ジャスケイド錠 9mg
ジャスケイド錠 18mg
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ネランドミラスト
剤形・含量：	フィルムコート錠 9 mg ・ 18 mg
文書名：	1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
文書作成日：	14 April 2026

Proprietary confidential information
© 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　起原又は発見の経緯 3
2.　小児開発計画 6
2.1　小児集団における疾患の概要 6
2.1.1　疾患背景の詳細 6
2.1.2　小児の線維化を伴う間質性肺疾患 6
2.1.3　小児集団における診断，予防又は治療の最新の方法 8
2.2　医薬品の概要 9
2.3　年齢に応じた製剤の開発 10
2.4　非臨床試験 14
2.5　計画されている小児臨床試験 14
2.6　小児開発計画のスケジュール 17
3.　参考文献 18

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 起原又は発見の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載する。第 2 部（5）での当該内容の記載場所を表 1: 1 に示す。

表 1: 1 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部での記載場所

第 1 部（5）に記載すべき内容	第 2 部（5）での記載場所
起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2.5.1 製品開発の根拠
品質に関する試験の概略	2.3 品質に関する概括資料
非臨床試験成績の概略	2.4 非臨床試験の概括評価 2.6 非臨床試験の概要文及び概要表
臨床試験成績の概略	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
特徴及び有用性	2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

BI 1015550（ネランドミラスト［以下，本薬］）は，特発性肺線維症（IPF）及び進行性肺線維症（PPF）の治療薬として開発中の優先的 PDE4B 阻害剤であり，肺線維症に対する新規の作用機序を有する経口薬剤である。

米国では，IPF に対して，2022 年 2 月に Breakthrough Therapy designation を取得し，2022 年 8 月に Orphan Drug designation を取得し，2025 年 4 月に priority review の指定を取得した。PPF に対して，2025 年 4 月に Breakthrough Therapy designation を取得した。

国内では，IPF を対象とした先駆的医薬品指定の申請を 2024 年 6 月に提出し，2024 年 8 月に指定された（指定番号：（R6 先駆薬）第 11 号）。1305-0014 試験の結果，先駆的医薬品指定基準に該当しないと判断されたため，2025 年 2 月に指定取消しされた。IPF 及び PPF の適応に対する希少疾病用医薬品指定申請を 2025 年 4 月に提出し，2025 年 5 月に指定された（IPF 指定番号：（R7 薬）第 695 号，PPF 指定番号：（R7 薬）第 696 号）。

米国では，IPF を対象効能とした本剤の承認申請を 2025 年 2 月に提出した。その後，PPF を対象効能とした本剤の承認申請を 2025 年 5 月に提出した。欧州では，IPF 及び PPF を対象効能とした本薬の承認申請を 2025 年 4 月に提出した。国内での製造販売承認申請時点（2026 年 3 月時点）においては，特発性肺線維症及び進行性肺線維症の効能にて米国および中国で承認されている。

本薬の製造販売承認申請に係る開発の経緯図を表 1: 2 に示す。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2 開発の経緯図

資料の種類				2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	CTD番号
品質		原薬		[redacted]																	3.2.S
品質		製剤																			3.2.P
非臨床	薬理試験	効力を裏付ける試験																			4.2.1.1
非臨床	薬理試験	副次的薬理試験																			4.2.1.2
非臨床	薬理試験	安全性薬理試験																			4.2.1.3
非臨床	薬物動態試験	分析法及びバリデーション報告書																			4.2.2.1
非臨床	薬物動態試験	吸収																			4.2.2.2
非臨床	薬物動態試験	分布																			4.2.2.3
非臨床	薬物動態試験	排泄																			4.2.2.5
非臨床	毒性試験	反復投与毒性試験																			4.2.3.2
非臨床	毒性試験	遺伝毒性試験																			4.2.3.3
非臨床	毒性試験	がん原性試験																			4.2.3.4
非臨床	毒性試験	生殖発生毒性試験																			4.2.3.5
非臨床	毒性試験	その他の毒性試験																			4.2.3.7
臨床	第I相	生物薬剤学試験 BA（FE）	1305-0020									10 12									5.3.1.1-01
臨床	第I相	生物薬剤学試験 BA（及びFE）	1305-0028														8 9				5.3.1.1-02
臨床	第I相	生物薬剤学試験 BA（絶対的）	1305-0030															2 3			5.3.1.1-03
臨床	第I相	生物薬剤学試験 BA（FE）	1305-0039																6 7		5.3.1.1-05
臨床	第I相	生物薬剤学試験 BE	1305-0051																6 8		5.3.1.2-01
臨床	第I相	生物薬剤学試験 BE	1305-0037																1 2		5.3.1.2-02
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（SRD）	1305-0001				5 6														5.3.3.1-01
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（MRD）	1305-0002					4 6													5.3.3.1-02
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（SRD/MRD）	1305-0011									8 1									5.3.3.1-03
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（ADME）	1305-0016													4 5					5.3.3.1-04
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験 及び安全性	1305-0012										4	7							5.3.3.2-01
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（日本人）	1305-0017										1 6								5.3.3.3-01
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（中国人）	1305-0024															2 3			5.3.3.3-02
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（腎機能障害）	1305-0025															3 8			5.3.3.3-03
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（肝機能障害）	1305-0027															2 9			5.3.3.3-04
臨床	第I相	臨床薬物動態（PK）試験（日本人）	1305-0038																		5.3.3.3-05

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

表 1: 2(cont'd)　　開発の経緯図



Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 小児開発計画

ベーリンガーインゲルハイムは，慢性線維化を伴う間質性肺疾患（ILD）の小児患者を対象とした臨床試験を実施する予定である。特発性肺線維症（IPF）（第 II 相試験），IPF 及び進行性肺線維症（PPF）（第 III 相試験）を対象とした本薬の進行中の成人臨床プログラムで得られた結果を前提に，小児及び青年の線維化を伴う ILD における現在のアンメットニーズに対処するために，用量-曝露及び安全性に関する情報を収集する試験を計画している。

2.1 小児集団における疾患の概要

2.1.1 疾患背景の詳細

線維芽細胞の増殖，遊走及び形質転換は，IPF，過敏性肺炎（HP），全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD），関節リウマチに伴う間質性肺疾患（RA-ILD）などの肺線維症を引き起こすいくつかの疾患の共通の最終経路における基本的なプロセスであることが示されている［c01783972］。そのため，成人及び小児の慢性線維化を伴う ILD を対象とした開発プログラムでの有力な基本仮説は，線維化を伴う ILD において同様の最終共通経路に対し，本薬の抗線維化効果が作用することで，臨床ベネフィットに導くことができるというものである。したがって，成人及び小児を対象としたプログラムでは，基礎にある誘因に関係なく，慢性線維化を伴う ILD の実証されたエビデンスに基づき，病態生理が類似していると推定される患者を対象としている。

2.1.2 小児の線維化を伴う間質性肺疾患

小児 ILD の疫学に関する文献データは限られている。全体として，小児 ILD の有病率は成人に比べて極めて低いと考えられ［R11-5060；R12-0299；R12-0358；R12-0974；R14-4379；R17-2810；R17-2902；R17-2907；R03-2090；R03-2075；P16-01479］，100 万人あたり 1.5～3.8 人［R12-2794；R16-4790；R17-2776］，罹患率は，100 万人年あたり 1.32～162 人である［R16-1141；R12-0299；R18-1147］。本邦においては，日本小児呼吸器学会が行った小児特発性間質性肺炎の全国登録システムにて，10 年間で 34 例が登録された［R25-1411］。一部の ILD（RA-ILD など）は小児及び成人でみられるが，主に小児のみでみられる ILD（サーファクタント蛋白欠損症など）や成人でのみでみられる ILD（IPF など）がある［R16-4788］。そのため，慢性線維化を伴う ILD プログラムの対象となる成人及び小児患者集団の基礎にある病態生理は類似しているにもかかわらず，成人プログラムと小児プログラムとの間の ILD 臨床診断の構成は，ある程度の重複はあるものの，異なると予想される。

専門家のフィードバックによると，小児プログラムへの参加に適格な患者集団の大部分を占めると予想される小児疾患は以下のとおりである：サーファクタント蛋白欠損症（*SFTPC* 及び *ABAC3* 変異），慢性過敏性肺炎（cHP），中毒性/放射線/及び薬物誘発性肺炎，造血幹細胞移植（HSCT）後線維症，結合組織疾患関連障害［若年性関節リウマチ（RA）/若年性特発性関節炎，全身性強皮症（SSc），皮膚筋炎/多発性筋炎（PM/DM），混合性結合組織病（MCTD）及びサルコイドーシスなど］。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

小児における慢性線維化を伴う ILD の自然経過

小児における慢性線維化を伴う ILD の自然経過に関するデータは限られている。利用可能な報告に基づくと，臨床経過が成人 ILD よりも良好な転帰と関連することを示唆しており，Fan らにより症状発現後 2, 4 及び 5 年時点の生存率がそれぞれ 83%, 72%及び 64%と報告されている［R09-5337］。これに対して，成人の進行性線維化を伴う ILD のうち最も重度の型である IPF［P11-07084］の診断後の生存期間中央値は 2.5～3.5 年である。

小児の線維化を伴う ILD では，罹患率と死亡率の高い部分集団が存在し，上記の Fan らの報告［R09-5337］で詳述されているが，現在のところ利用可能な治療選択肢はない。小児における様々な線維化を伴う ILD からなる小規模コホートを対象に生存予測因子を評価したところ，症状及び酸素療法に基づく疾患重症度スコアが生存率低下と有意に関連していた［R09-5337］。体重，断続性ラ音，ばち状指，症状の持続期間又は家族歴などの臨床パラメータと生存期間との間に関連性は認められなかった。肺機能に関するデータはこの解析に含まれていない。しかしながら，疾患進行や治療効果を評価するためのこの重症度スコアの評価は行わなかったが，一部の臨床症例では時間経過とともに変化することが報告されている［R18-1622］。

慢性線維化を伴う肺疾患の小児を対象とした臨床試験実施の根拠

ベーリンガーインゲルハイムは現在，慢性線維化を伴う ILD 患者における肺傷害に対する反応には線維化の進展があり，この線維化は初期の臨床的関連性や誘因とは無関係に進行性かつ自己持続性になるという仮説に基づき，IPF 及び PPF の成人を対象とした臨床プログラムを実施している。このステージでは，疾患の進行を遅らせるために，標的を絞った抗線維化療法が必要であると想定される。抗線維化作用を有する本薬は，IPF 及び PPF 患者を対象とした第 III 相試験で臨床的ベネフィットが検証された。

小児の ILD の病態生理は非常に不均一であり，成人の ILD とは異なることもある。例えば，成人の線維化を伴う ILD では，組織学的に通常間質性肺炎（UIP）パターンが疾患の進行に大きな影響を及ぼすことが知られているが，小児の線維化を伴う ILD ではほとんどみられない。しかし，専門家によると，小児 ILD と成人 ILD は重複する部分もあり，慢性の線維化プロセス及び臨床経過が成人の慢性線維化を伴う ILD プログラムの対象疾患（IPF 及び PPF）と類似しているものもある。したがって，成人を対象とした開発プログラムで本薬の抗線維化効果が実証されたため，同様の基礎病態生理を有する小児集団においても同様のベネフィットが認められると想定される。

ニンテダニブの成人慢性線維化を伴う ILD プログラムで行われたように［P17-10582］，病態生理及び臨床的挙動の類似性に基づく様々な臨床診断を通して患者をグループ化するバスケット法を用いても，小児の線維化を伴う ILD における本薬の有効性を適切に実証する検出力を備えた臨床試験は，実施可能性がないと考えられる。本薬の作用機序に基づき，成人での全身曝露量と一致することにより，成人と同様の効果が小児でも得られると推定される。しかし，症例数が少ないことにより，これを正式に検証することはできない。本薬の小児開発プログラムにおいて有効

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

性と安全性を支持するデータを収集し，この患者集団における本薬のベネフィット・リスクの評価を裏付ける予定である。

結論

小児 ILD はまれな疾患であり，多くの場合，成人の慢性線維化を伴う ILD と同様に良好な予後を示すが，慢性線維化を伴う ILD により罹患率と死亡率の高い部分集団が存在する。高いアンメットニーズにもかかわらず，現在までのところ，この患者集団に対する臨床評価は，症例数が少ないため限定されている。成人の慢性線維化を伴う ILD プログラムの一環として，慢性肺線維症には最終的に共通の経路があり，これは本薬の抗線維化作用に反応すると想定される。進行中の PPF を対象とした試験で，成人の PPF 患者で良好なベネフィット・リスクが示されたため，比較可能な小児集団において成人の本薬全身曝露量と一致させることで，同様の効果が得られると推定される。実施可能性を最大限にするため，病態生理及び臨床挙動に基づいて小児対象集団をグループ化するバスケット法を用いて，臨床的に意義のある慢性線維化を伴う ILD を有する小児における本薬の PK 及び安全性に焦点を当てた評価を行う。計画中の小児試験の範囲は，小児集団を募集することが困難な他の希少疾患における試験と一致している。

2.1.3 小児集団における診断，予防又は治療の最新の方法

診断

線維化を伴う ILD の診断は小児と成人のいずれにおいても困難であり，集学的アプローチを必要とすることが多い［R16-4788；R17-3035；R17-3712］。年長の小児における ILD の臨床症状は成人とほぼ同様であり，呼吸困難，肺機能低下，ガス交換障害，運動耐容能低下などがみられ，一部の症例では急性増悪，呼吸不全及び死亡を伴う。

小児及び成人の線維化を伴う ILD の診断には，同様の診断ツールがよく使用される。これらには，臨床評価，X 線撮影，肺機能の機能評価，酸素化の評価，心疾患を除外するための心エコー検査，及び血液検査（血清学的検査及び遺伝子検査）がある［R17-3035］。成人と同様に，HRCT による画像評価は小児の線維化を伴う ILD の評価における標準的なアプローチである。乳児及び年少の小児では，HRCT 撮影で麻酔が必要になることがあり，また解剖学的サイズのため及び息止めができないために解釈が困難なケースがある［R18-1598；R17-3607］。経気管支生検や開胸肺生検などの侵襲的手技は診断が確定できない場合に限られ，一般的に実施されることはまれである。組織生検は，必要に応じて画像検査などの非侵襲的な手段では結論が出ない場合に診断を確定するために，年少の小児で実施されることが多い。遺伝的スクリーニングは，小児，特に重度の急速進行性疾患を有する乳児及び年少の小児，ILD の家族歴を有する患者，又は特定の臨床的症候群の患者において，成人よりも多く実施される。右室拘束性循環動態を記録し，肺機能障害の重症度をモニタリングするために，小児と成人の両方で肺機能検査が使用される。努力肺活量（FVC）は診断にしばしば用いられ，呼吸器疾患治療薬の臨床試験で使用される最も一般的な呼吸生理学的バイオマーカーである。しかし，就学前の小児では，肺機能測定値の一貫性が低く，技術的にも困難である［R17-3035；R07-4839］。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

小児の疾患活動性の臨床モニタリングは，年齢によって異なり，症状の評価，肺機能の生理学的評価，酸素化，運動能力，画像検査など多岐にわたる。これらの評価の一部（肺機能，運動能力，画像検査など）の適用可能性は，要求される指示に従うことができないため，又は放射線曝露に関連する安全上の懸念のため，年少の小児では制限されることが多い。その他の臨床指標に関しては，認知機能，成長パターン，体重などの発達評価を含む臨床モニタリングのために，特に小児では使用されている。

臨床的に重要な線維化を伴う ILD 小児患者を試験に組み入れるために特定することは，現在の臨床パラメータを用いることで困難ではあるが可能である。慢性肺線維症の小児における予後不良の予測因子に関するエビデンスが不足していることから，成人の開発プログラムで行われているような臨床パラメータを用いた臨床的進行の定義は受け入れられない，あるいは正当化されないと考えられる。代わりに，臨床症状の評価，生理学的及び機能的モニタリングを含め，小児患者の年齢層に基づいて疾患重症度の評価及び疾患進行の臨床モニタリングを個別化する必要がある。

治療

小児の肺線維症の治療法として承認されている薬剤はない。そのため，この患者集団に対する治療に対する高いアンメットニーズが存在する。

重度の進行性疾患（サーファクタント B 欠損症，*ABCA3* 変異など）を有する小児には肺移植のための専門医への紹介が推奨されており，5 年間及び 7 年間の生存率はそれぞれ 51%及び 45%である[R16-4788]。それ以外の臨床管理は，支持療法（酸素療法及び人工呼吸器による補助など），ベネフィットが立証されていないかつ既知の副作用を有する治療法（ヒドロキシクロロキン，コルチコステロイド，ミコフェノール酸モフェチル［MMF］など）に重点が置かれる［R16-4820；R16-4799；R16-4819；P16-11832；R16-4789］。

これまでに，成人の肺線維症を適応として現在承認されている（ニンテダニブ及びピルフェニドン），又は開発中の抗線維化剤は，いずれも小児 ILD の治療薬として国内で評価又は承認されていない。一方で，ベーリンガーインゲルハイムによる線維化を伴う ILD を有する 6 歳から 17 歳以上の小児を対象としたニンテダニブの臨床試験が実施［P22-06761］され，2025 年 3 月に EU で製造販売承認を得た。

予防

成人と同様に，ILD の小児に対する予防措置は，予防接種による追加的な損傷を最小限に抑え，有害な刺激への曝露を避けることを目的としている。

2.2 医薬品の概要

本薬は環状アデノシン一リン酸（cAMP）を加水分解して不活性化させるホスホジエステラーゼ 4B（PDE4B）アイソザイムを選択的に阻害する。PDE4 阻害は，抗炎症活性に加えて，線維芽細胞増殖因子を阻害し，線維芽細胞の筋線維芽細胞への形質転換及び線維芽細胞の運動性を抑制する

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

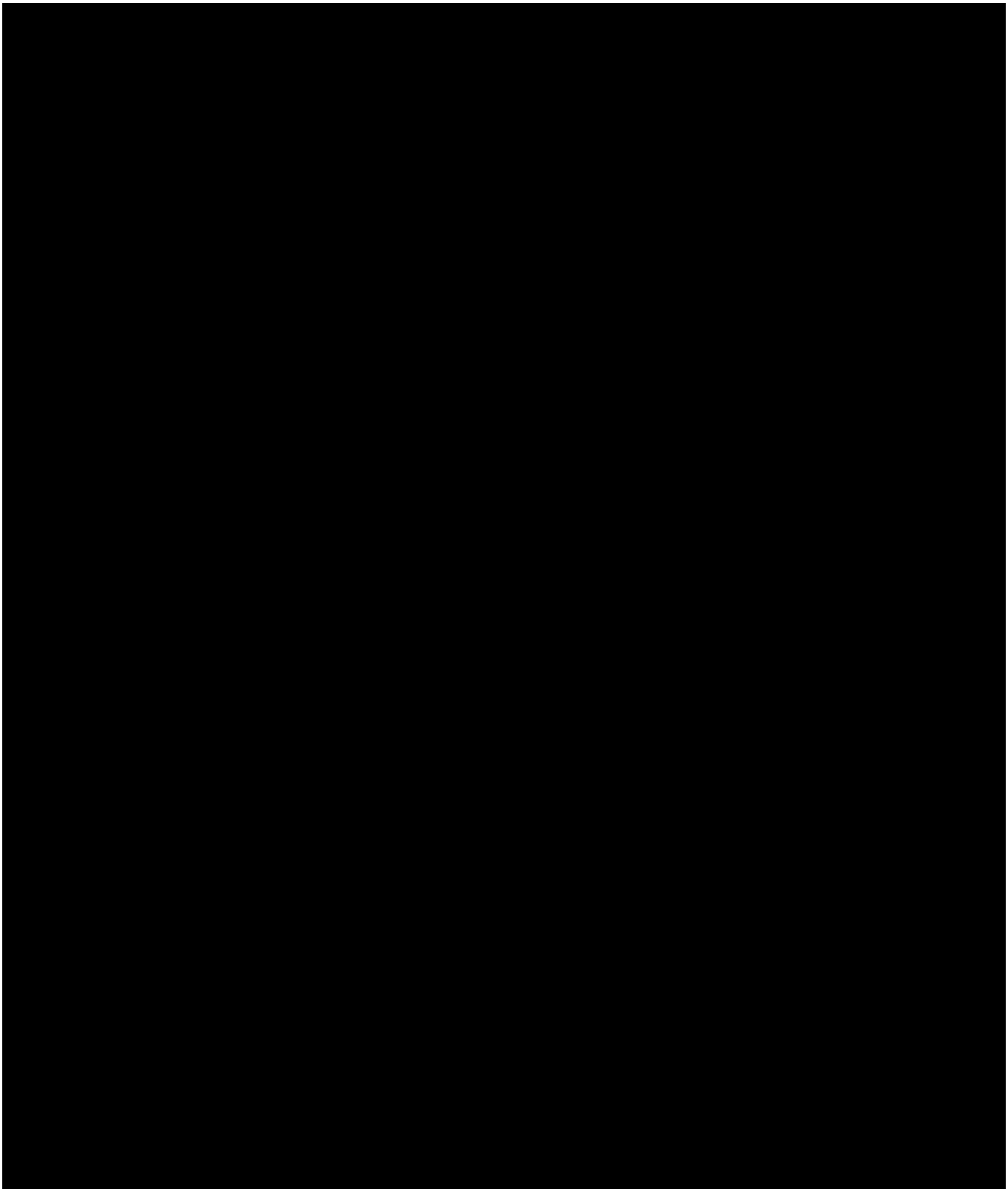
とともに，線維芽細胞の細胞死を促進し，細胞外マトリックス（ECM）成分の合成，放出及び機能を低下させることが期待される。

現在，ベーリンガーインゲルハイムは，18 歳以上の特発性肺線維症（IPF）及び進行性肺線維症（PPF）患者に対する治療薬として本薬の試験を実施した。そのため，線維化を伴う間質性肺疾患を有する小児患者の治療薬として本薬の試験を計画している。これまで小児患者での安全性情報は得られていない。しかしながら，成人の ILD 集団で同定されているネランドミラストの潜在的及び既知のリスクは小児においても予見される。成人で実施された臨床試験で観察された最も高頻度に報告された有害事象は胃腸障害であった。

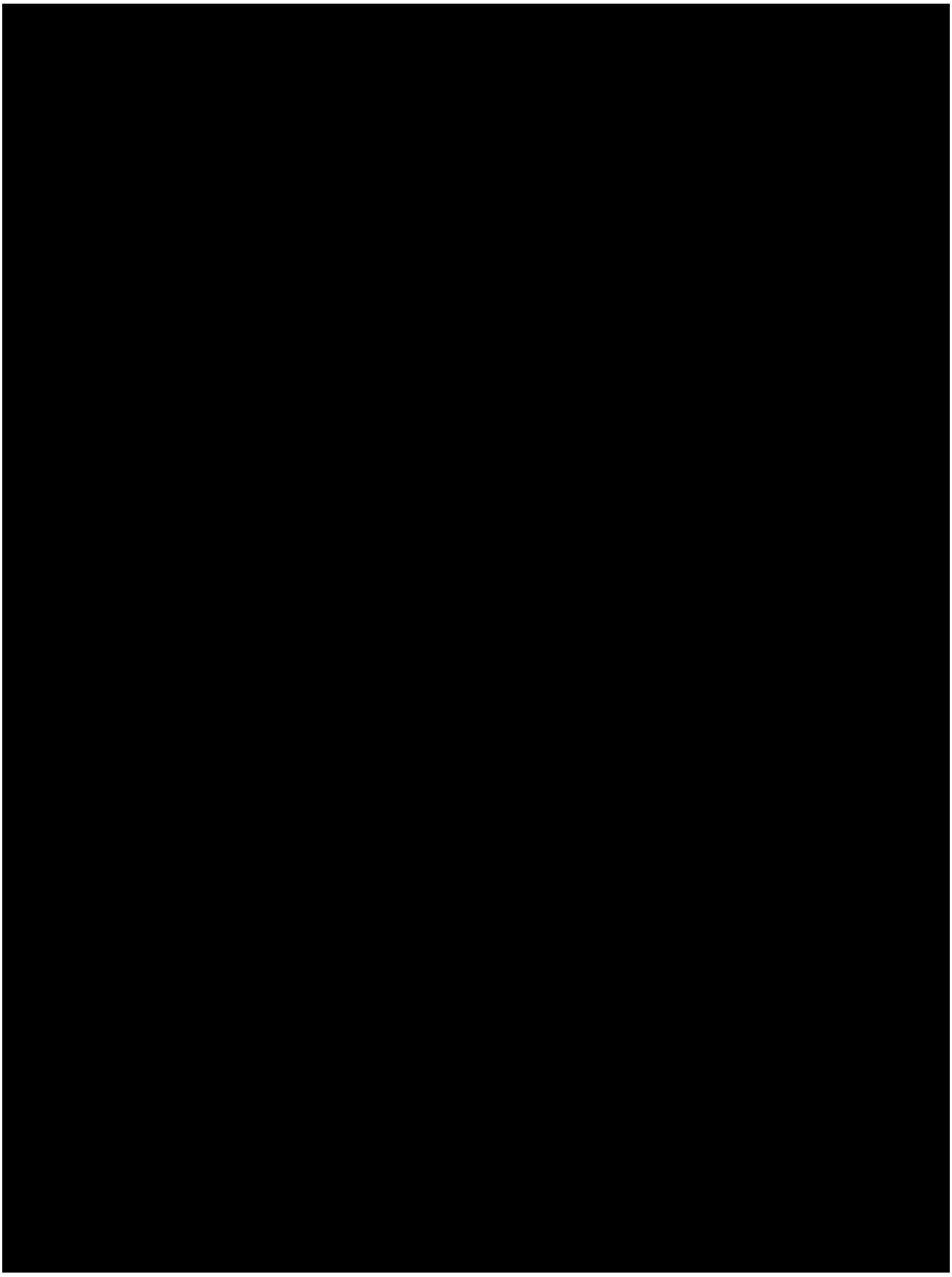
2.3 年齢に応じた製剤の開発

[redacted]

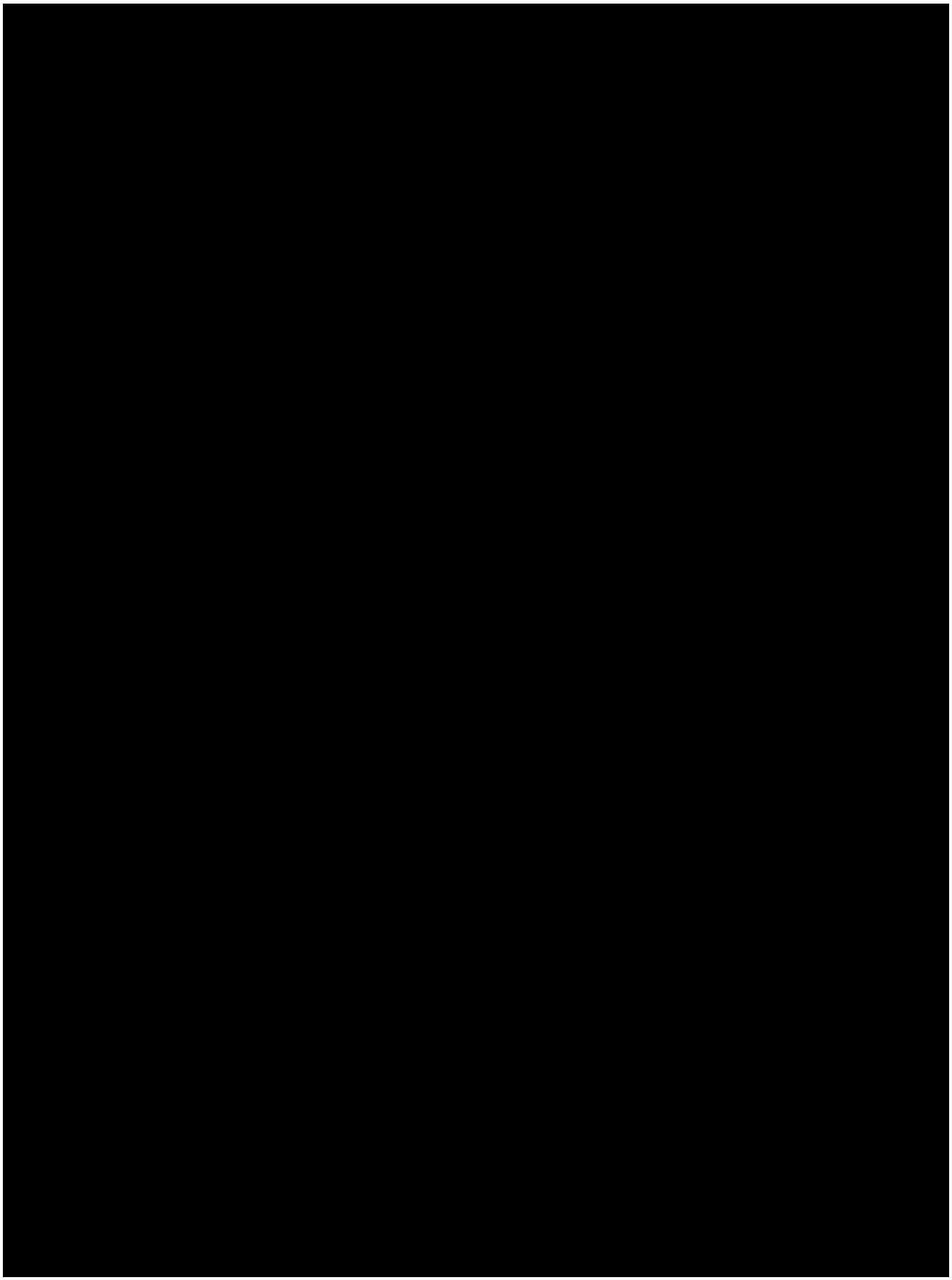
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

[redacted]

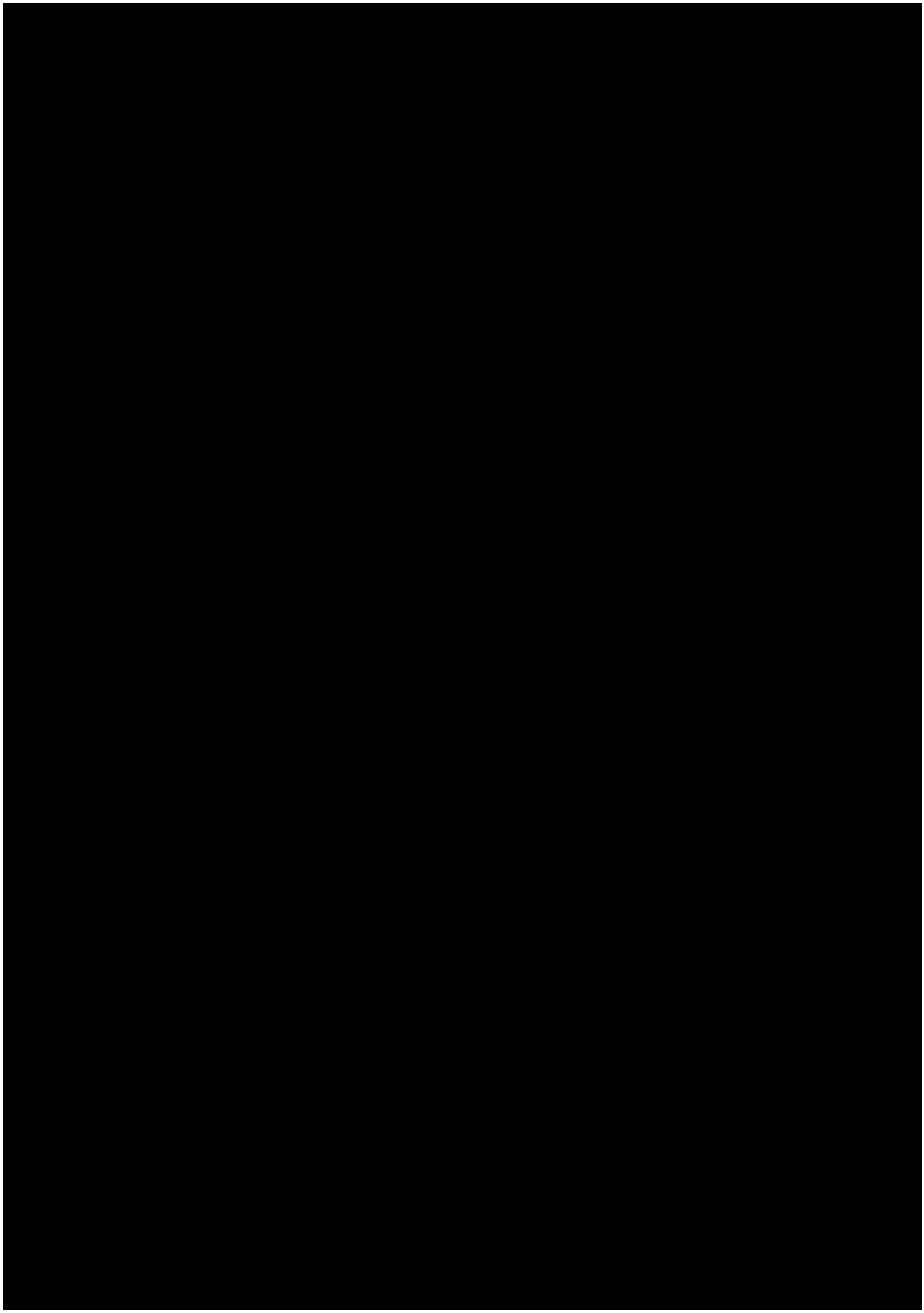
2.4 非臨床試験

[redacted]

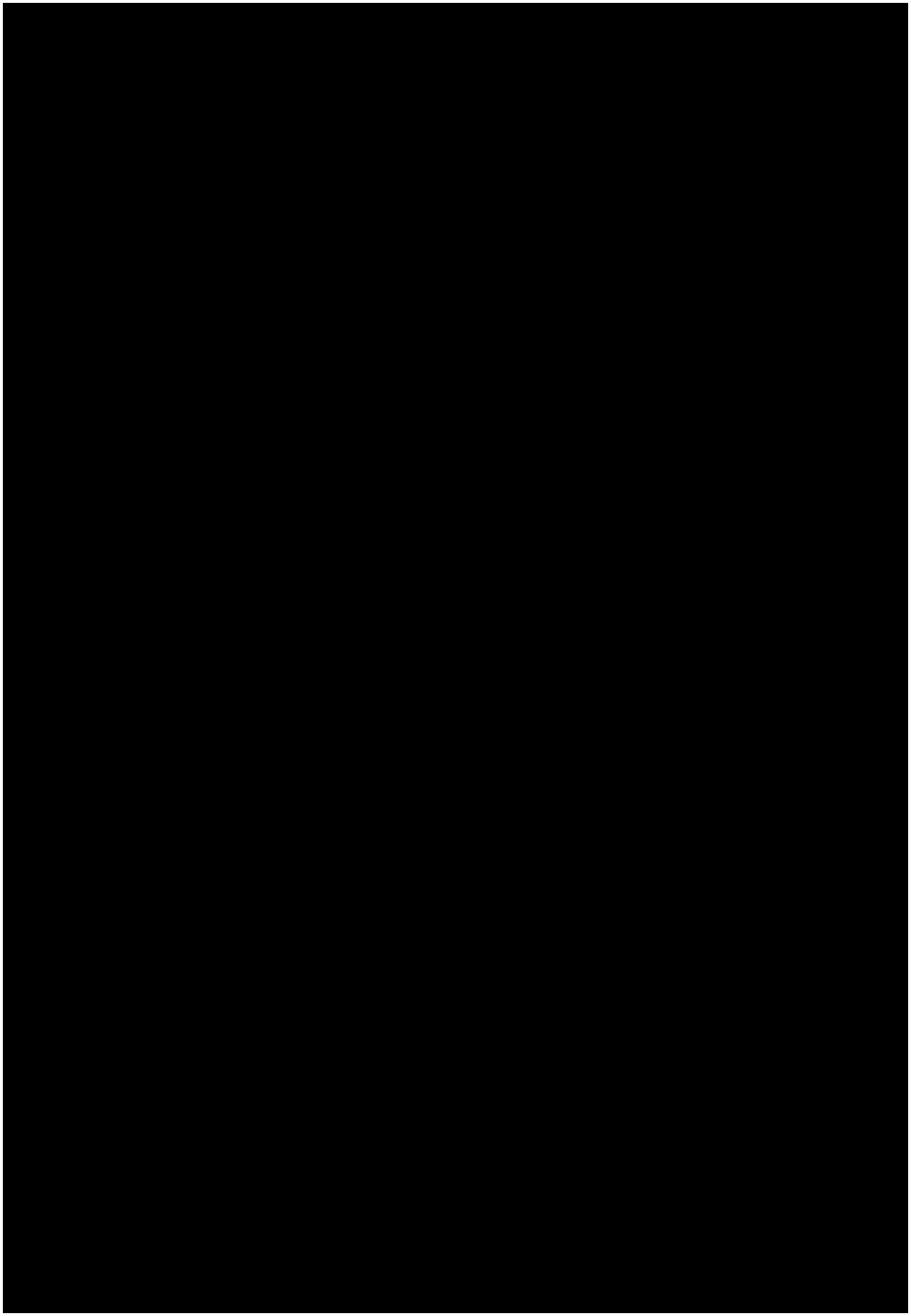
2.5 計画されている小児臨床試験

[redacted]

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies



Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

[redacted]

2.6 小児開発計画のスケジュール

小児を対象とした 1305-0022 試験の予定される実施時期を以下に示す。

- 試験開始 – 20[redacted] 年[redacted] 月まで
- 試験終了 – 20[redacted] 年[redacted] 月まで

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 参考文献

P11-07084 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(6):788–824.

P16-01479 Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, Bendstrup E. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. Respir Med 2014;108(5):793–799.

P16-11832 Chang WH, Katz BJ, Warner JE, Vitale AT, Creel D, Digre KB. A novel method for screening the multifocal electroretinogram in patients using hydroxychloroquine. Retina 2008;28(10):1478–1486.

P17-10582 Flaherty KR, Brown KR, Wells AU, Clerisme-Beaty E, Collard HR, Cottin V, et al. Design of the PF-ILD trial: a doubleblind, randomised, placebo-controlled phase III trial of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease BMJ Open Resp Res 2017;4:e000212.

P22-06761 Deterding R, Young LR, DeBoer EM, Warburton D, Cunningham S, Schwerk N, Flaherty KR, Brown KK, Dumistracel M, Erhardt E, Bertulis J, Gahlemann M, Stowasser S, Griese M, InPedILD Trial Investigators. Nintedanib in children and adolescents with fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J; 2023; 61(2); 2201512.

R03-2075 Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(4):967–972.

R03-2090 Thomeer M, Demedts M, Vandeurzen K, VRGT Working Group on Interstitial Lung Diseases. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. Acta Clin Belg 2001;56(3):163–172.

R07-4839 Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(12):1304–1345.

R09-5337 Fan LL & Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronicinterstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med 1997;156(2 Pt 1):939–942.

R11-5060 Karakatsani A, Papkosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markolpolou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. Respir Med 2009;103(8):1122–1129.

R12-0299 Dobiás L, Cerná M, Rössner P, Srám R. Genotoxicity and carcinogenicity of metronidazole. Mutat Res 1994;317(3):177–194.

R12-0358 Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, Montero C, Sueiro A, Disdier C, Vendrell M, Spanish Group on Interstitial Lung Diseases (EPID Group, SEPAR) Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 21, 64–70 (2004)

R12-0974 López-Campos JL, Rodríguez-Becerra E, Neumosur Task Group, Registry of Interstitial Lung Diseases. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998-2000: the RENIA study. Eur J Epidemiol 2004;19(2):155–161.

R12-2794 Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. Pediatr Pulmonol 2002;34(1):23–29.

R14-4379 Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. Clin Respir J 2014;8(1):55–62.

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

R16-1141 Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, Lohse P,von Kries R, et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. Orphanet J Rare Dis 2009;4:26.

R16-4788 Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2013;188(3):376–374.

R16-4789 Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung diseases in children. Orphanet J Rare Dis 2010;5:22.

R16-4790 Casamento K, Laverty A, Wilsher M, Twiss J, Gabbay E, Glaspole I, et al. Assessing the feasibility of a web-based registry for multiple orphan lung diseases: the Australasian Registry Network for Orphan Lung Disease (ARNOLD) experience. Orphanet J Rare Dis 2016;11:42.

R16-4799 Ward LM. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. Horm Res 2005;64(5):209–221.

R16-4819 Easterbrook M. Detection and prevention of maculopathy associated with antimalarial agents. Int Opthalmol Clin 1999;39(2):49–57.

R16-4820 Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: Impact of the underlying disease. Pediatrics 2007;119 (Suppl 2):S116–S174.

R17-2776 Saddi V, Beggs S, Bennetts B, Harrison J, Hime N, Kapur N, et al. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. Orphanet J Rare Dis 2017;12:133.

R17-2810 Duchemann B et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. Eur Respir J 2017;50(2). Pii:1602419.

R17-2902 Duchemann B, Annesi-Maesano I, Jacobe de Naurois C, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, et al. Interstitial lung disease in Malta. Malta Medical Journal. 2012;24(2):11–15.

R17-2907 Annesi-Maesano I, Nunes H, Duchemann B, Valeyre D, Agabiti N, Saltini C, et al. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis in Europe - an update. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2013;30(Suppl 1):6–12.

R17-3035 Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax 2015;70(11):1078–1084.

R17-3607 Semple TR, Ashworth MT, Owens Cm. Interstitial lung disease in children made easier…Well, almost. Radiographics 2017;37(6):1679–1703.

R17-3712 Griese M, Seidl E, Hengst M, Reu S, Rock H, Anthony G, et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). Thorax 2018;73(3):231–239.

R18-1147 Laverty A, Jaffé A, Cunningham S. Establishment of a web-based registry for rare (orphan) pediatric lung diseases in the United Kingdom: the BPOLD registry. Pediatr Pulmonol 2008;43(5):451–456.

R18-1598 Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2010;23(1):43–68.

R18-1622 Cunningham S, Graham C, MacLean M, Aurora P, Ashworth M, Calder A, et al, ChILDEU Study Group. An observational study of incident diagnoses of children's diffuse parenchymal lung disease (ChILDEU). Poster presented at the European Network for Translational Research in Children's and Adult Interstitial Lung Disease (ENTER-chILD), Prague, November 6–7, 2017.

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

R20-2840 Bronner F, Farach-Carson MC, Roach HI, editors. Bone-metabolic functions and modulators. Dordrecht: Springer; 2012.

R20-4255 Klingmann V, Linderskamp H, Meissner T, Mayatepek E, Moeltner A, Breitkreutz J, Bosse HM. Acceptability of Multiple Uncoated Minitablets in Infants and Toddlers: A Randomized Controlled Trial. J Pediatr. 2018 Oct;201:202-207.

R24-0247 S Mitsui N, Hida N, Kamiya T, Yamazaki T, Miyazaki K, Saito K, Saito J, Yamatani A, Ishikawa Y, Nakamura H, Nakamura A, Harada T. Swallowability of Minitablets among Children Aged 6-23 Months: An Exploratory, Randomized Crossover Study. Pharmaceutics. 2022 Jan 15;14(1):198.

R24-0981 Kluk A, Sznitowska M, Brandt A, Sznurkowska K, Plata-Nazar K, Mysliwiec M, et al. Can preschool-aged children swallow several minitablets at a time? Results from a clinical pilot study. Int J Pharm; 2015; 485; 1-6.

R25-1411 Tamai N, Koinuma G, Okada K. Childhood interstitial pneumonia in Japan. Jpn J Pediatr Pulm; 2022; 33(1); 9-18.

c01783972 Investigator’s Brochure: Nintedanib (BIBF 1120), Version 21, 05 Apr 2024.

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ネランドミラスト
剤形・含量：	フィルムコート錠 9 mg ・ 18 mg
文書名：	1.6 外国における使用状況等に関する資料
文書作成日：	14 April 2026

Proprietary confidential information
© 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　外国における使用状況 3
2.　外国における添付文書 3
2.1　企業中核データシート 3
2.2　米国の添付文書 3

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 外国における使用状況

米国では, 特発性肺線維症を対象効能とした本剤の承認申請を 2025 年 2 月に提出した。その後, 進行性肺線維症を対象効能とした本剤の承認申請を 2025 年 5 月に提出した。欧州では，特発性肺線維症及び進行性肺線維症を対象効能とした本剤の承認申請を 20■ 年■ 月に提出した。国内での製造販売承認申請時点（2026 年 3 月時点）においては，特発性肺線維症及び進行性肺線維症の効能にて米国および中国で承認されている。

2. 外国における添付文書

2.1 企業中核データシート

本剤の企業中核データシートである CCDS を添付する［CTD1.6-02］

2.2 米国の添付文書

本剤の米国の添付文書及び邦訳の概略を添付する［CTD1.6-03］。

COMPANY CORE DATA SHEET

[redacted]

[redacted]

[redacted] JASCAYD

[redacted] Nerandomilast

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use JASCAYD safely and effectively. See full prescribing information for JASCAYD.

JASCAYD® (nerandomilast tablets), for oral use
Initial U.S. Approval: 2025

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage, Progressive Pulmonary Fibrosis (1.2) 12/2025

----------INDICATIONS AND USAGE----------

JASCAYD is a phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor indicated for:

- The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in adult patients. (1.1)
- The treatment of progressive pulmonary fibrosis in adult patients. (1.2)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Recommended Dosage: 18 mg orally twice daily approximately 12 hours apart with or without food. (2.1)
- Reduce JASCAYD to 9 mg twice daily for patients who are unable to tolerate 18 mg twice daily, except in patients taking concomitant pirfenidone. (2.1, 7.1)
- Swallow tablets whole or dispersed in water. (2.1)
- See full prescribing information for dosage modification for concomitant use with CYP3A inhibitors and administration instructions for patients who have difficulty swallowing tablets. (2.2, 2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets: 9 mg and 18 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

None. (4)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (≥5%) are diarrhea, COVID-19, upper respiratory tract infection, depression, weight decreased, decreased appetite, nausea, fatigue, headache, vomiting, back pain, and dizziness. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at (800) 542-6257 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

Strong CYP3A Inhibitors: Reduce JASCAYD dosage to 9 mg twice daily. (2.2, 7.1)
Moderate or Strong CYP3A Inducers: Avoid concomitant use with JASCAYD. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 02/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis
1.2 Progressive Pulmonary Fibrosis
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Dosage Modification of JASCAYD for Concomitant Use With CYP3A Inhibitors
2.3 Administration Instructions for Patients Who Have Difficulty Swallowing Tablets
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on JASCAYD
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
8.7 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis
14.2 Progressive Pulmonary Fibrosis
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis

JASCAYD is indicated for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in adult patients.

1.2 Progressive Pulmonary Fibrosis

JASCAYD is indicated for the treatment of progressive pulmonary fibrosis (PPF) in adult patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of JASCAYD is 18 mg twice daily, administered orally (swallow tablets whole or dispersed in water) approximately 12 hours apart, with or without food.

- Reduce JASCAYD to 9 mg twice daily for patients who are unable to tolerate 18 mg twice daily, except in patients who concomitantly use JASCAYD with pirfenidone.

Recommended Dosage for Concomitant Use with Pirfenidone

Recommended dosage of JASCAYD is 18 mg twice daily when used concomitantly with pirfenidone. Do not reduce dosage to 9 mg twice daily *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Administration Instructions

Swallow JASCAYD tablets whole or dispersed in water *[see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Missed Dose(s)

If a dose of JASCAYD is missed, advise the patient to take the next dose at the next scheduled time. Advise the patient to not make up for a missed dose.

Maximum Recommended Dosage

The maximum recommended dosage of JASCAYD is 18 mg twice daily.

2.2 Dosage Modification of JASCAYD for Concomitant Use With CYP3A Inhibitors

Strong CYP3A Inhibitors

Reduce JASCAYD dosage to 9 mg twice daily when used concomitantly with strong CYP3A inhibitors *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Moderate and Weak CYP3A Inhibitors

No dosage modification is recommended for JASCAYD when used concomitantly with moderate or weak CYP3A inhibitors.

2.3 Administration Instructions for Patients Who Have Difficulty Swallowing Tablets

Disperse JASCAYD tablet in water and administer as follows:

- Place approximately 100 mL (3 to 4 ounces) of non-carbonated, room temperature water in a glass. Do not use any other liquids.

- Place a JASCAYD tablet in the water, without crushing, and stir regularly for approximately 15 to 20 minutes until the tablet is dispersed into very small pieces (the tablet will not completely dissolve).
- Drink the dispersion within 2 hours of mixing.
- If the dispersion is not drunk immediately, stir again before drinking.
- Rinse the glass with approximately 100 mL (3 to 4 ounces) of water and drink to ensure the full dose is administered.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:
- 9 mg, light yellow, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol on one side and "F9" on the other side.
- 18 mg, light red, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol on one side and "F18" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adverse Reactions for Idiopathic Pulmonary Fibrosis
The safety of JASCAYD was based on a randomized, placebo-controlled, double-blind trial (FIBRONEER-IPF), which included 1,177 adult patients with IPF who were randomized in a 1:1:1 ratio to receive JASCAYD 9 mg twice daily, JASCAYD 18 mg twice daily, or matching placebo. Patients received JASCAYD or placebo with or without background antifibrotic treatment (nintedanib or pirfenidone) for at least 52 weeks *[see Clinical Studies (14.1)]*. The median duration of exposure was 14 months in each treatment arm.

Discontinuation due to adverse reactions occurred more frequently in patients treated with JASCAYD (with or without background antifibrotic treatment) 18 mg (15%) and 9 mg (12%) compared to placebo (11%). The most frequent adverse reaction leading to discontinuation of JASCAYD 18 mg and 9 mg was diarrhea (6% and 2%, respectively).

Table 1 lists the most common adverse reactions from the studied population with an incidence of greater than or equal to 5% in JASCAYD-treated patients and more common than the placebo group.

Table 1 Adverse Reactions with JASCAYD with Incidence of ≥5% and More Common than Placebo in Patients[1] with IPF (FIBRONEER-IPF Trial)

	JASCAYD 18 mg BID n=392	JASCAYD 9 mg BID n=392	Placebo n=393
Diarrhea	42%	31%	17%
COVID-19	13%	16%	12%
Upper respiratory tract infection	13%	11%	10%
Depression[2]	12%	11%	10%
Weight decreased	11%	10%	8%
Decreased appetite	9%	9%	5%
Nausea	8%	9%	7%
Fatigue	7%	8%	6%
Headache	7%	6%	5%
Vomiting	6%	5%	5%
Back pain	6%	5%	4%
Dizziness	5%	6%	5%

[1]Studied population including patients who received JASCAYD with or without background antifibrotic treatment (nintedanib or pirfenidone)
[2]Includes depression, depressed mood, depression rating scale score increased, suicidal ideation, adjustment disorder with depressed mood, depressive symptom
BID: twice daily; COVID-19: infection with SARS-CoV-2 virus

Specific Adverse Reactions of JASCAYD for IPF with or without Concomitant Use of Nintedanib or Pirfenidone

Diarrhea

Diarrhea was more common in patients using JASCAYD with concomitant nintedanib. In patients taking nintedanib, diarrhea occurred in 62%, 50%, and 28% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively. In patients using concomitant pirfenidone, diarrhea occurred in 24% and 8% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily and placebo, respectively. In patients without concomitant antifibrotic treatment, diarrhea occurred in 26%, 17%, and 8% of patients using JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively.

Diarrhea was the most common adverse reaction associated with treatment discontinuation, and most common with JASCAYD used concomitantly with nintedanib: discontinuation occurred in 13%, 2%, and 1% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily and placebo, respectively. No treatment discontinuations due to diarrhea occurred in patients treated with background pirfenidone and JASCAYD 18 mg twice daily or background pirfenidone with placebo. Diarrhea leading to treatment discontinuation occurred in 1% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily and in no patients treated with JASCAYD 9 mg or placebo without concomitant antifibrotic treatment.

In most patients treated with JASCAYD, diarrhea was of mild to moderate intensity and generally occurred within the first 3 months of treatment.

Weight Decrease

Weight decrease was most common in patients who received JASCAYD concomitantly with nintedanib in the studied population: in patients taking nintedanib, weight decrease occurred in 16%, 14%, and 12% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively. In patients using concomitant pirfenidone, weight decrease occurred in 6% and 5% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily and placebo, respectively. In patients without background antifibrotic therapy, weight decrease occurred in 8%, 2%, and 6% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively.

Decreased Appetite

In patients taking nintedanib, decreased appetite occurred in 7%, 10%, and 4% in JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively. In patients using concomitant pirfenidone, decreased appetite occurred in 13% and 10% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily and placebo, respectively. In patients without concomitant antifibrotic treatment, decreased appetite occurred in 9%, 6%, and 0% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively.

Less Common Adverse Reactions in IPF

Less common adverse reactions in the IPF population following administration of JASCAYD included asthenia (5% JASCAYD 18 mg twice daily, 4% JASCAYD 9 mg twice daily, and 2% placebo), amylase increased (1% JASCAYD 18 mg twice daily, 1% JASCAYD 9 mg twice daily, and 0% placebo), and vasculitis (1% JASCAYD 18 mg twice daily, 1% JASCAYD 9 mg twice daily, and 0% placebo).

Adverse Reactions for Progressive Pulmonary Fibrosis

The safety of JASCAYD was based on a randomized, placebo-controlled, double-blind trial (FIBRONEER-ILD), in which 1,178 adult patients with PPF were randomized in a 1:1:1 ratio to receive JASCAYD 9 mg twice daily, JASCAYD 18 mg twice daily, or matching placebo. Patients received JASCAYD or placebo with or without background nintedanib treatment for at least 52 weeks *[see Clinical Studies (14.2)]*. The median duration of exposure was 15 months in each treatment arm.

The most common adverse reactions in patients with PPF treated with JASCAYD were generally consistent with those observed in patients with IPF.

Specific Adverse Reactions of JASCAYD for PPF with or without Concomitant Use of Nintedanib

Diarrhea

Diarrhea was more common in patients using JASCAYD with concomitant nintedanib. In patients taking nintedanib, diarrhea occurred in 49%, 50%, and 37% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively. In patients without concomitant use of nintedanib, diarrhea occurred in 27%, 16%, and 16% of patients using JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively.

Diarrhea was the most common adverse reaction associated with treatment discontinuation, and most common with JASCAYD used concomitantly with nintedanib: discontinuation occurred in 4%, 3%, and 1% in patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively. Diarrhea

leading to treatment discontinuation occurred in 1% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily and in no patients treated with JASCAYD 9 mg or placebo without concomitant use of nintedanib.

In most patients treated with JASCAYD, diarrhea was of mild to moderate intensity and generally occurred within the first 3 months of treatment.

Weight Decrease

Weight decrease was more common in patients who received JASCAYD concomitantly with nintedanib, which occurred in 12%, 10%, and 9% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively. In patients without concomitant use of nintedanib, weight decrease occurred in 13%, 8%, and 5% of patients treated with JASCAYD 18 mg twice daily, JASCAYD 9 mg twice daily, and placebo, respectively.

Malignancies

Among patients with PPF, neoplasms (benign, malignant, or unspecified) were reported in more patients with PPF treated with JASCAYD than placebo over the entire study duration of FIBRONEER-ILD (5% JASCAYD 18 mg, 5% JASCAYD 9 mg, and 3% placebo). Malignancies such as non-melanoma skin cancers and small cell lung cancer were observed in patients who received JASCAYD (basal cell carcinoma: JASCAYD 18 mg n=2 [1%] vs. JASCAYD 9 mg n=3 [1%] vs. placebo n=1 [0.3%]; squamous cell carcinoma of skin: JASCAYD 18 mg n=4 [1%] vs. JASCAYD 9 mg n=2 [0.5%] vs. placebo n=0; and small cell lung cancer: JASCAYD 18 mg n=4 [1%] vs. JASCAYD 9 mg and placebo n=0).

Less Common Adverse Reaction(s) in PPF

Less common adverse reactions in the PPF population following administration of JASCAYD include atrial fibrillation (3% JASCAYD 18 mg twice daily, 2% JASCAYD 9 mg twice daily, and <1% placebo).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on JASCAYD

Strong CYP3A Inhibitors
Reduce the dosage of JASCAYD to 9 mg twice daily when used concomitantly with strong CYP3A inhibitors *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Nerandomilast is a CYP3A substrate. Concomitant use of JASCAYD with a strong CYP3A inhibitor increases exposure of nerandomilast, which may increase the risk of JASCAYD adverse reactions *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Moderate or Strong CYP3A Inducers
Avoid use of JASCAYD with strong or moderate CYP3A inducers.

Nerandomilast is a CYP3A substrate. Concomitant use of JASCAYD with moderate or strong CYP3A inducers is expected to decrease exposure of nerandomilast, which may decrease the efficacy of JASCAYD *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pirfenidone
Recommended dosage of JASCAYD is 18 mg twice daily when used concomitantly with pirfenidone. Do not reduce the dosage to 9 mg twice daily *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Concomitant use of JASCAYD with pirfenidone decreases exposure of nerandomilast *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. When JASCAYD was used concomitantly with pirfenidone in patients with IPF in FIBRONEER-IPF, efficacy was not observed with the JASCAYD 9 mg twice daily dosage *[see Clinical Studies (14.1)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary
There are no available data on JASCAYD use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or other adverse maternal or fetal outcomes. There are maternal and fetal risks associated with untreated idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) during pregnancy *(Clinical Considerations).*

Based on findings from animal reproduction studies, JASCAYD may increase the risk for fetal loss. In an embryo-fetal development study in rats, oral administration of nerandomilast to pregnant rats during organogenesis at an exposure approximately 5 times the maximum recommended human dose (MRHD) of 36 mg/day resulted in an increase in embryo-fetal losses *(see Data)*. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk of fetal loss.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2% to 4% and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 15% to 20%.

Clinical Considerations
Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk
Untreated IPF or PPF can lead to respiratory failure and mortality in the mother and intrauterine growth restriction, preterm birth, fetal hypoxia, and neonatal death.

Data
Animal Data
In an embryo-fetal development study in pregnant rats dosed by the oral route during the period of organogenesis from gestation days 6 to 17, nerandomilast caused an increase in embryo-fetal losses (pre- and post-implantation loss and decreased mean number of live fetuses) at an exposure that was approximately 5 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 6 mg/kg/day). Maternal toxicity, as evidenced by decreased body weight gains and adverse clinical signs, was observed at exposures approximately 7 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 9 mg/kg/day). No fetal or maternal toxicities were observed at exposures up to 3 and 5 times the MRHD (on an AUC basis with maternal oral doses of 3 mg/kg/day and 6 mg/kg/day), respectively.

In an embryo-fetal development study in pregnant rabbits dosed by the oral route during the period of organogenesis from gestation days 7 to 19, no effects on maternal or fetal development were observed at an

exposure that was approximately 4 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 15 mg/kg/day).

In a prenatal and postnatal development study in pregnant rats dosed by the oral route during the periods of gestation and lactation from gestation day 6 to lactation day 20, nerandomilast had no effects on delivery or the growth and development of offspring at an exposure that was approximately 2 times the MRHD (on an AUC basis with a maternal oral dose of 3 mg/kg/day).

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of nerandomilast or its metabolite in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Nerandomilast is present in animal milk. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk *(see Data)*.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for JASCAYD and any potential adverse effects on the breastfed infant from JASCAYD or from the underlying maternal condition.

Data

In a prenatal and postnatal development study in pregnant rats dosed by the oral route during the periods of gestation and lactation from gestation day 6 to lactation day 20, nerandomilast was present in the plasma of rat pups during the lactation period. In a single dose milk secretion study in lactating rats dosed with radiolabeled nerandomilast by the oral route, similar concentrations of total radioactivity were observed in the milk and plasma of lactating females, with the maximum radioactive concentration observed at 1 hour post dose that was significantly reduced by 24 hours post dose. The concentration of total radioactivity in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of JASCAYD for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis or progressive pulmonary fibrosis have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

There were 930 patients 65 years of age and older in the FIBRONEER-IPF trial *[see Clinical Studies (14.1)]*. Of the total number of JASCAYD-treated patients with idiopathic pulmonary fibrosis in this trial, 623 (79%) were 65 years of age and older, while 251 (32%) were 75 years of age and older.

There were 733 patients 65 years of age and older in the FIBRONEER-ILD trial *[see Clinical Studies (14.2)]*. Of the total number of JASCAYD-treated patients with progressive pulmonary fibrosis in this trial, 490 (63%) were 65 years of age and older, while 150 (19%) were 75 years of age and older.

No overall differences in safety or effectiveness of JASCAYD have been observed between patients 65 years of age and older and younger adult patients.

8.6 Renal Impairment

JASCAYD has not been investigated in patients with end stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73 m^2). Use of JASCAYD is not recommended in patients with end stage renal disease (eGFR <15 mL/min/1.73 m^2).

The recommended dosage in patients with mild (eGFR ≥60 to <90 mL/min/1.73 m^2 according to CKD-EPI), moderate (eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m^2), or severe renal impairment (eGFR ≥15 to <30 mL/min/1.73 m^2) is the same as that in patients with normal renal function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

JASCAYD has not been investigated in patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment. Use of JASCAYD is not recommended in patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment.

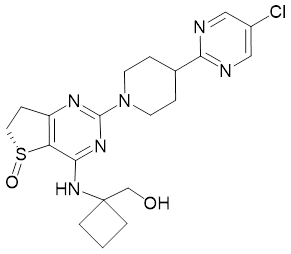
The recommended dosage in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment is the same as that in patients with normal hepatic function *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

In the event of an overdosage with JASCAYD, monitor the patient for any signs or symptoms of adverse reactions and provide appropriate symptomatic treatment. Consider contacting the Poison Help line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations.

11 DESCRIPTION

JASCAYD (nerandomilast tablets), for oral administration, contain nerandomilast, a phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor. The chemical name of nerandomilast is [1-[[(5R)-2-[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)-1-piperidyl]-5-oxo-6,7-dihydrothieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]amino]cyclobutyl]methanol. Nerandomilast has one chiral center and is the R-stereoisomer. Its structural formula is:



Nerandomilast is a white to off-white to light yellow powder with an empirical formula of $C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$ and a molecular weight of 449 g/mol. At or below pH 3, nerandomilast is very slightly to slightly soluble in water, and above pH 3 it is practically insoluble.

Each film-coated tablet of JASCAYD contains 9 mg or 18 mg of nerandomilast and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, ferric oxide red (18 mg tablets only), ferric oxide yellow (9 mg tablets only), ferrosoferric oxide (18 mg tablets only), hydroxypropyl cellulose, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, and talc. Each JASCAYD tablet contains less than 5 mg of sodium.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Nerandomilast is an inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) with at least nine-fold preferential inhibition of the PDE4B isoenzyme over PDE4A, PDE4C, and PDE4D based on *in vitro* data. PDE4 hydrolyzes and inactivates cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Nerandomilast exerts both antifibrotic and immunomodulatory effects as PDE4B inhibition elevates intracellular cAMP levels and reduces the expression of profibrotic growth factors and inflammatory cytokines, which are overexpressed in IPF and PPF.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure-Response
Increases in nerandomilast steady state trough concentrations were associated with better efficacy, as indicated by a smaller reduction in forced vital capacity (FVC) from baseline over 52 weeks.

Cardiac Electrophysiology
At 2.1 times the maximal concentration provided by the maximum recommended dose of nerandomilast, clinically significant QTc interval prolongation was not observed.

12.3 Pharmacokinetics

Nerandomilast exposure increased in a dose proportional manner following administration of single doses of 0.0032 to 2.6 times a single dose of 18 mg and multiple doses of 0.056 to 1 times the maximum recommended dose of 18 mg twice daily. Following administration of multiple doses of 18 mg twice daily, C_{max} increases 1.3-fold and AUC_{tau} increases 1.38-fold. Nerandomilast steady state is reached in approximately 4 days.

No clinically relevant differences in nerandomilast pharmacokinetics were observed between healthy subjects, patients with IPF, and patients with PPF.

Absorption
The absolute oral bioavailability of nerandomilast is 73%. Nerandomilast median (min, max) time to maximum plasma concentration (T_{max}) is 1 to 1.25 hours (range 0.5 to 4 hours).

Effect of Food
No clinically relevant differences in nerandomilast pharmacokinetics were observed following administration with a high-fat meal (1000 calories, 50% fat).

Distribution
Nerandomilast steady state apparent (oral) central volume of distribution is 93 L (CV 37%). *In vitro*, nerandomilast plasma protein binding is 77% and is not concentration dependent. Nerandomilast blood-to-plasma ratio is approximately 0.6 to 0.8.

Elimination
The geometric mean (CV%) elimination half-life of nerandomilast is 17 hours (46%) with an apparent (oral) clearance of 15.2 L/h.

Metabolism
Nerandomilast is primarily metabolized by CYP3A and to a lesser extent by multiple UGT enzymes.

After oral administration of nerandomilast, chiral inversion from the pharmacologically active R-enantiomer to the pharmacologically inactive S-enantiomer occurs via metabolism. The S-enantiomer was identified as a minor metabolite of nerandomilast. The R-enantiomer is the predominant circulating enantiomer.

Excretion
After a single oral dose of radiolabeled nerandomilast, approximately 58% of the dose was recovered in feces (14% as unchanged nerandomilast) and 36% of the dose was recovered in urine (13% as unchanged nerandomilast).

Specific Populations
No clinically significant differences in the pharmacokinetics of nerandomilast were observed based on age (range: 18 to 90 years), body weight (range: 31 to 143 kg), sex, race (63% White and 35% Asian), mild (eGFR ≥60 to <90 mL/min/1.73 m^2 [calculated according to Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration]), moderate (eGFR ≥30 to <60 mL/min/1.73 m^2), or severe renal impairment (eGFR ≥15 to <30 mL/min/1.73 m^2), or mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment.

Subjects with end stage renal disease or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) have not been studied *[see Use in Specific Populations (8.6, 8.7)]*.

Drug Interaction Studies

Strong CYP3A Inhibitors: Nerandomilast C_{max} increased by 1.3-fold and AUC increased by 2.2-fold following concomitant administration with itraconazole (a strong CYP3A and P-gp inhibitor) 200 mg oral solution once daily for 4 days *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Pirfenidone: Nerandomilast trough concentrations at steady state ($C_{trough,ss}$) decreased by approximately 50% following concomitant administration with pirfenidone *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Other Drugs: No clinically significant differences in nerandomilast $C_{trough,ss}$ were observed when used concomitantly with nintedanib. No clinically significant differences in the pharmacokinetics of the following drugs were observed when used concomitantly with nerandomilast: oral midazolam (CYP3A4 substrate), pirfenidone, and nintedanib.

In Vitro Studies
CYP450 Enzymes: Nerandomilast is a CYP3A4 substrate. Nerandomilast does not inhibit CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6.

Transporter Systems: Nerandomilast is a P-glycoprotein (P-gp) substrate, but is not a substrate of BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, and OCT2. Nerandomilast is an inhibitor of P-gp, MATE1, MATE2-K, but is not expected to cause clinically significant interactions. Nerandomilast is not an inhibitor of BCRP, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, or OATP1B3.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis
The carcinogenic potential of nerandomilast was assessed in Tg.rasH2 mice and Wistar Han rats. No evidence of tumorigenicity was observed in male and female Tg.rasH2 mice that received nerandomilast for 26 weeks at oral doses up to 60 and 100 mg/kg/day, respectively. No evidence of tumorigenicity was observed in male or female rats that received nerandomilast for up to 102 weeks at oral doses up to 2 mg/kg/day (approximately 2 times the MRHD on an AUC basis).

Mutagenesis
Nerandomilast was not mutagenic or clastogenic in the following assays: *in vitro* bacterial reverse mutation (Ames) assay, *in vitro* chromosomal aberration assay in human peripheral blood lymphocytes, and *in vivo* rat micronucleus assay.

Impairment of Fertility
Nerandomilast had no effect on fertility in male or female rats at oral doses up to 6 mg/kg/day (approximately 3 or 4 times the MRHD on an AUC basis, respectively). Decreased mating, pregnancy, and fertility indices at the highest tested dose of 9 mg/kg/day (approximately 4 or 9 times the MRHD on an AUC basis) were attributed to excessive general toxicity.

Sexually mature female monkeys administered nerandomilast by the oral route for 39 weeks showed sporadic menstrual cycle prolongation at dose levels of 10 mg/kg/day and 30 mg/kg/day (approximately 3- and 10 times the MRHD on an AUC basis, respectively). Menstrual cycles were not affected in monkeys at oral doses of 3 mg/kg/day (equivalent to the MRHD on an AUC basis).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Idiopathic Pulmonary Fibrosis
The efficacy of JASCAYD for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) was evaluated in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials (FIBRONEER-IPF [NCT05321069] and Trial 2 [NCT04419506]).

FIBRONEER-IPF enrolled a total of 1,177 adult patients with IPF with or without background antifibrotic treatments (nintedanib or pirfenidone). They were randomized in a 1:1:1 ratio to receive JASCAYD 9 mg twice daily, JASCAYD 18 mg twice daily, or placebo twice daily until the last patient received treatment for 52 weeks (blinded trial duration up to 91 weeks; end of trial duration up to 109 weeks). Randomization was stratified by the presence or absence of background antifibrotic treatments (nintedanib or pirfenidone) at baseline. The FIBRONEER-IPF trial consisted of 83% male and 17% female patients with a mean age of 70 years (age range: 42 to 90 years). The trial population included 68% White, 32% Asian, and <1% Black or African American. For ethnicity, 8% of patients identified as Hispanic or Latino. At baseline, the mean FVC was 78% of predicted normal; 78% of the patients were on stable antifibrotic treatment (nintedanib 46%, pirfenidone 32%) and 22% were not on either treatment (15% treatment naïve, 7% previously discontinued treatment).

Trial 2 was a 12-week trial that enrolled a total of 147 adult patients with IPF with or without background antifibrotic treatments (nintedanib or pirfenidone) and were randomized 2:1 to receive JASCAYD 18 mg twice daily or placebo twice daily for 12 weeks. Randomization was stratified by the presence or absence of background antifibrotic treatments (nintedanib or pirfenidone) at baseline. The trial population in Trial 2

consisted of 77% male, and mean age of 70 years (age range: 40 to 85 years). The trial population included 78% White and 22% Asian. For ethnicity, 9% of patients identified as Hispanic or Latino. At baseline, the mean FVC was 78% of predicted normal; 50% of the patients were on stable antifibrotic treatment (nintedanib 29%, pirfenidone 21%).

In both the FIBRONEER-IPF trial and Trial 2, patients were required to have a diagnosis of IPF based on ATS/ERS/JRS/ALAT criteria. Diagnosis was confirmed by the investigator based on chest high-resolution computed tomography (HRCT) scan and, if available, lung biopsy, and usual interstitial pneumonia (UIP) or probable UIP HRCT pattern consistent with the clinical diagnosis of IPF. Patients were also required to be greater than or equal to 40 years of age with an FVC greater than or equal to 45% of predicted and a carbon monoxide diffusing capacity (DLCO, corrected for hemoglobin) greater than or equal to 25% of predicted. Prior to Visit 1 and during screening, patients had to be on stable treatment with nintedanib or pirfenidone (no dose changes for at least 12 weeks) and planned to stay on this background antifibrotic treatment after randomization. Alternatively, patients were required to be naïve to or have previously discontinued nintedanib or pirfenidone for at least 8 weeks and did not plan to start or re-start background antifibrotic treatment. Patients with active vasculitis, severe depression or suicidal behavior or ideation, or use of immunomodulatory medications (other than prednisone ≤15 mg/day or equivalent) were excluded.

Change from Baseline in Forced Vital Capacity

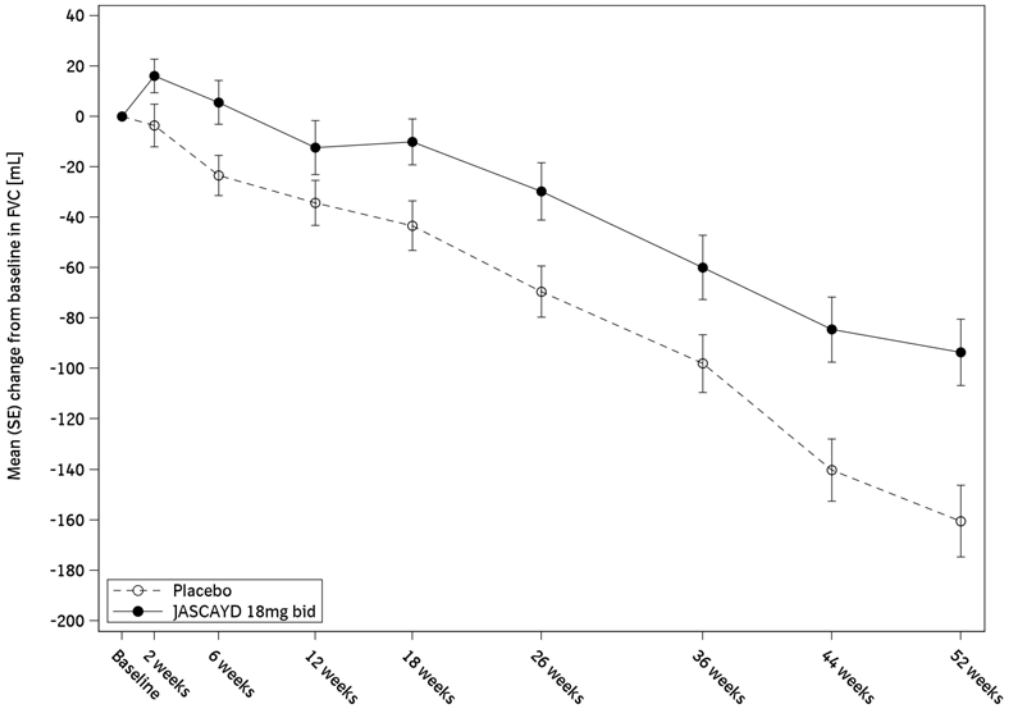
The primary endpoint in FIBRONEER-IPF trial was the absolute change from baseline in forced vital capacity (FVC) in milliliters (mL) at 52 weeks for JASCAYD compared with placebo.

In the FIBRONEER-IPF trial population, there was less decline in absolute change from baseline in FVC in patients who received JASCAYD compared with patients who received placebo (accounting for mortality), and this reduction in decline was statistically significant. The adjusted mean decline in patients receiving JASCAYD 18 mg or JASCAYD 9 mg was -106 mL and -122 mL, respectively, whereas in the placebo group, an adjusted mean decline of -170 mL was observed. The respective treatment differences compared with the placebo group were 64 mL (95% CI: 25, 102) and 48 mL (95% CI: 10, 86).

In the FIBRONEER-IPF trial, the results of the primary endpoint across subgroups by background antifibrotic treatment (nintedanib, pirfenidone, or none) for JASCAYD 18 mg versus placebo were consistent with the overall population. Efficacy was not observed in patients who received JASCAYD 9 mg twice daily with pirfenidone as background antifibrotic treatment *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Figure 1 shows the change in FVC from baseline over time in patients who received JASCAYD 18 mg twice daily compared to placebo in the FIBRONEER-IPF trial.

Figure 1 Change from Baseline in FVC (mL) in Adults with IPF over 52 weeks with JASCAYD 18 mg Compared to Placebo (FIBRONEER-IPF)



Number of patients								
Placebo	393 377	383	374	367	356	339	333	324
JASCAYD 18mg bid	392 382	384	374	376	359	352	332	342

Display based on descriptive means and standard errors for change from baseline values from patients with results that were available at each week.
bid = twice daily

In Trial 2, patients taking JASCAYD 18 mg twice daily compared to placebo, with or without background antifibrotic treatments, had a reduction in FVC decline at Week 12 of 91 mL (95% CI: 44, 138).

Time To First Acute IPF Exacerbation, First Hospitalization for Respiratory Cause, Or Death

The key secondary endpoint in the FIBRONEER-IPF trial was time to first occurrence of any of the components of the composite endpoint over the blinded duration of the trial (up to 91 weeks): acute IPF exacerbation, hospitalization for respiratory cause, or death. Acute IPF exacerbation was defined as acute worsening or development of dyspnea typically less than one month duration, computed tomography with new bilateral ground-glass opacity and/or consolidation superimposed on a background pattern consistent with IPF, and deterioration not fully explained by cardiac failure or fluid overload. Neither acute IPF exacerbations nor respiratory hospitalizations were adjudicated.

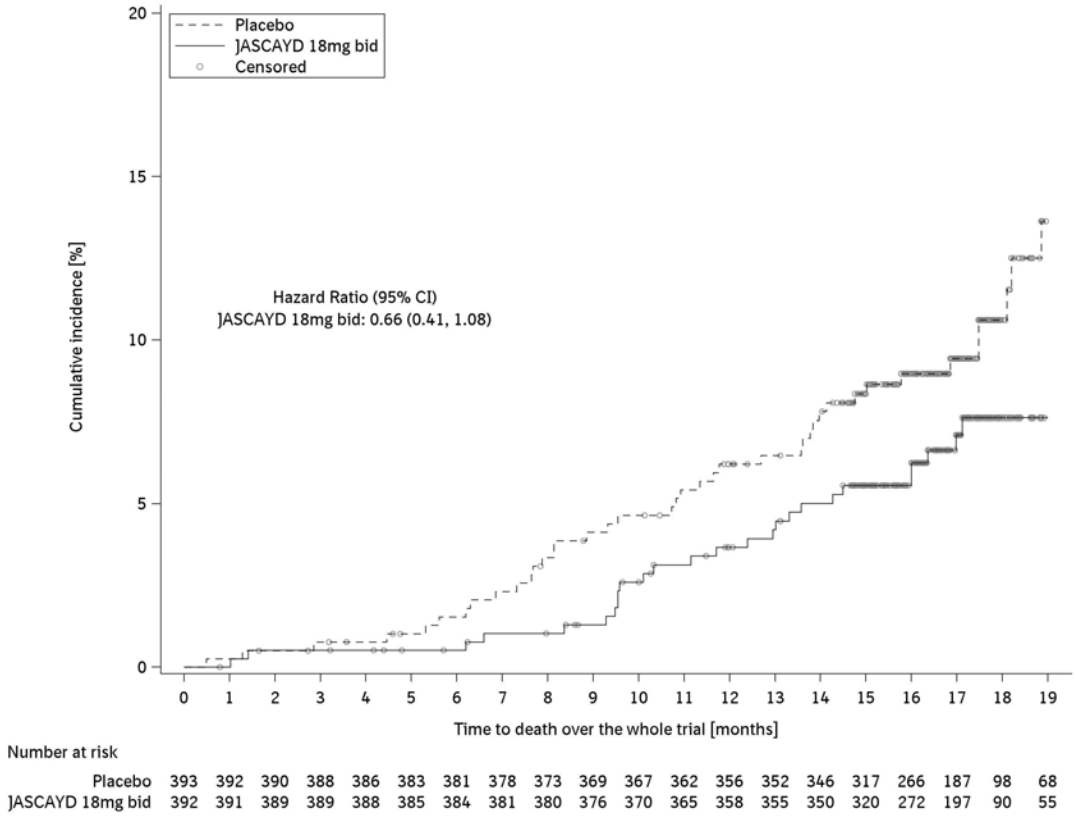
Overall, there was no statistically significant treatment difference in hazard ratio (HR) for the JASCAYD 18 mg or 9 mg groups compared to placebo for the key secondary composite endpoint (JASCAYD 18 mg and 9 mg, respectively: HR 1.17 [95% CI: 0.86, 1.59] and HR 1.03 [95% CI: 0.75, 1.41]).

Survival

In the FIBRONEER-IPF trial population, the hazard ratio for all-cause mortality, assessed until the end of trial (up to 109 weeks), did not show a significant treatment difference for JASCAYD 18 mg or 9 mg compared to placebo (HR: 0.66 [95% CI: 0.41, 1.08] and HR 0.95 [95% CI: 0.61, 1.49], respectively).

Figure 2 shows the cumulative incidence of death in adults with IPF in the FIBRONEER-IPF trial for JASCAYD 18 mg and placebo.

Figure 2 Cumulative Incidence of Death over the Duration of the Trial in Adults with IPF (FIBRONEER-IPF)



bid = twice daily

14.2 Progressive Pulmonary Fibrosis

The efficacy of JASCAYD for progressive pulmonary fibrosis (PPF) was evaluated in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (FIBRONEER-ILD [NCT05321082]).

FIBRONEER-ILD enrolled 1,178 adult patients with PPF with or without background treatment with nintedanib. They were randomized in a 1:1:1 ratio to receive JASCAYD 9 mg twice daily, JASCAYD 18 mg twice daily, or placebo twice daily until the last patient received treatment for 52 weeks (blinded trial duration up to 109 weeks; end of trial duration up to 114 weeks). Randomization was stratified by the presence or absence of nintedanib therapy and by high resolution computed tomography (HRCT) pattern (UIP or UIP-like fibrotic pattern vs Other fibrotic patterns) using central review. The FIBRONEER-ILD trial consisted of 56% male and 44% female with a mean age of 66 years (age range: 26 to 88 years). The trial population included 58% White, 38% Asian, 1% Black or African American, 1% American Indian or Alaska Native, and 1% Multiple. For ethnicity, 14% of patients identified as Hispanic or Latino. At baseline, the mean FVC was 70%

of predicted normal; 44% of the patients were on stable treatment with nintedanib and 56% of the patients were not treated with nintedanib (44% of patients were treatment naïve and 12% previously discontinued nintedanib treatment). On baseline HRCT, 71% of the patients had UIP or UIP-like fibrotic pattern and 29% of the patients had other fibrotic patterns. The underlying clinical ILD diagnoses were autoimmune ILDs (28%), hypersensitivity pneumonitis (20%), unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia (20%), idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (19%), and other ILDs (14%).

Patients with PPF were enrolled if they had relevant fibrosis (greater than 10% fibrotic features) on HRCT and presented with clinical signs of progression (defined as FVC decline greater than or equal to 10%, FVC decline greater than or equal to 5% and less than 10% with worsening of respiratory symptoms or imaging, or worsening of respiratory symptoms and worsening imaging all in the 24 months prior to screening). Patients were required to be greater than or equal to 18 years of age and to have an FVC greater than or equal to 45% of predicted and a DLCO (corrected for hemoglobin) greater than or equal to 25% of predicted. Prior to Visit 1 and during screening, patients had to be on stable therapy with nintedanib (no dose changes for at least 12 weeks) and planned to stay on this background PPF therapy after randomization. Alternatively, patients were required to be naïve to or have previously discontinued nintedanib for at least 8 weeks and did not plan to start or re-start background PPF treatment.

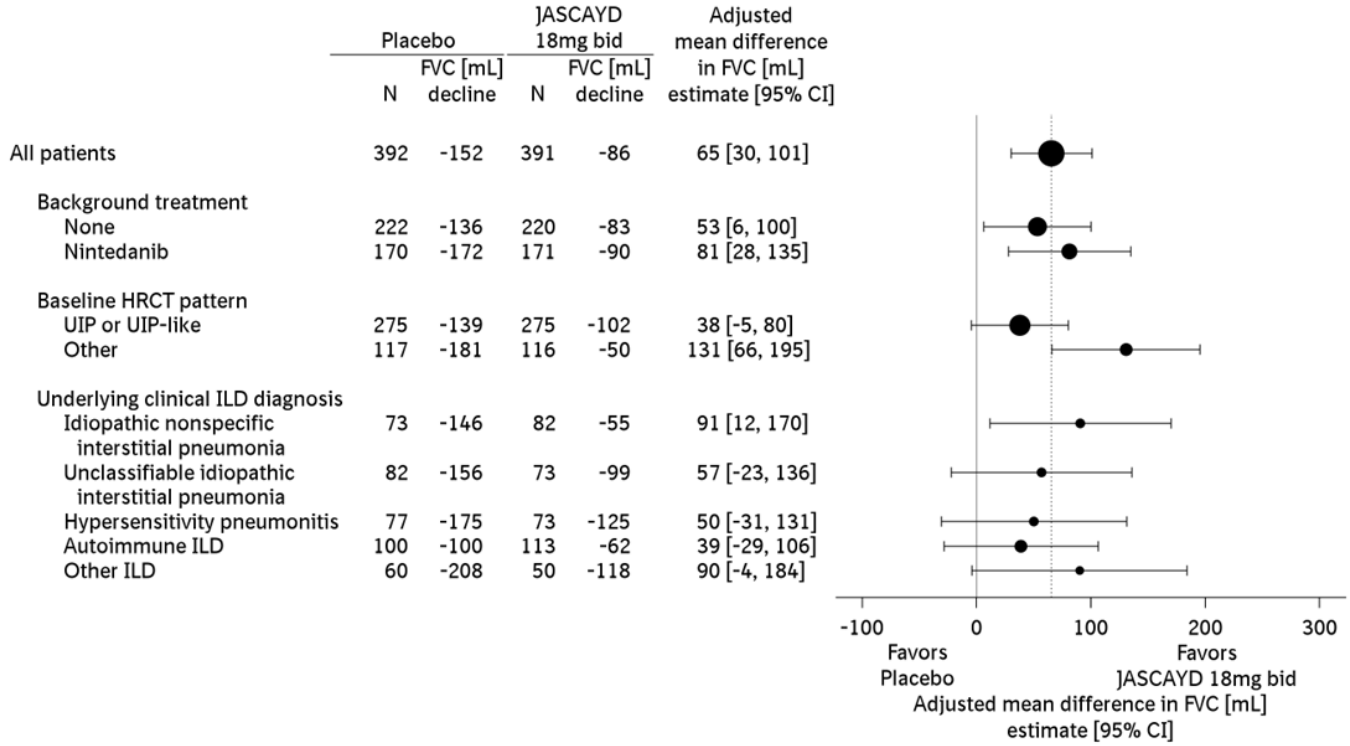
Patients were excluded from the trial if they had a pre-bronchodilator FEV_1/FVC less than 0.7, acute ILD exacerbation within 3 months prior to the trial, active vasculitis within 8 weeks prior to the trial, a history of suicidal behavior or ideation, or severe depression. Patients were also excluded if they were being treated with the following medications prior to the trial: prednisone >15 mg/day or equivalent within 4 weeks; cyclophosphamide, tocilizumab, mycophenolate, pirfenidone within 8 weeks; rituximab within 6 months.

Change from Baseline in Forced Vital Capacity

The primary endpoint in FIBRONEER-ILD trial was the absolute change from baseline in forced vital capacity (FVC) in mL at 52 weeks for JASCAYD compared with placebo.

In the FIBRONEER-ILD trial population, there was less decline in absolute change from baseline in FVC in patients who received JASCAYD compared with patients who received placebo (accounting for mortality), and this reduction in decline was statistically significant. The adjusted mean decline in patients receiving JASCAYD 18 mg or JASCAYD 9 mg was -86 mL and -69 mL, respectively, whereas in the placebo group, an adjusted mean decline of -152 mL was observed. The respective treatment difference compared with the placebo group was 65 mL (95% CI: 30, 101) and 83 mL (95% CI: 48, 118). FVC results across relevant subgroups were similar. See Figure 3.

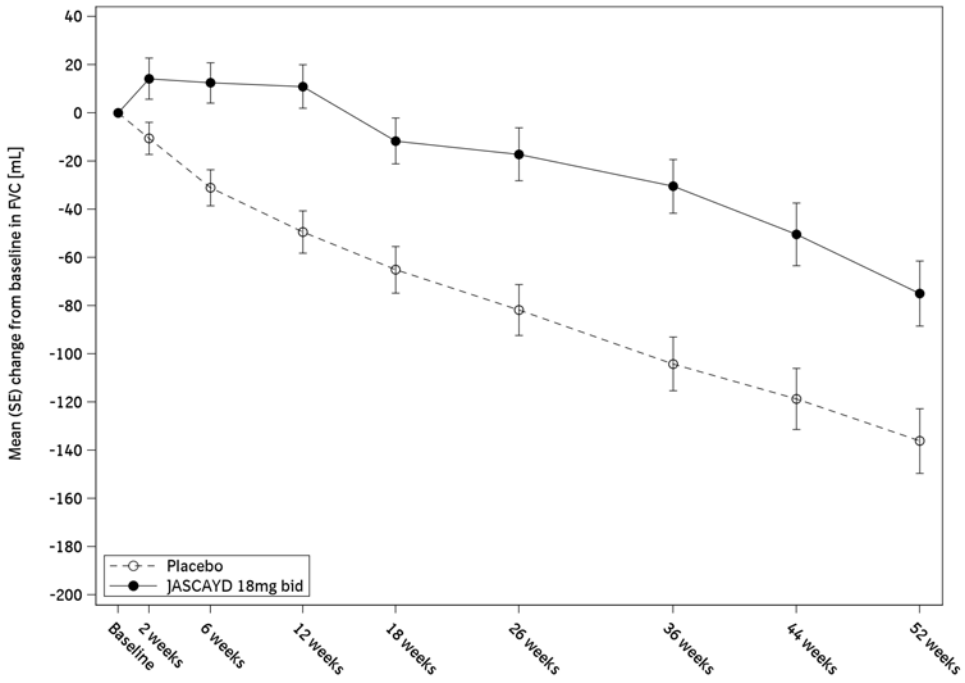
Figure 3 Absolute Change from Baseline in FVC (mL) at 52 Weeks for JASCAYD 18 mg versus Placebo (FIBRONEER-ILD)



These results are from an exploratory analysis. Values shown here are for descriptive purposes. Includes values from patients with results at Week 52, last observed value for patients who had a lung transplant or died before Week 52, and imputed Week 52 values for all other patients with missing data.
bid = twice daily

Figure 4 shows the change in FVC from baseline over time patients receiving JASCAYD 18 mg twice daily compared to placebo in the FIBRONEER-ILD trial.

Figure 4 Change from Baseline in FVC (mL) in Adults with PPF over 52 Weeks with JASCAYD 18 mg Compared to Placebo (FIBRONEER-ILD)



Number of patients								
Placebo	392 378	373	369	358	355	337	326	326
JASCAYD 18mg bid	391 379	380	364	349	338	330	321	324

Display based on descriptive means and standard errors for change from baseline values from patients with results that were available at each week.
bid = twice daily

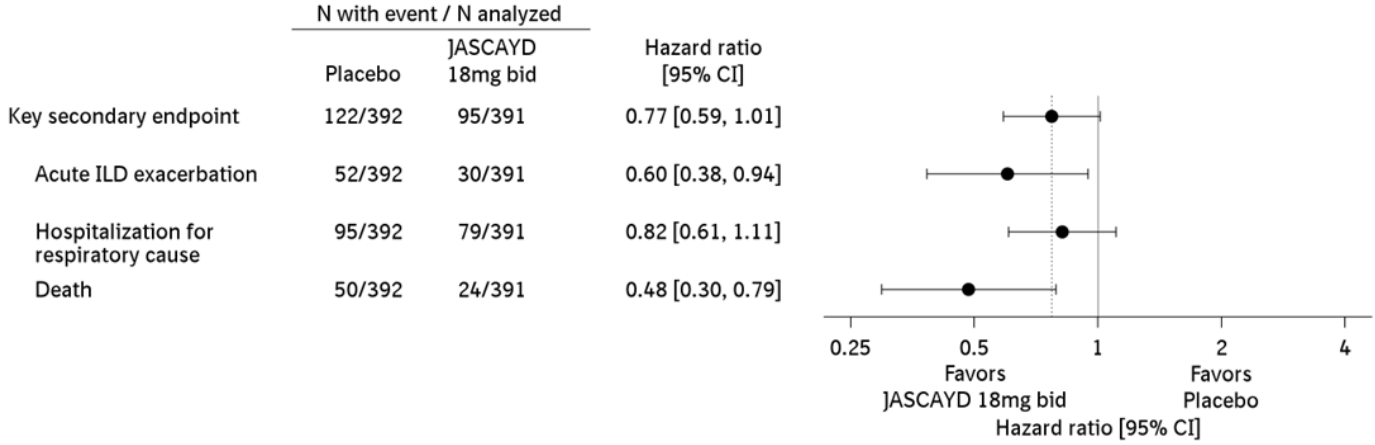
Time To First Acute ILD Exacerbation, First Hospitalization for Respiratory Cause, Or Death

The key secondary endpoint in the FIBRONEER-ILD trial was the time to the first occurrence of any of the components of the composite endpoint over the blinded duration of the trial (up to 109 weeks): acute ILD exacerbation, hospitalization for respiratory cause, or death. Acute ILD exacerbation was defined as acute worsening or development of dyspnea typically less than 1 month duration, computed tomography with new bilateral ground-glass opacity and/or consolidation superimposed on a background pattern consistent with fibrosing ILD, and deterioration not fully explained by cardiac failure or fluid overload. Neither acute ILD exacerbations nor respiratory hospitalizations were adjudicated.

Overall, there was no statistically significant treatment difference in the hazard ratio (HR) for the JASCAYD 18 mg or 9 mg groups compared to placebo for the key secondary composite endpoint (JASCAYD 18 mg or 9 mg groups, respectively, compared to placebo: HR 0.77 (95% CI: 0.59, 1.01) and HR 0.88 (95% CI: 0.68, 1.14).

See Figure 5 for results of JASCAYD 18 mg versus placebo for the key secondary endpoint and its components over the blinded duration of the FIBRONEER-ILD trial.

Figure 5 Acute ILD Exacerbation, Hospitalization for Respiratory Cause or Death over the Blinded Duration of the Trial (FIBRONEER-ILD)[a]



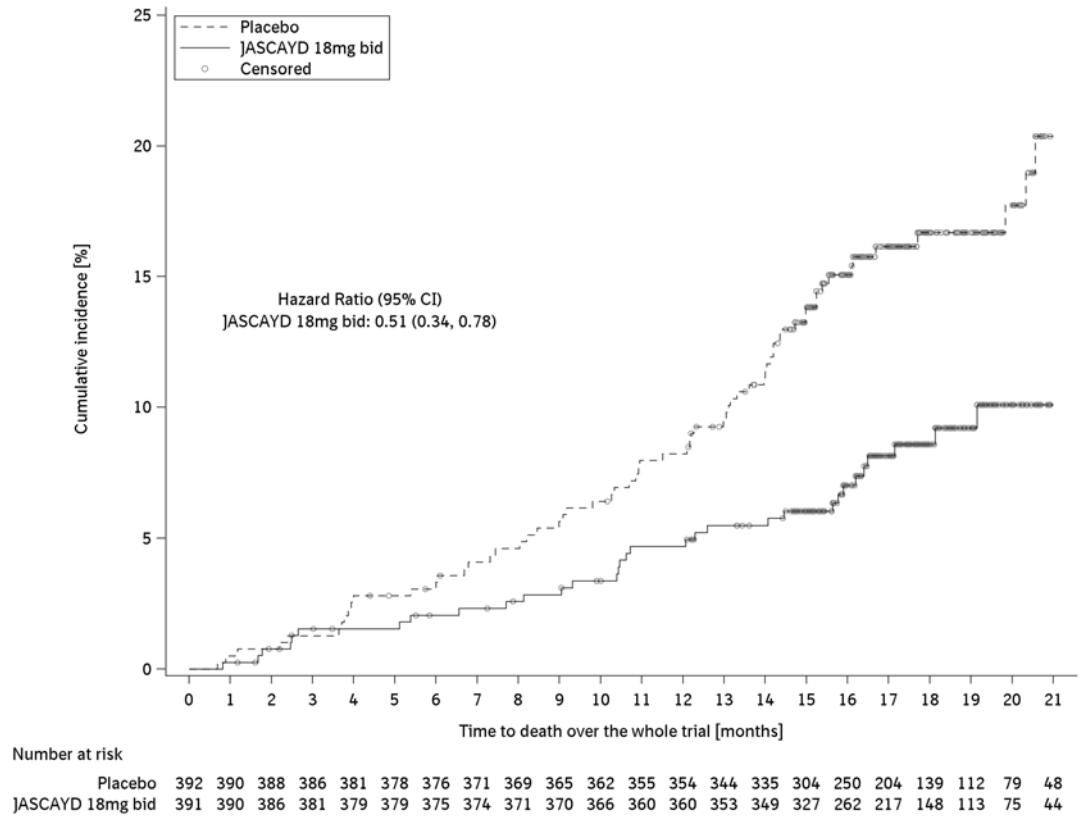
Results for the components of the key secondary endpoint are exploratory. Values shown here are for descriptive purposes.
[a] Blinded trial duration was up to 109 weeks.
bid = twice daily

Survival

In the FIBRONEER-ILD trial population, the hazard ratios for all-cause mortality, assessed until the end of trial (up to 114 weeks), for JASCAYD 18 mg and 9 mg compared to placebo were 0.51 [95% CI: 0.34, 0.78] and 0.51 [95% CI: 0.34, 0.78], respectively. These results were not prespecified for multiplicity control.

Figure 6 shows the cumulative incidence of death in adults with PPF in the FIBRONEER-ILD trial for JASCAYD 18 mg and placebo.

Figure 6 Cumulative Incidence of Death over the Duration of the Trial in Adults with PPF (FIBRONEER-ILD)



bid = twice daily

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

JASCAYD tablets are supplied as follows:

Tablet Strength	Tablet Description	Package Configuration	NDC
9 mg	light yellow, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol on one side and “F9” on the other side	Bottles of 60 with child-resistant closure	0597-2465-41
18 mg	light red, oval, biconvex, film-coated tablets debossed with the Boehringer Ingelheim company symbol on one side and “F18” on the other side	Bottles of 60 with child-resistant closure	0597-7313-21

Storage and Handling
Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Store in the original container to protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Pregnancy
Advise female patients to contact their healthcare provider if they become pregnant or suspect they may be pregnant during treatment with JASCAYD. Advise female patients of the potential risk of fetal loss *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Missed Dose
Inform patients that if they miss a dose of JASCAYD, they should take the next dose at the next scheduled time. Advise patients to not make up for a missed dose or exceed the recommended dosage of 18 mg twice daily *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Distributed by:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

Licensed from:
Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

JASCAYD is a registered trademark of and used under license from Boehringer Ingelheim International GmbH.

Copyright © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

COL11694DB272026

PATIENT INFORMATION
JASCAYD® (JASS-kayd)
(nerandomilast tablets)
for oral use

What is JASCAYD?

JASCAYD is a prescription medicine used:

- to treat adults with a lung disease called idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).
- to treat adults with a lung disease called progressive pulmonary fibrosis (PPF).

It is not known if JASCAYD is safe and effective in children.

Before you take JASCAYD, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have kidney problems.
- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. JASCAYD may cause loss of your pregnancy (miscarriage). It is not known if JASCAYD can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you are pregnant while taking JASCAYD.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if JASCAYD passes into your breastmilk. You and your healthcare provider should decide if you will take JASCAYD or breastfeed.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. JASCAYD may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how JASCAYD works. Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider or pharmacist when you get a new medicine.

How should I take JASCAYD?

- Take JASCAYD exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Your healthcare provider will tell you how much JASCAYD to take and when to take it.
- Take JASCAYD either with or without food.
- Swallow JASCAYD tablets whole.
- If you cannot swallow JASCAYD tablets whole:
  - Place 3 to 4 ounces (about 100 mL) of non-carbonated, room temperature water in a glass. Do not use any other liquids.
  - Place a JASCAYD tablet in the water, without crushing the tablet, and stir regularly for about 15 to 20 minutes until the tablet is in very small pieces (the tablet will not completely dissolve).
  - Drink the JASCAYD and water mixture within 2 hours of mixing.
  - If you do not drink the mixture right away, stir the mixture again before drinking.
  - Rinse the glass with 3 to 4 ounces (about 100 mL) of water and drink to make sure that you have taken the full dose of JASCAYD.
- If you miss a dose of JASCAYD, take your next dose at your regular time. **Do not** take the missed dose.
- **Do not** take more than two 18 mg JASCAYD tablets in 1 day.
- If you take too much JASCAYD, call your healthcare provider or Poison Help line at 1-800-222-1222, or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of JASCAYD?

The most common side effects of JASCAYD include:

- diarrhea
- COVID-19
- upper respiratory tract infection
- depression
- weight loss
- decreased appetite
- nausea
- fatigue
- headache
- vomiting
- back pain
- dizziness

These are not all of the possible side effects of JASCAYD. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store JASCAYD?

- Store JASCAYD at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store JASCAYD in the original child-resistant container to protect it from light.

Keep JASCAYD and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of JASCAYD.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use JASCAYD for any condition for which it was not prescribed. Do not give JASCAYD to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about JASCAYD that is written for health professionals.

What are the ingredients in JASCAYD?

Active ingredient: nerandomilast

Inactive ingredients: croscarmellose sodium, ferric oxide red (18 mg tablets only), ferric oxide yellow (9 mg tablets only), ferrosoferric oxide (18 mg tablets only), hydroxypropyl cellulose, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, and talc. Each tablet contains less than 5 mg of sodium.

Distributed by: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 06877 USA
Licensed from: Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

JASCAYD is a registered trademark of and used under license from Boehringer Ingelheim International GmbH.
Copyright © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH ALL RIGHTS RESERVED

COL11694CL182025

For more information about JASCAYD, including current Prescribing Information and patient support, go to **www.jascayd.com** or call Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-542-6257, or scan the code to go to **www.jascayd.com**.



This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 12/2025

処方情報の要点
この要点には、JASCAYD を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。JASCAYD の詳細な処方情報を参照のこと。

JASCAYD®（ネランドミラスト錠）、経口用
初回米国承認：2025 年

---------- **最近の主な変更** ----------
効能又は効果、進行性肺線維症（1.2） 2025/12

---------- **効能又は効果** ----------
JASCAYD は、ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害薬で、以下を適応とする。
- 成人患者における特発性肺線維症の治療。(1.1)
- 成人患者における進行性肺線維症の治療。(1.2)

---------- **用法及び用量** ----------
- 推奨用量：食事の有無にかかわらず、約 12 時間間隔で 18 mg を 1 日 2 回経口投与する。(2.1)
- ピルフェニドンと併用している患者を除き、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回に忍容性のない患者については、9 mg 1 日 2 回に減量する。(2.1, 7.1)
- 錠剤をそのまま飲み込むか、水に分散させる。(2.1)
- CYP3A 阻害薬併用時の用量調節及び錠剤を飲み込むのが困難な患者への投与指示については、詳細な処方情報を参照のこと。(2.2, 2.3)

---------- **剤形・有効性成分含量** ----------
錠剤：9 mg、18 mg（3）

---------- **禁忌** ----------
なし。(4)

---------- **副作用** ----------
最も多く報告された副作用（5%以上）は、下痢、COVID-19、上気道感染、うつ病、体重減少、食欲減退、悪心、疲労、頭痛、嘔吐、背部痛、浮動性めまいであった。(6.1)

副作用が疑われる事例の報告は、Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.（(800) 542-6257）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は *www.fda.gov/medwatch*）に連絡すること。

---------- **相互作用** ----------
強い CYP3A 阻害薬：JASCAYD の用量を 9 mg 1 日 2 回に減量する。(2.2, 7.1)
中程度又は強い CYP3A 誘導薬：JASCAYD との併用は避けること。(7.1)

「患者カウンセリング情報」及び「FDA 承認の患者用指示」については 17 を参照のこと。

改訂：2026 年 2 月

詳細な処方情報：目次*

1 効能又は効果
1.1 特発性肺線維症
1.2 進行性肺線維症
2 用法及び用量
2.1 推奨用量
2.2 CYP3A 阻害薬併用時の本剤の用量調節
2.3 錠剤の嚥下が困難な患者に対する投与指示
3 剤形・有効性成分含量
4 禁忌
6 副作用
6.1 臨床試験
7 相互作用
7.1 JASCAYD に対する他剤の影響
8 特殊な患者集団での使用
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
8.7 肝機能障害
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性試験
13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床成績
14.1 特発性肺線維症
14.2 進行性肺線維症
16 供給形態及び保管・取り扱い方法
17 患者カウンセリング情報

*詳細な処方情報から除外された項又は下位項は記載していない。

詳細な処方情報

1　効能又は効果

1.1　特発性肺線維症

JASCAYD は、成人患者における特発性肺線維症（IPF）の治療に適応である。

1.2　進行性肺線維症

JASCAYD は、成人患者における進行性肺線維症（PPF）の治療に適応である。

2　用法及び用量

2.1　推奨用量

本剤の推奨用量は 18 mg 1 日 2 回であり、食事の有無にかかわらず約 12 時間間隔で経口投与する（錠剤をそのまま飲み込むか、水に分散させる）。

- 18 mg 1 日 2 回に忍容性のない患者については、ピルフェニドンと併用している患者を除き、JASCAYD を 9 mg 1 日 2 回に減量する。

ピルフェニドン併用時の推奨用量

ピルフェニドン併用時の JASCAYD の推奨用量は 18 mg 1 日 2 回である。用量を 9 mg 1 日 2 回に減量しないこと *［相互作用（7.1）］*。

投与に関する指示

JASCAYD 錠をそのまま、又は水に分散させて飲み込むこと *［用法及び用量（2.3）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

投与忘れ

本剤の服用を忘れた場合は、次回の服用予定時刻に次回分を服用するよう患者に指示すること。服用を忘れた分を埋め合わせることはしないよう患者に指導すること。

最大推奨用量

本剤の最大推奨用量は 18 mg 1 日 2 回である。

2.2　CYP3A 阻害薬併用時の本剤の用量調節

強い CYP3A 阻害薬

強い CYP3A 阻害薬と併用する場合は、JASCAYD の用量を 9 mg 1 日 2 回に減量すること *［相互作用（7.1）］*。

中程度及び弱い CYP3A 阻害薬

中程度又は弱い CYP3A 阻害薬との併用時に、本剤の用量調節は推奨されない。

2.3　錠剤の嚥下が困難な患者に対する投与指示

JASCAYD 錠を水に分散させ、以下のように投与する。
- コップに約 100 mL（3～4 オンス）の室温の非炭酸水を入れる。他の液体は使用しないこと。
- 本剤を砕かずにそのまま水の中に入れ、錠剤が極めて小さく分散するまで約 15～20 分定期的にかき混ぜる（錠剤が完全に溶解することはない）。
- 分散液は混合後 2 時間以内に服用する。
- 分散液をすぐに飲用しない場合は、服用前に再度攪拌する。
- コップを約 100 mL（3～4 オンス）の水ですすぎ、全量を確実に服用すること。

3　剤形・有効性成分含量

錠剤：
- 9 mg、淡黄色、楕円形、両凸のフィルムコーティング錠で、片面に Boehringer Ingelheim 社のロゴ、反対面に「F9」の文字が刻印されている。
- 18 mg、淡赤色、楕円形、両凸のフィルムコーティング錠で、片面に Boehringer Ingelheim 社のロゴ、反対面に「F18」の文字が刻印されている。

4　禁忌

なし。

6　副作用

6.1　臨床試験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また臨床現場で認められる発現率を反映していない可能性がある。

<u>特発性肺線維症に対する副作用</u>
JASCAYD の安全性は、無作為化プラセボ対照二重盲検試験（FIBRONEER-IPF 試験）に基づいている。この試験では、成人 IPF 患者 1,177 例を、JASCAYD 9 mg の 1 日 2 回投与群、JASCAYD 18 mg の 1 日 2 回投与群、又はマッチさせたプラセボ群に、1:1:1 の比率で無作為化割付けした。抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン）による基礎治療の有無にかかわらず、患者には JASCAYD 又はプラセボを、52 週間以上投与した*［臨床成績（14.1）参照］*。各投与群の曝露期間の中央値は 14 カ月であった。

副作用による中止は、（抗線維化薬による基礎治療の有無にかかわらず）JASCAYD 18 mg 投与群（15%）及び 9 mg 投与群（12%）のほうがプラセボ群（11%）より多かった。投与中止に至った副作用のうち、JASCAYD 18 mg 群及び 9 mg 群で最も高頻度に発現したのは、下痢（それぞれ 6%及び 2%）であった。

表 1 に、試験対象集団で高頻度に発現し、発現割合が JASCAYD 投与群の 5%以上で、プラセボ群よりも高かった副作用を記載する。

表 1　　IPF 患者[1]において発現割合 5%以上でプラセボ群より多く報告された JASCAYD の副作用（FIBRONEER-IPF 試験）

	JASCAYD 18 mg BID 392 例	**JASCAYD 9 mg BID 392 例**	**プラセボ 393 例**
下痢	42%	31%	17%
COVID-19	13%	16%	12%
上気道感染	13%	11%	10%
うつ病[2]	12%	11%	10%
体重減少	11%	10%	8%
食欲減退	9%	9%	5%
悪心	8%	9%	7%
疲労	7%	8%	6%
頭痛	7%	6%	5%
嘔吐	6%	5%	5%
背部痛	6%	5%	4%
浮動性めまい	5%	6%	5%

[1] 抗線維化薬による基礎治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）の有無にかかわらず JASCAYD を投与された試験対象集団
[2] うつ病、抑うつ気分、うつ病評価尺度スコア増加、自殺念慮、抑うつ気分を伴う適応障害及び抑うつ症状を含む
BID：1 日 2 回、COVID-19：SARS-CoV-2 ウイルス感染

ニンテダニブ又はピルフェニドン併用時及び非併用時の IPF に対する JASCAYD の特有の副作用

下痢

下痢は JASCAYD とニンテダニブを併用した患者で多く認められた。ニンテダニブを服用している患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回投与群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回投与群、プラセボ群で、それぞれ 62%、50%、28%の患者に下痢が生じた。ピルフェニドンとの併用患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群とプラセボ群で、それぞれ 24%と 8%の患者に下痢が生じた。抗線維化薬を併用していない患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、それぞれ 26%、17%、8%の患者に下痢が生じた。

下痢は、投与中止に関連する副作用で最も多く認められ、JASCAYD とニンテダニブの併用患者で最も多かった。投与中止は JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、それぞれ 13%、2%、1%に生じた。ピルフェニドンによる基礎治療と JASCAYD 18 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者、又はピルフェニドンによる基礎治療とプラセボの投与を受けた患者では、下痢による投与中止は確認されなかった。投与中止に至る下痢は、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群の 1%に発現し、抗線維化薬を併用していない JASCAYD 9 mg 群又はプラセボ群には発現しなかった。

JASCAYD の投与を受けたほとんどの患者において、下痢は軽度から中等度であり、概して投与開始後 3 カ月以内に発現した。

体重減少

体重減少は、試験対象集団のうち JASCAYD とニンテダニブの併用患者で最も多く認められた。ニンテダニブを投与された患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、それぞれ 16%、14%、12%に体重減少が生じた。ピルフェニドンとの併用患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群とプラセボ群で、それぞれ 6%と 5%に体重減少が生じた。抗線維化薬による基礎治療なしの患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、それぞれ体重減少が 8%、2%、6%に生じた。

食欲減退

ニンテダニブを服用している患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回投与群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回投与群、プラセボ群で、それぞれ 7%、10%、4%の患者に食欲減退が生じた。ピルフェニドンとの併用患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群とプラセボ群で、それぞれ 13%と 10%に食欲減退が生じた。抗線維化薬を併用していない患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、それぞれ 9%、6%、0%に食欲減退が生じた。

IPF で低頻度の副作用

JASCAYD 投与後の IPF 集団で低頻度に認められた副作用には、無力症（JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群：5%、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群：4%、プラセボ群：2%）、アミラーゼ増加（JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群：1%、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群：1%、プラセボ群：0%）、血管炎（JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群：1% 、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群：1%、プラセボ群：0%）があった。

進行性肺線維症に対する副作用

JASCAYD の安全性は、無作為化プラセボ対照二重盲検試験（FIBRONEER-ILD 試験）に基づいている。この試験では、成人 PPF 患者 1,178 例を、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回投与群、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回投与群、又はマッチさせたプラセボ群に、1:1:1 の比率で無作為化割付けした。ニンテダニブによる基礎治療の有無にかかわらず、患者には JASCAYD 又はプラセボを、52 週間以上投与した*［臨床成績（14.2）参照］*。各投与群の曝露期間の中央値は 15 カ月であった。

JASCAYD を投与された PPF 患者で高頻度に発現した副作用は、IPF 患者で高頻度に発現した副作用と概ね一致していた。

ニンテダニブ併用時及び非併用時の PPF に対する JASCAYD の特有の副作用

下痢

下痢は JASCAYD とニンテダニブを併用した患者で多く認められた。ニンテダニブを服用している患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回投与群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回投与群、プラセボ群で、それぞれ 49%、50%、37%の患者に下痢が生じた。ニンテダニブを併用していない患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、それぞれ 27%、16%、16%に下痢が生じた。

下痢は、投与中止に関連する副作用で最も多く認められ、JASCAYD とニンテダニブの併用患者で最も多かった。投与中止は JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、そ

れぞれ 4%、3%、1%に生じた。投与中止に至る下痢は、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群で 1%に生じ、ニンテダニブと併用していない JASCAYD 9 mg 群又はプラセボ群では生じなかった。

JASCAYD の投与を受けたほとんどの患者において、下痢は軽度から中等度であり、概して投与開始後 3 カ月以内に発現した。

体重減少

体重減少は、JASCAYD とニンテダニブの併用患者で多く認められた。JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、それぞれ 12%、10%、9%に体重減少が生じた。ニンテダニブを併用していない患者では、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、プラセボ群で、それぞれ体重減少が 13%、8%、5%に生じた。

悪性腫瘍

FIBRONEER-ILD 全試験期間中、PPF 患者のうち、JASCAYD を投与された患者のほうがプラセボ群よりも多く、新生物（良性、悪性又は詳細不明）が報告された（JASCAYD 18 mg 群：5%、JASCAYD 9 mg 群：5%、プラセボ群：3%）。非黒色腫皮膚癌や小細胞肺癌などの悪性腫瘍は、JASCAYD を投与された患者に認められた（基底細胞癌：JASCAYD 18 mg 群 2 例［1%］ vs. JASCAYD 9 mg 群 3 例［1%］ vs. プラセボ群 1 例［0.3%］、扁平上皮癌：JASCAYD 18 mg 群 4 例［1%］ vs. JASCAYD 9 mg 群 2 例［0.5%］ vs. プラセボ群 0 例、小細胞肺癌：JASCAYD 18 mg 群 4 例［1%］ vs. JASCAYD 9 mg 群及びプラセボ群 0 例）。

PPF における低頻度の副作用

JASCAYD 投与後の PPF 集団で低頻度に認められた副作用には、心房細動（JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群：3%、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群：2%、プラセボ群：1%未満）があった。

7 相互作用

7.1 JASCAYD に対する他剤の影響

強い CYP3A 阻害薬
強い CYP3A 阻害薬と併用する場合は、JASCAYD の用量を 9 mg 1 日 2 回に減量すること*［用法及び用量（2.2）参照］*。

ネランドミラストは CYP3A の基質である。JASCAYD と強い CYP3A 阻害薬を併用すると、ネランドミラストの曝露量が増加し、JASCAYD の副作用のリスクが増大する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。

中程度又は強い CYP3A 誘導薬
JASCAYD と強い又は中程度の CYP3A 誘導薬との併用は避けること。

ネランドミラストは CYP3A の基質である。JASCAYD と中程度又は強い CYP3A 誘導薬とを併用すると、ネランドミラストの曝露量が減少し、JASCAYD の有効性が低下する可能性がある*［臨床薬理（12.3）参照］*。

ピルフェニドン
ピルフェニドン併用時の JASCAYD の推奨用量は 18 mg 1 日 2 回である。9 mg 1 日 2 回に減量しないこと *［用法及び用量（2.1）参照］*。

本剤とピルフェニドンを併用すると、ネランドミラストの曝露量が減少する *［臨床薬理（12.3）参照］*。FIBRONEER-IPF 試験において、IPF 患者を対象にピルフェニドンと併用した場合に、本剤 9 mg 1 日 2 回の有効性は認められなかった *［臨床成績（14.1）参照］*。

8 特殊な患者集団での使用

8.1 妊婦

リスクの概要
妊婦における JASCAYD の使用について、重大な先天性欠損、自然流産、その他の母体又は胎児の有害転帰の薬剤関連リスクを評価するためのデータは得られていない。妊娠中の未治療の特発性肺線維症（IPF）及び進行性肺線維症（PPF）には、母体及び胎児へのリスクが伴う *（臨床的考慮事項）*。

動物生殖試験の所見に基づくと、JASCAYD は胎児死亡リスクを高める可能性がある。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では、器官形成期の妊娠ラットにヒト最大推奨用量（MRHD）36 mg/日の約 5 倍の曝露量でネランドミラストを経口投与したところ、胚・胎児喪失が増加した *（「データ」参照）*。妊娠中の女性及び生殖可能な女性には、胎児喪失の潜在的リスクについて説明すること。

対象集団における重大な先天性欠損及び自然流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天性欠損、自然流産、又はその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団における重大な先天性欠損の推定背景リスクは 2%～4%であり、臨床的に確認された妊娠における自然流産は 15%～20%である。

臨床的考慮事項
疾患関連の母体及び／又は胚／胎児リスク
未治療の IPF 又は PPF は、母体の呼吸不全及び死亡、並びに子宮内胎児発育遅延、早産、胎児低酸素症及び新生児死亡につながる可能性がある。

データ
動物データ
妊娠 6～17 日の器官形成期に妊娠ラットに経口投与した胚・胎児発生に関する試験では、ネランドミラストは MRHD の約 5 倍の曝露量（母動物への経口投与量 6 mg/kg/日による AUC 換算）において胚・胎児喪失の増加（着床前及び着床後の胚喪失及び平均生存胎仔数の減少）を引き起こした。MRHD の約 7 倍の曝露量（母体経口用量 9 mg/kg/日による AUC 換算）において、体重増加の抑制及び有害な臨床徴候として示される母体毒性が認められた。MRHD のそれぞれ 3 倍及び 5 倍までの曝露量（母体経口用量 3 mg/kg/日及び 6 mg/kg/日による AUC 換算）において、胎仔毒性及び母体毒性は認められなかった。

妊娠 7～19 日の器官形成期に妊娠ウサギに経口投与した胚・胎児発生に関する試験では、ネランドミラストは MRHD の約 4 倍の曝露量（母動物への経口投与量 15 mg/kg/日による AUC 換算）において、母動物又は胎仔発生に対する影響は認められなかった。

妊娠ラットに妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで経口投与した出生前及び出生後の発生に関する試験では、MRHD の約 2 倍の曝露量（母体経口用量 3 mg/kg/日による AUC 換算）において、ネランドミラストには分娩又は出生児の成長及び発達への影響は認められなかった。

8.2　授乳婦

リスクの概要
ヒト乳汁中におけるネランドミラスト又はその代謝物の存在、母乳栄養児に対する影響、又は乳汁産生に対する影響に関するデータはない。ネランドミラストは動物の乳汁中に存在する。動物の乳汁中に薬物が存在する場合、その薬物はヒト乳汁中に移行する可能性が高い（*「データ」参照*）。

母乳育児の発達及び健康上の有益性は、母親の JASCAYD に対する臨床的必要性と、JASCAYD 又は母体の基礎疾患が及ぼす母乳栄養児への有害作用の可能性と併せて考慮する必要がある。

データ
妊娠ラットに妊娠 6 日から授乳 20 日まで経口投与した出生前及び出生後の発生に関する試験では、授乳期間中の新生仔ラットの血漿中にネランドミラストが認められた。放射標識したネランドミラストを授乳ラットに単回経口投与する乳汁分泌試験では、授乳雌ラットの乳汁中及び血漿中の総放射能濃度は同程度であった。最高放射能濃度は投与後 1 時間で確認され、その後、投与後 24 時間までに顕著に低下した。動物の乳汁中の総放射能濃度は、必ずしもヒト乳汁中の薬物濃度を予測するものではない。

8.4　小児等への投与

小児の特発性肺線維症及び進行性肺線維症の治療における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5　高齢者への投与

FIBRONEER-IPF 試験には、65 歳以上の患者 930 例が組み入れられた*［臨床成績（14.1）参照］*。この試験で JASCAYD を投与された特発性肺線維症の患者総数のうち、623 例（79%）が 65 歳以上、251 例（32%）が 75 歳以上であった。

FIBRONEER-ILD 試験には、65 歳以上の患者 733 例が組み入れられた*［臨床成績（14.2）参照］*。この試験で JASCAYD を投与された進行性肺線維症の患者総数のうち、490 例（63%）が 65 歳以上、150 例（19%）が 75 歳以上であった。

65 歳以上の患者と若年成人患者との間で、JASCAYD の安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

8.6　腎機能障害

末期腎不全（eGFR <15 mL/min/1.73 m^2）患者における本剤の使用は検討されていない。末期腎不全（eGFR <15 mL/min/1.73 m^2）患者への本剤の投与は推奨されない。

軽度（CKD-EPI による eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上、90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中程度（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満）、又は重度の腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上、30 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する患者の推奨用量は、腎機能が正常な患者と同じである*［臨床薬理（12.3）参照］*。

8.7　肝機能障害

重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者における本剤の使用は検討されていない。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者への本剤の使用は推奨されない。

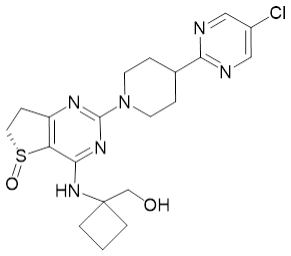
軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に対する推奨用量は、肝機能が正常な患者と同じである*［臨床薬理（12.3）参照］*。

10　過量投与

本剤の過量投与時には、副作用の徴候や症状の有無を観察し、適切な対症療法を行うこと。過量投与の管理に関する追加の推奨事項については、Poison Help line（1-800-222-1222）又は医学毒性学の専門家への連絡を検討すること。

11　性状

JASCAYD（ネランドミラスト錠）は経口投与用で、ネランドミラスト、ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）を含有する。ネランドミラストの化学名は、[1-[[(5R)-2-[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)-1-piperidyl]-5-oxo-6,7-dihydrothieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl]amino]cyclobutyl]methanol である。ネランドミラストは 1 つの不斉中心を持ち、R-立体異性体である。構造式は以下の通りである。



ネランドミラストは白色又は淡黄色の粉末であり、分子式は $C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$、分子量は 449 g/mol である。pH 3 以下では水に極めて溶けにくく、pH 3 以上ではほとんど溶けない。

JASCAYD のフィルムコーティング錠は、1 錠にネランドミラスト 9 mg 又は 18 mg を含有し、添加剤としてクロスカルメロースナトリウム、三二酸化鉄（18 mg 錠のみ）、黄三二酸化鉄（9 mg 錠のみ）、黒酸化鉄（18 mg 錠のみ）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、タルクを含有する。本剤 1 錠中に含有するナトリウムは 5 mg 未満である。

12　臨床薬理

12.1 作用機序

ネランドミラストはホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害薬であり、*in vitro* データによると、PDE4A、PDE4C、PDE4D よりも PDE4B アイソザイムを 9 倍以上優先的に阻害する。PDE4 は環状アデノシン一リン酸（cAMP）を加水分解して不活性化させる。PDE4B を阻害すると細胞内 cAMP 濃度が上昇し、IPF 及び PPF で過剰発現している線維化促進因子及び炎症性サイトカインの発現が低下するため、ネランドミラストは抗線維化作用と免疫調節作用の両方を発揮する。

12.2 薬力学

曝露-反応
ネランドミラストの定常状態におけるトラフ濃度の上昇は有効性の改善と関連しており、その有効性は 52 週間にわたる努力肺活量（FVC）のベースラインからの低下が小さくなったことから示された。

心臓電気生理学
ネランドミラストの最大推奨用量がもたらす最高濃度の 2.1 倍では、臨床的に意味のある QTc 間隔延長は認められなかった。

12.3 薬物動態

ネランドミラストの曝露量は、単回投与では 18 mg の投与量の 0.0032～2.6 倍、反復投与では最大推奨用量の 18 mg 1 日 2 回の 0.056～1 倍の範囲において、用量比例的に増加した。18 mg を 1 日 2 回反復投与したとき、C_{max} は 1.3 倍、AUC_{tau} は 1.38 倍増加した。ネランドミラストは約 4 日で定常状態に達する。

健康被験者、IPF 患者及び PPF 患者の間で、ネランドミラストの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

吸収
ネランドミラストの経口絶対バイオアベイラビリティは 73%である。ネランドミラストの最大血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値（最小値、最大値）は 1～1.25 時間（範囲 0.5～4 時間）であった。

食事の影響
高脂肪高カロリー食（1000 カロリー、脂肪 50%）とともに投与したとき、ネランドミラストの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

分布
ネランドミラストの定常状態における見かけの（経口投与時の）中心分布容積は 93 L（CV 37%）である。*In vitro* でのネランドミラストの血漿タンパク結合率は 77%で、濃度に依存しない。ネランドミラストの血液／血漿の放射能濃度の分布比は約 0.6～0.8 である。

排泄
ネランドミラストの消失半減期の幾何平均値（変動係数%）は 17 時間（46%）、見かけの（経口投与時の）クリアランスは 15.2 L/h であった。

代謝
ネランドミラストは主に CYP3A によって代謝され、それより程度は低いが複数の UGT 酵素によっても代謝される。

ネランドミラストを経口投与したとき、R-エナンチオマーから S-エナンチオマーへのキラル反転が起こった。S-エナンチオマーは本剤の微量代謝物であり、薬理学的に不活性であった。血漿中には、主に薬理活性を示す R-エナンチオマーとして存在した。

排泄
放射標識したネランドミラストを単回経口投与した後、投与量の約 58%が糞中（14%は未変化体として）、36%が尿中（13%は未変化体として）で回収された。

特殊な患者集団
年齢（範囲：18～90 歳）、体重（範囲：31～143 kg）、性別、人種（白人 63%、アジア系 35%）、軽度（eGFR 60 mL/min/1.73 m^2 以上、90 mL/min/1.73 m^2 未満［Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration による算出］）、中等度（eGFR 30 mL/min/1.73 m^2 以上、60 mL/min/1.73 m^2 未満）、重度の腎機能障害（eGFR 15 mL/min/1.73 m^2 以上、30 mL/min/1.73 m^2 未満）、軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害によって、ネランドミラストの薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった。

末期腎不全又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者への使用は検討されていない *［特殊な患者集団での使用（8.6、8.7）参照］*。

薬物相互作用試験

*強い CYP3A 阻害薬：*イトラコナゾール（強い CYP3A 及び P-gp の阻害薬）200 mg 経口液剤 1 日 1 回 4 日間の併用投与により、ネランドミラストの C_{max} は 1.3 倍、AUC は 2.2 倍に増加した *［相互作用（7.1）］*。

*ピルフェニドン：*ピルフェニドン併用時には定常状態でのネランドミラストのトラフ濃度（$C_{trough,ss}$）が約 50%低下した *［相互作用（7.1）］*。

*その他の薬剤：*ニンテダニブとの併用時に、ネランドミラストの $C_{trough,ss}$ に臨床的に意味のある差は認められなかった。経口ミダゾラム（CYP3A4 の基質）、ピルフェニドン及びニンテダニブの薬物動態には、ネランドミラストとの併用時に臨床的に意味のある差は認められなかった。

In Vitro 試験
*CYP450 酵素：*ネランドミラストは CYP3A4 基質である。ネランドミラストは、CYP3A4、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 を阻害しない。

*トランスポーター系：*ネランドミラストは P 糖タンパク（P-gp）の基質であるが、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 の基質ではない。ネランドミラストは、P-gp、MATE1、MATE2-K の阻害物質であるが、臨床的に意味のある相互作用を引き起こさないと予想される。ネランドミラストは BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 の阻害物質ではない。

13　非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

がん原性
ネランドミラストのがん原性を、Tg.rasH2 マウス及び Wistar Han ラットを用いて評価した。60 及び 100 mg/kg/日までの用量で 26 週間経口投与した雌雄 Tg.rasH2 マウスにおいて、腫瘍原性のエビデンスは認められなかった。最大 2 mg/kg/日（AUC 換算で MRHD の約 2 倍）を最長 102 週間経口投与した雌雄ラットにおいて、腫瘍原性のエビデンスは認められなかった。

変異原性
以下の試験ではネランドミラストの変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった：*in vitro* 細菌復帰突然変異（Ames）試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* ラット小核試験。

受胎能障害
雄又は雌ラットに最大 6 mg/kg/日（AUC 換算でそれぞれ MRHD の約 3 倍又は 4 倍）を経口投与したところ、ネランドミラストの受胎能への影響は認められなかった。最高用量 9 mg/kg/日（AUC 換算で MRHD の約 4 倍又は 9 倍）で認められた交尾率、妊娠率及び受胎率の低下は過度の一般毒性に起因するものと考えられた。

性的に成熟した雌サルにネランドミラストを 39 週間経口投与したところ、10 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日（AUC 換算で MRHD のそれぞれ約 3 倍及び 10 倍）の用量で散発的な月経周期延長が認められた。サルに 3 mg/kg/日（AUC 換算で MRHD に相当）を経口投与しても、月経周期に影響は認められなかった。

14　臨床成績

14.1 特発性肺線維症
特発性肺線維症（IPF）に対する JASCAYD の有効性は、2 つの無作為化プラセボ対照二重盲検試験（FIBRONEER-IPF［NCT05321069］及び Trial 2［NCT04419506］）で評価された。

FIBRONEER-IPF 試験には、抗線維化薬による基礎治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）の有無を問わず、成人 IPF 患者 1,177 例を組み入れた。患者を、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、プラセボ 1 日 2 回群に 1:1:1 の比率で無作為化割付けし、最後の患者が 52 週間投与完了まで継続した（盲検化試験期間は最長 91 週間、試験終了までの期間は最長 109 週間）。ベースライン時の抗線維化薬による基礎治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）の有無により、無作為化割付けを層別化した。FIBRONEER-IPF 試験は、男性が 83%、女性が 17%で、平均年齢は 70 歳（範囲：42～90 歳）であった。試験対象集団の内訳は、白人 68%、アジア系 32%、黒人又はアフリカ系アメリカ人 1%未満であった。民族については、被験者の 8%がヒスパニック系又はラテン系であった。ベースライン時の平均 FVC は正常予測値の 78%であった。患者の 78%は安定した抗線維化剤治療（ニンテダニブ 46%、ピルフェニドン 32%）を受けており、22%はいずれの治療も受けていなかった（未治療 15%、過去に治療中止 7%）。

Trial 2 は、抗線維化薬による基礎治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）の有無を問わず成人 IPF 患者 147 例を組み入れる 12 週間の試験であり、12 週間にわたって JASCAYD 18 mg を 1 日 2 回投与群又はプラセボを 1 日 2 回投与群に、2:1 の比率で無作為化割付けした。ベースライン時の抗線維化薬による基礎治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）の有無により、無作為化割付けを層別化した。Trial 2 の対象集団は男性 77%で、平均年齢は 70 歳（年齢範囲：40 歳～85 歳）であった。試験対象集団は白人 78%、アジア系 22%であった。民族については、被験者の 9%がヒスパニック系又はラテン系であった。ベースライン時の平均 FVC は正常予測値の 78%であった。患者の 50%は安定した抗線維化剤治療を受けていた（ニンテダニブ 29%、ピルフェニドン 21%）。

FIBRONEER-IPF 試験と Trial 2 のいずれも、患者は ATS/ERS/JRS/ALAT 基準に基づき IPF と診断されていることが要件とされた。診断は、胸部高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）スキャン、並びに可能であれば肺生検、及び IPF の臨床診断に一致する通常型間質性肺炎（UIP）又は probable UIP パターンに基づいて治験責任医師が確認した。また、患者は 40 歳以上で、FVC が予測値の 45%以上、一酸化炭素拡散能（DLCO、ヘモグロビン補正）が予測値の 25%以上であることとした。Visit 1 前及びスクリーニング中、患者は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（12 週間以上用量変更なし）、無作為割付け後もこの抗線維化薬による基礎治療を継続する予定であることとした。また、患者は、ニンテダニブ又はピルフェニドンの投与歴がないか、既に 8 週間以上中止しており、抗線維化薬による基礎治療を開始又は再開する予定がないこととした。活動性血管炎、重度のうつ病、自殺行動又は自殺念慮を有するか、又は免疫調節薬（15 mg/日以下のプレドニゾン又は同等の薬剤以外）を使用している患者は除外した。

努力肺活量のベースラインからの変化量

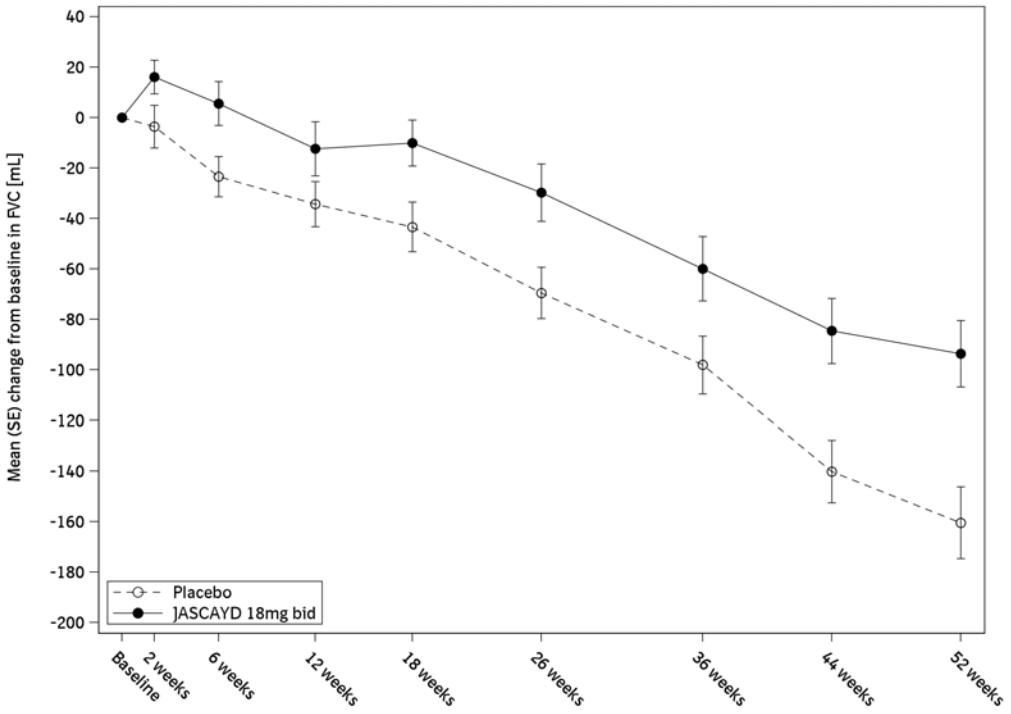
FIBRONEER-IPF 試験の主要評価項目は、プラセボ群と比較した場合の JASCAYD 群の 52 週目における努力肺活量（FVC）のベースラインからの絶対変化量（mL）であった。

FIBRONEER-IPF 試験集団において、JASCAYD を投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも FVC のベースラインからの絶対変化量の減少が小さく（死亡率を考慮）、この減少は統計学的に有意であった。JASCAYD 18 mg 群又は JASCAYD 9 mg 群では、補正後の平均減少はそれぞれ-106 mL 及び-122 mL であったのに対し、プラセボ群では-170 mL であった。プラセボ群と比較した投与群間差はそれぞれ 64 mL（95% CI：25, 102）及び 48 mL（95% CI：10, 86）であった。

FIBRONEER-IPF 試験において、JASCAYD 18 mg 群とプラセボ群の、抗線維化薬による基礎治療（ニンテダニブ、ピルフェニドン、又はなし）別のサブグループ全体で、主要評価項目の結果は対象集団全体の結果と一致していた。JASCAYD 9 mg の 1 日 2 回投与を受けた患者において、抗線維化薬による基礎治療としてのピルフェニドンの有効性は認められなかった*［相互作用（7.1）］*。

図 1 は、FIBRONEER-IPF 試験における JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群の FVC のベースラインからの経時的変化をプラセボ群と比較して示している。

図 1　　成人 IPF 患者における JASCAYD 18 mg 52 週間投与後の FVC（mL）のベースラインからの変化量のプラセボとの比較（FIBRONEER-IPF 試験）



Number of patients								
Placebo	393 377	383	374	367	356	339	333	324
JASCAYD 18mg bid	392 382	384	374	376	359	352	332	342

週ごとの結果が入手可能な患者のベースライン値からの変化について、記述統計の平均値及び標準誤差に基づいて表示する。
bid = 1 日 2 回

Trial 2 では、抗線維化薬による基礎治療の有無を問わず、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群はプラセボ群と比較して、12 週目に 91 mL（95% CI：44, 138）の FVC 減少が認められた。

IPF の最初の急性増悪、呼吸器系の原因による最初の入院又は死亡までの期間

FIBRONEER-IPF 試験の主要な副次評価項目は、試験の盲検期間（最長 91 週間）における複合評価項目のいずれかの要素、すなわち IPF の急性増悪、呼吸器系の原因による入院又は死亡が最初に発生するまでの期間であった。IPF の急性増悪は、呼吸困難の急激な悪化又は発現（通常は持続期間 1 カ月未満）、CT で 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、心不全又は水分過負荷では完全に説明できない悪化と定義された。IPF の急性増悪又は呼吸器系の原因による入院はいずれも判定されなかった。

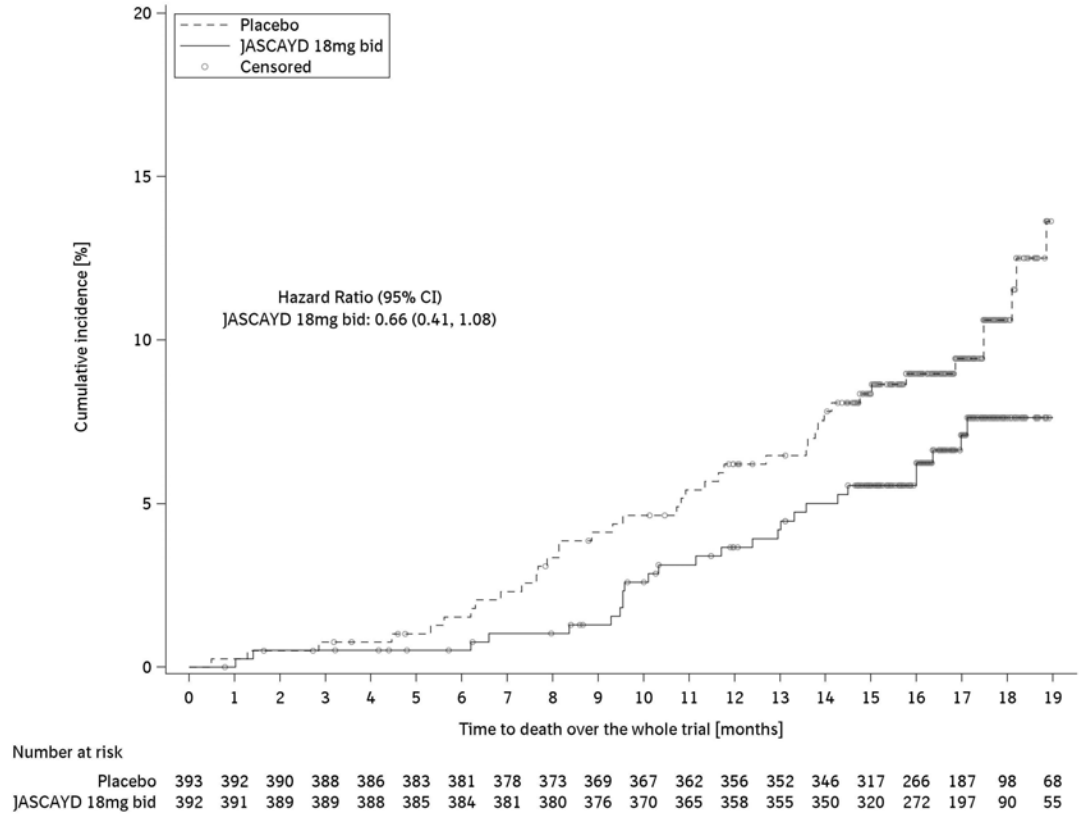
全体として、主要な副次複合評価項目に関して、プラセボ群と比較して JASCAYD 18 mg 群及び 9 mg 群のハザード比（HR）に統計学的に有意な投与群間差は認められなかった（JASCAYD 18 mg 群：HR 1.17［95% CI：0.86, 1.59］、JASCAYD 9 mg 群：HR 1.03［95% CI：0.75, 1.41］）。

生存率

FIBRONEER-IPF 試験集団において、試験終了時まで（最長 109 週間）に評価された全死因死亡のハザード比は、プラセボ群と比較して JASCAYD 18 mg 群及び 9 mg 群で有意な投与群間差を示さなかった（それぞれ、HR 0.66［95% CI：0.41, 1.08］及び HR 0.95［95% CI：0.61, 1.49］）。

図 2 は、FIBRONEER-IPF 試験における JASCAYD 18 mg 群とプラセボ群の成人 IPF 患者の累積死亡率を示している。

図 2　　試験期間中の成人 IPF 患者の累積死亡率（FIBRONEER-IPF 試験）



bid = 1 日 2 回

14.2 進行性肺線維症

進行性肺線維症（PPF）に対する JASCAYD の有効性は、無作為化プラセボ対照二重盲検試験（FIBRONEER-ILD［NCT05321082］）で評価された。

FIBRONEER-ILD 試験には、ニンテダニブによる基礎治療の有無を問わず、成人 PPF 患者 1,178 例を組み入れた。患者を、JASCAYD 9 mg 1 日 2 回群、JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群、プラセボ 1 日 2 回群に 1:1:1 の比率で無作為化割付けし、最後の患者が 52 週間投与を受けるまで継続した（盲検化試験期間は最長 109 週間、試験終了までの期間は最長 114 週間）。ニンテダニブ療法の有無及び高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）パターン（UIP 又は UIP 様線維化パターン vs その他の線維化パターン）によって、無作為化割付けを層別化した。FIBRONEER-ILD 試験は、男性が 56%、女性が 44%で、平均年齢は 66 歳（範囲：26～88 歳）であった。試験対象集団の内訳は、白人 58%、アジア系 38%、黒

人又はアフリカ系アメリカ人 1%、アメリカ先住民又はアラスカ先住民 1%、及び複数民族 1%であった。民族については、被験者の 14%がヒスパニック系又はラテン系であった。ベースライン時の平均 FVC は正常予測値の 70%であった。患者の 44%はニンテダニブの安定した投与を受けており、56%はニンテダニブの投与を受けていなかった（未治療 44%、過去にニンテダニブの投与中止 12%）。ベースライン時の HRCT で、患者の 71%に UIP 又は UIP 様の線維化パターンが認められ、29%にその他の線維化パターンが認められた。ILD の背景にある臨床診断は、自己免疫性 ILD（28%）、過敏性肺臓炎（20%）、分類不能の特発性間質性肺炎（20%）、特発性非特異性間質性肺炎（19%）、及びその他の ILD（14%）であった。

PPF 患者は、HRCT で関連する線維化（線維性の特徴が 10%超）があり、進行の臨床的徴候（スクリーニング前 24 カ月以内に FVC の 10%以上の減少、呼吸器症状又は画像所見の悪化を伴う FVC の 5%以上 10%未満の減少、又は呼吸器症状の悪化及び画像所見の悪化と定義）を示した場合に登録された。患者は 18 歳以上で、FVC が予測値の 45%以上、DLCO（ヘモグロビン補正）が予測値の 25%以上であることとした。Visit 1 前及びスクリーニング中、患者はニンテダニブによる安定した治療を受けており（12 週間以上用量変更なし）、無作為割付け後もこの PPF 基礎治療を継続する予定であることとした。また、患者は、ニンテダニブの投与歴がないか、既に 8 週間以上中止しており、PPF 基礎治療を開始又は再開する予定がないこととした。

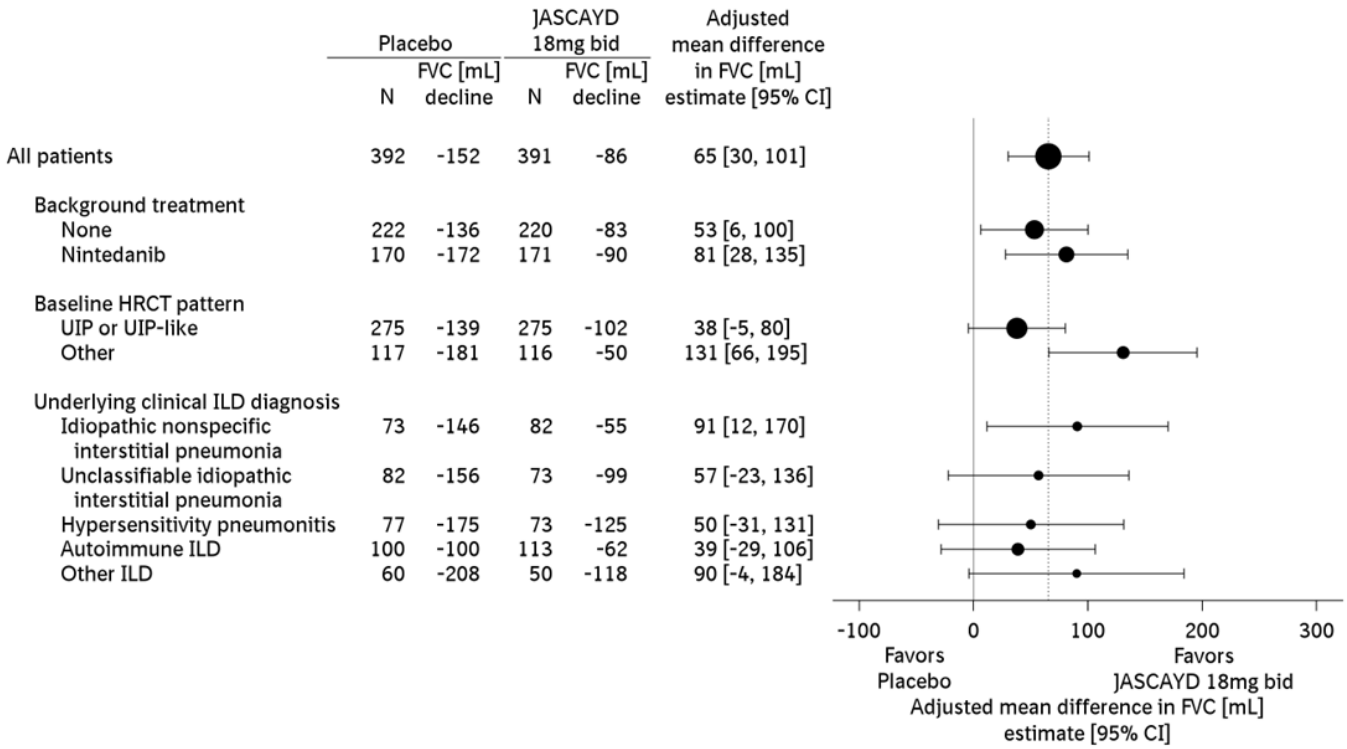
気管支拡張薬投与前の FEV_1/FVC が 0.7 未満の患者、試験前 3 カ月以内に ILD の急性増悪が発現した患者、試験前 8 週間以内に活動性血管炎が発現した患者、自殺行為又は自殺念慮の既往歴がある患者、あるいは重度のうつ病が発現した患者は、試験から除外した。試験前に以下の薬剤の投与を受けていた患者も除外された：4 週間以内にプレドニゾン＞15 mg/日又は相当量、8 週間以内にシクロホスファミド、トシリズマブ、ミコフェノール酸、ピルフェニドン、6 カ月以内にリツキシマブ。

努力肺活量のベースラインからの変化量

FIBRONEER-ILD 試験の主要評価項目は、プラセボ群と比較した場合の JASCAYD 群の 52 週目における努力肺活量（FVC）のベースラインからの絶対変化量であった。

FIBRONEER-ILD 試験集団において、JASCAYD を投与された患者では、プラセボを投与された患者よりも FVC のベースラインからの絶対変化量の減少が小さく（死亡率を考慮）、この減少は統計学的に有意であった。JASCAYD 18 mg 群又は JASCAYD 9 mg 群では、補正後の平均減少はそれぞれ-86 mL 及び-69 mL であったのに対し、プラセボ群では-152 mL であった。プラセボ群と比較した投与群間差はそれぞれ 65 mL（95% CI：30, 101）及び 83 mL（95% CI：48, 118）であった。関連するサブグループ間での FVC の結果は同程度であった。図 3 参照。

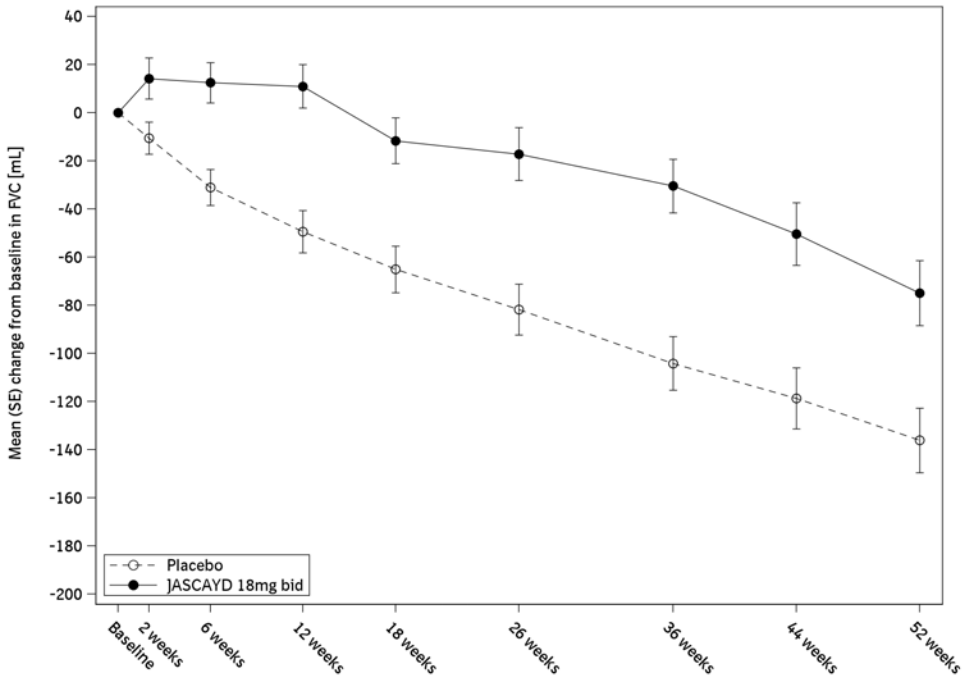
図 3　　52 週時における JASCAYD 18 mg 群のプラセボ群と比較した FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量（FIBRONEER-ILD 試験）



これらの結果は探索的解析から得られたものである。ここに示す値は、記述を目的としたものである。Week 52 の結果が得られた患者の値、Week 52 の前に肺移植を受けた患者又は死亡した患者の最終測定値、及び欠測データがある他のすべての患者の Week 52 の値を補完した。
bid = 1 日 2 回

図 4 は、FIBRONEER-ILD 試験における JASCAYD 18 mg 1 日 2 回群の FVC のベースラインからの経時的変化をプラセボ群と比較して示している。

図 4　　成人 PPF 患者における JASCAYD 18 mg 52 週間投与後の FVC（mL）のベースラインからの変化量のプラセボとの比較（FIBRONEER-ILD 試験）



Number of patients								
Placebo	392 378	373	369	358	355	337	326	326
JASCAYD 18mg bid	391 379	380	364	349	338	330	321	324

週ごとの結果が入手可能な患者のベースライン値からの変化について、記述統計の平均値及び標準誤差に基づいて表示する。
bid = 1 日 2 回

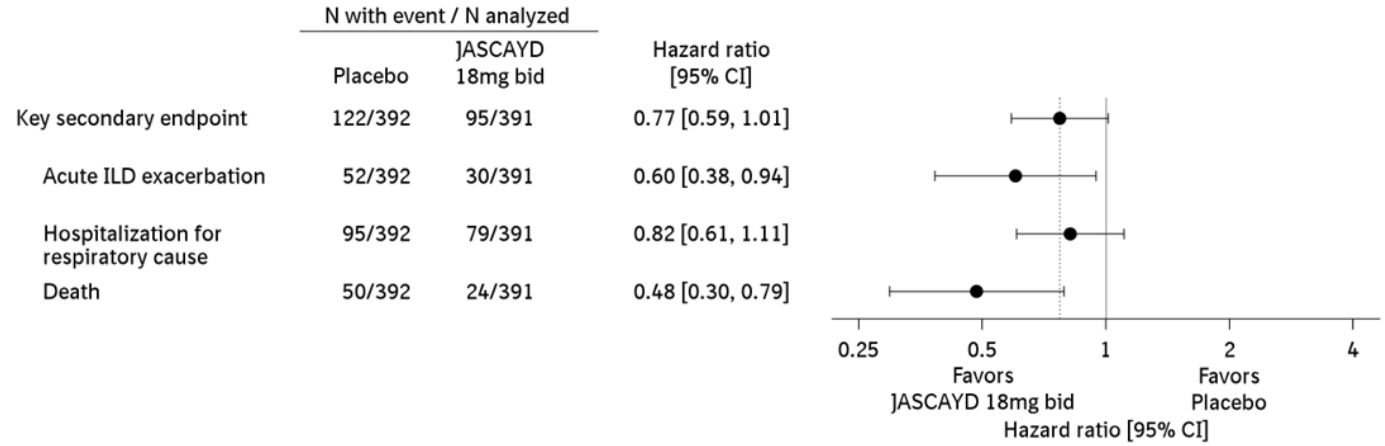
ILD の最初の急性増悪、呼吸器系の原因による最初の入院又は死亡までの期間

FIBRONEER-ILD 試験の主要な副次評価項目は、試験の盲検期間（最長 109 週間）における複合評価項目のいずれかの要素、すなわち ILD の急性増悪、呼吸器系の原因による入院又は死亡が最初に発生するまでの期間であった。ILD の急性増悪は、呼吸困難の急激な悪化又は発現（通常は持続期間 1 カ月未満）、CT で 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、心不全又は水分過負荷では十分に説明できない悪化と定義された。ILD の急性増悪又は呼吸器系の原因による入院はいずれも判定されなかった。

全体として、主要な副次複合評価項目に関して、プラセボ群と比較して JASCAYD 18 mg 群及び 9 mg 群のハザード比（HR）に統計学的に有意な投与群間差は認められなかった（JASCAYD 18 mg 群：HR 0.77［95% CI：0.59, 1.01］、JASCAYD 9 mg 群：HR 0.88［95% CI：0.68, 1.14］）。

FIBRONEER-ILD 試験の盲検期間における主要な副次評価項目とその構成要素について、JASCAYD 18 mg 群とプラセボ群を比較した結果は図 5 を参照のこと。

図 5　　ILD の急性増悪、試験の盲検期間中の呼吸器系の原因による入院又は死亡（FIBRONEER-ILD 試験）[a]



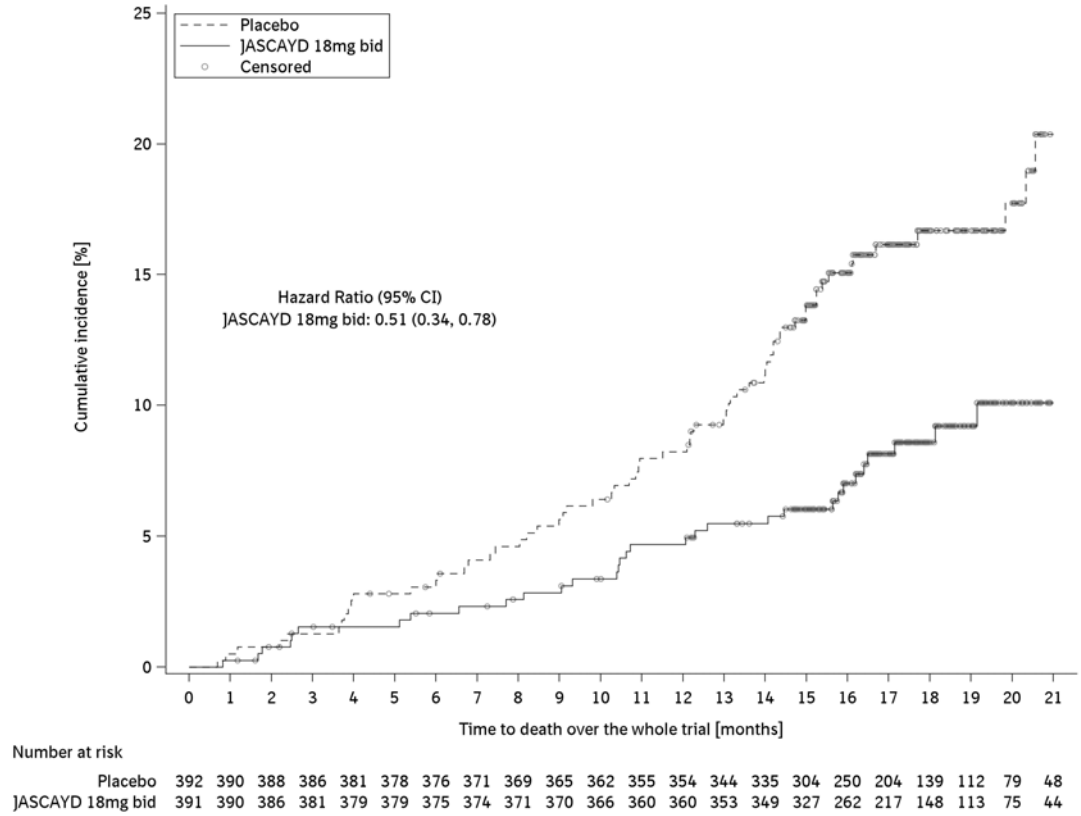
主要な副次評価項目の各項目の結果は探索的なものである。ここに示す値は、記述を目的としたものである。
[a] 盲検試験期間は最長 109 週間であった。
bid = 1 日 2 回

生存率

FIBRONEER-ILD 試験集団において、試験終了時まで（最長 114 週間）に評価された全死因死亡のハザード比は、プラセボ群と比較して JASCAYD 18 mg 群と 9 mg 群でそれぞれ 0.51［95% CI : 0.34, 0.78］と 0.51［95% CI : 0.34, 0.78］であった。これらの結果は多重性の調整のために事前に規定しなかった。

図 6 は、FIBRONEER-ILD 試験における JASCAYD 18 mg 群とプラセボ群の成人 PPF 患者の累積死亡率を示している。

図 6　　試験期間中の成人 PPF 患者の累積死亡率（FIBRONEER-ILD 試験）



bid = 1 日 2 回

16　供給形態及び保管・取り扱い方法

供給形態

JASCAYD 錠は以下のように供給される。

錠剤の含量	錠剤の性状	パッケージ構成	NDC
9 mg	淡黄色、楕円形、両凸のフィルムコーティング錠で、片面に Boehringer Ingelheim 社のロゴ、反対面に「F9」の文字が刻印されている	チャイルドレジスタンスキャップ付き 60 錠入りボトル	0597-2465-41
18 mg	淡赤色、楕円形、両凸のフィルムコーティング錠で、片面に Boehringer Ingelheim 社のロゴ、反対面に「F18」の文字が刻印されている	チャイルドレジスタンスキャップ付き 60 錠入りボトル	0597-7313-21

保管・取り扱い方法
20℃～25℃（68°F～77°F）で保管、15℃～30℃（59°F～86°F）の逸脱は許容される［USP の管理された室温参照］。遮光のため、元の容器に入れて保存すること。

17　患者カウンセリング情報

「FDA 承認の患者用指示」（患者への情報）を読むよう患者に助言すること。

妊婦
女性患者には、本剤投与中に妊娠した場合又は妊娠が疑われる場合に担当の医療提供者に連絡するよう指導すること。女性患者には胎児喪失の潜在的リスクについて説明すること*［特殊な患者集団での使用（8.1）参照］*。

投与忘れ
JASCAYD の服用を忘れた場合は、次回の服用予定時刻に次回分を服用するよう患者に伝えること。服用を忘れた分を埋め合わせようとしたり、18 mg 1 日 2 回の推奨用量を超えて服用したりすることのないよう患者に指導すること*［用法及び用量（2.1）参照］*。

販売元：
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 USA

ライセンス取得者：
Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

JASCAYD は Boehringer Ingelheim International GmbH の登録商標であり、ライセンス下で使用されています。

Copyright © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH
ALL RIGHTS RESERVED

COL11694DB272026

患者情報

JASCAYD®（ジャスケイド）（ネランドミラスト錠）経口用

JASCAYD とは何ですか？

JASCAYD は以下のために使用する処方薬です。

- 特発性肺線維症（IPF）と呼ばれる肺疾患の成人患者さんの治療
- 進行性肺線維症（PPF）と呼ばれる肺疾患の成人患者さんの治療

JASCAYD が小児にとって安全で有効かどうかはわかっていません。

JASCAYD を服用する前に、以下を含むすべての医学的状態について担当の医療提供者に伝えてください。

- 腎臓に問題がある。
- 肝臓に問題がある。
- 妊娠しているか、又は妊娠を計画している。JASCAYD は妊娠喪失（流産）の原因となる可能性があります。JASCAYD が胎児に害を及ぼすかどうかはわかっていません。JASCAYD の服用中に妊娠した場合や妊娠したと考えられる場合は、直ちに担当の医療提供者に知らせてください。
- 授乳中である、又は授乳を予定している。JASCAYD が母乳に移行するかどうかは不明です。担当の医療提供者と相談して、JASCAYD を服用するか授乳するかを決めてください。

服用しているすべての薬を担当の医療提供者に伝えてください。これには処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントを含みます。JASCAYD は他の薬剤の作用に影響を及ぼす可能性があり、他の薬剤も JASCAYD の作用に影響を及ぼす可能性があります。あなたが服用している薬剤を知ってください。服用している薬剤のリストを保管し、新たな薬を使用する際には担当の医療提供者や薬剤師に見せてください。

JASCAYD はどのように服用しますか？

- JASCAYD は、担当の医療提供者から指示された通りに服用してください。
- 担当の医療提供者が JASCAYD の服用量と服用のタイミングを説明します。
- JASCAYD は食事の有無にかかわらず服用してください。
- JASCAYD 錠はそのまま飲み込んでください。
- JASCAYD 錠をそのまま飲み込むことができない場合：
  - コップに約 100 mL（3～4 オンス）の室温の非炭酸水を入れます。他の液体は使用しないでください。
  - 本剤を砕かずにそのまま水の中に入れ、錠剤が極めて小さくなるまで約 15～20 分定期的にかき混ぜます（錠剤が完全に溶解することはありません）。
  - JASCAYD と水の混合液は、混合後 2 時間以内に服用してください。
  - すぐに飲まない場合は、飲む前に混合液を再度攪拌してください。
  - コップを約 100 mL（3～4 オンス）の水ですすぎ、JASCAYD の全量を確実に服用します。
- 服用し忘れた場合は、次の服用分をいつもの時間に服用してください。飲み忘れた分は服用**しないでください。**
- 1 日に JASCAYD 18 mg 錠を 2 錠以上服用**しないでください。**
- JASCAYD を過剰に服用した場合は、直ちに医療提供者又は Poison Help line（1-800-222-1222）に連絡するか、最寄りの病院の救急外来を受診してください。

JASCAYD で起こりうる副作用は何ですか？

JASCAYD の主な副作用：

- 下痢
- COVID-19
- 上気道感染
- うつ病
- 体重減少
- 食欲減退
- 悪心
- 疲労
- 頭痛
- 嘔吐
- 背部痛
- 浮動性めまい

上記は JASCAYD で起こりうる副作用のすべてではありません。詳細については、担当の医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。副作用に関する医学的な助言については、担当医師に連絡してください。副作用を FDA（1-800-FDA-1088）に報告することもできます。

JASCAYD はどのように保管しますか？

- JASCAYD は、20°C～25°C（68°F～77°F）の室温で保管してください。
- 遮光のため、JASCAYD を元のチャイルドレジスタンス容器に入れて保管してください。

JASCAYD を含むすべての薬剤は、子供の手の届かないところに保管してください。

JASCAYD の安全で効果的な使用に関する一般情報。

医薬品は、患者情報リーフレットに記載されている以外の目的で処方されることがあります。処方されていない疾患に対して JASCAYD を使用しないでください。症状が同じであっても他人に JASCAYD を譲らないでください。害になる可能性があります。医療専門家向けに書かれた JASCAYD に関する情報について、担当の医療提供者又は薬剤師に尋ねることができます。

JASCAYD の成分は何ですか？

有効成分：ネランドミラスト

添加剤：クロスカルメロースナトリウム、三二酸化鉄（18 mg 錠のみ）、黄酸化鉄（9 mg 錠のみ）、四三酸化鉄（18 mg 錠のみ）、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、乳糖一水和物、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、結晶セルロース、ポリエチレングリコール、タルク。本剤 1 錠中に含有するナトリウムは 5 mg 未満である。

販売元：Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT 06877 USA

ライセンス取得者：Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

JASCAYD は Boehringer Ingelheim International GmbH の登録商標であり、ライセンス下で使用されています。

Copyright © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH ALL RIGHTS RESERVED

COL11694CL182025

現在の処方情報及び患者サポートを含む JASCAYD に関する詳細情報については、**www.jascayd.com** にアクセスするか、Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.（1-800-542-6257）に電話するか、コードをスキャンして **www.jascayd.com** にアクセスしてください。

この患者情報は米国食品医薬品局の承認を得ています。　　改訂：2025 年 12 月

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ネランドミラスト
剤形・含量：	フィルムコート錠 9 mg ・ 18 mg
文書名：	1.7 同種同効品一覧表
文書作成日：	16 May 2025

Proprietary confidential information
© 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

目　次

目　次 2
1.　同種同効品一覧表 3

1. 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品について表 1: 1 に示すとともに，同種同効品の添付文書を添付した。

同種同効品としては，特発性肺線維症又は進行性線維化を伴う間質性肺疾患に対する効能又は効果を有する薬剤とした。

同種同効品の添付文書については，2025 年 5 月 16 日時点の添付文書を添付した。

表 1: 1 同種同効品一覧表

販売名	ジャスケイド錠 9 mg，同錠 18 mg	オフェブカプセル 100 mg，同カプセル 150 mg	ピレスパ錠 200 mg
一般名	ネランドミラスト	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	ピルフェニドン
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	塩野義製薬株式会社
効能又は効果	特発性肺線維症 進行性肺線維症	特発性肺線維症 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患 進行性線維化を伴う間質性肺疾患	特発性肺線維症
添付文書改訂日	2025 年 6 月（案）	2024 年 9 月改訂（第 7 版）	2022 年 3 月改訂（第 1 版）

＊＊2024年9月改訂（第7版）
＊2024年2月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号
87399

	カプセル100mg	カプセル150mg
承認番号	22700AMX00693000	22700AMX00694000
販売開始	2015年8月	

チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤
ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤
劇薬、処方箋医薬品注）

貯法：25℃を超えるところに保存しないこと
有効期間：3年

オフェブ® カプセル100mg
オフェブ® カプセル150mg
Ofev® Capsules 100mg・150mg

Boehringer Ingelheim

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

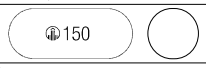
1．警告
本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.2 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	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩120.4mg （ニンテダニブとして100mg）	1カプセル中 ニンテダニブエタンスルホン酸塩180.6mg （ニンテダニブとして150mg）
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド、ハードファット、大豆レシチン、ゼラチン、グリセリン、酸化チタン、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	オフェブカプセル100mg	オフェブカプセル150mg
剤形	うすい橙色不透明の軟カプセル剤	褐色不透明の軟カプセル剤
内容物	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液	あざやかな黄色の粘稠性のある懸濁液
外形		
長径	約16.3mm	約17.6mm
直径	約6.2mm	約7.1mm
重さ	約441.96mg	約626.76mg
識別コード	100	150

4．効能又は効果
○特発性肺線維症
○全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
○進行性線維化を伴う間質性肺疾患

5．効能又は効果に関連する注意
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
5.1 皮膚病変等の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。
〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉
5.2「17．臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。

6．用法及び用量
通常、成人には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。

7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 下痢、悪心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえ、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中断を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。［8.1、11.1.2参照］
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。［17.1.3参照］

8．重要な基本的注意
8.1 AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.2参照］
8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.4参照］
8.3 ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、投与期間中は尿蛋白を定期的に検査すること。［11.1.7参照］
8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者
血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。
9.1.2 出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者
出血リスクを助長する可能性がある。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 中等度及び高度の肝機能障害（Child Pugh B、C）のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。使用する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害（Child Pugh B）のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害（Child Pugh C）のあ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は実施していない。［7.2、8.1、16.6.1参照］
9.3.2 軽度の肝機能障害（Child Pugh A）のある患者
肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。［7.2、8.1、16.6.1参照］

＊＊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3カ月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。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物(ラット、ウサギ)を用いた生殖発生毒性試験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。[2.1、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。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。

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
P-糖蛋白阻害剤 エリスロマイシン シクロスポリン等 [16.7.1参照]	P-糖蛋白阻害剤との併用時は観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与の中断、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。	P-糖蛋白の阻害により本剤の曝露が上昇する可能性がある。ケトコナゾールとの併用によりニンテダニブのAUCが約1.6倍、C_{max}が 約1.8倍に上昇した。
P-糖蛋白誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン フェニトイン 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)含有食品等 [16.7.2参照]	P-糖蛋白誘導剤との併用により、本剤の作用が減弱する可能性がある。P-糖蛋白誘導作用のない又は少ない薬剤の選択を検討すること。	P-糖蛋白の誘導により本剤の曝露が低下する可能性がある。リファンピシンとの併用によりニンテダニブのAUCが約50%、C_{max}が 約60%まで減少した。

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(3.0%)

下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。[7.1参照]

11.1.2 肝機能障害(2.1%)

[7.2、8.1参照]

11.1.3 血栓塞栓症(静脈血栓塞栓(頻度不明)、**動脈血栓塞栓**(0.2%))

11.1.4 血小板減少(0.2%)

血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。[8.2参照]

11.1.5 消化管穿孔(0.1%)

異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。

11.1.6 間質性肺炎(頻度不明)

胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性の間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 ネフローゼ症候群(頻度不明)

[8.3参照]

＊11.1.8 動脈解離(頻度不明)

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[1)]。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上 10%未満	1%以上 5%未満	1%未満
代謝及び栄養障害		食欲減退、体重減少		
血管障害			高血圧	
胃腸障害	下 痢(56.1%)、悪 心(21.6%)、嘔 吐(11.0%)、腹痛(10.9%)		便秘	虚血性大腸炎
肝胆道系障害	肝酵素上昇(AST、ALT、ALP、γ-GTP上昇等)(12.2%)			高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害				発疹、そう痒症、脱毛症
神経障害			頭痛	
その他			出血	

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 本剤は吸湿性があるので、服用直前にPTPシートから取り出すよう指導すること。また、アルミピロー包装[注)]のまま調剤を行うことが望ましい。

注)1アルミピロー包装中に28カプセル(14カプセル入りPTPシート×2)を含む。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 服薬を忘れた場合は、次の服薬スケジュール(朝又は夕方)から推奨用量で再開すること。

14.2.2 カプセルは噛まずにコップ一杯の水とともに服薬すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤との因果関係は明確ではないが、本剤の癌を対象とした臨床試験において顎骨壊死が認められている。また、類薬[血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)阻害剤]において、投与後に顎骨壊死が発現したとの報告があり、多くはビスホスホネート系製剤を投与中又は投与経験のある患者であった。

15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験で、ラットでは出血及び壊死を伴う切歯の破折が認められ、ラット及びサルでは、成長中の骨で骨端成長板の肥厚が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に1日2回経口投与(初回及び最終投与時は1日1回投与)した試験で得られたニンテダニブの血漿中濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す。ニンテダニブの血漿中濃度は投与7日目までに定常状態に達した[2)]。

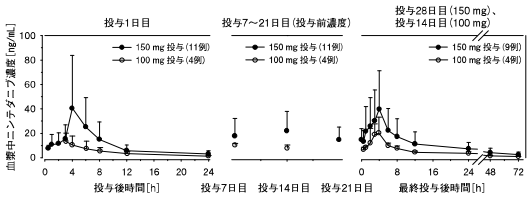


図1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での血漿中濃度(算術平均+標準偏差)

表1 日本人の特発性肺線維症患者に本剤150mg及び100mgを食後に経口投与した試験での薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]			
初回投与後		150mg 11例	100mg 4例
$AUC_{0\text{-}12}$	[ng・h/mL]	152(60.6)	59.0(67.2)
C_{max}	[ng/mL]	34.9(62.8)	13.2(66.9)
t_{max}	[h]	3.90(1.00-6.00)	4.48(1.97-12.0)
最終投与時		150mg 9例	100mg 4例
$AUC_{\tau,ss}$	[ng・h/mL]	218(58.3)	115(32.4)
$C_{max,ss}$	[ng/mL]	39.7(68.1)	20.0(64.5)
$t_{max,ss}$	[h]	3.87(1.00-3.97)	3.42(2.00-4.07)

幾何平均(幾何変動係数%)、$t_{max(,ss)}$は中央値(最小値-最大値)

健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時[注]の全身クリアランスは1390mL/min、定常状態での分布容積は1050Lであった[3](外国人データ)。

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤150 mgを1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラフ血漿中濃度を表2に示す[4]。

表2　全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度

	用量補正後トラフ血漿中濃度[ng/mL/mg]
全体集団(258例)	0.0555 (65.4)
日本人集団(30例)	0.0763 (63.0)

幾何平均(幾何変動係数%)、用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む

進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験で得られたニンテダニブの定常状態時の用量補正後のトラフ血漿中濃度を表3に示す[5]。

表3　進行性線維化を伴う間質性肺疾患の患者に本剤150mgを1日2回経口投与した試験での用量補正後のトラフ血漿中濃度

	用量補正後トラフ血漿中濃度[ng/mL/mg]
全体集団(311例)	0.0767 (71.9)
日本人集団(49例)	0.107 (60.5)

幾何平均(幾何変動係数%)、用量補正後トラフ血漿中濃度は150mg及び100mg1日2回投与のデータを含む

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人にニンテダニブ100mgを食後に単回経口投与及び6mgを静脈内単回投与[注]した結果から、絶対バイオアベイラビリティは4.69%であった[3](外国人データ)。

16.2.2 食事の影響

健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、表4のとおりであった[6](外国人データ)。

表4　健康成人にニンテダニブ150mgを空腹時及び食後に単回経口投与時の薬物動態パラメータ

パラメータ名[単位]	空腹時　14例	食後　15例
$AUC_{0-\infty}$ [ng・h/mL]	98.4(33.0)[a]	119(53.9)
C_{max} [ng/mL]	11.1(60.3)	13.2(61.6)
t_{max} [h]	2.00 (1.48-3.98)	3.98 (1.50-6.05)

幾何平均(幾何変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)
a)11例

16.3 分布

^{14}C-ニンテダニブのヒト血漿蛋白結合率は97.8%であり、ヒト血液／血漿の濃度比は0.869であった[7](*in vitro*データ)。

16.4 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いてニンテダニブの代謝を評価した結果、主要な代謝反応はエステラーゼによる加水分解であった[8]。加水分解産物であるBIBF 1202はさらにUGT1A1、1A7、1A8及び1A10によりBIBF 1202グルクロン酸抱合体に代謝された[9),10](*in vitro*データ)。

16.5 排泄

健康成人にニンテダニブ6mgを静脈内単回投与時[注]の未変化体の尿中排泄率は、100mg経口投与後及び6mg静脈内投与後でそれぞれ投与量の0.05%及び1.4%であった[3](外国人データ)。

健康成人に^{14}C-ニンテダニブ100mg溶液を単回経口投与したとき、投与放射能の0.649%が尿中に、93.4%が糞中に排泄された[11](外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者

肝障害患者に本剤100mgを単回経口投与した場合、健康成人に比べて軽度肝障害(Child Pugh A)を有する群ではC_{max}が2.2倍(90%信頼区間：1.3～3.7)、AUCが2.2倍(90%信頼区間：1.2～3.8)上昇し、また中等度肝障害(Child Pugh B)を有する群ではC_{max}が7.6倍(90%信頼区間：4.4～13.2)、AUCが8.7倍(90%信頼区間:5.7～13.1)上昇した(外国人データ)。

16.6.2 高齢者

特発性肺線維症患者での母集団薬物動態解析の結果、年齢が66歳(解析対象集団の中央値)の場合に比べてAUC_τは79歳では13%高くなり、52歳では14%低くなると予測された[12](日本人及び外国人の併合データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾールとの併用

健康成人(31例)にケトコナゾール(P-糖蛋白阻害剤)400mgを1日1回3日間反復投与し、ケトコナゾール投与開始後3日目にニンテダニブ50mgを単回併用投与[注]した場合、ニンテダニブの$AUC_{0-\infty}$は60.5%、C_{max}は79.6%上昇した[13](外国人データ)。

16.7.2 リファンピシンとの併用

健康成人(26例)にリファンピシン(P-糖蛋白誘導剤)600mgを1日1回7日間反復投与し、リファンピシン投与開始後8日目にニンテダニブ150mgを単回投与した場合、ニンテダニブの$AUC_{0-\infty}$は50.1%、C_{max}は59.8%まで低下した[14](外国人データ)。

16.7.3 ピルフェニドンとの併用

日本人の特発性肺線維症患者20例にピルフェニドンの併用/非併用下で本剤150mgを1日2回、28日間投与し、本剤及びピルフェニドンの薬物動態への影響を、それぞれ並行群間及び個体内比較で検討した。本剤をピルフェニドンと併用した場合、非併用時に比べて本剤の曝露が低くなる傾向がみられた(並行群間比較)。一方でピルフェニドンの曝露に本剤による明らかな影響は認められなかった(個体内比較)[2]。

注)本剤の承認された用法・用量は1回150mg、1日2回経口投与及び1回100mg、1日2回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈特発性肺線維症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(1199.32試験)

特発性肺線維症患者513例(日本人55例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表1のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた[15]。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図1に示す。

表1　FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.32試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率[95%信頼区間][a](例数)	-114.7 [-144.8、-84.5](309)	-239.9 [-276.7、-203.1](204)
プラセボ群との差[95%信頼区間][a] p値[a]	125.3 [77.7、172.8] p<0.0001	
ベースライン(mL)	2756.8±735.1(309)	2844.5±820.1(204)
投与52週時(mL)	2669.0±772.0(250)	2664.4±834.0(165)
変化量(mL)	-90.9±242.7(250)	-201.8±305.9(165)

平均値±標準偏差(例数)
a)投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期(数値変数)を変量効果としたランダム係数回帰モデル

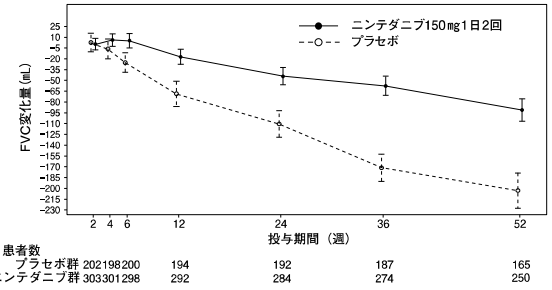


図1　ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移(平均値±標準誤差)

本試験における副作用発現割合は73.8%(228/309例)であった。主な副作用は、下痢165例(53.4%)、悪心55例(17.8%)及び食欲減退25例(8.1%)であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(1199.34試験)

特発性肺線維症患者548例(日本人71例)を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量(FVC)の年間減少率(mL/年)は表2のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた[16]。ベースラインからのFVCの平均絶対変化量の推移を図2に示す。

表2　FVCの年間減少率(mL/年)

	1199.34試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率[95%信頼区間][a](例数)	-113.6 [-144.5、-82.7](329)	-207.3 [-245.3、-169.4](219)
プラセボ群との差[95%信頼区間][a] p値[a]	93.7 [44.8、142.7] p=0.0002	
ベースライン(mL)	2672.8±776.0(329)	2619.0±787.3(219)
投与52週時(mL)	2637.3±811.8(269)	2512.5±821.4(180)
変化量(mL)	-86.9±283.4(269)	-204.0±280.5(180)

平均値±標準偏差(例数)
a)投与群、性別、年齢及び身長を固定効果、切片及び時期(数値変数)を変量効果としたランダム係数回帰モデル

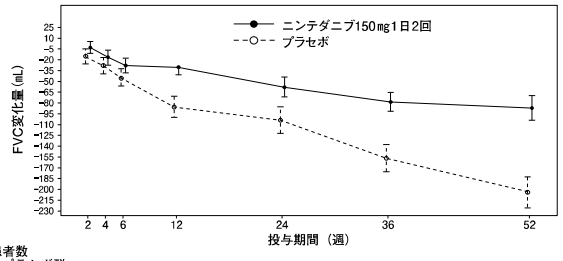


図2　ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

本試験における副作用発現割合は69%（227/329例）であった。主な副作用は、下痢176例（53.5%）、悪心67例（20.4%）及び食欲減退29例（8.8%）であった。

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（1199.214試験）

全身性強皮症発症†から7年以内で、胸部HRCTで10%以上の線維化が認められる全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の患者576例（日本人70例）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与‡した結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量（FVC）の年間減少率（mL/年）は表3のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた[4]。ベースラインからのFVCの平均変化量の推移を図3に示す。

† 最初の非レイノー症状により定義

‡ 低用量ステロイドは、治験期間中も同一用量で併用可能とし、シクロホスファミド、アザチオプリン、中用量以上のステロイド等については併用不可と設定した。

表3　FVCの年間減少率（mL/年）

	1199.214試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間][a]（例数）	−52.4 [−79.6、−25.2]（287）	−93.3 [−120.0、−66.7]（288）
プラセボ群との差 [95%信頼区間][a] p値[a]	40.95 [2.88、79.01] p=0.0350	
ベースライン（mL）	2458.5±735.9（288）	2541.0±815.5（288）
投与52週時（mL）	2436.7±755.3（241）	2450.3±809.4（257）
変化量（mL）	−42.7±219.8（241）	−104.8±228.9（257）

平均値±標準偏差（例数）

a）投与群、ATAの状態、性別をカテゴリカル変数の固定効果、時間、ベースライン時のFVC[mL]、年齢、身長、投与群×時間の交互作用及びベースライン値×時間の交互作用を連続変数の固定効果としたランダム係数回帰モデル。ランダム効果として、患者個別の切片及び時間を含めた。

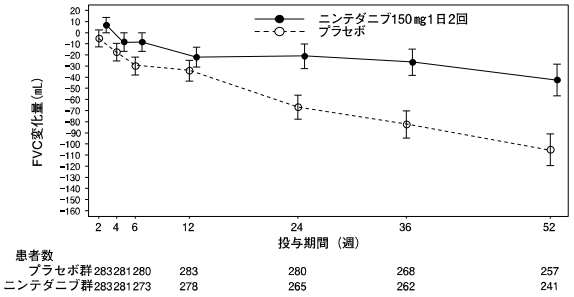


図3　ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

本試験における副作用発現割合は82.6%（238/288例）であった。主な副作用は、下痢197例（68.4%）、悪心71例（24.7%）及び嘔吐51例（17.7%）であった。

〈進行性線維化を伴う間質性肺疾患〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（1199.247試験）

進行性線維化を伴う間質性肺疾患†患者663例（日本人108例）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験において、本剤150mg又はプラセボを1日2回、52週間経口投与した。その結果、主要評価項目である投与52週までの努力肺活量（FVC）の年間減少率（mL/年）は表4のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた。[5]ベースラインからのFVCの平均変化量の推移を図4に示す。

† 特発性肺線維症以外の間質性肺疾患と診断され、胸部HRCTでの線維化の広がりが肺全野の10%超で確認され、かつ医師により適切と考えられた疾患管理を行ったにもかかわらずスクリーニング前の24カ月以内において次のi）～iv）のいずれかの間質性肺疾患の進行性の基準を満たす患者を対象とした。

i）%FVCの10%以上の減少（相対変化量）がみられる

ii）%FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある

iii）%FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、胸部画像上での線維化変化の増加がみられる

iv）呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化変化の増加がみられる

表4　FVCの年間減少率（mL/年）

	1199.247試験	
	本剤群	プラセボ群
FVCの年間減少率 [95%信頼区間][a]（例数）	−80.8 [−110.4、−51.2]（332）	−187.8 [−216.9、−158.6]（331）
プラセボ群との差 [95%信頼区間][a] p値[a][b]	107.0 [65.4、148.5] p<0.0001	
ベースライン（mL）	2340.1±740.2（332）	2321.1±728.0（331）
投与52週時（mL）	2271.8±783.0（265）	2157.8±733.0（274）
変化量（mL）	−75.1±250.8（265）	−181.1±220.0（274）

平均値±標準偏差（例数）

a）投与群、HRCTの画像パターン、ベースライン時のFVC（mL）、投与群と時間の交互作用及びベースライン時のFVC と時間の交互作用を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果としたランダム係数回帰モデル

b）有意水準両側5%、全体集団及びHRCTでUIP 様線維化パターンのみがみられる集団における本剤群とプラセボ群の比較についてHochberg 法により仮説検定の多重性を調整

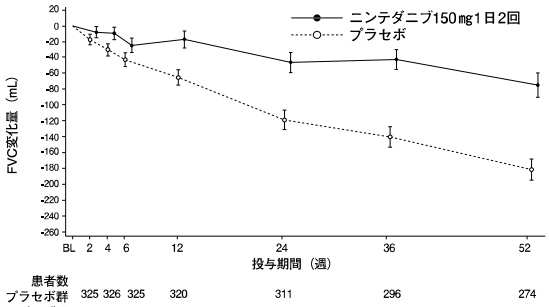


図4　ベースラインから投与52週時までのFVCの平均変化量の推移（平均値±標準誤差）

本試験の最終解析時における副作用発現割合は81.9%（272/332例）であった。主な副作用は、下痢214例（64.5%）、悪心82例（24.7%）及び嘔吐44例（13.3%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ニンテダニブは、血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）α、β及び線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）1、2、3及びVEGFRの各受容体においてアデノシン5'-三リン酸（ATP）結合ポケットを占拠する低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、特発性肺線維症、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患及び進行性線維化を伴う間質性肺疾患の発症に関与すると報告されているシグナル伝達を阻害する[17),18)]。

18.2 抗線維化作用

ニンテダニブは、ヒト末梢血単核球を用いた*in vitro*試験において、線維化の発症に関与すると考えられている線維化メディエーターの放出を抑制した[19),20)]。さらに、ニンテダニブは*in vitro*試験において、PDGF、FGF及びVEGF刺激によって誘導される特発性肺線維症患者由来肺線維芽細胞の増殖及び遊走、TGF-β2によって誘導される線維芽細胞の形質転換を抑制した[21)]。また、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患患者由来の肺線維芽細胞の増殖、遊走、筋線維芽細胞への形質転換及び細胞外マトリクスの発現を抑制した[22)]。マウス及びラットのブレオマイシン誘発肺線維症モデル、マウスのシリカ誘発肺線維症モデル、マウスの全身性強皮症に伴う間質性肺疾患モデル、及び慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた*in vivo*試験においてもニンテダニブは肺線維症に対する抗線維化効果を示した[23),24),25)]。

18.3 抗炎症作用

ニンテダニブは、肺線維症モデルマウス、慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルを用いた*in vivo*試験において、肺組織に対する抗炎症作用を示した[24),25)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ニンテダニブエタンスルホン酸塩(Nintedanib Ethanesulfonate)(JAN)

化学名

Methyl(3*Z*)-3-[{4-[*N*-methyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetamido]phenyl amino}(phenyl)methylidene]-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indole-6-carboxylate monoethanesulfonate

分子式

$C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$

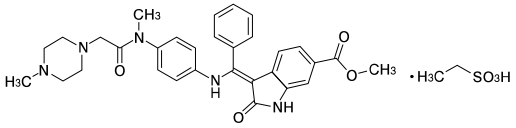
分子量

649.76

性状

あざやかな黄色の粉末

化学構造式



融点

305±5℃

分配係数

log D=3.0(pH7.4)

21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈オフェブカプセル100mg〉

28カプセル(14カプセル×2)PTP

〈オフェブカプセル150mg〉

28カプセル(14カプセル×2)PTP

＊23．主要文献

1)NDBを用いた調査結果の概要(VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価)：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf

2)社内資料：日本人患者での安全性及び薬物動態試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)

3)社内資料：絶対バイオアベイラビリティ試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.1)

4)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1199.214試験)(2019年12月20日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.3)

5)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1199.247試験)(2020年5月29日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.3.2、2.7.4.2、2.7.6.1)

6)社内資料：食事の影響試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.1)

7)社内資料：非臨床薬物動態試験(血漿蛋白結合)(2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.3)

8)社内資料：非臨床薬物動態試験(代謝)(2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)

9)社内資料：非臨床薬物動態試験(肝代謝)(2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)

10)社内資料：非臨床薬物動態試験(小腸代謝)(2015年7月3日承認、CTD 2.6.4.5)

11)社内資料：マスバランス試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)

12)社内資料：特発性肺線維症患者における母集団薬物動態解析(2015年7月3日承認、CTD 2.7.2.1)

13)社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)

14)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験(2015年7月3日承認、CTD 2.7.6.2)

15)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1199.32試験)(2015年7月3日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3)

16)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(1199.34試験)(2015年7月3日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.3)

17)Hilberg F. et al.：Cancer Res. 2008；68：4774-4782

18)Hilberg F. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2018；364：494-503

19)社内資料：薬効薬理試験(ヒト末梢血単核球細胞からのメディエーター放出に対する作用)(2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2)

20)社内資料：薬効薬理試験(ヒトT細胞からのメディエーター放出に対する作用)(2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2)

21)Hostettler K.E. et al.：Respiratory Research. 2014；15：157

22)社内資料：薬効薬理試験(肺線維芽細胞の増殖，遊走及び収縮に対する作用)(2019年12月20日承認、CTD 2.6.2.2)

23)Huang J. et al.：Ann Rheum Dis. 2017；76：1941-1948

24)Wollin L. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2014；349：209-220

25)社内資料：薬効薬理試験(慢性アレルゲン誘発性の肺炎症及び線維性の肺リモデリングに関するマウスモデルにおける作用)(2020年5月29日承認、CTD 2.6.2.2)

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017　東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間)9:00～18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

2022年3月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	22000AMX02373000
販売開始	2008年12月

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

抗線維化剤

ピルフェニドン錠

劇薬、処方箋医薬品注）

ピレスパ®錠200mg

Pirespa® Tablets

SHIONOGI

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の使用は、特発性肺線維症の治療に精通している医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ピレスパ錠200mg
有効成分	1錠中 ピルフェニドン200mg
添加剤	乳糖水和物、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、クエン酸トリエチル、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ピレスパ錠200mg
性状・剤形	淡黄色～淡黄褐色の楕円形のフィルムコーティング錠である。
外形	 表面　裏面　側面
大きさ	長径 約12.2mm 短径 約 6.4mm 厚さ 約 4.5mm
質量	約0.30g
識別コード	521：200

4. 効能・効果

特発性肺線維症

6. 用法・用量

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。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 本剤は初期用量として1回200mg（1日600mg）から開始し、2週間を目安に1回200mgずつ漸増し、1回600mg（1日1800mg）で維持することが望ましい。

7.2 胃腸障害等の発現時には必要に応じて減量又は休薬を検討すること。なお、症状が軽減した場合、7.1に従い漸増し、維持用量の目安を1回400mg（1日1200mg）以上とすることが望ましい。

7.3 食後投与と比べ空腹時投与では、本剤の血漿中濃度が高値を示し、副作用があらわれるおそれがあるので、食後に投与すること。［16.2.1参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 光線過敏症があらわれることがあるため、投与にあたっては、事前に患者に対し以下の点について十分に指導すること。

・外出時には長袖の衣服、帽子等の着用や日傘、日焼け止め効果の高いサンスクリーン（SPF50+、PA+++）の使用により、紫外線にあたることを避けるなど、光曝露に対する防護策を講じること。［15.2.2参照］

・発疹、そう痒等の皮膚の異常が認められた場合には、速やかに医師に連絡すること。

8.2 眠気、めまい、ふらつきが起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.3 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1参照］

8.4 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。［11.1.2参照］

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

腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害を悪化させるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は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。ラットにおいて、妊娠期間の延長及び出生率の低下、胎児への移行が認められている。また、ウサギでは、流産又は早産が認められている。なお、いずれの動物試験においても催奇形性は認められなかった[1)、2)]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットにおいて、乳汁中への移行及び哺育中期以降に出生児の体重増加抑制が認められている[1)、3)]。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素CYP1A2で代謝される。［16.4参照］

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
フルボキサミンマレイン酸塩	本剤のAUCが約4倍増加したとの報告がある[4)]。	これらの薬剤はCYP1A2を阻害する。
シプロフロキサシン	本剤のAUCが約1.8倍増加したとの報告がある[4)]。	
タバコ	本剤のAUCが約50%に減少したとの報告がある[5)]。	喫煙はCYP1A2を誘導する。

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減量又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 肝機能障害（頻度不明）、**黄疸**（0.4%）

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、肝不全に至ることがある。［8.3 参照］

11.1.2 無顆粒球症、白血球減少、好中球減少（いずれも頻度不明）

［8.4 参照］

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	光線過敏症（51.7%）、発疹	そう痒、紅斑、湿疹、扁平苔癬		
消化器	食欲不振（23.0%）、胃不快感（14.0%）、嘔気（12.1%）、下痢、胸やけ	腹部膨満感、嘔吐、便秘、逆流性食道炎、口内炎、腹部不快感、腹痛、口唇炎	口唇びらん	
循環器		動悸		
精神神経系	眠気、めまい、ふらつき（感）	頭痛、頭重		抑うつ、不安、不眠
肝臓	γ-GTP上昇（20.0%）、AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇		
血液		白血球増加、好酸球増加	血小板減少	
その他	倦怠感	体重減少、発熱、味覚異常、筋骨格痛、ほてり		

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ヒトにおける光曝露に伴う皮膚の発がんの可能性について十分な情報はないが、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた光染色体異常試験において、光照射による染色体構造異常誘発性が認められており、光毒性（光線過敏症）が惹起される血漿中濃度と光遺伝毒性を生じる薬物濃度には乖離はない[6]。

15.2.2 モルモットを用いた皮膚光毒性試験において、皮膚光毒性を有することが認められた。なお、SPF50+、PA+++のサンスクリーンで光毒性の発現を予防できることが確認されている[7]。［8.1 参照］

15.2.3 マウス、ラットを用いた長期がん原性試験（104 週）において、肝細胞腫瘍（マウス 800mg/kg/日以上、ラット 750mg/kg/日以上）及び子宮腫瘍（ラット 1500mg/kg/日）の発生増加が認められたが、いずれもげっ歯類に特異的な機序によるものと考えられる[8]。なお、遺伝毒性試験の結果は陰性であった[9]。

15.2.4 ラット、イヌを用いた心血管系試験において、血圧低下（ラット 300mg/kg）、心拍数増加（ラット、イヌともに 100mg/kg 以上）が観察され、心電図では、房室ブロック（ラット 100mg/kg 以上）、連発性の心室性期外収縮（ラット 300mg/kg）、QTc 間隔への影響（イヌ 100mg/kg 以上）が認められた。なお、*in vitro* 心臓電気生理学的試験では、心筋活動電位や hERG 電流に対する影響は少ないことが確認されている[10]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 空腹時単回投与

健康成人男性各 6 例に本剤 200mg、400mg 及び 600mg を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度を図 16-1 に、薬物動態パラメータを表 16-1 に示す。Cmax、AUC はいずれも投与量に比例して増大した[11]。

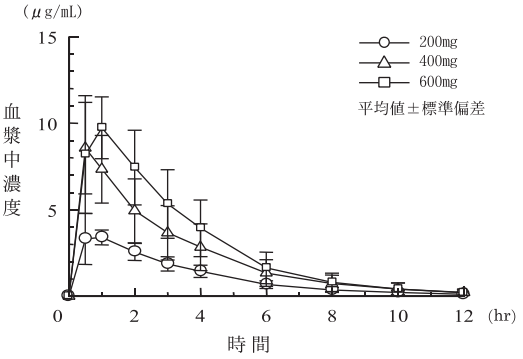


図16-1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 16-1 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-48} (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
200	6	3.88±0.82	0.75±0.27	13.97±2.71	2.10±0.45
400	6	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
600	6	10.57±1.78	0.83±0.26	37.03±11.97	1.76±0.40

（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

健康成人男性 12 例に本剤 200mg、400mg 及び 600mg を漸増法でそれぞれ 1 日 3 回朝、昼、夕の毎食後 6 日間（投与第 1 日目及び 6 日目は朝と昼投与の 1 日 2 回）計 18 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータを表 16-2 に示す。各投与量における投与第 1 日目と 6 日目の血漿中濃度はほぼ同様の時間推移を示し、投与第 6 日目の Cmax、AUC はいずれも投与量にほぼ比例して増大した[11]。

表 16-2 反復投与時の薬物動態パラメータ

1回投与量 (mg)	例数	投与日 (通算)	$Cmax_{0-4}$※1 (μg/mL)	$Tmax_{0-4}$※1 (hr)	$Cmax_{4-24}$※2 (μg/mL)	$Tmax_{4-24}$※2 (hr)	AUC_{0-24}※3 (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
200	12	1	2.71±0.91	1.08±0.47	2.83±1.12	6.04±1.05	19.17±6.46	2.17±0.30
		6	3.06±1.28	1.08±0.82	2.70±0.51	6.29±0.96	22.03±5.47	2.25±0.29
400		1(7)	4.94±1.29	1.79±0.89	6.22±1.59	5.79±1.36	46.13±10.01	2.42±0.48
		6(12)	6.19±1.89	1.17±0.54	5.91±2.09	6.38±1.15	48.69±11.21	2.36±0.38
600		1(13)	8.20±1.29	1.25±0.45	9.21±1.97	6.33±1.15	77.22±15.44	2.53±0.42
		6(18)	8.19±1.54	1.71±0.54	10.00±1.70	6.13±1.00	82.31±16.50	2.55±0.45

※1：朝投与における値
※2：昼投与における値
※3：1 日 2 回投与における値

（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人男性 6 例に本剤 400mg を食後及び空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度を図 16-2 に、薬物動態パラメータを表 16-3 に示す。食事により Cmax、AUC は有意に低下し、Tmax は有意に遅延した[11]。［7.3 参照］

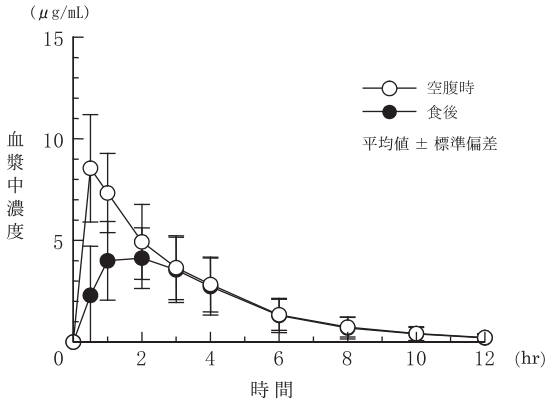


図 16-2　食後及び空腹時単回経口投与時の血漿中濃度

表 16-3　食後及び空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量(mg)		例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC_{0-48} (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
400	食後	6	4.88 ± 1.72	1.83 ± 0.75	22.13 ± 10.63	1.77 ± 0.55
	空腹時		9.24 ± 1.74	0.58 ± 0.20	29.10 ± 11.77	1.96 ± 0.55

（測定法：HPLC）（平均値 ± 標準偏差）

16. 3 分布

16. 3. 1 組織移行

ラットに[^{14}C]-ピルフェニドン 100mg/kg を単回経口投与したとき、血漿より高い放射能濃度を示す臓器・組織は、肝臓、腎臓、膵臓及び包皮腺であった。大部分の臓器・組織中放射能濃度は、投与後 5～30 分に最高濃度を示した後、半減期 4～7 時間で消失したが、包皮腺の半減期は他組織に比べ長く約 15 時間であった[12]。

16. 3. 2 蛋白結合率

健康成人に本剤 600mg を空腹時単回経口投与したとき、限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は、投与後 1 時間及び 3 時間後において、54～62%であった[11]。

16. 4 代謝

ヒト肝ミクロソームにおいて、主に肝代謝酵素 CYP1A2 で代謝され、CYP2C9、2C19、2D6 及び 2E1 も本剤の代謝に関与している[13]（*in vitro*）。［10.参照］

16. 5 排泄

健康成人男性各 6 例に本剤 200mg、400mg 及び 600mg を空腹時単回経口投与したとき、いずれの投与量においても 48 時間までの尿中排泄率は未変化体 1%未満、ピルフェニドン-5-カルボン酸体（主代謝物）約 90%であった[11]。

17. 臨床成績

17. 1 有効性及び安全性に関する試験

17. 1. 1 国内第Ⅲ相試験（二重盲検試験）

承認時におけるプラセボを対照とした二重盲検比較試験において、ピルフェニドン投与はプラセボに比べて 52 週後の肺活量の低下を抑制することが示された（表 17-1）。なお、本試験の対象は、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班第 4 次改訂の特発性間質性肺炎の臨床的診断基準に基づき特発性肺線維症と診断され、投与前に実施したトレッドミルを用いた 6 分間歩行試験時の労作時 SpO_2 最低値が 85%以上かつ安静時 SpO_2 との差が 5%以上である患者とした[14]。

表 17-1　肺活量の変化量の比較※

群		有効性評価対象例数	調整平均 (L)	標準誤差	プラセボ群との比較	
					調整平均の差 (90%信頼区間)	両側 p 値
ピルフェニドン	1800mg/日	104	-0.09	0.02	0.07 (0.01, 0.13)	0.0416
	1200mg/日	54	-0.08	0.03	0.09 (0.02, 0.16)	0.0394
プラセボ		103	-0.16	0.02	−	−

※：投与前値を共変量とした共分散分析

副作用（症状）は、本剤 1800mg/日群で 96/109 例（88.1%）、本剤 1200mg/日群で 43/55 例（78.2%）に認められた。主な副作用（症状）は、本剤 1800mg/日群では光線過敏症 56 例（51.4%）、食欲不振 15 例（13.8%）、胃不快感 11 例（10.1%）、本剤 1200mg/日群では光線過敏症 29 例（52.7%）、食欲不振及び胃不快感が各 6 例（10.9%）であった。

また、副作用（臨床検査値）は、本剤 1800mg/日群で 46/109 例（42.2%）、本剤 1200mg/日群で 20/55 例（36.4%）に認められた。主な副作用（臨床検査値）は、本剤 1800mg/日群では γ-GTP 上昇 18 例（16.5%）、CRP 上昇 13 例（11.9%）、本剤 1200mg/日群では γ-GTP 上昇 8 例（14.5%）であった[14]。

18. 薬効薬理

18. 1 作用機序

炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-1、IL-6 等）の産生抑制と抗炎症性サイトカイン（IL-10）の産生亢進を示し、Th2 型への偏りの改善（Th1・Th2 バランスの修正）につながる IFN-γ レベルの低下の抑制を示し、線維化形成に関与する増殖因子（TGF-β1、b-FGF、PDGF）の産生抑制を示すなどの各種サイトカイン及び増殖因子に対する産生調節作用を有する。また、線維芽細胞増殖抑制作用やコラーゲン産生抑制作用も有する。これらの複合的な作用に基づき抗線維化作用を示すと考えられる[15]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ピルフェニドン
（Pirfenidone）（JAN）

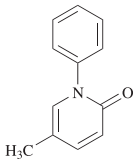
化学名：5-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyridin-2-one

分子式：$C_{12}H_{11}NO$

分子量：185.22

性状：白色～微黄白色の結晶性の粉末である。
メタノール、エタノール（99.5）又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、水にやや溶けにくい。

化学構造式：



融点：108.2℃

22. 包装

500 錠［瓶、バラ］
100 錠［10 錠（PTP）×10］

23. 主要文献

〔文献請求番号〕

1）社内資料：生殖発生毒性試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.6）〔200801754〕
2）社内資料：胎盤・胎児移行性（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4）〔200801753〕
3）社内資料：乳汁移行性（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.4.6）〔200801755〕
4）社内資料：フルボキサミン、シプロフロキサシンによる薬物動態への影響〔201400175〕
5）社内資料：タバコによる薬物動態への影響〔201101506〕
6）社内資料：光遺伝毒性（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.9）〔200801779〕
7）社内資料：皮膚光感作性試験及び皮膚光毒性試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.8）〔200801778〕
8）社内資料：がん原性試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.5、2.6.6.9）〔200801756〕
9）社内資料：遺伝毒性試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.6.4）〔200801757〕
10）社内資料：安全性薬理試験、心血管系（2008/10/16 承認、申

請資料概要 2.6.2.4）〔200801758〕
11）社内資料：臨床における薬物動態（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.7.1.2、2.7.2.2）〔200801760〕
12）社内資料：ラットにおける体内組織への移行性（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.4.4）〔200801761〕
13）社内資料：酸化的代謝に関与するＣＹＰ分子種の同定〔201101505〕
14）社内資料：第Ⅲ相臨床試験（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.5.5、2.7.6.5）〔200801759〕
15）社内資料：抗線維化作用メカニズム（2008/10/16 承認、申請資料概要 2.6.2.6）〔200801766〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
https://med.shionogi.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ネランドミラスト
剤形・含量：	フィルムコート錠 9 mg・18 mg
文書名：	1.8 添付文書（案）
文書作成日：	15 April 2026

Proprietary confidential information
© 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　効能・効果の設定根拠 3
2.　用法・用量の設定根拠 7
3.　使用上の注意の設定根拠 10
4.　添付文書（案） 16

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 効能・効果の設定根拠

【効能又は効果】

○特発性肺線維症

○進行性肺線維症

設定根拠

ネランドミラスト（以下，本薬）の効能又は効果である「特発性肺線維症」及び「進行性肺線維症」は，以下のとおり設定された。

特発性肺線維症

特発性肺線維症（IPF）は，原因を特定できない間質性肺炎の総称である特発性間質性肺炎（IIP）の代表的な 1 種で，全世界で報告されている呼吸器疾患であり，近年の入院率及び死亡率の増加から疾病負担も増加していると考えられる。本邦で「特発性肺線維症」を適応症として承認されている薬剤はニンテダニブ及びピルフェニドンのみであり，いずれも最新の ATS/ERS/JRS/ALAT 診療ガイドライン及び国内 IPF 治療ガイドラインで IPF の治療薬としてそれぞれ単剤療法で推奨されている。

IPF 患者に対する本薬の有効性は，IPF 患者を対象とした大規模ランダム化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験（1305-0014 試験）に基づいており，Proof-of-clinical-principle 第 II 相試験（1305-0013 試験）及び後述する疾患が類似している進行性肺線維症（PPF）を対象とした第 III 相試験（1305-0023）によっても支持された。

1305-0014 試験は，本薬の有効性，安全性及び薬物動態の評価を目的とした多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 III 相試験で，IPF 患者を対象としたピボタル試験であり，本薬 9 mg，本薬 18 mg，又はプラセボを 1 日 2 回，52 週間以上投与し，最後にランダム割付けされた被験者が 52 週時の評価を完了した時点で，主要解析のためのデータカットオフを実施した（DBL1）。また，すべての被験者が治験薬投与終了 Visit 及び治験終了 Visit（該当する場合に実施）を完了し，1305-0031 試験に適格な被験者が継続投与試験に移行した時点で 1305-0014 試験を完了し，最終解析を実施した（DBL2）。

主要評価項目は，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−183.5 mL（95%CI：−210.9〜−156.1），本薬 9 mg 群−138.6 mL（95%CI：−165.6〜−111.6），本薬 18 mg 群−114.7 mL（95%CI：−141.8〜−87.5）であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 44.9 mL（95%CI：6.4〜83.3，p=0.0222），本薬 18 mg 群では 68.8 mL（95%CI：30.3〜107.4，p=0.0005）であり，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群とプラセボ群との群間差はいずれも統計学的に有意であった。

重要な副次評価項目は，治験薬の初回投与日から，IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間であったが，本薬投与群とプラセボ群に

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

統計学的に有意な差はみられなかった。しかし，重要な副次評価項目の 3 つの構成要素を個別の評価項目として解析した結果，DBL2 の本薬 18 mg 群のプラセボ群に対する死亡リスクに低下傾向が認められた。この結果は，臨床的に意義があり，複数の感度分析，補足解析，及び後述する 1305-0023 試験結果と一貫していた。

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

1305-0013 試験は，IPF 患者を対象とした本薬の Proof-of-concept 試験であり，本薬の有効性，安全性及び薬物動態の評価を目的とした多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験で AF との併用下又は非併用下で，本薬 18 mg 又はプラセボを 1 日 2 回，12 週間投与した。結果，安定した AF の併用有無にかかわらず，プラセボ投与と比較して，本薬 18 mg の投与により FVC 低下の抑制が示されており，IPF 患者に対する本薬の有効性を支持した。

進行性肺線維症

本添付文書では，ATS/ERS/JRS/ALAT による 2022 年改訂の診断ガイドライン［CTD5.4-40_P22-03204］に沿った適応症を表現するため，「進行性肺線維症」を効能又は効果（案）とした。PPF は，進行性線維化の表現型を示す間質性肺疾患（ILD）患者集団である。IPF 以外のその他の ILD にも IPF と類似した進行性の線維化の表現型を示す患者集団が存在し，当初は“Progressive-Fibrosing ILD (PF-ILD)”若しくは“Fibrosing ILD with a progressive phenotype”と呼称されていた［CTD 5.4-24_P19-10166，CTD 5.4-83_R18-4041，CTD 5.4-89_R21-2387］。 ILD のうちこれらの進行性の表現型を示す患者に対して，ニンテダニブを用いた国際共同第 III 相試験（INBUILD 試験）が実施され，ニンテダニブは「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」の効能・効果を取得した。本薬のピボタル試験である 1305-0023 試験においても，INBUILD 試験と同様の進行性線維化の基準に基づき患者が登録された。近年，2022 年の国際ガイドラインにおいてその表現型が「PPF（進行性肺線維症）」と定義された［CTD5.4-40_P22-03204］。当該ガイドラインでは，「“PPF”の用語はシンプルで，広く一般に使用されており，現在，医療従事者と患者の双方によく知られている用語である」とし，「異なる基準を用いた試験であっても，疾患の進行パターンが類似している患者集団を同定できている」ことから，“PPF（進行性肺線維症）”という用語を推奨している。これまでに進行性線維化の表現型を示す ILD 集団に関して複数の基準（類似しておりかつ大きく重なりのある複数の基準）が用いられてきたが，“PPF”はこれら基準により特定された進行性線維化の表現型を示す ILD 患者集団（IPF を除く）の総称である。最新の論文報告及び本邦のガイドラインにおいても，最近では PF-ILD を PPF に読み替えている報告が多く，将来的には PPF に集約すべきと記載されている［CTD 5.4-120_P25-03123，CTD 5.4-106_R25-1036］。 以上から，「進行性肺線維症」又は PPF という用語を用いて本薬が対象とする適応症を記述することは，処方する医師及び患者にとって科学的に妥当であり，実臨床上適切であると考える。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

PPF 患者に対する本薬の有効性は，PPF 患者を対象とした大規模ランダム化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験（1305-0023 試験）に基づいており，疾患機序や臨床経過が類似する IPF 患者を対象とした，先述の第 III 相試験（1305-0014）により支持された。

1305-0023 試験は，本薬の有効性，安全性及び薬物動態の評価を目的とした多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 III 相試験で，PPF 患者を対象としたピボタル試験であり，本薬 9 mg，本薬 18 mg，又はプラセボを 1 日 2 回，52 週間以上投与し，最後にランダム割付けされた被験者が 52 週時の評価を完了した時点で，主要解析のためのデータカットオフを実施した（DBL1）。

主要評価項目は，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−165.8 mL（95%CI：−190.5～−141.0），本薬 9 mg 群−84.6 mL（95%CI：−109.6～−59.7），本薬 18 mg 群−98.6 mL（95%CI：−123.7～−73.4）であり，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群と，プラセボ群との群間差はいずれも統計学的に有意であった。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では 81.1 mL（95%CI：46.0～116.3，p<0.0001），本薬 18 mg 群では 67.2 mL（95%CI：31.9～102.5，p=0.0002）であった。

重要な副次評価項目は，治験薬の初回投与日から，ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間であった。本薬投与群とプラセボ群に統計的な有意差はみられなかったものの，本薬 18 mg 群でプラセボ群に対して数値的な改善傾向が認められた。重要な副次評価項目の 3 つの構成要素について，いずれも本薬投与群のプラセボ群に対する改善傾向を示した。特に，本薬 18 mg 群では死亡リスクが 52%低下し，“ILD の初回急性増悪又は死亡”，“ILD の初回急性増悪”，“呼吸器疾患の初回入院又は死亡”のリスクも低下した。

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

総括

有効性について，本薬は 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において，主要評価項目である 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量において統計学的に有意な差を認めた。FVC の推移は，肺機能に対する治療効果の評価として IPF 及び PPF 治療で広く使用されている臨床エンドポイントであり，臨床的意義のある転帰である死亡率に対する代替エンドポイントとして，IPF 患者又は PPF 患者を対象としたニンテダニブの第 III 相試験及び IPF 患者を対象としたピルフェニドンの第 III 相試験での主要評価項目として用いられ，その結果により両剤は薬事承認を取得

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

している。また，本薬は IPF 及び PPF 治療の最終目標である生命予後への意味のあるベネフィット（死亡リスク低下）を示した。

安全性について，本薬は 1305-0014 試験及び 1305-0023 試験において，良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。先述の各試験の評価のほか，1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）併合データの総合的な医学的評価の結果，本薬を投与したときの adverse drug reaction（ADR）として PT の下痢，体重減少，食欲減退，悪心及び背部痛が特定された。本薬両用量群で発現した ADR に該当する有害事象はほとんどが非重篤，重症度は軽症又は中等度であり，ほとんどの患者で治療の中断若しくは中止に至らなかった。

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

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

2. 用法・用量の設定根拠

【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。

設定根拠

本剤の用法及び用量は，IPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1305-0014 試験）及び PPF 患者を対象とした国際共同第 III 相試験（1305-0023 試験）の成績に基づき設定した。

1305-0014 試験：IPF

1305-0014 試験において，本薬は 1 日 2 回投与されており，本用法に対する本薬の安全性は良好であり，有効な治療効果を有すると考える。

主要評価項目について，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群とプラセボ群との群間差はいずれも統計学的に有意であった。重要な副次評価項目については，本薬投与群とプラセボ群に統計学的に有意な差はみられなかった。また，主要評価項目及び重要な副次評価項目において，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の結果に差は認められなかった。しかしながら，DBL1 までにみられた本薬 18 mg 群の死亡リスクの数値的な低下傾向（HR 0.81，95%CI：0.46～1.43）は，曝露期間約 1.5 カ月，観察期間約 2 カ月が増加した DBL2 でより顕著であった（HR 0.66，95% CI：0.41～1.08）。DBL2 の本薬 18 mg 群のプラセボ群に対する死亡リスク低下傾向は，臨床的に意義があり複数の感度分析などで一貫していた。よって，本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群に対する追加の FVC 低下抑制効果はみられなかったが，本薬 18 mg 群のみでプラセボ群に対する死亡リスクの低下傾向がみられた。

また，事後解析として実施した本薬の定常状態でのトラフ血漿中濃度に基づく曝露-反応解析及び converted dose に基づく用量-反応解析の結果からも，本薬 18 mg 群の死亡リスク低下効果は支持された。加えて，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析でも，重要な副次評価項目及びその構成要素において，本薬 9 mg 群に比べ，本薬 18 mg 群でより顕著な改善傾向が認められた。

安全性については，DBL2 までにおいて，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で良好な安全性及び忍容性を示した。すべての有害事象の発現割合及び重度（CTCAE Grade3 以上）の有害事象の発現割合は，本薬群とプラセボ群で同様であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬 18 mg 群で最も高かった。利用可能なすべての安全性データ（IPF 及び PPF を含む）の総合的な医学的評価の結果，本薬を投与したときの ADR として PT の下痢，体重減少，食欲減退，悪心及び背部痛が特定された。本薬両用量群で ADR に該当する有害事象はほとんどが非重篤，重症度は軽症又は中等度であり，ほとんどの患者で治療の中断若しくは中止に至らなかった。一方で，特定された ADR のうち，下痢及び体重減少は，本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群より高頻度に認められた。

以上より，1305-0014 試験において，本薬の両用量（本薬 9 mg 1 日 2 回及び本薬 18 mg 1 日 2 回）の安全性は良好であり，有効な治療効果を示した。有効性，安全性及び薬物動態データに加えて，血漿中曝露量，曝露-反応関係，用量-反応関係及び臨床経過が類似する PPF を対象とした

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1305-0023 試験結果も統合的に評価した結果，本薬 18 mg 1 日 2 回投与が，本薬 9 mg 1 日 2 回投与よりも，肺機能低下抑制効果のみならず，死亡リスク低下傾向を含めた最大の有効性及び最適なベネフィット・リスクバランスを提供すると考え，本薬 18 mg 1 日 2 回投与を推奨用量とする。IPF は長期投与を要する進行性疾患であり，現在の IPF 治療におけるアンメットニーズの一つである早期治療中止を避けるため，副作用（胃腸関連副作用や体重減少等）のために本薬 18 mg 1 日 2 回投与に忍容性がない患者に対して，本薬 9 mg 1 日 2 回への減量を可能とする。日本人集団においても，全体集団と一貫した良好な有効性及び安全性・忍容性プロファイルを示したため，同じ用法・用量を適用することは妥当であると考える。

1305-0023 試験：PPF

1305-0023 試験において，本薬は 1 日 2 回投与されており，本用法に対する本薬の安全性は良好であり，有効な治療効果を有すると考える。

主要評価項目について，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群と，プラセボ群との群間差はいずれも統計学的に有意であった。主要評価項目及び FVC に関連する他の評価項目（%FVC の変化量， 10%以上の FVC 低下までの期間等）において，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群でみられた治療効果は同程度であった。重要な副次評価項目については，本薬投与群とプラセボ群に統計的な有意差はみられなかったものの，本薬 18 mg 群でプラセボ群に対して数値的な改善傾向が認められた（HR 0.77，95% CI：0.59～1.01，p = 0.0602)。重要な副次評価項目の 3 つの構成要素のいずれもが，本薬投与群のプラセボ群に対する数値的な改善傾向を示した。特に，本薬 18 mg 群では死亡リスクが 52%低下し，“ILD の初回急性増悪又は死亡”，“ILD の初回急性増悪”，“呼吸器疾患の初回入院又は死亡”のリスクも低下した。本薬 9 mg 群においても死亡リスクが 40%低下し，各構成要素の数値的なリスク低下傾向がみられたが，その程度は本薬 18 mg 群よりは小さかった。加えて，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析でも，重要な副次評価項目及びその構成要素において，本薬 9 mg 群に比べ，本薬 18 mg 群でより顕著な改善傾向が認められた。

安全性については，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群は良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。すべての有害事象，重度の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であり，重篤な有害事象（死亡を含む）の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低かった。すべての安全性データ（IPF 患者及び PPF 患者を含む）の総合的な医学的評価の結果，本薬を投与したときの ADR として PT の下痢，体重減少，食欲減退，嘔気，背部痛が特定された。本薬両用量に関して，ADR に該当する有害事象は，ほとんどの患者において非重篤，軽度又は中等度，かつ投与中断や投与中止を要しないものであった。一方で，下痢と体重減少（いずれも特定された ADR）の発現割合は，本薬 18 mg 群において本薬 9 mg 群よりも高かった。下痢による治験薬の投与中止は少なかったが，本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群よりも多くみられた。

以上より，1305-0023 試験において，PPF 患者に対する本薬の両用量（本薬 9 mg 1 日 2 回及び本薬 18 mg 1 日 2 回）の安全性は良好であり，有効な治療効果を示した。さらに，有効性，安全性，薬物動態データ，血漿中曝露量及び曝露-反応関係を統合的に評価した結果，重篤かつ最終的

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

に死に至る疾患である PPF の広範な患者集団に対し，肺機能低下抑制効果に留まらず患者にとって意味のあるアウトカムにおける最大のベネフィット（死亡リスクの低下等）と許容可能かつ管理可能な安全性・忍容性プロファイルにより，最適なベネフィット・リスクバランスを提供できる用量として，本薬 18 mg 1 日 2 回投与を推奨用量とする。PPF は長期投与を要する進行性疾患であり，現在の PPF 治療におけるアンメットニーズの一つである早期治療中止を避けるため，副作用（胃腸障害や体重減少等）のため本薬 18 mg 1 日 2 回投与に忍容性がない患者に対して，本薬 9 mg 1 日 2 回へ減量を可能とする。日本人集団においても，全体集団と一貫した良好な有効性及び安全性・忍容性プロファイルを示したため，同じ用法・用量を適用することは妥当であると考える。

総括

以上を踏まえ，本薬の IPF 及び PPF に対する用法及び用量は，「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。」とした。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

3. 使用上の注意の設定根拠

本剤の使用上の注意は，本剤の企業中核データシート（CCDS）を基に設定した。

使用上の注意	設定根拠
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。	1 本薬の適正使用において，適切な患者選択が重要であり，本剤についての十分な知識と適応疾患の診断に十分な知識及び経験をもつ医師のもとで使用されることが重要であることから設定した。
2. 禁忌（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	2 医薬品の一般的な注意事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 〈進行性肺線維症〉 「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、肺機能、呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本剤を投与すること。	5 本薬の適正使用において，適切な患者選択が重要であり，臨床成績の項の内容を熟知し，肺機能，呼吸器症状及び胸部画像所見の総合的な評価により進行性線維化が認められる間質性肺疾患患者に本薬を投与する必要があることから設定した。
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］	7.1 1305-0014 試験において，ピルフェニドン使用の集団では，本薬の定常状態でのトラフ血漿中濃度は約 50%減少し，本薬 9 mg 1 日 2 回では十分な有効性が得られなかった。 また，本薬とカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）との薬物相互作用を検討する 1305-0119 試験において，本薬の AUC は 51%，C_{max} は 31%減少しており，本薬とボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）との薬物相互作用を検討する 1305-0113 試験において，本

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

	薬の AUC は 41%，C_{max} は 15%減少した。 したがって，ピルフェニドン又は強い若しくは中程度の CYP3A 誘導剤と併用する場合は，本薬 18 mg 1 日 2 回のみを推奨用量とすべく設定した。
7.2 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合は、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］	7.2 強い CYP3A 阻害剤と併用する場合，本薬の血漿中濃度を増加させる。強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールは，本薬の C_{max} を 1.3 倍，AUC を 2.2 倍に増加させた。したがって，本薬 9 mg を強い CYP3A 阻害剤と併用した場合の予想される曝露量は，18 mg の本薬単独とほぼ同等であった。よって，強い CYP3A 阻害剤と同時に本薬を投与する場合の推奨用量を 9 mg として設定した。
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。	9.2 9.2.1 末期の腎不全を有する患者に対しては投与経験がないことから設定した。
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。	9.3 9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者に対しては投与経験がなく，また，本薬の曝露量が上昇する可能性があることから設定した。
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	9.4 生殖発生毒性試験結果及び CCDS に基づき設定した。避妊期間は「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

<table>
<tr>
<td>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］</td>
<td>関するガイダンスについて（令和 5 年 2 月 16 日付薬生薬審発 0216 第 1 号，薬生安発 0216 第 1 号）」を参考に設定した。

9.5
生殖発生毒性試験結果及び CCDS に基づき設定した。

9.6
非臨床薬物動態試験結果に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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。</td>
<td>9.7
小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ピルフェニドン
［7.1、16.7.1 参照］</td><td>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。</td><td>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（in vitro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</td></tr>
</table>
</td>
<td>10.2
<u>ピルフェニドン</u>
初代ヒト肝細胞を用いた in vitro での酵素誘導試験の結果，治療用量のピルフェニドンが CYP3A4 を誘導する可能性が予測された。また，1305-0014 試験において，ピルフェニドン使用の集団では，本薬の定常状態でのトラフ血漿中濃度は約 50%減少し，本薬 9 mg</td>
</tr>
</table>

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

		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。	

1 日 2 回では十分な有効性が得られなかったことから設定した。

<u>強い又は中程度の CYP3A 誘導剤</u>
本薬とカルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）又はボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）との薬物相互作用試験の結果に基づき，本薬の血中濃度が低下する可能性があることから設定した。

<u>強い CYP3A 阻害剤</u>
本薬とイトラコナゾール（CYP3A 及び P-gp の強い阻害剤）との薬物相互作用試験の結果に基づき，本薬の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。

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

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

11.
一般的な注意喚起として設定した。

11.1
下痢は，PDE4 阻害剤において既知の副作用である。本薬の臨床試験において用量依存的な下痢の発現の増加が認められており，また，実臨床において本薬との併用が想定されるニンテダニブとの併用時には，特に発現割合が高く，投与中止に至った症例及び重

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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	

篤な下痢も報告されていることから，「重度の下痢」を重大な副作用の項において注意喚起する。

11.2
1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）を対象に，本薬群とプラセボ群の差の系統的な解析及び総合的な医学的評価によって副作用として「食欲減退」「下痢」「悪心」「背部痛」「体重減少」の事象を特定した。また，臨床試験において「心房細動」の用量依存的な発現割合の増加が認められていることから，その他の副作用の項において注意喚起する。特定した副作用の発現割合について，2 試験を併合解析し算出された各用量の因果関係が否定できない有害事象の発現割合のうち，事象毎に，より高い割合を示した用量の発現割合を記載した。

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。	14.1.1 PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，さらには穿孔を起こして縦隔洞炎などの重篤な合併症を併発することが一般に報告されていることから設定した。 14.1.2 本剤は光安定性試験において有機不純物の増加が認められており，包装形態に遮光効果のある白色不透明のフィルムを採用しているため設定した。
14.2 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 服用時の注意事項として設定した。 14.2.1

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

14.2.2 本剤は噛まずにコップ一杯の水とともに服用すること。	健康成人を対象に，本剤を食後（高脂肪高カロリー食）単回経口投与した結果，空腹時と比較して，本剤の曝露量に臨床的に問題となる食事の影響は認められなかったため設定した。 14.2.2 本剤はフィルムコート錠であり，CCDS の記載に基づいて適切な服用法として設定した。

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4. 添付文書（案）

20yy 年 mm 月作成（第 1 版）

貯法：室温保存
有効期間：2 年

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
販売開始	

PDE4B 阻害剤／抗線維化・免疫調整剤
ネランドミラスト製剤
劇薬、処方箋医薬品[注)]

ジャスケイド®錠9mg
ジャスケイド®錠18mg

JASCAYD® Tablets 9mg・18mg

®＝登録商標

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
〇特発性肺線維症
〇進行性肺線維症

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

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

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

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（*in vitro*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 本剤は噛まずにコップ一杯の水とともに服用すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人健康成人男性に本剤9mg、18mgを空腹時単回経口投与したときの血漿中ネランドミラスト濃度推移を図1に、薬物動態パラメータを表1に示す[2]。

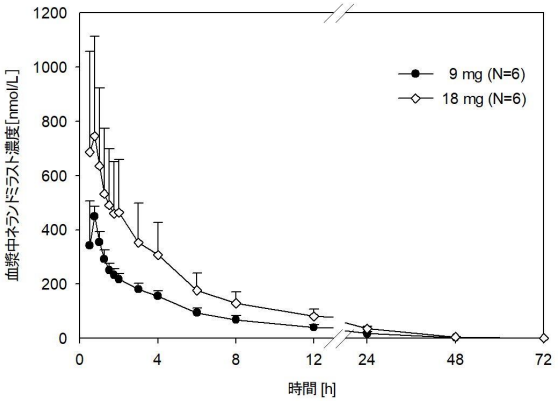


図1 日本人健康成人男性に空腹時単回経口投与後の血漿中ネランドミラスト濃度推移（算術平均値＋標準偏差）

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

パラメータ名 [単位]	9mg	18mg
	N=6	N=6
$AUC_{0-\infty}$[nmol・h/L]	2070(13.8)	3740(52.8)
C_{max}[nmol/L]	455(10.6)	628(138)
t_{max}[h]	0.625 (0.500-0.750)	0.750 (0.500-4.00)
$t_{1/2}$[h]	9.45(18.8)	10.2(24.0)

幾何平均値(幾何変動係数%)、t_{max}は中央値(最小値-最大値)

健康成人男性15例に本剤18mgを1日2回反復経口投与した場合、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}及びAUCから算出した累積係数は1.38以下であった[3]（外国人データ）。

健康成人に本剤0.06～48mg[注)]を空腹時単回経口投与したとき、ネランドミラストの血漿中曝露量において用量比例性が示された[4]（外国人データ）。また、健康成人に1～18mg[注)]を1日2回反復経口投与したとき、同様に用量比例性が示された[4]（外国人データ）。

16.2 吸収

健康成人男性8例に本剤18mgを空腹時経口投与及び^{14}C-ネランドミラスト100μg[注)]を空腹時静脈内投与したとき、ネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティは73%（90%信頼区間：67～79%）であった[5]（外国人データ）。

健康成人18例に本剤18mgを食後（高脂肪高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、AUCは約15%の増加、C_{max}は約14%の減少であり、本剤の曝露量に臨床的に

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

問題となる食事の影響は認められなかった[6]（外国人データ）。[14.2.1参照]

16.3 分布

健康成人男性8例に^{14}C-ネランドミラスト100μg[注)]を空腹時静脈内投与したとき、定常状態における分布容積は約94L（幾何変動係数:32.0%）であった[5]（外国人データ）。

ネランドミラストのヒト血漿蛋白結合率は77%であり[7]（*in vitro*データ）、健康成人男性6例に^{14}C-ネランドミラスト18mgを空腹時単回経口投与したときの血液／血漿の放射能濃度の分布比は0.6～0.8であった[8]（外国人データ）。

16.4 代謝

ネランドミラストは主としてCYP3Aによる酸化及び複数のUGT酵素によるグルクロン酸抱合によって代謝される[9]（*in vitro*データ）。

健康成人男性6例に^{14}C-ネランドミラスト18mgを空腹時単回経口投与したとき、ネランドミラストは血漿中総放射能の約50%を占めた（$AUC_{0\text{-}36}$比）[8]（外国人データ）。

健康成人男性8例に本剤12mg[注)]を1日2回食後反復経口投与したとき、定常状態において血漿中で特定された主要な代謝物は二酸素付加代謝物のBI 764333/M480(4)のみであった。この薬理学的に不活性な代謝物は総薬物関連物質の12.5%を占めた（$AUC_{0\text{-}24,ss}$比）[10]（外国人データ）。

ネランドミラストは不斉硫黄原子を有する。本剤は基本的に光学的に純粋なR-エナンチオマーである。本剤を経口投与したとき、R-エナンチオマーからS-エナンチオマーへのキラル反転が起こった。S-エナンチオマーは本剤の微量代謝物（$AUC_{0\text{-}\infty}$比で血漿中総放射能の3%）であり、薬理学的に不活性であった。血漿中には、主に薬理活性を示すR-エナンチオマーとして存在した[8]（外国人データ）。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性15例に本剤18mgを1日2回反復経口投与したとき、定常状態での見かけの血漿クリアランスは274mL/min（幾何変動係数：23.6%）であった[3]（外国人データ）。

健康成人男性6例に^{14}C-ネランドミラスト18mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後9日以内に投与放射能の約95%は回収され、糞中に58%（投与放射能の13%が未変化体）、尿中に36%（投与量の12%が未変化体）排泄された[8]（外国人データ）。

16.5.2 授乳ラットに^{14}C-ネランドミラストを単回経口投与したとき、乳汁中の放射能濃度は母動物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）で最高濃度に達したのち、投与後24時間にかけて大きく減少した[11]。[9.6参照]

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害を有する患者における薬物動態

国際共同第Ⅲ相試験2試験（1305-0014試験及び1305-0023試験）において、日本人を含む軽度（eGFR：60～<90mL/min/1.73m^2）の腎機能障害を有するIPF患者（435例）及びPPF患者（372例）における本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度は、腎機能が正常（eGFR：≥90mL/min/1.73m^2）なIPF患者（170例）及びPPF患者（247例）とそれぞれ比較して同程度であった[12),13)]。

中等度（eGFR：30～<60mL/min/1.73m^2）及び高度（eGFR：15～<30mL/min/1.73m^2）の腎機能障害を有する被験者（各群8例）に本剤18mgを空腹時単回経口投与したとき、腎機能が正常な被験者と比較して、中等度の腎機能障害を有する被験者ではC_{max}で3%の低下、AUC_{0-tz}で37%の上昇が認められ、高度の腎機能障害を有する被験者ではC_{max}で14%の低下、AUC_{0-tz}で29%の上昇が認められた[14]（外国人データ）。これは臨床的に意義のある差ではなく、軽度、中等度及び高度（透析非実施）の腎機能障害を有する患者に対する用量調整は不要と考えられる。

16.6.2 肝機能障害を有する患者における薬物動態

軽度（Child-Pugh A）及び中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害を有する被験者（各群8例）に本剤18mgを空腹時単回経口投与したとき、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者ではC_{max}で17%の低下、AUC_{0-tz}で5%の上昇が認められ、中等度の肝機能障害を有する被験者ではC_{max}で31%の低下、AUC_{0-tz}で31%の上昇が認められた[15]（外国人データ）。これは臨床的に意義のある差ではなく、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整は不要と考えられる。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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

国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）において、日本人を含むピルフェニドンによる基礎治療を受けているIPF患者では、ピルフェニドン又はニンテダニブによる基礎治療を受けていないIPF患者と比較して、本剤の定常状態でのトラフ血漿中濃度が約50%低下した[12)]。[7.1、10.2参照]

(2)ニンテダニブ

国際共同第Ⅲ相試験2試験（1305-0014試験及び1305-0023試験）において、日本人を含むニンテダニブによる基礎治療を受けているIPF及びPPF患者では、ピルフェニドン又はニンテダニブによる基礎治療を受けていないIPF及びPPF患者と比較して、本剤のトラフ血漿中濃度は0.81～0.95倍であった[12),13)]。

(3)イトラコナゾール

健康成人男性16例にイトラコナゾール（CYP3A及びP-gpの強い阻害剤）200mgを1日1回12日間空腹時反復経口投与し、投与4日目に本剤6mg[注)]を空腹時単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対して、イトラコナゾール併用投与時の本剤の$AUC_{0\text{-}119}$及びC_{max}はそれぞれ2.2倍及び1.3倍に増加した[16)]（外国人データ）。[7.2、10.2参照]

(4)カルバマゼピン

健康成人男性15例にカルバマゼピン（強いCYP3A誘導剤）200mgを1日1回4日間、400mgを1日1回7日間、600mgを1日1回12日間食後反復経口投与し、600mg投与8日目に本剤18mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対して、カルバマゼピン併用投与時の本剤の$AUC_{0\text{-}tz}$及びC_{max}はそれぞれ51%及び31%減少した[17)]（外国人データ）。[7.1、10.2参照]

(5)ボセンタン

健康成人男性13例にボセンタン（中程度のCYP3A誘導剤）125mgを1日2回17日間反復経口投与し、投与15日目に本剤18mgを空腹時単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対して、ボセンタン併用投与時の本剤の$AUC_{0\text{-}tz}$及びC_{max}はそれぞれ41%及び15%減少した[18)]（外国人データ）。[7.1、10.2参照]

16.7.2 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

健康成人男性15例に本剤18mgを1日2回13日間反復経口投与し、投与14日目に本剤18mgとともにミダゾラム（相互作用を受けやすいCYP3Aの基質）2mgを空腹時単回経口投与したときのミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-tz}は、ミダゾラム単独投与時と比較して、それぞれ0.78倍及び0.92倍であり、本剤はミダゾラムの曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった[3)]（外国人データ）。この結果より、本剤は主にCYP3Aで代謝される薬剤の曝露量に影響を及ぼさないことが予想される。また、CYP3Aと同じくプレグナンX受容体（PXR）経路を介して誘導され、一般にCYP3Aと比べて誘導性の低いCYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19についても、本剤は臨床的に問題となる誘導を引き起こさないことが予想される[19)]。

(2)ピルフェニドン及びニンテダニブ

健康成人男性13例に本剤18mgを1日2回10日間反復経口投与し、投与7日目にピルフェニドン267mg、投与8日目にニンテダニブ100mgを食後単回経口投与したとき、それぞれ単独投

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

与時に対して、ピルフェニドンのC_{max}及びAUC_{0-tz}は1.01～1.02倍、ニンテダニブのC_{max}及びAUC_{0-tz}は0.87～1.08倍であり、本剤はピルフェニドン及びニンテダニブの曝露量に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった[20]（外国人データ）。

注） 承認された用法・用量は、「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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈特発性肺線維症〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験：FIBRONEER-IPF（1305-0014試験）（jRCT2031220317）

特発性肺線維症（IPF）の患者1177例（日本人135例）を対象に、本剤18mg、9mg又はプラセボを1日2回、52週間以上経口投与するプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験（FIBRONEER-IPF試験）を実施した。対象患者にはベースライン時にニンテダニブ又はピルフェニドンの投与を受けている患者（それぞれ46%、32%）及び受けていない患者（22%）が含まれた。主要評価項目である52週時のベースラインからの努力肺活量（FVC）の絶対変化量（mL）は表1のとおりであり、プラセボ群との比較において、本剤18mg群及び9mg群で、統計学的に有意な差が認められた[12]。また、重要な副次評価項目に設定した臨床イベント[注1)]が最初に発生するまでの期間の結果は表2のとおりであった。観察期間の中央値は、主要解析時点で14.6カ月であった。

注1）IPFの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡

表1　52週時のベースラインからのFVCの絶対変化量（mL）

FVC	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
例数	392	390	391
ベースライン[a)]	2827.3±758.0	2837.2±781.4	2863.9±804.6
52週時の絶対変化量[95%信頼区間][b)]	−114.7[−141.8, −87.5]	−138.6[−165.6, −111.6]	−183.5[−210.9, −156.1]
プラセボ群との差[95%信頼区間][b)] p値[c)]	68.8[30.3, 107.4] P=0.0005	44.9[6.4, 83.3] P=0.0222	

a）平均値±標準偏差
b）投与群、ベースライン時の抗線維化薬投与、ベースライン時のFVC（mL）を固定効果、患者個別の切片及び時間を変量効果とした混合効果反復測定モデル（MMRM）
c）グラフィカルアプローチによる閉検定手順を適用して仮説検定の多重性を調整

表2　重要な副次評価項目の臨床イベント[a)]が最初に発生するまでの期間に関するハザード比

	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
例数	392	392	393
イベントの発生リスク期間（人・年）	393.0	405.9	396.9
イベント発生例数（%）[b)]	85（21.7%）	79（20.2%）	80（20.4%）
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%信頼区間][c)]	1.17[0.86, 1.59]	1.03[0.75, 1.41]	

a）重要な副次評価項目：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発生するまでの期間
b）各イベント発生例数は、重要な副次評価項目に該当する初回臨床イベントのみを集計した。
c）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、ベースライン時の%DLCO（ヘモグロビン補正値）を共変量として含めたCox比例ハザードモデル

本試験の52週時点における副作用の発現割合は、本剤18mg群50.5%（198/392例）、本剤9mg群44.6%（175/392例）、プラセボ群35.6%（140/393例）であった。主な副作用は下痢と体重減少であり、その発現割合は本剤18mg群、本剤9mg群、プラセボ群でそれぞれ34.2%、22.2%、9.9%及び6.4%、3.8%、3.6%であった。投与中止に至った下痢の発現割合は、本剤18mg群5.6%（22/392例）、本剤9mg群1.5%（6/392例）、プラセボ群0.5%（2/393例）であった。下痢は、ほとんどの患者において軽度から中等度の重症度であり、多くは治療開始後3ヶ月以内に発生した。

〈進行性肺線維症〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験：FIBRONEER-ILD（1305-0023試験）（jRCT2031220475）

進行性肺線維症（PPF）[注2)]患者1176例（日本人146例）を対象に、本剤18mg、9mg又はプラセボを1日2回、52週間以上経口投与するプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験（FIBRONEER-ILD）を実施した。対象患者にはベースライン時にニンテダニブ投与を受けている患者（44%[注3)]）及び受けていない患者（56%）が含まれた。主要評価項目である52週時のベースラインからの努力肺活量（FVC）の絶対変化量（mL）は表3のとおりであり、プラセボ群との比較において、本剤18mg群及び9mg群で、統計学的に有意な差が認められた[13]。また、重要な副次評価項目に設定した臨床イベント[注4)]が最初に発生するまでの期間の結果は表4のとおりであった。観察期間の中央値は、主要解析時点で15.4カ月であった。

注2）試験対象のPPF患者は，特発性肺線維症以外の間質性肺疾患と診断され、胸部HRCTでの線維化の広がりが肺全野の10%超で確認され、スクリーニング前の24カ月以内において次のi）～iv）のいずれかの間質性肺疾患の進行性の基準を満たす患者を選択とした。
- i） %FVCの10%以上の減少（相対変化量）がみられる。
- ii） %FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、呼吸器症状の悪化がある。
- iii） %FVCの5%以上、10%未満の減少（相対変化量）がみられ、かつ、胸部画像上での線維化範囲の増加がみられる。
- iv） 呼吸器症状の悪化及び胸部画像上での線維化範囲の増加がみられる。

注3）ベースライン時にピルフェニドンを使用していた被験者が2名含まれている。
注4）ILDの初回急性増悪、呼吸器疾患による初回入院、又は死亡

表3　52週時のベースラインからのFVCの絶対変化量（mL）

FVC	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
例数	390	390	391
ベースライン[a)]	2381.4±722.8	2325.5±767.6	2353.6±766.2
投与52週時の絶対変化量[95%信頼区間][b)]	−98.6[−123.7, −73.4]	−84.6[−109.6, −59.7]	−165.8[−190.5, −141.0]
プラセボ群との差[95%信頼区間][b)] p値[c)]	67.2[31.9, 102.5] p=0.0002	81.1[46.0, 116.3] p<0.0001	

a）平均値±標準偏差
b）投与群、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、ベースライン時のFVC（mL）を固定効

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

果、患者個別の切片及び時間を変量効果とした混合効果反復測定モデル（MMRM）
c）グラフィカルアプローチによる閉検定手順を適用して仮説検定の多重性を調整

表4　重要な副次評価項目の臨床イベント[a)]が最初に発生するまでの期間に関するハザード比

	本剤18mg群	本剤9mg群	プラセボ群
例数	391	393	392
イベントの発生リスク期間(人・年)	415.2	415.6	405.6
イベント発生例数(%)[b)]	95(24.3%)	110(28.0%)	122(31.1%)
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%信頼区間][c)]	0.77 [0.59, 1.01]	0.88 [0.68, 1.14]	

a）重要な副次評価項目：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
b）各イベント発生例数は、重要な副次評価項目に該当する初回臨床イベントのみを集計した。
c）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、ベースライン時の%DLCO（ヘモグロビン補正値）を共変量として含めたCox比例ハザードモデル。ベースライン時の%DLCOが欠測であった8名の被験者が解析から除外された。

本試験の52週時点における副作用発現割合は、本剤18mg群44.5%（174/391例）、本剤9mg群38.7%（152/393例）、プラセボ群32.1%（126/392例）であった。主な副作用は下痢と体重減少であり、その発現割合は本剤18mg群、本剤9mg群、プラセボ群でそれぞれ27.1%、20.9%、13.0%及び4.4%、2.5%、1.8%であった。投与中止に至った下痢の発現割合は、本剤18mg群2.6%（10/391例）、本剤9mg群1.3%（5/393例）、プラセボ群0.5%（2/392例）であった。下痢は、ほとんどの患者において軽度から中等度の重症度であり、多くは治療開始後3ヶ月以内に発生した。

17.3 その他
17.3.1 QT間隔に対する影響
健康成人45例を対象に本剤30mg及び48mg[注)]を単回経口投与し、本剤のQTcF間隔に及ぼす影響をモキシフロキサシン400mg陽性対照のThorough QT試験で検討した。本剤は、QTcF間隔を延長しなかった[21)]（外国人データ）。

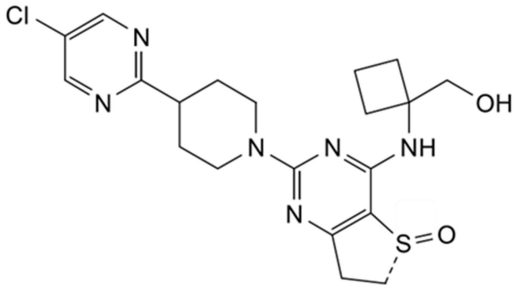
注）承認された用法・用量は、「通常、成人にはネランドミラストとして1回18mgを1日2回経口投与する。なお、患者の忍容性に応じて、1回9mg 1日2回に減量することができる。」である。

18. 薬効薬理
18.1 作用機序
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あり、*in vitro*試験において、PDE4A（IC_{50}：248 nmol/L）、C（IC_{50}：8700 nmol/L）及びD（IC_{50}：91 nmol/L）よりもPDE4B（IC_{50}：10 nmol/L）に対して約9倍以上の阻害活性を有する[22)]。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一リン酸（cAMP）を加水分解して不活性化する。ネランドミラストは、PDE4Bを阻害することによりcAMPの細胞内濃度を増加させ、その結果として肺線維症において過剰発現される線維化促進増殖因子及び炎症性サイトカインの発現が減少するため、抗線維化作用及び免疫調整作用をもたらす。

18.2 抗線維化作用
IPF患者由来の初代培養肺線維芽細胞を用いた*in vitro*試験で、ネランドミラストは細胞外マトリックスの発現を阻害し、線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換を阻害することが示された[23)]。また、ネランドミラストはニンテダニブとの併用で、相乗的な線維芽細胞の増殖阻害作用を示した[24)]。マウス及びラットのブレオマイシン誘発肺線維症モデルを用いた試験で、ネランドミラストは肺機能の改善及び抗線維化活性を示した[25),26)]。

18.3 免疫調整作用
ヒトPBMCを用いた*in vitro*試験において、ネランドミラストはLPS刺激によるTNF-α産生及びPHA-P刺激によるIL-2産生を阻害した[27)]。ネランドミラストは、ラット及びスンクスを用いた*in vivo*試験において、LPS刺激によるBALF中の好中球数増加を用量依存的に阻害した[28),29)]。
健康成人及びIPF患者を対象とした臨床試験において、ネランドミラストは*ex vivo*の全血アッセイで、LPS刺激によるTNF-α及びIFNγの放出を抑制した[10),30),31)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：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*-5λ^4-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-5-one
分子式：$C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$
分子量：448.97
性状：白色又は淡黄色の粉末
化学構造式：



融点：融解開始温度 220°C±2°C
分配係数：log P_{app}（25°C）= 2.6（n-オクタノール/水）

21. 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

23. 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）（2026 年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.8.3）
2）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
3）社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
4）社内資料：健康被験者における薬物動態の併合解析（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.3.1.1）
5）社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.1.2）

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

6）社内資料：食事の影響試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.1.2）
7）社内資料：非臨床薬物動態試験（血漿タンパク結合）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4）
8）社内資料：マスバランス試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.8、2.7.2.2、2.7.2.3.1.2）
9）社内資料：非臨床薬物動態試験（代謝酵素の同定）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5、2.7.2.3）
10）社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
11）社内資料：非臨床薬物動態試験（ラット乳汁排泄）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.6）
12）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0014試験）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.4）
13）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（1305-0023試験）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.4）
14）社内資料：腎機能障害試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
15）社内資料：肝機能障害試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
16）社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
17）社内資料：カルバマゼピンとの薬物相互作用試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
18）社内資料：ボセンタンとの薬物相互作用試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
19）社内資料：非臨床薬物動態試験（チトクロームP450誘導）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5）
20）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（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
21）社内資料：Thorough QT試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
22）社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*活性阻害試験）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）
23）社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*抗線維化試験）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）
24）社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*線維芽細胞増殖試験）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）
25）社内資料：非臨床薬効薬理試験（マウス肺線維症モデル）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）
26）社内資料：非臨床薬効薬理試験（ラット肺線維症モデル）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）
27）社内資料：非臨床薬効薬理試験（*in vitro*抗炎症試験）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）
28）社内資料：非臨床薬効薬理試験（ラット炎症モデル）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）
29）社内資料：非臨床薬効薬理試験（スンクス炎症モデル）（2026年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2）
30）社内資料：IPF患者を対象とした反復投与試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）
31）社内資料：日本人健康成人を対象とした単回投与試験（2026年XX月XX日承認、CTD 2.7.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ネランドミラスト
剤形・含量：	フィルムコート錠 9 mg ・ 18 mg
文書名：	1.9 一般的名称に係る文書
文書作成日：	14 April 2026

Proprietary confidential information
© 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1. 国内の一般的名称（JAN） 3
2. 国際一般的名称（INN） 3
3. 試験名称 3
4. 販売名 3

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 国内の一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称は，令和 6 年 9 月 30 付の「医薬品の一般的名称について」（薬食審査発 0930 第 4 号）により，以下の内容で確定した。

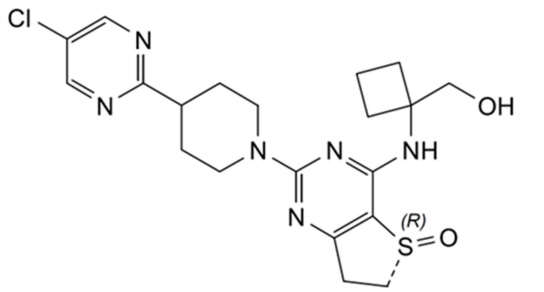
JAN（日本名）：ネランドミラスト

JAN（英名）：Nerandomilast

化学名：

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

化学構造式：



分子式：$C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$

分子量：448.97

2. 国際一般的名称（INN）

nerandomilast（r-INN: List 91，WHO Drug Information Vol. 38, No. 1, 2024）

3. 試験名称

治験成分記号：BI 1015550

4. 販売名

ジャスケイド錠 9 mg，18 mg

写

医薬薬審発 0930 第４号
令 和 ６ 年 ９ 月 30 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

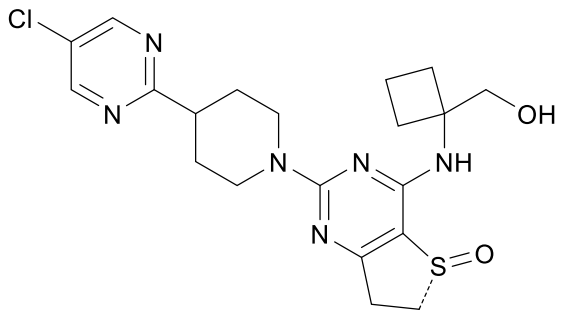
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
「日本医薬品一般的名称データベース」https://jpdb.nihs.go.jp/jan/
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 305-7-A2

JAN（日本名）：ネランドミラスト

JAN（英　名）：Nerandomilast



$C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$

(5*R*)-2-[4-(5-クロロピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-イル]-4-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]アミノ}-6,7-ジヒドロ-5*H*-5λ⁴-チエノ[3,2-*d*]ピリミジン-5-オン

(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

pas le gène de la glutamine synthétase (GS-KO), glycoforme alfa

nelmastobart

inmunoglobulina G4-kappa, anti-[*Homo sapiens* BTN1A1 (miembro A1 de la subfamilia 1 de la butirofilina)], anticuerpo monoclonal humanizado;
cadena pesada gamma4 humanizada (1-452) [VH (*Homo sapiens* IGHV1-46*01 (84.7%) -(IGHD) -IGHJ3*01 (92.9%) M123>T (120), CDR-IMGT [8.8.18] (26-33.51-58.97-114)) (1-125)-*Homo sapiens* IGHG4*01, *nG4m(a)* CH2 L92, G4v5 h P10 (CH1 (126-223), bisagra 1-12 S10>P (233) (224-235), CH2 L92 (314) (236-345), CH3 (346-450), CHS (451-452)) (126-452)], (139-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa humanizada (1'-214') [V-KAPPA (*Homo sapiens* IGKV1-33*01 (85.3%) -IGKJ2*01 (90.9%) K123>E (103'), CDR-IMGT [6.3.9] (27'-32'.50'-52'.89'-97')) (1'-107') -*Homo sapiens* IGKC*01 (100%), Km3 A45.1 (153'), V101 (191') (108'-214')]; dímero (231-231":234-234")-bisdisulfuro, producido en una línea celular derivada de las células ováricas de hámster chino (CHO) en ausencia del gen glutamina sintetasa (GS-KO), forma glicosilada alfa

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVQSGAE VKKPGASVKV SCKASGYTFT HYNMDWVRQA PGQGLEWIGY  50
IYPSNGGTGY NQKFKSRVTM TVDKSTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARGA 100
YHYGSSYAYW YFDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL 150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSS 200
LGTKTYTCNV DHKPSNTKVD KRVESKYGPP CPPCPAPEFL GGPSVFLFPP 250
KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSQEDPEVQF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ 300
FNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KGLPSSIEKT ISKAKGQPRE 350
PQVYTLPPSQ EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP 400
PVLDSDGSFF LYSRLTVDKS RWQEGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSL 450
GK                                                    452
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAVKLLISY  50
TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD YTFTISSLQP EDIATYYCQQ SSKLPFTFGQ 100
GTELEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                       214
```

Post-translational modifications
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H (C23-C104) 22-96 152-208 266-326 372-430
22"-96" 152"-208" 266"-326" 372"-430"
Intra-L (C23-C104) 23'-88' 134'-194'
23"'-88"' 134"'-194"'
Inter-H-L (CH1 10-CL 126) 139-214' 139"-214"'
Inter-H-H (h 8, h 11) 231-231" 234-234"

N-terminal glutaminyl cyclization / Cyclisation du glutaminyle N-terminal / Ciclación del glutaminilo N-terminal
Q > pyroglutamyl (pE, 5-oxoprolyl) / pyroglutamyle (pE, 5-oxoprolyle) / piroglutamilo (pE, 5-oxoprolilo)
H VH Q1: 1, 1"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84.4: 302, 302"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados.

C-terminal lysine clipping / Coupure de la lysine C-terminale / Recorte de lisina C-terminal
H CHS K2: 452, 452"

nerandomilastum

nerandomilast

(5*R*)-2-[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-1-yl]-4-{[1-(hydroxymethyl)cyclobutyl]amino}-6,7-dihydro-5*H*-5λ^4-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-5-one

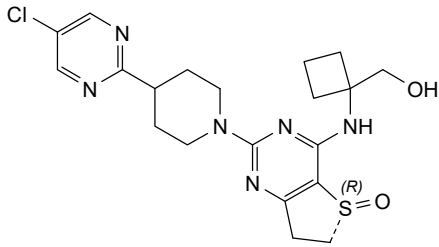
nérandomilast

(5*R*)-2-[4-(5-chloropyrimidin-2-yl)pipéridin-1-yl]-4-{[1-(hydroxyméthyl)cyclobutyl]amino}-6,7-dihydro-5*H*-5λ^4-thiéno[3,2-*d*]pyrimidin-5-one

nerandomilast

(5*R*)-2-[4-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-1-il]-4-{[1-(hidroximetil)ciclobutil]amino}-6,7-dihidro-5*H*-5λ^4-tieno[3,2-*d*]pirimidin-5-ona

$C_{20}H_{25}ClN_6O_2S$



nerigliatinum

nerigliatin

N,*N*-dimethyl-5-({2-methyl-6-[(5-methylpyrazin-2-yl)carbamoyl]-1-benzofuran-4-yl}oxy)pyrimidine-2-carboxamide

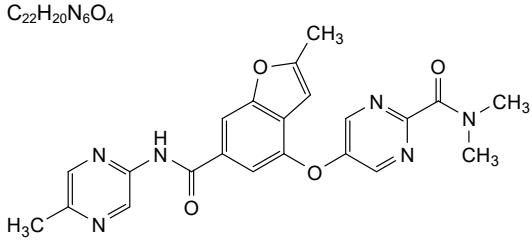
nérigliatine

N,*N*-diméthyl-5-({2-méthyl-6-[(5-méthylpyrazin-2-yl)carbamoyl]-1-benzofuran-4-yl}oxy)pyrimidine-2-carboxamide

nerigliatina

N,*N*-dimetil-5-({2-metil-6-[(5-metilpirazin-2-il)carbamoil]-1-benzofuran-4-il}oxi)pirimidina-2-carboxamida

$C_{22}H_{20}N_6O_4$



nesvategrastum

nesvategrast

(3*S*)-3-[6-(difluoromethoxy)pyridin-3-yl]-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)propyl]imidazolidin-1-yl}propanoic acid

nesvatégrast

acide (3*S*)-3-[6-(difluorométhoxy)pyridin-3-yl]-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tétrahydro-1,8-naphtyridin-2-yl)propyl]imidazolidin-1-yl}propanoïque

nesvategrast

ácido (3*S*)-3-[6-(difluorometoxi)piridin-3-il]-3-{2-oxo-3-[3-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)propil]imidazolidin-1-il}propanoico

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ネランドミラスト
剤形・含量：	フィルムコート錠 9 mg ・ 18 mg
文書名：	1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ
文書作成日：	14 April 2026

Proprietary confidential information
© 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

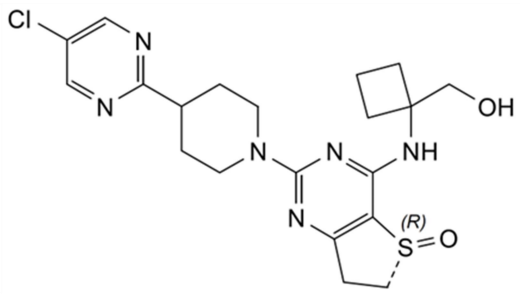
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(5*R*)-2-[4-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-1-yl]-4-{[1-(hydroxymethyl)cyclobutyl]amino}-6,7-dihydro-5*H*-5λ^4-thieno[3,2-*d*]pyrimidin-5-one
構造式	
効能・効果	特発性肺線維症 進行性肺線維症
用法・用量	通常，成人にはネランドミラストとして 1 回 18 mg を 1 日 2 回，約 12 時間毎に経口投与する。 なお，患者の忍容性に応じて，1 回 9 mg 1 日 2 回に減量することができる。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ネランドミラスト 製剤：ジャスケイド錠 9 mg ジャスケイド錠 18 mg

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

毒性

急性毒性

ネランドミラストの単回投与毒性試験は実施していない。

ラットを用いた *in vivo* 小核試験において，ネランドミラストを雄及び雌にそれぞれ 1000 及び 500 mg/kg の用量で単回経口投与したところ，死亡（雌雄各 1 例）が認められた。また，一般状態不良のため，雄 1 例を安楽殺した。雄及び雌にネランドミラストをそれぞれ 500 及び 250 mg/kg の用量で投与したところ，忍容性が認められた。

ミニブタを用いた 39 週間試験において, 25 mg/kg/日の初回投与後に雌雄で食欲減退及び自発運動低下が認められた。

カニクイザルを用いた用量漸増試験及び 6 週間 DRF 試験の初回投与後に，60 mg/kg/日以上の群の雌雄で嘔吐がみられた。300 mg/kg/日群の雌 1 例は嘔吐，自発運動低下，体温低下，円背姿勢，脱水，横臥，蒼白，食欲不振及び倦怠感を呈し，一般状態不良のため安楽殺した。

反復投与毒性

ネランドミラストの反復投与毒性試験において認められた主な毒性所見は，ラット及びミニブタの血管障害であり，それぞれ腸間膜及び心臓が標的器官であった。両動物種の重症例では多くの器官に血管/血管周囲の炎症，変性，壊死及び/又は出血が認められ，薬理作用（ホスホジエステラーゼ 4 阻害）に起因する変化と考えられる。カニクイザルでは血管障害は認められなかった。

動物種 性別 投与期間 投与経路	投与量 mg/kg/日	主な所見
ミニブタ 雌雄 2 週間 経口	3，10，30	3 mg/kg/日：毒性所見なし。 10 mg/kg/日：全身性振戦（雌），摂餌量の減少（雌）。 30 mg/kg/日：血管障害による死亡（雌 1/5 例），全身性振戦（雌雄），乾燥糞便（雌雄），嘔吐（雌雄），行動抑制（雌雄），体重減少（雌雄），摂餌量減少（雌雄），ヘモグロビン/ヘマトクリットの減少（雌雄），好中球数の増加（雄）。 無毒性量：10 mg/kg/日
ラット 雌雄 4 週間 経口	0.2，1，3，6（投与 8 日目から 12 mg/kg/日に増量）	0.2 mg/kg/日：毒性所見なし。 1 mg/kg/日：毒性所見なし。 3 mg/kg/日：毒性所見なし。 6/12 mg/kg/日：血管障害による死亡又は安楽殺（雄 9/20 例，雌 6/20 例）。脱水/削痩/自発運動低下（雌雄），白血球数/好中球数/大型非染色細胞数/単球数の増加（雌雄），赤血球分布幅のわずかな増加（雌雄），網状赤血球数のごくわずかな増加（雌）。 無毒性量：3 mg/kg/日
サル 雌雄 6 週間 経口	30，100（投与 8 日目から 60 mg/kg/日に減量），300	30 mg/kg/日：一過性の嘔吐（雌雄）。 100/60 mg/kg/日：持続する嘔吐（雌雄），腹部膨満/拒食/円背姿勢/粘膜蒼白（雌，100 mg/kg/日），自発運動低下/軟便/過度な流涎/食欲不振/脱水（雌）。 300 mg/kg/日：一般状態不良のため安楽殺（雌 1/2 例）。計画殺例では, 嘔吐/過度な流涎/自発運動低下/横臥/頻脈/脱水/倦怠感/食欲不振（雌雄）。 最大耐量：30 mg/kg/日

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

毒性（続き）

動物種 性別 投与期間 投与経路	投与量 mg/kg/日	主な所見
ラット 雌雄 13 週間 経口	3，6，9	3 mg/kg/日：総白血球数/好中球数/リンパ球数の増加（雌雄），単球数の増加（雌），アルブミン/グロブリン比の減少（雌），リンの増加（雌）。 6 mg/kg/日：総白血球数/好中球数/リンパ球数の増加（雌雄），単球数の増加（雌），アルブミン/グロブリン比の減少（雌），リンの増加（雌）。 9 mg/kg/日：血管障害による一般状態不良のため安楽殺（雄 3/25 例，雌 1/25 例）。体重増加量/体重絶対値のわずかな増加（雌），摂餌量増加（雌雄），総白血球数/好中球数/リンパ球数/単球数の増加（雌雄），アルブミン/グロブリン比の減少（雌），リンの増加（雌）。 無毒性量：6 mg/kg/日
ミニブタ 雌雄 13 週間 経口	3，10，20	3，10 及び 20 mg/kg/日：毒性所見なし。 無毒性量：20 mg/kg/日
サル 雌雄 13 週間 経口	3，10，30	3，10 及び 30 mg/kg/日：毒性所見なし。 無毒性量：30 mg/kg/日
ラット 雌雄 26 週間 経口	2，4，7.5	2 mg/kg/日：体重増加を伴う摂餌量の増加（雌），総白血球数/リンパ球数/好中球数の増加（雄），フィブリノーゲンの増加（雌雄）。 4 mg/kg/日：血管障害による一般状態悪化のため安楽殺（雄 1/20 例，雌 1/20 例）。計画殺例では，削痩/円背/自発運動低下（雌雄），総白血球数/リンパ球数/好中球数/大型非染色細胞数の増加（雌雄），単球数の増加（雌），フィブリノーゲンの増加（雌雄），肥大性骨症（雌雄）。 7.5 mg/kg/日：血管障害による一般状態悪化のため安楽殺（雄 9/29 例，雌 9/29 例）。計画殺例では，削痩/円背/自発運動低下/後肢の腫脹（雌雄），総白血球数/リンパ球数/好中球数/大型非染色細胞数/単球数の増加（雌雄），ヘモグロビン/ヘマトクリット/赤血球数の減少（雌雄），網状赤血球数の増加（雌），アルブミンの減少（雌雄），フィブリノーゲンの増加（雌雄），肥大性骨症（雌雄）。 無毒性量：2 mg/kg/日
ミニブタ 雌雄 39 週間 経口	3，10，25 （投与 19 日目から 20 mg/kg/日に減量）	3 mg/kg/日：血管障害（雌）。 10 mg/kg/日：血管障害（雄）。 25/20 mg/kg/日：血管障害による一般状態不良のため安楽殺（雄 1/6 例，雌 1/6 例）。計画殺例では，自発運動低下/食欲減退（雌雄，20 mg/kg/日に減量で消失）。 無毒性量：なし，最小毒性量：3 mg/kg/日
サル 雌雄 39 週間 経口	3，10，30	3，10 及び 30 mg/kg/日：毒性所見なし。 無毒性量：30 mg/kg/日

Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

副作用	副作用発現割合（臨床検査値異常を含む）： 722/1568 例（46.1%） 内訳： 副作用の種類　例数（発現割合） 下痢　411 件（26.2%） 食欲減退　72 件（4.6%） 悪心　84 件（5.4%） 背部痛　2 件（0.1%） 体重減少　76 件（4.9%）
会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書

CTD No.	タイトル	評価/参考
3		
3.2		
3.2.S 原薬 （品名、製造業者）		
3.2.S.1 一般情報		
3.2.S.1.1 名称		
3.2.S.1.1-01	3.2.S.1.1-01 Nomenclature for the Drug Substance (q00300682-01)	評価
3.2.S.1.2 構造		
3.2.S.1.2-01	3.2.S.1.2-01 Structure of the Drug Substance (q00300683-01)	評価
3.2.S.1.3 一般特性		
3.2.S.1.3-01	3.2.S.1.3-01 General Properties (206893_3057853_3.0)	評価
3.2.S.2 製造		
3.2.S.2.1 製造業者		
3.2.S.2.1-01	3.2.S.2.1-01 Drug Substance Manufacturer (206893_2787878_3.0)	評価
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール		
3.2.S.2.2-01	3.2.S.2.2-01 Manufacturing Procedure of the Drug Substance (206893_3038959_2.0)	評価
3.2.S.2.3 原材料の管理		
3.2.S.2.3-01	[redacted]	評価
3.2.S.2.3-02		評価
3.2.S.2.3-03		評価
3.2.S.2.3-04		評価
3.2.S.2.3-05		評価
3.2.S.2.3-06		評価
3.2.S.2.3-07		評価
3.2.S.2.3-08		評価
3.2.S.2.3-09		評価
3.2.S.2.3-10		評価

3.2.S.2.3-11	[redacted]	評価
3.2.S.2.3-12		評価
3.2.S.2.3-13		評価
3.2.S.2.3-14		評価
3.2.S.2.3-16		評価
3.2.S.2.3-17		評価
3.2.S.2.3-18		評価
3.2.S.2.3-19		評価
3.2.S.2.3-21		評価
3.2.S.2.3-22		評価
3.2.S.2.3-23		評価
3.2.S.2.3-24		評価
3.2.S.2.3-25		評価
3.2.S.2.3-26		評価
3.2.S.2.3-27		評価
3.2.S.2.3-28		評価
3.2.S.2.3-29		評価
3.2.S.2.3-30		評価
3.2.S.2.3-31		評価
3.2.S.2.3-32		評価
3.2.S.2.3-33		評価

3.2.S.2.3-34	[redacted]	評価
3.2.S.2.3-35		評価
3.2.S.2.3-36		評価
3.2.S.2.3-37		評価
3.2.S.2.3-38		評価
3.2.S.2.3-39		評価
3.2.S.2.3-40		評価
3.2.S.2.3-41		評価
3.2.S.2.3-42		評価
3.2.S.2.3-43		評価
3.2.S.2.3-44		評価
3.2.S.2.3-45		評価
3.2.S.2.3-46		評価
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.S.2.4-01	[redacted]	評価
3.2.S.2.4-02		評価
3.2.S.2.4-03		評価
3.2.S.2.4-04		評価
3.2.S.2.4-05		評価
3.2.S.2.4-06		評価
3.2.S.2.4-07		評価
3.2.S.2.4-08		評価
3.2.S.2.4-09		評価
3.2.S.2.4-10		評価

3.2.S.2.4-11	[redacted]	評価
3.2.S.2.4-12		評価
3.2.S.2.4-13		評価
3.2.S.2.4-14		評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価		
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯		
3.2.S.2.6-01	3.2.S.2.6-01 Manufacturing Process Development (206893_12024910_1.0)	評価
3.2.S.2.6-02	3.2.S.2.6-02 Manufacturing Process Development [redacted] (206893_12024909_1.0)	評価
3.2.S.3 特性		
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明		
3.2.S.3.1-01	3.2.S.3.1-01 Elucidation of Structure (q00301132-02)	評価
3.2.S.3.1-02	3.2.S.3.1-02 Physicochemical Characteristics (206893_3088698_3.0)	評価
3.2.S.3.1-03	3.2.S.3.1-03 Solid State Forms (206893_3088781_3.0)	評価
3.2.S.3.2 不純物		
3.2.S.3.2-01	3.2.S.3.2-01 Impurities (206893_2773618_2.0)	評価
3.2.S.4 原薬の管理		
3.2.S.4-01	3.2.S.4-01 Control Strategy Summary – Drug Substance (206893_11811973_1.0)	評価
3.2.S.4.1 規格及び試験方法		
3.2.S.4.1-01	3.2.S.4.1-01 Specification (206893_3057877_3.0)	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）		
3.2.S.4.2-01	3.2.S.4.2-01 Analytical Procedure Identification (IR) (q00308641-01)	評価
3.2.S.4.2-02	3.2.S.4.2-02 Analytical Procedure Identification II including [redacted] (q00308724-01)	評価
3.2.S.4.2-03	3.2.S.4.2-03 Analytical Procedure Organic Impurities (HPLC) (q00308771-01)	評価
3.2.S.4.2-04	3.2.S.4.2-04 Analytical Procedure Assay (HPLC) (q00308778-01)	評価
3.2.S.4.2-05	3.2.S.4.2-05 Analytical Procedure [redacted] (206893_11848654_1.0)	評価
3.2.S.4.2-06	3.2.S.4.2-06 Analytical Procedure Loss on Drying (q00309021-01)	評価

3.2.S.4.2-07	3.2.S.4.2-07 Analytical Procedure Sulfated Ash (q00308823-02)	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.S.4.3-01	3.2.S.4.3-01 Validation of Analytical Procedure Organic Impurities (q00304726-01)	評価
3.2.S.4.3-02	3.2.S.4.3-02 Validation of Analytical Procedure [redacted] and identification (206893_2810249_2.0)	評価
3.2.S.4.3-03	3.2.S.4.3-03 Validation of Analytical Procedure Assay (HPLC) (q00304727-01)	評価
3.2.S.4.3-04	3.2.S.4.3-04 Validation of Analytical Procedure [redacted] (q00304728-01)	評価
3.2.S.4.4 ロット分析		
3.2.S.4.4-01	3.2.S.4.4-01 Batch Analyses for the Drug Substance (206893_3088661_4.0)	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性		
3.2.S.4.5-01	3.2.S.4.5-01 Justification of the Specifications for the Drug Substance (206893_3055447_2.0)	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質		
3.2.S.5-01	[redacted]	評価
3.2.S.5-02		評価
3.2.S.5-03		評価
3.2.S.5-04		評価
3.2.S.5-05		評価
3.2.S.5-06		評価
3.2.S.5-07		評価
3.2.S.6 容器及び施栓系		
3.2.S.6-01	[redacted]	評価
3.2.S.6-02		評価
3.2.S.6-03		評価
3.2.S.6-04		評価
3.2.S.7 安定性		
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.S.7.1-01	3.2.S.7.1-01 Stability Summary and Conclusions (206893_2787434_2.0)	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		
3.2.S.7.2-01	3.2.S.7.2-01 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment (206893_2783214_2.0)	評価

3.2.S.7.3 安定性データ		
3.2.S.7.3-01	[redacted]	評価
3.2.S.7.3-02	3.2.S.7.3-02 Stability Data – Accelerated and Long Term Stability Studies (206893_2797516_2.0)	評価
3.2.P 製剤		
3.2.P.1 製剤及び処方		
3.2.P.1-01	3.2.P.1-01 Description and Composition of the Drug Product, 9mg (q00304593-01)	評価
3.2.P.1-02	3.2.P.1-02 Description and Composition of the Drug Product, 18mg (q00307199-01)	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯		
3.2.P.2-01	[redacted]	評価
3.2.P.2-02		評価
3.2.P.2-03		評価
3.2.P.2-04		評価
3.2.P.2-05		評価
3.2.P.2-06		評価
3.2.P.2-07		評価
3.2.P.2-08		評価
3.2.P.2-09		評価
3.2.P.3 製造		
3.2.P.3.1 製造者		
3.2.P.3.1-01	3.2.P.3.1-01 Drug Product Manufacturer (206893-2823350_2.0)	評価
3.2.P.3.2 製造処方		
3.2.P.3.2-01	3.2.P.3.2-01 Batch formula tablet, 9mg (q00309915-01)	評価
3.2.P.3.2-02	3.2.P.3.2-02 Batch formula tablet, 18mg (q00309932-01)	評価
3.2.P.3.2-03		
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール		
3.2.P.3.3-01	[redacted]	評価

3.2.P.3.3-02	[redacted]	評価
3.2.P.3.3-03		評価
3.2.P.3.3-04		評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理		
3.2.P.3.4-01	[redacted]	評価
3.2.P.3.4-02		評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価		
3.2.P.3.5-01	[redacted]	評価
3.2.P.3.5-02		評価
3.2.P.4 添加剤の管理		
3.2.P.4-01	[redacted]	評価
3.2.P.4 添加剤の管理		
3.2.P.4.1 規格及び試験方法		
3.2.P.4.1-01	[redacted]	評価
3.2.P.4.1-02		評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）		
3.2.P.4.2-01	[redacted]	評価
3.2.P.4.2-02		評価
3.2.P.4.2-03		評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.P.4.4 規格および試験方法の妥当性		
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤		
3.2.P.4.5-01	3.2.P.4.5-01 Excipients of Human or Animal Origin (q00304853-01)	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤		
3.2.P.5 製剤の管理		
3.2.P.5-01	[redacted]	評価
3.2.P.5.1 規格及び試験方法		
3.2.P.5.1-01	3.2.P.5.1-01 Specifications for the Drug Product, 9mg (206893_2765117_3.0)	評価

3.2.P.5.1-02	3.2.P.5.1-02 Specifications for the Drug Product, 18mg (206893_2743942_3.0)	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）		
3.2.P.5.2-01	3.2.P.5.2-01 Analytical Procedures for the Drug Product (9mg) ID, Assay, Degradation by HPLC (206893_2760116_2.0)	評価
3.2.P.5.2-02	3.2.P.5.2-02 Analytical Procedures for the Drug Product (18mg) ID, Assay, Degradation by HPLC (206893_2723087_2.0)	評価
3.2.P.5.2-03	3.2.P.5.2-03 Analytical Procedures for the Drug Product (9mg) Uniformity of Dosage Units by HPLC (206893_2752119_2.0)	評価
3.2.P.5.2-04	3.2.P.5.2-04 Analytical Procedures for the Drug Product (18mg) Uniformity of Dosage Units by HPLC (206893_2757332_2.0)	評価
3.2.P.5.2-05	3.2.P.5.2-05 Analytical Procedures for the Drug Product (9mg) Dissolution by UV-spectrophotometry (q00308613-01)	評価
3.2.P.5.2-06	3.2.P.5.2-06 Analytical Procedures for the Drug Product (18mg) Dissolution by UV-spectrophotometry (q00312471-01)	評価
3.2.P.5.2-07	3.2.P.5.2-07 Analytical Procedures for the Drug Product (9mg) [redacted] by HPLC (206893_2707977_2.0)	評価
3.2.P.5.2-08	3.2.P.5.2-08 Analytical Procedures for the Drug Product (18mg) [redacted] by HPLC (206893_2723100_2.0)	評価
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション		
3.2.P.5.3-01	3.2.P.5.3-01 Validation of Analytical Procedure for the Drug Product (9mg) ID, Assay, Degradation, CU by HPLC (q00300016-01)	評価
3.2.P.5.3-02	3.2.P.5.3-02 Validation of Analytical Procedure for the Drug Product (18mg) ID, Assay, Degradation, CU by HPLC (q00308503-01)	評価
3.2.P.5.3-03	3.2.P.5.3-03 Validation of Analytical Procedure for the Drug Product (9mg) [redacted] by HPLC (q00300020-01)	評価
3.2.P.5.3-04	3.2.P.5.3-04 Validation of Analytical Procedure for the Drug Product (18mg) [redacted] by HPLC (q00308506-01)	評価
3.2.P.5.3-05	3.2.P.5.3-05 Validation of Analytical Procedure for the Drug Product (9mg) Dissolution by UV-spectrophotometry (q00300019-01)	評価
3.2.P.5.3-06	3.2.P.5.3-06 Validation of Analytical Procedure for the Drug Product (18mg) Dissolution by UV-spectrophotometry (q00308505-01)	評価
3.2.P.5.4 ロット分析		
3.2.P.5.4-01	3.2.P.5.4-01 Batch Analyses for the Drug Product, 9mg (q00300045-02)	評価
3.2.P.5.4-02	3.2.P.5.4-02 Batch Analyses for the Drug Product, 18mg (q00308516-02)	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性		
3.2.P.5.5-01	3.2.P.5.5-01 Impurities in the Drug Product (206893_2765552_2.0)	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性		
3.2.P.5.6-01	3.2.P.5.6-01 Justification of the Specifications for the Drug Product, 9mg (206893_3088430_3.0)	評価
3.2.P.5.6-02	3.2.P.5.6-02 Justification of the Specifications for the Drug Product, 18mg (206893_3088283_3.0)	評価
3.2.P.5.6-03	3.2.P.5.6-03 Justification of the Specifications for the Drug Product, 9mg (206893_2741782_1.0)	評価
3.2.P.5.6-04	3.2.P.5.6-04 Justification of the Specifications for the Drug Product, 18mg (206893_2711066_1.0)	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質		
3.2.P.6-01	[redacted]	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系		
3.2.P.7-01	[redacted]	評価
3.2.P.7-02		評価
3.2.P.7-03		評価
3.2.P.7-04		評価
3.2.P.7-05		評価
3.2.P.8 安定性		
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論		
3.2.P.8.1-01	3.2.P.8.1-01 Stability Summary and Conclusions, 9mg - Blisters (LT: 18 months) (206893_11043550_2.0)	評価
3.2.P.8.1-02	3.2.P.8.1-02 Stability Summary and Conclusions, 18mg - Blisters (LT: 18 months) (206893_11043368_2.0)	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施		
3.2.P.8.2-01	3.2.P.8.2-01 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment, 9mg (Blisters) (q00314860-01)	評価
3.2.P.8.2-02	3.2.P.8.2-02 Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment, 18mg (Blisters) (q00314861-01)	評価
3.2.P.8.3 安定性データ		
3.2.P.8.3-01	[redacted]	評価
3.2.P.8.3-02		評価
3.2.P.8.3-03	3.2.P.8.3-03 Stability Data - Accelerated and Long-Term Stability Studies of the DP, 9mg - Blisters (LT: 18 months) (206893_2860930_3.0)	評価

3.2.P.8.3-04	3.2.P.8.3-04 Stability Data - Accelerated and Long-Term Stability Studies of the DP, 18mg - Blisters (LT: 18 months) (206893_2870070_3.0)	評価
3.2.A その他		
3.2.A.1 製造施設及び設備		
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価		
3.2.A.3 添加剤		
3.2.R 各極の要求資料		
3.3 参考文献		

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書

CTD No.	タイトル	評価/参考
4		
4.2 試験報告書		
4.2.1 薬理試験		
4.2.1.1 効力を裏付ける試験		
4.2.1.1-01	4.2.1.1-01 In Vitro Inhibition of Human Recombinant Phosphodiesterases (PDEs) by BI 1015550 (n00200798-02)	評価
4.2.1.1-03	4.2.1.1-03 In Vitro Pharmacology: Study of 16726375 (n00261809-01)	評価
4.2.1.1-04	4.2.1.1-04 Study of CD00006352 (Sample ID30111393); PD00001420 (Sample ID 16625894) [redacted] (n00300855-01)	評価
4.2.1.1-05	4.2.1.1-05 Study of PD00001420 (Sample ID 16625894) [redacted] IC50 determinations (n00296076-01)	評価
4.2.1.1-06	4.2.1.1-06 In Vitro Inhibition of TNF-alpha and IL-2 release of purified human peripheral blood mononuclear cells by BI 1015550 (n00201000-03)	評価
4.2.1.1-07	4.2.1.1-07 Ex-vivo inhibition of LPS-induced TNF-alpha release by BI 1015550 treated mice (n00073869-04)	評価
4.2.1.1-08	4.2.1.1-08 In-vivo inhibition of LPS-induced neutrophil influx into the bronchoalveolar lavage of rats by BI 1015550 (n00202222-03)	評価
4.2.1.1-09	4.2.1.1-09 In-vivo Inhibition of LPS-induced neutrophil influx into the bronchoalveolar lavage of Suncus murinus by BI 1015550 (n00074065-03)	評価
4.2.1.1-10	4.2.1.1-10 Inhibitory potency of BI01015550 in combination with Nintedanib or Pirfenidone on transforming growth factor-β-induced transformation, and basic fibroblast growth factor plus interleukin-1β-induced proliferation of human lung fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (n00255600-01)	評価
4.2.1.1-11	4.2.1.1-11 Efficacy of BI 1015550 in a mouse bleomycin model of pulmonary fibrosis (n00255482-02)	評価
4.2.1.1-12	4.2.1.1-12 Efficacy of BI 1015550 in a rat bleomycin model of pulmonary fibrosis (n00255483-01)	評価
4.2.1.1-13	4.2.1.1-13 In Vitro Inhibition of Human Recombinant □ Phosphodiesterases 4A and 4C2 by BI 1015550 (206893_11685483_1.0)	評価
4.2.1.1-14	4.2.1.1-14 Correction of calculation of percent improvement values, PV-Loops at 30 cm H2O from report n00255483 (206893_11961531_1.0)	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験		

4.2.1.2-01	4.2.1.2-01 Determining the emetic potential of BI 1015550 in male Suncus murinus (U[redacted]-2242-01)	評価
4.2.1.2-02	4.2.1.2-02 Assessment of the short term tolerability profile of BI 1015550 (U[redacted]-2049-01)	参考
4.2.1.2-03	4.2.1.2-03 PDE4 inhibitor mediated reduction of TNF-alpha production and high-dose PDE4 inhibitor induced interleukin-6 release in whole blood of different species (n00269057-01)	参考
4.2.1.1-02	4.2.1.1-02 In Vitro Pharmacology: Study of BI0105545 and BI015550 (U[redacted]-1565-01)	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験		
4.2.1.3-01	4.2.1.3-01 A Pharmacological Assessment of the Effect of BI 1015550 on the Central Nervous System of the Wistar(Han) Rat (n00201167)	評価
4.2.1.3-02	4.2.1.3-02 A Pharmacological Assessment of the Effect of BI 1015550 on the Respiratory System of the Wistar (Han) Rat (n00201168)	評価
4.2.1.3-03	4.2.1.3-03 Safety Pharmacology Assessment of BI 1015550 on the Cardiovascular System of the Naïve Gottingen Mini-Pig Using Telemetry (n00201598)	評価
4.2.1.3-04	4.2.1.3-04 Influence of BI 1015550 (0.3, 1 and 3 mg/kg PO) on vital physiological function in conscious rats using a telemetry / plethysmography system (U[redacted]-2031-01)	参考
4.2.1.3-05	4.2.1.3-05 Influence of BI 1015550 BS on hERG-mediated potassium current in HEK293 cells and on action potential configuration in isolated guinea pig papillary muscle (U[redacted]-2027-01)	参考
4.2.1.3-06	4.2.1.3-06 Effects of BI 1015550 (0.3, 1 and 3 mg/kg p.o.) on gastric emptying and intestinal transit in rats (U[redacted]-2028-01)	参考
4.2.1.3-07	4.2.1.3-07 Effects of BI 1015550 on behavior assessed by observation in a modified IRWIN-test and on nocturnal activity in rats after oral administration of 0.3, 1 and 3 mg/kg (U[redacted]-2026-01)	参考
4.2.1.3-08	4.2.1.3-08 effects of BI 1015550 (0.3, 1 and 3 mg/kg p.o.) on renal and liver function in conscious rats (U[redacted]-2033-01)	参考
4.2.1.3-09	4.2.1.3-09 Effects of single, therapeutic doses of BI 1015550 (0.3, 1 and 3 mg/kg) on hemodynamic and electrocardiographic parameters in conscious minipigs (U[redacted]-2032-01)	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験		
4.2.2 薬物動態試験		
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書		

4.2.2.1-01	4.2.2.1-01 Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of BI 1015550 and BI 764333 in mouse plasma (n00286106_01)	評価
4.2.2.1-02	4.2.2.1-02 Validation of a Method for the Determination of BI 1015550 and BI 764333 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection (n00300774_01)	評価
4.2.2.1-03	4.2.2.1-03 Validation of a Method for the Determination of BI 1015550 and BI 764333 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection (n00302572_01)	評価
4.2.2.1-04	4.2.2.1-10 Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of BI 1015550 in K3EDTA Wistar Hannover Rat Plasma (U[redacted]-3453-01 n00203127)	評価
4.2.2.1-05	4.2.2.1-05 Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Analysis of BI 1015550 and BI 764333 in Rat Plasma (n00285964_01)	評価
4.2.2.1-06	4.2.2.1-06 Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of BI 1015550 and BI 764333 in rat plasma (n00297865_01)	評価
4.2.2.1-07	4.2.2.1-07 Method Transfer of a Method for the Determination of BI 1015550 and BI 764333 in Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection (n00300773_01)	評価
4.2.2.1-08	4.2.2.1-08 BI 1015550: A 26-Week Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats with a 13-Week Recovery Period. Part: Bioanalysis of metabolite BI 764333 (n00264555_01)	評価
4.2.2.1-09	4.2.2.1-09 Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of BI 1015550 and BI 764333 in rabbit plasma (n00286107_01)	評価
4.2.2.1-10	4.2.2.1-10 A Pharmacokinetic Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Pregnant Rabbits (n00306778_01)	評価
4.2.2.1-11	4.2.2.1-11 Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of BI 1015550 in K3EDTA Gottingen Minipig Plasma (U[redacted]-3449-01)	評価
4.2.2.1-12	4.2.2.1-12 Validation of an LC/MS/MS method for the quantitation of BI 1015550 in K3EDTA Göttingen minipig plasma_amendment 01 (n00309894_01)	評価
4.2.2.1-13	4.2.2.1-13 Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of BI 1015550 and BI 764333 in monkey plasma (n00285963_01)	評価
4.2.2.1-14	4.2.2.1-14 Validation of an LC-MS/MS bioanalytical method for the analysis of BI 1015550 and BI 764333 in monkey plasma (n00291846_01)	評価
4.2.2.2 吸収		
4.2.2.2-01	4.2.2.2-01 Pharmacokinetics of BI 1015550 after IV (1 mg/kg) and Oral (1 mg/kg) Administration of BI 1015550 BS to NMRI Mice (BIPI Study No. PK-[redacted]-1034) (U[redacted]-3403-01)	参考

4.2.2.2-02	4.2.2.2-02 Pharmacokinetics of radioactivity and BI 1015550 as well as excretion of radioactivity in urine, feces, and bile after oral administration of [14C]BI 1015550 to CByB6F1 mice (n00293579_01)	評価
4.2.2.2-03	4.2.2.2-03 Pharmacokinetics of BI 1015550 after Intravenous (1 mg/kg) and Oral (1 and 5 mg/kg) Administration to Wistar Han Rats (BIPI Study No. PK-[redacted]-1033) (U[redacted]-3404-01)	参考
4.2.2.2-04	4.2.2.2-04 Excretion and pharmacokinetics of radioactivity after oral and intravenous administration of [14C]BI 1015550 to rats (U[redacted]-2595-01)	参考
4.2.2.2-05	4.2.2.2-05 Pharmacokinetics of BI 1015550 after single intravenous and oral administration to male and female Göttingen minipigs (U[redacted]-2280-01)	評価
4.2.2.2-06	4.2.2.2-06 Absorption, disposition and excretion of [14C]BI 1015550 in male and female minipigs (U[redacted]-2500-01)	参考
4.2.2.2-07	4.2.2.2-07 Pharmacokinetics of BI 1015550 after oral and intravenous administration to cynomolgus monkeys (n00283752_01)	評価
4.2.2.2-08	4.2.2.2-08 Pharmacokinetics of drug-related radioactivity and BI 1015550 as well as excretion of radioactivity in urine, feces and bile after oral and intravenous administration of [14C]BI 1015550 to male and female cynomolgus monkeys (n00308036_01)	評価
4.2.2.2-09	4.2.2.2-09 Determination of the relative exposures of BI 1015550 enantiomers following oral administration of (R)-BI 1015550 to male and female rats (n00304632_02)	参考
4.2.2.2-10	4.2.2.2-10 Determination of the relative exposures of BI 1015550 enantiomers following single and multiple oral administration of (R)-BI 1015550 to male Wistar Han rats (n00305718_01)	参考
4.2.2.2-11	4.2.2.2-11 Pharmacokinetics of BI 1015550 and its enantiomer PD 1420 in minipig plasma on Day 1 and Day 7 after once-daily repeated oral (gavage) administration of test item BI 1015550 BS (n00308037_01)	参考
4.2.2.2-12	4.2.2.2-12 Determination of the relative plasma exposures of BI 1015550 enantiomers following oral administration of (R)-BI 1015550 in male and female cynomolgus monkeys (n00305119_01)	参考
4.2.2.3 分布		
4.2.2.3-01	4.2.2.3-01 Quantitative whole-body autoradiography after single peroral administration of [14C]BI 1015550 to male pigmented rats (n00222298_03)	評価
4.2.2.3-02	4.2.2.3-02 Quantitative whole-body autoradiography in male albino rats after single intravenous or oral administration of [14C]BI 1015550 (n00228310_03)	評価
4.2.2.3-03	4.2.2.3-03 Determination of BI 1015550 Protein Binding in Human and Animal Plasma and in Human Serum Albumin and alpha-1-Acid Glycoprotein Solutions (BIPI Study No. PK-[redacted]-1045) (U[redacted]-3599-01)	評価

4.2.2.3-04	4.2.2.3-04 Determination of in vitro protein binding of [14C]BI 1015550 in cynomolgus monkey plasma (n00283753_01)	評価
4.2.2.3-05	4.2.2.3-05 Quantitative whole-body autoradiography after single oral administration of [14C]BI 1015550 to pregnant albino rats during embryonic stage and fetal stage of gestation (n00300005_03)	評価
4.2.2.3-06	4.2.2.3-06 Transfer of [14C]BI 1015550 drug-related radioactivity to milk after oral (gavage) administration to lactating rats (n00300902_03)	評価
4.2.2.3-07	4.2.2.3-07 Determination of the relative exposures of BI 1015550 enantiomers following oral administration of (R)-BI 1015550 to pregnant rabbits Part: Pharmacokinetics (n00306709_01)	参考
4.2.2.3-08	4.2.2.3-08 In vitro blood cell partitioning of 14C-BI 1015550 in Wistar Han Rat, Gottingen minipig, and human blood (BIPI Study No. PK-[redacted]-1044) (U[redacted]-3630-01)	評価
4.2.2.4 代謝		
4.2.2.4-01	4.2.2.4-01 [14C]BI 1015550: Metabolite profiling and tentative metabolite identification in mice (n00297174_02)	評価
4.2.2.4-02	4.2.2.4-02 Metabolite radioprofiling and identification of [14C]-BI 1015550 in male and female Wistar Han rats (U[redacted]-3018-01)	評価
4.2.2.4-03	4.2.2.4-03 Metabolite Radioprofiling and Identification of [14C]BI 1015550 in Plasma, Bile, Urine, and Feces from Minipigs (U[redacted]-5093-01)	評価
4.2.2.4-04	4.2.2.4-04 [14C]BI 1015550: Metabolite radioprofiling and identification in male and female cynomolgus monkeys (n00306675_01)	評価
4.2.2.4-05	4.2.2.4-05 [14C]BI 1015550: Metabolite profiling and tentative metabolite identification in humans (n00293932_01)	評価
4.2.2.4-06	4.2.2.4-06 BI 1015550: Identification of metabolites and determination of their relative abundance in human plasma and comparison of exposures of metabolites in rat, minipig and human plasma using LC/MS (n00228460_04)	評価
4.2.2.4-07	4.2.2.4-07 BI 1015550: Metabolite profiling in plasma after multiple oral administration to healthy volunteers; comparison of metabolite exposure between human and toxicity species (n00261666_01)	評価
4.2.2.4-08	4.2.2.4-08 In Vitro Metabolism of BI 1015550 by Hepatocytes from Mouse, Rat, Minipig and Human (U[redacted]-3720-01)	参考
4.2.2.4-09	4.2.2.4-09 [14C]BI 1015550: Metabolite profiling and tentative metabolite identification in human hepatocytes (n00264737_01)	参考
4.2.2.4-10	4.2.2.4-10 Identification of human cytochrome P450 isoforms responsible for the metabolism of BI 1015550 (n00258960_03)	評価
4.2.2.4-11	4.2.2.4-11 Metabolic stability and contribution of CYP3A to metabolism of BI 1015550 in cultured human hepatocytes (n00256518_01)	評価

4.2.2.4-12	4.2.2.4-12 Determination of the Human Uridine Diphosphoglucuronosyl Transferase (UGT) isoforms involved in the metabolism of BI 1015550 (n00264437_01)	評価
4.2.2.4-13	4.2.2.4-13 Identification of human CYP isoforms responsible for the oxidation of BI 764334 and formation of BI 1015550 enantiomers through metabolic chiral inversion (n00305989_01)	参考
4.2.2.4-14	4.2.2.4-14 Evaluation of induction potential of Cytochrome P450 Isoforms by BI 1015550 in cultured human hepatocytes (n00237551_02)	評価
4.2.2.4-15	4.2.2.4-15 Evaluation of cytochrome P450 2C induction potential by BI 1015550 in cultured human hepatocytes (n00274631_01)	評価
4.2.2.4-16	4.2.2.4-16 In Vitro Evaluation of BI 1015550 as an Inhibitor of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes (n00235678_01)	評価
4.2.2.4-17	4.2.2.4-17 Assesment of inactivation of the major cytochrome P450 isoforms by BI 1015550 (n00236008_01)	評価
4.2.2.4-18	4.2.2.4-18 Evaluation of inhibition of catalytic activities of uridine 5'-diphosphoglucuronosyl transferases by BI 1015550 (n00275511_01)	評価
4.2.2.4-19	4.2.2.4-19 In vitro evaluation of the potential for BI 1015550 to inhibit uridine 5′ -diphosphoglucuronosyl transferase 2B4 (UGT2B4) (n00275854_01)	評価
4.2.2.5 排泄		
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）		
4.2.2.6-01	4.2.2.6-01 In vitro evaluation of the interaction of BI 1015550 with human ABC and SLC transporters (U[redacted]-2570-01)	評価
4.2.2.6-02	4.2.2.6-02 In vitro inhibitor profiling of BI 1015550 with human MATE transporter isoforms (n00269281_01)	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験		
4.2.2.7-01	4.2.2.7-01 Determination of PK parameters of (S)-BI 1015550 and relative exposures of BI 1015550 enantiomers following oral and intravenous administration of (S)-BI 1015550 to male Wistar Han rats (n00305988_01)	参考
4.2.2.7-02	4.2.2.7-02 Evaluation of the potential for pirfenidone to induce cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein in vitro in primary human hepatocytes (206893_11043006_2.0)	参考
4.2.3 毒性試験		
4.2.3.1 単回投与毒性試験		
4.2.3.2 反復投与毒性試験		
4.2.3.2-01	4.2.3.2-01 BI 1015550: Four-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetics Study in the Wistar Han Rat Followed by a Four-Week Recovery Period (U[redacted]-3445-01)	評価
4.2.3.2-02	4.2.3.2-02 BI 1015550: A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats with a 4-Week Recovery Period, Including a 2-Week Satellite Group (n00232817-01)	評価

4.2.3.2-03	4.2.3.2-03 BI 1015550: A 26-week oral (gavage) toxicity study in rats with a 13-week recovery period (n00259627-01)	評価
4.2.3.2-04	4.2.3.2-04 BI 1015550: Escalating dose oral (gavage) toxicity study in the Göttingen minipig (U[redacted]-2063-01)	参考
4.2.3.2-05	4.2.3.2-05 BI 1015550: 2-week oral (gavage) toxicity study in the Göttingen minipig (U[redacted]-1580-01)	評価
4.2.3.2-06	4.2.3.2-06 A 13-week study of BI 1015550 BS by oral gavage in minipigs with a 1-month recovery period (n00221777-02)	評価
4.2.3.2-07	4.2.3.2-07 A 39-week Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Minipigs with a 28-day Recovery Period (n00269853-01)	評価
4.2.3.2-08	4.2.3.2-08 BI 1015550: An oral (gavage) dose escalation followed by a six-week dose range finding study in the monkey (n00280519-01)	参考
4.2.3.2-09	4.2.3.2-09 BI 1015550: A 13-Week Oral (Gavage) Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys with a 8-Week Recovery Period (n00290939-02)	評価
4.2.3.2-10	4.2.3.2-10 BI 1015550: A 39-week oral gavage toxicity and toxicokinetic study in cynomolgus monkeys with an 8-week recovery period (n00307319-01)	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験		
4.2.3.3.1 In Vitro試験		
4.2.3.3.1-01	4.2.3.3.1-01 Bacterial Reverse Mutation Test in Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli (U[redacted]-3395-01)	評価
4.2.3.3.1-02	4.2.3.3.1-02 BI 1015550 chromosome aberration test (n00201043-01)	評価
4.2.3.3.2 In Vivo試験		
4.2.3.3.2-01	4.2.3.3.2-01 BI 1015550 rat micronucleus test (n00073838-01)	評価
4.2.3.4 がん原性試験		
4.2.3.4.1 長期がん原性試験		
4.2.3.4.1-01	4.2.3.4.1-01 BI 1015550: A 26-Week Once Daily Oral Gavage Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in Transgenic RasH2 Mice (n00296852-01)	評価
4.2.3.4.1-02	4.2.3.4.1-02 BI 1015550: A 104-Week Oral (Gavage) Carcinogenicity Study in Rats (n00308868-01)	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験		
4.2.3.4.2-01	4.2.3.4.2-01 BI 1015550: A 5-Day Dose Range-Finding and 4 Week Repeat Dose Toxicity and Toxicokinetic (Oral Gavage) Study in Transgenic Mice (CByB6F1-Tg[HRAS]2Jic: Wild Type) (n00290634-03)	参考
4.2.3.4.3 その他の試験		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験		
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験		

4.2.3.5.1-01	4.2.3.5.1-01 A fertility and early embryonic development to implantation study of BI 1015550 by oral gavage in male and female rats (n00290709-01)	評価
4.2.3.5.1-02	4.2.3.5.1-02 A fertility and early embryonic development to implantation study of BI 1015550 by oral gavage in male rats (n00304275-01)	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験		
4.2.3.5.2-01	4.2.3.5.2-01 A dosage range-finding embryo-fetal development study of BI 1015550 by oral gavage in rats (n00287971-01)	参考
4.2.3.5.2-02	4.2.3.5.2-02 A dosage range-finding embryo-fetal development study of BI 1015550 by oral gavage in rabbits (n00287636-01)	参考
4.2.3.5.2-03	4.2.3.5.2-03 An embryo-fetal development study of BI 1015550 by oral gavage in rats (n00289050-01)	評価
4.2.3.5.2-04	4.2.3.5.2-04 An embryo-fetal development study of BI 1015550 by oral gavage in rabbits (n00292761-01)	評価
4.2.3.5.3 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		
4.2.3.5.3-01	4.2.3.5.3-01 A Dose Range-Finding Pre and Postnatal Development Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Rats (n00301452-01)	参考
4.2.3.5.3-02	4.2.3.5.3-02 A Pre and Postnatal Development Study of BI 1015550 by Oral Gavage in Rats (n00310068-01)	評価
4.2.3.5.4 幼若動物を用いた試験		
4.2.3.6 局所刺激性試験		
4.2.3.7 その他の毒性試験		
4.2.3.7.1 抗原性試験		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験		
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験		
4.2.3.7.4 依存性試験		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験		
4.2.3.7.5-01	4.2.3.7.5-01 BI 764333: Bacterial reverse mutation assay with an independent repeat assay (n00261504-01)	評価
4.2.3.7.5-02	4.2.3.7.5-02 BI 764333: In vitro mammalian chromosomal aberration assay in Human peripheral blood lymphocytes (HPBL) (n00261516-01)	評価
4.2.3.7.5-03	4.2.3.7.5-03 BI 764333: Effect on hERG inactivating Tail Currents recorded from Stably Transfected HEK 293 cells at near Physiological Temperature (n00303479-01)	評価
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験		

4.2.3.7.6-01	[redacted]	評価
4.2.3.7.6-02		参考
4.2.3.7.6-03		参考
4.2.3.7.6-04		参考
4.2.3.7.6-05		参考
4.2.3.7.6-06		参考
4.2.3.7.6-07		参考
4.2.3.7.6-08		参考
4.2.3.7.6-09		参考
4.2.3.7.6-10		参考
4.2.3.7.6-11		参考
4.2.3.7.6-12		参考
4.2.3.7.6-13		参考
4.2.3.7.6-14		参考
4.2.3.7.6-15		参考
4.2.3.7.6-16		参考
4.2.3.7.6-17		参考
4.2.3.7.6-18		参考
4.2.3.7.6-19		参考
4.2.3.7.6-20		参考

4.2.3.7.6-21	[redacted]	参考
4.2.3.7.6-22		参考
4.2.3.7.6-23		参考
4.2.3.7.6-24		参考
4.2.3.7.7 その他の試験		
4.2.3.7.7-01	4.2.3.7.7-01 Neutral red uptake phototoxicity assay of BI 1015550 in Balb/c 3T3 mouse fibroblasts (U[redacted]-5052-01)	評価
4.3 参考文献		
4.3-01	4.3-01 Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. BI 1015550 is a PDE4B Inhibitor and a Clinical Drug Candidate for the Oral Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. (P22-02946)	
4.3-02	4.3-02 Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. Corrigendum: BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. (P23-04672)	
4.3-03	4.3-03 Selige J, Hatzelmann A, Dunkern T. The Differential Impact of PDE4 Subtypes in Human Lung Fibroblasts on Cytokine-Induced Proliferation and Myofibroblast Conversion. (R13-0109)	
4.3-04	4.3-04 Azevedo MF, Faucz FR, Bimpaki E, Horvath A, Levy I, deAlexandre RB, Ahmad F, Manganiello V, Stratakis CA. Clinical and Molecular Genetics of the Phosphodiesterases (PDEs). (R23-0312)	
4.3-05	4.3-05 Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. (P06-10894)	
4.3-06	4.3-06 Robichaud A, Stamatiou PB, Jin SLC, Lachance N, MacDonald D, Laliberte F, Liu S, Huang Z, Conti M, Chan CC. Deletion of phospohdiesterase 4D in mice shortens alpha2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. (R10-1413)	
4.3-07	4.3-07 Characterization of the inflammatory response to a highly selective PDE4 inhibitor in the rat and the identification of biomarkers that correlate with toxicity. (R09-0156)	
4.3-08	4.3-08 Selective inhibition of PDE4 in Wistar rats can lead to dilatation in testis, efferent ducts, and epididymis and subsequent formation of sperm granulomas. (R17-0906)	
4.3-09	4.3-09 Conserved expression and functions of PDE4 in rodent and human heart. (R18-1244)	

4.3-10	4.3-10 Differential type 4 cAMP-specific phosphodiesterase (PDE4) expression and functional sensitivity to PDE4 inhibitors among rats, monkeys and humans. (R18-1245)	
4.3-11	4.3-11 Roflumilast 500 mcg tablets (Forest Research Institute): pharmacology/toxicology NDA/BLA review and evaluation, application number: 022522Orig1s000. (R17-0915)	
4.3-12	4.3-12 Emetic, central nervous system and pulmonary activities of rolipram in the dog. (R24-3323)	
4.3-13	4.3-13 Minipigs in safety assessment of a phosphodiesterase type IV inhibitor for the treatment of inflammatory skin diseases. (R19-4012)	
4.3-14	4.3-14 Spontaneous and Drug-induced Arteritis/Polyarteritis in the Göttingen Minipig—Review. (R19-4011)	
4.3-15	4.3-15 Otezla (apremilast) (Celgene): pharmacology/toxicology NDA/BLA review and evaluation, application number: 205437Orig1s000. (R17-0919)	
4.3-16	4.3-16 The toxicity of SCH 351591, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, in cynomolgus monkeys. (R17-0916)	
4.3-17	4.3-17 Myocardial and Reproductive System Toxicity of SCH 351591, a Selective Phosphodiesterase-4 Inhibitor, in CD-1 Mice. (R17-0922)	
4.3-18	4.3-18 Life after PDE4: overcoming adverse events with dual specificity phosphodiesterase inhibitors. (R10-1559)	
4.3-19	4.3-19 An increased regional blood flow precedes mesenteric inflammation in rats treated by a phosphodiesterase 4 inhibitor. (R17-0158)	
4.3-20	4.3-20 Epstein PM. Bone-Metabolic Functions and Modulators. (R20-2840)	
4.3-21	4.3-21 Souness JE, Griffin M, Maslen C, Ebsworth K, Scott LC, Pollock K, Palfreyman MN, Karlsson JA. Evidence that cyclic AMP phosphodiesterase inhibitors suppress TNFalpha generation from human monocytes by interacting with a 'low-affinity' phosphodiesterase 4 conformer. (R09-0263)	
4.3-22	4.3-22 Giembycz MA, Corrigan CJ, Seybold J, Newton R, Barnes PJ. Identification of cyclic AMP phosphodiestrerase 3, 4 and 7 in human CD4+ and CD8+ T-lymphocytes: role in regulating proliferation and the biosynthesis of interleukin-2. (R09-0322)	
4.3-23	4.3-23 Insel PA, Murray F, Yokoyama U, Romano S, Yun H, Brown L, et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. (R12-5544)	
4.3-24	4.3-24 Walters DM, Kleeberger SR. Mouse Models of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis. (R17-0773)	
4.3-25	4.3-25 The pig as a preclinical model for predicting oral bioavailability and in vivo performance of pharmaceutical dosage forms: a PEARRL review. (R24-1600)	
4.3-26	4.3-26 Determination of gallium concentration in ‘blood-free’ tissues using a radiolabeled blood marker. (R09-2012)	

4.3-27	4.3-27 Chiral inversion of drug: role of intestinal bacteria in the stereoselective sulphoxide reduction of flosequinan. (R23-4490)	
4.3-28	4.3-28 Consideration from the IQ Working Group in response to drug-drug interaction guidance from regulatory agencies: focus on downregulation, CYP2C induction, and CYP2B6 positive control. (R23-1448)	
4.3-29	4.3-29 Binding of drugs to hepatic microsomes: comment and assessment of current prediction methodology with recommendation for improvement. (R18-3873)	
4.3-30	4.3-30 FDA Guidance for industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005. (R06-1037)	
4.3-31	4.3-31 Phosphodiesterase inhibitors, pentoxifylline and rolipram, increase bone mass mainly by promoting bone formation in normal mice. (R20-3186)	
4.3-32	4.3-32 Reduction of bone loss by denbufylline, an inhibitor of phosphodiesterase 4. Biochem Pharmacol. (R20-3187)	
4.3-33	4.3-33 Superpregnancy in the mouse: 1. Implantation and foetal mortality after induced superovulation in females of various ages. (R22-1362)	
4.3-34	4.3-34 Conti M. Specificity of the Cyclic Adenosine 3,5-Monophosphate Signal in Granulosa Cell Function. (R24-3067)	
4.3-35	4.3-35 Structure, function and regulation of gonadotropin receptors – A perspective. (R24-3068)	
4.3-36	4.3-36 Histopathological effects of phosphodiesterase type IV (PDE IV) inhibitors on the skeletal system of rodents. (R24-3062)	
4.3-37	4.3-37 Hypertrophic osteopathy in rats following chronic administration of SDZ MNS 949, an Isoquinoline. (R24-3154)	

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書

CTD No.	試験番号	タイトル	評価/参考
5			
5.2 全臨床試験一覧表			
5.2-01		5.2-01 臨床試験一覧表	
5.3 試験報告書及び関連情報			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
5.3.1.1-01	1305-0020	5.3.1.1-01 Relative bioavailability of BI 1015550 following oral administration under fed and fasted conditions in healthy male subjects (c20307414-01)	参考
5.3.1.1-02	1305-0028	5.3.1.1-02 Relative bioavailability comparison of BI 1015550 as the intended commercial formulation (iCF) versus trial formulation 2 and iCF with and without food following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised,single-dose, three-way crossover trial) (c40013550-02)	参考
5.3.1.1-03	1305-0030	5.3.1.1-03 Investigation of pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of BI 1015550 administered as an oral dose with an intravenous microtracer dose of [14C]-BI 1015550 in healthy male volunteers (c41643191-01)	参考
5.3.1.1-04	1305-0030	5.3.1.1-04 Investigation of pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of BI 1015550 administered as an oral dose with an intravenous microtracer dose of [14C]-BI 1015550 in healthy male volunteers The Errata Sheet exclusively refers to this version of the clinical trial report. (c44586293-01)	参考
5.3.1.1-05	1305-0039	5.3.1.1-05 The effect of food on the pharmacokinetics of BI 1015550 (Formulation C2) following single oral dose administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two- period, two-sequence crossover design)(c44423303-01)	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
5.3.1.2-01	1305-0051	5.3.1.2-01 Bioequivalence of the BI 1015550 low dose Formulation C2 and the BI 1015550 low dose Formulation C1 (Phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial) (c44389313-01)	評価
5.3.1.2-02	1305-0037	5.3.1.2-02 Bioequivalence of the BI 1015550 high dose Formulation C2 and the BI 1015550 high dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial) (c44398811-01)	評価
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書			
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			

5.3.1.4-01	dm-[redacted]-1065	5.3.1.4-01 Validation of an LC/MS/MS method for the quantitation of BI 1015550 in K3EDTA human plasma (U[redacted]-3924-01)	
5.3.1.4-02	dm-[redacted]-1066	5.3.1.4-02 Validation of an LC/MS/MS method for the quantitation of BI 1015550 in human urine (U[redacted]-3123-01)	
5.3.1.4-03	cp175218	5.3.1.4-03 Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human plasma samples (n00261708-01)	
5.3.1.4-04	cp175218	5.3.1.4-04 Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human plasma samples (n00273066-01)	
5.3.1.4-05	cp175301	5.3.1.4-05 Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human urine samples (n00261732-01)	
5.3.1.4-06	cp175301	5.3.1.4-06 Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 in human urine samples (n00273086-01)	
5.3.1.4-07	cp175387	5.3.1.4-07 Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 metabolites (BI 764333 AND BI 764334) in human plasma (n00263471-01)	
5.3.1.4-08	cp200528	5.3.1.4-08 Development and validation of an LC-MS/MS fit-for-purpose method for the determination of BI 1015550 metabolites (BI 764333 AND BI 764334) in human urine (n00290992-01)	
5.3.1.4-09	cp210074	5.3.1.4-09 VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF BI 1015550 IN HUMAN URINE (PARTIAL VALIDATION FOR URINE COLLECTED WITH TWEEN® 20 AND CITRIC ACID) (n00290991-01)	
5.3.1.4-10	cp230005	5.3.1.4-10 Development and validation of an assay for the determination of BI 1015550 in human K3-EDTA plasma (n00309367-01)	
5.3.1.4-11	cp220348-xh22p398-r00	5.3.1.4-11 Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI1015550 in human plasma (n00307811-01)	
5.3.1.4-12	cp220347	5.3.1.4-12 Cross-validation of BI 1015550 in human plasma (n00309998-01)	
5.3.1.4-13	cp220350	5.3.1.4-13 Development and validation of a chiral assay for the determination of BI 1015550 and PD 1420 in Human K3-EDTA plasma (n00309317-01)	
5.3.1.4-14	cp230008	5.3.1.4-14 Complementary validation for R-BI 1015550 and PD 1402 with co admin products (n00310402-01)	
5.3.1.4-15	cp230032-xh23p147-r00	5.3.1.4-15 Transfer and validation of an LC-MS/MS method for the determination of R-BI1015550 and PD 1420 in human plasma (n00307812-01)	
5.3.1.4-16	cp230033	5.3.1.4-16 Cross-validation between two sites for the determination of BI 1015550 and PD 1420 in human K3-EDTA plasma (n00308281-01)	

5.3.1.4-17	cp230076	5.3.1.4-17 Development and qualification (fit-for-purpose) of an LC-MS/MS chiral method for the determination of BI 1015550 and PD 1420 in human urine (n00308282-01)	
5.3.1.4-18	1305-0024	5.3.1.4-18 Amendment No.01 Pharmacokinetics, safety and tolerability of doses of BI 1015550 in healthy Chinese male and female subjects (open-label, parallel group design) Part: Analytical Study Report – Total BI 1015550, R-BI 1015550 and PD1420 in human plasma (c45083859_01)	
5.3.1.4-19	cp135405	5.3.1.4-19 Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of 4-beta-hydroxycholesterol in human plasma (n00305879-01)	
5.3.1.4-20	cp155354	5.3.1.4-20 Development and validation of an LC-MS/MS method for the determination of itraconazole and hydroxy-itraconazole in human plasma (n00305739-01)	
5.3.1.4-21	cp185368	5.3.1.4-21 Complement of validation of an LC-MS/MS method for the determination of 4-beta-hydroxycholesterol in human plasma (n00284915-01)	
5.3.1.4-22	n-x-bio-18-003	5.3.1.4-22 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Midazolam in human K2-EDTA plasma (high range) (n00305714-01)	
5.3.1.4-23	8261924	5.3.1.4-23 Validation of a method for the determination of cortisol and 6-beta-hydroxycortisol in human urine by HPLC with MS/MS detection (n00306237-01)	
5.3.1.4-24	n-x-bio-23-004	5.3.1.4-24 Development and full validation of an LC-MS/MS method for the determination of pirfenidone in human K2-EDTA plasma (n00306094-01)	
5.3.1.4-25	n-a-bio-15-173	5.3.1.4-25 Revalidation of an LC-MS/MS method for the exclusive determination of BIBF 1120 BS in human K3-EDTA plasma (n00252445-01)	
5.3.1.4-26	1305-0001-ba-plasma	5.3.1.4-26 Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy male volunteers (a partially randomised, partially single-blind, placebo-controlled phase I study) Part: Bioanalytical report: Plasma (c01843304-01)	
5.3.1.4-27	1305-0001-ba-urine	5.3.1.4-27 Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy male volunteers (a partially randomised, partially single-blind, placebo-controlled phase I study) Part: Bioanalytical report: Urine (c01843305-01)	
5.3.1.4-28	1305-0002-ba-plasma	5.3.1.4-28 Safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 powder for oral solution in healthy male volunteers q.d. or b.i.d. for 14 days (a randomised, double-blind, placebo-controlled within dose groups phase I trial) Part: Bioanalytical report: Plasma (c02191001-02)	

5.3.1.4-29	1305-0011-ba-plasma	5.3.1.4-29 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single (Part 1) and multiple rising oral doses (Part 2) of BI 1015550 in healthy male subjects Part: Analytical Report - BI 764333 and BI 764334 in human plasma (c22992079-01)	
5.3.1.4-30	1305-0011-ba-plasma-urine	5.3.1.4-30 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single (Part 1) and multiple rising oral doses (Part 2) of BI 1015550 in healthy male subjects Part: Analytical Report – BI 1015550 in human plasma and urine (c22992078-01)	
5.3.1.4-31	1305-0012-ba-plasma-4bhc	5.3.1.4-31 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on no background anti-fibrotic (Part 1) and safety and tolerability of BI 1015550 on top of Nintedanib and Pirfenidone (Part 2) Part: Analytical Report – 4-beta-hydroxycholesterol in human plasma ()	
5.3.1.4-32	1305-0012-ba-plasma	5.3.1.4-32 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on no background anti-fibrotic (Part 1) and safety and tolerability of BI 1015550 on top of Nintedanib and Pirfenidone (Part 2) Part: Analytical Report – BI 1015550 and its metabolite (BI 764333) in human plasma (c25085506-01)	
5.3.1.4-33	1305-0013-ba-plasma	5.3.1.4-33 A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 taken orally Part: Analytical Study Report – BI 1015550 in human plasma (c37065504-01)	
5.3.1.4-34	1305-0014	5.3.1.4-34 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Part: Analytical Study Report –Total BI 1015550 and R-BI 1015550 in human plasma (c43862345-01)	
5.3.1.4-35	1305-0014	5.3.1.4-35 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and R-BI 1015550 in human plasma (c43862346-01)	
5.3.1.4-36	1305-0015-ba-plasma	5.3.1.4-36 Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1015550 when administered alone or in combination with multiple oral doses of itraconazole in healthy male subjects Part: Analytical Report – BI 1015550, BI 764333, itraconazole and hydroxy-itraconazole in human plasma (c24903044-01)	

5.3.1.4-37	1305-0016-ba-plasma-urine	5.3.1.4-37 A phase I, open-label, non-randomized, single-dose, single-arm, single-period study to investigate the metabolism and pharmacokinetics of [C-14]-labelled BI 1015550 after oral administration in healthy male subjects Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and its metabolites BI 764333 and BI 764334 in human plasma and in human urine (c36151655-01)	
5.3.1.4-38	1305-0017-ba-plasma-urine	5.3.1.4-38 Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy Japanese male subjects (double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group design) Part: Analytical Report – BI 1015550 in human plasma and in human urine (c28747830-01)	
5.3.1.4-39	1305-0020-ba-plasma	5.3.1.4-39 Relative bioavailability of BI 1015550 following oral administration under fed and fasted conditions in healthy male subjects Part: Analytical Report-BI 1015550 in human plasma (c22764990-01)	
5.3.1.4-40	XH23P147	5.3.1.4-40 TRANSFER AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF R-BI1015550 AND PD1420 IN HUMAN PLASMA-AMENDMENT 1 (n00311735-01)	
5.3.1.4-41	CP240182	5.3.1.4-41 COMPLEMENTARY VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF BI 1015550 (R-BI 1015550) AND PD 1420 IN HUMAN PLASMA FOLLOWING THE PRINCIPLES OF ANVISA GUIDELINE (n00310401-01)	
5.3.1.4-42	1305-0024-ba-plasma	5.3.1.4-42 Pharmacokinetics, safety and tolerability of doses of BI 1015550 in healthy Chinese male and female subjects (open-label, parallel group design) Part: Analytical Study Report – Total BI 1015550, R-BI 1015550 and PD1420 in human plasma (c41893679-01)	
5.3.1.4-43	1305-0025-ba-plasma-urine	5.3.1.4-43 Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of renal impairment (severe and moderate) as compared with individually matched participants with normal renal function (an open-label, non-randomised, single dose, parallel, individual-matched design trial) Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550, BI 1015550 and BI 764333 in human plasma and human urine (c43226605-01)	

5.3.1.4-44	1305-0026	5.3.1.4-44 Thorough QT study to evaluate the effects of BI 1015550 as single doses following oral administration on cardiac safety parameters (double-blind, randomized, placebo-controlled, five-period crossover, with open-label moxifloxacin as positive control) in healthy male and female subjects Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma (c44446303-01)	
5.3.1.4-45	1305-0027-ba-plasma	5.3.1.4-45 Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of hepatic impairment (Child-Pugh classification A and B) compared with matched male and female participants with normal hepatic function (an open-label, non-randomised, single-dose, parallel, individual-matched design trial) Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 and BI 764333 in human plasma (c42811346-01)	
5.3.1.4-46	1305-0028-ba-plasma	5.3.1.4-46 Relative bioavailability comparison of BI 1015550 as the intended commercial formulation (iCF) versus trial formulation 2 and iCF with and without food following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, three-way crossover trial) Part: Analytical Study Report – BI 1015550 in human plasma (c40013637-02)	
5.3.1.4-47	1305-0028-ba-plasma-chiral	5.3.1.4-47 Relative bioavailability comparison of BI 1015550 as the intended commercial formulation (iCF) versus trial formulation 2 and iCF with and without food following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, three-way crossover trial) Part: Analytical Study Report – BI 1015550 in human plasma (c40013638-02)	
5.3.1.4-48	1305-0030-ba-plasma	5.3.1.4-48 Investigation of pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of BI 1015550 administered as an oral dose with an intravenous microtracer dose of [14C]-BI 1015550 in healthy male volunteers Part: Analytical Study Report – Total BI 1015550, R-BI 1015550 and PD 1420 in human plasma (c41643279-01)	
5.3.1.4-49	1305-0033-ba-plasma	5.3.1.4-49 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial) Part: Analytical Study Report – BI 1015550 in human plasma (c40607326-01)	

5.3.1.4-50	1305-0033-ba-plasma-pd1420	5.3.1.4-50 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial) Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and PD 1420 in human plasma (c40607328-01)	
5.3.1.4-51	1305-0033-ba-plasma-midazolam	5.3.1.4-51 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of Midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial) Part: Analytical Report – Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma (c40607325-01)	
5.3.1.4-52	1305-0033-ba-urine-cortisol	5.3.1.4-52 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial) Part: Analytical-Final Report – Cortisol – Urine (c40607327-01)	
5.3.1.4-53	1305-0034-ba-plasma	5.3.1.4-53 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on the pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone administered single dose to healthy male subjects (open-label, two-period, fixed-sequence crossover trial) Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma (c43361127-01)	
5.3.1.4-54	1305-0034-ba-plasma-nintedanib	5.3.1.4-54 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on the pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone administered single dose to healthy male subjects (open-label, two-period, fixed-sequence crossover trial) Part: Analytical Report – Nintedanib (BIBF 1120 BS) in Human Plasma (c43361126-01)	
5.3.1.4-55	1305-0034-ba-plasma-pirfenidone	5.3.1.4-55 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on the pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone administered single dose to healthy male subjects (open-label, two-period, fixed-sequence crossover trial) Part: Analytical Report – Pirfenidone in Human Plasma (c43361125-01)	
5.3.1.4-56	1305-0038	5.3.1.4-56 Pharmacokinetics of R-BI 1015550 after single oral doses of BI 1015550 in Japanese healthy male subjects (open-label, non-randomised and parallel group design) Part: Analytical Study Report – BI 1015550, R-BI 1015550 and PD 1420 in human plasma (c43837641-01)	
5.3.1.4-57	1305-0039	5.3.1.4-57 The effect of food on the pharmacokinetics of BI 1015550 (Formulation C2) following single oral dose administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-period, two-sequence crossover design) Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma (c44423364-01)	

5.3.1.4-58	cp175387	5.3.1.4-58 DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF BI 1015550 METABOLITES (BI 764333 AND BI 764334) IN HUMAN PLASMA-AMENDMENT 1 (n00266584-01)	
5.3.1.4-59	CP135405	5.3.1.4-59 DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF 4-BETA-HYDROXYCHOLESTEROL IN HUMAN PLASMA Amendment 1 (n00305880-01)	
5.3.1.4-60	N-X-BIO-18-003	5.3.1.4-60 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Midazolam in human K2-EDTA plasma (high range)-Amendment 1 (n00305715-01)	
5.3.1.4-61	8261924 (C68HUC)	5.3.1.4-61 Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection - Addendum 1 (n00306238-01)	
5.3.1.4-62	8261924 (C68HUC)	5.3.1.4-62 Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection - Addendum 2 (n00306253-01)	
5.3.1.4-63	8261924 (C68HUC)	5.3.1.4-63 Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection -Amendment 2 (n00306264-01)	
5.3.1.4-64	8261924 (C68HUC)	5.3.1.4-64 Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection - Addendum 3 (n00306265-01)	
5.3.1.4-65	8261924 (C68HUC)	5.3.1.4-65 Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection - Addendum 4 (n00306266-01)	
5.3.1.4-66	8261924 (C68HUC)	5.3.1.4-66 Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection - Addendum 5 (n00306267-01)	
5.3.1.4-67	N-A-BIO-12-206	5.3.1.4-67 Revalidation of an LC-MS/MS method for the determination of BIBF 1120, BIBF 1202 and BIBF 1202 glucuronide in human K3-EDTA plasma with a lowered calibration range-Amendment 1 (n00233298-01)	
5.3.1.4-68	TA270	5.3.1.4-68 VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF BIBF 1120 BS, BIBF 1202 ZW AND BIBF 1202 GLUC IN HUMAN K3-EDTA PLASMA (n00237736-01)	
5.3.1.4-69	N-X-BIO-23-004	5.3.1.4-69 Development and full validation of an LC-MS/MS method for the determination of pirfenidone in human K2-EDTA plasma-Amendment 1 (n00312580-01)	
5.3.1.4-70	XH22P398	5.3.1.4-70 TRANSFER AND VALIDATION OF AN LC-MS/MS METHOD FOR THE DETERMINATION OF BI1015550 IN HUMAN PLASMA-AMENDMENT 1 (n00311734-01)	

5.3.1.4-71	1305-0037	5.3.1.4-71 Bioequivalence of the BI 1015550 high dose Formulation C2 and the BI 1015550 high dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial) Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma ()	
5.3.1.4-72	1305-0051	5.3.1.4-72 Bioequivalence of the BI 1015550 low dose Formulation C2 and the BI 1015550 low dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial) Part: Analytical Study Report – R-BI 1015550 in human plasma ()	
5.3.1.4-73	CP230007	5.3.1.4-73 Complementary validation of an assay for the determination of BI 1015550 in human K3-EDTA plasma in presence of standard of care products nintedanib and pirfenidone ()	
5.3.1.4-74	1305-0023	5.3.1.4-74 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) Part: Analytical Study Report – BI 1015550 and R-BI 1015550, in human plasma ()	
5.3.1.4-75	1305-0023	5.3.1.4-75 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) Part: Analytical Study Report –Total BI 1015550 and R-BI 1015550 in human plasma ()	
5.3.1.4-76	CP220350	5.3.1.4-76 Development and validation of a chiral assay for the determination of BI 1015550 and PD 1420 in human K3-EDTA plasma (206893_11671180_1.0)	
5.3.1.4-77	CP220351	5.3.1.4-77 Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 and PD 1420 in human plasma (chiral) (206893_11026690_1.0)	
5.3.1.4-78	CP220351	5.3.1.4-78 Complementary validation of an LC-MS/MS method for the determination of BI 1015550 and PD 1420 in human plasma (chiral) (206893_11672723_1.0)	
5.3.1.4-79	1305-0037	5.3.1.4-79 Bioequivalence of the BI 1015550 high dose Formulation C2 and the BI 1015550 high dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial) (206893_11693114_1.0)	
5.3.1.4-80	1305-0051	5.3.1.4-80 Bioequivalence of the BI 1015550 low dose Formulation C2 and the BI 1015550 low dose Formulation C1 (phase 3 formulation) following oral administration in healthy subjects (an open-label, randomised, single-dose, two-way crossover trial) (206893_11681045_1.0)	

5.3.1.4-81	1305-0113	5.3.1.4-81 The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial) (206893_11830378_1.0)	
5.3.1.4-82	1305-0119	5.3.1.4-82 The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the single-oral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial) (206893_11825294_1.0)	
5.3.1.4-83	N-A-BIO-15-139	5.3.1.4-83 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Bosentan in human EDTA plasma (n00248981-01)	
5.3.1.4-84	N-A-BIO-15-139	5.3.1.4-84 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Bosentan in human K3- EDTA plasma (n00253899-01)	
5.3.1.4-85	N-A-BIO-15-139	5.3.1.4-85 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Bosentan in human K2-EDTA plasma (206893_11371844_1.0)	
5.3.1.4-86	N-X-BIO-21-006	5.3.1.4-86 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-epoxide in human K2-EDTA plasma (n00306092-01)	
5.3.1.4-87	N-X-BIO-21-006	5.3.1.4-87 Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Carbamazepine and Carbamazepine 10,11-epoxide in human K2-EDTA plasma (n00306093-01)	
5.3.1.4-88	1305-0113	5.3.1.4-88 The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial) (206893_11714673_1.0)	
5.3.1.4-89	1305-0113	5.3.1.4-89 The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial) (206893_11766394_1.0)	
5.3.1.4-90	1305-0119	5.3.1.4-90 The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the single-oral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial) (206893_11682118_1.0)	
5.3.1.4-91	1305-0119	5.3.1.4-91 The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the singleoral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial) (206893_11767149_1.0)	
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書			
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			

5.3.3.1-01	1305-0001	5.3.3.1-01 Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy male volunteers (a partially randomised, single-blinded, placebo-controlled Phase I study) (U13-1792-01)	参考
5.3.3.1-02	1305-0002	5.3.3.1-02 Safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 powder for oral solution in healthy male volunteers q.d. or b.i.d. for 14 days (a randomised, double-blind, placebo-controlled within dose groups Phase I trial) (c02191718-02)	参考
5.3.3.1-03	1305-0011	5.3.3.1-03 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of single (Part 1) and multiple rising oral doses (Part 2) of BI 1015550 in healthy male subjects (c22991937-01)	参考
5.3.3.1-04	1305-0016	5.3.3.1-04 A phase I, open-label, non-randomized, single-dose, single-arm, single-period study to investigate the metabolism and pharmacokinetics of [C-14]-labelled BI 1015550 after oral administration in healthy male subjects (c36151567-01)	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.2-01	1305-0012	5.3.3.2-01 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on no background antifibrotic therapy (c25085412-01)	参考
5.3.3.2-02	1305-0012	5.3.3.2-02 Safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple rising oral doses of BI 1015550 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) on no background antifibrotic therapy The Errata Sheet exclusively refers to this version of the clinical trial report. (c32679726-02)	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.3-01	1305-0017	5.3.3.3-01 Safety, tolerability and pharmacokinetics of single rising oral doses of BI 1015550 in healthy Japanese male subjects (double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group design) (c28747743-01)	参考
5.3.3.3-02	1305-0024	5.3.3.3-02 Pharmacokinetics, safety and tolerability of doses of BI 1015550 in healthy Chinese male and female subjects (open-label, parallel group design) (c41893590-01)	参考
5.3.3.3-03	1305-0025	5.3.3.3-03 Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of renal impairment (severe and moderate) as compared with individually matched male and female participants with normal renal function (an open-label, non-randomised, single dose, parallel, individual-matched design trial) (c43226517-01)	評価

5.3.3.3-04	1305-0027	5.3.3.3-04 Pharmacokinetics, safety and tolerability of BI 1015550 following oral administration in male and female participants with different degrees of hepatic impairment (Child-Pugh classification A and B) compared with matched male and female participants with normal hepatic function (an open-label, non-randomised, single-dose, parallel, individual-matched design trial) (c42811255-01)	評価
5.3.3.3-05	1305-0038	5.3.3.3-05 Pharmacokinetics of R-BI 1015550 after single oral doses of BI 1015550 in Japanese healthy male subjects (open-label, nonrandomised, and parallel group design) (c43837553-01)	評価
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.4-01	1305-0015	5.3.3.4-01 Relative bioavailability of a single oral dose of BI 1015550 when administered alone or in combination with multiple oral doses of itraconazole in healthy male subjects (c24902949-01)	評価
5.3.3.4-02	1305-0033	5.3.3.4-02 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on metabolism of midazolam administered orally in healthy male subjects (open-label, two-period fixed sequence design trial) (c40607236-01)	評価
5.3.3.4-03	1305-0034	5.3.3.4-03 The effect of multiple oral doses of BI 1015550 on the pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone administered single dose to healthy male subjects (open-label, two-period, fixed-sequence crossover trial) (c43361037-01)	評価
5.3.3.4-04	1305-0113	5.3.3.4-04 The effect of multiple oral doses of bosentan on the single oral dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male subjects (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial) (206893_11593288_1.0□ Appendix (equivalent documents))	評価
5.3.3.4-05	1305-0119	5.3.3.4-05 The effect of multiple oral doses of carbamazepine on the singleoral-dose pharmacokinetics of nerandomilast in healthy male trial participants (an open-label, two-treatment, two-period fixed sequence trial) (206893_11586552_1.0□ Appendix (equivalent documents))	評価
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5-01		[redacted]	
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.1-01	1305-0026	5.3.4.1-01 Thorough QT study to evaluate the effects of BI 1015550 as single doses following oral administration on cardiac safety parameters (double-blind, randomized, placebo-controlled, five-period crossover, with open-label moxifloxacin as positive control) in healthy male and female subjects (c44446230-01)	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1-01-01	1305-0013	5.3.5.1-01-01 A randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study in IPF patients over 12 weeks evaluating efficacy, safety and tolerability of BI 1015550 taken orally (c37065416-01)	評価
5.3.5.1-01-02	1305-0013	5.3.5.1-01-02 1305-0013-j-nerandomilast-jp (206893_11189368_1.0)	
5.3.5.1-02-01	1305-0014-a	5.3.5.1-02-01 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (c43862255)	評価
5.3.5.1-02-02	1305-0014-b	5.3.5.1-02-02 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) (206893_11213912_1.0)	評価
5.3.5.1-02-03	1305-0014	5.3.5.1-02-03 1305-0014-jdbl1-nerandomilast-jp (206893_11189369_1.0)	
5.3.5.1-02-04	1305-0014	5.3.5.1-02-04 1305-0014-jdbl2-nerandomilast-jp (206893_11189364_1.0)	
5.3.5.1-02-05	1305-0014	5.3.5.1-02-05 1305-0014-j-specific-nerandomilast-jp (206893_11189365_1.0)	
5.3.5.1-02-06	1305-0014	5.3.5.1-02-06 csap-068-output-pub-non-pirf-ph3-ipf (dbl1) (206893_11076822_1.0)	
5.3.5.1-02-07	1305-0014	5.3.5.1-02-07 csap-147-output-msc-non-pirf-ph3-ipf-dbl2 (206893_11111183_1.0)	
5.3.5.1-02-08	1305-0014	5.3.5.1-02-08 csap-127-output-saf-infections-ipf-dbl2 (206893_11127424_1.0)	
5.3.5.1-02-09	1305-0014	5.3.5.1-02-09 csap-075-output-pub-af-3levels-subg-ph3-ipf (dbl1) (206893_10930024_1.0)	
5.3.5.1-02-10	1305-0014	5.3.5.1-02-10 x1305p3_csap2--011101--study-report-body (csap101) (206893_10947428_1.0)	
5.3.5.1-02-11	1305-0014	5.3.5.1-02-11 csap-161-output-msc-ccds-display-ipf-dbl2 (206893_11171953_1.0)	
5.3.5.1-02-12	1305-0014	5.3.5.1-02-12 csap-158-output-msc-sen-sup-analysis-mortality-ipf-dbl2 (206893_11167683_1.0)	
5.3.5.1-02-13	1305-0014	5.3.5.1-02-13 x1305p3_csap3-163-msc-exposure-hr-ipf-dbl2 (csap163) (206893_11161049_1.0)	
5.3.5.1-02-14	1305-0014	5.3.5.1-02-14 Psychometric Analysis Report (c45088041)	
5.3.5.1-03-01	1305-0023	5.3.5.1-03-01 A double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of BI 1015550 over at least 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases (PF-ILDs) (Main part) (c43862464)	評価
5.3.5.1-03-02	1305-0023	5.3.5.1-03-02 1305-0023-jdbl1-nerandomilast-jp (206893_11189366_1.0)	
5.3.5.1-03-03	1305-0023	5.3.5.1-03-03 1305-0023-j-specific-nerandomilast-jp (206893_11189367_1.0)	

5.3.5.1-03-04	1305-0023	5.3.5.1-03-04 csap-107-output-saf-infections-ppf-dbl1 (206893_11127431_1.0)	
5.3.5.1-03-05	1305-0023	5.3.5.1-03-05 x1305p3_csap3-164-msc-exposure-hr-ppf-dbl1 (csap164) (206893_11161050_1.0)	
5.3.5.1-03-06	1305-0023	5.3.5.1-03-06 csap-160-output-msc-sen-sup-analysis-mortality-ppf-dbl1 (206893_11167686_1.0)	
5.3.5.1-03-07	1305-0023	5.3.5.1-03-07 csap-103-output-pub-sga-bl-immunosuppressants-ph3-ppf (206893_11203131_1.0)	
5.3.5.1-03-08	1305-0023	5.3.5.1-03-08 csap 155 (206893_11258168_1.0)	
5.3.5.1-03-09	1305-0023	5.3.5.1-03-09 Psychometric Analysis Report (206893_11080317_1.0)	
5.3.5.1-03-10	1305-0023	5.3.5.1-03-10 csap123 (206893_11255002_1.0)	
5.3.5.1-03-11	1305-0023	5.3.5.1-03-11 csap124 (206893_11254683_1.0)	
5.3.5.1-03-12	1305-0023	5.3.5.1-03-12 csap-162-output-msc-ccds-display-ppf-dbl1 (206893_11175477_1.0)	
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3-01		5.3.5.3-01 Outputs of pooled PK analyses (c44620760-01)	
5.3.5.3-02		5.3.5.3-02 ise-output-1305-0014-dbl2-1305-0023-dbl1(eff1) (206893_11127496_1.0)	
5.3.5.3-03		5.3.5.3-03 iss-output (ipf) (206893_9759288_2.0)	
5.3.5.3-04		5.3.5.3-04 iss-output-1305-0014-dbl2-1305-0023-dbl1(saf1) (206893_11127943_1.0)	
5.3.5.3-05		5.3.5.3-05 j-eff1eff1c-nerandomilast-jp (206893_11189370_1.0)	
5.3.5.3-06		5.3.5.3-06 j-saf1saf1c-nerandomilast-jp (206893_11189371_1.0)	
5.3.5.3-07		5.3.5.3-07 csap-126-output-msc-non-pirf-pooled-efficacy (eff1c) (206893_11130821_1.0)	
5.3.5.3-08		5.3.5.3-08 csap-149-output-msc-non-pirf-pooled-safety (saf1c) (206893_11127930_1.0)	
5.3.5.3-09		5.3.5.3-09 ise-sap-v2.0 (206893_10984120_2.0)	
5.3.5.3-10		5.3.5.3-10 iss-sap-v2.0-clean (206893_10986721_2.0)	
5.3.5.3-11		5.3.5.3-11 csap-182-output-saf-drug-related-aeld-ipf-dbl1-ppf-dbl1 (206893_11262388_1.0)	
5.3.5.3-12		5.3.5.3-12 csap-181-output-aut-jp-ccds-mortality-3-group-ipf-dbl2-ppf-dbl1 (206893_11265272_1.0)	
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書			
5.3.5.5 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.7 患者データ一覧表および症例記録			
5.4 参考文献			
5.4-01		5.4-01 An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. (P11-07084)	
5.4-02		5.4-02 Idiopathic pulmonary fibrosis (P12-03241)	
5.4-03		5.4-03 Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. (P12-09607)	

5.4-04		5.4-04 Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. (P12-09611)	
5.4-05		5.4-05 Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase 3 trials. (P12-10347)	
5.4-06		5.4-06 INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. (P14-07514)	
5.4-07		5.4-07 Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? Lancet Respir Med. (P14-16496)	
5.4-08		5.4-08 Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis - FDA review of pirfenidone and nintedanib. (P15-03172)	
5.4-09		5.4-09 American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, Latin American Thoracic Association. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update of the 2011 clinical practice guideline. (P15-07539)	
5.4-11		5.4-11 Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. (P17-04265)	
5.4-15		5.4-15 What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. (P18-04729)	
5.4-16		5.4-16 Phosphodiesterase 4 inhibition reduces lung fibrosis following targeted type II alveolar epithelial cell injury. (P18-06345)	
5.4-17		5.4-17 The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. (P18-07319)	
5.4-18		5.4-18 Safety and tolerability of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in routine UK clinical practice. (P18-10287)	
5.4-19		5.4-19 Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. (P19-01738)	
5.4-20		5.4-20 Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. (P19-02485)	
5.4-21		5.4-21 Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. (P19-05919)	
5.4-22		5.4-22 Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. (P19-08081)	
5.4-23		5.4-23 Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. (P19-08802)	
5.4-24		5.4-24 Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. (P19-10166)	
5.4-25		5.4-25 Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Best Practice in Monitoring and Managing a Relentless Fibrotic Disease. (P19-11457)	

5.4-26		5.4-26 Ongoing challenges in pulmonary fibrosis andinsights from the nintedanib clinical programme. (P20-00322)	
5.4-28		5.4-28 Patient and site characteristics associated with pirfenidone and nintedanib use in the United States; an analysis of idiopathic pulmonary fibrosis patients enrolled in the Pulmonary Fibrosis Foundation Patient Registry. (P20-01531)	
5.4-29		5.4-29 The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. (P20-02922)	
5.4-30		5.4-30 Survival and course of lung function in the presence or absence of antifibrotic treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: long-term results of the INSIGHTS-IPF registry. (P20-04371)	
5.4-31		5.4-31 Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. (P20-11493)	
5.4-32		5.4-32 Adoption of the Antifibrotic Medications Pirfenidone and Nintedanib for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. (P21-00701)	
5.4-33		5.4-33 Clinical Significance of Continuable Treatment with Nintedanib Over 12 Months for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Real-World Setting. (P21-00982)	
5.4-34		5.4-34 The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. (P21-02517)	
5.4-35		5.4-35 Emerging drug delivery strategies for idiopathic pulmonary fibrosis treatment. (P21-04131)	
5.4-36		5.4-36 When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. (P21-05207)	
5.4-37		5.4-37 Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). (P21-05688)	
5.4-38		5.4-38 Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. (P21-08411)	
5.4-39		5.4-39 Defining and predicting progression in non-IPF interstitial lung disease. (P21-10148)	
5.4-40		5.4-40 Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. (P22-03204)	
5.4-41		5.4-41 Contemporary concise review 2021: interstitial lung disease. Respirology. (P22-05006)	
5.4-42		5.4-42 Effects of nintedanib on disease progression and safety in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: further subset analysis from the whole INBUILD trial. (P22-05978)	
5.4-43		5.4-43 Nintedanib for non-IPF progressive pulmonary fibrosis: 12-month outcome data from a real-world multicentre observational study. (P23-00191)	

5.4-44		5.4-44 Real-World Safety and Tolerability of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Interim Report of a Post-Marketing Surveillance in Japan. (P23-00732)	
5.4-45		5.4-45 Validation of proposed criteria for progressive pulmonary fibrosis. (P23-00755)	
5.4-46		5.4-46 Antifibrotics and Reduced Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Immortal Time Bias. (P23-00876)	
5.4-47		5.4-47 Current treatment status of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Japan based on a claims database analysis. (P23-01410)	
5.4-48		5.4-48 Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis. (P23-01464)	
5.4-49		5.4-49 Effect of Antifibrotic Therapy on Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. (P23-02493)	
5.4-50		5.4-50 Clinical trial simulations in pulmonary fibrosis: patient-focused insights and adaptations. (P23-03167)	
5.4-51		5.4-51 Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with progressive pulmonary fibrosis (FIBRONEER-ILD). (P23-07074)	
5.4-52		5.4-52 Safety and tolerability of nintedanib in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: first interim report of a 2-year post-marketing surveillance. (P23-08213)	
5.4-53		5.4-53 Japanese guidelines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 2023:Revised edition. (P24-02054)	
5.4-54		5.4-54 Proportion and predictors of FVC decline in patients with interstitial lung disease. (P24-03411)	
5.4-55		5.4-55 a Novel Autotaxin Inhibitor, and Lung Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ISABELA 1 and 2 Randomized Clinical Trials. (P23-03546)	
5.4-56		5.4-56 Current challenges in the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. (P24-05165)	
5.4-57		5.4-57 Compare three diagnostic criteria of progressive pulmonary fibrosis. (P24-05263)	
5.4-58		5.4-58 Pathological mechanisms and novel drug targets in fibrotic interstitial lung disease. (P24-05396)	
5.4-59		5.4-59 Hospitalization Rates in Interstitial Lung Disease: An Analysis of the Pulmonary Fibrosis Foundation Registry. (P24-06631)	
5.4-60		5.4-60 Real-world safety, tolerability and effectiveness of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: final report of post-marketing surveillance in Japan. (P24-08873)	
5.4-61		5.4-61 Idiopathic interstitial pneumonias Diagnosis and Treatment Guide 2022 (revised 4th edition). (P25-02338)	
5.4-62		5.4-62 Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. (R06-4129)	
5.4-63		5.4-63 Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. (R10-4316)	

5.4-64		5.4-64 Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. (R11-2587)	
5.4-65		5.4-65 An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. (R12-3657)	
5.4-66		5.4-66 Roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, alleviates bleomycin-induced lung injury. (R12-5546)	
5.4-67		5.4-67 An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. (R13-4145)	
5.4-68		5.4-68 Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. (R14-1150)	
5.4-69		5.4-69 A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. (R14-2103)	
5.4-70		5.4-70 Increasing Global Mortality from Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Twenty-First Century. (R14-4266)	
5.4-71		5.4-71 Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3 - 95 year age range: the global lung function 2012 equations. (R15-0845)	
5.4-72		5.4-72 Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung. (R16-0556)	
5.4-73		5.4-73 Interstitial lung disease. (R16-0722P22-06212)	
5.4-74		5.4-74 Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. (R16-1742)	
5.4-75		5.4-75 Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. (R17-1105)	
5.4-76		5.4-76 Short term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatology. (R17-1625)	
5.4-77		5.4-77 All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. (R17-3043)	
5.4-78		5.4-78 Validation of proposed criteria for progressive pulmonary fibrosis. (R17-4284)	
5.4-79		5.4-79 Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. (R18-0485)	
5.4-80		5.4-80 Validation of proposed criteria for progressive pulmonary fibrosis. (R18-1413)	
5.4-81		5.4-81 Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. (R18-2794)	
5.4-82		5.4-82 Interstitial lung diseases. (R18-3021)	
5.4-83		5.4-83 Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. (R18-4041)	
5.4-84		5.4-84 Determining progression of scleroderma-related interstitial lung disease. (R19-4023)	

5.4-85		5.4-85 Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. (R19-2487)	
5.4-86		5.4-86 Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. (R20-0018)	
5.4-87		5.4-87 Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. (R20-0194)	
5.4-88		5.4-88 Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. (R20-4174)	
5.4-89		5.4-89 Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. (R21-2387)	
5.4-90		5.4-90 Hospitalizations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. (R21-4509)	
5.4-91		5.4-91 Oxygen Therapy for Interstitial Lung Disease. A Mismatch between Patient Expectations and Experiences. (R22-1250)	
5.4-92		5.4-92 Developing a conceptual model of symptoms and impacts in progressive fibrosing interstitial lung disease to evaluate patient-reported outcome measures. (R22-1714)	
5.4-93		5.4-93 Patient characteristics and survival for progressive pulmonary fibrosis using different definitions. (R22-2616)	
5.4-94		5.4-94 Proteomics.Tissue-based map of the human proteome. (R23-1804)	
5.4-95		5.4-95 Prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan based on a claims database analysis. (R23-2279)	
5.4-96		5.4-96 Progressive pulmonary fibrosis (PPF): Estimation of incidence and treatment rates in Japan using a claims database. (R24-2111)	
5.4-97		5.4-97 Informal caregivers experience of supplemental oxygen in pulmonary fibrosis. (R24-2572)	
5.4-98		5.4-98 Burden and Unmet Needs with Portable Oxygen in Patients on Long-Term Oxygen Therapy. (R24-2573)	
5.4-99		5.4-99 Current definitions of progressive pulmonary fibrosis might be inaccurate: data from a cohort of patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. (R24-2968)	
5.4-100		5.4-100 Supplemental Oxygen in Interstitial Lung Disease: An Art in Need of Science. (R24-3847)	
5.4-101		5.4-101 Ofev (nintedanib capsules), for oral use (Boehringer Ingelheim) (U.S. prescribing information, revised: 10/2024) (R24-4542)	
5.4-102		5.4-102 Cohort study to evaluate prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis patients introduced to oxygen therapy. (R25-0821)	
5.4-103		5.4-103 Quality of life in patients with home oxygen therapy. (R25-0822)	

5.4-104		5.4-104 Incidence and Prognostic Significance of Hypoxemia in Fibrotic Interstitial Lung Disease: An International Cohort Study. (R25-0823)	
5.4-105		5.4-105 Idiopathic interstitial pneumonias diagnosis and treatment guide 2022. (R25-0994)	
5.4-106		5.4-106 The guide for the diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstital lung disease 2025. (R25-1036)	
5.4-107		5.4-107 Cardiac manifestations of idiopathic pulmonary fibrosis. (P16-06827)	
5.4-108		5.4-108 Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. (P19-06218)	
5.4-109		5.4-109 Effects of nintedanib on circulating biomarkers in subjects with progressive fibrosing interstitial lung diseases (ILDs). (P22-07716)	
5.4-110		5.4-110 Effects of nintedanib on circulating biomarkers in patients with progressive pulmonary fibrosis: subgroups by fibrotic pattern on HRCT. (P23-07314)	
5.4-111		5.4-111 A spotlight on drug-induced vasculitis. (P24-08427)	
5.4-112		5.4-112 Daliresp (roflumilast) tablets (AstraZeneca Pharmaceuticals) (U.S. prescribing information, revised: 01/2018). (R22-1462)	
5.4-113		5.4-113 Daxas 250 micrograms, 500 micrograms tablets (AstraZeneca) (R24-4755)	
5.4-114		5.4-114 Otezla (apremilast) tablets, for oral use (Amgen) (U.S. prescribing information, revised: 04/2024). (R24-4756)	
5.4-115		5.4-115 Burden of arrhythmias in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of national inpatient sample. (R25-0552)	
5.4-116		5.4-116 Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: The Takahata study. (R25-0719)	
5.4-117		5.4-117 Atrial arrhythmias after lung transplant: Underlying mechanisms, risk factors, and prognosis. (R25-0720)	
5.4-118		5.4-118 Phosphodiesterase 4 inhibition reduces skeletal muscle atrophy (P06-10523)	