

タバコ乱用、嘔吐、浮動性めまい、呼吸時疼痛、横紋筋融解症、薬物性肝障害、心不全、状態悪化、体液貯留、大うつ病及び体重減少各1例、重複あり）、プラセボ群20例（肺炎及び状態悪化各3例、薬物性肝障害の疑い、呼吸困難及び呼吸不全各2例、自己免疫性溶血性貧血、心筋梗塞、肝機能異常、肝損傷、門脈血栓症、咽頭炎、低ナトリウム血症、肺扁平上皮癌、急性腎障害、前立腺腫大、急性呼吸不全、肝肺症候群、肺塞栓症、肺高血圧症及び発疹各1例、重複あり）では、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18mg群16.1%（63/392例）、本剤9mg群13.5%（53/392例）、プラセボ群13.0%（51/393例）に認められ（表41）、このうち本剤18mg群34例（下痢22例、悪心、無力症、食欲減退及び血管炎各3例、腹痛、体重減少及び不安各2例、腹部不快感、嘔吐、疲労、帯状疱疹、細菌性肺炎、血沈亢進、味覚不全、感覚鈍麻及び自殺念慮各1例、重複あり）、本剤9mg群18例（下痢6例、自殺念慮3例、体重減少2例、うつ病、腹部不快感、腹痛、悪心、嘔吐、疲労、薬物性肝障害、細菌性肺炎、食欲減退及び皮膚炎各1例、重複あり）、プラセボ群15例（疲労3例、下痢、悪心及び呼吸困難各2例、動悸、腹痛、鼓腸、胃拡張、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、肝機能異常、薬剤性肝障害の疑い、低ナトリウム血症、関節痛、筋肉痛、浮動性めまい、咳嗽、肝肺症候群及び呼吸不全各1例、重複あり）では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤18mg群53.1%（208/392例）、本剤9mg群45.7%（179/392例）、プラセボ群38.2%（150/393例）に認められた。

表38 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（1305-0014試験、安全性解析対象集団、全体集団、DBL2）

事象名	本剤18mg群 (392例)	本剤9mg群 (392例)	プラセボ群 (393例)	事象名	本剤18mg群 (392例)	本剤9mg群 (392例)	プラセボ群 (393例)
下痢	166 (42.4)	126 (32.1)	72 (18.3)	肺炎	31 (7.9)	33 (8.4)	32 (8.1)
咳嗽	68 (17.4)	72 (18.4)	74 (18.8)	不安	33 (8.4)	31 (7.9)	32 (8.1)
COVID-19	57 (14.5)	73 (18.6)	57 (14.5)	疲労	30 (7.7)	32 (8.2)	23 (5.9)
上気道感染	56 (14.3)	46 (11.7)	44 (11.2)	頭痛	28 (7.1)	25 (6.4)	23 (5.9)
体重減少	48 (12.2)	43 (11.0)	38 (9.7)	背部痛	28 (7.1)	24 (6.1)	16 (4.1)
上咽頭炎	45 (11.5)	44 (11.2)	50 (12.7)	気道感染	24 (6.1)	15 (3.8)	13 (3.3)
状態悪化	45 (11.5)	39 (10.0)	52 (13.2)	嘔吐	22 (5.6)	20 (5.1)	19 (4.8)
呼吸困難	42 (10.7)	51 (13.0)	63 (16.0)	関節痛	15 (3.8)	23 (5.9)	25 (6.4)
食欲減退	40 (10.2)	38 (9.7)	27 (6.9)	浮動性めまい	19 (4.9)	27 (6.9)	22 (5.6)
うつ病	36 (9.2)	36 (9.2)	36 (9.2)	尿路感染	13 (3.3)	12 (3.1)	20 (5.1)
気管支炎	35 (8.9)	31 (7.9)	39 (9.9)	便秘	13 (3.3)	7 (1.8)	20 (5.1)
悪心	34 (8.7)	36 (9.2)	28 (7.1)	例数 (%)	MedDRA/J version 27.1		

表39 死亡に至った有害事象（1305-0014試験、安全性解析対象集団、全体集団、DBL2）

本剤18mg群 (392例)	状態悪化5例、COVID-19、IPF、気胸、急性白血病、遠隔転移を伴う肺癌及び動脈硬化症各1例
本剤9mg群 (392例)	肺炎3例、状態悪化及び虚血性心筋症2例、死亡、細菌性肺炎、ヘモフィルス肺炎、IPF、気胸、慢性呼吸不全、高炭酸ガス血症、低酸素症、心停止、急性心筋梗塞、心原性ショック、心室細動、肺の悪性新生物及び中枢神経系出血各1例
プラセボ群 (393例)	状態悪化7例、疾患進行及び肺炎各2例、死亡、突然死、インフルエンザ、敗血症ショック、急性呼吸不全、間質性肺疾患、呼吸不全、心停止、心筋梗塞、膵腺癌、ホジキン病、骨転移、脳症、血液量減少性ショック及び貧血各1例

MedDRA/J version 27.1

表 40 それぞれの群で2例以上に認められた重篤な有害事象 (1305-0014 試験、安全性解析対象集団、全体集団、DBL2)

本剤 18 mg 群 (392 例)	状態悪化 28 例、肺炎 15 例、肺高血圧症 12 例、IPF 9 例、気胸 7 例、呼吸困難及び心不全各 5 例、肺塞栓症及び気道感染各 4 例、急性呼吸不全、COVID-19、無力症、疾患進行、肺の悪性新生物、基底細胞癌、心房細動、単径ヘルニア、血管炎、急性腎障害及び自殺念慮各 3 例、呼吸不全、低酸素症、鼻出血、敗血症性ショック、気管支炎、異型肺炎、上気道感染、胃腸炎、発熱、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、心筋虚血、椎間板突出、白内障及び C-反応性蛋白増加各 2 例
本剤 9 mg 群 (392 例)	状態悪化 24 例、肺炎 15 例、IPF 12 例、肺高血圧症 9 例、呼吸困難及び細菌性肺炎各 6 例、肺塞栓症 5 例、呼吸不全、急性呼吸不全、COVID-19、肺の悪性新生物、皮膚有棘細胞癌、基底細胞癌及び急性腎障害 4 例、気胸、胸痛、急性心筋梗塞及び自殺念慮各 3 例、インフルエンザ、敗血症性ショック、前立腺癌、心房細動、虚血性心筋症、一過性脳虚血発作、浮動性めまい、胆嚢炎、リウマチ性多発筋痛及び肩回旋筋腱板症候群各 2 例
プラセボ群 (393 例)	状態悪化 32 例、肺炎 22 例、肺高血圧症 12 例、IPF 11 例、呼吸不全 8 例、呼吸困難及び肺塞栓症各 7 例、皮膚有棘細胞癌 4 例、肺動脈性肺高血圧症、インフルエンザ、肺の悪性新生物、心不全、右室不全、失神及び急性腎障害各 3 例、急性呼吸不全、低酸素症、慢性呼吸不全、気縦隔症、過敏性肺臓炎、COVID-19、気道感染、気管支炎、喉頭炎、尿路感染、胸痛、疾患進行、前立腺癌、ボーエン病、扁平上皮癌、肺腺癌、肝転移、移行上皮癌、急性心筋梗塞、心房粗動、冠動脈疾患、心停止、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、脳卒中、腹痛、深部静脈血栓症、急性胆嚢炎、薬剤性肝障害の疑い、骨盤骨折、自殺念慮及び低カリウム血症各 2 例

MedDRA/J version 27.1

表 41 それぞれの群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象 (1305-0014 試験、安全性解析対象集団、全体集団、DBL2)

本剤 18 mg 群 (392 例)	下痢 24 例、状態悪化 6 例、悪心、無力症及び血管炎各 4 例、肺の悪性新生物、不安及び食欲減退各 3 例、腹痛、自殺念慮及び体重減少各 2 例
本剤 9 mg 群 (392 例)	下痢 7 例、肺の悪性新生物及び IPF 各 4 例、皮膚有棘細胞癌、状態悪化、肺炎及び自殺念慮各 3 例、前立腺癌及び体重減少各 2 例
プラセボ群 (393 例)	状態悪化 7 例、疲労及び呼吸困難各 3 例、下痢、悪心、肺の悪性新生物、皮膚有棘細胞癌、前立腺癌、肺腺癌、移行上皮癌、呼吸不全及び肺炎各 2 例

MedDRA/J version 27.1

DBL2 までの治験期間中における日本人部分集団での有害事象は、本剤 18 mg 群 98.1% (53/54 例)、本剤 9 mg 群 97.7% (43/44 例)、プラセボ群 97.3% (36/37 例) に認められ、主な有害事象は表 42 のとおりであった。

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 18 mg 群で 29.6% (16/54 例)、本剤 9 mg 群で 38.6% (17/44 例)、プラセボ群 45.9% (17/37 例) に認められ (表 43)、このうち、本剤 18 mg 群 5 例 (細菌性肺炎、心筋虚血、小腸炎、頸動脈解離、一過性脳虚血発作、腎炎及び血管炎各 1 例、重複あり)、本剤 9 mg 群 4 例 (細菌性肺炎 2 例、心不全及び薬物性肝障害各 1 例)、プラセボ群 2 例 (肝機能異常及び低ナトリウム血症各 1 例) では、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 18 mg 群で 16.7% (9/54 例 (下痢 3 例、食欲減退及び血管炎各 2 例、細菌性肺炎、体重減少及び不安各 1 例、重複あり))、本剤 9 mg 群で 20.5% (9/44 例 (肺の悪性新生物 2 例、結腸癌、肝細胞癌、下痢、状態悪化、細菌性肺炎、薬物性肝障害及び貧血各 1 例))、プラセボ群で 27.0% (10/37 例 (肺腺癌及び状態悪化各 2 例、肺の悪性新生物、直腸癌、移行上皮癌、肺炎、低ナトリウム血症及び肝機能異常各 1 例)) に認められ、このうち、本剤 18 mg 群 8 例 (下痢、食欲減退及び血管炎各 2 例、細菌性肺炎、体重減少及び不安各 1 例、重複あり)、本剤 9 mg 群 3 例 (下痢、細菌性肺炎及び薬物性肝障害各 1 例)、プラセボ群 2 例 (低ナトリウム血症及び肝機能異常各 1 例) では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤 18 mg 群 61.1% (33/54 例)、本剤 9 mg 群 54.5% (24/44 例)、プラセボ群 32.4% (12/37 例) に認められた。

表 42 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象 (1305-0014 試験、安全性解析対象集団、日本人部分集団、DBL2)

事象名	本剤 18 mg 群 (54 例)	本剤 9 mg 群 (44 例)	プラセボ群 (37 例)	事象名	本剤 18 mg 群 (54 例)	本剤 9 mg 群 (44 例)	プラセボ群 (37 例)
下痢	25 (46.3)	17 (38.6)	3 (8.1)	AST 増加	2 (3.7)	2 (4.5)	2 (5.4)
上咽頭炎	13 (24.1)	10 (22.7)	4 (10.8)	不眠症	2 (3.7)	2 (4.5)	2 (5.4)
COVID-19	10 (18.5)	6 (13.6)	5 (13.5)	上気道感染	2 (3.7)	1 (2.3)	2 (5.4)
体重減少	9 (16.7)	2 (4.5)	4 (10.8)	高血圧	2 (3.7)	1 (2.3)	4 (10.8)
食欲減退	6 (11.1)	2 (4.5)	1 (2.7)	気管支炎	1 (1.9)	4 (9.1)	1 (2.7)
排便回数増加	5 (9.3)	1 (2.3)	0	状態悪化	1 (1.9)	4 (9.1)	5 (13.5)
背部痛	4 (7.4)	2 (4.5)	6 (16.2)	コロナウイルス感染	1 (1.9)	2 (4.5)	2 (5.4)
蕁麻疹	3 (5.6)	1 (2.3)	0	上気道の炎症	1 (1.9)	1 (2.3)	2 (5.4)
抑うつ気分	3 (5.6)	0	1 (2.7)	肺高血圧症	1 (1.9)	0	2 (5.4)
細菌性肺炎	2 (3.7)	5 (11.4)	2 (5.4)	γ-GTP 増加	0	3 (6.8)	0
不安	2 (3.7)	5 (11.4)	3 (8.1)	関節痛	0	1 (2.3)	2 (5.4)
インフルエンザ	2 (3.7)	4 (9.1)	2 (5.4)	肺腺癌	0	0	2 (5.4)
肺炎	2 (3.7)	4 (9.1)	4 (10.8)	肝機能異常	0	0	4 (10.8)
うつ病	2 (3.7)	3 (6.8)	3 (8.1)	膀胱炎	0	0	2 (5.4)
便秘	2 (3.7)	2 (4.5)	2 (5.4)	過敏性肺臓炎	0	0	2 (5.4)

例数 (%)

MedDRA/J version 27.1

表 43 それぞれの群で2例以上に認められた重篤な有害事象  
(1305-0014 試験、安全性解析対象集団、日本人部分集団、DBL2)

本剤 18 mg 群 (54 例)	肺炎及び気胸各 2 例
本剤 9 mg 群 (44 例)	細菌性肺炎 5 例、状態悪化 4 例、肺炎及び肺の悪性新生物各 2 例
プラセボ群 (37 例)	状態悪化 4 例、肺高血圧症、過敏性肺臓炎及び肺腺癌各 2 例

MedDRA/J version 27.1

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

PF-ILD 患者 (表 44) (目標例数 1,041 例 (各群 347 例)<sup>58)</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、中国、米国等の 44 の国又は地域で実施された。

<sup>58)</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 群とプラセボ群との間の期待群間差を 71 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 336 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な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 347 例と設定された。

表 44 主な選択・除外基準 (1305-0023 試験)

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上</li> <li>以下のいずれの基準も満たし、IPF 以外の PF-ILD と診断されている       <ol style="list-style-type: none"> <li>治験薬投与開始前に、中央判定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 で、病変範囲が全体の 10% を超える牽引性気管支拡張を伴う網状陰影が確認されている</li> <li>スクリーニング前 24 カ月以内に以下のいずれかを満たす           <ol style="list-style-type: none"> <li>①%FVC の 10%以上の低下</li> <li>②呼吸器症状の悪化を伴う%FVC の 5%以上 10%未満の低下</li> <li>③胸部画像検査での線維化変化の増加を伴う%FVC の 5%以上 10%未満の低下</li> <li>④呼吸器症状の悪化及び胸部画像検査での線維化変化の増加</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>スクリーニングの 12 週以上前からニンテダニブ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 週間以上前からニンテダニブによる治療を受けておらず、ニンテダニブによる治療を開始若しくは再開する予定がない</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%<math>D_{LCO}</math> が 25%以上である<sup>a)</sup></li> <li>基礎疾患に対して許容された免疫調整薬（ステロイド以外）を使用している場合は、スクリーニング前の 12 週間以上及びスクリーニング期に安定した治療を受けている</li> </ol> <p>&lt;主な除外基準&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 <math>FEV_1/FVC</math> が 0.7 未満）がある<sup>b)</sup></li> <li>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 ILD の急性増悪があった</li> <li>スクリーニング前 12 カ月以内に COVID-19 感染により ILD の発症を認めた</li> <li>スクリーニング前の以下の期間において、以下の薬剤の投与を受けている       <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 4 週間：prednisone 換算で 15 mg/日超のステロイド</li> <li>・ 8 週間：シクロホスファミド、トシリズマブ、ミコフェノール酸、ピルフェニドン</li> <li>・ 6 カ月：リツキシマブ</li> </ul> </li> </ol>
---

- 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% $D_{LCO}$  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% $D_{LCO}$  の上限は選択基準から削除された。
- 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  $FEV_1/FVC$  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  $FEV_1/FVC$  が 0.7 未満の場合は試験から除外された。

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 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。治験期間中、ニンテダニブを安定用量で投与している患者は、試験期間中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>59)</sup>、prednisone 換算で 15 mg/日超のステロイドの投与<sup>60)</sup>、シクロホスファミド、トシリズマブ、リツキシマブ及びミコフェノール酸の投与<sup>61)</sup>並びに治験薬投与開始前にニンテダニブによる治療を受けていない患者におけるニンテダニブの開始<sup>62)</sup>は禁止された。

無作為化<sup>63)</sup>された 1,178 例（本剤 18 mg 群 392 例、本剤 9 mg 群 393 例、プラセボ群 393 例）のうち、治験薬投与前に試験を中止した本剤 18 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例を除く 1,176 例（本剤 18 mg 群 391 例、本剤 9 mg 群 393 例、プラセボ群 392 例）に治験薬が 1 回以上投与され、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。主要解析は無作為化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）。DBL1 までの治験薬投与中止例は、本剤 18 mg 群 27.4%（107/391 例）、本剤 9 mg 群 23.2%（91/393 例）、プラセボ群 28.3%（111/392 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤 18 mg 群 11.3%（44/391 例）、本剤 9 mg 群 10.7%（42/393

<sup>59)</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>60)</sup> ILD 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>61)</sup> 投与 6 カ月以降、基礎疾患の増悪時には、免疫調整薬の投与が許容された。

<sup>62)</sup> 投与 12 週以降、ILD 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>63)</sup> ベースライン時のニンテダニブによる治療の有無及び HRCT パターン（UIP/UIP 様線維化パターン/その他の線維化パターン）が層別因子とされた。

例)、プラセボ群 12.0% (47/392 例)、同意撤回(本剤 18 mg 群 10.0% (39/391 例)、本剤 9 mg 群 7.4% (29/393 例)、プラセボ群 6.9% (27/392 例))であった。

FASのうち、日本人部分集団は 146 例(本剤 18 mg 群 51 例、本剤 9 mg 群 49 例、プラセボ群 46 例)であった。DBL1 までの治験薬投与中止例は、本剤 18 mg 群 29.4% (15/51 例)、本剤 9 mg 群 20.4% (10/49 例)、プラセボ群 30.4% (14/46 例)であり、主な中止理由は有害事象(本剤 18 mg 群 13.7% (7/51 例)、本剤 9 mg 群 14.3% (7/49 例)、プラセボ群 10.9% (5/46 例))及び同意撤回(本剤 18 mg 群 11.8% (6/51 例)、本剤 9 mg 群 4.1% (2/49 例)、プラセボ群 4.3% (2/46 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 (mL) のベースラインからの変化量は表 45 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 45 のとおりであった。

表 45 投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量 (mL) (1305-0023 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	2,381.4±722.8 (391)	2,325.5±767.6 (393)	2,353.6±766.2 (392)	2,329.6±745.1 (51)	2,150.0±596.7 (49)	2,098.5±567.1 (46)
投与 52 週時におけるベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	-98.6 [-123.7, -73.4]	-84.6 [-109.6, -59.7]	-165.8 [-190.5, -141.0]	-122.3 [-191.1, -53.6]	-68.9 [-138.7, 0.8]	-179.2 [-251.5, -106.8]
プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	67.2 [31.9, 102.5]	81.1 [46.0, 116.3]	/	56.9 [-43.5, 157.2]	110.3 [9.6, 211.0]	/
調整 p 値 <sup>a)b)</sup>	0.00025	0.00017	/	-	-	/

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 5 例(本剤 18 mg 群の 1 例、本剤 9 mg 群の 3 例、プラセボ群の 1 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、ベースライン時のニンテダニブ投与の有無と時点の交互作用及びベースライン時の HRCT パターン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。

DBL1 までの有害事象は、本剤 18 mg 群 93.1% (364/391 例)、本剤 9 mg 群 93.9% (369/393 例)、プラセボ群 94.1% (369/392 例)に認められ、主な事象は表 46 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、本剤 18 mg 群 2.1% (8/391 例)、本剤 9 mg 群 4.6% (18/393 例)、プラセボ群 7.4% (29/392 例)に認められ(表 47)、このうちプラセボ群 2 例において認められた有害事象(状態悪化及び呼吸不全各 1 例)については治験薬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 39.4% (154/391 例)、本剤 9 mg 群 38.2% (150/393 例)、プラセボ群 42.9% (168/392 例)に認められ(表 48)、このうち本剤 18 mg 群 18 例(状態悪化及び肺炎各 2 例、骨粗鬆症性骨折、下気道感染、小腸炎、椎骨脳底動脈不全、上気道感染、神経皮膚炎、丘疹、間質性肺疾患、関節リウマチ、深部静脈血栓症、不安、過量投与、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、細気管支炎、脱水、骨髄炎、無力症及び自殺念慮各 1 例、重複あり)、本剤 9 mg 群 5 例(肺炎、過敏性肺臓炎、自殺企図、気胸及び急性左室不全各 1 例)、プラセボ群 18 例(状態悪化 4 例、自殺念慮、肺炎、呼吸不全及び急性呼吸不全各 2 例、心不全、間質性肺疾患、下痢、びらん性胃炎、膵炎、疲労、意識消失、呼吸困難、低酸素症、薬物性肝障害、胃腸炎、肺結核、大動脈血栓症、鎖骨下動脈血栓症、結核菌群検査陽性、食欲減退、脱水及び肺動脈性肺高血圧症各 1 例、重複あり)では、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 18 mg 群 11.3% (44/391 例)、本剤 9 mg 群 9.9% (39/393 例)、プラセボ群 11.7% (46/392 例) に認められ (表 49)、このうち、本剤 18 mg 群 16 例 (下痢 10 例、悪心及び頭痛各 2 例、動悸、末梢浮腫、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、インターフェロン  $\gamma$  応答測定陽性、血沈亢進、体重減少、食欲減退、四肢痛、うつ病、不眠症、自殺念慮及び高血圧各 1 例、重複あり)、本剤 9 mg 群 16 例 (下痢 6 例、食欲減退及びうつ病各 2 例、動悸、下腹部痛、腹痛、悪心、嘔吐、胸痛、状態悪化、関節痛、振戦、不眠症、自殺企図及び酒さ各 1 例、重複あり)、プラセボ群 13 例 (浮動性めまい 3 例、状態悪化及び下痢各 2 例、上腹部痛、排便回数増加、疲労、肺炎、肺結核、ALT 増加、AST 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、食欲減退、うつ病、消極的思考、咳嗽、呼吸困難、低酸素症及び呼吸不全各 1 例、重複あり) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用は、本剤 18 mg 群 45.5% (178/391 例)、本剤 9 mg 群 40.0% (157/393 例)、プラセボ群 32.7% (128/392 例) に認められた。

表 46 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (1305-0023 試験、安全性解析対象集団、全体集団、DBL1)

事象名	本剤 18 mg 群 (391 例)	本剤 9 mg 群 (393 例)	プラセボ群 (392 例)	事象名	本剤 18 mg 群 (391 例)	本剤 9 mg 群 (393 例)	プラセボ群 (392 例)
下痢	143 (36.6)	121 (30.8)	98 (25.0)	食欲減退	34 (8.7)	26 (6.6)	30 (7.7)
咳嗽	61 (15.6)	53 (13.5)	60 (15.3)	関節痛	29 (7.4)	28 (7.1)	20 (5.1)
上気道感染	51 (13.0)	42 (10.7)	63 (16.1)	頭痛	29 (7.4)	18 (4.6)	28 (7.1)
体重減少	49 (12.5)	36 (9.2)	26 (6.6)	嘔吐	26 (6.7)	19 (4.8)	24 (6.1)
COVID-19	47 (12.0)	44 (11.2)	63 (16.1)	気道感染	25 (6.4)	25 (6.4)	17 (4.3)
肺炎	45 (11.5)	41 (10.4)	40 (10.2)	背部痛	25 (6.4)	15 (3.8)	11 (2.8)
上咽頭炎	43 (11.0)	49 (12.5)	45 (11.5)	気管支炎	23 (5.9)	31 (7.9)	27 (6.9)
うつ病	43 (11.0)	41 (10.4)	47 (12.0)	疲労	21 (5.4)	24 (6.1)	24 (6.1)
不安	43 (11.0)	41 (10.4)	38 (9.7)	インフルエンザ	21 (5.4)	18 (4.6)	22 (5.6)
悪心	43 (11.0)	35 (8.9)	28 (7.1)	尿路感染	20 (5.1)	24 (6.1)	24 (6.1)
状態悪化	38 (9.7)	52 (13.2)	65 (16.6)	発熱	16 (4.1)	11 (2.8)	23 (5.9)
呼吸困難	37 (9.5)	36 (9.2)	38 (9.7)	胃食道逆流性疾患	11 (2.8)	20 (5.1)	12 (3.1)

例数 (%)

MedDRA/J version 27.1

表 47 死亡に至った有害事象 (1305-0023 試験、安全性解析対象集団、全体集団、DBL1)

本剤 18 mg 群 (391 例)	状態悪化 2 例、疾患進行、間質性肺疾患、インフルエンザ、不安定狭心症、事故及び非小細胞肺癌各 1 例
本剤 9 mg 群 (393 例)	状態悪化 5 例、呼吸不全 3 例、敗血症性ショック 2 例、死亡、肺炎、インフルエンザ、インフルエンザ性肺炎、急性心筋梗塞、心臓停止、心原性ショック、胃腸出血及び大動脈解離各 1 例
プラセボ群 (392 例)	状態悪化 9 例、呼吸不全 3 例、死亡、間質性肺疾患、呼吸困難及び肺炎各 2 例、疾患進行、息詰まり、肺塞栓症、肺線維症、COVID-19、感染、ウイルス性髄膜炎、細菌性肺炎及び心停止各 1 例

MedDRA/J version 27.1

表 48 それぞれの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象 (1305-0023 試験、安全性解析対象集団、全体集団、DBL1)

本剤 18 mg 群 (391 例)	肺炎 27 例、状態悪化 21 例、肺高血圧症 10 例、呼吸不全 6 例、インフルエンザ、気胸、気縦隔症及び心房細動各 5 例、COVID-19、下気道感染及び急性呼吸不全各 4 例、細菌性肺炎、COVID-19 肺炎、急性心筋梗塞、不安定狭心症、失神、皮膚有棘細胞癌、脊椎圧迫骨折及び自殺念慮各 3 例、敗血症、気管支肺炎、間質性肺疾患、肺塞栓症、疾患進行、心不全、心筋梗塞、狭心症、一過性脳虚血発作、基底細胞癌、小細胞肺癌、骨壊死、譫妄、胆石症及び貧血各 2 例
本剤 9 mg 群 (393 例)	状態悪化 35 例、肺炎 30 例、気胸 8 例、肺高血圧症 7 例、呼吸困難 6 例、COVID-19 及び肺塞栓症各 5 例、気道感染及び呼吸不全各 4 例、敗血症性ショック、間質性肺疾患、急性呼吸不全、肺線維症、過敏性肺臓炎、胸痛、心房細動、冠動脈疾患及び基底細胞癌各 3 例、インフルエンザ、下気道感染、敗血症、上気道感染、気管支炎、インフルエンザ性肺炎、気縦隔症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、胃腸出血、大腸ポリープ、うつ病、低血圧、血管炎、急性腎障害及び良性前立腺肥大症各 2 例
プラセボ群 (392 例)	状態悪化 44 例、肺炎 28 例、肺高血圧症及び間質性肺疾患各 10 例、COVID-19 及び気胸各 9 例、呼吸不全及び呼吸困難各 8 例、肺線維症 5 例、細菌性肺炎及び急性呼吸不全各 4 例、肺動脈性肺高血圧症、心不全、急性心不全、脳卒中及び全身性強皮症各 3 例、インフルエンザ、上気道感染、菌血症、憩室炎、胃腸炎、感染、気縦隔症、肺塞栓症、死亡、冠動脈疾患、皮膚筋炎、肺炎、急性肺炎、自殺念慮、不安、胆嚢炎、肝不全及び深部静脈血栓症各 2 例

MedDRA/J version 27.1

表 49 それぞれの群で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象  
(1305-0023 試験、安全性解析対象集団、全体集団、DBL1)

本剤 18 mg 群 (391 例)	下痢 10 例、状態悪化 6 例、皮膚有棘細胞癌 3 例、悪心、小細胞肺癌、自殺念慮、体重減少、頭痛及び高血圧各 2 例
本剤 9 mg 群 (393 例)	状態悪化及び下痢各 6 例、食欲減退 3 例、うつ病 2 例
プラセボ群 (392 例)	状態悪化 12 例、呼吸困難 5 例、浮動性めまい 3 例、下痢、肺炎、感染、間質性肺疾患、気胸及びうつ病各 2 例

MedDRA/J version 27.1

日本人部分集団での有害事象は、本剤 18 mg 群 94.1% (48/51 例)、本剤 9 mg 群 98.0% (48/49 例)、プラセボ群 95.7% (44/46 例) に認められ、主な事象は表 50 のとおりであった。

死亡に至った有害事象は、本剤 9 mg 群 2.0% (1/49 例、状態悪化)、プラセボ群 8.7% (4/46 例、状態悪化 2 例、間質性肺疾患及び肺塞栓症各 1 例) に認められ、このうちプラセボ群 1 例に認められた有害事象 (状態悪化) については、治験薬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 45.1% (23/51 例)、本剤 9 mg 群 44.9% (22/49 例)、プラセボ群 60.9% (28/46 例) に認められ (表 51)、このうち本剤 18 mg 群 4 例 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、細気管支炎、脱水及び骨髄炎各 1 例)、本剤 9 mg 群 2 例 (過敏性肺臓炎及び自殺企図各 1 例)、プラセボ群 3 例 (状態悪化、食欲減退、脱水及び肺動脈性肺高血圧症各 1 例、重複あり) では、治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 18 mg 群 15.7% (8/51 例、状態悪化 3 例、結腸直腸癌、小細胞肺癌、下痢、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び結核菌検査偽陽性各 1 例)、本剤 9 mg 群 14.3% (7/49 例、食欲減退 2 例、状態悪化、胃癌、前立腺癌、腹痛及び自殺企図各 1 例)、プラセボ群 10.9% (5/46 例、状態悪化 2 例、排便回数増加、感染、呼吸困難及び気胸各 1 例、重複あり) に認められ、このうち本剤 18 mg 群 2 例 (下痢及びニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例)、本剤 9 mg 群 3 例 (食欲減退、腹痛及び自殺企図各 1 例)、プラセボ群 2 例 (状態悪化及び排便回数増加各 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 18 mg 群 47.1% (24/51 例)、本剤 9 mg 群 46.9% (23/49 例)、プラセボ群 39.1% (18/46 例) に認められた。

表 50 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象 (1305-0023 試験、安全性解析対象集団、日本人部分集団、DBL1)

事象名	本剤 18 mg 群 (51 例)	本剤 9 mg 群 (49 例)	プラセボ群 (46 例)	事象名	本剤 18 mg 群 (51 例)	本剤 9 mg 群 (49 例)	プラセボ群 (46 例)
下痢	15 (29.4)	17 (34.7)	13 (28.3)	発疹	3 (5.9)	0	2 (4.3)
上咽頭炎	12 (23.5)	12 (24.5)	9 (19.6)	齲歯	2 (3.9)	5 (10.2)	1 (2.2)
体重減少	12 (23.5)	9 (18.4)	7 (15.2)	気胸	2 (3.9)	4 (8.2)	2 (4.3)
COVID-19	11 (21.6)	7 (14.3)	9 (19.6)	便秘	2 (3.9)	4 (8.2)	2 (4.3)
食欲減退	7 (13.7)	8 (16.3)	5 (10.9)	肺炎	2 (3.9)	2 (4.1)	4 (8.7)
状態悪化	6 (11.8)	6 (12.2)	10 (21.7)	肺高血圧症	2 (3.9)	2 (4.1)	3 (6.5)
うつ病	6 (11.8)	3 (6.1)	6 (13.0)	細菌性肺炎	2 (3.9)	1 (2.0)	3 (6.5)
上気道感染	5 (9.8)	2 (4.1)	7 (15.2)	湿疹	1 (2.0)	5 (10.2)	3 (6.5)
嘔吐	5 (9.8)	2 (4.1)	2 (4.3)	肝機能異常	1 (2.0)	0	3 (6.5)
悪心	4 (7.8)	3 (6.1)	1 (2.2)	胃食道逆流性疾患	1 (2.0)	0	3 (6.5)
気縦隔症	4 (7.8)	2 (4.1)	2 (4.3)	膀胱炎	0	3 (6.1)	2 (4.3)
インフルエンザ	4 (7.8)	1 (2.0)	3 (6.5)	副鼻腔炎	0	3 (6.1)	1 (2.2)
高血圧	4 (7.8)	0	2 (4.3)	関節リウマチ	0	3 (6.1)	0
気管支炎	3 (5.9)	4 (8.2)	6 (13.0)	皮膚炎	0	3 (6.1)	0
不安	3 (5.9)	2 (4.1)	6 (13.0)	倦怠感	0	3 (6.1)	0
不眠症	3 (5.9)	2 (4.1)	5 (10.9)	間質性肺疾患	0	2 (4.1)	4 (8.7)
発熱	3 (5.9)	0	4 (8.7)	全身性強皮症	0	0	3 (6.5)
背部痛	3 (5.9)	0	3 (6.5)	例数 (%)	MedDRA/J version.27.1		

表 51 それぞれの群で2例以上に認められた重篤な有害事象  
(1305-0023 試験、安全性解析対象集団、日本人部分集団、DBL1)

本剤 18 mg 群 (51 例)	状態悪化 5 例、気縦隔症 4 例、気胸、肺高血圧症、気管支肺アスペルギルス症及び譫妄各 2 例
本剤 9 mg 群 (49 例)	状態悪化 5 例、気胸 4 例、気縦隔症、肺高血圧症、呼吸困難及び過敏性肺臓炎各 2 例
プラセボ群 (46 例)	状態悪化 9 例、肺高血圧症、間質性肺疾患、肺炎、細菌性肺炎及び全身性強皮症各 3 例、気縦隔症及び気胸各 2 例

MedDRA/J version 27.1

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

#### 7.R.1.1 IPF

申請者は、IPF に係る本剤の開発計画について、以下のように説明している。

国内外の診療ガイドライン<sup>64)</sup>において、IPF の診断基準及び主たる治療方法に国内外で大きな差異は認められていない。また、1305-0014 試験計画時点で完了していた、健康成人を対象とした国内外の臨床試験成績<sup>65)</sup>において、白人と比較し日本人で曝露量が高い傾向が認められていたが、当該時点で実施した PPK 解析の結果から、認められた曝露量の差は主に体重差によるものであると考えられたことから、本薬の PK に臨床的に重大な民族差が生じる可能性は低いと考えた。

以上から、1305-0014 試験を国際共同第Ⅲ相試験として実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 IPF 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

また、申請者は 1305-0014 試験計画について、以下のように説明している。

#### ● 対象患者について

1305-0014 試験では、本邦も含め実臨床において広く用いられている国際ガイドライン 2022 に基づき、

<sup>64)</sup> 国内 IIPs ガイドライン 2022、国際ガイドライン 2022

<sup>65)</sup> 1305-0017 試験において、日本人健康成人 6 例に、本薬 24 mg を単回経口投与したときの  $C_{max}$  及び  $ACU_{inf}$  (幾何平均値 (幾何 CV%)) はそれぞれ 944 (43.5) nmol/L 及び 5,760 (21.6) nmol·h/L であり、1305-0020 試験において、白人健康成人 12 例に、本薬 24 mg を単回経口投与したときの  $C_{max}$  及び  $ACU_{inf}$  (幾何平均値 (幾何 CV%)) はそれぞれ 511 (15.4) nmol/L 及び 4,130 (16.6) nmol·h/L であった。なお、1305-0017 試験及び 1305-0020 試験ともに、本薬はキラル分離できない分析法で測定された。

IPF と診断された患者を組み入れることとした。

現在、本邦においてニンテダニブ及びピルフェニドンが IPF を適応症として製造販売承認されており、いずれも国際ガイドライン 2022 で IPF の治療薬としてそれぞれ単剤療法で推奨されているものの、IPF の疾患経過は依然として不良であり予後も悪い (BMJ Open Resp Res 2019; 6: e000397、J Manag Care Spec Pharm 2017; 23: s17-24 等)。このため、実臨床において、本剤が既存の抗線維化薬と併用される可能性を考慮し、既存の抗線維化薬による治療を受けていない患者に加え、既存の抗線維化薬による安定した治療を受けている患者も組み入れることとした。

## ● 用法・用量について

以下の点等を踏まえ、1305-0014 試験における本剤の用法・用量は 1 回本剤 18 mg 又は 9 mg 1 日 2 回経口投与と設定した。

- 1305-0013 試験において、本薬 18 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、プラセボ群と比較して投与 12 週時における FVC のベースラインからの変化量が小さく、また安全性は概ね良好であったこと (7.1.1 項参照)。
- 1305-0013 試験及び第 I 相試験計 7 試験<sup>6)</sup>の結果に基づく PPK 解析から、本薬 9 mg 又は 18 mg を 1 日 2 回投与したときの血漿中本薬トラフ濃度の中央値はそれぞれ 72.5 及び 158.7 nmol/L と予測され、血漿タンパク非結合率 (23.1%) から算出した本薬の 1 回用量 9 mg における血漿中非結合形本薬トラフ濃度の予測値 (16.7 nmol/L) も本薬の PDE4B に対する IC<sub>50</sub> (10.3 nmol/L、3.1.1 項参照) を上回った。本剤の 1 回用量として 18 mg 及び 9 mg を設定することで、IPF に対する有効性が期待される用量において、本薬の曝露-反応関係をより広範囲に評価可能となると考えたこと。

## ● 主要評価項目について

主要評価項目は、以下の理由から、「投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量」と設定した。

- FVC の低下は、IPF における死亡の予測因子として知られており (Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 639-44、Thorax 2018; 73: 391-2)、肺機能に対する治療効果の評価指標として広く使用されていること。また、患者の生存状況を適切に反映するエンドポイントである死亡率に対する代替エンドポイントであること。
- 本邦において IPF に対して承認されている抗線維化薬であるニンテダニブにおいて、IPF 患者を対象とした第 III 相試験では FVC の年間減少率が主要評価項目として設定されていた。1305-0013 試験における本薬群の FVC の推移が線形でなかったことから、1305-0014 試験では投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量を評価することが有効性評価に適していると考えたこと。

機構は、申請者の説明を了承し、日本人患者が参加した 1305-0014 試験の成績等に基づき、日本人 IPF 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

### 7.R.1.2 PPF

申請者は、PPF に係る本剤の開発計画について、以下のように説明している。

<sup>6)</sup> 1305-0001 試験、1305-0002 試験、1305-0011 試験、1305-0012 試験、1305-0015 試験、1305-0017 試験及び 1305-0020 試験

PPF は、2022 年 5 月に公表された、日本を含む各国・地域の呼吸器学会連名の国際ガイドライン 2022 によって提案された、比較的新しい呼称である（1.2 項参照）。本開発の計画当初、同様の病態は、PF-ILD 等と呼称されており（Eur Respir Rev 2018; 27:180076）、本開発計画も PF-ILD を対象としたものであった。

PF-ILD について、定義、背景疾患並びに PF-ILD と総称される個別の疾患群における診断基準及び治療体系に国内外で大きな違いは認められていない（国内 IIPs ガイドライン 2022、国内 CTD-ILD ガイドライン 2020 等）。また、本薬投与時に概ね用量に比例した曝露量の増加が認められたこと、生物学的利用率が高いこと（6.1.1 項参照）、血漿タンパク結合率が低いこと等（4.2.2 項参照）から、本薬の PK に臨床的に重大な民族差が生じる可能性は低いと考えた。

以上から、1305-0023 試験を国際共同第Ⅲ相試験として実施して臨床データパッケージを構築し、日本人 PF-ILD 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

なお、本申請時点において、PF-ILD と概ね同様の患者集団を示す呼称として、PPF が提唱されている（1.2 項参照）ことから、本開発の対象を PPF に変更することにした。

また、申請者は、1305-0023 試験計画について、以下のように説明している。

#### ● 対象患者について

本剤の実臨床における投与対象は、既に PF-ILD の効能・効果で承認されているニンテダニブと同様であると考え、選択・除外基準はニンテダニブの PF-ILD 患者を対象とした第Ⅲ相試験（令和 2 年 4 月 13 日付け審査報告書「オフエブカプセル 100 mg 等」）で使用された基準（INBUILD 試験基準）を参考に設定した。

現在、本邦においてニンテダニブが PF-ILD を適応症として製造販売承認されているが、IPF と同様に、PF-ILD の疾患経過は依然として不良であり予後も悪い（N Engl J Med 2019; 381: 1718-27）。このため、実臨床において、本剤がニンテダニブと併用される可能性を考慮し、1305-0023 試験はニンテダニブによる治療を受けていない患者に加え、ニンテダニブによる安定した治療を受けている患者も組み入れることとした。

#### ● 用法・用量について

PF-ILD は、IPF と同様、進行性の肺線維化を呈する予後不良の ILD であり、組織損傷に対する線維化反応という共通する病態生理学的機序を有することから、IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験の用法・用量の設定理由（7.R.1.1 項参照）を、PF-ILD を対象とした 1305-0023 試験に適用することは可能と考え、1305-0014 試験と同一の用法・用量（本剤 18 mg 又は本剤 9 mg を 1 日 2 回経口投与）を設定した。

#### ● 主要評価項目について

IPF と同様に、FVC の低下は PF-ILD 患者における死亡の予測因子として知られている（Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 639-44、Eur Respir J 2016; 47: 588-96 等）こと、ニンテダニブの PF-ILD 患者を対象とした第Ⅲ相試験でも主要評価項目として使用されていること等から、「投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量」を主要評価項目として設定した。

機構は、申請者の説明を概ね了承し、日本人 PF-ILD 患者が参加した 1305-0023 試験等に基づき、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。なお、1305-0023 試験成績を踏まえた効能・効果の適切性については、7.R.4.2 項で議論する。

## 7.R.2 有効性について

### 7.R.2.1 IPF

申請者は、IPF 患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験において、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について、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いずれも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 (表 37)。日本人部分集団における、投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量については、表 37 のとおりであり、本剤 18 mg 群では全体集団と類似した傾向が認められた。一方、本剤 9 mg 群では、プラセボ群との差 (調整済み平均値 [95% CI] mL、以下同様) は、 $-22.7 [-123.3, 77.9]$  mL であり、プラセボ群よりも投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量が大きかった。日本人部分集団の例数は限られていることから結果の解釈には注意を要するが、この結果は、日本人部分集団のプラセボ群の投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量が  $-126.0 [-200.9, -51.0]$  mL と、全体集団のプラセボ群 ( $-183.5 [-210.9, -156.1]$  mL) よりも小さかったことを踏まえると、日本人部分集団のプラセボ群に偶発的に比較的進行が遅い患者が多く組み入れられたことによるものと考えられた。本剤 9 mg 群の、投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量は、日本人部分集団 ( $-148.7 [-215.4, -82.0]$  mL) と全体集団 ( $-138.6 [-165.6, -111.6]$  mL) とで類似していることも踏まえれば、日本人における本剤 9 mg 1 日 2 回投与時の有効性は否定されるものではないと考える。

FVC のベースラインからの変化量の推移は図 3 のとおりであり、投与 2 週時以降、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して FVC のベースラインからの変化量は小さく、その差は投与 52 週時まで維持された。

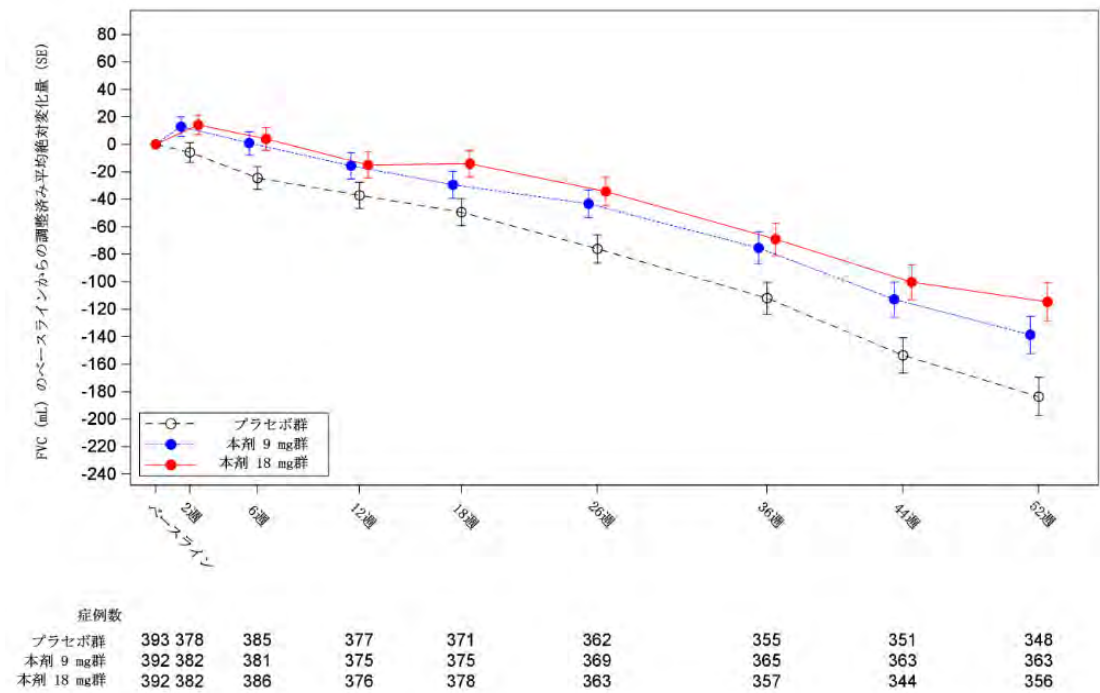


図3 FVCのベースラインからの変化量の推移（1305-0014試験、FAS、DBL1）

1305-0014試験における患者背景別の投与52週時におけるFVCのベースラインからの変化量は、表52のとおりであった。患者数が限られることから、結果の解釈には注意を要するが、65歳未満の部分集団及びピルフェニドンを併用していた部分集団の本剤9mg群において、全体集団の本剤9mg群と比較し、FVCの変化量が大きい傾向が認められた。一方、いずれの部分集団においても、本剤18mg群では全体集団と類似した傾向が認められた。

ピルフェニドンを併用していた部分集団の9mg群の結果については、薬物相互作用に係る検討の結果から、ピルフェニドンとの併用により本剤の曝露が低下したことによるものと考えられることから（6.2.5.2項参照）、6.R.3項で説明したとおり、添付文書の用法・用量に関連する注意において、ピルフェニドンを併用している患者では、本薬9mg1日2回投与に減量しない旨を注意喚起する必要があると考える。

65歳未満の部分集団の9mg群の結果については、ピルフェニドンが併用されていた1例において、投与52週時におけるFVCのベースラインからの変化量に著しい減少が認められた<sup>67)</sup>ことが影響した可能性があり、65歳未満かつピルフェニドン非併用の部分集団における投与52週時におけるFVCのベースラインからの変化量は、 $-156.9 [-228.5, -85.3]$  mLと全体集団と大きく異ならなかった。既存の抗線維化薬（ピルフェニドン又はニンテダニブ）に対する治療反応性に明確な年齢差は認められていないこと（Front Med (Lausanne) 2020; 7: 601279）も踏まえれば、当該結果は偶発的なものであり、65歳未満の患者に対する本剤9mg投与の有効性を否定するものではないと考える。

<sup>67)</sup> 投与52週時におけるFVCのベースラインからの変化量は、 $-2,099$  mLであった。

表 52 患者背景別の投与 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)

		本剤 18 mg <sup>a)</sup>	本剤 9 mg <sup>a)</sup>	プラセボ <sup>a)</sup>
全体集団		-114.7 [-141.8, -87.5] (392)	-138.6 [-165.6, -111.6] (390)	-183.5 [-210.9, -156.1] (391)
年齢	65 歳未満	-133.3 [-191.5, -75.1] (83)	-205.0 [-265.1, -145.0] (78)	-197.3 [-255.5, -139.1] (86)
	65 歳以上	-109.2 [-139.9, -78.5] (309)	-121.7 [-151.9, -91.5] (312)	-179.6 [-210.6, -148.7] (305)
性別	男性	-116.4 [-146.5, -86.3] (323)	-148.4 [-178.6, -118.1] (316)	-192.5 [-222.3, -162.6] (335)
	女性	-106.0 [-173.2, -38.9] (69)	-97.1 [-161.4, -32.7] (74)	-134.1 [-206.9, -61.3] (56)
体重	65 kg 未満	-120.1 [-180.4, -59.9] (83)	-107.6 [-163.0, -52.1] (99)	-200.5 [-266.6, -134.5] (72)
	65 kg 以上	-113.3 [-144.0, -82.6] (309)	-148.7 [-180.0, -117.3] (291)	-179.7 [-210.0, -149.3] (319)
ベースライン時の %FVC	70%以下	-134.4 [-184.1, -84.7] (131)	-170.0 [-220.4, -119.6] (124)	-192.6 [-243.2, -142.1] (131)
	70%超	-105.7 [-139.3, -72.1] (261)	-124.5 [-157.5, -91.4] (266)	-178.5 [-213.0, -144.1] (260)
抗線維化薬の併用	あり	-124.9 [-155.7, -94.1] (305)	-158.6 [-189.2, -127.9] (304)	-193.7 [-224.8, -162.7] (304)
	なし	-79.1 [-136.6, -21.5] (87)	-70.2 [-127.5, -13.0] (86)	-148.7 [-206.8, -90.5] (87)
併用された抗線維化薬	ニンテダニブ	-118.5 [-159.3, -77.8] (178)	-130.7 [-170.0, -91.5] (184)	-191.6 [-232.6, -150.6] (173)
	ピルフェニドン	-133.7 [-180.7, -86.6] (127)	-201.8 [-250.9, -152.8] (120)	-197.0 [-244.7, -149.4] (133)

平均値 [95%CI] (ベースラインの例数)

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、解析された。

解析対象は、ベースライン時の測定値及びベースライン後に少なくとも 1 つの測定値を有する患者とされた。

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、投与群と各サブグループ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

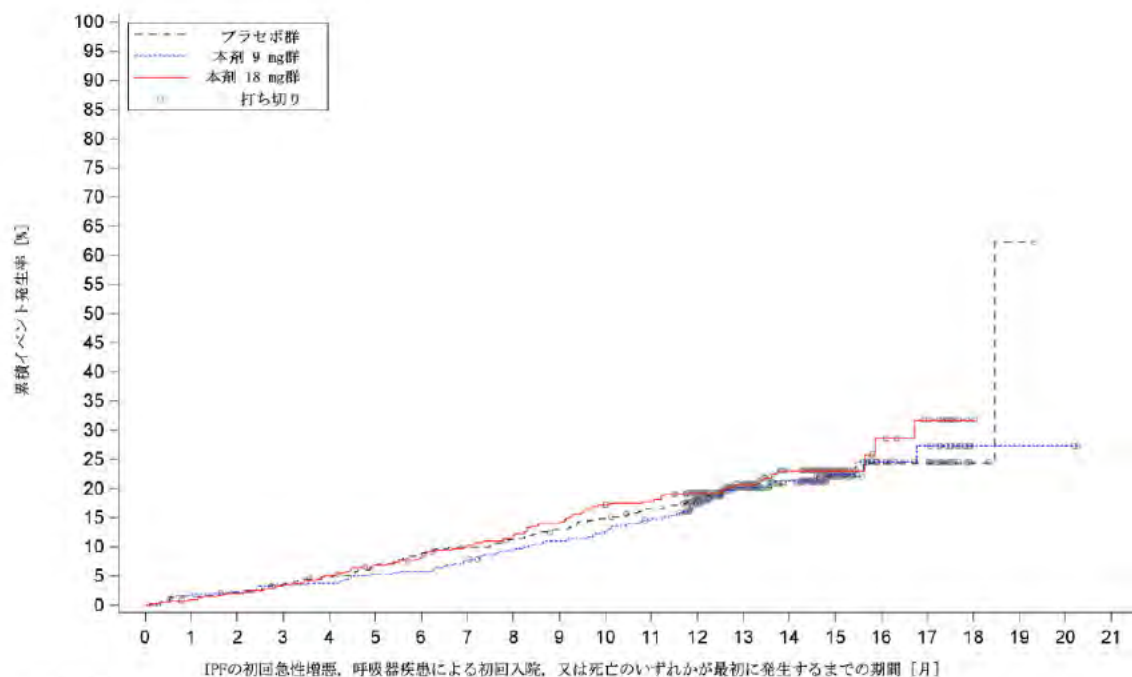
1305-0014 試験における副次評価項目である、IPF の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかの初回発生を、IPF の診療上重要なイベントとして定義したときの、初回イベントまでの時間に係る解析結果は表 53 及び図 4 のとおりであった。また、IPF の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院及び死亡それぞれの初回発生までの時間は、表 54 のとおりであった。これらのイベントまでの時間に概ね臨床的に意義のある群間差は認められなかったが、死亡までの時間についてはプラセボ群に対して、本剤 18 mg 群で延長傾向が認められた。

表 53 IPF の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかの初回発生までの時間 (1305-0014 試験、FAS、DBL1)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 18 mg 群 (392 例)	本剤 9 mg 群 (392 例)	プラセボ群 (393 例)	本剤 18 mg 群 (54 例)	本剤 9 mg 群 (44 例)	プラセボ群 (37 例)
イベントの発生リスク期間 (人・年)	393.0	405.9	396.9	60.6	48.3	39.4
イベント発生例数	85 (21.7)	79 (20.2)	80 (20.4)	7 (13.0)	9 (20.5)	9 (24.3)
IPF の初回急性増悪	36 (9.2)	28 (7.1)	27 (6.9)	1 (1.9)	3 (6.8)	3 (8.1)
呼吸器疾患による初回入院	42 (10.7)	40 (10.2)	41 (10.4)	5 (9.3)	6 (13.6)	5 (13.5)
死亡	7 (1.8)	11 (2.8)	12 (3.1)	1 (1.9)	0	1 (2.7)
プラセボ群に対するハザード 比 [95%CI] <sup>a)</sup>	1.17 [0.86, 1.59]	1.03 [0.75, 1.41]		0.49 [0.17, 1.44]	0.86 [0.31, 2.41]	

例数 (%)

a) 投与群、ベースライン時の抗線維化薬使用の有無、年齢、ベースライン時の %FVC 及びベースライン時の %DLCO を共変量とした Cox 比例ハザードモデル



各時点の対象患者数

プラセボ群	393	387	383	377	371	363	356	351	345	337	330	321	225	153	132	46	27	24	3	1	0	0	
本剤 9 mg群	392	384	382	377	376	370	368	361	352	346	340	330	239	160	142	47	30	27	2	2	2	0	0
本剤 18 mg群	392	387	383	377	371	362	356	347	342	332	320	317	225	154	128	46	25	21	1	0	0	0	0

図4 IPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかの初回発生までの時間のKaplan-Meierプロット (1305-0014試験、FAS、DBL1)

表54 IPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院及び死亡それぞれの初回発生までの期間 (1305-0014試験、FAS、DBL1)

		本剤 18 mg 群 (392 例)	本剤 9 mg 群 (392 例)	プラセボ群 (393 例)
IPFの初回急性増悪	イベントの発生リスク期間 (人・年)	413.1	416.7	413.8
	イベント発生例数	38 (9.7)	31 (7.9)	30 (7.6)
	プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>	1.36 [0.84, 2.20]	1.12 [0.68, 1.85]	—
呼吸器疾患による 初回入院	イベントの発生リスク期間 (人・年)	400.2	412.3	402.3
	イベント発生例数	68 (17.3)	57 (14.5)	59 (15.0)
	プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>	1.26 [0.89, 1.78]	1.01 [0.70, 1.45]	—
死亡	イベントの発生リスク期間 (人・年)	432.3	431.4	429.1
	イベント発生例数	21 (5.4)	26 (6.6)	28 (7.1)
	プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.81 [0.46, 1.43]	1.03 [0.60, 1.76]	—

例数 (%)

a) ベースライン時の抗線維化薬使用の有無、年齢、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の%D<sub>LCO</sub>及び投与群を共変量としたCox比例ハザードモデル

申請者が肺線維症患者を対象に開発した患者報告アウトカム尺度であるL-PF symptomsスコアの各領域について、投与52週時におけるベースラインからの変化量は表55のとおりであり、いずれのスコアについても臨床的に意義のある群間差は認められなかった。

表 55 投与 52 週時の L-PF symptoms スコアのベースラインからの変化量 (1305-0014 試験、FAS、DBL1)

	本剤 18 mg 群	本剤 9 mg 群	プラセボ群
L-PF symptoms 呼吸困難領域スコアの変化量	6.6 [5.1, 8.2] (391)	6.3 [4.7, 7.8] (390)	7.2 [5.7, 8.8] (392)
L-PF symptoms 咳嗽領域スコアの変化量	3.9 [1.9, 5.9] (390)	4.4 [2.4, 6.4] (388)	4.5 [2.4, 6.5] (391)
L-PF symptoms 疲労領域スコアの変化量	5.8 [4.1, 7.5] (391)	5.6 [3.9, 7.3] (390)	5.3 [3.6, 7.1] (392)

平均値 [95%CI] (ベースラインの例数)

投与群と時点の交互作用、ベースライン時の抗線維化薬投与有無と時点の交互作用及びベースライン時の L-PF スコアと時点の交互作用を共変量とし、無構造の強分散構造を仮定した MMRM

解析対象は、ベースライン時の測定値及びベースライン後に少なくとも 1 つの測定値を有する患者とされた。

機構は、以下のように考える。

IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験において、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について、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 (表 37)。副次評価項目において、IPF の診療上重要なイベントまでの時間等、主要評価項目と同様の傾向が認められなかった項目も認められたものの、これらの指標について群間差を統計的に検出する試験計画ではなかったこと、及び FVC の低下は IPF の死亡の予測因子として確立していることを踏まえ (7.R.1.1 項参照)、IPF 患者における疾患進行の抑制に係る本剤の有効性は示されていると判断した。また、日本人部分集団において、本剤 9 mg 投与群では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大きかったものの、これは、日本人部分集団のプラセボ群に偶発的に比較的進行が遅い患者が多く組み入れられたことによる可能性があり、日本人に対する本剤 9 mg 投与の有効性を否定するものではないとの申請者の説明は理解可能であり、日本人 IPF 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、ピルフェニドンと本剤 9 mg との併用については、7.R.5 項で検討する。

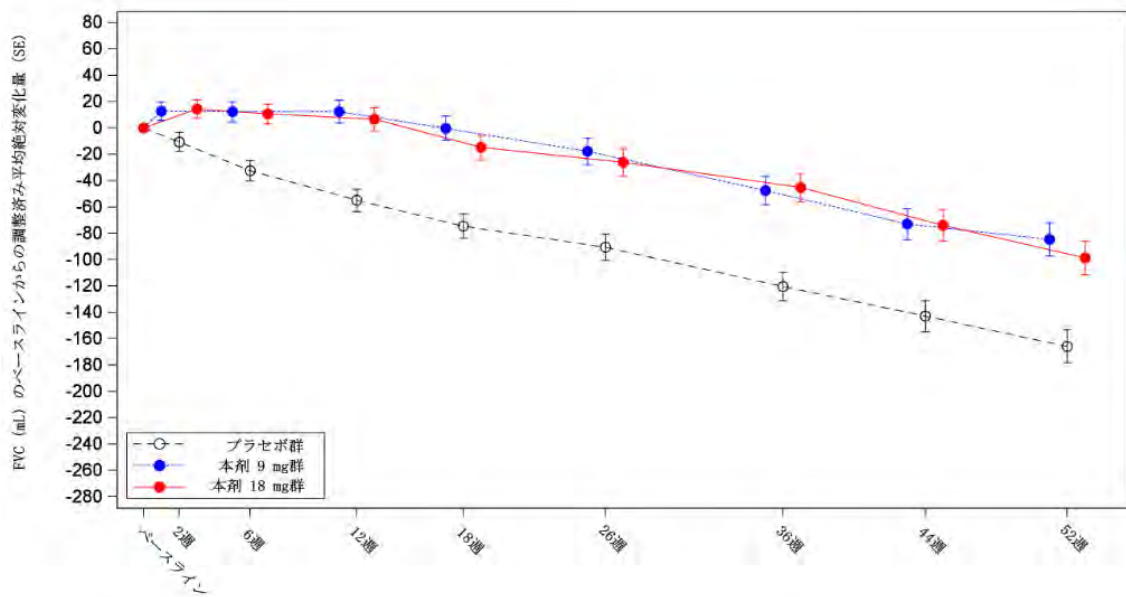
以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.2.2 PPF

申請者は、本剤の PF-ILD に対する有効性について、以下のように説明している。

PF-ILD 患者を対象とした 1305-0023 試験において、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について、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群とプラセボ群との対比較でいずれも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 (表 45)。日本人部分集団における、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 45 のとおりであり、全体集団と類似した傾向が認められた。

FVC のベースラインからの変化量の推移は図 5 のとおりであり、投与 2 週時以降、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して FVC のベースラインからの変化量は小さく、その差は投与 52 週時まで維持された。



症例数	2週	6週	12週	18週	26週	36週	44週	52週	
プラセボ群	392	380	376	374	369	368	357	355	360
本剤 9 mg群	393	387	383	371	368	360	347	346	348
本剤 18 mg群	391	379	383	370	355	347	342	339	344

図5 FVCのベースラインからの変化量 (1305-0023 試験、FAS、DBL1)

1305-0023 試験における患者背景別の投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量は、表 56 のとおりであり、患者数が限られることから結果の解釈には注意を要するが、いずれの部分集団においても全体集団と類似した傾向が認められた。

表 56 患者背景別の投与 52 週時における FVC のベースラインからの変化量 (mL) (1305-0023 試験、FAS、DBL1)

		本剤 18 mg 群 <sup>a)</sup>	本剤 9 mg 群 <sup>a)</sup>	プラセボ群 <sup>a)</sup>
全体集団		-98.6 [-123.7, -73.4] (391)	-84.6 [-109.6, -59.7] (393)	-165.8 [-190.5, -141.0] (392)
年齢	65 歳未満	-75.9 [-116.4, -35.5] (152)	-45.6 [-87.1, -4.0] (142)	-154.4 [-194.5, -114.3] (149)
	65 歳以上	-112.8 [-144.9, -80.7] (239)	-106.7 [-137.9, -75.6] (251)	-172.7 [-204.1, -141.3] (243)
性別	男性	-129.9 [-164.52, -95.22] (220)	-99.6 [-135.3, -63.8] (203)	-210.7 [-243.6, -177.7] (231)
	女性	-61.0 [-99.6, -22.3] (171)	-67.9 [-105.3, -30.4] (190)	-100.6 [-141.0, -60.2] (161)
体重	65 kg 未満	-99.0 [-143.9, -54.2] (127)	-91.8 [-133.4, -50.2] (150)	-150.1 [-193.9, -106.2] (131)
	65 kg 以上	-98.5 [-129.3, -67.7] (264)	-80.1 [-112.1, -48.2] (243)	-173.5 [-204.1, -143.0] (261)
ILD 臨床診断の 分類	特発性非特異的 間質性肺炎	-89.3 [-144.8, -33.8] (82)	-107.8 [-166.1, -49.6] (73)	-142.8 [-199.5, -86.0] (73)
	分類不能型特発性 間質性肺炎	-114.3 [-172.5, -56.2] (73)	-60.2 [-117.3, -3.2] (76)	-187.1 [-241.2, -133.1] (82)
	過敏性肺炎	-125.7 [-183.9, -67.4] (73)	-133.3 [-188.2, -78.4] (83)	-196.7 [-252.9, -140.6] (77)
	自己免疫性 ILD	-64.9 [-111.0, -18.7] (113)	-61.2 [-106.9, -15.5] (112)	-107.1 [-156.1, -58.0] (100)
	その他	-129.3 [-198.9, -59.7] (50)	-63.0 [-133.7, 7.7] (49)	-225.6 [-288.4, -162.8] (60)
%FVC	70%以下	-111.8 [-148.7, -74.9] (194)	-86.7 [-123.2, -50.2] (202)	-176.7 [-211.5, -141.9] (214)
	70%超	-86.4 [-122.8, -49.9] (197)	-81.6 [-118.3, -44.8] (191)	-153.1 [-191.2, -115.0] (178)
%D <sub>co</sub>	35%以下	-118.9 [-171.5, -66.2] (89)	-81.4 [-139.4, -23.3] (79)	-203.9 [-260.6, -147.1] (78)
	35%超 50%以下	-128.11 [-170.2, -86.1] (136)	-80.3 [-118.9, -41.6] (161)	-212.3 [-253.5, -171.1] (141)
	50%超	-58.2 [-97.6, -18.8] (163)	-85.5 [-125.6, -45.4] (149)	-112.2 [-149.5, -74.9] (171)
HRCT パターン	UIP 又は UIP 様線維 化パターン	-113.3 [-143.3, -83.4] (275)	-72.4 [-101.2, -43.7] (290)	-156.4 [-185.9, -126.9] (275)
	その他	-64.1 [-110.3, -18.0] (116)	-119.7 [-169.6, -69.7] (103)	-188.7 [-234.3, -143.1] (117)
ニンテダニブの 併用	あり	-102.9 [-141.2, -64.5] (171)	-87.8 [-125.4, -50.2] (173)	-180.9 [-218.6, -143.2] (170)
	なし	-95.2 [-128.6, -61.9] (220)	-82.3 [-115.9, -48.8] (220)	-154.1 [-187.1, -121.2] (222)

平均値 [95%CI] (ベースライン時の例数)

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、解析された。

解析対象は、ベースライン時の測定値及びベースライン後に少なくとも 1 つの測定値を有する患者とされた。

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、ベースライン時のニンテダニブ投与の有無と時点の交互作用及びベースライン時の HRCT パターンと時点の交互作用、投与群と各サブグループ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

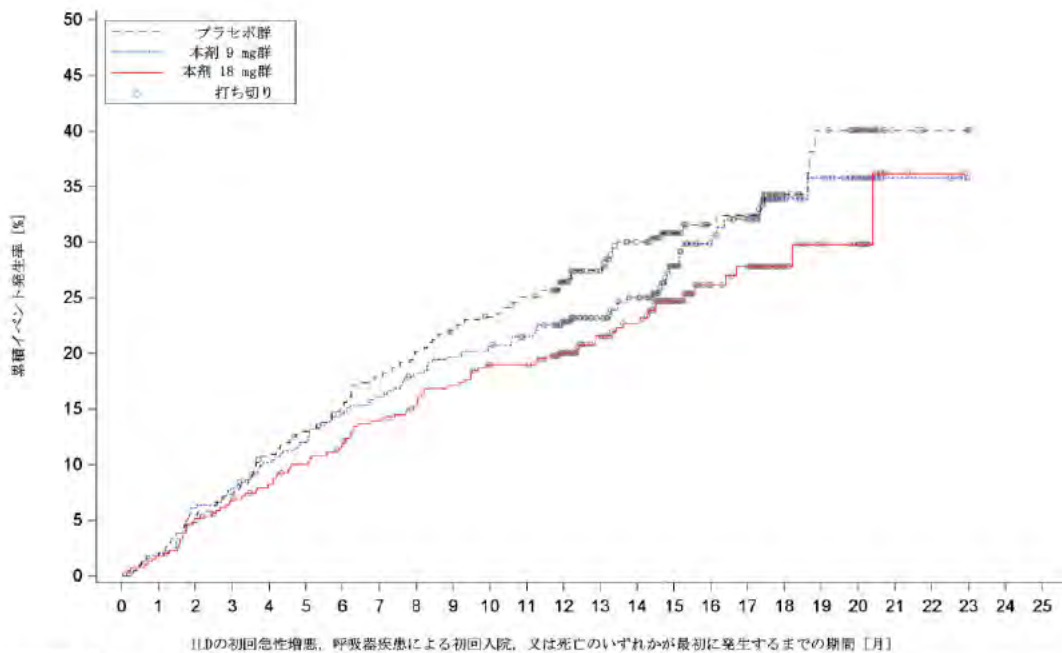
1305-0023 試験における副次評価項目である、ILD の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかの初回発生を、PF-ILD の診療上重要なイベントとして定義したときの、初回イベントまでの期間に係る解析結果は、表 57 及び図 6 のとおりであった。また、ILD の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院及び死亡それぞれの初回発生までの時間は、表 58 のとおりであった。いずれのイベントまでの時間についても、プラセボ群に対して、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群において延長傾向が認められ、本剤 9 mg 群に対して本剤 18 mg 群で当該延長が大きい傾向が認められた。

表 57 ILD の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかの初回発生までの時間（1305-0023 試験、FAS、DBL1）

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 18 mg 群 (391 例)	本剤 9 mg 群 (393 例)	プラセボ群 (392 例)	本剤 18 mg 群 (51 例)	本剤 9 mg 群 (49 例)	プラセボ群 (46 例)
イベントの発生リスク期間 (人・年)	415.2	415.6	405.6	64.5	61.8	50.1
イベント発生例数	95 (24.3)	110 (28.0)	122 (31.1)	11 (21.6)	14 (28.6)	21 (45.7)
ILD の初回急性増悪	26 (6.6)	32 (8.1)	40 (10.2)	2 (3.9)	3 (6.1)	7 (15.2)
呼吸器疾患による初回入院	64 (16.4)	67 (17.0)	68 (17.3)	9 (17.6)	10 (20.4)	11 (23.9)
死亡	5 (1.3)	11 (2.8)	14 (3.6)	0	1 (2.0)	3 (6.5)
プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.77 [0.59, 1.01]	0.88 [0.68, 1.14]		0.44 [0.21, 0.92]	0.65 [0.33, 1.30]	

例数 (%)

a) ベースライン時の抗線維化薬使用の有無、ベースラインの HRCT パターン、年齢、ベースラインの%FVC、ベースラインの%D<sub>LCO</sub> 及び投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル



各時点の対象患者数

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
プラセボ群	392	384	373	363	348	339	329	319	310	301	296	288	245	200	184	105	83	81	38	31	23	4	2	1	0	0
本剤 9 mg 群	393	385	368	361	350	343	332	326	317	311	307	301	259	211	199	121	95	87	37	33	25	5	5	0	0	0
本剤 18 mg 群	391	384	370	360	353	345	338	328	321	314	305	304	261	209	198	117	92	87	38	28	25	2	1	0	0	0

図 6 ILD の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかの初回発生までの時間の Kaplan-Meier プロット（1305-0023 試験、FAS、DBL1）

表 58 ILD の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院及び死亡それぞれの初回発生までの時間（1305-0023 試験、FAS、DBL1）

		本剤 18 mg 群 (391 例)	本剤 9 mg 群 (393 例)	プラセボ群 (392 例)
ILD の初回急性増悪	イベントの発生リスク期間 (人・年)	450.9	450.6	442.2
	イベント発生例数	30 (7.7)	42 (10.7)	52 (13.3)
	プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.60 [0.38, 0.94]	0.85 [0.57, 1.29]	
呼吸器疾患による 初回入院	イベントの発生リスク期間 (人・年)	422.6	427.9	418.4
	イベント発生例数	79 (20.2)	86 (21.9)	95 (24.2)
	プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.82 [0.61, 1.11]	0.85 [0.64, 1.15]	
死亡	イベントの発生リスク期間 (人・年)	466.5	473.8	467.6
	イベント発生例数	24 (6.1)	33 (8.4)	50 (12.8)
	プラセボ群に対するハザード比 [95%CI] <sup>a)</sup>	0.48 [0.30, 0.79]	0.60 [0.38, 0.95]	

例数 (%)

a) ベースライン時の抗線維化薬使用の有無、ベースラインの HRCT パターン、年齢、ベースラインの%FVC、ベースラインの%D<sub>LCO</sub> 及び投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

また、投与 52 週後の L-PF symptoms スコアの各領域のベースラインからの変化量は表 59 のとおりであり、いずれのスコアについても臨床的に意義のある群間差は認められなかった。

表 59 投与 52 週時の L-PF symptoms スコアのベースラインからの変化量 (1305-0023 試験、FAS、DBL1)

	本剤 18 mg 群	本剤 9 mg 群	プラセボ群
L-PF symptoms 呼吸困難領域スコアの変化量	4.5 [2.8, 6.2] (390)	4.9 [3.2, 6.6] (392)	5.8 [4.0, 7.5] (392)
L-PF symptoms 咳嗽領域スコアの変化量	3.2 [0.9, 5.5] (390)	1.2 [-1.1, 3.4] (392)	3.1 [0.8, 5.3] (392)
L-PF symptoms 疲労領域スコアの変化量	3.9 [2.1, 5.7] (390)	3.0 [1.2, 4.8] (392)	3.0 [1.2, 4.7] (392)

平均値 [95%CI] (ベースライン時の例数)

投与群と時点の交互作用、ベースライン時の高線維化薬投与有無と時点の交互作用、ベースライン時の HRCT パターンと時点の交互作用、ベースライン時の L-PF スコア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 解析対象は、ベースライン時の測定値及びベースライン後に少なくとも 1 つの測定値を有する患者とされた。

機構は、以下のように考える。

PF-ILD 患者を対象とした 1305-0023 試験において、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について、本剤 18 mg 及び本剤 9 mg とともにプラセボ群に対する本剤の優越性が検証された (表 45)。副次評価項目において、PF-ILD の診療上重要なイベントまでの時間等の延長傾向が認められたことも踏まえ、PF-ILD 患者における疾患進行の抑制に係る本剤の有効性は示されていると判断した。また、日本人部分集団においても全体集団と類似した結果が得られており、日本人 PF-ILD 患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.3 安全性について

#### 7.R.3.1 安全性の概要

申請者は IPF 患者及び PF-ILD 患者における本剤の安全性について、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験成績に基づき、以下のように説明している。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における安全性の概要は表 60 のとおりであった。1305-0014 試験の投与中止に至った有害事象及び副作用並びに 1305-0023 試験の副作用の発現はプラセボ群と比較して本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群で多く、本剤 9 mg 群と比較して本剤 18 mg 群で多い傾向が認められた。全有害事象、投与中止に至った有害事象及び副作用で最も多く認められた有害事象は下痢であり (表 61)、両試験において認められた用量依存的な有害事象の発現割合増加の大部分には、下痢の発現が寄与したと考えられた。

表 60 本剤の安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
全体集団						
例数	392	392	393	391	393	392
総観察期間 (人・年)	482.0	488.8	487.3	464.9	477.4	475.0
有害事象	379 (96.7) 475.9	371 (94.6) 373.2	386 (98.2) 389.9	364 (93.1) 451.1	369 (93.9) 384.5	369 (94.1) 352.0
死亡に至った有害事象	11 (2.8) 2.3	21 (5.4) 4.3	26 (6.6) 5.4	8 (2.1) 1.7	18 (4.6) 3.8	29 (7.4) 6.1
重篤な有害事象	149 (38.0) 38.1	149 (38.0) 35.9	167 (42.5) 41.3	154 (39.4) 41.1	150 (38.2) 38.2	168 (42.9) 43.6
投与中止に至った有害事象	63 (16.1) 13.2	53 (13.5) 10.9	51 (13.0) 10.6	44 (11.3) 9.6	39 (9.9) 8.2	46 (11.7) 9.8
副作用	208 (53.1) 75.2	179 (45.7) 58.6	150 (38.2) 42.9	178 (45.5) 61.5	157 (40.0) 49.9	128 (32.7) 36.3
日本人部分集団						
例数	54	44	37	51	49	46
総観察期間 (人・年)	68.6	56.5	45.1	69.1	68.5	64.1
有害事象	53 (98.1) 575.1	43 (97.7) 423.5	36 (97.3) 252.0	48 (94.1) 375.8	48 (98.0) 383.7	44 (95.7) 337.8
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	1 (2.0) 1.5	4 (8.7) 6.2
重篤な有害事象	16 (29.6) 28.4	17 (38.6) 35.9	17 (45.9) 44.3	23 (45.1) 40.8	22 (44.9) 41.6	28 (60.9) 63.5
投与中止に至った有害事象	9 (16.7) 13.2	9 (20.5) 16.1	10 (27.0) 22.3	8 (15.7) 11.7	7 (14.3) 10.3	5 (10.9) 8.0
副作用	33 (61.1) 96.4	24 (54.5) 71.4	12 (32.4) 34.8	24 (47.1) 56.7	23 (46.9) 55.0	18 (39.1) 39.0

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。

表 61 下痢の発現状況 (安全性解析対象集団)

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
全体集団						
例数	392	392	393	391	393	392
下痢	166 (42.3)	126 (32.1)	72 (18.3)	143 (36.6)	121 (30.8)	98 (25.0)
重篤な下痢	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
投与中止に至った下痢	24 (6.1)	7 (1.8)	2 (0.5)	10 (2.6)	6 (1.5)	2 (0.5)
副作用とされた下痢	135 (34.4)	87 (22.2)	40 (10.2)	106 (27.1)	83 (21.1)	52 (13.3)
日本人部分集団						
例数	54	44	37	51	49	46
下痢	25 (46.3)	17 (38.6)	3 (8.1)	15 (29.4)	17 (34.7)	13 (28.3)
重篤な下痢	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った下痢	3 (5.6)	1 (2.3)	0	1 (2.0)	0	0
副作用とされた下痢	22 (40.7)	13 (29.5)	2 (5.4)	13 (25.5)	14 (28.6)	6 (13.0)

例数 (%)

死亡に至った下痢は認められなかった。

事象は PT

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況、類薬で報告されている安全性情報等を踏まえ、以下に示す事象について、重点的に検討した。

### 7.R.3.2 胃腸障害

申請者は、本剤投与時の胃腸障害の発現状況について、以下のように説明している。

下痢、悪心等の胃腸障害は、PDE4 阻害薬において既知の副作用である。PDE4 阻害薬による下痢は、主に PDE4D が阻害されることにより、腸管の cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) クロライドチャンネルが過剰に活性化することで引き起こされると考えられている (Pharmacol Res 2015;

102: 107-12)。一方、PDE4 阻害薬が悪心又は嘔吐を引き起こす機序は明らかではないものの、嘔吐発現に関与することが知られる延髄最後野に発現する PDE4B 及び PDE4D、特に優位に発現する PDE4D の関与が考えられている (J Chem Neuroanat 2010; 40: 36-42)。本剤は PDE4B に対して PDE4D より 9 倍高い阻害活性を有する (3.1.1 項参照) ため、PDE4 非選択的阻害薬であるアプレミラストや roflumilast と比較して、PDE4D 阻害による影響は低いと考えられた。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における胃腸障害の発現状況は表 62 のとおりであり、プラセボ群と比較して、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群で発現割合が高く、用量依存的な発現割合の増加傾向が認められた。最も多く認められた胃腸障害は下痢であり、両試験において認められた用量依存的な有害事象の発現割合増加の大部分には、下痢の発現が寄与したと考えられた。便秘、悪心、嘔吐等の下痢を除く胃腸障害の発現割合は本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群とプラセボ群とで同程度であった。

胃腸障害に関連した重篤な有害事象は、1305-0014 試験において本剤 18 mg 群 14 例、本剤 9 mg 群 12 例、プラセボ群 8 例、1305-0023 試験において本剤 18 mg 群 8 例、本剤 9 mg 群 10 例、プラセボ群 8 例に認められた。このうち下痢は 3 例 (1305-0014 試験の 18 mg 群 1 例及びプラセボ群 1 例並びに 1305-0023 試験のプラセボ群 1 例) に認められ、いずれもベースライン時にニンテダニブが投与されている患者であった。重篤な下痢が報告された患者は、いずれも 1305-0014 試験の DBL2 又は 1305-0023 試験の DBL1 までに回復した。その他の胃腸障害に関連した重篤な有害事象のうち、1305-0014 試験の本剤 18 mg 群 3 例 (膵炎、腹痛、悪心、嘔吐及び小腸炎各 1 例、重複あり) 及び本剤 9 mg 群 2 例 (胃食道逆流性疾患及び嘔吐各 1 例) 並びに 1305-0023 試験の本剤 18 mg 群 1 例 (小腸炎) 及びプラセボ群 3 例 (下痢、びらん性胃炎及び膵炎各 1 例) について治験薬との因果関係は否定されなかったものの、1305-0023 試験のプラセボ群 1 例 (膵炎) を除いたすべての患者は、1305-0014 試験の DBL2 又は 1305-0023 試験の DBL1 までに回復した。

下痢については、以下において、さらに論じる。また、悪心については総合的な評価から本剤の副作用と考え、添付文書のその他の副作用で注意喚起を行うことが適切と考える。その他の胃腸障害については、本剤投与による発現割合の増加は示されておらず、特段の注意喚起等は不要と考える。

表 62 胃腸障害の発現状況 (安全性解析対象集団)

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
全体集団						
例数	392	392	393	391	393	392
総観察期間 (人・年)	482.0	488.8	487.3	464.9	477.4	475.0
胃腸障害	231 (58.9) 90.2	209 (53.3) 73.6	164 (41.7) 49.2	202 (51.7) 77.8	192 (48.9) 67.8	175 (44.6) 56.8
下痢	166 (42.3) 52.7	126 (32.1) 34.7	72 (18.3) 17.3	143 (36.6) 44.8	121 (30.8) 34.0	98 (25.0) 25.5
便秘	13 (3.3) 2.7	7 (1.8) 1.4	20 (5.1) 4.2	12 (3.1) 2.6	9 (2.3) 1.9	14 (3.6) 3.0
悪心	34 (8.7) 7.4	36 (9.2) 7.9	28 (7.1) 6.1	43 (11.0) 10.0	35 (8.9) 7.8	28 (7.1) 6.2
嘔吐	22 (5.6) 4.8	20 (5.1) 4.2	19 (4.8) 4.1	26 (6.7) 5.8	19 (4.8) 4.1	24 (6.1) 5.3
日本人部分集団						
例数	54	44	37	51	49	46
総観察期間 (人・年)	68.6	56.5	45.1	69.1	68.5	64.1
胃腸障害	36 (66.7) 113.6	25 (56.8) 77.6	6 (16.2) 14.8	28 (54.9) 74.3	28 (57.1) 76.3	24 (52.2) 64.6
下痢	25 (46.3) 59.5	17 (38.6) 46.7	3 (8.1) 7.2	15 (29.4) 29.5	17 (34.7) 34.2	13 (28.3) 25.6
便秘	2 (3.7) 2.9	2 (4.5) 3.6	2 (5.4) 4.5	2 (3.9) 2.9	4 (8.2) 6.2	2 (4.3) 3.2
悪心	1 (1.9) 1.5	1 (2.3) 1.8	1 (2.7) 2.3	4 (7.8) 6.2	3 (6.1) 4.5	1 (2.2) 1.6
嘔吐	2 (3.7) 3.0	0	0	5 (9.8) 7.7	2 (4.1) 3.0	2 (4.3) 3.2

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。胃腸障害は SOC、その他の事象は PT

実臨床において本剤と併用されうるニンテダニブでは、重大な副作用として重度の下痢が注意喚起されている。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における抗線維化薬の併用有無別の下痢の発現状況は表 63 のとおりであり、ニンテダニブ併用集団で、下痢の発現割合が高く、重度、重篤又は投与中止に至る割合も高かった。

表 63 ベースライン時の抗線維化薬の有無別の下痢の発現状況（安全性解析対象集団）

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
抗線維化薬なし						
例数	87	88	87	220	220	222
下痢	24 (27.6)	15 (17.0)	7 (8.0)	59 (26.8)	35 (15.9)	35 (15.8)
CTCAE Grade 1	19 (21.8)	11 (12.5)	4 (4.6)	37 (16.8)	24 (10.9)	21 (9.5)
CTCAE Grade 2	5 (5.7)	4 (4.5)	3 (3.4)	22 (10.0)	9 (4.1)	14 (6.3)
CTCAE Grade 3	0	0	0	0	2 (0.9)	0
投与中止に至った下痢	1 (1.1)	0	0	3 (1.4)	0	0
重篤な下痢	0	0	0	0	0	0
ニンテダニブ併用						
例数	178	184	173	171	173	170
下痢	111 (62.4)	93 (50.5)	54 (31.2)	84 (49.1)	86 (49.7)	63 (37.1)
CTCAE Grade 1	48 (27.0)	41 (22.3)	29 (16.8)	38 (22.2)	34 (19.7)	31 (18.2)
CTCAE Grade 2	53 (29.8)	49 (26.6)	23 (13.3)	43 (25.1)	49 (28.3)	30 (17.6)
CTCAE Grade 3	10 (5.6)	3 (1.6)	2 (1.2)	3 (1.8)	3 (1.7)	2 (1.2)
投与中止に至った下痢	23 (12.9)	4 (2.2)	2 (1.2)	7 (4.1)	6 (3.5)	2 (1.2)
重篤な下痢	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)
ビルフェニドン併用						
例数	127	120	133	/		
下痢	31 (24.4)	18 (15.0)	11 (8.3)			
CTCAE Grade 1	19 (15.0)	14 (11.7)	9 (6.8)			
CTCAE Grade 2	12 (9.4)	2 (1.7)	2 (1.5)			
CTCAE Grade 3	0	2 (1.7)	0			
投与中止に至った下痢	0	3 (2.5)	0			
重篤な下痢	0	0	0			

例数 (%)

事象は PT、CTCAE の定義は以下のとおり。なお、Grade 4 と Grade 5 の事象は認められなかった。

Grade 1：ベースラインと比べて 4 回/日未満の排便回数の増加、Grade 2：ベースラインと比べて 4~6 回/日の排便回数の増加、Grade 3：ベースラインと比べて 7 回/日以上排便回数の増加、Grade 4：生命を脅かす、Grade 5：死亡

以上より、胃腸障害に係る有害事象の多くは下痢であり、下痢の発現は本剤投与と関連し、用量依存的な発現割合の増加が認められるものの、多くは軽度又は中等度の事象であり、重篤な事象は限られていること、多くの患者では本剤の投与中止には至らなかったことから、本剤の投与に当たり、下痢が重大な安全性上の懸念となる可能性は低く、添付文書のその他の副作用の項において注意喚起することが適切と考える。なお、下痢に用量依存的な発現率の増加が認められていることを踏まえ、本剤 18 mg 1 日 2 回投与時に本薬の忍容性が不良な患者に対して、本剤の用法・用量を 9 mg 1 日 2 回へ減量することも可能とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

下痢、悪心等の胃腸障害は、本剤の薬理作用から懸念される事象である (3.R 項参照)。下痢の発現割合は、ニンテダニブとの併用の有無を問わず、概ね用量依存的な増加が認められている。また実臨床において併用が想定されるニンテダニブとの併用時には、特に発現割合が高く、投与中止に至った症例及び重篤な下痢も報告されている。実臨床においては、全身状態の悪い患者等、臨床試験よりも幅広い患者に対して投与されることが想定されることを踏まえれば、重度の下痢を、添付文書の重大な副作用の項において注意喚起するとともに、RMP の重要な特定されたリスクとして設定した上で、製造販売後の調査等において、使用実態下における情報を収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供する必要がある。また、悪心については、サルを用いた反復投与毒性試験において、高用量投与時に嘔吐が観察されており、臨床試験においてもわずかではあるものの用量依存的な発現割合の増加傾向が認められていることから、添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行うとの申請者の考えは適切である。その他

の胃腸障害については、現時点において特段の注意喚起等を行わないとの申請者の考えは理解可能であるが、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、適宜医療現場に情報提供を行うとともに、追加の安全対策の必要性を検討する必要がある。

### 7.R.3.3 体重減少

申請者は、本剤投与時の体重減少の発現状況について、以下のように説明している。

PDE4 阻害薬が体重減少を引き起こす機序は明確ではないものの、PDE4 阻害薬において体重減少は既知の副作用である。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における体重減少の発現状況は、表 64 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群で発現割合が高い傾向が認められた。

表 64 体重減少の発現状況（安全性解析対象集団）

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
<b>全体集団</b>						
例数	392	392	393	391	393	392
総観察期間 (人・年)	482.0	488.8	487.3	464.9	477.4	475.0
体重減少	49 (12.5) 11.0	44 (11.2) 9.5	38 (9.7) 8.3	49 (12.5) 11.5	36 (9.2) 8.0	26 (6.6) 5.7
<b>日本人部分集団</b>						
例数	54	44	37	51	49	46
総観察期間 (人・年)	68.6	56.5	45.1	69.1	68.5	64.1
体重減少	9 (16.7) 14.4	2 (4.5) 3.6	4 (10.8) 9.3	12 (23.5) 20.1	9 (18.4) 14.2	7 (15.2) 12.0

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。事象の定義は 10 項参照

重篤な体重減少は、1305-0014 試験において、本剤 18 mg 群 1 例<sup>68)</sup>及び本剤 9 mg 群 1 例<sup>69)</sup>に認められた。本剤 9 mg 群の 1 例は、治験薬との因果関係は否定されなかったが、本剤投与開始前から体重減少が認められていた。1305-0023 試験では重篤な体重減少は認められなかった。

以上から、体重減少は、本剤の潜在的リスクであると考え、重篤な転帰に至った上述の 2 例は、いずれも本剤以外の要因も考えられ、本剤投与による体重減少が重篤な転帰に至ると積極的に疑う状況ではないことから、添付文書のその他の副作用で注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

体重減少は、既承認の PDE4 阻害薬でも認められている事象であり、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において用量依存的な発現割合の増加が認められていること並びに現時点では本薬投与による体重減少が重篤な転帰に至ると明確に結論付けられる状況にないことを踏まえると、現時点では体重減少について添付文書のその他の副作用の項で注意喚起を行うとの申請者の考えは適切と考える。しかしながら、

<sup>68)</sup> 60 歳代男性、ニンテダニブ併用。体重減少の初回報告は、投与 15 日目であり、その後、投与 263 日目に十分な栄養及び治療を受けるために入院に至ったことから、重篤な有害事象と判断され、7 日後に回復した。ベースラインから重篤な体重減少の発現までに、10.9 kg の体重減少が認められ、投与 212 日目に大腿骨骨折が認められた。本薬の投与は継続されたが、ニンテダニブは投与 253 日目に中止された。治験責任 (分担) 医師は、重篤な体重減少の原因として、食欲不振、大腿骨骨折による活動制限及びニンテダニブによる下痢を挙げている。

<sup>69)</sup> 60 歳代女性、ピルフェニドン併用。投与 239 日目に重篤な体重減少が認められ、治験薬の投与が中止された。ベースライン時は体重 57.3 kg であったが、治験薬投与終了 (投与 260 日目) までに 4.9 kg 減少した。治験薬投与中に便、食欲に関する異常は報告されなかったが、不安が報告された。既往歴として悪心及び下痢が認められており、治験薬投与前の 84 日間のスクリーニング期に 4.7 kg の体重減少が認められていた。

体重減少は 7.R.3.2 項で論じた胃腸障害と関連して生じうること、原疾患である IPF 及び PF-ILD に付随して起きうる事象であることから、実臨床において、本剤が全身状態の悪い患者等の臨床試験よりも幅広い患者に対して投与された場合に、重篤な体重減少のリスクが顕在化する可能性も考えられる。以上から、重篤な体重減少を RMP の重要な潜在的リスクとして設定した上で、製造販売後の調査等においても引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。

#### 7.R.3.4 血管炎

申請者は、本剤投与時の血管炎の発現状況について、以下のように説明している。

本薬のラット及びミニプタを用いた反復投与毒性試験において、PDE4 の阻害によると考えられる血管障害が認められている。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における血管炎の発現状況は、表 65 のとおりであり、いずれの試験においても、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群とプラセボ群との間で同程度であった。

表 65 血管炎の発現状況 (安全性解析対象集団)

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
<b>全体集団</b>						
例数	392	392	393	391	393	392
総観察期間 (人・年)	482.0	488.8	487.3	464.9	477.4	475.0
血管炎 (SMQ、狭域)	5 (1.3) 1.0	4 (1.0) 0.8	3 (0.8) 0.6	1 (0.3) 0.2	3 (0.8) 0.6	1 (0.3) 0.2
血管炎 (独立判定委員会)	4 (1.0) 0.8	1 (0.3) 0.2	1 (0.3) 0.2	1 (0.3) 0.2	2 (0.5) 0.4	1 (0.3) 0.2
<b>日本人部分集団</b>						
例数	54	44	37	51	49	46
総観察期間 (人・年)	68.6	56.5	45.1	69.1	68.5	64.1
血管炎 (SMQ、狭域)	3 (5.6) 4.4	0	0	0	0	0
血管炎 (独立判定委員会)	2 (3.7) 3.0	0	0	0	0	1 (2.2) 1.6

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。各事象の定義は 10 項参照

1305-0014 試験において、血管炎 (独立判定委員会) は、本剤 18 mg 群で 4 例 (ANCA 関連血管炎 2 例、大血管炎及び皮膚血管炎各 1 例)、本剤 9 mg 群で 1 例 (皮膚血管炎)、プラセボ群で 1 例 (ANCA 関連血管炎) に認められた。このうち、本剤 18 mg 群の 2 例 (ANCA 関連血管炎及び大血管炎各 1 例) は治験薬との因果関係は否定されなかったが、当該症例を含めたすべての血管炎 (独立判定委員会) 患者に本剤投与前から ANCA 陽性等の交絡因子又はリスク因子が存在した。

1305-0023 試験において、血管炎 (独立判定委員会) は、本剤 18 mg 群で 1 例 (ANCA 関連血管炎)、本剤 9 mg 群で 2 例 (ANCA 関連血管炎、巨細胞性動脈炎各 1 例)、プラセボ群で 1 例 (ANCA 関連血管炎) が認められ、このうち本剤 18 mg 群の 1 例については治験薬との因果関係が否定されなかったが、当該症例を含めたすべての血管炎 (独立判定委員会) 患者に 1 つ以上の交絡因子又はリスク因子が存在した。なお、1305-0013 試験の本剤群の 1 例において、死亡に至った有害事象として血管炎が報告されており、当該事象は治験薬との因果関係は否定されていないものの (7.1.1 項参照)、独立判定委員会により、血管炎であると確定するに十分な症状及び臨床検査所見は認められず、治験薬との因果関係も認められないと判断されている。

MPO-ANCA の陽性は、IPF 及びその他の線維化を伴うILDとの関連性があること並びに本邦において、欧米と比較してANCA関連血管炎のうちMPO-ANCA陽性患者が占める割合が多く、その中でも特に顕微鏡的多発血管炎は大多数がMPO-ANCA陽性患者において認められていると報告されていること（Chest 2019; 156: 715-23、J Rheumatol 2014; 41: 325-33 等）から、ベースライン時のMPO-ANCAの状態とANCA関連血管炎発現との関係について、以下においてさらに論じる。

1305-0014 試験において、ベースライン時のMPO-ANCA陽性例は、本剤18 mg群で12例（3.3%）、本剤9 mg群で16例（4.5%）、プラセボ群で24例（6.8%）に認められ、ANCA関連血管炎が報告された本剤18 mg群1例及びプラセボ群1例で、ベースライン時にMPO-ANCA陽性が確認されていた。また、1305-0023 試験において、ベースライン時のMPO-ANCA陽性例は、本剤18 mg群で19例（5.7%）、本剤9 mg群で18例（5.2%）、プラセボ群で20例（5.9%）に認められ、ANCA関連血管炎が報告された本剤18 mg群1例、本剤9 mg群1例、プラセボ群1例のいずれの症例においてもベースライン時にMPO-ANCA陽性が確認されていた。

1305-0014 試験及び1305-0023 試験のいずれにおいても血管炎事象を発生しなかったMPO-ANCA陽性患者が各投与群に複数存在しており、MPO-ANCA陽性のIPF患者又はPF-ILD患者において、MPO-ANCA陽性と本剤投与時のANCA関連血管炎の発現との間に明確な関連性は認められていない。

以上から、現時点で本剤投与と血管炎発現との間に明確な因果関係は認められておらず、特段の注意喚起等は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験から本剤投与と血管炎発現との関連は強く示唆されていないものの、ラット及びミニブタを用いた反復投与毒性試験において、PDE4の阻害によると考えられる血管障害が認められており、ヒトにおいて血管障害が生じるリスクを明確に否定できないこと（5.R.1項参照）、及び1305-0014 試験及び1305-0023 試験いずれにおいても、本剤18 mg群又は本剤9 mg群で、プラセボ群と比較し、血管炎の発現割合がわずかに高かったことから、血管炎をRMPの重要な潜在的リスクとして設定した上で、製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。

### 7.R.3.5 精神障害

申請者は、本剤投与時の精神障害の発現状況について、以下のように説明している。

本剤と同様にPDE4を阻害する作用を有するアプレミラストでは精神障害が重要な潜在的リスクに設定されている。

1305-0014 試験及び1305-0023 試験における精神障害の発現状況は表66のとおりであり、本剤18 mg群及び本剤9 mg群とプラセボ群とで同程度であった。

表 66 精神障害の発現状況（安全性解析対象集団）

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
<b>全体集団</b>						
例数	392	392	393	391	393	392
総観察期間 (人・年)	482.0	488.8	487.3	464.9	477.4	475.0
精神障害	77 (19.6) 18.1	69 (17.6) 15.6	75 (19.1) 17.1	88 (22.5) 21.8	90 (22.9) 22.1	82 (20.9) 19.8
不眠症	14 (3.6) 3.0	17 (4.3) 3.6	17 (4.3) 3.6	9 (2.3) 2.0	14 (3.6) 3.0	11 (2.8) 2.4
神経過敏及び不安	34 (8.7) 7.4	32 (8.2) 6.8	35 (8.9) 7.5	47 (12.0) 10.9	44 (11.2) 10.0	43 (11.0) 9.7
うつ病	44 (11.2) 9.8	43 (11.0) 9.3	43 (10.9) 9.3	54 (13.8) 12.6	49 (12.5) 11.1	51 (13.0) 11.7
自殺念慮及び自殺行為	3 (0.8) 0.6	3 (0.8) 0.6	2 (0.5) 0.4	3 (0.8) 0.7	2 (0.5) 0.4	2 (0.5) 0.4
<b>日本人部分集団</b>						
例数	54	44	37	51	49	46
総観察期間 (人・年)	68.6	56.5	45.1	69.1	68.5	64.1
精神障害	9 (16.7) 14.7	7 (15.9) 13.2	8 (21.6) 21.1	10 (19.6) 15.5	9 (18.4) 14.6	13 (28.3) 23.2
不眠症	2 (3.7) 3.0	2 (4.6) 3.6	2 (5.4) 4.7	3 (5.9) 4.4	2 (4.1) 3.0	5 (10.9) 8.1
神経過敏及び不安	2 (3.7) 3.0	5 (11.4) 9.3	3 (8.1) 7.1	3 (5.9) 4.4	3 (6.1) 4.6	8 (17.4) 13.6
うつ病	5 (9.3) 7.8	3 (6.8) 5.5	4 (10.8) 9.4	7 (13.7) 10.7	4 (8.2) 6.0	6 (13.0) 10.1
自殺念慮及び自殺行為	0	0	0	0	1 (2.0) 1.5	0

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。各事象の定義は 10 項参照

1305-0014 試験において、自殺念慮及び自殺行為に該当する PT はいずれも自殺念慮であり、全例が重篤であった。本剤 18 mg 群の 2 例及び本剤 9 mg 群の 3 例において治験薬との因果関係は否定されなかったものの、各群の自殺念慮の発現割合は同程度であった。治験薬投与下で自殺念慮が発現した 8 例中 6 例はベースライン時に精神障害（不眠症、不安、うつ病等）を有しており、このうち 3 例は治験薬初回投与前に自殺念慮が報告されていた。また、7 例は自殺念慮を悪化させる要因（健康状態の悪化、急性疾患、心理社会的又は環境ストレス等）が認められていた。

1305-0023 試験において、自殺念慮及び自殺行為に該当する PT は自殺念慮及び自殺企図であり、全例が重篤であった。本剤 18 mg 群の 1 例、本剤 9 mg 群の 1 例及びプラセボ群の 2 例においては治験薬との因果関係が否定されなかったが、各群の自殺念慮の発現状況は同程度であった。自殺念慮が治験薬投与下で発現した 7 例中 4 例はベースライン時に精神障害を有していた。また、5 例は自殺念慮を悪化させる要因が認められていた。

以上より、本剤投与と精神障害に明確な関連は示唆されていないと考えることから、特段の注意喚起等は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では本剤の臨床試験から本剤投与と精神障害発現の関連は強く示唆されていないものの、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群において、因果関係の否定されていない自殺念慮及び自殺行為が報告されていること、並びに本剤と同様に PDE4 を阻害する作用を有する他の薬剤ではうつ病及び自殺関連事象が重要な潜在的リスクに設定されていることを踏まえると、

うつ病及び自殺関連事象を RMP の重要な潜在的リスクとして設定した上で、製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。

### 7.R.3.6 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況等について、以下のように説明している。

本剤は、PDE4 の阻害による免疫調整作用を有する (3.1.3 項参照)。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における感染症及び気道感染の発現状況は、それぞれ表 67 及び表 68 のとおりであり、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群とプラセボ群とで同程度であった。

表 67 感染症の発現状況 (安全性解析対象集団)

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
<b>全体集団</b>						
例数	392	392	393	391	393	392
総観察期間 (人・年)	482.0	488.8	487.3	464.9	477.4	475.0
感染症及び寄生虫症	250 (63.8) 90.9	254 (64.8) 89.4	254 (64.6) 90.3	250 (63.9) 102.0	239 (60.8) 91.7	263 (67.1) 108.6
重度又は重篤な感染症	44 (11.2) 9.7	40 (10.2) 8.5	46 (11.7) 9.9	55 (14.1) 12.7	56 (14.3) 12.6	65 (16.6) 14.7
日和見感染症	2 (0.5) 0.4	3 (0.8) 0.6	6 (1.5) 1.2	5 (1.3) 1.1	6 (1.5) 1.3	5 (1.3) 1.1
結核関連事象	9 (2.3) 1.9	8 (2.0) 1.6	12 (3.1) 2.5	6 (1.5) 1.3	9 (2.3) 1.9	7 (1.8) 1.5
ウイルス再活性化関連事象	0	0	2 (0.5) 0.4	0	0	0
<b>日本人部分集団</b>						
例数	54	44	37	51	49	46
総観察期間 (人・年)	68.6	56.5	45.1	69.1	68.5	64.1
感染症及び寄生虫症	31 (57.4) 77.2	30 (68.2) 98.2	20 (54.1) 62.6	34 (66.7) 84.9	28 (57.1) 74.3	31 (67.4) 88.5
重度又は重篤な感染症	4 (7.4) 6.1	7 (15.9) 13.3	3 (8.1) 6.9	7 (13.7) 10.7	2 (4.1) 3.0	9 (19.6) 15.3
日和見感染症	2 (3.7) 2.9	1 (2.3) 1.8	1 (2.7) 2.2	3 (5.9) 4.4	1 (2.0) 1.5	0
結核関連事象	1 (1.9) 1.5	0	1 (2.7) 2.2	0	0	1 (2.2) 1.6
ウイルス再活性化関連事象	0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。各事象の定義は 10 項参照

表 68 気道感染の発現状況 (安全性解析対象集団)

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
例数	392	392	393	391	393	392
気道感染	224 (57.1)	227 (57.9)	216 (55.0)	226 (57.8)	208 (52.9)	235 (60.0)
下気道感染	125 (31.9)	132 (33.7)	130 (33.1)	124 (31.7)	118 (30.0)	132 (33.7)
上気道感染	131 (33.4)	125 (31.9)	127 (32.3)	125 (32.0)	123 (31.3)	144 (36.7)

例数 (%)  
各事象の定義は 10 項参照

実臨床で PF-ILD の背景疾患に対して、本剤と併用して使用される薬剤として経口ステロイド及び免疫調整薬が挙げられ、これらの薬剤との併用時には感染症の発現が懸念されることから、以下でさらに論じる。

1305-0023 試験では、prednisone 換算で 15 mg/日以下のステロイド投与が許容されていた。重度又は重篤な感染症の発現割合は、ステロイド使用ありの部分集団では本剤 18 mg 群 25/149 例 (16.8%)、本剤 9 mg 群 23/167 例 (13.8%)、プラセボ群 36/167 例 (21.6%)、ステロイド使用無しの部分集団では本剤 18 mg 群 30/242 例 (12.4%)、本剤 9 mg 群 33/226 例 (14.6%)、プラセボ群 29/225 例 (12.9%) であり、ステロイド使用有無別の部分集団間及び各部分集団の投与群間に明確な差異は認められなかった。

1305-0023 試験では、ステロイドの他に一部の免疫調整薬 (メトトレキサート、アザチオプリン、タクロリムス等) は一定用量で併用が許容された。重度又は重篤な感染症の発現割合は、免疫調整薬使用ありの部分集団では本剤 18 mg 群 10/89 例 (11.2%)、本剤 9 mg 群 13/97 例 (13.4%)、プラセボ群 16/97 例 (16.5%)、免疫調整薬使用なしの部分集団では本剤 18 mg 群 45/302 例 (14.9%)、本剤 9 mg 群 43/296 例 (14.5%)、プラセボ群 49/295 例 (16.6%) であり、免疫調整薬使用有無別の部分集団間及び各部分集団の投与群間に明確な差異は認められなかった。

以上より、本剤投与と感染症の発現に明確な因果関係は示唆されていないと考えることから、特段の注意喚起等は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では本剤の臨床試験から本剤投与と感染症発現の関連は示唆されていないものの、本薬が PDE4 の阻害による免疫調整作用を有すること (3.1.3 項参照) 及び本剤と同様に PDE4 を阻害する作用を有する他の薬剤では重篤な感染症が重要な特定されたリスクに設定されていることを踏まえると、重篤な感染症を RMP の重要な潜在的リスクとして設定した上で、製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。

### 7.R.3.7 心血管系事象

申請者は、本剤投与時の心血管系事象の発現状況等について、以下のように説明している。

心臓における PDE ファミリーの cAMP 分解活性のうち PDE4 が占める割合は約 10% であり PDE4 のうち PDE4D が主に寄与すると報告されている (J Am Coll Cardiol 2012; 59: 2182-90、Cells 2025; 14: 460)。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における心血管系事象の発現状況は表 69 のとおりであり、頻脈性不整脈を除き本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群とプラセボ群とで同程度であった。頻脈性不整脈については、プラセボ群と比較し、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群で発現割合が高い傾向が認められた。当該発現割合の差異は主に心房細動の発現割合の差異に起因すると考えられるが、以下の点等を踏まえると、本剤投与と心房細動発現に明確な関連性は認められていないと考える。

- 心房細動が認められたいずれの患者においても、不整脈発現リスクを増加させる有害事象 (心筋梗塞、肺炎、甲状腺機能亢進症等) の併発又は既往歴 (心房細動等の不整脈) が存在していたこと
- 治験薬の中止により事象が改善した症例はいずれも、不整脈に対する治療が実施され、7 日間以内に回復し、本剤の投与再開により再発した患者は認められなかったこと

なお、肺機能の低下は心房細動発症のリスク因子であることが報告されており (Int J Med Sci 2011; 8: 514-22)、IPF 患者及び PF-ILD 患者において最も一般的に報告される不整脈は心房細動であるとされている (J Heart Lung Transplant 2014; 33: 734-40)。

ミニブタ及びサルを用いた主要な反復投与毒性試験において、定期的な心電図測定が実施され、本薬の心血管系に関連する毒性所見は認められなかった。また、本薬の健康成人を対象とした第 I 相試験、QT/QTc 試験、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において、臨床的に意味のある心拍数の増加は認めら

れなかった。なお、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において、本薬投与により脳卒中、心臓突然死等の、心房細動又は心室性頻脈性不整脈が原因となる致死的な転帰をとり得る事象について、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群とプラセボ群との間に明確な差は認められなかった（表 69）。

以上より、本剤投与と心血管系事象の発現に明確な因果関係は示唆されておらず、注意喚起等は不要と考える。

表 69 心血管系事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験 (DBL2)			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
<b>全体集団</b>						
例数	392	392	393	391	393	392
総観察期間 (人・年)	482.0	488.8	487.3	464.9	477.4	475.0
MACE (1,133PT)	7 (1.8) 1.5	11 (2.8) 2.3	9 (2.3) 1.9	8 (2.1) 1.7	9 (2.3) 1.9	6 (1.5) 1.3
MACE (独立判定委員会)	7 (1.8) 1.5	10 (2.6) 2.1	10 (2.5) 2.1	7 (1.8) 1.5	8 (2.0) 1.7	4 (1.0) 0.9
致死性 MACE	2 (0.5) 0.4	5 (1.3) 1.0	4 (1.0) 0.8	1 (0.3) 0.2	5 (1.3) 1.1	1 (0.3) 0.2
心突然死	2 (0.5) 0.4	3 (0.8) 0.6	4 (1.0) 0.8	0	3 (0.8) 0.6	1 (0.3) 0.2
非致死性 MACE	5 (1.3) 1.0	6 (1.5) 1.2	6 (1.5) 1.2	6 (1.5) 1.3	3 (0.8) 0.6	3 (0.8) 0.6
心筋梗塞	1 (0.3) 0.2	4 (1.0) 0.8	3 (0.8) 0.6	3 (0.8) 0.7	2 (0.5) 0.4	1 (0.3) 0.2
出血性卒中	1 (0.3) 0.2	0	0	1 (0.3) 0.2	0	0
虚血性脳卒中	3 (0.8) 0.6	2 (0.5) 0.4	3 (0.8) 0.6	2 (0.5) 0.4	0	2 (0.5) 0.4
頻脈性不整脈	20 (5.1) 4.3	13 (3.3) 2.7	13 (3.3) 2.7	14 (3.6) 3.1	13 (3.3) 2.8	7 (1.8) 1.5
重篤な頻脈性不整脈	5 (1.3) 1.0	4 (1.0) 0.8	2 (0.5) 0.4	5 (1.3) 1.1	4 (1.0) 0.8	2 (0.5) 0.4
上室性頻脈性不整脈	19 (4.9) 4.0	10 (2.6) 2.1	8 (2.0) 1.7	13 (3.3) 2.8	12 (3.1) 2.6	5 (1.3) 1.1
心房細動	10 (2.6) 2.1	7 (1.8) 1.4	5 (1.3) 1.0	10 (2.6) 2.2	7 (1.8) 1.5	1 (0.3) 0.2
心室性頻脈性不整脈	2 (0.5) 0.4	3 (0.8) 0.6	5 (1.3) 1.0	2 (0.5) 0.4	0	2 (0.5) 0.4
QT 延長	0	0	2 (0.5) 0.4	2 (0.5) 0.4	3 (0.8) 0.6	0
<b>日本人部分集団</b>						
例数	54	44	37	51	49	46
総観察期間 (人・年)	68.6	56.5	45.1	69.1	68.5	64.1
MACE (1,133PT)	0	2 (4.6) 3.7	0	0	1 (2.0) 1.5	1 (2.2) 1.6
MACE (独立判定委員会)	0	2 (4.6) 3.7	0	0	1 (2.0) 1.5	1 (2.2) 1.6
頻脈性不整脈	3 (5.6) 4.5	0	0	0	1 (2.0) 1.5	0
QT 延長	0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。各事象の定義は 10 項参照

機構は、以下のように考える。

現時点において、本剤投与と MACE 発現の明らかな関連は示唆されていない。しかしながら、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において心房細動の用量依存的な発現割合の増加が認められていることから、心房細動を添付文書のその他の副作用で注意喚起する必要がある。また、心房細動は IPF 及び PF-ILD に関連して起こり得る事象であり、実臨床において、本剤が、全身状態の悪い患者等の臨床試験よりも幅広い患者に対して投与された場合に、心房細動に関連した塞栓性事象のリスクが顕在化する可能

性も考えられる。以上から、心血管系事象を RMP の重要な潜在的リスクに設定した上で、製造販売後の調査等において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。

### 7.R.3.8 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現状況等について、以下のように説明している。

ILD 患者は、一般人口と比較し肺癌の発現リスクが高いとの報告がある (ERJ Open Res 2018; 4: 00111-2016、JAMA Netw Open 2025; 8: e2519630)。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験における悪性腫瘍の発現状況は、表 70 のとおりであり、1305-0014 試験において、プラセボ群と比較し、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群で低かった一方、1305-0023 試験では、プラセボ群と比較し、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群で高く、一貫した結果は得られていない。

表 70 悪性腫瘍の発現状況 (安全性解析対象集団)

	IPF 患者			PF-ILD 患者		
	1305-0014 試験			1305-0023 試験 (DBL1)		
	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
<b>全体集団</b>						
例数	392	392	393	391	393	392
総観察期間 (人・年)	482.0	488.8	487.3	464.9	477.4	475.0
悪性腫瘍	14 (3.6) 2.9	20 (5.1) 4.1	28 (7.1) 5.8	13 (3.3) 2.8	11 (2.8) 2.3	5 (1.3) 1.1
<b>日本人部分集団</b>						
例数	54	44	37	51	49	46
総観察期間 (人・年)	68.6	56.5	45.1	69.1	68.5	64.1
悪性腫瘍	0	4 (9.1) 7.1	5 (13.5) 11.1	3 (5.9) 4.4	2 (4.1) 2.9	0

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。事象の定義は 10 項参照

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において、いずれかの群で 2 例以上に認められた悪性腫瘍の発現状況は表 71 のとおりであり、発現する悪性腫瘍が特定の癌種に偏る傾向は認められなかった。

以上のとおり、本剤の臨床試験成績からは本剤投与と悪性腫瘍の発現に明確な関連は認められず、PDE4 阻害作用を有する既存の薬剤についても、悪性腫瘍との因果関係を明確に示す情報はこれまでに報告されていないことから、注意喚起等は不要と考える。

表 71 いずれかの群で 2 例以上に認められた悪性腫瘍（安全性解析対象集団）

	本剤 18 mg 群	本剤 9 mg 群	プラセボ群
<b>1305-0014 試験 (DBL2)</b>			
例数	392	392	393
肺の悪性新生物	3 (0.8) 0.6	4 (1.0) 0.8	3 (0.8) 0.6
基底細胞癌	3 (0.8) 0.6	4 (1.0) 0.8	1 (0.3) 0.2
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3) 0.2	4 (1.0) 0.8	4 (1.0) 0.8
前立腺癌	1 (0.3) 0.2	2 (0.5) 0.4	2 (0.5) 0.4
ボーエン病	1 (0.3) 0.2	1 (0.3) 0.2	2 (0.5) 0.4
扁平上皮癌	1 (0.3) 0.2	0	2 (0.5) 0.4
肺腺癌	0	0	2 (0.5) 0.4
肝転移	0	0	2 (0.5) 0.4
移行上皮癌	0	0	2 (0.5) 0.4
<b>1303-0023 試験 (DBL1)</b>			
例数	391	393	392
皮膚有棘細胞癌	3 (0.8) 0.7	1 (0.3) 0.2	0
基底細胞癌	2 (0.5) 0.4	3 (0.8) 0.6	1 (0.3) 0.2
小細胞肺癌	2 (0.5) 0.4	0	0

上段：例数 (%)、下段：初回イベント発生までの観察期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数。なお、観察期間は、投与開始日から、試験終了日、死亡日、データカットオフ日又は最終投与日の 7 日後のいずれか最も早い日までとされた。

各事象は PT

機構は、以下のように考える。

現時点では、本剤投与と悪性腫瘍の発現との明確な関連は示唆されていないものの、臨床試験における評価例数及び評価期間は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、1305-0023 試験においてのみではあるが、プラセボ群と比較し、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群で悪性腫瘍発現率が高い傾向が認められていること、並びに本剤の免疫調整作用により腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性が否定できず、本剤と同様に PDE4 阻害作用を有する他の薬剤では悪性腫瘍が重要な潜在的リスクとされていることから、悪性腫瘍を RMP の重要な潜在的リスクに設定した上で、公表文献等も含めて製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適切に提供することが適切である。

機構は、7.R.3.1～7.R.3.8 項における検討及び提出された臨床試験成績を踏まえると、現時点では IPF 患者及び PF-ILD 患者において、本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず許容可能であり、認められた有害事象は適切な安全対策の実施により管理可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

### 7.R.4.1 IPF

機構は、以下のように考える。

IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験成績等から得られた本剤の有効性 (7.R.2.1 項参照) 及び安全性 (7.R.3 項参照)、並びに本邦における IPF の治療体系 (1.1 項参照) を踏まえると、本剤は既承認の抗

線維化薬と同様に、呼吸機能の低下を抑制することが期待される薬剤であり、単独又はニンテダニブ若しくはピルフェニドンと併用して使用する薬剤として、IPF 患者における治療選択肢の一つになると考えられる。以上を踏まえ、本剤の効能・効果を申請のとおり「特発性肺線維症」と設定することは可能と判断した。なお、本剤の適正使用に際しては、適切な患者選択が重要であり、本剤についての十分な知識と IPF の診断に十分な知識及び経験をもつ医師のもとで使用されることが重要であることから、添付文書の警告においてその旨を注意喚起する必要がある。

#### 7.R.4.2 PPF

申請者は、PPF 治療における本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

本開発の対象は、当初 PF-ILD としていたものの、申請時点において、PF-ILD と概ね同様の患者集団を示す呼称として PPF が提唱されていることから、申請効能・効果を「進行性肺線維症」として申請を行った（7.R.1.2 項参照）。1305-0023 試験では、PF-ILD の基準の一つである INBUILD 試験基準に基づき患者が選択されことから、INBUILD 試験基準を満たさず、PPF ガイドライン基準を満たす患者に対して本剤を投与したときの臨床試験成績は得られていない。PPF ガイドライン基準と INBUILD 試験基準（表 72）との違いは、主に以下の 3 点であり、両基準により特定される患者集団には一部差異がある。

- 進行性の判定に要する最大の期間が、PPF ガイドライン基準では 12 カ月、INBUILD 試験基準では 24 カ月であること
- PPF ガイドライン基準には、呼吸機能の指標として% $D_{LCO}$ を用いた基準を含むこと
- INBUILD 試験基準では、呼吸機能の指標である%FVC の 10%以上の低下のみ確認され、呼吸器症状の悪化及び胸部画像検査の悪化が確認されない場合でも基準を満たすこと

表 72 PPF ガイドライン基準と INBUILD 試験基準

PPF ガイドライン基準	INBUILD 試験基準（1305-0023 試験で用いられた基準）
過去 12 カ月以内に、以下の 2 つ以上を満たす	スクリーニング前 24 カ月以内に、以下のいずれかを満たす
① 呼吸器症状の悪化	① %FVC の 10%以上の低下
② %FVC の 5 ポイント以上の低下又はヘモグロビン値で補正した% $D_{LCO}$ の 10 ポイント以上の低下	② 呼吸器症状の悪化を伴う%FVC の 5%以上 10%未満の低下
③ 胸部画像検査による疾患進行を示す以下のいずれかの所見	③ 胸部画像検査での線維化変化の増加を伴う%FVC の 5%以上 10%未満の低下
A. 牽引性気管支拡張症及び気管支拡張症の領域拡大又は重症化	④ 呼吸器症状の悪化及び胸部画像検査での線維化変化の増加
B. 牽引性気管支拡張症を伴うすりガラス影の新規出現	
C. 微細網状影の新規出現	
D. 網状影の領域拡大又は粗大化	
E. 蜂巣肺の新規出現又は悪化	
F. 肺葉容積喪失の悪化	

しかしながら、PPF ガイドライン基準と INBUILD 基準はいずれも、ILD の中で 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集団を特定することを目的に作成された基準であり（1.2 項参照）、両基準により特定される患者集団は本質的に同様であると考えられる。また、患者の予後は INBUILD 基準と PPF ガイドライン基準のいずれの基準で特定された集団においても同様であることが報告されている（Am J Respir Crit Care Med 2023; 207: 102-5）。これらを踏まえ、1305-0023 試験成績において、本剤の PPF に対する有効性及び安全性は確認されており、本剤の効能・効果を「進行性肺線維症」とすることは妥当であると考えられる。

なお、1305-0023 試験に組み入れられ、無作為化された患者（INBUILD 試験基準を満たす患者）のうち、PPF ガイドライン基準に該当することが確認された患者は 87.2%（1,025/1,176 例）であり、患者背景について、PPF ガイドライン基準を満たす患者／満たさない患者の間に大きな違いは認められなかった（表 73）。また、主要評価項目である 52 週時における FVC のベースラインからの変化量の解析結果について、両患者集団の間に大きな違いは認められなかった（表 74）。

表 73 PPF ガイドライン基準の該当有無別のベースライン時の患者背景 (1305-0023 試験、FAS、DBL1)

		全体			日本人部分集団			
		本剤 18 mg 群 (391 例)	本剤 9 mg 群 (393 例)	プラセボ群 (392 例)	本剤 18 mg 群 (51 例)	本剤 9 mg 群 (49 例)	プラセボ群 (46 例)	
PPF ガイドライン基準を満たす患者								
例数		340	341	344	48	42	42	
性別	男性	191 (56.2)	175 (51.3)	206 (59.9)	26 (54.2)	20 (47.6)	27 (64.3)	
	女性	149 (43.8)	166 (48.7)	138 (40.1)	22 (45.8)	22 (52.4)	15 (35.7)	
人種	白人	198 (58.2)	198 (58.1)	195 (56.7)	—	—	—	
	アジア人	132 (38.8)	136 (39.9)	139 (40.4)	48 (100.0)	42 (100.0)	42 (100.0)	
	黒人/アフリカ系米国人	5 (1.5)	3 (0.9)	6 (1.7)	—	—	—	
年齢	65 歳未満	131 (38.5)	123 (36.1)	130 (37.8)	16 (33.3)	12 (28.6)	14 (33.3)	
	65 歳以上	209 (61.5)	218 (63.9)	214 (62.2)	32 (66.7)	30 (71.4)	28 (66.7)	
BMI		26.41±5.01	26.66±5.55	26.59±5.21	23.02±4.29	23.14±4.64	23.69±4.32	
喫煙状況	非喫煙者	168 (49.4)	172 (50.4)	158 (45.9)	19 (39.6)	18 (42.9)	14 (33.3)	
	元喫煙者	164 (48.2)	163 (47.8)	182 (52.9)	28 (58.3)	23 (54.8)	27 (64.3)	
	現喫煙者	8 (2.4)	6 (1.8)	4 (1.2)	1 (2.1)	1 (2.4)	1 (2.4)	
ILD 罹病期間	1 年以下	55 (16.2)	75 (22.0)	57 (16.6)	11 (22.9)	8 (19.0)	4 (9.5)	
	1 年超 3 年以下	103 (30.3)	109 (32.0)	134 (39.0)	13 (27.1)	13 (31.0)	16 (38.1)	
	3 年超 5 年以下	74 (21.8)	58 (17.0)	57 (16.6)	7 (14.6)	10 (23.8)	8 (19.0)	
	5 年超	108 (31.8)	99 (29.0)	96 (27.9)	17 (35.4)	11 (26.2)	14 (33.3)	
抗線維化薬治療	有	ニンテダニブ	146 (42.9)	151 (44.3)	155 (45.1)	18 (37.5)	17 (40.5)	22 (52.4)
		ピルフェニドン	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
	無	元使用者	37 (10.9)	37 (10.9)	48 (14.0)	0	2 (4.8)	3 (7.1)
		未使用者	156 (45.9)	153 (44.9)	140 (40.7)	30 (62.5)	23 (54.8)	17 (40.5)
HRCT パターン	UIP 又は UIP 様線維化パターン	236 (69.4)	250 (73.3)	234 (68.0)	39 (81.3)	35 (83.3)	34 (81.0)	
	その他	104 (30.6)	91 (26.7)	110 (32.0)	9 (18.8)	7 (16.7)	8 (19.0)	
酸素使用者		106 (31.2)	89 (26.1)	98 (28.5)	7 (14.6)	8 (19.0)	6 (14.3)	
PPF ガイドライン基準を満たさない患者								
例数		33	38	31	0	6	4	
性別	男性	17 (51.5)	19 (50.0)	17 (54.8)	—	5 (83.3)	2 (50.0)	
	女性	16 (48.5)	19 (50.0)	14 (45.2)	—	1 (16.7)	2 (50.0)	
人種	白人	28 (84.8)	19 (50.0)	23 (74.2)	—	—	—	
	アジア人	5 (15.2)	19 (50.0)	8 (25.8)	—	6 (100.0)	4 (100.0)	
	黒人/アフリカ系米国人	0	0	0	—	—	—	
年齢	65 歳未満	13 (39.4)	15 (39.5)	12 (38.7)	—	1 (16.7)	3 (75.0)	
	65 歳以上	20 (60.6)	23 (60.5)	19 (61.3)	—	5 (83.3)	1 (25.0)	
BMI		27.99±4.11	26.47±5.16	27.09±6.39	—	23.31±4.57	22.96±7.01	
喫煙状況	非喫煙者	14 (42.4)	22 (57.9)	17 (54.8)	—	3 (50.0)	2 (50.0)	
	元喫煙者	17 (51.5)	16 (42.1)	12 (38.7)	—	3 (50.0)	2 (50.0)	
	現喫煙者	2 (6.1)	0	2 (6.5)	—	0	0	
ILD 罹病期間	1 年以下	7 (21.2)	7 (18.4)	3 (9.7)	—	1 (16.7)	0	
	1 年超 3 年以下	10 (30.3)	12 (31.6)	12 (38.7)	—	3 (50.0)	0	
	3 年超 5 年以下	8 (24.2)	5 (13.2)	6 (19.4)	—	1 (16.7)	0	
	5 年超	8 (24.2)	14 (36.8)	10 (32.3)	—	1 (16.7)	4 (100.0)	
抗線維化薬治療	有	ニンテダニブ	15 (45.5)	14 (36.8)	7 (22.6)	—	1 (16.7)	2 (50.0)
		ピルフェニドン	0	0	0	—	0	0
	無	元使用者	5 (15.2)	6 (15.8)	3 (9.7)	—	1 (16.7)	0
		未使用者	13 (39.4)	18 (47.4)	21 (67.7)	—	4 (66.7)	2 (50.0)
HRCT パターン	UIP 又は UIP 様線維化パターン	29 (87.9)	30 (78.9)	26 (83.9)	—	6 (100.0)	4 (100.0)	
	その他	4 (12.1)	8 (21.1)	5 (16.1)	—	0	0	
酸素使用者		8 (24.2)	4 (10.5)	6 (19.4)	—	1 (16.7)	0	

例数 (%) 又は平均値±標準偏差

PPF ガイドライン基準を満たすか否か判定できなかった 49 例 (日本人 4 例) は対象外とされた。

表 74 PPF ガイドライン基準の該当有無別の部分集団における投与 52 週時の FVC のベースラインからの変化量 (mL)  
(1305-0023 試験、FAS、DBL1)

	全体集団			日本人部分集団		
	本剤 18 mg 群 (391 例)	本剤 9 mg 群 (393 例)	プラセボ群 (392 例)	本剤 18 mg 群 (51 例)	本剤 9 mg 群 (49 例)	プラセボ群 (46 例)
PPF ガイドライン基準を満たす患者						
ベースライン	2,376.3±738.2 (340)	2,309.4±773.9 (341)	2,344.4±780.4 (344)	2,344.6±760.8 (48)	2,139.1±637.9 (42)	2,074.0±565.6 (42)
投与 52 週時のベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>	-111.8 [-138.8, -84.9]	-83.1 [-110.0, -56.2]	-164.8 [-191.2, -138.5]	-129.2 [-201.1, 57.2]	-67.8 [-144.2, 8.6]	-184.0 [-260.9, 107.1]
プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	53.0 [15.3, 90.7]	81.8 [44.1, 119.5]		54.9 [-51.0, 160.7]	116.2 [7.8, 224.6]	
PPF ガイドライン基準を満たさない患者						
ベースライン	2,442.2±683.3 (33)	2,342.8±539.1 (38)	2,502.8±731.0 (31)	- (0)	2,266.0±229.1 (6)	2,356.5±594.5 (4)
投与 52 週時のベースライン からの変化量 <sup>a)</sup>	-13.8 [-100.5, 72.9]	-91.4 [-169.6, -13.2]	-135.9 [-225.9, -45.8]	-	-94.8 [-292.9, 103.3]	-127.2 [-368.1, 113.6]
プラセボ群との差 <sup>a)</sup>	122.1 [-2.7, 246.8]	44.5 [-74.6, 163.5]		-	32.4 [-278.9, -343.7]	

平均±標準偏差 (例数) 又は平均値 [95%CI]、-: 未算定

PPF ガイドライン基準を満たすか否かが判定できなかった 49 例 (うち日本人 4 例) は対象外とされた。

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。死亡が認められた場合は、死亡イベント発生日以降の欠測に対し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、解析された。

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、ベースライン時のニンテダニブ投与の有無と時点の交互作用及びベースライン時の HRCT パターンと時点の交互作用、投与群と PPF ガイドライン基準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

機構は、以下のように考える。

INBUILD 試験基準と PPF ガイドライン基準とは、一部の項目に差異があるものの、両基準で特定される患者集団は本質的には同様であるという申請者の説明は理解可能であり、提出された資料並びに 7.R.2.2 項及び 7.R.3 項における検討から、本剤の PPF 患者に対する有効性及び安全性は確認されたと判断することは可能と考える。また、本邦における PPF の治療体系を踏まえると、本剤は、既承認の抗線維化薬と同様に呼吸機能の低下を抑制することが期待される薬剤であり、単独投与又はニンテダニブと併用して使用する薬剤として、PPF 患者における治療選択肢の一つになると考えられる。また、国内 CTD-ILD ガイドライン 2025 において、将来的には PPF に集約すべきとされていることも踏まえると、本剤の効能・効果は申請のとおり「進行性肺線維症」とすることが適切であると判断した。なお、本剤の適正使用に際しては適切な患者選択が重要であり、添付文書の警告において、本剤についての十分な知識と PPF の診療に十分な知識及び経験をもつ医師のもとで使用する旨を注意喚起するとともに、効能・効果に関連する注意において、臨床成績の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる ILD 患者に本剤を投与する旨を注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量について以下のように説明している。

7.R.2 項で説明したとおり、IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験及び PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験において本剤 18 mg 群と本剤 9 mg 群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的に有意な FVC 低下の抑制が認められた (表 37 及び表 45)。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において、IPF 患者及び PPF 患者において重要なエンドポイントである死亡までの時間について、本剤 18 mg 群では本剤 9 mg 群よりもプラセボ群に対するハザード比が小さい傾向が認められていたこと (表 54 及び表 58)、

7.R.3 項に記載のとおり、比較的良好に見られた有害事象である下痢（表 62）及び体重減少（表 64）の発現率並びに副作用の発現率に用量依存的な増加傾向が認められたものの、用量間で重篤な有害事象の発現に群間差は認められておらず、いずれの用量も安全性は許容可能と考えられたことから、本剤 1 回 18 mg 1 日 2 回経口投与を通常の用法・用量とし、忍容性に問題が生じた場合に、本剤 9 mg 1 日 2 回経口投与に減量可能とすることが適切と考える。なお、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験では投与間隔が 12 時間と規定されていたことを踏まえ、申請用法・用量においても投与間隔について規定する。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討から、IPF 患者及び PPF 患者に対して、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験で設定された用法・用量である本剤 1 回 18 mg 又は 9 mg 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性は確認されている。その上で、IPF 患者においては、IPF の診療上重要なイベントまでの時間等の複数の評価項目について、本剤 18 mg 群及び本剤 9 mg 群のいずれもプラセボ群に対する延長傾向は認められておらず、副次評価項目の一つである死亡までの期間に係る結果のみに依拠して、本剤 18 mg と本剤 9 mg の有効性の大小について結論付けることはできないものの、本剤は IPF 及び PPF の疾患進行抑制効果を期待して使用される薬剤であり、治療反応に応じて用量調節を行うことが困難であると考えられることを踏まえると、より高い有効性を得ることができる可能性がある用量を選択する意義については理解可能である。そのため、本剤の用法・用量を申請者の提案するとおり、通常用量として 18 mg、忍容性に応じて 9 mg に減量可能とすることは可能である。一方、投与間隔については、具体的な懸念が示されていないことから、用法・用量での規定は不要である。

以上を踏まえ、本剤の用法・用量は、申請用法・用量から変更し、「通常、成人にはネラドミラストとして 1 回 18 mg 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 9 mg 1 日 2 回に減量することができる。」（取消線部削除）と設定することが適切と判断した。

なお、1305-0014 試験のピルフェニドン併用集団において、本剤 9 mg 群では十分な有効性が得られていないこと（表 52）及び 6.R.3 項における検討を踏まえると、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本剤を強い CYP3A 阻害薬と併用する場合は、本剤の用量を 1 回 9 mg とする旨、並びにピルフェニドン並びに中程度及び強い CYP3A 誘導薬と併用する場合は本剤の用量を 1 回 18 mg とし、9 mg に減量しない旨を注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項における検討のとおり、現時点で得られている情報からは、本剤の安全性は許容可能である。しかしながら、臨床試験において、下痢の発現割合は、ニンテダニブとの併用の有無を問わず、用量依存的な増加が認められており、実臨床においても想定されるニンテダニブとの併用時には、特に発現割合が高く、投与中止に至った症例及び重篤な下痢も報告されている。さらに、実臨床においては、全身状態の悪い患者等、臨床試験よりも幅広い患者に対して投与されることが想定され、この場合、重度の下痢に加えて重篤な体重減少のリスクが顕在化する可能性も考えられる。また、臨床試験において、PDE 阻害薬で潜在的に懸念される血管炎の発現が複数認められており、心房細動の用量依存的な発現割合の

増加が認められている。これらを踏まえ、製造販売後の調査等により使用実態下における本剤の安全性について情報収集を行い、得られた結果を臨床現場へ情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.7 小児開発について

申請者は、本薬の小児開発について、成人における PPF と類似した基礎病態を有し、同様の臨床経過を呈すると考えられる、2 歳以上の肺の線維化を伴う小児 ILD 患者を対象とした国際共同試験を実施し、本邦からも参加することを計画している。

機構は、小児における ILD の罹病状況等を踏まえると、成人における PPF 患者に相当する小児 ILD 患者に対する本剤の開発意義はあると判断する。「成人を対象とした医薬品の開発期間中に行う小児用医薬品の開発計画の策定について」（令和 6 年 1 月 12 日付け医薬薬審発 0112 第 3 号）に基づき、申請者から提示された本薬の小児に係る開発計画を確認した。

### 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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-02-01、CTD 5.3.5.1-03-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の IPF 及び PPF 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考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は IPF 及び PPF 治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

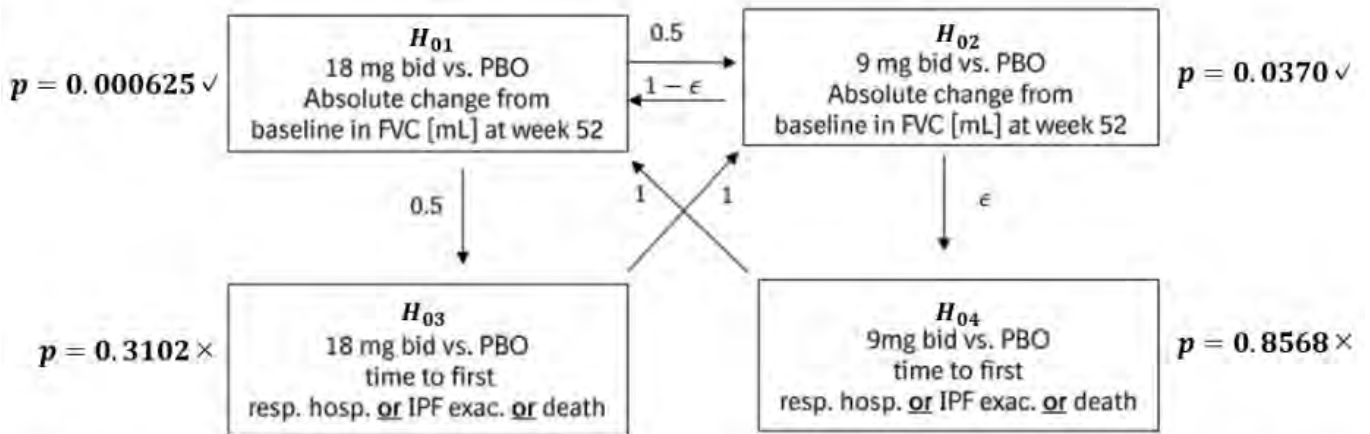
### 10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
%FVC	年齢、性別、身長から算出される FVC の正常予測値に対する FVC の割合 (%)
%DLco	年齢、性別、身長から算出される DLco の正常予測値に対する DLco の割合 (%)
L-PF symptoms スコア	肺線維症患者に対して開発された症状に関する 23 項目の質問票。①呼吸困難、②咳嗽、③疲労の 3 つの領域からなる質問に対して評価した結果から算出されたスコア（各領域の範囲：1～100、高値ほど症状が重い）

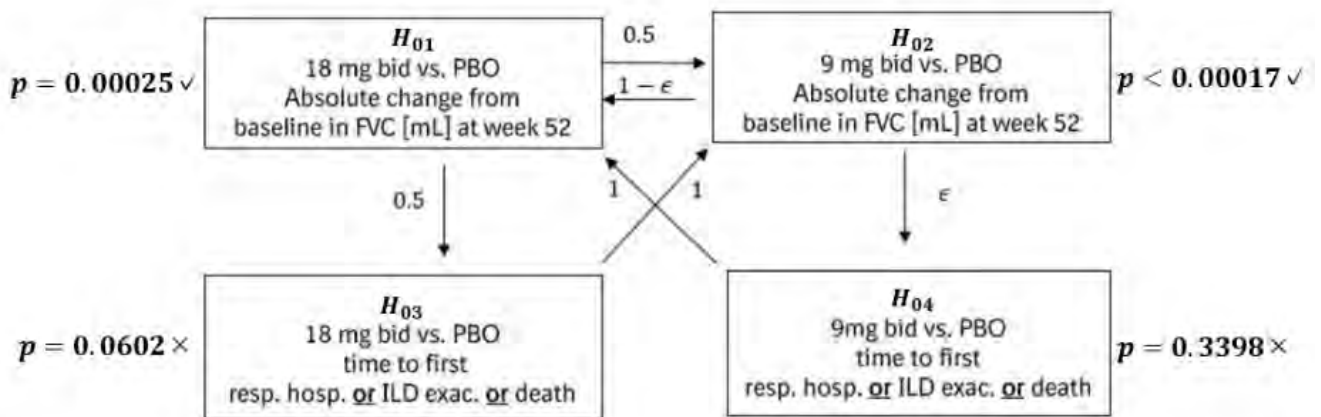
7.R.3 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義 (MedDRA/J version27.1)
体重減少	申請者が選択した体重減少に関する5のPTからなる事象
血管炎 (SMQ、狭域)	血管炎 (SMQ、狭域)
血管炎 (独立判定委員会)	血管炎 (SMQ、広域) で抽出された事象のうち、独立判定委員会により血管炎と判定された事象
精神障害	精神障害 (SOC)
不眠症	入眠および睡眠維持障害 (HLT、本 HLT をプライマリーSOC に至るルート上の HLT とする事象に限る)
神経過敏及び不安	不安障害および不安症状 (HLGT、本 HLGT をプライマリーSOC に至るルート上の HLGT とする事象に限る)
うつ病	うつ病 (自殺/自傷を除く) (SMQ、狭域)
自殺念慮及び自殺行為	自殺/自傷 (SMQ)
感染症及び寄生虫症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重度又は重篤な感染症	感染症および寄生虫症 (プライマリーSOC) のうち、重篤な又は CTCAE による Grade 3 以上の事象
日和見感染症	日和見感染 (SMQ、狭域)
結核関連事象	申請者が選択した結核に関する61のPTからなる事象
ウイルス再活性化関連事象	申請者が選択したウイルス再活性化に関する9のPTからなる事象
気道感染	気道感染 (HLGT)
下気道感染	細菌性下気道感染、真菌性下気道感染、寄生虫性下気道感染、ウイルス性下気道感染、下気道感染 NEC (HLT)
上気道感染	細菌性上気道感染、真菌性上気道感染、ウイルス性上気道感染、上気道感染 NEC (HLT)
MACE (1,133PT)	申請者が選択した MACE に関する1,133のPTからなる事象
MACE (独立判定委員会)	MACE (1,133PT) で抽出された事象のうち、独立判定委員会により MACE と判定された事象
致命的 MACE	MACE (独立判定委員会) のうち、独立判定委員会により致命的と判定された事象
心突然死	致命的 MACE のうち、独立判定委員会により心突然死と判定された事象
非致命的 MACE	MACE (独立判定委員会) のうち、独立判定委員会により非致命的と判定された事象
心筋梗塞	非致命的 MACE のうち、独立判定委員会により心筋梗塞と判定された事象
出血性脳卒中	非致命的 MACE のうち、独立判定委員会により出血性脳卒中と判定された事象
虚血性脳卒中	非致命的 MACE のうち、独立判定委員会により虚血性脳卒中と判定された事象
頻脈性不整脈	頻脈性不整脈 (上室性および心室性頻脈性不整脈を含む) (SMQ、狭域)
重篤な頻脈性不整脈	頻脈性不整脈のうち、重篤な事象
上室性頻脈性不整脈	上室性頻脈性不整脈 (SMQ、狭域)
心房細動	心房細動 (PT)
心室性頻脈性不整脈	心室性頻脈性不整脈 (SMQ)
QT 延長	トルサード ド ポアント/QT 延長 (SMQ、狭域)
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ)



PBO: プラセボ群；resp.hosp.:呼吸器疾患による入院；IPF exac.: IPFの急性増悪。 $H_{01}$ は、本薬18 mg 1日2回とプラセボを比較する主要評価項目（52週時のFVC (mL)のベースラインからの絶対変化量)の帰無仮説であった。 $H_{02}$ は、本薬9 mg 1日2回とプラセボを比較する主要評価項目（52週時のFVC (mL)のベースラインからの絶対変化量)の帰無仮説であった。 $H_{03}$ は、本薬18 mg 1日2回とプラセボを比較する重要な副次評価項目（試験薬の初回投与日から、IPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間)の帰無仮説であった。 $H_{04}$ は、本薬9 mg 1日2回とプラセボを比較する重要な副次評価項目の帰無仮説であった。 $\epsilon$ は0.0001という極小値に設定されていた。黒矢印及び添え字は、配分する有意水準の割合を示す。チェックマークはグラフィカルアプローチにおいて評価項目が統計学的に有意であったことを示す。ストップシンボルは評価項目が統計学的に有意ではなく、グラフィカルアプローチによる仮説検定が停止したことを示す。

1305-0014 試験において、検定の多重性の調整に用いられたグラフィカルアプローチの概略図



PBO: プラセボ群；resp.hosp.:呼吸器疾患による入院；ILD exac.: ILDの急性増悪。 $H_{01}$ は、本薬18 mg 1日2回とプラセボを比較する主要評価項目（52週時のFVC (mL)のベースラインからの絶対変化量)の帰無仮説であった。 $H_{02}$ は、本薬9 mg 1日2回とプラセボを比較する主要評価項目（52週時のFVC (mL)のベースラインからの絶対変化量)の帰無仮説であった。 $H_{03}$ は、本薬18 mg 1日2回とプラセボを比較する重要な副次評価項目（試験薬の初回投与日から、ILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間)の帰無仮説であった。 $H_{04}$ は、本薬9 mg 1日2回とプラセボを比較する重要な副次評価項目の帰無仮説であった。 $\epsilon$ は0.0001という極小値に設定されていた。黒矢印及び添え字は、配分する有意水準の割合を示す。チェックマークはグラフィカルアプローチにおいて評価項目が統計学的に有意であったことを示す。ストップシンボルは評価項目が統計学的に有意ではなく、グラフィカルアプローチによる仮説検定が停止したことを示す。

1305-0023 試験において、検定の多重性の調整に用いられたグラフィカルアプローチの概略図

以上

## 審査報告 (2)

令和 8 年 4 月 15 日

### 申請品目

[販 売 名]	ジャスケイド錠 9 mg、同錠 18 mg
[一 般 名]	ネラドミラスト
[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

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- IPF 及び PPF は進行性で重篤な疾患であり、既存の抗線維化薬(ニンテダニブ及びピルフェニドン)では効果不十分な患者も存在することから、本剤は、既存の抗線維化薬で効果不十分な患者等に対する新たな治療選択肢になることが期待される。本剤と既存の抗線維化薬との使い分けや併用投与の選択を行うために有用な情報が得られるよう、製造販売後にも引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ情報提供することが望まれる。
- PF-ILD と PPF は本質的に同様な病態であると考えられるものの、PF-ILD はやや漠然とした呼称であり、より明確な定義に基づく PPF の使用頻度が高まっている。一方で、PPF ガイドライン基準は、現時点では専門性の高い医師を除き、十分に周知・理解が進んでいないと思われる。本剤の投与を判断するに当たり、PPF という呼称が拡大解釈される懸念があることから、適切な患者選択が行われるよう、注意喚起及び情報提供を行う必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本剤の投与に際しては、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識及び経験をもつ医師のもとで使用すること並びに臨床成績の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる ILD 患者に本剤を投与することを添付文書において注意喚起する (7.R.4 項参照) ことに加え、本剤の臨床試験成績や適切な患者選択のための情報について、医療現場に提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

また、機構は、本剤と既存の抗線維化薬との使い分けや併用投与の選択を行うために有用な情報について、製造販売後も継続的に情報収集し、収集された情報については医療関係者に対して適切かつ速やかに情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

## 1.2 安全性、製造販売後の検討事項及びRMP（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に対する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤は、PDE4B 以外の PDE4 分子種に対しても一定の親和性を有しており（3.1.1 項参照）、これまでに得られた臨床成績からは、下痢を生じにくい薬剤であるとはいえないと考える。特に、ニンテダニブとの併用によりその発現頻度は増えると考えられる。重度の下痢は、低栄養、脱水等を惹起し、心房細動、脳血管障害等の発現にも関与する可能性があることから、製造販売後調査等において、実臨床における発現状況及びリスク因子を検討する必要がある。
- 本剤の臨床試験において本剤投与と感染症発現との明確な関連は示唆されていないものの、本剤は PDE4 の阻害による免疫調整作用を有すること（3.1.3 項参照）及び他の PDE4 阻害薬において感染症の発現は既知の副作用であることを踏まえれば、感染症の発現状況についても、製造販売後調査等において情報を収集すべきである。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の RMP（案）について、表 75 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。また、機構は、これらの事項を検討可能な製造販売後調査等の実施を申請者に指示した。

表 75 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重度の下痢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 重篤な体重減少</li> <li>• 血管炎</li> <li>• うつ病及び自殺関連事象</li> <li>• 重篤な感染症</li> <li>• 心血管系事象</li> <li>• 悪性腫瘍</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 76 RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 製造販売後データベース調査</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> </ul>

申請者は、表 76 及び表 77 のとおり、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施し、使用実態下における本剤の安全性について検討する旨を説明した。

表 77 製造販売後データベース調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性の確認
調査方法	患者背景等の二次情報の収集と有害事象発現状況等の一次情報の収集とを組み合わせ、医療情報データベースを用いるコホート調査
対象患者	IPF 患者及び PPF 患者
観察期間	最大 5 年間
予定症例数	200 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性検討事項：重度の下痢、重篤な体重減少、血管炎、重篤な感染症、心血管系事象</li> <li>• 患者背景（年齢、性別、本剤使用理由、基礎疾患、既往歴等）</li> <li>• 本剤の使用状況</li> <li>• 前治療歴、併用薬</li> <li>• 有害事象</li> <li>• 呼吸機能、IPF 又は PPF の状態</li> </ul>

機構は、表 76 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することは適切と判断した。また、提示された製造販売後データベース調査の骨子（案）を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。また、本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は 10 年と判断する。

### [効能・効果]

特発性肺線維症  
進行性肺線維症

(申請時より変更なし)

### [用法・用量]

通常、成人にはネラドミラストとして 1 回 18 mg 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 9 mg 1 日 2 回に減量することができる。

(申請時より取消線部削除)

### [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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	Albumin/globulin	アルブミン/グロブリン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic antibodies	抗好中球細胞質抗体
$\alpha$ -SMA	Alpha smooth muscle actin	$\alpha$ 平滑筋アクチン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BALF	Bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
bid	Bis in die	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
bpm	Beat per minute	心拍数
Caco-2	Human colonic adenocarcinoma	—
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン一リン酸
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CMA	Critical material attribute	重要物質特性
$C_{max}$	Maximum concentration	最高濃度
$C_{min}$	Minimum concentration	最低濃度
Col	Collagen	コラーゲン
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺重症度評価尺度
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
$D_{Lco}$	Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide	肺拡散能
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
DMF	Dimethyl formamide	ジメチルホルムアミド
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ED <sub>50</sub>	Half-maximal effective concentration	50%効果濃度
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光
EFD	Embryo-fetal development	胚・胎児発生
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過速度
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫測定
F	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FEED	Fertility and early embryonic development	受胎能及び初期胚発生
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory volume in one second	1秒量
FEV <sub>1</sub> /FVC	Forced expiratory volume in one second/forced vital capacity	1秒率
FGF	Fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FMT	Fibroblast-to-myofibroblast transition	線維芽細胞から筋線維芽細胞への転換

FN	Fibronectin	フィブロネクチン
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
HEC	Hydroxyethyl cellulose	ヒドロキシエチルセルロース
HEK	Human embryonic kidney cells	ヒト胎児腎
hERG	Human-ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRCT	High resolution computed tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
IC <sub>50</sub>	Half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH M7(R2)ガイドライン	—	「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について (令和 6 年 2 月 14 日付け医薬審発 0214 第 1 号)
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号)
ICH Q3A(R2)ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号、平成 18 年 12 月 4 日付け一部改正)
ICH Q3B(R2)ガイドライン	—	「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号、平成 18 年 7 月 3 日付け一部改正)
ICP-OES	Inductively coupled plasma-optical emission spectrometry	誘導結合プラズマ発光分光分析法
IIPs	Idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎
IL	Interleukin	インターロイキン
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis	特発性肺線維症
IR	Infrared spectrophotometry	赤外吸収スペクトル測定法
KL-6	Sialylated carbohydrate antigen Krebs von den Lungen-6	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis	—
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要な心血管系事象
MATE	Multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA (J)	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Japanese version)	ICH 国際医薬用語集 (日本語版)
MMRM	Mixed effects models for repeated measures	混合効果反復測定モデル
MPO	Myeloperoxidase	ミエロペルオキシダーゼ
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸

MS	Mass spectrometry	質量分析法
NMR	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴スペクトル測定法
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app A \rightarrow B}$	Apical-to-basolateral apparent permeability coefficient	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
$P_{app B \rightarrow A}$	Basolateral-to-apical apparent permeability coefficient	基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数
PBMC	Peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PF-ILD	Progressive fibrosing ILD	進行性線維化を伴うILD
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PHA-P	Phytohemagglutinin	フェトヘマグルチニン
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPND	Pre-and post-natal development	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能
PPF	Progressive pulmonary fibrosis	進行性肺線維症
PPK	Population PK	母集団PK
PT	Preferred terms	基本語
PV	Pressure-volume	圧容積
$Q_3/F$	Apparent $V_2/F$ - $V_3/F$ intercompartmental clearance	中央コンパートメント-末梢コンパートメント1間の見かけのクリアランス
$Q_4/F$	Apparent $V_2/F$ - $V_4/F$ intercompartmental clearance	中央コンパートメント-末梢コンパートメント2間の見かけのクリアランス
QT	Time between the start of the Q wave and the end of the T wave	Q波の始まりからT波の終わりまでの時間
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia式による補正QT間隔
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standardized MedDRA query	MedDRA標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$	トランスフォーミング増殖因子 $\beta$
$t_{max}$	Time at maximum plasma concentration	最高濃度到達時間
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$	腫瘍壊死因子 $\alpha$
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎
UV	Ultraviolet spectrophotometry	紫外吸光度測定法
$V_2/F$	Apparent volume of distribution of the central compartment	中央コンパートメントの見かけの分布容積
$V_3/F$	Apparent volume of distribution of the first peripheral compartment	末梢コンパートメント1の見かけの分布容積
$V_4/F$	Apparent volume of distribution of the second peripheral compartment	末梢コンパートメント2の見かけの分布容積
$V_{ss}$	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
$V_z/F$	Apparent volume of distribution during terminal phase	終末相の見かけの分布容積
WI (Han)	Wistar Han	—
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構

国際ガイドライン 2018	Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline	—
国際ガイドライン 2022	Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline	—
国内 CTD-ILD ガイドライン 2025 (又は 2020)	—	膠原病に伴う間質性肺疾患診断・治療指針 2025 (又は 2020)、日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同膠原病に伴う間質性肺疾患診断・治療指針 2025 (又は 2020) 作成委員会編
国内 IIPs ガイドライン 2022	—	特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 2022 (改訂第 4 版) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編
国内 IPF ガイドライン 2023	—	特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023 (改訂第 2 版) 「特発性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会編
ニンテダニブ	—	ニンテダニブエタンスルホン酸塩
本剤	—	ジャスケイド錠 9 mg、同錠 18 mg
本薬	—	ネランドミラスト

※生物製剤の一般名については、「(遺伝子組換え)」を省略して記載した。