</sup>	399 (44.2)	3,350 (61.6)	3,410 (67.3)	196 (67.3)	27.1 (121)	0.861 [0.649, 1.14]	1.29 [0.916, 1.82]	1.29 [0.874, 1.89]

幾何平均値 (幾何 CV%)

a) AUC<sub>inf</sub>、CL/F 及び t<sub>1/2</sub> では 7 例

### 6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討<sup>40)</sup>

*In vitro* 薬物相互作用試験の結果及び本薬の PK を踏まえ、本薬と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として外国人健康成人を対象に 5 試験が実施され、結果は表 23 及び表 24 のとおりであった。

表 23 本薬の PK パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量 (全て経口投与)		例数	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (併用/非併用)		
併用薬	本薬		C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>
イトラコナゾール 200 mg 1 日 1 回 <sup>a)</sup>	6 mg 単回	16	1.28 [1.18, 1.39]	2.22 [2.03, 2.42]	2.29 [2.08, 2.53]
ボセンタン 125 mg 1 日 2 回	18 mg 単回	13	0.848 [0.764, 0.941]	0.586 [0.531, 0.647]	0.587 [0.532, 0.647]
カルバマゼピン <sup>b)</sup>	18 mg 単回	15	0.688 [0.596, 0.793]	0.488 [0.449, 0.530]	0.488 [0.449, 0.530]

イトラコナゾール：強い CYP3A 及び P-gp 阻害薬、ボセンタン：中程度の CYP3A 誘導薬、カルバマゼピン：強い CYP3A 誘導薬

a) イトラコナゾールと本薬を併用したときの薬物相互作用を検討した臨床試験では、本薬はキラル分離せず分析された。

b) カルバマゼピン 200 mg を 1 日 1 回 4 日間投与後、400 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、その後 600 mg を 1 日 1 回 12 日間投与

表 24 併用薬の PK パラメータに対する本薬の影響

用法・用量 (全て経口投与)		例数	調整済み幾何平均値の比 [90%CI] (併用/非併用)		
本薬	併用薬 (単回投与)		C <sub>max</sub>	AUC <sub>last</sub>	AUC <sub>inf</sub>
18 mg 1 日 2 回	ミダゾラム 2 mg	15	0.780 [0.689, 0.882]	0.923 [0.793, 1.07]	0.898 [0.769, 1.05]
18 mg 1 日 2 回	ビルフェニドン 267 mg	14 <sup>a)</sup>	1.01 [0.874, 1.17]	1.02 [0.936, 1.11]	1.01 [0.936, 1.10]
18 mg 1 日 2 回	ニンテダニブ 100 mg	14 <sup>b)</sup>	0.872 [0.753, 1.01]	1.08 [1.03, 1.14]	1.09 [1.03, 1.15]

ミダゾラム：CYP3A 基質、ビルフェニドン及びニンテダニブ：本剤と併用され得る抗線維化薬

a) 併用 13 例、b) 併用の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>last</sub> は 12 例、AUC<sub>inf</sub> は 11 例

### 6.2.4 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-01 : 1305-0026 試験 (2024 年 3 月～2024 年 7 月))

外国人健康成人 (46 例) を対象とした 4 処置 5 期クロスオーバーデザインにより、モキシフロキサシン (400 mg 単回経口投与) を陽性対照として、本剤 30 若しくは 48 mg 又はプラセボを単回経口投与したときの QT 間隔に対する影響が検討された。

線形混合効果モデルを用いて血漿中本薬濃度と Fridericia 式による補正 QT 間隔のベースラインからの変化量の関係が検討され、治療用量を上回る本薬 30 及び 48 mg を単回経口投与したときの本薬の曝露量 (C<sub>max</sub> の幾何平均値 : 642 及び 958 nmol/L) において、本薬群の QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 (ΔΔQTcF) の調整平均値 [90%CI] は、それぞれ最大で 3.0 [0.7, 5.4] ms (投与 12 時間後) 及び 3.2 [1.2, 5.2] ms (投与 4.5 時間後) であり、10 ms 未満であったことから、本剤の QT 間

<sup>40)</sup> CTD 5.3.3.4-01 : 1305-0015 試験 (2018 年 5 月～2018 年 7 月)、CTD 5.3.3.4-04 : 1305-0113 試験 (2025 年 8 月～2025 年 10 月)、CTD 5.3.3.4-05 : 1305-0119 試験 (2025 年 8 月～2025 年 10 月)、CTD 5.3.3.4-02 : 1305-0033 試験 (2022 年 10 月～2022 年 12 月)、CTD 5.3.3.4-03 : 1305-0034 試験 (2023 年 11 月～2023 年 12 月)

隔延長リスクは低いと判断された。なお、モキシフロキサシン群の QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 ( $\Delta\Delta QTcF$ ) の調整平均値 [90%CI] は、最大で 14.2 [12.4, 16.1] ms (投与 3.5 時間後) であった。

## 6.2.5 患者における検討

### 6.2.5.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-01 : 1305-0012 試験 (2018 年 4 月～2019 年 7 月))

IPF 患者 10 例を対象に、本薬 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、定常状態における本薬<sup>41)</sup>の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau,ss}$  の幾何平均値 (幾何 CV%) は 460 (41.7) nmol/L 及び 3,720 (49.5) nmol・h/L であった。

### 6.2.5.2 IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-02 : 1305-0014 試験 (2022 年 10 月～2024 年 12 月))

IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本薬 9 又は 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 26 週目までの血漿中本薬トラフ濃度推移は表 25 のとおりであった。本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群において、日本人及び中等度の腎機能障害を有する患者では、白人及び腎機能が正常な患者と比較して血漿中本薬トラフ濃度が高い傾向が認められた。また、ピルフェニドンの併用ありの患者では、抗線維化薬の併用なしの患者と比較して、血漿中本薬トラフ濃度が低い傾向が認められた。

表 25 反復投与時の血漿中本薬トラフ濃度の推移 (nmol/L)

集団		投与量 (mg)	投与 2 週目	投与 6 週目	投与 12 週目	投与 26 週目
全体集団		9	63.2 (90.3) [267]	59.3 (84.7) [271]	58.7 (80.0) [248]	57.3 (83.0) [250]
人種	日本人	9	84.7 (55.3) [24]	87.5 (70.1) [25]	98.2 (71.0) [20]	102 (53.6) [22]
	白人	9	59.0 (93.1) [182]	52.7 (88.4) [183]	50.4 (80.9) [171]	50.6 (85.1) [170]
腎機能	正常	9	59.0 (79.6) [68]	53.4 (80.3) [66]	52.1 (82.0) [63]	51.2 (87.6) [66]
	軽度腎機能障害	9	63.4 (95.3) [173]	59.8 (84.2) [175]	60.1 (79.9) [161]	57.2 (83.0) [159]
	中等度腎機能障害	9	74.3 (85.1) [26]	71.8 (94.9) [30]	69.4 (71.6) [24]	78.7 (59.3) [25]
併用薬	抗線維化薬の併用なし	9	85.6 (68.8) [65]	90.1 (57.2) [62]	85.6 (66.3) [57]	74.7 (63.0) [56]
	ピルフェニドン	9	39.0 (101) [86]	36.1 (82.3) [93]	38.7 (78.2) [87]	38.2 (80.9) [83]
	ニンテダニブ	9	76.2 (68.4) [116]	70.7 (68.1) [116]	67.7 (64.1) [104]	68.0 (75.7) [111]
全体集団		18	123 (91.3) [264]	125 (83.8) [274]	116 (98.5) [239]	117 (85.6) [243]
人種	日本人	18	172 (64.7) [38]	167 (74.4) [36]	175 (84.7) [29]	156 (63.6) [32]
	白人	18	108 (98.2) [165]	110 (83.3) [174]	96.2 (104) [148]	101 (86.1) [145]
腎機能	正常	18	114 (80.6) [69]	111 (86.3) [68]	106 (83.8) [62]	103 (77.4) [64]
	軽度腎機能障害	18	119 (90.3) [160]	122 (82.3) [171]	110 (87.8) [144]	118 (89.8) [148]
	中等度腎機能障害	18	168 (110) [34]	175 (71.8) [34]	167 (163) [32]	148 (70.5) [30]
併用薬	抗線維化薬の併用なし	18	161 (78.1) [61]	160 (71.2) [66]	165 (78.4) [60]	151 (69.3) [58]
	ピルフェニドン	18	77.6 (97.3) [88]	77.6 (88.1) [91]	73.0 (107) [88]	83.0 (100) [90]
	ニンテダニブ	18	152 (69.2) [115]	157 (60.1) [117]	143 (70.7) [91]	139 (62.7) [95]

幾何平均値 (幾何 CV%) [例数]

腎機能は eGFR の測定値に基づき、正常 : 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上、軽度腎機能障害 : 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、中等度腎機能障害 : 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満とされた。

### 6.2.5.3 PF-ILD 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-03 : 1305-0023 試験 (2022 年 11 月～2025 年 4 月、20██ 年██ 月データカットオフ))

PPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験において、本薬 9 又は 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 26 週目までの血漿中本薬トラフ濃度推移は表 26 のとおりであった。本薬 9 mg 群において、日本人の血漿中本薬トラフ濃度は白人と比較して高い傾向が認められた。また、本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群において、中等度の腎機能障害を有する患者は、腎機能が正常な患者と比較して血漿中本薬ト

<sup>41)</sup> キラル分離せず分析された。

ラフ濃度が高い傾向が認められた。

表 26 反復投与時の血漿中本薬トラフ濃度の推移 (nmol/L)

集団		投与量 (mg)	投与 2 週目	投与 6 週目	投与 12 週目	投与 26 週目	
全体集団		9	87.0 (88.2) [282]	83.9 (79.6) [274]	77.0 (73.3) [260]	73.4 (105) [229]	
人種	日本人		85.9 (56.6) [26]	86.6 (74.0) [29]	92.9 (63.6) [27]	87.6 (82.1) [26]	
	白人		79.8 (89.7) [160]	69.3 (81.2) [148]	66.0 (76.9) [142]	64.1 (93.8) [122]	
腎機能	正常		75.1 (92.8) [109]	85.2 (79.4) [100]	69.5 (64.8) [99]	54.7 (120) [82]	
	軽度腎機能障害		92.7 (83.0) [146]	83.2 (82.3) [145]	81.1 (66.7) [137]	84.9 (94.9) [125]	
	中等度腎機能障害		112 (84.8) [27]	83.0 (69.4) [29]	87.3 (141) [24]	96.0 (57.6) [22]	
全体集団			18	178 (75.4) [271]	157 (87.5) [264]	149 (96.4) [237]	152 (82.6) [235]
人種	日本人			154 (59.5) [33]	143 (70.1) [31]	151 (65.7) [25]	149 (81.5) [34]
	白人			169 (75.7) [153]	149 (87.8) [150]	149 (91.5) [135]	147 (86.5) [135]
腎機能	正常			152 (87.6) [88]	148 (74.3) [96]	131 (100) [90]	142 (86.8) [82]
	軽度腎機能障害	187 (70.6) [153]		158 (101) [142]	161 (84.8) [121]	149 (80.4) [124]	
	中等度腎機能障害	223 (49.0) [29]		188 (60.7) [25]	162 (137) [25]	192 (75.9) [28]	

幾何平均値 (幾何 CV%) [例数]

腎機能は eGFR の測定値に基づき、正常: 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上、軽度腎機能障害: 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、中等度腎機能障害: 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満とされた

### 6.3 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5-01)

健康成人、IPF 患者、PPF 患者等を対象とした臨床試験 8 試験<sup>42)</sup>から得られた血漿中本薬濃度データ (1,652 例 (8,414 測定点)) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.5.1) が実施された。

本薬の PK は、連続する 0 次及び 1 次吸収過程並びに線形消失を有する 3 コンパートメントモデルにより記述され、共変量探索<sup>43)</sup>の結果、CL/F に対して中国人か否か、日本人か否か、ニンテダニブの併用の有無、ピルフェニドンの併用の有無、eGFR、ビリルビン及び疾患の有無 (IPF 患者又は PPF 患者/健康成人) が、V<sub>2</sub>/F に対して中国人か否か、日本人か否か、疾患の有無 (IPF 患者又は PPF 患者/健康成人) 及び性別が共変量として選択された。クリアランス (CL/F、Q<sub>3</sub>/F 及び Q<sub>4</sub>/F) 及び分布容積 (V<sub>2</sub>/F、V<sub>3</sub>/F 及び V<sub>4</sub>/F) に対してアロメトリックスケーリング (アロメトリック係数はクリアランスに対して 0.75、分布容積に対して 1) に基づく体重の影響を組み込んだモデルが最終モデルとされた。

最終モデルを用いて共変量の影響を検討した結果は表 27 のとおりであった。また、最終モデルを用いて予測<sup>44)</sup>された、患者集団、人種又は併用薬の有無で層別化した、本薬 9 mg 又は 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの患者集団、人種又は併用薬の有無別の定常状態における PK パラメータは表 28 のとおりであった。日本人では、日本人及び中国人以外の集団と比較して AUC<sub>ss</sub>、C<sub>max,ss</sub> 及び C<sub>min,ss</sub> の中央値がそれぞれ約 45、58 及び 35% 高く、ピルフェニドンの併用ありの患者では、ニンテダニブ又はピルフェニドンの併用なしの患者集団と比較して AUC<sub>ss</sub>、C<sub>max,ss</sub> 及び C<sub>min,ss</sub> の中央値がそれぞれ約 39、30 及び 48% 低かった。また、PPF 患者では IPF 患者と比較して AUC<sub>ss</sub>、C<sub>max,ss</sub> 及び C<sub>min,ss</sub> の中央値が高い傾向が認められたものの、当該傾向は PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験ではピルフェニドンの併用されていないこと並びに IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験と比較して女性及びアジア人の割合が高かったことによるものと申請者は考察している。

<sup>42)</sup> 健康成人を対象とした 1305-0024 試験、1305-0028 試験、1305-0030 試験、1305-0033 試験及び 1305-0038 試験、腎機能障害を有する成人を対象とした 1305-0025 試験、IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験並びに PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験

<sup>43)</sup> 共変量として、CL/F に対して年齢、AST、ALT、ビリルビン、eGFR、併用薬 (ニンテダニブ/ピルフェニドン/CYP3A 誘導薬/CYP3A 阻害薬/P-gp 誘導薬/P-gp 阻害薬/プロトンポンプ阻害薬/制酸薬/その他/なし)、各クリアランス及び分布容積パラメータに対して、体重、性別、人種 (白人/黒人/アジア人/ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民/ネイティブアメリカン又はアラスカ先住民/不明、日本人/日本人以外、中国人/中国人以外)、患者の状態 (IPF 患者/PPF 患者/基礎疾患あり/健康成人)、吸収パラメータに対して、食事 (空腹時/高脂肪食)、製剤 (臨床試験用製剤/市販用製剤) が検討された。

<sup>44)</sup> 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における共変量のデータセットをリサンプリングして新たに各用量群 500 例のデータセットを作成し、当該データセットから各層別群について 1,000 例分シミュレーションすることにより本薬の PK パラメータが推定された。

表 27 PPK モデルにおける共変量の影響

共変量	AUC <sub>ss</sub>	C <sub>max,ss</sub>	C <sub>min,ss</sub>	
女性	1.00 [1.00, 1.00]	1.10 [1.04, 1.15]	0.883 [0.835, 0.953]	
IPF 患者又は PPF 患者	1.33 [1.22, 1.44]	0.944 [0.851, 1.02]	2.11 [1.92, 2.42]	
人種	日本人	1.18 [1.07, 1.27]	1.34 [1.15, 1.54]	1.04 [0.939, 1.14]
	中国人	1.11 [1.04, 1.21]	1.12 [0.988, 1.28]	1.12 [1.01, 1.26]
体重 (kg)	50	1.29 [1.29, 1.29]	1.35 [1.35, 1.35]	1.20 [1.20, 1.21]
	60	1.12 [1.12, 1.12]	1.15 [1.15, 1.15]	1.09 [1.09, 1.09]
	80	0.905 [0.905, 0.905]	0.888 [0.887, 0.889]	0.929 [0.927, 0.930]
	90	0.828 [0.828, 0.828]	0.800 [0.799, 0.801]	0.869 [0.867, 0.872]
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	30	1.36 [1.25, 1.47]	1.16 [1.11, 1.22]	1.71 [1.50, 1.94]
	60	1.11 [1.08, 1.14]	1.05 [1.03, 1.06]	1.20 [1.15, 1.26]
	80	1.02 [1.01, 1.02]	1.01 [1.00, 1.01]	1.03 [1.02, 1.04]
	100	0.951 [0.938, 0.964]	0.979 [0.972, 0.984]	0.908 [0.886, 0.931]
ビリルビン (μmol/L)	5	0.960 [0.944, 0.980]	0.983 [0.976, 0.991]	0.924 [0.893, 0.962]
	14	1.05 [1.02, 1.07]	1.02 [1.01, 1.03]	1.10 [1.05, 1.14]
併用薬	ビルフェニドン	0.675 [0.635, 0.707]	0.861 [0.847, 0.878]	0.436 [0.367, 0.483]
	ニンテダニブ	0.967 [0.937, 1.00]	0.986 [0.972, 1.00]	0.937 [0.879, 1.00]

基準となる典型的なケース（年齢 70 歳、体重 70 kg、日本人及び中国人以外の男性健康成人、eGFR が 84.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、ビリルビンが 8 μmol/L、ニンテダニブ及びビルフェニドンの併用なし）に本薬 9 mg を 1 日 2 回反復経口投与時の曝露量に対する比：中央値 [95%CI]

表 28 PPK モデルにより予測された仮想患者集団における部分集団別の本薬の PK パラメータ

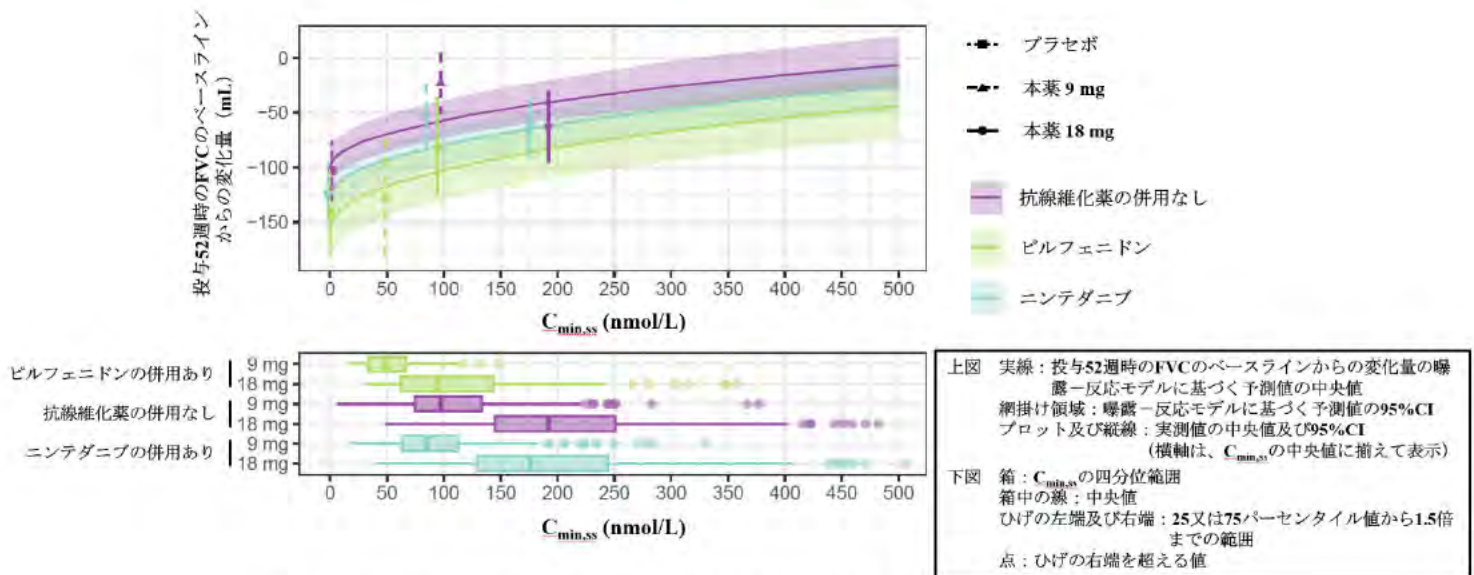
対象集団	投与量 (mg)	AUC <sub>ss</sub> (nmol·h/L)	C <sub>max,ss</sub> (nmol/L)	C <sub>min,ss</sub> (nmol/L)		
全体集団	9	1,660 [811, 3,310]	206 [67.6, 522]	78.1 [21.9, 223]		
患者集団		IPF 患者	1,580 [775, 3,110]	202 [58.1, 471]	73.1 [18.6, 214]	
		PPF 患者	1,740 [917, 3,550]	224 [71.4, 518]	85.7 [24.6, 233]	
人種		日本人及び中国人以外	1,520 [732, 3,090]	183 [56.1, 455]	72.0 [18.5, 204]	
		日本人	2,200 [1,120, 4,140]	289 [93.2, 672]	97.0 [23.4, 262]	
		中国人	2,020 [1,040, 3,650]	252 [73.5, 570]	101 [25.9, 247]	
併用薬		抗線維化薬の併用なし	1,850 [914, 3,510]	228 [64.9, 544]	90.1 [23.4, 240]	
		ビルフェニドン	1,130 [612, 2,190]	159 [49.0, 347]	47.0 [10.9, 128]	
		ニンテダニブ	1,710 [907, 3,240]	212 [61.6, 487]	85.7 [23.9, 219]	
全体集団		18	3,320 [1,620, 6,620]	411 [135, 1,040]	156 [43.7, 447]	
患者集団			IPF 患者	3,160 [1,550, 6,230]	404 [116, 943]	146 [37.2, 429]
			PPF 患者	3,490 [1,830, 7,110]	447 [143, 1,040]	171 [49.1, 467]
人種	日本人及び中国人以外		3,050 [1,460, 6,190]	367 [112, 909]	144 [37.0, 408]	
	日本人		4,400 [2,240, 8,290]	578 [186, 1,340]	194 [46.8, 524]	
	中国人		4,030 [2,080, 7,310]	505 [147, 1,140]	203 [51.8, 494]	
併用薬	抗線維化薬の併用なし		3,710 [1,830, 7,010]	457 [130, 1,090]	180 [46.8, 479]	
	ビルフェニドン		2,260 [1,220, 4,370]	319 [98.0, 694]	94.0 [21.7, 257]	
	ニンテダニブ		3,430 [1,810, 6,490]	425 [123, 974]	171 [47.9, 438]	

中央値 [90%予測区間]

#### 6.4 曝露－反応解析 (CTD 5.3.3.5-01)

IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験 (6.2.5.2 項及び 7.2.1 項参照) 及び PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験 (6.2.5.3 項及び 7.2.2 項参照) における成績並びに PPK 解析 (6.3 項参照) に基づく本薬の PK パラメータの推定値を用いて有効性及び安全性に係る曝露－反応解析が実施された。

有効性について、抗線維化薬の併用有無別の本薬の C<sub>min,ss</sub> に対する本薬投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量の予測は図 2 のとおりであった。本薬の C<sub>min,ss</sub> の増加に伴い FVC の変化量が小さくなる傾向が認められた。また、ビルフェニドン併用例では抗線維化薬非併用例又はニンテダニブ併用例と比較して本薬の C<sub>min,ss</sub> が低値であり、FVC のベースラインからの変化量が大きい傾向が認められた。



安全性について、本薬 18 mg 1 日 2 回反復経口投与時の曝露量の各四分位値の有害事象（悪心、下痢、感染症、5%超の体重減少及び 10%超の体重減少）の発現割合<sup>45)</sup>は表 29 のとおりであり、悪心、感染症及び 10%超の体重減少の発現割合と本薬の曝露量に明らかな関係は認められなかった一方で、下痢及び 5%超の体重減少では、本薬の曝露量上昇により発現割合が高くなる傾向が認められた。曝露-反応関係が認められた下痢及び 5%超の体重減少について、全体集団及び日本人集団における体重別の有害事象の発現割合の予測は表 30 のとおりであり、全体集団及び日本人集団で有害事象の発現割合は概ね同程度と推測された。また、低体重であるほど下痢及び 5%超の体重減少の発現割合が高くなる傾向が推測されたが、低体重による当該発現割合の増加傾向は緩やかであり、臨床的に意味のある増加ではないと申請者は考察している。

表 29 本薬曝露量の各四分位値における有害事象の発現割合の予測

	$C_{max,ss}$ (nmol/L)	悪心	$C_{min,ss}$ (nmol/L)	下痢	$C_{min,ss}$ (nmol/L)	感染症
Q1	161	0.0828 [0.0696, 0.0998]	52.2	0.264 [0.240, 0.290]	52.2	0.631 [0.601, 0.660]
Q2	253	0.0831 [0.0705, 0.101]	92.9	0.309 [0.285, 0.336]	92.9	0.621 [0.593, 0.647]
Q3	366	0.0904 [0.0737, 0.114]	143	0.330 [0.306, 0.358]	143	0.613 [0.584, 0.640]
Q4	576	0.115 [0.0829, 0.159]	244	0.352 [0.323, 0.384]	244	0.602 [0.557, 0.646]
	$C_{min,ss}$ (nmol/L)	5%超の体重減少	$AUC_{ss}$ (nmol·h/L)	10%超の体重減少		
Q1	53.4	0.431 [0.401, 0.459]	1,210	0.151 [0.128, 0.177]		
Q2	94.2	0.445 [0.420, 0.471]	1,920	0.151 [0.131, 0.174]		
Q3	144	0.465 [0.438, 0.494]	2,800	0.156 [0.135, 0.181]		
Q4	245	0.522 [0.480, 0.570]	4,460	0.173 [0.141, 0.211]		

中央値 [95%信用区間]

<sup>45)</sup> 悪心では  $C_{max,ss}$ 、下痢、感染及び 5%超の体重減少では  $C_{min,ss}$ 、10%超の体重減少では  $AUC_{ss}$  が曝露指標とされた。

表 30 本薬 18 mg 1 日 2 回投与時の有害事象の発現割合の予測

集団	体重 (kg)	C <sub>min,ss</sub> (nmol/L)	有害事象の発現割合	
			下痢	5%超の体重減少
全体集団	30	292	0.390 [0.368, 0.413]	0.565 [0.526, 0.609]
日本人		308	0.360 [0.319, 0.398]	0.547 [0.458, 0.610]
全体集団	70	170	0.371 [0.353, 0.393]	0.492 [0.468, 0.515]
日本人		197	0.342 [0.308, 0.377]	0.488 [0.433, 0.523]
全体集団	140	107	0.355 [0.340, 0.376]	0.449 [0.430, 0.464]
日本人		120	0.325 [0.294, 0.357]	0.451 [0.414, 0.482]

中央値 [95%信用区間]

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の薬物動態における民族差について

申請者は、本薬の PK における民族差について、以下のように説明している。

PPK 解析 (6.3 項参照) 等から、日本人では外国人と比較して本薬の曝露量が高値となることが想定されるものの、安全性に係る曝露-反応解析 (6.4 項参照) において、本薬を 18 mg で 1 日 2 回投与したときの曝露量範囲で有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は認められていないことを踏まえ、日本人と外国人で本薬の用法・用量を同一とすることは可能と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.2 肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に対する本薬投与について

申請者は、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害患者を対象とした 1305-0027 試験 (6.2.2.1 項参照) 及び腎機能障害患者を対象とした 1305-0025 試験 (6.2.2.2 項参照) の結果、正常な肝機能又は腎機能を有する治験参加者と比較して、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者では、本薬の AUC<sub>inf</sub> の高値傾向及び C<sub>max</sub> の低値傾向が認められた。

腎機能障害患者が組み入れられた 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の統合解析において、正常の腎機能 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上) を有する患者並びに軽度 (eGFR : 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) 及び中等度 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) の腎機能障害を有する患者における有害事象の発現割合は表 31 のとおりであり、腎機能別の有害事象発現割合に明らかな違いは認められなかった。安全性に係る曝露-反応解析 (6.4 項参照) において、本薬を 18 mg で 1 日 2 回投与したときの曝露量範囲において、曝露量の増加に伴う明らかな有害事象の発現割合の増加は認められていないこと等も踏まえると、腎機能及び肝機能障害を有する患者で認められた範囲の AUC<sub>inf</sub> の増加 (肝機能が正常な治験参加者に対する中等度肝機能障害患者、及び腎機能が正常な治験参加者に対する重度腎機能障害患者でそれぞれ 1.31 倍及び 1.29 倍) が安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

また、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者において、本薬の  $C_{max}$  の低下傾向（肝機能が正常な治験参加者に対する中等度肝機能障害患者、及び腎機能が正常な治験参加者に対する重度腎機能障害患者でそれぞれ 0.69 倍及び 0.86 倍）が認められた。しかしながら、肝機能障害及び腎機能障害を有する患者とそれぞれの臓器機能が正常な治験参加者における本薬の  $C_{max}$  の分布は概ね重複しており<sup>40</sup>、臨床試験において本薬 9 mg 投与時にプラセボ群と比較して投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量が小さかったこと（7.2.1 項及び 7.2.2 項参照）を踏まえると、本薬の有効性に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考える。

表 31 腎機能別の有害事象発現割合（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の統合解析）

腎機能 投与群	正常			軽度腎機能障害			中等度腎機能障害		
	本剤 9 mg (230 例)	本剤 18 mg (228 例)	プラセボ (222 例)	本剤 9 mg (473 例)	本剤 18 mg (458 例)	プラセボ (485 例)	本剤 9 mg (82 例)	本剤 18 mg (97 例)	プラセボ (78 例)
全有害事象	207 (90.0)	208 (91.2)	207 (93.2)	440 (93.0)	435 (95.0)	452 (93.2)	79 (96.3)	93 (95.9)	75 (96.2)
重篤な有害事象	65 (28.3)	69 (30.3)	67 (30.2)	149 (31.5)	144 (31.4)	163 (33.6)	30 (36.6)	39 (40.2)	41 (52.6)
副作用	91 (39.6)	100 (43.9)	73 (32.9)	202 (42.7)	232 (50.7)	165 (34.0)	31 (37.8)	44 (45.4)	28 (35.9)

例数 (%)

以上より、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者及び軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と判断した。なお、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者に対する本薬の投与経験はなく、本薬の曝露が上昇する可能性があることから投与を推奨しない旨を添付文書において注意喚起する。また、末期腎不全（15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満）を有する患者における本薬の投与経験はないものの、本薬は腎排泄型薬物ではなく、末期腎不全が本薬の曝露に大きな影響を及ぼすことは想定されないことから、本薬の投与経験はない旨のみを添付文書において注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 6.R.3 薬物相互作用について

申請者は、本薬の臨床使用における薬物相互作用の可能性について、以下のように説明している。

CYP3A 及び P-gp の強い阻害薬であるイトラコナゾールと本薬を併用したとき、非併用時と比較して本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  がそれぞれ 1.28 倍及び 2.23 倍上昇した（6.2.3 項参照）。 $C_{max}$  と比較し、 $AUC_{inf}$  に対する影響が顕著に認められたこと等から、イトラコナゾールによる本薬の曝露量の増加は主に CYP3A の阻害によるものであり、P-gp の阻害による寄与は大きくないと考えられた。したがって、P-gp 阻害薬と併用するときの用量調節は不要と考える一方、本薬 18 mg を単独で投与したときの曝露量と同程度となるよう、強い CYP3A 阻害薬と併用するときの本剤の用量は 9 mg とするよう添付文書において注意喚起する。

非臨床薬物相互作用試験（4.5.1 項参照）より、本薬は臨床用量において CYP3A、2C8、2C9 及び 2C19 を誘導することが示唆されたものの、CYP3A の基質であるミダゾラムと本薬を併用したときのミダゾラ

<sup>40</sup> 軽度肝機能障害患者及び軽度対照の正常な肝機能を有する治験参加者における  $C_{max}$  の中央値 [範囲] はそれぞれ 387 [273, 678] 及び 562 [183, 734] nmol/L、中等度肝機能障害患者及び中等度対照の正常な肝機能を有する治験参加者における  $C_{max}$  の中央値 [範囲] はそれぞれ 272 [174, 534] 及び 520 [145, 689] nmol/L、中等度腎機能障害患者及び中等度対照の正常な腎機能を有する治験参加者における  $C_{max}$  の中央値 [範囲] はそれぞれ 442 [178, 647] 及び 467 [82.3, 659] nmol/L、重度腎機能障害患者及び重度対照の正常な腎機能を有する治験参加者における  $C_{max}$  の中央値 [範囲] はそれぞれ 426 [220, 733] 及び 462 [347, 659] nmol/L であった。

ムの曝露量は本薬非併用時と概ね同程度であり（6.2.3 項参照）、本薬の CYP3A 誘導作用は示されなかった。また、CYP3A と共通の経路を介して誘導され、一般的に CYP3A よりも誘導性の低い CYP2C8、2C9 及び 2C19 に対しても CYP3A と同様に臨床的に意味のある誘導は生じないと判断した。

PPK 解析において、抗線維化薬であるピルフェニドンと本薬を併用したとき、抗線維化薬の併用なしの患者集団と比較して AUC<sub>ss</sub>、C<sub>max,ss</sub> 及び C<sub>min,ss</sub> の中央値は、それぞれ約 39、30 及び 48%低かった（6.3 項参照）。申請者が実施したピルフェニドンによる CYP3A4 の誘導作用を検討する *in vitro* 試験の成績<sup>47)</sup> 及びピルフェニドンの最大臨床曝露量<sup>48)</sup>から、ピルフェニドンと本薬を併用したときの血漿中本薬濃度の低下は、ピルフェニドンの CYP3A4 誘導作用によるものである可能性が示唆され、IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験において、本薬 9 mg 投与群のうち、ピルフェニドン併用例において IPF 患者における治療効果が十分に認められなかった（7.R.2.1 項参照）。また、中程度の CYP3A 誘導薬であるボセンタン及び強い CYP3A 誘導薬であるカルバマゼピンと本薬を併用したとき、非併用時と比較して本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>inf</sub> がそれぞれ 15.2%及び 41.3%並びに 31.3%及び 51.2%減少した（6.2.3 項参照）。以上を踏まえ、ピルフェニドン又は中程度若しくは強い CYP3A 誘導薬を併用している患者に対する用法・用量は本薬 18 mg 1 日 2 回投与とし、本薬 9 mg 1 日 2 回投与に減量しない旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。なお、ピルフェニドンが本薬の PK に及ぼす影響を評価する臨床薬物相互作用試験は計画中である。

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬を強い CYP3A 阻害薬と併用する場合は、本薬の用量を 1 回 9 mg とすること、ピルフェニドン並びに中程度若しくは強い CYP3A 誘導薬と併用する場合は本薬の用量を 1 回 18 mg とし、9 mg に減量しないことを添付文書で注意喚起することが適切と判断した。なお、ピルフェニドンが本薬の PK に及ぼす影響については、現在計画中の臨床薬物相互作用試験で新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 32 に示す 3 試験の成績が提出された。

表 32 有効性及び安全性に関する評価資料

相	試験名 (jRCT 番号等)	実施 地域	対象患者	割付 例数	用法・用量の概略 (すべて 1 日 2 回経口投与)	主な評価項目 【主要評価項目】
II	1305-0013 試験 (NCT04419506)	国際 共同	IPF 患者	①97 ②50	①本剤 18 mg ②プラセボ	有効性・安全性 【投与 12 週時における FVC の ベースラインからの変化量】
III	1305-0014 試験 (jRCT2031220317)	国際 共同	IPF 患者	①392 ②392 ③393	①本剤 18 mg ②本剤 9 mg ③プラセボ	有効性・安全性 【投与 52 週時における FVC の ベースラインからの変化量】
III	1305-0023 試験 (jRCT2031220475)	国際 共同	PF-ILD 患者	①392 ②393 ③393	①本剤 18 mg ②本剤 9 mg ③プラセボ	有効性・安全性 【投与 52 週時における FVC の ベースラインからの変化量】

<sup>47)</sup> ヒト肝細胞を用いてピルフェニドン (5~5,000 µmol/L) による CYP3A4 の誘導作用を検討したところ、CYP3A4 の mRNA 発現量の増加及び酵素活性の誘導が認められ、EC<sub>50</sub> は 294~412 µmol/L、mRNA の発現量を 2 倍に誘導する濃度は 74.1~129 µmol/L と算出された。

<sup>48)</sup> ピルフェニドンの血漿中 C<sub>max,ss</sub> 及び血漿タンパク非結合形分率は、Certara Drug Interaction Database (<https://druginteractionsolutions.org> (最終確認日: 2026 年 3 月 27 日)) に基づき、それぞれ 48.8 µmol/L 及び 0.42 と仮定された。

## 7.1 第Ⅱ相試験

### 7.1.1 IPF 患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.1-01：1305-0013 試験（2020年9月～2021年10月））

IPF 患者（表 33）（目標症例数 150 例（本剤群とプラセボ群との割付比 2：1））を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ドイツ、カナダ等の 22 の国又は地域で実施された。

表 33 主な選択基準及び除外基準（1305-0013 試験）

<p>&lt;選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>40 歳以上</li><li>以下のいずれの基準も満たし IPF と診断されている<ol style="list-style-type: none"><li>国際ガイドライン 2018 に従い IPF と診断され、治験責任（分担）医師によりスクリーニング前 12 カ月以内に撮像された胸部 HRCT の所見及び可能であれば外科的肺生検の結果に基づき IPF と確認されている</li><li>治験薬投与開始前に、中央判定により HRCT の結果が IPF の臨床診断と一致する UIP 若しくは probable UIP パターンであることが確認されている、又は中央判定による HRCT の所見が Indeterminate 又は Alternative diagnosis の場合は、治験責任（分担）医師により、外科的肺生検又は経気管支クライオ肺生検の結果等が以下のとおりであることを確認することにより、臨床的に IPF であることが確認されている<ol style="list-style-type: none"><li>Indeterminate の場合：肺生検の結果が UIP パターンである、又は肺生検の結果が probable UIP パターンであり以下のいずれかを満たす<ol style="list-style-type: none"><li>50 歳超の男性又は 60 歳超の女性で、中等度から重度の牽引性気管支拡張又は細気管支拡張が認められる</li><li>70 歳超で、HRCT により 30%超の範囲の網状影が認められる</li><li>BALF 中の好中球増加がある又はリンパ球増加がない</li><li>集学的検討により IPF の確定診断に至った</li></ol></li><li>Alternative diagnosis の場合：肺生検の結果が UIP パターンであり上記①の A)～D)のいずれかを満たす</li></ol></li></ol></li><li>スクリーニングの 8 週間以上前から、いずれか 1 剤の抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン）による安定した治療を受けており無作為化後も継続予定である、又はスクリーニングの 8 週間以上前から、抗線維化薬による治療を受けていない</li><li>スクリーニング時の%FVC が 45%以上である</li><li>スクリーニング時のヘモグロビン値で補正した%DL<sub>CO</sub> が正常予測値の 25%以上、80%未満である</li></ol> <p>&lt;除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>スクリーニング時に気道閉塞（気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>/FVC が 0.7 未満）がある</li><li>スクリーニングの 4 カ月前から治験薬投与開始までの間に IPF の急性増悪があった</li><li>Prednisone 換算で 15 mg/日超のステロイドの投与を継続する必要がある又は希望する</li></ol>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

本試験は、二重盲検期（12 週間）のみで構成され、用法・用量は、本剤 18 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与することとされた。治験薬投与開始時に、いずれか 1 剤の抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン）による治療を受けている患者は、試験期間中、安定した治療を継続することとされた<sup>49)</sup>。強い CYP3A 阻害薬、PDE 阻害薬及び prednisone 換算で 15 mg/日超のステロイドの投与<sup>50)</sup>並びに治験薬投与開始前に抗線維化薬による治療を受けていない患者における抗線維化薬の開始は禁止された。

無作為化<sup>51)</sup>された 147 例（本剤群 97 例及びプラセボ群 50 例）全例が治験薬の投与を 1 回以上受け安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団のうち、十分な FVC の測定値が得られなかった 2 例を除く 145 例（本剤群 95 例及びプラセボ群 50 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

治験薬投与中止例は、本剤群 15.5%（15/97 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（13.4%（13/97 例））であった。

<sup>49)</sup> 副作用の管理のための抗線維化薬の一時的な休薬又は減量は治験責任（分担）医師の判断に委ねられた。

<sup>50)</sup> Prednisone 換算で 15 mg/日超のステロイドの投与は IPF の急性増悪（疑い含む）時には許容された。

<sup>51)</sup> 治験薬投与開始時の抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン）の使用の有無が層別因子とされ、抗線維化薬併用例/非併用例各 60 例以上を組み入れることとされた。

安全性解析対象集団及びFASのうち、日本人部分集団は16例（本剤群12例及びプラセボ群4例）であり、日本人部分集団において、治験薬投与中止例は本剤群16.7%（2/12例）に認められ、2例いずれも中止理由は有害事象であった。

有効性の主要評価項目<sup>52)</sup>である投与12週時におけるFVCのベースラインからの変化量は表34のとおりであった。

表34 投与12週時におけるFVCのベースラインからの変化量（mL）（1305-0013試験、FAS）

	全体集団				日本人部分集団			
	抗線維化薬併用集団		抗線維化薬非併用集団		抗線維化薬併用集団		抗線維化薬非併用集団	
	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群
ベースライン	2,865.3±757.3 (48例)	2,690.0±890.0 (25例)	2,766.5±836.3 (47例)	2,864.9±1,015.1 (25例)	2,472.1±725.8 (7例)	2,044.3±591.5 (3例)	2,442.6±863.5 (5例)	2,231.0 (1例)
投与12週時におけるベースラインからの変化量	2.7 [-33.5, 38.9]	-77.7 [-124.9, -30.5]	6.1 [-39.7, 51.9]	-95.6 [-157.1, -34.1]	89.3 [-89.2, 267.9]	9.7 [-38.9, 58.2]	-36.8 [-89.8, 16.2]	-79.0
プラセボ群との差	80.4 [20.9, 140.0]	/	101.7 [25.0, 178.4]	/	79.7 [-98.6, 257.9]	/	42.2	/

ベースライン：平均値±標準偏差（例数）又は個別値

ベースラインからの変化量及びプラセボ群との差：全体集団では投与群と時点の交互作用、ベースライン時のFVCと時点の交互作用及びベースライン時のAF投与の有無と時点の交互作用を共変量とし、無構造の共分散構造を仮定したMMRMにより算出した調整済み平均値[95%CI]。日本人部分集団ではFVCの実測値に基づく平均値[95%CI]又は個別値

有害事象は、本剤群69.1%（67/97例）、プラセボ群60.0%（30/50例）に認められ、主な事象は表35のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、本剤群2.1%（2/97例（血管炎/状態悪化及びCOVID-19肺炎各1例））に認められ、血管炎については、本剤との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤群6.2%（6/97例（状態悪化2例、COVID-19肺炎、末梢神経不全麻痺、うっ血性心不全、肺新生物、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難及び血管炎各1例、重複あり））、プラセボ群10.0%（5/50例（尿路性敗血症、創傷感染、一過性脳虚血発作、糖尿病性代謝代償性不全及び剥脱性皮膚炎各1例））に認められた。このうち本剤群1例（血管炎）及びプラセボ群1例（剥脱性皮膚炎）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群13.4%（13/97例（下痢3例、消化不良、胸痛、COVID-19、状態悪化、浮動性めまい、末梢神経不全麻痺、骨盤痛、嘔吐、COVID-19肺炎及び呼吸困難各1例））に認められた。このうち、7例（下痢2例、胸痛、浮動性めまい、骨盤痛、嘔吐及び呼吸困難各1例）は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群27.8%（27/97例）、プラセボ群20.0%（10/50例）に認められた。

<sup>52)</sup> 主要な解析は、ベースラインの抗線維化薬併用の有無別の集団ごとに行うこととされた。

表 35 いずれかの群で3%以上認められた有害事象 (1305-0013 試験、安全性解析対象集団、全体集団)

事象名	本剤群 (97 例)	プラセボ群 (50 例)	事象名	本剤群 (97 例)	プラセボ群 (50 例)
下痢	23 (23.7)	6 (12.0)	呼吸困難	3 (3.1)	0
咳嗽	7 (7.2)	3 (6.0)	体重減少	3 (3.1)	0
頭痛	6 (6.2)	1 (2.0)	食欲減退	3 (3.1)	0
鼓腸	5 (5.2)	2 (4.0)	便秘	2 (2.1)	2 (4.0)
消化不良	5 (5.2)	1 (2.0)	末梢性浮腫	2 (2.1)	2 (4.0)
無力症	4 (4.1)	0	浮動性めまい	2 (2.1)	2 (4.0)
上咽頭炎	4 (4.1)	0	筋痙縮	0	2 (4.0)
疲労	3 (3.1)	4 (8.0)	そう痒症	0	2 (4.0)
悪心	3 (3.1)	2 (4.0)	発疹	0	2 (4.0)
嘔吐	3 (3.1)	2 (4.0)	不眠症	0	2 (4.0)

例数 (%)

MedDRA/J version 24.1

日本人部分集団における有害事象は、本剤群 75.0% (9/12 例)、プラセボ群 75.0% (3/4 例) に認められ、いずれかの投与群で 2 例以上に見られた有害事象は、下痢 (本剤群 33.3% (4/12 例) 及びプラセボ群 50.0% (2/4 例))、体重減少 (本剤群 25.0% (3/12 例))、食欲減退 (本剤群 16.7% (2/12 例)) 及び咳嗽 (本剤群 16.7% (2/12 例)) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 8.3% (1/12 例 (状態悪化)) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 16.7% (2/12 例 (下痢 2 例)) に認められ、このうち 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤群 16.7% (2/12 例)、プラセボ群 50.0% (2/4 例) に認められた。

## 7.2 第Ⅲ相試験

### 7.2.1 IPF 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1-02 : 1305-0014 試験 (2022 年 10 月～2024 年 12 月))

IPF 患者 (表 36) (目標症例数 963 例 (各群 321 例<sup>53)</sup>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、フランス等の 36 の国又は地域で実施された。

<sup>53)</sup> 主要評価項目である投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量として、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群とプラセボとの間の期待群間差を 74 mL、各投与群の標準偏差を 280 mL と仮定し、試験全体の有意水準を両側 5% としてグラフィカルアプローチ (10 項参照) の下、各群 310 例としたときに、少なくとも 1 つの本剤用量群においてプラセボ群との間に統計的に有意差が得られる検出力は 91% となる。これに 3.3% の脱落を考慮し、目標症例数は各群 321 例と設定された。

表 36 主な選択基準及び除外基準 (1305-0014 試験)

<p>&lt;選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 40 歳以上</li> <li>2. 以下のいずれの基準も満たし IPF と診断されている             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 国際ガイドライン 2022 に従い IPF と診断され、治験責任 (分担) 医師によりスクリーニング前 12 カ月以内に撮像された胸部 HRCT の所見及び可能であれば外科的肺生検の結果に基づき IPF と確認されている</li> <li>b. 治験薬投与開始前に、中央判定により HRCT の結果が IPF の臨床診断と一致する UIP 若しくは probable UIP パターンであることが確認されている、又は中央判定による HRCT の所見が Indeterminate 又は Alternative diagnosis の場合は、治験責任 (分担) 医師により、外科的肺生検又は経気管支クライオ肺生検の結果等が以下のとおりであることを確認することにより、臨床的に IPF であることが確認されている                 <ol style="list-style-type: none"> <li>① Indeterminate の場合：肺生検の結果が UIP パターンである、又は肺生検の結果が probable UIP パターンであり以下のいずれかを満たす                     <ol style="list-style-type: none"> <li>A) 50 歳超の男性又は 60 歳超の女性で、中等度から重度の牽引性気管支拡張又は細気管支拡張が認められる</li> <li>B) 70 歳超で、HRCT により 30%超の範囲の網状影が認められる</li> <li>C) BALF 中の好中球増加がある又はリンパ球増加がない</li> <li>D) 集学的検討により IPF の確定診断に至った</li> </ol> </li> <li>② Alternative diagnosis の場合：肺生検の結果が UIP パターンであり上記①の A)~D)のいずれかを満たす</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>3. スクリーニングの 12 週以上前から、ニンテダニブ又はピルフェニドンのいずれか 1 剤を一定用量で投与されており、無作為化後も継続予定である、又はスクリーニングの 8 週間以上前から、抗線維化薬による治療を受けておらず、抗線維化治療を開始若しくは再開する予定がない</li> <li>4. スクリーニング時の%FVC が 45%以上である</li> <li>5. スクリーニング時のヘモグロビン値で補正した%D<sub>LCO</sub>が 25%以上である<sup>a)</sup></li> </ol> <p>&lt;除外基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. スクリーニング時の気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>/FVC が 0.7 未満である<sup>b)</sup></li> <li>7. スクリーニングの 3 カ月前からスクリーニング期間中治験薬投与開始までの間に IPF の急性増悪があった</li> <li>8. 呼吸器疾患に対して免疫調整薬 (経口ステロイド以外) 又は prednisone 換算で 15 mg/日超のステロイドの投与を受けている             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 治験開始時は、「スクリーニング時のヘモグロビン値で補正した%D<sub>LCO</sub>が 25%以上、90%未満である」であったが、治験実施計画書の改訂 (2023 年 5 月) により、スクリーニング時のヘモグロビン値で補正した%D<sub>LCO</sub>の上限は選択基準から削除された。</li> <li>b) 治験開始時は、「スクリーニング時に気道閉塞 (気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>/FVC が 0.7 未満) がある」であったが、治験実施計画書の改訂 (2023 年 5 月) により、気道閉塞有無に関わらず気管支拡張薬投与前の FEV<sub>1</sub>/FVC が 0.7 未満の場合は試験から除外された。</li> </ol> </li> </ol>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

本試験は、二重盲検期である A 期 (52 週間) 及び B 期 (期間未定 (試験終了まで)) で構成され、用法・用量は、本剤 18 mg 若しくは本剤 9 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与することとされた。治験薬投与開始時に、抗線維化薬 (ニンテダニブ又はピルフェニドン) による治療を受けている患者は、試験期間中、安定した治療を継続することとされた<sup>49)</sup>。幹細胞による肺線維化の治療、強い CYP3A 阻害薬、PDE4 阻害薬<sup>54)</sup>、免疫調整薬 (経口ステロイド以外) 及び prednisone 換算で 15 mg/日超のステロイドの投与<sup>55)</sup>並びに治験薬投与開始前に抗線維化薬による治療を受けていない患者における抗線維化薬の開始<sup>56)</sup>は禁止された。

無作為化<sup>57)</sup>された 1,177 例 (本剤 18 mg 群 392 例、本剤 9 mg 群 392 例、プラセボ群 393 例) 全例が治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。主要解析は無作為割付けされた最後の患者が 52 週時の評価を完了した後に実施された (DBL1 : 20 年 月データカットオフ)。また、本試験の最終解析は、最後の患者が試験を完了した後に実施された (DBL2 : 20 年 月最後の患者の試験完了)。DBL1 で主要解析を実施するために治験依頼者は盲検解除されたが、治験担当医師及び患者は DBL2 まで盲検が維持された。DBL1 までの治験薬投与中止例は、本剤 18 mg 群 21.7% (85/392 例)、本剤 9 mg 群 21.2% (83/392 例)、プラセボ群 20.6% (81/393 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 18 mg 群 15.1% (59/392 例)、本剤 9 mg 群 12.5% (49/392 例)、プラセボ群 10.9% (43/393 例)) 及び同意撤回 (本剤 18 mg 群 2.6% (10/392 例)、本剤 9 mg 群 4.1% (16/392 例)、プラセボ群 4.8% (19/393 例)) であった。DBL2 までの治験薬投与中止例は、本剤

<sup>54)</sup> 治験開始時はいずれの PDE 阻害薬も併用が禁止されていたが、治験実施計画書の改訂 (2023 年 9 月) により、PDE 阻害薬のうち、PDE4 を阻害する薬剤のみが禁止された。

<sup>55)</sup> IPF の急性増悪 (疑い含む) 時には、prednisone 換算で 15 mg/日超のステロイドの投与が許容された。

<sup>56)</sup> 投与 12 週以降、IPF の進行又は急性増悪時には、抗線維化薬の開始が許容された。

<sup>57)</sup> 治験薬投与開始時の抗線維化薬 (ニンテダニブ又はピルフェニドン) の使用の有無が層別因子とされた。

18 mg 群 23.7% (93/392 例)、本剤 9 mg 群 24.0% (94/392 例)、プラセボ群 25.7% (101/393 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 18 mg 群 16.3% (64/392 例)、本剤 9 mg 群 13.3% (52/392 例)、プラセボ群 13.2% (52/393 例) ) 及び同意撤回 (本剤 18 mg 群 3.1% (12/392 例)、本剤 9 mg 群 4.6% (18/392 例)、プラセボ群 5.9% (23/393 例) ) であった。

FAS のうち、日本人部分集団は 135 例 (本剤 18 mg 群 54 例、本剤 9 mg 群 44 例、プラセボ群 37 例) であった。DBL1 までの治験薬投与中止例は、本剤 18 mg 群 16.7% (9/54 例)、本剤 9 mg 群 18.2% (8/44 例)、プラセボ群 27.0% (10/37 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 18 mg 群 16.7% (9/54 例)、本剤 9 mg 群 15.9% (7/44 例)、プラセボ群 24.3% (9/37 例) ) であった。DBL2 までの治験薬投与中止例は、本剤 18 mg 群 16.7% (9/54 例)、本剤 9 mg 群 20.5% (9/44 例)、プラセボ群 32.4% (12/37 例) に認められ、主な中止理由は有害事象 (本剤 18 mg 群 16.7% (9/54 例)、本剤 9 mg 群 18.2% (8/44 例)、プラセボ群 27.0% (10/37 例) ) であった。

有効性の主要評価項目である投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量は表 37 のとおりであり、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 18 mg 及び本剤 9 mg の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 37 のとおりであった。

表 37 投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量 (mL) (1305-0014 試験、FAS、DBL1)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 18 mg 群	本剤 9 mg 群	プラセボ群	本剤 18 mg 群	本剤 9 mg 群	プラセボ群
ベースライン	2,827.3±758.0 (392)	2,837.2±781.4 (392)	2,863.9±804.6 (393)	2,694.1±769.0 (54)	2,636.9±594.1 (44)	2,849.1±844.3 (37)
投与 52 週時におけるベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	-114.7 [-141.8, -87.5]	-138.6 [-165.6, -111.6]	-183.5 [-210.9, -156.1]	-24.0 [-85.4, 37.3]	-148.7 [-215.4, -82.0]	-126.0 [-200.9, -51.0]
プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	68.8 [30.3, 107.4]	44.9 [6.4, 83.3]	/	102.0 [4.9, 199.0]	-22.7 [-123.3, 77.9]	/
調整 p 値 <sup>a)b)</sup>	0.000625	0.0370	/	-	-	/

ベースライン：平均値±標準偏差 (例数)、投与 52 週時におけるベースラインからの変化量及びプラセボ群との差：調整済み平均値 [95% CI]、-：未算出

ベースライン以降の主要評価項目の結果が観測されなかった 4 例 (本剤 9 mg 群の 2 例、プラセボ群の 2 例) が FAS から除外された。肺移植が行われた場合は、肺移植後のデータは解析から除外された。また、死亡が認められた場合は、各時点で観測された全投与群の変化量の 10% タイル点が補完された。

a) 投与群と時点の交互作用、ベースライン時の FVC と時点の交互作用及びベースライン時の AF 投与の有無と時点の交互作用を共変量とし、無構造の共分散構造を仮定した MMRM

b) 試験全体の第 1 種の過誤確率は両側 5% とされ、仮説検定の多重性の調整方法としてグラフィカルアプローチ (10 項参照) が用いられた。

DBL2 までの有害事象は、本剤 18 mg 群 96.7% (379/392 例)、本剤 9 mg 群 94.6% (371/392 例)、プラセボ群 98.2% (386/393 例) に認められ、主な事象は表 38 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、本剤 18 mg 群 2.8% (11/392 例)、本剤 9 mg 群 5.4% (21/392 例)、プラセボ群 6.6% (26/393 例) に認められ (表 39)、このうち本剤 9 mg 群 2 例に認められた有害事象 (心停止及び体液貯留/大うつ病/状態悪化) については本剤との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、本剤 18 mg 群 38.0% (149/392 例)、本剤 9 mg 群 38.0% (149/392 例)、プラセボ群 42.5% (167/393 例) に認められ (表 40)、このうち本剤 18 mg 群 19 例 (血管炎及び自殺念慮各 2 例、膵炎、クロストリジウム検査陽性、栄養障害、基底細胞癌、憩室炎、静脈血栓症、深部静脈血栓症、腹痛、悪心、嘔吐、薬物性肝障害の疑い、細菌性肺炎、腎炎、心筋虚血、頸動脈解離、一過性脳虚血発作、小腸炎、敗血症性ショック、状態悪化及び気道感染各 1 例、重複あり)、本剤 9 mg 群 16 例 (自殺念慮 3 例、細菌性肺炎 2 例、心停止、薬物性肝障害の疑い、胃食道逆流性疾患、心房細動、アルコール乱用、