

2026 年 5 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

PDE4B 阻害剤／抗線維化・免疫調整剤

ネランドミラスト製剤

ジャスケイド®錠 9mg

ジャスケイド®錠 18mg

JASCAYD® Tablets 9mg・18mg

®=登録商標

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	ジャスケイド錠 9mg：1錠中 ネランドミラスト 9mg ジャスケイド錠 18mg：1錠中 ネランドミラスト 18mg
一般名	和名：ネランドミラスト（JAN） 洋名：Nerandomilast（JAN），nerandomilast（INN）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2026年5月18日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：薬価基準未収載
販売開始年月日	販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL：0120-189-779 医療関係者向けホームページ https://www.bij-kusuri.jp/

本 IF は 2026 年 5 月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 3

II. 名称に関する項目 4

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 4

III. 有効成分に関する項目 5

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
3. 有効成分の確認試験法, 定量法 6

IV. 製剤に関する項目 7

1. 剤形 7
2. 製剤の組成 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目 10

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
4. 用法及び用量に関連する注意 13
5. 臨床成績 14

VI. 薬効薬理に関する項目 57

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 57
2. 薬理作用 57

VII. 薬物動態に関する項目 66

1. 血中濃度の推移 66
2. 薬物速度論的パラメータ 71
3. 母集団（ポピュレーション）解析 72
4. 吸収 73
5. 分布 74
6. 代謝 75
7. 排泄 78
8. トランスポーターに関する情報 79
9. 透析等による除去率 79

10. 特定の背景を有する患者 79
11. その他 81

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 83

1. 警告内容とその理由 83
2. 禁忌内容とその理由 83
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 83
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 83
5. 重要な基本的注意とその理由 83
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 83
7. 相互作用 85
8. 副作用 87
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 101
10. 過量投与 101
11. 適用上の注意 101
12. その他の注意 101

IX. 非臨床試験に関する項目 102

1. 薬理試験 102
2. 毒性試験 104

X. 管理的事項に関する項目 110

1. 規制区分 110
2. 有効期間 110
3. 包装状態での貯法 110
4. 取扱い上の注意 110
5. 患者向け資材 110
6. 同一成分・同効薬 110
7. 国際誕生年月日 110
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日 110
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 110
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容 110
11. 再審査期間 111
12. 投薬期間制限に関する情報 111
13. 各種コード 111
14. 保険給付上の注意 111

XI. 文献 112

1. 引用文献 112
2. その他の参考文献 113

XII. 参考資料 114

1. 主な外国での発売状況 114
2. 海外における臨床支援情報 115

XIII. 備考 117

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 117
2. その他の関連資料 118

略語一覧

略語	英語	日本語
AF	antifibrotics	抗線維化薬
ALAT	Latin American Thoracic Association	ラテンアメリカ胸部医学会
ATS	American Thoracic Society	米国胸部医学会
AUC	area under the curve	曲線下面積
AUC _{ss}	area under the plasma concentration-time curve at steady-state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 24 h post dose	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₃₆	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 36 h post dose	投与後 0 時間から 36 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₁₉	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to 36 h post dose	投与後 0 時間から 119 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-tz}	area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t _z	投与後 0 時間から最終定量可能時 t _z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞,norm}	dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to infinity	投与量補正後の投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _τ	area under the plasma concentration-time curve over a uniform dosing interval of τ	投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{τ,ss}	area under the plasma concentration-time curve over a uniform dosing interval of τ at steady-state	定常状態での投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-tz,norm}	dose normalized area under the plasma concentration-time curve from timepoint 0 h to the timepoint of last measurable plasma concentration t _z	投与量補正後の投与後 0 時間から最終定量可能時間 t _z までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BALF	bronchoalveolar lavage fluid	気管支肺胞洗浄液
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
bid	bis in die, twice daily	1 日 2 回
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン-リン酸
CI	confidence interval(s)	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL/F _{ss}	apparent clearance at steady state	定常状態における見かけのクリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max,norm}	dose normalized maximum plasma concentration	投与量補正後の最高血漿中濃度
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C _{min,ss}	minimum (trough) plasma concentration at steady state	定常状態における最低 (トラフ) 血漿中濃度
Col	collagen	コラーゲン
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBL	database lock	データベースロック
DLCO	diffusion capacity of the lung for carbon monoxide	一酸化炭素肺拡散能
ECM	extracellular matrix	細胞外マトリックス
ED ₅₀	concentration that yields 50% of the maximum effect	最大効果の 50% の効果をもたらす濃度
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法

略語	英語	日本語
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FGF	fibroblast growth factor	線維芽細胞増殖因子
FMT	fibroblast-to-myofibroblast transition	線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換
FN	fibronectin	フィブロネクチン
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
gCV	geometric coefficient of variation	変動係数（幾何）
gMean	geometric mean	幾何平均
gSE	geometric standard error	幾何標準誤差
Hb	haemoglobin	ヘモグロビン
HDPE	high-density polyethylene	高密度ポリエチレン
hERG	human-ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子
HR	hazard ratio	ハザード比
HRCT	High-Resolution Computed Tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
IC ₅₀	half-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
IPFrc	IPF-relevant cytokine cocktail	IPF 関連サイトカインカクテル
JRS	Japanese Respiratory Society	日本呼吸器学会
LCQ	Leicester Cough Questionnaire	—
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis	—
LPS	lipopolysaccharide	リポ多糖
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	多剤排出輸送体
MAP prior	meta-analytic predictive prior	—
MCP1	monocyte chemotactic protein 1	単球走化性タンパク質 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	mixed effect models for repeated measures	混合効果反復測定モデル
MRHD	maximum recommended human dose	最大推奨臨床用量
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
OAT	organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核細胞
PDE	phosphodiesterase enzyme	ホスホジエステラーゼ
PDE4	phosphodiesterase-4	ホスホジエステラーゼ 4
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PHA-P	Phytohemagglutinin-P	フィトヘマグルチニン-P
PK	pharmacokinetic	薬物動態
PPF	progressive pulmonary fibrosis	進行性肺線維症
PR	time between the start of the P wave and the end of the R wave	P 波の始まりから R 波の終わりまでの時間
PV	pressure-volume	圧容積
PVC	polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
qd	quaque die	1 日 1 回

略語	英語	日本語
QT	ECG (electrocardiogram) interval from the start of the QRS complex to the end of the T wave	心電図の QRS 波開始から T 波終了までの時間
QTcF	QT interval corrected for heart rate, e.g. using the method of Fridericia	Fridericia 補正法などによる補正 QT 間隔
$R_{A,AUC,\tau}$	accumulation ratio based on $AUC_{\tau,ss}$ and AUC_{τ}	$AUC_{\tau,ss}$ と AUC_{τ} に基づく累積係数
$R_{A,C_{max}}$	accumulation ratio based on $C_{max,ss}$ and C_{max}	$C_{max,ss}$ と C_{max} に基づく累積係数
REML	Restricted maximum likelihood	制限付き最尤法
RH	relative humidity	相対湿度
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
SpO ₂	oxygen saturation	酸素飽和度
$t_{1/2}$	half-life	半減期
$t_{1/2,ss}$	half-life at steady state	定常状態における半減期
TGF- β	transforming growth factor beta	形質転換増殖因子 β
t_{max}	timepoint of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
$t_{max,ss}$	timepoint of maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度到達時間
TNF- α	tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子 α
TSLP	thymic stromal lymphopoietin	胸腺間質性リンパ球新生因子
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UIP	usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎
VAS	visual analog scale	視覚アナログスケール
V_zF	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_zF_{ss}	apparent volume of distribution at steady state	定常状態における見かけの分布容積
¹⁴ C	radiocarbon, a radioactive isotope of carbon with an atomic nucleus containing 6 protons and 8 neutrons	放射性炭素, 6 個の陽子と 8 個の中性子を含む原子核を有する炭素の放射性同位体
%DLCO	percent predicted DLCO	DLCO の予測値に対する割合
α -SMA	alpha smooth muscle actin	α 平滑筋アクチン
λ_z	terminal elimination rate constant	終末相消失速度定数
μ CT	micro-computed tomography	マイクロコンピュータ断層撮影

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジャスケイド（一般的名称：ネランドミラスト）は、ベーリンガーインゲルハイム社が開発した、特発性肺線維症（IPF）及び進行性肺線維症（PPF）を対象とした、ホスホジエステラーゼ（PDE）4B に対する選択性の高い阻害剤である。ネランドミラストは、胃腸障害に関連する副作用の原因と考えられる PDE4D への親和性を軽減するために開発された。ネランドミラストは、*in vitro* 試験において、PDE4B に対して、PDE4A, C 及び D と比べて約 9 倍以上の阻害活性を有することが確認されている。PDE4B アイソザイムは、ヒトの肺に高度に発現し、肺の線維化及び炎症に重要な役割を果たしている。本剤は、PDE4B を阻害することにより、細胞内セカンドメッセンジャーである環状アデノシンリン酸（cAMP）の細胞内濃度を増加させ、その結果として肺線維症において過剰発現される線維化促進増殖因子及び炎症性サイトカインの発現を抑制し、抗線維化作用及び免疫調整作用をもたらすと考えられる。

本剤は、IPF 及び PPF を対象に開発された。IPF 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（1305-0013 試験）、国際共同第 III 相試験（FIBRONEER-IPF 試験）を実施し、IPF に対する本剤の有効性及び安全性を検討した。また、PPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（FIBRONEER-ILD 試験）を実施し、PPF に対する本剤の有効性及び安全性を検討した。

これらの結果に基づき、海外では、米国食品医薬品局（FDA）より、IPF においては、2022 年 2 月に Breakthrough Therapy designation, 2022 年 8 月に Orphan Drug designation, 2025 年 4 月に Priority Review の指定を取得し、2025 年 10 月に「成人の特発性肺線維症の治療」の適応で承認を取得した。また、PPF においては、2025 年 4 月に Breakthrough Therapy Designation を取得し、2025 年 12 月に「成人の進行性肺線維症の治療」の適応で承認を取得した。日本では、2025 年 5 月に IPF 及び PPF に対する希少疾病用医薬品の指定を受け、2026 年 5 月に「特発性肺線維症」及び「進行性肺線維症」を効能又は効果として、承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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ある。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

- (2) 抗線維化作用として肺線維芽細胞の形質転換及び増殖の阻害、免疫調整作用として腫瘍壊死因子 α (TNF- α) の産生及び放出の阻害、インターロイキン (IL) -2 産生の阻害、インターフェロン (IFN) γ 放出の阻害、気管支肺胞洗浄液 (BALF) における好中球数増加の阻害が示された (*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*/マウス, ラット, スンクス)。

（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- (3) IPF 患者を対象とした FIBRONEER-IPF 試験の主要評価項目（初回データベースロック [DBL1 : 主要解析時点]）である、52 週時の努力肺活量（FVC）のベースラインからの絶対変化量における、本剤群とプラセボ群との調整済み平均値の群間差（95%信頼区間 [CI]）は、本剤 18mg 群では 68.8mL（30.3, 107.4）、本剤 9mg 群では 44.9mL（6.4, 83.3）であり、いずれの群においても有意差が認められ（それぞれ $p=0.0005$, $p=0.0222$, 混合効果反復測定モデル [MMRM]）、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（検証的な解析結果）。

（「V-5. 臨床成績」の項参照）

- (4) PPF 患者を対象とした FIBRONEER-ILD 試験の主要評価項目（DBL1）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、本剤群とプラセボ群との調整済み平均値の群間差（95%CI）は、本剤 18mg 群では 67.2mL（31.9, 102.5）、本剤 9mg 群では 81.1mL（46.0, 116.3）であり、いずれの群においても有意差が認められ（それぞれ $p=0.0002$, $p<0.0001$, MMRM）、本剤のプラセボに対する優越性が検証された（検証的な解析結果）。

（「V-5. 臨床成績」の項参照）

- (5) 1 錠 1 日 2 回の経口投与製剤である。

（「V-3. 用法及び用量」、 「V-5. 臨床成績」の項参照）

- (6) 安全性

重大な副作用として重度の下痢（1.3%）が報告されている。

主な副作用として下痢（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%）が報告されている。

（「VIII- 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は即放性のフィルムコート錠である。

（「IV-1. 剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I-6. RMP の概要」の項を参照すること）
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

< 希少疾病用医薬品 >

本剤は「特発性肺線維症」及び「進行性肺線維症」を予定される効能・効果として 2025 年 5 月 30 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（IPF 指定番号：（R7 薬）第 695 号、PPF 指定番号：（R7 薬）第 696 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重度の下痢	重篤な体重減少 血管炎 うつ病及び自殺関連事象 重篤な感染症 心血管系事象 悪性腫瘍	なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジャスケイド[®]錠 9mg, ジャスケイド[®]錠 18mg

(2) 洋名

JASCAYD[®] Tablets 9mg, JASCAYD[®] Tablets 18mg

(3) 名称の由来

10年ぶりのブレイクスルーを示す Just After a Decade からジャスケイド[®] (JASCAYD[®]) と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ネランドミラスト (JAN)

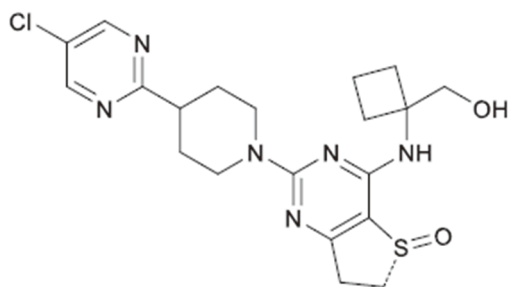
(2) 洋名 (命名法)

Nerandomilast (JAN), nerandomilast (INN)

(3) ステム

PDE4 阻害薬: -milast

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$

分子量: 448.97

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(5*R*)-2-[4-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-1-yl]-4-[[1-(hydroxymethyl)cyclobutyl]amino]-6,7-dihydro-5*H*-5λ⁴-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-5-one (JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード: BI 1015550, BI 1015550 BS

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色又は淡黄色の粉末

(2) 溶解性

ネランドミラストの有機溶媒に対する溶解性（室温）

溶媒	溶解度
アセトニトリル	極めて溶けにくい
イソプロピルアルコール	極めて溶けにくい
アセトン	極めて溶けにくい
メタノール	溶けにくい
エタノール	溶けにくい
プロピレングリコール	溶けにくい
PEG400	溶けにくい
ジメチルスルホキシド	やや溶けにくい

ネランドミラストの各種 pH での溶解性（37°C, 2 時間後）

溶媒	溶解度
pH 1.12 (0.1M 塩酸)	溶けにくい
pH 2.25 (0.01M 塩酸)	溶けにくい
pH 3.28 (0.001M 塩酸)	極めて溶けにくい
pH 4.04 (0.02M 酢酸ナトリウム緩衝液)	ほとんど溶けない
pH 4.53 (0.02M 酢酸ナトリウム緩衝液)	ほとんど溶けない
pH 5.01 (0.05M 酢酸ナトリウム緩衝液)	ほとんど溶けない
pH 6.04 (0.05M リン酸カリウム緩衝液)	ほとんど溶けない
pH 6.80 (0.05M リン酸カリウム緩衝液)	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

非吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：融解開始温度 220°C±2°C（10°C/分）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.23

(6) 分配係数

$\log P_{app} (25^\circ\text{C}) = 2.6$ (n-オクタノール/水)

(7) その他の主な示性値

なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	24 カ月	アルミラミネートした プラスチック袋 +ファイバードラム	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 カ月		規格内
苛酷試験（温湿度）	70°C/75%RH	3 週間	開放及び密閉	規格内
苛酷試験（光）	可視光：120 万 lux・hr 以上 紫外光：200W・h/m ² i 以上		透明ガラスバイアル （密閉）	曝光下では有機不純物が増加した（規格外）。

RH：相対湿度

測定項目：性状，純度試験，乾燥減量及び定量法

苛酷試験では性状，純度試験及び定量法を測定した。

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル法，液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

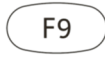





1. 剤形

(1) 剤形の区別


ジャスケイド錠 9mg : フィルムコート錠


ジャスケイド錠 18mg : フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジャスケイド錠 9mg	ジャスケイド錠 18mg
色・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	  	  
大きさ	長径約 9.5mm, 短径約 4.6mm	長径約 12mm, 短径約 5.9mm
厚さ	約 3.4mm	約 4.2mm
重量	約 134.5mg	約 267mg

(3) 識別コード

ジャスケイド錠 9mg : 錠剤 (記載場所),  F9 (識別コード)

ジャスケイド錠 18mg : 錠剤 (記載場所),  F18 (識別コード)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来の不純物及び製剤由来の分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	18 カ月	包装品 (白色不透明の PVC/アルミニウムブリスター)	規格内
加速試験	40°C/75%RH	6 カ月		規格内
苛酷試験 (温度)	60°C	6 カ月	包装品 (HDPE ボトル, 白色不透明の PVC/アルミニウムブリスター)	規格内
苛酷試験 (湿度)	40°C/75%RH	6 カ月	無包装品 (開封した褐色のガラス瓶)	規格内
苛酷試験 (光)	総照度 : 120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー : 200W・h/m ² 以上		無包装品	分解物が増加した (規格内)。
			包装品 (白色不透明の PVC/アルミニウムブリスター)	規格内

RH : 相対湿度, HDPE : 高密度ポリエチレン, PVC : ポリ塩化ビニル

測定項目 : 性状, 純度試験, 溶出性及び定量法

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

日局, 溶出試験法, パドル法

分析法 : 紫外可視吸収光度測定法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP シート (ポリ塩化ビニル, アルミニウム)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 進行性肺線維症

(解説)

本剤の有効性及び安全性は、主に2つの国際共同第III相臨床試験(1305-0014試験[FIBRONEER-IPF試験]及び1305-0023試験[FIBRONEER-ILD試験])の結果に基づき評価した。

IPF患者を対象とした1305-0014試験では、本剤9mg、本剤18mg、又はプラセボを1日2回、52週間以上投与した。主要評価項目である52週時のFVC(mL)のベースラインからの絶対変化量は、プラセボ群-183.5mL(95%CI:-210.9~-156.1)、本剤9mg群-138.6mL(95%CI:-165.6~-111.6)、本剤18mg群-114.7mL(95%CI:-141.8~-87.5)であった(調整済み平均絶対変化量、初回データベースロック[DBL1:主要解析時点])。プラセボ群との群間差は、本剤9mg群では44.9mL(95%CI:6.4~83.3, p=0.0222)、本剤18mg群では68.8mL(95%CI:30.3~107.4, p=0.0005)であり、いずれも統計学的に有意であった。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では、本剤群とプラセボ群に統計学的な有意差はみられなかった。しかし、重要な副次評価項目の3つの構成要素を個別の評価項目として解析した結果、最終データベースロック(DBL2:最終解析時点)の本剤18mg群のプラセボ群に対する死亡リスクに低下傾向が認められた。

安全性については、DBL2において、すべての有害事象の発現割合及び重度(CTCAE Grade3以上)の有害事象の発現割合は、本剤群とプラセボ群で同様であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤18mg群で最も高かった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低く、死亡に至った有害事象の発現割合は、本剤18mg群で最も低かった。

PPF*患者を対象とした1305-0023試験では、本剤9mg、本剤18mg、又はプラセボを1日2回、52週間以上投与した。主要評価項目である52週時のFVC(mL)のベースラインからの絶対変化量は、プラセボ群-165.8mL(95%CI:-190.5~-141.0)、本剤9mg群-84.6mL(95%CI:-109.6~-59.7)、本剤18mg群-98.6mL(95%CI:-123.7~-73.4)であった(調整済み平均絶対変化量、初回データベースロック[DBL1:主要解析時点])。プラセボ群との群間差は、本剤9mg群では81.1mL(95%CI:46.0~116.3, p<0.0001)、本剤18mg群では67.2mL(95%CI:31.9~102.5, p=0.0002)であり、いずれも統計学的に有意であった。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では、本剤群とプラセボ群に統計学的な有意差はみられなかったものの、本剤18mg群でプラセボ群に対して数値的な改善傾向が認められた(ハザード比[HR]0.77, 95%CI:0.59~1.01, p=0.0602)。重要な副次評価項目の3つの構成要素について、いずれも本剤群のプラセボ群に対する改善傾向を示し、特に、本剤18mg群では死亡リスクが52%低下した。

安全性について、すべての有害事象、重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間でおおむね同程度であった。重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で低かった。死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で低く、本剤18mg群で最も低かった。

有効性について、本剤は両試験とも主要評価項目において統計学的に有意な差を認めた。FVCの推移は、肺機能に対する治療効果の評価としてIPF及びPPF治療で広く使用されている臨床エンドポイントであり、臨床的意義のある転帰である死亡率に対する代替エンドポイントとして、用いられる。また、本剤はIPF及びPPF治療の最終目標である生命予後への意味のあるベネフィット（死亡リスク低下等）を示した。安全性について、本剤は両試験において良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。

以上より、本剤がIPF患者及びPPF患者において良好なベネフィット・リスクバランスを示したことから、本剤の効能又は効果を「特発性肺線維症」及び「進行性肺線維症」と設定した。

※進行性肺線維症（PPF）は進行性線維化の疾患挙動を示すILD患者集団（IPFを除く）を指す。これらの集団に関して、類似かつ大きく重なりのある複数の基準が用いられてきたが、PPFはこれらの複数の基準により特定された進行性線維化の疾患挙動を示すILD患者集団（IPFを除く）の総称である。基準として代表的なものにニンテダニブの国際共同第Ⅲ相試験（INBUILD試験）で用いられた基準^{参考文献1)}、ATS/ERS/JRS/ALATによる2022年改訂の国際診療ガイドラインの基準^{参考文献2)}があり、1305-0023試験では、PPFの基準としてINBUILD試験の基準が用いられた。

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

本剤の適正使用において、適切な患者選択が重要であり、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必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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9mg1日2回に減量することができる。

（解説）

「V-3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、2つの国際共同第III相臨床試験 1305-0014 試験（FIBRONEER-IPF 試験）及び 1305-0023 試験（FIBRONEER-ILD 試験）に基づき設定した。

上述の国際共同第III相試験において、いずれも本剤は1日2回で経口投与された。主要評価項目について、両試験とも、本剤9mg群及び本剤18mg群とプラセボ群との群間差はいずれも統計学的に有意であり、本剤9mg群及び本剤18mg群でみられた治療効果は同程度であった。重要な副次評価項目については、本剤投与群とプラセボ群に統計学的な有意な差はみられなかった。一方で、1305-0014試験では本剤18mg群のみでプラセボ群に対する死亡リスクの低下傾向がみられ、1305-0023試験では重要な副次評価項目の3つの構成要素のいずれもがプラセボ群に対してリスク低下傾向を示し、特に本剤18mg群では死亡リスクが52%低下した。これら2試験の併合解析でも、重要な副次評価項目及びその構成要素において、本剤9mg群に比べ、本剤18mg群でより顕著な改善傾向が認められた。

安全性については、両試験とも、本剤9mg群及び本剤18mg群は良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。比較的良好に見られた有害事象である下痢及び体重減少の発現割合並びに副作用の発現割合に用量依存的な増加傾向が認められたものの、用量間で重篤な有害事象の発現に群間差は認められなかった。

本剤はIPF及びPPFの疾患進行抑制効果を期待して使用される薬剤であり、治療反応に応じて用量調節を行うことが困難であると考えられることを踏まえ、より高い有効性を得ることができる可能性があり、至適なベネフィット・リスクバランスを提供できる用量として、本剤18mg1日2回投与を推奨用量とした。IPF及びPPFは長期投与を要する進行性疾患であり、現在のIPF及びPPF治療におけるアンメットニーズの一つである早期治療中止を避けるため、有害事象（胃腸障害や体重減少等）のために本剤18mg1日2回投与に忍容性がない患者に対して、本剤9mg1日2回への減量を可能とする。

日本人集団においても、全体集団と一貫した良好な有効性及び安全性・忍容性プロファイルを示した。母集団PK解析等から、日本人では外国人と比較して本剤の曝露量が高値となることが想定されるものの、安全性に係る曝露-反応解析において、本剤を18mgで1日2回投与したときの曝露量範囲で有害事象の発現割合に臨床的に意味のある差は認められていないことを踏まえ、日本人と外国人との間で本剤の用法及び用量を同一とすることは可能と判断した。

以上より、本剤の用法及び用量は、「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、患者の忍容性に応じて、1回9mg1日2回に減量することができる。」とした。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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。[10.2、16.7.1 参照]
- 7.2 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]

(解説)

- 7.1 1305-0014 試験において、ピルフェニドン使用の集団では、本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度は約 50%減少し、本剤 9 mg 1 日 2 回では十分な有効性が得られなかった。
- また、本剤とカルバマゼピン（強いチトクローム P450 [CYP] 3A 誘導剤）との薬物相互作用を検討する 1305-0119 試験において、本剤の曲線下面積 (AUC) は 51%、最高血漿中濃度 (C_{max}) は 31%減少しており、本剤とボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）との薬物相互作用を検討する 1305-0113 試験において、本剤の AUC は 41%、 C_{max} は 15%減少した。
- したがって、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 18 mg 1 日 2 回のみを推奨用量とすべく設定した。
- 7.2 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合、本剤の血漿中濃度は増加する。強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールは、本剤の C_{max} を 1.3 倍、AUC を 2.2 倍に増加させた。したがって、本剤 9mg を強い CYP3A 阻害剤と併用した場合に予想される曝露量は、18mg の本剤単独投与時とほぼ同程度であった（「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）。よって、強い CYP3A 阻害剤と同時に本剤を投与する場合の推奨用量を 9mg として設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 評価資料一覧

試験区分 試験番号 実施国	試験デザイン	対象 対象症例数	目的	用法又は用量 投与期間
第I相試験 1305-0039 海外	非盲検 ランダム化 2期2群クロスオーバー	健康成人 18例	バイオアベイラビリティ (食事の影響)	単回経口投与 ネランドミラスト 18mg
第I相試験 1305-0051 海外	非盲検 ランダム化 2剤2期2群クロスオーバー	健康成人 64例	生物学的同等性試験 (市販予定製剤及び第III相試験使用製剤)	単回経口投与 ネランドミラスト 9mg
第I相試験 1305-0037 海外	非盲検 ランダム化 2剤2期2群クロスオーバー	健康成人 64例	生物学的同等性試験 (市販予定製剤及び第III相試験使用製剤)	単回経口投与 ネランドミラスト 18mg
第I相試験 1305-0025 海外	非盲検 非ランダム化 並行群間 個別マッチング	腎機能正常被験者 10例 中等度腎機能障害患者 8例 重度腎機能障害患者 8例	薬物動態 (PK) (重度及び中等度腎機能障害の影響)	単回経口投与 ネランドミラスト 18mg
第I相試験 1305-0027 海外	非盲検 非ランダム化 並行群間 個別マッチング	肝機能正常被験者 12例 軽度肝機能障害患者 8例 中等度肝機能障害患者 8例	PK (軽度及び中等度肝機能障害の影響)	単回経口投与 ネランドミラスト 18mg
第I相試験 1305-0038 国内	非盲検 非ランダム化 非対照 並行群間	健康成人 12例 (日本人 12例)	PK (日本人)	単回経口投与 ネランドミラスト 9mg及び18mg
第I相試験 1305-0015 海外	非盲検 固定順序	健康成人 16例	イトラコナゾールとの薬物相互作用試験	投与 T ・イトラコナゾール 200mg qd 反復経口投与 (12日間) ・ネランドミラスト 6mg 単回経口投与 投与 R ・ネランドミラスト 6mg 単回経口投与

注) 本邦で承認されている効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして1回 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。

V. 治療に関する項目

試験区分 試験番号 実施国	試験デザイン	対象 対象症例数	目的	用法又は用量 投与期間
第I相試験 1305-0033 海外	非盲検 非ランダム化 クロスオーバー 2期 固定順序	健康成人 15例	ミダゾラムとの薬物相互作用試験	投与 T ・ネランドミラスト 18mg bid 反復経口投与 (14日間) ・ミダゾラム 2mg qd 単回経口投与 投与 R ・ミダゾラム 2mg 単回経口投与
第I相試験 1305-0034 海外	非盲検 クロスオーバー 2期 固定順序	健康成人 14例	ニンテダニブ及び ピルフェニドンとの薬物相互作用試験	投与 T ・ネランドミラスト 18mg bid 反復経口投与 (10日間) ・ピルフェニドン 267mg 単回経口投与 ・ニンテダニブ 100mg 単回経口投与 投与 R ・ピルフェニドン 267mg 単回経口投与 ・ニンテダニブ 100mg 単回経口投与
第I相試験 1305-0113 海外	非盲検 2剤2期 固定順序	健康成人 16例	ボセンタンとの薬物相互作用試験	投与 T ・ネランドミラスト 18mg 単回経口投与 ・ボセンタン 125mg bid 反復経口投与 (17日間) 投与 R ・ネランドミラスト 18mg bid 単回経口投与
第I相試験 1305-0119 海外	非盲検 2剤2期 固定順序	健康成人 16例	カルバマゼピンとの薬物相互作用試験	投与 T ・ネランドミラスト 18mg 単回経口投与 ・カルバマゼピン 200mg, 400mg, 600mg qd 反復経口投与 (23日間) 投与 R ・ネランドミラスト 18mg bid 単回経口投与
第I相試験 1305-0026 海外	ランダム化 プラセボ対照 二重盲検 (陽性対照のモキシフロキサシンは非盲検) 5期クロスオーバー	健康成人 46例	QT/QTcF, その他の心電図パラメータへの影響 (治療用量及び治療用量を超える用量)	単回経口投与 ・治療用量: ネランドミラスト 30mg ・治療用量を超える用量: ネランドミラスト 48mg ・陽性対照: モキシフロキサシン 400mg ・プラセボ

注) 本邦で承認されている効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。

なお、患者の忍容性に依じて、1回9mg1日2回に減量することができる。

試験区分 試験番号 実施国	試験デザイン	対象 対象症例数	目的	用法又は用量 投与期間
第II相試験 1305-0013 国際共同 22カ国 ^{a)}	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	IPF患者 147例 (日本人16例)	有効性 安全性 忍容性 PK	反復経口投与(12週間) ・ネランドミラスト 18mg bid ・プラセボ
第III相試験 1305-0014 (FIBRONEER－ IPF試験) (jRCT2031220317) 国際共同 36カ国 ^{b)}	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	IPF患者 1177例 (日本人135例)	有効性 安全性 忍容性 PK	反復経口投与(52週間以上) ・ネランドミラスト9mg又は 18mg bid ・プラセボ
第III相試験 1305-0023 (FIBRONEER－ ILD試験) (jRCT2031220475) 国際共同 44カ国 ^{b)}	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	PPF患者 1176例 (日本人146例)	有効性 安全性 忍容性 PK	反復経口投与(52週間以上) ・ネランドミラスト9mg又は 18mg bid ・プラセボ

qd : 1日1回, bid : 1日2回, QT : 心電図のQRS波開始からT波終了までの時間, QTcF : Fridericia 補正法などによる補正QT間隔

a) 北米, 南米, 欧州, アジア及びオセアニア

b) 北米, 南米, 欧州, アフリカ, アジア, 中東及びオセアニア

注) 本邦で承認されている効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして1回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9mg1日2回に減量することができる。

V. 治療に関する項目

2) 参考資料一覧

試験区分 試験番号 実施国	試験デザイン	対象 対象症例数	目的	用法又は用量 投与期間
第I相試験 1305-0020 海外	非盲検 ランダム化 2期2群クロス オーバー	健康成人 12例	バイオアベイラ ビリティ（食事 の影響）	単回経口投与 ネランドミラスト 24mg
第I相試験 1305-0028 海外	非盲検 ランダム化 3-way クロスオー バー	健康成人 24例	相対的バイオア ベイラビリティ 及び食事の影響	単回経口投与 ネランドミラスト 18mg
第I相試験 1305-0030 海外	非盲検 非ランダム化 1期 単群 固定順序	健康成人 8例	絶対的バイオア ベイラビリティ	・ネランドミラスト 18mg 単回経口投与 ・ ¹⁴ C-ネランドミラスト 100µg 単回静脈内投与
第I相試験 1305-0001 海外	単盲検 用量群内：部分的 ランダム化 プラセボ対照 単回漸増投与	健康成人 70例	安全性 忍容性 PK 薬力学	単回経口投与 ・ネランドミラスト 0.02, 0.06, 0.2, 0.6, 2, 4, 8, 16, 24mg ・プラセボ
第I相試験 1305-0002 海外	二重盲検 各用量群内：ラン ダム化 プラセボ対照	健康成人 24例	安全性 忍容性 PK	反復経口投与（14日間） ・ネランドミラスト 1mg 及び ネランドミラスト 6mg bid ・プラセボ
第I相試験 1305-0011 海外	単盲検（SRD パー ト）及び二重盲検 （MRD パート） 各用量群内：部分 的ランダム化 プラセボ対照 並行群間	健康成人 42例	安全性 忍容性 PK	SRD パート ネランドミラスト 36mg 及び 48mg 単回投与 MRD パート ・ネランドミラスト 6mg 及び 12mg bid 反復経口投与（14日間） ・プラセボ
第I相試験 1305-0016 海外	非盲検 非ランダム化 非対照 1群1期	健康成人 6例	PK（本剤及びそ の代謝物）	単回経口投与 ¹⁴ C-ネランドミラスト 18mg
第Ic 相試験 1305-0012 海外 ^{a)} 欧州7カ国	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照	ニンテダニブ又は ピルフェニドンの 投与を受けていな い IPF 患者 15例	安全性 忍容性 PK	反復経口投与 ・ネランドミラスト 18mg bid （最長 12週間） ・プラセボ
第I相試験 1305-0017 国内	二重盲検 各用量群内：ラン ダム化 プラセボ対照 並行群間	健康成人 16例 （日本人 16例）	安全性 忍容性 PK	単回経口投与 ・ネランドミラスト 12mg 及び 24mg ・プラセボ
第I相試験 1305-0024 海外	非盲検 非ランダム化 非対照 並行群間	健康成人 24例	安全性 忍容性 PK	単回経口投与 ネランドミラスト 9mg 及び 18mg

a) デンマーク、フィンランド、ドイツ、イタリア、オランダ、スペイン、英国

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして1回 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。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験：健康成人を対象とした海外第I相試験（1305-0011 試験）^{1), 2)}

健康成人 42 例を対象に本剤単回漸増投与（パート 1：SRD パート，36mg 及び 48mg）及び反復漸増投与（パート 2：MRD パート，6mg 及び 12mg bid，14 日間）により経口投与したときの本剤の安全性及び忍容性を検討した結果，有害事象の発現割合は SRD パートでは，本剤群の 8/12 例（66.7%）及びプラセボ群の 1/6 例（16.7%），MRD パートでは，本剤群の 7/16 例（43.8%）及びプラセボ群の 3/8 例（37.5%）に認められ，副作用の発現割合は SRD パートでは，本剤群の 6/12 例（50.0%）及びプラセボ群の 1/6 例（16.7%），MRD パートでは，本剤群の 6/16 例（37.5%）及びプラセボ群の 1/8 例（12.5%）に認められた。最もよくみられた副作用は，SRD パートで頭痛（本剤群 3/12 例[25.0%]，プラセボ群 1/6 例[16.7%]），MRD パートで頭痛（本剤群 5/16 例[31.3%]，プラセボ群 0 例）であり，副作用（特に頭痛）の発現割合は用量依存的な増加が認められた。いずれの有害事象も軽度又は中等度であり，治験終了時までには消失した。死亡，重篤な有害事象は認められなかった。本剤の 36～48mg の単回投与，及び 6～12mg bid 反復投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2) 忍容性試験：IPF 患者を対象とした海外第Ic 相試験（1305-0012 試験）^{2), 3)}

抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン）の投与を受けていない IPF 患者 15 例を対象に本剤 18mg bid 又はプラセボを最長 12 週間反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討した結果，すべての症例（本剤群 10 例，プラセボ群 5 例）に有害事象が発現した。副作用は本剤群の 9 例（90.0%）及びプラセボ群の 3 例（60.0%）に認められ，その内訳は本剤群で下痢 4 例（40.0%），鼓腸 2 例（20.0%），便秘，軟便，排便回数増加，発疹，癬痕，筋痙縮，不眠症が各 1 例（10.0%），プラセボ群で下痢，皮膚臭異常，頭痛が各 1 例（20.0%）であった。本剤群の患者 1 例で，治験薬の投与中止に至った重度の不眠症が認められた。当該事象を除き，本治験で認められた有害事象の重症度は，いずれも軽度又は中等度であった。長期の痔瘻の病歴がある本剤群の 1 例の患者は，痔瘻及び二次性肛門失禁の外科治療を行う予定であり，入院を伴うため両イベントとも重篤と評価されたが，重症度は軽度で，治験薬との因果関係はないと判断された。当該患者以外に重篤な有害事象は認められず，死亡例はなかった。

抗線維化薬の投与を受けていない IPF 患者において，本剤 18mg bid を投与した際の忍容性は良好であった。

注）本邦で承認されている効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネラドミラストとして 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。

3) 忍容性試験：日本人を対象とした国内第I相試験（1305-0038 試験）⁴⁾

日本人健康成人 12 例を対象に本剤 9mg 又は 18mg を単回経口投与したときの薬理学的活性のある R-エナンチオマーの薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。本剤 9mg 群の 1 例に有害事象（上咽頭炎）が認められ、本有害事象の重症度は軽度であった。副作用、死亡を含む重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象は、いずれの用量群でも認められなかった。日本人健康成人に対して、本剤 9mg 及び 18mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

4) QT/QTc 評価試験（1305-0026 試験）⁵⁾

健康成人 46 例を対象に、絶食下で本剤 30mg（治療用量，18mg bid 投与時の定常状態での曝露量を達成すると予想された用量）又は 48mg（治療用量を超える用量）を単回経口投与したときの QT/QTcF 及びその他の心電図パラメータに対する影響をモキシフロキサシン（非盲検）を陽性対照として評価した。

その結果、投与 20 分後から 24 時間後までの QTcF のベースラインからの変化量の最大調整平均差は、本剤 30mg の単回経口投与後で 3.0msec (90%CI:0.7~5.4), 及び 48mg 単回投与後では 3.2msec (90%CI : 1.2~5.2) であり、両投与群において、対応する両側 90%CI の上限値は閾値 10msec を十分に下回っていた。したがって、健康成人への 30mg 及び 48mg の単回経口投与は、QTcF を延長しなかった。本剤 30mg 投与期に 8 例 (18%)、本剤 48mg 投与期に 7 例 (16%)、モキシフロキサシン投与期に 9 例 (20%)、プラセボ投与期に 11 例 (24%) の有害事象が認められ、最もよくみられた有害事象は、頭痛（本剤 30mg 投与期：4 例 [9%]、本剤 48mg 投与期：3 例 [7%]、モキシフロキサシン投与期：3 例 [7%]、プラセボ投与期：4 例 [9%]）であった。死亡、重篤な有害事象は報告されなかった。有害事象は一過性、かつ軽度又は中等度であり、安全かつ忍容性は良好であった。

注) 本邦で承認されている効能又は効果，用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして 1 回 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。

(3) 用量反応探索試験

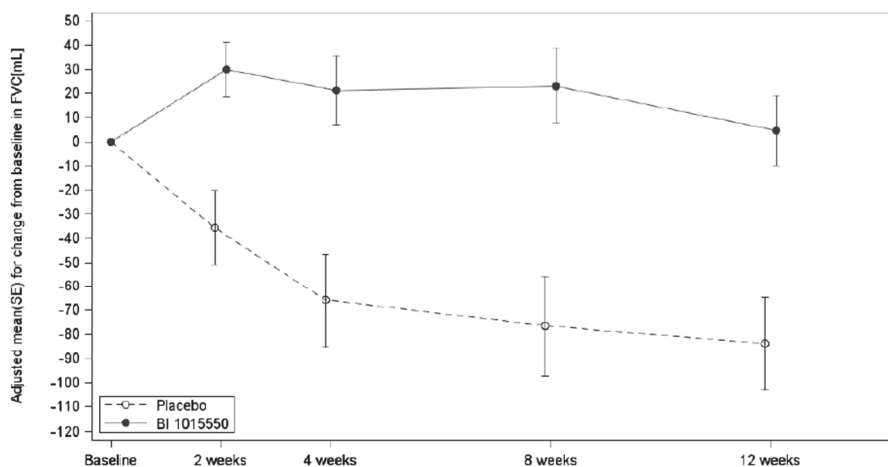
国際共同第II相試験（1305-0013 試験）^{6), 7)}

目的	IPF患者を対象にFVCのベースラインからの変化量に基づく有効性をプラセボと比較検討する。また、本剤の安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、Proof-of-concept 試験
対象	IPF患者147例（うち日本人16例） <ul style="list-style-type: none"> 抗線維化薬（AF）使用ありの患者集団（ベースライン時にAF使用有）： プラセボ群25例（うち日本人3例）、本剤群49例（うち日本人7例） AF使用なしの患者集団（ベースライン時にAF使用無）： プラセボ群25例（うち日本人1例）、本剤群48例（うち日本人5例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 40歳以上 米国胸部医学会／欧州呼吸器学会／日本呼吸器学会／ラテンアメリカ胸部医学会（ATS/ERS/JRS/ALAT）による2018年発刊のIPF診断ガイドライン^{参考文献3)}に基づき診断されたIPF患者 高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）で通常型間質性肺炎（UIP）又はprobable UIPのパターンでIPFの臨床診断と合致している患者 Visit 1（スクリーニング）でのFVCの予測値に対する割合（%FVC）が45%以上で、ヘモグロビン（Hb）で補正した一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の予測値に対する割合（%DLCO）が25%以上かつ80%未満 次のいずれかに該当する患者 <ul style="list-style-type: none"> (1) Visit 1前の8週間以上にわたりAF（ニンテダニブ又はビルフェニドン）による治療を受けており、ランダム割付け後も当該治療を継続する予定である (2) Visit 1前の8週間以上にわたりAFによる治療を受けていない
試験方法	<p>プラセボもしくは本剤を18mg 1日2回、12週間反復経口投与</p> <p>スクリーニング ≤44日 ランダム化割り付け 0 投与期間(12週) 追跡期間(1週) 12 (週)</p> <p>IPF: 特発性肺線維症、FVC: 努力肺活量</p>
主要評価項目	12週時のFVCのベースラインからの変化量（mL）
副次評価項目	有害事象の発現割合（%）
その他の評価項目（有効性／PK）	<ul style="list-style-type: none"> 12週時のFVC（mL）のベースラインからの相対変化量及び%FVCの相対及び絶対変化量 患者報告アウトカム質問票（Living with Pulmonary Fibrosis [L-PF] 質問票, Leicester Cough Questionnaire [LCQ], 咳嗽重症度, 咳嗽衝動及び息切れの視覚アナログスケール [VAS]）の12週時のベースラインからの変化量 %DLCO（Hb補正）のベースラインからの経時的変化 本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度（C_{pre,ss}）

<p>解析方法</p>	<p>主要評価項目</p> <p>12週時のFVCのベースラインからの変化量を、AF使用の有無でそれぞれ評価する。Bayesian borrowingアプローチに基づいて実施し、事前データの競合に対して頑健化されたmeta-analytic predictive prior (MAP prior) を用いて2段階の手法で実施した。</p> <p>第1段階では、MMRMを用いて制限付き最尤法 (REML) により治療 (カテゴリー変数) の効果とベースラインFVC (連続変数) を固定効果として含めた解析を行った。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。このモデルに基づき、12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 [及び関連する標準誤差 (SE)] を算出した。12週時の群間差をSE及び両側95%CIとともに示した。</p> <p>第2段階では、プラセボ群の調整済み平均値は、IPF患者を対象としたニンテダニブの臨床開発プログラムの治験に基づき算出したMAP priorと統合した。各患者集団の治療効果を評価するため、主要評価項目に対して本剤とプラセボの群間差の事後分布を用いた。主要解析として群間差 (及び95%信用区間) の事後分布の中央値を算出し、群間差が差の境界よりも高いことを示す事後確率を報告した。</p> <p>主要評価項目の主要解析は、「治療下」ストラテジーを用いて中間事象を扱い、最大の解析対象集団 (FAS) に対して実施した。主要評価項目の探索的感度分析は、AF使用あり及びAF使用なしの患者集団の併合解析により実施し、主要解析の欠測データ (連続量の評価項目) は補完しなかった。MMRM解析では、「missing at random」の仮定により、欠測データを処理した。その他の感度分析は、中間事象の取扱いとして「治療方針」ストラテジー (主要解析及び併合解析を実施する際に12週時までのすべてのデータを含める) を用いること、及び治験実施計画書に適合した対象集団を用いて主要解析を実施することにより、欠測データの影響を探索した。</p> <p>副次評価項目</p> <p>治験薬を1回以上投与したすべての患者を対象とした。有害事象名はMedDRA Version 24.1を用いてコーディングした。</p> <p>その他の評価項目 (有効性)</p> <p>12週間のL-PF, LCQ及びVASスコア並びにDLCOのベースラインからの変化量に関する記述統計量が計画された。主要評価項目で規定したMMRMと同様のモデルに基づき解析を実施した (事後解析として、DLCOの解析も含まれた)。</p> <p>その他の評価項目 (PK)</p> <p>本剤の血漿中濃度の記述統計量を算出した。</p> <p>中間解析は実施せず、独立データモニタリング委員会を設置した。</p>
<p>結果 (主要評価項目)</p>	<p>12週時のFVCのベースラインからの変化量</p> <p>主要評価項目は達成され、12週時のFVCのベースラインからの変化量について本剤群の治療効果が認められた。FVCの顕著な低下がみられたプラセボ群とは対照的に、本剤群では、ベースライン時のAFの使用有無にかかわらず、FVCの安定化が認められた。</p> <p><u>全体集団</u></p> <p>12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 (MMRM解析) は、プラセボ群で-83.79mL (SE : 19.20) 及び本剤群で+4.59mL (SE : 14.53) であり、本剤群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は88.38mL (95%CI : 40.74~136.02) であった (図1)。</p>

結果
(主要評価項目
: 続き)

図1 全体集団における
12週間のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均変化量 (SE)



Number of patients

Placebo	49	50	50	49
BI 1015550	90	89	87	81

BI 1015550 : ネランドミラスト

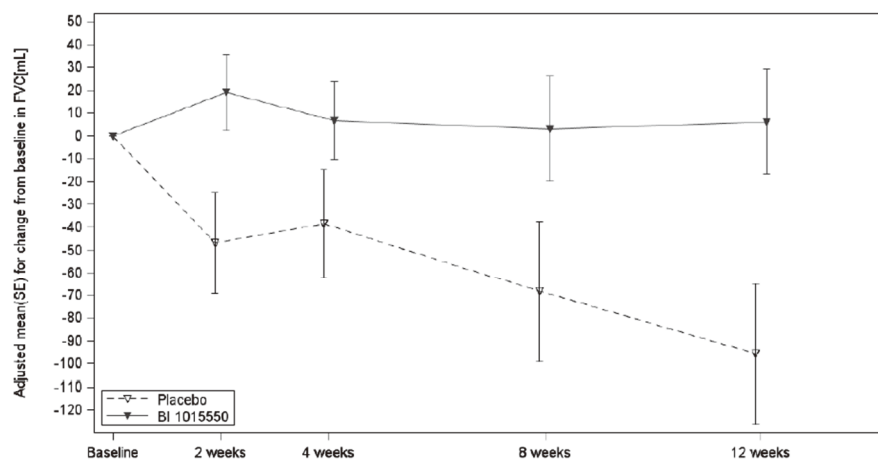
<日本人集団>

12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 (MMRM解析) は、プラセボ群で-40.92mL (SE : 62.48) 及び本剤群で+19.06mL (SE : 35.93) であり、本剤群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は59.98mL (95%CI : -100.28~220.24) であった。

AF使用なしの患者集団

12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 (MMRM解析) は、プラセボ群で-95.62mL (SE : 30.75), 本剤群で+6.10mL (SE : 22.90) であり、本剤群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は101.72mL (95%CI : 25.02~178.41) であった (図2)。ヒストリカルデータを考慮に入れた主要解析 (Bayesian borrowingアプローチ) では、事後の投与群間差の中央値は88.4mL (95%CI : 29.5~154.2) であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性の確率は99.8%であった。

図2 AF使用なしの患者集団における12週間のFVC (mL) の
ベースラインからの調整済み平均変化量 (SE)



Number of patients

Placebo	24	25	25	24
BI 1015550	42	46	45	42

BI 1015550 : ネランドミラスト

<p>結果 (主要評価項目 : 続き)</p>	<p><日本人集団> MMRM解析でモデルが収束しなかったため、評価不能であった。</p> <p><u>AF使用ありの患者集団</u></p> <p>12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 (MMRM解析) は、プラセボ群で-77.70mL (SE : 23.60) 及び本剤群で+2.72mL (SE : 18.13) であり、本剤群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は80.42mL (95%CI : 20.85~139.99) であった (図3)。Bayesian borrowingアプローチにより、事後の投与群間差の中央値は62.4mL (95%CI : 6.3~125.5) であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性の確率は98.6%であった。</p> <p>図3 AF使用ありの患者集団における12週間のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均変化量 (SE)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Placebo (Adjusted mean SE)</th> <th>BI 1015550 (Adjusted mean SE)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2 weeks</td> <td>-30</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>4 weeks</td> <td>-90</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>8 weeks</td> <td>-85</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>-78</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>Placebo</th> <th>BI 1015550</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>25</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>2 weeks</td> <td>25</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>4 weeks</td> <td>25</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>8 weeks</td> <td>25</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>12 weeks</td> <td>25</td> <td>39</td> </tr> </tbody> </table> <p>BI 1015550 : ネラドミラスト</p> <p><日本人集団></p> <p>12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 (MMRM解析) は、プラセボ群で-25.66mL (SE : 84.23) 及び本剤群で+61.26mL (SE : 56.64) であり、本剤群におけるプラセボ群との調整済み平均値の差は86.92mL (95%CI : -162.32~336.16) であった。</p>	Time Point	Placebo (Adjusted mean SE)	BI 1015550 (Adjusted mean SE)	Baseline	0	0	2 weeks	-30	40	4 weeks	-90	40	8 weeks	-85	45	12 weeks	-78	3	Time Point	Placebo	BI 1015550	Baseline	25	48	2 weeks	25	43	4 weeks	25	42	8 weeks	25	39	12 weeks	25	39
Time Point	Placebo (Adjusted mean SE)	BI 1015550 (Adjusted mean SE)																																			
Baseline	0	0																																			
2 weeks	-30	40																																			
4 weeks	-90	40																																			
8 weeks	-85	45																																			
12 weeks	-78	3																																			
Time Point	Placebo	BI 1015550																																			
Baseline	25	48																																			
2 weeks	25	43																																			
4 weeks	25	42																																			
8 weeks	25	39																																			
12 weeks	25	39																																			
<p>結果 (副次評価項目)</p>	<p>有害事象の発現割合</p> <p>有害事象は、本剤群でプラセボ群と比較して高い発現割合で認められた (プラセボ群 60.0%, 本剤群 69.1%)。有害事象の重症度は、ほとんどが軽度から中等度であった。副作用は、本剤群でプラセボ群と比較して高い発現割合で認められた (プラセボ群 20.0%, 本剤群 27.8%)。治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群でのみ認められ (13.4%), 治験薬の投与中止に至った有害事象で最もよくみられた有害事象は、下痢であった (3例 [いずれも AF 使用ありの患者集団], 3.1%)。最もよくみられた有害事象は下痢であり、本剤群でプラセボ群と比較して高い発現割合で認められた (プラセボ群 12.0%, 本剤群 23.7%)。重篤な有害事象は、本剤群と比較してプラセボ群で数値的に高い発現割合で認められ (プラセボ群 5例 [10.0%], 本剤群 6例 [6.2%])、これは AF 使用なしの患者集団のプラセボ群でその他の部分集団と比較して重篤な有害事象の発現割合が高いことに起因した。死亡に至った有害事象は本剤群 2例で認められた。AF 使用ありの患者集団の 1例について、状態悪化は因果関係なし、血管炎の疑いは因果関係ありと判断された。治験依頼者及び独立データモニタリング委員会は、血管炎の疑いについて、血管炎の確定診断には至らなかったと判断した。AF 使用なしの患者集団の 1例の COVID-19 は因果関係なしと判断された。</p>																																				

結果 (まとめ)	IPF患者を対象に本剤を単独投与又は既承認のAFの標準治療(ニンテダニブ又はピルフェニドン)と本剤18mg 1日2回を12週間併用投与したとき、IPF患者の肺機能は維持された。また、全体集団及びベースライン時のAF使用有無による部分集団においても、本剤の安全性及び忍容性は許容可能であった。
-------------	---

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①IPF 患者を対象とした国際共同第III相試験 (1305-0014 試験 : FIBRONEER-IPF 試験)

(jRCT2031220317) 8), 9), 10)

目的	IPF 患者を対象に本剤 9mg 又は 18mg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。
試験デザイン	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 多施設共同
対象	IPF 患者 1177 例 (うち日本人 135 例) <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群 393 例 (うち日本人 37 例) ・本剤 9mg 群 392 例 (うち日本人 44 例) ・本剤 18mg 群 392 例 (うち日本人 54 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・40 歳以上 ・米国胸部医学会/欧州呼吸器学会/日本呼吸器学会/ラテンアメリカ胸部医学会 (ATS/ERS/JRS/ALAT) による 2022 年改訂の診断ガイドライン^{参考文献 2)} に基づき診断された IPF 患者 ・HRCT で UIP 又は probable UIP のパターンで IPF の臨床診断と合致している患者 ・スクリーニングでの FVC の予測値に対する割合 (%FVC) が 45%以上で, Hb で補正した DLCO の予測値に対する割合 (%DLCO) が 25%以上 ・スクリーニング前の 12 週間以上にわたり AF (ニンテダニブ又はピルフェニドン) による治療を受けている, もしくはスクリーニング前の 8 週間以上にわたり AF による治療を受けていない患者
試験方法	<p>プラセボ, 本剤 9mg 又は本剤 18mg 1 日 2 回経口投与。ベースライン時の AF (ニンテダニブ又はピルフェニドン) 使用の有無 (AF 使用あり, AF 使用なし) を層別因子として, プラセボ群, 本剤 9mg 群又は本剤 18mg 群に 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与期間 Part A : 52 週間 Part B : 52 週以降, ランダム割付け及び盲検化された治験薬の投与の継続 ・データベースロック 最後にランダム割付けされた患者が 52 週時の評価を完了した時点で, DBL1 に基づき主要解析を実施した。すべての患者が治験薬投与終了 Visit 及び治験終了 Visit (該当する場合に実施) を完了した後, DBL2 後に最終解析を実施した。
主要評価項目	52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量

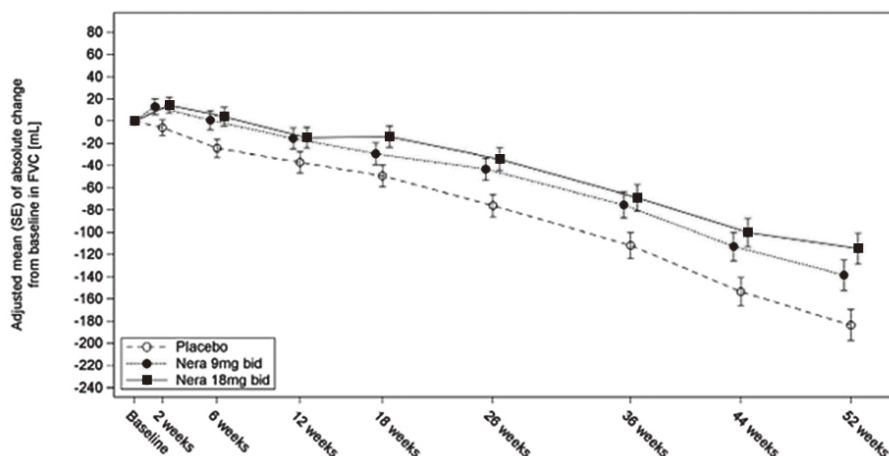
副次評価項目	<p>重要な副次評価項目</p> <p>治験期間中の IPF の初回急性増悪, 呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間 (複合評価項目)</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験期間中の IPF の初回急性増悪又は死亡までの期間 ・ 治験期間中の呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間 ・ 治験期間中の死亡までの期間 ・ 52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量 ・ 治験期間中の%FVC のベースラインからの 10%超 (絶対変化量) の低下又は死亡までの期間 ・ 52 週時の%DLCO (Hb 補正) のベースラインからの絶対変化量 ・ 治験期間中の%DLCO (Hb 補正) のベースラインからの 15%超 (絶対変化量) の低下又は死亡までの期間 ・ 52 週時の L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの絶対変化量 ・ 52 週時の L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインからの絶対変化量 ・ 52 週時の L-PF Symptoms 疲労ドメインスコアのベースラインからの絶対変化量
その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ FVC, DLCO, 酸素飽和度 (SpO₂) 及び L-PF の評価に基づく評価項目, 複合評価項目の構成要素 (IPF の初回急性増悪, 呼吸器疾患による入院), 非待機的入院, 救援治療の使用, 並びに L-PF 質問票に基づく酸素療法の使用 ・ 本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度 (C_{pre,ss})
解析方法	<p>検定手順</p> <p>プラセボ群に対する本剤両投与群の主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定には, ファミリーワイズの第一種の過誤確率を有意水準(両側)0.05 に制御するためにグラフィカルアプローチによる閉検定手順を適用した。最初に本剤 18mg 群とプラセボ群の比較に $\alpha=0.04$ を割り当て, 本剤 9mg 群とプラセボ群の比較に $\alpha=0.01$ を割り当てた。主要評価項目に関して, 本剤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 α は重要な副次評価項目の仮設検定に分配されることとした。</p> <p>本剤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, 重要な副次評価項目は探索的に解析することとした。その他のすべての評価項目は探索的に解析した。</p> <p>主要評価項目</p> <p>主要解析は最大の解析集団 (FAS: 治験薬を 1 回以上投与した, ランダム割付けされたすべての患者) を対象として実施した。主要解析は MMRM に基づく REML により, 52 週時の FVC のベースラインからの変化量を投与群間で比較した。解析には, 各 Visit 時における治療 (カテゴリー変数), 各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与 (カテゴリー変数), 及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC (連続変数) を固定効果として含めた。Visit 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。</p> <p>肺移植後のデータは除外した。52 週時以前に死亡し, 肺移植を受けていなかった患者の場合, 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 Visit 時のすべての投与群でのすべての測定値 (FVC のベースラインからの変化量) の 10 パーセンタイル値に基づき補完した。</p>

V. 治療に関する項目

<p>解析方法 (続き)</p>	<p>重要な副次評価項目</p> <p>52 週間以降のデータを含む DBL1 の全データを用いた。また、DBL2 を用いて重要な副次評価項目の補足解析を実施する計画とした。</p> <p>重要な副次評価項目イベントが発生しなかった患者は、いずれのイベントも認められないことが確認された最後の日を打ち切りとした。肺移植前にイベントが発生しなかった患者は、肺移植を受けた時点で打ち切りとした。</p> <p>主要解析には、治療、ベースライン時の AF 投与、年齢(連続変数)、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。本剤群のプラセボに対する HR の検定には、Wald 検定を用いた。</p>																																																																						
<p>患者背景</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・性別：男性 (83.0%)、女性 (17.0%) ・人種：白人 (67.7%)、アジア人 (31.6%)、黒人又はアフリカ系アメリカ人 (0.5%)、マルチレイシャル (0.2%) ・平均年齢：70.2 歳 (標準偏差 [SD]：7.7) ・ベースライン時に AF 使用あり：915 例/1177 例 (FAS の 77.7%) AF 平均投与期間：ニンテダニブ 28 カ月 (535 例, FAS の 45.5%) ピルフェニドン 33 カ月 (380 例, FAS の 32.3%) ・ベースライン時に AF 使用なし：262 例/1177 例 (FAS の 22.3%) ・初回の IPF 診断からの期間の平均値：3.5 年 (SD：2.7) ・ベースライン時の%FVC 平均値：78.2% (SD：17.3) ・ベースライン時の%DLCO 平均値：50.9% (SD：16.3) ・最大投与期間：Part A (52 週時までの投与) を含めた DBL1 20.8 カ月 DBL2 22.9 カ月 																																																																						
<p>結果 (主要評価項目：有効性 全体集団)</p>	<p><全体集団></p> <p>DBL1</p> <p>プラセボ群-183.5mL (95%CI：-210.9~-156.1)、本剤9mg群-138.6mL (95%CI：-165.6~-111.6)、本剤18mg群-114.7mL (95%CI：-141.8~-87.5) であった。プラセボ群との調整済み平均値の差は、本剤9mg群では44.9mL (95%CI：6.4~83.3, p=0.0222)、本剤18mg群では68.8mL (95%CI：30.3~107.4, p=0.0005) であり、本剤9mg及び18mg群とプラセボ群との投与群間差はいずれも統計学的に有意であった (表1)。全体の第一種の過誤確率を5%に保つためのグラフィカルアプローチによる検定手順に基づき、主要評価項目において、本剤の両用量でプラセボに対する優越性が示された。</p> <p>FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移から、本剤 9mg 群及び本剤 18mg 群の両投与群でランダム割付け後 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ、52 週時まで差は広がり続けた (図 4)。</p> <p>表 1 52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量-FAS (DBL1：全体集団)</p> <table border="1" data-bbox="448 1541 1396 1883"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All patients (primary analysis), N analysed</td> <td colspan="2">391</td> <td colspan="2">390</td> <td colspan="2">392</td> </tr> <tr> <td>Baseline (mean, SD)</td> <td>2863.9</td> <td>804.6</td> <td>2837.2</td> <td>781.4</td> <td>2827.3</td> <td>758.0</td> </tr> <tr> <td>Week 52 change from baseline</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean</td> <td colspan="2">-183.5</td> <td colspan="2">-138.6</td> <td colspan="2">-114.7</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td>-210.9</td> <td>-156.1</td> <td>-165.6</td> <td>-111.6</td> <td>-141.8</td> <td>-87.5</td> </tr> <tr> <td>Comparison vs. placebo</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean</td> <td colspan="2">—</td> <td colspan="2">44.9</td> <td colspan="2">68.8</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td>6.4</td> <td>83.3</td> <td>30.3</td> <td>107.4</td> </tr> <tr> <td>p value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.0222</td> <td colspan="2">0.0005</td> </tr> </tbody> </table> <p>N：number, Nera：ネランドミラスト</p> <p>各 Visit 時における治療 (カテゴリー変数) の効果、各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与 (カテゴリー変数) の効果、及び各 Visit 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 に基づく。Visit 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。</p>		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid		All patients (primary analysis), N analysed	391		390		392		Baseline (mean, SD)	2863.9	804.6	2837.2	781.4	2827.3	758.0	Week 52 change from baseline							Adjusted mean	-183.5		-138.6		-114.7		95% CI	-210.9	-156.1	-165.6	-111.6	-141.8	-87.5	Comparison vs. placebo							Adjusted mean	—		44.9		68.8		95% CI			6.4	83.3	30.3	107.4	p value			0.0222		0.0005	
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid																																																																		
All patients (primary analysis), N analysed	391		390		392																																																																		
Baseline (mean, SD)	2863.9	804.6	2837.2	781.4	2827.3	758.0																																																																	
Week 52 change from baseline																																																																							
Adjusted mean	-183.5		-138.6		-114.7																																																																		
95% CI	-210.9	-156.1	-165.6	-111.6	-141.8	-87.5																																																																	
Comparison vs. placebo																																																																							
Adjusted mean	—		44.9		68.8																																																																		
95% CI			6.4	83.3	30.3	107.4																																																																	
p value			0.0222		0.0005																																																																		

結果
(主要評価項目：有効性
全体集団
続き)

図4 52週間のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量 (SE) -FAS (DBL1: 全体集団)



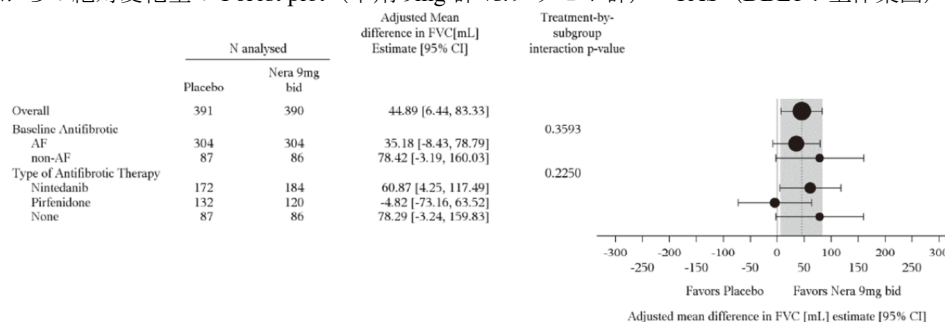
	Baseline	2 weeks	6 weeks	12 weeks	18 weeks	28 weeks	36 weeks	44 weeks	52 weeks
Number of patients									
Placebo	393	378	385	377	371	362	355	351	348
Nera 9mg bid	392	382	381	375	375	369	365	363	363
Nera 18mg bid	392	382	386	376	378	363	357	344	356

・ベースライン時のAF使用状況別の部分集団解析

本剤 (9mg及び18mgの1日2回投与) の一貫した治療効果は、AF使用なし及びAF使用ありの両患者集団で認められた。ただし、プラセボ群に対する本剤9mg群の治療効果は、AF使用なしの集団と比較してAF使用ありの集団で数値的に小さかった。この結果は、ピルフェニドン使用ありの集団で薬物相互作用がみられ、ベースライン時にピルフェニドン使用ありの本剤9mg群で治療効果がみられなかったことに起因していた (表2, 図5, 図6, 「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照)。

ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団では、AF使用なしの集団と比較して、本剤のトラフ血漿中濃度は本剤9mg群で55%、本剤18mg群で48%低下した。52週時のFVC減少量のプラセボ群に対する相対低下抑制率は、AF使用ありの集団の本剤9mg群で53%及び本剤18mg群で47%、ニンテダニブ使用ありの集団の本剤9mg群で32%及び本剤18mg群で38%、ピルフェニドン使用ありの集団の本剤9mg群で-2%及び本剤18mg群で32%であった (表2)。

図5 ベースライン時のAF使用状況別の52週時のFVC (mL) のベースラインからの絶対変化量のForest plot (本剤9mg群 vs.プラセボ群) -FAS (DBL1: 全体集団)



N : number, Nera : ネランドミラスト

結果 (主要評価項目：有効性 全体集団 続き)	図6 ベースライン時の AF 使用状況別の 52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量の Forest plot (本剤 18mg 群 vs. プラセボ群) – FAS (DBL1 : 全体集団)						
	N analysed		Adjusted Mean difference in FVC [mL] Estimate [95% CI]	Treatment-by-subgroup interaction p-value			
	Placebo	Nera 18mg bid					
Overall	391	392	68.83 [30.26, 107.39]	0.9869			
Baseline Antifibrotic							
AF	304	305	68.82 [25.08, 112.56]				
non-AF	87	87	69.60 [-12.24, 151.43]				
Type of Antifibrotic Therapy				0.9772			
Nintedanib	172	178	73.03 [15.29, 130.78]				
Pirfenidone	132	127	63.36 [-3.57, 130.28]				
None	87	87	69.44 [-12.32, 151.20]				

N : number, Nera : ネラドミラスト

表2 全体集団及びベースライン時の AF 使用状況別の 52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量 (DBL1 : 全体集団)

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid			
All patients (primary analysis), N analysed	391	390	392			
Patients without background AF therapy ¹ , N analysed	87	86	87			
Baseline (mean, SD)	2833.3	885.7	2763.6	739.3	2761.5	778.4
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	-148.7	-70.2	-79.1			
95% CI	-206.8	-90.5	-127.5	-13.0	-136.6	-21.5
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	—	78.4	69.6			
95% CI		-3.2	160.0	-12.2	151.4	
Patients with background AF therapy ¹ , N analysed	304	304	305			
Baseline (mean, SD)	2872.6	781.4	2858.5	793.1	2846.1	752.3
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	-193.7	-158.6	-124.9			
95% CI	-224.8	-162.7	-189.2	-127.92	-155.7	-94.1
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	—	35.2	68.8			
95% CI		-8.4	78.8	25.1	112.6	
Patients with nintedanib background therapy ² , N analysed	172	184	178			
Baseline (mean, SD)	2971.3	802.5	2937.2	828.6	2863.3	805.1
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	-191.6	-130.7	-118.5			
95% CI	-232.6	-150.6	-169.9	-91.5	-159.3	-77.8
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	—	60.9	73.0			
95% CI		4.3	117.5	15.3	130.8	
Patients with pirfenidone background therapy ² , N analysed	132	120	127			
Baseline (mean, SD)	2744.2	736.5	2737.9	722.2	2821.9	673.7
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	-197.0	-201.8	-133.7			
95% CI	-244.7	-149.4	-250.9	-152.8	-180.7	-86.6
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	—	-4.8	63.4			
95% CI		-73.2	63.5	-3.6	130.3	

結果
(主要評価項目：有効性全体集団
続き)

N : number, Nera : ネラドミラスト
1 ベースライン時の AF 使用の有無 (AF 使用あり, AF 使用なし) による部分集団と投与群との交互作用は $p=0.3593$ (本剤 9mg 群 vs. プラセボ群) 及び $p=0.9869$ (本剤 18mg 群 vs. プラセボ群)
2 ベースライン時の AF の種類 (ニンテダニブ使用, ピルフェニドン使用, AF 使用なし) による部分集団と投与群との交互作用は $p=0.2250$ (本剤 9mg 群 vs. プラセボ群) 及び $p=0.9772$ (本剤 18mg 群 vs. プラセボ群)

・ピルフェニドン使用ありの集団を除外した事後解析

52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は, 本剤 9mg 群では 66.4mL (95%CI: 19.8~112.9), 本剤 18mg 群では 71.6mL (95%CI: 24.4~118.8) であり, FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移は, 本剤の両用量群でほぼ同様であった (表 3, 図 7)。

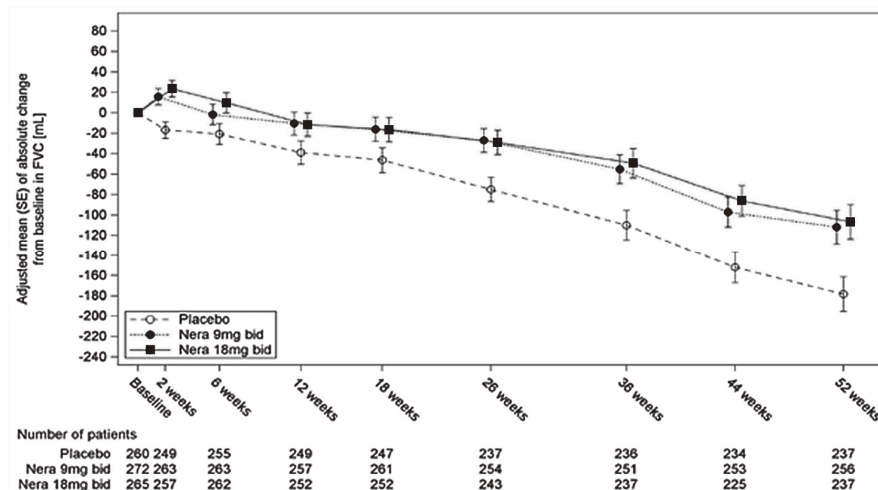
ピルフェニドン使用ありの集団を除外した本剤 9mg 群で認められた治療効果 (66.4mL [95%CI: 19.8~112.9]) は, 本剤 18mg 群のピルフェニドン使用ありの集団で認められた治療効果 (63.4mL [95%CI: -3.6~130.3]) と同程度であった (表 2, 表 3)。

表 3 52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量 - FAS
(ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した事後解析 (DBL1 : 全体集団))

	Placebo	Nera 9mg bid	Nera 18mg bid			
All patients excluding those with pirfenidone background therapy, N analysed	259	270	265			
Baseline (mean, SD)	2925.1	832.1	2881.0	803.6	2829.9	796.4
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	-178.2	-111.8	-106.6			
95% CI	-211.6	-144.7	-144.1	-79.5	-139.8	-73.3
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	—	66.4	71.6			
95% CI		19.8	112.9	24.4	118.8	

N : number, Nera : ネラドミラスト
各 Visit 時における治療 (カテゴリー変数) の効果, 各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与 (カテゴリー変数) の効果, 及び各 Visit 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 に基づく。

図 7 52 週間の FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量 (SE) - FAS (ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した解析) (事後解析 DBL1 : 全体集団)



Nera : ネラドミラスト

結果 (主要評価項目：有効性 日本人集団)	<p><日本人集団></p> <p>DBL1</p> <p>52週時のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は、プラセボ群 -125.97mL (95%CI: -200.94~-51.00), 本剤9mg群-148.68mL (95%CI: -215.42~-81.95), 本剤18mg群-24.02mL (95%CI: -85.36~37.32) であり, 52週時のFVC (mL) のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は, 本剤9mg群では -22.72mL (95%CI: -123.33~77.89), 本剤18mg群では101.95mL (95%CI: 4.88~199.02) であった (表4, 図8)。</p> <p>本剤18mg群では, プラセボ群と比較してFVCの低下抑制が認められ, 52週時のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を全体集団の本剤18mg群 (-114.7mL [95%CI: -141.8~-87.5]) と比較しても, 数値的に大きな低下抑制が認められた。一方で, 本剤9mg群では, 52週時のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は, 全体集団の本剤9mg群 (-138.6mL [95%CI: -165.6~-111.6]) と同程度であったものの, 日本人集団のプラセボ群より低値であった。これは, 日本人集団のプラセボ群では, 52週時のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量が全体集団のプラセボ群 (-183.5mL [95%CI: -210.9~-156.1]) より高値でありFVCの低下の程度が小さかったこと, 特にAF使用なしの患者集団での低下の程度が小さかったことが影響した可能性が考えられる (日本人集団のAF使用なしの患者集団のプラセボ群 -44.85mL [95%CI: -157.12~67.42], 全体集団のAF使用なしの患者集団のプラセボ群 -148.7mL [95%CI: -206.8~-90.5])。</p> <p>表 4 52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量－FAS (DBL1: 日本人集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients in FAS, N</td> <td colspan="2">37</td> <td colspan="2">44</td> <td colspan="2">54</td> </tr> <tr> <td>Number of patients analysed, N</td> <td colspan="2">37</td> <td colspan="2">44</td> <td colspan="2">54</td> </tr> <tr> <td>Baseline (mean, SD)</td> <td>2849.14</td> <td>844.26</td> <td>2636.91</td> <td>594.10</td> <td>2694.07</td> <td>769.03</td> </tr> <tr> <td>Week 52 change from baseline</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean</td> <td colspan="2">-125.97</td> <td colspan="2">-148.68</td> <td colspan="2">-24.02</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td colspan="2">-200.94 -51.00</td> <td colspan="2">-215.42 -81.95</td> <td colspan="2">-85.36 37.32</td> </tr> <tr> <td>Comparison vs. placebo</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td>Adjusted mean</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">-22.72</td> <td colspan="2">101.95</td> </tr> <tr> <td>95%CI</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">-123.33 77.89</td> <td colspan="2">4.88 199.02</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nera: ネランドミラスト</p> <p>各Visit時における治療 (カテゴリー変数) の効果, 各Visit時におけるベースライン時のAF投与 (カテゴリー変数) の効果, 及び各Visit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に基づく。Visit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。</p>		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid		Number of patients in FAS, N	37		44		54		Number of patients analysed, N	37		44		54		Baseline (mean, SD)	2849.14	844.26	2636.91	594.10	2694.07	769.03	Week 52 change from baseline							Adjusted mean	-125.97		-148.68		-24.02		95%CI	-200.94 -51.00		-215.42 -81.95		-85.36 37.32		Comparison vs. placebo							Adjusted mean	--		-22.72		101.95		95%CI	--		-123.33 77.89		4.88 199.02	
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid																																																																		
Number of patients in FAS, N	37		44		54																																																																		
Number of patients analysed, N	37		44		54																																																																		
Baseline (mean, SD)	2849.14	844.26	2636.91	594.10	2694.07	769.03																																																																	
Week 52 change from baseline																																																																							
Adjusted mean	-125.97		-148.68		-24.02																																																																		
95%CI	-200.94 -51.00		-215.42 -81.95		-85.36 37.32																																																																		
Comparison vs. placebo																																																																							
Adjusted mean	--		-22.72		101.95																																																																		
95%CI	--		-123.33 77.89		4.88 199.02																																																																		

<p>結果 (主要評価項目：有効性 日本人集団 続き)</p>	<p>図8 52週間のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量 (SE) -FAS (DBL1：日本人集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number of patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>37 35 35 35 33 33 34 32 32</td> </tr> <tr> <td>Nera 9mg bid</td> <td>44 43 42 42 43 41 42 42 42</td> </tr> <tr> <td>Nera 18mg bid</td> <td>54 53 53 51 51 49 47 48 49</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nera：ネランドミラスト</p>	Number of patients		Placebo	37 35 35 35 33 33 34 32 32	Nera 9mg bid	44 43 42 42 43 41 42 42 42	Nera 18mg bid	54 53 53 51 51 49 47 48 49																																																																																										
Number of patients																																																																																																			
Placebo	37 35 35 35 33 33 34 32 32																																																																																																		
Nera 9mg bid	44 43 42 42 43 41 42 42 42																																																																																																		
Nera 18mg bid	54 53 53 51 51 49 47 48 49																																																																																																		
<p>結果 (重要な副次評価項目 全体集団)</p>	<p>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） <全体集団> <u>DBL1</u> 重要な副次評価項目のイベントが発生した患者は，プラセボ群 80 例 (20.4%)，本剤 9mg 群 79 例 (20.2%)，本剤 18mg 群 85 例 (21.7%) であった。プラセボ群に対する HR は，本剤 9mg 群では 1.03 (95%CI：0.75～1.41, p=0.8568)，本剤 18mg 群では 1.17 (95%CI：0.86～1.59, p=0.3102) であり，いずれの用量でもプラセボに対する統計的な有意差は認められなかった（表 5）。観察期間の中央値は，DBL1 で 14.6 カ月であった。 重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは，呼吸器疾患による入院であり，重要な副次評価項目の最初に発生したイベントのうちの約半数を占めた。</p> <p>表 5 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-FAS (DBL1：全体集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients (N %)</td> <td>393</td> <td>100.0</td> <td>392</td> <td>100.0</td> <td>392</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Time at risk for event (patient-years)</td> <td colspan="2">396.9</td> <td colspan="2">405.9</td> <td colspan="2">393.0</td> </tr> <tr> <td>Patients with event (N %)</td> <td>80</td> <td>20.4</td> <td>79</td> <td>20.2</td> <td>85</td> <td>21.7</td> </tr> <tr> <td>Acute IPF exacerbation as the 1st event</td> <td>27</td> <td>6.9</td> <td>28</td> <td>7.1</td> <td>36</td> <td>9.2</td> </tr> <tr> <td>Hospitalisation for respiratory cause as the 1st event</td> <td>41</td> <td>10.4</td> <td>40</td> <td>10.2</td> <td>42</td> <td>10.7</td> </tr> <tr> <td>Death as the 1st event</td> <td>12</td> <td>3.1</td> <td>11</td> <td>2.8</td> <td>7</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>HR vs. placebo¹</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">1.03</td> <td colspan="2">1.17</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.75 1.41</td> <td colspan="2">0.86 1.59</td> </tr> <tr> <td>p-value²</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.8568</td> <td colspan="2">0.3102</td> </tr> <tr> <td>Estimated percentage of patients with event at Week 52³</td> <td colspan="2">18.32</td> <td colspan="2">17.58</td> <td colspan="2">19.34</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2">14.81 22.55</td> <td colspan="2">14.13 21.76</td> <td colspan="2">15.74 23.64</td> </tr> <tr> <td>Difference in probability vs. placebo</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">-0.95</td> <td colspan="2">0.99</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">-6.34 4.45</td> <td colspan="2">-4.51 6.49</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid		Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0	Time at risk for event (patient-years)	396.9		405.9		393.0		Patients with event (N %)	80	20.4	79	20.2	85	21.7	Acute IPF exacerbation as the 1 st event	27	6.9	28	7.1	36	9.2	Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	41	10.4	40	10.2	42	10.7	Death as the 1 st event	12	3.1	11	2.8	7	1.8	HR vs. placebo ¹	--		1.03		1.17		95% CI			0.75 1.41		0.86 1.59		p-value ²			0.8568		0.3102		Estimated percentage of patients with event at Week 52 ³	18.32		17.58		19.34		95% CI	14.81 22.55		14.13 21.76		15.74 23.64		Difference in probability vs. placebo	--		-0.95		0.99		95% CI			-6.34 4.45		-4.51 6.49	
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid																																																																																														
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0																																																																																													
Time at risk for event (patient-years)	396.9		405.9		393.0																																																																																														
Patients with event (N %)	80	20.4	79	20.2	85	21.7																																																																																													
Acute IPF exacerbation as the 1 st event	27	6.9	28	7.1	36	9.2																																																																																													
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	41	10.4	40	10.2	42	10.7																																																																																													
Death as the 1 st event	12	3.1	11	2.8	7	1.8																																																																																													
HR vs. placebo ¹	--		1.03		1.17																																																																																														
95% CI			0.75 1.41		0.86 1.59																																																																																														
p-value ²			0.8568		0.3102																																																																																														
Estimated percentage of patients with event at Week 52 ³	18.32		17.58		19.34																																																																																														
95% CI	14.81 22.55		14.13 21.76		15.74 23.64																																																																																														
Difference in probability vs. placebo	--		-0.95		0.99																																																																																														
95% CI			-6.34 4.45		-4.51 6.49																																																																																														

<p>結果 (重要な副次 評価項目 全体集団 続き)</p>	<p>N : number, Nera : ネラドミラスト 1 : 治療, ベースライン時の AF 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 検定による p 値; 事前に規定したグラフィカルアプローチによる検定手順に基づき, p 値は本剤のいずれの用量でも統計学的に有意ではなかった。 3 : Kaplan-Meier 推定量に基づく</p> <p>DBL2 DBL2 までの追加の治験薬投与期間及び観察期間の増加に伴い, 重要な副次評価項目のイベントが発生した患者の割合は, すべての投与群で DBL2 までに増加し, プラセボ群での増加が最も大きかった。投与群間で重要な副次評価項目のイベントの発生リスクに差は認められなかったが, 本剤群のプラセボ群に対する HR は DBL1 より数値的に低かった (表 6)。 DBL1 から DBL2 までの期間において, 重要な副次評価項目のイベントが 42 件追加発生した (DBL1 比 17%増)。追加発生の内訳はプラセボ群 23 件, 本剤 9mg 群 11 件, 本剤 18mg 群 8 件であり, プラセボ群で多く認められた。 DBL2 では, 重要な副次評価項目のイベントが発生した患者は, プラセボ群 103 例 (26.2%), 本剤 9mg 群 90 例 (23.0%), 本剤 18mg 群 93 例 (23.7%) であり, プラセボ群に対する HR は, 本剤 9mg 群では 0.92 (95%CI : 0.69~1.22), 本剤 18mg 群では 0.99 (95%CI : 0.75~1.31) であった。</p> <p>表 6 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—FAS (DBL2 : 全体集団)</p> <table border="1" data-bbox="443 1003 1404 1397"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients (N %)</td> <td>393</td> <td>100.0</td> <td>392</td> <td>100.0</td> <td>392</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Patients with event (N %)</td> <td>103</td> <td>26.2</td> <td>90</td> <td>23.0</td> <td>93</td> <td>23.7</td> </tr> <tr> <td>Acute IPF exacerbation as the 1st event</td> <td>38</td> <td>9.7</td> <td>32</td> <td>8.2</td> <td>38</td> <td>9.7</td> </tr> <tr> <td>Hospitalisation for respiratory cause as the 1st event</td> <td>49</td> <td>12.5</td> <td>45</td> <td>11.5</td> <td>47</td> <td>12.0</td> </tr> <tr> <td>Death as the 1st event</td> <td>16</td> <td>4.1</td> <td>13</td> <td>3.3</td> <td>8</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td>HR vs. placebo¹</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.92</td> <td colspan="2">0.99</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.69 1.22</td> <td colspan="2">0.75 1.31</td> </tr> <tr> <td>Nominal p-value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.5443</td> <td colspan="2">0.9512</td> </tr> </tbody> </table> <p>N : number, Nera : ネラドミラスト 1 : 治療, ベースライン時の AF 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</p>		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid		Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0	Patients with event (N %)	103	26.2	90	23.0	93	23.7	Acute IPF exacerbation as the 1 st event	38	9.7	32	8.2	38	9.7	Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	49	12.5	45	11.5	47	12.0	Death as the 1 st event	16	4.1	13	3.3	8	2.0	HR vs. placebo ¹	--		0.92		0.99		95% CI			0.69 1.22		0.75 1.31		Nominal p-value			0.5443		0.9512	
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid																																																											
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0																																																										
Patients with event (N %)	103	26.2	90	23.0	93	23.7																																																										
Acute IPF exacerbation as the 1 st event	38	9.7	32	8.2	38	9.7																																																										
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	49	12.5	45	11.5	47	12.0																																																										
Death as the 1 st event	16	4.1	13	3.3	8	2.0																																																										
HR vs. placebo ¹	--		0.92		0.99																																																											
95% CI			0.69 1.22		0.75 1.31																																																											
Nominal p-value			0.5443		0.9512																																																											
<p>結果 (重要な副次 評価項目 日本人集団)</p>	<p><日本人集団> DBL1 重要な副次評価項目のイベントが発生した患者は, プラセボ群 9 例 (24.3%), 本剤 9mg 群 9 例 (20.5%), 本剤 18mg 群 7 例 (13.0%) であり, プラセボ群に対する HR は, 本剤 9mg 群では 0.86 (95%CI : 0.31~2.41), 本剤 18mg 群では 0.49 (95%CI : 0.17~1.44) であった (表 7)。 重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは, 呼吸器疾患による入院であり, 重要な副次評価項目の最初に発生したイベントのうちの約半数を占めた。</p>																																																															

結果 (重要な副次 評価項目 日本人集団 続き)	表7 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—FAS (DBL1: 日本人集団)					
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Patients with event (N %)	9	24.3	9	20.5	7	13.0
Acute IPF exacerbation as the 1 st event	3	8.1	3	6.8	1	1.9
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	5	13.5	6	13.6	5	9.3
Death as the 1 st event	1	2.7	0	0.0	1	1.9
HR vs. placebo ¹	--		0.86		0.49	
95% CI			0.31	2.41	0.17	1.44
Estimated percentage of patients with event at Week 52 ²	16.22		13.90		11.11	
95% CI	7.63	32.58	6.49	28.38	5.15	23.07
Difference in probability vs. placebo	--		-5.09		3.61	
95% CI			-30.49	20.31	-8.89	16.11
N : number, Nera : ネラドミラスト						
1 治療, ベースライン時の AF 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 Kaplan-Meier 推定量に基づく						
DBL2						
DBL1 から DBL2 の間に, 重要な副次評価項目に寄与するイベントが追加でプラセボ群に 1 件発生した。						
DBL2 では, 治験期間全体で重要な副次評価項目のイベントが発生した患者は, プラセボ群 10 例 (27.0%), 本剤 9mg 群 9 例 (20.5%), 本剤 18mg 群 7 例 (13.0%) であり, プラセボ群に対する HR は, 本剤 9mg 群では 0.67 (95%CI : 0.26~1.76), 本剤 18mg 群では 0.39 (95%CI : 0.14~1.08) であった。						
重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは, 呼吸器疾患による入院であり, 重要な副次評価項目の最初に発生したイベントの半数以上を占めた (表 8)。						
表 8 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—FAS (DBL2: 日本人集団)						
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Patients with event (N %)	10	27.0	9	20.5	7	13.0
Acute IPF exacerbation as the 1 st event	3	8.1	3	6.8	1	1.9
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	6	16.2	6	13.6	5	9.3
Death as the 1 st event	1	2.7	0	0.0	1	1.9
HR vs. placebo ¹	--		0.67		0.39	
95% CI			0.26	1.76	0.14	1.08
N : number, Nera : ネラドミラスト						
1 治療, ベースライン時の AF 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						

結果 (副次評価項目 及びその他の 評価項目 全体集団)	重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間 <全体集団> DBL1 重要な副次評価項目の3つの構成要素を個別の評価項目として解析した結果、3つの評価項目のいずれについても、両用量の本剤群とプラセボ群との差異はみられなかった(表9)。					
	表9 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間 -FAS (DBL1: 全体集団)					
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with acute IPF exacerbation or death (N %)	49	12.5	51	13.0	50	12.8
HR vs. placebo	--		1.12		1.11	
95% CI			0.76 1.67		0.75 1.65	
Nominal p-value			0.5583		0.5896	
Acute IPF exacerbation (N %)	30	7.6	31	7.9	38	9.7
HR vs. placebo	--		1.12		1.36	
95% CI			0.68 1.85		0.84 2.20	
Nominal p-value			0.6657		0.2040	
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	73	18.6	68	17.3	75	19.1
HR vs. placebo	--		0.98		1.13	
95% CI			0.70 1.36		0.82 1.56	
Nominal p-value			0.9038		0.4687	
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	59	15.0	57	14.5	68	17.3
HR vs. placebo	--		1.01		1.26	
95% CI			0.70 1.45		0.89 1.78	
Nominal p-value			0.9632		0.1982	
Death (N %)	28	7.1	26	6.6	21	5.4
HR vs. placebo	--		1.03		0.81	
95% CI			0.60 1.76		0.46 1.43	
Nominal p-value			0.9084		0.4682	
N : number, Nera : ネラドミラスト						

<p>結果 (副次評価項目 及びその他の 評価項目 全体集団 続き)</p>	<p><u>DBL2</u> 重要な副次評価項目のすべての構成要素では、DBL1 から DBL2 の間でイベントの増加件数はプラセボ群で最も多く、本剤 18mg 群で最も少なかった。死亡について、DBL1 と比較して、本剤 18mg 群のプラセボ群に対するハザード比は DBL2 (0.66 [95%CI : 0.41~1.08]) で数値的にさらに低かった (表 10)。</p> <p>表 10 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間 - FAS (DBL2 : 全体集団)</p> <table border="1" data-bbox="443 470 1388 1355"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients (N %)</td> <td>393</td> <td>100.0</td> <td>392</td> <td>100.0</td> <td>392</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Patients with acute IPF exacerbation or death (N %)</td> <td>68</td> <td>17.3</td> <td>61</td> <td>15.6</td> <td>54</td> <td>13.8</td> </tr> <tr> <td>HR vs. placebo</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.97</td> <td colspan="2">0.87</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.69 1.38</td> <td colspan="2">0.61 1.24</td> </tr> <tr> <td>Nominal p-value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.8801</td> <td colspan="2">0.4369</td> </tr> <tr> <td>Acute IPF exacerbation (N %)</td> <td>42</td> <td>10.7</td> <td>37</td> <td>9.4</td> <td>40</td> <td>10.2</td> </tr> <tr> <td>HR vs. placebo</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.97</td> <td colspan="2">1.05</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.62 1.51</td> <td colspan="2">0.68 1.62</td> </tr> <tr> <td>Nominal p-value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.8817</td> <td colspan="2">0.8308</td> </tr> <tr> <td>Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)</td> <td>94</td> <td>23.9</td> <td>79</td> <td>20.2</td> <td>84</td> <td>21.4</td> </tr> <tr> <td>HR vs. placebo</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.89</td> <td colspan="2">0.97</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.66 1.20</td> <td colspan="2">0.73 1.31</td> </tr> <tr> <td>Nominal p-value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.4339</td> <td colspan="2">0.8596</td> </tr> <tr> <td>Hospitalisation for respiratory cause (N %)</td> <td>76</td> <td>19.3</td> <td>66</td> <td>16.8</td> <td>75</td> <td>19.1</td> </tr> <tr> <td>HR vs. placebo</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.91</td> <td colspan="2">1.07</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.65 1.26</td> <td colspan="2">0.78 1.47</td> </tr> <tr> <td>Nominal p-value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.5692</td> <td colspan="2">0.6889</td> </tr> <tr> <td>Death (N %)</td> <td>42</td> <td>10.7</td> <td>36</td> <td>9.2</td> <td>26</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td>HR vs. placebo</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.95</td> <td colspan="2">0.66</td> </tr> <tr> <td>95% CI</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.61 1.49</td> <td colspan="2">0.41 1.08</td> </tr> <tr> <td>Nominal p-value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2">0.8282</td> <td colspan="2">0.0973</td> </tr> </tbody> </table> <p>N : number, Nera : ネラドミラスト</p>		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid		Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0	Patients with acute IPF exacerbation or death (N %)	68	17.3	61	15.6	54	13.8	HR vs. placebo	--		0.97		0.87		95% CI			0.69 1.38		0.61 1.24		Nominal p-value			0.8801		0.4369		Acute IPF exacerbation (N %)	42	10.7	37	9.4	40	10.2	HR vs. placebo	--		0.97		1.05		95% CI			0.62 1.51		0.68 1.62		Nominal p-value			0.8817		0.8308		Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	94	23.9	79	20.2	84	21.4	HR vs. placebo	--		0.89		0.97		95% CI			0.66 1.20		0.73 1.31		Nominal p-value			0.4339		0.8596		Hospitalisation for respiratory cause (N %)	76	19.3	66	16.8	75	19.1	HR vs. placebo	--		0.91		1.07		95% CI			0.65 1.26		0.78 1.47		Nominal p-value			0.5692		0.6889		Death (N %)	42	10.7	36	9.2	26	6.6	HR vs. placebo	--		0.95		0.66		95% CI			0.61 1.49		0.41 1.08		Nominal p-value			0.8282		0.0973	
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid																																																																																																																																																						
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0																																																																																																																																																					
Patients with acute IPF exacerbation or death (N %)	68	17.3	61	15.6	54	13.8																																																																																																																																																					
HR vs. placebo	--		0.97		0.87																																																																																																																																																						
95% CI			0.69 1.38		0.61 1.24																																																																																																																																																						
Nominal p-value			0.8801		0.4369																																																																																																																																																						
Acute IPF exacerbation (N %)	42	10.7	37	9.4	40	10.2																																																																																																																																																					
HR vs. placebo	--		0.97		1.05																																																																																																																																																						
95% CI			0.62 1.51		0.68 1.62																																																																																																																																																						
Nominal p-value			0.8817		0.8308																																																																																																																																																						
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	94	23.9	79	20.2	84	21.4																																																																																																																																																					
HR vs. placebo	--		0.89		0.97																																																																																																																																																						
95% CI			0.66 1.20		0.73 1.31																																																																																																																																																						
Nominal p-value			0.4339		0.8596																																																																																																																																																						
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	76	19.3	66	16.8	75	19.1																																																																																																																																																					
HR vs. placebo	--		0.91		1.07																																																																																																																																																						
95% CI			0.65 1.26		0.78 1.47																																																																																																																																																						
Nominal p-value			0.5692		0.6889																																																																																																																																																						
Death (N %)	42	10.7	36	9.2	26	6.6																																																																																																																																																					
HR vs. placebo	--		0.95		0.66																																																																																																																																																						
95% CI			0.61 1.49		0.41 1.08																																																																																																																																																						
Nominal p-value			0.8282		0.0973																																																																																																																																																						
<p>結果 (安全性 全体集団)</p>	<p><全体集団> <u>52 週時</u> 副作用の発現割合は、プラセボ群 140/393 例 (35.6%)、本剤 9mg 群 175/392 例 (44.6%)、本剤 18mg 群 198/392 例 (50.5%) であった。主な副作用は下痢と体重減少であり、その発現割合はプラセボ群、本剤 9mg 群、本剤 18mg 群でそれぞれ 9.9%、22.2%、34.2% 及び 3.6%、3.8%、6.4% であった。投与中止に至った下痢の発現割合は、プラセボ群 0.5% (2/393 例)、本剤 9mg 群 1.5% (6/392 例)、本剤 18mg 群 5.6% (22/392 例) であった。下痢は、ほとんどの患者において軽度から中等度の重症度であり、多くは治療開始後 3 カ月以内に発生した。</p> <p><u>DBL2</u> 副作用の発現割合は、プラセボ群 150 例 (38.2%)、本剤 9mg 群 179 例 (45.7%)、本剤 18mg 群 208 例 (53.1%) であり、最もよくみられた副作用は下痢 (プラセボ群 10.2%、本剤 9mg 群 22.2%、本剤 18mg 群 34.4%) であり、次いで悪心 (プラセボ群 4.6%、本剤 9mg 群 5.4%、本剤 18mg 群 5.1%)、体重減少 (プラセボ群 4.1%、本剤 9mg 群 4.6%、本剤 18mg 群 7.1%) であった (「VIII-8. 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)。</p>																																																																																																																																																										

<p>結果 (安全性 全体集団 続き)</p>	<p>投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 51 例 (13.0%)、本剤 9mg 群 53 例 (13.5%)、本剤 18mg 群 63 例 (16.1%) であり、最もよくみられた投与中止に至った有害事象は下痢であり、発現割合は本剤 18mg 群で最も高かった (プラセボ群 0.5%、本剤 9mg 群 1.8%、本剤 18mg 群 6.1%)。また、無力症及び血管炎が各 4 例に報告され、すべて本剤 18mg 群であった。下痢、無力症及び血管炎以外は、投与群間でおおむね同程度であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 167 例 (42.5%)、本剤 9mg 群 149 例 (38.0%)、本剤 18mg 群 149 例 (38.0%) であり、最もよくみられた重篤な有害事象は状態悪化 (プラセボ群 8.1%、本剤 9mg 群 6.1%、本剤 18mg 群 7.1%) であり、次いで肺炎 (プラセボ群 5.6%、本剤 9mg 群 3.8%、本剤 18mg 群 3.8%)、肺高血圧症 (プラセボ群 3.1%、本剤 9mg 群 2.3%、本剤 18mg 群 3.1%) 及び特発性肺線維症 (プラセボ群 2.8%、本剤 9mg 群 3.1%、本剤 18mg 群 2.3%) であった。重篤な副作用が認められた患者は、プラセボ群 20 例、本剤 9mg 群 16 例、本剤 18mg 群 19 例であった (同一患者に複数の該当事象あり)。死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 (6.6%) 及び本剤 9mg 群 (5.4%) と比較して、本剤 18mg 群 (2.8%) で最も低かった。治験薬投与下で死亡に至った有害事象のうち、最もよくみられた有害事象は状態悪化であった (プラセボ群 1.8%、本剤 9mg 群 0.5%、本剤 18mg 群 1.3%)。このうち本剤 9mg 群の 2 例 (心停止、状態悪化) は因果関係ありと判断された。</p> <p style="text-align: center;">表 11 有害事象の概要－Treated set (DBL2：全体集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Category of AEs</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9 mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18 mg bid</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients</td> <td>393</td> <td>100.0</td> <td>392</td> <td>100.0</td> <td>392</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Patients with any AE</td> <td>386</td> <td>98.2</td> <td>371</td> <td>94.6</td> <td>379</td> <td>96.7</td> </tr> <tr> <td> Severe AEs (CTCAE grade>2)</td> <td>135</td> <td>34.4</td> <td>132</td> <td>33.7</td> <td>126</td> <td>32.1</td> </tr> <tr> <td> Investigator-defined drug-related AEs</td> <td>150</td> <td>38.2</td> <td>179</td> <td>45.7</td> <td>208</td> <td>53.1</td> </tr> <tr> <td> AEs leading to permanent treatment discontinuation</td> <td>51</td> <td>13.0</td> <td>53</td> <td>13.5</td> <td>63</td> <td>16.1</td> </tr> <tr> <td> Serious AEs</td> <td>167</td> <td>42.5</td> <td>149</td> <td>38.0</td> <td>149</td> <td>38.0</td> </tr> <tr> <td> Resulted in death</td> <td>26</td> <td>6.6</td> <td>21</td> <td>5.4</td> <td>11</td> <td>2.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>N : number, Nera : ネランドミラスト</p> <p>* 有害事象名は MedDRA Version 27.1 を用いてコーディングし、同 Version の医薬品規制調和国际会議 (ICH) 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) を用いて日本語化した。</p>	Category of AEs	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		N	%	N	%	N	%	Number of patients	393	100.0	392	100.0	392	100.0	Patients with any AE	386	98.2	371	94.6	379	96.7	Severe AEs (CTCAE grade>2)	135	34.4	132	33.7	126	32.1	Investigator-defined drug-related AEs	150	38.2	179	45.7	208	53.1	AEs leading to permanent treatment discontinuation	51	13.0	53	13.5	63	16.1	Serious AEs	167	42.5	149	38.0	149	38.0	Resulted in death	26	6.6	21	5.4	11	2.8
Category of AEs	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid																																																										
	N	%	N	%	N	%																																																									
Number of patients	393	100.0	392	100.0	392	100.0																																																									
Patients with any AE	386	98.2	371	94.6	379	96.7																																																									
Severe AEs (CTCAE grade>2)	135	34.4	132	33.7	126	32.1																																																									
Investigator-defined drug-related AEs	150	38.2	179	45.7	208	53.1																																																									
AEs leading to permanent treatment discontinuation	51	13.0	53	13.5	63	16.1																																																									
Serious AEs	167	42.5	149	38.0	149	38.0																																																									
Resulted in death	26	6.6	21	5.4	11	2.8																																																									
<p>結果 (安全性 日本人集団)</p>	<p><日本人集団></p> <p>DBL2</p> <p>副作用の発現割合は、プラセボ群 12 例 (32.43%)、本剤 9mg 群 24 例 (54.55%)、本剤 18mg 群 33 例 (61.11%) であり、最もよくみられた副作用は下痢 (プラセボ群 5.41%、本剤 9mg 群 29.55%、本剤 18mg 群 40.74%) であり、次いで食欲減退 (プラセボ群 2.70%、本剤 9mg 群 2.27%、本剤 18mg 群 9.26%)、体重減少 (プラセボ群 2.70%、本剤 9mg 群 0%、本剤 18mg 群 7.41%) であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 10 例 (27.03%)、本剤 9mg 群 9 例 (20.45%)、本剤 18mg 群 9 例 (16.67%) であり、最もよくみられた投与中止に至った有害事象は下痢及び状態悪化であり、投与中止に至った下痢の発現割合は、本剤 18mg 群で最も高かった (プラセボ群 0%、本剤 9mg 群 2.27%、本剤 18mg 群 5.56%)。</p> <p>重篤な副作用が認められた患者は、プラセボ群 2 例、本剤 9mg 群 4 例及び本剤 18mg 群 5 例であり、細菌性肺炎が 3 例 (本剤 9mg 群 2 例、本剤 18mg 群 1 例)、心不全、薬物性肝障害 (本剤 9mg 群に各 1 例)、小腸炎、腎炎、血管炎、心筋虚血、頸動脈解離及び一過性脳虚血発作 (本剤 18mg 群に各 1 例、同一患者に複数の該当事象あり) が各 1 例に認められた。いずれの投与群でも、死亡に至った有害事象が認められた患者はいなかった。</p>																																																														

結果 (その他の評価項目 : 臨床薬理)	<p>本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度(幾何平均値)は、投与期間を通じて安定し、本剤 9 mg 群で 62.2 nmol/L, 18 mg 群で 131 nmol/L と用量に比例して増加した。</p> <p>人種では、白人患者と比較してアジア人患者では、本剤 9mg 群で約 47%, 本剤 18mg 群で約 41%高かった。</p> <p>本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度は、ベースライン時に AF を使用していなかった患者と比較して、ベースライン時にピルフェニドン使用していた患者では、本剤 9mg 群で 55%, 本剤 18mg 群で 48%低下した。</p> <p>探索的部分集団解析の結果、年齢、性別、民族(ヒスパニック系又はラテン系 vs ヒスパニック系又はラテン系以外)、ニンテダニブ及び制酸薬使用は本剤の曝露量に影響しなかった。</p>
結果 (まとめ)	<p>ベースラインの AF 使用の有無に関わらず、本剤 9 mg 1 日 2 回及び本剤 18 mg 1 日 2 回の投与はいずれも、IPF 患者における FVC 低下抑制に有効であり、安全性及び忍容性プロファイルは許容可能であった。しかし、ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団では、本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度は約 50%減少し、十分な有効性が得られなかった。</p>

②PPF 患者を対象とした国際共同第III相試験（1305-0023 試験：FIBRONEER-ILD 試験）
 (JRCT2031220475) ^{11) ~13)}

目的	PPF 患者を対象に本剤 9mg 又は 18mg を 1 日 2 回投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同
対象	PPF 患者 1176 例（うち日本人 146 例） ・プラセボ群 392 例（うち日本人 46 例） ・本剤 9mg 群 393 例（うち日本人 49 例） ・本剤 18mg 群 391 例（うち日本人 51 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ IPF 以外の ILD と診断され、胸部 HRCT での線維化の広がりが肺全野の 10% 超で確認され、スクリーニング前の 24 カ月以内において次の i) ~iv) のいずれかの ILD の進行性の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> i) %FVC の 10% 以上の減少（相対変化量）がみられる ii) %FVC の 5% 以上、10% 未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある iii) %FVC の 5% 以上、10% 未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、胸部画像上での線維化範囲の増加がみられる iv) 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化範囲の増加がみられる ・ スクリーニングでの %FVC が 45% 以上、Hb で補正した DLCO の予測値に対する割合 (%DLCO) が 25% 以上 ・ スクリーニング時点で 12 週間以上ニンテダニブによる安定した治療を受けている患者、若しくは 8 週間以上ニンテダニブによる治療を受けていない患者 ・ 全身性の基礎疾患のため、許容された免疫抑制剤（コルチコステロイドを除く）を使用している患者は、スクリーニング前の 12 週間以上及びスクリーニング期に安定した治療を受けている
試験方法	<p>プラセボ、本剤 9mg 又は 18mg 1 日 2 回経口投与。ベースライン時の AF（ニンテダニブ）使用の有無及 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、プラセボ群、本剤 9mg 群、本剤 18mg 群に 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与期間 <ul style="list-style-type: none"> Part A : 52 週間 Part B : 52 週以降、ランダム割付け及び盲検化された試験薬の投与の継続 ・ データベースロック <p>最後にランダム割付けされた患者が 52 週時の評価を完了した時点で、DBL1 に基づき本試験の主要解析を実施した。すべての患者が試験薬投与終了 Visit 及び試験終了 Visit（該当する場合に実施）を完了するまで試験を継続する。DBL2 後に試験全体のデータに基づく最終解析を実施する。</p> <p>スクリーニング ≤ -8 ランダム化割り付け 0 投与期間 (52週) 追跡期間 (1週) 52 (週)</p> <p>初回データベースロック (DBL1 : 主要解析時点) ランダム化割り付けされ、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</p> <p>PPF: 進行性肺線維症、FVC: 努力肺活量、ILD: 間質性肺疾患</p>

主要評価項目	52週時のFVC (mL) のベースラインからの絶対変化量
副次評価項目	<p>重要な副次評価項目</p> <p>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）</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験期間中のILDの初回急性増悪又は死亡までの期間 ・ 治験期間中の呼吸器疾患による入院又は死亡までの期間 ・ 治験期間中の死亡までの期間 ・ 52週時の%FVCのベースラインからの絶対変化量 ・ 治験期間中の%FVCのベースラインから10%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間 ・ 52週時の%DLCO (Hb補正)のベースラインからの絶対変化量 ・ 治験期間中の%DLCO (Hb補正)のベースラインから15%超（絶対変化量）の低下又は死亡までの期間 ・ 52週時のL-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコアのベースラインからの絶対変化量 ・ 52週時のL-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコアのベースラインからの絶対変化量 ・ 52週時のL-PF Symptoms 疲労ドメインスコアのベースラインからの絶対変化量
その他の評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ FVC, DLCO, SpO2 及び L-PF 評価に基づく評価項目, 複合評価項目の構成要素 (ILDの初回急性増悪, 呼吸器疾患による入院), 非待機的入院, 救援治療の使用, 並びに L-PF 質問票に基づく酸素療法の使用 ・ 本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度 ($C_{pre,ss}$)
解析方法	<p>検定手順</p> <p>2つの用量群の主要評価項目及び重要な副次評価項目に対するファミリーワイズの第一種の過誤確率を有意水準（両側）0.05に制御するためにグラフィカルアプローチによる閉検定手順を適用した。主要評価項目の検定では、最初に本剤18mg群とプラセボ群の比較に$\alpha=0.04$を割り当て、本剤9mg群とプラセボ群の比較に$\alpha=0.01$を割り当てた。主要評価項目に関して、本剤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αは、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。</p> <p>本剤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、重要な副次評価項目は探索的に解析することとした。その他のすべての評価項目は探索的に解析した。</p> <p>主要評価項目</p> <p>主要解析は、最大の解析対象集団（FAS：ランダム割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての患者）を対象として実施した。主要解析では、MMRMに基づくREMLにより、52週時のFVCのベースラインからの変化量を投与群間で比較した。解析には、各Visit時の治療（カテゴリー変数）の効果、各Visit時のベースライン時のAF投与（カテゴリー変数）の効果、各Visit時のベースライン時のHRCTパターン（カテゴリー変数）の効果及び各Visit時のベースライン時のFVC（連続変数）の効果も固定効果として含めた。Visit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、データはmissing at randomであると仮定し、MMRMで取り扱った。52週時の解析対象期間の終了前に死亡し、肺移植を受けていなかった患者の場合、死亡イベント発生日の当日又はそれ以降のVisit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Visit時のすべての測定値（FVCのベースラインからの変化量）の10パーセンタイル値に基づき補完した。</p>

V. 治療に関する項目

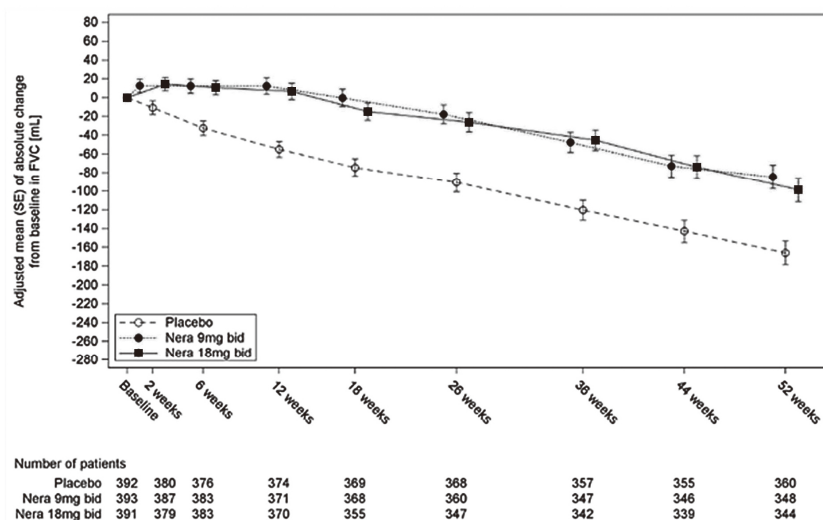
<p>解析方法 (続き)</p>	<p>重要な副次評価項目</p> <p>治験期間全体のデータを用いた。治験期間中にイベントが発生しなかった患者は、イベントが認められないことが確認された最後の日で打ち切りとした。肺移植を受けた患者は、肺移植を受けた時点で打ち切りとした。</p> <p>主要解析には、治療、ベースライン時の AF 投与、ベースライン時の HRCT パターン、年齢 (連続変数)、ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO (Hb 補正) を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルを用いた。本剤群のプラセボに対する HR の検定には、Wald 検定を用いた。</p>
<p>患者背景</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・性別：男性 (55.6%)、女性 (44.4%) ・人種：白人 (58.2%)、アジア人 (39.1%)、黒人又はアフリカ系アメリカ人 (1.4%)、マルチレイシャル (1.3%) ・平均年齢：66.4 歳 (SD：10.0) ・初回の ILD 診断からの期間の中央値：2.9 年 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数：1.4, 5.8) ・ベースライン時に AF 使用あり：514 例/1176 例 (FAS の 43.7%) <ul style="list-style-type: none"> AF 平均投与期間：18.2 カ月 (SD 17.8) ニンテダニブ 512 例 (FAS の 43.5%) ピルフェニドン 2 例 (FAS の 0.2%) ※ピルフェニドンは治験実施計画書からの重要な逸脱として分類されたものの、事前に規定していたとおり治験を継続、解析では AF 使用あり (ニンテダニブ使用あり) の患者集団に含めた。 ・ベースライン時に AF 使用なし：662 例/1176 例 (FAS の 56.3%) ・AF 使用歴なし：521 例/1176 例 (FAS の 44.3%) ・ベースライン時に酸素療法使用：27.6% ・ベースライン時に免疫抑制剤使用：24.1% ・ベースライン時の%FVC 平均値：70.1% (SD 15.8) ・ベースライン時の%DLCO 平均値：49.3% (SD 16.9) ・ベースライン時に HRCT で UIP 又は UIP 様の線維化パターンあり：840 例/1176 例 (FAS の 71.4%) ・ベースライン時にその他の線維化パターンあり：336 例/1176 例 (28.6%) ・ILD 臨床診断分類：自己免疫性 ILD (325 例 [27.6%])、過敏性肺臓炎 (233 例 [19.8%])、分類不能型特発性間質性肺炎 (231 例 [19.6%])、特発性非特異的間質性肺炎 (228 例 [19.4%])、その他の ILD (159 例 [13.5%])
<p>結果 (主要評価項目：有効性全体集団)</p>	<p>52 週時における FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均変化量 <全体集団></p> <p>DBL1</p> <p>プラセボ群-165.8mL (95%CI：-190.5~-141.0)、本剤 9mg 群-84.6mL (95%CI：-109.6~-59.7)、本剤 18mg 群-98.6mL (95%CI：-123.7~-73.4) であった。プラセボ群との調整済み平均値の差は、本剤 9mg 群では 81.1mL (95%CI：46.0~116.3, p<0.0001)、本剤 18mg 群では 67.2mL (95%CI：31.9~102.5, p=0.0002) であり、本剤 9mg 群及び 18mg 群とプラセボ群との投与群間差はいずれも統計学的に有意であった (表 12)。全体の第一種の過誤確率を 5%に保つためのグラフィカルアプローチによる検定手順に基づき、主要評価項目について、両用量で本剤のプラセボに対する優越性が示された。</p> <p>FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移から、本剤 9mg 群及び本剤 18mg 群でランダム割付け後 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ、52 週時まで維持された (図 9)。</p>

	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
All patients (primary analysis), N analysed	391		390		390	
Baseline (mean, SD)	2353.6	766.2	2325.5	767.6	2381.4	722.8
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean (95%CI)	-165.8	(-190.5, -141.0)	-84.6	(-109.6, -59.7)	-98.6	(-123.7, -73.4)
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean (95%CI)	--		81.1	(46.0, 116.3)	67.2	(31.9, 102.5)
p-value			<0.0001		0.0002	

N : number, Nera : ネラドミラスト

各 Visit 時における治療 (カテゴリー変数) の効果, 各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与 (カテゴリー変数) の効果, 及び各 Visit 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 に基づく。Visit 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。

図 9 52 週間の FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量 (SE) -FAS (DBL1 : 全体集団)



N : number, Nera : ネラドミラスト

・ ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の部分集団解析

本剤 (9mg 及び 18mg の 1 日 2 回投与) の治療効果はベースライン時のニンテダニブ使用状況別の两部分集団で認められ, 52 週時の FVC 減少量のプラセボ群に対する相対的な低下抑制率は, 两部分集団の両用量で 38%~51%と同程度であった (表 13, 図 10)。

結果 (主要評価項目：有効性 全体集団 続き)	表 13 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 (mL) の ベースラインからの絶対変化量—FAS (DBL1：全体集団)						
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid		
	Patients without background nintedanib therapy, N analysed						
		222		217		220	
	Baseline (mean, SD)	2264.1	739.8	2243.7	758.6	2354.0	715.0
	Week 52 change from baseline						
	Adjusted mean (95%CI)	-154.1	(-187.1, -121.2)	-82.3	(-115.9, -48.8)	-95.2	(-128.6, -61.9)
	Comparison vs. placebo						
	Adjusted mean (95%CI)	--		71.8	(24.9, 118.8)	58.9	(12.1, 105.8)
	Patients with background nintedanib therapy, N analysed						
		169		173		170	
	Baseline (mean, SD)	2470.6	786.3	2429.6	768.7	2416.6	733.4
Week 52 change from baseline							
Adjusted mean (95%CI)	-180.9	(-218.6, -143.2)	-87.8	(-125.4, -50.2)	-102.9	(-141.2, -64.5)	
Comparison vs. placebo							
Adjusted mean (95%CI)	--		93.1	(39.9, 146.3)	78.0	(24.2, 131.8)	

N : number, Nera : ネランドミラスト

各 Visit 時における治療 (カテゴリー変数) の効果, 各 Visit 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 Visit 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 Visit 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 に基づく。Visit 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の有無による部分集団と投与群との交互作用は p=0.5555 (本剤 9mg 群 vs. プラセボ群) 及び p=0.5997 (本剤 18mg 群 vs. プラセボ群)

図 10 ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別の 52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量の Forest plot—FAS (DBL1：全体集団)

	Placebo		Nerandomilast 9mg bid		Adjusted mean difference in FVC [mL] estimate [95% CI]	FVC [mL] relative reduction
	N	FVC [mL] decline	N	FVC [mL] decline		
All patients	391	-166	390	-85	81 [46, 116]	49%
Background treatment						
None	222	-154	217	-82	72 [25, 119]	47%
Nintedanib	169	-181	173	-88	93 [40, 146]	51%

	Placebo		Nerandomilast 18mg bid		Adjusted mean difference in FVC [mL] estimate [95% CI]	FVC [mL] relative reduction
	N	FVC [mL] decline	N	FVC [mL] decline		
All patients	391	-166	390	-99	67 [32, 102]	41%
Background treatment						
None	222	-154	220	-95	59 [12, 106]	38%
Nintedanib	169	-181	170	-103	78 [24, 132]	43%

<p>結果 (主要評価項目：有効性 全体集団 続き)</p>	<p>・HRCT パターン別の部分集団解析</p> <p>ベースライン時の HRCT パターン別の两部分集団で、本剤 (9mg 及び 18mg の 1 日 2 回投与) の治療効果は一貫していた。本剤 9mg 群では、プラセボ群に対する治療効果は两部分集団で同様であった。本剤 18mg 群では、两部分集団でプラセボ群に対して良好な治療効果が認められ、UIP 又は UIP 様の線維化パターンの集団と比較してその他の線維化パターンの集団で数値的に大きかった (交互作用の p 値は 0.0384) (表 14)。</p>						
<p>表 14 ベースライン時の HRCT パターン別の 52 週時の FVC (mL) の ベースラインからの絶対変化量 - FAS (DBL1 : 全体集団)</p>							
		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
Patients with UIP or UIP-like fibrotic pattern on baseline HRCT, N analysed		274		288		274	
Baseline (mean, SD)		2450.4 748.9		2364.5 751.9		2451.9 740.2	
Week 52 change from baseline							
Adjusted mean (95%CI)		-156.4 (-185.9, -126.9)		-72.4 (-101.2, -43.7)		-113.3 (-143.3, -83.4)	
Comparison vs. placebo							
Adjusted mean (95%CI)		--		83.9 (42.7, 125.1)		43.0 (1.1, 85.0)	
Patients with other fibrotic patterns on baseline HRCT, N analysed		117		102		116	
Baseline (mean, SD)		2126.3 761.4		2215.9 804.1		2214.1 653.0	
Week 52 change from baseline							
Adjusted mean (95%CI)		-188.7 (-234.3, -143.1)		-119.7 (-169.6, -69.7)		-64.1 (-110.3, -18.0)	
Comparison vs. placebo							
Adjusted mean (95%CI)		--		69.02 (1.5, 136.5)		124.6 (59.9, 189.3)	
<p>N : number, Nera : ネラドミラスト</p> <p>各 Visit 時における治療 (カテゴリー変数) の効果, 各 Visit 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 Visit 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 Visit 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 に基づく。Visit 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。</p> <p>ベースライン時の HRCT パターンによる部分集団と投与群との交互作用は p=0.7118 (本剤 9mg 群 vs. プラセボ群) 及び p=0.0384 (本剤 18mg 群 vs. プラセボ群)</p>							

結果
(主要評価項目：有効性
日本人集団)

<日本人集団>

DBL1

プラセボ群-179.19mL (95%CI:-251.54~-106.84), 本剤9mg群-68.94mL (95%CI:-138.67~0.79), 本剤18mg群-122.34mL (95%CI:-191.10~-53.57) であり, 52週時のFVC (mL) のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は, 本剤9mg群では110.25mL (95%CI:9.55~210.96), 本剤18mg群では56.85mL (95%CI:-43.45~157.16) であった。全体集団の本剤群でみられた52週時のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量(本剤9mg群-84.6mL [95%CI:-109.6~-59.7], 本剤18mg群-98.6mL [95%CI:-123.7~-73.4])と比較して, 日本人集団でおおむね同程度のFVC低下抑制が認められた(表15, 図11)。

表15 52週時のFVC (mL) のベースラインからの絶対変化量-FAS (DBL1:日本人)

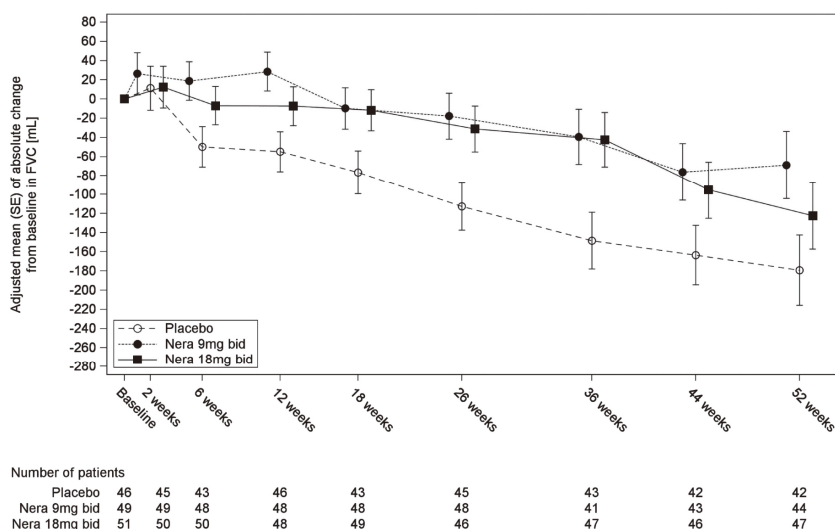
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
Number of patients in FAS, N	46		49		51	
Number of patients analysed, N ¹	46		49		50	
Baseline (mean, SD)	2098.54	567.05	2150.00	596.71	2329.61	745.07
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	-179.19		-68.94		-122.34	
95%CI	-251.54 -106.84		-138.67 0.79		-191.10 -53.57	
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean	--		110.25		56.85	
95%CI	--		9.55 210.96		-43.45 157.16	

N: number, Nera: ネランドミラスト

各 Visit 時における治療 (カテゴリー変数) の効果, 各 Visit 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 Visit 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 Visit 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 に基づく。各患者に対する時間と切片をランダム効果として含めた。Visit 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。

1 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。

図11 52週間のFVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量 (SE) -FAS (DBL1:日本人)



Nera: ネランドミラスト

結果 (重要な副次 評価項目 全体集団)	<p>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)</p> <p><全体集団></p> <p>DBL1</p> <p>重要な副次評価項目のイベントが発生した患者は, プラセボ群 122 例 (31.1%), 本剤 9mg 群 110 例 (28.0%), 本剤 18mg 群 95 例 (24.3%) であった。プラセボ群に対する HR は, 本剤 9mg 群で 0.88 (95%CI: 0.68~1.14, p=0.3398), 本剤 18mg 群で 0.77 (95%CI: 0.59~1.01, p=0.0602) であり, いずれの用量でも統計学的な有意差は認められなかった (表 16)。観察期間の中央値は, DBL1 で 15.4 カ月であった。</p> <p>重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは, 呼吸器疾患による入院であり, 重要な副次評価項目の最初に発生したイベントの半数を占めた。</p>																																																																																																		
	<p>表 16 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—FAS (DBL1: 全体集団)</p> <table border="1" data-bbox="443 698 1401 1348"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients (N %)</td> <td>392</td> <td>100.0</td> <td>393</td> <td>100.0</td> <td>391</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Time at risk for event (patient-years)</td> <td colspan="2">405.6</td> <td colspan="2">415.6</td> <td colspan="2">415.2</td> </tr> <tr> <td>Patients with event (N %)</td> <td>122</td> <td>31.1</td> <td>110</td> <td>28.0</td> <td>95</td> <td>24.3</td> </tr> <tr> <td> Acute ILD exacerbation as the 1st event</td> <td>40</td> <td>10.2</td> <td>32</td> <td>8.1</td> <td>26</td> <td>6.6</td> </tr> <tr> <td> Hospitalisation for respiratory cause as the 1st event</td> <td>68</td> <td>17.3</td> <td>67</td> <td>17.0</td> <td>64</td> <td>16.4</td> </tr> <tr> <td> Death as the 1st event</td> <td>14</td> <td>3.6</td> <td>11</td> <td>2.8</td> <td>5</td> <td>1.3</td> </tr> <tr> <td>HR vs. placebo¹</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.88</td> <td colspan="2">0.77</td> </tr> <tr> <td> 95% CI</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.68 1.14</td> <td colspan="2">0.59 1.01</td> </tr> <tr> <td> p-value²</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">0.3398</td> <td colspan="2">0.0602</td> </tr> <tr> <td>Estimated percentage of patients with event at Week 52³</td> <td colspan="2">26.5</td> <td colspan="2">22.9</td> <td colspan="2">20.1</td> </tr> <tr> <td> 95% CI</td> <td colspan="2">22.4 31.2</td> <td colspan="2">19.0 27.4</td> <td colspan="2">16.4 24.4</td> </tr> <tr> <td>Difference in probability vs. placebo</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">-3.7</td> <td colspan="2">-6.6</td> </tr> <tr> <td> 95% CI</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">-9.7 2.3</td> <td colspan="2">-12.5 -0.7</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid		Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0	Time at risk for event (patient-years)	405.6		415.6		415.2		Patients with event (N %)	122	31.1	110	28.0	95	24.3	Acute ILD exacerbation as the 1 st event	40	10.2	32	8.1	26	6.6	Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	68	17.3	67	17.0	64	16.4	Death as the 1 st event	14	3.6	11	2.8	5	1.3	HR vs. placebo ¹	--		0.88		0.77		95% CI	--		0.68 1.14		0.59 1.01		p-value ²	--		0.3398		0.0602		Estimated percentage of patients with event at Week 52 ³	26.5		22.9		20.1		95% CI	22.4 31.2		19.0 27.4		16.4 24.4		Difference in probability vs. placebo	--		-3.7		-6.6		95% CI	--		-9.7 2.3		-12.5 -0.7	
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid																																																																																														
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0																																																																																													
Time at risk for event (patient-years)	405.6		415.6		415.2																																																																																														
Patients with event (N %)	122	31.1	110	28.0	95	24.3																																																																																													
Acute ILD exacerbation as the 1 st event	40	10.2	32	8.1	26	6.6																																																																																													
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	68	17.3	67	17.0	64	16.4																																																																																													
Death as the 1 st event	14	3.6	11	2.8	5	1.3																																																																																													
HR vs. placebo ¹	--		0.88		0.77																																																																																														
95% CI	--		0.68 1.14		0.59 1.01																																																																																														
p-value ²	--		0.3398		0.0602																																																																																														
Estimated percentage of patients with event at Week 52 ³	26.5		22.9		20.1																																																																																														
95% CI	22.4 31.2		19.0 27.4		16.4 24.4																																																																																														
Difference in probability vs. placebo	--		-3.7		-6.6																																																																																														
95% CI	--		-9.7 2.3		-12.5 -0.7																																																																																														
	<p>N : number, Nera : ネラドミラスト</p> <p>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 が欠測であった 8 例の患者を解析から除外した。</p> <p>2 Wald 検定による p 値; 事前に規定したグラフィカルアプローチによる検定手順に基づき, p 値は本剤のいずれの用量でも統計学的に有意ではなかった。</p> <p>3 Kaplan-Meier 推定量に基づく</p>																																																																																																		
結果 (重要な副次 評価項目 日本人集団)	<p><日本人集団></p> <p>DBL1</p> <p>重要な副次評価項目のイベントが発生した患者は, プラセボ群 21 例 (45.7%), 本剤 9mg 群 14 例 (28.6%), 本剤 18mg 群 11 例 (21.6%) であり, プラセボ群に対する HR は, 本剤 9mg 群では 0.65 (95%CI : 0.33~1.30), 本剤 18mg 群では 0.44 (95%CI : 0.21~0.92) であった (表 17)。</p> <p>重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは, 呼吸器疾患による入院であり, 重要な副次評価項目の最初に発生したイベントの半数以上を占めた。</p>																																																																																																		

V. 治療に関する項目

結果 (重要な副次 評価項目 日本人集団 続き)	表 17 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－FAS (DBL1 : 日本人集団)						
		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
	Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0
	Patients with event (N %)	21	45.7	14	28.6	11	21.6
	Acute ILD exacerbation as the 1 st event	7	15.2	3	6.1	2	3.9
	Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	11	23.9	10	20.4	9	17.6
	Death as the 1 st event	3	6.5	1	2.0	0	0.0
	HR vs. placebo ¹	--		0.65		0.44	
	95% CI			0.33	1.30	0.21	0.92
	Estimated percentage of patients with event at Week 52 ²	34.99		22.45		13.73	
95% CI	23.10	50.64	13.11	36.86	6.79	26.65	
Difference in probability vs. placebo	--		-12.60		-24.41		
95% CI			-30.42	5.22	-40.66	-8.17	
N : number, Nera : ネラドミラスト							
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 Kaplan-Meier 推定量に基づく							
結果 (副次評価項目 及びその他の 評価項目 全体集団)	重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間 <全体集団> DBL1 重要な副次評価項目の 3 つの構成要素を個別の評価項目として解析した結果, 3 つの評価項目のいずれについても, 本剤群でプラセボ群と比較して良好な傾向が得られた。本剤 18mg 群では, 死亡について, プラセボ群に対する HR は 0.48 (95%CI : 0.30~0.79) で, プラセボ群と比較して死亡のリスクが 52%低下した。また, プラセボ群に対する HR は, ILD の急性増悪又は死亡で 0.59 (95%CI : 0.41~0.84), ILD の急性増悪で 0.60 (95%CI : 0.38~0.94), 呼吸器疾患による入院又は死亡で 0.75 (95%CI : 0.56~1.00) であり, これらのリスクもプラセボ群と比較して低下した。本剤 9mg 群では, 死亡について, プラセボ群に対するハザード比は 0.60 (95%CI : 0.38~0.95) で, プラセボ群と比較して死亡のリスクが 40%低下した。重要な副次評価項目のその他のすべての構成要素のリスクも数値的に低下したが, その程度は本剤 18mg 群と比較して小さかった (表 18)。						

結果 (副次評価項目 及びその他の 評価項目 全体集団 続き)	表 18 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間 －FAS (DBL1：全体集団)					
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with acute ILD exacerbation or death (N %)	83	21.2	65	16.5	48	12.3
HR vs. placebo	--		0.78		0.59	
95% CI			0.56 1.08		0.41 0.84	
Nominal p-value			0.1348		0.0036	
Acute ILD exacerbation (N %)	52	13.3	42	10.7	30	7.7
HR vs. placebo	--		0.85		0.60	
95% CI			0.57 1.29		0.38 0.94	
Nominal p-value			0.4499		0.0274	
Patients with hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	110	28.1	97	24.7	84	21.5
HR vs. placebo	--		0.83		0.75	
95% CI			0.63 1.10		0.56 1.00	
Nominal p-value			0.1990		0.0499	
Hospitalisation for respiratory cause (N %)	95	24.2	86	21.9	79	20.2
HR vs. placebo	--		0.85		0.82	
95% CI			0.64 1.15		0.61 1.11	
Nominal p-value			0.2930		0.1919	
Death (N %)	50	12.8	33	8.4	24	6.1
HR vs. placebo	--		0.60		0.48	
95% CI			0.38 0.95		0.30 0.79	
Nominal p-value			0.0284		0.0036	
N : number, Nera : ネランドミラスト						
結果 (安全性 全体集団)	<p><全体集団> <u>52 週時</u> 副作用の発現割合は、プラセボ群 126/392 例 (32.1%)、本剤 9mg 群 152/393 例 (38.7%)、 本剤 18mg 群 174/391 例 (44.5%) であった。主な副作用は下痢と体重減少であり、そ の発現割合はプラセボ群、本剤 9mg 群、本剤 18mg 群でそれぞれ 13.0%、20.9%、27.1% 及び 1.8%、2.5%、4.4% であった。投与中止に至った下痢の発現割合は、プラセボ群 0.5% (2/392 例)、本剤 9mg 群 1.3% (5/393 例)、本剤 18mg 群 2.6% (10/391 例) であった。 下痢は、ほとんどの患者において軽度から中等度の重症度であり、多くは治療開始後 3 カ月以内に発生した。</p> <p><u>DBL1</u> 副作用の発現割合は、プラセボ群 128 例 (32.7%)、本剤 9mg 群 157 例 (40.0%)、本剤 18mg 群 178 例 (45.5%) であり、最もよくみられた副作用は下痢 (プラセボ群 13.3%、本剤 9mg 群 21.1%、本剤 18mg 群 27.1%) であり、次いで悪心 (プラセボ群 3.1%、本剤 9mg 群 4.6%、 本剤 18mg 群 6.4%)、体重減少 (プラセボ群 2.0%、本剤 9mg 群 2.8%、本剤 18mg 群 4.9%) であった (「VIII-8. 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)。</p>					

<p>結果 (安全性 全体集団 続き)</p>	<p>投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 46 例 (11.7%)、本剤 9mg 群 39 例 (9.9%)、本剤 18mg 群 44 例 (11.3%) であり、最もよくみられた投与中止に至った有害事象は状態悪化であり、次いで下痢であった。状態悪化の発現割合はプラセボ群で最も高かった (プラセボ群 3.1%、本剤 9mg 群 1.5%、本剤 18mg 群 1.5%)。下痢の発現割合は本剤群でプラセボ群より高かった (プラセボ群 0.5%、本剤 9mg 群 1.5%、本剤 18mg 群 2.6%)。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 168 例 (42.9%)、本剤 9mg 群 150 例 (38.2%)、本剤 18mg 群 154 例 (39.4%) であり、最もよくみられた重篤な有害事象は状態悪化 (プラセボ群 11.2%、本剤 9mg 群 8.9%、本剤 18mg 群 5.4%) であり、次いで肺炎 (プラセボ群 7.1%、本剤 9mg 群 7.6%、本剤 18mg 群 6.9%) であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は、各投与群で 3%未満であった。重篤な副作用が認められた患者は、プラセボ群 18 例、本剤 9mg 群 5 例、本剤 18mg 群 18 例であった (同一患者に複数の該当事象あり)。</p> <p>死亡に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して本剤群で低く、本剤 18 mg 群で最も低かった (プラセボ群 7.4%、本剤 9mg 群 4.6%、本剤 18mg 群 2.1%)。治験薬投与下で死亡に至った有害事象のうち、最もよくみられた有害事象は状態悪化であった (プラセボ群 2.3%、本剤 9mg 群 1.3%、本剤 18mg 群 0.5%)。死亡に至った有害事象のうち、本剤と因果関係ありと判断された有害事象は認められなかった。</p> <p style="text-align: center;">表 19 有害事象の要約－Treated set (DBL1：全体集団)</p> <table border="1" data-bbox="443 925 1391 1249"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Category of AEs</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9 mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18 mg bid</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients</td> <td>392</td> <td>100.0</td> <td>393</td> <td>100.0</td> <td>391</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Patients with any AE</td> <td>369</td> <td>94.1</td> <td>369</td> <td>93.9</td> <td>364</td> <td>93.1</td> </tr> <tr> <td> Severe AEs (CTCAE grade>2)</td> <td>146</td> <td>37.2</td> <td>139</td> <td>35.4</td> <td>145</td> <td>37.1</td> </tr> <tr> <td> AEs leading to permanent treatment discontinuation</td> <td>46</td> <td>11.7</td> <td>39</td> <td>9.9</td> <td>44</td> <td>11.3</td> </tr> <tr> <td> Serious AEs</td> <td>168</td> <td>42.9</td> <td>150</td> <td>38.2</td> <td>154</td> <td>39.4</td> </tr> <tr> <td> Resulted in death</td> <td>29</td> <td>7.4</td> <td>18</td> <td>4.6</td> <td>8</td> <td>2.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>N : number, Nera : ネラドミラスト</p> <p>*有害事象名は MedDRA Version 27.1 を用いてコーディングし、同 Version の ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRAJ) を用いて日本語化した。</p>	Category of AEs	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		N	%	N	%	N	%	Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0	Patients with any AE	369	94.1	369	93.9	364	93.1	Severe AEs (CTCAE grade>2)	146	37.2	139	35.4	145	37.1	AEs leading to permanent treatment discontinuation	46	11.7	39	9.9	44	11.3	Serious AEs	168	42.9	150	38.2	154	39.4	Resulted in death	29	7.4	18	4.6	8	2.1
Category of AEs	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid																																																			
	N	%	N	%	N	%																																																		
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0																																																		
Patients with any AE	369	94.1	369	93.9	364	93.1																																																		
Severe AEs (CTCAE grade>2)	146	37.2	139	35.4	145	37.1																																																		
AEs leading to permanent treatment discontinuation	46	11.7	39	9.9	44	11.3																																																		
Serious AEs	168	42.9	150	38.2	154	39.4																																																		
Resulted in death	29	7.4	18	4.6	8	2.1																																																		
<p>結果 (安全性 日本人集団)</p>	<p><日本人集団></p> <p>DBL1</p> <p>副作用の発現割合は、プラセボ群 18 例 (39.13%)、本剤 9mg 群 23 例 (46.94%)、本剤 18mg 群 24 例 (47.06%) であり、最もよくみられた副作用は下痢 (プラセボ群 13.04%、本剤 9mg 群 28.57%、本剤 18mg 群 25.49%) であり、次いで食欲減退 (プラセボ群 4.35%、本剤 9mg 群 10.20%、本剤 18mg 群 7.84%)、体重減少 (プラセボ群 2.17%、本剤 9mg 群 8.16%、本剤 18mg 群 7.84%) であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群 5 例 (10.87%)、本剤 9mg 群 7 例 (14.29%)、本剤 18mg 群 8 例 (15.69%) であり、最もよくみられた投与中止に至った有害事象は状態悪化であり、次いで食欲減退であった。投与中止に至った状態悪化の発現割合は本剤 9mg 群で最も低く (プラセボ群 4.35%、本剤 9mg 群 2.04%、本剤 18mg 群 5.88%)、食欲減退は本剤 9mg 群のみ (4.08%) で認められた。下痢による治験薬の投与中止は本剤 18mg 群の 1 例のみに認められた。</p> <p>重篤な副作用が認められた患者は、本剤 9mg 群 2 例 (過敏性肺臓炎及び自殺企図)、本剤 18mg 群 4 例 (ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、細気管支炎、脱水及び骨髄炎)、プラセボ群 3 例であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は、プラセボ群の 4 例及び本剤 9mg 群の 1 例に認められた。</p>																																																							

結果 (その他の評価項目 : 臨床薬理)	本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度(幾何平均値)は、投与期間を通じて安定し、本剤 9mg 群で 84.8 nmol/L, 18mg 群で 172nmol/L と用量に比例して増加した。 人種では、白人患者と比較してアジア人患者では、本剤 9mg 群で約 43%, 本剤 18mg 群で約 10%高かった。 本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度は、ベースライン時にニンテダニブを使用していた患者と、ベースライン時に AF を使用していなかった患者で同様であった。 探索的部分集団解析の結果、性別、民族(ヒスパニック系又はラテン系 vs ヒスパニック系又はラテン系以外)、ニンテダニブ及び制酸薬の使用は本剤の曝露量に影響しなかった。
結果 (まとめ)	本剤 9mg 1 日 2 回及び本剤 18mg 1 日 2 回投与は、疾患進行の指標である FVC 低下を抑制する効果を示し、患者にとって意味のあるイベント(すなわち、ILD の初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡)のリスクを低下させた。また、単独又はニンテダニブと併用したときの本剤の安全性及び忍容性は良好であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

・製造販売後データベース調査(計画中)

安全性検討事項	重度の下痢, 重篤な体重減少, 血管炎, 重篤な感染症, 心血管系事象
目的	使用実態下における本剤投与時の安全性の確認 主目的: 本剤使用者における重度の下痢の発現頻度を記述する。 副次目的: 本剤使用者における重篤な体重減少, 血管炎, 重篤な感染症, 心血管系事象の発現頻度を記述する。 その他の目的: 本剤使用者における重度の下痢のリスク因子を探索する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

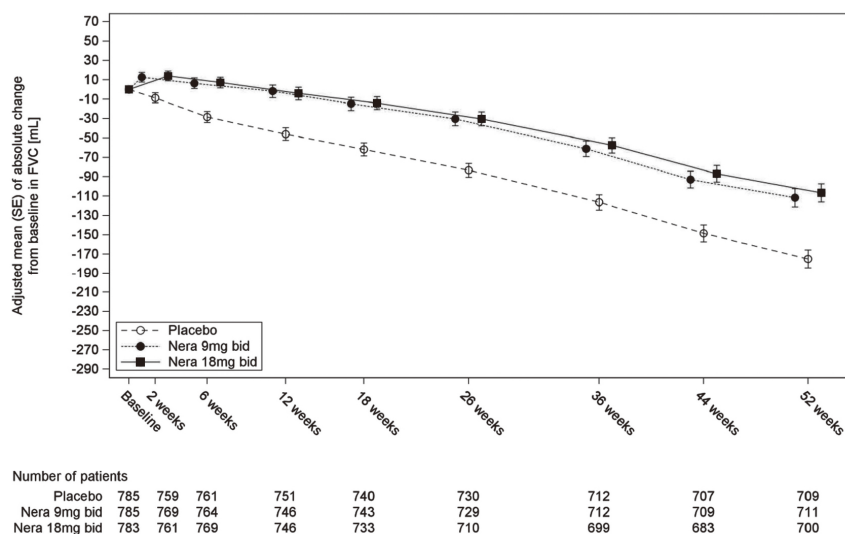
国際共同第III相試験併合解析（1305-0014 試験 [FIBRONEER-IPF 試験] 及び 1305-0023 試験 [FIBRONEER-ILD 試験]）¹⁴⁾

目的	事前規定した国際共同第III相試験 2 試験（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験）の併合解析を実施することにより、特に time-to-event の評価項目について、より大きなサンプルサイズに基づいたより正確な推定値を得る。
対象	IPF 患者 1177 例（うち日本人患者 135 例） PPF 患者 1176 例（うち日本人患者 146 例）
評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量 ・ 治験期間中の IPF/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) ・ 治験期間中の以下の各イベントが最初に発生するまでの期間 <ul style="list-style-type: none"> - IPF/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 ・ 52 週時の%DLCO (Hb 補正) のベースラインからの絶対変化量 ・ 酸素療法の初回使用までの期間 (各 DBL の全データ) ・ 酸素流量 (L/min) のベースラインからの絶対変化量 (各 DBL の全データ) ・ 治験期間中の初回の呼吸困難症状悪化又は死亡までの期間 ・ 治験期間中の初回の咳嗽症状悪化又は死亡までの期間 ・ 52 週時の L-PF スコアのベースラインからの絶対変化量 (EFF1 のみ) <ul style="list-style-type: none"> - L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア - L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコア - L-PF Symptoms 疲労ドメインスコア - L-PF Symptoms 総スコア - L-PF Impact スコア
解析方法	<p>有効性</p> <p>1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験の DBL1 の全患者を対象としてランダム割付けされた投与群に基づく併合集団である EFF1 (全患者) を用いて併合解析を実施した。併合解析では、1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の主要評価項目に関して、試験ごとに規定した検定手順に基づき、本剤のいずれかの用量で統計学的有意差が認められた場合、重要ではあるが発生頻度の低い臨床アウトカム及び患者報告アウトカムを、併合データを用いて検証的に解析することとした。検定は、EFF1 で以下の階層的な順序で実施することとした：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験期間中の複合評価項目の構成要素 (IPF/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 (重要な副次評価項目) 2. 治験期間中の初回の呼吸困難症状 (L-PF Symptoms 呼吸困難ドメインスコア) 悪化又は死亡までの期間 3. 治験期間中の初回の咳嗽症状 (L-PF Symptoms 咳嗽ドメインスコア) 悪化又は死亡までの期間 4. 治験期間中の呼吸器疾患による初回入院又は死亡までの期間 5. 治験期間中の IPF/ILD の初回急性増悪又は死亡までの期間 6. 治験期間中の死亡までの期間 <p>解析方法は、解析モデルに共変量として個別試験を含めたことを除き、各試験と同様とした。また、臨床的に意義のある DDI に基づき、ベースライン時に AF としてピルフェニドン使用の集団を除外した患者を対象とした併合集団である EFF1c を用いて併合解析 (事後解析) を実施した。</p>

解析方法 (続き)	<p>安全性</p> <p>1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験の DBL1 において、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての患者 (本剤 9mg 群, 本剤 18mg 群及びプラセボ群) の併合データを SAF1 として、安全性を評価した。安全性解析は「治験薬投与下 (treatment-emergent)」のデータ (本剤の最終投与日から 7 日間の残存効果期間を含む) を用い、治験薬投与を受けた集団 (Treated set) を解析対象集団とした。</p> <p>また、DDI に基づき、SAF1 からベースライン時に AF としてピルフェニドン使用の集団を除外した患者を対象とした併合データを SAF1c とし、事後解析として規定した。</p>																																																																																																																																					
結果 (有効性)	<p>52 週時点のベースラインからの FVC (mL) の絶対変化量</p> <p>EFF1 では、プラセボ群で -174.74mL (95%CI: -193.17~-156.31), 本剤 9mg 群で -111.56mL (95%CI: -129.96~-93.15), 本剤 18mg 群で -106.66mL (95%CI: -125.17~-88.14) であった。プラセボ群との調整済み平均値の差は、本剤 9mg 群では 63.18mL (95%CI: 37.13~89.23), 本剤 18mg 群では 68.08mL (95%CI: 41.96~94.20) であった (表 20)。</p> <p>EFF1c では、プラセボ群で -170.39 mL (95%CI: -190.38~-150.40), 本剤 9mg 群で -95.50 mL (95%CI: -115.32~-75.69), 本剤 18mg 群で -101.31mL (95%CI: -121.44~-81.19) であった。プラセボ群との調整済み平均値の差は、本剤 9mg 群で 74.89mL (95%CI: 46.73~103.04), 本剤 18mg 群で 69.08mL (95%CI: 40.72~97.44) であった (表 20)。</p> <p>FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移から、本剤 9mg 群及び本剤 18mg 群で 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ、52 週時まで差は広がり続け (図 12, 図 13), 52 週以降も広がり続けた。</p> <p style="text-align: center;">表 20 52 週時の FVC (mL) のベースラインからの絶対変化量 -FAS (併合解析: EFF1 及び EFF1c) 【事後解析含む】</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18mg bid</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EFF1 (overall population), N</td> <td colspan="2">782</td> <td colspan="2">780</td> <td colspan="2">782</td> </tr> <tr> <td>Baseline (mean, SD)</td> <td>2609.08</td> <td>825.65</td> <td>2581.03</td> <td>815.30</td> <td>2604.66</td> <td>773.00</td> </tr> <tr> <td>Week 52 change from baseline</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td> Adjusted mean</td> <td colspan="2">-174.74</td> <td colspan="2">-111.56</td> <td colspan="2">-106.66</td> </tr> <tr> <td> 95% CI</td> <td>-193.17</td> <td>-156.31</td> <td>-129.96</td> <td>-93.15</td> <td>-125.17</td> <td>-88.14</td> </tr> <tr> <td>Comparison vs. placebo</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td> Adjusted mean</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">63.18</td> <td colspan="2">68.08</td> </tr> <tr> <td> 95% CI</td> <td colspan="2">--</td> <td>37.13</td> <td>89.23</td> <td>41.96</td> <td>94.20</td> </tr> <tr> <td> Nominal p value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"><0.0001</td> <td colspan="2"><0.0001</td> </tr> <tr> <td>EFF1c (non-pirfenidone population), N</td> <td colspan="2">649</td> <td colspan="2">660</td> <td colspan="2">654</td> </tr> <tr> <td>Baseline (mean, SD)</td> <td>2582.06</td> <td>841.07</td> <td>2552.73</td> <td>828.33</td> <td>2563.64</td> <td>784.47</td> </tr> <tr> <td>Week 52 change from baseline</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td> Adjusted mean</td> <td colspan="2">-170.39</td> <td colspan="2">-95.50</td> <td colspan="2">-101.31</td> </tr> <tr> <td> 95% CI</td> <td>-190.38</td> <td>-150.40</td> <td>-115.32</td> <td>-75.69</td> <td>-121.44</td> <td>-81.19</td> </tr> <tr> <td>Comparison vs. placebo</td> <td colspan="6"></td> </tr> <tr> <td> Adjusted mean</td> <td colspan="2">--</td> <td colspan="2">74.89</td> <td colspan="2">69.08</td> </tr> <tr> <td> 95% CI</td> <td colspan="2">--</td> <td>46.73</td> <td>103.04</td> <td>40.72</td> <td>97.44</td> </tr> <tr> <td> Nominal p value</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"><0.0001</td> <td colspan="2"><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>N : number, Nera : ネラドミラスト</p> <p>各 Visit 時における治療 (カテゴリー変数) の効果, 各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与 (カテゴリー変数) の効果, 各 Visit 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, 1305-0014 試験の患者はすべて UIP 又は UIP 様の線維化パターンのカテゴリーに含まれた) の効果, 治験 (カテゴリー変数) の効果及び各 Visit 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 に基づく。多重性は調整しなかった。EFF1c での解析は, 事後解析として実施した。</p>		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid		EFF1 (overall population), N	782		780		782		Baseline (mean, SD)	2609.08	825.65	2581.03	815.30	2604.66	773.00	Week 52 change from baseline							Adjusted mean	-174.74		-111.56		-106.66		95% CI	-193.17	-156.31	-129.96	-93.15	-125.17	-88.14	Comparison vs. placebo							Adjusted mean	--		63.18		68.08		95% CI	--		37.13	89.23	41.96	94.20	Nominal p value			<0.0001		<0.0001		EFF1c (non-pirfenidone population), N	649		660		654		Baseline (mean, SD)	2582.06	841.07	2552.73	828.33	2563.64	784.47	Week 52 change from baseline							Adjusted mean	-170.39		-95.50		-101.31		95% CI	-190.38	-150.40	-115.32	-75.69	-121.44	-81.19	Comparison vs. placebo							Adjusted mean	--		74.89		69.08		95% CI	--		46.73	103.04	40.72	97.44	Nominal p value			<0.0001		<0.0001	
	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid																																																																																																																																	
EFF1 (overall population), N	782		780		782																																																																																																																																	
Baseline (mean, SD)	2609.08	825.65	2581.03	815.30	2604.66	773.00																																																																																																																																
Week 52 change from baseline																																																																																																																																						
Adjusted mean	-174.74		-111.56		-106.66																																																																																																																																	
95% CI	-193.17	-156.31	-129.96	-93.15	-125.17	-88.14																																																																																																																																
Comparison vs. placebo																																																																																																																																						
Adjusted mean	--		63.18		68.08																																																																																																																																	
95% CI	--		37.13	89.23	41.96	94.20																																																																																																																																
Nominal p value			<0.0001		<0.0001																																																																																																																																	
EFF1c (non-pirfenidone population), N	649		660		654																																																																																																																																	
Baseline (mean, SD)	2582.06	841.07	2552.73	828.33	2563.64	784.47																																																																																																																																
Week 52 change from baseline																																																																																																																																						
Adjusted mean	-170.39		-95.50		-101.31																																																																																																																																	
95% CI	-190.38	-150.40	-115.32	-75.69	-121.44	-81.19																																																																																																																																
Comparison vs. placebo																																																																																																																																						
Adjusted mean	--		74.89		69.08																																																																																																																																	
95% CI	--		46.73	103.04	40.72	97.44																																																																																																																																
Nominal p value			<0.0001		<0.0001																																																																																																																																	

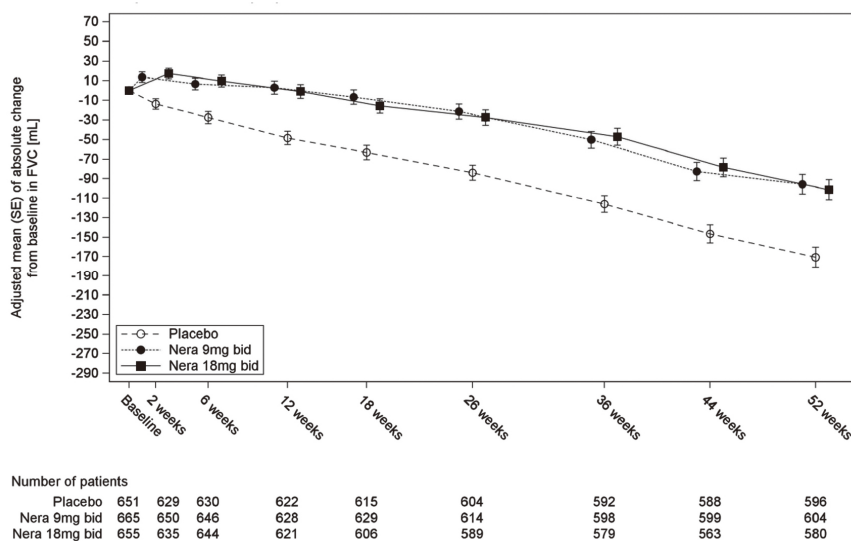
結果
(有効性
続き)

図 12 52 週間の FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量 (SE)
-FAS (併合解析: EFF1)



Nera : ネランドミラスト

図 13 52 週間の FVC (mL) のベースラインからの調整済み平均絶対変化量 (SE)
-FAS (併合解析: EFF1c) 【事後解析】



Nera : ネランドミラスト

両用量の本剤群のプラセボ群に対する治療効果は、ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団 (本剤 9mg 群) を除く部分集団で認められた。これは 1305-0014 試験のベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団では、薬物相互作用によって本剤のトラフ血漿中濃度が約 50%低下したことに起因すると考える (「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照)。投与群と個別試験の交互作用の p 値は、EFF1 では本剤 9mg 群 0.1835 及び本剤 18mg 群 0.9131, EFF1c では本剤 9mg 群 0.6111 及び本剤 18mg 群 0.8757 であり、第III相試験の 2 試験間で本剤の治療効果が異なること示唆するものではなかった。

結果 (有効性 続き)	<p>治験期間中の IPF/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)</p> <p>EFF1 における重要な副次評価項目の統計学的な検定は有意でなかったため, 検定は中止し, 以降の評価項目の解析は探索的とした。</p> <p>EFF1 では, 重要な副次評価項目のイベントが発生した患者は, プラセボ群で 225 例 (28.7%), 本剤 9mg 群で 200 例 (25.5%), 本剤 18mg 群で 188 例 (24.0%) であった。プラセボに対する HR は本剤 9mg 群で 0.90 (95%CI : 0.74~1.09, p=0.2692), 本剤 18mg 群で 0.87 (95%CI : 0.71~1.05, p=0.1505) であり, いずれの用量でもプラセボに対する統計的な有意差は認められなかったものの, リスクはプラセボ群と比較して両用量の本剤群で数値的に低く, 本剤 18mg 群でより低かった。</p> <p>EFF1c では, 重要な副次評価項目のイベントが発生した患者は, プラセボ群で 195 例 (30.0%), 本剤 9mg 群で 164 例 (24.7%), 本剤 18mg 群で 156 例 (23.8%) であった。プラセボに対する HR は本剤 9mg 群で 0.84 (95%CI : 0.68~1.03), 本剤 18mg 群で 0.80 (95%CI : 0.65~0.99) であり, EFF1 よりも良好な傾向を示した。</p> <p>イベントが発生した患者は, 両用量の本剤群で数値的に少なく, 3 つの構成要素すべてで数値的な減少傾向がみられた。この良好な傾向は, 本剤 9mg 群と比較して本剤 18mg 群で顕著であり, EFF1c でより顕著であった (表 21)。2 試験間でも一貫した結果が得られた。</p>						
<p>表 21 各臨床イベント (IPF/ILD の急性増悪, 呼吸器疾患による入院, 又は死亡) が最初に発生するまでの期間—FAS (併合解析 : EFF1 及び EFF1c) 【事後解析含む】</p>							
		Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
EFF1 (overall population)		785	100.0	785	100.0	783	100.0
(N %)							
Key secondary composite endpoint (N %)		225	28.7	200	25.5	188	24.0
Acute IPF/ILD exacerbation as the 1 st event		78	9.9	64	8.2	64	8.2
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event		117	14.9	112	14.3	111	14.2
Death as the 1 st event		30	3.8	24	3.1	13	1.7
HR vs. placebo		--		0.90		0.87	
95% CI				0.74	1.09	0.71	1.05
p-value				0.2692		0.1505	
Acute IPF/ILD exacerbation or death (N %)		151	19.2	126	16.1	102	13.0
HR vs placebo		--		0.86		0.71	
95% CI				0.68	1.10	0.55	0.91
Nominal p-value				0.2260		0.0077	
Hospitalisation for respiratory cause or death (N %)		204	26.0	176	22.4	168	21.5
HR vs. placebo		--		0.86		0.85	
95% CI				0.70	1.05	0.69	1.04
Nominal p-value				0.1320		0.1167	
Death (N %)		92	11.7	69	8.8	50	6.4
HR vs. placebo		--		0.75		0.56	
95% CI				0.54	1.02	0.40	0.80
Nominal p-value				0.0696		0.0011	

V. 治療に関する項目

結果 (有効性 続き)	Placebo		Nera 9mg bid		Nera 18mg bid	
	EFF1c (non-pirfenidone population) (N %)	651	100.0	665	100.0	655
Key secondary composite endpoint (N %)	195	30.0	164	24.7	156	23.8
Acute IPF/ILD exacerbation as the 1 st event	67	10.3	50	7.5	51	7.8
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	102	15.7	96	14.4	94	14.4
Death as the 1 st event	26	4.0	18	2.7	11	1.7
HR vs. placebo	--		0.84		0.80	
95% CI			0.68	1.03	0.65	0.99
Nominal p-value			0.0955		0.0447	
Acute IPF/ILD exacerbation or death (N %)	131	20.1	101	15.2	79	12.1
HR vs. placebo	--		0.78		0.62	
95% CI			0.60	1.02	0.47	0.82
Nominal p-value			0.0669		0.0008	
Hospitalisation for respiratory cause or death (N %)	175	26.9	145	21.8	140	21.4
HR vs. placebo	--		0.81		0.80	
95% CI			0.65	1.01	0.64	1.00
Nominal p-value			0.0640		0.0498	
Death (N %)	79	12.1	54	8.1	37	5.6
HR vs. placebo	--		0.67		0.48	
95% CI			0.47	0.95	0.32	0.71
Nominal p-value			0.0241		0.0002	
<p>N : number, Nera : ネラドミラスト</p> <p>治療、ベースライン時の AF 投与、ベースライン時の HRCT パターン、治験、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。p 値は Wald 検定を用いて算出し、多重性は調整しなかった。</p> <p>EFF1c での解析は、事後解析として実施した。</p>						
結果 (安全性)	<p>SAF1 及び SAF1c における副作用の発現割合は本剤の投与量の増加に伴い上昇し (SAF1 : プラセボ群 35.4%, 本剤 9mg 群 42.8%, 本剤 18mg 群 49.3%/SAF1c : プラセボ群 35.0%, 本剤 9mg 群 44.2%, 本剤 18mg 群 52.8%), 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の個々の試験の結果と同様の傾向が認められた。</p> <p>SAF1 及び SAF1c ともに、投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群と本剤群でおおむね同程度であった (SAF1 : プラセボ群 12.4%, 本剤 9mg 群 11.7%, 本剤 18mg 群 13.7%/SAF1c : プラセボ群 12.4%, 本剤 9mg 群 12.3%, 本剤 18mg 群 14.2%)。</p> <p>最もよくみられた投与中止に至った有害事象は下痢であり、次いで状態悪化であった。投与中止に至った下痢の発現割合は、本剤群でプラセボ群より高く、本剤 18mg 群で最も高かった (SAF1 : プラセボ群 0.5%, 本剤 9mg 群 1.7%, 本剤 18mg 群 4.3%/SAF1c : プラセボ群 0.6%, 本剤 9mg 群 1.5%, 本剤 18mg 群 5.2%)。投与中止に至った下痢のほとんど (44/51 例) がニンテダニブを使用している患者であり、このうち 30 例が本剤 18mg 群であった。投与中止に至った呼吸困難は、本剤 9mg 群の 1 件を除き、すべてプラセボ群でみられた。これら以外の投与中止に至った有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同様であった。</p> <p>重篤な有害事象の発現割合は、SAF1 及び SAF1c ともに、プラセボ群と比較して本剤群で低かった (SAF1 : プラセボ群 42.7%, 本剤 9mg 群 38.1%, 本剤 18mg 群 38.7%/SAF1c : プラセボ群 41.3%, 本剤 9mg 群 38.1%, 本剤 18mg 群 38.2%)。最もよくみられた重篤な有害事象は状態悪化 (SAF1 : プラセボ群 9.7%, 本剤 9mg 群 7.5%, 本剤 18mg 群 6.3%/SAF1c : プラセボ群 10.0%, 本剤 9mg 群 7.5%, 本剤 18mg 群 6.0%) であり、次いで肺炎であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は、各投与群で 3%未満であった。</p>					

<p>結果 (安全性 続き)</p>	<p>SAF1 及び SAF1c とともに、死亡に至った死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で低く (SAF1: プラセボ群 7.0%, 本剤 9mg 群 5.0%, 本剤 18mg 群 2.4% / SAF1c: プラセボ群 6.9%, 本剤 9mg 群 4.8%, 本剤 18mg 群 2.3%), プラセボ群に対するリスク比は本剤 9mg 群で 0.71 (95%CI: 0.48~1.06), 本剤 18mg 群で 0.35 (95%CI: 0.21~0.58) であった。死亡に至った有害事象のうち、最もよくみられた有害事象は状態悪化 (IPF/ILD の急性増悪又はその疑いを含む) であり (SAF1: プラセボ群 2.0%, 本剤 9mg 群 0.9%, 本剤 18mg 群 0.9% / SAF1c: プラセボ群 1.8%, 本剤 9mg 群 0.8%, 本剤 18mg 群 0.9%), プラセボ群と比較して本剤群で低かった。状態悪化以外の死亡に至った有害事象の発現割合は、各投与群のいずれでも 1%未満であった。</p> <p style="text-align: center;">表 22 有害事象の概要 – Treated set (併合解析: SAF1/SAF1c)</p> <table border="1" data-bbox="443 589 1394 1016"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Category of AEs</th> <th colspan="6">Overall population (SAF1)</th> <th colspan="6">Non-pirfenidone population (SAF1c)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9 mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18 mg bid</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th colspan="2">Nera 9 mg bid</th> <th colspan="2">Nera 18 mg bid</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients</td> <td>785</td> <td>100.0</td> <td>785</td> <td>100.0</td> <td>783</td> <td>100.0</td> <td>651</td> <td>100.0</td> <td>665</td> <td>100.0</td> <td>655</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td>Patients with any AE</td> <td>755</td> <td>96.2</td> <td>740</td> <td>94.3</td> <td>743</td> <td>94.9</td> <td>625</td> <td>96.0</td> <td>626</td> <td>94.1</td> <td>619</td> <td>94.5</td> </tr> <tr> <td>Severe AEs¹</td> <td>281</td> <td>35.8</td> <td>271</td> <td>34.5</td> <td>271</td> <td>34.6</td> <td>234</td> <td>35.9</td> <td>224</td> <td>33.7</td> <td>231</td> <td>35.3</td> </tr> <tr> <td>AEs leading to temporary treatment interruption</td> <td>135</td> <td>17.2</td> <td>161</td> <td>20.5</td> <td>167</td> <td>21.3</td> <td>110</td> <td>16.9</td> <td>141</td> <td>21.2</td> <td>149</td> <td>22.8</td> </tr> <tr> <td>Serious AEs</td> <td>335</td> <td>42.7</td> <td>299</td> <td>38.1</td> <td>303</td> <td>38.7</td> <td>269</td> <td>41.3</td> <td>253</td> <td>38.1</td> <td>250</td> <td>38.2</td> </tr> <tr> <td>Resulted in death</td> <td>55</td> <td>7.0</td> <td>39</td> <td>5.0</td> <td>19</td> <td>2.4</td> <td>45</td> <td>6.9</td> <td>32</td> <td>4.8</td> <td>15</td> <td>2.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: number, Nera: ネランドミラスト 1: CTCAE Grade 3 以上</p>	Category of AEs	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)						Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0	Patients with any AE	755	96.2	740	94.3	743	94.9	625	96.0	626	94.1	619	94.5	Severe AEs ¹	281	35.8	271	34.5	271	34.6	234	35.9	224	33.7	231	35.3	AEs leading to temporary treatment interruption	135	17.2	161	20.5	167	21.3	110	16.9	141	21.2	149	22.8	Serious AEs	335	42.7	299	38.1	303	38.7	269	41.3	253	38.1	250	38.2	Resulted in death	55	7.0	39	5.0	19	2.4	45	6.9	32	4.8	15	2.3
Category of AEs	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)																																																																																																													
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid																																																																																																									
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%																																																																																																								
Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0																																																																																																								
Patients with any AE	755	96.2	740	94.3	743	94.9	625	96.0	626	94.1	619	94.5																																																																																																								
Severe AEs ¹	281	35.8	271	34.5	271	34.6	234	35.9	224	33.7	231	35.3																																																																																																								
AEs leading to temporary treatment interruption	135	17.2	161	20.5	167	21.3	110	16.9	141	21.2	149	22.8																																																																																																								
Serious AEs	335	42.7	299	38.1	303	38.7	269	41.3	253	38.1	250	38.2																																																																																																								
Resulted in death	55	7.0	39	5.0	19	2.4	45	6.9	32	4.8	15	2.3																																																																																																								
<p>結果 (まとめ)</p>	<p>1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では、本剤の両用量はプラセボと比較して FVC 低下を抑制した。重要な副次評価項目に関するイベントの発生リスクに関しては、本剤の両用量においてプラセボと比較して数値的なリスク低下がみられた。3つの構成要素のすべてが、上記の数値的なリスク低下傾向に寄与していた。推奨用法及び用量において、死亡リスクは、本剤 18mg 群でプラセボと比較して 44%低下した。2つの試験で観察された治療効果は一貫しており、IPF 及び PPF の疾患機序や臨床経過の類似性に沿う結果であると考えられる。本剤の IPF 及び PPF 患者に対する治療効果は、より大きなサンプルサイズによってより正確な推定値を得る統合解析の結果によってさらに裏付けられた。SAF1 及び SAF1c を対象とした本剤の安全性プロファイルは、試験ごとに別々に記述された安全性プロファイルと類似し、併合解析から新たな安全性の懸念は認められなかった。</p>																																																																																																																			

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

経口 PDE4 阻害剤（一般名：ロフルミラスト^注， アプレミラスト）

外用 PDE4 阻害薬（一般名：クリサボロール^注， ジファミラスト）

注）未承認薬である。

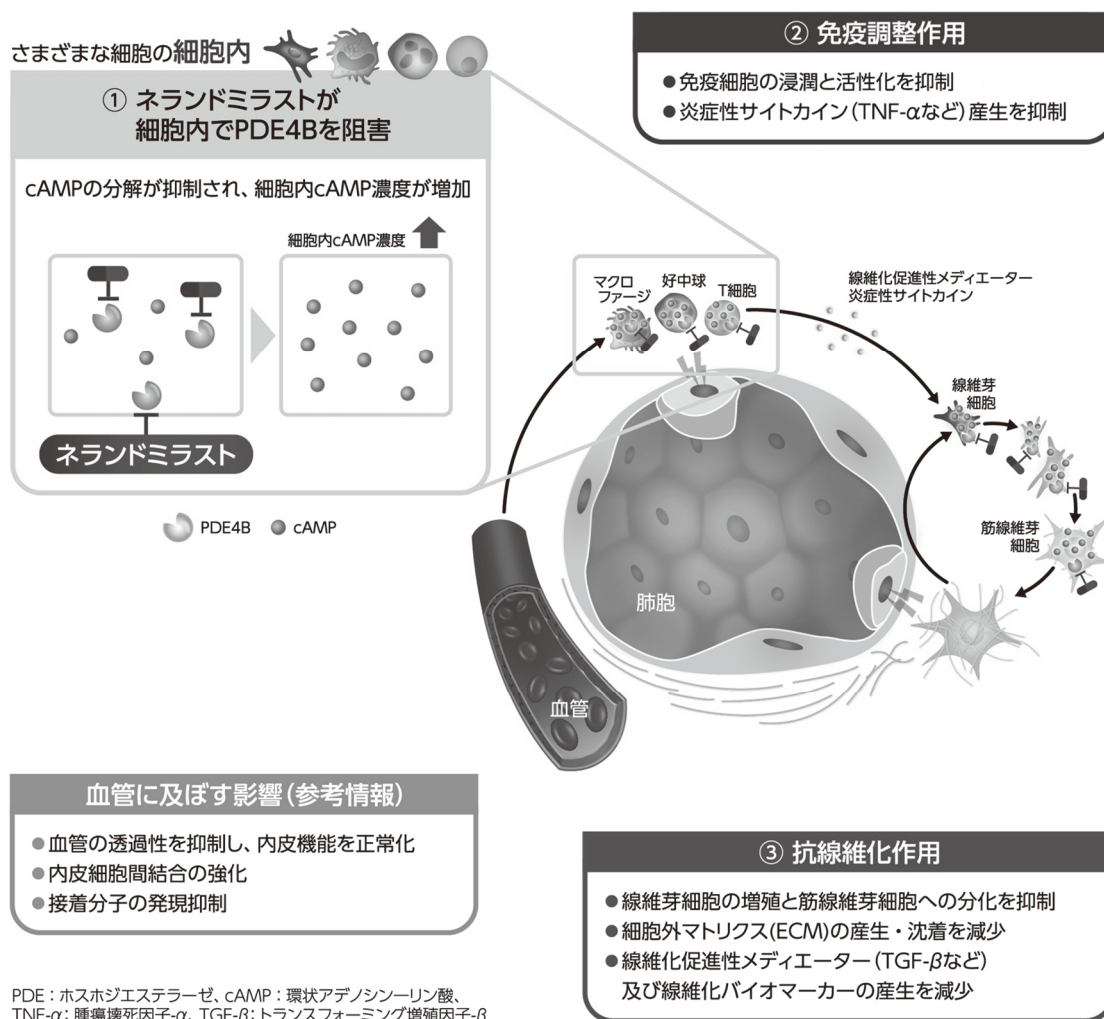
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は，最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{15), 16)}

ネランドミラストは，PDE4B に対する選択性の高い阻害剤であり，*in vitro* 試験において，PDE4A（IC₅₀:248nmol/L），C（IC₅₀:8700nmol/L）及び D（IC₅₀:91nmol/L）よりも PDE4B（IC₅₀:10 nmol/L）に対して約 9 倍以上の阻害活性を有する。PDE4 は細胞内セカンドメッセンジャーである cAMP を加水分解して不活性化する。ネランドミラストは，PDE4B を阻害することにより cAMP の細胞内濃度を増加させ，その結果として肺線維症において過剰発現される線維化促進増殖因子及び炎症性サイトカインの発現が減少するため，抗線維化作用及び免疫調整作用をもたらす。

図 1 作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 分子プロファイリング¹⁵⁾

① ヒト遺伝子組換え PDE に対する阻害活性

ネラドミラストの cAMP 選択的 PDE アイソザイム (ヒト組換え PDE4B2, PDE4D2, PDE3A, PDE7A2, PDE4A, PDE4C2) に対する選択性を評価した結果, ネラドミラストは PDE4B2 を強力に阻害し, IC₅₀ の平均値は 10.3nmol/L であった。PDE4D2 に対する IC₅₀ 平均値は 91.4nmol/L であり, PDE4D2 と比較して PDE4B2 は 9 倍高い選択的な阻害活性を示した。PDE3A 及び PDE7A2 に対する阻害活性は極めて弱く, IC₅₀ 値はそれぞれ 119.75µmol/L 及び 13.83 µmol/L であった。また, PDE4A 及び PDE4C2 に対する阻害は, それぞれ 248nmol/L 及び 8.7µmol/L であった。

② ヒト主要代謝物 BI 764333 の薬理活性

ネラドミラストのヒト主要代謝物である BI 764333 の薬理活性を調べるために, 13 種類の PDE ファミリー分子を用いて酵素阻害活性を評価した結果, BI 764333 は 10µmol/L の濃度で PDE4A1A, PDE4B1 及び PDE4D2 をそれぞれ 51.9%, 77.2% 及び 60.4% 阻害した。一方, その他の PDE ファミリー (PDE1B, PDE2A1, PDE3A, PDE3B, PDE5, PDE6, PDE7A1, PDE8A1, PDE10A2, PDE11A) に対する阻害率はいずれも 15.5% 以下であった。臨床試験において, ネラドミラストを 12 及び 18mg の用量で 1 日 2 回投与したときの BI 764333 の定常状態におけるヒト最高血漿中濃度 (C_{max,ss}) の幾何平均はそれぞれ 38.7 及び 68.7nmol/L であり, 阻害活性が認められた濃度 (10µmol/L) より極めて低かった。したがって, 臨床における BI 764333 の薬理的な寄与は低いことが示唆された。

③ ヒト代謝物 CD 6352 及び PD 1420 の薬理活性

CD 6352 は BI 764333 に次いで多く検出されたヒト代謝物であり, 糞中において最も多く検出された。PD 1420 はネラドミラストの S-エナンチオマーであり, ヒト及び非臨床動物種の生体内でキラル反転により生成される代謝物である。これらの薬理活性を調べるために, 13 種類の PDE ファミリー分子を用いて酵素阻害活性を評価した。

CD 6352 は 10µmol/L の濃度で PDE4B1 を 60.8% 阻害したが, 10µmol/L の高濃度においても, PDE4B1 に対して限られた阻害活性しか示さなかったことから, CD 6352 の薬理的な寄与は低いことが示唆された。

PD 1420 は 10µmol/L の濃度で PDE4A1A, PDE4B1 及び PDE4D2 をそれぞれ 77.1%, 94.8% 及び 89.9% 阻害した。その他の PDE ファミリー (PDE1B, PDE2A1, PDE3A, PDE3B, PDE5, PDE6, PDE7A1, PDE8A1, PDE10A2, PDE11A) に対する PD 1420 の阻害率はいずれも 15.7% 以下であった。3 種類の PDE4 アイソザイム (PDE4A1A, PDE4B1 及び PDE4D2) に対する PD 1420 の IC₅₀ 値は, それぞれ 3.1µmol/L, 660nmol/L 及び 1.6µmol/L であった。主な標的である PDE4B に対する PD 1420 の阻害活性はネラドミラストの PDE4B2 阻害活性 (IC₅₀ 値 10nmol/L) の 66 分の 1 であったため, PD 1420 の薬理的な寄与は低いことが示唆された。

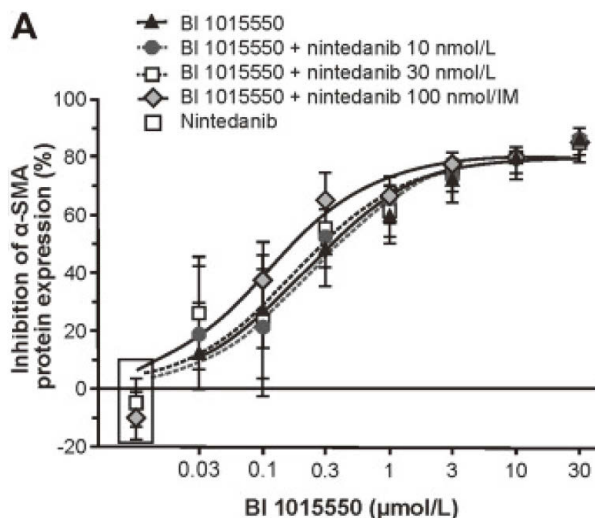
2) 抗線維化作用

① *In vitro* 線維化モデル^{17), 18)}

a) IPF 患者由来の初代培養肺線維芽細胞における線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換 (FMT) に対するネラドミラストの作用

6 例の IPF 患者由来の初代培養肺線維芽細胞を用いて、ネラドミラストの FMT に対する作用機序を既存治療薬のニンテダニブ及びピルフェニドンと比較した。FMT の指標は、 α 平滑筋アクチン (α -SMA) タンパク質の発現及び細胞外マトリックス (ECM) の発現とし、ニンテダニブ (10, 30 及び 100nmol/L) 又はピルフェニドン (100 μ mol/L) 存在下又は非存在下で複数濃度のネラドミラストをインキュベートした後、4ng/mL の形質転換増殖因子 (TGF- β) で刺激した。その結果、ネラドミラストは TGF- β 刺激による α -SMA の発現を濃度依存的に阻害し、その IC₅₀ 値は 210nmol/L であった。本試験条件下においては、ニンテダニブ単独では阻害活性が認められなかったことから、肺線維芽細胞から活性型のコラーゲン産生細胞への FMT に対するネラドミラストの阻害作用は、ニンテダニブの抗線維化作用を補完できるものであると考えられる (図 2)。ピルフェニドンとネラドミラストを併用したときの IC₅₀ 値は 310nmol/L であり、ネラドミラスト単独の阻害作用と有意な差は認められなかった。

図 2 IPF 患者由来の初代培養肺線維芽細胞を TGF- β で刺激したときの α -SMA 発現に対するネラドミラストとニンテダニブの阻害作用

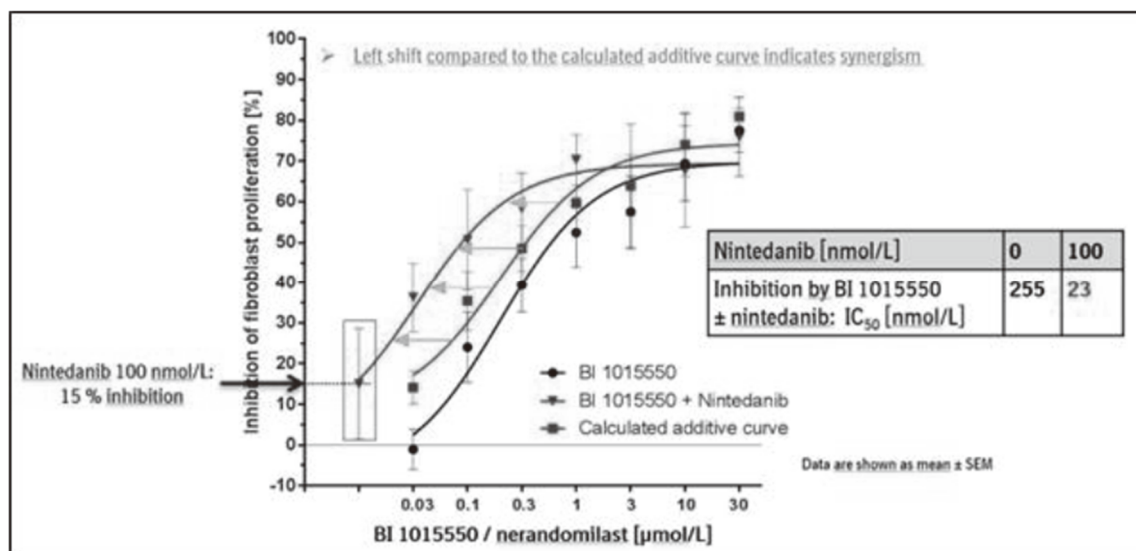


ネラドミラストは、IPF 患者由来初代培養肺線維芽細胞において TGF- β 刺激によるコラーゲン (Col) 1A1, Col3A1 及びフィブロネクチン (FN) のメッセンジャーリボ核酸 (mRNA) の発現を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 269, 213 及び 246nmol/L であった。ニンテダニブ (30 及び 100nmol/L) を併用しても、ネラドミラストの Col1A1 及び FN 発現阻害に上乗せ効果はみられなかった。Col3A1 阻害の用量反応曲線はネラドミラスト単独で処置した場合に比べ、ニンテダニブとの併用では上方に約 2~3 倍シフトし (100nmol/L のニンテダニブと併用時の IC₅₀ 値は 90nmol/L), ネラドミラストのみでの処置と比べて上乗せ効果の傾向がみられた。この試験では、ピルフェニドンを用いた検討は実施していない。

b) IPF 患者由来の初代培養肺線維芽細胞における増殖に対するネラドミラストの作用

5 例の IPF 患者由来の肺線維芽細胞を用いて、ネラドミラストの肺線維芽細胞増殖に対する作用を 100nmol/L のニンテダニブ又は 100 μ mol/L のピルフェニドン存在又は非存在下で検討した。ネラドミラストは線維芽細胞増殖因子 (FGF) 及び IL-1 β の刺激による IPF 患者由来肺線維芽細胞の増殖を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値はニンテダニブ存在下及び非存在下でそれぞれ 23 及び 255nmol/L であった。ニンテダニブ存在下でのネラドミラストの増殖阻害率の濃度反応曲線は、ネラドミラスト及びニンテダニブそれぞれの単独での阻害率を足し合わせた濃度反応曲線よりも低濃度側にシフトしており、ネラドミラスト単独の増殖阻害率の濃度反応曲線から約 10 倍低濃度側にシフトし、線維芽細胞増殖抑制に対する相乗効果を示した (図 3)。この試験系において、ネラドミラストとピルフェニドンを併用したときの IC₅₀ 値は 100nmol/L であったが、ネラドミラスト単独の IC₅₀ 値と有意な差はなく、追加的な増殖抑制作用は認められなかった。

図 3 IL-1 β 及び FGF 刺激による IPF 患者由来肺線維芽細胞の増殖に対するネラドミラスト及びニンテダニブの阻害作用



②In vivo 肺線維症モデル

a) ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける治療的投与による作用¹⁹⁾

ブレオマイシンを気管内投与し肺線維症を誘発させた雄マウスにネラドミラスト (2.5 及び 12.5mg/kg, bid) 又は BIBF 1000 (ニンテダニブに構造的に類似したツール化合物, 60mg/kg, qd) を経口投与し、肺線維化容積 (高分解能マイクロコンピュータ断層撮影 [μCT] 解析)、肺機能 (圧・容積 [PV] ループ, FVC, 肺コンプライアンス) を測定した。線維化の指標として Ashcroft スコアを評価した。

その結果、ネラドミラスト及び BIBF 1000 のいずれの投与群でも体重減少や BALF 中の単球数・タンパク質濃度への影響は認められなかった。ネラドミラストの 12.5mg/kg, bid 群では、PV-ループ及び FVC が有意に改善し、肺線維化容積率は有意ではないが 39%の改善を示した。一方、BIBF 1000 は、肺線維化容積率を 42%有意に改善し、肺機能は有意ではないが改善が認められた。両剤とも Ashcroft スコアの有意な改善はみられなかった (表 1)。

表1 ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルにおける
ネラドミラスト及びBIBF 1000の作用

	PV-Loops [% improvement]	FVC [% improvement]	Fibrosis Score (Ashcroft score) [% improvement]	μCT (lung fibrotic volume / total lung volume) [% improvement]
Nerandomilast 2.5 mg/kg, b.i.d.	21	18	2	4
Nerandomilast 12.5 mg/kg, b.i.d.	40**	41*	11	39
BIBF 1000 60 mg/kg, q.d.	22	29	12	42*

* p<0.05, **<0.01, For BIBF 1000, statistical statement based on adjusted co-variant analysis. For nerandomilast, statistical analysis was performed using the Dunnett's test.

Data are shown as mean value.

b) ブレオマイシン誘発ラット肺線維症モデルにおける治療的投与による作用²⁰⁾

ブレオマイシンを気管内投与し肺線維症を誘発させた雄ラットにネラドミラスト(2.5mg/kg, bid)又はBIBF 1000(50mg/kg, qd)を経口投与し、肺線維化容積(μCT解析)、肺機能を測定した。線維化の指標としてAshcroftスコアを評価した。

その結果、ネラドミラスト及びBIBF 1000のいずれの投与群でも体重減少は認められなかった。ネラドミラストの2.5mg/kg, bid群では、μCT解析で評価した肺線維化容積率及びPV-ループが有意に改善した。一方、BIBF 1000は、肺線維化容積率を81%有意に改善し、PV-ループは有意ではないが改善が認められた。両剤ともAshcroftスコアの有意な改善はみられなかった(表2)。

表2 ブレオマイシン誘発ラット肺線維症モデルにおける
ネラドミラスト及びBIBF 1000の作用

	PV-Loops [% improvement]	FVC [% improvement]	Fibrosis Score (Ashcroft score) [% improvement]	μCT (lung fibrotic volume / total lung volume) [% improvement]
Nerandomilast 2.5 mg/kg, b.i.d.	28*	Cannot be measured in rat	8	64*
BIBF 1000 50 mg/kg, q.d.	22		6	81***

* p<0.05, *** p<0.001, For BIBF 1000, statistical statement based on adjusted co-variant analysis. For nerandomilast group, statistical analysis was performed using the Dunnett test.

Data are shown as mean value.

3) 免疫調整作用

① *In vitro* 抗炎症アッセイ²¹⁾

ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) における TNF- α 及び IL-2 産生阻害

ネランドミラストの細胞における活性を、ヒト PBMC を用いて確認した。単球をリポ多糖 (LPS) で刺激したときに誘導される TNF- α の産生増加は、PDE4 阻害剤によって阻害されることが報告されている。また、PBMC 中の T 細胞は、フィトヘマグルチニン-P (PHA-P) 刺激により IL-2 を産生するが、この反応は PDE4 阻害剤による cAMP 上昇によって阻害される。Ficoll-Paque 法で精製したヒト PBMC (ドナー: 6 例) をネランドミラスト (1nmol/L から 100 μ mol/L) 存在下で培養し、TNF- α 産生試験では 100ng/mL LPS で 4 時間、IL-2 産生試験では 10 μ g/mL PHA-P で 20 時間刺激した後、培養液上清中のサイトカインを酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) で測定した。

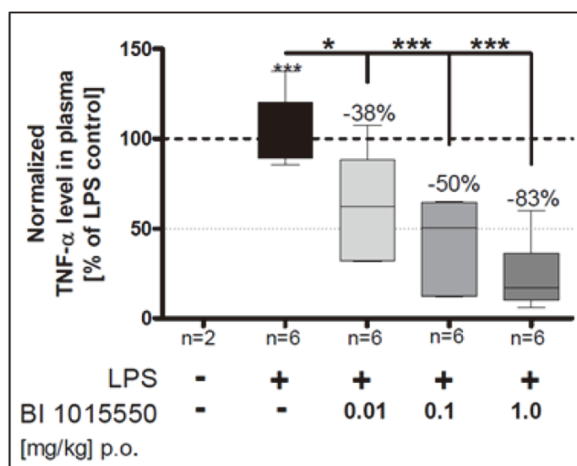
その結果、LPS 刺激による TNF- α 産生及び PHA-P 刺激による IL-2 産生に対するネランドミラストの阻害作用の IC₅₀ 値はそれぞれ 35nmol/L, 9nmol/L であった。

② *Ex vivo* 抗炎症アッセイ²²⁾

LPS 刺激による TNF- α 産生に対する阻害

ネランドミラストの *in vivo* 有効性に関する情報を得るため、雌のマウスに 0.01, 0.1 及び 1mg/kg のネランドミラストを単回経口投与し、投与 2 時間後に採取した血液を用いた *ex vivo* 試験で TNF- α 産生阻害作用を評価した。採取した全血を LPS (900ng/mL) で 4 時間刺激した後、血漿中の TNF- α を ELISA で測定した。その結果、ネランドミラストは血漿中への TNF- α 遊離量を用量依存的に抑制し ED₅₀ は 0.04mg/kg であった (図 4)。

図 4 ネランドミラスト (BI 1015550) 経口投与後のマウスの全血を用いた *ex vivo* LPS 刺激による TNF- α 産生阻害



Results are shown as means \pm standard error of the mean from the number of animals indicated.

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, Statistical analysis was performed using a one-way ANOVA and the Dunnett post hoc test comparing all groups of one single independent experiment with the positive control. In the same way, statistical analysis was performed comparing positive control group with negative control.

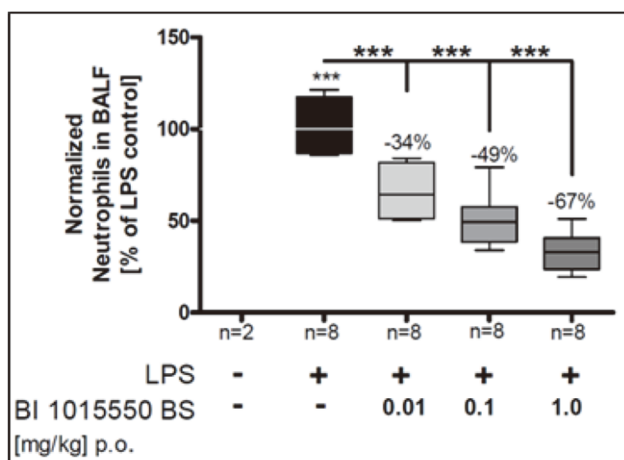
③ *In vivo* 抗炎症モデル

a) ラット BALF における LPS 刺激好中球増加に対する阻害²³⁾

雄のラットに 0.01, 0.1 及び 1mg/kg のネラドミラストを経口投与し, その 1 時間後に空気又はネブライザーで気化した LPS (1mg/mL) を 30 分間吸入させた。LPS 吸入終了の 4 時間後に BALF 中の好中球数を測定した。

その結果, LPS の吸入により BALF 中の好中球数は無処置群と比較して大幅に増加した。ネラドミラストは, LPS 刺激による好中球数の増加を用量依存的に阻害し, ED₅₀ 値は 0.1mg/kg であった (図 5)。

図 5 ラット BALF における LPS 刺激による好中球数増加に対する阻害



Results are shown as means ± standard error of the mean from the number of animals indicated.

*** p<0.001, Statistical analysis was performed using a one-way ANOVA and the Dunnett post hoc test comparing all groups of one single independent experiment with the positive control. In the same way, statistical analysis was performed comparing positive control group with negative control.

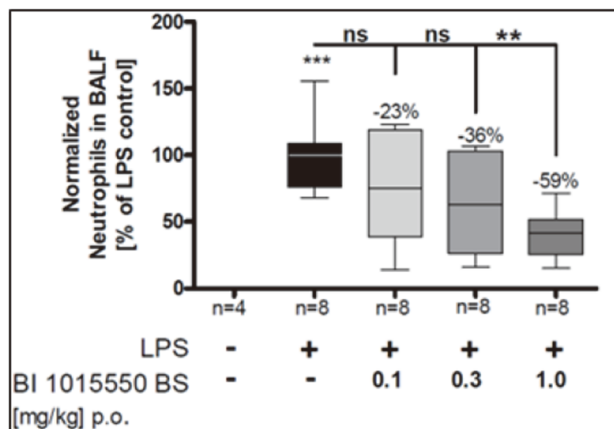
b) スンクス BALF における LPS 刺激好中球数増加に対する阻害²⁴⁾

ラットでは嘔吐反射がないため, 効力と副作用を同一動物種で比較することができない。そこで, スンクスを用いてネラドミラストの LPS 刺激による好中球数増加に対する阻害作用と催吐作用を検討した。

雄スンクスに 0.1, 0.3 及び 1mg/kg のネラドミラストを経口投与し, その 30 分後に空気又はネブライザーで気化した LPS (1mg/mL) を 30 分間吸入させた。LPS 吸入終了の 4 時間後に BALF 中の好中球数を測定した。

その結果, LPS の吸入により BALF 中の好中球数は無処置群と比較して大幅に増加した。ネラドミラストは, LPS 刺激による好中球数の増加を用量依存的に阻害し, ED₅₀ 値は 0.6mg/kg であった (図 6)。

図 6 スンクス BALF における LPS 刺激による好中球数増加に対する阻害



Results are shown as means \pm standard error of the mean from the number of animals indicated.

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, Statistical analysis was performed using a one-way ANOVA and the Dunnett post hoc test comparing all groups of one single independent experiment with the positive control. In the same way, statistical analysis was performed comparing positive control group with negative control.

④ ヒトにおける *ex vivo* 抗炎症アッセイ

LPS 刺激による TNF- α 及び IFN- γ の放出に対する作用^{25) ~27)}

健康成人男性 18 例にネランドミラスト 1mg 又は 6mg を 1 日 2 回 2 週間経口投与したときの全血試料を用いた *ex vivo* アッセイを実施し、LPS 刺激による TNF- α 放出に対するネランドミラストの阻害作用を評価した。その結果、ネランドミラスト 1mg 群では意義のある TNF- α 放出の阻害作用は認められなかった。ネランドミラスト 6mg 群における、ベースラインからの TNF- α 放出最大阻害率の平均値は、単回投与時（投与 1 日目）35%と定常状態時（投与 12 日目）56%の範囲で推移した。

IPF 患者 10 例にネランドミラスト 18mg を 1 日 2 回 2 週間経口投与したときの全血試料を用いた *ex vivo* アッセイを実施し、LPS 刺激による TNF- α 及び IFN- γ 放出に対するネランドミラストの阻害作用を評価した。その結果、ベースラインからの TNF- α 放出最大阻害率は-99.3~93.5%の範囲で、定常状態での最大阻害率の平均値は 46%であった。また、ベースラインからの IFN- γ 放出最大阻害率は 56.5~99.6%の範囲で、定常状態での最大阻害率の平均値は 85%であった。いずれも被験者間変動が大きかったため、LPS 刺激による TNF- α 及び IFN- γ 放出に対するネランドミラストの阻害作用について、明確な結論を導くことはできなかった。

日本人健康成人男性 16 例にネランドミラスト 12mg、ネランドミラスト 24mg 若しくはプラセボを単回経口投与したときの全血試料を用いた *ex vivo* アッセイを実施し、LPS 刺激による TNF- α 及び IFN- γ 放出に対するネランドミラストの阻害作用を評価した。その結果、ベースラインからの TNF- α 放出最大阻害率（平均値）は、ネランドミラスト 12mg 群では 40.7%，ネランドミラスト 24mg 群では 56.2%，プラセボ群では 1.67%であった。また、ベースラインからの IFN- γ 放出最大阻害率（平均値）は、ネランドミラスト 12mg 群では 59.6%，ネランドミラスト 24mg 群では 85.7%，プラセボ群では-22.1%であった。プラセボ群では被験者間変動が大きいことを考慮して、結果を解釈する必要がある。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

(日本人データ)²⁸⁾

日本人健康成人男性に本剤 9mg, 18mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中ネラドミラスト濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に示す。

図 1 日本人健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中ネラドミラスト濃度推移 (算術平均値+標準偏差)

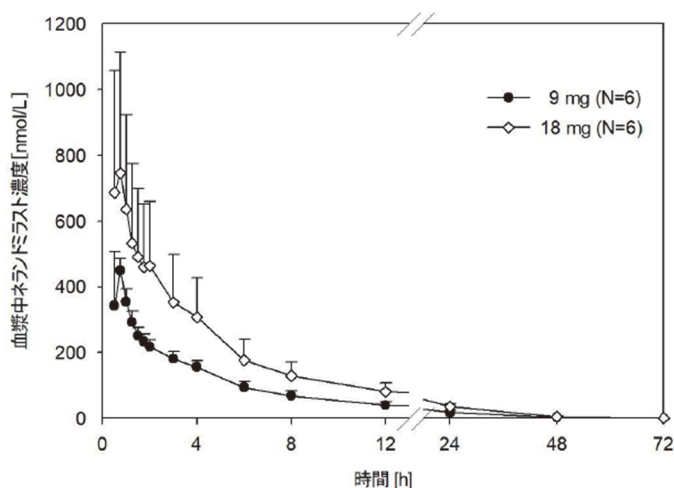


表 1 日本人健康成人男性に空腹時単回経口投与後のネラドミラストの薬物動態パラメータ

	9mg (N=6)		18mg (N=6)	
	gMean	gCV (%)	gMean	gCV (%)
AUC _{0-tz} [nmol·h/L]	2040	13.5	3730	53.0
AUC _{0-tz,norm} [nmol·h/L/mg]	227	13.5	207	53.0
AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	2070	13.8	3740	52.8
AUC _{0-∞,norm} [nmol·h/L/mg]	230	13.8	208	52.8
C _{max} [nmol/L]	455	10.6	628	138
C _{max,norm} [nmol/L/mg]	50.6	10.6	34.9	138
t _{max} [h] ^{a)}	0.625	(0.500-0.750)	0.750	(0.500-4.00)
t _{1/2} [h]	9.45	18.8	10.2	24.0
λ _z [h]	0.0734	18.8	0.0681	24.0
CL/F [mL/min]	162	13.8	179	52.8
V _z /F [L]	132	24.2	157	53.1

AUC_{0-tz}: 投与後 0 時間から最終定量可能時 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積, AUC_{0-tz,norm}: 投与量補正後の投与後 0 時間から最終定量可能時間 t_z までの血漿中濃度-時間曲線下面積, AUC_{0-∞}: 投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積, AUC_{0-∞,norm}: 投与量補正後の投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max}: 最高血漿中濃度, C_{max,norm}: 投与量補正後

VII. 薬物動態に関する項目

の最高血漿中濃度, t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間, $t_{1/2}$: 半減期, λ_z : 終末相消失速度定数, CL/F : 見かけのクリアランス, V_z/F : 見かけの分布容積, gCV : 変動係数 (幾何), $gMean$: 幾何平均

a) 中央値及び範囲 (最小値 - 最大値) を記載

(外国人データ)²⁹⁾

健康成人男性 15 例に本剤 18mg を 1 日 2 回反復経口投与したときのネラドミラストの薬物動態パラメータを表 2 に示す。ネラドミラストの血漿中濃度は 4 日以内に定常状態に達し, C_{max} 及び AUC から算出した累積係数は 1.38 以下であった。

表 2 外国人健康成人男性に反復経口投与後のネラドミラストの薬物動態パラメータ

	18mg (N=15)	
	gMean	gCV (%)
AUC_{τ} [nmol·h/L]	1770	29.9
C_{max} [nmol/L]	335	37.3
t_{max} [h] ^{a)}	1.50	(0.500-4.00)
$AUC_{\tau,ss}$ [nmol·h/L]	2440	23.6
$C_{max,ss}$ [nmol/L]	436	27.0
$t_{max,ss}$ [h] ^{a)}	1.50	(0.500-3.00)
$t_{1/2,ss}$ [h]	16.8	46.1
$CL/F_{,ss}$ [mL/min]	274	23.6
$V_z/F_{,ss}$ [L]	398	38.3
$R_{A,AUC,\tau}$	1.38	22.3
$R_{A,Cmax}$	1.30	27.8

AUC_{τ} : 投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max} : 最高血漿中濃度, t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間, $AUC_{\tau,ss}$: 定常状態での投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積, $C_{max,ss}$: 定常状態における最高血漿中濃度, $t_{max,ss}$: 定常状態における最高血漿中濃度到達時間, $t_{1/2,ss}$: 定常状態における半減期, $CL/F_{,ss}$: 定常状態における見かけのクリアランス, $V_z/F_{,ss}$: 定常状態における見かけの分布容積, $R_{A,AUC,\tau}$: $AUC_{\tau,ss}$ と AUC_{τ} に基づく累積係数, $R_{A,Cmax}$: $C_{max,ss}$ と C_{max} に基づく累積係数

a) 中央値及び範囲 (最小値 - 最大値) を記載

(日本人を含む外国人データ)³⁰⁾

健康成人に本剤 0.06~48mg を空腹時単回経口投与したとき, ネラドミラストの血漿中曝露量において用量比例性が示された。

(外国人データ)³⁰⁾

健康成人に本剤 1~18mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき, 同様に用量比例性が示された。

(日本人を含む外国人データ)³¹⁾

健康成人, IPF 患者及び PPF 患者の間で, 本剤の薬物動態に臨床的に問題となる差は認められなかった。

注) 本邦で承認されている効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネラドミラストとして 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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³²⁾

(外国人データ)

健康成人 18 例に本剤 18mg を食後（高脂肪高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、 C_{max} はわずかに（14%）減少した。AUC は約 15% 増加したものの、AUC 比 (T/R) の 90%CI は生物学的同等性の範囲内（80.00%～125.00%）に含まれ、本剤の曝露量に臨床的に問題となる食事の影響は認められなかった（表 3）。このことから、本剤は食事の有無にかかわらず投与可能である。

表 3 食後及び空腹時投与の血漿中ネラドミラスト曝露量の比較

PK parameter	Fed (T)		Fasted (R)		gMean ratio (T/R ; %)	90% CI	
	n	Adjusted gMean	n	Adjusted gMean		Lower (%)	Upper (%)
C_{max} [nmol/L]	18	354.35	18	412.88	85.82	68.80	107.06
AUC _{0-tz} [nmol·h/L]	18	2563.65	18	2225.20	115.21	106.55	124.58
AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	18	2578.16	18	2240.58	115.07	106.38	124.46

2) 併用薬の影響

①併用薬がネラドミラストの薬物動態に及ぼす影響

a) ピルフェニドン⁸⁾

(日本人を含む外国人データ)

国際共同第III相試験（1305-0014 試験）において、日本人を含むピルフェニドンによる基礎治療を受けている IPF 患者では、ピルフェニドン又はニンテダニブによる基礎治療を受けていない IPF 患者と比較して、本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度が約 50% 低下した（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照）。*In vitro* 試験の結果³³⁾ から、ピルフェニドンは本剤の代謝酵素である CYP3A を誘導することが示唆されており、本剤の曝露量の低下はピルフェニドンによる CYP3A の誘導に起因する可能性が考えられた。

本剤をピルフェニドンと併用する場合は、本剤 18mg 1 日 2 回のみを推奨用量とし、本剤の投与量を 1 回 9mg 1 日 2 回に減量しないこととした（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-7. 相互作用」の項参照）。

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果> 特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量> 通常、成人にはネラドミラストとして 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。

b) ニンテダニブ^{8), 11)}

(日本人を含む外国人データ)

国際共同第III相試験 2 試験 (1305-0014 試験及び 1305-0023 試験) において、日本人を含むニンテダニブによる基礎治療を受けている IPF 及び PPF 患者では、ピルフェニドン又はニンテダニブによる基礎治療を受けていない IPF 及び PPF 患者と比較して、本剤のトラフ血漿中濃度は 0.81 ~ 0.95 倍であり、同程度であった。

c) イトラコナゾール³⁴⁾

(外国人データ)

健康成人男性 16 例にイトラコナゾール (CYP3A 及び P-糖タンパク質 [P-gp] の強い阻害剤) 200mg を 1 日 1 回 12 日間空腹時反復経口投与し、投与 4 日目に本剤 6mg を空腹時単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対して、イトラコナゾール併用投与時の本剤の AUC₀₋₁₁₉ 及び C_{max} (キラル分離できない分析法での結果に基づく) はそれぞれ 2.2 倍及び 1.3 倍に増加した (表 4)。ネラドミラストの薬物動態へのイトラコナゾールの影響は、C_{max} よりもむしろ AUC に対して顕著であったこと及びネラドミラスト経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは 73% と比較的高かったことから、当該阻害作用は、主に、P-gp よりもむしろ CYP3A 阻害によるものと考察される。以上より、強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は、本剤の投与量を 1 回 9 mg 1 日 2 回投与に減量することとした (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」, 「VIII-7. 相互作用」の項参照)。

表 4 ネラドミラスト単独投与とイトラコナゾールと併用投与後との間の
ネラドミラストの相対バイオアベイラビリティの比較 (1305-0015 試験)

PK parameter	Nerandomilast + itraconazole (T)		Nerandomilast (R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	Adjusted gMean	n	Adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C _{max} [nmol/L]	16	162.39	16	126.91	127.96	1.05	117.65	139.17	13.6
AUC ₀₋₁₁₉ [nmol·h/L]	16	2073.40	16	933.44	222.13	1.05	203.47	242.49	14.2
AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	16	2183.22	16	952.27	229.26	1.06	207.82	252.93	15.9

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果> 特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量> 通常、成人にはネラドミラストとして 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。

d) カルバマゼピン³⁵⁾

(外国人データ)

健康成人男性 15 例にカルバマゼピン (強い CYP3A 誘導剤) 200mg を 1 日 1 回 4 日間, 400mg を 1 日 1 回 7 日間, 600mg を 1 日 1 回 12 日間食後反復経口投与し, 600mg 投与 8 日目に本剤 18mg を空腹時単回経口投与したとき, 本剤単独投与時に対して, カルバマゼピン併用投与時の本剤の AUC_{0-tz} 及び C_{max} はそれぞれ 51% 及び 31% 減少した (表 5)。

本剤を強い CYP3A 誘導剤と併用する場合は, 本剤 18mg 1 日 2 回のみを推奨用量とし, 本剤の投与量を 1 回 9mg 1 日 2 回に減量しないこととした (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」, 「VIII-7. 相互作用」の項参照)。

表 5 ネランドミラスト単独投与とカルバマゼピン併用投与後との間の
ネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティの比較 (1305-0119 試験)

PK parameter	Nerandomilast + carbamazepine (T)		Nerandomilast(R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	Adjusted gMean	n	Adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C _{max} [nmol/L]	15	292.47	15	425.39	68.75	1.08	59.64	79.26	22.4
AUC _{0-tz} [nmol·h/L]	15	1206.00	15	2473.17	48.76	1.05	44.87	52.99	13.0
AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	15	1213.11	15	2487.12	48.78	1.05	44.90	52.99	12.9

e) ボセンタン³⁶⁾

(外国人データ)

健康成人男性 13 例にボセンタン (中程度の CYP3A 誘導剤) 125mg を 1 日 2 回 17 日間反復経口投与し, 投与 15 日目に本剤 18mg を空腹時単回経口投与したとき, 本剤単独投与時に対して, ボセンタン併用投与時の本剤の AUC_{0-tz} 及び C_{max} はそれぞれ 41% 及び 15% 減少した (表 6)。

本剤を中程度の CYP3A 誘導剤と併用する場合は, 本剤 18mg 1 日 2 回のみを推奨用量とし, 本剤の投与量を 1 回 9mg 1 日 2 回に減量しないこととした (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」, 「VIII-7. 相互作用」の項参照)。

表 6 ネランドミラスト単独投与とボセンタン併用投与後との間の
ネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティの比較 (1305-0113 試験)

PK parameter	Nerandomilast + bosentan (T)		Nerandomilast(R)		gMean ratio (T/R; %)	gSE	90% CI		Intra-ind. gCV (%)
	n	Adjusted gMean	n	Adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)	
C _{max} [nmol/L]	13	323.49	13	381.50	84.79	1.06	76.42	94.09	15.0
AUC _{0-tz} [nmol·h/L]	13	1405.38	13	2397.87	58.61	1.06	53.11	64.67	14.2
AUC _{0-∞} [nmol·h/L]	13	1415.35	13	2413.03	58.65	1.06	53.15	64.73	14.2

注) 本邦で承認されている効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果> 特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量> 通常、成人にはネランドミラストとして 1 回 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。

②ネランドミラストが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

a) ミダゾラム

(外国人データ)

健康成人男性 15 例に本剤 18mg を 1 日 2 回 13 日間反復経口投与し、投与 14 日目に本剤 18mg とともにミダゾラム（相互作用を受けやすい CYP3A の基質）2mg を空腹時単回経口投与したときのミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-tz} は、ミダゾラム単独投与時と比較して、それぞれ 0.78 倍及び 0.92 倍であり、本剤はミダゾラムの曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった²⁹⁾。この結果より、本剤は主に CYP3A で代謝される薬剤の曝露量に影響を及ぼさないことが予想される。また、CYP3A と同じくプレグナン X 受容体 (PXR) 経路を介して誘導され、一般に CYP3A と比べて誘導性の低い CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 についても、本剤は臨床的に問題となる誘導を引き起こさないことが予想される³⁷⁾。

b) ピルフェニドン及びニンテダニブ³⁸⁾

(外国人データ)

健康成人男性 13 例に本剤 18mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与し、投与 7 日目にピルフェニドン 267mg、投与 8 日目にニンテダニブ 100mg を食後単回経口投与したとき、それぞれ単独投与時に対して、ピルフェニドンの C_{max} 及び AUC_{0-tz} は 1.01~1.02 倍、ニンテダニブの C_{max} 及び AUC_{0-tz} は 0.87~1.08 倍であり、本剤はピルフェニドン及びニンテダニブの曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析又は母集団薬物動態解析

(2) 吸収速度定数

「VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

(3) 消失速度定数

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして 1 回 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。

(4) クリアランス

(外国人データ)

健康成人男性 15 例に本剤 18mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、定常状態での見かけの血漿クリアランスは 274mL/min (幾何変動係数 : 23.6%) であった (「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)²⁹⁾。

(外国人データ)

健康成人男性 8 例に ¹⁴C-ネランドミラスト 100 μ g を空腹時静脈内投与したときのクリアランスは 229mL/min (幾何変動係数 : 17.8%) であった³⁹⁾。

(5) 分布容積³⁹⁾

(外国人データ)

健康成人男性 8 例に ¹⁴C-ネランドミラスト 100 μ g を空腹時静脈内投与したときの定常状態における分布容積は 93.9L (幾何変動係数 : 32.0%) であった (「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析⁴⁰⁾

臨床試験 8 試験 (1305-0024 試験, 1305-0025 試験, 1305-0028 試験, 1305-0030 試験, 1305-0033 試験, 1305-0038 試験, 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験) のデータを用いて母集団 PK 解析を実施し, ネランドミラストの血漿中濃度推移をモデルで記述すると共に, PK パラメータに対する共変量の影響を評価した。

(1) 解析方法

連続する 0 次及び 1 次吸収過程及び線形消失を有する 3 コンパートメントモデル

注) 本邦で承認されている効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして 1 回 18mg を 1 日 2 回経口投与する。

なお、患者の忍容性に依じて、1 回 9mg 1 日 2 回に減量することができる。

(2) パラメータ変動要因

ネランドミラストの母集団 PK パラメータの推定値を表 7 に示す。

表 7 ネランドミラストの母集団 PK 解析の PK パラメータの推定値

		Estimate	95%CI
CL/F (L/h)	Apparent clearance	15.1	14.1, 16.2
V2/F (L)	Apparent central volume of distribution	90.8	83.7, 98.5
V3/F (L)	First apparent peripheral volume of distribution	17.8	12.9, 24.6
D1 (h)	Duration of zero-order absorption	0.672	0.591, 0.764
KA (1/h)	First-order absorption rate constant	4.86	3.68, 6.41
Q3/F (L/h)	Apparent V2/F-V3/F intercompartmental clearance	0.545	0.372, 0.799
V4/F (L)	Second apparent peripheral volume of distribution	29.4	25.1, 34.4
Q4/F (L/h)	Apparent V2/F-V4/F intercompartmental clearance	4.88	4.11, 5.78

体重がネランドミラストの曝露量に影響を及ぼす共変量として特定され、体重の低い患者では体重の重い患者と比較しておおむね曝露量が高かった（例：体重 60kg の患者での $C_{min,ss}$ は、体重 70kg の患者と比較して 9%増加することが予想される）が、体重による曝露量の差は、臨床的に意味があるとは考えられなかった。また、中国人及び日本人が、ネランドミラストの曝露量に影響を及ぼす共変量として特定され、日本人被験者ではより大きな影響が認められた。第III相試験において、日本人/中国人患者では日本人/中国人以外の患者に比べて $C_{min,ss}$ が約 40%高かったが、これはアジア人被験者の体重が白人被験者と比べて低いことに加えて人種の影響に起因すると考えられるが、この程度の曝露量の増加は臨床的に意味のある差とは考えられなかった。性別及び年齢など、その他の内因性要因はネランドミラストの曝露量に影響を及ぼさなかった。試験の人口統計学的特性やピルフェニドン併用の影響を考慮した場合、IPF 又は PPF という疾患の分類や PPF 内の ILD 臨床診断による分類の影響は認められなかった。

この結果から、年齢、性別、人種及び体重はネランドミラストの薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

4. 吸 収³⁹⁾

(外国人データ)

健康成人男性 8 例に本剤 18mg を空腹時経口投与及び ^{14}C -ネランドミラスト 100 μ g を空腹時静脈内投与したとき、ネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティは 73% (90%CI: 67%~79%) であった。

注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして 1 回 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。

5. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>⁴¹⁾

妊娠12及び18日目のラットに¹⁴C-ネランドミラストを1.1mg/kgの用量で単回経口投与したとき、胎盤への放射能の分布は中程度と考えられ、母動物の心臓血液中に対する胎盤中の放射能濃度比は1.2以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>⁴²⁾

授乳ラットに¹⁴C-ネランドミラストを1mg/kgの用量で単回経口投与したとき、投与後1時間の放射能濃度は、乳汁中と母動物の血漿中で同程度であり、本剤は乳汁中へ速やかに移行することが示された。乳汁中の放射能濃度は、投与後1時間（最初の測定時点）で最高濃度に達したのち、投与後24時間にかけて大きく減少した。投与後24時間までに乳汁中に排泄された総放射エネルギーは、投与放射エネルギーの2.6%に相当すると推定された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 組織分布

該当資料なし

<参考：ラット>⁴³⁾

雄有色ラットに¹⁴C-ネランドミラストを0.45mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は投与後速やかに、全血から全身組織へ広く分布した。中枢神経系の各部位の放射能濃度は、全血中の放射能濃度の2.4%～6.4%であったが、全血中放射能濃度の4%まではバックグラウンドの放射能（中枢神経系に関連する血液中の放射能）とみなせることから、中枢神経系へは薬物関連放射能はほとんど分布していない可能性がある。全血中に対する眼のメラニン含有組織での放射能濃度は高く、眼球全体では中程度であった。眼のメラニン含有組織及び眼球における放射能濃度の $t_{1/2}$ はそれぞれ61及び57時間と、全血中に比べて消失が緩やかであったことから、眼のメラニンに対する薬物関連放射能の親和性は中程度で、可逆的であることが示唆された。全血中に対する有色皮膚での放射能濃度は低く、皮膚に含まれるメラニンに対する薬物関連放射能の親和性は低いことが示唆された。

2) 血球移行性

(外国人データ)⁴⁴⁾

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-ネランドミラスト 18mg を空腹時単回経口投与したときの放射能の血液中／血漿中濃度比は約 0.6～0.8 であった。

<参考：in vitro データ>⁴⁵⁾

ヒト血液中における ¹⁴C-ネランドミラスト放射能の血球中／血漿中濃度比は約 0.4 であった。

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁶⁾

(in vitro データ)

ネランドミラストのヒト血漿蛋白結合率は 77% であった。

6. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)

1) 単回投与⁴⁴⁾

健康成人男性 6 例にネランドミラスト 18mg (非標識ネランドミラストと ¹⁴C-標識ネランドミラストの混合物) を空腹時単回経口投与したとき、血漿中の主要な薬物関連成分はネランドミラストであり、血漿中総放射能の 51.3% (AUC₀₋₃₆ 比) を占めた (キラル分離できない分析法での結果に基づく)。ネランドミラストは化学構造内に不斉硫黄原子を有する R-エナンチオマーであり、経口投与後に R-エナンチオマーから S-エナンチオマーへのキラル反転が起こった。S-エナンチオマーは本剤の微量代謝物 (AUC_{0-∞} 比で血漿中総放射能の 3%) であり、薬理的に不活性であった。血漿中には、主に薬理活性を示す R-エナンチオマーとして存在した。循環血中に最も多く存在した代謝物は、M624(1) (グルクロン酸抱合体)、BI 764333 及び CD 6352 であり、それぞれ血漿中総放射能の 15.6%、7.1% 及び 5.1% であった。血漿中に同定されたその他の代謝物は、これらより少なく、いずれも血漿中総放射能の 0.5%～3.7% であった。

2) 反復投与²⁵⁾

健康成人男性 8 例に本剤 12mg を 1 日 2 回食後反復経口投与したとき、血漿中の主な薬物関連物質はネランドミラストであり、血漿中総薬物関連物質量の 72% (AUC_{0-24,ss} 比) を占めた (キラル分離できない分析法での結果に基づく)。定常状態の血漿中に同定された主要な代謝物は、薬理的に不活性化二酸素付加体の BI 764333 (M480(4)) のみであり、総薬物関連物質の 12.5% (AUC_{0-24,ss} 比) を占めた。

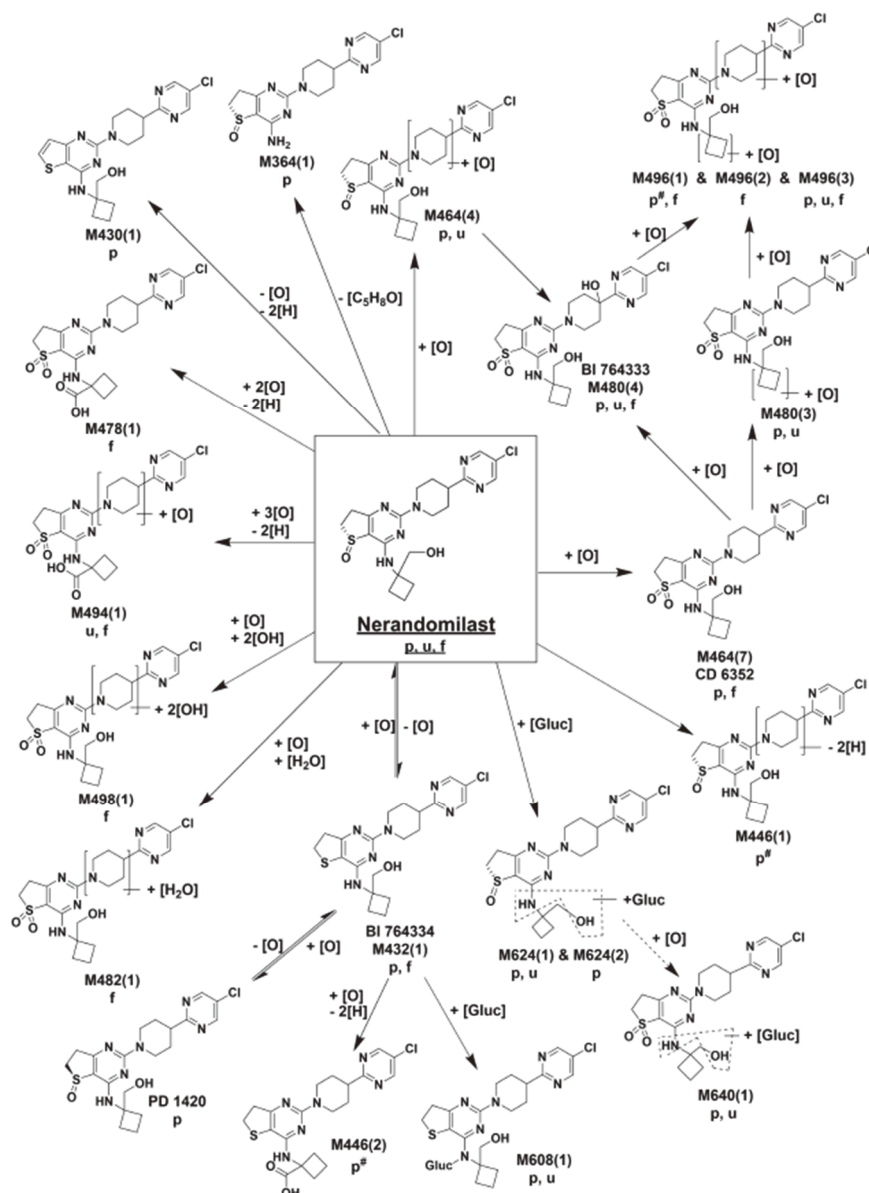
注) 本邦で承認されている効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネランドミラストとして 1 回 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。

図2 ¹⁴C-ネランドミラストを含むネランドミラスト単回経口投与後に採取したヒト血漿、尿及び糞中に同定された代謝物の構造式



p : 血漿 ; u : 尿 ; f : 糞, Gluc : グルクロン酸, # 反復投与後のみで血漿中に特定された代謝物

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率⁴⁷⁾

1) 代謝酵素の同定

(*in vitro* データ)

組換え発現 CYP 分子種, ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた検討により, CYP3A はヒトにおけるネランドミラストの肝代謝クリアランスの約70%に寄与すると推定された。また, 組換え発現ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 分子種を用いた *in vitro* での検討により, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B4 及び UGT2B7 を含む複数の UGT 分子種がネランドミラストのグルクロン酸抱合に寄与していることが示された。

ネランドミラストのキラル反転は, スルホキシド基の還元により BI 764334 が生成することから起こり, BI 764334 は, 腸内細菌によりネランドミラストが還元されて生成すると考えられ

た。ヒトにおいて BI 764334 は主に CYP3A により酸化され、PD 1420 (S-エナンチオマー) 又はネランドミラストが生成された。

2) 酵素誘導及び阻害

(*in vitro* データ)

①CYP 誘導

ヒト肝細胞において、ネランドミラストは 60 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度で CYP1A2 を誘導しなかった。CYP2B6 は、1 例のドナー由来の肝細胞において最高濃度のみで mRNA 発現量及び活性のわずかな誘導 (それぞれ 2.2 及び 2.0 倍) が認められた。CYP3A4 は 3 例中 2 例のドナー由来の肝細胞で mRNA 発現量及び活性の誘導 (それぞれ最大 4.3 及び 2.0 倍) が認められた。CYP2C8 と CYP2C9 においても同様に mRNA 発現量及び活性の誘導が確認された。CYP2C19 では mRNA 発現量の誘導は認められなかったものの、2 例のドナー由来の肝細胞では活性の 2 倍超 (最大 3.3 倍) の誘導が認められた。

②CYP 阻害

ヒト肝ミクロソームにおいて、ネランドミラストは 100 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度で CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2D6 を、50 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度で CYP1A2, CYP2C19 及び CYP3A を、それぞれ 50% を超えて阻害しなかった。ネランドミラストは CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A を不可逆的に阻害しなかった。

③UGT 阻害

組換え発現 UGT 又はヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験により、ネランドミラストは 100 $\mu\text{mol/L}$ (UGT2B4 では 300 $\mu\text{mol/L}$) までの濃度で UGT1A3, UGT1A4, UGT1A8 及び UGT2B4 に対して 50% を超える活性阻害を示さなかったため、これらの分子種に対する IC₅₀ 値は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。ネランドミラストは UGT1A1, UGT1A7, UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 83, 21, 86 及び 79 $\mu\text{mol/L}$ であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(外国人データ)

絶対的バイオアベイラビリティが高いことから (「VII-4. 吸収」の項参照), 初回通過効果は限定的と考えられる。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率⁴⁸⁾

(外国人データ)

健康成人男性にネラドミラスト 12mg を 14 日間 bid 反復投与後, ヒト主要代謝物として同定された BI 764333 は総薬物関連物質の 12.5%及び未変化体の 17.4% (いずれも AUC_{0-24,ss} 比, キラル分離できない分析法での結果に基づく) を占めた。この主要代謝物には薬理活性はない (「VI-2.

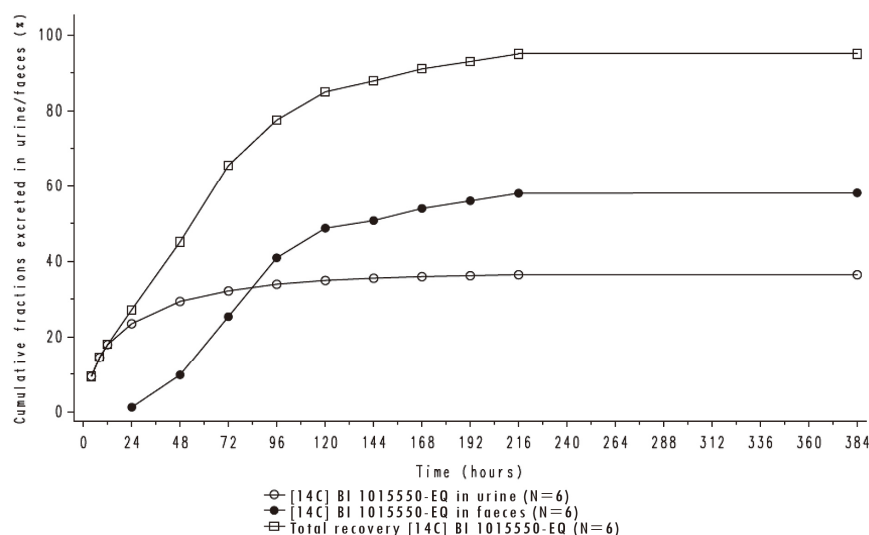
(2) 1) ③ヒト主要代謝物 BI 764333 の薬理活性」の項参照)。

7. 排泄⁴⁴⁾

(外国人データ)

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-ネラドミラスト 18mg を空腹時単回経口投与したとき, 投与後 9 日以内に投与放射能の約 95%は回収され, 尿中 (36% [投与量の 12%が未変化体]) に比べて, 糞中 (58% [投与放射能の 13%が未変化体]) に多く排泄された (図 3)。

図 3 ¹⁴C-ネラドミラストを単回経口投与後の総 ¹⁴C-放射能の尿及び糞中累積排泄率 (投与放射能に対する%) 及び総回収率 (幾何平均) - 時間プロファイル (線形軸)



最終時点はグラフ上, 384 時間に設定し, 384 時間の値は fc_{0-tz} (%) 値を示す。

注) 本邦で承認されている効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりである。

<効能又は効果>特発性肺線維症、進行性肺線維症

<用法及び用量>通常、成人にはネラドミラストとして 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。

8. トランスポーターに関する情報⁴⁹⁾

(*in vitro* データ)

Caco-2 細胞を用いて P-gp 及び乳癌耐性タンパク質 (BCRP) によるネランドミラストの基質認識性を *in vitro* で評価したところ、ネランドミラストの頂端膜方向への能動輸送が認められ (efflux ratio : 3.5)、能動輸送は P-gp の選択的阻害剤の添加で完全に阻害されたが、BCRP の選択的阻害剤の添加で阻害されなかったことから、ネランドミラストは P-gp の基質であり、BCRP の基質ではないことが示された。有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3, 有機アニオン輸送体 (OAT) 1, OAT3 及び有機カチオン輸送体 (OCT) 2 によるネランドミラストの基質認識性を、それぞれのトランスポーターを一過性に発現する HEK293 細胞を用いて *in vitro* で評価したところ、ネランドミラストは OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3 又は OCT2 の基質ではないことが示された。

Caco-2 細胞又はトランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた *in vitro* での検討において、ネランドミラストは P-gp, BCRP, OAT3, 多剤排出輸送体 (MATE) 1 及び MATE2-K を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 26, 30~100, 30~100, 14.2 及び 11.2µmol/L であった。ネランドミラストは OAT1, OATP1B1, OATP1B3 又は OCT2 の 50%を超える活性阻害を示さなかったため、これらの分子種に対する IC₅₀ 値は 100µmol/L 超であった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害を有する患者における薬物動態

(日本人を含む外国人データ)^{8), 11)}

国際共同第III相試験 2 試験 (1305-0014 試験及び 1305-0023 試験) において、日本人を含む軽度 (推算糸球体濾過量 [eGFR] : 60~<90mL/min/1.73m²) の腎機能障害を有する IPF 患者 (435 例) 及び PPF 患者 (372 例) における本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度は、腎機能が正常 (eGFR : ≥ 90mL/min/1.73m²) な IPF 患者 (170 例) 及び PPF 患者 (247 例) とそれぞれ比較して 1.07~1.16 倍であり、同程度であった。

(外国人データ)⁵⁰⁾

中等度 (eGFR : 30~<60mL/min/1.73m²) 及び高度 (eGFR : 15~<30mL/min/1.73m²) の腎機能障害を有する被験者 (各群 8 例) に本剤 18mg を空腹時単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者と比較して、中等度の腎機能障害を有する被験者では C_{max} で 3%の低下, AUC_{0-tz} で 37%の上昇が認められ、高度の腎機能障害を有する被験者では C_{max} で 14%の低下, AUC_{0-tz} で 29%の上昇が認められた (表 8)。

いずれも臨床的に意義のある差ではなく、軽度、中等度及び高度 (透析非実施) の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要と考えられる。

表 8 腎機能障害（中等度及び高度）を有する被験者と腎機能が正常な被験者の
ネラドミラストの曝露量の統計学的比較

PK parameter	Renal impairment		Matched control		gMean ratio (T/R;%)	gSE	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)
Moderate vs. Normal								
C_{max} [nmol/L]	8	367.36	8	380.43	96.57	1.35	56.80	164.16
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	8	3141.86	8	2285.92	137.44	1.28	89.06	212.12
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	8	3177.31	8	2333.59	136.16	1.28	88.41	209.69
Severe vs. Normal								
C_{max} [nmol/L]	8	399.46	8	464.19	86.06	1.16	64.88	114.15
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	8	3347.73	8	2590.32	129.24	1.20	91.62	182.31
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	7	3391.98	8	2638.63	128.55	1.23	87.42	189.02

なお、末期腎不全（eGFR：15mL/min/1.73m²未満）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（「VIII-6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）。本剤の絶対的バイオアベイラビリティは73%（「VII-4. 吸収」の項参照）である一方、単回投与後の未変化体の尿中排泄率は12%（「VII-7. 排泄」の項参照）と低値であった。これらの結果から、本剤は腎排泄型薬物ではなく、末期腎不全患者においても本剤の曝露量が大きく変動する可能性は低いと考えられる。

(2) 肝機能障害を有する患者における薬物動態⁵¹⁾

(外国人データ)

軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害を有する被験者（各群 8 例）に本剤 18mg を空腹時単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者では C_{max} で 17% の低下、 AUC_{0-tz} で 5% の上昇が認められ、中等度の肝機能障害を有する被験者では C_{max} で 31% の低下、 AUC_{0-tz} で 31% の上昇が認められた（表 9）。

これは臨床的に意義のある差ではなく、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整は不要と考えられる。

表9 肝機能障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者との間の
ネラドミラストの曝露量の統計学的比較

PK parameter	Hepatic impairment		Matched control		gMean ratio (T/R;%)	gSE	90% CI	
	n	adjusted gMean	n	adjusted gMean			Lower (%)	Upper (%)
Mild (C-P A) vs. Normal (control C-P A)								
C_{max} [nmol/L]	8	409.35	8	491.48	83.29	1.18	60.47	114.71
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	8	2913.55	8	2786.43	104.56	1.07	91.89	118.98
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	8	2964.46	8	2811.48	105.44	1.07	92.36	120.38
Moderate (C-P B) vs. Normal (control C-P B)								
C_{max} [nmol/L]	8	277.67	8	404.46	68.65	1.23	46.48	101.41
AUC_{0-tz} [nmol·h/L]	8	2837.74	8	2168.11	130.89	1.22	89.34	191.75
$AUC_{0-\infty}$ [nmol·h/L]	8	2866.58	8	2186.53	131.10	1.22	89.96	191.05

C-P A : Child-Pugh A, C-P B : Child-Pugh B

なお、重度 (Child-Pugh C) の肝機能障害を有する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おらず、当該患者では本剤の曝露量が上昇する可能性があることから、ネラドミラストの使用は推奨しない (「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)。

11. その他

曝露－反応解析⁵²⁾

(1) 有効性

ネラドミラストの曝露量と FVC の絶対変化量との間の関係性を評価するため、1305-0014 試験 (FIBRONEER-IPF 試験) 及び 1305-0023 試験 (FIBRONEER-ILD 試験) の臨床データに基づいて曝露－有効性モデルを構築した。有効性に対する曝露指標は定常状態でのトラフ血漿中濃度 ($C_{min,ss}$) を用いた。最終的な FVC モデルは、プラセボ群での反応を記述した長期間の線形進行モデルに、ネラドミラストの効果を初期の off-set 効果及び疾患進行の傾きに対する疾患修飾効果として追加したモデルである。ベースライン時の FVC では、身長、性別、年齢、ニンテダニブ又はピルフェニドンによる基礎治療の有無 (別々の共変量として評価) 及び疾患の分類 (IPF 又は PPF) の影響が認められた。疾患進行の傾きには、身長、ニンテダニブによる基礎治療及びピルフェニドンによる基礎治療の有無の影響が認められた。モデルに基づくシミュレーションの結果から、ネラドミラスト 18mg bid では、52 週時の FVC のベースラインからの変化量 (中央値) において、9 mg bid と比較して数値的には減少が小さいことが示された。ネラドミラスト 18mg bid をピルフェニドンと併用したときの曝露－有効性関係は、ネラドミラスト 9mg bid を単独投与又はニンテダニブと併用したときの曝露－有効性関係と同様であった。しかしながら、ネラドミラスト 9mg bid をピルフェニドンと併用投与したとき、ネラドミラストの曝露量の低下により、FVC 低下抑制効果はプラセボと比較して限定的であった。ネラドミラストの曝露量が効果に与える影響は、IPF 患者集団と PPF 患者集団の間で一貫していた。

(2) 安全性

安全性に関しては、ネランドミラストの曝露量と注目すべき安全性に関する項目（下痢、悪心、感染、5%超の体重減少及び10%超の体重減少）との相関を、ロジスティック回帰モデリングによって評価した。下痢及び体重減少（5%超）のみ、ネランドミラストの曝露量（ $C_{\min,ss}$ ）と相関を示し、下痢及び体重減少（5%超）の発生確率は、ネランドミラストの曝露量（ $C_{\min,ss}$ ）の増加とともに上昇した。10%超の体重減少の発生確率とネランドミラストの曝露量（ AUC_{ss} ）の間にもわずかな正の相関が認められたが、統計学的に有意ではなかった。他の注目すべき安全性に関する項目（悪心及び感染）については、ネランドミラストの曝露量の増加に伴う各事象の発生確率の上昇は認められなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

（解説）

本剤の適正使用において、適切な患者選択が重要であり、本剤についての十分な知識と適応疾患の診断に十分な知識及び経験をもつ医師のもとで使用されることが重要であることから設定した。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があることから、一般的な注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全（eGFR 15mL/min/1.73m²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。

（解説）

末期腎不全の患者に対しては投与経験がないことから設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 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。

（解説）

重度の肝機能障害を有する患者に対しては投与経験がなく、また、本剤の曝露量が上昇する可能性があることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 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日間において避妊する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]

（解説）

本剤は、非臨床試験の結果から遺伝毒性はないものの、ラットを用いた生殖発生毒性試験において、6mg/kg/日以上で胚致死が認められた（「IX-2. (3) 遺伝毒性、(5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。このため、「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて（令和5年2月16日付薬生薬審発0216第1号、薬生安発0216第1号）」を踏まえ、避妊に関する注意喚起を設定した。健康成人男性に本剤18mg 1日2回反復経口投与したとき、ネランドミラストの消失半減期が17時間程度であることを踏まえ、4日間の避妊期間を設定した。

(5) 妊婦

9.5 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胚致死がみられた。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ことを説明すること。[9.4 参照]

（解説）

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、6mg/kg/日以上で胚致死が認められたことから設定した（「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

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]

(解説)

ラットを用いた ^{14}C -ネランドミラストを単回投与した非臨床試験において、母動物の血漿中と同程度の放射能が乳汁中に認められたが、ヒトで哺乳中の児における影響が不明なため、本剤による治療中は授乳の継続又は中止を検討するよう、注意喚起するために設定した（「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

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)。

(解説)

組換え発現 CYP 分子種、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いた *in vitro* での検討により、CYP3A はヒトにおけるネランドミラストの肝代謝クリアランスの約 70% に寄与すると推定された。また、Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、ネランドミラストの頂端膜方向への能動輸送が認められ、能動輸送は P-gp の選択的阻害剤の添加で完全に阻害されたことから、ネランドミラストは P-gp の基質であることが示された（「VII-6. (2) 1) 代謝酵素の同定」及び「VII.- 8. トランスポーターに関する情報」の項参照）。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
ピルフェニドン [7.1、16.7.1 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。ピルフェニドンと併用する場合は、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（ <i>in vitro</i> データ ³³⁾ ）。ピ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 フェニトイン 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・ジョーンズ・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 _{max} 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 リトナビル等 [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 _{max} が1.3倍に上昇した。

(解説)

「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」に従い、臨床での併用の可能性などを考慮した上で注意が必要と考えられる代表的な併用薬剤の一般的名称を「薬剤名等」の欄にそれぞれ記載した。

ピルフェニドン

初代ヒト肝細胞を用いた *in vitro* での酵素誘導試験の結果、治療用量のピルフェニドンが CYP3A4 を誘導する可能性が予測された。また、1305-0014 試験において、ピルフェニドン使用の集団では、本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度は約 50%減少し、本剤 9 mg 1 日 2 回では十分な有効性が得ら

れなかったことから設定した（「V-5. (4) 1) 有効性検証試験」及び「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）。

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤

本剤とカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）又はボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）との薬物相互作用試験の結果に基づき、本剤の血中濃度が低下する可能性があることから設定した（「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）。

強い CYP3A 阻害剤

本剤とイトラコナゾール（CYP3A 及び P-gp の強い阻害剤）との薬物相互作用試験の結果に基づき、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した（「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）。

8. 副作用

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。

（解説）

国際共同第III相試験 2 試験（1305-0014 試験 [DBL2] 及び 1305-0023 試験 [DBL1]）を対象に、本剤群とプラセボ群の差の系統的な解析及び総合的な医学的評価によって副作用として「食欲減退」「下痢」「悪心」「背部痛」「体重減少」の事象を特定した。また、臨床試験において「心房細動」は用量依存的な発現割合の増加が認められていることから、その他の副作用の項において注意喚起する。

特定した副作用の発現割合について、2 試験を併合解析し算出された各用量の因果関係が否定できない有害事象の発現割合のうち、事象毎に、より高い割合を示した用量（本剤 9mg 群あるいは本剤 18mg 群）の発現割合を記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（1.3%）

（解説）

下痢は、PDE4 阻害剤において既知の副作用である。本剤の臨床試験において用量依存的な下痢の発現の増加が認められており、また、実臨床において本剤との併用が想定されるニンテダニブとの併用時には、特に発現割合が高く、投与中止に至った症例及び重篤な下痢も報告されていることから、「重度の下痢」を重大な副作用の項において注意喚起するために設定した。

CTCAE grade3 以上の下痢（本剤 9mg 群：0.6% [5/785 例]、本剤 18mg 群：1.3% [10/783 例]）の副作用がみられたため、1.3%の発現割合として記載した。

(2) その他の副作用

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	

(解説)

代謝及び栄養障害：

食欲減退（本剤 9mg 群：4.6% [36/785 例]，本剤 18mg 群：4.5% [35/783 例]）の副作用がみられたため、4.6%の発現割合として10%以上の区分に記載した。

心臓障害：

心房細動（本剤 9mg 群：0.1% [1/785 例]，本剤 18mg 群：0.0% [0/783 例]）の副作用がみられたため、0.1%の発現割合として1%未満の区分に記載した。

胃腸障害：

下痢（本剤 9mg 群：21.3% [167/785 例]，本剤 18mg 群：30.8% [241/783 例]）の副作用がみられたため、30.8%の発現割合（1.1 項に記載した「重度の下痢」も含む）として10%以上の区分に記載した。

悪心（本剤 9mg 群：5.0% [39/785 例]，本剤 18mg 群：5.6% [44/783 例]）の副作用がみられたため、5.6%の発現割合として1%以上の10%未満の区分に記載した。

筋骨格系及び結合組織障害：

背部痛（本剤 9mg 群：0.3% [2/785 例]，本剤 18mg 群：0.0% [0/783 例]）の副作用がみられたため、0.3%の発現割合として1%未満の区分に記載した。

臨床検査：

体重減少（本剤 9mg 群：3.2% [25/785 例]，本剤 18mg 群：5.5% [43/783 例]）の副作用がみられたため、5.5%の発現割合として1%以上の10%未満の区分に記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

(1) 1305-0014 試験 (DBL2) 及び 1305-0023 試験 (DBL1) の併合解析 (全体集団)

いずれかの本剤投与群で治験薬と因果関係ありと判断された有害事象－Treated set (全体集団：1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験の DBL1)

器官分類 副作用用語	ネラド ミラスト 9mg bid (N=785)	ネラド ミラスト 18mg bid (N=783)	器官分類 副作用用語	ネラド ミラスト 9mg bid (N=785)	ネラド ミラスト 18mg bid (N=783)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
全ての副作用	324 (41.27)	376 (48.02)	リバーゼ増加	4 (0.51)	3 (0.38)
胃腸障害	235 (29.94)	285 (36.40)	アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	1 (0.13)	4 (0.51)
下痢	167 (21.27)	241 (30.78)	尿中蛋白陽性	1 (0.13)	2 (0.26)
悪心	39 (4.97)	44 (5.62)	血中アルカリホスファ ターゼ増加	1 (0.13)	1 (0.13)
嘔吐	21 (2.68)	24 (3.07)	C-反応性蛋白増加	1 (0.13)	0 (0.00)
排便回数増加	16 (2.04)	18 (2.30)	心電図 QT 延長	3 (0.38)	0 (0.00)
鼓腸	12 (1.53)	14 (1.79)	肝機能検査値上昇	1 (0.13)	2 (0.26)
腹痛	10 (1.27)	14 (1.79)	リンパ球数減少	2 (0.25)	0 (0.00)
消化不良	9 (1.15)	8 (1.02)	好中球数増加	0 (0.00)	1 (0.13)
胃食道逆流性疾患	10 (1.27)	2 (0.26)	抑うつ尺度スコア増加	0 (0.00)	1 (0.13)
腹部膨満	6 (0.76)	4 (0.51)	便中カルプロテクチン 増加	2 (0.25)	0 (0.00)
上腹部痛	10 (1.27)	2 (0.26)	心拍数増加	1 (0.13)	1 (0.13)
腹部不快感	4 (0.51)	4 (0.51)	血沈亢進	0 (0.00)	2 (0.26)
軟便	3 (0.38)	3 (0.38)	活性化部分トロンボプ ラスチン時間延長	0 (0.00)	1 (0.13)
口内乾燥	5 (0.64)	2 (0.26)	好塩基球数増加	1 (0.13)	0 (0.00)
痔核	2 (0.25)	2 (0.26)	血中カルシウム増加	0 (0.00)	1 (0.13)
下腹部痛	1 (0.13)	1 (0.13)	血中クレアチニン増加	0 (0.00)	1 (0.13)
大腸炎	2 (0.25)	1 (0.13)	血圧低下	1 (0.13)	0 (0.00)
便秘	3 (0.38)	0 (0.00)	心機能検査異常	0 (0.00)	1 (0.13)
おくび	2 (0.25)	1 (0.13)	心電図 PR 短縮	0 (0.00)	1 (0.13)
空気嚥下	2 (0.25)	0 (0.00)	インターフェロンγ応 答測定陽性	0 (0.00)	1 (0.13)
小腸炎	0 (0.00)	2 (0.26)	平均赤血球容積増加	0 (0.00)	1 (0.13)
胃炎	1 (0.13)	0 (0.00)	好中球数減少	1 (0.13)	0 (0.00)
胃腸障害	1 (0.13)	0 (0.00)	血小板減少	0 (0.00)	1 (0.13)
消化器痛	0 (0.00)	1 (0.13)	プロトロンビン時間延 長	0 (0.00)	1 (0.13)
膵炎	0 (0.00)	1 (0.13)	尿円柱陽性	0 (0.00)	1 (0.13)
腹部硬直	1 (0.13)	0 (0.00)	体重増加	1 (0.13)	0 (0.00)
口角口唇炎	1 (0.13)	0 (0.00)	白血球減少	1 (0.13)	0 (0.00)
慢性胃炎	0 (0.00)	1 (0.13)	一般・全身障害および 投与部位の状態	37 (4.71)	42 (5.36)
便意切迫	0 (0.00)	1 (0.13)	疲労	21 (2.68)	16 (2.04)
腸憩室	1 (0.13)	0 (0.00)	無力症	7 (0.89)	10 (1.28)
嚥下障害	1 (0.13)	0 (0.00)	状態悪化	2 (0.25)	3 (0.38)
硬便	1 (0.13)	0 (0.00)	末梢性浮腫	2 (0.25)	3 (0.38)
消化管浮腫	1 (0.13)	0 (0.00)	倦怠感	3 (0.38)	1 (0.13)
血便排泄	0 (0.00)	1 (0.13)	発熱	1 (0.13)	2 (0.26)
痔出血	1 (0.13)	0 (0.00)	胸部不快感	1 (0.13)	2 (0.26)
口腔内潰瘍形成	0 (0.00)	1 (0.13)	インフルエンザ様疾患	1 (0.13)	2 (0.26)
臨床検査	47 (5.99)	67 (8.56)	末梢腫脹	0 (0.00)	2 (0.26)
体重減少	25 (3.18)	43 (5.49)			
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	2 (0.25)	5 (0.64)			
アミラーゼ増加	4 (0.51)	5 (0.64)			
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	2 (0.25)	2 (0.26)			
肝酵素上昇	3 (0.38)	2 (0.26)			

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=785)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=783)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=785)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=783)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
胸痛	1 (0.13)	1 (0.13)	錯感覚	1 (0.13)	0 (0.00)
疾患進行	0 (0.00)	1 (0.13)	嗅覚錯誤	1 (0.13)	0 (0.00)
早期満腹	0 (0.00)	1 (0.13)	多発ニューロパチー	1 (0.13)	0 (0.00)
全身健康状態悪化	0 (0.00)	1 (0.13)	下肢静止不能症候群	0 (0.00)	1 (0.13)
非心臓性胸痛	0 (0.00)	1 (0.13)	感覚障害	0 (0.00)	1 (0.13)
疼痛	0 (0.00)	1 (0.13)	傾眠	1 (0.13)	0 (0.00)
代謝および栄養障害	38 (4.84)	39 (4.98)	失神	1 (0.13)	0 (0.00)
食欲減退	36 (4.59)	35 (4.47)	味覚障害	1 (0.13)	0 (0.00)
脱水	0 (0.00)	2 (0.26)	緊張性頭痛	0 (0.00)	1 (0.13)
低ナトリウム血症	0 (0.00)	2 (0.26)	一過性脳虚血発作	0 (0.00)	1 (0.13)
低蛋白血症	0 (0.00)	1 (0.13)	椎骨脳底動脈不全	0 (0.00)	1 (0.13)
栄養障害	0 (0.00)	1 (0.13)	呼吸器、胸郭および縦隔 障害	23 (2.93)	21 (2.68)
アルコール不耐性	0 (0.00)	1 (0.13)	咳嗽	12 (1.53)	10 (1.28)
電解質失調	1 (0.13)	0 (0.00)	呼吸困難	3 (0.38)	6 (0.77)
高コレステロール血症	1 (0.13)	0 (0.00)	湿性咳嗽	3 (0.38)	1 (0.13)
高尿酸血症	0 (0.00)	1 (0.13)	間質性肺疾患	0 (0.00)	2 (0.26)
精神障害	35 (4.46)	35 (4.47)	喘息	0 (0.00)	1 (0.13)
うつ病	14 (1.78)	16 (2.04)	気管支痙攣	0 (0.00)	1 (0.13)
不安	9 (1.15)	15 (1.92)	鼻出血	1 (0.13)	1 (0.13)
不眠症	7 (0.89)	4 (0.51)	口腔咽頭痛	2 (0.25)	0 (0.00)
自殺念慮	3 (0.38)	2 (0.26)	鼻漏	2 (0.25)	0 (0.00)
易刺激性	0 (0.00)	3 (0.38)	喀痰増加	0 (0.00)	1 (0.13)
抑うつ気分	1 (0.13)	1 (0.13)	過敏性肺臓炎	1 (0.13)	0 (0.00)
不安障害	1 (0.13)	0 (0.00)	非感染性気管支炎	0 (0.00)	1 (0.13)
初期不眠症	2 (0.25)	0 (0.00)	閉塞性気道障害	1 (0.13)	0 (0.00)
混合性不安抑うつ障害	1 (0.13)	1 (0.13)	呼吸時疼痛	1 (0.13)	0 (0.00)
神経過敏	0 (0.00)	1 (0.13)	皮膚および皮下組織障 害	23 (2.93)	21 (2.68)
異常な夢	1 (0.13)	0 (0.00)	発疹	6 (0.76)	3 (0.38)
感情不安定	0 (0.00)	1 (0.13)	そう痒症	3 (0.38)	4 (0.51)
激越	0 (0.00)	1 (0.13)	湿疹	2 (0.25)	2 (0.26)
アルコール乱用	1 (0.13)	0 (0.00)	紅斑	1 (0.13)	2 (0.26)
リビドー減退	0 (0.00)	1 (0.13)	脱毛症	1 (0.13)	2 (0.26)
悪夢	1 (0.13)	0 (0.00)	皮膚炎	1 (0.13)	1 (0.13)
パニック発作	1 (0.13)	0 (0.00)	皮膚乾燥	1 (0.13)	0 (0.00)
持続性抑うつ障害	1 (0.13)	0 (0.00)	丘疹	0 (0.00)	2 (0.26)
落ち着きのなさ	0 (0.00)	1 (0.13)	斑状皮疹	0 (0.00)	1 (0.13)
自殺企図	1 (0.13)	0 (0.00)	蕁麻疹	1 (0.13)	2 (0.26)
涙ぐむ	0 (0.00)	1 (0.13)	ざ瘡	2 (0.25)	0 (0.00)
タバコ乱用	1 (0.13)	0 (0.00)	爪破損	0 (0.00)	1 (0.13)
神経系障害	34 (4.33)	35 (4.47)	丘疹性皮疹	0 (0.00)	1 (0.13)
頭痛	20 (2.55)	17 (2.17)	そう痒性皮疹	0 (0.00)	1 (0.13)
浮動性めまい	5 (0.64)	8 (1.02)	酒さ	2 (0.25)	0 (0.00)
味覚不全	1 (0.13)	3 (0.38)	皮脂欠乏症	0 (0.00)	1 (0.13)
嗜眠	0 (0.00)	3 (0.38)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.13)	0 (0.00)
振戦	2 (0.25)	1 (0.13)	斑状出血	1 (0.13)	0 (0.00)
ブレインフォグ	1 (0.13)	0 (0.00)	結節性紅斑	0 (0.00)	1 (0.13)
頸動脈解離	0 (0.00)	1 (0.13)	多汗症	1 (0.13)	0 (0.00)
ジストニア	0 (0.00)	1 (0.13)	神経皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.13)
知覚過敏	1 (0.13)	0 (0.00)			
感覚鈍麻	0 (0.00)	1 (0.13)			
嗅覚減退	1 (0.13)	0 (0.00)			

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=785)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=783)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=785)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=783)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
光線過敏性反応	1 (0.13)	0 (0.00)	心筋虚血	0 (0.00)	2 (0.26)
紫斑	1 (0.13)	0 (0.00)	洞性頻脈	2 (0.25)	1 (0.13)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.13)	0 (0.00)	右脚ブロック	1 (0.13)	1 (0.13)
麻疹様発疹	1 (0.13)	0 (0.00)	心不全	1 (0.13)	0 (0.00)
皮膚臭異常	1 (0.13)	0 (0.00)	洞性徐脈	1 (0.13)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	15 (1.91)	24 (3.07)	急性左室不全	1 (0.13)	0 (0.00)
上気道感染	3 (0.38)	4 (0.51)	心房細動	1 (0.13)	0 (0.00)
肺炎	3 (0.38)	3 (0.38)	右脚ブロック	1 (0.13)	0 (0.00)
帯状疱疹	0 (0.00)	5 (0.64)	心停止	1 (0.13)	0 (0.00)
上咽頭炎	2 (0.25)	0 (0.00)	冠動脈狭窄	0 (0.00)	1 (0.13)
COVID-19	0 (0.00)	2 (0.26)	上室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.13)
気道感染	0 (0.00)	3 (0.38)	上室性頻脈	0 (0.00)	1 (0.13)
尿路感染	1 (0.13)	0 (0.00)	頻脈	1 (0.13)	0 (0.00)
胃腸炎	0 (0.00)	1 (0.13)	血管障害	6 (0.76)	10 (1.28)
口腔ヘルペス	0 (0.00)	1 (0.13)	高血圧	2 (0.25)	3 (0.38)
ウイルス性気道感染	0 (0.00)	1 (0.13)	血管炎	0 (0.00)	4 (0.51)
鼻炎	0 (0.00)	1 (0.13)	低血圧	2 (0.25)	0 (0.00)
気管支炎	1 (0.13)	0 (0.00)	深部静脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.13)
蜂巣炎	1 (0.13)	0 (0.00)	本態性高血圧症	1 (0.13)	0 (0.00)
膀胱炎	0 (0.00)	1 (0.13)	潮紅	0 (0.00)	1 (0.13)
憩室炎	0 (0.00)	1 (0.13)	血腫	1 (0.13)	0 (0.00)
歯肉炎	1 (0.13)	0 (0.00)	静脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.13)
潜伏結核	0 (0.00)	1 (0.13)	肝胆道系障害	3 (0.38)	3 (0.38)
下気道感染	0 (0.00)	1 (0.13)	肝機能異常	1 (0.13)	2 (0.26)
ニューモシスチス・イ ロパチ肺炎	0 (0.00)	1 (0.13)	薬物性肝障害の疑い	1 (0.13)	1 (0.13)
細菌性肺炎	1 (0.13)	0 (0.00)	薬物性肝障害	1 (0.13)	0 (0.00)
副鼻腔炎	0 (0.00)	1 (0.13)	腎および尿路障害	4 (0.51)	7 (0.89)
皮膚感染	1 (0.13)	0 (0.00)	蛋白尿	1 (0.13)	2 (0.26)
白癬感染	0 (0.00)	1 (0.13)	血尿	0 (0.00)	2 (0.26)
足部白癬	0 (0.00)	1 (0.13)	尿意切迫	3 (0.38)	0 (0.00)
歯感染	1 (0.13)	0 (0.00)	アルブミン尿	0 (0.00)	1 (0.13)
筋骨格系および結合組 織障害	12 (1.53)	15 (1.92)	排尿困難	0 (0.00)	1 (0.13)
関節痛	5 (0.64)	1 (0.13)	腎炎	0 (0.00)	1 (0.13)
四肢痛	0 (0.00)	7 (0.89)	尿失禁	0 (0.00)	1 (0.13)
筋肉痛	2 (0.25)	0 (0.00)	傷害、中毒および処置合 併症	4 (0.51)	3 (0.38)
筋痙攣	1 (0.13)	3 (0.38)	投薬過誤	4 (0.51)	2 (0.26)
背部痛	2 (0.25)	0 (0.00)	過量投与	0 (0.00)	1 (0.13)
関節腫脹	2 (0.25)	0 (0.00)	血液およびリンパ系障害	2 (0.25)	1 (0.13)
筋力低下	1 (0.13)	0 (0.00)	貧血	0 (0.00)	1 (0.13)
関節リウマチ	0 (0.00)	1 (0.13)	鉄欠乏性貧血	1 (0.13)	0 (0.00)
筋緊張	0 (0.00)	1 (0.13)	血小板減少症	1 (0.13)	0 (0.00)
筋骨格痛	0 (0.00)	1 (0.13)	耳および迷路障害	3 (0.38)	3 (0.38)
筋骨格硬直	0 (0.00)	1 (0.13)	回転性めまい	2 (0.25)	2 (0.26)
骨粗鬆症性骨折	0 (0.00)	1 (0.13)	耳鳴	1 (0.13)	1 (0.13)
横紋筋融解症	1 (0.13)	0 (0.00)	生殖系および乳房障害	2 (0.25)	2 (0.26)
心臓障害	10 (1.27)	9 (1.15)	前立腺腫大	1 (0.13)	0 (0.00)
動悸	2 (0.25)	2 (0.26)	乳房腫大	1 (0.13)	0 (0.00)
不整脈	1 (0.13)	0 (0.00)	乳房腫瘤	0 (0.00)	1 (0.13)
			腔出血	0 (0.00)	1 (0.13)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=785)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=783)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=785)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=783)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
眼障害	0 (0.00)	3 (0.38)	内分泌障害	0 (0.00)	1 (0.13)
ドライアイ	0 (0.00)	1 (0.13)	性腺機能低下	0 (0.00)	1 (0.13)
眼充血	0 (0.00)	1 (0.13)	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）	0 (0.00)	1 (0.13)
視力障害	0 (0.00)	1 (0.13)	基底細胞癌	0 (0.00)	1 (0.13)
社会環境	0 (0.00)	2 (0.26)			
不適切な食事	0 (0.00)	2 (0.26)			

MedDRA ver27.1

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 1305-0014 試験

1) いずれかの本剤投与群で治験薬と因果関係ありと判断された有害事象—Treated set(全体集団:DBL2)

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
全ての副作用	179 (45.66)	208 (53.06)	消化管浮腫	1 (0.26)	0 (0.00)
感染症および寄生虫症	11 (2.81)	12 (3.06)	膵炎	0 (0.00)	1 (0.26)
COVID-19	0 (0.00)	1 (0.26)	呼吸器、胸郭および縦 隔障害	13 (3.32)	11 (2.81)
上気道感染	2 (0.51)	1 (0.26)	咳嗽	5 (1.28)	7 (1.79)
上咽頭炎	1 (0.26)	2 (0.51)	呼吸困難	1 (0.26)	2 (0.51)
気管支炎	1 (0.26)	0 (0.00)	湿性咳嗽	2 (0.51)	1 (0.26)
肺炎	1 (0.26)	0 (0.00)	鼻漏	1 (0.26)	0 (0.00)
気道感染	0 (0.00)	3 (0.77)	鼻出血	1 (0.26)	1 (0.26)
帯状疱疹	0 (0.00)	1 (0.26)	口腔咽頭痛	2 (0.51)	0 (0.00)
潜伏結核	1 (0.26)	1 (0.26)	呼吸時疼痛	1 (0.26)	0 (0.00)
膀胱炎	0 (0.00)	1 (0.26)	気管支痙攣	0 (0.00)	1 (0.26)
細菌性肺炎	2 (0.51)	1 (0.26)	一般・全身障害および 投与部位の状態	21 (5.36)	15 (3.83)
歯肉炎	1 (0.26)	0 (0.00)	状態悪化	1 (0.26)	1 (0.26)
敗血症性ショック	0 (0.00)	1 (0.26)	疲労	13 (3.32)	7 (1.79)
蜂巣炎	1 (0.26)	0 (0.00)	無力症	5 (1.28)	6 (1.53)
憩室炎	0 (0.00)	1 (0.26)	胸痛	0 (0.00)	1 (0.26)
単純ヘルペス	1 (0.26)	0 (0.00)	末梢性浮腫	2 (0.51)	1 (0.26)
口腔ヘルペス	0 (0.00)	1 (0.26)	発熱	1 (0.26)	0 (0.00)
胃腸障害	128 (32.65)	158 (40.31)	全身健康状態悪化	0 (0.00)	1 (0.26)
下痢	87 (22.19)	135 (34.44)	臨床検査	31 (7.91)	44 (11.22)
悪心	21 (5.36)	20 (5.10)	体重減少	18 (4.59)	28 (7.14)
嘔吐	9 (2.30)	10 (2.55)	C-反応性蛋白増加	2 (0.51)	0 (0.00)
便秘	1 (0.26)	0 (0.00)	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増 加	1 (0.26)	5 (1.28)
腹痛	6 (1.53)	8 (2.04)	γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	2 (0.51)	1 (0.26)
鼓腸	8 (2.04)	7 (1.79)	リパーゼ増加	4 (1.02)	3 (0.77)
排便回数増加	8 (2.04)	10 (2.55)	アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	1 (0.26)	3 (0.77)
胃食道逆流性疾患	6 (1.53)	0 (0.00)	抑うつ尺度スコア増加	0 (0.00)	1 (0.26)
上腹部痛	7 (1.79)	3 (0.77)	アミラーゼ増加	4 (1.02)	3 (0.77)
消化不良	4 (1.02)	3 (0.77)	肝酵素上昇	1 (0.26)	1 (0.26)
腹部不快感	4 (1.02)	4 (1.02)	血中ブドウ糖増加	0 (0.00)	1 (0.26)
痔核	1 (0.26)	0 (0.00)	血圧低下	1 (0.26)	1 (0.26)
腹部膨満	2 (0.51)	2 (0.51)	尿中蛋白陽性	1 (0.26)	2 (0.51)
口内乾燥	3 (0.77)	1 (0.26)	血中アルカリホスファ ターゼ増加	1 (0.26)	1 (0.26)
軟便	3 (0.77)	3 (0.77)	心拍数増加	1 (0.26)	0 (0.00)
胃炎	1 (0.26)	0 (0.00)	プロトンポンプ時間延 長	0 (0.00)	1 (0.26)
大腸炎	2 (0.51)	0 (0.00)	活性化部分トロンボプ ラスチン時間延長	0 (0.00)	1 (0.26)
胃腸障害	1 (0.26)	0 (0.00)			
嚥下障害	1 (0.26)	0 (0.00)			
小腸炎	0 (0.00)	1 (0.26)			
空気嚥下	1 (0.26)	0 (0.00)			
おくび	1 (0.26)	1 (0.26)			
消化器痛	0 (0.00)	1 (0.26)			
口角口唇炎	1 (0.26)	0 (0.00)			
腹水	0 (0.00)	1 (0.26)			

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
血小板数減少	0 (0.00)	1 (0.26)	神經過敏	0 (0.00)	1 (0.26)
好中球数増加	0 (0.00)	1 (0.26)	悪夢	1 (0.26)	0 (0.00)
尿円柱陽性	0 (0.00)	1 (0.26)	タバコ乱用	1 (0.26)	0 (0.00)
血中カルシウム増加	0 (0.00)	1 (0.26)	代謝および栄養障害	26 (6.63)	21 (5.36)
心機能検査異常	0 (0.00)	1 (0.26)	食欲減退	22 (5.61)	19 (4.85)
クロストリジウム検査 陽性	0 (0.00)	1 (0.26)	高血糖	1 (0.26)	0 (0.00)
平均赤血球容積増加	0 (0.00)	1 (0.26)	脱水	0 (0.00)	1 (0.26)
血沈亢進	0 (0.00)	1 (0.26)	高コレステロール血症	1 (0.26)	0 (0.00)
筋骨格系および結合組 織障害	6 (1.53)	7 (1.79)	高尿酸血症	0 (0.00)	1 (0.26)
背部痛	1 (0.26)	0 (0.00)	電解質失調	1 (0.26)	0 (0.00)
関節痛	2 (0.51)	0 (0.00)	栄養障害	0 (0.00)	1 (0.26)
四肢痛	0 (0.00)	4 (1.02)	アルコール不耐性	0 (0.00)	1 (0.26)
筋肉痛	2 (0.51)	0 (0.00)	体液貯留	1 (0.26)	0 (0.00)
筋痙縮	0 (0.00)	2 (0.51)	皮膚および皮下組織障 害	14 (3.57)	14 (3.57)
関節腫脹	2 (0.51)	0 (0.00)	発疹	4 (1.02)	1 (0.26)
筋骨格痛	0 (0.00)	1 (0.26)	そう痒症	3 (0.77)	2 (0.51)
筋緊張	0 (0.00)	1 (0.26)	皮膚乾燥	1 (0.26)	0 (0.00)
横紋筋融解症	1 (0.26)	0 (0.00)	光線過敏症反応	1 (0.26)	0 (0.00)
神経系障害	19 (4.85)	17 (4.34)	紅斑	1 (0.26)	1 (0.26)
頭痛	12 (3.06)	9 (2.30)	皮膚炎	1 (0.26)	0 (0.00)
浮動性めまい	3 (0.77)	4 (1.02)	湿疹	0 (0.00)	1 (0.26)
錯感覚	1 (0.26)	0 (0.00)	酒さ	1 (0.26)	0 (0.00)
味覚不全	0 (0.00)	2 (0.51)	蕁麻疹	1 (0.26)	3 (0.77)
感覚鈍麻	0 (0.00)	1 (0.26)	斑状出血	1 (0.26)	0 (0.00)
一過性脳虚血発作	0 (0.00)	1 (0.26)	丘疹性皮疹	0 (0.00)	1 (0.26)
嗜眠	0 (0.00)	1 (0.26)	脱毛症	0 (0.00)	2 (0.51)
頸動脈解離	0 (0.00)	1 (0.26)	アレルギー性皮膚炎	1 (0.26)	0 (0.00)
知覚過敏	1 (0.26)	0 (0.00)	斑状丘疹状皮疹	1 (0.26)	0 (0.00)
嗅覚減退	1 (0.26)	0 (0.00)	そう痒性皮疹	0 (0.00)	1 (0.26)
嗅覚錯誤	1 (0.26)	0 (0.00)	ざ瘡	1 (0.26)	0 (0.00)
多発ニューロパチー	1 (0.26)	0 (0.00)	皮脂欠乏症	0 (0.00)	1 (0.26)
感覚障害	0 (0.00)	1 (0.26)	結節性紅斑	0 (0.00)	1 (0.26)
味覚障害	1 (0.26)	0 (0.00)	爪破損	0 (0.00)	1 (0.26)
精神障害	19 (4.85)	17 (4.34)	皮膚臭異常	1 (0.26)	0 (0.00)
うつ病	6 (1.53)	4 (1.02)	傷害、中毒および処置 合併症	0 (0.00)	1 (0.26)
不安	6 (1.53)	6 (1.53)	投薬過誤	0 (0.00)	1 (0.26)
不眠症	3 (0.77)	2 (0.51)	心臓障害	5 (1.28)	4 (1.02)
自殺念慮	3 (0.77)	2 (0.51)	心房細動	1 (0.26)	0 (0.00)
抑うつ気分	0 (0.00)	1 (0.26)	心不全	1 (0.26)	0 (0.00)
易刺激性	0 (0.00)	2 (0.51)	動悸	1 (0.26)	1 (0.26)
パニック発作	1 (0.26)	0 (0.00)	心筋虚血	0 (0.00)	1 (0.26)
初期不眠症	2 (0.51)	0 (0.00)	不整脈	1 (0.26)	0 (0.00)
アルコール乱用	1 (0.26)	0 (0.00)	洞性頻脈	0 (0.00)	1 (0.26)
幻覚	0 (0.00)	1 (0.26)	上室性頻脈	0 (0.00)	1 (0.26)
リビドー減退	0 (0.00)	1 (0.26)	心停止	1 (0.26)	0 (0.00)
大うつ病	1 (0.26)	0 (0.00)	洞性徐脈	1 (0.26)	0 (0.00)
混合性不安抑うつ障害	1 (0.26)	0 (0.00)			

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)
	例数 (%)	例数 (%)
血管障害	5 (1.28)	7 (1.79)
高血圧	1 (0.26)	1 (0.26)
低血圧	2 (0.51)	0 (0.00)
血管炎	0 (0.00)	3 (0.77)
血腫	1 (0.26)	0 (0.00)
深部静脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.26)
潮紅	0 (0.00)	1 (0.26)
本態性高血圧症	1 (0.26)	0 (0.00)
静脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.26)
腎および尿路障害	1 (0.26)	4 (1.02)
血尿	0 (0.00)	1 (0.26)
蛋白尿	1 (0.26)	1 (0.26)
尿失禁	0 (0.00)	1 (0.26)
腎炎	0 (0.00)	1 (0.26)
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）	0 (0.00)	1 (0.26)
基底細胞癌	0 (0.00)	1 (0.26)

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)
	例数 (%)	例数 (%)
眼障害	0 (0.00)	2 (0.51)
ドライアイ	0 (0.00)	1 (0.26)
視力障害	0 (0.00)	1 (0.26)
生殖系および乳房障害	1 (0.26)	0 (0.00)
乳房腫大	1 (0.26)	0 (0.00)
血液およびリンパ系障 害	1 (0.26)	0 (0.00)
血小板減少症	1 (0.26)	0 (0.00)
耳および迷路障害	2 (0.51)	2 (0.51)
回転性めまい	2 (0.51)	2 (0.51)
肝胆道系障害	2 (0.51)	2 (0.51)
肝機能異常	0 (0.00)	1 (0.26)
薬物性肝障害の疑い	1 (0.26)	1 (0.26)
薬物性肝障害	1 (0.26)	0 (0.00)
内分泌障害	0 (0.00)	1 (0.26)
性腺機能低下	0 (0.00)	1 (0.26)
社会環境	0 (0.00)	2 (0.51)
不適切な食事	0 (0.00)	2 (0.51)

MedDRA ver27.1

2) いずれかの本剤投与群で治験薬と因果関係ありと判断された有害事象—Treated set（日本人集団：DBL2）

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=44)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=54)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=44)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=54)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
全ての副作用	24 (54.55)	33 (61.33)	高血糖	1 (2.27)	0 (0.00)
胃腸障害	15 (34.09)	25 (46.30)	皮膚および皮下組織障害	2 (4.55)	3 (5.56)
下痢	13 (29.55)	22 (40.74)	湿疹	0 (0.00)	1 (1.85)
排便回数増加	0 (0.00)	4 (7.41)	皮脂欠乏症	0 (0.00)	1 (1.85)
悪心	1 (2.27)	0 (0.00)	紅斑	1 (2.27)	0 (0.00)
口角口唇炎	1 (2.27)	0 (0.00)	斑状丘疹状皮疹	1 (2.27)	0 (0.00)
小腸炎	0 (0.00)	1 (1.85)	蕁麻疹	0 (0.00)	1 (1.85)
胃食道逆流性疾患	1 (2.27)	0 (0.00)	精神障害	1 (2.27)	1 (1.85)
臨床検査	3 (6.82)	7 (12.96)	不安	1 (2.27)	1 (1.85)
体重減少	0 (0.00)	4 (7.41)	心臓障害	1 (2.27)	2 (3.70)
アスパラギン酸アミノト ランスフェラーゼ増加	1 (2.27)	1 (1.85)	心筋虚血	0 (0.00)	1 (1.85)
リパーゼ増加	1 (2.27)	0 (0.00)	心不全	1 (2.27)	0 (0.00)
アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	0 (0.00)	1 (1.85)	上室性頻脈	0 (0.00)	1 (1.85)
アミラーゼ増加	0 (0.00)	1 (1.85)	神経系障害	1 (2.27)	2 (3.70)
C-反応性蛋白増加	1 (2.27)	0 (0.00)	頭痛	1 (2.27)	1 (1.85)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	1 (2.27)	0 (0.00)	頰動脈解離	0 (0.00)	1 (1.85)
好中球数増加	0 (0.00)	1 (1.85)	一過性脳虚血発作	0 (0.00)	1 (1.85)
感染症および寄生虫症	6 (13.64)	3 (5.56)	一般・全身障害および 投与部位の状態	0 (0.00)	1 (1.85)
細菌性肺炎	2 (4.55)	1 (1.85)	胸痛	0 (0.00)	1 (1.85)
蜂巣炎	1 (2.27)	0 (0.00)	肝胆道系障害	1 (2.27)	0 (0.00)
単純ヘルペス	1 (2.27)	0 (0.00)	薬物性肝障害	1 (2.27)	0 (0.00)
潜伏結核	0 (0.00)	1 (1.85)	血管障害	0 (0.00)	2 (3.70)
上咽頭炎	0 (0.00)	1 (1.85)	血管炎	0 (0.00)	2 (3.70)
肺炎	1 (2.27)	0 (0.00)	腎および尿路障害	0 (0.00)	1 (1.85)
上気道感染	1 (2.27)	0 (0.00)	腎炎	0 (0.00)	1 (1.85)
代謝および栄養障害	3 (6.82)	5 (9.26)	呼吸器、胸郭および縦 隔障害	1 (2.27)	0 (0.00)
食欲減退	1 (2.27)	5 (9.26)	鼻出血	1 (2.27)	0 (0.00)
高コレステロール血症	1 (2.27)	0 (0.00)			

MedDRA ver27.1

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 1305-0023 試験

1) いずれかの本剤投与群で治験薬と因果関係ありと判断された有害事象—Treated set(全体集団:DBL1)

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=393)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=391)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
全ての副作用	157 (39.95)	178 (45.52)	口腔内潰瘍形成	0 (0.00)	1 (0.26)
感染症および寄生虫症	9 (2.29)	18 (4.60)	便意切迫	0 (0.00)	1 (0.26)
上気道感染	2 (0.51)	3 (0.77)	腹部硬直	1 (0.25)	0 (0.00)
COVID-19	0 (0.00)	1 (0.26)	空気嚥下	1 (0.25)	0 (0.00)
上咽頭炎	1 (0.25)	0 (0.00)	硬便	1 (0.25)	0 (0.00)
肺炎	2 (0.51)	3 (0.77)	呼吸器、胸郭および縦隔 障害	11 (2.80)	11 (2.81)
尿路感染	1 (0.25)	0 (0.00)	咳嗽	7 (1.78)	4 (1.02)
気道感染	0 (0.00)	1 (0.26)	呼吸困難	2 (0.51)	4 (1.02)
下気道感染	0 (0.00)	1 (0.26)	間質性肺疾患	0 (0.00)	2 (0.51)
副鼻腔炎	0 (0.00)	1 (0.26)	湿性咳嗽	1 (0.25)	0 (0.00)
鼻炎	0 (0.00)	1 (0.26)	気胸	1 (0.25)	0 (0.00)
胃腸炎	0 (0.00)	1 (0.26)	鼻漏	1 (0.25)	0 (0.00)
潜伏結核	1 (0.25)	0 (0.00)	喘息	0 (0.00)	1 (0.26)
帯状疱疹	0 (0.00)	4 (1.02)	喀痰増加	0 (0.00)	1 (0.26)
皮膚感染	1 (0.25)	0 (0.00)	過敏性肺臓炎	1 (0.25)	0 (0.00)
歯感染	1 (0.25)	0 (0.00)	非感染性気管支炎	0 (0.00)	1 (0.26)
ウイルス性気道感染	0 (0.00)	1 (0.26)	閉塞性気道障害	1 (0.25)	0 (0.00)
白癬感染	0 (0.00)	1 (0.26)	一般・全身障害および 投与部位の状態	17 (4.33)	27 (6.91)
ニューモシスチス・イ ロペチイ肺炎	0 (0.00)	1 (0.26)	状態悪化	2 (0.51)	2 (0.51)
足部白癬	0 (0.00)	1 (0.26)	疲労	8 (2.04)	9 (2.30)
細気管支炎	0 (0.00)	1 (0.26)	発熱	0 (0.00)	2 (0.51)
骨髄炎	0 (0.00)	1 (0.26)	末梢性浮腫	0 (0.00)	2 (0.51)
ウイルス性発疹	0 (0.00)	1 (0.26)	無力症	2 (0.51)	4 (1.02)
胃腸障害	111 (28.24)	129 (32.99)	胸痛	1 (0.25)	0 (0.00)
下痢	83 (21.12)	106 (27.11)	疾患進行	0 (0.00)	1 (0.26)
悪心	18 (4.58)	25 (6.39)	インフルエンザ様症状	1 (0.25)	2 (0.51)
嘔吐	12 (3.05)	14 (3.58)	胸部不快感	1 (0.25)	2 (0.51)
胃食道逆流性疾患	5 (1.27)	2 (0.51)	末梢腫脹	0 (0.00)	2 (0.51)
排便回数増加	8 (2.04)	9 (2.30)	疼痛	0 (0.00)	1 (0.26)
便秘	2 (0.51)	0 (0.00)	倦怠感	3 (0.76)	1 (0.26)
腹痛	5 (1.27)	7 (1.79)	非心臓性胸痛	0 (0.00)	1 (0.26)
上腹部痛	4 (1.02)	2 (0.51)	早期満腹	0 (0.00)	1 (0.26)
消化不良	5 (1.27)	5 (1.28)	インターフェロンγ応 答測定陽性	0 (0.00)	1 (0.26)
鼓腸	4 (1.02)	7 (1.79)	筋骨格系および結合組 織障害	6 (1.53)	8 (2.05)
腹部膨満	4 (1.02)	2 (0.51)	関節痛	3 (0.76)	1 (0.26)
痔核	1 (0.25)	2 (0.51)	背部痛	1 (0.25)	0 (0.00)
口腔乾燥	2 (0.51)	1 (0.26)	筋痙縮	1 (0.25)	1 (0.26)
下腹部痛	1 (0.25)	1 (0.26)	四肢痛	0 (0.00)	3 (0.77)
腸憩室	1 (0.25)	0 (0.00)	関節リウマチ	0 (0.00)	1 (0.26)
大腸炎	0 (0.00)	1 (0.26)	筋力低下	1 (0.25)	0 (0.00)
慢性胃炎	0 (0.00)	1 (0.26)	筋骨格硬直	0 (0.00)	1 (0.26)
血便排泄	0 (0.00)	1 (0.26)	骨粗鬆症性骨折	0 (0.00)	1 (0.26)
小腸炎	0 (0.00)	1 (0.26)			
おくび	1 (0.25)	0 (0.00)			
痔出血	1 (0.25)	0 (0.00)			

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	22 (5.60)	27 (6.91)	ブレインフォグ	1 (0.25)	0 (0.00)
体重減少	11 (2.80)	19 (4.86)	ジストニア	0 (0.00)	1 (0.26)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.26)	緊張性頭痛	0 (0.00)	1 (0.26)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.25)	0 (0.00)	椎骨脳底動脈不全	0 (0.00)	1 (0.26)
アマラーゼ増加	0 (0.00)	2 (0.51)	代謝および栄養障害	15 (3.82)	19 (4.89)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加)	0 (0.00)	1 (0.26)	食欲減退	15 (3.82)	16 (4.09)
肝酵素上昇	2 (0.51)	1 (0.26)	低ナトリウム血症	0 (0.00)	2 (0.51)
血中クレアチニン増加	1 (0.25)	1 (0.26)	低蛋白血症	0 (0.00)	1 (0.26)
心電図 QT 延長	3 (0.76)	0 (0.00)	脱水	0 (0.00)	1 (0.26)
肝機能検査値上昇	1 (0.25)	2 (0.51)	コントロール不良の糖尿病	0 (0.00)	1 (0.26)
リンパ球数減少	2 (0.51)	0 (0.00)	皮膚および皮下組織障害	9 (2.29)	8 (2.05)
心拍数増加	0 (0.00)	1 (0.26)	発疹	2 (0.51)	2 (0.51)
血沈亢進	0 (0.00)	1 (0.26)	湿疹	2 (0.51)	1 (0.26)
体重増加	1 (0.25)	0 (0.00)	紅斑	0 (0.00)	1 (0.26)
便中カルプロテクチン増加	2 (0.51)	0 (0.00)	そう痒症	0 (0.00)	2 (0.51)
インターフェロンγ応答測定陽性	0 (0.00)	1 (0.26)	脱毛症	1 (0.25)	0 (0.00)
好中球数減少	1 (0.25)	0 (0.00)	皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.26)
白血球数減少	1 (0.25)	0 (0.00)	ざ瘡	1 (0.25)	0 (0.00)
好塩基球数増加	1 (0.25)	0 (0.00)	丘疹	0 (0.00)	2 (0.51)
心電図 PR 短縮	0 (0.00)	1 (0.26)	斑状皮疹	0 (0.00)	1 (0.26)
精神障害	21 (5.34)	20 (5.12)	酒さ	1 (0.25)	0 (0.00)
うつ病	10 (2.54)	13 (3.32)	多汗症	1 (0.25)	0 (0.00)
不安	5 (1.27)	9 (2.30)	神経皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.26)
不眠症	4 (1.02)	2 (0.51)	紫斑	1 (0.25)	0 (0.00)
不安障害	2 (0.51)	0 (0.00)	麻疹様発疹	1 (0.25)	0 (0.00)
自殺念慮	0 (0.00)	1 (0.26)	傷害、中毒および処置合併症	4 (1.02)	2 (0.51)
激越	0 (0.00)	1 (0.26)	投薬過誤	4 (1.02)	1 (0.26)
抑うつ気分	1 (0.25)	0 (0.00)	過量投与	0 (0.00)	1 (0.26)
易刺激性	0 (0.00)	1 (0.26)	心臓障害	5 (1.27)	5 (1.28)
混合性不安抑うつ障害	0 (0.00)	1 (0.26)	動悸	1 (0.25)	1 (0.26)
異常な夢	1 (0.25)	0 (0.00)	頻脈	1 (0.25)	0 (0.00)
感情不安定	0 (0.00)	1 (0.26)	冠動脈狭窄	0 (0.00)	1 (0.26)
持続性抑うつ障害	1 (0.25)	0 (0.00)	上室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.26)
落ち着きのなさ	0 (0.00)	1 (0.26)	心筋虚血	0 (0.00)	1 (0.26)
自殺企図	1 (0.25)	0 (0.00)	洞性頻脈	2 (0.51)	0 (0.00)
涙ぐむ	0 (0.00)	1 (0.26)	右脚ブロック	1 (0.25)	1 (0.26)
神経系障害	15 (3.82)	19 (4.86)	急性左室不全	1 (0.25)	0 (0.00)
頭痛	8 (2.04)	8 (2.05)	脚ブロック	1 (0.25)	0 (0.00)
浮動性めまい	2 (0.51)	4 (1.02)	血管障害	2 (0.51)	4 (1.02)
失神	1 (0.25)	0 (0.00)	高血圧	2 (0.51)	2 (0.51)
振戦	2 (0.51)	1 (0.26)	血管炎	0 (0.00)	1 (0.26)
嗜眠	0 (0.00)	2 (0.51)	深部静脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.26)
味覚不全	1 (0.25)	1 (0.26)	腎および尿路障害	3 (0.76)	3 (0.77)
下肢静止不能症候群	0 (0.00)	1 (0.26)	血尿	0 (0.00)	1 (0.26)
体位性めまい	0 (0.00)	1 (0.26)	排尿困難	0 (0.00)	1 (0.26)
傾眠	1 (0.25)	0 (0.00)	尿意切迫	3 (0.76)	0 (0.00)
			蛋白尿	0 (0.00)	1 (0.26)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)
	例数 (%)	例数 (%)
アルブミン尿	0 (0.00)	1 (0.26)
眼障害	0 (0.00)	3 (0.77)
霧視	0 (0.00)	1 (0.26)
眼そう痒症	0 (0.00)	1 (0.26)
眼充血	0 (0.00)	1 (0.26)
耳および迷路障害	1 (0.25)	1 (0.26)
耳鳴	1 (0.25)	1 (0.26)
肝胆道系障害	1 (0.25)	2 (0.51)
肝機能異常	1 (0.25)	1 (0.26)
胆石症	0 (0.00)	1 (0.26)

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=392)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=392)
	例数 (%)	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.25)	1 (0.26)
貧血	0 (0.00)	1 (0.26)
鉄欠乏性貧血	1 (0.25)	0 (0.00)
生殖系および乳房障害	1 (0.25)	2 (0.51)
前立腺腫大	1 (0.25)	0 (0.00)
乳房腫瘤	0 (0.00)	1 (0.26)
腔出血	0 (0.00)	1 (0.26)

MedDRA ver27.1

2) いずれかの本剤投与群で治験薬と因果関係ありと判断された有害事象—Treated set（日本人集団：DBL1）

器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=49)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=51)	器官分類 副作用用語	ネランド ミラスト 9mg bid (N=49)	ネランド ミラスト 18mg bid (N=51)
	例数 (%)	例数 (%)		例数 (%)	例数 (%)
全ての副作用	23 (46.94)	24 (47.06)	湿疹	1 (2.04)	0 (0.00)
胃腸障害	18 (36.73)	16 (31.37)	紅斑	0 (0.00)	1 (1.96)
下痢	14 (28.57)	13 (25.49)	紫斑	1 (2.04)	0 (0.00)
排便回数増加	1 (2.04)	1 (1.96)	一般・全身障害および 投与部位の状態	2 (4.08)	2 (3.92)
腹痛	2 (4.08)	1 (1.96)	倦怠感	2 (4.08)	0 (0.00)
悪心	0 (0.00)	3 (5.88)	疲労	0 (0.00)	1 (1.96)
便秘	2 (4.08)	0 (0.00)	非心臓性胸痛	0 (0.00)	1 (1.96)
嘔吐	0 (0.00)	2 (3.92)	感染症および寄生虫症	1 (2.04)	3 (5.88)
腸憩室	1 (2.04)	0 (0.00)	細気管支炎	0 (0.00)	1 (1.96)
硬便	1 (2.04)	0 (0.00)	骨髄炎	0 (0.00)	1 (1.96)
鼓腸	0 (0.00)	1 (1.96)	ニューモシスチス・イ ロペチイ肺炎	0 (0.00)	1 (1.96)
痔核	1 (2.04)	0 (0.00)	皮膚感染	1 (2.04)	0 (0.00)
臨床検査	5 (10.2)	4 (7.84)	足部白癬	0 (0.00)	1 (1.96)
体重減少	4 (8.16)	4 (7.84)	ウイルス性発疹	0 (0.00)	1 (1.96)
アミラーゼ増加	0 (0.00)	1 (1.96)	肝胆道系障害	0 (0.00)	1 (1.96)
肝機能検査値上昇	1 (2.04)	0 (0.00)	胆石症	0 (0.00)	1 (1.96)
代謝および栄養障害	5 (10.2)	5 (9.80)	呼吸器，胸郭および縦 隔障害	1 (2.04)	0 (0.00)
食欲減退	5 (10.2)	4 (7.84)	過敏性肺臓炎	1 (2.04)	0 (0.00)
脱水	0 (0.00)	1 (1.96)	心臓障害	0 (0.00)	1 (1.96)
コントロール不良の糖 尿病	0 (0.00)	1 (1.96)	右脚ブロック	0 (0.00)	1 (1.96)
低ナトリウム血症	0 (0.00)	1 (1.96)	神経系障害	1 (2.04)	0 (0.00)
精神障害	5 (10.2)	1 (1.96)	浮動性めまい	1 (2.04)	0 (0.00)
うつ病	2 (4.08)	1 (1.96)	腎および尿度障害	0 (0.00)	1 (1.96)
不安	1 (2.04)	0 (0.00)	蛋白尿	0 (0.00)	1 (1.96)
不安障害	1 (2.04)	0 (0.00)	血管障害	0 (0.00)	1 (1.96)
自殺企図	1 (2.04)	0 (0.00)	高血圧	0 (0.00)	1 (1.96)
皮下および皮膚組織障害	2 (4.08)	3 (5.88)			
発疹	0 (0.00)	2 (3.92)			

MedDRA ver27.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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 本剤は噛まずにコップ一杯の水とともに服用すること。

(解説)

14.1 本剤交付時の注意事項として設定した。

14.1.1 「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号、及び同年 4 月 18 日付 日薬連発第 304 号）の申し合わせ事項により、PTP 包装の一般的な注意事項として設定した。

14.1.2 本剤は光安定性試験において有機不純物の増加が認められており、包装形態に遮光効果のある白色不透明のフィルムを採用しているため設定した。

14.2 本剤服用時の注意事項として設定した。

14.2.1 健康成人を対象に、本剤を食後（高脂肪高カロリー食）単回経口投与した結果、空腹時と比較して、本剤の曝露量に臨床的に問題となる食事の影響は認められなかったため設定した（「VII-1. (4) 1) 食事の影響」の項参照）。

14.2.2 本剤はフィルムコート錠であり、臨床試験における服用方法に基づき、適切な服用法として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」を参照すること。

(2) 安全性薬理試験⁵³⁾

安全性薬理コアバッテリー試験では、ヒトの治療用量における心血管系、呼吸系又は中枢神経系への影響に対する懸念は示唆されなかった。

表 1 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度 (投与経路等)	所見
中枢神経系	ラット (Wistar Han) 各群雄 6 例	Irwin 変法, 夜間自発運動量	0, 0.3, 1, 3 mg/kg (単回経口)	<ul style="list-style-type: none"> ・1 及び 3mg/kg : 常同行動 ・3mg/kg : 最大 25%の摂水量減少 ・3mg/kg : 糞便数の減少, 投与後 1 時間の活動性の増加傾向
	ラット (Wistar Han) 各群雄 8 例	機能観察総合評価法, 自発運動	0, 3, 6, 12 mg/kg (単回経口)	・影響なし
心血管系	摘出モルモット 乳頭筋	活動電位波形	0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 µmol/L	・10µmol/L : 90%再分極時の活動電位持続時間の延長
	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	0, 0.3, 1, 3, 10 µmol/L	・IC ₅₀ : 10µmol/L 超 (10µmol/L で 24%阻害)
	ラット (Wistar Han) 各群雄 8 例	動脈圧, 心拍数, 体温, 呼吸数, 1 回換気量	0, 0.3, 1, 3 mg/kg (単回経口)	・影響なし
	ミニブタ (Göttingen) 雌 4 例	心血管機能, 心電図パラメータ	0, 0.3, 1, 3 mg/kg (単回経口)	・影響なし
	ミニブタ (Göttingen) 雄 4 例	動脈圧, 心拍数, 心電図パラメータ	0, 3, 10, 30 mg/kg (単回経口)	・影響なし
	ミニブタ (Göttingen) 各群雌雄各 3 例 ^{a)}	心電図検査	0, 3, 10, 30 mg/kg/日 (2 週間経口)	・10 及び 30mg/kg/日 : 平均心拍数の可逆的な増加 ^{b)} (+17.0 及び +29.5bpm)
	ミニブタ (Göttingen) 各群雌雄各 4 例 ^{a)}	心電図検査	0, 3, 10, 20, 25 mg/kg/日 (39 週間経口)	・影響なし
	カニクイザル 各群雌雄各 3 例, 対照群と高用量群 は雌雄各 5 例 ^{a)}	心電図検査	0, 3, 10, 30 mg/kg/日 (13 週間経口)	・影響なし
カニクイザル 各群雌雄各 4 例, 対照群と高用量群 は雌雄各 6 例 ^{a)}	心電図検査, 血圧	0, 3, 10, 30 mg/kg/日 (39 週間経口)	・影響なし	
呼吸系	ラット (Wistar Han) 各群雄 6 例	換気パラメータ	0, 3, 6, 12 mg/kg (単回経口)	・12mg/kg : 投与 2 時間後及び 4 時間後に一過性の呼吸数及び全体的な分時換気量の減少
腎/泌尿器・肝臓系	ラット (Wistar Han) 各群雄 8 例	尿パラメータ, 血清中電解質	0, 0.3, 1, 3 mg/kg (単回経口)	・影響なし
胃腸管系	ラット (Wistar Han) 各群雄 8 例	胃腸運動	0, 0.3, 1, 3 mg/kg (単回経口)	・影響なし

hERG : ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子

a) 反復投与毒性試験において心血管系に関する評価が行われた。

b) 心臓に関連する形態学的な変化がなかったため, 毒性ではないと判断された。

(3) その他の薬理試験

<参考情報>

副次的薬理試験

1) 雄スunksにおける催吐作用⁵⁴⁾

嘔吐は非選択的 PDE4 阻害剤の既知のクラスエフェクトである。PDE4D アイソタイプに対する阻害活性が催吐作用に関与し、PDE4D 阻害活性が低い場合には催吐作用も弱いという仮説を裏付けるため、ネラドミラストによる催吐作用の評価を行った。スunksは、催吐作用に非常に感受性が高いことが知られており、催吐作用評価のモデル動物として用いられている。

雄スunksにネラドミラスト (0.5 及び 6mg/kg) を単回経口投与し、嘔吐事象を評価した。

0.5mg/kg 投与群の嘔吐発現 (3/24 例, 平均嘔吐事象数 0.1) は、無処置群 (2/24 例, 平均嘔吐事象数 0.1) 及び溶媒投与群 (3/24 例, 平均嘔吐事象数 0.1) と同程度であった。LPS 誘導炎症モデルで算出された ED₅₀ 値の約 10 倍である 6mg/kg 投与群では嘔吐発現が 5/24 例 (平均嘔吐事象数 0.3) であり、わずかな催吐作用が認められた。

以上より、ネラドミラストの催吐作用は非常に弱いと考えられた。

2) 各種受容体, チャネル, トランスポーター, 酵素等に対する作用⁵⁵⁾

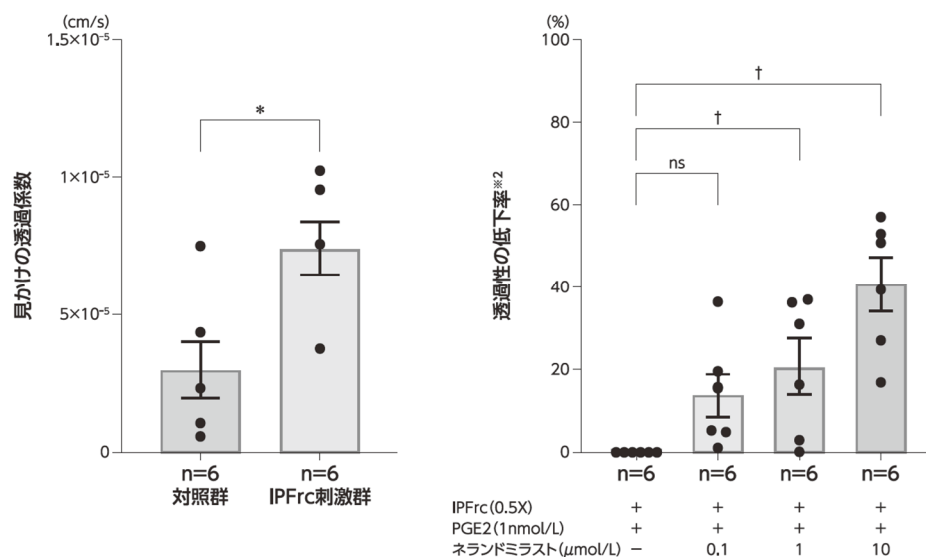
70 種類の受容体, 5 種類のチャネル, 3 種類のトランスポーター及び 42 種類の酵素に対する結合及び酵素アッセイを行い、ネラドミラストの作用を確認した結果、試験を行った 10 μ mol/L において、ネラドミラストはこれらの受容体, チャネル及びトランスポーターに対する結合を示さなかった。酵素アッセイにおいて、ネラドミラストは 10 μ mol/L で、PDE4D に対して 102% の阻害作用を示したが、PDE2A, PDE3A, PDE5 及び PDE6 を含むその他の酵素に対する阻害作用を示さなかった。

3) 血管に及ぼす影響⁵⁶⁾

ヒト肺微小血管内皮細胞における IPFrc 関連サイトカインカクテル (IPFrc) 刺激透過性に及ぼす影響 (*ex vivo*)

ヒト肺微小血管内皮細胞 (6 ドナー由来) を用いた 3 次元マイクロ流体チップにおいて、ネラドミラストの血管内皮バリア機能に及ぼす影響を検討した。ヒト肺微小血管内皮細胞は、細胞外マトリックスゲルを充填したチップ内で血管様構造を形成させ、灌流培養条件下で維持した。培養後に、IPFrc^{*1} 存在下で、ネラドミラスト (0.1, 1, 10 μ mol/L) 及びプロスタグランジン E2 (1nmol/L) を添加した内皮細胞増殖培地で 24 時間培養した。血管内皮バリア機能は、FITC デキストランの灌流液から細胞外マトリックスゲルチャンネルへの透過を指標として評価した。その結果、IPFrc 刺激群では血管透過性が対照群と比較して約 2.5 倍亢進し、有意差が認められた ($p < 0.05$, one-way ANOVA 及び Dunnett 法による多重比較検定)。また、ネラドミラスト群では、IPFrc 刺激による血管透過性の亢進が用量依存的に低下し、ネラドミラスト 10 μ mol/L 群における透過性の低下率^{*2}は 41% で、ネラドミラスト 1 μ mol/L 群及びネラドミラスト 10 μ mol/L 群では有意差が認められた (それぞれ $p < 0.05$, one-way ANOVA 及び Dunnett 法による多重比較検定)。

図1 ヒト肺微小血管内皮細胞における IPFrc 刺激透過性に及ぼすネラドミラストの影響



平均値±SE

* $p < 0.05$ (vs 対照群), † $p < 0.05$ (vs ネラドミラスト無処置群), one-way ANOVA 及び Dunnett 法による多重比較検定

※1 TGF- β 1, IL-1 β , TNF- α , IL-8, 単球走化性タンパク質 1 (MCP1), IL-33, 胸腺間質性リンパ球新生因子 (TSLP), IL-13, IL-4 を含む。

※2 $100 - [(ネラドミラスト群の見かけの透過係数 - 無処置群の見かけの透過係数) / 無処置群の見かけの透過係数] \times 100$ 。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁷⁾

ネラドミラストの単回投与毒性試験は実施していない。

ラットを用いた *in vivo* 小核試験, 並びにマウス, ミニブタ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験の結果より, 経口投与における概略の致死量は, ラットの雄で 1000mg/kg, 雌で 500mg/kg, 雌雄マウスで 1500mg/kg, 並びにミニブタ及びカニクイザルでそれぞれ 30mg/kg 超及び 500mg/kg 超と判断された (「IX-2. (2) 反復投与毒性試験, 及び (3) 遺伝毒性試験」の項参照)。

(2) 反復投与毒性試験⁵⁸⁾

ラットを用いた最長 26 週間, ミニブタを用いた最長 39 週間, 及びカニクイザルを用いた最長 39 週間の反復経口投与毒性試験が実施され, それらの試験成績に基づき反復投与毒性が評価された。また, マウスの反復投与毒性は Tg rasH2 野生型マウスを用いたがん原性試験の用量設定試験から評価された。ネラドミラスト投与による主な所見として, ラット及びミニブタで PDE4 阻害に起因する血管障害 (血管又は血管周囲の炎症, 変性, 壊死又は出血) が認められた。

IX. 非臨床試験に関する項目

表2 マウス、ラット、ミニブタ及びカニクイザル反復投与毒性試験成績の概略

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

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)
雌雄 ミニプタ (Göttingen)	経口	2週間 + 回復 2週間	0, 3, 10, 30	<p>【死亡例】 30：雌 1/3 例 盲腸炎症，腸間膜・肝臓・胆嚢・腎臓・膀胱・卵巣・子宮頸部・胃動脈/小動脈の動脈炎（フィブリノイド変性），胆嚢・子宮の浮腫，肝臓の浮腫・出血，骨髓顆粒球形成増加，子宮限局性びらん等</p> <p>【生存例】 ≥10：心拍数高値，全身性振戦（雌），摂餌量低値（雌） 30：全身性振戦（雄），乾燥糞便，嘔吐，行動抑制，ヘモグロビン・ヘマトクリット・リンパ球数低値，好中球数高値，胆嚢炎（雄），胆嚢動脈炎（雌），胆嚢動脈中膜肥厚（雄），十二指腸肉芽腫（雄），腸間膜リンパ節・脾臓の炎症細胞浸潤（雄），骨髓顆粒球形成増加，腎臓尿管拡張・糸球体硬化（雄），摂餌量低値，体重低値（雌）</p> <p>回復性：胆嚢炎，胆嚢動脈中膜肥厚を除き，回復性あり</p>	10 ^{b)}
雌雄 ミニプタ (Göttingen)	経口	13週間 + 回復 4週間	0, 3, 10, 20	<p>≥10：ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値 20：血中アルブミン・A/G比の低値（雄），血中グロブリン高値（雄）</p> <p>回復性：あり</p>	20 ^{b)}
雌雄 ミニプタ (Göttingen)	経口	39週間 + 回復 4週間	0, 3, 10, 25/20 ^{d)}	<p>【早期安楽死】 25/20：雄 1/4 例，雌 1/4 例 食欲不振，嗜眠，円背姿勢，体温上昇，呼吸異常，右後肢腫脹，白血球数・好中球数高値，血中フィブリノーゲン・グロブリン高値，血中 A/G 比低値，骨髓細胞密度増加・顆粒球系/赤芽球系比増加，右後肢・卵巣・膈・脾臓・腹部動脈末端の血管/血管周囲変性/壊死^{e)}</p> <p>【生存例】 3：肺動脈・肺毛細血管の血管/血管周囲多巣性変性/壊死（含出血）（雌），左心室乳頭筋多巣性心筋変性/壊死（雌），冠状溝脂肪組織混合細胞性炎症（雌） 10：冠動脈の血管/血管周囲変性壊死・動脈肥大/過形成（雄），大動脈周囲血管/血管周囲変性/壊死（雄） 25/20：大動脈周囲細動脈血管/血管周囲変性/壊死（雄），心臓動脈/細動脈内膜・中膜肥厚/過形成（雌），左心室動脈血栓（雌），左心室・心房心筋線維化（雌）</p> <p>回復性：あり</p>	3 未満
雌雄 カニクイザル	経口	13週間 + 回復 8週間	0, 3, 10, 30	異常なし	30 ^{b) f)}
雌雄 カニクイザル	経口	39週間 + 回復 8週間	0, 3, 10, 30	<p>≥3：胃幽門部粘膜マクロファージ空胞化（雌） ≥10：月経周期回数低値（雌），月経周期期間延長（雌） 30：体重増加抑制（雌），赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値（雌）</p> <p>回復性：あり</p>	30 ^{b) g)}
雌雄 野生型マウス (CbyB6F1/Tg (HRAS) 2Jic)	経口	5日間 (1回/日)	0, 10, 100, 500, 1,500	<p>【死亡例】 500^{h)}：雌雄 1/5 例，1500^{h)}：雄 2/5 例，雌 1/5 例</p> <p>≥500：自発運動低下，浅速呼吸，円背姿勢，眼粘稠白色分泌液，部分閉眼</p>	評価されず ^{g)}
		4週間 (1回/日)	0, 25, 100, 200	<p>≥25：好塩基球数低値，非染色性大型細胞数低値，血中トリグリセリド低値，白血球数・リンパ球数・好酸球数低値（雄），腋窩リンパ節周囲脂肪組織内血管/血管周囲炎症（雄），単球数低値（雌） ≥100：腋窩リンパ節細胞密度増加，体重増加量低値（雄），精巣上体単核細胞/リンパ球性炎症細胞浸潤（雄），卵巣委縮（雌） 200：摂餌量低値（雄），体重低値（雄），白血球数・リンパ球数・好酸球数低値（雌），血中総タンパク・アルブミン・グロブリン・グルコース・総コレステロール高値（雌），血中 A/G 比低値（雌）</p>	雄：200 雌：25

IX. 非臨床試験に関する項目

- a) 投与 1～7 日目に本剤 6mg/kg/日が経口投与されたが、明らかな毒性兆候が認められなかったことから、投与 8～32 日目に本剤 12mg/kg/日投与された。ただし、本剤の調製過誤により投与 29～32 日目は本剤 6mg/kg/日投与された。
- b) 当該用量において認められた変化は、発現状況（頻度、程度等）、関連する検査結果、機能への影響等を踏まえ、毒性ではないと判断された。
- c) 雄 9 例のうち 3 例、雌 9 例のうち 1 例は、トキシコキネティクス群の動物
- d) 本剤 25mg/kg/日群で食欲減退（投与 2 日目）及び自発運動低下（投与 4 日目）が認められたため、投与 5 日目から 7 日目に一時的に投与を中止し、投与 19 日目から本剤 20mg/kg/日に減量して投与が再開された。
- e) 内膜又は中膜の増殖、弾性板の断裂、浮腫、出血並びに周囲の神経、筋束又は筋線維及び腱への好中球性浸潤を伴う変化であり、腹部動脈の腸骨動脈では、管腔狭窄及び再疎通化も認められた。
- f) 本剤 30mg/kg/日の雌 1 例が一般状態悪化のため早期安楽殺されたが、得られた検査成績から呼吸器感染症に関連すると考えられたこと、投与開始早期に当該個体のみで発生したこと、これまでに観察された血管障害とは異なる変化であったことから、本剤投与に関連しないと判断された。
- g) 本剤 0、3 及び 30mg/kg/日群の雄各 1 例が一般状態悪化のため早期安楽殺されたが、得られた検査成績から、本剤 0 及び 30mg/kg/日群の雄 2 例で認められた一般状態悪化は投与手技に関連するものと判断された。本剤 3mg/kg/日群の雄 1 例の状態悪化の要因は明らかでなかったが、本剤 30mg/kg/日を投与した他動物では認められず、当該個体のみで発生したことから、本剤投与との関連性は低いと判断された。
- h) 本剤 1500mg/kg/日群では投与 2 日目、本剤 500mg/kg/日群では投与 3 日目に死亡が認められ、それぞれ同日に同群の残りの動物が安楽殺された。

(3) 遺伝毒性試験⁵⁹⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）、*in vitro* 染色体異常試験及びラット *in vivo* 小核試験の結果、ネランドミラストに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁶⁰⁾

Tg rasH2 マウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験及び Wistar Han ラットを用いた 2 年間経口投与がん原性試験の結果、ネランドミラストにがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁶¹⁾

ネランドミラストの生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて、1 日 1 回の反復経口投与により実施された。

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、本剤の初期胚発生への影響が認められた。妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、早期胚損失の増加が認められたが、妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児発生への影響は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、本剤による影響は認められなかった。

表 3 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (Wistar Han)	強制経口	雄： 交配 28 日前 ～ 剖検前日 (1 回/日) 雌： 交配 15 日前 ～ 妊娠 7 日目 (1 回/日)	0, 3, 6, 9	親動物 【死亡例】6：雄 3/22 例，雌 2/22 例，9：雄 11/22 例，雌 5/22 例 体重低値，脱水，削瘦，立毛，軟便，液状便，肛門周囲被毛汚れ，胃腸管異常内容物・拡張・壁肥厚・暗色病巣・癒着，腸間膜リンパ節腫大・暗色化，副腎腫大，胸腺小型化，精巣腫大，精巣・精巣上体性状異常，副腎暗赤色，胸腺暗赤色巣増加，脾臓小型化 【生存例】 ≥3：精巣重量高値 (雄) 6：精巣上体重量高値 (雄) 9：体重・摂餌量低値，空腸/回腸/盲腸の異常内容物・拡張・壁肥厚 (雌)，腸間膜リンパ節の腫大・斑状変色 (雌)，副腎の腫大 (雌)，胸腺の小型化 (雌) 授受胎能・初期胚発生 6：早期吸収胚数・着床後胚損失率高値傾向 (雌) ≥6：同腹児全吸収胚 (雌)，黄体数高値 (雌) 9：交配・受胎能・妊娠指標低値 (雌雄)，早期吸収胚数・着床後胚損失率高値 (雌)，生存胚数低値 (雌)	親動物：3 授受胎能：6 初期胚発生：3
	雄ラット (Wistar Han) (無処置) 雌ラット (Wistar Han)	強制経口	雄： 交配 10 週間前 ～ 剖検前日 (1 回/日)	0, 3, 6	親動物 【死亡例】6：雄 3/25 例 脱水，自発運動低下，削瘦，脱力，円背姿勢，立毛，腹部膨満，軟便，液状便，肛門周囲被毛汚れ，胃腸管異常内容物・拡張・壁肥厚，胃陥没・暗色化，腸管壁暗色化・粘膜隆起病巣，腹腔内液状物貯留，縦隔リンパ節腫大，胸腺小型化，副腎腫大 【生存例】 ≥3：精巣重量高値，体重増加量低値 6：軟便，肛門周囲被毛汚れ，脱水，削瘦，発声，過敏，皮膚発赤，後肢腫脹，異常歩行，十二指腸壁肥厚 授受胎能・初期胚発生 異常なし	親動物：3 授受胎能：6 初期胚発生：6
胚・胎児発生試験	雌ラット (Wistar Han)	強制経口	妊娠 6 日目 ～ 妊娠 17 日目 (1 回/日)	0, 3, 6, 9	母動物 9：運動亢進，脱水，削瘦，鼻口部赤色分泌物，泌尿生殖器周囲汚れ，軟便，体重・体重増加量低値，摂餌量低値 胚・胎児発生 ≥3：胎児総数低値 ^{a)} ≥6：着床前胚損失率・早期吸収胚数・着床後胚損失率高値	母動物：6 胚・胎児発生：3 (無作用量)
	雌ウサギ (New Zealand White)	強制経口	妊娠 7 日目 ～ 妊娠 19 日目 (1 回/日)	0, 3, 9, 15	母動物 【死亡例】(0：1/21 例，3：2/22 例，9：3/22 例，15：2/22 例) ^{b)} 自発運動低下，衰弱，異常歩行，削瘦，軟便・液状便・糞便排出量減少，摂餌量低下・体重増加抑制 【生存例】 ^{c)} ≥3：糞便変化 (糞便排出量減少，縮小した糞便，粘液様物質を含む異常な硬さ)，胃非腺部びらん/潰瘍，胃腺部/非腺部粘膜過形成 15：摂餌量低値 胚・胎児発生 異常なし	母動物：15 胚・胎児発生：15 (無作用量)

IX. 非臨床試験に関する項目

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 ^{d)}	雌 ラット (Wistar Han)	強制経口	妊娠 6 日目 ～ 授乳 20 日目 (1 回/日)	0, 0.3, 1, 3	<u>F0 母動物の一般毒性・母体機能</u> 異常なし <u>F1 出生児の発生</u> 異常なし <u>F1 出生児の発達・神経行動・生殖能</u> 異常なし	母動物の一般毒性・母体機能：3 F1 出生児発生：3 (無作用量) F1 出生時の発達・神経行動・生殖能：3 (無作用量)

- a) 本剤の各用量のそれぞれ 1 腹に認められた後期吸収胚に関連するわずかな変化であり、毒性ではないと判断された。
- b) 本剤 15mg/kg/日群の 1 例の死亡 (誤投与) を除く残りの早期死亡例 (7 例) の死因は明らかでなかったが、死亡の発生率に用量依存性が認められなかったこと、当該試験と同程度の用量が設定されたウサギ胚・胎児発生用量設定試験では早期死亡例は認められていないこと、対照群を含むこれら早期死亡例に共通して同様の一般状態所見と剖検所見が認められたものの、計画剖検例ではそれらと類似する所見は認められなかったこと等から、本剤投与との関連性はないと判断された。
- c) 生存例で認められた糞便の変化は少数例に時折認められた変化であり、体重の推移に変化がないこと、摂餌量の変化は一過性であること、病理組織学的所見は重症度が低く、他に関連する変化がないことから、毒性ではないと判断された。
- d) 哺育期間中及び離乳前の出生児の血漿中にネランドミラストが存在したことから、ラット乳汁中への分泌が示唆された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性⁶²⁾

本剤は太陽光の波長 (290～700nm) で光吸収性を示し、最大吸収波長 290nm のモル吸光係数は 11420L/mol/cm であったことから、マウス 3T3 線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光安全性試験が実施され、光毒性はないと判断された。また、ラット (最長 26 週間)、ミニブタ (最長 39 週間) 及びカニクイザル (最長 39 週間) を用いた反復経口投与毒性試験において、非色素性の眼又は皮膚における眼科学的検査及び/又は病理組織学的検査による毒性所見は認められなかった。

2) 免疫毒性⁶³⁾

ラット (最長 26 週間)、ミニブタ (最長 39 週間) 及びカニクイザル (最長 39 週間) を用いた反復経口投与毒性試験において、本剤が免疫毒性を有する可能性を示唆する一貫した所見は認められず、免疫毒性はないと判断された。

X. 管理的事項に関する項目**1. 規制区分**

製 剤：ジャスケイド®錠 9mg・18mg 劇薬，処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ネランドミラスト 劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：作成中

その他の患者向け資材：作成中

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：先発医薬品，一物二名称の製品はない

同 効 薬：ニンテダニブエタンスルホン酸塩，ピルフェニドン

7. 国際誕生年月日

2025年10月7日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジャスケイド®錠 9mg	2026年5月18日	30800AMX00131000	薬価基準未収載	
ジャスケイド®錠 18mg	2026年5月18日	30800AMX00132000	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2026年5月18日～2036年5月17日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

薬価基準未収載

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理シ ステム用コード
ジャスケイド®錠 9mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載
ジャスケイド®錠 18mg	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

薬価基準未収載

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：海外第I相試験（1305-0011 試験）（2026年5月18日承認，CTD2.7.6.2）[0006000443]
- 2) Maher TM, et al. : ERJ Open Res. 2022 ; 8 (4) : 00240-2022. (PMID : 36299369) [0005006610]
- 3) 社内資料：海外第Ic相試験（1305-0012 試験）（2026年5月18日承認，CTD2.7.6.2）[0006000449]
- 4) 社内資料：国内第I相試験（1305-0038 試験）（2026年5月18日承認，CTD2.7.6.2）[0006000450]
- 5) 社内資料：Thorough QT 試験（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000451]
- 6) 社内資料：国際共同第II相試験（1305-0013 試験）（2026年5月18日承認，CTD2.7.6.4）[0006000452]
- 7) Richeldi L, et al. : N Engl J Med. 2022 ; 386 (23) : 2178-87. (PMID : 35569036) [0005006611]
- 8) 社内資料：国際共同第III相試験（1305-0014 試験）（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2, 2.7.6.4）[0006000453]
- 9) Richeldi L, et al. : N Engl J Med. 2025 ; 392 (22) : 2193-202. (PMID : 40387033) [0005007348]
- 10) Oldham JM, et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2026 Feb 21:aamag058. (PMID : 41738262) [0006000444]
- 11) 社内資料：国際共同第III相試験（1305-0023 試験）（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2, 2.7.6.4）[0006000454]
- 12) Maher TM, et al. : N Engl J Med. 2025 Jun 12 ; 92 (22) : 2203-14. (PMID : 40388329) [0005007349]
- 13) Wijsenbeek MS, et, al. : Eur Respir J. 2026 Mar 26 : 2501899. (PMID : 41887669) [0006000445]
- 14) 社内資料：国際共同第III相試験併合解析（2026年5月18日承認，CTD 2.5.4.4, 2.5.5.2, 2.7.3.3, 2.7.4.2）[0006000455]
- 15) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro* 活性阻害試験）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000456]
- 16) Herrmann FE, et al. : Front Pharmacol. 2022 ; 13 : 838449. (PMID : 35517783) [0005006612]
- 17) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro* 抗線維化試験）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000461]
- 18) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro* 線維芽細胞増殖試験）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000462]
- 19) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（マウス肺線維症モデル）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000463]
- 20) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（ラット肺線維症モデル）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000464]
- 21) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro* 抗炎症試験）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000457]
- 22) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（*ex vivo* 抗炎症アッセイ）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000458]
- 23) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（ラット炎症モデル）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000459]
- 24) 社内資料：非臨床薬効薬理試験（スルクス炎症モデル）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.2.2）[0006000460]
- 25) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000484]
- 26) 社内資料：IPF患者を対象とした反復投与試験（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000501]
- 27) 社内資料：日本人健康成人を対象とした単回漸増投与試験（1305-0017 試験）（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000502]
- 28) 社内資料：日本人健康成人を対象としたPK試験（1305-0038 試験）（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000465]
- 29) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000466]
- 30) 社内資料：健康被験者における薬物動態の併合解析（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.3.1.1）[0006000467]
- 31) 社内資料：IPF及びPPF患者における薬物動態の併合解析（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.3.1.1）[0006000468]
- 32) 社内資料：食事の影響試験（2026年5月18日承認，CTD 2.7.1.2）[0006000469]
- 33) 社内資料：非臨床薬物動態試験（ピルフェニドンによるCYP3A誘導）（2026年5月18日承認，CTD 2.6.4.8.3）[0006000471]
- 34) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（2026年5月18日承認，CTD 2.7.2.2）[0006000470]

- 35) 社内資料:カルバマゼピンとの薬物相互作用試験(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.2) [0006000472]
- 36) 社内資料:ボセンタンとの薬物相互作用試験(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.2) [0006000473]
- 36) 社内資料:ミダゾラムとの薬物相互作用試験(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.2) [0006000466]
- 37) 社内資料:非臨床薬物動態試験(チトクローム P450 誘導)(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.5) [0006000474]
- 38) 社内資料:ニンテダニブ及びピルフェニドンとの薬物相互試験(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.2) [0006000475]
- 39) 社内資料:絶対的バイオアベイラビリティ試験(2026年5月18日承認,CTD 2.7.1.2) [0006000476]
- 40) 社内資料:母集団薬物動態解析(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.3.3) [0006000477]
- 41) 社内資料:非臨床薬物動態試験(ラットでの胎盤移行)(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.4) [0006000478]
- 42) 社内資料:非臨床薬物動態試験(ラット乳汁排泄)(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.6) [0006000479]
- 43) 社内資料:非臨床薬物動態試験(ラットの組織分布)(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.4) [0006000480]
- 44) 社内資料:マスバランス試験(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.8, 2.7.2.2, 2.7.2.3.1.2) [0006000481]
- 45) 社内資料:非臨床薬物動態(血球移行)(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.4) [0006000482]
- 46) 社内資料:非臨床薬物動態試験(血漿タンパク結合)(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.4) [0006000483]
- 47) 社内資料:非臨床薬物動態試験(代謝酵素の同定)(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.5, 2.7.2.3) [0006000485]
- 48) 社内資料:代謝物のプロファイリング(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.3) [0006000486]
- 49) 社内資料:トランスポーター(2026年5月18日承認,CTD 2.6.4.3, 2.6.4.5) [0006000487]
- 50) 社内資料:腎機能障害試験(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.2) [0006000488]
- 51) 社内資料:肝機能障害試験(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.2) [0006000489]
- 52) 社内資料:曝露-反応解析(2026年5月18日承認,CTD 2.7.2.3.4) [0006000490]
- 53) 社内資料:安全性薬理試験(2026年5月18日承認,CTD 2.6.2.4) [0006000491]
- 54) 社内資料:雄スunksにおける催吐作用(2026年5月18日承認,CTD 2.6.2.3) [0006000492]
- 55) 社内資料:受容体,チャンネル等に対する作用(2026年5月18日承認,CTD 2.6.2.3) [0006000493]
- 56) Reininger D. Am J Respir Cell Mol Biol. 2025 ; 73 (5) : 700-712. (PMID : 40239038) [0005007306]
- 57) 社内資料:単回投与毒性試験(2026年5月18日承認,CTD 2.6.6.2) [0006000494]
- 58) 社内資料:反復投与毒性試験(2026年5月18日承認,CTD 2.4.4.2, 2.6.6.3) [0006000495]
- 59) 社内資料:遺伝毒性試験(2026年5月18日承認,CTD 2.4.4.4, 2.6.6.4) [0006000496]
- 60) 社内資料:がん原生毒性試験(2026年5月18日承認,CTD 2.4.4.4, 2.6.6.5) [0006000497]
- 61) 社内資料:生殖発生毒性試験(2026年5月18日承認,CTD 2.4.4.5, 2.6.6.6) [0006000498]
- 62) 社内資料:光毒性試験(2026年5月18日承認,CTD 2.4.4.6, 2.6.6.8) [0006000499]
- 63) 社内資料:免疫毒性評価(2026年5月18日承認,CTD 2.4.4.6) [0006000500]

2. その他の参考文献

- 参考文献 1) Flaherty KR. et al. : N Engl J Med 2019 ; 381(18) : 1718-27. (PMID : 31566307) [0006000166]
- 参考文献 2) Raghu G. et al. : Am J Respir Crit Care Med 2022 ; 205(9) : e18-e47. (PMID : 35486072) [0005005837]
- 参考文献 3) Raghu G. et al. : Am J Respir Crit Care Med 2018 ; 198(5) : e44-e68. (PMID : 30168753) [0005003266]

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は 2025 年 10 月に米国で承認されて以来、2026 年 5 月現在、米国、中国、及びアラブ首長国連邦で承認されている。

本剤の米国で承認状況は以下のとおりである。(2026 年 5 月時点)

会社名	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
販売名	JASCAYD®
剤形・規格	錠剤：9mg, 18mg
承認年月	2025 年 10 月
効能又は効果	成人患者における特発性肺線維症の治療 成人患者における進行性肺線維症の治療
用法及び用量	<p>推奨用量 本剤の推奨用量は 18mg 1 日 2 回であり、食事の有無にかかわらず約 12 時間間隔で経口投与する（錠剤をそのまま飲み込むか、水に分散させる）。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・18mg 1 日 2 回に忍容性のない患者については、ピルフェニドンと併用している患者を除き、JASCAYD を 9mg 1 日 2 回に減量する。 <p>ピルフェニドン併用時の推奨用量 ピルフェニドン併用時の JASCAYD の推奨用量は 18mg 1 日 2 回である。用量を 9mg 1 日 2 回に減量しないこと。</p> <p>投与に関する指示 JASCAYD 錠をそのまま、又は水に分散させて飲み込むこと。</p> <p>投与忘れ 本剤の服用を忘れた場合は、次回の服用予定時刻に次回分を服用するよう患者に指示すること。服用を忘れた分を埋め合わせることはしないよう患者に指導すること。</p> <p>最大推奨用量 本剤の最大推奨用量は 18mg 1 日 2 回である。</p>

(2026 年 2 月改訂)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 進行性肺線維症

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。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9.4 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 日間において避妊する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]

9.5 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胚致死がみられた。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、流産の可能性のあることを説明すること。[9.4 参照]

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]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2026 年 2 月)	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data on JASCAYD use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. There are maternal and fetal risks associated with untreated idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) during pregnancy.</p> <p>Based on findings from animal reproduction studies, JASCAYD may increase the risk for fetal loss. In an embryo-fetal development study in rats, oral administration of nerandomilast to pregnant rats during organogenesis at an exposure approximately 5 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 36 mg/day resulted in an increase in embryo-fetal losses. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk of fetal loss.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2% to 4% and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15% to 20%.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk</i></p> <p>Untreated IPF or PPF can lead to respiratory failure and mortality in the mother and intrauterine growth restriction, preterm birth, fetal hypoxia, and neonatal death.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i></p>

	<p>In an embryo-fetal development study in pregnant rats dosed by the oral route during the period of organogenesis from gestation days 6 to 17, nerandomilast caused an increase in embryo-fetal losses (pre- and post-implantation loss and decreased mean number of live fetuses) at an exposure that was approximately 5 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 6 mg/kg/day). Maternal toxicity, as evidenced by decreased body weight gains and adverse clinical signs, was observed at exposures approximately 7 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 9 mg/kg/day). No fetal or maternal toxicities were observed at exposures up to 3 and 5 times the MRHD (on an AUC basis with maternal oral doses of 3 mg/kg/day and 6 mg/kg/day), respectively.</p> <p>In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits dosed by the oral route during the period of organogenesis from gestation days 7 to 19, no effects on maternal or fetal development were observed at an exposure that was approximately 4 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 15 mg/kg/day).</p> <p>In a prenatal and postnatal development study in pregnant rats dosed by the oral route during the periods of gestation and lactation from gestation day 6 to lactation day 20, nerandomilast had no effects on delivery or the growth and development of offspring at an exposure that was approximately 2 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 3 mg/kg/day).</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of nerandomilast or its metabolite in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Nerandomilast is present in animal milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk (see Data).</p> <p>The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for JASCAYD and any potential adverse effects on the breastfed infant from JASCAYD or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Data</u></p> <p>In a prenatal and postnatal development study in pregnant rats dosed by the oral route during the periods of gestation and lactation from gestation day 6 to lactation day 20, nerandomilast was present in the plasma of rat pups during the lactation period. In a single dose milk secretion study in lactating rats dosed with radiolabeled nerandomilast by the oral route, similar concentrations of total radioactivity were observed in the milk and plasma of lactating females, with the maximum radioactive concentration observed at 1 hour post dose that was significantly reduced by 24 hours post dose. The concentration of total radioactivity in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.</p>
--	---

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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。	
出典	記載内容
米国の添付文書 (2026年2月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of JASCAYD for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis or progressive pulmonary fibrosis have not been established in pediatric patients.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

本剤を粉砕又は懸濁して投与したときの有効性・安全性等は検討されていない。したがって以下に示す結果等は参考情報であり、本剤を粉砕又は懸濁して投与することを推奨するものではない。

(1) 粉砕

本剤の粉砕品について、40°C/75%R.H.で6カ月保存後及び30°C/92%R.H.で1カ月保存後、品質の変化は認められなかった。

また、同様に本剤の粉砕品について、ICH Q1B ガイドラインの確証試験の条件で光安定性試験を実施したところ、外観変化及び分解物の増加傾向が認められ、分解物は規格外となった(表1)。

表1 粉砕品の安定性

保存条件	保存期間又は 照射量	試験項目	ジャスケイド錠9mg	ジャスケイド錠18mg
40°C/75%RH	6 カ月	性状(外観) 分解物 含量	変化なし	変化なし
30°C/92%RH	1 カ月		変化なし	変化なし
光照射	総照度：120 万 lux・hr 以上 総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m ² 以上		外観：変化あり 分解物：変化あり (規格外) 含量：変化なし ※暗所保存対照は 変化なし	外観：変化あり 分解物：変化あり (規格内) 含量：変化なし ※暗所保存対照は 変化なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

シリンジに本剤1個と約55°Cの水20mLを入れ、錠剤の崩壊性を調査した。次いで懸濁液が経管投与チューブ(以下、チューブ)を通過できるかどうかを評価した。懸濁液の調製直後、2時間後及び24時間放置後の含量及び分解物を測定した。試験の結果、本剤は振とうにより崩壊し、懸濁液は8Frサイズのチューブを通過した(表2)。懸濁液の含量と分解物の2時間後及び24時間後の変動は認められなかった(表3)。

表2 崩壊・懸濁液及び経管投与チューブの通過性

評価項目	試験結果	
	ジャスケイド錠 9mg	ジャスケイド錠 18mg
崩壊	5分静置及び振とうにより崩壊した	5分静置及び振とうにより崩壊した
チューブ通過	8Frサイズのチューブを通過した	8Frサイズのチューブを通過した

表3 懸濁液の含量及び分解物の変動

評価項目	試験結果					
	ジャスケイド錠 9mg			ジャスケイド錠 18mg		
	調製直後 ¹	2時間後 ²	24時間後 ²	調製直後 ¹	2時間後 ²	24時間後 ²
含量	97.5%	98.5%	98.9%	100.0%	100.1%	99.5%
分解物	≤0.1%	≤0.1%	≤0.1%	≤0.1%	≤0.1%	≤0.1%

1：シリンジで調製し、チューブへ通液後に評価した。シリンジ及びチューブは水で2回洗浄し、懸濁液及び洗浄液を合一してサンプルとした。

2：シリンジで調製後、そのまま保管しサンプルとした。

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

ベーリンガープラス | 医療関係者向けの情報サイト

<https://pro.boehringer-ingenelheim.com/jp/>

医療用医薬品基本情報サイト くすり.JP | ベーリンガーインゲルハイム

<https://www.bij-kusuri.jp/>



【資料請求先】

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 2-1-1

ThinkPark Tower

TEL: 0120-189-779, FAX: 0120-189-255

(受付時間)9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社