의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.01.08.	접수번호	20160001996 20160001943
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제5호 희귀의약품, 제7호 신약		
신 청 인 (회사명)	한국베링거인겔하임(주)		
제 품 명	오페브연질캡슐100, 150밀리그램(닌테다닙에실산염)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	닌테다닙에실산염		
제조/수입 품목	수입품목		
제형/함량	이 약 1캡슐(약 441.96, 626.76mg) 중 닌테다닙에실산염 120.40, 180.60밀리그램 (닌테다닙으로서 100.0, 150.0밀리그램)		
신청 사항	효능효과	특발성폐섬유증의 치료	
	용법용량	- 150mg을 1일 2회, 최소 12시간 간격으로 투여하는 것을 권장한다. 음식과 함께 복용하며 투여 시 씹거나 분쇄하지 말고 물과 함께 캡슐 전체를 복용한다. - 이 약을 사용한 치료는 특발성폐섬유증(Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF)의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 한다. - 복용 시점에서 복용을 놓쳤을 경우 다음 투여 시간에 권장용량을 투여하여야 한다. 이 때 추가용량을 투여해서는 안 된다. 1일 권장용량 300mg을 초과해서 투여해서는 안 된다. <용량조절> - 증상 치료와 함께 부작용(사용상의 주의사항 참조)을 관리해야할 필요가 있을 경우 해당 이상반응이 치료를 지속할 수 있는 수준으로 경감될 때까지 투여 용량을 감소하거나 일시적으로 투여를 중단할 수 있다. 이 때 이 약의 투여용량은 권장용량 (150mg, 1일 2회) 또는 감소된 용량(100mg, 1일 2회)으로 치료를 재개할 수 있다. 만약 100mg 1일 2회 투여용량에서의 내약성이 좋지 않을 경우 이 약의 투여를 중지하여야 한다. - 아미노기전이효소(AST 또는 ALT)가 정상상한기준치(upper limit of normal; ULN) 5배를 초과하여 치료를 일시 중단하였을 경우, 아미노기	

		전이효소가 기저 수준으로 회복되었을 때 감소용량(100mg, 1일 2회)로 치료를 재개할 수 있고 차후에 권장용량 (150mg, 1일 2회)로 증량할 수 있다(사용상의 주의사항 참조). - 환자의 체중에 따라 미리 용량을 조절할 필요는 없다. <소아> 소아 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다. <고령자> 65세 미만의 환자와 비교하여 65세 이상의 환자에게서 안전성 및 유효성에서의 차이가관찰되지 않았다. 65세 이상의 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. <신장장애 환자> 이 약을 단회 투여하였을 경우 1%미만이 신장을 통하여 배설되었다. 경증에서 중등 신장장애 환자에게서 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 대한 안전성, 유효성 및 약력학 특성은 연구되지 않았다. <간장애 환자> 이 약은 대부분(>90%) 담즙/대변 배설을 통하여 소실된다. 임상시험 자료에 의하면 경증의 간장애 환자(Child Pugh A)에게서 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. Child Pugh B 및 C 등급의 간장애 환자에게 이 약을 투여하여 안전성 및 유효성을 평가한 연구는 없다. 그러므로, 중등(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
최종 허가 사항	허가일자	2016.10.21.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조

국외 허가현황	-		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	강서정, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 백주현, 박재현, 최기환 (기시) 민정원, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	신동한, 서진주, 박공수, 김상봉

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

특발성폐섬유증의 치료

○ 용법·용량

- 성인 1회 150mg을 1일 2회, 12시간 간격으로 투여하는 것을 권장한다. 식사 후 즉시 복용하며 투여 시 씹거나 분쇄하지 말고 물과 함께 캡슐 전체를 복용한다. - 1회 150mg, 1일 2회 요법에 내약성이 좋지 않을 경우에만 1회 100mg, 1일 2회 요법이 권장된다. - 이 약을 사용한 치료는 특발성폐섬유증(Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF)의 진단 및 치료 경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 하며, 처음 치료 시 간기능 및 임신 검사를 수행한다. - 복용 시점에서 복용을 놓쳤을 경우 다음 투여 시간에 권장용량을 투여하여야 한다. 이 때 추가용량을 투여해서는 안 된다. 1일 권장용량 300mg을 초과해서 투여해서는 안 된다. <용량조절> - 증상 치료와 함께 이상반응(사용상의 주의사항 참조)의 관리가 필요한 경우 해당 이상반응이 치료를 지속할 수 있는 수준으로 경감될 때까지 투여 용량을 감소하거나 일시적으로 투여를 중단할 수 있다. 이 때 이 약의 투여용량은 권장용량 (1회 150mg, 1일 2회) 또는 감소된 용량(1회 100mg, 1일 2회)으로 치료를 재개할 수 있다. 만약 1회 100mg, 1일 2회 투여용량에서의 내약성이 좋지 않을 경우 이 약의 투여를 중지하여야 한다. - 아미노기전이효소(AST 또는 ALT)가 정상상한기준치(upper limit of normal; ULN) 3배를 초과(5배 미만)하여 치료를 일시 중단하였을 경우, 아미노기전이효소가 기저 수준으로 회복되었을 때 감소용량(1회 100mg, 1일 2회)으로 치료를 재개할 수 있고 차후에 권장용량(1회 150mg, 1일 2회)으로 증량할 수 있다(사용상의 주의사항 참조). 아미노기전이효소(AST 또는 ALT)가 정상상한기준치 5배를 초과하거나, 3배 초과이면서 중증의 간손상 징후 또는 증상이 있는 경우 이 약의 치료를 중단한다. <소아> 소아 환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

<고령자>
65세 미만의 환자와 비교하여 65세 이상의 환자에게서 안전성 및 유효성에서의 차이가 관찰되지 않았다. 65세 이상의 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다. 75세 이상의 환자는 이상반응 관리를 위해 용량 감소가 필요할 수 있다.

<신장애 환자>
이 약을 단회 투여하였을 경우 1%미만이 신장을 통하여 배설되었다. 경증에서 중등증 신장애 환자에게서 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30mL/분 미만)에 대한 안전성, 유효성 및 약동학적 특성은 연구되지 않았다.

<간장애 환자>
이 약은 대부분(>90%) 담즙/대변 배설을 통하여 소실된다. 간장애 환자(Child Pugh A, Child Pugh B)에서 노출도가 증가하였다. 경증의 간장애 환자 (Child Pugh A)에서, 이 약의 권장용량은 1회 100mg을 1일 2회, 12시간 간격으로 투여하고, 이상반응의 관리를 위한 투여중단 또는 중지를 고려해야 한다. 중등도 (Child Pugh B) 및 중증 (Child Pugh C) 간장애 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분, 땅콩 또는 콩류, 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 임부 및 수유부
3) 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 설사, 구역, 구토 등의 위장장애 환자(용법·용량 참조)
2) 출혈의 유전적 소인이 있는 환자나 항응고제를 최고 용량으로 투여 받고 있는 환자
3) 동맥혈전색전증 환자(일반적주의 참조)
4) 정맥혈전색전증 환자
5) 위장천공 환자 및 최근 복부 수술을 한 경험이 있는 환자
6) 수술 전후(이 약 투여 시 상처회복장애를 가져올 수 있다.)
7) 고혈압 환자(이 약 투여 시 혈압이 상승할 수 있다.)
8) QT 간격 지연 환자

3. 이상반응
이 약은 특발성폐섬유증 환자 1,529명을 대상으로 임상시험이 실시되었다. 아래에 기술된

안전성 정보는 이 약 150mg을 1일 2회 투여군과 위약 투여군을 52주간 관찰한 2개의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상3상 시험(INPULSIS-1과 INPULSIS-2)에서의 피험자 1061명에 대하여 조사된 정보이다.

이 약 투여와 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사, 구역 및 구토, 복통, 식욕감소, 체중감소 및 간효소 상승이었다. 이 약을 투여 받은 638명의 환자에서 보고된 이상반응은 다음과 같다. 이상반응의 발현 빈도는 다음과 같이 정의된다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 알려지지 않음(현재 입수가능한 자료로서는 분석 불가)

기관계 분류 및 이상반응	발생빈도
위장관계 이상	
설사	매우 흔하게
구토	흔하게
구역	매우 흔하게
복통	매우 흔하게
간담도 이상	
간효소 상승	매우 흔하게
알라닌아미노기전이효소(ALT) 상승	흔하게
아스파르트산아미노기전이효소(AST) 상승	흔하게
알칼리성인산분해효소(ALKP) 상승	흔하지 않게
감마글루타밀전이효소(GGT) 상승	흔하게
고빌리루빈혈증	흔하지 않게
혈관 이상	
고혈압	흔하지 않게
대사 및 영양 이상	
식욕 감소	흔하게
체중 감소	흔하게

4. 일반적 주의

1) INPULSIS 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 위장관계 이상반응은 설사로서 이 약 및 위약 투여군에서 각각 62.4%와 18.4%로 보고되었다. 대부분 경증에서 중등도의 증상이었고 투여 개시 후 첫 3개월 이내에 나타났다. 설사로 인하여 환자 10.7%가 투여용량을 감량하였고 4.4%가 투여를 중단하였다. 설사가 처음 나타났을 때 수분 보충과 함께 로페라마이드와 같은 적절한 지사제를 투여해야 하고 또한 이 약 투여의 일시중단이 필요할 수

도 있다. 이 약의 치료는 감소된 용량(1회 100mg, 1일 2회) 또는 권장용량(1회 150mg, 1일 2회)으로 재개될 수 있다.

대증치료에도 불구하고 중증의 설사가 지속될 경우 이 약의 투여를 중지하여야 한다.

2) 빈번하게 보고된 이상반응은 구역 및 구토이며, 대부분 경증에서 중등도의 증상을 나타냈다. 이 약 투여군의 2.0%가 구역으로 인하여 투여를 중단하였고 구토의 경우 0.8%가 투여를 중단하였다. 적절한 보조요법(supportive care, 항구토제 포함)에도 불구하고 증상이 지속될 경우, 감량 투여 또는 투여 일시중단이 필요할 수 있다. 이 약의 투여는 감소된 용량(1회 100mg, 1일 2회) 또는 권장용량(1회 150mg, 1일 2회)으로 재개될 수 있다. 중증 증상이 지속될 경우 이 약의 투여를 중지하여야 한다.

3) 이 약을 투여하였을 때 간효소(ALT, AST, ALKP, GGT)가 증가하였고 여성환자에게서 잠재적으로 더 높은 위험성을 나타내었다. 아미노기전이효소의 증가는 이 약의 감량이나 일시 중단 시 가역적이었다. 이 약을 투여하였을 때 빌리루빈 증가도 수반되었다. 이 약을 투여하기 전에 간 아미노기전이효소 및 빌리루빈 수치를 검사하여야 하고 치료 개시 이후 주기적으로(환자의 매 방문시 등) 또는 임상적으로 필요시 검사하여야 한다. 아미노기전이효소(AST 또는 ALT)가 정상상한기준치(upper limit of normal; ULN) 3배를 초과하여 측정되었을 경우, 이 약의 감량이나 치료를 일시 중단할 것이 권장되며 환자의 예후를 면밀히 지켜보아야 한다. 간수치의 증가가 임상적 징후나 황달과 같은 간손상의 증상을 수반하는 경우에는 이 약의 투여를 완전히 중단하여야 한다. 간효소의 증가에 다른 원인이 있는지도 조사하여야 한다. 아미노기전이효소가 기저치로 회복되었을 경우 이 약은 감소된 용량(1회 100mg, 1일 2회)으로 재개될 수 있고 이후 권장용량(1회 150mg, 1일 2회)으로 증량될 수 있다.

4) VEGFR 차단에 의하여 출혈의 위험성이 증가될 수 있다. INPULSIS 임상시험에서 이 약 투여군(10.3%)이 위약 투여군(7.8%)보다 약간 높았다. 가장 빈번한 출혈 사례는 심각하지 않은 비출혈(코피)이었다. 두 투여군 모두 심각한 출혈 반응의 빈도는 적었고 유사하였다(위약: 1.4%, 닌테다닙:1.3%).

출혈의 유전적 소인이 있는 환자나 항응고제를 최고 용량으로 투여받고 있는 환자는 INPULSIS 임상시험에 포함되지 않았다. 그러므로 이러한 환자들에 대해서는 이 약의 투여가 잠재적인 위험성을 상회할 경우에만 투여되어야 한다.

5) 최근에 심근 경색이나 뇌졸중의 이력이 있는 환자는 INPULSIS 임상시험에서 제외되었다. 동맥성혈전색전증은 위약 투여군에서 0.7% 및 이 약 투여군에서 2.5%로 빈번하지 않게 보고되었다. 허혈성 심장 질환과 관련된 이상반응은 이 약 및 위약 투여군에서 균형을 이룬 반면 위약 투여군(0.5%)에 대비하여 이 약 투여군(1.6%)에서 심근경색이 높은 비율로 나타났다. 확진된 관상동맥질환을 포함한 심혈관 질환의 위험성이 높은 환자에게 이 약을 투여할 때 주의가 필요하다. 급성 심근허혈증의 징후나 증상이 나타났을 경우 일시적 치료 중단을 고려하여야 한다.

6) INPULSIS 임상시험에서 이 약을 투여한 환자군에서 정맥성혈전색전증의 위험성 증가가 관찰되지 않았다. 이 약의 작용기전을 고려하였을 때 혈전색전증 발생 위험성이 증가할

수 있다.

7) INPULSIS 임상시험에서 이 약을 투여한 환자군에서 위장관천공의 위험성 증가가 관찰되지 않았다. 이 약의 작용기전을 고려하였을 때 위장관천공 위험성이 증가할 수 있다. 이전에 복부 수술을 한 경험이 있는 환자에게 투여 시 특별한 주의를 기울여야 한다. 이 약은 최소 복부 수술 4주 이상 경과한 이후에 투여를 시작할 수 있다. 위장관천공이 나타날 경우 이 약의 투약을 영구히 중단하여야 한다.

8) INPULSIS 임상시험에서 상처회복장애에 대한 보고가 증가되지 않았다. 이 약의 작용기전을 고려하였을 때 이 약은 상처회복에 장애를 가져올 수 있다. 상처회복에 대한 이 약의 영향을 평가하는 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 그러므로 상처회복에 대한 적절한 임상적 판단에 근거해서만 이 약의 투여를 개시하거나 재개(수술 전후 일시적으로 투여를 중단하였을 경우) 하여야 한다.

9) 이 약을 투여하였을 때 혈압이 상승할 수 있으므로, 주기적으로 혈압을 측정하고, 임상적인 소견이 있을 때에도 측정해야 한다.

10) 이 약과 관련한 임상시험에서 이 약이 QT 간격을 지연시키는 증거는 관찰되지 않았다. 일부 다른 티로신 인산화 효소는 QT에 영향을 준다고 알려져 있으므로, 이 약을 투여하는 환자가 QTc 지연을 나타낼 경우 주의하여야 한다.

11) 콩류에 대한 알러지가 있는 사람이 콩류를 섭취하였을 때 중증의 아낙필라시 반응을 포함한 알러지 반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 땅콩 단백질에 대한 알러지가 있는 것으로 알려진 환자는 콩류 제품에 대한 중증 반응을 증가 시킬 위험이 있다.

12) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 이 약을 투여하고 있는 환자는 운전이나 기계조작 시 주의하도록 하여야 한다.

5. 상호작용

1) P-glycoprotein(P-gp)

이 약은 P-gp의 기질이다. 별도의 약물상호작용 시험에서 강력한 P-gp 억제제인 케토코나졸과 병용투여 하였을 경우 이 약의 AUC는 1.61배, C_{max}는 1.83배 증가하였다.

강력한 P-gp 유도제인 라팜피신에 대한 약물상호작용 시험에서 이 약을 단독투여 하였을 때에 비하여 AUC는 50.3%, Cmax는 60.3% 감소하였다.

이 약을 강력한 P-gp 억제제들(케토코나졸, 에리스로마이신, 사이클로스포린 등)과 병용투여하였을 경우 이 약의 노출도를 증가시킬 수 있다. 이러할 경우 이 약에 대한 환자들의 내약성을 면밀히 관찰하여야 한다. 이상반응 관리를 위해 투여의 일시중단, 감량 투여 또는 투여 중단이 필요할 수도 있다.

이 약을 강력한 P-gp 유도체들(리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인 및 St. John’s Wort 등)과 병용투여하였을 경우 이 약의 노출도를 감소시킬 수 있다. P-gp를 유도하지 않거나 최소한으로 유도하는 다른 약물과의 병용투여를 고려하여야 한다.

2) Cytochrome 효소

투여된 이 약의 매우 적은 부분만이 CYP경로로 생체전환된다. 비임상시험에서 이 약 및

그 대사체인 유리산 형태의 BIBF 1202와 BIBF 1202 글루쿠로니드는 CYP효소를 억제하거나 유도하지 않았다. 그러므로 CYP 대사에 의한 이 약의 약물상호작용 가능성은 매우 낮을 것으로 고려된다.

3) 기타 약물과의 병용투여

호르몬 피임제와의 잠재적 상호작용은 연구되지 않았다.

4) 음식

이 약은 음식과 함께 투여가 권장된다. 이 약은 식이 형태와 상관없이 음식과 함께 투여 시 공복 보다 노출도(약동학 결과)가 20% 증가(90% 신뢰구간: 95.3~152.5%)했고, 흡수는 약 2시간 지연(tmax 중앙값: 공복 2시간, 식후 3.98시간)되었다.

5) 흡연은 이 약의 효과를 변화 시킬 수 있는 노출도 감소와 관련이 있다. 집단 약동학 분석 결과에서 흡연자는 금연자 및 비흡연자와 비교하였을 때 닌테다닙 노출도는 21% 더 낮았다. 흡연으로 인해 이 약의 용량 조절은 필요하지 않으나, 이 약의 치료 전에 금연하도록 안내하고, 이 약의 투여 시에는 흡연을 피하도록 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 수태능

비임상시험을 바탕으로 남성의 수태능 장애에 대한 증거는 없다. 아만성 및 만성독성 연구에서 사람 최대 권장용량(MRHD)인 150mg을 1일 2회 투여하였을 때와 동일한 전신 노출도에서 암컷 랫드의 수태능에 이상을 나타내지 않았다.

2) 피임

이 약의 비임상시험 및 작용기전에 근거하여 임부에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 이 약은 랫드, 토끼 모체에 각각 2.5, 15mg/kg/일(AUC 기준으로 성인 최대 권장용량보다 랫드는 적게, 토끼는 약 5배 용량)을 경구투여했을 때, 배태자 사망과 기형발생이 나타났다. 가임기의 여성은 이 약을 투여하는 기간 중에 피임을 하도록 주의를 주어야 한다. 가임기의 여성에게 이 약을 투여할 경우 투여기간 및 마지막 투여 이후 최소한 3개월 이상 적절한 피임제를 투여하도록 하여야 한다. 이 약이 호르몬 피임제의 대사 및 유효성에 미치는 영향이 연구되지 않았으므로 임신을 피하기 위하여 차단피임법을 2차적인 피임형태로 사용해야 한다.

3) 임부

이 약을 임부에게 투여한 경험은 없으나 동물에 대한 비임상시험에서 생식독성이 나타났다. 이 약은 인간에 대해서도 태아에 유해성을 나타낼 수 있으므로 임부에게 투여되지 않아야 하며 이 약을 투여하기 전에 임신검사를 실시하여야 한다. 여성 환자들은 투여기간 중 임신하였을 경우 의사나 약사에게 알리도록 한다. 이 약 투여기간 중 임신이 되었을 경우 태아에 대한 잠재적 위험성을 환자에게 알려주어야 하며 투여의 중단을 고려하여야 한다.

4) 수유부

이 약이나 그 대사체들이 모유로 이행된다는 정보는 없다. 비임상시험에서 수유기의 랫드

에서 소량의 이 약 및 그 대사체들(투여용량의 0.5% 이하)이 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 수유 시에는 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

7. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여시 특별한 해독제나 치료법은 없다. 항암제 임상시험에서 2명의 환자에게 최고 600mg을 1일 2회, 최대 8일간 과량투여된 경우가 있었다. 관찰된 이상반응은 증가된 간효소나 위장관계 증상과 같이 이미 알려진 안전성 특징과 일치하였다. 두 환자 모두 이러한 이상반응으로부터 회복되었다. INPULSIS 임상시험에서 1명의 대상자가 부주의로 1일 600mg씩 총 21일 동안 노출되었었다. 중대하지 않은 이상반응(비인두염)이 잘못 투여하고 있던 기간 중에 발생하였다가 소실되었으며 다른 보고된 이상반응은 없었다. 과량투여시 투여를 일시중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 25℃이하 보관, 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 닌테다닙에실산염

* 주성분 제조원 : Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

- 주소 : Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany
- DMF 등록번호 : 수2807-6-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호가목에 따른 재심사대상의약품(6년)

○ **(위해성 관리계획)** 의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식품의약품안전처 고시)」 제7조의2 제2항 (신약, 희귀의약품)

1. 신약, 희귀의약품
2. 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호가목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2016.10.21.~2022.10.20.(6년)
 - 재심사신청기간 : 2022.10.21.~2023.01.20.
3. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시 2014-61호(2014.2.12.))을 준수할 것
4. 승인 받은 위해성관리계획에 따라 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.
3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.01.08.			2016.09.04.	2014.08.26.
보완요청 일자		2016.02.25.	2016.02.25.	1차:2015.11.19. 2차:2015.07.03.	1차:2014.11.19. 2차:2015.07.06.
보완접수 일자		2016.08.19.	2016.08.19.	1차:2015.07.03. 2차:2015.07.20.	1차:2015.05.29. 2차:2015.07.13.
최종처리 일자	2016.10.21.			2015.07.23.	2015.07.13.

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제2조제7호, 제28조제2항

[별표1] I. 신약, 1. 화학구조 또는 본질조성이 전혀 새로운 신물질 의약품

구분 \ 제출자료	자료번호 주1)																																	
	1	2															3				4						5				6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)															
제출자료	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	주2
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○	○	○	x	○	○	
면제사유	[별첨1] 외국임상자료 등의 평가방법에 따라 가교자료 제출 면제(희귀의약품)																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료

2) 물리화학적 성질에 관한 자료

3) 제조방법에 관한 자료

4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

6) 시험성적에 관한 자료

7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료

2) 제조방법에 관한 자료

3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료

4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료

5) 시험성적에 관한 자료

6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료(국소독성시험, 광독성)

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 해당 의약품은 소분자 타이로신 키나아제 억제제로 특발성 폐섬유증의 치료를 목적으로 희귀의약품으로 신청함.
- 비임상시험자료는 신물질에 준하는 모든 자료가 제출되었으며, 자료요건 및 시험방법은 심사기준에 적합하였고, 그 결과는 임상시험성적에 관한 자료를 뒷받침하기에 충분함
- 임상시험자료는 제출 요건을 확인할 수 있는 공증된 TOC 제출되었으며, 신청 용법·용량과 관련하여 내인성인자(연령, 체중, 인종)는 유의미한 영향이 있으나 용량조절이 필요없다고 판단한 근거, 최근 종료된 간기능 장애 환자 대상 임상시험결과에 따라 간기능 장애 환자에 대한 정보 개정이 필요하여 보완됨
- 또한 사용상의 주의사항 관련해서는 최신의 국외 안전성 정보를 보완 시 추가되어 시정함
- 안전성 유효성 동료자 심층전문검토(2016.9.8)를 통해 심사사례를 공유함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 오페브연질캡슐 100, 150밀리그램(닌테다닙에실산염)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 호흡기관용약 (229)
- 약리작용 기전 :
  - 소분자 타이로신 키나아제 억제제(혈소판 유래 성장인자 수용체(PDGFR) α 및 β, 섬유아세포 성장인자 수용체(FGFR) 1-3, 혈관 내피세포 성장인자 수용체(VEGFR) 1-3)
  - 수용체 ATP 결합 포켓에 경쟁적으로 결합, 특발성폐섬유증(IPF) 병변의 필수적인 작용기전을 나타내는 섬유아세포의 증식, 이동 및 변형에 중요한 세포내 신호전달 차단
  - FLt-3, Lck, Lyn 및 Src 카이나제 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 소분자 타이로신 키나아제 억제제(혈소판 유래 성장인자 수용체(PDGFR) α 및 β, 섬유아세포 성장인자 수용체(FGFR) 1-3, 혈관 내피세포 성장인자 수용체(VEGFR) 1-3)인 닌테다닙을 특발성 폐섬유증(IPF) 치료를 위해 사용하도록 베링거인겔하임에서 개발됨
- 추가적으로, 다양한 암종에 대한 연구가 동시에 진행중이며, 비소세포폐암 환자들에서 도세탁셀 항암화학요법과 병용요법을 닌테다닙을 사용하는 치료법에 대한 EMA의 품목허가 신청이 2013년 9월에 제출됨

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

※ 참고자료: 희귀난치성질환센터(희귀난치성질환정보)
IPF 최신지견 및 약물치료(후생신보, 2014.4.23)
특발성폐섬유증의 치료(결핵 및 호흡기질환, vol. 54, No. 3, 2003)

1.3.1. 원인

- 발병원인 밝혀지지 않음. 흡연자에서 빈도가 높고, 항우울제, 위-식도역류에 의한 마성적 폐흡입, 각종 분진 등과 관련된 위험인자들이 보고되기는 했으나 대부분의 환자들에서 확실한 인과관계가 있는 인자를 찾을 수 없음

1.3.2. 진단

- 폐질환의 알려진 원인이 없고, 흉부 HRCT상 definite UIP(통상형 간질성폐렴, Usual interstitial pneumonia) 패턴이 있으면 진단할 수 있음. 진단이 불확실한 경우 조직생검을 통해 진단이 이뤄짐
- UIP 패턴의 조직병리학적 기준은 고르지 않게 분포, 섬유아세포-병소(fibroblast foci)가 있으며, 병변의 분포가 흉막밑(subpleural) 또는 폐말단(paraseptal)이면서 특이한 특징이 없음. 저배율에서는 폐가 쭈글쭈글하고 병변이 군데군데 있으며 흉막밑 및 폐말단에 병소 위치, 고배율로 보면 섬유아세포-병소가 보임
- HRCT 소견에서 UIP 패턴으로 나오는 경우 조직생검에서 거의 UIP로 나오므로 IPF로 진단 가능, HRCT 소견에서 possible UIP 패턴으로 나오면 조직생검에서 UIP와 probable UIP일 때만 IPF로 진단, HRCT 소견에서 UIP 패턴이 아니라고 나와도 조직생검에서 UIP로 나와도 진단은 possible UIP로 내릴 수 있음

1.3.3. 증상

- 대부분 만성적으로 1~2년에 걸쳐 서서히 진행하는 마른 기침과 운동 시 호흡곤란이 주 증상이고, 병이 진행할수록 호흡곤란이 심해져 일상생활 힘듦. 말기에 폐동맥 고혈압이 합병되면 심장에 부담이 가서 누우면 심해지는 호흡곤란과 전신부종 등의 우심실 부전증상이 나타남. 진찰상 양쪽 폐의 아랫 부위에서 특징적인 흡기말 수포음이 들리고, 말단 곤봉지가 관찰되기도 하며, 말기에는 간비대, 말초부종 등의 우심부전 소견 관찰됨

1.3.4. 병태생리

- 폐가 손상을 받으면 상피세포가 손상을 받아 활성화되면서 기저막 파괴되고 여러 가지 싸이토카인이 분비되면서 섬유아세포(fibroblast, 섬유성 결합조직의 주요 성분을 이루는 세포)가 이동, 증식하게 됨.
- 섬유화 병변과 섬유화의 초기 소견인 근섬유아세포-병소(myofibroblast foci) 형성, 섬유화가 진행되면서 신생혈관 생성과 상피세포의 apoptosis가 일어남
- 섬유화 심해지고 상피세포 소멸되어 정상적인 폐의 구조 없어짐

1.3.5. 치료

- 스테로이드
- 면역억제제: 사이클로포스파미드, 아자씨오프린, 기타 면역억제제(메토트렉세이트, 클로람부실, 사이클로스포린 등)
- 항섬유화제제: 콜키신, D-페니실라민, 피르페니돈, 인터페론-감마
- 기타
  - 항산화제제: 글루타치온, 타우린, 니아신, N-아세틸시스테인
  - 사이토카인 길항제: TGF-β, IGF-1, PDGF, EGF, FGF 등 억제제
  - Relaxin, 로바스타틴, ACE 길항제(캅토프릴), LTB4 길항제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 위장관계 이상반응(설사) 및 간장애가 중요 안전성 검토항목이며, 이에 따라 용량조절할 수 있도록 용법·용량 신청하였고, 해당 이상반응을 완화할 수 있도록 위해성 관리계획이 제출됨

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 국내 임상시험 승인 현황

[#1199.30] 특발성 폐 섬유증 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) 환자를 대상으로 BIBF 1120을 경구로 50 mg 1일 1회, 50 mg 1일 2회, 100 mg 1일 2회 및 150 mg 1일 2회를 12개월 동안 투여 시 (마지막 환자가 시험 종결시까지 활성 치료약 투여의 선택적 연장: 모집기간에 따라 투약기간은 12개월에서 36개월이 될 수 있음) 노력성 폐활량 (Forced Vitial Capicity) 감소에 대한 효과를 평가하기 위한 이중 맹검, 무작위, 위약 대조 임상시험 (2상)

[#1199.34] 특발성 폐 섬유증 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis) 환자를 대상으로 연간 노력성 폐활량 감소에 대한 BIBF 1120 150mg 1일 2회 경구요법의 효과를 평가하기 위한 52주 치료, 이중눈가림, 무작위배정, 위약대조 임상시험 (3상)(2011.3.22)

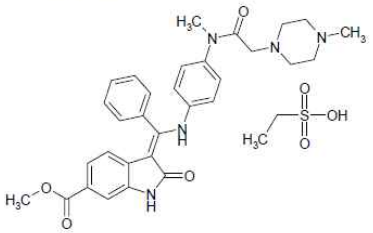
[#1199.33] 특발성 폐섬유증(IPF) 환자에서 경구BIBF1120의 장기 안전성에 대한 공개 연장 시험 (2012.4.3)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭
- 일반명 : 닌테다닙에실산염(Nintedanib esilate)
- 분자식 :
  - $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$ (ethanesulfonate salt) / 649.76 g/mol
  - $C_{31}H_{33}N_5O_4$ (free base) / 539.62 g/mol
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 닌테다닙에실산염 : 별규

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 ■ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

<table>
<tr><th>시험종류</th><th colspan="2">시험조건</th><th>용기형태/재질</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>장기보존시험</td><td colspan="2">25℃/60% RH</td><td rowspan="10">LDPE</td><td>신청 기준에 적합</td></tr>
<tr><td>가속시험</td><td colspan="2">40℃/75% RH</td><td>신청 기준에 적합</td></tr>
<tr><td rowspan="5">가혹시험(고체)</td><td>빛</td><td>xenon lamp, 20시간</td><td rowspan="9">신청 기준에 적합</td></tr>
<tr><td rowspan="2">온도</td><td>70℃, 4주</td></tr>
<tr><td>105℃, 24시간</td></tr>
<tr><td rowspan="2">온도/습도</td><td>25℃/60%RH, open, 3개월</td></tr>
<tr><td>40℃/75% RH, open, 3개월</td></tr>
<tr><td rowspan="4">가혹시험(액체)</td><td rowspan="2">산/염기</td><td>pH 2~7 25℃, 8주</td></tr>
<tr><td>pH 2~4 60℃, 2주</td></tr>
<tr><td>산화</td><td>0.3% H2O2, 25℃, 4주</td></tr>
<tr><td>빛</td><td>pH 4, 20시간 빛 조사</td></tr>
</table>

3.2. 완제의약품의 안정성

<table>
<tr><th>시험종류</th><th colspan="2">시험조건</th><th>용기형태/재질</th><th>결과</th></tr>
<tr><td>장기보존시험</td><td colspan="2">25℃/60% RH</td><td rowspan="9">블리스터</td><td>신청 기준에 적합</td></tr>
<tr><td>가속시험</td><td colspan="2">40℃/75% RH</td><td>신청 기준에 적합</td></tr>
<tr><td rowspan="7">가혹시험</td><td>빛</td><td>250Wh/m^2, 22시간</td><td rowspan="7">신청 기준에 적합</td></tr>
<tr><td rowspan="6">온도/습도</td><td>25℃/60% RH, 6개월</td></tr>
<tr><td>25℃/75% RH, 6개월</td></tr>
<tr><td>30℃/75% RH, 6개월</td></tr>
<tr><td>40℃/75% RH, 6개월</td></tr>
<tr><td>30℃/92% RH, 28일</td></tr>
<tr><td>40℃/75% RH, 6개월</td></tr>
</table>

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 25℃ 이하보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자의견

- 제출한 안정성시험 결과는 장기보존 36개월간 설정된 기준 내로 적합한 것으로 확인되며, 신청한 사용기간(기밀용기, 25℃ 이하보관, 제조일로부터 36개월)은 타당한 것으로 사료됨.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 주성분 용매: 경구투여-하이드록시에칠셀룰로오스0.5% 부유/ 정맥 내 투여-동결건조물을 투여 전에 HP-베타-시클로트린/포도당액(5%/4%)에 녹여 투여
- 단회투여독성: 마우스, 랫드에 대해 실시(치사량 경구 2000mg/kg, 정맥 40mg/kg 이상), 비설치류 미실시
- 반복투여독성: 마우스, 랫드(Crl:WI(Han), HsdRccHan:WIST), 비글견, 원숭이(사이노몰구스, 붉은털)
- 유전독성시험(복귀돌연변이, 마우스 림포마 tk 시험, 체내 소핵시험)
- 생식발생독성시험(랫드의 수태능 및 초기배 발생, 랫드 및 토끼의 배태자 발생, 랫드의 출생전후 발생)
- 국소독성시험(토끼에서의 급성 피부자극, 안점막 자극 시험)
- 기타독성: 광독성, 면역독성, 타 약물과 병용 시 반복투여 독성시험
- 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
단회투여 독성시험	마우스	경구	단회	2000	Yes
	마우스	정맥	단회	40	Yes
	랫드	경구	단회	2000	Yes
	랫드	경구	단회	200, 2000	Yes
	랫드	경구	단회	2000	Yes
	랫드	경구	단회	200, 2000	Yes
	랫드	정맥	단회	40	Yes
반복투여 독성시험	마우스	경구	용량결정, 2주	0, 10, 30, 100	No
	마우스	경구	13주	10, 30, 100	Yes
	랫드	경구	용량결정, 2주	0, 100, 300, 1000	No
	랫드	경구	용량결정, 2주	0, 10, 30, 100	No
	랫드	경구	13주	0, 3, 20, 100	Yes
	랫드	경구	4주	0, 3, 20, 100	Yes
	랫드	경구	2주, 2주 회복	0, 1, 3, 10	Yes
	랫드	경구	6개월, 8주 회복		Yes
	랫드	경구	2주	0, 10, 30, 100	Yes
	랫드	정맥	1일, 3일	0, 2.5, 5, 10, 20	Yes
	랫드	정맥	7일(10분간 점적주사)	0, 5, 10, 20	Yes
	랫드	정맥	14주(10분간 점적주사)	0, 5, 10, 20	Yes
	랫드	경구	13주	0, 5, 20, 60	Yes
	랫드	정맥	0, 14, 28	0, 0.3, 1, 3	Yes
		경구		0, 60	
	원숭이	경구	4주, 2주 회복	0, 3, 15, 60	Yes
	사이노몰구스 원숭이	경구	10일→8일→11일	20→40→80	Yes
	사이노몰구스 원숭이	정맥	용량 당 7일씩	1→5→20→40→80→160	No
		경구		20→40→80→160	
	사이노몰구스 원숭이	경구	13주, 4주 회복	0, 3, 15, 30/20	Yes
	rhesus 원숭이	경구	4주, 4주 회복	0, 10, 20, 60	Yes
	rhesus 원숭이*	정맥	아래 참조	아래 참조	Yes
		경구	아래 참조	아래 참조	
	rhesus 원숭이	경구	52주, 8주 회복	0, 10, 20, 60/45/30	Yes
	rhesus 원숭이	정맥	3일씩	2.5→5→10→15→20	Yes
			14일	0, 10, 20	
	rhesus 원숭이	정맥	14일		
	개	경구	2주	0, 3, 10, 30, 100	Yes

시험종류		종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)	GLP 준수
		미니피그	경구	4일/4일	50/100	No
				8일	50	
				7일/7일 휴약/7일	70	
					40	
		미니피그	경구	2일	50	No
유전독성 시험	복귀돌연변이	S. typh.(TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537)	In vitro	-	3-2500ug/plate	Yes
	마우스 림포마 tk 시험	L5178Y 세포	In vitro	-	0.1-20ug/mL	Yes
	체내 소핵	랫드	In vivo	단회	125, 500, 2000	Yes
생식· 발생 독성시험	Seg I	랫드(수컷)	경구	짝짓기 92일 전	0, 3, 20, 100	Yes
	Seg I	랫드(암컷)	경구	짝짓기 15일 전, 재태일 7일	0, 3, 20, 100	Yes
	Seg II	랫드	경구	재태일 7일~16일	0, 2.5, 5, 10	Yes
	Seg II	토끼	경구	재태일 6일~18일	0, 3, 7, 15, 30, 75, 180	Yes
	Seg III	랫드	경구	짝짓기 이후 6일부터, 수유기 제20일까지	2.5, 5, 10	Yes
발암성시험		마우스	경구	2년	0, 5, 15, 30	Yes
		랫드	경구	2년	0, 2.5, 5, 10	Yes
광독성		Balb/c 3T3 세포	in vitro	-	0.5ug/mL	Yes
국소독성시험	피부 내성	토끼	피부	단회	0.5g	Yes
	안점막자극	토끼	결막낭	단회	20mg	Yes
	정맥내/근육내	토끼	정맥/근육	단회	2mg/mL	Yes
	동맥내	토끼	동맥	단회	2mg/mL	Yes
	정맥 인접	랫드	정맥 인접	단회	2mg/mL	Yes

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험(CTD 4.2.3.1)

- 마우스 및 랫드 경구투여: 대략적 치사량(ALD) 2000mg/kg 이상
- 마우스 및 랫드 정맥투여: ALD 40mg/kg 이상

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2)

- 마우스 2주간 경구투여

- 100mg/kg 수컷 투여군에서 최초 투여 후 1~2시간 내에 눈꺼풀이 일시적, 부분적으로 감김 이후 회복
- 100mg/kg 암컷 투여군에서 체중 감소 관찰되었다 증가, 10, 30mg/kg 암컷, 30, 100mg/kg 수컷 투여군에서 경미한 체중 감소 관찰, 회복됨
- 혈액화학적 분석결과 요소 농도 낮음, 수컷에서 글루코오스 농도 높게 나타남, 암컷에서 TG 높게 나타남.
- 신장 및 뇌무게에서 30, 100mg/kg 암컷 투여군에서 다소 낮게 나타남
- MTD는 100mg/kg으로 추정

- 마우스 13주간 경구투여

- MTD 30mg/kg 추정, NOAEL 설정되지 않음
- 8일부터 모발 기립 현상 나타남(투여량과 관련), 100mg/kg 투여군 일부 수컷에서 창백현상 나타남. 이후 고용

량 수컷에서만 나타남
- 100mg/kg, 30mg/kg 수컷 투여군에서 눈감김 현상(졸린 눈) 나타남
- 7주차에 100mg/kg 백색 앞니, 10/11주차에 100mg/kg 암컷 투여군 1마리 치아 파손
- 전반적으로 체중증가폭 좁음, 100mg/kg 암컷 투여군에서 사료섭취 줄어듦
- 혈액학적 검사 결과: 30, 100mg/kg 적혈구수 적게 나타남, 평균세포 헤모글로빈 및 평균 세포양 높게 나타남, 30, 100mg/kg 암컷 투여군에서 망상 적혈구 수 낮게 나타남, 모든 치료집단의 호중구수가 다소 낮음. 100mg/kg 암컷 투여군의 경우 림프구수 다소 높음, 100mg/kg의 경우 호염구, 단핵백혈구 등 높았음, 혈소판 수가 낮음
- 혈액화학적 검사 결과: 100mg/kg 수컷에서 빌리루빈 농도 높음, 30, 100mg/kg 암컷 투여군은 글루코오스의 농도 다소 낮음, 30, 100mg/kg 암컷 투여군 칼륨 농도 다소 높음, 100mg/kg 암컷 투여군 인 농도 낮음, 100mg/kg 암컷 투여군은 알부민 대 글로불린 비율 다소 낮음
- 장기 무게: 30, 100mg/kg 수컷 투여군은 절대 비장무게, 체중대 비장무게, 뇌 대 비장무게 높음, 절대 간무게, 체중대 간무게, 뇌대 간 무게 암컷투여군 및 30, 100mg/kg 수컷 투여군에서 다소 낮음
- 100mg/kg 투여군 모두에서 앞니가 하얗게 된 현상 발견
- 현미경상 변화: 뼈와 골수, 앞니와 비장, 수컷의 간 및 부신, 100mg/kg 암컷 투여군의 난소에서 변화 관찰, 뼈 성장판 비후, 관절 연골 기저층 연골 세포 팽창, 골수 세포 감소 관찰, 비장과 간에서 골수의 조혈 증가 관찰, 부신에서 미난성 피질 비대 관찰, 난소 성숙 황체 감소, 황체화 난포 증가

- 랫드 2주간 경구투여
- 10, 30, 100mg/kg 골단 성장판 약간 비후
- 300, 1000mg/kg 조직병리학적 변화 관찰됨(골수, 대퇴골/경골, 신장, 비장, 흉선, 갑상선 및 부갑상선)
- 1000mg/kg 보통에서 심각한 정도까지 심장, 폐, 간, 흉선, 비장의 무게 감소, 심근과 간의 퇴행성 병변

- 랫드 4주간 경구투여
- 상당한 체중감소와 먹이 섭취 감소(윗니 및 아랫니에 염증 및 손상 발생)→면역 저하로 발생?
- 조직 병리학적 변화는 뼈(성장판 비후), 치아(성장 장애), 신장(사구 내피 비대 및 PAS-양성 유리질 세포질내 과립)
- NOAEL 20mg/kg(HED 193.5mg/60kg, MRSD 19.4mg/60kg)

- 랫드 13주간 경구투여
<CrlGlxBrlHan:WI 랫드>
- NOAEL 3mg/kg(HED 29mg/60kg, MRSD 2.9mg/kg)
- 20mg/kg: 암컷에서 체중 및 먹이 섭취 감소, 일부 동물의 앞니 변화, 비장의 조혈 작용 증가, 간의 혈철증 등의 경미한 변화 관찰, 골수 약간의 세포 감소 관찰
- 100mg/kg: 두 마리의 수컷 사망(앞니의 심각한 파손), 혈액학적 검사 결과 경미한 변화 관찰(적혈구수, 헤마토크릿, 헤모글로빈, MCH, MCV, 망상 적혈구, 백혈구 수 및 혈소판 수 다소 증가, 임상화학 검사 감마-GT, 알돌

라아제, ALT 약간 증가, 암컷에서 AST 및 LAP 약간 증가(대조군에서도 발생, 약물과 관련성 없음), 흉선 무게 감소, 장간막림프절 무게 다소 증가, 회복기 동안 소실되었으나 ALT 및 암컷에서의 AST와 GLDH 증가 보고됨

<HsdRccHanTMWIST 랫드>

- NOAEL 설정하기 어려움
- 60mg/kg 7주부터 치아의 백색 및 파손 현상 나타남, 먹이 섭취량 낮음
- 20, 60mg/kg 체중 증가 폭 지속적으로 낮음
- 혈액학적 검사 결과: 60mg/kg 암컷 투여군 헤모글로빈 농도 낮음, 20, 60mg/kg 투여군 적혈구 세포 수 적음, 평균 세포 헤모글로빈, 평균 세포 용적 높음,
- 60mg/kg 투여군 간효소 수치, 요소 수치 높음, 글루코오스 수치 암컷 높음, 20, 60mg/kg TG 높음, 20, 60mg/kg 암컷 나트륨 수치 낮음, 60mg/kg 암컷 칼륨 수치 높음, 60mg/kg 수컷 총 단백질 농도 낮음, 60mg/kg 암컷은 알부민 농도가 낮아, 알부민 대 글로불린 비율 낮음
- 장기 무게는 대체적으로 낮았으나, 체중의 감소 패턴을 반영한 것임
- 부검 결과: 폐와 기관지 창백하게 변한 현상, 5, 20, 60mg/kg 암컷 투여군 난소 확대 현상 관찰, 60mg/kg 갑상선이 창백해진 현상, 십이지장 비후 현상, 치아 파소느, 손실, 부정교합, 과대 성장, 백화 현상 관찰
- 현미경 관찰 결과: 60mg/kg 투여군에서 간, 장간막림프절, 부신, 흉골, 대퇴골, 치아, 난소에서 발견, 뼈의 성장판 비후, 관절 연골의 기저층 세포 팽창, 골수 세포 감소 관찰, 60mg/kg 암컷에서 난소의 성숙한 황체 수 증가

- 랫드 26주간 경구투여 <CrlGlxBrlHan:WI 랫드>

- NOAEL 5mg/kg(HED 48.4mg/60kg, MRSD 4.8mg/kg)
- 20mg/kg 투여군 두 마리 조기 희생(조직 병리학적 변화로 인한 전반적인 상태 악화), 만성 신장병과 간의 혈철증으로 나타남, 앞니 부러짐(수컷 3마리/20마리, 암컷 9마리/20마리) 및 모든 동물에서 잇몸 부어오름 적색화 현상 관찰, 수컷 흉선 무게 다소 줄어듦, 조직 병리학적으로 간, 비장, 신장, 골수, 흉선, 난소, 골단 성장판, 관절 연골, 앞니에서 약물과 관련된 변화 나타남
- 80mg/kg 투여군: 수컷 5마리, 암컷 3마리 사망 또는 조기 희생(부러진 앞니로 인한 먹이 섭취 용이하지 않아 상태 악화됨), 나머지 동물 23주쯤 조기 사망(회복기 동물 제외), 전반적인 상태 악화 및 수컷은 체중 증가 저조
- 20, 80mg/kg 투여군: 적혈구 수, 헤마토크릿, 헤모글로빈의 경미한 가역적 감소, 망상 적혈구 증가, 백혈구 수 및 혈소판 수 다소 증가, 임상화학검사 결과 ALT, 알돌라제, GLDH 증가, 요검사 결과 일부 동물 단백질 농도 크게 증가, 현미경 관찰 결과 간, 비장, 신장, 부신, 골수, 흉선, 난소, 골단 성장판, 관절 연골, 앞니, 쓸개관 등은 약물투여와 관련된 변화 관찰됨

- 랫드 2주간 정맥투여

- NOAEL 5mg/kg
- 약물과 관련된 독성학적 현상 관찰되지 않았으나, 주사 부위에 국소 불내증 발생
- 임상 병리학 검사결과: RBC 경비한 변화, ALT/AST 증가, 조직 병리학적 검사결과 골수, 비장, 대퇴부 뼈에서 변화 관찰, 20mg/kg 투여 집단에서 신장의 변화 관찰

- 개 2주간 경구투여

- 3mg/kg: 액체 형태의 배설물, 먹이 섭취 감소, 수척해진 몸 관찰, 대장 배상 세포 감소 관찰, 소낭선 상피의 호염기구 증가증, 핵밀집 및 유사 분열 관찰, 암컷 1마리 직장 점막에서 최소한의 미란 나타남
- 10mg/kg: 1마리 심각한 위장관 부작용으로 사망
- 30, 100mg/kg: 모든 투여군 조기 사망, 심각한 정도의 설사, 구토, 타액 분비, 마비/비정상적 신체 운동
- 장 점막의 조직병리학적 변화 보임(미란, 융모 위축, 소장 상피 세포 호염기구 증가증, 핵 밀집, 유사 분열, 창자 상피 세포 손상), 간 전이효소 증가

- 미니 돼지 2일간 경구투여

- AST, ALT 및 GLDH 증가

- 미니 돼지 7일간 경구투여

- 6마리 중 5마리 사망, AST 및 ALT 비연속적 증가 관찰

- 사이노몰구스 원숭이 용량당 10일간 경구투여

- 모든 용량에서 RBC 수, PCV, WBC 감소, 망상 적혈구, 혈소판, 단핵 밸혈구 수 증가 관찰, 암컷과 수컷에서 일관되게 나타나는 현상 아님
- 80mg/kg: 설사, 구토, 피부 황색화 관찰, 임상화학적 검사 결과 간효소 수치 증가, 체중 감소 경향 나타남

- 사이노몰구스 원숭이 경구 및 정맥투여 독성동태시험

- 40, 80mg/kg 설사, 구토 발생
- 160mg/kg 체중 감소, 먹이 섭취 감소, 망상 적혈구 및 혈소판 수 증가 관찰
- 40mg/kg 이상: RBC 수 PCV, 헤모글로빈과 같은 RBC 변수 감소, 망상 적혈구 및 혈소판 수 증가, 간효소 증가 관찰

- 사이노몰구스 원숭이 4주 경구투여

- NOAEL 3mg/kg
- 15mg/kg 간헐적 설사, 묽은 배설물, 색상 있는 대변, 구토 관찰
- 60mg/kg 2마리 조기 사망 처리(심각한 설사, 구토, 먹이 섭취 감소, 체중 감소, 전반적인 건강 악화, 회복기 동물 제외), RBC 수, PCV, 헤모글로빈과 같은 RBC 변수 감소, 망상 적혈구 및 혈소판 수 증가, 간효소 증가
- 조직학적 병변: 비장 림프구 손실, 흉선 및 골수 세포 감소, 신장의 관형 팽창, 위장관 미란, 식도, 혀, 피부 상피 위축, 외분비 췌장, 턱밑샘, 이하선, 혀 장액샘 위축, 소장 융모 위축

- 사이노몰구스 원숭이 13주 경구투여

- 3mg/kg 묽은 액체 형태 배설물 보고, 과도한 타액 분비의 낮은 발생률 보고

- 15mg/kg 체중 증가 폭 감소 또는 체중 감소
- 30/20mg/kg 체중 증가 폭 감소 또는 체중 감소, 암컷에서 먹이 섭취 감소 관찰, 흉선 무게 및 크기 감소
- 조직 병리학적 검사결과: 골수의 지방 대체 현상(약물과 관련됨)

• rhesus 원숭이 경구 및 정맥투여 독성동태
- 40mg/kg 묽은 배설물, 구토 발생(약물 관련됨), 120mg/kg 수컷 1마리 3일째 심각한 임상적 상태 및 현저한 체중 감소로 인해 사망 처리
- 80mg/kg 7일간 먹이 섭취 크게 감소, 40mg/kg은 2주간 경미한 먹이 섭취 감소 관찰
- 혈액 화학적 검사결과: 10mg/kg 용량에서 빌리루빈 증가 시작, 20mg/kg에서 ALT, AST, GLDH 증가, GGT 감소, 모든 용량에서 나타났으며 80mg/kg 이상 용량에서 두드러지게 나타남

• rhesus 원숭이 4주 경구투여
- 10mg/kg (황색) 변색 배설물 관찰, NOAEL 값
- 20mg/kg 변색 배설물 관찰 및 평균 적혈구 수와 헤마토크릿 다소 감소
- 60mg/kg 치료 후기로 갈수록 액체 배설물 및 구토 증상 주로 관찰, 상당한 체중 감소 및 먹이 섭취 감소
- ALT, AST 증가, GGT 감소

• rhesus 원숭이 52주 경구투여
- NOAEL 10mg/kg(HED 193.5mg/60kg, MRSD 19.4mg/60kg)
- 액체 배설물, 구토, 체중 감소 현상, 고용량 투여 2마리 위장관내 존재했던 병원성 박테리아로 인해 액체 배설물 정도 심해져 2마리 원숭이 조기 사망
- 20mg/kg 심각한 체중 증가폭 감소, 조직 병리학적으로 대퇴골/경골, 흉골의 성장판 비후 관찰됨

• rhesus 원숭이 정맥내 MTD 시험
- 20mg/kg 경미한 체중감소 또는 체중 증가 폭 감소 관찰, 먹이 섭취 감소, AST 혈청 수치 증가(수컷), 흉선 무게 감소, 골수 및 흉선 세포 감소 두드러짐, 짙은 황색 소변

• rhesus 원숭이 14일간 정맥투여
- NOAEL 20mg/kg
- 짙은 황색의 소변, 20mg/kg에서 망상 적혈구 수 감소, AST 수치 소폭 증가, 흉선 무게 감소, 비장내 세포질 감소 나타남, 주사부위의 정맥염, 정맥 주위염, 급성 피하 염증 감지

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3)

• 주성분에 대한 복귀돌연변이, 체외 마우스 림포마 tk 시험 및 체내 소핵시험은 음성으로 나타남
• 주요 대사물인 BIBF1202는 복귀돌연변이시험 및 체외 마우스 림포마 tk 시험을 추가로 실시하여 음성임을 확인함

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5)

4.2.4.1. 수태능 및 초기배 발생시험

[랫드]

- 수컷의 생식기관(고환, 고환 부속물, 전립샘, 정낭, 응고선)에서 시험약물과 관련된 사항 발견되지 않았으며, 암컷과의 교미 성공적임, NOAEL 100mg/kg
- 암컷의 교미지수 100%, 20mg/kg 투여군 황체수 증가, 착상 후 손실 증가, 생존 태자수 감소, 고용량 군에서 젖샘 분비 활동 감소 관찰됨
- 암컷 독성, 짝짓기에 대한 NOAEL은 20mg/kg, 초기배 발생 NOAEL은 3mg/kg

4.2.4.2. 배 · 태자발생시험

[랫드]

- 태아 체중 10mg/kg에서 감소, 기형발생 물질 효과 관찰, 주로 증축 골격과 대동맥궁에 영향을 미침, 2마리에서 새끼 손실, 2.5mg/kg 이상에서 골격 기형 높은 빈도수로 관찰, 모체 영향 없음, NOAEL 결정 못함

[토끼]

- 모체 영향 확인되지 않음, 태자에 대한 NOAEL 확립되지 못함
- 고용량(60mg/kg)에서 성별 비율이 암컷으로 현저히 이동, 3마리가 새끼 전체 재흡수, 1마리가 새끼 전체 유산
- 30, 60mg/kg 투여 집단에서 기형 발생 영향 관찰, 빈번한 부위로 심장, 동맥궁, 비뇨 생식계, 축성골격 체계, 두개골, 앞다리에 대한 영향 관찰, 골격 발달 기형은 15mg/kg 투여 집단에서 관찰

4.2.4.3. 출생전후발생 및 모체기능시험

[랫드]

- 5mg/kg은 임신 중 체중 증가, 먹이 섭취가 대조군보다 낮음
- 10mg/kg은 조산이 많으며, 재흡수율 3배 높음, 착상후 생존율 낮아 대조군 대비 새끼 수 적음, 조기 출산 후 2마리 새끼 손실 발생
- 어미 생식 능력 및 자손 출산 전후 사망률 관련 NOAEL 5mg/kg, 출생 전후 발생 NOAEL 5mg/kg

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4)

- 마우스 및 랫드를 대상으로 발암성시험결과 발암성을 나타내는 증거 발견되지 않음
- 랫드 대상 발암성시험에서 사망한 수컷은 뇌하수체 선종의 발생빈도가 약물투여량이 증가에 따라 줄어들었으므로 약물에 의한 영향으로 보여지지는 않음

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7)

- 광독성 가능성 나타남
- 면역독성시험은 따로 실시하지 않았으나, 랫드, 사이노몰구스 원숭이, rhesus 원숭이 반복투여 독성시험에서

면역체계 관련 부작용 관찰되지 않음

[국소독성]

- 피부 및 안점막에서는 비자극성, 정맥내/근육내, 동맥내 및 정맥 인접부위에서는 국소 자극 효과 유발됨

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- NOAEL 원숭이 경구 rhesus 10mg/kg, 사이노몰구스 3mg/kg, 랫드 경구 3mg/kg, 정맥 5mg/kg
- 주로 약물과 관련된 이상반응은 설사, 구토, 식이 감소 및 체중감량, 치아 변색 및 염증, 혈액학적 결과(백혈구, 적혈구 등 변화), 혈액화학적 결과(ALT, AST, 빌리루빈등 상승, GGT 감소), 흉선 무게 감소 등으로 나타남
- 또한, 성별에서도 암컷이 체중감소가 더 나타나는 등 성별 영향 여부 분석 필요
- 사용상의 주의사항 중 광독성 기술 필요

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

- 효력시험은 국외기관에서 실시된 약리작용기전을 확인하기 위한 수용체에 대한 생체내 시험자료 및 특발성 폐섬유증 유발 마우스에 대한 생체 내 시험이 제출됨
- 흡수·분포·대사·배설에 대한 자료는 국외 연구기관에서 실시한 마우스, 랫드, 원숭이(사이노몰구스, rhesus)에 대해 실시한 자료가 제출됨
- 안전성 약리시험자료는 GLP에 따라 수행된 중추신경계, 심혈관계, 호흡기계에 대한 자료가 제출됨

5.2. 효력시험

5.2.1. 시험관내 약리학 시험

- 수용체 타이로신 키나아제에 대한 BIBF 1120 결합

- FGFR-1 키나아제 결합: 재조합 FGFR-1 키나아제 결정을 이용, X선 회절 결과 - 키나아제의 N-말단과 C-말단의 엽부분 사이의 갈라진 틈에 있는 ATP 결합 부위에 결합, 결합친화력(SPR) - 57nmol/L, 수용체에 대한 시험약의 반감기 13.5초
- VEGFR-2 키나아제 결합: 재조합 VEGFR-2 키나아제 결정 이용, X선 회절 결과 - 키나아제 영역의 B말단 엽과 C 말단 엽 사이의 틈에 위치하는 ATP 결합부위에 결합

- 시험관 내 키나아제 분석시험: 인간 재조합 키나아제 부위 사용

- BIBF 1120은 PDGFRα/β의 강력한 억제제, 섬유증 유발 신호전달의 중요 매개체인 Src, Lyn, Lck 키나아제만 억제함
- Src 키나아제의 중추적인 섬유증 유발 역할은 실험적 섬유증에서 특수한 Src 키나아제 억제제 SU6656의 강력한 항섬유증 효과에 의해 확인
- Lck는 항원 수용체 (TCR)를 통한 T세포 활성화 및 T세포 생존에 기능적으로 필요
- Lyn은 B세포 항원 수용체 (BCR) 신호전달에 관여, Abelson (Abl) 정상형 키나아제도 억제

Kinase	BIBF 1120 IC_{50} [nmol/L]
huVEGFR-1	34
huVEGFR-2	21
muVEGFR-2	13
VEGFR-3	13
FGFR-1	69
FGFR-2	37
FGFR-3	137
FGFR-4	610
PDGFRα	59
PDGFRß	60
InsR	>4000
IGF1R	>1000
EGFR	>50000
HER2	>50000
CDK1	>10000
CDK2	>10000
CDK4	>10000
Lck	16
Lyn	195
Src	156
Abl	41

- 시험관내 조건에서 정상적인 인간 폐 섬유아세포에서 조사를 실시한 PDGFR 타이로신 키나아제 인산화 및 세포증식 억제

- BIBF 1120은 정상적인 인간 폐 섬유아세포에서 PDGF-BB에 의해 자극된 PDGFRα 및 β 자가인산화 억제, EC50 값은 각각 21.6 nmol/L 및 38.7 nmol/L
- PDGF-BB에 의해 자극된 세포 증식도 억제하였고 EC50 값은 64 nmol/L
- 대사체인 BIBF 1202는 PDGFRα 및 β 자가인산화를 억제하였고 EC50 값은 각각 5717 nmol/L 및 23,510 nmol/L, 억제정도는 모체보다 265배, 607배 낮음

- 시험관내 조건에서 IPF 환자와 비섬유증 개체에서 얻은 인간 폐 섬유아세포의 PDGF-, FGF-, VEGF에 의해 자극된 증식 및 이동의 억제

- IPF 환자로부터 얻은 인간 폐 섬유아세포에서, BIBF 1120은 PDGF-BB-, bFGF-, VEGF에 의해 자극된 세포 증식을 농도 의존적인 방법으로 억제, EC50 값은 각각 11 nmol/L, 5.5 nmol/L 및 < 1 nmol/L
- 비섬유증 개체에서 얻은 인간 폐 섬유아세포에서, BIBF 1120은 PDGF-BB-, bFGF-, VEGF에 의해 자극된 세포 증식 농도 의존적으로 억제, EC50 값은 각각 13 nmol/L, 0.6 nmol/L 및 < 1 nmol/L
- BIBF 1120은 PDGF-BB-, bFGF- 및 VEGF에 의해 자극된 섬유아세포 이동을 IPF 환자와 비섬유증 개체로부터 얻은 인간 폐 섬유아세포에서 농도 의존적으로 억제

- 섬유아세포의 근섬유아세포로의 TGF-ß 매개 전환 억제

- 1차 섬유아세포 분리균 모두에서 TGF-ß-induced αSMA 발현이 유사한 방식으로 용량 의존적으로 감소되었고

예상되는 IC50 값은 100 nmol/L ~ 1μmol/L

- BIBF 1120이 TGF-ß 매개 SMAD2 인산화를 차단하지 않기 때문에 섬유아세포의 근섬유아세포로의 전환에 대한 억제는 TGF-ß 신호전달 억제로 인해 발생될 가능성은 없음

• 시험관내 조건에서 내피세포 및 혈관주위 세포에서 증식 및 세포내 신호전달 억제

- BIBF 1120은 제대정맥에서 유래된 VEGF에 의해 자극된 내피세포 (HUVEC), PDGF-BB에 의해 자극된 인간 제대동맥 평활근 세포 (HUASMC), PDGF-BB에 의해 자극된 소의 망막 혈관주위 세포 (BRP) 증식을 각각 EC50 값 9 nmol/L, 69 nmol/L, 79 nmol/L에서 억제
- MAPK 및 Akt 신호전달 경로의 농도 의존적인 억제를 보임

• 다른 인간 세포에서 BIBF 1120의 억제 작용

- 인간 영속화 골수성 백혈병 세포주인 K562의 증식 억제 조사, K562 세포 증식은 정상형 Abl 신호전달에 의존적인 것으로 판단, EC50 값은 433 nmol/L로 결정→BIBF 1120은 생체내 조건에서 Abl 키나아제 기능의 강력한 억제제인 것으로 예상되지 않음

• 비인간 세포에서 BIBF 1120의 억제 작용

- NIH3T3에서 인간 PDGFRα BIBF 1120을 안정적으로 이입한 마우스 배자 섬유아세포는 자가인산화 억제로 측정하였을 때 PDGF 의존성 PDGFRα 활성화를 억제하였고 IC50 값은 57nmol/L
- VEGF-C로 자극시 마우스 VEGFR-3을 안정적으로 이입한 돼지 대동맥 내피세포에서 마우스 VEGFR-3의 자가인산화는 BIBF 1120에 의해 강력하게 억제, 10 nmol/L의 화합물 농도에서, VEGFR-3 인산화의 거의 완전한 차단 확인

• 세포 시스템에서 BIBF 1120에 의해 유도된 수용체 억제 기간: BIBF 1120에 의해 유도된 수용체 억제 기간 결정위해, 휴약 실험 실시

- VEGFR-2의 자가인산화는 50 nmol/L BIBF 1120에 노출한 후 1시간 후 적어도 32시간 동안 차단→BIBF 1120 혈장 농도가 낮은 수준으로 감소된 후에도 생체내 조건에서 수용체 키나아제에 대해 지속적인 효과를 나타낼 수 있음
- NHLF는 세포 배양 플라스크에서 BIBF 1120에 노출, 이후 세척한 다음 배양 디쉬에 결합된 화합물에 의해 발생되는 억제 작용을 차단하기 위해 세포 배양디쉬에 파종. 4일 후, BIBF 1120은 계속해서 PDGF-BB에 의해 유도된 PDGFRα 및 β 자가인산화를 각각 36.3% 및 18.9%까지 억제
- BIBF 1120으로 배양한 후 세포를 여러 차례 세척, BIBF 1120은 8시간 후 PDGFRs에 대해 억제 작용을 나타냄 (16.9-27.3%). 24시간 후에도 나머지 억제 작용도 입증 가능

• 다양한 수용체 결합 분석시험에서 BIBF 1120의 억제 작용

- 5 μmol/L의 BIBF 1120은 A3 아데노신 수용체를 66%까지, NK2 수용체 (뉴로키닌 수용체 2)를 84%까지, 5HT1B 수용체(세로토닌 1B 수용체)를 102%까지 그리고 Ca++ 채널 (L-부위)은 65%까지 억제
- 측정된 수용체 친화력을 고려하여, 보다 높은 혈장 농도 (5 μmol/L 이상)에서 BIBF 1120은 L-형Ca++ 채널과의 상호작용으로 인해 혈압 강하 유도

5.2.2. 생체내 유효성

• 랫드에서 블레오마이신으로 유도된 폐섬유증에 대한 21일째/ 10-21일째 투여된 BIBF 1120 효과

- 마우스에서 블레오마이신으로 유도된 폐섬유증에 대한 예방적 및 치료목적의 BIBF 1120 효과
- 마우스에서 실리카에 의해 유도된 폐섬유증에 대한 예방적 및 치료적 BIBF 1120 효과

<실험 방법>

Study	Bleomycin-induced lung fibrosis				Silica-induced lung fibrosis	
Species	Rat		Mouse		Mouse	
Posology	once daily, oral					
Model	preventive	therapeutic	preventive	therapeutic	preventive	therapeutic
Dose [mg/kg]	8.3, 24.9, 41.5	41.5	24.9, 49.8	24.9, 49.8	24.9, 83	24.9, 83
Study duration [days]	21	21	14	21	30	30
Compound administration [days]	0-21	10-21	0-14	7-21	0-30	10-30 20-30

<실험 결과>

Study	Bleomycin-induced lung fibrosis				Silica-induced lung fibrosis	
Species	Rat		Mouse		Mouse	
Model	preventive	therapeutic	preventive	therapeutic	preventive	therapeutic[1)]
Readout						
Histology						
Fibrosis	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Inflammation	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓
Granuloma	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	↓	↓
Lung tissue						
TGFb mRNA	↓	↓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Procollagen-1 mRNA	↓	↓	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Total collagen	n.d.	n.d.	○	↓	↓	↓
IL-1b	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓
IL-6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	↓
KC	n.d.	n.d.	○	○	↓	↓
TIMP-1	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓
BALF						
Total cells	n.d.	n.d.	○	○	○	○
Macrophages	n.d.	n.d.	○	○	○	○
Neutrophils	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	↓	↓
Lymphocytes	n.d.	n.d.	↓	↓	↓	↓

↓= significant reduction (independent of dose used)
○= no significant effect (independent of dose used)
n.d. = not determined
1) therapeutic treatment starting on Day 10

5.3. 일반약리시험(또는 안전성약리시험)

시험항목	세부항목	동물종, 계통, 암수, 군당수	적용경로	투여량(mg/kg)/ 적용농도(mole)	시험결과	GLP 여부
중추신경계	다차원관찰법 (Irwin시험)	랫드(IGSBR), 암수 4마리씩	경구	0, 3, 20, 100	영향 없음	yes
호흡기계	동물시험	랫드(IGSBR), 암수 8마리씩	경구	0, 3, 20, 100	영향 없음	yes
순환기계	in vivo (Telemetry)	사이노몰구스원숭이,	경구	0, 3, 15, 60	영향 없음	yes

	in vitro (HERG assay)	기니피그에서 분리한 유두근	in vitro	최대 10 µmol/L	영향 없음	yes

5.4. 흡수・분포・대사・배설에 관한 시험

- 약동학 및 약물 대사는 마우스, 랫드, 원숭이(사이노몰구스, rhesus)에 대해 실시

5.4.1. 흡수(CTD 4.2.2.2)

- in vitro 시험은 P-gp, MRP2 또는 BCRP, 랫드와 사람 간세포에 대해 실시
- in vivo 시험은 마우스, 랫드, 원숭이(사이노몰구스, rhesus)에 대해 단회투여 약동학시험 실시

Study No.	[U09-1975]	[U02-1381]		[U04-1067]		[U05-2452]		[U10-1400]	
Species	mouse	rat[a]		Cynomolgus[b]		Rhesus[b]		human[c]	
Method of Administration	oral	oral	i.v.	oral	i.v.	oral	i.v.	oral	i.v.[d]
Dose (mg/kg)	50	50	2	40	5	40	5	1.29	0.0775
Analyte	BIBF 1120	BIBF 1120		BIBF 1120		BIBF 1120		BIBF 1120	
C(max) [ng/mL]	547	105	124	175	1300	311	1090	8.43	12.3
t(1/2) [h]	5.15	ND	3.95	ND	5.95	ND	7.09	11.7	17.9
AUC [(ng·h)/mL]	2720	375	181	2390	2260	4440	2830	56.2	71.9
Clearance [mL/(min*kg)]	NA	NA	202	NA	37.5	NA	30.2	NA	18.0
MRT [h]	5.19	ND	3.25	ND	3.82	ND	5.70	13.9	12.6
V(ss) [L/kg]	NA	NA	41.2	NA	8.64	NA	10.4	NA	13.6
Bioavailability [%]	ND	11.9	NA	13.2	NA	23.8	NA	4.7	NA

a: Several formulations and dosages were tested. Within the dose range of 30 to 300 mg/kg, AUC(0-24h) and C(max) increased proportional with dose. Suppression of gastric acid secretion had no effect on the absorption of BIBF 1120. Hydrochloride and ethanesulfonate salts led to similar plasma concentrations and time profiles of BIBF 1120.

b: Single dose pharmacokinetics after i.v.-dosing was integrated in an oral dose range finding study. Additional dose groups were used. Only representative pharmacokinetic data are listed here. Linear dose dependency and no sex effect was observed.

c: Dose (100 mg oral, 6 mg i.v.), clearance and V(ss) were normalized to the mean body weight of the respective group (77.4 kg)

d: infusion over 4 h

NA = not applicable
ND = not determined

5.4.2. 분포(CTD 4.2.2.3)

- 혈장단백질 결합도 마우스, 랫드, 사이노몰구스 및 rhesus 원숭이, 인간 혈장에서 시험관내 평형시험으로 결정됨
- 주성분은 랫드 및 마우스 혈장에서 안정적이지 못해 배양 중 파라옥손으로 에스테르 분할 억제함
- 방사능 표지된 주성분과 대사체가 50-2000ng/mL에서 용량 비의존적임, 주 결합 단백질은 알부민
- 혈액 내 분포: 종간 차이가 있음, 랫드 혈액 세포내 농도가 혈장 내 농도보다 높으나, 인간 혈액에서는 혈장 내 농도가 더 높음
- 혈장과 혈액 내 AUC는 유사하나, 시간에 따른 패턴은 상이, 초기에는 혈장농도가 전혈농도보다 약 2배 높았으나, 이후 농도가 수형을 유지하고, 24시간 경과 후 전혈농도는 혈장 농도를 2배 이상 초과
- 조직분포

Species	BIBF 1120 base	BIBF 1202	BIBF 1202 glucuronide
rat	95.8	77.2	96
mouse	97.2	n.d.	n.d.
Cynomolgus	92.9	n.d.	n.d.
Rhesus	91.4	55	84
Human	97.8	77.8	97
Reference	[U03-1150] [U09-2019] [U09-1949]	[U08-2181]	[U08-1952]

n.d.: not determined

- 정맥 투여 후 급속히 흡수, 분포되어 5분 후 조직내 농도가 혈액내 농도보다 높음, 중추신경계에서의 농도는 높지 않았으나, 다양한 조직에서 고르게 분포하며, Harder's gland 및 타액선에 체류 시간이 약간 더 김
- 눈 및 피부 멜라닌 결합 조사위해 방사능 표지 물질 5mg/kg을 정맥 투여, 투여 2시간 후 눈(망막) 분포 더 두드러지고 투여 후 168시간 후에도 눈의 멜라닌 함유층에서 확인됨
- 랫드, 1일 1회 30mg/kg을 13일 연속 투여 후 방사능 축적이 고환, 턱밑샘, 간, 부고환에서 시간이 지남에 따라 농도 증가

<정맥 투여>

- 투여 5분 후: 위장관 제외하고 농도는 부신피질과 신피질에서 가장 높음, 쓸개에서 제거가 빠르게 시작되어 유의미한 농도 변화는 상부 소화기관에서 일어남
- 투여 2시간 후: 제거가 빠르게 시작되어 대부분 장관 상부에 있으며, 위액 분비가 크게 나타나고 조직 대부분에서 농도가 감소됨
- 투여 8시간 후: 조직 내 농도 감소되어 본질적 분포 패턴 유지
- 투여 16시간 후: 완전한 제거 완료

<경구 투여>

- 투여 5분 후: 노출도 간에서 가장 높음, 혈액, 폐, 신장 순임
- 투여 2시간 후: 대부분 조직에서 유의미한 증가 관찰
- 투여 8시간 후: 대부분 조직에서 최대 농도 도달, 위장관 제외하고 간에서 가장 높음
- 투여 24시간 후: 조직분포는 8시간 후와 유사, 수치는 크게 낮음
- 투여 168시간 후: 방사능 흔적만 검출 가능

• 수송체 연구

- 주성분 및 대사체(BIBF 1202): MDR1, MRP2 및 BCRP로 수행함, MDR1 수송은 비대칭적으로 나타나 MDR1(P-gp) 기질이나, MRP2, BCRP 기질은 아님, 대사체는 능동적 수송하지 않음
- 간 흡수는 OATP2 및 OATP-B가 연관됨
- BIBF 1202 글루쿠로나이드 막 투과성은 낮음, MRP2 및 BCRP 기질임, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 및 OCT1 기질은 아님
- 담즙 및 소변 배출 그리고 또한 BIBF 1120 흡수를 제한함에 있어 P-gp가 관여함을 암시하는 한편 P-gp,

MRP2, 및 BCRP 는 대사체 BIBF 1202의 담즙 및 소변 배출에 거의 역할을 못함

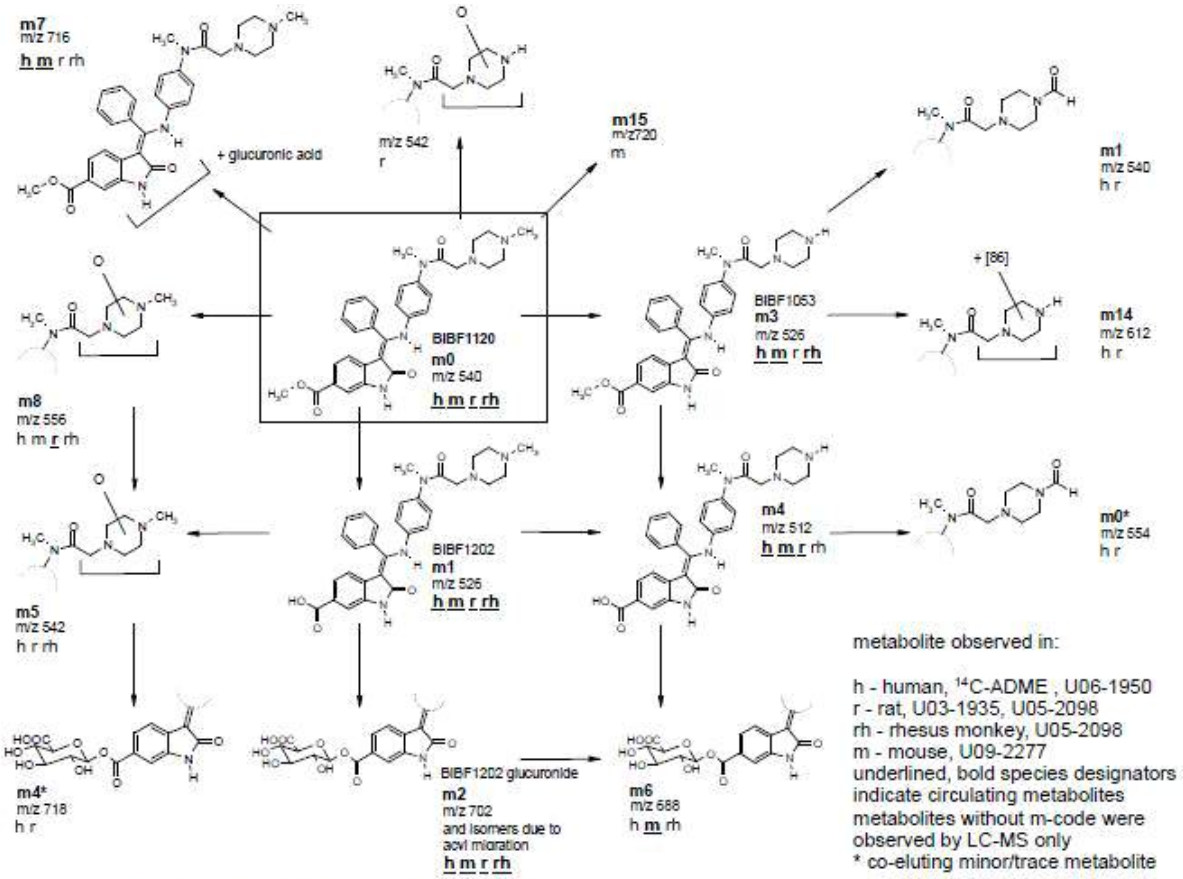
* MDR: Multidrug resistance, MRP: Multidrug resistance associated protein, BCRP: Breast cancer resistance protein, OATP: Organic anion transporting-polypeptide

5.4.3. 대사(CTD 4.2.2.4)

<시험관 내>

- 간 마이크로좀에서 방사능 표지된 주성분은 에스테라제 촉매작용을 통해 카르복실기 대사체인 BIBF1202로 전환
- CYP 의존적 대사작용 5%, 에스테르 분할 약 25%, CYP3A4는 주성분의 수산화 및 디메틸화를 통해 대사체 생성을 하는 주된 효소
- 랫드 및 인간 간세포는 주성분을 급속히 흡수, 랫드 간세포는 인간 간세포와 비교할 때 대사체(BIBF1202) 노출도가 약 2.5~6배 낮음
- 대사체 글루쿠로나이드화는 랫드->인간->개의 순서로 높음, UGT1A1만이 글루코나이드화 생성 촉매 역할을 함, 대사체(BIBF1202)가 랫드와 인간의 장기에서 효과적으로 글루쿠로나이드화됨
- 아실 글루쿠로나이드는 비교적 안정적으로 공유결합 부가물 생성 경향이 낮을 것으로 예상됨

<생체 내>



- 마우스, 랫드, rhesus 원숭이 및 사람에서 조사됨, 1회 경구 투여하였으며, 추가로 원숭이 및 랫드는 정맥투여

후의 대사 작용 확인

- 주요 대사체

-m1: 메틸 에스테르 BIBF 1120의 에스테르 분할에 의해 BIBF 1202 생성

-m2: BIBF 1202 카르복시산염 변화에 의해 1-O-아실 글루쿠로나이드 생성

-m3: 산화성 N-디메틸화에 의해 (피페라진 성분) BIBF 1053 생성

-m4: 그 후 에스테르 분할 및 산화성 N-디메틸화

- 인간은 m1-4까지 주요 대사체가 있으며, 이들 대사체의 2~3개 조합된 부차적인 대사체도 있음.
- 랫드는 m2이 주로 있으며, m3는 정맥 투여 후 담즙 샘플에는 상당량 있으나 혈장 존재하지 않음, 대변에는 m4있음
- 마우스는 모체, m1, m2 혈장내 존재, m3는 1시간 경과 후 혈장에서 더 많은 양이 관찰, 배설물의 주요 대사체는 m1
- rhesus 원숭이 14개의 방사성 대사체 대소변에서 분리, m1, m3, m4가 주로 많이 발견됨, 혈장에서는 주로 모체로 있었으며, 경구투여 후 다량의 m2 관찰됨
- 효소유도: 랫드에서 CYP효소 2B, 1A, 3A, 2E1 활성도에 영향을 미치지 않음, 사이토크롬 P450 효소(CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 및 3A4)의 효소 활성 유도하지 않으므로, 해당 효소 대사 약물과의 상호작용 없을 것으로 사료됨. 모체 및 대사체에서 사이토크롬 효소 억제하지 않아 해당 효소 억제 약물과의 상호작용은 없을 것으로 사료됨

5.4.4. 배설(CTD 4.2.2.5)

- 방사선 표지를 통해 마우스, 랫드, rhesus 원숭이 및 인체 대상 연구 수행함
- 주요 배출 경로는 담즙이므로 변에서 주로 배설됨

	Mouse	Rat		Rhesus monkey		Human
Study	[U09-2277]	[U02-1494]		[U05-1558]		[U06-1724]
Route	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	p.o.
Dose [mg/kg]	30	5	30	5	20	100 mg/ subject
Faecal excretion [% of dose]	95.8	89.2	98.5	84.4	85.7	93.4
Biliar excretion [% of dose]	10.1*/20.3* (m/f)	65.2*	8.3* (6 h sampling) 15.44 (24 h sampling)	ND	ND	ND
Urinary excretion [% of dose]	2.05	5.1	1.2	4.7	1.5	0.65

* anaesthetized animals, dosed intraduodenal

ND = not determined

- 모유 분비: 투여 1시간 후 모유 내 평균 농도는 (269ng/mL) 혈장의 각 농도 (2260 ng/mL)보다 1/10으로 모유로 이행이 느림

5.5. 약리에 대한 심사자의견

- 약리시험자료는 「의약품 등의 품목허가·신고·심사 규정」제제7조제5호에 적합한 자료요건을 충족하였으며, 효력시험에서 약리작용 및 동물모델에서의 유효성을 확인함. ADME자료에서는 설치류 및 비설치류의 다양한 동물에서 빠르게 흡수되어 조직내 분포하고, P-gp로 수송되며, CYP3A4로 주로 대사됨을 확인할 수 있었음. 안전성 약리시험에서는 3개의 핵심 시험에서 영향이 없는 것으로 확인됨

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 외국의 허가당시 자료로서 공증된 TOC 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 1상 11편, 2상 2편, 3상 2편(주요시험), 중간보고서 2상 1편, 3상 2편
- 1상(11편): 생체이용율 3건, 생체이용율/비교생체이용율 2편, 약동학 자료 5편
- 2상(2편): 용량탐색시험, 피르페니딘 병용 시 용량별 PK 변화
- 3상(2편): 특발성 폐섬유증 환자 대상 치료적 확증 임상시험의 twin study(핵심임상 1199.32 및 1199.34 시험)
- 중간보고서(진행 중 연구): 안전성에 대한 연장시험

6.3. 생물약제학시험

- 요약표

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	생물약제학 시험							
1상	1199.75	안전성, 내약성, 절대생체이용율	part1: 단일 맹검, 단일 용량 상승, 위약 대조 part2: 공개, 피험자 내 비교	건강한 남성 30명	part1: 닌테다닙 1mg 6명 3mg 6명 6mg 12명 위약 6명 * 계획 1, 3, 10, 20mg iv(4시간 점적, 군당 위약 2명, 시험약 6명)→ PK 중간분석결과 안전성의 사유로 6mg용량으로 제한 part2: 닌테다닙 100mg 연질 캡슐(part1에서 6mg IV 투여군) 12명 * 휴약기 5일 경구투여	단회	**<약동학>** PK parameter **<안전성>** 활력징후, ECG, AEs, 시험자의 내약성 평가	**<약동학>** -절대 생체이용율 6mg iv vs 100mg po는 4.69%(용량으로 normalization) → 1차 대사 및 소화관내 P-gp 매개 배설로 낮은 흡수 야기 **<안전성>** -활력징후 및 ECG 관련 특이사항 없음 -AEs: 심각한 이상반응 없음, 두통, 설사, 눈 및 등의 통증 -시험자의 내약성 평가: 전반적으로는 좋음, 그러나, iv 투여의 경우 주사부위 통증, 발열, 발적 나타남

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

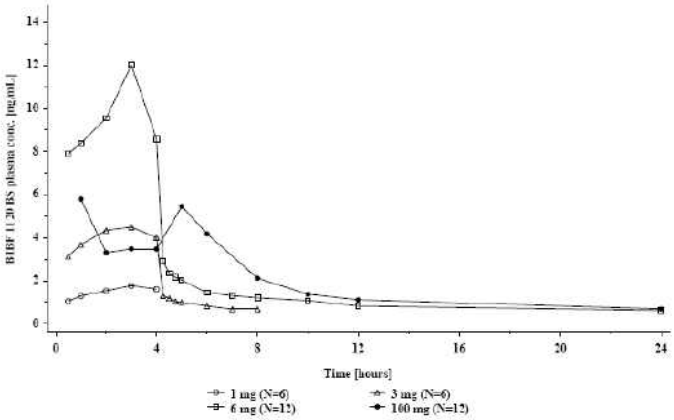


Figure 11.5.2.1: 5 Geometric mean plasma concentration-time profiles of BIBF 1120 BS after intravenous infusion (4 hours) of BIBF 1120 1, 3, or 6 mg or after single oral administration of BIBF 1120 100 mg capsule (linear scale)

Table 11.5.2.4: 1 Summary of geometric mean (gCV) pharmacokinetic parameters of BIBF 1120 after intravenous infusion (4 hours) of BIBF 1120 1 mg, 3 mg, or 6 mg and after single oral administration of BIBF 1120 100 mg capsule (N, geometric mean, gCV%)

	BIBF 1120 1 mg iv			BIBF 1120 3 mg iv			BIBF 1120 6 mg iv			BIBF 1120 100 mg oral		
	N	gMean	gCV %	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%
AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	6	5.9	22	6	20.4	53.8	12	55.3	26.8	12	45	54.3
$AUC_{0-tz,norm}$ (ng·h/mL/mg)	6	5.9	22	6	6.81	53.8	12	9.22	26.8	12	0.450	54.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	0	-	-	4	33.2	26.5	12	71.9	28.8	12	56.2	50.6
$AUC_{0-\infty,norm}$ (ng·h/mL/mg)	0	-	-	4	11.1	26.5	12	12.0	28.8	12	0.562	50.6
C_{max} (ng/mL)	6	2.04	17	6	4.99	30.4	12	12.3	21.1	12	8.43	37.2
$C_{max,norm}$ (ng/mL/mg)	6	2.04	17	6	1.66	30.4	12	2.05	21.1	12	0.0843	37.2
t_{max} [a] (h)	6	2.99 (2.00-4.02)		6	3.00 (2.00-4.02)		12	3.00 (2.00-3.00)		12	3.00 (1.00-6.00)	
$t_{1/2}$ (h)	0	-	-	4	8.08	41.3	12	17.9	53.9	12	11.7	48.2
CL (mL/min)	0	-	-	4	1510	26.5	12	1390	28.8	-	-	-
CL/F (mL/min)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	29700	50.6
V_{ss} (L)	0	-	-	4	493	56.8	12	1050	45.0			
V_z/F (L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	30100	35.1
MRT (h)	0	-	-	4	5.46	74.6	12	12.6	69.1			
MRT_{po} (h)										12	13.9	31.0
F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	0.0469	53.6

[a] median and range

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 11.5.2.9: 1 Geometric mean urine pharmacokinetic parameters of BIBF 1120, BIBF 1202 ZW, and BIBF 1202 glucuronide after intravenous infusion (4 hours) of BIBF 1120 1 mg, 3 mg, or 6 mg and after single oral administration of BIBF 1120 100 mg capsule (N, geometric mean, gCV%)

	BIBF 1120 1 mg iv			BIBF 1120 3 mg iv			BIBF 1120 6 mg iv			BIBF 1120 100 mg oral		
	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%
BIBF 1120												
Ae_{0-48h} (ng)	6	9430	43.1	6	40300	33.1	11	83600	24.2	12	50700	31.5
fe_{0-48} (%)	6	0.943	43.1	6	1.34	33.1	11	1.39	24.2	12	0.0507	31.5
CL_{R0-48h} (mL/min)	-	-	-	4	20.2	83.1	11	20.6	32.6	12	16.0	54.9
BIBF 1202 ZW												
Ae_{0-48h} (ng)	6	7490	31.0	6	20900	37.2	11	50000	28.3	12	106000	52.7
CL_{R0-48h} (mL/min)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	47.7	25.5
BIBF 1202 glucuronide												
Ae_{0-48h} (ng)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	20900	67.7
CL_{R0-48h} (mL/min)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	1.01	28.9

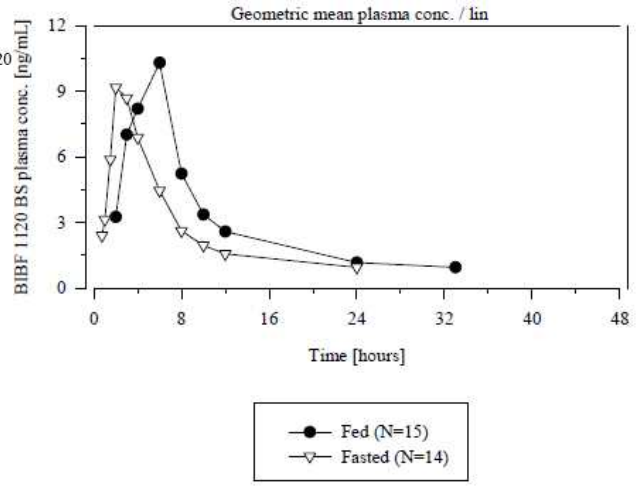
[a] Calculated based on total amount excreted and molecular weight [U02-1482]
Ae = amount excreted via urine, fe = fraction of dose excreted via urine

1상	1199.17	식이영향 평가	단회투여 공개 무작위배정 피험자내 교차시험(2x2)	건강한 남성 15명	닌테다닙연질캡슐 150mg	단회	**<약동학>** -1차: AUC, Cmax -2차: 그 외 파라미터 **<안전성>** 내약성	**<약동학>** -음식물에 의해 흡수 지연 (tmax 2hr→4hr) -음식물에 의해 Cmax, AUC 약 20% 증가 -bi-exponantial disposition kinetics **<안전성>** 투약전 두통, 약물과 관련 없는 혈압상승 외에 나타난 이상반응 없음

Table 11.5.2: 1 Geometric mean (and gCV%) pharmacokinetic parameters of BIBF 1120 BS after single oral administration of 150 mg BIBF 1120 capsule under fasted and fed conditions to healthy male volunteers

BIBF 1120 capsule		Fasted	Fed
Parameter	**Unit**	**N=14**	**N=15**
t_{max}[1]	[h]	2.00 (1.48-3.98)	3.98 (1.50-6.05)
C_{max}	[ng/mL]	11.1 (60.3%)	13.2 (61.6%)
$AUC_{0-\infty}$	[ng·h/mL]	98.4 (33.0%)[2]	119 (53.9%)
AUC_{0-24}	[ng·h/mL]	79.0 (34.8%)[2]	90.2 (52.9%)

[1] median and range
[2] N = 11
Source Data: Table 15.5.2.1: 1 and 2



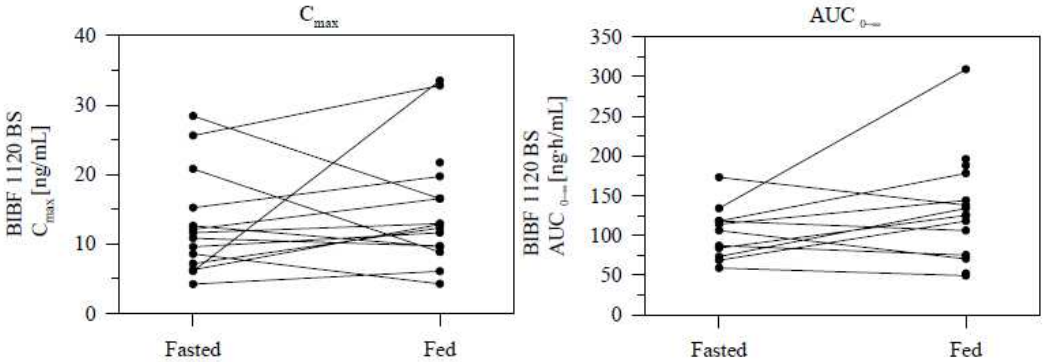
<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호/저널명)</th><th>시험목적</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>투여
기간</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="8">


Table 11.5.2: 2 Adjusted by-treatment gMeans and relative bioavailability comparison of BIBF 1120 fed against BIBF 1120 fasted, acceptance interval [0.8, 1.25] C_{max} [ng/mL] and AUC [ng·h/mL] for BIBF 1120

Parameter	Adjusted gMean ratio (Fed/Fasted) [%]	Two-sided 90 % CI Lower limit [%]	Two-sided 90 % CI Upper limit [%]	intra-indiv. gCV [%]	p-value for ratio outside interval 0.8-1.25
C_{max}	115.3	84.630	157.002	48.6	0.3244
$AUC_{0-\infty}$	120.6	95.349	152.474	31.6	0.33923

Source data: Tables 15.5.6.1: 1 and 15.5.6.2:1
</td></tr>
<tr><td>1상</td><td>1199.21</td><td>안전성
상대생체
이용율</td><td>단회투여
공개
무작위배정
피험자내
교차시험(2 or 3 way)
VIVIC
(in-vitro-in-vivo correlation)</td><td>건강한 남성 36명</td><td>닌테다닙 150mg(통계분석 가능 명수)
-캡슐(속방) 36명
-캡슐(서방) 36명
-용액 18명

* 캡슐 50mg*3캡슐
* 용액 75mL*2</td><td>단회</td><td><약동학>
-1차: AUC, Cmax
-2차: 그 외 파라미터

<안전성>
맥박, 수축기, 이완기 혈압, ECG, 실험실적 검사, 이상반응, 내약성</td><td><약동학>
-용출 속도가 다른 캡슐간의 AUC 및 Cmax 간 차이 없음
-용액은 캡슐 보다 Cmax 가 약 2배 낮으며, AUC 낮음, Tmax도 2배로 길어짐
-주대사체(BIBF1202)는 모체와 유사, BIBF 포합체는 모체 및 주 대사체 대비 Cmax는 4~6배, AUCinf는 25~40배 높음

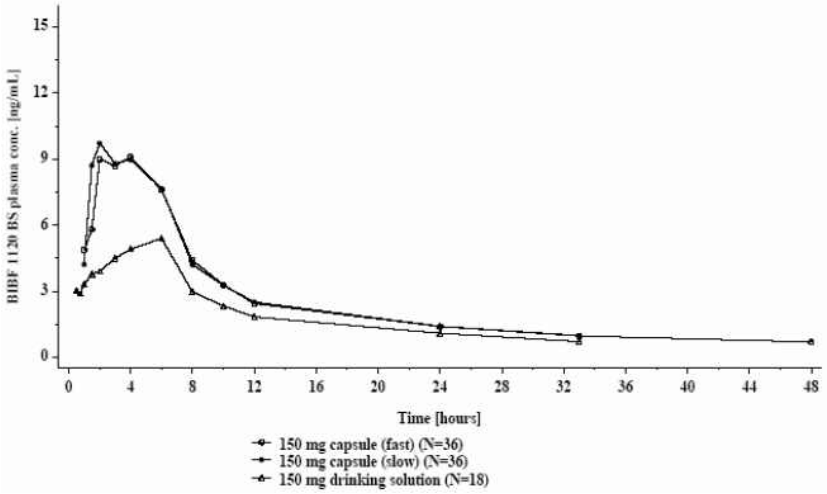
<안전성>
-위장관계 이상반응 발생: 설사(15명), 오심(3명), 구토(2명) 발생, CNS 이상반응: 두통(14명), 어지러움(1명)
-그외 특이사항 없음</td></tr>
<tr><td colspan="8">* 시험군</td></tr>
</table>

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 15.1.3: 1 Subject analysis sets with primary reason for exclusion – all subjects

	BIBF 1/2	BIBF 1/2/s	BIBF 1/s/2	BIBF 2/1	BIBF 2/1/s	BIBF 2/s/1	BIBF s/1/2	BIBF s/2/1
Number of subjects	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)
Treated set								
TRT								
No	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Yes	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)
PK Population								
PK								
No	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Yes	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)

	연질캡슐(속방)	연질캡슐(서방)	용액
1기	15명	15명	6명
2기	15명	15명	6명
3기	6명	6명	6명
총계	36명	36명	18명



* 1~36번

* 1~18번

Table 11.5.2.3.1: 1 Geometric mean pharmacokinetic parameters (%gCV) of BIBF 1120 BS after single oral administration of 150 mg BIBF 1120 as capsule (fast or slow) (N=36)

	Capsule (fast - charge 1) [Test]	Capsule (slow - charge 2) [Reference]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	131 (29.7%)	128 (32.6%)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	94.3 (28.7%)	94.5 (31.2%)
C_{max} (ng/mL)	14.1 (47.8%)	13.7 (42.8%)
t_{max} (h)*	3.00 (0.750-6.00)	2.00 (0.750-6.00)
$t_{1/2}$ (h)	17.0 (26.5%)	15.6 (22.3%)
CL/F (mL/min)	19100 (29.7%)	19600 (32.6%)
V_z/F (L)	28000 (31.9%)	26500 (31.9%)

*median and range

Table 11.5.2.3.1: 2 Geometric mean pharmacokinetic parameters (%gCV) of BIBF 1120 BS after single oral administration of 150 mg BIBF 1120 as capsule (fast or slow) or as drinking solution (N=18)

	Capsule (fast - charge 1) [Test]	Capsule (slow - charge 2) [Reference]	Drinking solution
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	128 (35.1%)	122 (32.4%)	84.2 (48.6%)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	92.2 (31.2%)	89.4 (29.8%)	61.2 (43.6%)
C_{max} (ng/mL)	14.5 (53.3%)	13.0 (36.4%)	7.17 (46.7%)
t_{max} (h)*	2.00 (0.750-6.00)	2.00 (0.750-6.00)	4.00 (0.250-6.00)
$t_{1/2}$ (h)	17.1 (33.6%)	15.8 (25.1%)	14.7 (36.3%)
CL/F (mL/min)	19500 (35.1%)	20500 (32.4%)	29700 (48.6%)
V_z/F (L)	28800 (33.1%)	28000 (32.4%)	37700 (35.0%)

*median and range

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과

Table 11.5.2.4: 1 Adjusted by-treatment gMeans and relative bioavailability comparison of BIBF 1120 c1 against BIBF 1120 c2, acceptance interval [0.8, 1.25]

Parameter	Adjusted gMean		Adj. gMean ratio (fast/slow) [%]	Two sided 90% CI		intra-individual gCV [%]	p-value
	capsule (fast)	capsule (slow)		Lower limit [%]	Upper limit [%]		
C_{max}	13.913	13.567	102.55	91.802	114.558	28.3	0.0024
$AUC_{0-\infty}$	128.378	124.984	102.72	96.622	109.193	15.4	0.0000

Table 11.5.2.7: 1 Ratio of pharmacokinetic parameters of BIBF 1202 ZW to pharmacokinetic parameters of BIBF 1120 BS

BIBF 1202 ZW / BIBF 1120 BS	Capsule (fast) N=36	Capsule (slow) N=36	Drinking solution N=18
$RAUC_{0-12,T/R}$	1.04 (38.0) [0.399 – 2.18]	1.05 (40.3) [0.466 – 2.73]	0.982 (40.8) [0.415 – 1.75]
$RAUC_{0-24,T/R}$	0.935 (40.0) [0.368 – 1.80]	0.944 (42.0) [0.424 – 2.26]	0.901 (40.2) [0.402 – 1.70]
$RAUC_{0-\infty,T/R}$	0.704 (47.6) [0.262 – 1.55]	0.736 (47.0) [0.327 – 1.87]	0.700 (48.0) [0.285 – 1.68]
$RC_{max,T/R}$	0.956 (43.4) [0.369 – 2.20]	0.933 (48.0) [0.329 – 3.25]	0.871 (43.0) [0.349 – 1.63]

gMean (gCV %)
[Min-Max]

Table 11.5.2.7: 2 Ratio of pharmacokinetic parameters of BIBF 1202-glucuronide to pharmacokinetic parameters of BIBF 1120 BS

BIBF 1202-glucuronide / BIBF 1120 BS	Capsule (fast) N=36	Capsule (slow) N=36	Drinking solution N=18
$RAUC_{0-12,Met}$	6.71 (46.4) [1.80 – 14.6]	6.53 (49.3) [1.96 – 15.2]	6.48 (49.2) [1.59 – 12.5]
$RAUC_{0-24,Met}$	11.5 (48.4) [3.00 – 25.4]	11.1 (49.6) [3.17 – 25.1]	11.4 (48.5) [2.83 – 22.2]
$RAUC_{0-\infty,Met}$	24.7 (59.8) [5.93 – 82.9]	24.6 (57.6) [6.90 – 57.5]	27.4 (55.0) [8.08 – 55.9]
$RC_{max,Met}$	4.27 (55.8) [1.42 – 13.2]	4.27 (56.5) [1.09 – 9.68]	5.44 (51.6) [1.24 – 10.0]

gMean (gCV %)
[Min-Max]

Table 11.5.2.7: 3 Ratio of pharmacokinetic parameters of BIBF 1202-glucuronide to pharmacokinetic parameters of BIBF 1202 ZW

BIBF 1202-glucuronide / BIBF 1202 ZW	Capsule (fast) N=36	Capsule (slow) N=36	Drinking solution N=18
$RAUC_{0-12,MT/MR}$	6.44 (50.0) [2.77 – 18.2]	6.22 (53.2) [2.54 – 17.0]	6.60 (49.1) [2.91 – 14.6]
$RAUC_{0-24,MT/MR}$	12.3 (52.6) [4.71 – 32.3]	11.8 (54.2) [4.55 – 33.1]	12.6 (49.1) [5.30 – 28.2]
$RAUC_{0-\infty,MT/MR}$	35.1 (57.7) [13.7 – 94.7]	33.4 (59.0) [12.3 – 92.0]	39.1 (47.3) [13.7 – 79.5]
$RC_{max,MT/MR}$	4.47 (56.2) [1.75 – 11.2]	4.57 (59.9) [1.51 – 13.6]	6.24 (46.8) [2.69 – 11.4]

gMean (gCV %)
[Min-Max]

6.4. 임상약리시험

- 요약표

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
	임상약리시험							
1상	1199.20	대사체, pK	단회투여 공개	건강한 남성 8명	[14C]-방사능표지 닌테다닙 100mg (용액) 경구투여(공복)	단회	**<약동학>** 혈장, 전혈, 변, 뇨에서의 모체 및 대사체 **<안전성>** 맥박, 심박수, 혈압, ECG, 실험실적 검사, 이상반응, 내약성	**<약동학>** -투여 후 1.3hr만에 혈장 내 빠르게 흡수 -모체 및 대사체(BIBF1202)를 합한 AUC 및 Cmax는 [14C]-방사능표지 닌테다닙보다 낮음 -[14C]-방사능표지 닌테다닙의 신배설은 0.649%로 매우 낮음 -주 배설기관은 간으로 120hr내 93.4%임 -적혈구내 확연한 모체의 분포는 없음 **<안전성>** 오심 1건, 무기력증 1건이 약물과 관련된 이상반응으로 나타남, 다른 특이사항 없음

Table 11.5.2: 1 Comparison of pharmacokinetic parameters of BIBF 1120 BS, BIBF 1202 ZW and [^{14}C]-BIBF 1120 ES-EQ in plasma, urine and faeces after single oral administration of 100 mg BIBF 1120 (2.60 MBq [^{14}C]-labelled BIBF 1120) solution

		BIBF 1120 BS		BIBF 1202 ZW		[^{14}C]-BIBF 1120 ES-EQ		
Parameter	unit	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]	unit	gMean	gCV [%]
AUC_{0-12}	[ng·h/mL]	61.3	54.1	58.5	50.3	[ng·eq·h/mL]	347	19.3
$AUC_{0-12,norm}$	[(ng·h/mL)/mg]	0.613	54.1	0.601	50.3	[ng·eq·h/mL]	3.47	19.3
$AUC_{0-\infty}$	[ng·h/mL]	102	60.1	NC	NC	[ng·eq·h/mL]	2160, 815 and 1170[&]	---
$AUC_{0-\infty,norm}$	[(ng·h/mL)/mg]	1.02	60.1	NC	NC	[(ng·eq·h/mL)/mg]	21.6, 8.15 and 11.7[&]	---
$\%AUC_{12-\infty}$	[%]	11.9	59.2	NC	NC	[%]	67.8, 52.3 and 42.7[&]	---
C_{max}	[ng/mL]	10.5	49.3	9.04	58.0	[ng·eq/mL]	39.4	26.2
$C_{max,norm}$	[(ng/mL)/mg]	0.105	49.3	0.0929	58.0	[(ng·eq/mL)/mg]	0.394	26.2
t_{max}[#]	[h]	1.29	0.500-3.00	2.51	1.58-4.00	[h]	2.04	1.08-6.00
$t_{½}$	[h]	13.7	27.7	3.95	35.0	[h]	48.6, 14.0 and 18.7[&]	---
MRT_{po}	[h]	15.7	22.7	NC	NC	[h]	67.3, 19.5 and 27.9[&]	---
CL/F	[mL/min]	16300	60.1	NC	NC	[mL/min]	771, 2040 and 1430[&]	---
V_z/F	[L]	19300	44.6	NC	NC	[L]	3240, 2470 and 2310[&]	---
Ae_{0-72}	[µg]	197	64.6	288	53.2	[µg·eq]	649	26.3
fe_{0-72}	[%]	0.197	64.6	0.296	53.2	[%]	0.649	26.3
$CL_{R,0-12}$[§]	[mL/min]	32.9	33.8	64.6	30.1	[mL/min]	9.48, 15.4 and 11.1[&]	---
$Ae_{0-120,\ faeces}$	[µg·eq]	/	/	/	/	[µg·eq]	93400	2.61
$fe_{0-120,\ faeces}$	[%]	/	/	/	/	[%]	93.4	2.61

BI Trial No.: 1199.0020
Source data: Tables 15.5.2.1: 1, 3 and 5
& = individual data for subjects 2, 3 and 5
# = median and range, §: BIBF 1120 BS and [^{14}C]-BIBF 1120 ES-EQ: t_z = 72h; BIBF 1202 ZW: t_z = 8h

1상	1199.162	약물 상호작용	공개 2x2 교차	건강한 남성 26명	닌테다닙 150mg 단회투여	단회 (리팜피신	**<약동학>** C_{max}, AUC_{last}	**<약동학>** P-gp 유도 물질인 리팜

단계	시험 (번호/저널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여기간	평가항목	결과
			리팜피신 600mg qd 반복투여+닌테다닙 150mg 단회투여		리팜피신 600mg qd 경구투여	8일간 투여)	**<안전성>** 이상반응	피신에 의해 닌테다닙의 노출도가 반으로 줄어듦 **<안전성>** -닌테다닙 투여 후 추가 발생 이상반응: 설사

Table 2: 1 Pharmacokinetic parameters of nintedanib after administration of a single dose of nintedanib 150 mg alone (reference) and following multiple administrations of rifampicin 600 mg once daily for 7 days (test)

Pharmacokinetic parameter	Nintedanib alone (reference) [1]		Nintedanib + rifampicin (test) [1]	
	gMean	%gCV	gMean	%gCV
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	183	36.1	89.4	36.8
AUC_{0-tz} [ng·h/mL]	173	36.9	84.1	38.1
C_{max} [ng/mL]	22.1	51.8	12.8	43.4
t_{max} [2] [h]	3.00	0.500–6.00	4.00	1.00–6.02
$t_{1/2}$ [h]	22.5	22.8	23.4	24.0
MRT_{po} [h]	19.1	21.2	19.4	21.7
CL/F [mL/min]	13 700	36.1	28 000	36.8
V_z/F [L]	26 600	46.7	56 600	50.7

[1] Reference: N=26, test: N=25
[2] For t_{max}, median and range are given instead of gMean and %gCV

Table 2: 2 Analysis of relative bioavailability of nintedanib after single oral administration of nintedanib 150 mg alone (reference) and following multiple oral administrations of rifampicin 600 mg once daily for 7 days (test)

Pharmacokinetic parameter	Adjusted gMean ratio of test to reference treatment (T/R)[1] [%]	2-sided 90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV [%]
		Lower limit [%]	Upper limit [%]	
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	50.12	47.16	53.28	12.7
AUC_{0-tz} [ng·h/mL]	49.98	46.89	53.29	13.3
C_{max} [ng/mL]	59.76	53.83	66.35	21.9

[1] Reference: N=26, test: N=25

1상	1199.161	약물상호작용	공개, 교차시험 케토코나졸 400mg qd 반복투여 + 닌테다닙 150mg 단회투여	건강한 남성 34명	닌테다닙 50mg 케토코나졸 400mg qd	단회 (케토코나졸은 3일간 투여)	**<약동학>** C_{max}, AUC_{last} **<안전성>** 이상반응	**<약동학>** -케토코나졸 항정상태에서 P-gp inhibition을 통해 닌테다닙의 노출도 1.6~1.8배 증가함 **<안전성>** -시험약과 관련된 이상반응은 두통 4건, 피곤 1건 나타남

Table 1 Pharmacokinetic parameters of nintedanib after administration of a single 50 mg nintedanib dose alone and following multiple administrations of 400 mg ketoconazole once daily for 3 days in the Pilot Part + Main Part

	Nintedanib alone (reference) (N=31)		Nintedanib + ketoconazole (test) (N=29)	
	gMean	gCV [%]	gMean	gCV [%]
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	38.6	42.5	61.3	40.4
AUC_{0-tz} [ng·h/mL]	35.7	47.8	59.4	40.8
C_{max} [ng/mL]	4.19	71.0	7.13	44.4
t_{max} [1] [h]	4.00	3.00 – 6.00	3.00	1.00 – 6.00
$t_{1/2}$ [h]	18.1	34.9	15.6	38.3
CL/F [mL/min]	21600	42.5	13600	40.4
V_z/F [L]	33900	62.1	18400	42.8

[1] For t_{max}, the median and range are given instead of gMean and gCV.

Table 2 Primary analysis of relative bioavailability of nintedanib after single oral administration of nintedanib alone or co-administration with steady state ketoconazole in the Pilot Part + Main Part

Pharmacokinetic parameter	Adjusted gMean ratio of test to reference treatment [%][1]	90% CI of gMean ratio		Intra-individual gCV [%]
		Lower limit [%]	Upper limit [%]	
$AUC_{0-\infty}$ [ng·h/mL]	160.5	148.2	173.7	17.9
AUC_{0-tz} [ng·h/mL]	168.1	155.3	182.0	17.9
C_{max} [ng/mL]	179.6	157.6	204.8	29.9

[1] For the calculation of the adjusted gMean, the data of 29 subjects for the test treatment and of 31 subjects for the reference treatment were used.

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성

Table 11.5.2.3.1: 2 Geometric mean pharmacokinetic parameters (%gCV) of BIBF 1120 BS after single oral administration of 150 mg BIBF 1120 as capsule (fast or slow) or as drinking solution (N=18)

	Capsule (fast - charge 1) [Test]	Capsule (slow - charge 2) [Reference]	Drinking solution
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	128 (35.1%)	122 (32.4%)	84.2 (48.6%)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	92.2 (31.2%)	89.4 (29.8%)	61.2 (43.6%)
C_{max} (ng/mL)	14.5 (53.3%)	13.0 (36.4%)	7.17 (46.7%)
t_{max} (h)*	2.00 (0.750-6.00)	2.00 (0.750-6.00)	4.00 (0.250-6.00)
$t_{1/2}$ (h)	17.1 (33.6%)	15.8 (25.1%)	14.7 (36.3%)
CL/F (mL/min)	19500 (35.1%)	20500 (32.4%)	29700 (48.6%)
V_z/F (L)	28800 (33.1%)	28000 (32.4%)	37700 (35.0%)

*median and range

Table 11.5.2.3.1: 1 Geometric mean pharmacokinetic parameters (%gCV) of BIBF 1120 BS after single oral administration of 150 mg BIBF 1120 as capsule (fast or slow) (N=36)

	Capsule (fast - charge 1) [Test]	Capsule (slow - charge 2) [Reference]
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	131 (29.7%)	128 (32.6%)
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	94.3 (28.7%)	94.5 (31.2%)
C_{max} (ng/mL)	14.1 (47.8%)	13.7 (42.8%)
t_{max} (h)*	3.00 (0.750-6.00)	2.00 (0.750-6.00)
$t_{1/2}$ (h)	17.0 (26.5%)	15.6 (22.3%)
CL/F (mL/min)	19100 (29.7%)	19600 (32.6%)
V_z/F (L)	28000 (31.9%)	26500 (31.9%)

*median and range

Table 11.5.2.4: 1 Summary of geometric mean (gCV) pharmacokinetic parameters of BIBF 1120 after intravenous infusion (4 hours) of BIBF 1120 1 mg, 3 mg, or 6 mg and after single oral administration of BIBF 1120 100 mg capsule (N, geometric mean, gCV%)

	BIBF 1120 1 mg iv			BIBF 1120 3 mg iv			BIBF 1120 6 mg iv			BIBF 1120 100 mg oral		
	N	gMean	gCV %	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%
AUC_{0-tz} (ng·h/mL)	6	5.9	22	6	20.4	53.8	12	55.3	26.8	12	45	54.3
$AUC_{0-tz,norm}$ (ng·h/mL/mg)	6	5.9	22	6	6.81	53.8	12	9.22	26.8	12	0.450	54.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	0	-	-	4	33.2	26.5	12	71.9	28.8	12	56.2	50.6
$AUC_{0-\infty,norm}$ (ng·h/mL/mg)	0	-	-	4	11.1	26.5	12	12.0	28.8	12	0.562	50.6
C_{max} (ng/mL)	6	2.04	17	6	4.99	30.4	12	12.3	21.1	12	8.43	37.2
$C_{max,norm}$ (ng/mL/mg)	6	2.04	17	6	1.66	30.4	12	2.05	21.1	12	0.0843	37.2
t_{max} [a] (h)	6	2.99 (2.00-4.02)		6	3.00 (2.00-4.02)		12	3.00 (2.00-3.00)		12	3.00 (1.00-6.00)	
$t_{1/2}$ (h)	0	-	-	4	8.08	41.3	12	17.9	53.9	12	11.7	48.2
CL (mL/min)	0	-	-	4	1510	26.5	12	1390	28.8	-	-	-
CL/F (mL/min)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	29700	50.6
V_{ss} (L)	0	-	-	4	493	56.8	12	1050	45.0			
V_z/F (L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	30100	35.1
MRT (h)	0	-	-	4	5.46	74.6	12	12.6	69.1			
MRT_{po} (h)										12	13.9	31.0
F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	0.0469	53.6

[a] median and range

Table 11.5.2.9: 1 Geometric mean urine pharmacokinetic parameters of BIBF 1120, BIBF 1202 ZW, and BIBF 1202 glucuronide after intravenous infusion (4 hours) of BIBF 1120 1 mg, 3 mg, or 6 mg and after single oral administration of BIBF 1120 100 mg capsule (N, geometric mean, gCV%)

	BIBF 1120 1 mg iv			BIBF 1120 3 mg iv			BIBF 1120 6 mg iv			BIBF 1120 100 mg oral		
	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%	N	gMean	gCV%
BIBF 1120												
Ae_{0-48h} (ng)	6	9430	43.1	6	40300	33.1	11	83600	24.2	12	50700	31.5
fe_{0-48} (%)	6	0.943	43.1	6	1.34	33.1	11	1.39	24.2	12	0.0507	31.5
CL_{R0-48h} (mL/min)	-	-	-	4	20.2	83.1	11	20.6	32.6	12	16.0	54.9
BIBF 1202 ZW												
Ae_{0-48h} (ng)	6	7490	31.0	6	20900	37.2	11	50000	28.3	12	106000	52.7
CL_{R0-48h} (mL/min)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	47.7	25.5
BIBF 1202 glucuronide												
Ae_{0-48h} (ng)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	20900	67.7
CL_{R0-48h} (mL/min)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	1.01	28.9

[a] Calculated based on total amount excreted and molecular weight [U02-1482]
Ae = amount excreted via urine, fe = fraction of dose excreted via urine

- 목표 모집단에서 닌테다닙의 항정상태 최저 혈장 농도 및 IPF 환자에 대한 시뮬레이션 항정상태 PK 추정치

Observed dose normalized nintedanib trough plasma concentration (gMean (gCV [%]))		
1199.30[5]	$C_{pre,ss,norm}$ [(ng/mL)/mg]; N = 70	0.0558 (76.0)
1199.32[5]	$C_{pre,ss,norm}$ [(ng/mL)/mg]; N = 250	0.0635 (72.4)
1199.34[5]	$C_{pre,ss,norm}$ [(ng/mL)/mg]; N = 274	0.0687 (71.3)
Model simulated dose normalized nintedanib PK parameter estimates (Phase II/III PopPK; median [5th; 95th percentile] from 2000 simulations*)		
$AUC_{\tau,ss,norm}$ [(ng·h/mL)/mg]		1.09 (0.488; 2.49)
$C_{max,ss,norm}$ [(ng/mL)/mg]		0.124 (0.0553; 0.297)
t_{max} [h]		1.75 (0.75; 4.5)
$C_{pre,ss,norm}$ [(ng/mL)/mg]		0.0586 (0.0241; 0.135)

[5] 150 mg nintedanib bid treatment groups
* Reference patient for simulation = Caucasian non- (or ex-) smoking patient with IPF, age = 67 years, weight = 78 kg; Simulation based on PopPK model parameter estimates from [U13-1588] and data on patients with IPF (1199.32 and 1199.34)
Source data: [U13-1588], [U11-1225], [U13-2381], [U13-2382]

- 건강한 성인, 암환자 및 IPF 환자의 Pop PK자료에서 환자에서의 노출은 건강한 피험자에서보다 높음, 연령 증가에 따른 생체이용률 증가로 추정

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK

- 연령: 유의미한 영향 보임, 연령 29-85세, 모집단 평균 62세 환자 비교시 45세 환자 16% 감소, 76세 환자 13% 증가
- 체중: 유의미한 영향 보임, 닌테다닙의 CL/F와 체중사이의 상관관계 있음, 71.5kg 환자, 50kg 환자의 경우 25%의 AUCτ 증가, 100kg 환자 19% 감소
- 인종: 아시아인에서 닌테다닙의 노출 높음, 체중 및 환자 여부에 따른 영향으로 추정, 백인과 비교시 중국인, 대만인, 인도인 환자 약 33% 증가, 한국인 22% 낮음
- 성별, 환자(IPF, 다양한 암 환자, 건강한 지원자), 젖산탈수소효소의 수준, 신기능 장애, P-gp 또는 UGT 1A1 유전형은 닌테다닙의 PK에 유의미한 영향 미치지 않음
- 간기능과 관련, 증가된 ALT 및 빌리루빈 수준으로 분류된 간기능 장애 환자에서 닌테다닙 노출 증가 경향있으나, 영향은 통계적으로 유의하지 않고, 환자 수 적어 명확한 결론 내리기 어려움, 진행중인 Child Pugh 분류 기준에 의한 간기능 장애 환자 연구를 통해 확립할 예정임
- 고령자: 고령자 대상 연구는 없었으나, 연령에 의해 영향을 받음, 기 연구에서 평가가능한 75세 이상 고령자는 pop PK에서 5%, 유효성 연구에서 14~17%임
- 소아: 연구시행되지 않음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK

- 약물-약물상호작용(DDI)

- pH 종속적 용해성 보이나(pH<3 용해성 증가), PPI 및 H2 길항제 투여 시 닌테다닙의 흡수에 영향 없음
- P-gp 기질이므로, 억제제인 케토코나졸과 병용투여시 AUC 1.6~1.7배 증가, Cmax 1.8배 증가 및 유도제인 리팜피신과 투여 시 AUC 50%, Cmax 60% 감소
- 피르페니돈 병용투여시 닌테다닙의 노출은 50%정도 낮게 나타나나, 피르페니돈에는 영향 없음

- 식이: 연질캡슐의 경우 식이 이후 20% 증가, 식사유형은 영향 미치지 않음

- 흡연: 해당 환자에서 연구된 바 없으나 암환자 대상 메타분석 등 통해 과거 흡연, 흡연 무경험, 현재 흡연자 비교 시 생체이용률이 21% 낮아 흡연이 닌테다닙의 PK에 유의미한 영향 보임
- 음주: 연구된 바 없음

6.4.4. 집단 약동학시험

- 해당사항 없음

6.4.5. 약력학시험(PD)

- QT 시험: 신세포암 환자에서의 150mg bid 노출 결과 ECG에 영향없음 확인

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성・안전성시험 개요

- 안전성유효성 임상시험 일람표

단계	시험 (번호/ 저널명)	디자인	대상환자	투여용량	투여기간	기본요법	평가항목	결과
2상	1199.30	유효성 안전성 4개 용량군 위약대조 이중맹검	IPF 환자 428명(군당 85~86명)	닌테다닙 50mg qid 86명, 50mg bid 86명, 100mg bid 86명, 150mg bid 85명 위약 85명 경구투여	52주	-	**<유효성>** -1차: FVC 연간 감소율 -2차: 6, 12개월 FVC 변화, 생존율, 악화, 질병진행시간, 등 **<안전성>** -활력징후, 신체검사, 실험실적 검사, 이상반응, 체중, ECG	**<유효성>** -1차: 150mg bid 투여군에서 위약군 대비 FVC 131mL 감소 - 100mg 투여군은 1차 유효성 평가변수에서 효과가 없는 것으로 보여지나, 생존율 등의 2차 평가변수에서는 위약대비 효과가 있을 것으로 판단함 **<안전성>** -용량비례적으로 위장관계 이상반응 증가(설사, 오심, 구토, 상복부 통증), 위약 대비 투여 중단 사례는 용량비례적으로 높음, 용량 비례적으로 간효소 상승함, 52주간 약물 유도로 인한 간장애 확인되지 않음

Table 11.4.1.1.1: 1 Rate of decline in FVC (L/yr) at 52 weeks – OC – randomized set

	Placebo	BIBF 50mg qd	BIBF 50mg bid	BIBF 100mg bid	BIBF 150mg bid
Randomized patients	87	87	86	86	86
Analysed patients	83	85	86	85	84
Rate of decline					
Adjusted rate (SE)**	-0.190 (0.036)	-0.174 (0.037)	-0.210 (0.035)	-0.162 (0.035)	-0.060 (0.039)
95% CI	(-0.262, -0.119)	(-0.247, -0.102)	(-0.279, -0.141)	(-0.231, -0.093)	(-0.135, 0.016)
Comparison vs Placebo					
Adjusted difference (SE)**		0.016 (0.052)	-0.020 (0.051)	0.028 (0.051)	0.131 (0.053)
95% CI		(-0.086, 0.118)	(-0.119, 0.080)	(-0.071, 0.128)	(0.027, 0.235)
Nominal p-value		0.7558	0.6991	0.5736	0.0136
p-value from Closed Testing procedure		0.8530	0.7920	0.8530	0.0639

Source data: Table 15.2.1.1.1: 1
* Based on visits up to visit 9
Negative change indicates worsening
** Based on a MMRM with terms for treatment* time, gender* height, gender* age, patient effect, patient* time (patient effect and patient* time random, all other effects fixed) and a variance component variance–covariance matrix

2a 상	1199.31	안전성 PK 이중맹검 위약대조 ?	일본인 IPF 환자 50명 (9/9/32명)	닌테다닙 50mg bid 6명, 100mg bid 8명, 150mg bid 24명 위약 12명 경구투여	14일(50, 100mg) 28일(150mg)	피르페니돈 병용() 또는 없음	<약동학> -약동학 파라미터 <안전성> -이상반응, 신체검사, 활력징후, 실험실적 검사, 폐기능	<약동학> -단독투여보다 피르페니돈 병용투여에서 농도가 더 낮게 검출 (Cmax, ss 0.592~0.690, AUCτ,ss 0.683~0.748) <안전성> -시험약150mg 단독투여-위장관계이상반응: 오심(20.8%), 구토(20.8%), 설사(16.7%), ALT, AST, CPK, GGT 증가 -피르페니돈과 병용투여시 발생하는 이상반응 유사
§ Efficacy : IPF 치료								
3상	1199.32	유효성 안전성 위약대조 이중맹검 무작위 평행군	IPF 환자 513명 (309/204)	닌테다닙 150mg bid(필요시 100mg) 309명 위약 204명	52주	-	<유효성> -1차: 연간 FVC 감소율 -2차: SGRQ, 최초 급성 악화까지의 시간, 절대 FVC, 52주 예측 FVC%, 52주 FVC 반응자 비율, SGRQ 변화량, SGRQ 반응자 비율, 사망 및 폐이식까지의 시간, DLco 변화 <안전성> -이상반응, 활력징후, 신체검사, 체중, 실험실적 검사, ECG	<유효성> -1차: FVC 연간 감소율 시험약 -114mL, 위약 -207mL→위약 대비 94mL/년, 통계적 유의성 있음 -주요2차→통계적 유의한 차이 보이지 못함 ·52주차 SGRQ: 기저치 대비 시험약 4.34, 위약 4.39로 유사 ·52주차 급성 IPF 악화율, 시험약 6.1%, 위약 5.%, HR 1.15→급성 악화 발생 환자 빈도 낮음 <안전성> - 약물관련 이상반응 위약보다 시험군 높음 - 영구적 투여량 감소 위약보다 시험약 높음->위장관계 이상반응(설사, 오심, 구토, 복통)에 기인함 - ALT, AST가 정상치 3배 이상 증가한 피험자가 시험약군(15명)이 더 많음, 위약군(1명) - ALT, AST, ALP, GGT는 시험약이 위약보다 높음 - 전반적으로 심각한 간효소 상승 없음 - 체중 평균 감소량 시험약 -3.0kg, 위약 -1.2kg, 기저치로부터 5%초과 체중 최대 감소 비율 시험약 44.3%, 위약 21.6%로 시험약군 높음 - 활력징후, ECG는 특이사항 없음
3상	1199.34	유효성 안전성 위약대조 이중맹검 무작위 평행군	IPF 환자 548명 (329/219)	닌테다닙 150mg bid(필요시 100mg) 329명 위약 219명	52주	-	<유효성> -1차: 연간 FVC 감소율 -주요 2차: SGRQ, 최초 급성 악화율 -기타2차: 절대 FVC, 52주 예측 FVC%, 52주 FVC 반응자 비율, SGRQ 변화량, SGRQ 반응자 비율, 사망 및 폐이식까지의 시	<유효성> -1차: FVC 연간 감소율 시험약 -114mL, 위약 -207mL→위약 대비 94mL/년, 통계적 유의성 있음 -주요2 ·52주차 SGRQ: 기저치 대비 시험약 2.80, 위약 5.48로 기저치 대비 증가폭 적었고, 통계적으로 유의한 차이를 나타냄 ·52주차 급성 IPF 악화율, 시험약 3.6%, 위약 9.6%, HR 0.38→급성 악화 발생 환자 빈도 낮아 정확한 판단 어려움

							간, DLco 변화 **<안전성>** -이상반응, 활력징후, 신체검사, 체중, 실험실적 검사, ECG	**<안전성>** -투여량 감소 화자 빈도 시험약 더 높음. 시험약 29.2%, 위약 2.7% -영구적 투여량 감소 위약보다 시험약 높음->위장관계 이상반응(설사, 오심, 구토, 복통)에 기인 -ALT, AST가 정상치 3배 이상 증가한 피험자가 시험약군(17명)이 더 많음, 위약군(2명), 5배 이상 시험약 8명, 위약 1명, 8배 이상 시험약 3명, 위약 1명 -AST, GGT, 총빌리루빈은 시험약이 위약보다 높음 - 전반적으로 심각한 간효소 상승 없음 - 체중 평균 감소량 시험약 -3.2kg, 위약 -1.5kg, 기저치로부터 5%초과 체중 최대 감소 비율 시험약 48.8%, 위약 28.1%로 시험약군 높음 - 활력징후, ECG는 특이사항 없음

< 통합분석 >
o 유효성 영향 평가
1. 동반질환
- 계통별-신진대사 및 영양 장애(49.2%), 혈관 장애(47.9%), 위장장애(42.1%), 근골 및 연결조직 장애(36.1%), 호흡기, 흉부 및 종격 장애(31.4%), 심장 장애(27.3%), 정신 장애(18.6%), 신경계 장애(18.1%), 외과 및 의료 수술(17.1%) 및 감염과 침습(16.9%)
-20% 이상 질환: 고혈압(42.4%), 위식도 역류 질환(23.4%)
2. 기저치 치료
- P-gp 억제제 47.2%(기저치 시점), PPI 38.3%, 전신 코르티코스테로이드 21.2%, 기관지 확장제 18.9%, 산소 10% 미만
3. 병용약물
- 시험약군 흔하게 사용 병용약물 지사제(시험약 35%, 위약 5.2%)
- 위약군에서 흔하게 사용 병용약물: 전신코르티코스테로이드(위약 29.2%, 시험약 22.4%), 기관지확장제(위약 20.3%, 시험약 13.9%)
- 항혈소판제사용: 시험군 및 위약군 모두 감소-> 병용 사용 제한으로 인함(고용량 혈소판제제는 금기)
- 항산화제(아세틸시스테인): 기저치 대비 사용증가, 악화의 경우 항산화제 허용에 따라 증가
※ 병용금기 약물: 급성 악화를 제외하고, 최초 6개월 내 프레드니손>15mg/일(동등 이상의 유사 코르티코스테로이드 제제), 아세틸시스테인, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린A
-> 병용약물에 영향을 받지 않음

§ Safety

3상	1199.33	장기 안전성 공개 단일군 연장시험	IPF 환자(1199.32 또는 1199.34 시험 완료 피험자) 679명	닌테다닙 150mg bid(필요시 100mg 감량) 679명 - 628명 150mg bid 투여, 51명 100mg bid 투여, 14.1% 영구적 용량 감량, 이중 12.8% 한번 감량, 1.3% 환자 두 번 감량 경구투여	중도탈락기준에의해 탈락하지 않으면 계속 참여	- 치료 지속기간 중앙값 6.4개월	안전성 평가	*중간보고서(진행중) -79.2% 한번이상 이상반응 -흔한 이상반응(5%): 중등도의 설사(36.5%), 구역(9.0%) -사망 3.7%: 질환 악화
3상	1199.35	장기 안전성 공개 단일군 연장시험	IPF 환자(1199.30시험 완료 피험자) 198명	닌테다닙 50mg qd 64명 (이전 시험 위약 피험자) 50mg bid 51명 100mg bid 45명 150mg bid 38명 * 시험 도중 150mg bid로 증량 가능한 경우 증량함 경구투여	중도탈락기준에의해 탈락하지 않으면 계속 참여	-치료 지속기간 중앙값 21.9개월	안전성 평가	*중간보고서(진행중) -57.6% 한번이상 이상반응(약물과 관련) -흔한 이상반응(10%): 경미 또는 중등증 이상의 설사(41.4%), 구역(12.1%), 용량 감량으로 해결 -41명 사망(20.7%): 질환 악화 및 약물과 관련 없는 사유 -체중 4.2kg 감소
2상	1199.40	장기	IPF 환자	닌테다닙 150mg bid 20명	중도탈	-	안전성 평가	*중간보고서(진행중)

		안전성 공개 단일군 연장시험	(1199.31시험 중 피르페니돈 완료 피험자) 20명	(필요시 100mg bid로 감량) 경구투여	락기준에의해탈락하지 않으면 계속 참여			- 75%이상 약물과 관련된 이상반응 -치명적 이상반응: 3명, 질환 악화 -5명 이상 발생 이상반응: 설사(45.0%), 구역(35.0%)

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 1199.32, 1199.34 시험에서 유효성 결과 및 통합 데이터 1199.32 및 1199.34 시험 모집단 사이에 뚜렷한 차이가 없었으므로 유효성 평가를 위한 시험 통합 (pooling)이, 통합 분석 대상 분석 계획에 사전 규정된 바와 같이, 적절하고 인체사용 의료제품 위원회 메타 분석 효력 및 해석 고려사항 지침 (Committee for Medicinal Products for Human Use guideline on Points to Consider on Validity 및 Interpretation of Meta-analyses)과 한 중추적 연구 [CHMP/EWP/2330/99; R12-2803]에 부합하는 것으로 고려됨.
- 1차 평가변수의 경우 시간별-시험별-치료 상호작용 p-값 평균으로 이질성을 평가. 핵심 2차 평가변수의 경우 시험별-치료 상호작용이 분석됨.
- FVC 연간 감소율
  - 두 시험 모두 닌테다닙 그룹 환자들이 위약 그룹보다 52주간 더 낮은 FVC 감소율을 보여주었음. 조정된 감소율은 연구의 위약 그룹들 사이에 유사했음 (약 -200mL/년); 조정된 감소율은 연구의 닌테다닙 그룹들 사이에서도 유사했음 (약 -100 mL/년).
  - 닌테다닙 및 위약 그룹간 연감 감소율 조정 차이는 통계적으로 유의하고 두 시험에서 모두 유사한 규모였음 1199.32 시험에서는 125.26 mL/년 (95% CI 77.68, 172.84; p <0.0001), 1199.34 시험에서는 93.73 mL/년 (95% CI 44.78, 142.68; p = 0.0002)였다. 통합 분석에서는 닌테다닙 및 위약 그룹간 FVC 연간 감소율 조정 차이가 109.94 mL/년(95% CI 75.85, 144.03)이었고 통계적 유의성에도 도달했음 (p <0.0001). 두 연구 결과의 일관성은 유의미하지 않은 시간별-시험별-치료 상호작용 p-값에 의해서도 반영되고 있음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 영구적 치료 중단 초래 AE는 위장관계 이상(설사, 오심) 및 질환 악화임, 영구적 용량 감소 초래 이상반응은 주로 설사, 오심, 구토이며, 간담즙성 장애도 보고됨
- 약물관련 이상반응은 위장관계 이상반응 및 대사와 영양 장애(식욕감퇴), 체중감소, 간효소 증가, 간담즙성 장애임
- 중대한 이상반응은 질병 악화, 폐동맥 고혈압, 폐렴이었으나 시험약과 위약군간 발생 빈도 유사
- 사망초래 이상반응: 질병 악화, 호흡 장애, 심장이상 등이나 위약군에서 더 높게 나타남, 종양으로 사망한 피험자(신생폐종양)는 시험군에서만 나타났으나, 전체 종양 발생 피험자는 위약군에서 높으며, 발생 암종 중에 가장 많이 발생한 폐암은 약물의 작용기전상 폐암환자의 종양 성장 촉진 예상되지 아니함
- 가장 흔하게 보고된 AE는 위장관계 이상임
  - 가장 빈번하게 발생한 사건은 설사, 오심, 구토, 모두 경미하거나 중등도 수준, 심각하지 않은 이상반응으로 보고
  - 증상 치료와 및/또는 닌테다닙의 임시 투여 중지 및/또는 용량 감소로 관리하거나 다른 사례는 닌테다닙 용량을 영구적으로 축소하여 관리. 위장관계 AE를 경험한 환자의 10% 미만에 대해 연구 약물 투여를 영구적으로 중단. 설사, 오심, 구토, 복통은 IPF에 닌테다닙 치료 시 발생하는 이상반응으로 간주됨

- 설사는 닌테다닙 치료에 중요한 위험 요소로 간주됨. 설사는 처음 징후를 보였을 때 적절한 수분공급과 지사제로 치료해야 하고 닌테다닙 투여 중지를 고려할 수 있음. 증상 치료를 했음에도 불구하고 심한 설사가 지속되면 닌테다닙 투여를 중단해야 함.
- 오심과 구토는 증상에 따라 치료. 적절한 지원 치료 (항구토제 치료 포함)에도 불구하고 증상이 지속되면 용량 감소나 투여 중지가 필요할 수 있음. 닌테다닙 치료는 용량을 줄이거나 (100 mg bid) 전 용량 (150 mg bid)으로 재개 가능. 심한 증상이 지속되는 경우 닌테다닙 치료를 중단해야함.

- 위약 그룹보다 닌테다닙 그룹에 환자들이 체중 감소를 AE로 보고한 경우가 더 많음. 관찰된 중등도 체중 감소는 대부분의 경우 위장관계 이상반응, 즉 설사와 식욕감퇴 때문일 가능성이 큼. 체중 감소는 닌테다닙 치료의 이상반응으로 간주됨.
- 닌테다닙을 투여하면 간효소 증가 (ALT, AST, ALK, GGT) 및 빌리루빈 증가
  - 여성 환자에서 잠재적 위험이 더 높음.
  - 아미노기 전이효소 증가는 원래대로 회복되었고 간 손상의 임상적 징후나 증상과 관련이 없음.
  - 간효소와 빌리루빈 증가는 IPF에 닌테다닙 치료의 중요한 위험 요소로 간주. 간의 아미노기 전이효소와 빌리루빈의 수치는 닌테다닙 치료를 시작하기 전에 검사하고 그 이후에도 정기적으로 (예, 환자가 매번 방문 시) 또는 임상적으로 필요한 경우에 검사해야 함.
  - 아미노기 전이효소 (AST 또는 ALT)가 ULN을 5배 초과해 증가한 것으로 측정되면 닌테다닙 치료중단이 권고되고 환자를 주의 깊게 모니터해야 함. 간 검사 결과의 상승이 황달과 같은 간 손상의 임상적 징후나 증상과 관련이 있다면 투여를 영구적으로 중단해야 함. 아미노기 전이효소가 베이스라인 수준으로 회복되면 닌테다닙 치료는 용량을 줄여 (100 mg bid) 재개할 수 있고, 차후에 원래 용량으로 증가시킬 수 있음(150 mg bid).
  - 닌테다닙의 안전성과 유효성은 중등도 및 중증 간기능 장애 환자 (즉, Child Pugh 범주 B와 C)에 대해 조사하지 않음. 중등도 (Child Pugh B)와 중증 (Child Pugh C)의 간기능 장애 환자에 대한 닌테다닙 치료는 권고하지 않음.
- 3상 시험에서 약 40%의 환자들이 고혈압을 기저 상태로 갖고 있었음. 위약 그룹보다 닌테다닙 그룹에서 더 많은 환자들이 AE로 고혈압과 뚜렷한 혈압 상승을 경험했다는 점을 고려하여, 고혈압은 IPF에 닌테다닙 치료의 이상반응으로 간주됨.
- 혈액학 매개 변수 중 평균 혈구용적(MCV)이 시험약 투여군에서 높게 나타났으나, 높게 나타난 환자군이 모두 기저치가 높은 환자로 임상적 의미는 없음
- 잠재적 심각한 이상반응
  - 최근 심근경색이나 뇌졸중을 겪은 환자들은 IPF 3상 시험에서 제외됨. 혈전색전성 사건이 위약 그룹보다 닌테다닙 그룹에서 더욱 빈번하게 보고됨. 3상 종합 시험의 닌테다닙 그룹에서 심근경색 발생률은 대표적인 IPF 관측 연구 집단에서 관찰된 발생률 [R13-0297]을 초과하지 않고, 허혈성 심장질환을 나타내는 AE를 경험한 환자의 비율은 닌테다닙 그룹과 위약 그룹에서 비슷함. 이용 가능한 임상적 데이터를 토대로 하고 닌테다닙의 작용기전을 고려할 때, 혈전색전성 사건의 위험에 대한 어떠한 결정적 결과도 도출할 수 없음. ATE는 IPF에 닌테다닙 치료의 중요한 잠재적 위험 요소로 간주됨. 관상동맥질환을 포함해 심혈관계 위험이 큰 환자를 치료할 때는 주의가 필요. 급성 심근경색의 징후나 증상을 보이는 환자의 경우 닌테다닙 투여 중지 고려.

- 출혈의 위험이 있는 환자나 섬유소 분해, 전 용량 (full-dose) 치료 항응고제 또는 고용량 항혈소판 치료가 필요한 환자들은 IPF 시험에 닌테다닙 그룹에서 제외되었고, 임상시험 과정에서 이러한 치료법을 처음 시작하려면 시험 약물 투여를 중단해야함. 3상 IPF 시험에서는 어떠한 유의미한 출혈 위험이 관찰되지 않음. VEGFR 억제가 잠재적으로 출혈 위험을 증가시킬 가능성이 있다는 점을 감안할 때 [R12-3817], 전 용량 항응고제를 복용하는 환자의 경우, 잠재적 위험보다 기대한 유익성이 큰 경우 닌테다닙만 사용해 치료해야함. 출혈은 IPF에 닌테다닙 치료의 중요한 잠재적 위험 요소로 간주됨.
- IPF 시험에 닌테다닙 그룹에서 위장관계 천공을 경험한 환자의 수는 매우 적어, 이 사건과 닌테다닙 사용과의 상관관계에 관한 결론을 도출할 수 없었음. 닌테다닙의 작용기전을 근거해 보았을 때 위장관계 천공은 IPF에 닌테다닙 치료의 중요한 잠재적 위험 요소로 간주됨.

- 환자 하위그룹에 안전성 분석의 경우 치료에 따른 (treatment-dependent) 차이가 성별, 인종, 체중(65kg 미만, 이상)에서 관찰, 위장관계 AE와 간효소 증가의 발생 빈도는 여성 환자, 아시아인 환자, 체중이 적은 환자 (65 kg 미만)에서 더욱 높음. 변이도 범위를 초과한 노출 변화 야기 하지 않아 용량조절 및 다른 치료 방법을 적용하는 것은 타당하지 않음.

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 닌테다닙은 FVC에서 측정한 것처럼 간기능 저하의 진행을 늦추는 통계적으로 유의미하고 임상적으로 의미 있는 효과를 보였다. 이러한 효과는 1년 기간의 3개 시험에서도 마찬가지로 나타났다. FVC의 범주형 (categorical) 변화에 미치는 긍정적 효과와 모든 생존 평가변수에서 닌테다닙에 유리한 일관된 수치상 경향과 함께, 닌테다닙은 병의 진행을 늦추기 위해 충족되지 않았던 의학적 요건을 충족시켜 IPF의 임상 경과를 바꿔 놓을 것으로 간주됨.
- 급성 IPF 악화와 SGRQ 총점에 관해서는, 2상 시험의 긍정적 효과와 함께 3상 종합 분석 결과가 이러한 평가변수에 대한 닌테다닙의 효과를 뒷받침함.
- 가장 자주 발생한 AE는 위장관계 사건로써, 용량 감소와 투여 중지를 포함해 계획된 용량 투여방식에 따라 관리가 가능했음. 이 용량 투여방식은 닌테다닙 치료와 연관된 간효소 및 빌리루빈 증가를 관리하는데도 효과적이었음. 허혈성 심장질환을 나타내는 AE가 닌테다닙 그룹과 위약 그룹에서 비슷하게 발생했지만, 닌테다닙 그룹에 더 많은 환자들이 심근경색을 경험했음. 이 결과의 임상적 중요성은 밝혀지지 않았음.
- 따라서, 임상 개발 프로그램에서 보여준 증거는 IPF 환자 치료에 닌테다닙이 위험성보다 유익성이 더 크다는 것을 입증해주고 있음

6.6. 가교자료

- 외국임상자료 등의 평가방법에 따라 가교자료 제출 면제(희귀의약품)

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 임상시험자료제출 요건을 확인할 수 있는 공증된 TOC 제출됨
- 효능·효과 관련
  - FVC의 연간 감소는 사망 위험의 감소와 관련된 지표이며, 치료의 개념보다는 항염증 및 섬유화의 지연으로

질병의 진행을 늦추는 것으로 사료되나 미국 허가 사항 및 국내 COPD와 같은 만성질환의 효능효과를 참고하여 '치료'로 인정

- 용법·용량 관련
  - 신청한 150mg bid 용법용량 및 100mg bid 필요시 임시 감량은 2상 및 2건의 3상 임상시험을 통해 입증됨.
  - 내인성인자(연령, 체중, 인종)은 유의미한 영향은 있는 것으로 판단하였으나, 용량조절이 필요없다고 판단한 근거에 대해 보완자료로서 설명함
  - 최근 종료된 간기능 장애 환자 대상 임상시험결과를 보완하여 용법용량에 반영함
- 사용상의 주의사항 관련: 최신의 국외 안전성 정보를 보완 시 제출받아 시정함

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽 2014.5.5 허가 신청, 미국 Ofev (nintedanib) capsules 2014.10.15 희귀의약품 허가

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 일동제약(주), 피레스파정200밀리그램, 2012.07.31 허가

9. 위해성 관리계획 주요내용

□ 품목 개요

회사명	한국베링거인겔하임(주)	허가일	2016.10.21.
제품명	오페브연질캡슐100, 150밀리그램 (닌테다닙에실산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	1.01
주성분 및 함량	닌테다닙에실산염 120.40, 180.60밀리그램 (닌테다닙으로서 100, 150mg)		
효능·효과	특발성폐섬유증의 치료		
허가 정보	심사결과정보 공개 웹브라우저 링크		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
설사 간효소 및 빌리루빈 수치 상승	- 일상적인 약물감시 - 계획된 임상시험 데이터 분석 - 안전성 데이터베이스의 주기적 모니터링	- 처방약으로만 제공 - 다른 캡슐 함량 구분위해 표시사항, 캡슐설계, 포장 명확화 - 제품 첨부문서에 안전한 사용 및 취급에 관한 정보 제시 - 인쇄된 포장 첨부자료에 관한 가독성 검사
2. 중요한 잠재적 위해성		
정맥 및 정맥 혈전색전증 출혈 천공 간부전 임부에 대한 투여 및 최기형성 심부전 QT 간격연장	- 일상적인 약물감시 - 계획된 임상시험 데이터 분석 - 안전성 데이터베이스의 주기적 모니터링	- 처방약으로만 제공 - 다른 캡슐 함량 구분위해 표시사항, 캡슐설계, 포장 명확화 - 제품 첨부문서에 안전한 사용 및 취급에 관한 정보 제시 - 인쇄된 포장 첨부자료에 관한 가독성 검사
3. 중요한 부족정보		
- 중등도 또는 중증 간기능 손상 환자의 치료 - 중증의 신기능 손상 또는 말기 신장질환 한자의 치료 - 전체 용량의 치료적 항응고요법을 실시중인 환자의 치료 - 호르몬 피임약과 오페브의 상호작용 - 수유부의 치료	- 일상적인 약물감시 - 계획된 임상시험 데이터 분석 - 안전성 데이터베이스의 주기적 모니터링	- 처방약으로만 제공 - 다른 캡슐 함량 구분위해 표시사항, 캡슐설계, 포장 명확화 - 제품 첨부문서에 안전한 사용 및 취급에 관한 정보 제시 - 인쇄된 포장 첨부자료에 관한 가독성 검사
- 피르페니돈과의 병용요법	- 일상적인 약물감시 - 계획된 임상시험 데이터 분석 - 안전성 데이터베이스의 주기적 모니터링 - IPF 환자들에 대한 공개형 닌테다닙-피르페니돈 약물간 상호작용 시험	