

市販直後調査

2026年7月～2027年1月

総合製品情報概要

PDE4B阻害剤／抗線維化・免疫調整剤

劇薬 処方箋医薬品 注意・医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載



ジャスケイド[®] 9mg
錠 18mg

ネランドミラスト製剤 JASCAYD[®] Tablets 9mg・18mg

新発売

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

●本稿にて紹介する、特発性肺線維症患者を対象としたジャスケイドの臨床試験

国際共同第Ⅱ相試験	1305-0013試験
国際共同第Ⅲ相試験	1305-0014試験：FIBRONEER™-IPF試験

●本稿にて紹介する、進行性肺線維症患者を対象としたジャスケイドの臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験	1305-0023試験：FIBRONEER™-ILD試験
-----------	------------------------------

●本稿にて紹介する、特発性肺線維症患者及び進行性肺線維症患者を対象としたジャスケイドの臨床試験の併合解析

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
---------------	--

Contents

開発の経緯	4
特徴(特性)	5
製品情報(Drug Information)	7
1. 警告	7
2. 禁忌	7
3. 組成・性状	7
4. 効能又は効果	7
5. 効能又は効果に関連する注意	8
6. 用法及び用量	8
7. 用法及び用量に関連する注意	8
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	8
10. 相互作用	9
11. 副作用	9
14. 適用上の注意	10
臨床成績	11
特発性肺線維症	
国際共同第Ⅱ相試験(1305-0013試験)	11
国際共同第Ⅲ相試験(検証試験)：FIBRONEER™-IPF試験	18
進行性肺線維症	
国際共同第Ⅲ相試験(検証試験)：FIBRONEER™-ILD試験	39
特発性肺線維症及び進行性肺線維症	
国際共同第Ⅲ相試験併合解析：FIBRONEER™-IPF試験及びFIBRONEER™-ILD試験	59
薬物動態	72
血中濃度	72
QT/QTc評価試験	74
吸収	75
分布	76
代謝	77
排泄	79
腎機能障害が薬物動態に与える影響	80
肝機能障害が薬物動態に与える影響	83
薬物相互作用	84
薬効薬理	90
作用機序	90
非臨床試験	91
臨床薬理試験	99
安全性薬理試験及び毒性試験	101
安全性薬理試験	101
毒性試験	102
有効成分に関する理化学的知見	110
製剤学的事項	111
取扱い上の注意	111
包装	112
関連情報	112
主要文献	113
製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	114

開発の経緯

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)※¹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す。PDE4B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ます。ジャスケイドは、胃腸障害発現の関与が示唆されるPDE4Dへの親和性を低減しつつ、PDE4Bに選択性を高めることで効果を発現させる目的で開発されました。ジャスケイドは、<i>in vitro</i>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ます。ジャスケイドは、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ーリン酸(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ます。 ジャスケイドは、IPF及びPPFを対象に開発されました。IPF患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験(1305-0013試験※²)、国際共同第Ⅲ相試験(FIBRONEER™-IPF試験※³)を実施し、IPFに対するジャスケイドの有効性及び安全性を検討しました。また、PPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(FIBRONEER™-ILD試験※⁴)を実施し、PPFに対するジャスケイドの有効性及び安全性を検討しました。 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ました。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ました。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、承認を取得しました。 ※1 「進行性肺線維症(PPF)」は、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)診療ガイドラインの基準やニンテダニブの国際共同第Ⅲ相試験であるINBUILD試験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間質性肺疾患(ILD)(IPFを除く)です。 ※2 1305-0013試験は、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅱ相試験です。 ※3 FIBRONEER™-IPF試験は、大規模、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験(1305-0014試験)です。 ※4 FIBRONEER™-ILD試験は、大規模、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相試験(1305-0023試験)です。 特発性肺線維症:idiopathic pulmonary fibrosis(IPF)、進行性肺線維症:progressive pulmonary fibrosis(PPF)
特徴(特性)	
製品情報	
臨床成績	
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験及び毒性試験	
有効成分に関する理化学的知見	
製剤学的事項／取扱い上の注意	
包装／関連情報	
主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	

4. 効能又は効果 ○特発性肺線維症 ○進行性肺線維症

特徴(特性)

開発の経緯

特徴・特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項／
取扱い上の注意

包装／
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

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す。(91ページ)

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(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ました(*in vitro*、*ex vivo*、*in vivo*/マウス、ラット、スunks)。(92～99ページ)

3 IPF患者を対象としたFIBRONEERTM-IPF試験の主要評価項目 **DBL1**^{※1}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、ジャスケイド群とプラセボ群との調整済み平均値の群間差[95%信頼区間(CI)]は、ジャスケイド 18mg群では68.8mL(30.3, 107.4)、ジャスケイド 9mg群では44.9mL(6.4, 83.3)であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ[それぞれ $p=0.0005$ 、 $p=0.0222$ 、混合効果反復測定モデル(MMRM)]、ジャスケイドのプラセボに対する優越性が検証されました。(検証的な解析結果)(18～32ページ)

- 重要な副次評価項目 **DBL1**^{※1}：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)における、ジャスケイド群のプラセボ群に対するハザード比(95%CI)は、ジャスケイド 18mg群では1.17(0.86, 1.59)、ジャスケイド 9mg群では1.03(0.75, 1.41)であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められず、ジャスケイドのプラセボに対する優越性は示されませんでした(それぞれ $p=0.3102$ 、 $p=0.8568$ 、Wald検定)。(検証的な解析結果)
- 副次評価項目 **DBL1**^{※1}：IPFの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡が最初に発生するまでの期間における、ジャスケイド群のプラセボ群に対するハザード比(95%CI)は、ジャスケイド 18mg群ではそれぞれ1.11(0.75, 1.65)、1.13(0.82, 1.56)、0.81(0.46, 1.43)、ジャスケイド 9mg群ではそれぞれ1.12(0.76, 1.67)、0.98(0.70, 1.36)、1.03(0.60, 1.76)でした。

4 PPF患者を対象としたFIBRONEERTM-ILD試験の主要評価項目 **DBL1**^{※1}である、52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量における、ジャスケイド群とプラセボ群との調整済み平均値の群間差(95%CI)は、ジャスケイド 18mg群では67.2mL(31.9, 102.5)、ジャスケイド 9mg群では81.1mL(46.0, 116.3)であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ(それぞれ $p=0.0002$ 、 $p<0.0001$ 、MMRM)、ジャスケイドのプラセボに対する優越性が検証されました。(検証的な解析結果)(39～52ページ)

- 重要な副次評価項目 **DBL1**^{※1}：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)における、ジャスケイド群のプラセボ群に対するハザード比(95%CI)は、ジャスケイド 18mg群では0.77(0.59, 1.01)、ジャスケイド 9mg群では0.88(0.68, 1.14)であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められず、ジャスケイドのプラセボに対する優越性は示されませんでした(それぞれ $p=0.0602$ 、 $p=0.3398$ 、Wald検定)。(検証的な解析結果)
- 副次評価項目 **DBL1**^{※1}：ILDの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡が最初に発生するまでの期間における、ジャスケイド群のプラセボ群に対するハザード比(95%CI)は、ジャスケイド 18mg群ではそれぞれ0.59(0.41, 0.84)、0.75(0.56, 1.00)、0.48(0.30, 0.79)、ジャスケイド 9mg群ではそれぞれ0.78(0.56, 1.08)、0.83(0.63, 1.10)、0.60(0.38, 0.95)でした。

5

6

1錠1日2回の経口投与製剤です。(8ページ)

安全性

重大な副作用：重度の下痢(1.3%)

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

電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。
(9, 17, 33～38, 53～58, 68～71ページ)

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

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。

統計解析手法

FIBRONEER™-IPF 試験

- 主要評価項目：各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(mL)(連続変数)の効果を固定効果として含めたMMRMを用いた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づき調整した有意水準は、ジャスケイド18mg群では $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群では $\alpha=0.03$ とした。
- 重要な副次評価項目：治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデルを用い、ハザード比の検定はWald検定を用いた。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づく有意水準は $\alpha=0.05$ (両側)とした。
- 副次評価項目：治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデルを用いた。

FIBRONEER™-ILD 試験

- 主要評価項目：各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のニンテダニブ投与(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の高分解能コンピュータ断層撮影(HRCT)パターン(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(mL)(連続変数)の効果を固定効果として含めたMMRMを用いた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づき調整した有意水準は、ジャスケイド18mg群では $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群では $\alpha=0.03$ とした。
- 重要な副次評価項目：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を用い、ハザード比の検定はWald検定を用いた。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づく有意水準は $\alpha=0.05$ (両側)とした。
- 副次評価項目：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を用いた。

この製品情報(Drug Information)は、2026年7月改訂(第2版)の製品電子添文に基づいて作成しました。
「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の改訂に十分ご留意ください。

1. 警告

1. 警告

本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジャスケイド錠9mg	ジャスケイド錠18mg
有効成分	1錠中：ネランドミラスト9mg	1錠中：ネランドミラスト18mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、マクロゴール6000、タルク、黄色三산화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、三酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 特発性肺線維症
- 進行性肺線維症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈進行性肺線維症〉
「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺炎患者に本剤を投与すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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。
- 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。
- 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、流産の可能性が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]
- 9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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) ¹⁾ 。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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢 (1.3%)

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

14.1.2 本剤は光に対して不安定なため、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は食事の有無にかかわらず服用できる。[16.2参照]

14.2.2 本剤は嚙まずにコップ一杯の水とともに服用すること。

臨床成績

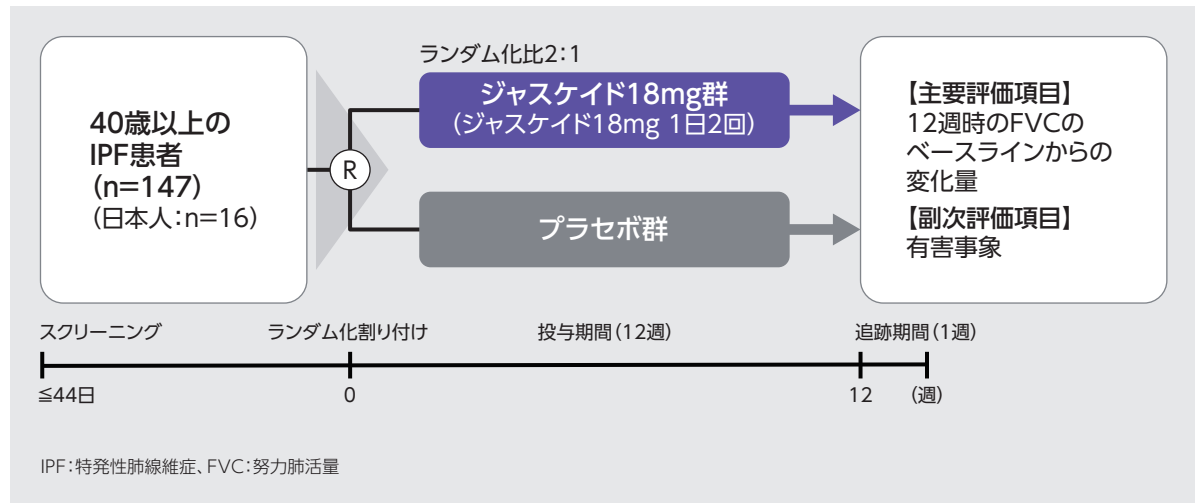
「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等につきましてはp.7～10をご参照ください。一部承認外の用法及び用量が含まれますが、臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されているため、掲載しています。

特発性肺線維症

■国際共同第Ⅱ相試験(1305-0013試験)^{2, 3)}

2)社内資料:国際共同第Ⅱ相試験(1305-0013試験)[承認時評価資料]
3)Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2022; 386(23): 2178-2187. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

試験方法



【試験デザイン】 多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験

【実施地域】 日本を含む22カ国、75施設

【目的】 IPF患者におけるジャスケイドの有効性、安全性及び忍容性を検討する。

【対象】 IPF患者147例(日本人16例含む)

【方法】 対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)使用の有無を層別因子として、ジャスケイド18mg群又はプラセボ群に2:1の比率でランダムに割り付け、試験薬を1日2回12週間経口投与し、有効性、安全性及び忍容性を検討した。

【主な選択基準】

1. 40歳以上
2. 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) 診療ガイドライン(2018年)⁴⁾に基づきIPFと診断されている
3. HRCTで通常型間質性肺炎(UIP)又はprobable UIPのパターンで中央判定によりIPFの臨床診断と合致している
4. スクリーニング時のFVCの予測値に対する割合(%FVC)が45%以上である
5. スクリーニング時の肺拡散能(DLco)の予測値に対する割合(%DLco) [ヘモグロビン(Hb)補正]が25%以上かつ80%未満である
6. 次のいずれかに該当する
 - ①スクリーニング前の8週間以上にわたり抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)による安定した治療を受けており、ランダム化割り付け後も治療を継続する予定である
 - ②スクリーニング前の8週間以上にわたり抗線維化薬による治療を受けていない

通常型間質性肺炎: usual interstitial pneumonia (UIP)

- 【主 要 評 価 項 目】・12週時のFVCのベースラインからの変化量
- 【副 次 評 価 項 目】・投与期間中に有害事象を発現した患者の割合 など
- 【その他の評価項目】・12週間のFVCのベースラインからの変化量の推移 など

【解 析 計 画】主要評価項目の解析は治療下ストラテジーを用いて中間事象を扱った最大の解析対象集団 (FAS)、副次評価項目の解析は治験薬を1回以上投与したすべての患者 (Treated set) に対して実施した。主要評価項目は抗線維化薬使用状況別の患者集団で評価し、主要解析は、抗線維化薬使用の有無別で、プラセボ群にはヒストリカルデータを組み込むため、Bayesian borrowingアプローチに基づき、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、ジャスケイド18mg群にはvague priorを用いた。主要評価項目の解析は2段階の手法で実施した。第1段階ではMMRMを用いて制限付き最尤法 (REML)により解析し、解析には固定効果として、各来院時における治療 (カテゴリー変数) の効果及び各来院時におけるベースラインFVC (連続変数) の効果を含めた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。MMRM解析では missing at randomの仮定により欠測データを処理した。第2段階では、プラセボ群におけるFVCのベースラインからの調整済み平均値を、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。主要評価項目では、抗線維化薬使用あり及び抗線維化薬使用なしの患者集団を併合した全体集団での探索的感度分析を実施した。その他の有効性評価項目については、主要評価項目で規定したMMRMと同じモデルに基づき、解析を実施した。

■Limitation

サンプルサイズが比較的小さく、試験期間が12週間と短いことから、急性増悪や死亡など臨床的に重要なイベントに関する意味のあるデータの収集、及び患者の生活の質の変化について判断ができなかった。

患者背景

	抗線維化薬使用ありの患者集団		抗線維化薬使用なしの患者集団	
	ジャスケイド 18mg群 (n=49)	プラセボ群 (n=25)	ジャスケイド 18mg群 (n=48)	プラセボ群 (n=25)
年齢、歳、平均値 (SD)	69.3 (6.6)	67.5 (10.7)	69.9 (8.3)	71.8 (9.3)
男性、n (%)	44 (90)	18 (72)	34 (71)	17 (68)
人種、n (%)				
白人	37 (76)	21 (84)	36 (75)	21 (84)
アジア人	12 (24)	4 (16)	12 (25)	4 (16)
体格指数 (BMI)、kg/m ² 、平均値 (SD)	26.2 (3.0)	27.9 (5.3)	27.4 (5.0)	27.6 (4.8)
喫煙歴、n (%)				
喫煙歴なし	14 (29)	5 (20)	19 (40)	9 (36)
元喫煙者	33 (67)	20 (80)	26 (54)	15 (60)
喫煙者	2 (4)	0 (0)	3 (6)	1 (4)
初回診断からの期間、年、平均値 (SD)	4.6 (3.7)	3.9 (3.3)	2.7 (2.4)	2.2 (2.6)
抗線維化薬使用、n (%)				
ニンテダニブ	26 (53)	17 (68)	0 (0)	0 (0)
ピルフェニドン	23 (47)	8 (32)	0 (0)	0 (0)
%FVC、%、平均値 (SD)	75.8 (17.9)	71.7 (12.3)	80.4 (16.0)	82.1 (17.7)
%DLco (Hb補正)、%、平均値 (SD)	49.0 (18.3)	47.2 (14.8)	52.0 (16.7)	48.3 (12.1)

SD:標準偏差

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

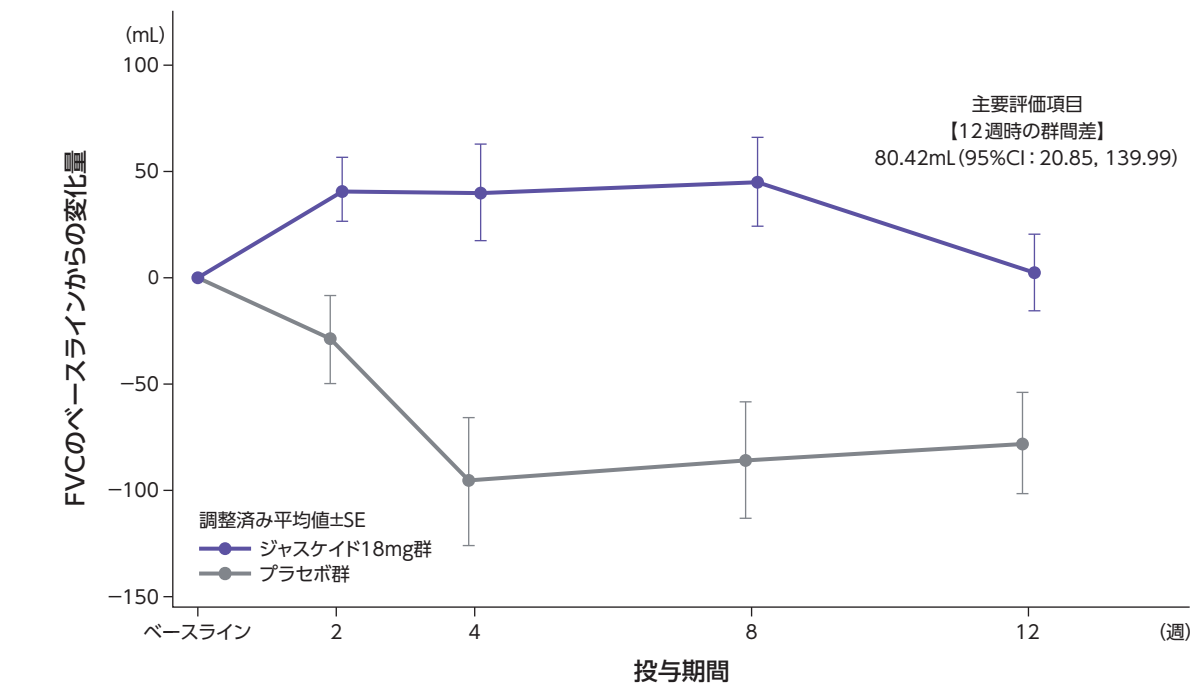
有効性

■ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の患者集団における12週時のFVCのベースラインからの変化量：主要評価項目、その他の評価項目 (FAS)

●抗線維化薬使用ありの患者集団における12週時のFVCのベースラインからの変化量：主要評価項目、その他の評価項目 (FAS)

抗線維化薬使用ありの患者集団における、MMRM解析に基づく12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 (SE) は、ジャスケイド18mg群2.72mL (18.13)、プラセボ群-77.70mL (23.60) であり、調整済み平均値の群間差 (95%CI) は80.42mL (20.85, 139.99) でした。

抗線維化薬使用ありの患者集団における12週間のFVCのベースラインからの変化量の推移：その他の評価項目 (FAS)



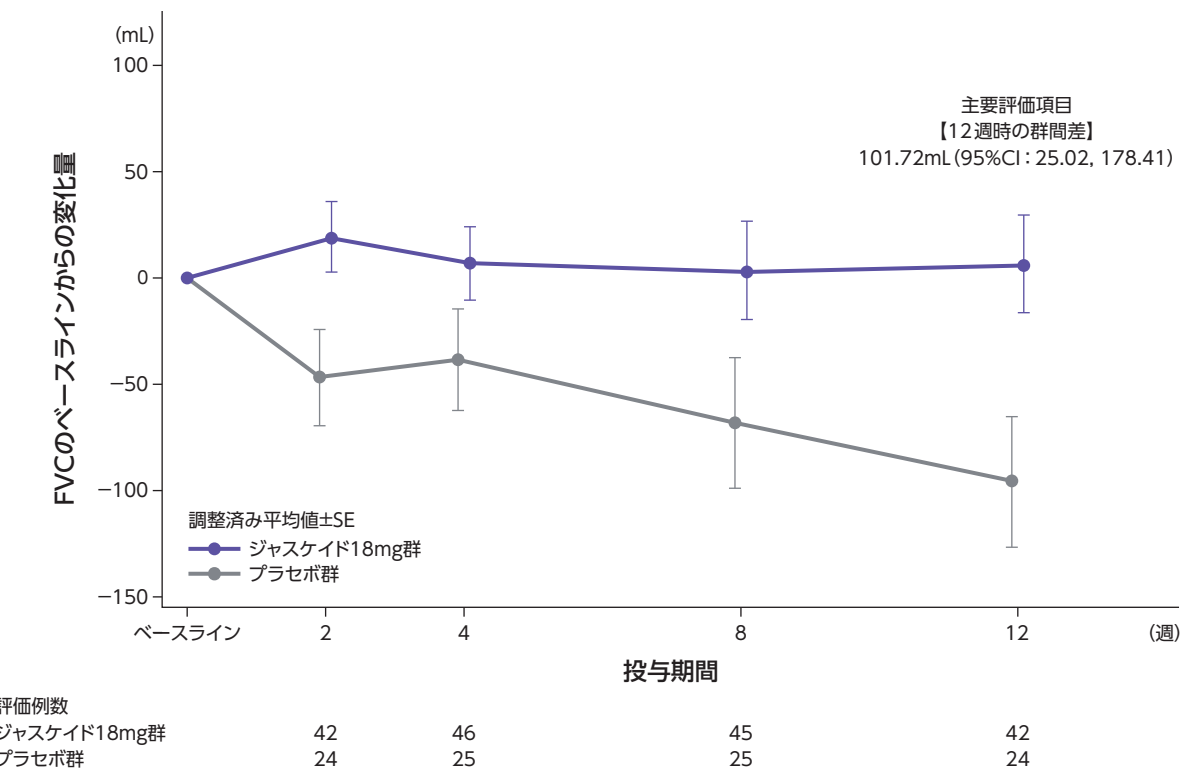
評価例数				
ジャスケイド18mg群	48	43	42	39
プラセボ群	25	25	25	25

SE:標準誤差

●抗線維化薬使用なしの患者集団における12週時のFVCのベースラインからの変化量：主要評価項目、その他の評価項目 (FAS)

抗線維化薬使用なしの患者集団における、MMRM解析に基づく12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 (SE) は、ジャスケイド18mg群6.10mL (22.90)、プラセボ群-95.62mL (30.75) であり、調整済み平均値の群間差 (95%CI) は101.72mL (25.02, 178.41) でした。

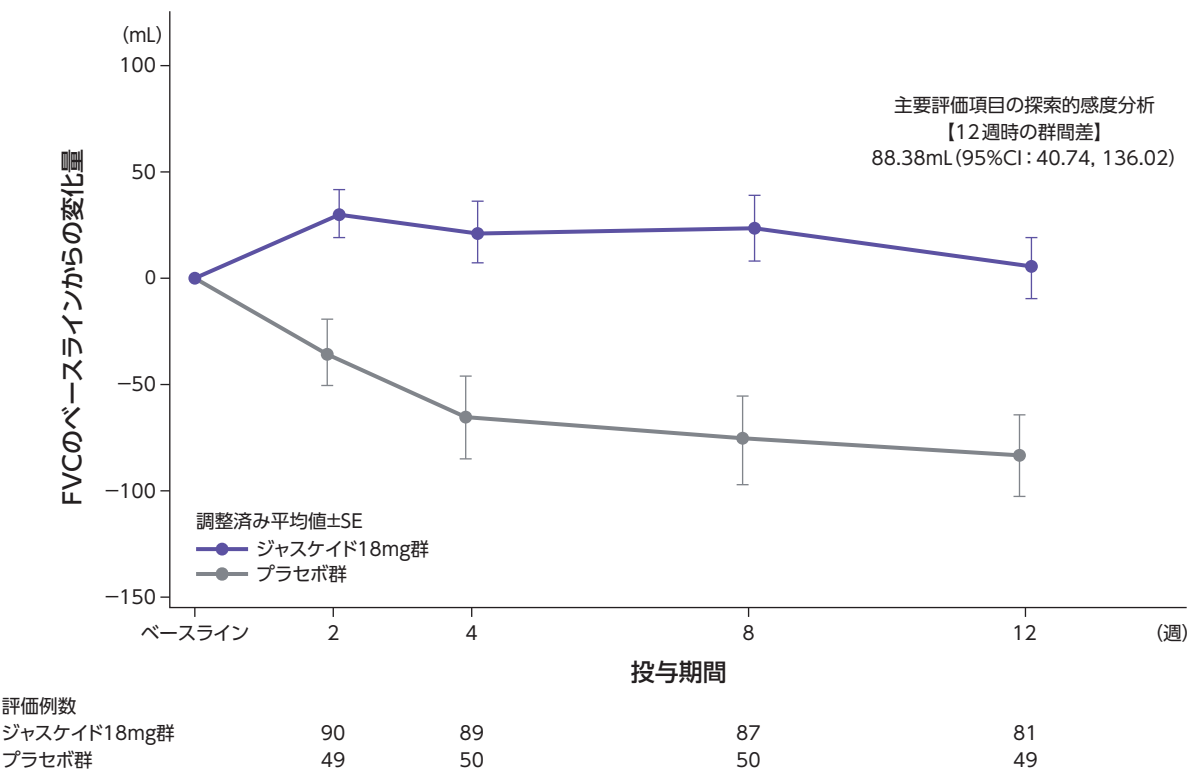
抗線維化薬使用なしの患者集団における12週間のFVCのベースラインからの変化量の推移：その他の評価項目 (FAS)



■全体集団における12週時のFVCのベースラインからの変化量：
主要評価項目の探索的感度分析、その他の評価項目の探索的感度分析 (FAS)

全体集団 (抗線維化薬使用ありの患者集団と抗線維化薬使用なしの患者集団) における、MMRM解析に基づく12週時のFVCのベースラインからの調整済み平均変化量 (SE) は、ジャスケイド18mg群4.59mL (14.53)、プラセボ群-83.79mL (19.20) であり、調整済み平均値の群間差 (95%CI) は88.38mL (40.74, 136.02) でした。

全体集団における12週間のFVCのベースラインからの変化量の推移：
その他の評価項目の探索的感度分析 (FAS)



安全性

■有害事象：副次評価項目

●ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の患者集団における有害事象 (Treated set)

ベースライン時の抗線維化薬使用状況別の副作用は、抗線維化薬使用ありの患者集団ではジャスケイド18mg群49例中18例 (36.7%)、プラセボ群25例中5例 (20.0%)、抗線維化薬使用なしの患者集団ではジャスケイド18mg群48例中9例 (18.8%)、プラセボ群25例中5例 (20.0%) に認められました。主な副作用 (全体集団のいずれかの群で発現割合5%以上) は、抗線維化薬使用ありの患者集団ではジャスケイド18mg群で下痢12例 (24.5%)、プラセボ群で下痢2例 (8.0%)、抗線維化薬使用なしの患者集団ではジャスケイド18mg群で下痢2例 (4.2%)、プラセボ群で下痢1例 (4.0%) でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は、抗線維化薬使用ありの患者集団ではジャスケイド18mg群10例 (20.4%) に認められ、下痢3例 (6.1%)、消化不良、胸痛、状態悪化、COVID-19、浮動性めまい、末梢神経不全麻痺、骨盤痛各1例 (2.0%) でした。抗線維化薬使用なしの患者集団ではジャスケイド18mg群3例 (6.3%) に認められ、嘔吐、COVID-19肺炎、呼吸困難各1例 (2.1%) でした。重篤な有害事象は、抗線維化薬使用ありの患者集団ではジャスケイド18mg群3例 (6.1%) に認められ、状態悪化、状態悪化及び血管炎、末梢神経不全麻痺各1例 (2.0%) でした。抗線維化薬使用なしの患者集団ではジャスケイド18mg群3例 (6.3%)、プラセボ群5例 (20.0%) に認められ、ジャスケイド18mg群でうつ血性心不全及び呼吸困難及び慢性閉塞性肺疾患、COVID-19肺炎、肺新生物各1例 (2.1%)、プラセボ群で尿路性敗血症、創傷感染、糖尿病性代謝代償不全、一過性脳虚血発作、剥脱性皮膚炎各1例 (4.0%) でした。死亡に至った有害事象は、抗線維化薬使用ありの患者集団ではジャスケイド18mg群1例 (血管炎及び状態悪化)、抗線維化薬使用なしの患者集団ではジャスケイド18mg群1例 (COVID-19肺炎) に認められました。

MedDRA/J Version 24.1

●全体集団における有害事象：探索的感度分析 (Treated set)

抗線維化薬使用ありの患者集団と抗線維化薬使用なしの患者集団における副作用は、ジャスケイド18mg群97例中27例 (27.8%)、プラセボ群50例中10例 (20.0%) に認められ、主な副作用 (いずれかの群で発現割合5%以上) は、ジャスケイド18mg群で下痢14例 (14.4%)、プラセボ群で下痢3例 (6.0%) でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ジャスケイド18mg群13例 (13.4%) に認められ、下痢3例 (3.1%)、消化不良、嘔吐、胸痛、状態悪化、COVID-19、COVID-19肺炎、浮動性めまい、末梢神経不全麻痺、骨盤痛、呼吸困難各1例 (1.0%) でした。重篤な有害事象は、ジャスケイド18mg群6例 (6.2%)、プラセボ群5例 (10.0%) に認められ、ジャスケイド18mg群で状態悪化、状態悪化及び血管炎、末梢神経不全麻痺、うつ血性心不全及び呼吸困難及び慢性閉塞性肺疾患、COVID-19肺炎、肺新生物各1例 (1.0%)、プラセボ群で尿路性敗血症、創傷感染、糖尿病性代謝代償不全、一過性脳虚血発作、剥脱性皮膚炎各1例 (2.0%) でした。死亡に至った有害事象は、ジャスケイド18mg群2例に認められ、血管炎及び状態悪化1例、COVID-19肺炎1例でした。

MedDRA/J Version 24.1

●日本人集団における有害事象：副次評価項目の部分集団解析 (Treated set)

日本人集団16例における副作用は、ジャスケイド18mg群12例中2例 (16.7%)、プラセボ群4例中2例 (50.0%) に認められました。有害事象は、ジャスケイド18mg群12例中9例 (75.0%)、プラセボ群4例中3例 (75.0%) に認められ、主な有害事象は、ジャスケイド18mg群で下痢4例 (33.3%)、体重減少3例 (25.0%)、プラセボ群で下痢2例 (50.0%)、便秘、消化不良、末梢性浮腫、関節痛、末梢性ニューロパチー各1例 (25.0%) でした。治験薬の投与中止に至った有害事象は、ジャスケイド18mg群2例 (下痢) に認められました。重篤な有害事象は、ジャスケイド18mg群1例 (状態悪化) に認められました。本試験において死亡に至った有害事象は報告されませんでした。

MedDRA/J Version 24.1

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

特発性肺線維症

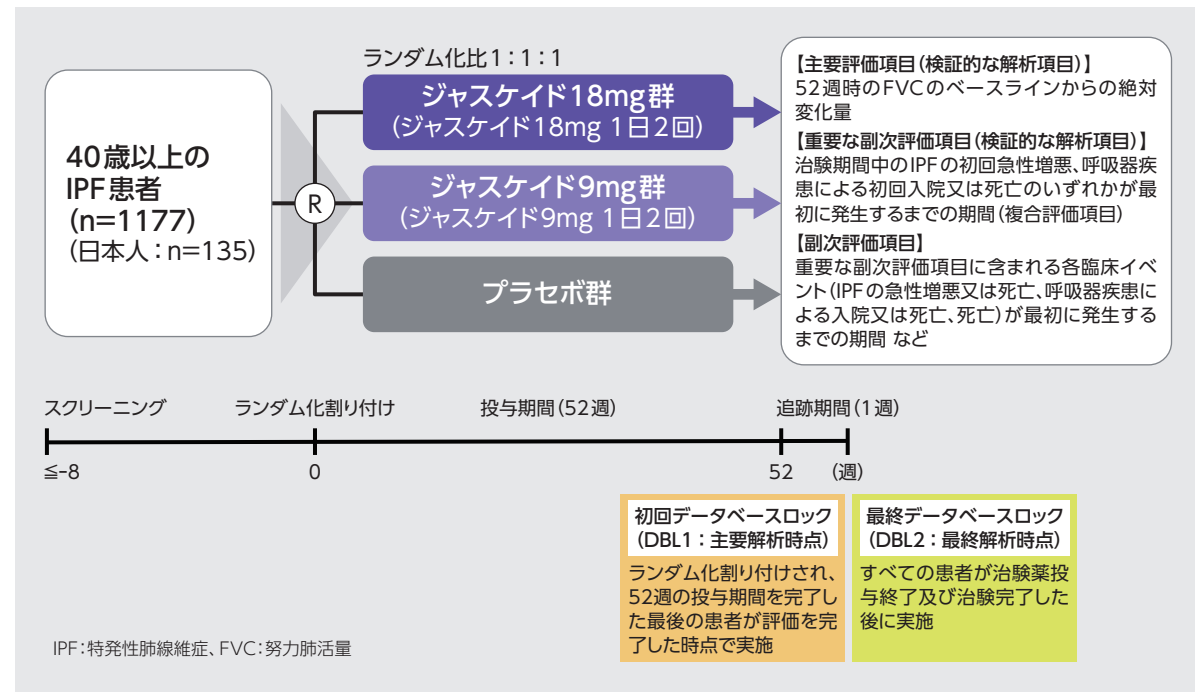
■国際共同第Ⅲ相試験(検証試験):FIBRONEER™-IPF試験⁵⁻⁷⁾

5)社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)[承認時評価資料]

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

7)Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

試験方法



【試験デザイン】多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験

【実施地域】日本を含む36ヵ国、332施設

【目的】IPF患者におけるジャスケイド18mg又は9mg 1日2回投与の有効性及び安全性を検討する。

【対象】IPF患者1177例(日本人135例含む)

【方法】対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)使用の有無を層別因子として、ジャスケイド18mg群、ジャスケイド9mg群又はプラセボ群に1:1:1の比率でランダムに割り付け、治験薬を1日2回52週間以上経口投与し、有効性及び安全性を検討した。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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

- 【主な選択基準】
1. 40歳以上
 2. ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン(2022年)⁸⁾に基づきIPFと診断されている
 3. HRCTでUIP又はprobable UIPのパターンで中央判定によりIPFの臨床診断と合致している
 4. スクリーニング時の%FVCが45%以上である
 5. スクリーニング時の%DLco(Hb補正)が25%以上である
 6. 次のいずれかに該当する

- ①スクリーニング前の12週間以上にわたり抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)による安定した治療を受けており、ランダム化割り付け後も治療を継続する予定である
- ②スクリーニング前の8週間以上にわたり抗線維化薬による治療を受けておらず、抗線維化薬投与を開始又は再開する予定がない

【主要評価項目(検証的な解析項目)】

- ・52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量

【重要な副次評価項目(検証的な解析項目)】

- ・治験期間中のIPFの初回急性増悪^{*1, 2}、呼吸器疾患による初回入院^{*2}又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)

【副次評価項目】

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

【その他の評価項目】

- ・52週間のFVCのベースラインからの絶対変化量の推移
- ・治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)の累積イベント発生率
- ・死亡までの期間の累積イベント発生率 など

【安全性評価項目】

- ・有害事象 など

【解析計画】有効性評価はFAS(ランダム化割り付けされ、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ランダム化割り付けされた投与群に基づき定義)、安全性評価はTreated set(ランダム化割り付けされ、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際に投与された投与群に基づき定義)を対象として実施した。初回データベースロック(DBL1:主要解析時点)はランダム化割り付けされ、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、最終データベースロック(DBL2:最終解析時点)はすべての患者が治験薬投与終了及び治験完了した後に実施した。また、DBL2データを用いて重要な副次評価項目の補足解析を実施した。

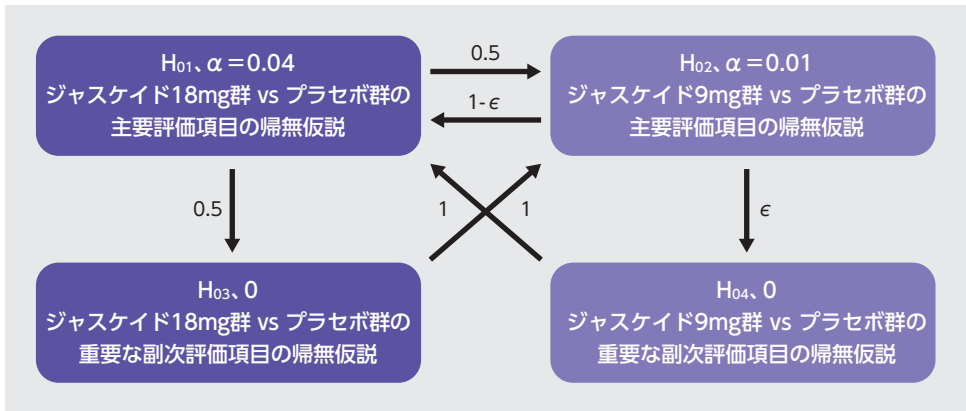
主要評価項目は、MMRMに基づくREMLを用いて、投与群間で比較した。解析には、各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果をも固定効果として含めた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。肺移植後のデータは除外し、死亡以外の場合は欠測データを補完せず、死亡の場合は不良な値を割り当てた。52週時以前に死亡し、肺移植を受けていなかった場合は、死亡時又は死亡後のFVCのベースラインからの変化量は、各投与群での各来院時のすべての測定値の10パーセンタイル値に基づき補完した。

主要評価項目、重要な副次評価項目については、性別、年齢、人種、民族、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)使用の有無及びベースライン時の体重別の事前に規定した部分集団解析を実施した。また、一部の副次評価項目についてベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ又はピルフェニドン)使用の有無別の事前に規定した部分集団解析を実施した。重要な副次評価項目には、治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデルを用いた。ハザード比の検定には、Wald検定を用いた。

※1 IPFの急性増悪は、以下のすべてを伴う新しい広範囲な肺泡異常の所見を特徴とする急性かつ臨床的に意義のある呼吸器疾患の増悪と定義した。①1ヵ月間以内の期間での呼吸困難の急性悪化又は出現、②CTで線維化を伴うIPFに合致した背景パターンに、新たな両側のすりガラス陰影及び/又はコンソリデーションの所見がみられる、③心不全又は体液過剰では完全に説明できない増悪。

※2 IPFの急性増悪及び呼吸器疾患による入院のイベントは、治験担当医師による電子症例報告書のとおりとし、独立判定委員会の判定は受けていない。

【解析計画】 主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定には、反復検定手順としてグラフィカルアプローチを使用した。主要評価項目の検定では、最初にジャスケイド18mg群とプラセボ群の比較に有意水準として $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群とプラセボ群の比較に有意水準として $\alpha=0.01$ を割り当てた。主要評価項目に関して、ジャスケイドのいずれか又は両方の用量群でプラセボと比較して統計学的有意差が得られた場合のみ、割り当てられた α は下図に示す矢印の重みに従って重要な副次評価項目の仮説検定に分配されることとした。ジャスケイドのいずれの用量でもプラセボと比較して統計学的有意差が得られなかった場合は、重要な副次評価項目は探索的に解析することとした。他の副次評価項目及びその他の評価項目はすべて探索的であり、多重性の調整は行わなかった。



ジャスケイド18mg群とプラセボ群を比較する仮説が、ジャスケイド9mg群とプラセボ群を比較する仮説に優先することを反映するため、検定開始時点では ϵ は極小値(0.0001)に設定されていた。検定手順は、その時点の該当する α 水準で棄却できる仮説が1つでもあれば継続され、仮説が棄却されるたびに、図を更新して α の再割当てを反映させた。この図の更新と α の再割当ての反復プロセスをすべての仮説が検証されるか、その時点の該当する α 水準で棄却できる仮説がなくなるまで繰り返され、 H_{01} 又は H_{02} のいずれかが棄却された場合に主目的が達成され、主要評価項目を達成したとみなした。

安全性解析は、治験薬投与下のデータ(7日間の追跡期間を含む)をもとに、記述的に行った。副作用は治験担当医師が治験薬との因果関係ありと評価した有害事象とし、重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

Limitation

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

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

患者背景

	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
年齢、歳、平均値(SD)	70.3(7.8)	70.5(7.8)	69.9(7.5)
男性、n(%)	323(82.4)	317(80.9)	337(85.8)
人種 ^{※1} 、n(%)			
白人	258(65.8)	266(67.9)	273(69.5)
アジア人	132(33.7)	123(31.4)	117(29.8)
黒人/アフリカ系アメリカ人	1(0.3)	3(0.8)	2(0.5)
民族、n(%)			
ヒスパニック系又はラテン系以外	348(88.8)	369(94.1)	365(92.9)
ヒスパニック系又はラテン系	44(11.2)	23(5.9)	28(7.1)
体重、kg、平均値(SD)	76.3(14.0)	76.1(15.8)	77.5(14.5)
BMI、kg/m ² 、平均値(SD)	26.5(3.8)	26.4(4.1)	26.5(3.8)
喫煙歴、n(%)			
喫煙歴なし	109(27.8)	119(30.4)	113(28.8)
元喫煙者	272(69.4)	263(67.1)	275(70.0)
喫煙者	11(2.8)	10(2.6)	5(1.3)
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	3.60(2.79)	3.46(2.63)	3.53(2.75)
ベースライン時の抗線維化薬使用、n(%)	305(77.8)	304(77.6)	306(77.9)
ニンテダニブ	178(45.4)	184(46.9)	173(44.0)
ピルフェニドン	127(32.4)	120(30.6)	133(33.8)
抗線維化薬使用なし	87(22.2)	88(22.4)	87(22.1)
ベースライン時の酸素補助療法、n(%)	90(23.0)	68(17.3)	90(22.9)
FVC、mL、平均値(SD)	2827(758)	2837(781)	2864(805)
%FVC、%、平均値(SD)	78.4(16.8)	79.0(16.7)	77.3(18.3)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	51.5(17.5)	51.7(15.5)	49.4(15.8)

※1 民族について複数回答した患者は含まない。

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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

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

患者背景

(ベースライン時の抗線維化薬使用状況別疾患特性)

	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
抗線維化薬使用あり、n	305	304	306
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	3.79(2.65)	3.65(2.64)	3.74(2.59)
FVC、mL、平均値(SD)	2846(752)	2859(793)	2873(781)
%FVC、%、平均値(SD)	77.4(16.2)	78.0(16.9)	75.9(17.8)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	49.9(17.0)	50.0(14.1)	49.0(15.3)
ニンテダニブ使用あり、n	178	184	173
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	3.55(2.68)	3.40(2.61)	3.36(2.34)
FVC、mL、平均値(SD)	2863(805)	2937(829)	2971(802)
%FVC、%、平均値(SD)	77.5(17.4)	79.9(17.7)	76.9(17.4)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	48.6(17.1)	51.1(14.3)	48.9(15.7)
ピルフェニドン使用あり、n	127	120	133
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	4.12(2.59)	4.03(2.64)	4.24(2.80)
FVC、mL、平均値(SD)	2822(674)	2738(722)	2744(737)
%FVC、%、平均値(SD)	77.3(14.3)	75.1(15.4)	74.6(18.2)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	51.7(16.7)	48.4(13.7)	49.1(14.8)
抗線維化薬使用なし、n	87	88	87
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	2.93(3.14)	2.78(2.49)	2.78(3.17)
FVC、mL、平均値(SD)	2761(778)	2764(739)	2833(886)
%FVC、%、平均値(SD)	82.1(18.7)	82.3(15.7)	82.2(19.5)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	57.1(18.4)	57.4(18.5)	51.0(17.5)

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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

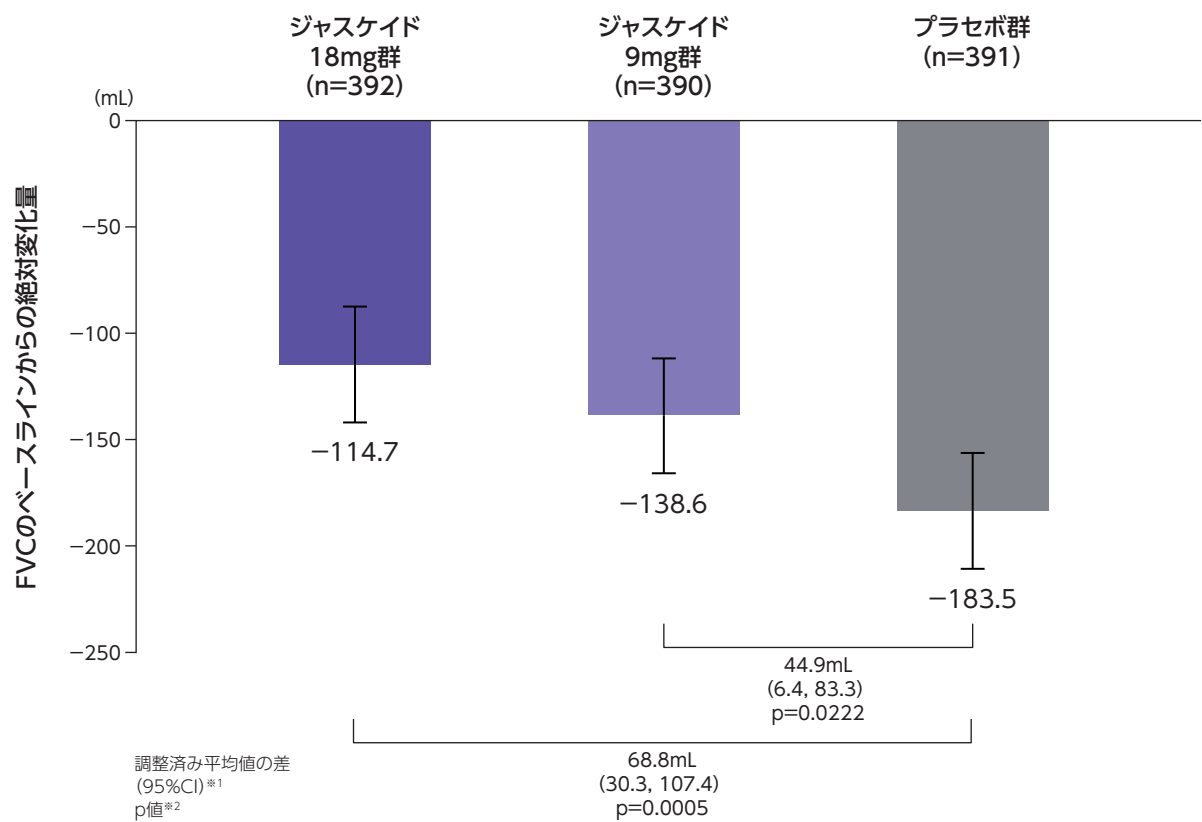
ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。
ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。
なお、ニンテダニブ及びピルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参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

有効性

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

52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量の調整済み平均値(95%CI)は、ジャスケイド18mg群-114.7mL(-141.8, -87.5)、ジャスケイド9mg群-138.6mL(-165.6, -111.6)、プラセボ群-183.5mL(-210.9, -156.1)でした。プラセボ群との調整済み平均値の群間差(95%CI)は、ジャスケイド18mg群では68.8mL(30.3, 107.4)、ジャスケイド9mg群では44.9mL(6.4, 83.3)であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ(それぞれp=0.0005、p=0.0222、MMRM)、ジャスケイドのプラセボに対する優越性が検証されました。(検証的な解析結果)

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



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

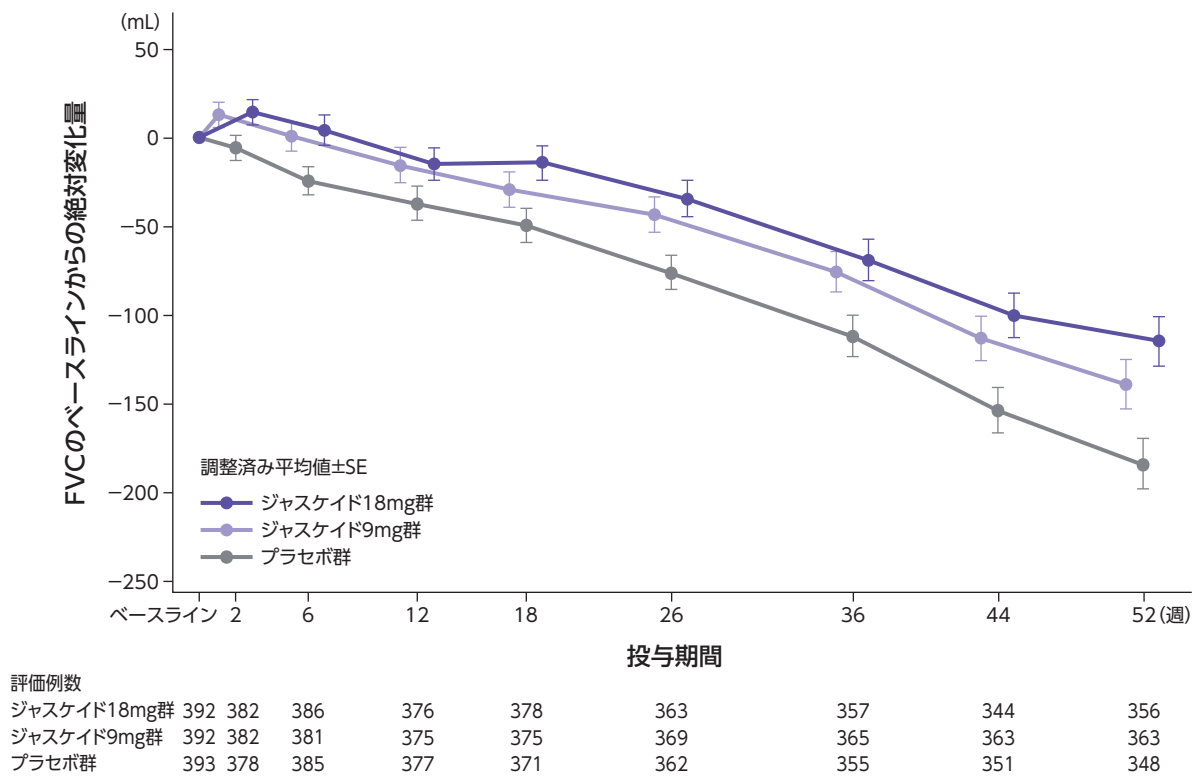
臨床成績

	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
解析対象例数 ^{※3}	392	390	391
ベースライン時のFVC、mL、平均値(SD)	2827.3(758.0)	2837.2(781.4)	2863.9(804.6)
52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量、mL、調整済み平均値(95%CI) ^{※1}	-114.7 (-141.8, -87.5)	-138.6 (-165.6, -111.6)	-183.5 (-210.9, -156.1)
プラセボ群との群間差、mL、調整済み平均値(95%CI) ^{※1} 、p値 ^{※2}	68.8 (30.3, 107.4) p=0.0005	44.9 (6.4, 83.3) p=0.0222	

※1 各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果を固定効果として含めたMMRM。患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。
※2 グラフィカルアプローチによる検定手順に基づき仮説検定の多重性を調整した有意水準は、ジャスケイド18mg群では最初に割り当てられた $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群では更新された $\alpha=0.03$ 。
※3 ベースライン後の値がなかった4例の患者は解析から除外した。

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

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

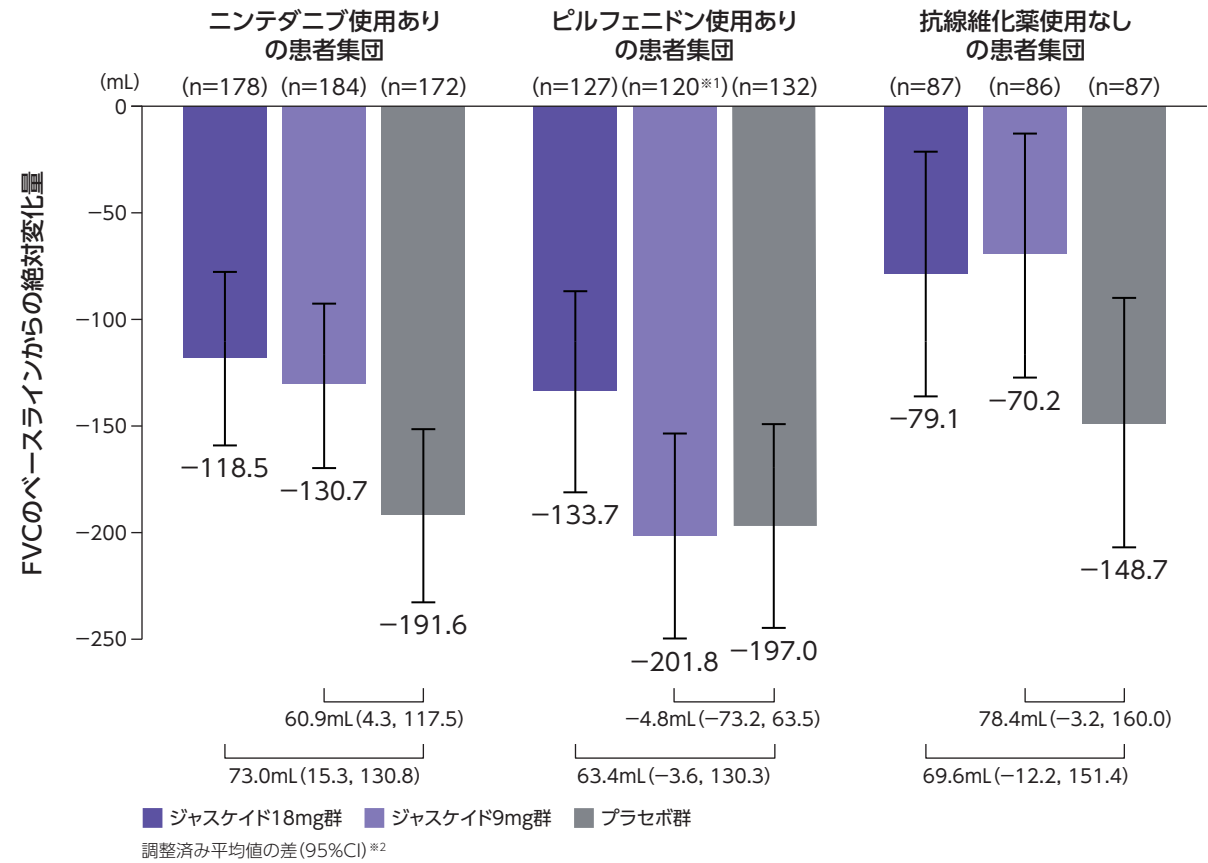


臨床成績

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

ベースライン時のニンテダニブ使用ありの患者集団、ピルフェニドン使用ありの患者集団及び抗線維化薬使用なしの患者集団における、52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量は、以下のとおりでした。

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



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

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

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

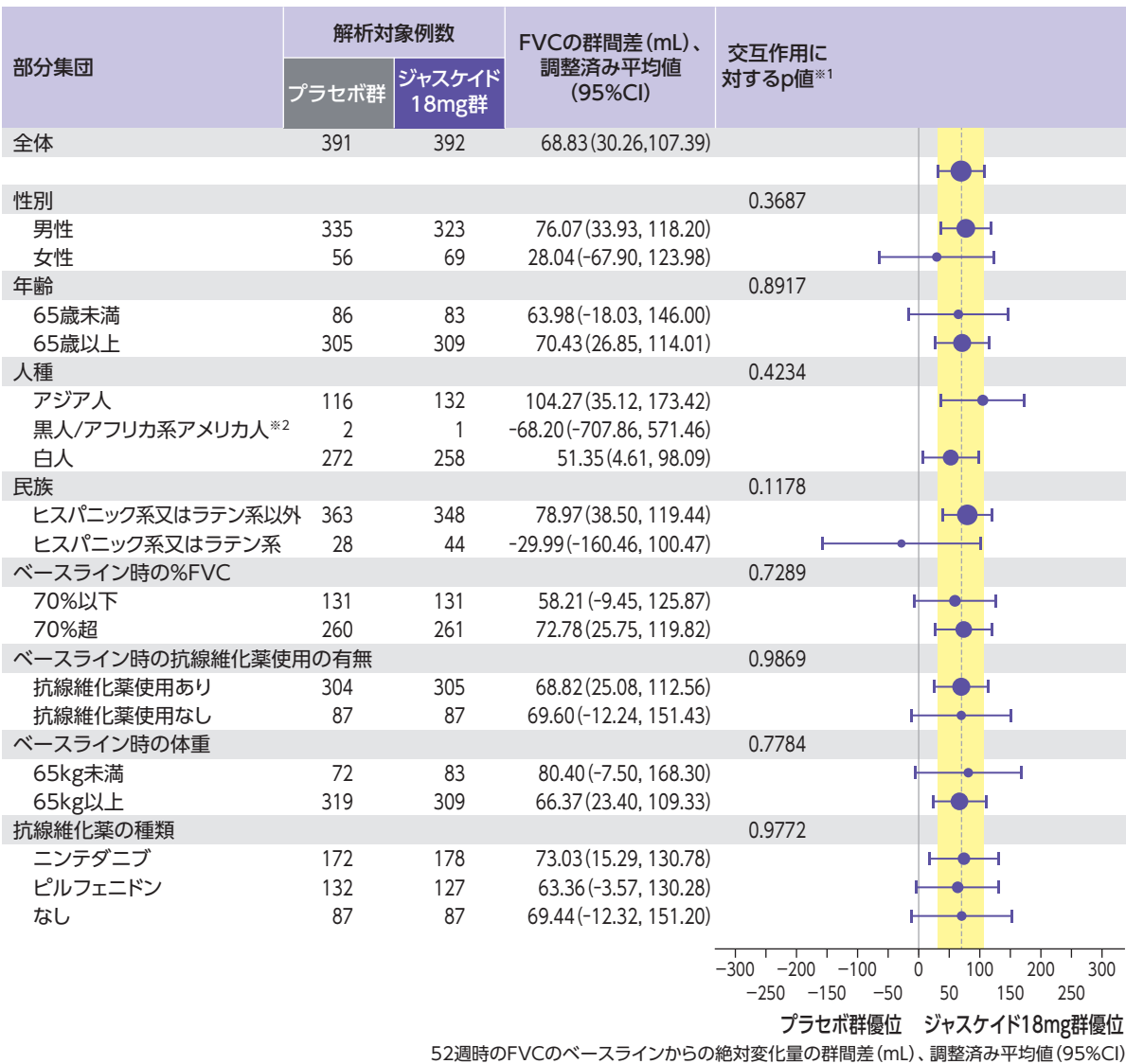
ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。
ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。
なお、ニンテダニブ及びピルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参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

■部分集団別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量：
主要評価項目の部分集団解析 (FAS)

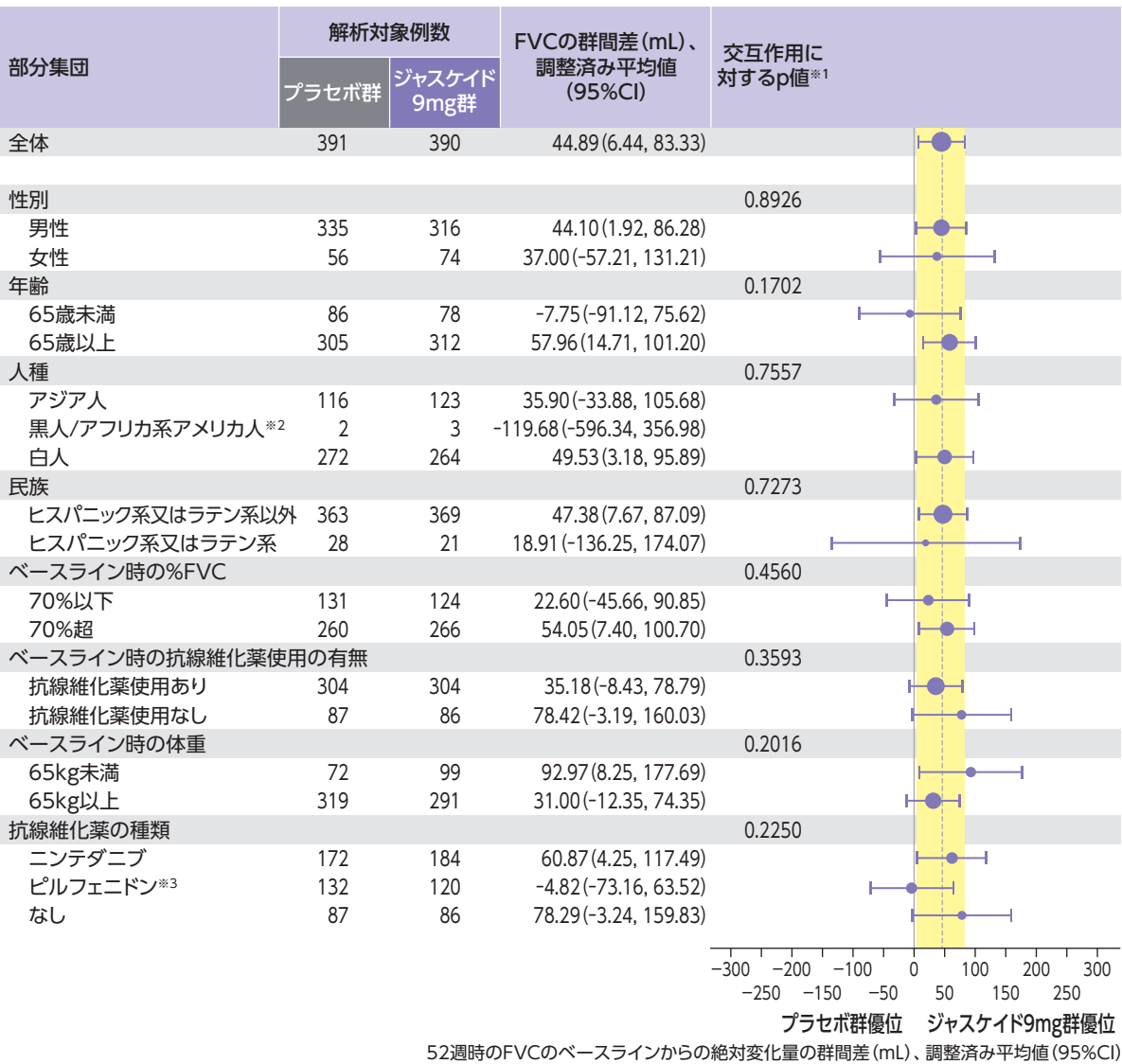
各部分集団における52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量は、以下のとおりでした。

部分集団別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量：
主要評価項目の部分集団解析のforest plot (FAS)

ジャスケイド 18mg 群



ジャスケイド 9mg 群



※1 名目上のp値。
※2 黒人又はアフリカ系アメリカ人の集団については、患者数が少ないため、群間差をプロットしていない。
※3 ジャスケイド9mgとピルフェニドンの併用投与はIPFでは国内承認外の用法及び用量である。

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

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

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

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

■治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目):
重要な副次評価項目(検証的な解析項目)(FAS)(DBL1)

治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)のプラセボ群に対するハザード比(95%CI)は、ジャスケイド18mg群では1.17(0.86, 1.59)、ジャスケイド9mg群では1.03(0.75, 1.41)であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められず、優越性は示されませんでした(それぞれp=0.3102、p=0.8568、Wald検定)。(検証的な解析結果)
観察期間の中央値は、14.6ヵ月でした。

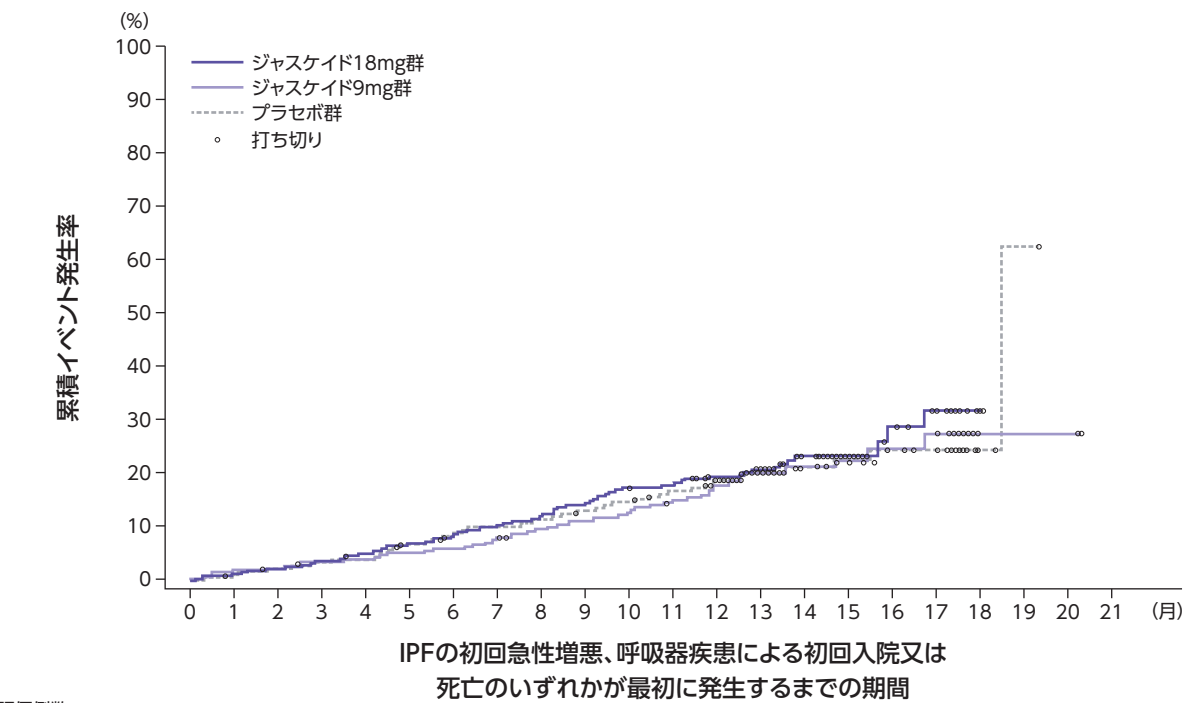
治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)のハザード比:
重要な副次評価項目(検証的な解析項目)(FAS)(DBL1)

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

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

■治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)の
累積イベント発生率:その他の評価項目(FAS)(DBL1)

治験期間中のIPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)のKaplan-Meier推定量に基づく累積イベント発生率:
その他の評価項目(FAS)(DBL1)



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ます。

■重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(IPFの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間：
副次評価項目(FAS)(DBL1)

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のハザード比は、以下のとおりでした。

重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(IPFの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間のハザード比：
副次評価項目(FAS)(DBL1)

	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
IPFの急性増悪又は死亡、n(%)	50(12.8)	51(13.0)	49(12.5)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ^{※1} 、p値 ^{※2}	1.11 (0.75, 1.65) p=0.5896	1.12 (0.76, 1.67) p=0.5583	
呼吸器疾患による入院又は死亡、n(%)	75(19.1)	68(17.3)	73(18.6)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ^{※1} 、p値 ^{※2}	1.13 (0.82, 1.56) p=0.4687	0.98 (0.70, 1.36) p=0.9038	
死亡、n(%)	21(5.4)	26(6.6)	28(7.1)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ^{※1} 、p値 ^{※2}	0.81 (0.46, 1.43) p=0.4682	1.03 (0.60, 1.76) p=0.9084	

※1 治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。

※2 Wald検定に基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

6. 用法及び用量
通常、成人にはネラ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。

■重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(IPFの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間：
副次評価項目(FAS)(DBL2)

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のハザード比は、以下のとおりでした。

重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(IPFの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間のハザード比：
副次評価項目(FAS)(DBL2)

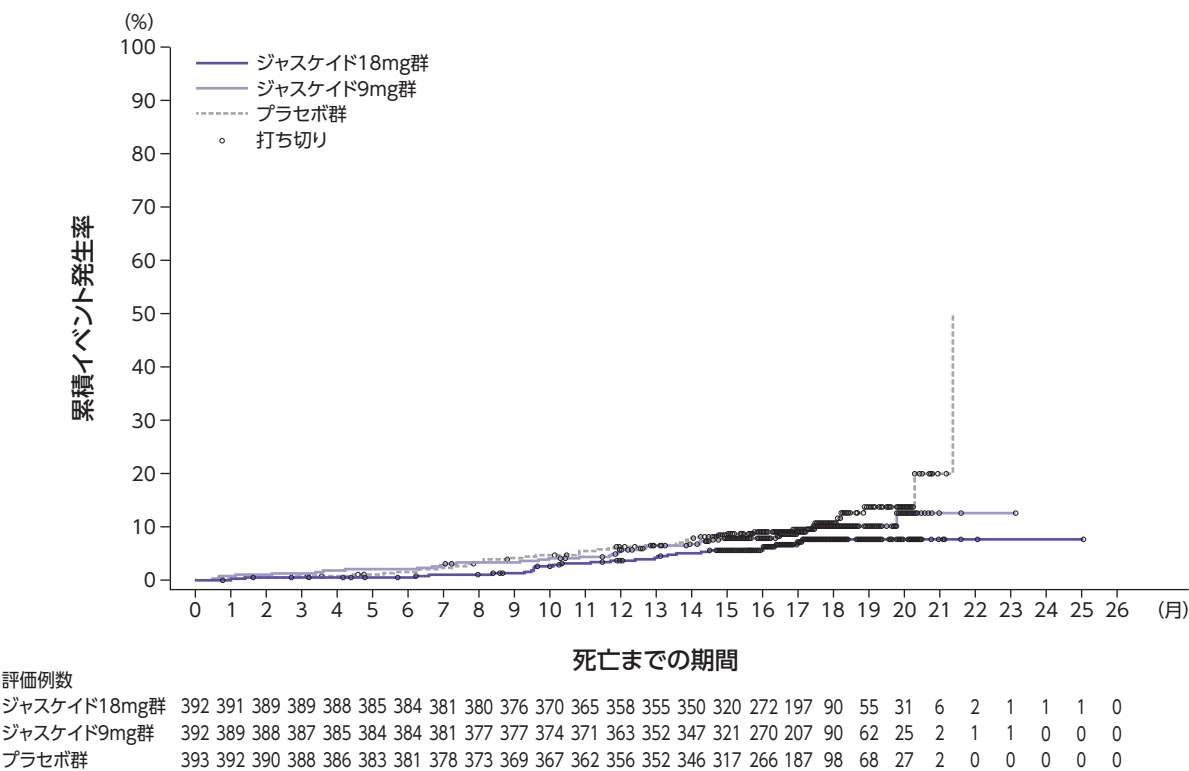
	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
IPFの急性増悪又は死亡、n(%)	54(13.8)	61(15.6)	68(17.3)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ^{※1} 、p値 ^{※2}	0.87 (0.61, 1.24) p=0.4369	0.97 (0.69, 1.38) p=0.8801	
呼吸器疾患による入院又は死亡、n(%)	84(21.4)	79(20.2)	94(23.9)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ^{※1} 、p値 ^{※2}	0.97 (0.73, 1.31) p=0.8596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

※1 治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。

※2 Wald検定に基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

■死亡までの期間の累積イベント発生率：その他の評価項目 (FAS) (DBL2)

死亡までの期間のKaplan-Meier推定量に基づく累積イベント発生率：
その他の評価項目 (FAS) (DBL2)



6. 用法及び用量
通常、成人にはネラントミラストとして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。

安全性

■有害事象

●全体集団における有害事象 (Treated set) (DBL2)

全体集団における副作用は、ジャスケイド18mg群392例中208例 (53.1%)、ジャスケイド9mg群392例中179例 (45.7%)、プラセボ群393例中150例 (38.2%) に認められ、主な副作用 (いずれかの群で発現割合1%以上) は、以下のとおりでした。

主な副作用 (いずれかの群で発現割合1%以上) (Treated set) (DBL2)

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
副作用	208 (53.1)	179 (45.7)	150 (38.2)
主な副作用 (いずれかの群で発現割合1%以上)			
胃腸障害	158 (40.3)	128 (32.7)	73 (18.6)
下痢	135 (34.4)	87 (22.2)	40 (10.2)
悪心	20 (5.1)	21 (5.4)	18 (4.6)
嘔吐	10 (2.6)	9 (2.3)	7 (1.8)
排便回数増加	10 (2.6)	8 (2.0)	3 (0.8)
腹痛	8 (2.0)	6 (1.5)	6 (1.5)
鼓腸	7 (1.8)	8 (2.0)	9 (2.3)
腹部不快感	4 (1.0)	4 (1.0)	3 (0.8)
上腹部痛	3 (0.8)	7 (1.8)	0 (0)
消化不良	3 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	6 (1.5)	3 (0.8)
臨床検査	44 (11.2)	31 (7.9)	32 (8.1)
体重減少	28 (7.1)	18 (4.6)	16 (4.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (1.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
リパーゼ増加	3 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)
アミラーゼ増加	3 (0.8)	4 (1.0)	0 (0)
代謝および栄養障害	21 (5.4)	26 (6.6)	12 (3.1)
食欲減退	19 (4.9)	22 (5.6)	10 (2.5)

開発の経緯				
特徴(特性)				
製品情報				
臨床成績				
薬物動態				
薬効薬理				
安全性薬理試験 及び毒性試験				
有効成分に関する 理化学的知見				
製剤学的事項／ 取扱い上の注意				
包装／ 関連情報				
主要文献				
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所				

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
神経系障害	17(4.3)	19(4.9)	12(3.1)
頭痛	9(2.3)	12(3.1)	7(1.8)
浮動性めまい	4(1.0)	3(0.8)	5(1.3)
精神障害	17(4.3)	19(4.9)	15(3.8)
不安	6(1.5)	6(1.5)	7(1.8)
うつ病	4(1.0)	6(1.5)	6(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	15(3.8)	21(5.4)	18(4.6)
疲労	7(1.8)	13(3.3)	9(2.3)
無力症	6(1.5)	5(1.3)	0(0)
状態悪化	1(0.3)	1(0.3)	4(1.0)
皮膚および皮下組織障害	14(3.6)	14(3.6)	13(3.3)
発疹	1(0.3)	4(1.0)	3(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11(2.8)	13(3.3)	15(3.8)
咳嗽	7(1.8)	5(1.3)	4(1.0)
呼吸困難	2(0.5)	1(0.3)	6(1.5)
筋骨格系および結合組織障害	7(1.8)	6(1.5)	6(1.5)
四肢痛	4(1.0)	0(0)	0(0)
筋肉痛	0(0)	2(0.5)	4(1.0)

発現例数 (発現割合%)

MedDRA/J version 27.1

6. 用法及び用量

通常、成人にはネラ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。

治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は、以下のとおりでした。

主な治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象
(Treated set) (DBL2)

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
治験薬の投与中止に至った有害事象	63(16.1)	53(13.5)	51(13.0)
主な治験薬の投与中止に至った有害事象(いずれかの群で発現割合1%以上)			
胃腸障害	29(7.4)	10(2.6)	5(1.3)
下痢	24(6.1)	7(1.8)	2(0.5)
悪心	4(1.0)	1(0.3)	2(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	10(2.6)	5(1.3)	10(2.5)
状態悪化	6(1.5)	3(0.8)	7(1.8)
無力症	4(1.0)	0(0)	0(0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	9(2.3)	15(3.8)	16(4.1)
肺の悪性新生物	3(0.8)	4(1.0)	2(0.5)
精神障害	5(1.3)	5(1.3)	0(0)
代謝および栄養障害	4(1.0)	1(0.3)	1(0.3)
血管障害	4(1.0)	0(0)	1(0.3)
血管炎	4(1.0)	0(0)	0(0)
感染症および寄生虫症	3(0.8)	5(1.3)	4(1.0)
神経系障害	2(0.5)	2(0.5)	4(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.3)	7(1.8)	8(2.0)
特発性肺線維症	0(0)	4(1.0)	1(0.3)
重篤な有害事象	149(38.0)	149(38.0)	167(42.5)
主な重篤な有害事象(いずれかの群で発現割合1%以上)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40(10.2)	45(11.5)	56(14.3)
肺高血圧症	12(3.1)	9(2.3)	12(3.1)
特発性肺線維症	9(2.3)	12(3.1)	11(2.8)
気胸	7(1.8)	3(0.8)	1(0.3)
呼吸困難	5(1.3)	6(1.5)	7(1.8)
肺塞栓症	4(1.0)	5(1.3)	7(1.8)
急性呼吸不全	3(0.8)	4(1.0)	2(0.5)
呼吸不全	2(0.5)	4(1.0)	8(2.0)

開発の経緯				
特徴(特性)				
製品情報				
臨床成績				
薬物動態				
薬効薬理				
安全性薬理試験 及び毒性試験				
有効成分に関する 理化学的知見				
製剤学的事項 ／ 取扱い上の注意				
包装 ／ 関連情報				
主要文献				
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所				

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=392)	ジャスケイド 9mg群 (n=392)	プラセボ群 (n=393)
感染症および寄生虫症	41 (10.5)	38 (9.7)	41 (10.4)
肺炎	15 (3.8)	15 (3.8)	22 (5.6)
気道感染	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
COVID-19	3 (0.8)	4 (1.0)	2 (0.5)
細菌性肺炎	1 (0.3)	6 (1.5)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (8.4)	30 (7.7)	39 (9.9)
状態悪化	28 (7.1)	24 (6.1)	32 (8.1)
心臓障害	19 (4.9)	16 (4.1)	25 (6.4)
心不全	5 (1.3)	1 (0.3)	3 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	15 (3.8)	23 (5.9)	28 (7.1)
肺の悪性新生物	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)
基底細胞癌	3 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	1 (0.3)	4 (1.0)	4 (1.0)
腎および尿路障害	4 (1.0)	7 (1.8)	3 (0.8)
急性腎障害	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)
死亡に至った有害事象	11 (2.8)	21 (5.4)	26 (6.6)
主な死亡に至った有害事象(いずれかの群で2例以上に発現)			
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (1.3)	3 (0.8)	11 (2.8)
状態悪化	5 (1.3)	2 (0.5)	7 (1.8)
疾患進行	0 (0)	0 (0)	2 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5)	5 (1.3)	3 (0.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.5)	1 (0.3)	3 (0.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	5 (1.3)	4 (1.0)
肺炎	0 (0)	3 (0.8)	2 (0.5)
心臓障害	0 (0)	6 (1.5)	2 (0.5)
虚血性心筋症	0 (0)	2 (0.5)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)

MedDRA/J version 27.1

●下痢の有害事象 (Treated set) (DBL2)

重度の下痢は、ジャスケイドの重大な副作用であることから注意喚起として記載しました。

有害事象としての重度の下痢 (Grade 3^{*1}以上) は、ジャスケイド18mg群392例中10例 (2.6%)、ジャスケイド9mg群392例中5例 (1.3%)、プラセボ群393例中2例 (0.5%) に認められました。

有害事象としての下痢は、ジャスケイド18mg群392例中166例 (42.3%)、ジャスケイド9mg群392例中126例 (32.1%)、プラセボ群393例中72例 (18.3%) に認められました。発現した下痢のうち、それぞれ125例 (75.3%)、94例 (74.6%)、47例 (65.3%) は、治療開始後3ヵ月以内に発現しました。

副作用としての下痢は、ジャスケイド18mg群392例中135例 (34.4%)、ジャスケイド9mg群392例中87例 (22.2%)、プラセボ群393例中40例 (10.2%) に認められました。

また、ベースライン時のニンテダニブ使用ありの患者集団、ピルフェニドン使用ありの患者集団及び抗線維化薬使用なしの患者集団における、副作用としての下痢は、ニンテダニブ使用ありの患者集団ではジャスケイド18mg群178例中93例 (52.2%)、ジャスケイド9mg群184例中68例 (37.0%)、プラセボ群173例中30例 (17.3%)、ピルフェニドン使用ありの患者集団ではジャスケイド18mg群127例中21例 (16.5%)、ジャスケイド9mg群^{*2}120例中10例 (8.3%)、プラセボ群133例中7例 (5.3%)、抗線維化薬使用なしの患者集団ではジャスケイド18mg群87例中21例 (24.1%)、ジャスケイド9mg群88例中9例 (10.2%)、プラセボ群87例中3例 (3.4%) に認められました。

有害事象としての下痢の発現割合は、以下のとおりでした。

ベースライン時のニンテダニブ/ピルフェニドン使用状況別の患者集団における下痢の有害事象の発現割合 (Treated set) (DBL2)									
ベースライン時の使用状況	ニンテダニブ使用あり			ピルフェニドン使用あり			抗線維化薬使用なし		
有害事象	ジャスケイド 18mg群 (n=178)	ジャスケイド 9mg群 (n=184)	プラセボ群 (n=173)	ジャスケイド 18mg群 (n=127)	ジャスケイド 9mg群 (n=120) ^{*2}	プラセボ群 (n=133)	ジャスケイド 18mg群 (n=87)	ジャスケイド 9mg群 (n=88)	プラセボ群 (n=87)
下痢	111 (62.4)	93 (50.5)	54 (31.2)	31 (24.4)	18 (15.0)	11 (8.3)	24 (27.6)	15 (17.0)	7 (8.0)
Grade 3 ^{*1} の下痢	10 (5.6)	3 (1.6)	2 (1.2)	0 (0)	2 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った下痢	23 (12.9)	4 (2.2)	2 (1.2)	0 (0)	3 (2.5)	0 (0)	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)
重篤な下痢	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現例数 (発現割合%)

MedDRA/J version 27.1

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

ジャスケイドならびに併用薬であるニンテダニブ及びピルフェニドンの用法及び用量に国内承認外のデータが含まれます。ジャスケイドの国内における承認された用法及び用量、用法及び用量に関連する注意は以下のとおりです。
6. 用法及び用量 通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。 なお、患者の忍容性に依りて、1回9mg 1日2回に減量することができる。 7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋) 7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。
ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。 ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回 (1日600mg) 食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg (1日1800mg) まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。 なお、ニンテダニブ及びピルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

■日本人集団における有害事象(Treated set) (DBL2)

日本人集団135例における副作用は、ジャスケイド18mg群54例中33例(61.1%)、ジャスケイド9mg群44例中24例(54.5%)、プラセボ群37例中12例(32.4%)に認められ、主な副作用(2例以上に発現)は、ジャスケイド18mg群で下痢22例(40.7%)、食欲減退5例(9.3%)、体重減少、排便回数増加各4例(7.4%)、血管炎2例(3.7%)、ジャスケイド9mg群で下痢13例(29.5%)、細菌性肺炎2例(4.6%)、プラセボ群で下痢、不安各2例(5.4%)でした。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、ジャスケイド18mg群9例(16.7%)、ジャスケイド9mg群9例(20.5%)、プラセボ群10例(27.0%)に認められ、ジャスケイド18mg群で下痢3例(5.6%)、食欲減退、血管炎各2例(3.7%)、細菌性肺炎、体重減少、不安各1例(1.9%)、ジャスケイド9mg群で肺の悪性新生物2例(4.5%)、結腸癌、肝細胞癌、下痢、状態悪化、細菌性肺炎、薬物性肝障害、貧血各1例(2.3%)、プラセボ群で状態悪化、肺腺癌各2例(5.4%)、肺の悪性新生物、直腸癌、移行上皮癌、肺炎、低ナトリウム血症、肝機能異常各1例(2.7%)でした。重篤な有害事象は、ジャスケイド18mg群16例(29.6%)、ジャスケイド9mg群17例(38.6%)、プラセボ群17例(45.9%)に認められ、主なもの(2例以上に発現)は、ジャスケイド18mg群で肺炎、気胸各2例(3.7%)、ジャスケイド9mg群で細菌性肺炎5例(11.4%)、状態悪化4例(9.1%)、肺炎、肺の悪性新生物各2例(4.5%)、プラセボ群で状態悪化4例(10.8%)、肺高血圧症、過敏性肺臓炎、肺腺癌各2例(5.4%)でした。本試験において死亡に至った有害事象は報告されませんでした。

MedDRA/J version 27.1

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

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

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

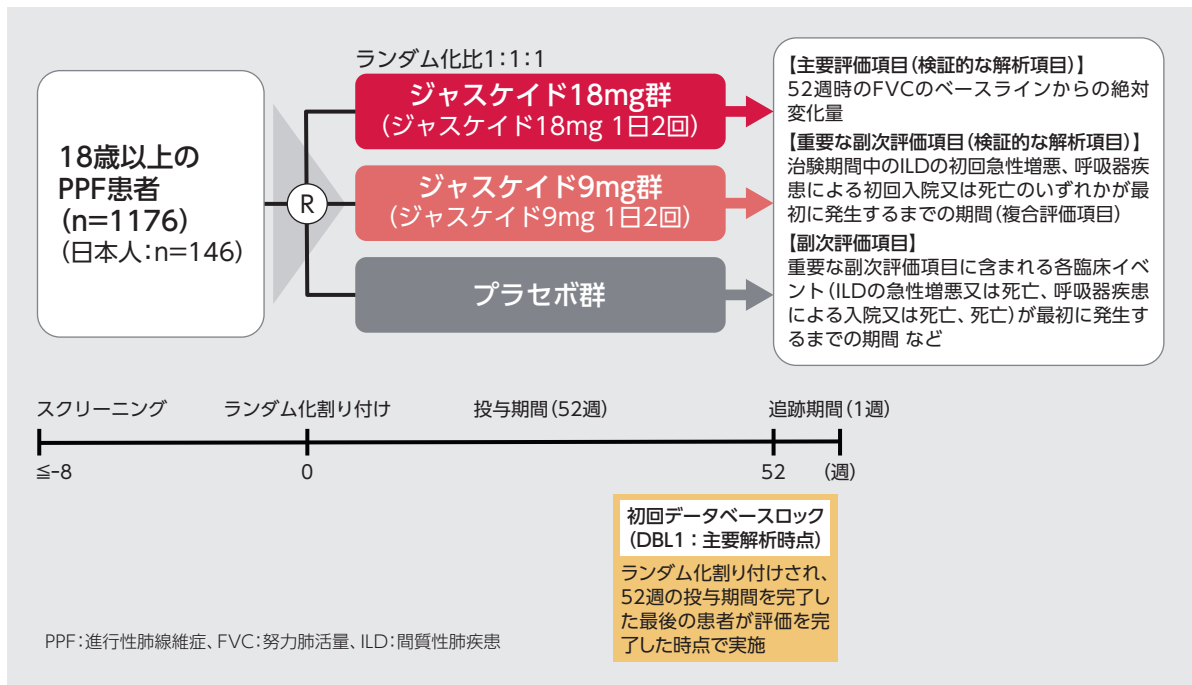
一部承認外の用法及び用量が含まれますが、臨床成績が臨床データパッケージとして審査・評価されているため、掲載しています。

進行性肺線維症

■国際共同第Ⅲ相試験(検証試験):FIBRONEER™-ILD試験^{9,10)}

9)社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)【承認時評価資料】
10)Maher TM. et al.: N Engl J Med 2025; 392(22): 2203-2214. 本試験はベーリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。

試験方法



【試験デザイン】多施設、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較試験

【実施地域】日本を含む44ヵ国、403施設

【目的】標準治療を受けているPPF患者における、ジャスケイド18mg又は9mg 1日2回追加投与の有効性及び安全性を検討する。

【対象】PPF患者1176例(日本人146例含む)

【方法】対象患者を、ベースライン時の抗線維化薬(ニンテダニブ)使用の有無及びHRCTパターン(UIP又はUIP様の線維化パターン、その他の線維化パターン)を層別因子として、ジャスケイド18mg群、ジャスケイド9mg群、プラセボ群に1:1:1の比率でランダムに割り付け、治験薬を1日2回52週間以上経口投与し、有効性及び安全性を検討した。

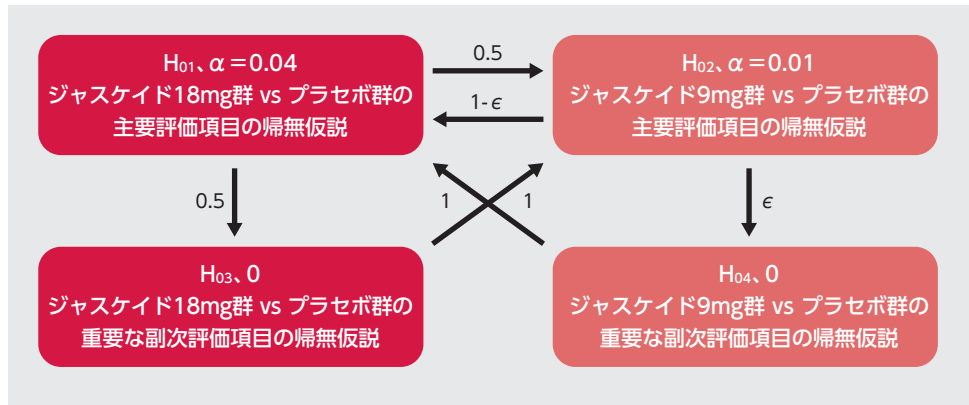
6. 用法及び用量
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができます。

開発の経緯	【主な選択基準】	1. 18歳以上	
特徴(特性)		2. IPF以外の進行性線維化を伴うILDと診断されている	
製品情報		3. 胸部HRCTで中央判定により線維化の広がりが肺全野の10%超であることが確認され、スクリーニング前の24ヵ月以内に事前に規定した①～④のいずれかのILDの進行性の基準を満たす ①%FVCの10%以上の減少(相対変化量)がみられる ②%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 ③%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 ④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	
臨床成績		4. スクリーニング時の%FVCが45%以上である	
		5. スクリーニング時の%DLco (Hb補正)が25%以上である	
薬物動態		6. 次のいずれかに該当する ①スクリーニング時点で12週間以上にわたりニンテダニブによる安定した治療を受けており、ランダム化割り付け後も治療を継続する予定である ②スクリーニング時点で8週間以上にわたりニンテダニブによる治療を受けておらず、ニンテダニブ投与を開始又は再開する予定がない	
薬効薬理		7. 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免疫抑制剤による安定した治療を受けている	
安全性薬理試験及び毒性試験	【主要評価項目】 (検証的な解析項目)	・52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量	
有効成分に関する理化学的知見	【重要な副次評価項目】 (検証的な解析項目)	・治験期間中のILDの初回急性増悪 ^{※1、2} 、呼吸器疾患による初回入院 ^{※2} 又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)	
	【副次評価項目】	・重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(ILDの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間 など	
製剤学的事項／取扱以上の注意	【その他の評価項目】	・52週間のFVCのベースラインからの絶対変化量の推移 ・治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)の累積イベント発生率 ・死亡までの期間の累積イベント発生率 など	
	包装／関連情報	【安全性評価項目】	・有害事象 など
主要文献	【解析計画】	有効性評価はFAS(ランダム化割り付けされ、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ランダム化割り付けされた投与群に基づき定義)、安全性評価はTreated set(ランダム化割り付けされ、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際に投与された投与群に基づき定義)を対象として実施した。初回データベースロック(DBL1:主要解析時点)はランダム化割り付けされ、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に実施した。 主要評価項目は、MMRMに基づくREMLを用いて、投与群間で比較した。解析には、各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果を固定効果として含めた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。肺移植後のデータは除外し、死亡以外の場合は欠測データを補完せず、死亡の場合は不良な値を割り当てた。52週時以前に死亡し、肺移植を受けていなかった場合は、死亡時又は死亡後のFVCのベースラインからの変化量は、各投与群での各来院時のすべての測定値の10パーセンタイル値に基づき補完した。	
製造販売業者の氏名又は住所及び住所			

主要評価項目は、MMRMIに基づくREMLを用いて、投与群間で比較した。解析には、各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果を固定効果として含めた。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。肺移植後のデータは除外し、死亡以外の場合は欠測データを補完せず、死亡の場合は不良な値を割り当てた。52週時以前に死亡し、肺移植を受けていなかった場合は、死亡時又は死亡後のFVCのベースラインからの変化量は、各投与群での各来院時のすべての測定値の10パーセンタイル値に基づき補完した。

【解析計画】 主要評価項目、重要な副次評価項目については、性別、年齢、人種、民族、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の抗線維化薬使用の有無、ベースライン時の体重、ベースライン時のHRCTパターン及びILD臨床診断の分類別の事前に規定した部分集団解析を実施した。また、一部の副次評価項目についてベースライン時の抗線維化薬使用の有無、ベースライン時のHRCTパターン及びILD臨床診断の分類別の事前に規定した部分集団解析を実施した。重要な副次評価項目には、治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、ベースライン時のHRCTパターン、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco(Hb補正)を共変量として含めたCox比例ハザードモデルを用いた。ハザード比の検定には、Wald検定を用いた。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の検定には、反復検定手順としてグラフィカルアプローチを使用した。主要評価項目の検定では、最初にジャスケイド18mg群とプラセボ群の比較に有意水準として $\alpha=0.04$ 、ジャスケイド9mg群とプラセボ群の比較に有意水準として $\alpha=0.01$ を割り当てた。主要評価項目に関して、ジャスケイドのいずれか又は両方の用量群でプラセボと比較して統計学的有意差が得られた場合のみ、割り当てられた α は下図に示す矢印の重みに従って重要な副次評価項目の仮説検定に分配されることとした。ジャスケイドのいずれの用量でもプラセボと比較して統計学的有意差が得られなかった場合は、重要な副次評価項目は探索的に解析することとした。他の副次評価項目及びその他の評価項目はすべて探索的であり、多重性の調整は行わなかった。



ジャスケイド18mg群とプラセボ群を比較する仮説が、ジャスケイド9mg群とプラセボ群を比較する仮説に優先することを反映するため、検定開始時点では ϵ は極小値(0.0001)に設定されていた。検定手順は、その時点の該当する α 水準で棄却できる仮説が1つでもあれば継続され、仮説が棄却されるたびに、図を更新して α の再割当てを反映させた。この図の更新と α の再割当ての反復プロセスをすべての仮説が検証されるか、その時点の該当する α 水準で棄却できる仮説がなくなるまで繰り返され、 H_{01} 又は H_{02} のいずれかが棄却された場合に主目的が達成され、主要評価項目を達成したとみなした。

安全性解析は、治験薬投与下のデータ(7日間の追跡期間を含む)をもとに、記述的に行った。副作用は治験担当医師が治験薬との因果関係ありと評価した有害事象とし、重篤な有害事象は死亡、入院、又は入院期間の延長をもたらした有害事象とした。

※1 ILDの急性増悪は、以下のすべてを伴う新しい広範囲な肺動脈の所見を特徴とする急性かつ臨床的に意義のある呼吸器疾患の増悪と定義した。①1ヵ月間以内の期間での呼吸困難の急性悪化又は出現、②CTで線維化を伴うILDに合致した背景パターンに、新たな両側のすりガラス陰影及び/又はコンソリデーションの所見がみられる、③心不全又は体液過剰では完全に説明できない増悪。

※2 ILDの急性増悪及び呼吸器疾患による入院のイベントは、治験担当医師による電子症例報告書のとおりとし、独立判定委員会の判定は受けていない。

間質性肺疾患: interstitial lung disease (ILD)

■Limitation

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

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。

患者背景

	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
年齢、歳、平均値(SD)	66.0(9.8)	66.5(9.8)	66.6(10.3)
男性、n(%)	220(56.3)	203(51.7)	231(58.9)
人種※1、n(%)			
白人	235(60.1)	224(57.0)	226(57.7)
アジア人	145(37.1)	161(41.0)	154(39.3)
黒人/アフリカ系アメリカ人	6(1.5)	3(0.8)	7(1.8)
民族、n(%)			
ヒスパニック系又はラテン系以外	334(85.4)	333(84.7)	339(86.5)
ヒスパニック系又はラテン系	57(14.6)	60(15.3)	53(13.5)
体重、kg、平均値(SD)	73.2(17.1)	72.1(17.5)	73.4(17.9)
BMI、kg/m ² 、平均値(SD)	26.6(5.0)	26.6(5.5)	26.7(5.3)
喫煙歴、n(%)			
喫煙歴なし	191(48.8)	200(50.9)	186(47.4)
元喫煙者	189(48.3)	186(47.3)	200(51.0)
喫煙者	11(2.8)	7(1.8)	6(1.5)
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	4.59(4.84)	4.10(4.32)	3.93(3.63)
ベースライン時の抗線維化薬使用、n(%)	171(43.7)	173(44.0)	170(43.4)
ニンテダニブ	170(43.5)	173(44.0)	169(43.1)
ピルフェニドン※2	1(0.3)	0(0)	1(0.3)
抗線維化薬使用なし	220(56.3)	220(56.0)	222(56.6)
ベースライン時の酸素補助療法、n(%)	117(29.9)	97(24.7)	110(28.1)
ベースライン時のHRCTパターン、n(%)			
UIP/UIP様の線維化パターン	275(70.3)	290(73.8)	275(70.2)
その他の線維化パターン	116(29.7)	103(26.2)	117(29.8)

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

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

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

	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
ILDの臨床診断の分類、n(%)			
特発性非特異性間質性肺炎	82(21.0)	73(18.6)	73(18.6)
分類不能型特発性間質性肺炎	73(18.7)	76(19.3)	82(20.9)
過敏性肺炎	73(18.7)	83(21.1)	77(19.6)
膠原病に伴うILD(CTD-ILD)	113(28.9)	112(28.5)	100(25.5)
その他のILD	50(12.8)	49(12.5)	60(15.3)
ATS/ERS/JRS/ALAT診療ガイドライン(2022年)のPPF基準に合致、n(%)	340(87.0)	341(86.8)	344(87.8)
FVC、mL、平均値(SD)	2381(723)	2326(768)	2354(766)
%FVC、%、平均値(SD)	70.4(15.5)	70.3(15.7)	69.7(16.2)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	49.4(17.5)	48.7(16.8)	49.7(16.5)

※1 民族について複数回答した患者は含まない。
※2 ベースライン時にピルフェニドンを使用していた2例は、治験実施計画書から逸脱していたが、事前に規定したとおり治験を継続し、ベースライン時にニンテダニブ使用ありの患者集団に含めて解析した。

患者背景

(ベースライン時のニンテダニブ使用状況別疾患特性)

	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
ニンテダニブ使用あり※1、n	171	173	170
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	5.31(5.49)	4.05(4.25)	3.93(3.65)
ベースライン時のHRCTでUIP/UIP様の線維化パターン、n(%)	121(70.8)	128(74.0)	117(68.8)
FVC、mL、平均値(SD)	2417(733)	2430(769)	2471(786)
%FVC、%、平均値(SD)	67.8(14.9)	69.5(15.2)	69.1(16.5)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	45.0(16.6)	44.3(16.2)	46.2(15.8)
ニンテダニブ使用なし、n	220	220	222
初回診断からの期間、年、平均値(SD)	4.04(4.19)	4.14(4.38)	3.94(3.63)
ベースライン時のHRCTでUIP/UIP様の線維化パターン、n(%)	154(70.0)	162(73.6)	158(71.2)
FVC、mL、平均値(SD)	2354(715)	2244(759)	2264(740)
%FVC、%、平均値(SD)	72.4(15.8)	70.9(16.0)	70.1(16.0)
%DLco(Hb補正)、%、平均値(SD)	52.8(17.4)	52.3(16.3)	52.4(16.5)

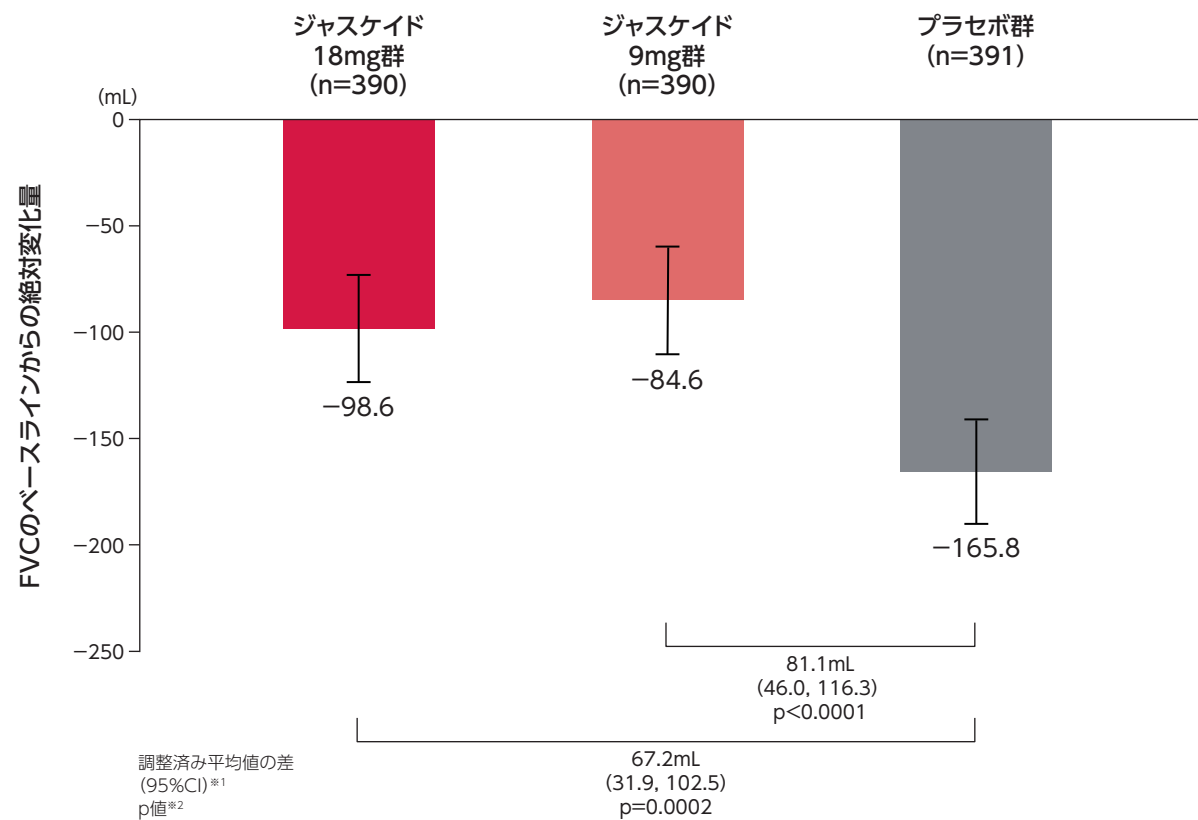
※1 ベースライン時にピルフェニドンを使用していた2例を含む。

有効性

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

52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量の調整済み平均値 (95%CI) は、ジャスケイド18mg群-98.6mL (-123.7, -73.4)、ジャスケイド9mg群-84.6mL (-109.6, -59.7)、プラセボ群-165.8mL (-190.5, -141.0) でした。プラセボ群との調整済み平均値の群間差 (95%CI) は、ジャスケイド18mg群では67.2mL (31.9, 102.5)、ジャスケイド9mg群では81.1mL (46.0, 116.3) であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められ (それぞれp=0.0002、p<0.0001、MMRM)、ジャスケイドのプラセボに対する優越性が検証されました。(検証的な解析結果)

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



	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
解析対象例数 ^{※3}	390	390	391
ベースライン時のFVC、mL、平均値 (SD)	2381.4 (722.8)	2325.5 (767.6)	2353.6 (766.2)
52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量、mL、調整済み平均値 (95%CI) ^{※1}	-98.6 (-123.7, -73.4)	-84.6 (-109.6, -59.7)	-165.8 (-190.5, -141.0)
プラセボ群との群間差、mL、調整済み平均値 (95%CI) ^{※1} 、p値 ^{※2}	67.2 (31.9, 102.5) p=0.0002	81.1 (46.0, 116.3) p<0.0001	

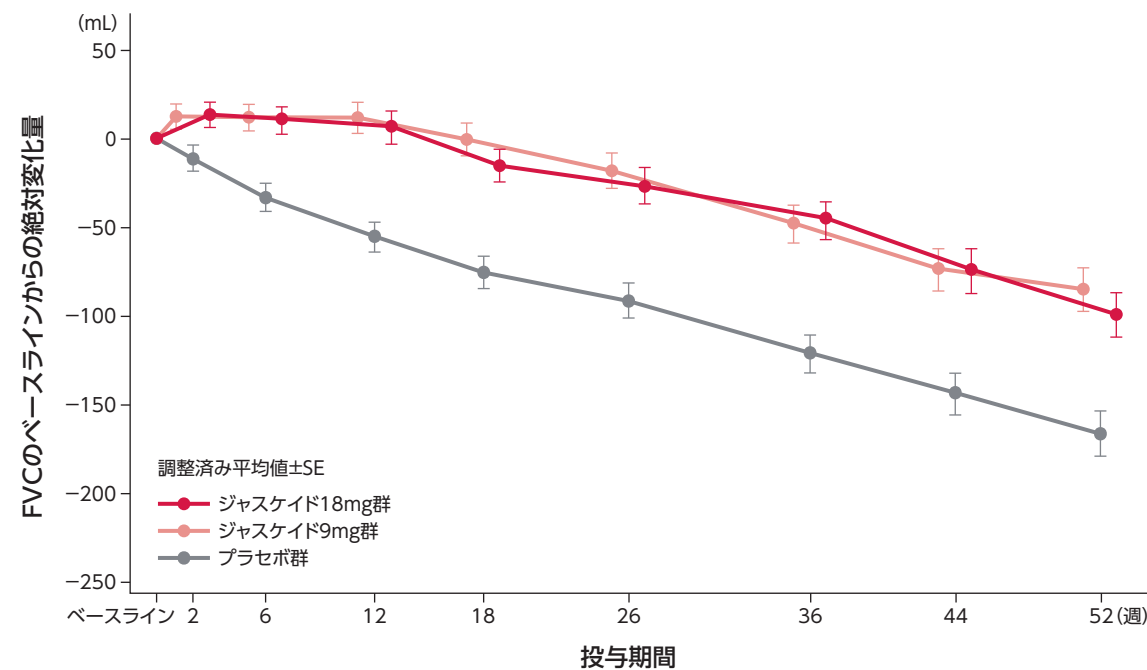
※1 各来院時における治療 (カテゴリー変数) の効果、各来院時におけるベースライン時のニンテダニブ投与 (カテゴリー変数) の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン (カテゴリー変数) の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC (連続変数) の効果を固定効果として含めたMMRM。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。

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

※3 ベースライン後の値がなかった5例の患者は解析から除外した。

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

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



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

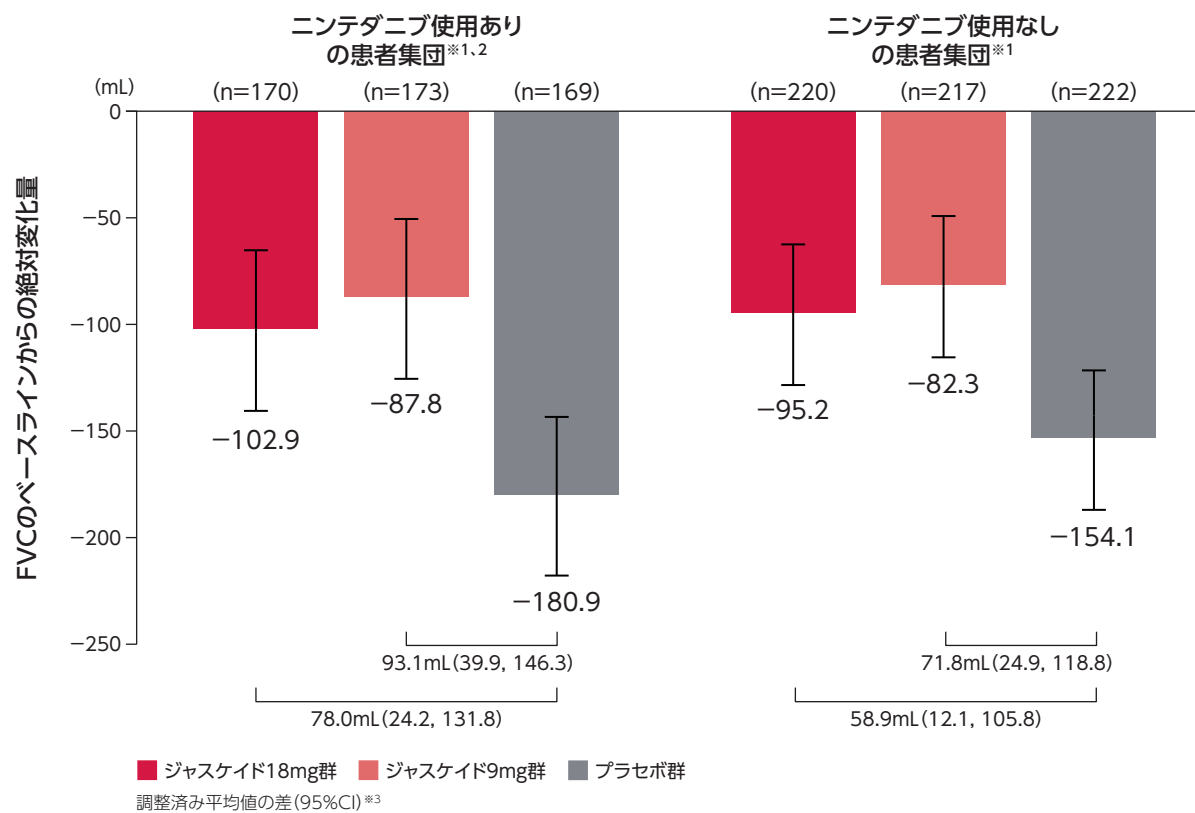
6. 用法及び用量

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。

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

ベースライン時のニンテダニブ使用ありの患者集団及びニンテダニブ使用なしの患者集団における、52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量は、以下のとおりでした。

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



※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。
※2 ベースライン時にビルフェニドンを使用していた2例を含む。
※3 各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のニンテダニブ投与(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果を固定効果として含めたMMRM。来院は反復測定とし、患者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。

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

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

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

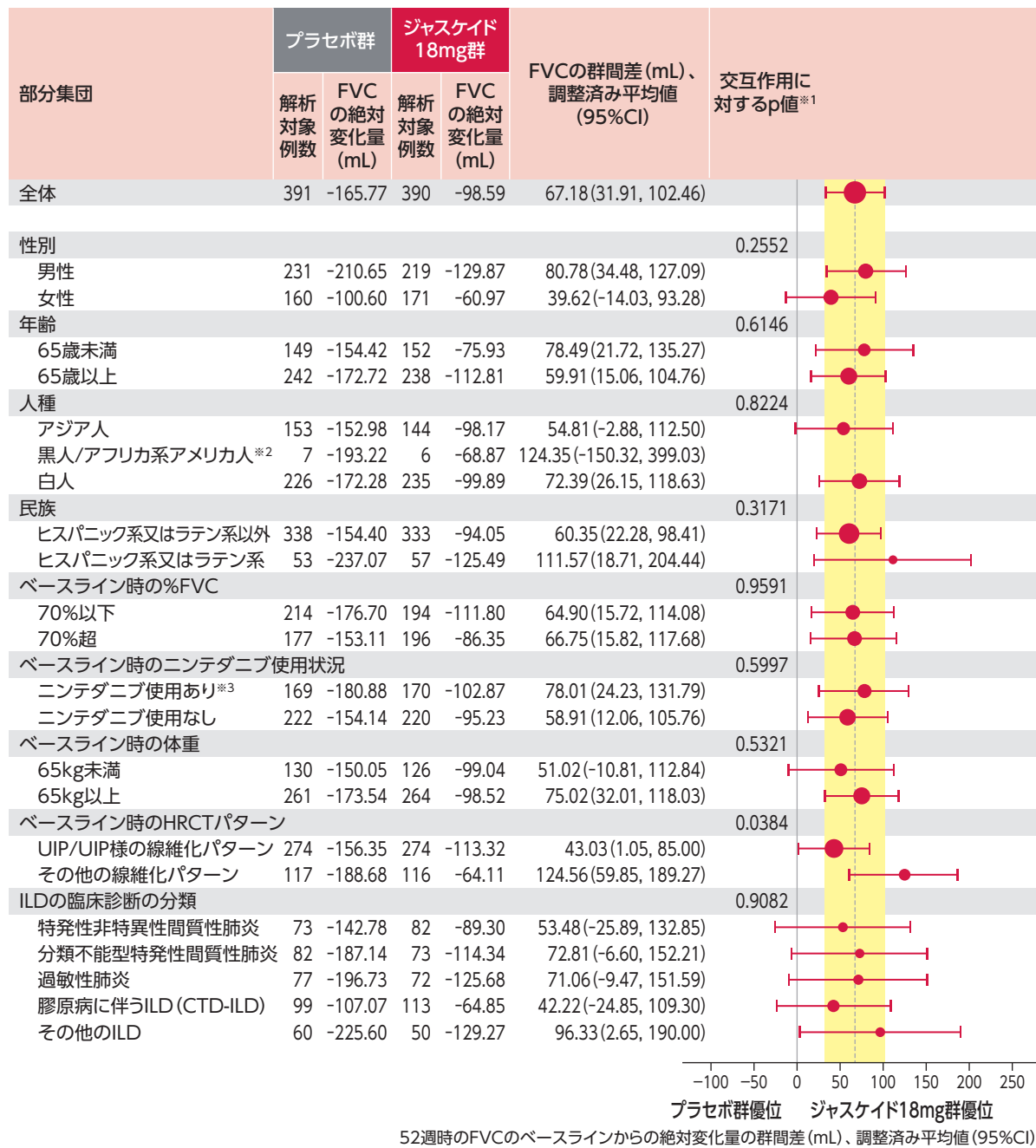
ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。
ビルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはビルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。
なお、ニンテダニブ及びビルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参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

■部分集団別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量：
主要評価項目の部分集団解析 (FAS)

各部分集団における52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量は、以下のとおりでした。

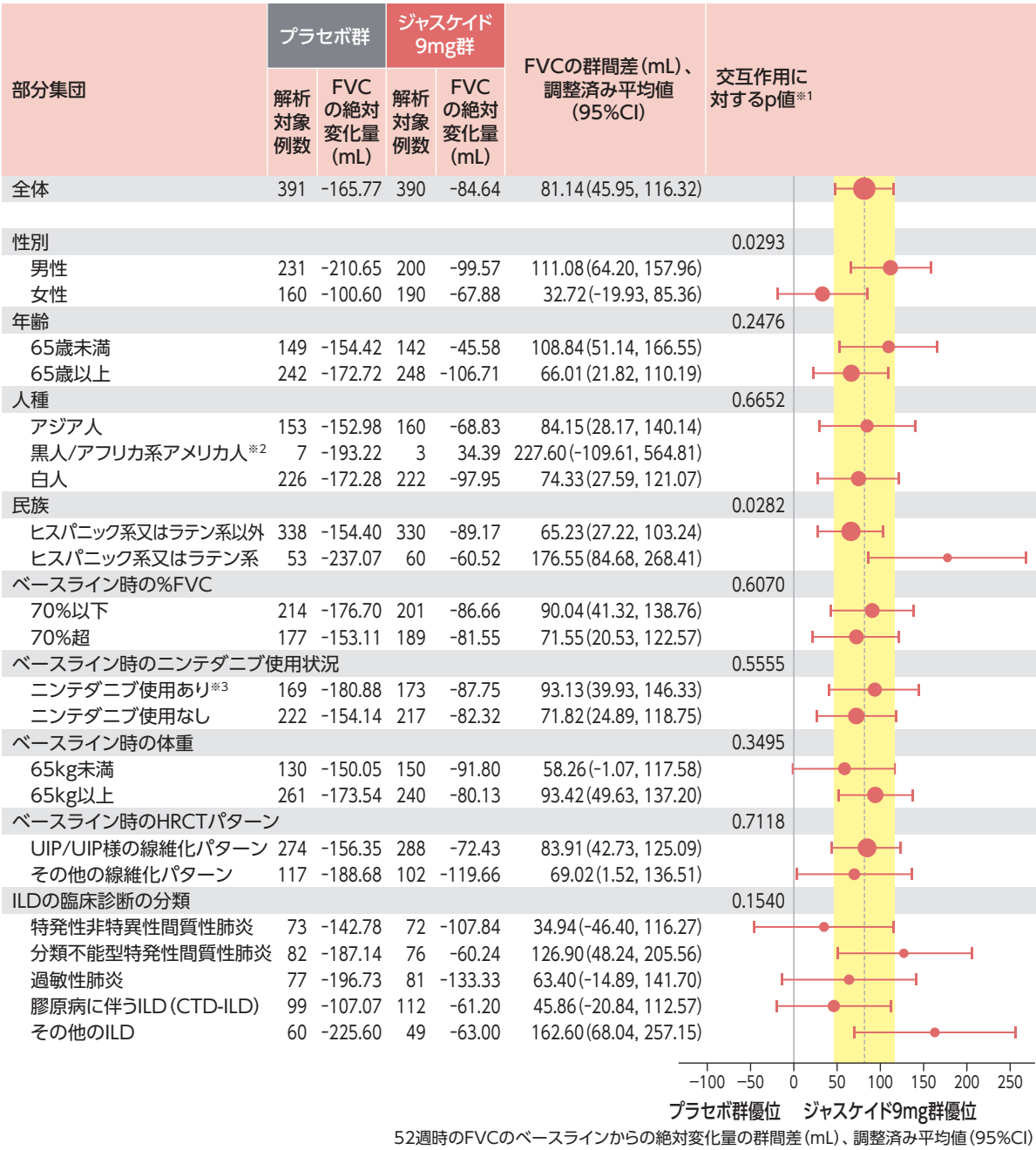
部分集団別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量：
主要評価項目の部分集団解析のforest plot (FAS)

ジャスケイド 18mg 群



※1 名目上のp値。
※2 黒人又はアフリカ系アメリカ人の集団については、患者数が少ないため、群間差をプロットしていない。
※3 ベースライン時にビルフェニドンを使用していた2例を含む。

ジャスケイド 9mg 群



※1 名目上のp値。
※2 黒人又はアフリカ系アメリカ人の集団については、患者数が少ないため、群間差をプロットしていない。
※3 ベースライン時にビルフェニドンを使用していた2例を含む。

■ 治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間 (複合評価項目):
重要な副次評価項目 (検証的な解析項目) (FAS) (DBL1)

治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間 (複合評価項目) のプラセボ群に対するハザード比 (95%CI) は、ジャスケイド18mg群では0.77 (0.59, 1.01)、ジャスケイド9mg群では0.88 (0.68, 1.14) であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められず、優越性は示されませんでした (それぞれp=0.0602、p=0.3398、Wald検定)。(検証的な解析結果)
観察期間の中央値は、15.4ヵ月でした。

治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間 (複合評価項目) のハザード比:
重要な副次評価項目 (検証的な解析項目) (FAS) (DBL1)

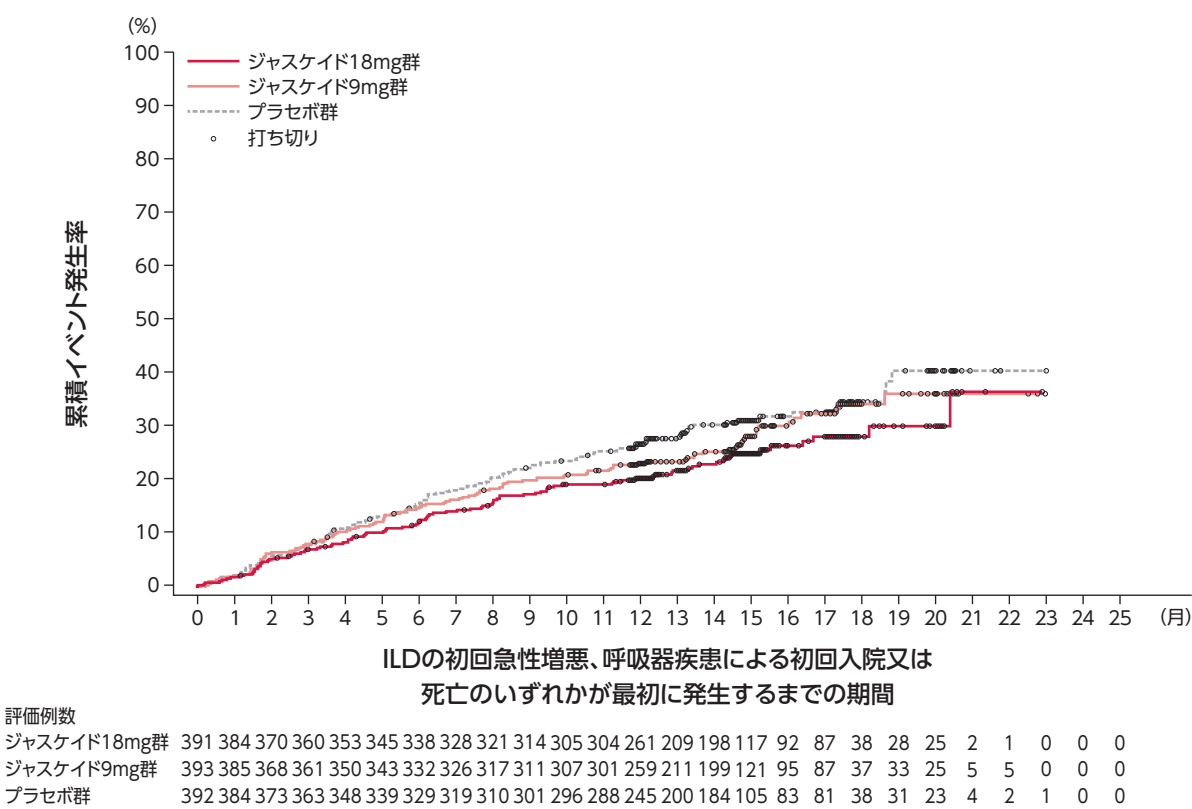
	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
イベントの発生リスク期間(人・年)	415.2	415.6	405.6
イベントが発生した患者、n (%)	95 (24.3)	110 (28.0)	122 (31.1)
イベント内訳			
ILDの初回急性増悪	26 (6.6)	32 (8.1)	40 (10.2)
呼吸器疾患による初回入院	64 (16.4)	67 (17.0)	68 (17.3)
死亡	5 (1.3)	11 (2.8)	14 (3.6)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ※1、p値※2	0.77 (0.59,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

※1 治療、ベースライン時のニンテダニブ投与、ベースライン時のHRCTパターン、年齢、ベースライン時の%FVC及びベースライン時の%DLco (Hb補正) を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。ベースライン時の%DLco欠測があった8例は除外した。
※2 Wald検定。グラフィカルアプローチによる検定手順に基づく有意水準はα=0.05 (両側)。

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。

■ 治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)の累積イベント発生率:その他の評価項目(FAS) (DBL1)

治験期間中のILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)のKaplan-Meier推定量に基づく累積イベント発生率:その他の評価項目(FAS) (DBL1)



■ 重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(ILDの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間:副次評価項目(FAS) (DBL1)

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のハザード比は、以下のとおりでした。

重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(ILDの急性増悪又は死亡、呼吸器疾患による入院又は死亡、死亡)が最初に発生するまでの期間のハザード比:副次評価項目(FAS) (DBL1)

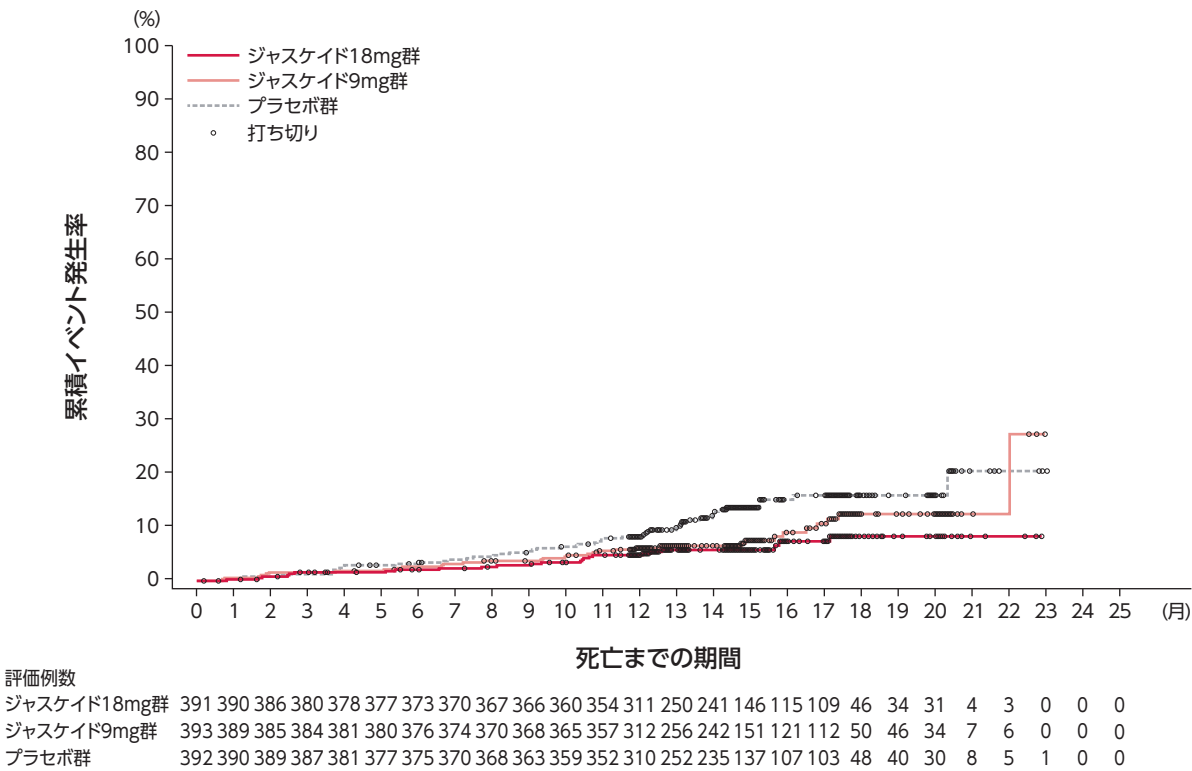
	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
ILDの急性増悪又は死亡、n(%)	48(12.3)	65(16.5)	83(21.2)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI)※1、p値※2	0.59 (0.41, 0.84) p=0.0036	0.78 (0.56, 1.08) p=0.1348	
呼吸器疾患による入院又は死亡、n(%)	84(21.5)	97(24.7)	110(28.1)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI)※1、p値※2	0.75 (0.56, 1.00) p=0.0499	0.83 (0.63, 1.10) p=0.1990	
死亡、n(%)	24(6.1)	33(8.4)	50(12.8)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI)※1、p値※2	0.48 (0.30, 0.79) p=0.0036	0.60 (0.38, 0.95) p=0.0284	

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

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ます。

■死亡までの期間の累積イベント発生率:その他の評価項目(FAS) (DBL1)

死亡までの期間のKaplan-Meier推定量に基づく累積イベント発生率:
その他の評価項目(FAS) (DBL1)



安全性

■有害事象

●全体集団における有害事象(Treated set) (DBL1)

全体集団における副作用は、ジャスケイド18mg群391例中178例(45.5%)、ジャスケイド9mg群393例中157例(40.0%)、プラセボ群392例中128例(32.7%)に認められ、主な副作用(いずれかの群で発現割合1%以上)は、以下のとおりでした。

主な副作用(いずれかの群で発現割合1%以上) (Treated set) (DBL1)

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
副作用	178(45.5)	157(40.0)	128(32.7)
主な副作用(いずれかの群で発現割合1%以上)			
胃腸障害	129(33.0)	111(28.2)	73(18.6)
下痢	106(27.1)	83(21.1)	52(13.3)
悪心	25(6.4)	18(4.6)	12(3.1)
嘔吐	14(3.6)	12(3.1)	6(1.5)
排便回数増加	9(2.3)	8(2.0)	4(1.0)
腹痛	7(1.8)	5(1.3)	4(1.0)
鼓腸	7(1.8)	4(1.0)	3(0.8)
消化不良	5(1.3)	5(1.3)	2(0.5)
腹部膨満	2(0.5)	4(1.0)	4(1.0)
上腹部痛	2(0.5)	4(1.0)	4(1.0)
胃食道逆流性疾患	2(0.5)	5(1.3)	2(0.5)
臨床検査	27(6.9)	22(5.6)	20(5.1)
体重減少	19(4.9)	11(2.8)	8(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0)	1(0.3)	4(1.0)

開発の経緯				
特徴（特性）				
製品情報				
臨床成績	器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
	一般・全身障害および投与部位の状態	27 (6.9)	17 (4.3)	17 (4.3)
	疲労	9 (2.3)	8 (2.0)	7 (1.8)
	無力症	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)
	状態悪化	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (1.5)
	精神障害	20 (5.1)	21 (5.3)	15 (3.8)
	うつ病	13 (3.3)	10 (2.5)	6 (1.5)
	不安	9 (2.3)	5 (1.3)	4 (1.0)
	不眠症	2 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.3)
	代謝および栄養障害	19 (4.9)	15 (3.8)	17 (4.3)
	食欲減退	16 (4.1)	15 (3.8)	15 (3.8)
	神経系障害	19 (4.9)	15 (3.8)	9 (2.3)
	頭痛	8 (2.1)	8 (2.0)	4 (1.0)
	浮動性めまい	4 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.8)
	感染症および寄生虫症	18 (4.6)	9 (2.3)	17 (4.3)
	带状疱疹	4 (1.0)	0 (0)	0 (0)
	上気道感染	3 (0.8)	2 (0.5)	5 (1.3)
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (2.8)	11 (2.8)	17 (4.3)
	咳嗽	4 (1.0)	7 (1.8)	5 (1.3)
	呼吸困難	4 (1.0)	2 (0.5)	5 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	8 (2.1)	9 (2.3)	12 (3.1)	
発疹	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (1.0)	
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	
投薬過誤	1 (0.3)	4 (1.0)	0 (0)	
発現例数 (発現割合%)				
MedDRA/J version 27.1				
薬物動態				
薬効薬理				
安全性薬理試験 及び毒性試験				
有効成分に関する 理化学的知見				
製剤学的事項 ／ 取扱い上の注意				
包装／ 関連情報				
主要文献				
製造販売業者 氏名又は住所				
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。				

治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は、以下のとおりでした。

主な治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象 (Treated set) (DBL1)

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
治験薬の投与中止に至った有害事象	44 (11.3)	39 (9.9)	46 (11.7)
主な治験薬の投与中止に至った有害事象 (いずれかの群で発現割合1%以上)			
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	11 (2.8)	7 (1.8)	4 (1.0)
胃腸障害	10 (2.6)	11 (2.8)	4 (1.0)
下痢	10 (2.6)	6 (1.5)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.8)	8 (2.0)	14 (3.6)
状態悪化	6 (1.5)	6 (1.5)	12 (3.1)
感染症および寄生虫症	5 (1.3)	2 (0.5)	8 (2.0)
臨床検査	5 (1.3)	0 (0)	2 (0.5)
精神障害	3 (0.8)	4 (1.0)	3 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)	3 (0.8)	9 (2.3)
呼吸困難	0 (0)	0 (0)	5 (1.3)
重篤な有害事象	154 (39.4)	150 (38.2)	168 (42.9)
主な重篤な有害事象 (いずれかの群で発現割合1%以上)			
感染症および寄生虫症	54 (13.8)	51 (13.0)	61 (15.6)
肺炎	27 (6.9)	30 (7.6)	28 (7.1)
インフルエンザ	5 (1.3)	2 (0.5)	2 (0.5)
COVID-19	4 (1.0)	5 (1.3)	9 (2.3)
下気道感染	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.3)
細菌性肺炎	3 (0.8)	1 (0.3)	4 (1.0)
気道感染	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.3)

開発の経緯				
特徴(特性)				
製品情報				
臨床成績				
薬物動態				
薬効薬理				
安全性薬理試験 及び毒性試験				
有効成分に関する 理化学的知見				
製剤学的事項 ／ 取扱い上の注意				
包装／ 関連情報				
主要文献				
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所				

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=391)	ジャスケイド 9mg群 (n=393)	プラセボ群 (n=392)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33(8.4)	41(10.4)	58(14.8)
肺高血圧症	10(2.6)	7(1.8)	10(2.6)
呼吸不全	6(1.5)	4(1.0)	8(2.0)
気胸	5(1.3)	8(2.0)	9(2.3)
気縦隔症	5(1.3)	2(0.5)	2(0.5)
急性呼吸不全	4(1.0)	3(0.8)	4(1.0)
間質性肺疾患	2(0.5)	3(0.8)	10(2.6)
肺塞栓症	2(0.5)	5(1.3)	2(0.5)
呼吸困難	1(0.3)	6(1.5)	8(2.0)
肺線維症	0(0)	3(0.8)	5(1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	24(6.1)	40(10.2)	51(13.0)
状態悪化	21(5.4)	35(8.9)	44(11.2)
心臓障害	19(4.9)	17(4.3)	15(3.8)
心房細動	5(1.3)	3(0.8)	1(0.3)
死亡に至った有害事象	8(2.1)	18(4.6)	29(7.4)
主な死亡に至った有害事象(いずれかの群で1例以上発現)			
一般・全身障害および投与部位の状態	3(0.8)	6(1.5)	12(3.1)
状態悪化	2(0.5)	5(1.3)	9(2.3)
死亡	0(0)	1(0.3)	2(0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.3)	3(0.8)	10(2.6)
間質性肺疾患	1(0.3)	0(0)	2(0.5)
呼吸不全	0(0)	3(0.8)	3(0.8)
呼吸困難	0(0)	0(0)	2(0.5)
感染症および寄生虫症	1(0.3)	5(1.3)	6(1.5)
肺炎	0(0)	1(0.3)	2(0.5)
敗血症性ショック	0(0)	2(0.5)	0(0)
心臓障害	1(0.3)	3(0.8)	1(0.3)
胃腸障害	0(0)	1(0.3)	0(0)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.3)	0(0)	0(0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1(0.3)	0(0)	0(0)
血管障害	0(0)	1(0.3)	0(0)

発現例数(発現割合%)

MedDRA/J version 27.1

● 下痢の有害事象(Treated set) (DBL1)

重度の下痢は、ジャスケイドの重大な副作用であることから注意喚起として記載しました。

有害事象としての重度の下痢(Grade 3※¹以上)は、ジャスケイド18mg群391例中3例(0.8%)、ジャスケイド9mg群393例中5例(1.3%)、プラセボ群392例中2例(0.5%)に認められました。

有害事象としての下痢は、ジャスケイド18mg群391例中143例(36.6%)、ジャスケイド9mg群393例中121例(30.8%)、プラセボ群392例中98例(25.0%)に認められました。発現した下痢のうち、それぞれ118例(82.5%)、85例(70.2%)、57例(58.2%)は、治療開始後3ヵ月以内に発現しました。

副作用としての下痢は、ジャスケイド18mg群391例中106例(27.1%)、ジャスケイド9mg群393例中83例(21.1%)、プラセボ群392例中52例(13.3%)に認められました。

また、ベースライン時のニンテダニブ使用ありの患者集団※²及びニンテダニブ使用なしの患者集団における、副作用としての下痢は、ニンテダニブ使用ありの患者集団※²ではジャスケイド18mg群171例中62例(36.3%)、ジャスケイド9mg群173例中59例(34.1%)、プラセボ群170例中37例(21.8%)、ニンテダニブ使用なしの患者集団ではジャスケイド18mg群220例中44例(20.0%)、ジャスケイド9mg群220例中24例(10.9%)、プラセボ群222例中15例(6.8%)に認められました。

有害事象としての下痢の発現割合は、以下のとおりでした。

ベースライン時のニンテダニブ使用状況別の患者集団における下痢の有害事象の発現割合(Treated set) (DBL1)

ベースライン 時の使用状況	ニンテダニブ使用あり※ ²			ニンテダニブ使用なし		
	ジャスケイド 18mg群 (n=171)	ジャスケイド 9mg群 (n=173)	プラセボ群 (n=170)	ジャスケイド 18mg群 (n=220)	ジャスケイド 9mg群 (n=220)	プラセボ群 (n=222)
下痢	84(49.1)	86(49.7)	63(37.1)	59(26.8)	35(15.9)	35(15.8)
Grade 3※ ¹ の 下痢	3(1.8)	3(1.7)	2(1.2)	0(0)	2(0.9)	0(0)
投与中止に 至った下痢	7(4.1)	6(3.5)	2(1.2)	3(1.4)	0(0)	0(0)
重篤な下痢	0(0)	0(0)	1(0.6)	0(0)	0(0)	0(0)

発現例数(発現割合%)

MedDRA/J version 27.1

※1 ベースラインと比べて7回/日以上排便回数の増加。Grade 4(生命を脅かす)及びGrade 5(死亡)は認められなかった。

※2 ベースライン時にビルフェニドンを使用していた2例を含む。

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

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

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

臨床成績	
開発の経緯	
特徴(特性)	
製品情報	
臨床成績	■日本人集団における有害事象(Treated set) (DBL1) 日本人集団146例における副作用は、ジャスケイド18mg群51例中24例(47.1%)、ジャスケイド9mg群49例中23例(46.9%)、プラセボ群46例中18例(39.1%)に認められ、主な副作用(2例以上に発現)は、ジャスケイド18mg群で下痢13例(25.5%)、体重減少、食欲減退各4例(7.8%)、悪心3例(5.9%)、嘔吐、発疹各2例(3.9%)、ジャスケイド9mg群で下痢14例(28.6%)、食欲減退5例(10.2%)、体重減少4例(8.2%)、腹痛、便秘、うつ病、倦怠感各2例(4.1%)、プラセボ群で下痢6例(13.0%)、排便回数増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、食欲減退、発疹各2例(4.4%)でした。 治験薬の投与中止に至った有害事象は、ジャスケイド18mg群8例(15.7%)、ジャスケイド9mg群7例(14.3%)、プラセボ群5例(10.9%)に認められ、ジャスケイド18mg群で状態悪化3例(5.9%)、結腸直腸癌、小細胞肺癌、下痢、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、結核菌検査偽陽性各1例(2.0%)、ジャスケイド9mg群で食欲減退2例(4.1%)、状態悪化、胃癌、前立腺癌、腹痛、自殺企図各1例(2.0%)、プラセボ群で状態悪化2例(4.3%)、排便回数増加、感染、気胸各1例(2.2%)でした。重篤な有害事象は、ジャスケイド18mg群23例(45.1%)、ジャスケイド9mg群22例(44.9%)、プラセボ群28例(60.9%)に認められ、主なもの(2例以上に発現)は、ジャスケイド18mg群で状態悪化5例(9.8%)、気縦隔症4例(7.8%)、気胸、肺高血圧症、気管支肺アスペルギルス症、譫妄各2例(3.9%)、ジャスケイド9mg群で状態悪化5例(10.2%)、気胸4例(8.2%)、気縦隔症、肺高血圧症、呼吸困難、過敏性肺臓炎各2例(4.1%)、プラセボ群で状態悪化9例(19.6%)、肺高血圧症、間質性肺疾患、肺炎、細菌性肺炎、全身性強皮症各3例(6.5%)、気縦隔症、気胸各2例(4.4%)でした。死亡に至った有害事象は、ジャスケイド9mg群1例(2.0%)、プラセボ群4例(8.7%)に認められました。 MedDRA/J version 27.1
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験及び毒性試験	
有効成分に関する理化学的知見	
製剤学的事項／取扱い上の注意	
包装／関連情報	
主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	

臨床成績	
開発の経緯	
特徴(特性)	
製品情報	
臨床成績	一部承認外の用法及び用量が含まれますが、より大きなサンプルサイズに基づき、より正確な推定値を得るために事前規定した併合解析であるため、掲載しています。
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験及び毒性試験	
有効成分に関する理化学的知見	
製剤学的事項／取扱い上の注意	
包装／関連情報	
主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	

特発性肺線維症及び進行性肺線維症	
■国際共同第Ⅲ相試験併合解析： FIBRONEER™-IPF試験及びFIBRONEER™-ILD試験 ¹¹⁾	
11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験併合解析(1305-0014試験 及び1305-0023試験) [承認時評価資料]	
試験方法	
国際共同第Ⅲ相試験併合解析に用いられた個別試験の試験デザインや方法などは、各試験方法をご参照ください。(18～20, 39～41ページ)	
【 目 的 】	事前規定した国際共同第Ⅲ相試験2試験(FIBRONEER™-IPF試験及びFIBRONEER™-ILD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(日本人135例含む) PPF患者1176例(日本人146例含む)
【主要評価項目】	・52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量
【重要な副次評価項目】	・治験期間中のIPF/ILDの初回急性増悪 ^{*1、2} 、呼吸器疾患による初回入院 ^{*2} 又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間(複合評価項目)
【副次評価項目】	・重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント(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)が最初に発生するまでの期間 など
【その他の評価項目】	・52週間のFVCのベースラインからの絶対変化量の推移 ・死亡までの期間の累積イベント発生率 ・治験期間中の初回の呼吸困難症状[Living with Pulmonary Fibrosis(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 ・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 など
【安全性評価項目】	・有害事象 など
【 解 析 計 画 】	有効性では、FIBRONEER™-IPF試験のDBL2及びFIBRONEER™-ILD試験のDBL1のデータから、ランダム化割り付けされた投与群に基づく全患者の併合集団を対象に併合解析を実施した。 併合解析では、FIBRONEER™-IPF試験及びFIBRONEER™-ILD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、ジャスケイドのいずれかの用量で統計学的有意差が得られた場合は、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、検証的に解析することとした。検定は、以下の階層的な順序で実施することとした。
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。	

開発の経緯	【 解 析 計 画 】 (続き)	1. 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) 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 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。主要評価項目、重要な副次評価項目については、試験、性別、年齢、人種、民族、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の抗線維化薬使用の有無、抗線維化薬の種類、ベースライン時のHRCTパターン及びベースライン時の体重別の事前に規定した部分集団解析を実施した。また、一部の副次評価項目についてベースライン時の抗線維化薬の種類別の事前に規定した部分集団解析を実施した。 安全性では、FIBRONEER™-IPF試験のDBL2及びFIBRONEER™-ILD試験のDBL1のデータから、少なくとも1回の治験薬投与を受けたすべての患者の併合集団を対象に検討した。安全性解析は「治験薬投与下(treatment-emergent)」のデータ(ジャスケイドの最終投与日から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。 ※1 IPF/ILDの急性増悪は、以下のすべてを伴う新しい広範囲な肺泡異常の所見を特徴とする急性かつ臨床的に意義のある呼吸器疾患の増悪と定義した。①1か月間以内の期間での呼吸困難の急性悪化又は出現、②CTで線維化を伴うIPF/ILDに合致した背景パターンに、新たな両側のすりガラス陰影及び/又はコンソリデーションの所見がみられる、③心不全又は体液過剰では完全に説明できない増悪。 ※2 IPF/ILDの急性増悪及び呼吸器疾患による入院のイベントは、治験担当医師による電子症例報告書のとおりとし、独立判定委員会の判定は受けていない。
特徴(特性)		
製品情報		
臨床成績		
薬物動態		
薬効薬理		
安全性薬理試験及び毒性試験		
有効成分に関する理化学的知見		
製剤学的事項／取扱い上の注意		
包装／関連情報		
主要文献		
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	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。	

【 解 析 計 画 】
(続き)

1. 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)
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

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。主要評価項目、重要な副次評価項目については、試験、性別、年齢、人種、民族、ベースライン時の%FVC、ベースライン時の抗線維化薬使用の有無、抗線維化薬の種類、ベースライン時のHRCTパターン及びベースライン時の体重別の事前に規定した部分集団解析を実施した。また、一部の副次評価項目についてベースライン時の抗線維化薬の種類別の事前に規定した部分集団解析を実施した。

安全性では、FIBRONEER™-IPF試験のDBL2及びFIBRONEER™-ILD試験のDBL1のデータから、少なくとも1回の治験薬投与を受けたすべての患者の併合集団を対象に検討した。安全性解析は「治験薬投与下(treatment-emergent)」のデータ(ジャスケイドの最終投与日から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。

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

有効性

52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量:主要評価項目(FAS)

52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量の調整済み平均値(95%CI)は、ジャスケイド18mg群-106.7mL(-125.2, -88.1)、ジャスケイド9mg群-111.6mL(-130.0, -93.2)、プラセボ群-174.7mL(-193.2, -156.3)でした。プラセボ群との調整済み平均値の群間差(95%CI)は、ジャスケイド18mg群では68.1mL(42.0, 94.2)、ジャスケイド9mg群では63.2mL(37.1, 89.2)でした[いずれもp<0.0001(名目上のp値)、MMRM]。

52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量:主要評価項目(FAS)

群	平均値 (mL)	95% CI (mL)
ジャスケイド 18mg群 (n=782)	-106.7	-125.2, -88.1
ジャスケイド 9mg群 (n=780)	-111.6	-130.0, -93.2
プラセボ群 (n=782)	-174.7	-193.2, -156.3

調整済み平均値の差 (95%CI) ※1
p値 ※2

68.1mL (42.0, 94.2) p<0.0001

63.2mL (37.1, 89.2) p<0.0001

※1 各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン(カテゴリー変数、FIBRONEER™-IPF試験の患者はすべてUIP/UIP様の線維化/パターンのカテゴリーに含まれた)の効果、試験(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果を固定効果として含めたMMRM。
※2 MMRMに基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

6. 用法及び用量

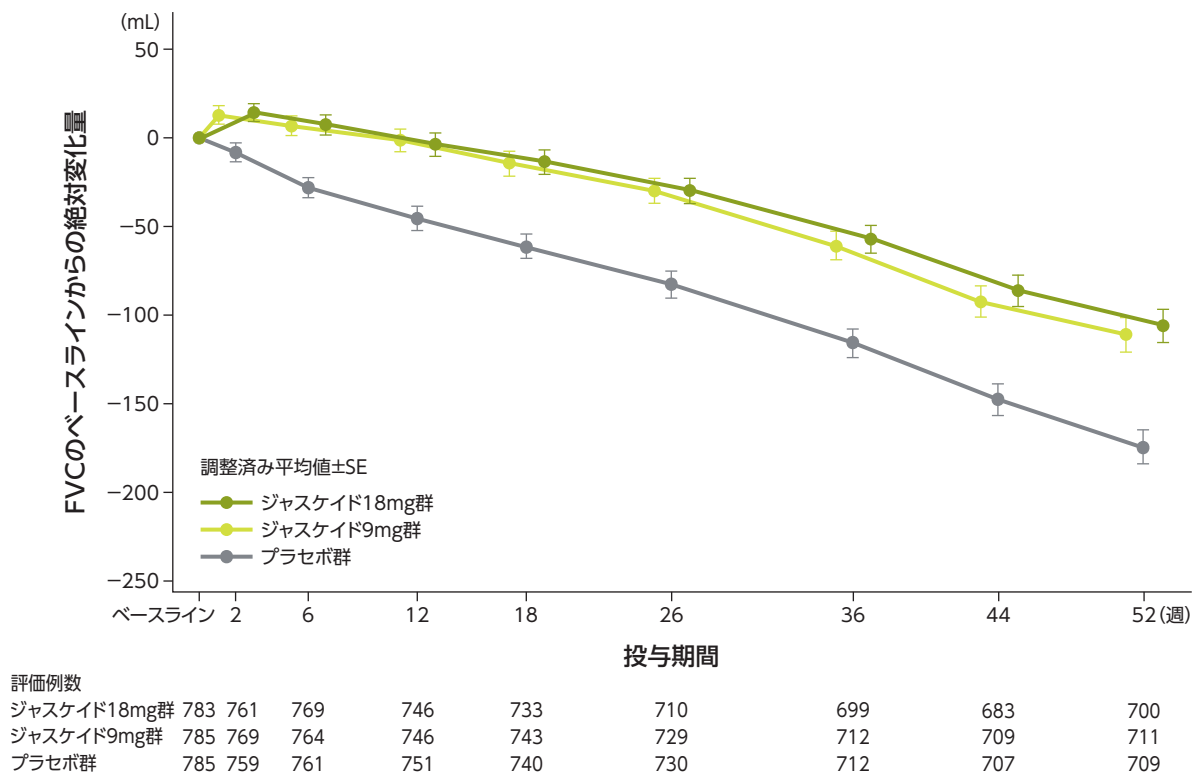
通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。
なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。

	ジャスケイド 18mg群 (n=782)	ジャスケイド 9mg群 (n=780)	プラセボ群 (n=782)
ベースライン時のFVC、mL、平均値(SD)	2604.7(773.0)	2581.0(815.3)	2609.1(825.7)
52週時のFVCのベースラインからの 絶対変化量、mL、調整済み平均値 (95%CI)※1	-106.7 (-125.2, -88.1)	-111.6 (-130.0, -93.2)	-174.7 (-193.2, -156.3)
プラセボ群との群間差、mL、調整済み 平均値(95%CI)※1、p値※2	68.1 (42.0, 94.2) p<0.0001	63.2 (37.1, 89.2) p<0.0001	

※1 各来院時における治療(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時の抗線維化薬投与(カテゴリー変数)の効果、各来院時におけるベースライン時のHRCTパターン(カテゴリー変数、FIBRONEER™-IPF試験の患者はすべてUIP/UIP様の線維化パターンのカテゴリーに含まれた)の効果、試験(カテゴリー変数)の効果及び各来院時におけるベースライン時のFVC(連続変数)の効果を固定効果として含めたMMRM。
※2 MMRMに基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

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

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



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

■部分集団別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量:
主要評価項目の部分集団解析(FAS)

各部分集団における52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量は、以下のとおりでした。

部分集団別の52週時のFVCのベースラインからの絶対変化量:
主要評価項目の部分集団解析のforest plot(FAS)

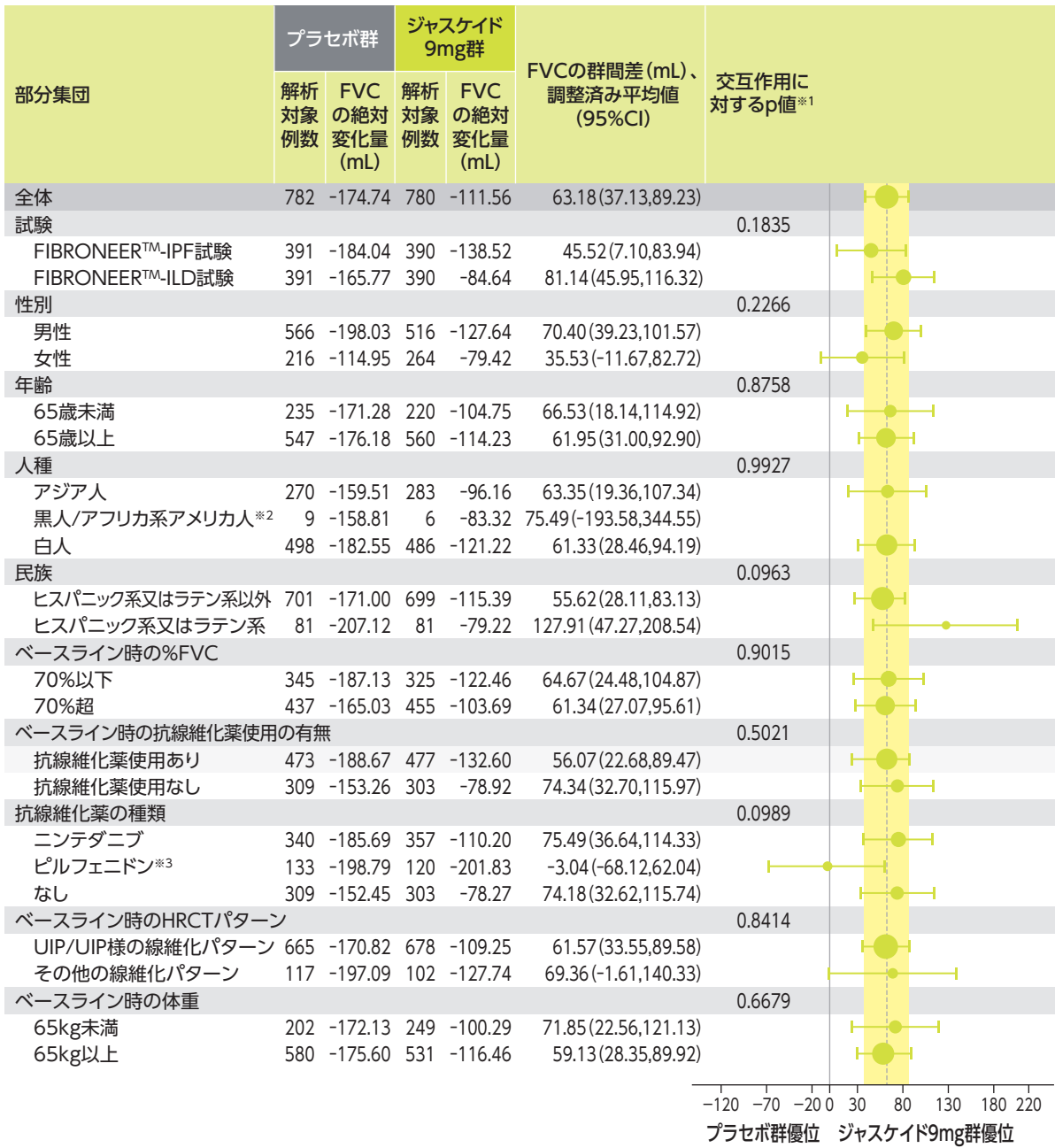
ジャスケイド 18mg群



※1 名目上のp値。
※2 黒人又はアフリカ系アメリカ人の集団については、患者数が少ないため、群間差をプロットしていない。

併用薬であるニンテダニブ及びビルフェニドンの用法及び用量に国内承認外のデータが含まれます。
ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。
ビルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は「通常、成人にはビルフェニドンとして初期用量1200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。
なお、ニンテダニブ及びビルフェニドンの使用にあたっては各薬剤の電子添文をご参照ください。

ジャスケイド 9mg 群



※1 名目上のp値。
※2 黒人又はアフリカ系アメリカ人の集団については、患者数が少ないため、群間差をプロットしていない。
※3 ジャスケイド9mgとビルフェニドンの併用投与は国内承認外の用法及び用量である。

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

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

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

■ 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）：
重要な副次評価項目（検証的な解析項目）（FAS）

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）のプラセボ群に対するハザード比（95%CI）は、ジャスケイド18mg群では0.87（0.71, 1.05）、ジャスケイド9mg群では0.90（0.74, 1.09）であり、いずれの群においても統計学的有意差が認められなかったことから（それぞれp=0.1505、p=0.2692、Wald検定）、階層的な検定手順は中止し、以降の解析は探索的としました（検証的な解析結果）。

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）のハザード比：
重要な副次評価項目（検証的な解析項目）（FAS）

	ジャスケイド 18mg群 (n=783)	ジャスケイド 9mg群 (n=785)	プラセボ群 (n=785)
イベントが発生した患者、n(%)	188(24.0)	200(25.5)	225(28.7)
イベント内訳			
IPF/ILDの初回急性増悪	64(8.2)	64(8.2)	78(9.9)
呼吸器疾患による初回入院	111(14.2)	112(14.3)	117(14.9)
死亡	13(1.7)	24(3.1)	30(3.8)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI)※1、p値※2	0.87 (0.71, 1.05) p=0.1505	0.90 (0.74, 1.09) p=0.2692	

※1 治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、ベースライン時のHRCTパターン、試験、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。
※2 Wald検定に基づくp値。多重性の調整なし。

■重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント (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) が最初に発生するまでの期間：副次評価項目 (FAS)

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のハザード比は、以下のとおりでした。

重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベント (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) が最初に発生するまでの期間のハザード比：副次評価項目 (FAS)

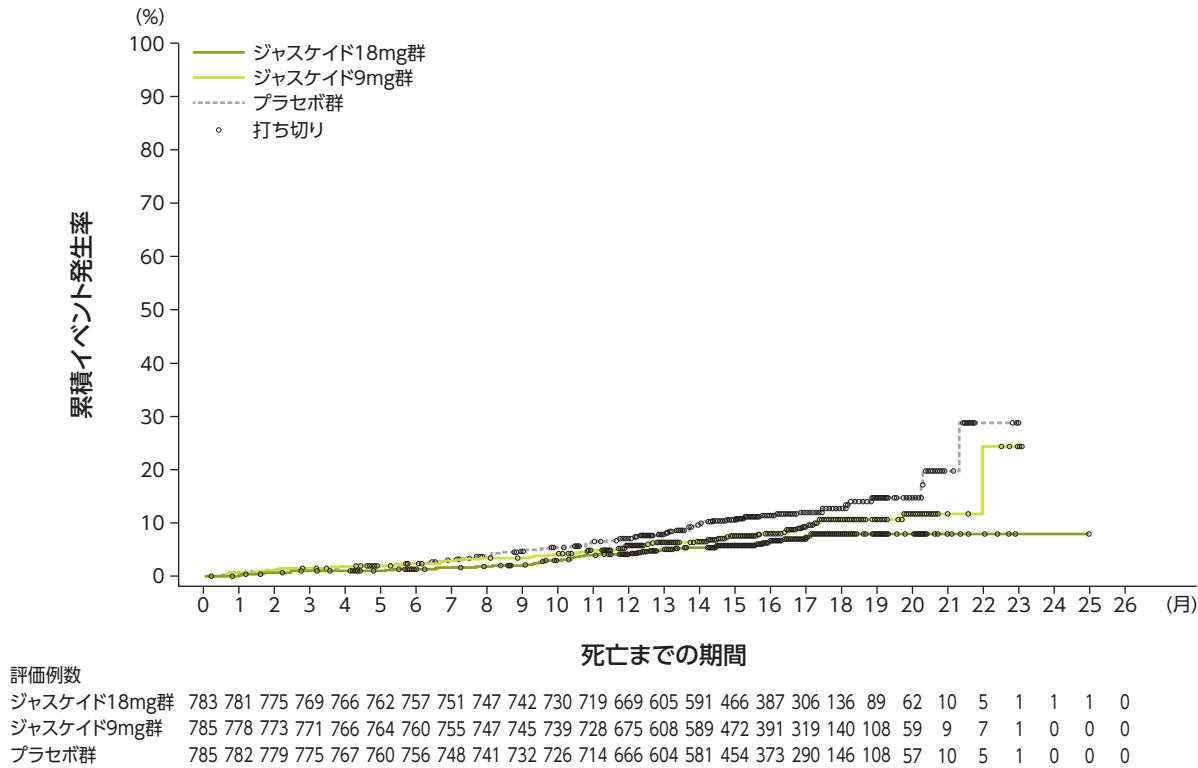
	ジャスケイド 18mg群 (n=783)	ジャスケイド 9mg群 (n=785)	プラセボ群 (n=785)
IPF/ILDの急性増悪又は死亡、n(%)	102(13.0)	126(16.1)	151(19.2)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ※1、p値※2	0.71 (0.55, 0.91) p=0.0077	0.86 (0.68, 1.10) p=0.2260	
呼吸器疾患による入院又は死亡、n(%)	168(21.5)	176(22.4)	204(26.0)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ※1、p値※2	0.85 (0.69, 1.04) p=0.1167	0.86 (0.70, 1.05) p=0.1320	
死亡、n(%)	50(6.4)	69(8.8)	92(11.7)
プラセボ群に対するハザード比 (95%CI) ※1、p値※2	0.56 (0.40, 0.80) p=0.0011	0.75 (0.54, 1.02) p=0.0696	

※1 治療、ベースライン時の抗線維化薬投与、ベースライン時のHRCTパターン、試験、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。
※2 Wald検定に基づく名目上のp値。多重性の調整なし。

6. 用法及び用量
通常、成人にはネラ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。

■死亡までの期間の累積イベント発生率：その他の評価項目 (FAS)

死亡までの期間のKaplan-Meier推定量に基づく累積イベント発生率：その他の評価項目 (FAS)



安全性

有害事象

●全体集団における有害事象(Treated set)

DBL2(FIBRONEER™-IPF試験)及びDBL1(FIBRONEER™-ILD試験)の全体集団における有害事象は、ジャスケイド18mg群783例中743例(94.9%)、ジャスケイド9mg群785例中740例(94.3%)、プラセボ群785例中755例(96.2%)に認められ、主な有害事象(いずれかの群で発現割合5%超)は、以下のとおりでした。

主な有害事象(いずれかの群で発現割合5%超)(Treated set)

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=783)	ジャスケイド 9mg群 (n=785)	プラセボ群 (n=785)
有害事象	743(94.9)	740(94.3)	755(96.2)
主な有害事象(いずれかの群で発現割合5%超)			
感染症および寄生虫症	500(63.9)	493(62.8)	517(65.9)
上気道感染	107(13.7)	88(11.2)	107(13.6)
COVID-19	104(13.3)	117(14.9)	120(15.3)
上咽頭炎	88(11.2)	93(11.9)	95(12.1)
肺炎	76(9.7)	74(9.4)	72(9.2)
気管支炎	58(7.4)	62(7.9)	66(8.4)
気道感染	49(6.3)	40(5.1)	30(3.8)
尿路感染	33(4.2)	36(4.6)	44(5.6)
胃腸障害	433(55.3)	401(51.1)	339(43.2)
下痢	309(39.5)	247(31.5)	170(21.7)
悪心	77(9.8)	71(9.0)	56(7.1)
嘔吐	48(6.1)	39(5.0)	43(5.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	288(36.8)	311(39.6)	334(42.6)
咳嗽	129(16.5)	125(15.9)	134(17.1)
呼吸困難	79(10.1)	87(11.1)	101(12.9)

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=783)	ジャスケイド 9mg群 (n=785)	プラセボ群 (n=785)
一般・全身障害および投与部位の状態	239(30.5)	233(29.7)	263(33.5)
状態悪化	83(10.6)	91(11.6)	117(14.9)
疲労	51(6.5)	56(7.1)	47(6.0)
臨床検査	199(25.4)	191(24.3)	157(20.0)
体重減少	97(12.4)	79(10.1)	64(8.2)
筋骨格系および結合組織障害	193(24.7)	187(23.8)	186(23.7)
背部痛	53(6.8)	39(5.0)	27(3.4)
関節痛	44(5.6)	51(6.5)	45(5.7)
精神障害	165(21.1)	159(20.3)	157(20.0)
うつ病	79(10.1)	77(9.8)	83(10.6)
不安	76(9.7)	72(9.2)	70(8.9)
神経系障害	162(20.7)	155(19.8)	147(18.7)
頭痛	57(7.3)	43(5.5)	51(6.5)
浮動性めまい	37(4.7)	44(5.6)	34(4.3)
代謝および栄養障害	125(16.0)	141(18.0)	133(16.9)
食欲減退	74(9.5)	64(8.2)	57(7.3)

発現例数(発現割合%)

MedDRA/J version 27.1

6. 用法及び用量
通常、成人にはネラ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ます。

治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は、以下のとおりでした。

主な治験薬の投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象 (Treated set)

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=783)	ジャスケイド 9mg群 (n=785)	プラセボ群 (n=785)
治験薬の投与中止に至った有害事象	107(13.7)	92(11.7)	97(12.4)
主な治験薬の投与中止に至った有害事象(いずれかの群で発現割合1%以上)			
胃腸障害	39(5.0)	21(2.7)	9(1.2)
下痢	34(4.3)	13(1.7)	4(0.5)
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)	20(2.6)	22(2.8)	20(2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	17(2.2)	13(1.7)	24(3.1)
状態悪化	12(1.5)	9(1.2)	19(2.4)
感染症および寄生虫症	8(1.0)	7(0.9)	12(1.5)
精神障害	8(1.0)	9(1.2)	3(0.4)
臨床検査	8(1.0)	2(0.3)	2(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.3)	10(1.3)	17(2.2)
呼吸困難	0(0)	1(0.1)	8(1.0)
重篤な有害事象	303(38.7)	299(38.1)	335(42.7)
主な重篤な有害事象(いずれかの群で発現割合1%超)			
感染症および寄生虫症	95(12.1)	89(11.3)	102(13.0)
肺炎	42(5.4)	45(5.7)	50(6.4)
COVID-19	7(0.9)	9(1.2)	11(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	73(9.3)	86(11.0)	114(14.5)
肺高血圧症	22(2.8)	16(2.0)	22(2.8)
気胸	12(1.5)	11(1.4)	10(1.3)
特発性肺線維症	9(1.2)	12(1.5)	11(1.4)
呼吸不全	8(1.0)	8(1.0)	16(2.0)
呼吸困難	6(0.8)	12(1.5)	15(1.9)
肺塞栓症	6(0.8)	10(1.3)	9(1.2)
間質性肺疾患	2(0.3)	4(0.5)	11(1.4)

器官別大分類 基本語	ジャスケイド 18mg群 (n=783)	ジャスケイド 9mg群 (n=785)	プラセボ群 (n=785)
一般・全身障害および投与部位の状態	57(7.3)	70(8.9)	90(11.5)
状態悪化	49(6.3)	59(7.5)	76(9.7)
心臓障害	38(4.9)	33(4.2)	40(5.1)
心房細動	8(1.0)	5(0.6)	2(0.3)
死亡に至った有害事象	19(2.4)	39(5.0)	55(7.0)
主な死亡に至った有害事象(いずれかの群で2例以上発現)			
一般・全身障害および投与部位の状態	8(1.0)	9(1.2)	23(2.9)
状態悪化	7(0.9)	7(0.9)	16(2.0)
疾患進行	1(0.1)	0(0)	3(0.4)
死亡	0(0)	2(0.3)	3(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3(0.4)	8(1.0)	13(1.7)
間質性肺疾患	1(0.1)	0(0)	3(0.4)
呼吸不全	0(0)	3(0.4)	4(0.5)
呼吸困難	0(0)	0(0)	2(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	3(0.4)	1(0.1)	3(0.4)
感染症および寄生虫症	2(0.3)	10(1.3)	10(1.3)
肺炎	0(0)	4(0.5)	4(0.5)
敗血症性ショック	0(0)	2(0.3)	1(0.1)
心臓障害	1(0.1)	9(1.2)	3(0.4)
急性心筋梗塞	0(0)	2(0.3)	0(0)
心原性ショック	0(0)	2(0.3)	0(0)
虚血性心筋症	0(0)	2(0.3)	0(0)
心停止	0(0)	1(0.1)	2(0.3)

発現例数(発現割合%)

MedDRA/J version 27.1

6. 用法及び用量
通常、成人にはネラ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ます。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

■血中濃度

(1)単回投与(健康成人、日本人データ)[国内第I相試験]¹²⁾

日本人健康成人男性12例にネランドミラスト18mg又は9mgを空腹時単回経口投与したときのネランドミラストの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを検討しました。その結果、ネランドミラストは投与後速やかに吸収され、0.625～0.750時間後に最高血漿中濃度に到達しました。

ネランドミラスト18mg又は9mg単回経口投与時のネランドミラストの血漿中濃度

時間 (h)	ネランドミラスト18mg (n=6) 平均値	ネランドミラスト9mg (n=6) 平均値
0	~700	~350
0.75	~750	~450
1	~650	~350
2	~500	~250
3	~450	~220
4	~350	~180
8	~180	~100
12	~100	~50
24	~20	~10
48	~0	~0
72	~0	~0

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。

ネランドミラスト18mg又は9mg単回経口投与時のネランドミラストの薬物動態パラメータ

	ネランドミラスト18mg群 (n=6)		ネランドミラスト9mg群 (n=6)	
	幾何平均値	幾何変動係数%	幾何平均値	幾何変動係数%
AUC _{0-tz} (nmol・h/L)	3730	53.0	2040	13.5
AUC _{0-tz,norm} (nmol・h/L/mg)	207	53.0	227	13.5
AUC _{0-∞} (nmol・h/L)	3740	52.8	2070	13.8
AUC _{0-∞,norm} (nmol・h/L/mg)	208	52.8	230	13.8
C _{max} (nmol/L)	628	138	455	10.6
C _{max,norm} (nmol/L/mg)	34.9	138	50.6	10.6
t _{max} (h)	0.750	0.500, 4.00	0.625	0.500, 0.750
t _{1/2} (h)	10.2	24.0	9.45	18.8
CL/F (mL/min)	179	52.8	162	13.8
V _z /F (L)	157	53.1	132	24.2

t_{max}は中央値及び範囲(最小値, 最大値)
AUC_{0-tz}: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-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の血漿中濃度-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の血漿中濃度-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、CL/F:見かけのクリアランス、V_z/F:見かけの分布容積

(2)単回投与(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験の併合解析]¹³⁾

健康成人にネランドミラストを単回投与した海外第I相試験の併合解析より、ネランドミラスト0.06～48mgを空腹時単回経口投与したときのネランドミラストの血漿中曝露量は、用量比例性を示しました。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

開発の経緯	(3) 反復投与(健康成人、外国人データ) [海外第I相試験] [海外第I相試験の併合解析]^{13, 14)} ① 健康成人男性15例にネランドミラスト18mgを1日2回反復経口投与したときのネランドミラストの薬物動態パラメータを検討しました¹³⁾。その結果、ネラン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}から算出した累積係数の幾何平均値は1.30、AUCから算出した累積係数の幾何平均値は1.38でした。 ② 健康成人にネランドミラストを反復投与した海外第I相試験の併合解析より、ネランドミラスト1～18mgを1日2回反復経口投与したときのネランドミラストの投与量補正後の血漿中曝露量は用量範囲内で同程度であり、ネランドミラストの曝露量は当該用量範囲で、用量比例性を示しました¹⁴⁾。	特徴(特性)	
製品情報			
臨床成績			
薬物動態			
薬効薬理	■ QT/QTc評価試験(健康成人、外国人データ) [海外第I相試験]¹⁵⁾ 健康成人45例を対象に、絶食下でネランドミラスト30mg(治療用量)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^{注)}400mg(非盲検)を陽性対照として評価しました。 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、ネランドミラスト30mgの単回経口投与後(臨床治療用量での定常状態での予想曝露量)では3.0msec(90%CI:0.7, 5.4)、ネランドミラスト48mg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ました。したがって、健康成人への30mg及び48mgの単回経口投与は、臨床的に意味のあるQTcF延長を引き起こしませんでした。ネランドミラスト30mg投与期に8例(18%)、ネランドミラスト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、よくみられる有害事象は、頭痛[ネランドミラスト30mg投与期:4例(9%)、ネランドミラスト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%)]でした。死亡、重篤な有害事象は報告されませんでした。		
安全性薬理試験及び毒性試験			
有効成分に関する理化学的知見			
製剤上の事項／取扱い上の注意			
包装／関連情報	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ます。		
主要文献			
製造販売業者の氏名又は名称及び住所			

吸収

- （1）絶対的バイオアベイラビリティ（健康成人、外国人データ）[海外第I相試験]¹⁶⁾
健康成人男性8例にネランドミラスト18mgを空腹時経口投与及び¹⁴C-ネランドミラスト100μgを空腹時静脈内投与したときのネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティは73.15%（90%CI: 67.32, 79.48）でした。
- （2）食事の影響（健康成人、外国人データ）[海外第I相試験]¹⁷⁾
健康成人18例にネランドミラスト18mgを2期の投与期からなるクロスオーバーデザインで、食後（高脂肪高カロリー食）又は空腹時に単回経口投与し、ネランドミラストの薬物動態パラメータに対する食事の影響を検討しました。その結果、空腹時と比較して、AUCは約15%の増加、C_{max}は約14%の減少であり、RAUC_{T/R}の90%CIは生物学的同等性の範囲内（80.00～125.00%）に含まれたことから、ネランドミラストの曝露量に臨床的に問題となる食事の影響は認められませんでした。

ネランドミラスト18mg食後又は空腹時単回経口投与時のネランドミラストの薬物動態パラメータ

	食後		空腹時		食後/空腹時 (%)	
	n	調整済み幾何平均値	n	調整済み幾何平均値	幾何平均比	90%CI
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
C _{max} (nmol/L)	18	354.35	18	412.88	85.82	68.80, 107.06

RAUC_{T/R}: test/reference AUC比

開発の経緯	
特徴(特性)	
製品情報	
臨床成績	
薬物動態	■分布 (1)分布容積(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験]¹⁶⁾ 健康成人男性8例に¹⁴C-ネランドミラスト100μgを空腹時単回静脈内投与したときのネランドミラストの定常状態における分布容積の幾何平均値は93.9L(幾何変動係数:32.0%)でした。 (2)血漿タンパク結合率(<i>in vitro</i>)¹⁸⁾ 平衡透析法により<i>in vitro</i>で評価したときの¹⁴C-ネランドミラストのヒト血漿タンパク結合率は76.9%でした。 (3)血球移行性(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験] (<i>in vitro</i>)^{19, 20)} 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0.6～0.8でした¹⁹⁾。 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でした²⁰⁾。
薬効薬理	
安全性薬理試験 及び 毒性試験	
有効成分に関する 理化学的知見	
製剤学的事項／ 取扱い上の注意	
包装／ 関連情報	
主要文献	
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所	
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。	

代謝

(1)代謝(*in vitro*)²¹⁾

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、チトクロームP450(CYP)3A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ました。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ました。

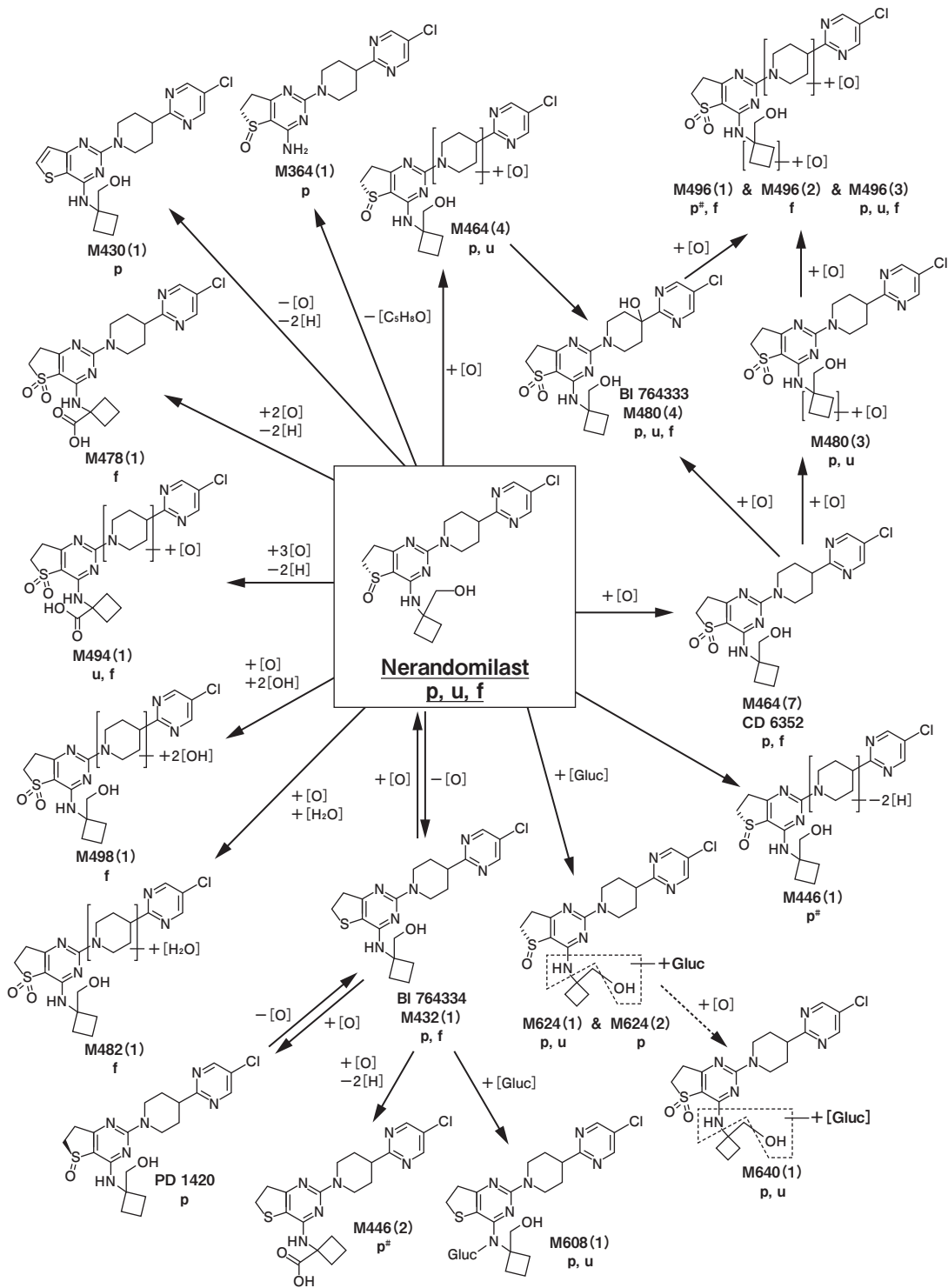
ネランドミラストのキラル反転は、スルホキシド基の還元によりBI 764334が生成することから起こり、BI 764334は、腸内細菌によりネランドミラストが還元されて生成すると考えられました。ヒトにおいてBI 764334は主にCYP3Aにより酸化され、PD 1420(S-エナンチオマー)又はネランドミラストが生成されました。

(2)代謝(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験]^{19, 22)}

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(キラル分離できない分析法に基づく)であり、循環血中放射能のAUC₀₋₃₆の51.3%を占めました¹⁹⁾。ネランドミラストは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りました。S-エナンチオマーはネランドミラストの微量代謝物(AUC_{0-∞}比で血漿中総放射能の3%)であり、薬理学的に不活性でした。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ました¹⁹⁾。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、それぞれ血漿中放射能の15.6%、7.1%及び5.1%でした。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、いずれも血漿中放射能の0.5～3.7%でした。

AUC₀₋₃₆: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

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、尿及び糞試料中に同定された代謝物の構造式



p:血漿、u:尿、f:糞、#:反復投与後のみで血漿中に特定された代謝物

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。

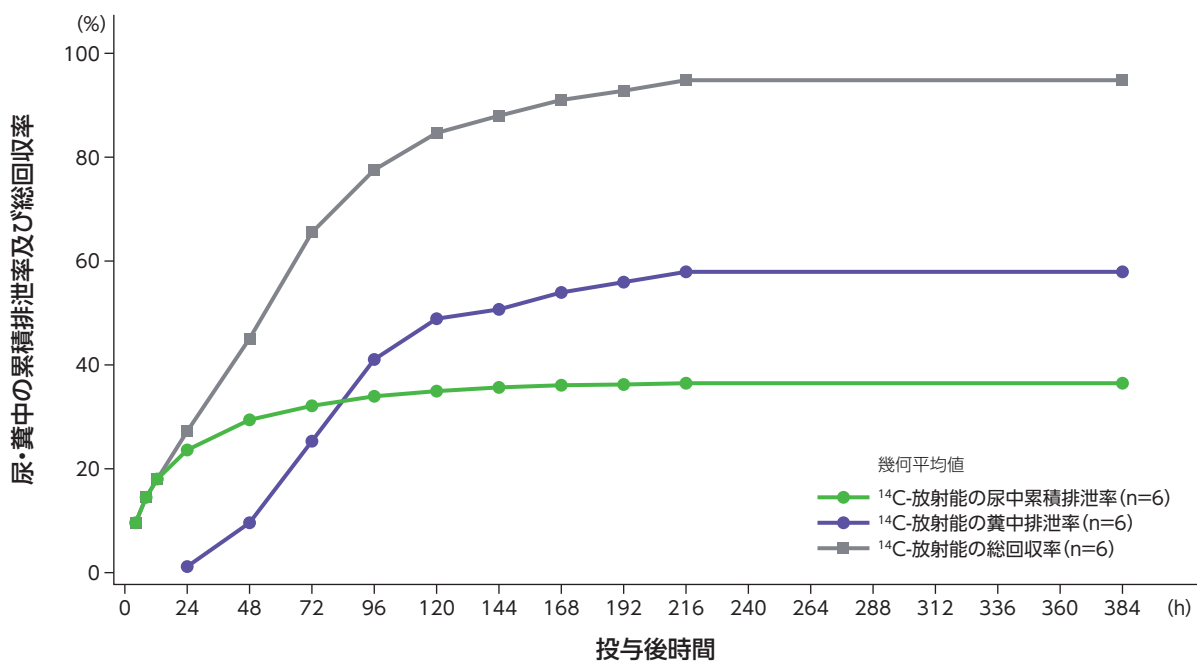
健康成人男性8例にネランドミラスト12mgを1日2回食後反復経口投与したとき、血漿中の主な薬物関連物質はネランドミラスト(キラル分離できない分析法に基づく)であり、血漿中総薬物関連物質質量(AUC_{0-24,ss})の72%を占めました²¹⁾。定常状態の血漿中に同定された主要な代謝物は、薬理的に不活性な二酸素付加体のBI 764333(M480(4))のみであり、総薬物関連物質の12.5%を占めました(AUC_{0-24,ss}比)。

AUC_{0-24,ss}:定常状態における投与後0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

排泄

(1)排泄(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験]^{14, 19)}
健康成人男性15例にネランドミラスト18mgを1日2回空腹時反復経口投与したときのネランドミラストの定常状態における見かけの血漿クリアランスの幾何平均値は274mL/min(幾何変動係数:23.6%)でした¹⁴⁾。
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投与後9日までの糞中及び尿中総累積回収率の幾何平均値は投与放射能の95.0%(範囲:89.9~98.0)であり、糞中排泄率の幾何平均値は58.0%(投与放射能の13%は未変化体)、尿中排泄率の幾何平均値は36.4%(投与量の11.9%は未変化体)でした¹⁹⁾。

¹⁴C-ネランドミラスト単回経口投与後の¹⁴C-放射能の尿及び糞中累積排泄率並びに総回収率



最終時点はグラフ上、384時間に設定し、384時間の値はfe_{0-tz}(%)値を示す
fe_{0-tz}: 投与後0時間から最終定量可能時間t_zまでの総回収率

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

(2)乳汁排泄(ラット)²³⁾

分娩後12日目の授乳Wistar Hanラット(雌5例/群)に、¹⁴C-ネランドミラスト1mg/kgを単回経口投与した結果、乳汁中の放射能濃度は母動物の血漿中の放射能濃度と同様に推移し、投与後1時間(最初の測定時点)で最高濃度に達し、投与後24時間にかけて大きく減少しました。投与後24時間までに乳汁中に排泄される総放射エネルギーは、投与放射エネルギーの2.6%と推定されました。

■腎機能障害が薬物動態に与える影響(IPF患者及びPPF患者、日本人及び外国人データ)(腎機能障害を有する被験者、外国人データ)

[国際共同第Ⅲ相試験][海外第I相試験]^{5, 9, 24)}

日本人を含むIPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)⁵⁾及び日本人を含むPPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)⁹⁾において、ネランドミラスト18mg又は9mgを1日2回反復経口投与したときの腎機能障害別のネランドミラストの血漿中濃度は、以下のとおりでした。

IPF患者及びPPF患者のいずれにおいても、軽度の腎機能障害(eGFR:60～<90mL/min/1.73m²)患者のネランドミラストのトラフ血漿中濃度は、腎機能正常(eGFR:≥90mL/min/1.73m²)患者と同程度でした。

腎機能障害を有するIPF患者におけるネランドミラスト反復経口投与時のネランドミラストの血漿中濃度

	軽度の腎機能障害 (eGFR:60～<90mL/min/1.73m ²)		腎機能正常 (eGFR:≥90mL/min/1.73m ²)		腎機能障害/正常
	n	幾何平均値 (幾何変動係数%)	n	幾何平均値 (幾何変動係数%)	
ネランドミラスト18mg群 C _{min,ss} (nmol/L)	218	127(73.1)	87	117(69.5)	1.09
ネランドミラスト9mg群 C _{min,ss} (nmol/L)	217	62.2(75.9)	83	58.3(64.3)	1.07

C_{min,ss}:定常状態における最低(トラフ)血漿中濃度

腎機能障害を有するPPF患者におけるネランドミラスト反復経口投与時のネランドミラストの血漿中濃度

	軽度の腎機能障害 (eGFR:60~<90mL/min/1.73m ²)		腎機能正常 (eGFR:≥90mL/min/1.73m ²)		腎機能障害/正常
	n	幾何平均値 (幾何変動係数%)	n	幾何平均値 (幾何変動係数%)	
ネランドミラスト18mg群 C _{min,ss} (nmol/L)	188	177(63.5)	117	153(62.1)	1.16
ネランドミラスト9mg群 C _{min,ss} (nmol/L)	184	88.0(64.4)	130	76.2(72.3)	1.15

4. 効能又は効果
○特発性肺線維症 ○進行性肺線維症
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)
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。

開発の経緯

特徴・特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項／取扱い上の注意

包装／関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

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成人被験者各8例、並びに腎機能正常成人被験者 (eGFR: ≥90mL/min/1.73m²) 10例に、ネランドミラスト18mgを単回経口投与したときのネランドミラストの薬物動態パラメータを検討しました²³⁾。その結果、腎機能正常被験者と比較した腎機能障害を有する被験者のネランドミラストのC_{max}及びAUC_{0-tz}は、中等度の腎機能障害を有する被験者では、それぞれ3%低下及び37%上昇、高度の腎機能障害を有する被験者では、それぞれ14%低下及び29%上昇しました。

腎機能障害を有する被験者におけるネランドミラスト18mg単回経口投与時のネランドミラストの薬物動態パラメータ

	中等度の腎機能障害 (eGFR: 30～<60mL/min/1.73m ²)		腎機能正常 (eGFR: ≥90mL/min/1.73m ²)		腎機能障害/正常 (%)	
	n	調整済み 幾何平均値	n	調整済み 幾何平均値	幾何平均比 (幾何SE)	90%CI
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-∞} (nmol・h/L)	8	3177.31	8	2333.59	136.16 (1.28)	88.41, 209.69
	高度の腎機能障害 (eGFR: 15～<30mL/min/1.73m ²)		腎機能正常 (eGFR: ≥90mL/min/1.73m ²)		腎機能障害/正常 (%)	
	n	調整済み 幾何平均値	n	調整済み 幾何平均値	幾何平均比 (幾何SE)	90%CI
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-∞} (nmol・h/L)	7	3391.98	8	2638.63	128.55 (1.23)	87.42, 189.02

これらの結果より、中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者と腎機能正常被験者の薬物動態パラメータに臨床的に意義のある差は認められませんでした。

以上より、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ます。

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ません。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%である一方、単回投与後の未変化体の尿中排泄率は12%と低値であったことから、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ます。

4. 効能又は効果
○特発性肺線維症 ○進行性肺線維症
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋)
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。

肝機能障害が薬物動態に与える影響
(肝機能障害を有する被験者、外国人データ) [海外第I相試験]²⁵⁾

軽度 (Child-Pugh A) 及び中等度 (Child-Pugh B) の肝機能障害を有する成人被験者各8例、並びに肝機能正常成人被験者12例に、ネランドミラスト18mgを単回経口投与したときのネランドミラストの薬物動態パラメータを検討しました。その結果、肝機能正常被験者と比較した肝機能障害を有する被験者のネランドミラストのC_{max}及びAUC_{0-tz}は、軽度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ17%低下及び5%上昇、中等度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ31%低下及び31%上昇しました。

肝機能障害を有する被験者におけるネランドミラスト18mg単回経口投与時の
ネランドミラストの薬物動態パラメータ

	軽度の肝機能障害 (Child-Pugh A)		肝機能正常		肝機能障害/正常 (%)	
	n	調整済み 幾何平均値	n	調整済み 幾何平均値	幾何平均比 (幾何SE)	90%CI
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-∞} (nmol・h/L)	8	2964.46	8	2811.48	105.44 (1.07)	92.36, 120.38
	中等度の肝機能障害 (Child-Pugh B)		肝機能正常		肝機能障害/正常 (%)	
	n	調整済み 幾何平均値	n	調整済み 幾何平均値	幾何平均比 (幾何SE)	90%CI
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-∞} (nmol・h/L)	8	2866.58	8	2186.53	131.10 (1.22)	89.96, 191.05

以上の結果より、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者と肝機能正常被験者の薬物動態パラメータに臨床的に意義のある差は認められませんでした。したがって、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ます。
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、当該患者ではネランドミラストの曝露量が上昇する可能性があることから、ネランドミラストの使用は推奨しておりません。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋)
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。

■薬物相互作用

併用薬がネランドミラストの薬物動態に及ぼす影響

(1)ピルフェニドン(IPF患者、日本人及び外国人データ) [国際共同第Ⅲ相試験]⁵⁾

日本人を含むIPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)において、ネランドミラスト18mg又は9mgを1日2回反復経口投与したときのネランドミラストのトラフ血漿中濃度をピルフェニドン^{注)}による治療を受けている患者と受けていない患者との間で比較しました。その結果、ネランドミラストのトラフ血漿中濃度のピルフェニドン併用/非併用の比は、ネランドミラスト18mg投与では0.52、ネランドミラスト9mg投与では0.45であり、ピルフェニドンによる治療を受けている患者において、ネランドミラストの定常状態でのトラフ血漿中濃度が約50%低下しました。これは、ピルフェニドンのCYP3A誘導作用によるものである可能性が*in vitro*試験の結果から示唆されています。

注)国内承認外の用法及び用量が含まれます。ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は、「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。

(2)ニンテダニブ(IPF患者及びPPF患者、日本人及び外国人データ) [国際共同第Ⅲ相試験]^{5, 9)}

日本人を含むIPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)⁵⁾及び日本人を含むPPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)⁹⁾において、ネランドミラスト18mg又は9mgを1日2回反復経口投与したときのネランドミラストのトラフ血漿中濃度をニンテダニブ^{注)}による治療を受けている患者と受けていない患者との間で比較しました。その結果、ネランドミラストのトラフ血漿中濃度のネランドミラストとニンテダニブ併用/非併用の比は、ネランドミラスト18mg投与では0.89～0.95、ネランドミラスト9mg投与では0.81～0.84であり、ニンテダニブの使用はネランドミラストの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼしませんでした。

注)国内承認外の用法及び用量が含まれます。ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。

(3)イトラコナゾール(健康成人、外国人データ) [海外第I相試験]²⁶⁾

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日目にネランドミラスト6mgを空腹時単回経口投与したときの、ネランドミラスト(キラル分離できない分析法に基づく)の薬物動態パラメータを検討しました。その結果、イトラコナゾールとネランドミラスト併用/ネランドミラスト単独の幾何平均比は、AUC₀₋₁₁₉では2.2倍、C_{max}では1.3倍に増加し、CL/F及びV_z/Fはイトラコナゾール併用下で約50%減少しました。

ネランドミラスト6mg単独投与とイトラコナゾール併用投与時の
ネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティ

	ネランドミラストと イトラコナゾール 併用		ネランドミラスト 単独		ネランドミラストと イトラコナゾール併用/ ネランドミラスト単独(%)		個体内 幾何変動 係数(%)
	n	調整済み 幾何平均値	n	調整済み 幾何平均値	幾何平均比 (幾何SE)	90%CI	
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

AUC₀₋₁₁₉: 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

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。 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。 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. 相互作用 本剤はCYP3A及びP-糖蛋白(P-gp)の基質である(<i>in vitro</i>データ)。 10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルフェニドン	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)。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	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	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。

開発の経緯	
特徴(特性)	
製品情報	
臨床成績	
薬物動態	(4)カルバマゼピン(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験]²⁷⁾ 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日目にネランドミラスト18mgを空腹時単回経口投与したときの、ネランドミラストの薬物動態パラメータを検討しました。その結果、ネランドミラスト単独投与時と比較したカルバマゼピンとネランドミラスト併用投与時のネランドミラストのAUC_{0-tz}及びC_{max}は、それぞれ51%及び31%低下しました。
薬効薬理	ネランドミラスト18mg単独投与とカルバマゼピン併用投与時のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティ
安全性薬理試験及び毒性試験	
有効成分に関する理化学的知見	
製剤学的事項／取扱以上の注意	
包装／関連情報	
主要文献	
製造販売業者の氏名又は名称及び住所	

(5)ボセンタン(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験]²⁸⁾

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日目にネランドミラスト18mgを空腹時単回経口投与したときの、ネランドミラストの薬物動態パラメータを検討しました。その結果、ネランドミラスト単独投与時と比較したボセンタンとネランドミラスト併用投与時のネランドミラストのAUC_{0-tz}及びC_{max}は、それぞれ41%及び15%低下しました。

ネランドミラスト18mg単独投与とボセンタン併用投与時のネランドミラストの相対的バイオアベイラビリティ

	ネランドミラストとボセンタン併用		ネランドミラスト単独		ネランドミラストとボセンタン併用/ネランドミラスト単独(%)		個体内幾何変動係数(%)
	n	調整済み幾何平均値	n	調整済み幾何平均値	幾何平均比(幾何SE)	90%CI	
C _{max} (nmol/L)	13	323.49	13	381.50	84.79 (1.06)	76.42, 94.09	15.0
AUC _{0-∞} (nmol・h/L)	13	1415.35	13	2413.03	58.65 (1.06)	53.15, 64.73	14.2
AUC _{0-tz} (nmol・h/L)	13	1405.38	13	2397.87	58.61 (1.06)	53.11, 64.67	14.2

(6)制酸薬(IPF患者及びPPF患者、日本人及び外国人データ)[国際共同第Ⅲ相試験]^{5, 9)}

ネランドミラストはpH依存性の溶解性プロファイルを示し、その溶解性は酸性pH(pH 3未満)からpHの上昇に伴い低下します。そのため、胃内のpHを上昇させる可能性のある薬剤である制酸薬の併用投与がネランドミラストの曝露量に及ぼす影響を探索的に検討しました。日本人を含むIPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)⁵⁾及び日本人を含むPPF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)⁹⁾において、ネランドミラスト18mg又は9mgを1日2回反復経口投与したときのネランドミラストのトラフ血漿中濃度を制酸薬併用投与群及び非併用投与群との間で比較しました。その結果、IPF患者及びPPF患者のいずれにおいても、制酸薬併用投与群のネランドミラストのトラフ血漿中濃度は、非併用投与群と同程度でした。

開発の経緯	ネランドミラストが併用薬の薬物動態に及ぼす影響 (1)ミダゾラム(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験] ^{14, 29)} 健康成人男性15例にネランドミラスト18mgを1日2回14日間反復経口投与し、投与14日目にミダゾラム(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薬物動態パラメータを検討しました ¹⁴⁾ 。その結果、ネランドミラストとミダゾラム併用/ミダゾラム単独の調整済み幾何平均比は、C _{max} では0.78倍、AUC _{0-tz} では0.92倍であり、ネランドミラストは主に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ました。 また、CYP3Aと共通のプレグナンX受容体(PGX)経路を介して誘導され、一般にCYP3Aと比べて誘導性が低いCYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19についても、ネランドミラスト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ました ²⁸⁾ 。
特徴(特性)	
製品情報	
臨床成績	
薬物動態	(2)ピルフェニドン及びニンテダニブ(健康成人、外国人データ)[海外第I相試験] ³⁰⁾ 健康成人男性13例にネランドミラスト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 ^{注1)} 、投与8日目にニンテダニブ100mg ^{注2)} を食後単回経口投与したときのピルフェニドン及びニンテダニブの薬物動態パラメータを検討しました。その結果、ネランドミラストとピルフェニドン併用/ピルフェニドン単独の幾何平均比は、C _{max} では1.01倍、AUC _{0-tz} では1.02倍、ネランドミラストとニンテダニブ併用/ニンテダニブ単独の幾何平均比は、C _{max} では0.87倍、AUC _{0-tz} では1.08倍であり、ピルフェニドン及びニンテダニブの曝露量に、ネランドミラストは臨床的に問題となる影響を及ぼしませんでした。

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
／
取扱い上の注意

包装
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

ピルフェニドン単独投与とネランドミラスト18mg併用投与時の
ピルフェニドンの相対的バイオアベイラビリティ

	ピルフェニドンと ネランドミラスト 併用		ピルフェニドン 単独		ピルフェニドンとネランドミラスト 併用/ピルフェニドン単独 (%)		個体内 幾何変動 係数 (%)
	n	調整済み 幾何平均値	n	調整済み 幾何平均値	幾何平均比 (幾何SE)	90%CI	
C _{max} (ng/mL)	13	2479.00	14	2451.85	101.11(1.09)	87.36, 117.02	21.4
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	13	10279.17	14	10146.47	101.31(1.05)	93.60, 109.65	11.4
AUC _{0-tz} (ng・h/mL)	13	9786.78	14	9597.74	101.97(1.05)	93.59, 111.10	12.3

ニンテダニブ単独投与とネランドミラスト18mg併用投与時の
ニンテダニブの相対的バイオアベイラビリティ

	ニンテダニブと ネランドミラスト 併用		ニンテダニブ 単独		ニンテダニブとネランドミラスト 併用/ニンテダニブ単独(%)		個体内 幾何変動 係数(%)
	n	調整済み 幾何平均値	n	調整済み 幾何平均値	幾何平均比 (幾何SE)	90%CI	
C _{max} (ng/mL)	12	14.12	14	16.18	87.24(1.09)	75.27, 101.11	20.5
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	11	157.82	14	145.03	108.82(1.03)	102.54, 115.49	7.7
AUC _{0-tz} (ng・h/mL)	12	149.43	14	137.88	108.37(1.03)	102.58, 114.49	7.5

注1) 国内承認外の用法及び用量が含まれます。ピルフェニドンの国内における承認された用法及び用量は、「通常、成人にはピルフェニドンとして初期用量1回200mgを1日3回(1日600mg)食後に経口投与し、患者の状態を観察しながら1回量を200mgずつ漸増し、1回600mg(1日1800mg)まで増量する。なお、症状により適宜増減する。」です。
注2) 国内承認外の用法及び用量が含まれます。ニンテダニブの国内における承認された用法及び用量は、「通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。」です。

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。 7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋) 7.1 ピルフェニドン又は強い若しくは中程度のCYP3A誘導剤と併用する場合は、本剤の投与量を1回9mg 1日2回に減量しないこと。 10. 相互作用 本剤はCYP3A及びP-糖蛋白(P-gp)の基質である(<i>in vitro</i> データ)。 10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピルフェニドン	本剤の作用が減弱するおそれがある。ピルフェニドンを併用する場合は、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)。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	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	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。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤上の事項
／
取扱い上の注意

包装
／
関連情報

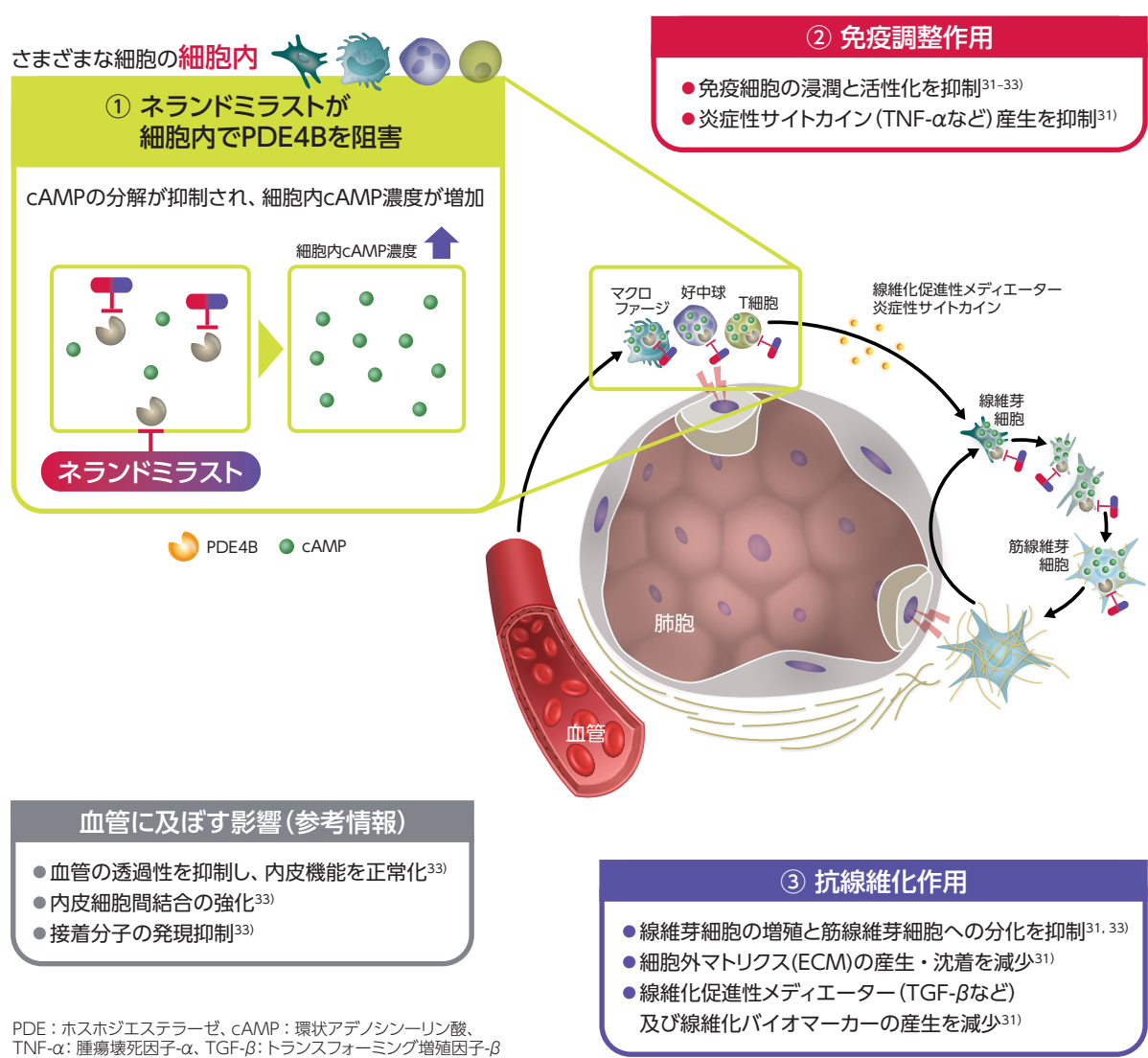
主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

■作用機序³¹⁻³⁴⁾

ネランドミラストは、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す。*in vitro*試験において、ネランドミラストは、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ます³¹⁾。
PDE4は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)を加水分解して不活性化します。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(①)、その結果として肺線維症において過剰発現される炎症性サイトカイン及び線維化促進増殖因子の発現が減少するため、免疫調整作用(②)及び抗線維化作用(③)をもたらします³²⁻³⁴⁾。

ネランドミラストの作用機序



32) Herrmann FE. et al.: Front Pharmacol 2022; 13: 838449. 本研究はベリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
33) Kolb M. et al.: Eur Respir Rev 2023; 32(167): 220206. 著者にベリンガーインゲルハイム社から研究費、講演料等を受領している者が含まれています。
34) Reininger D. et al.: Am J Respir Cell Mol Biol 2025; 73(5): 700-712. 本試験はベリンガーインゲルハイム社の支援により行われました。
より作成

■非臨床試験

(1)分子プロファイリング

1)ヒト遺伝子組換えPDEに対する阻害活性(*in vitro*)³¹⁾

ネランドミラストのcAMP選択的PDEアイソザイム(ヒト組換えPDE4B2、PDE4D2、PDE3A、PDE7A2)に対する選択性を評価した結果、ネランドミラストはPDE4B2を強力に阻害し、50%阻害濃度(IC₅₀)の平均値は10.3nmol/Lでした。PDE4D2に対するIC₅₀平均値は91.4nmol/Lであり、PDE4D2と比較してPDE4B2は約9倍高い選択的な阻害活性を示しました。
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119750nmol/L及び13830nmol/Lでした。また、PDE4A及びPDE4C2に対するIC₅₀値は、それぞれ248nmol/L及び8700nmol/Lでした。

2)ヒト主要代謝物BI 764333の薬理活性(*in vitro*)³¹⁾

ネラン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%阻害しました。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%以下でした。臨床試験において、ネランドミラストを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})の幾何平均値はそれぞれ38.7及び68.7nmol/Lであり、10μmol/Lよりも極めて低くなりました。したがって、臨床におけるBI 764333の薬理学的な寄与は低いことが示唆されました。

C_{max,ss}: 定常状態におけるヒト最高血漿中濃度

3)ヒト代謝物CD 6352及びPD 1420の薬理活性(*in vitro*)³¹⁾

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ました。PD 1420はネランドミラストの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す。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ました。
CD 6352は10μmol/Lの濃度でPDE4B1を60.8%阻害しましたが、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の薬理学的な寄与は低いことが示唆されました。
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%阻害しました。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%以下でした。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3100nmol/L、660nmol/L及び1600nmol/Lでした。主な標的であるPDE4B1に対するPD 1420の阻害活性はネランドミラストのPDE4B2阻害活性(IC₅₀値10nmol/L)の66分の1であったため、PD 1420の薬理学的な寄与は低いことが示唆されました。

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤上の事項
／
取扱い上の注意

包装
／
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

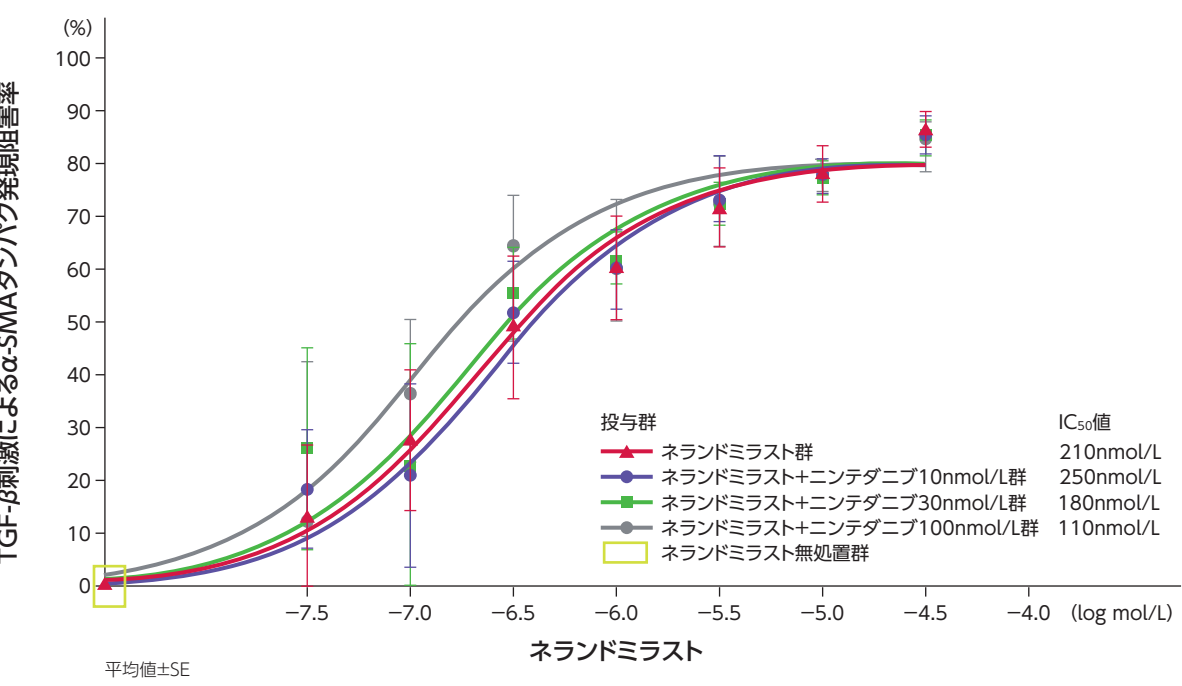
(2) 抗線維化作用

1) IPF患者由来の肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換(FMT)に対する作用
(*in vitro*)³⁵⁾

IPF患者(6例)由来の初代培養肺線維芽細胞を用いて、ネランドミラストの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ました。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の発現としました。IPF患者由来の初代培養肺線維芽細胞をニンテダニブ(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、複数濃度のネランドミラストとインキュベートした後、形質転換増殖因子 β (TGF- β)(4ng/mL)で刺激しました。

その結果、ネランドミラストはTGF- β 刺激による α -SMAの発現を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値は210nmol/Lでした。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に対するネラン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ました。ピルフェニドンとネランドミラストを併用したときのIC₅₀値は310nmol/Lであり、ネランドミラスト単独の阻害作用と有意な差は認められませんでした。

IPF患者由来の肺線維芽細胞におけるTGF- β 刺激FMTに対するネランドミラストの作用

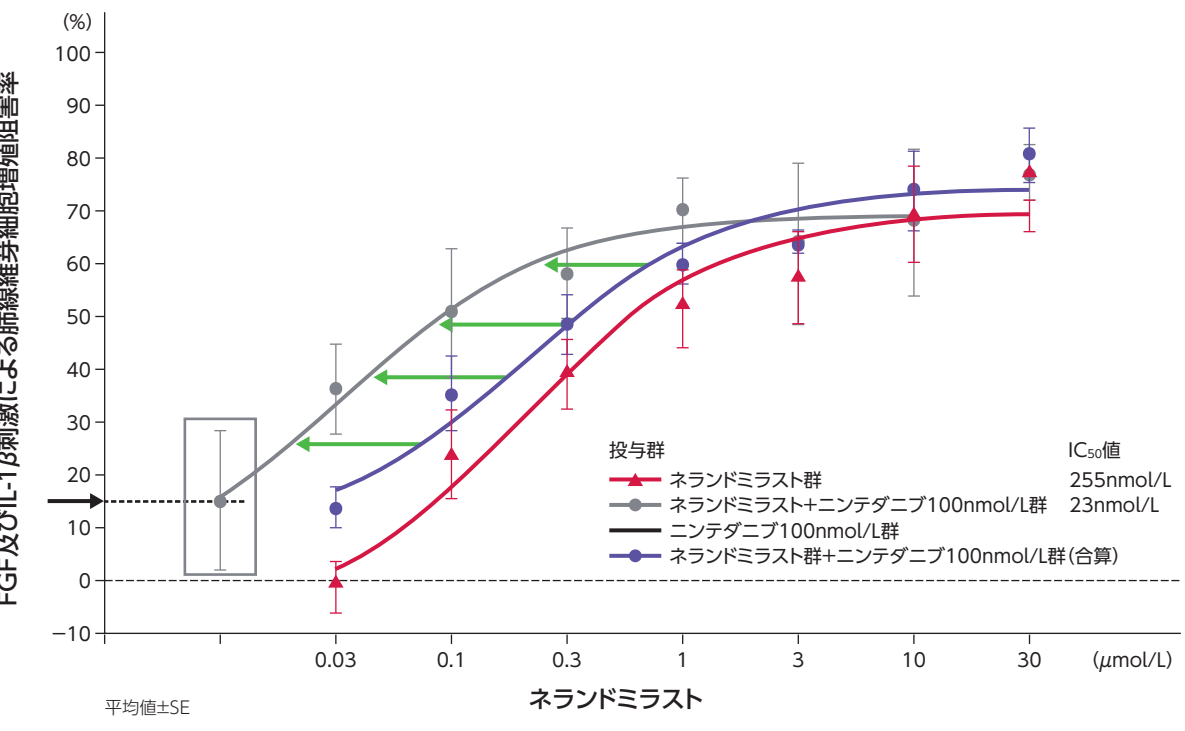


ネランドミラストは、IPF患者由来初代培養肺線維芽細胞において、TGF- β 刺激によるコラーゲン(Col)1A1、Col3A1及びフィブロネクチン(FN)のメッセンジャーリボ核酸(mRNA)の発現を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値はそれぞれ269、213及び246nmol/Lでした。ニンテダニブ(30及び100nmol/L)を併用しても、ネランドミラストのCol1A1及びFN発現阻害に上乗せ効果はみられませんでした。Col3A1阻害の用量反応曲線はネランドミラスト単独で処置した場合に比べ、ニンテダニブとの併用では上方に約2~3倍シフトし(100nmol/Lのニンテダニブと併用時のIC₅₀値は90nmol/L)、ネラン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ました。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ません。

2) IPF患者由来の肺線維芽細胞の増殖に対する作用(*in vitro*)³⁶⁾

IPF患者(5例)由来の肺線維芽細胞を用いて、ネランドミラストの肺線維芽細胞増殖に対する作用を評価しました。IPF患者由来の肺線維芽細胞をニンテダニブ(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、複数濃度のネランドミラストとインキュベートした後、線維芽細胞増殖因子(FGF)(20ng/mL)及びインターロイキン(IL)-1 β (30pg/mL)で刺激しました。ネランドミラストは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23nmol/L及び255nmol/Lでした。ニンテダニブ存在下でのネランドミラストの増殖阻害率の濃度反応曲線は、ネラン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、ネラン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ました。この試験系において、ネラン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でしたが、ネランドミラスト単独の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ませんでした。

IPF患者由来の肺線維芽細胞におけるFGF及びIL-1 β 刺激肺線維芽細胞の増殖に対するネランドミラストの作用



開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

開発の経緯

特徴・特性

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤上の事項／
取扱い上の注意

包装／
関連情報

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

3)ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおける作用(マウス)³⁷⁾

C57BL/6Jマウス(雄6～12/群)に、0日目にブレオマイシン(1mg/kg)を気管内投与し、肺線維症を誘発させた後、8～13日目までネランドミラスト(2.5及び12.5mg/kg)を1日2回経口投与又はBIBF 1000^{※1}(60mg/kg)を1日1回経口投与し、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]及び肺機能[圧・容積(PV)ループ、努力肺活量(FVC)、肺コンプライアンス]を測定しました。線維化の指標としてAshcroftスコア^{※2}を評価しました。ネランドミラスト及びBIBF 1000^{※1}のいずれの投与群でも体重減少や気管支肺胞洗浄液(BALF)中の単球数・タンパク質濃度への影響は認められませんでした。ネランドミラストの12.5mg/kg群では、PV-ループが40%改善、FVCが41%改善し、有意差が認められました(それぞれp<0.01、p<0.05、Dunnett’s検定)。BIBF 1000^{※1}では、肺線維化容積率^{※3}が42%改善し、有意差が認められました(p<0.05、調整された共変量分析)。いずれの群においてもAshcroftスコアの有意な改善はみられませんでした。

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおけるネランドミラストの作用

	肺機能 (14日目)		線維化スコア (14日目)	μCT解析 (12日目)
	PV-ループ (%改善)	FVC (%改善)	Ashcroftスコア ^{※2} (%改善)	肺線維化容積率 ^{※3} (%改善)
ネランドミラスト 2.5mg/kg群(n=12)	21	18	2	4
ネランドミラスト 12.5mg/kg群(n=12)	40**	41*	11	39
BIBF 1000 ^{※1} 群 (n=10)	22	29	12	42*

平均値、* p<0.05(vs 対照群)、** p<0.01 (vs 対照群)、ネランドミラストはDunnett’s検定により解析、BIBF 1000は調整された共変量分析に基づく統計的記述

※1 ニンテダニブの構造的に類似したツール化合物。

※2 BALFを採取後、左肺葉を固定し、線維化の指標として評価した。

※3 μCT解析で評価した肺線維化容積/総肺容積×100。

4)ブレオマイシン誘発肺線維症モデルラットにおける作用(ラット)³⁸⁾

Wistar Hanラット(雄6～12/群)に、0日目にブレオマイシン(1mg/kg)を気管内投与し、肺線維症を誘発させた後、10～20日目までネランドミラスト(2.5mg/kg)を1日2回経口投与又はBIBF 1000^{※1}(50mg/kg)を1日1回経口投与し、肺線維化容積(μCT解析)及び肺機能を測定しました。線維化の指標としてAshcroftスコア^{※2}を評価しました。その結果、ネランドミラスト群及びBIBF 1000群のいずれにおいても体重減少は認められませんでした。ネランドミラスト群では、21日目の圧・容積(PV)ループが31%改善、18日目の肺線維化容積率^{※3}が64%改善し、有意差が認められました(それぞれp<0.05、Dunnett's検定)。BIBF 1000^{※1}群では、18日目の肺線維化容積率^{※3}が81%改善し、有意差が認められました(p<0.001、調整された共変量分析)。いずれの群においてもAshcroftスコアの有意な改善はみられませんでした。

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルラットにおけるネランドミラストの作用

	肺機能 (21日目)	線維化スコア (21日目)	μCT解析 (18日目)
	PV-ループ (%改善)	Ashcroftスコア ^{※2} (%改善)	肺線維化容積率 ^{※3} (%改善)
ネランドミラスト群	28*	8	64*
BIBF 1000 ^{※1} 群	22	6	81***

平均値、* p<0.05(vs 対照群)、*** p<0.001(vs 対照群)、ネランドミラストはDunnett's検定により解析、BIBF 1000は調整された共変量分析に基づく統計的記述

※1 ニンテダニブの構造的に類似したツール化合物。

※2 BALFを採取後、肺葉を固定し、線維化の指標として評価した。

※3 μCT解析で評価した肺線維化容積/総肺容積×100。

(3)免疫調整作用

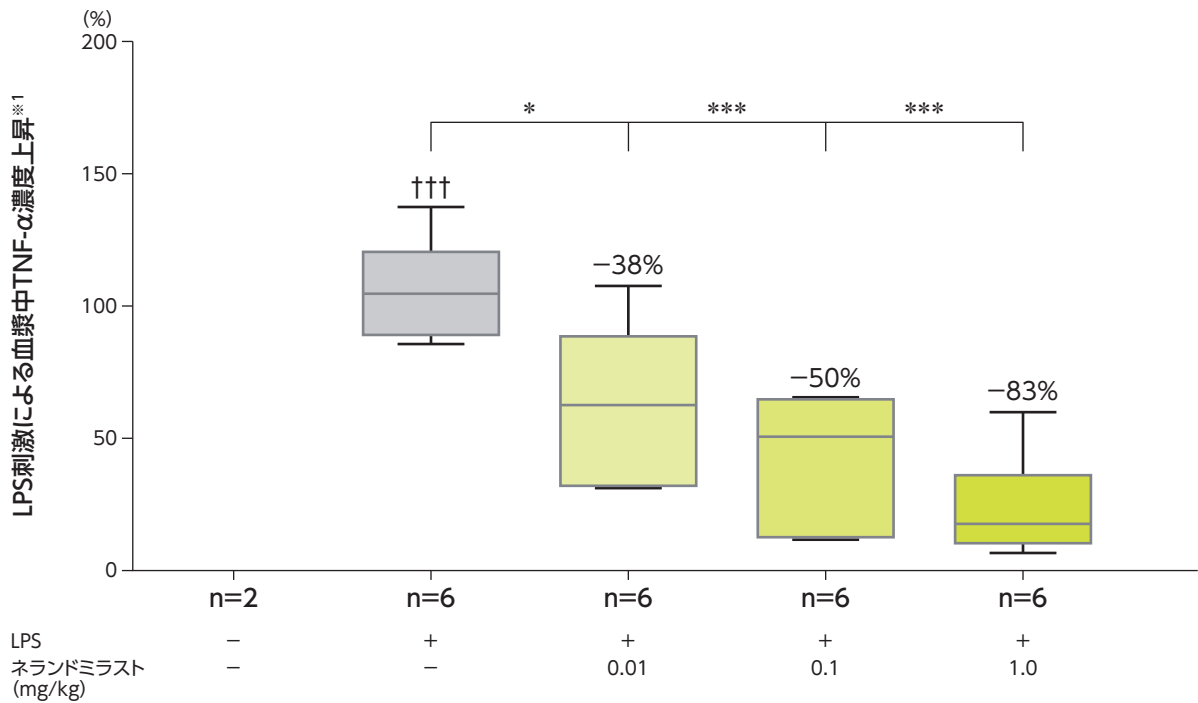
1)ヒト末梢血単核細胞におけるLPS刺激TNF-α及びPHA-P刺激IL-2の産生に対する作用
(*in vitro*)³⁹⁾

ネランドミラストの細胞における活性を、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)を用いて確認しました。単球をリボ多糖(LPS)で刺激したときに誘導される腫瘍壊死因子(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ます。また、PBMC中のT細胞をフィトヘマグルチニン-P(PHA-P)で刺激したときに誘導されるインターロイキン(IL)-2の産生は、PDE4阻害剤によるcAMP上昇によって阻害されます。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～100μmol/L)存在下で培養し、TNF-α産生試験ではLPS(100ng/mL)で4時間、IL-2産生試験ではPHA-P(10μg/mL)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)で測定しました。その結果、LPS刺激によるTNF-α産生に対するネランドミラストのIC₅₀値は35nmol/L(n=1)、PHA-P刺激によるIL-2産生に対するネランドミラストのIC₅₀値は9nmol/L(n=1)でした。

2) LPS刺激によるTNF-αの産生に対する作用 (ex vivo)⁴⁰⁾

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、NMRIマウス(雌2～6/群)に、ネランドミラスト(0.01、0.1、1mg/kg)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ました。採取した全血試料をLPS(900ng/mL)で4時間刺激した後、血漿中TNF-α濃度をELISAで測定しました。その結果、ネランドミラストはLPS刺激による血漿中TNF-α濃度を用量依存的に低下させ、いずれのネランドミラスト群においても有意差が認められました(それぞれp<0.05、p<0.001、p<0.001、one-way ANOVA及びDunnett法による多重比較検定)。LPS刺激によるTNF-α産生に対するネランドミラストの50%有効量(ED₅₀値)は0.04mg/kgでした。

マウスの全血試料を用いたex vivo試験におけるLPS刺激TNF-α産生に対するネランドミラストの作用

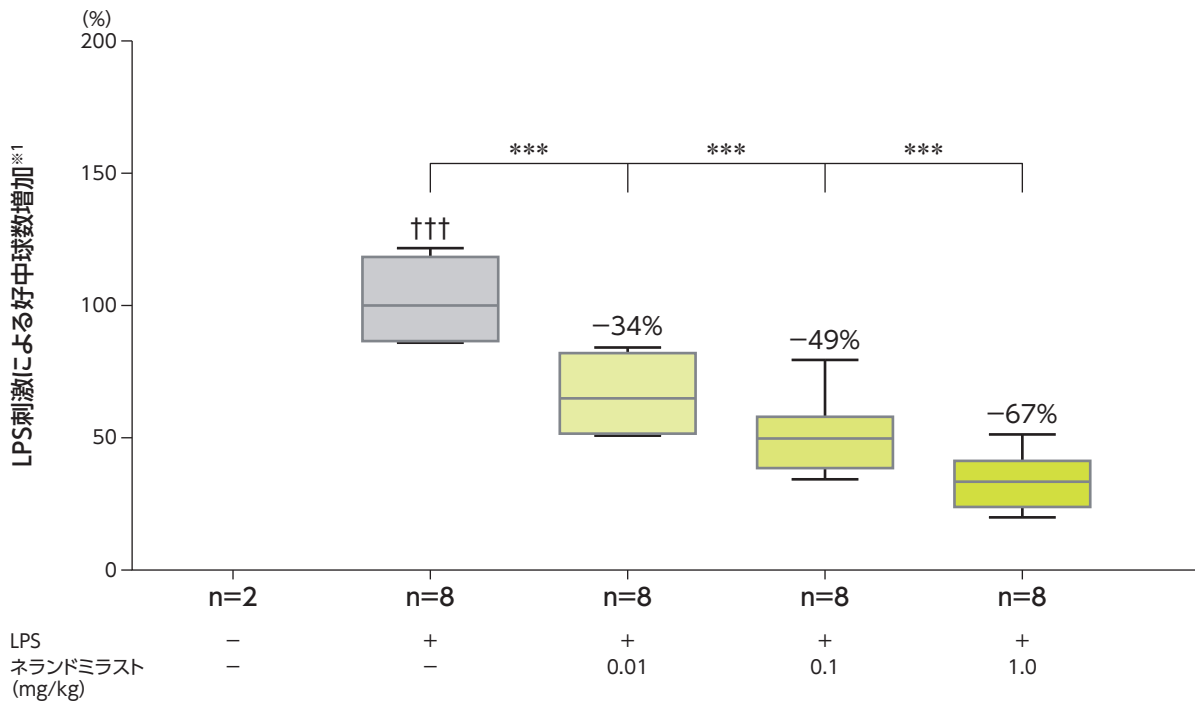


平均値±SE
* p<0.05 (vs LPS処置のみ群)、*** p<0.001 (vs LPS処置のみ群)、††† p<0.001 (vs 無処置群)、one-way ANOVA及びDunnett法による多重比較検定
※1 ネランドミラスト投与後に採取した全血試料のLPS刺激血漿中TNF-α濃度/全血試料のLPS刺激血漿中TNF-α濃度×100。

3) ラットBALFにおけるLPS刺激好中球数増加に対する作用 (ラット)⁴¹⁾

Wistar Hanラット(雄2～8/群)に、ネランドミラスト(0.01、0.1、1mg/kg)を単回経口投与し、投与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、吸入終了の4時間後のBALF中の好中球数を測定しました。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ました。ネランドミラストはLPS刺激による好中球数増加を用量依存的に阻害し、いずれのネランドミラスト群においても有意差が認められました(p<0.001、one-way ANOVA及びDunnett法による多重比較検定)。LPS刺激による好中球数増加に対するネランドミラストのED₅₀値は0.1mg/kgでした。

ラットBALFにおけるLPS刺激好中球数増加に対するネランドミラストの作用



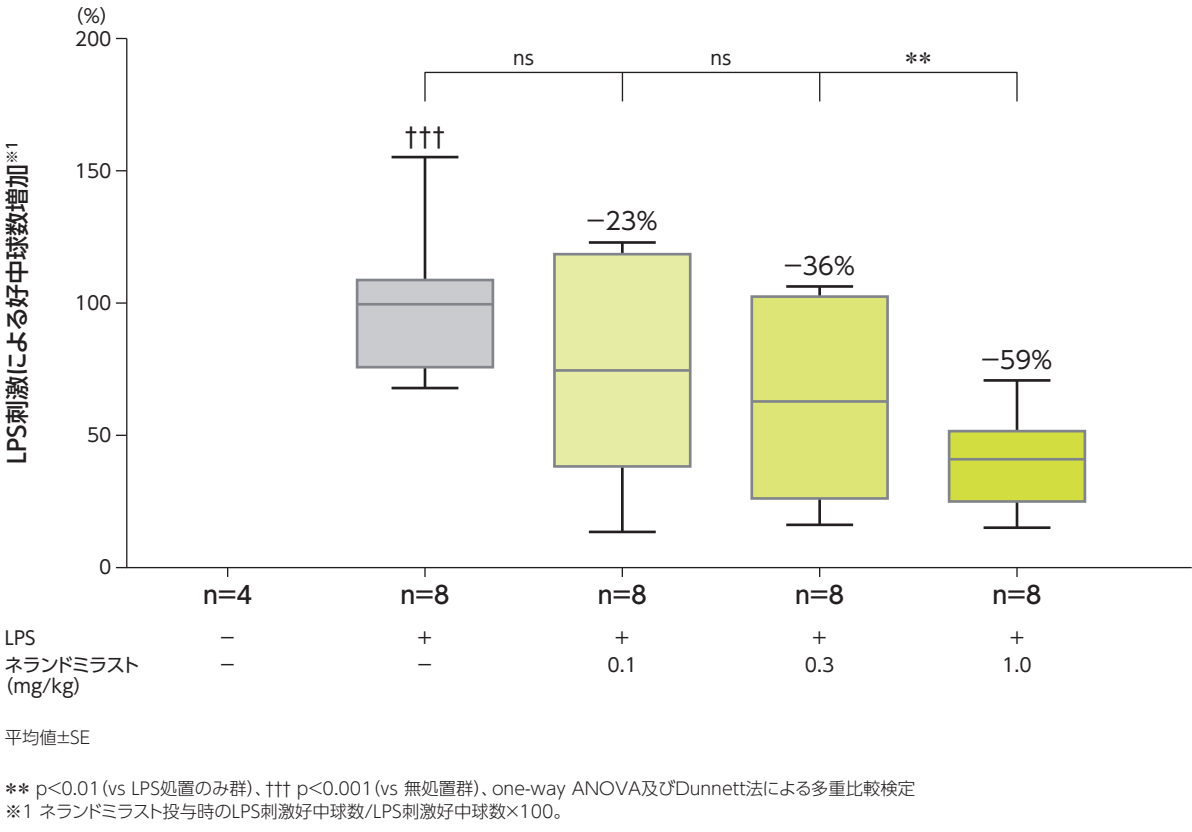
平均値±SE
*** p<0.001 (vs LPS処置のみ群)、††† p<0.001 (vs 無処置群)、one-way ANOVA及びDunnett法による多重比較検定
※1 ネランドミラスト投与時のLPS刺激好中球数/LPS刺激好中球数×100。

4) スンクスBALFにおけるLPS刺激好中球数増加に対する作用(スンクス)⁴²⁾

ラットは嘔吐反射がなく、効力と副作用を同一動物種で比較することができないため、スンクスを用いてネランドミラストのLPS刺激による好中球数増加に対する阻害作用及び催吐作用を検討しました。

スンクス(雄4～8/群)に、ネランドミラスト(0.1、0.3、1mg/kg)を単回経口投与し、投与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、吸入終了の4時間後のBALF中の好中球数を測定しました。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ました。ネランドミラストはLPS刺激による好中球数増加を用量依存的に阻害し、ネランドミラスト1mg/kg群において有意差が認められました(p<0.01、one-way ANOVA及びDunnett法による多重比較検定)。LPS刺激による好中球数増加に対するネランドミラストのED₅₀値は0.6mg/kgでした。

スンクスBALFにおけるLPS刺激好中球数増加に対するネランドミラストの作用



臨床薬理試験

(1) 免疫調整作用

1) LPS刺激によるTNF-αの放出に対する作用(ex vivo)²¹⁾

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ました。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ませんでした。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%の範囲で推移しました。

2) LPS刺激によるTNF-α及びIFNγの放出に対する作用(ex vivo)⁴³⁾

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及びインターフェロン(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ました。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%でした。また、ベースラインからのIFNγ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%でした。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IFNγ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ませんでした。

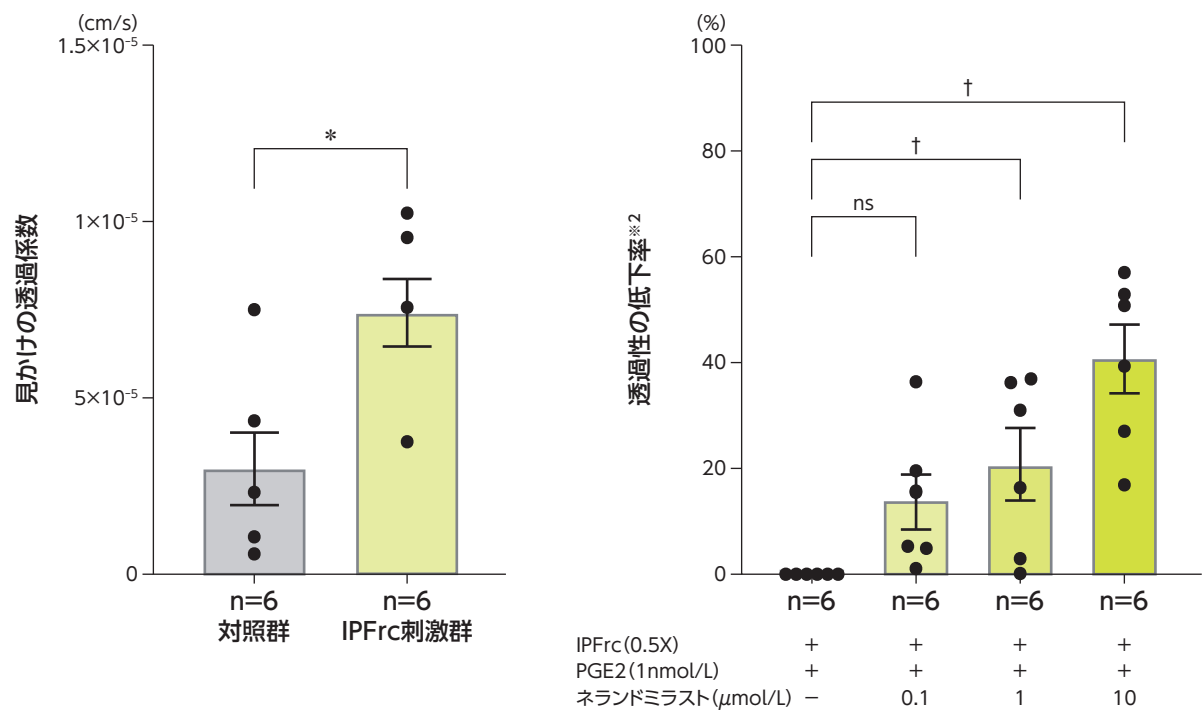
3) LPS刺激によるTNF-α及びIFNγの放出に対する作用(ex vivo)⁴⁴⁾

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IFNγ放出に対するネランドミラストの阻害作用を評価しました。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%でした。また、ベースラインからのIFNγ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%でした。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ります。

(2) 血管に及ぼす影響

〈参考情報〉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影響 (*ex vivo*)^{33, 45)}
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、ネラン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ました。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ました。培養後に、IPF関連サイトカインカクテル (IPFrc)^{*1} 存在下で、ネランドミラスト (0.1、1、10 μ mol/L) 及びプロスタグランジンE2 (PGE2) (1nmol/L) を添加した内皮細胞増殖培地で24時間培養しました。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ました。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、有意差が認められました ($p<0.05$ 、one-way ANOVA及びDunnett法による多重比較検定)。また、ネランドミラスト群では、IPFrc刺激による血管透過性の亢進が用量依存的に低下し、ネランドミラスト10 μ mol/L群における透過性の低下率^{*2}は41%で、ネランドミラスト1 μ mol/L群及びネランドミラスト10 μ mol/L群では有意差が認められました (それぞれ $p<0.05$ 、one-way ANOVA及びDunnett法による多重比較検定)。

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ンドミラストの影響



平均値 $\pm$ SE
* $p<0.05$ (vs 対照群)、† $p<0.05$ (vs ネラン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 (形質転換増殖因子- β 1)、IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、MCP1 (単球走化性タンパク質1)、IL-33、TSLP (胸腺間質性リンパ球新生因子)、IL-13、IL-4を含む。
※2 $100 - [(\text{ネランドミラスト群の見かけの透過係数} - \text{無処置群の見かけの透過係数}) / \text{無処置群の見かけの透過係数}] \times 100$ 。

安全性薬理試験⁴⁶⁾

試験項目	動物種/細胞	評価項目/方法	投与量/濃度 (投与経路)	主な所見
中枢神経系	ラット (Wistar Han) 雄、6例/群	Irwin変法、夜間自発運動量	0、0.3、1、3mg/kg (単回経口)	1mg/kg以上: 常同行動 3mg/kg: 摂水量減少 (最大25%)、糞便数の減少、投与1時間後の活動性の増加傾向
	ラット (Wistar Han) 雄、8例/群	機能観察総合評価法、自発運動	0、3、6、12mg/kg (単回経口)	影響は認められなかった
心血管系	摘出モルモット乳頭筋 5例/群	活動電位波形	0、0.1、0.3、1、3、10 μ mol/L	10 μ mol/L: APD ₉₀ の延長
	hERG導入HEK293細胞 3例/群	hERG電流	0、0.3、1、3、10 μ mol/L	IC ₅₀ 値: 10 μ mol/L超 (10 μ mol/Lで24%阻害)
	ラット (Wistar Han) 雄、8例/群	動脈圧、心拍数、体温、呼吸数、1回換気量	0、0.3、1、3mg/kg (単回経口)	影響は認められなかった
	ミニブタ (Göttingen) 雌、4例/群	心血管機能、心電図パラメータ	0、0.3、1、3mg/kg (単回経口)	影響は認められなかった
	ミニブタ (Göttingen) 雄、4例/群	動脈圧、心拍数、心電図パラメータ	0、3、10、30mg/kg (単回経口)	影響は認められなかった
	ミニブタ (Göttingen) ^{*1} 雌雄、各3~5例/群	心電図検査	0、3、10、30mg/kg/日 (2週間経口)	10mg/kg/日以上: 平均心拍数の可逆的な増加 (+17.0bpm、+29.5bpm) ^{*2}
	ミニブタ (Göttingen) ^{*1} 雌雄、各4~6例/群	心電図検査	0、3、10、25/20 ^{*3} mg/kg/日 (39週間経口)	影響は認められなかった
	カニクイザル ^{*1} 雌雄、各3~5例/群	心電図検査	0、3、10、30mg/kg/日 (13週間経口)	影響は認められなかった
	カニクイザル ^{*1} 雌雄、各4~6例/群	心電図検査、血圧	0、3、10、30mg/kg/日 (39週間経口)	影響は認められなかった
呼吸系	ラット (Wistar Han) 雄、6例/群	換気パラメータ	0、3、6、12mg/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) 雄、8例/群	尿パラメータ、血清中電解質	0、0.3、1、3mg/kg (単回経口)	影響は認められなかった
胃腸管系	ラット (Wistar Han) 雄、8例/群	胃腸運動	0、0.3、1、3mg/kg (単回経口)	影響は認められなかった

hERG: ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子、HEK細胞: ヒト胎児腎細胞、APD₉₀: 90%再分極時の活動電位持続時間
※1 反復投与毒性試験において心血管系に関する評価を行った。
※2 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した。
※3 25mg/kg/日群で、投与2日目に食欲減退、投与4日目に自発運動低下が認められたため、投与5~7日目に一時的に投与を中止し、投与19日目から20mg/kg/日に減量して投与を再開した。

■ 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(マウス、ラット、ミニブタ、サル)⁴⁷⁾

ネランドミラストの単回投与毒性試験は実施していません。

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の結果、マウスにおける概略の致死量は雌雄いずれも1500mg/kgと判断しました。ラットを用いた*in vivo*小核試験の結果、ラットにおける概略の致死量は雄及び雌でそれぞれ1000及び500mg/kgと判断しました。反復投与毒性試験の結果、ミニブタ及びカニクイザルでは急性症状による瀕死又は死亡が認められず、概略の致死量はそれぞれ30mg/kg超及び500mg/kg超と判断しました。

(2) 反復投与毒性試験(マウス、ラット、ミニブタ、サル)⁴⁷⁾

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しました。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)を用いた反復投与毒性試験を実施し、それらの試験成績に基づいて反復投与毒性を評価しました。ネラン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)が認められました。

動物種	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)
マウス (Tg rasH2野生型) 雌雄、各5例/群	経口	5日間	0、10、100、500、1500	【死亡例】 500mg/kg/日 ^{*1} :雄1/5例、雌1/5例 1500mg/kg/日 ^{*1} :雄2/5例、雌1/5例 【生存例】 500mg/kg/日以上: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	評価せず
マウス (Tg rasH2野生型) 雌雄、各10例/群	経口	4週間	0、25、100、200	【生存例】 25mg/kg/日以上: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) 100mg/kg/日以上:腋窩リンパ節細胞密度増加、体重増加量低値(雄)、精巢上体単核細胞/リンパ球性炎症細胞浸潤(雄)、卵巣萎縮(雌) 200mg/kg/日: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)	雄:200 雌:25

動物種	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)
ラット (Wistar Han) 雌雄、各10例/群	経口	4週間 + 回復4週間	0、0.2、1、3、6/12 ^{*2}	【死亡例又は早期安楽死例】 6/12mg/kg/日:雄9/10例、雌6/10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/嚢胞腺、直腸の拡張/嚢胞腺/びらん、腸間膜リンパ節の形質細胞増加・リンパ洞混合細胞浸潤、腸間膜/大網血管障害、膈血管障害、パイエル板好中球性炎症、脾臓の血管周囲好中球性炎症・血管障害、脾臓の好中球浸潤、脂肪萎縮、前立腺・精囊の分泌液減少 【生存例】 3mg/kg/日以上:自発運動低下(雄)、削瘦(雌) 6/12mg/kg/日:摂餌量低値、白血球数・好中球数・大型非染色細胞数・単球数・赤血球分布幅・網状赤血球数高値、削瘦(雄)、前立腺分泌液消失(雄)、自発運動低下(雌)、胸骨・大腿骨骨髓過形成、空腸・回腸の壁在性好中球性炎症・拡張・粘膜杯細胞過形成、腸間膜リンパ節の形質細胞増加・リンパ洞混合細胞浸潤、腸間膜/大網の血管障害・うっ血、脾臓の血管周囲好中球性炎症、脾臓好中球浸潤、脾臓髓外造血 回復性:あり	3 ^{*3}
ラット (Wistar Han) 雌雄、各15例/群	経口	13週間 + 回復4週間	0、3、6、9	【早期安楽死例】 9mg/kg/日: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 【生存例】 3mg/kg/日以上:白血球数・好中球数・リンパ球数高値、精巢重量高値、精巢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) 6mg/kg/日以上:精網拡張(雄)、肝臓好塩基性変異細胞巢(雌) 9mg/kg/日:摂餌量高値、甲状腺重量高値、単球数高値(雄)、精巢上体頭部精巢上体管拡張(雄)、体重増加量・体重高値(雌) 回復性:肝臓好塩基性変異細胞巢(雌)を除き、回復性あり	6 ^{*3}

開発の経緯	安全性薬理試験 及び 毒性試験	有効成分に関する 理化学的知見					
特徴(特性)		製剤学的事項 ／ 取扱い上の注意					
製品情報		包装／関連情報					
臨床成績		主要文献					
薬物動態		製造販売 氏名又は 住所					
薬効薬理		有効成分に関する 理化学的知見					
動物種	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)	
ラット (Wistar Han) 雌雄、各20例/群	経口	26週間 ＋ 回復 13週間	0、2、 4、7.5	【早期安楽死例】 4mg/kg/日:雄1/20例、雌1/20例 7.5mg/kg/日 ^{※4} :雄6/20例、雌8/20例 ・消瘦、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、脾臓腺 房細胞分泌物枯渇、脾臓白脾髄細胞性低下、 胸腺全域細胞性低下 【生存例】 2mg/kg/日以上: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 4mg/kg/日以上:消瘦、円背姿勢、自発運動低 下、後肢腫脹、白血球数・リンパ球数・好中球 数高値(雌)、大型非染色細胞数高値、単球数 高値(雌)、後肢骨(大腿骨・脛骨・肢末端)炎 症・骨膜性新生骨形成 7.5mg/kg/日: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 回復性:消瘦及び円背姿勢を除き、回復性あり		2 ^{※3}	
ミニブタ (Göttingen) 雌雄、各3例/群	経口	2週間 ＋ 回復 2週間	0、3、 10、30	【死亡例】 30mg/kg/日: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 【生存例】 10mg/kg/日以上:心拍数高値、全身性振戦 (雌)、摂餌量低値(雌) 30mg/kg/日: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、 腎臓尿細管拡張・糸球体硬化(雄)、摂餌量低 値、体重低値(雌) 回復性:胆嚢炎及び胆嚢動脈中膜肥厚を除き、 回復性あり		10 ^{※3}	

動物種	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)
ミニブタ (Göttingen) 雌雄、各4例/群	経口	13週間 ＋ 回復 4週間	0、3、 10、20	【生存例】 10mg/kg/日以上：ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値 20mg/kg/日：血中アルブミン・A/G比の低値(雄)、血中グロブリン高値(雄) 回復性：あり	20※3
ミニブタ (Göttingen) 雌雄、各4例/群	経口	39週間 ＋ 回復 4週間	0、3、 10、 25/20※5	【早期安楽死例】 25/20mg/kg/日：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※6 【生存例】 3mg/kg/日：肺動脈・肺泡毛細血管の血管/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) 10mg/kg/日：冠状動脈の血管/血管周囲変性/壊死・動脈肥大/過形成(雄)、大動脈周囲血管/血管周囲変性/壊死(雄) 25/20mg/kg/日：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) 回復性：あり	3未満
カニクイザル 雌雄、各3例/群	経口	13週間 ＋ 回復 8週間	0、3、 10、30	異常なし	30※3、7
カニクイザル 雌雄、各4例/群	経口	39週間 ＋ 回復 8週間	0、3、 10、30	【生存例】 3mg/kg/日以上：胃幽門部粘膜マクロファージ空胞化(雌) 10mg/kg/日以上：月経周期回数低値(雌)、月経周期期間延長(雌) 30mg/kg/日：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) 回復性：あり	30※3、8

開発の経緯

特徴(特性)

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項
／
取扱い上の注意

包装
／
関連情報

主要文献

製造販売
氏名又は
住所

※1 投与2日目に1500mg/kg/日群、投与3日目に500mg/kg/日群で死亡が認められ、それぞれ同日に同群の生存動物を安楽殺した。

※2 投与1～7日目に6mg/kg/日を投与し、明らかな毒性徴候が認められなかったことから、投与8日目以降は12mg/kg/日を投与した。ただし、調製過誤により投与29～32日目は6mg/kg/日を投与した。

※3 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した。

※4 トキシコキネティクス用動物のうち、7.5mg/kg/日群の雄3/9例、雌1/9例も安楽殺した。

※5 25mg/kg/日群で、投与2日目に食欲減退、投与4日目に自発運動低下が認められたため、投与5～7日目に一時的に投与を中止し、投与19日目から20mg/kg/日に減量して投与を再開した。

※6 内臓又は中膜の増殖、弾性板の断裂、浮腫、出血並びに周囲の神経、筋束又は筋線維及び腱への好中球性浸潤を伴う変化であり、腹部動脈の腸骨動脈では、管腔狭窄及び再疎通化も認められた。

※7 一般状態悪化のため30mg/kg/日の雌1例を早期安楽殺したが、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、ネランドミラスト投与に関連しないと判断した。

※8 一般状態悪化のため0、3及び30mg/kg/日群の雄各1例を早期安楽殺したが、得られた検査成績から、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した。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、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、ネランドミラスト投与との関連性は低いと判断した。

※1 投与2日目に1500mg/kg/日群、投与3日目に500mg/kg/日群で死亡が認められ、それぞれ同日に同群の生存動物を安楽殺した。
※2 投与1～7日目に6mg/kg/日を投与し、明らかな毒性徴候が認められなかったことから、投与8日目以降は12mg/kg/日を投与した。ただし、調製過誤により
投与29～32日目は6mg/kg/日を投与した。
※3 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した。
※4 トキシコキネティクス用動物のうち、7.5mg/kg/日群の雄3/9例、雌1/9例も安楽殺した。
※5 25mg/kg/日群で、投与2日目に食欲減退、投与4日目に自発運動低下が認められたため、投与5～7日目に一時的に投与を中止し、投与19日目から20mg/
kg/日に減量して投与を再開した。
※6 内臓又は中膜の増殖、弾性板の断裂、浮腫、出血並びに周囲の神経、筋束又は筋線維及び腱への好中球性浸潤を伴う変化であり、腹部動脈の腸骨動脈で
は、管腔狭窄及び再疎通化も認められた。
※7 一般状態悪化のため30mg/kg/日の雌1例を早期安楽殺したが、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、ネランドミラスト投与に関連しないと判断した。
※8 一般状態悪化のため0、3及び30mg/kg/日群の雄各1例を早期安楽殺したが、得られた検査成績から、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した。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、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、ネランドミラスト投与との関連性は低いと判断した。

開発の経緯	(3)遺伝毒性試験(<i>in vitro</i>、ラット)⁴⁷⁾ 細菌を用いる復帰突然変異試験(Ames試験)、<i>in vitro</i>染色体異常試験及びラット<i>in vivo</i>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ませんでした。 (4)がん原性試験(マウス、ラット)⁴⁷⁾ Tg rasH2野生型マウスを用いた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ませんでした。 (5)生殖発生毒性試験⁴⁷⁾ 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しました。 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、ネランドミラストの初期胚発生への影響が認められました。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ましたが、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ませんでした。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、ネランドミラストによる影響は認められませんでした。	特徴(特性)
製品情報		臨床成績
薬物動態		薬効薬理
安全性薬理試験及び毒性試験		有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項／ 取扱い上の注意		包装／ 関連情報
主要文献		製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所

試験の種類	動物種	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	ラット (Wistar Han) 雌雄、各22例/群	経口	雄： 交配28日前～ 剖検前日 雌： 交配15日前～ 妊娠7日目	0、3、6、9	親動物 【死亡例又は早期安楽死例】 6mg/kg/日：雄3/22例、雌2/22例 9mg/kg/日：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】 3mg/kg/日以上：精巣重量高値(雄) 6mg/kg/日：精巣上体重量高値(雄) 9mg/kg/日：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) <u>受胎能・初期胚発生</u> 6mg/kg/日：早期吸収胚数・着床後胚損失率高値傾向(雌) 6mg/kg/日以上：同腹児全吸収胚(雌)、黄体数高値(雌) 9mg/kg/日：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 受胎能：6 初期胚発生：3
	ラット (Wistar Han) 雄、22～25例/群 無処置ラット (Wistar Han) 雌、22～25例/群		雄： 交配10週間前～ 剖検前日	0、3、6	親動物 【早期安楽死例】 6mg/kg/日：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】 3mg/kg/日以上：精巣重量高値、体重増加量低値 6mg/kg/日：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 <u>受胎能・初期胚発生</u> 異常なし	親動物：3 受胎能：6 初期胚発生：6

開発の経緯	安全性薬理試験及び毒性試験 有効成分に関する理化学的知見 製剤学的事項／ 取扱い上の注意 包装／ 関連情報 主要文献 製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所	特徴(特性)
製品情報		臨床成績
薬物動態		薬効薬理
安全性薬理試験及び毒性試験		有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項／ 取扱い上の注意		包装／ 関連情報
主要文献		製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所

試験の種類	動物種	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)
胚・胎児発生試験	ラット (Wistar Han) 雌、22例/群	経口	交配6日後～交配17日後	0、3、6、9	母動物 【生存例】 9mg/kg/日：運動亢進、脱水、消瘦、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 3mg/kg/日以上：胎児総数低値※1 6mg/kg/日以上：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)
	ウサギ (NZW) 雌、21～22例/群	経口	交配7日後～交配19日後	0、3、9、15	母動物 【死亡例又は早期安楽死例】※2 0mg/kg/日：雌1/21例 3mg/kg/日：雌2/22例 9mg/kg/日：雌3/22例 15mg/kg/日：雌2/22例 ・自発運動低下、衰弱、異常歩行、消瘦、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】※3 3mg/kg/日以上：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 15mg/kg/日：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)
	ラット (Wistar Han) 雌、22例/群	経口	妊娠6日目～授乳20日目	0、0.3、1、3	F0母動物の一般毒性・母体機能 異常なし F1出生児の発生 異常なし F1出生児の発達・神経行動・生殖能 異常なし	母動物の一般毒性・母体機能：3 出生児の発生：3(無作用量) 出生児の発達・神経行動・生殖能：3(無作用量)

※1 当該用量において認められた変化は、各用量あたり1例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した。
※2 死因は、15mg/kg/日群の1例(誤投与)を除いて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早期死亡例は認められていないこと、共通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、ネランドミラスト投与に関連しないと判断した。
※3 生存例において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した。
※4 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、ラットにおいて乳汁中への移行が示唆された。

(6)その他の毒性試験
1)光毒性試験 (in vitro、ラット、ミニブタ、サル)⁴⁷⁾
ネランドミラストは太陽光の波長(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、Balb/c 3T3マウス線維芽細胞を用いたin vitro 3T3ニュートラルレッド取り込み試験を実施した結果、光毒性はないと判断しました。
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ませんでした。

2)免疫毒性試験(ラット、ミニブタ、サル)⁴⁷⁾
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)を用いた反復投与毒性試験において、ネランドミラスト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しました。

有効成分に関する理化学的知見

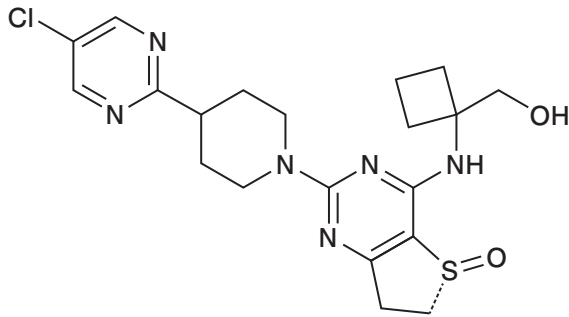
一般名: ネランドミラスト (Nerandomilast) (JAN)

化学名: (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

分子式: C₂₀H₂₅ClN₆O₂S

分子量: 448.97

化学構造式:



性状: 白色又は淡黄色の粉末

融点: 融解開始温度 220℃±2℃

分配係数: log P_{app} (25℃) = 2.6 (n-オクタノール/水)

製剤学的事項

製剤の各種条件下における安定性⁴⁸⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	18ヵ月	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℃/75%RH	6ヵ月		規格内
苛酷試験 (温度)	60℃	6ヵ月	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℃/75%RH	6ヵ月	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、包装品 (白色不透明のPVC/アルミニウムブリスター)	無包装品: 分解物が増加した (規格内)。 包装品: 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

取扱い上の注意

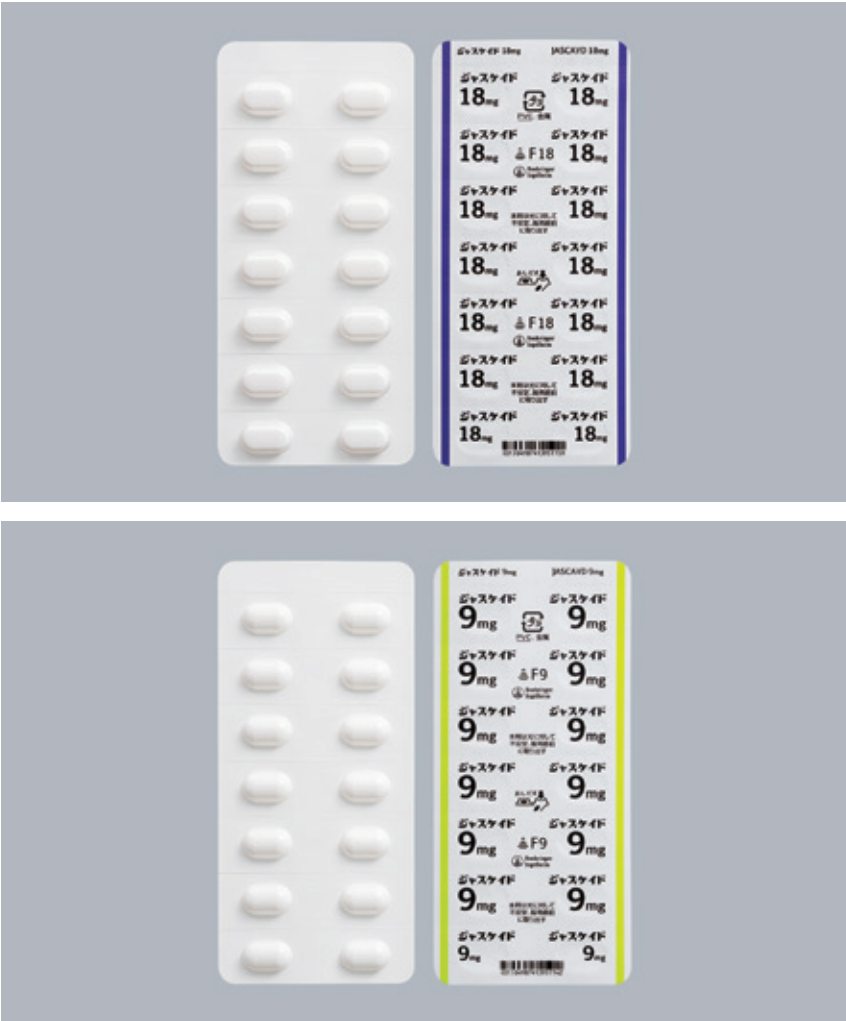
【貯法】室温保存

【有効期間】2年

【規制区分】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

包装/関連情報

開発の経緯	
特徴(特性)	
製品情報	■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〕 
臨床成績	
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験 及び毒性試験	
有効成分に関する 理化学的知見	
製剤上の事項／ 取扱い上の注意	
包装／ 関連情報	■関連情報 【承認番号】 ジャスケイド錠18mg：30800AMX00132000 ジャスケイド錠9mg：30800AMX00131000 【承認年月】2026年5月 【薬価基準収載年月】2026年7月 【販売開始年月】2026年7月 【国際誕生年月】2025年10月 【再審査期間】10年間 【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。 【保険給付上の注意】本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に 基づき、2027年7月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。
主要文献	
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所	

主要文献

開発の経緯	
特徴(特性)	
製品情報	■主要文献 1)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)(CTD 2.6.4.8.3) [承認時評価資料] 2)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(1305-0013試験)(2.7.6.4) [承認時評価資料] 3)Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2022; 386(23): 2178-2187. 4)Raghu G. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(5): e44-e68. 5)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1305-0014試験)(CTD 2.7.2.2、2.7.6.4) [承認時評価資料] 6)Richeldi L. et al.: N Engl J Med 2025; 392(22): 2193-2202. 7)Oldham JM. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2026; 212(5): 972-980. 本試験はベーリンガー インゲルハイム社の支援により行われました。 8)Raghu G. et al.: Am J Respir Crit Care Med 2022; 205(9): e18-e47. 9)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1305-0023試験)(CTD 2.7.2.2、2.7.6.4) [承認時評価資料] 10)Maher TM. et al.: N Engl J Med 2025; 392(22): 2203-2214. 11)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験併合解析(1305-0014試験及び1305-0023試験) [承認時評価資料] 12)社内資料：日本人健康成人を対象としたPK試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 13)社内資料：健康被験者における薬物動態の併合解析(CTD 2.7.2.3.1.1) [承認時評価資料] 14)社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 15)社内資料：Thorough QT試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 16)社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ試験(CTD 2.7.1.2) [承認時参考資料] 17)社内資料：食事の影響試験(CTD 2.7.1.2) [承認時評価資料] 18)社内資料：非臨床薬物動態試験(血漿タンパク結合)(CTD 2.6.4.4) [承認時評価資料] 19)社内資料：マスバランス試験(CTD 2.6.4.8、2.7.2.2、2.7.2.3.1.2) [承認時参考資料] 20)社内資料：非臨床薬物動態試験(血球移行)(CTD2.6.4.4) [承認時評価資料] 21)社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝酵素の同定)(CTD 2.6.4.5、2.7.2.3) [承認時評価資料] 22)社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験(CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料] 23)社内資料：非臨床薬物動態試験(ラット乳汁排泄)(CTD 2.6.4.6) [承認時評価資料] 24)社内資料：腎機能障害試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 25)社内資料：肝機能障害試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 26)社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 27)社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 28)社内資料：ボセンタンとの薬物相互作用試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 29)社内資料：非臨床薬物動態試験(チトクロームP450 誘導)(CTD 2.6.4.5) [承認時評価資料] 30)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作用試験(CTD 2.7.2.2) [承認時評価資料] 31)社内資料：非臨床薬効薬理試験(<i>in vitro</i>活性阻害試験)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 32)Herrmann FE. et al.: Front Pharmacol 2022; 13: 838449. 33)Kolb M. et al.: Eur Respir Rev 2023; 32(167): 220206. 34)Reininger D. et al.: Am J Respir Cell Mol Biol 2025; 73(5): 700-712. 35)社内資料：非臨床薬効薬理試験(<i>in vitro</i>抗線維化試験)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 36)社内資料：非臨床薬効薬理試験(<i>in vitro</i>線維芽細胞増殖試験)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 37)社内資料：非臨床薬効薬理試験(マウス肺線維症モデル)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 38)社内資料：非臨床薬効薬理試験(ラット肺線維症モデル)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 39)社内資料：非臨床薬効薬理試験(<i>in vitro</i>抗炎症試験)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 40)社内資料：非臨床薬効薬理試験(<i>ex vivo</i>抗炎症試験)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 41)社内資料：非臨床薬効薬理試験(ラット炎症モデル)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 42)社内資料：非臨床薬効薬理試験(スunks炎症モデル)(CTD 2.6.2.2) [承認時評価資料] 43)社内資料：IPF患者を対象とした反復投与試験(CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料] 44)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(CTD 2.7.2.2) [承認時参考資料] 45)Eva S. et al.: FASEB J 2020; 34(6): 7825-7846. 46)社内資料：安全性薬理試験(CTD 2.6.2.4) [承認時評価資料] 47)社内資料：毒性試験(CTD 2.6.6) [承認時評価資料] 48)社内資料：製剤安定性試験(CTD 2.3) [承認時評価資料]
臨床成績	
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験 及び毒性試験	
有効成分に関する 理化学的知見	
製剤上の事項／ 取扱い上の注意	
包装／ 関連情報	
主要文献	
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所	

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	
開発の経緯	■製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) [製造販売元] 名称:日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 住所:〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 [文献請求先及び問い合わせ先] 主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター 〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号ThinkPark Tower 0120-189-779 ＜受付時間＞ 9:00～18:00(土・日・祝日・弊社休業日を除く)
特徴(特性)	
製品情報	
臨床成績	
薬物動態	
薬効薬理	
安全性薬理試験 及び毒性試験	
有効成分に関する 理化学的知見	
製剤学的事項／ 取扱い上の注意	
包装／ 関連情報	
主要文献	
製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所	

