

# PDE4B阻害剤／抗線維化・免疫調整剤

劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

# ジャスケイド® 9mg錠 18mg錠

ネランドミラスト製剤 JASCAYD® Tablets 9mg・18mg

## 1. 警告

本剤の使用は、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・経験をもつ医師のもとで行うこと。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)



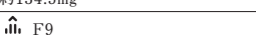
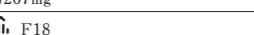
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ジャスケイド錠9mg	ジャスケイド錠18mg
有効成分	1錠中: ネランドミラスト9mg	1錠中: ネランドミラスト18mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、マクロゴール6000、タルク、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、マクロゴール6000、タルク、三二酸化鉄、黒酸化鉄

### 3.2 製剤の性状

販売名	ジャスケイド錠9mg	ジャスケイド錠18mg
剤形	淡黄色のフィルムコート錠	淡赤色のフィルムコート錠
外形		
長径	約9.5mm	約12mm
短径	約4.6mm	約5.9mm
厚さ	約3.4mm	約4.2mm
重さ	約134.5mg	約267mg
識別コード	 F9	 F18

## 4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 進行性肺線維症

## 5. 効能又は効果に関連する注意

〈進行性肺線維症〉  
「17.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間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

1. ビルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。[10.2、16.7.1参照]
2. 強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。[10.2、16.7.1参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 腎機能障害患者  
9.2.1 末期腎不全 (eGFR 15mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)の患者  
これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していない。
- 肝機能障害患者  
9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh C)のある患者  
本剤による治療は推奨されない。これらの患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験並びに薬物動態試験は実施していない。重度の肝機能障害のある患者では本剤の曝露量が上昇する可能性がある。
- 生殖能を有する者  
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後4日間において避妊の必要性及び適切な避妊法について説明すること。動物試験(ラット)の結果に基づくと、本剤は流産を引き起こす可能性がある。なお、雌雄のラットにおいて、最大臨床曝露量の約4倍の曝露に相当する用量では受胎能への影響は確認されていない。[9.5参照]
- 妊婦  
妊婦及び妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物試験の結果から、本剤は流産を引き起こす可能性がある。ラットにおいて、最大臨床曝露量の約5倍の曝露に相当する用量で胎死がみられた。これは最大臨床曝露量の約3倍では確認されていない。本剤投与中に妊娠又は妊娠が疑われる場合は、医師に知らせるように指導すること。妊婦及び妊娠している可能性のある女性には、流産の可能性があると説明すること。[9.4参照]

貯法	室温保存	ジャスケイド錠	
		9mg	18mg
承認番号		30800AMX00131000	30800AMX00132000
有効期間	2年	薬価収載	
販売開始		薬価標準未収載	
国際誕生		2025年10月	

- 9.6 授乳婦  
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける乳汁中への移行、哺乳中の児への影響及び母乳分泌への影響に関するデータはないが、動物試験(ラット)において乳汁中への移行が認められている。[16.5.2参照]
- 9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 10. 相互作用

本剤はCYP3A及びP-糖蛋白(P-gp)の基質である(*in vitro*データ)。  
10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビルフェニドン [7.1、16.7.1参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。ビルフェニドン併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、本剤の曝露量が低下する可能性がある( <i>in vitro</i> データ)。ビルフェニドンとの併用により、本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度が約50%低下した。
強い又は中程度のCYP3A誘導剤 リファンピシン フェトイン カルバマゼピン ボセンタン等 セイヨウオトギリソウ(St. John's wort、セント・ジョンズ・ワート)含有食品 [7.1、16.7.1参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが誘導され、本剤の曝露量が低下する可能性がある。カルバマゼピン及びボセンタンとの併用により、本剤のAUCがそれぞれ51%及び41%、C <sub>max</sub> が31%及び15%低下した。
強いCYP3A阻害剤 クラリスロマイシン イトラコナゾール リナビル等 [7.2、16.7.1参照]	本剤の曝露量が上昇するおそれがある。強いCYP3A阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回投与に減量すること。	本剤の主な代謝酵素であるCYP3Aが阻害され、本剤の曝露量が上昇する可能性がある。イトラコナゾールとの併用により本剤のAUCが2.2倍、C <sub>max</sub> が1.3倍に上昇した。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 11.1 重大な副作用  
11.1.1 重度の下痢(1.3%)
- 11.2 その他の副作用

	10%以上	1%以上10%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退	
心臓障害			心房細動
胃腸障害	下痢(30.8%)	悪心	
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛
臨床検査		体重減少	

## 14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤交付時の注意  
14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。
- 14.1.2 本剤は光に対して不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。
- 14.2 薬剤投与時の注意  
14.2.1 本剤は食事の有無にかかわらず服用できる。[16.2参照]
- 14.2.2 本剤は嚼まずにコップ一杯の水とともに服用すること。

## 21. 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。

## 22. 包装

- 〈ジャスケイド錠18mg〉  
28錠[14錠(PTP)×2]
- 〈ジャスケイド錠9mg〉  
28錠[14錠(PTP)×2]

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター  
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower  
0120-189-779  
(受付時間)9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

●「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。  
●その他の詳細は製品電子添文をご参照ください。

製造販売元  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
東京都品川区大崎2丁目1番1号

Boehringer  
Ingelheim

2026年5月作成(第1版)

PC

015899-A 2026年5月作成

日本標準商品分類番号 873999

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

2026年7月～2026年12月



# PPF及びIPFにおける ジャスケイドの有効性及び安全性

## PDE4B阻害剤／抗線維化・免疫調整剤

劇薬 処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること 薬価標準未収載



# ジャスケイド® 9mg錠 18mg錠

ネランドミラスト製剤 JASCAYD® Tablets 9mg・18mg

発売  
準備中

## 1. 警告

本剤の使用は、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・経験をもつ医師のもとで行うこと。

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

Boehringer  
Ingelheim



# ジャスケイドの特徴



ジャスケイドは、IPF及びPPFを対象としたPDE4Bに対する選択性の高い阻害剤です<sup>1)</sup>。



PPF患者を対象としたFIBRONEER™-ILD試験の主要評価項目 [DBL1※1] である、52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量における、ジャスケイド群とプラセボ群との調整済み平均値の群間差 (95%CI) は、ジャスケイド18mg群では67.2mL (31.9, 102.5)、ジャスケイド9mg群では81.1mL (46.0, 116.3) であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ (それぞれp=0.0002、p<0.0001、MMRM)、ジャスケイドのプラセボに対する優越性が検証されました<sup>2)</sup>。(検証的な解析結果) (9ページ)



IPF患者を対象としたFIBRONEER™-IPF試験の主要評価項目 [DBL1※1] である、52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量における、ジャスケイド群とプラセボ群との調整済み平均値の群間差 (95%CI) は、ジャスケイド18mg群では68.8mL (30.3, 107.4)、ジャスケイド9mg群では44.9mL (6.4, 83.3) であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ (それぞれp=0.0005、p=0.0222、MMRM)、ジャスケイドのプラセボに対する優越性が検証されました<sup>2)</sup>。(検証的な解析結果) (21ページ)



## 安全性<sup>2,3)</sup>

重大な副作用：重度の下痢 (1.3%)

主な副作用：下痢 (30.8%)、悪心 (5.6%)、体重減少 (5.5%)、食欲減退 (4.6%)、背部痛 (0.3%)、心房細動 (0.1%)

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

**統計解析手法** FIBRONEER™-ILD試験・主要評価項目：各来院時における治療 (カテゴリー変数) の効果、各来院時におけるベースライン時のニンテダニブ投与 (カテゴリー変数) の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン (カテゴリー変数) の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC (mL) (連続変数) の効果を固定効果として含めたMMRMを用いた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づき調整した有意水準は、ジャスケイド18mg群では $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群では $\alpha=0.03$ とした。

FIBRONEER™-IPF試験・主要評価項目：各来院時における治療 (カテゴリー変数) の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与 (カテゴリー変数) の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC (mL) (連続変数) の効果を固定効果として含めたMMRMを用いた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づき調整した有意水準は、ジャスケイド18mg群では $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群では $\alpha=0.03$ とした。

※1 初回データベースロック (DBL1：主要解析時点) は、ランダム化割り付けされた最後の患者が52週の評価を完了した時点

1) Herrmann FE. et al.: Front Pharmacol 2022; 13: 838449. 本研究はペーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。  
2) 承認時評価資料 3) ジャスケイド電子添文

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

ジャスケイドは、経口剤で1日2回の服用スケジュールです。



電子添文における  
開始用量  
18mgを1日2回



## 投与スケジュール

12時間間隔 (朝夕) で1錠を服用します。



## 投与タイミング

食前食後に関係なく服用できます。



## 減量可能

各患者の忍容性に依りて、用量は9mgを1日2回まで減量することができます。

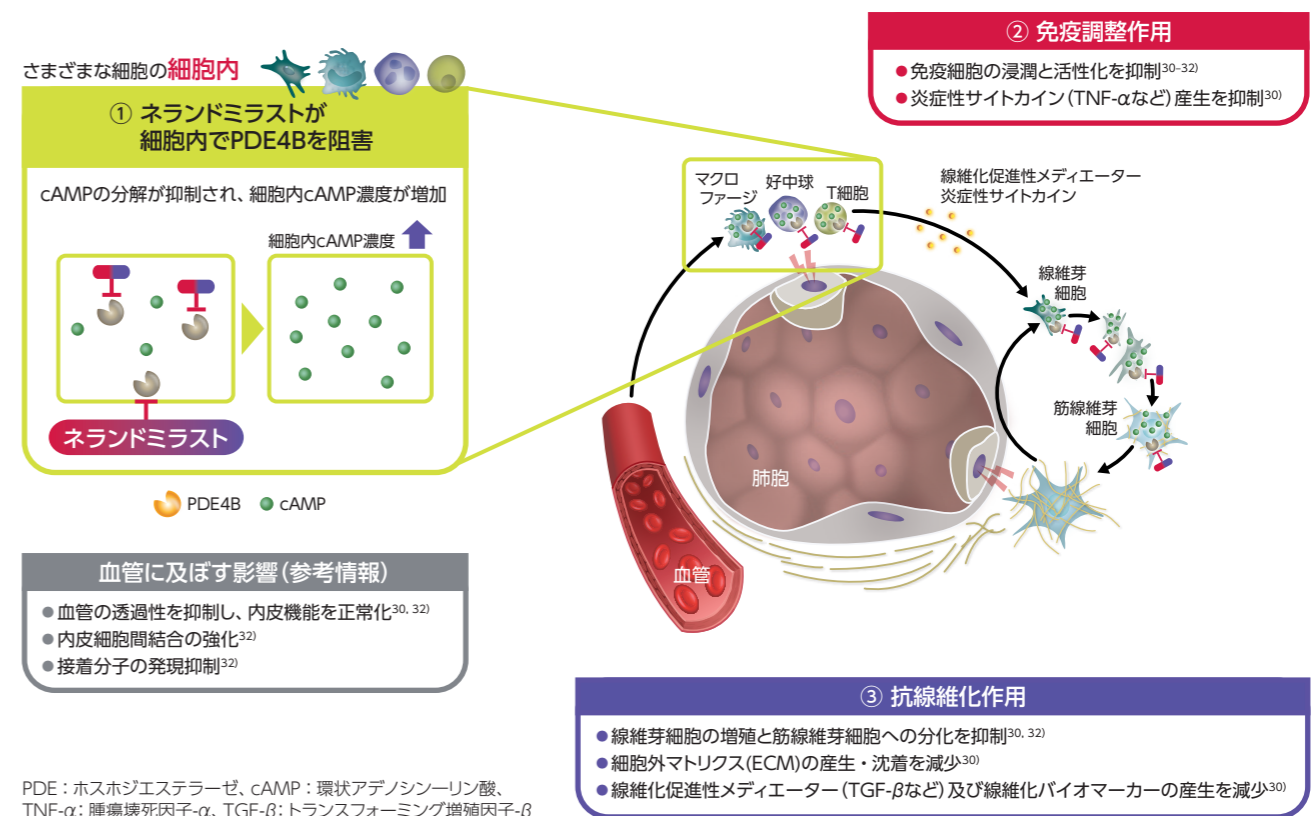


## 服用忘れ

次の服用時刻に、推奨用量を服用します。

## ジャスケイドの作用機序

ジャスケイドは、PDE4Bを阻害することによりcAMPの細胞内濃度を増加させ①、その結果として肺線維症において過剰発現される炎症性サイトカイン及び線維化促進増殖因子の発現が減少するため、免疫調整作用②及び抗線維化作用③をもたらします。

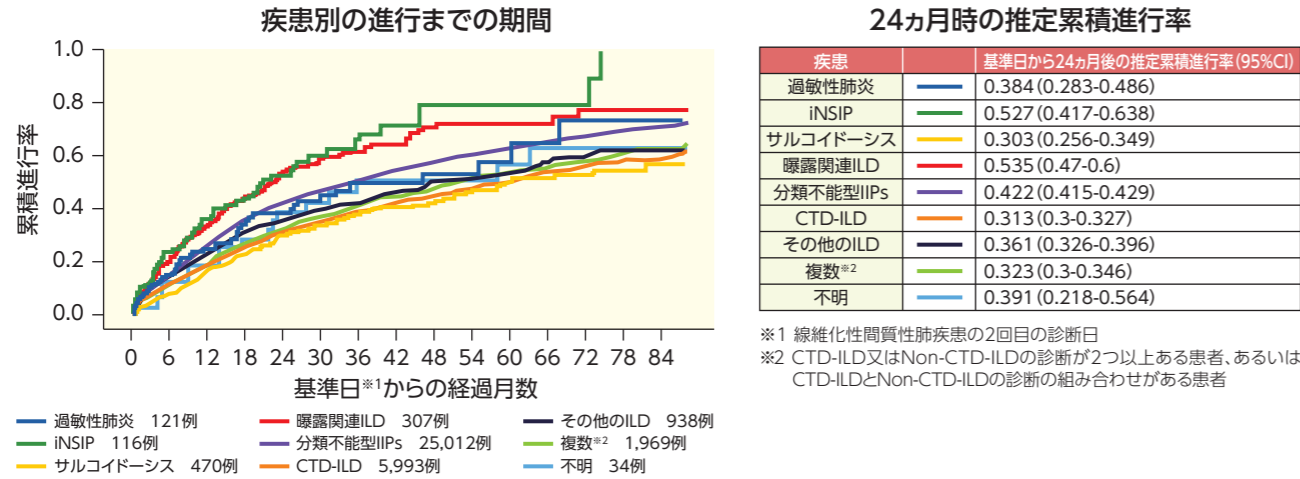


1) Herrmann FE. et al.: Front Pharmacol 2022; 13: 838449. 本研究はペーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。  
2) Kolb M. et al.: Eur Respir Rev 2023; 32(167): 220206. 著者にペーリンガーインゲルハイム社より研究費等を受領している者が含まれます。  
3) Reininger D. et al.: Am J Respir Cell Mol Biol 2025; 73(5): 700-712. 本研究はペーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

# 進行性肺線維症 (PPF) の疫学と治療目標

## 疾患別のPPFへの累積進行率

疾患ごとにPPFへの進行リスクは異なり、2年時点で最大約50%がPPFに進行すると報告されています。



**方法** 2012年1月1日から2020年5月28日までの8年間にわたるMDVデータベースから、IPF以外の線維化性間質性肺疾患患者のデータを抽出し、併存する基礎疾患ごとにPPFへの進行率について後ろ向きに調査した。累積進行率の推定には Kaplan-Meier 法を用いた。

**Limitation** 診療報酬請求データには、関心のある変数のデータの入手困難や各受診時に収集されたデータの完全性に関する課題といった既知の欠損があるため、十分に考慮して結果を解釈する必要がある。コード化された請求データを使用して患者集団と転帰を定義する検証研究はまだ実施されていない。MDVデータベースには、肺機能検査やHRCT及びCT検査の結果は記録されていない。MDVデータベースには日本国内の一部の病院のみ含まれており、診療所は含まれていないため、結果に偏りがあり、日本全体を代表する結果ではない可能性がある。

PPF: 進行性肺線維症, iNSIP: 特異性非特異性間質性肺炎, ILD: 間質性肺疾患, IIPs: 特異性間質性肺炎, CTD-ILD: 膠原病に伴う間質性肺疾患, MDV: Medical Data Vision, IPF: 特異性肺線維症  
Kondoh Y. et al.: Respir Investig 2024; 62(4): 702-709. 本研究は日本ペーリンガーインゲルハイム株式会社の支援により行われました。

## 日本人男性の死因順位 (第10位まで)

[死亡数・死亡率(人口10万対)・構成割合] (厚生労働省: 2024年人口動態統計)

間質性肺疾患 (ILD) は男性の死因の第10位でした。

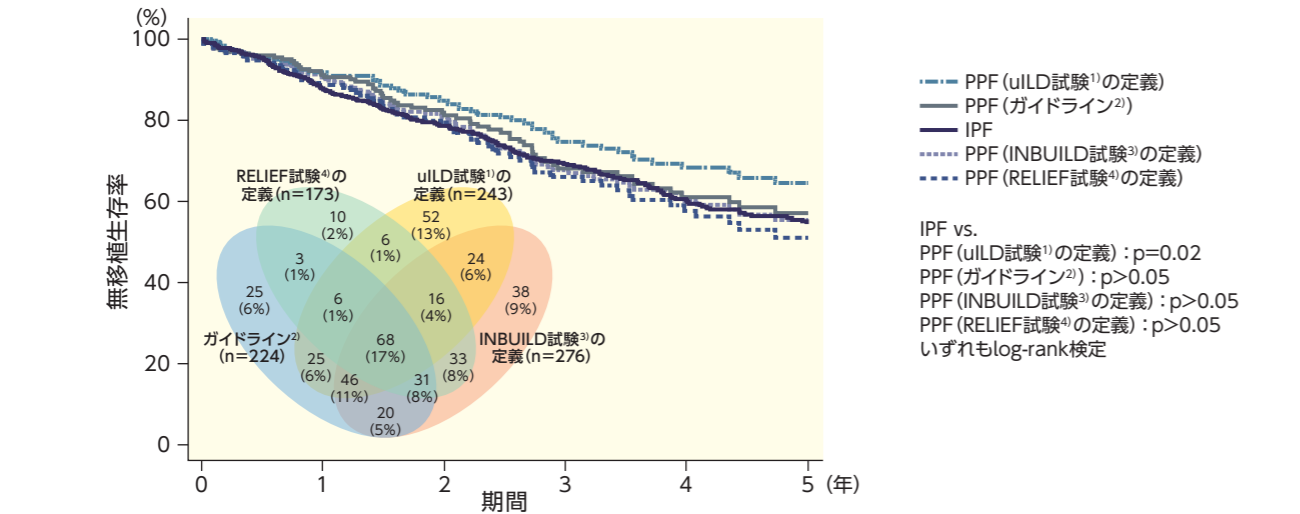
順位	分類	死亡数(人)	死亡率*1	死亡総数に占める割合(%)
	全死因	819,709	1,402.4	100.0
1	悪性新生物<腫瘍>	221,786	379.4	27.1
2	心疾患*2	111,425	190.6	13.6
3	老衰	58,793	100.6	7.2
4	脳血管疾患	51,176	87.6	6.2
5	肺炎	46,529	79.6	5.7
6	誤嚥性肺炎	37,905	64.9	4.6
7	不慮の事故	25,985	44.5	3.2
8	新型コロナウイルス感染症	20,434	35.0	2.5
9	腎不全	16,037	27.4	2.0
10	間質性肺疾患	16,024	27.4	2.0

\*1 死因別死亡率の算出に次の式が用いられた: 死因別死亡率=(年間の死因別死亡数/10月1日現在日本人人口)×100,000  
\*2 高血圧性を除く

厚生労働省 令和6年(2024)人口動態統計(確定数)の概況 2025. より作成

## PPF及びIPFの無移植生存率

PPF患者の無移植生存率は、INBUILD試験の定義を用いた場合でも、2022年ガイドラインを用いた場合でも同様であり、1年及び3年でそれぞれ91%、68%でした。



**方法** 2015年から2020年の間にオーストラリアのProspective Austin Health ILD Registry及びカナダの肺線維症レジストリ(CARE-PPF)に登録され、診断後に臨床的評価、呼吸機能評価、画像評価を受けた連続症例のうち、IPF以外の線維化性ILD患者753例及びIPF患者712例を対象として、無移植生存率を検討した。解析にはKaplan-Meier法を用い、IPFと各PPFコホートとの比較にはlog-rank検定を用いた。不死時間バイアスを避けるためランドマーク解析を用い、期間の起点(0年)をIPFもしくはPPFの診断2年後とした。

PPF: 進行性肺線維症, IPF: 特異性肺線維症, ILD: 間質性肺疾患  
1) Maher TM. et al.: Lancet Respir Med 2020; 8(2): 147-157. 2) Raghu G. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2022; 205(9): e18-e47.  
3) Flaherty KR. et al.: N Engl J Med 2019; 381(18): 1718-1727. 4) Behr J. et al.: Lancet Respir Med 2021; 9(5): 476-486.  
Khor YH. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2023; 207(1): 102-105.  
本試験の一部であるCARE-PPF (Canadian Registry for Pulmonary Fibrosis) はペーリンガーインゲルハイム株式会社の支援により行われました。

## ILDの治療目標

IPFの最終的な治療目標は「生命予後の改善」にあるとされています。また、CTD-ILDの治療目標は、「症状を改善させるのみではなく、生命予後を改善させ、かつ社会生活を含めた生活の質を改善させる」ことであるとされています。

### IPFの治療目標

#### 治療目標

一般に疾患の治療目標は治療であり、なるべく短期間で副作用なく治療を完遂することが期待される。しかし、予後不良であるIPFは不可逆的な肺の線維化のために治療は困難な状況であり、疾患の進行抑制による「生命予後の改善」が治療の最終目標となる。一般的にIPFの治療と管理は多面的・包括的なアプローチで行われ、それぞれ目標が設定される。2013年の特異性間質性肺炎(IIPs)分類に関するATS/ERSのステートメントでも、時間経過を考慮した疾患の挙動(disease behavior)に対応した治療目標が設定され、進行性・不可逆性疾患であるIPFの治療目標は進行速度の減弱(slow down)とされている。

【日本呼吸器学会, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班監修, 「特異性肺線維症の治療ガイドライン」作成委員会編集: 特異性肺線維症の治療ガイドライン2023, 改訂第2版, p.83, 2023, 南江堂】より許諾を得て抜粋し転載。

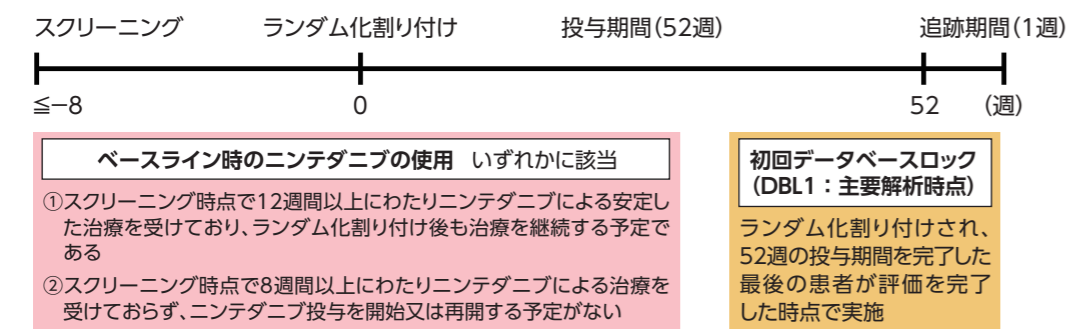
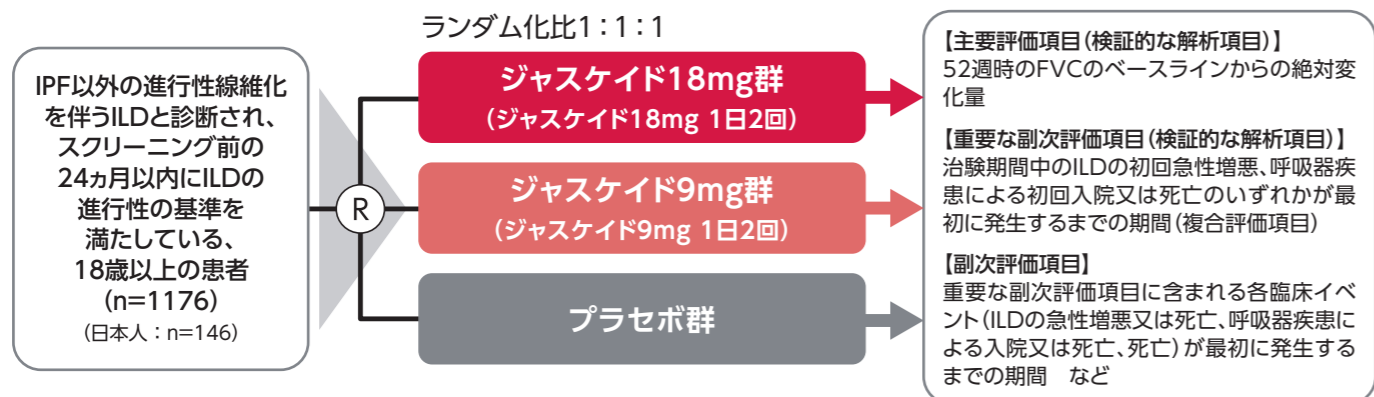
### CTD-ILDの治療目標

治療目標	項目
現状の改善	① 症状およびQOLの改善 ② 運動耐容能と身体活動性の向上
将来のリスク低減	① 疾患の進行、再燃、AEの抑制 ② 併発症・合併症・治療薬副作用の予防・治療 ③ 生命予後の改善
CTDに伴う全身症状および呼吸器以外の臓器障害の改善・進行の防止	

日本呼吸器学会 日本リウマチ学会  
膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2025. p.82, 2025

ILD: 間質性肺疾患, IPF: 特異性肺線維症, CTD-ILD: 膠原病に伴う間質性肺疾患, ATS: 米国胸部医学会, ERS: 欧州呼吸器学会, AE: 急性増悪, CTD: 膠原病

## FIBRONEER™-ILD試験の試験概要



- 試験デザイン** ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験
- 実施地域** 日本を含む44カ国、403施設
- 目的** 標準治療を受けているPPF患者における、ジャスケイド18mg又は9mg 1日2回追加投与の有効性及び安全性を検討する。
- 対象** PPF患者1176例(日本人146例含む)
- 方法** 対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ)使用の有無及びHRCTパターン(UIP又はUIP様の線維化パターン、その他の線維化パターン)を層別因子として、ジャスケイド18mg群、ジャスケイド9mg群又はプラセボ群に1:1:1の比率でランダムに割り付け、試験薬を1日2回52週間以上経口投与し、有効性及び安全性を検討した。
- 主要評価項目(検証的な解析項目)** ・52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量
- 重要な副次評価項目(検証的な解析項目)** ・試験期間中のILDの初回急性増悪\*1、2、呼吸器疾患による初回入院\*2又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)
- 副次評価項目** ・重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(ILDの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間 など
- その他の評価項目** ・52週間のFVCのベースラインからの絶対変化量の推移  
・試験期間中の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(複合評価項目)の累積イベント発生率  
・死亡までの期間の累積イベント発生率 など
- 安全性評価項目** ・有害事象 など

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましては、DI頁をご参照ください。  
一部承認外の用法及び用量が含まれますが、臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されているため、掲載しています。

**解析計画** 有効性評価はFAS(ランダム化割り付けられ、試験薬を1回以上投与されたすべての患者を対象としてランダム化割り付けられた投与群に基づき定義)、安全性評価はTreated set(ランダム化割り付けられ、試験薬を1回以上投与されたすべての患者を対象として実際に投与された投与群に基づき定義)を対象として実施した。初回データベースロック(DBL1: 主要解析時点)はランダム化割り付けられ、52週の投与期間を完了した最後の患者が評価を完了した時点で実施した。主要評価項目は、MMRMに基づくREMLを用いて、投与群間で比較した。解析には、各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(ランダム化割り付けの層別因子)(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン(ランダム化割り付けの層別因子)(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果と固定効果として含めた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。肺移植後のデータは除外し、死亡以外の場合は欠測データを補完せず、死亡の場合は不良な値を割り当てた。52週以前に死亡し、肺移植を受けていなかった場合は、死亡イベントの発生日の当日又はそれ以降の来院時のFVCのベースラインからの変化量の欠測に対し、各投与群での各来院時のすべての測定値の10パーセントイル値に基づき補完した。主要評価項目、重要な副次評価項目については、性別、年齢、人種、民族、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の抗線維化薬使用の有無、ベースライン時の体重、ベースライン時のHRCTパターン及びILD臨床診断の分類別の事前に規定した部分集団解析を実施した。また、一部の副次評価項目についてベースライン時の抗線維化薬使用の有無別の事前に規定した部分集団解析を実施した。重要な副次評価項目には、治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、ベースライン時のHRCTパターン、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデルを用いた。ハザード比の検定には、Wald検定を用いた。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定には、反復検定手順としてグラフィカルアプローチを使用した。主要評価項目の検定では、最初にジャスケイド18mg群とプラセボ群の比較に有意水準として $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群とプラセボ群の比較に有意水準として $\alpha=0.01$ を割り当てた。主要評価項目に関して、ジャスケイドのいずれか又は両方の用量群でプラセボと比較して統計学的有意差が得られた場合のみ、割り当てられた $\alpha$ に従って重要な副次評価項目の仮説検定に分配されることとした。ジャスケイドのいずれの用量でもプラセボと比較して統計学的有意差が得られなかった場合は、重要な副次評価項目は探索的に解析することとした。他の副次評価項目及びその他の評価項目はすべて探索的であり、多重性の調整は行わなかった。安全性解析は、試験薬投与下のデータ(7日間の追跡期間を含む)をもとに、記述的に行った。重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

**Limitation** 部分集団ではジャスケイドを評価する検出力がなかった。急性増悪及び呼吸器疾患による入院は、独立判定委員会による判定がされていない。追跡期間が限られており、ジャスケイドの長期死亡率への影響を評価することができなかった。自己免疫疾患の治療に一般的に使用されるミコフェノール酸など一部の薬剤を使用している患者は除外されていたことから、これらの薬剤を使用している患者に対する効果は評価されなかった。

※1 ILDの急性増悪は、以下のすべてを伴う新しい広範囲な肺胞異常の所見を特徴とする急性かつ臨床的に意義のある呼吸器疾患の増悪と定義した。①1か月以内の期間での呼吸困難の急性悪化又は出現、②CTで線維化を伴うILDに合致した背景パターンに、新たな両側のすりガラス陰影及び/又はコンソリデーションの所見がみられる、③心不全又は体液過剰では完全に説明できない増悪。  
※2 ILDの急性増悪及び呼吸器疾患による入院のイベントは、治験担当医師による電子症例報告書のとおりとし、独立判定委員会の判定は受けていない。

**6. 用法及び用量**  
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

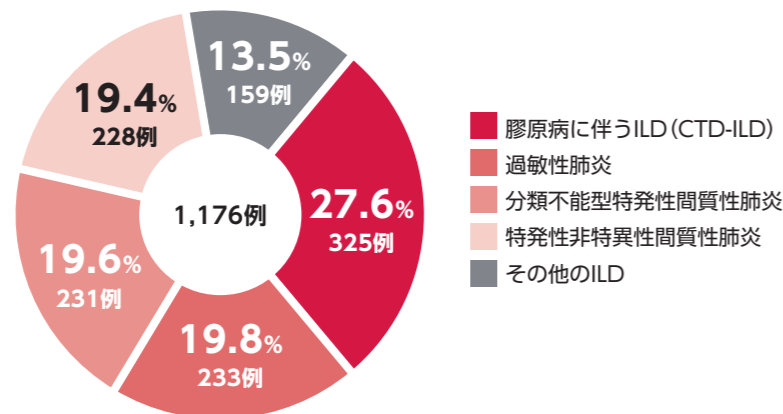
## FIBRONEER™-ILD試験の患者背景

	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
年齢、歳、平均値(SD)	66.0(9.8)	66.5(9.8)	66.6(10.3)
男性、n(%)	220(56.3)	203(51.7)	231(58.9)
人種*1、n(%)			
白人	235(60.1)	224(57.0)	226(57.7)
アジア人	145(37.1)	161(41.0)	154(39.3)
黒人/アフリカ系アメリカ人	6(1.5)	3(0.8)	7(1.8)
民族、n(%)			
ヒスパニック系又はラテン系以外	334(85.4)	333(84.7)	339(86.5)
ヒスパニック系又はラテン系	57(14.6)	60(15.3)	53(13.5)
体重、kg、平均値(SD)	73.2(17.1)	72.1(17.5)	73.4(17.9)
BMI、kg/m <sup>2</sup> 、平均値(SD)	26.6(5.0)	26.6(5.5)	26.7(5.3)
喫煙歴、n(%)			
喫煙歴なし	191(48.8)	200(50.9)	186(47.4)
元喫煙者	189(48.3)	186(47.3)	200(51.0)
喫煙者	11(2.8)	7(1.8)	6(1.5)
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	4.59(4.84)	4.10(4.32)	3.93(3.63)
ベースライン時の抗線維化薬使用、n(%)			
ニンテダニブ	171(43.7)	173(44.0)	170(43.4)
ピルフェニドン*2	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)
抗線維化薬使用なし	220(56.3)	220(56.0)	222(56.6)
ベースライン時の酸素補助療法、n(%)	117(29.9)	97(24.7)	110(28.1)
ベースライン時のHRCTパターン、n(%)			
UIP/UIP様の線維化パターン	275(70.3)	290(73.8)	275(70.2)
その他の線維化パターン	116(29.7)	103(26.2)	117(29.8)
ILDの臨床診断の分類、n(%)			
特発性非特異性間質性肺炎	82(21.0)	73(18.6)	73(18.6)
分類不能型特発性間質性肺炎	73(18.7)	76(19.3)	82(20.9)
過敏性肺炎	73(18.7)	83(21.1)	77(19.6)
膠原病に伴うILD(CTD-ILD)	113(28.9)	112(28.5)	100(25.5)
その他のILD	50(12.8)	49(12.5)	60(15.3)
ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン(2022年)のPPF基準に合致、n(%)	340(87.0)	341(86.8)	344(87.8)
FVC、mL、平均値(SD)	2381(723)	2326(768)	2354(766)
%FVC、%、平均値(SD)	70.4(15.5)	70.3(15.7)	69.7(16.2)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	49.4(17.5)	48.7(16.8)	49.7(16.5)

\*1 民族について複数回答した患者は含まない。

\*2 ベースライン時にピルフェニドンを使用していた2例は、治験実施計画書から逸脱していたが、事前に規定したとおり治験を継続し、ベースライン時にニンテダニブ使用あり群に含めて解析した。

### ILDの臨床診断の分類



ジャスケイド並びに併用薬であるニンテダニブ及びピルフェニドンの用法及び用量に国内承認外のデータが含まれます。ジャスケイドの国内における承認された用法及び用量、用法及び用量に関する注意は以下のとおりです。

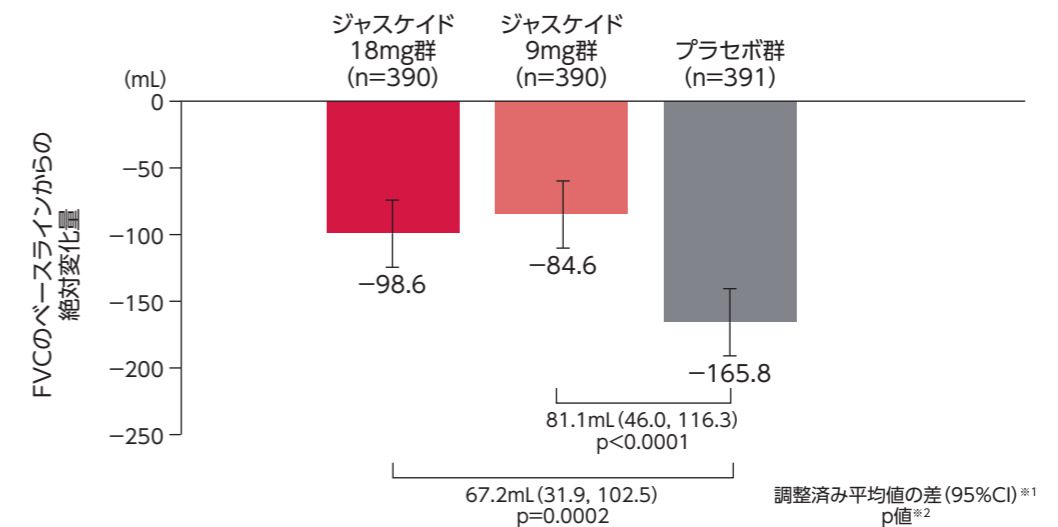
- 用法及び用量**  
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
- 用法及び用量に関する注意(一部抜粋)**  
7.1 ピルフェニドンは強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。  
ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。  
なお、ニンテダニブ及びピルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

## FIBRONEER™-ILD試験におけるジャスケイドの有効性

### 52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量： 主要評価項目(検証的な解析項目)(FAS)

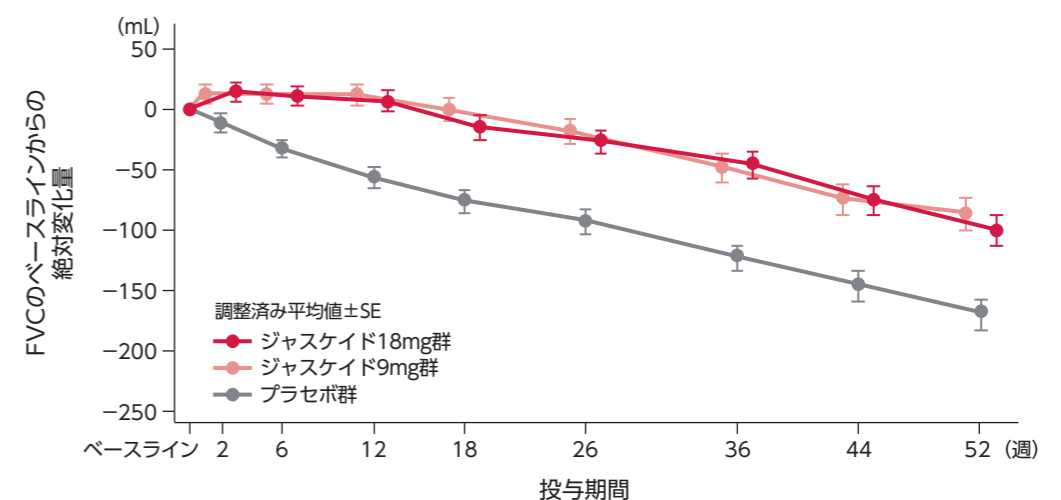
プラセボ群との調整済み平均値の群間差(95%CI)は、ジャスケイド18mg群では67.2mL(31.9, 102.5)、ジャスケイド9mg群では81.1mL(46.0, 116.3)であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ(それぞれp=0.0002、p<0.0001、MMRM)、ジャスケイドのプラセボに対する優越性が検証されました。(検証的な解析結果)



\*1 各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のニンテダニブ投与(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果をもとにMMRMを用いた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。

\*2 グラフィカルアプローチによる検定手順に基づき仮説検定の多重性を調整した有意水準は、ジャスケイド18mg群では最初に割り当てられたα=0.04、ジャスケイド9mg群では更新されたα=0.03。

### 52週間のFVCのベースラインからの絶対変化量の推移： その他の評価項目(FAS)



評価例数	391	379	383	370	355	347	342	339	344
ジャスケイド18mg群	391	379	383	370	355	347	342	339	344
ジャスケイド9mg群	393	387	383	371	368	360	347	346	348
プラセボ群	392	380	376	374	369	368	357	355	360

### 治験期間中の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(複合評価項目)

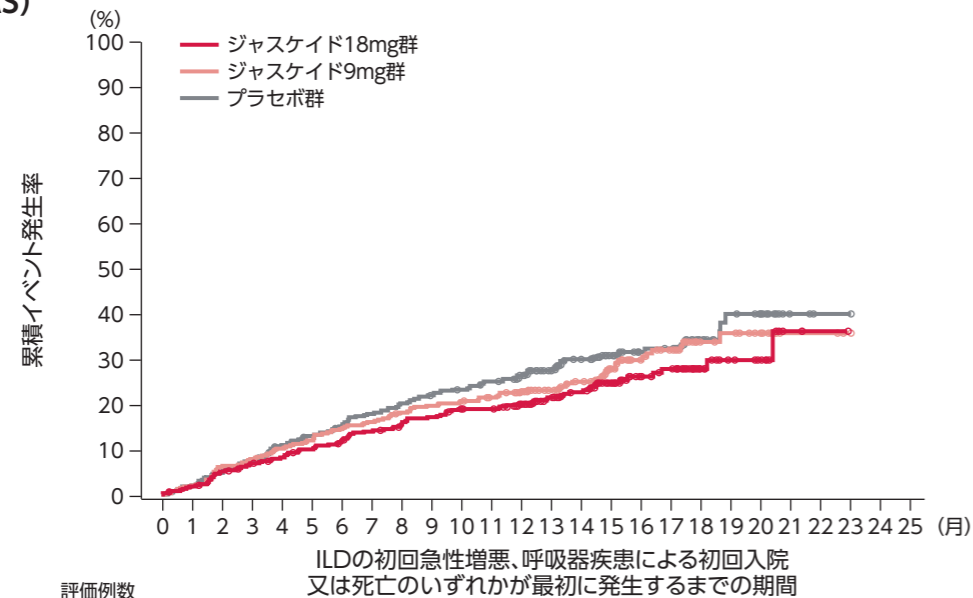
重要な副次評価項目である、治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)のプラセボ群に対するハザード比は、ジャスケイド18mg群では0.77、ジャスケイド9mg群では0.88であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められず、優越性は示されませんでした(それぞれp=0.0602、p=0.3398、Wald検定)。(検証的な解析結果)

### 治験期間中の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(複合評価項目)のハザード比:重要な副次評価項目(検証的な解析項目)(FAS)

	ジャスケイド18mg群 (n=391)	ジャスケイド9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
イベントの発生リスク期間(人・年)	415.2	415.6	405.6
イベントが発生した患者、n(%)	95(24.3)	110(28.0)	122(31.1)
イベント内訳			
ILDの初回急性増悪	26(6.6)	32(8.1)	40(10.2)
呼吸器疾患による初回入院	64(16.4)	67(17.0)	68(17.3)
死亡	5(1.3)	11(2.8)	14(3.6)
プラセボ群に対するハザード比(95%CI) <sup>*1</sup> 、p値 <sup>*2</sup>	0.77(0.59, 1.01) p=0.0602	0.88(0.68, 1.14) p=0.3398	

※1 治療、ベースライン時のニンテダニブ投与、ベースライン時のHRCTパターン、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。ベースライン時の%DLco欠測があった8例は除外した。  
 ※2 Wald検定に基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

### 治験期間中の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(複合評価項目)のKaplan-Meier推定量に基づく累積イベント発生率:その他の評価項目(FAS)



評価例数	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
ジャスケイド18mg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
ジャスケイド9mg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
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

ジャスケイド並びに併用薬であるニンテダニブ及びビルフェニドンの用法及び用量に国内承認外のデータが含まれます。ジャスケイドの国内における承認された用法及び用量、用法及び用量に関する注意は以下のとおりです。

- 用法及び用量  
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
- 用法及び用量に関する注意(一部抜粋)  
7.1 ビルフェニドンは強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

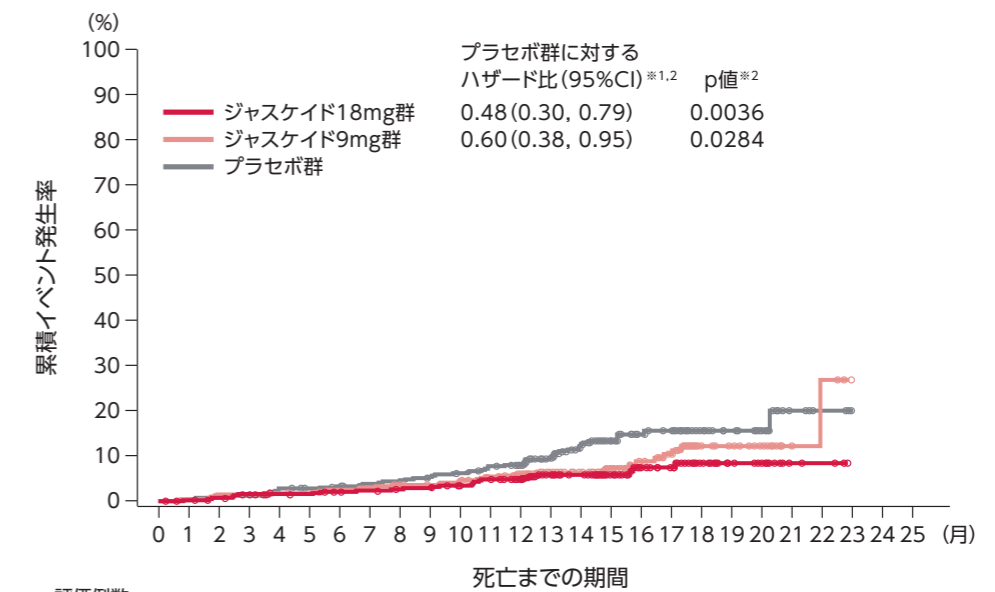
ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。  
 ビルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはビルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。  
 なお、ニンテダニブ及びビルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

### 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(ILDの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間のハザード比:副次評価項目(FAS)

	ジャスケイド18mg群 (n=391)	ジャスケイド9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
ILDの急性増悪又は死亡、n(%)	48(12.3)	65(16.5)	83(21.2)
プラセボ群に対するハザード比(95%CI) <sup>*1</sup> 、p値 <sup>*2</sup>	0.59(0.41, 0.84) p=0.0036	0.78(0.56, 1.08) p=0.1348	
呼吸器疾患による入院又は死亡、n(%)	84(21.5)	97(24.7)	110(28.1)
プラセボ群に対するハザード比(95%CI) <sup>*1</sup> 、p値 <sup>*2</sup>	0.75(0.56, 1.00) p=0.0499	0.83(0.63, 1.10) p=0.1990	
死亡、n(%)	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>*1</sup> 、p値 <sup>*2</sup>	0.48(0.30, 0.79) p=0.0036	0.60(0.38, 0.95) p=0.0284	

※1 治療、ベースライン時のニンテダニブ投与、ベースライン時のHRCTパターン、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。ベースライン時の%DLco欠測があった8例は除外した。  
 ※2 Wald検定に基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

### 死亡までの期間の累積イベント発生率:その他の評価項目(FAS)



評価例数	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
ジャスケイド18mg群	391	390	386	380	378	377	373	370	367	366	360	354	311	250	241	146	115	109	46	34	31	4	3	0	0	0
ジャスケイド9mg群	393	389	385	384	381	380	376	374	370	368	365	357	312	256	242	151	121	112	50	46	34	7	6	0	0	0
プラセボ群	392	390	389	387	381	377	375	370	368	363	359	352	310	252	235	137	107	103	48	40	30	8	5	1	0	0

※1 治療、ベースライン時のニンテダニブ投与、ベースライン時のHRCTパターン、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。  
 ※2 ベースライン時の%DLco欠測があった8例は除外した。  
 ※3 Wald検定に基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

- 用法及び用量  
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

# FIBRONEER™-ILD試験におけるジャスケイドの安全性



## 有害事象 (Treated set)

### 【有害事象の概要】

有害事象の発現割合は、ジャスケイド18mg群93.1% (364/391例)、ジャスケイド9mg群93.9% (369/393例)、プラセボ群94.1% (369/392例) でした。

有害事象のカテゴリ	ジャスケイド18mg群 (n=391)	ジャスケイド9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
いずれかの有害事象	364 (93.1)	369 (93.9)	369 (94.1)
重度の有害事象 (CTCAE Grade 3以上)	145 (37.1)	139 (35.4)	146 (37.2)
投与中止に至った有害事象	44 (11.3)	39 (9.9)	46 (11.7)
重篤な有害事象 <sup>※1</sup>	154 (39.4)	150 (38.2)	168 (42.9)
死亡に至った有害事象	8 (2.1)	18 (4.6)	29 (7.4)

発現例数 (発現割合%) MedDRA/J version 27.1  
 ※1 重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

### 【主な有害事象 (いずれかの群で発現割合10%超)】

	ジャスケイド18mg群 (n=391)	ジャスケイド9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
いずれかの有害事象	364 (93.1)	369 (93.9)	369 (94.1)
感染症および寄生虫症	250 (63.9)	239 (60.8)	263 (67.1)
上気道感染	51 (13.0)	42 (10.7)	63 (16.1)
COVID-19	47 (12.0)	44 (11.2)	63 (16.1)
上咽頭炎	43 (11.0)	49 (12.5)	45 (11.5)
肺炎	45 (11.5)	41 (10.4)	40 (10.2)
胃腸障害	202 (51.7)	192 (48.9)	175 (44.6)
下痢	143 (36.6)	121 (30.8)	98 (25.0)
悪心	43 (11.0)	35 (8.9)	28 (7.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	140 (35.8)	139 (35.4)	155 (39.5)
咳嗽	61 (15.6)	53 (13.5)	60 (15.3)
一般・全身障害および投与部位の状態状態悪化	117 (29.9)	123 (31.3)	144 (36.7)
状態悪化	38 (9.7)	52 (13.2)	65 (16.6)
臨床検査	100 (25.6)	89 (22.7)	75 (19.1)
体重減少	49 (12.5)	36 (9.2)	26 (6.6)
精神障害	88 (22.5)	90 (22.9)	82 (20.9)
うつ病	43 (11.0)	41 (10.4)	47 (12.0)
不安	43 (11.0)	41 (10.4)	38 (9.7)

発現例数 (発現割合%) MedDRA/J version 27.1

6. 用法及び用量  
 通常、成人にはネラランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
 なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。



## 有害事象 (Treated set) つづき

### 【重篤な有害事象 (いずれかの群で発現割合1%以上)】

	ジャスケイド18mg群 (n=391)	ジャスケイド9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)		ジャスケイド18mg群 (n=391)	ジャスケイド9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
重篤な有害事象 <sup>※1</sup>	154 (39.4)	150 (38.2)	168 (42.9)	急性呼吸不全	4 (1.0)	3 (0.8)	4 (1.0)
感染症および寄生虫症	54 (13.8)	51 (13.0)	61 (15.6)	間質性肺疾患	2 (0.5)	3 (0.8)	10 (2.6)
肺炎	27 (6.9)	30 (7.6)	28 (7.1)	肺塞栓症	2 (0.5)	5 (1.3)	2 (0.5)
インフルエンザ	5 (1.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	呼吸困難	1 (0.3)	6 (1.5)	8 (2.0)
COVID-19	4 (1.0)	5 (1.3)	9 (2.3)	肺線維症	0 (0)	3 (0.8)	5 (1.3)
下気道感染	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)	一般・全身障害および投与部位の状態状態悪化	24 (6.1)	40 (10.2)	51 (13.0)
細菌性肺炎	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.0)	状態悪化	21 (5.4)	35 (8.9)	44 (11.2)
気道感染	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	心臓障害	19 (4.9)	17 (4.3)	15 (3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33 (8.4)	41 (10.4)	58 (14.8)	心室細動	5 (1.3)	3 (0.8)	1 (0.3)
肺高血圧症	10 (2.6)	7 (1.8)	10 (2.6)				
呼吸不全	6 (1.5)	4 (1.0)	8 (2.0)				
気胸	5 (1.3)	8 (2.0)	9 (2.3)				
気縦隔症	5 (1.3)	2 (0.5)	2 (0.5)				

発現例数 (発現割合%) MedDRA/J version 27.1  
 ※1 重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

### 【投与中止に至った有害事象 (いずれかの群で発現割合1%以上)】

	ジャスケイド18mg群 (n=391)	ジャスケイド9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
投与中止に至った有害事象	44 (11.3)	39 (9.9)	46 (11.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	11 (2.8)	7 (1.8)	4 (1.0)
胃腸障害	10 (2.6)	11 (2.8)	4 (1.0)
下痢	10 (2.6)	6 (1.5)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態状態悪化	7 (1.8)	8 (2.0)	14 (3.6)
状態悪化	6 (1.5)	6 (1.5)	12 (3.1)
感染症および寄生虫症	5 (1.3)	2 (0.5)	8 (2.0)
臨床検査	5 (1.3)	0 (0)	2 (0.5)
精神障害	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	3 (0.8)	9 (2.3)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	5 (1.3)

発現例数 (発現割合%) MedDRA/J version 27.1

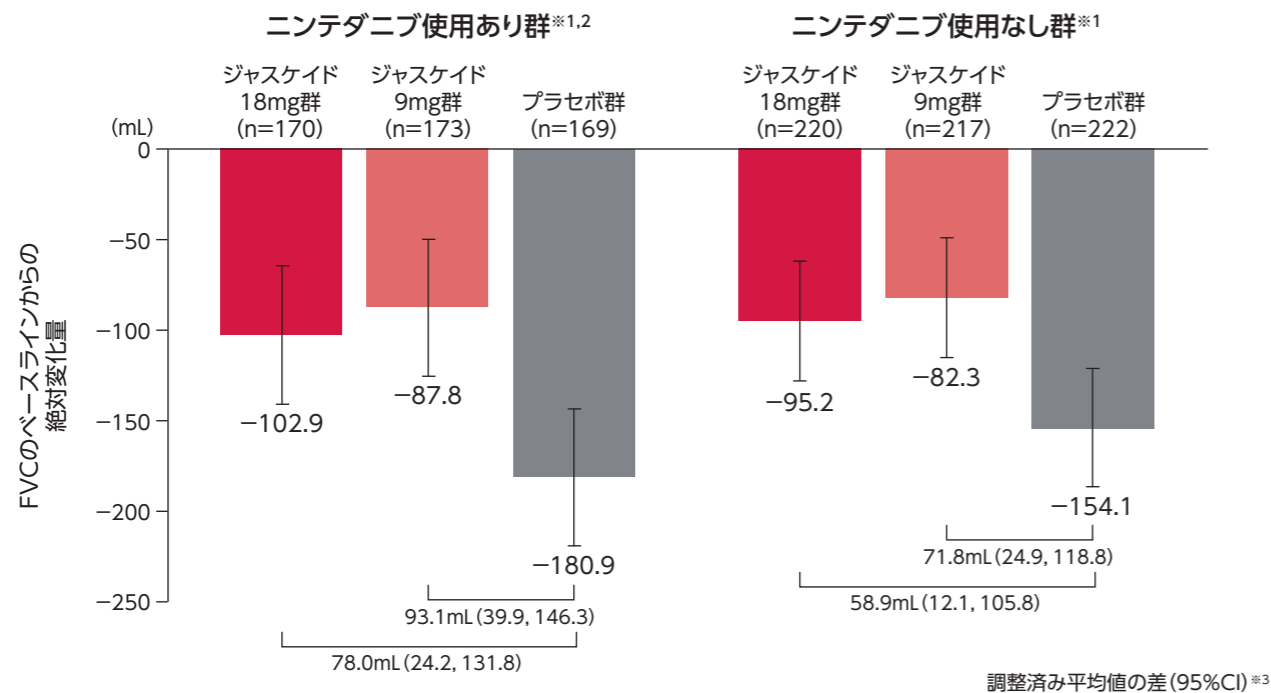
### 【死亡に至った有害事象 (いずれかの群で1例以上に発現)】

	ジャスケイド18mg群 (n=391)	ジャスケイド9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
死亡に至った有害事象	8 (2.1)	18 (4.6)	29 (7.4)
一般・全身障害および投与部位の状態状態悪化	3 (0.8)	6 (1.5)	12 (3.1)
状態悪化	2 (0.5)	5 (1.3)	9 (2.3)
死亡	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	3 (0.8)	10 (2.6)
間質性肺疾患	1 (0.3)	0 (0)	2 (0.5)
呼吸不全	0 (0)	3 (0.8)	3 (0.8)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	5 (1.3)	6 (1.5)
肺炎	0 (0)	1 (0.3)	2 (0.5)
敗血症性ショック	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)
心臓障害	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)
胃腸障害	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
血管障害	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)

発現例数 (発現割合%) MedDRA/J version 27.1

ベースライン時のニンテダニブ使用状況別のジャスケイドの有効性

ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量：主要評価項目の部分集団解析(FAS)



<sup>\*1</sup> ベースライン時及び少なくとも1つのベースライン後の測定値を有する患者を含めた。  
<sup>\*2</sup> ベースライン時にピルフェニドンを使用していた2例を含む。  
<sup>\*3</sup> 各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のニンテダニブ投与(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCパターン(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果をも固定効果として含めたMMRM。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。

ベースライン時のニンテダニブ使用状況別のジャスケイドの安全性

ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の有害事象 (Treated set)

【ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の有害事象の概要】

	ニンテダニブ使用あり群 <sup>*1</sup>			ニンテダニブ使用なし群		
	ジャスケイド18mg群 (n=171)	ジャスケイド9mg群 (n=173)	プラセボ群 (n=170)	ジャスケイド18mg群 (n=220)	ジャスケイド9mg群 (n=220)	プラセボ群 (n=222)
いずれかの有害事象	161 (94.2)	163 (94.2)	162 (95.3)	203 (92.3)	206 (93.6)	207 (93.2)
投与中止に至った有害事象	23 (13.5)	17 (9.8)	18 (10.6)	21 (9.6)	22 (10.0)	28 (12.6)
重篤な有害事象 <sup>*2</sup>	74 (43.3)	65 (37.6)	70 (41.2)	80 (36.4)	85 (38.6)	98 (44.1)
死亡に至った有害事象	3 (1.8)	4 (2.3)	13 (7.7)	5 (2.3)	14 (6.4)	16 (7.2)

発現例数(発現割合%) MedDRA/J version 27.1  
<sup>\*1</sup> ベースライン時にピルフェニドンを使用していた2例を含む。  
<sup>\*2</sup> 重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

【ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の主な有害事象(いずれかの群で発現割合10%超)】

	ニンテダニブ使用あり群 <sup>*1</sup>			ニンテダニブ使用なし群		
	ジャスケイド18mg群 (n=171)	ジャスケイド9mg群 (n=173)	プラセボ群 (n=170)	ジャスケイド18mg群 (n=220)	ジャスケイド9mg群 (n=220)	プラセボ群 (n=222)
いずれかの有害事象	161 (94.2)	163 (94.2)	162 (95.3)	203 (92.3)	206 (93.6)	207 (93.2)
下痢	84 (49.1)	86 (49.7)	63 (37.1)	59 (26.8)	35 (15.9)	35 (15.8)
状態悪化	20 (11.7)	23 (13.3)	27 (15.9)	18 (8.2)	29 (13.2)	38 (17.1)
咳嗽	24 (14.0)	26 (15.0)	28 (16.5)	37 (16.8)	27 (12.3)	32 (14.4)
上気道感染	17 (9.9)	13 (7.5)	17 (10.0)	34 (15.5)	29 (13.2)	46 (20.7)
COVID-19	19 (11.1)	22 (12.7)	32 (18.8)	28 (12.7)	22 (10.0)	31 (14.0)
上咽頭炎	21 (12.3)	26 (15.0)	24 (14.1)	22 (10.0)	23 (10.5)	21 (9.5)
うつ病	18 (10.5)	19 (11.0)	22 (12.9)	25 (11.4)	22 (10.0)	25 (11.3)
不安	17 (9.9)	21 (12.1)	17 (10.0)	26 (11.8)	20 (9.1)	21 (9.5)
肺炎	16 (9.4)	17 (9.8)	11 (6.5)	29 (13.2)	24 (10.9)	29 (13.1)
体重減少	21 (12.3)	18 (10.4)	15 (8.8)	28 (12.7)	18 (8.2)	11 (5.0)
悪心	28 (16.4)	25 (14.5)	20 (11.8)	15 (6.8)	10 (4.5)	8 (3.6)

発現例数(発現割合%) MedDRA/J version 27.1  
<sup>\*1</sup> ベースライン時にピルフェニドンを使用していた2例を含む。

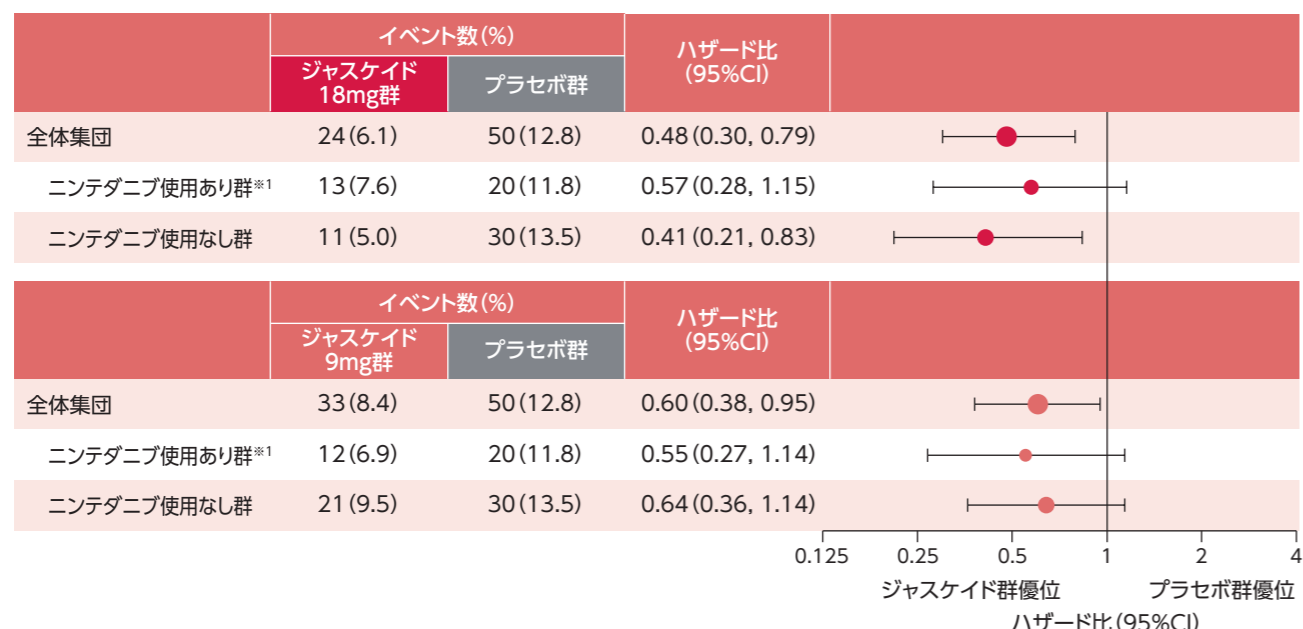
【ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の患者集団における下痢の有害事象の発現割合】

重度の下痢は、ジャスケイドの重大な副作用であることから注意喚起として記載しました。有害事象としての重度の下痢(Grade 3<sup>\*1</sup>以上)は、ジャスケイド18mg群3例(0.8%)、ジャスケイド9mg群5例(1.3%)、プラセボ群2例(0.5%)に認められました。

	ニンテダニブ使用あり群 <sup>*2</sup>			ニンテダニブ使用なし群		
	ジャスケイド18mg群 (n=171)	ジャスケイド9mg群 (n=173)	プラセボ群 (n=170)	ジャスケイド18mg群 (n=220)	ジャスケイド9mg群 (n=220)	プラセボ群 (n=222)
下痢	84 (49.1)	86 (49.7)	63 (37.1)	59 (26.8)	35 (15.9)	35 (15.8)
Grade 3 <sup>*1</sup> の下痢	3 (1.8)	3 (1.7)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
投与中止に至った下痢	7 (4.1)	6 (3.5)	2 (1.2)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数(発現割合%) MedDRA/J version 27.1  
<sup>\*1</sup> ベースラインと比べて7回/日以上の上乗回数増加。Grade 4(生命を脅かす)及びGrade 5(死亡)は認められなかった。  
<sup>\*2</sup> ベースライン時にピルフェニドンを使用していた2例を含む。

ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の死亡までの期間のハザード比：その他の副次評価項目の部分集団解析(FAS)



<sup>\*1</sup> ジャスケイド18mg群及びプラセボ群の各1例はニンテダニブではなくピルフェニドンを使用した。

ジャスケイド並びに併用薬であるニンテダニブ及びピルフェニドンの用法及び用量に国内承認外のデータが含まれます。ジャスケイドの国内における承認された用法及び用量、用法及び用量に関連する注意は以下のとおりです。

- 用法及び用量  
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
- 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)  
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。  
 ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。  
 なお、ニンテダニブ及びピルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

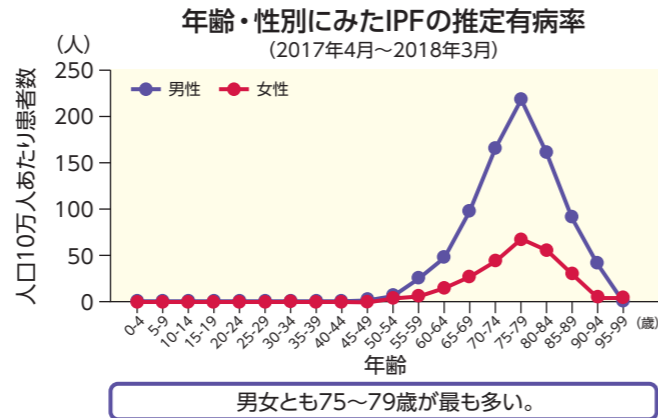
# IPFの疫学と早期診断・早期治療の重要性

## 日本におけるIPFの有病率

IPFの推定全国患者数は約3.4万人、男女ともに75～79歳が最も多いと報告されています。

**推定全国患者数**  
(2017年4月～2018年3月における推計)  
**34,040人**  
(平均年齢: 73歳、男性の割合: 73%)

**推定有病率**  
人口10万人あたり  
**27人**



**方法** 約2,800万人の保険請求データを含むMDV (Medical Data Vision) データベースの2017年4月から2018年3月の1年間のデータにおける有病率を推定した。IPF患者数の推定にはレセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) オープンデータにおけるピルフェニドン処方数を用い、有病率の推定には日本の総人口を用いた。有病率は年齢及び性別に対して検討した。

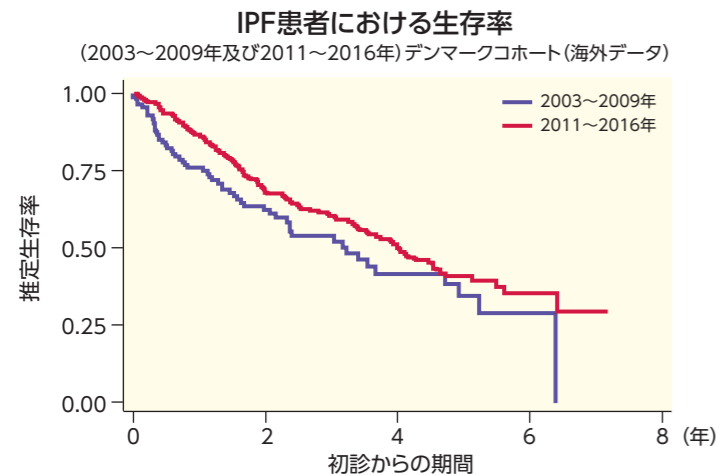
**Limitation** 本研究では、診断に基づいてIPF患者を特定したため、IPFを発症していても診断のない患者は含まれなかった。データベースには個々の患者のカルテデータがないため、IPF診断の正確性を評価することができなかった。さらに、IPFの診断は各病院で行われたため、診断が適切に行われたか、診断が集学的アプローチに基づいて決定されたか、又は診断時に集学的アプローチがどの程度行われたかは明らかではない。日本の全国有病率を推定する際、MDVデータベースにおける比率 (IPF患者/ピルフェニドン錠) がNDBオープンデータと等しいと仮定した。しかし、この仮定は適切ではない可能性がある。さらに、ピルフェニドンはIPFのみに適応があるが、確定的なIPF診断以外の患者に処方される可能性がある。これが事実であれば、NDBオープンデータのピルフェニドン錠の総処方数に基づいて推定された全国のIPF患者数は過大評価されている。最後に、同じ定義に基づいて日本と米国の有病率を比較したが、先行研究が「狭義の定義」及び「広義の定義」の両方を用いて有病率を報告していることを考慮すると、有病率は実際の有病率を反映していない可能性がある。

IPF: 特発性肺線維症

Kondoh Y. et al.: Respir Res 2022; 23(1): 24.

## IPFの生命予後

抗線維化薬投与患者67%を含む2011～2016年のコホートにおける初診からの生存期間中央値は4.0年でした。



		n	抗線維化薬投与率	生存期間中央値
—	2003～2009年	121	0%	3.2年
—	2011～2016年	260	67%	4.0年

**方法** 2011年9月から2016年8月の間にデンマークのオーフス大学病院呼吸器疾患・アレルギー科でIPFと診断された260例を対象として、生存期間を検討した。IPFは2011年のATS/ERS/JRS/ALATの基準に従って診断した。初回受診時から2018年5月まで追跡した。死亡は、デンマーク市民登録システムに基づいて評価した。生存期間の評価には Kaplan-Meier 法及び log-rank 検定を用いた。対照として2014年の論文における2003年4月～2009年4月の間に診断され2009年11月まで追跡したIPF患者121例のデータを用いた (Hyldgaard C. et al.: Respir Med 2014; 108(5): 793-799.)

**Limitation** 本研究は、後ろ向きデザイン及び単一紹介センターからの患者を対象としている。

IPF: 特発性肺線維症、ATS: 米国胸部医学会、ERS: 欧州呼吸器学会、JRS: 日本呼吸器学会、ALAT: ラテンアメリカ胸部医学会

Hyldgaard C. et al.: Eur Clin Respir J 2020; 7(1): 1807682. より作成

## IPFの治療目標

IPFの治療の最終目標は、「生命予後の改善」にあるとされています。

### ■ IPFの治療目標 (特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 2022 (改訂第4版))

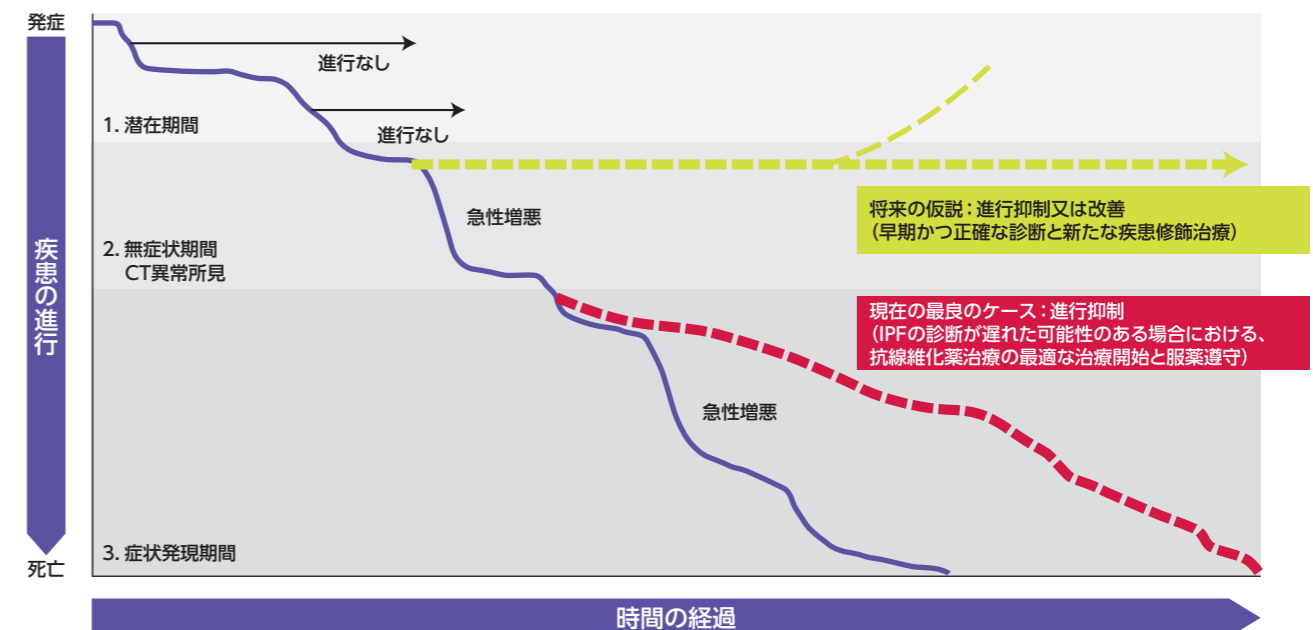
近年、抗線維化薬の導入を契機として、治療目標ならびにその評価が議論されている。予後不良であるIPFの治療の最終目標は「生命予後の改善」にある。最近のIPFの臨床試験の統合解析やレジストリーでは、抗線維化薬による予後改善が示唆されている。臨床試験においては、生命予後を代理的に示唆する指標 (サロゲート・マーカー; surrogate marker) は呼吸機能評価であると理解されている。なかでもFVCあるいはVCの変化は生命予後を評価するうえで、再現性の高い指標とされている。

IPF: 特発性肺線維症、FVC: 努力肺活量、VC: 肺活量

「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: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き2022, 改訂第4版, p.137, 2022, 南江堂」より許諾を得て転載。

## 早期診断・早期治療の重要性

IPFの予後改善を目指すにあたって、早期診断、早期治療が重要です。



IPFの臨床経過の多様性と現在及び将来の治療による影響

IPF: 特発性肺線維症

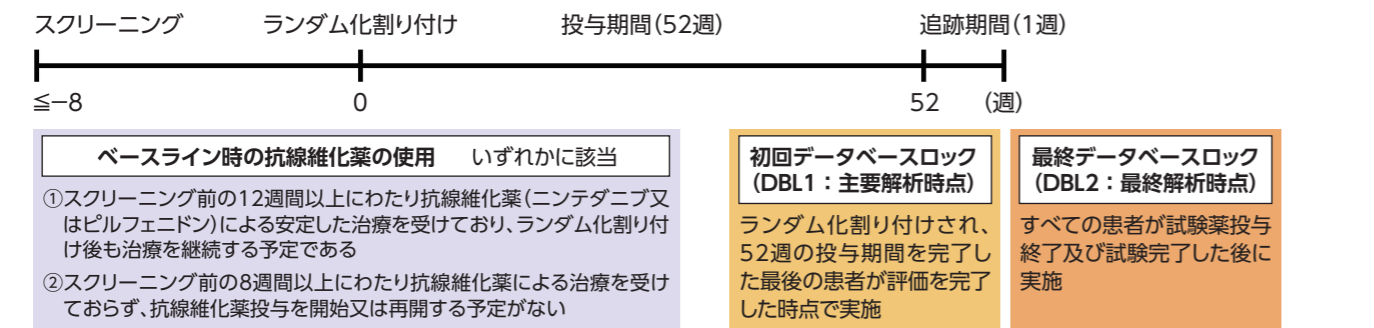
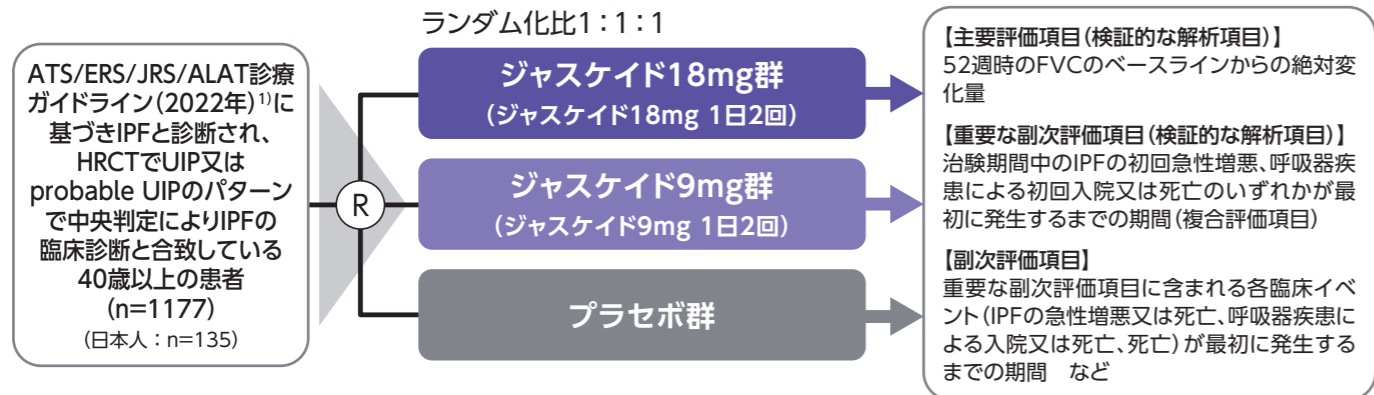
Bando M. et al.: Respir Investig 2024; 62(5): 785-793. 本論文の作成は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の支援により行われました。

# FIBRONEER™-IPF試験

承認時評価資料

Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2025; 392(22): 2193-2202. 本試験はペーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

## FIBRONEER™-IPF試験の試験概要



1) Raghu G. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2022; 205(9): e18-e47.

- 試験デザイン** 多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験
- 実施地域** 日本を含む36カ国、332施設
- 目的** IPF患者におけるジャスケイド18mg又は9mg 1日2回投与の有効性及び安全性を検討する。
- 対象** IPF患者1177例(日本人135例含む)
- 方法** 対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)使用の有無を層別因子として、ジャスケイド18mg群、ジャスケイド9mg群又はプラセボ群に1:1:1の比率でランダムに割り付け、試験薬を1日2回52週間以上経口投与し、有効性及び安全性を検討した。
- 主要評価項目(検証的な解析項目)** 52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量
- 重要な副次評価項目(検証的な解析項目)** 試験期間中のIPFの初回急性増悪<sup>\*1, 2</sup>、呼吸器疾患による初回入院<sup>\*2</sup>又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)
- 副次評価項目** 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(IPFの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間 など
- その他の評価項目** 52週間のFVCのベースラインからの絶対変化量の推移  
試験期間中の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(複合評価項目)の累積イベント発生率  
死亡までの期間の累積イベント発生率 など
- 安全性評価項目** 有害事象 など

一部承認外の用法及び用量が含まれますが、臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されているため、掲載しています。

**解析計画**

有効性評価はFAS(ランダム化割り付けられ、試験薬を1回以上投与されたすべての患者を対象としてランダム化割り付けられた投与群に基づき定義)、安全性評価はTreated set(ランダム化割り付けられ、試験薬を1回以上投与されたすべての患者を対象として実際に投与された投与群に基づき定義)を対象として実施した。初回データベースロック(DBL1: 主要解析時点)はランダム化割り付けられ、52週の投与期間を完了した最後の患者が評価を完了した時点、最終データベースロック(DBL2: 最終解析時点)はすべての患者が試験薬投与終了及び試験完了した後に実施した。また、DBL2データを用いて重要な副次評価項目の補足解析を実施した。

主要評価項目は、MMRMに基づくREMLを用いて、投与群間で比較した。解析には、各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果も固定効果として含めた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。肺移植後のデータは除外し、死亡以外の場合は欠測データを補完せず、死亡の場合は不良な値を割り当てた。52週時以前に死亡し、肺移植を受けていなかった場合は、死亡時又は死亡後のFVCのベースラインからの変化量は、各来院時のすべての投与群でのすべての測定値の10パーセンタイル値に基づき補完した。主要評価項目、重要な副次評価項目については、性別、年齢、人種、民族、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)使用の有無及びベースライン時の体重別の事前に規定した部分集団解析を実施した。また、一部の副次評価項目、その他の副次評価項目についてベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)使用の有無別の事前に規定した部分集団解析を実施した。重要な副次評価項目には、治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデルを用いた。ハザード比の検定には、Wald検定を用いた。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定には、反復検定手順としてグラフィカルアプローチを使用した。主要評価項目の検定では、最初にジャスケイド18mg群とプラセボ群の比較に有意水準として $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群とプラセボ群の比較に有意水準として $\alpha=0.01$ を割り当てた。主要評価項目に関して、ジャスケイドのいずれか又は両方の用量群でプラセボと比較して統計学的有意差が得られた場合のみ、割り当てられた $\alpha$ に従って重要な副次評価項目の仮説検定に分配されることとした。ジャスケイドのいずれの用量でもプラセボと比較して統計学的有意差が得られなかった場合は、重要な副次評価項目は探索的に解析することとした。他の副次評価項目及びその他の評価項目はすべて探索的であり、多重性の調整は行わなかった。安全性解析は、試験薬投与下のデータ(7日間の追跡期間を含む)をもとに、記述的に行った。重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

**Limitation** 部分集団ではジャスケイドを評価する検出力がなかった。急性増悪及び呼吸器疾患による入院は、独立判定委員会による判定がされていない。追跡期間が限られており、ジャスケイドの長期死亡率への影響を評価することができなかった。ニンテダニブ及びピルフェニドンの投与中止、開始、用量変更がジャスケイド群とプラセボ群の群間差に影響を与えた可能性がある。

\*1 IPFの急性増悪は、以下のすべてを伴う新しい広範囲な肺胞異常の所見を特徴とする急性かつ臨床的に意義のある呼吸器疾患の増悪と定義した。①1ヵ月間以内の期間での呼吸困難の急性悪化又は出現、②CTで線維化を伴うIPFに合致した背景パターンに、新たな両側のすりガラス陰影及び/又はコンソリデーションの所見がみられる、③心不全又は体液過剰では完全に説明できない増悪。  
\*2 IPFの急性増悪及び呼吸器疾患による入院のイベントは、治験担当医師による電子症例報告書のとおりとし、独立判定委員会の判定は受けていない。

**6. 用法及び用量**  
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

**7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)**  
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

## FIBRONEER™-IPF試験の患者背景

	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
年齢、歳、平均値(SD)	70.3(7.8)	70.5(7.8)	69.9(7.5)
男性、n(%)	323(82.4)	317(80.9)	337(85.8)
人種*1、n(%)			
白人	258(65.8)	266(67.9)	273(69.5)
アジア人	132(33.7)	123(31.4)	117(29.8)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1(0.3)	3(0.8)	2(0.5)
民族、n(%)			
ヒスパニック系又はラテン系以外	348(88.8)	369(94.1)	365(92.9)
ヒスパニック系又はラテン系	44(11.2)	23(5.9)	28(7.1)
体重、kg、平均値(SD)	76.3(14.0)	76.1(15.8)	77.5(14.5)
BMI、kg/m <sup>2</sup> 、平均値(SD)	26.5(3.8)	26.4(4.1)	26.5(3.8)
喫煙歴、n(%)			
喫煙歴なし	109(27.8)	119(30.4)	113(28.8)
元喫煙者	272(69.4)	263(67.1)	275(70.0)
喫煙者	11(2.8)	10(2.6)	5(1.3)
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	3.60(2.79)	3.46(2.63)	3.53(2.75)
ベースライン時の抗線維化薬使用、n(%)			
ニンテダニブ	178(45.4)	184(46.9)	173(44.0)
ピルフェニドン	127(32.4)	120(30.6)	133(33.8)
使用なし	87(22.2)	88(22.4)	87(22.1)
ベースライン時の酸素補助療法、n(%)	90(23.0)	68(17.3)	90(22.9)
FVC、mL、平均値(SD)	2827(758)	2837(781)	2864(805)
%FVC、%、平均値(SD)	78.4(16.8)	79.0(16.7)	77.3(18.3)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	51.5(17.5)	51.7(15.5)	49.4(15.8)

※1 民族について複数回答した患者は含まない。

ジャスケイド並びに併用薬であるニンテダニブ及びピルフェニドンの用法及び用量に国内承認外のデータが含まれます。ジャスケイドの国内における承認された用法及び用量、用法及び用量に関する注意は以下のとおりです。

- 6. 用法及び用量**  
通常、成人にはネラドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
- 7. 用法及び用量に関する注意(一部抜粋)**  
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

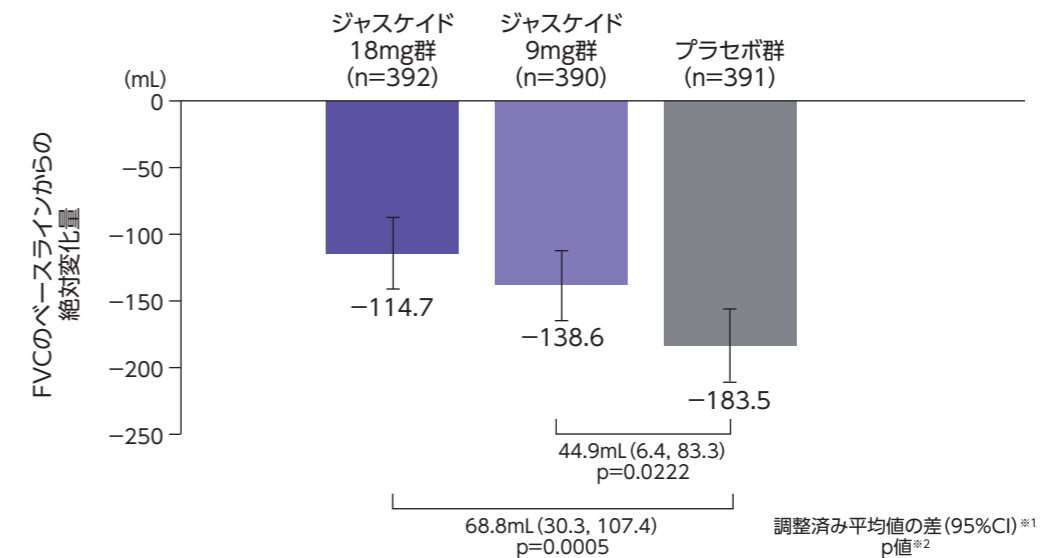
ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。  
ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。  
なお、ニンテダニブ及びピルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

## FIBRONEER™-IPF試験におけるジャスケイドの有効性



### 52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量： 主要評価項目(検証的な解析項目)(FAS)

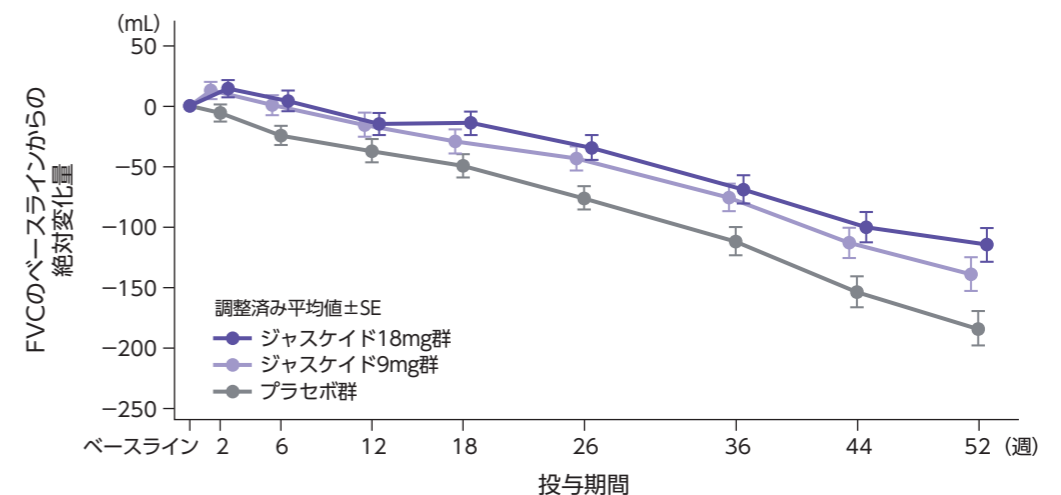
プラセボ群との調整済み平均値の群間差(95%CI)は、ジャスケイド18mg群では68.8mL(30.3, 107.4)、ジャスケイド9mg群では44.9mL(6.4, 83.3)であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ(それぞれp=0.0005、p=0.0222、MMRM)、ジャスケイドのプラセボに対する優越性が検証されました。(検証的な解析結果)



※1 各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果と固定効果として含めたMMRM。患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。  
※2 グラフィカルアプローチによる検定手順に基づき仮説検定の多重性を調整した有意水準は、ジャスケイド18mg群では最初に割り当てられた $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群では更新された $\alpha=0.03$ 。



### 52週間のFVCのベースラインからの絶対変化量の推移： その他の評価項目(FAS)



評価例数	2	6	12	18	26	36	44	52	
ジャスケイド18mg群	392	382	386	376	378	363	357	344	356
ジャスケイド9mg群	392	382	381	375	375	369	365	363	363
プラセボ群	393	378	385	377	371	362	355	351	348

## FIBRONEER™-IPF試験におけるジャスケイドの安全性

### 治験期間中の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(複合評価項目)

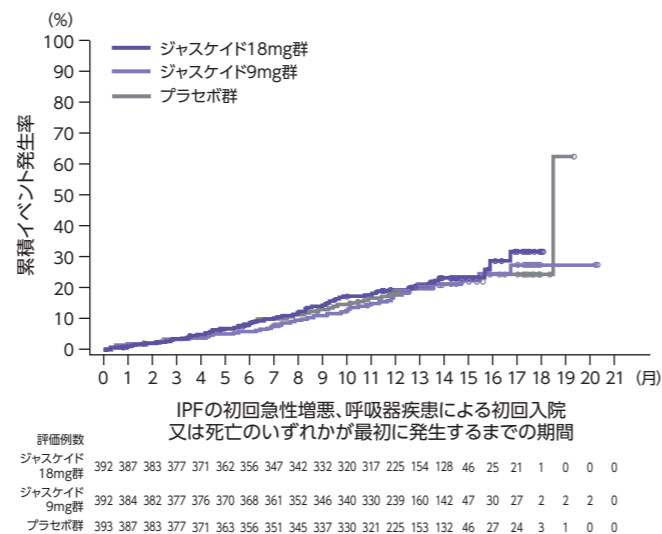
重要な副次評価項目である、治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)のプラセボ群に対するハザード比は、ジャスケイド18mg群では1.17、ジャスケイド9mg群では1.03であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められず、優越性は示されませんでした(それぞれp=0.3102、p=0.8568、Wald検定)。(検証的な解析結果)

治験期間中の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(複合評価項目)のハザード比:重要な副次評価項目(検証的な解析項目)(FAS)

	ジャスケイド18mg群 (n=392)	ジャスケイド9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
イベントの発生リスク期間(人・年)	393.0	405.9	396.9
イベントが発生した患者、n(%)	85(21.7)	79(20.2)	80(20.4)
イベント内訳			
IPFの初回急性増悪	36(9.2)	28(7.1)	27(6.9)
呼吸器疾患による初回入院	42(10.7)	40(10.2)	41(10.4)
死亡	7(1.8)	11(2.8)	12(3.1)
プラセボ群に対するハザード比(95%CI) <sup>※1</sup> 、p値 <sup>※2</sup>	1.17 (0.86, 1.59) p=0.3102	1.03 (0.75, 1.41) p=0.8568	

※1 治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。  
※2 Wald検定。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づく有意水準はα=0.05(両側)。

治験期間中の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(複合評価項目)のKaplan-Meier推定量に基づく累積イベント発生率:その他の評価項目(FAS)



### 有害事象(Treated set)

#### 【有害事象の概要】

有害事象の発現割合は、ジャスケイド18mg群96.7%(379/392例)、ジャスケイド9mg群94.6%(371/392例)、プラセボ群98.2%(386/393例)でした。

有害事象のカテゴリ	ジャスケイド18mg群 (n=392)	ジャスケイド9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
いずれかの有害事象	379(96.7)	371(94.6)	386(98.2)
重度の有害事象(CTCAE Grade 3以上)	126(32.1)	132(33.7)	135(34.4)
投与中止に至った有害事象	63(16.1)	53(13.5)	51(13.0)
重篤な有害事象 <sup>※1</sup>	149(38.0)	149(38.0)	167(42.5)
死亡に至った有害事象	11(2.8)	21(5.4)	26(6.6)

発現例数(発現割合%)

※1 重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

MedDRA/J version 27.1

#### 【主な有害事象(いずれかの群で発現割合10%超)】

	ジャスケイド18mg群 (n=392)	ジャスケイド9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
いずれかの有害事象	379(96.7)	371(94.6)	386(98.2)
感染症および寄生虫症	250(63.8)	254(64.8)	254(64.6)
COVID-19	57(14.5)	73(18.6)	57(14.5)
上気道感染	56(14.3)	46(11.7)	44(11.2)
上咽頭炎	45(11.5)	44(11.2)	50(12.7)
胃腸障害	231(58.9)	209(53.3)	164(41.7)
下痢	166(42.4)	126(32.1)	72(18.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	148(37.8)	172(43.9)	179(45.6)
咳嗽	68(17.4)	72(18.4)	74(18.8)
呼吸困難	42(10.7)	51(13.0)	63(16.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	122(31.1)	110(28.1)	119(30.3)
状態悪化	45(11.5)	39(10.0)	52(13.2)
臨床検査	99(25.3)	102(26.0)	82(20.9)
体重減少	48(12.2)	43(11.0)	38(9.7)
代謝および栄養障害	64(16.3)	69(17.6)	66(16.8)
食欲減退	40(10.2)	38(9.7)	27(6.9)

発現例数(発現割合%)

MedDRA/J version 27.1

### 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(IPFの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間のハザード比:副次評価項目(FAS)

	ジャスケイド18mg群 (n=392)	ジャスケイド9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
IPFの急性増悪又は死亡、n(%)	54(13.8)	61(15.6)	68(17.3)
プラセボ群に対するハザード比(95%CI) <sup>※1</sup> 、p値 <sup>※2</sup>	0.87(0.61, 1.24) p=0.4369	0.97(0.69, 1.38) p=0.8801	
呼吸器疾患による入院又は死亡、n(%)	84(21.4)	79(20.2)	94(23.9)
プラセボ群に対するハザード比(95%CI) <sup>※1</sup> 、p値 <sup>※2</sup>	0.97(0.73, 1.31) p=0.8596	0.89(0.66, 1.20) p=0.4339	
死亡、n(%)	26(6.6)	36(9.2)	42(10.7)
プラセボ群に対するハザード比(95%CI) <sup>※1</sup> 、p値 <sup>※2</sup>	0.66(0.41, 1.08) p=0.0973	0.95(0.61, 1.49) p=0.8282	

※1 治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。  
※2 Wald検定に基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはネラドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.1 ビルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

ベースライン時の抗線維化薬使用状況別のジャスケイドの有効性

有害事象 (Treated set) つづき

【重篤な有害事象(いずれかの群で発現割合1%以上)】

	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)		ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
重篤な有害事象*	149 (38.0)	149 (38.0)	167 (42.5)	一般・全身障害 および投与部位の状態	33 (8.4)	30 (7.7)	39 (9.9)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害				状態悪化	28 (7.1)	24 (6.1)	32 (8.1)
肺高血圧症	12 (3.1)	9 (2.3)	12 (3.1)	心臓障害	19 (4.9)	16 (4.1)	25 (6.4)
IPF	9 (2.3)	12 (3.1)	11 (2.8)	心不全	5 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.8)
気胸	7 (1.8)	3 (0.8)	1 (0.3)	良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞 およびポリープを含む)	15 (3.8)	23 (5.9)	28 (7.1)
呼吸困難	5 (1.3)	6 (1.5)	7 (1.8)	肺の悪性新生物	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)
肺塞栓症	4 (1.0)	5 (1.3)	7 (1.8)	基底細胞癌	3 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)
急性呼吸不全	3 (0.8)	4 (1.0)	2 (0.5)	皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	4 (1.0)	4 (1.0)
呼吸不全	2 (0.5)	4 (1.0)	8 (2.0)	腎および尿路障害	4 (1.0)	7 (1.8)	3 (0.8)
感染症および 寄生虫症	41 (10.5)	38 (9.7)	41 (10.4)	急性腎障害	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)
肺炎	15 (3.8)	15 (3.8)	22 (5.6)				
気道感染	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)				
COVID-19	3 (0.8)	4 (1.0)	2 (0.5)				
細菌性肺炎	1 (0.3)	6 (1.5)	1 (0.3)				

発現例数(発現割合%) MedDRA/J version 27.1  
\*1 重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

【投与中止に至った有害事象(いずれかの群で発現割合1%以上)】

	ジャスケイド18mg群 (n=392)	ジャスケイド9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
試験薬の投与中止に至った有害事象	63 (16.1)	53 (13.5)	51 (13.0)
胃腸障害	29 (7.4)	10 (2.6)	5 (1.3)
下痢	24 (6.1)	7 (1.8)	2 (0.5)
悪心	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (2.6)	5 (1.3)	10 (2.5)
状態悪化	6 (1.5)	3 (0.8)	7 (1.8)
無力症	4 (1.0)	0 (0)	0 (0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	9 (2.3)	15 (3.8)	16 (4.1)
肺の悪性新生物	3 (0.8)	4 (1.0)	2 (0.5)
精神障害	5 (1.3)	5 (1.3)	0 (0)
代謝および栄養障害	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
血管障害	4 (1.0)	0 (0)	1 (0.3)
血管炎	4 (1.0)	0 (0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	3 (0.8)	5 (1.3)	4 (1.0)
神経系障害	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	7 (1.8)	8 (2.0)
IPF	0 (0)	4 (1.0)	1 (0.3)

発現例数(発現割合%) MedDRA/J version 27.1

【死亡に至った有害事象(いずれかの群で2例以上に発現)】

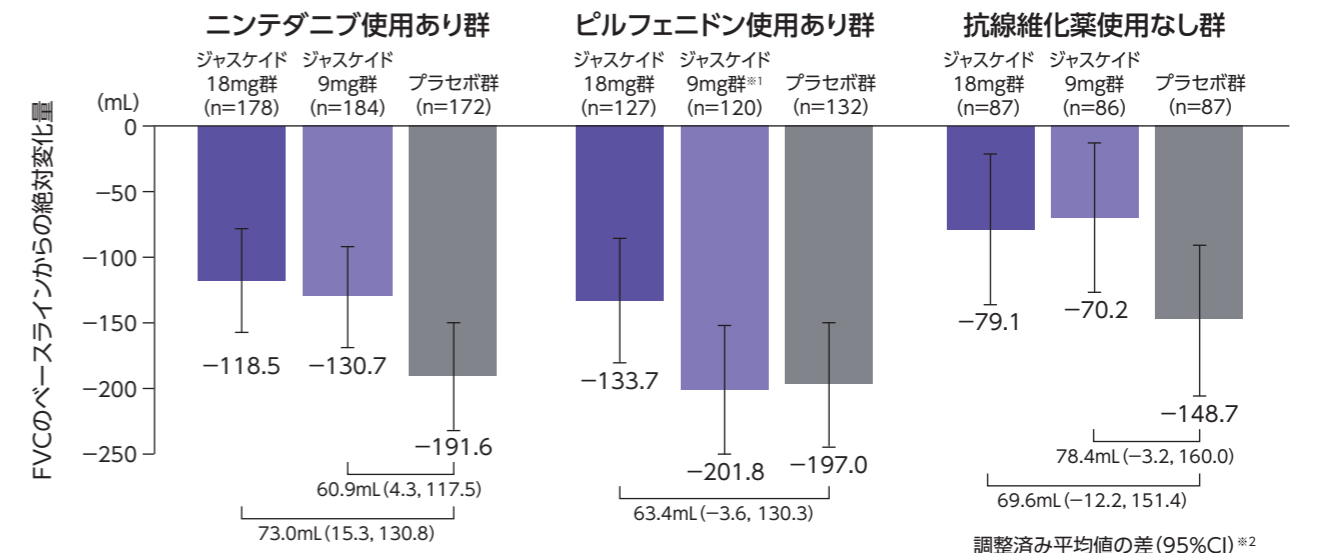
	ジャスケイド18mg群 (n=392)	ジャスケイド9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
死亡に至った有害事象	11 (2.8)	21 (5.4)	26 (6.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.3)	3 (0.8)	11 (2.8)
状態悪化	5 (1.3)	2 (0.5)	7 (1.8)
疾患進行	0 (0)	0 (0)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5)	5 (1.3)	3 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	5 (1.3)	4 (1.0)
肺炎	0 (0)	3 (0.8)	2 (0.5)
心臓障害	0 (0)	6 (1.5)	2 (0.5)
虚血性心筋症	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)

発現例数(発現割合%) MedDRA/J version 27.1

承認時評価資料

Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2025; 392(22): 2193-2202. 本試験はペーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

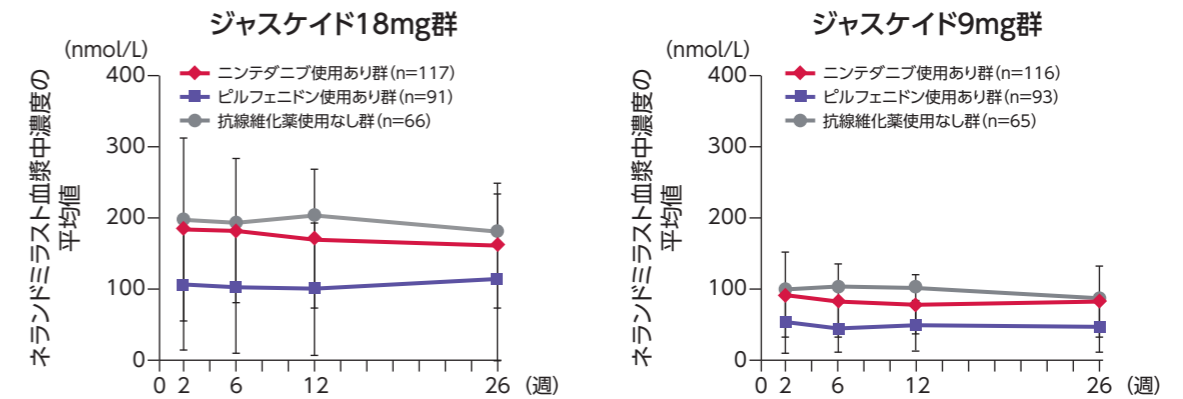
ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の  
52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量：  
主要評価項目の部分集団解析(FAS)



\*1 ジャスケイド9mgとピルフェニドンの併用投与はIPFでは国内承認外の用法及び用量である。  
\*2 各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果と固定効果として含めたMMRM。患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。

抗線維化薬使用状況別のネラドミラストの血漿中濃度：  
薬物動態の評価項目の部分集団解析

抗線維化薬使用状況別にネラドミラストの血漿中濃度をみると、ピルフェニドン使用あり群では抗線維化薬使用なし群と比べて、ネラドミラスト血漿中濃度が48~55%低値を示しました。



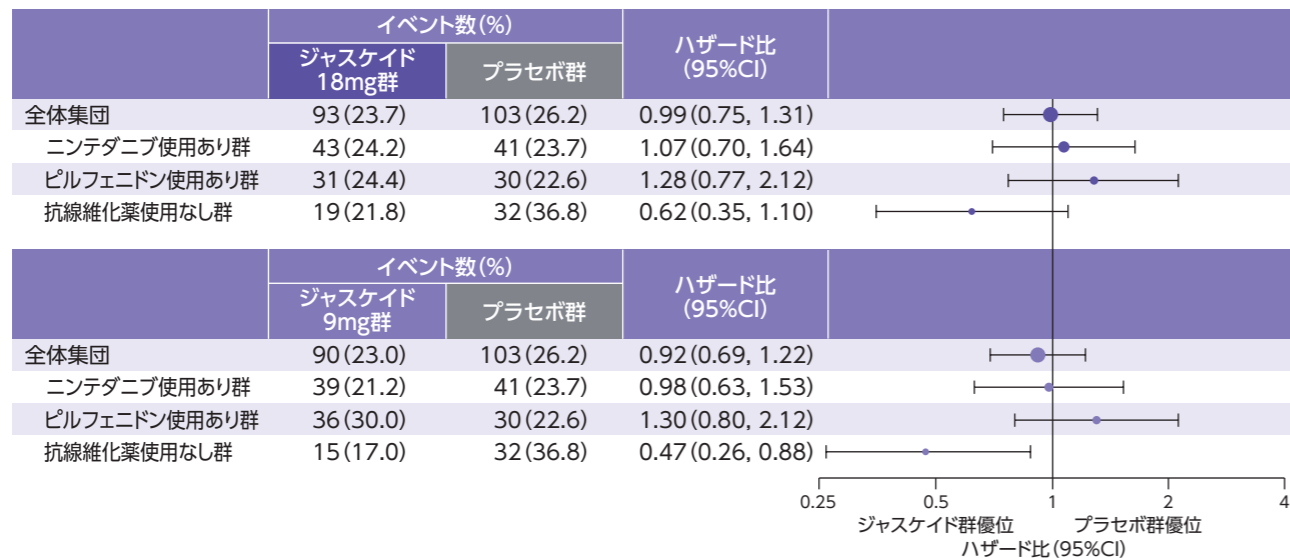
ジャスケイド並びに併用薬であるニンテダニブ及びピルフェニドンの用法及び用量に国内承認外のデータが含まれます。ジャスケイドの国内における承認された用法及び用量、用法及び用量に関連する注意は以下のとおりです。

- 用法及び用量  
通常、成人にはネラドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
- 用法及び用量に関する注意(一部抜粋)  
7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

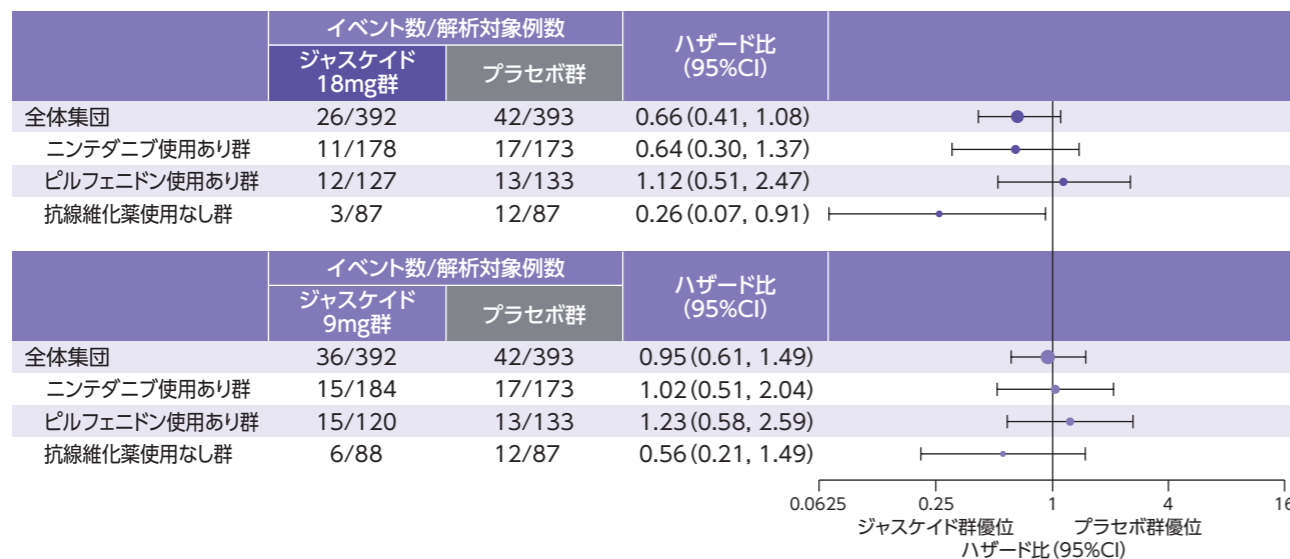
ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。  
ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ増量し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。  
なお、ニンテダニブ及びピルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

ベースライン時の抗線維化薬使用状況別のジャスケイドの安全性

抗線維化薬使用状況別の治験期間中の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(複合評価項目)のハザード比:重要な副次評価項目の部分集団解析(FAS)



ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の死亡までの期間のハザード比:その他の副次評価項目の部分集団解析(FAS)



ジャスケイド並びに併用薬であるニンテダニブ及びピルフェニドンの用法及び用量に国内承認外のデータが含まれます。ジャスケイドの国内における承認された用法及び用量、用法及び用量に関する注意は以下のとおりです。

- 用法及び用量  
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。  
なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。
- 用法及び用量に関する注意(一部抜粋)  
7.1 ピルフェニドンは強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。

ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。  
ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。  
なお、ニンテダニブ及びピルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の有害事象(Treated set)

【ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の有害事象の概要】

	ニンテダニブ使用あり群			ピルフェニドン使用あり群			抗線維化薬使用なし群		
	ジャスケイド18mg群(n=178)	ジャスケイド9mg群(n=184)	プラセボ群(n=173)	ジャスケイド18mg群(n=127)	ジャスケイド9mg群(n=120)	プラセボ群(n=133)	ジャスケイド18mg群(n=87)	ジャスケイド9mg群(n=88)	プラセボ群(n=87)
いずれかの有害事象	175(98.3)	178(96.7)	170(98.3)	123(96.9)	114(95.0)	120(97.0)	81(93.1)	79(89.8)	87(100)
投与中止に至った有害事象	41(23.0)	34(18.5)	24(13.9)	14(11.0)	10(8.3)	16(12.0)	8(9.2)	9(10.2)	11(12.6)
重篤な有害事象 <sup>※1</sup>	69(38.8)	72(39.1)	61(35.3)	52(40.9)	46(38.3)	65(48.9)	28(32.2)	31(35.2)	41(47.1)
死亡に至った有害事象	5(2.8)	11(6.0)	8(4.6)	4(3.2)	7(5.8)	10(7.5)	2(2.3)	3(3.4)	8(9.2)

発現例数(発現割合%)  
<sup>※1</sup> 重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。  
 MedDRA/J version 27.1

【ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の主な有害事象(いずれかの群で発現割合10%以上)】

	ニンテダニブ使用あり群			ピルフェニドン使用あり群			抗線維化薬使用なし群		
	ジャスケイド18mg群(n=178)	ジャスケイド9mg群(n=184)	プラセボ群(n=173)	ジャスケイド18mg群(n=127)	ジャスケイド9mg群(n=120)	プラセボ群(n=133)	ジャスケイド18mg群(n=87)	ジャスケイド9mg群(n=88)	プラセボ群(n=87)
いずれかの有害事象	175(98.3)	178(96.7)	170(98.2)	123(96.9)	114(95.0)	120(97.0)	81(93.1)	79(89.8)	87(100)
下痢	111(62.4)	93(50.5)	54(31.2)	31(24.4)	18(15.0)	11(8.3)	24(27.6)	15(17.1)	7(8.1)
咳嗽	28(15.7)	30(16.3)	34(19.7)	31(24.4)	28(23.3)	35(26.3)	9(10.3)	14(15.9)	5(5.8)
COVID-19	19(10.7)	34(18.5)	29(16.8)	22(17.3)	27(22.5)	22(16.5)	16(18.4)	12(13.6)	6(6.9)
上気道感染	26(14.6)	20(10.9)	16(9.3)	15(11.8)	15(12.5)	20(15.0)	15(17.2)	11(12.5)	8(9.2)
呼吸困難	17(9.6)	26(14.1)	29(16.8)	17(13.4)	20(16.7)	21(15.8)	8(9.2)	5(5.7)	13(14.9)
上咽頭炎	20(11.2)	21(11.4)	22(12.3)	15(11.8)	13(10.8)	16(12.0)	10(11.5)	10(11.4)	12(13.8)
状態悪化	20(11.2)	20(10.9)	22(12.7)	16(12.6)	16(13.3)	16(12.0)	9(10.3)	3(3.4)	14(16.1)
体重減少	30(16.9)	26(14.1)	23(13.3)	10(7.9)	15(12.5)	8(6.0)	8(9.2)	2(2.3)	7(8.1)

発現例数(発現割合%)  
 MedDRA/J version 27.1

【ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の患者集団における下痢の有害事象の発現割合】

重度の下痢は、ジャスケイドの重大な副作用であることから注意喚起として記載しました。有害事象としての重度の下痢(Grade 3<sup>※1</sup>以上)は、ジャスケイド18mg群392例中10例(2.6%)、ジャスケイド9mg群392例中5例(1.3%)、プラセボ群393例中2例(0.5%)に認められました。

	ニンテダニブ使用あり群			ピルフェニドン使用あり群			抗線維化薬使用なし群		
	ジャスケイド18mg群(n=178)	ジャスケイド9mg群(n=184)	プラセボ群(n=173)	ジャスケイド18mg群(n=127)	ジャスケイド9mg群 <sup>※2</sup> (n=120)	プラセボ群(n=133)	ジャスケイド18mg群(n=87)	ジャスケイド9mg群(n=88)	プラセボ群(n=87)
下痢	111(62.4)	93(50.5)	54(31.2)	31(24.4)	18(15.0)	11(8.3)	24(27.6)	15(17.0)	7(8.0)
Grade 3 <sup>※1</sup> の下痢	10(5.6)	3(1.6)	2(1.2)	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
投与中止に至った下痢	23(12.9)	4(2.2)	2(1.2)	0(0.0)	3(2.5)	0(0.0)	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
重篤な下痢	1(0.6)	0(0.0)	1(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

発現例数(発現割合%)  
<sup>※1</sup> ベースラインと比べて7回/日以上の排便回数の増加。Grade 4(生命を脅かす)及びGrade 5(死亡)は認められなかった。  
<sup>※2</sup> ジャスケイド9mgとピルフェニドンの併用投与はIPFでは国内承認外の用法及び用量である。  
 MedDRA/J version 27.1