**第 2 部 CTD の概要**

| | |
|---|---|
| **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：** | 2.4 非臨床試験の概括評価 |
| **文書作成日：** | 9 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
略号一覧表 ..... 3
1. 非臨床試験計画概略 ..... 4
2. 薬理試験 ..... 7
2.1 効力を裏付ける試験 ..... 7
2.1.1 分子プロファイリング ..... 7
2.1.2 抗炎症作用 ..... 7
2.1.3 抗線維化作用 ..... 7
2.2 副次的薬理試験 ..... 8
2.3 安全性薬理試験 ..... 9
3. 薬物動態試験 ..... 10
3.1 吸収 ..... 10
3.2 分布 ..... 10
3.3 代謝 ..... 11
3.4 排泄 ..... 12
3.5 薬物動態学的薬物相互作用の可能性 ..... 12
3.6 その他の薬物動態試験：動物及びヒトでのキラル反転 ..... 13
4. 毒性試験 ..... 14
4.1 動物種の選択並びに用量設定の根拠 ..... 15
4.2 反復投与毒性試験 ..... 17
4.2.1 ラット反復経口投与毒性試験 ..... 17
4.2.2 ミニブタ反復経口投与毒性試験 ..... 18
4.2.3 サル反復経口投与毒性試験 ..... 19
4.3 遺伝毒性 ..... 20
4.4 がん原性 ..... 20
4.5 生殖発生毒性 ..... 20
4.6 その他の毒性試験 ..... 21
4.6.1 光毒性 ..... 21
4.6.2 代謝物 ..... 21
4.6.3 不純物 ..... 22
4.6.4 免疫毒性 ..... 22
5. 総括及び結論 ..... 23
6. 参考文献 ..... 29

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

## 略号一覧表

| | | |
|---|---|---|
| A/G | albumin to globulin | アルブミン/グロブリン |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BALF | bronchoalveolar lavage fluid | 気管支肺胞洗浄液 |
| Caco-2 | human colonic adenocarcinoma cell line | ヒト結腸癌由来細胞株 |
| cAMP | cyclic adenosine monophosphate | 環状アデノシン一リン酸 |
| $C_{max}$ | maximum measured concentration in plasma | 最高血漿中濃度 |
| Col | collagen | コラーゲン |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DRF | dose range finding | 用量設定 |
| ECM | extracellular matrix | 細胞外マトリックス |
| $ED_{50}$ | half maximal effective dose | 50%有効量 |
| EFD | embryo-fetal development | 胚・胎児発生 |
| FEED | fertility and early embryonic development | 受胎能・初期胚発生 |
| FMT | fibroblast-to-myofibroblast transition | 線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換 |
| FN | fibronectin | フィブロネクチン |
| GLP | Good Laboratory Practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| HEK | human embryonic kidney | ヒト胎児腎 |
| hERG | human-ether-à-go-go-related gene | ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子 |
| $IC_{50}$ | half-maximal inhibitory concentration | 50%阻害濃度 |
| ICH | international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国際会議 |
| IL | interleukin | インターロイキン |
| IPF | idiopathic pulmonary fibrosis | 特発性肺線維症 |
| LOAEL | lowest observed adverse effect level | 最小毒性量 |
| LPS | lipopolysaccharide | リポ多糖 |
| MRHD | maximum recommended human dose | 最大推奨臨床用量 |
| mRNA | messenger ribonucleic acid | メッセンジャーリボ核酸 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| μCT | micro-computed tomography | マイクロコンピュータ断層撮影 |
| NOAEL | no observed adverse effect level | 無毒性量 |
| PBMC | peripheral blood mononuclear cells | 末梢血単核細胞 |
| PDE | phosphodiesterase | ホスホジエステラーゼ |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖タンパク質 |
| PHA-P | phytohemagglutinin-P | フィトヘマグルチニン-P |
| PPF | progressive pulmonary fibrosis | 進行性肺線維症 |
| PPND | pre- and post-natal development | 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能 |
| PV | pressure-volume | 圧容積 |
| Q(SAR) | quantitative structure-activity relationship | 定量的構造活性相関 |
| TGF-β | transforming growth factor beta | 形質転換増殖因子 β |
| TNF-α | tumor necrosis factor alpha | 腫瘍壊死因子 α |
| UGT | uridine diphosphate glucuronosyltransferase | ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 |

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

## 1. 非臨床試験計画概略

ネランドミラスト（Boehringer Ingelheim コード番号：BI 1015550）は，経口投与可能なホスホジエステラーゼ（PDE）4B に対する優先的阻害剤であり，PDE4D よりも PDE4B に対して 9 倍の阻害活性を有する［CTD 2.6.2_2.1.1 項，CTD 4.3-01_P22-02946，CTD 4.3-02_P23-04672］。PDE4B 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，抗炎症作用及び抗線維化作用をもたらす。ネランドミラストは，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された。

pan-PDE4 阻害剤で報告されている広範な抗炎症及び抗線維化活性に基づくと，ネランドミラストは IPF 及び PPF において，現在の治療法との併用により，相補的かつ相乗的な効果が得られることが期待される。PDE4B は肺で高発現しており，肺線維症の病態において中心的な役割を果たす［CTD 4.3-03_R13-0109，CTD 4.3-04_R23-0312］。一方，非選択的 PDE4 阻害剤をヒトに投与したとき，PDE4 の阻害に関連する胃腸障害（嘔吐，悪心など）が副作用として報告されているが，これらの副作用には PDE4D の阻害が関与することが報告されている［CTD 4.3-05_P06-10894，CTD 4.3-06_R10-1413］。ネランドミラストは，PDE4D に対する阻害活性が低いことから，忍容性の改善が期待される。薬理試験の結果から，ネランドミラストは PDE4B を強力に阻害し，PDE4D と比べて 9 倍の選択性を示した。

IPF 治療のためのネランドミラストの最大推奨臨床用量（MRHD）は 1 回 18 mg を 1 日 2 回経口投与で，このときの定常状態における最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）は，それぞれ 460 nmol/L 及び 3720 nmol•h/L であった。非臨床動物種に 1 日 1 回経口投与したときの曝露量との曝露量比を算出するため，ヒトにネランドミラストを MRHD で投与したときの $AUC_{0\text{-}24}$ を 7440 nmol•h/L と仮定した。

ネランドミラストは臨床試験と同様の原薬形態である遊離塩基として，非臨床動物種に投与した。ネランドミラストはキラル中心をもち，活性型は *R*-エナンチオマーである。*S*-エナンチオマーである PD 1420 は，ヒト及び大部分の非臨床動物種において生体内でキラル反転により生成され，その量は微量である。また，薬理学的活性は極めて低いことが示されている。二酸素付加により形成される BI 764333 は，ネランドミラストのヒト主要代謝物であり，弱い PDE 阻害活性を示す。BI 764333 は，毒性試験の非臨床動物種の生体内で生成されるため，ネランドミラストの毒性試験の中で毒性の特徴づけが可能であった。ネランドミラストの薬理学的，薬物動態学的及び毒性学的特性を，非臨床薬理試験，安全性薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の完全なプログラムで検討した。

ネランドミラストの抗炎症及び抗線維化活性を評価するために，*in vitro* 試験並びにマウス，ラット及びスンクス（*Suncus murinus*）を用いた *in vivo* 試験を実施した。ネランドミラストの PDE に対する作用，オフターゲット作用の可能性，ヒト主要代謝物である BI 764333，ヒト代謝物 CD 6352 及び PD 1420 の PDE に対する活性を *in vitro* 試験で検討した。

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

開発の初期に，心血管系（ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子［hERG］アッセイ及び活動電位持続時間を評価する *in vitro* 試験, 並びにラット及びミニブタを用いた *in vivo* 試験），中枢神経系（ラット），呼吸系（ラット），消化器系（ラット），並びに腎及び肝機能（ラット）への影響を評価するための試験を医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）非適用で実施した。その後，医薬品規制調和国際会議（ICH）M3(R2)ガイダンスに従い，GLP 適用下で，*in vivo* における安全性薬理コアバッテリー評価をラット（中枢神経系，呼吸系）及びミニブタ（心血管系）を用いて実施した。また，ICH M3(R2)ガイダンスで要求されてないものの，臨床試験での安全性を確保するために，ヒトの主要代謝物である BI 764333 の hERG アッセイ（GLP 適用）を実施した。

非臨床動物種におけるネランドミラストの吸収，分布，代謝及び排泄を，毒性試験動物種であるマウス，ラット，ミニブタ及びサルを用いて評価した。毒性試験動物種の妥当性を担保するために，動物種及びヒトでの代謝プロファイルを評価及び比較した。また，反復投与後のネランドミラストの薬物動態はトキシコキネティクスとして評価した。マウス，ラット，ミニブタ，サル及びヒトにおけるネランドミラスト及び[$^{14}$C]ネランドミラスト関連放射能の血漿中濃度-時間推移及びマスバランスを評価した。胆管カニューレを装着したマウス及びラットを用いて，並びに未処置のミニブタ及びサルの胆汁スポット試料を用いて，放射能の胆汁中排泄を評価した。授乳ラットに[$^{14}$C]ネランドミラストを投与したときの乳汁中への放射能の排泄率を評価した。動物及びヒトでの[$^{14}$C]ネランドミラストの血漿タンパク結合を *in vitro* で, 血球移行を *in vitro* 及び *ex vivo* で評価した。有色及び白色ラット，並びに妊娠ラットでの[$^{14}$C]ネランドミラスト関連放射能の組織分布を定量的全身オートラジオグラフィーで評価した。[$^{14}$C]ネランドミラスト投与後のマウス，ラット，ミニブタ，サル及びヒトの血漿，尿及び糞，並びに動物の胆汁中の代謝物をプロファイリングした。動物種及びヒトにおいて，ネランドミラストの不斉中心の硫黄原子を含むスルホキシド基で代謝が起こるため，キラル分離が可能な分析法により *in vivo* におけるキラル反転の可能性を評価した。組換え代謝酵素，ヒト肝ミクロソーム，ヒト初代肝細胞，ヒト結腸癌由来細胞株（Caco-2）及びトランスポーター発現ヒト胎児腎（HEK）293 細胞を用いて，代謝酵素及び薬物トランスポーターによるネランドミラストの代謝及び輸送を *in vitro* で評価し，ヒトでの薬物動態学的薬物相互作用の可能性を予測した。

ICH M3(R2)ガイダンスに従って，反復投与毒性試験（ラット，ミニブタ及びサルを用いて，それぞれ 26，39 及び 39 週間まで），遺伝毒性試験，がん原性試験（トランスジェニックマウス及びラット）により，ネランドミラストの毒性を包括的に評価した。また，受胎能及び着床までの初期胚発生（FEED）に関する試験（ラット），胚・胎児発生（EFD）に関する試験（ラット及びウサギ），並びに出生前及び出生後の発生並びに母体の機能（PPND）に関する試験（ラット）からなる生殖発生毒性試験を実施し，妊娠可能な女性に対する潜在的リスクについて検討した。ネランドミラストのヒト主要代謝物である BI 764333 は，非臨床動物種の生体内においても生成されることから，反復投与毒性，遺伝毒性，がん原性及び生殖発生毒性を評価した。ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)ガイドラインで設定されたレベルを超える不純物については，ガイドラインに従い，安全性を確認した。また，存在する可能性が低い潜在的不純物及び実際の不純物については，ICH

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

M7(R2)ガイドラインに従い，推奨される定量的構造活性相関 Q(SAR)モデルを用いて *in silico* で解析し，変異原性を評価した。

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

# 2. 薬理試験

## 2.1 効力を裏付ける試験

### 2.1.1 分子プロファイリング

ネランドミラストの cAMP 選択的 PDE アイソザイム内での選択性を，ヒト組換え PDE4B，PDE4D，PDE3A 及び PDE7A について評価した。ネランドミラストはヒト PDE4B を強力に阻害し，PDE4B の 50%阻害濃度（$IC_{50}$）値は 10.3 nmol/L であった。PDE4D の $IC_{50}$ 値は 91.4 nmol/L であり，ネランドミラストは PDE4B に対して，PDE4D の約 9 倍の阻害活性を示した。ネランドミラストの PDE3A 及び PDE7A 阻害活性は極めて弱く，$IC_{50}$ 値はそれぞれ 119.75 µmol/L 及び 13.83 µmol/L であった［CTD 2.6.2_2.1.1 項］。

ネランドミラストのヒト主要代謝物である BI 764333，並びにヒト代謝物 CD 6352 及び PD 1420（ネランドミラストの *S*-エナンチオマー）の 13 種類の PDE に対する活性を検討した結果から，これらの代謝物の薬理学的な寄与は低いことが示唆された［CTD 2.6.2_2.1.2 項，CTD 2.6.2_2.1.3 項］。

### 2.1.2 抗炎症作用

ヒト末梢血単核細胞（PBMC）を用いたアッセイにおいて，ネランドミラストはリポ多糖（LPS）刺激による腫瘍壊死因子-α（TNF-α）産生を及びフィトヘマグルチニン-P（PHA-P）刺激によるインターロイキン（IL）-2 産生を阻害し，その $IC_{50}$ 値はそれぞれ 35 nmol/L 及び 9 nmol/L であった［CTD 2.6.2_2.2.1 項］。

*Ex vivo* 試験では，ネランドミラストをマウスに経口投与した 2 時間後に採取したマウス全血での LPS 刺激 TNF-α 産生を評価した。ネランドミラストの経口投与により LPS 刺激 TNF-α 産生増加が抑制され，50%有効量（$ED_{50}$）値は 0.04 mg/kg であった［CTD 2.6.2_2.3.1 項］。

ラット及びスンクスを用いた *in vivo* 試験において，ネランドミラストは，LPS 刺激（ネブライザーで気化した LPS の吸入）による気管支肺胞洗浄液（BALF）の好中球数増加を用量依存的に阻害し，その $ED_{50}$ 値は 0.1 mg/kg 及び 0.6 mg/kg であった［CTD 2.6.2_2.4.1 項，CTD 2.6.2_2.4.2 項］。

### 2.1.3 抗線維化作用

IPF 患者由来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の抗線維化作用を検討した。ネランドミラストは，TGF-β 刺激による α 平滑筋アクチン（α-SMA）発現を濃度依存的に阻害し，$IC_{50}$ 値は 210 nmol/L であった。このアッセイでは，肺線維症治療薬であるニンテダニブ単独では阻害活性が認められなかったことから，ネランドミラストの線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換（FMT）阻害作用は，ニンテダニブの抗線維化作用を補完できるものであると考えられた［CTD 2.6.2_2.5.1 項］。

ネランドミラストは，TGF-β 刺激による細胞外マトリックス（ECM）のコラーゲン（Col）1A1，Col 3A1 及びフィブロネクチン（FN）のメッセンジャーリボ核酸（mRNA）の発現を濃度依存的に阻害し，$IC_{50}$ 値はそれぞれ 269 nmol/L，213 nmol/L 及び 246 nmol/L であった［CTD 2.6.2_2.5.1 項］。

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

また，ネランドミラストは線維芽細胞増殖因子（FGF）及び IL-1β の刺激による IPF 患者由来肺線維芽細胞の増殖を濃度依存的に阻害し，$IC_{50}$ 値は 255 nmol/L であった。この試験系におけるニンテダニブ単独（100 nmol/L）での増殖阻害率は 15%であった。ネランドミラスト及び 100 nmol/L のニンテダニブを併用したとき，$IC_{50}$ 値は 23 nmol/L であり，ネランドミラストをニンテダニブと併用したとき，線維芽細胞増殖抑制に対する相乗効果を示した［CTD 2.6.2_2.5.2 項］。

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に，ネランドミラストを治療的に投与（ブレオマイシン気管内投与による初期炎症期の後にネランドミラストの投与開始）する試験を実施し，肺機能測定及び高分解能マイクロコンピュータ断層撮影（μCT）でネランドミラストの作用を評価した。ブレオマイシン誘発マウス肺線維症モデルでは，ネランドミラストの 12.5 mg/kg，1 日 2 回投与群で，PV-ループ及び努力肺活量（FVC）が有意に改善し，μCT 解析で評価した肺線維化容積率も有意ではないが 39%の改善を示した。ブレオマイシン誘発ラット肺線維症モデルでは，ネランドミラストの 2.5 mg/kg，1 日 2 回投与群では，肺容積及び PV-ループの有意な改善がみられた［CTD 2.6.2_2.6 項］。

## 2.2 副次的薬理試験

嘔吐は非選択的 PDE4 阻害剤の既知のクラスエフェクトであり，PDE4D アイソタイプに対する阻害活性が催吐作用に関与していると報告されている［CTD 4.3-06_R10-1413］。ネランドミラストによる催吐作用を評価するため，雄のスンクスに 0.5 又は 6 mg/kg のネランドミラストを強制経口投与し，各動物をプレチスモグラフィーボックスに入れて 3 時間観察した。LPS 誘導炎症モデルで算出された $ED_{50}$ 値の約 10 倍の 6 mg/kg を投与したときもわずかな催吐作用が認められたのみであった［CTD 2.6.2_3.1 項］。

PDE4 阻害作用については，既知の有益な効果に加えて非臨床（特にラット）及び臨床において多くの毒性又は副作用が報告されているため［CTD 4.3-07_R09-0156］，忍容性を確認する試験を実施した。ラットに 6 mg/kg（LPS 刺激炎症モデルでの $ED_{50}$ 値の 60 倍）のネランドミラストを 4 日間強制経口投与したときの短期忍容性プロファイルを評価したが，体重，脾臓重量及び血中好中球数に顕著な影響は認められなかった。ネランドミラスト投与群の 6 例中 1 例の腸間膜に，軽微な限局性単核細胞浸潤が認められた［CTD 2.6.2_3.2 項］。

ラットにおいては，高用量の pan-PDE4 阻害剤により IL-6 の発現が増加することが腸間膜や消化管の炎症の発現に関連していると考えられている［CTD 4.3-07_R09-0156］が，この副作用は，ヒトでは市販されている PDE4 阻害剤でこれまで報告されていない。そのため，ラット，ミニブタ及びヒト全血でのネランドミラストの LPS 刺激による TNF-α 産生阻害及び IL-6 産生への影響を検討した。ラットでは検討した 3 種類の PDE4 阻害剤による最大 TNF-α 阻害率が 100%であり，IL-6 産生が最大 7 倍となったのに対し，ヒトでは TNF-α の最大阻害率は約 80%で，IL-6 産生の誘導は認められず，公表されているデータ［CTD 4.3-07_R09-0156］と同様であった。ミニブタでは，TNF-α 阻害の程度及び IL-6 の産生について，ヒトでの結果と同様であることが示された［CTD 2.6.2_3.3 項］。

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

オフターゲットプロファイリングにおいて，ネランドミラストは 10 µmol/L の濃度で 70 種類の受容体，5 種類のチャネル及び 3 種類のトランスポーターに対して，結合を示さなかった。42 種類の酵素を用いた酵素アッセイにおいて，ネランドミラストは 10 µmol/L の濃度で，PDE4D に対して 102%の阻害作用を示したが，PDE2A，PDE3A，PDE5 及び PDE6 を含むその他の酵素に対する阻害作用を示さなかった［CTD 2.6.2_3.4 項］。

## 2.3 安全性薬理試験

ネランドミラスト又はそのヒト主要代謝物である BI 764333 を用いた *in vitro* hERG アッセイでは，カリウムチャネルに対する影響はごくわずかであった［CTD 2.6.2_4.2.1 項，CTD 2.6.6_8.1.1.1 項］。モルモット乳頭筋を用いたネランドミラストの *in vitro* の活動電位アッセイでは，MRHD を投与したヒトにおけるネランドミラストの血漿中濃度と同程度の濃度まで，心筋活動電位波形に対する影響は認められなかった［CTD 2.6.2_4.2.1 項］。ラットの中枢神経系及び呼吸系，並びにミニブタの心血管系における影響を評価した *in vivo* 単回投与安全性薬理コアバッテリー試験において，ネランドミラスト投与に関連した影響は認められなかった［CTD 2.6.2_4 項］。

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

## 3. 薬物動態試験

### 3.1 吸収

マウス，ラット，ミニブタ及びサルにおけるネランドミラストの薬物動態プロファイルは，クリアランスが低く，定常状態における分布容積が中程度，絶対的バイオアベイラビリティが中程度から高いという特徴を示した。ヒト及び動物種での絶対的バイオアベイラビリティ（それぞれ73%及び48%～87%）に示されるように，ネランドミラストの消化管からの吸収は良好であった。雌雄のマウス，ラット及びサルにネランドミラストを反復経口投与したとき，ネランドミラストの血漿中曝露量に大きな変化はなかったが，雌雄のミニブタでは反復経口投与により血漿中曝露量が増加した。ネランドミラストの血漿中曝露量は，ミニブタ又はサルでは性差がみられなかったが, ラットでは雄よりも雌で, マウスでは雌よりも雄で高い傾向がみられた[CTD 2.6.4_3.3 項]。

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果に基づくと，ネランドミラストは P-gp の基質であった（efflux ratio：3.5）が，BCRP の基質ではなかった。選択的阻害剤により P-gp を阻害したときの見かけの膜透過係数は高かった（$>20\times10^{-6}$ cm/sec）。ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティが高かったこと及びヒト単回用量漸増試験においてネランドミラストの血漿中曝露量が用量に比例して増加したことから，P-gp がヒトの消化管からのネランドミラストの吸収を著しく制限することはないと予想された。HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験の結果に基づくと，ネランドミラストはヒト主要取込みトランスポーターの基質ではなかった。したがって，ヒトでのネランドミラストの血漿中曝露量が，ヒト主要取込みトランスポーターを阻害する薬剤との併用により影響を受ける可能性は低いと考えられる［CTD 2.6.4_3.1 項及び CTD 2.6.4_3.2 項］。

### 3.2 分布

[$^{14}$C]ネランドミラストの血漿タンパク結合率はマウス（非結合型分率の平均値：22.9%），ラット（同：11.9%），ミニブタ（同：37.5%），サル（同：34.6%）及びヒト血漿中（同：23.1%）では中程度であり，ウサギ血漿中（同：4.0%）では高かった［CTD 2.6.4_4.1 項］。*In vitro* では，ラット，ミニブタ及びヒト血液における[$^{14}$C]ネランドミラストの血球移行性は中程度であった（血球対血漿中濃度比：0.39～0.80）。マウス及びサルの血球対血漿中濃度比は経口投与後の時間経過に伴って増加する傾向が認められた［CTD 2.6.4_4.2 項］。

白色及び有色ラットに[$^{14}$C]ネランドミラストを経口投与したとき，放射能は全身組織へ広範に分布した。中枢神経系でのネランドミラスト関連放射能濃度は検出可能であったが低く，血液中の放射能濃度の最大 7%であったことから，中枢神経系にはネランドミラスト及び/又は代謝物がほとんど分布していない可能性がある。有色ラットでは，メラニン含有眼組織に対する放射能の中程度の親和性（消失半減期：60 時間）が認められたが，皮膚のメラニンに対する親和性は高くなかった（同：7 時間）。妊娠ラットの胎盤へのネランドミラスト関連放射能の分布は中程度であった。妊娠 12～14 日目の胎児中放射能濃度及び 18～20 日目の胎児組織中放射能濃度は，母動物の血液中放射能濃度のそれぞれ 0.17～0.29 倍及び 0.060～0.43 倍であり，低かった［CTD 2.6.4_4.3 項］。

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

### 3.3 代謝

*In vitro* でのヒト肝細胞中の，並びに *in vivo* での動物及びヒトへの経口投与後のネランドミラストの代謝及び代謝物の生成を評価した。ネランドミラストは複数の経路を介して代謝され，評価した動物種間及びヒトで類似した。同定された主な代謝経路は，酸化，グルクロン酸抱合及び N-脱アルキル化であった。スルホキシド還元はネランドミラストの *in vivo* 投与後にのみ観察され，この反応はヒト肝細胞を用いた *in vitro* では認められなかった。ヒト血漿及び排泄物中に検出された代謝物はすべて，1 種以上の動物種でも検出された。チトクローム P450（CYP）3A は，ヒトでネランドミラストの肝代謝クリアランスの約 70%に寄与すると推定された。また，CYP3A は BI 764333（M480(4)）の生成に関与すると考えられた。健康男性被験者にネランドミラスト 12 mg を 1 日 2 回，14 日間投与したとき，BI 764333 は定常状態におけるヒト血漿中の総薬物関連物質の 12.5%であった。グルクロン酸抱合による M624(1)の生成は，ヒトでのネランドミラストの副次的な代謝経路である。治療濃度において，ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A3, UGT1A8，UGT1A9，UGT2B4 及び UGT2B7 を含む複数の UGT 分子種がネランドミラストのグルクロン酸抱合に寄与していると考えられた。

健康男性被験者に[$^{14}$C]ネランドミラストを単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中から 18 種類の代謝物が同定された。これらの代謝物は，主に酸化，グルクロン酸抱合，スルホキシド還元及び N-脱アルキル化により生成された。血漿中ではネランドミラストが主要な薬物関連物質であり，総放射能の $AUC_{0\text{-}36}$ の 51%であった。血漿中で最も多い代謝物はグルクロン酸抱合体である M624(1), 並びに酸化代謝物である BI 764333 及び CD 6352（M464(7)）であった。M624(1), BI 764333 及び CD 6352 は，単回投与後の血漿中総放射能量のそれぞれ 16%，7.1%及び 5.1%であった。尿中ではネランドミラストが主な薬物関連物質であり，投与放射能量の 14%であった。尿中で最も多く認められた代謝物は M624(1)及び三酸素付加代謝物である M496(3)であった。糞中で最も多く認められた薬物関連物質は CD 6352 であり，投与放射能量の 16%であった。次いで糞中で多く認められた薬物関連物質はネランドミラスト及びスルホキシド還元された BI 764334 であり，投与放射能量のそれぞれ 12.6%及び 8.4%であった［CTD 2.6.4_5.1 項及び CTD 2.6.4_5.2 項］。

ヒト及び動物において，ネランドミラストの不斉中心の硫黄原子を含むスルホキシド基で代謝が起こるため, キラル分離が可能な分析法により *in vivo* におけるキラル反転の可能性を評価した。臨床試験の血漿試料を用いてネランドミラスト及び PD 1420 の血漿中濃度を分析した。血漿中で PD 1420 が同定されたことから，ヒトでは代謝によってキラル反転が起こることが確認された。PD 1420 は健康男性被験者に[$^{14}$C]ネランドミラストを単回経口投与したときの $AUC_{0\text{-}\infty}$に基づく血漿中総放射能量の 3.3%であった。ネランドミラストのキラル反転は，スルホキシド基の還元により BI 764334 が生成することから起こる。ネランドミラストをヒト肝細胞と *in vitro* でインキュベーションしたときには BI 764334 が同定されなかったことから，*in vitro* では肝臓に発現する酵素を介して生成されない。ヒトにネランドミラストを単回経口投与後 6 時間の血漿中に初めて PD 1420 が低濃度で検出されたことから, BI 764334 は腸内細菌によって生成された可能性が高い。ヒトにおいて BI 764334 は主に CYP3A により酸化され，PD 1420 又はネランドミラストを生成する［CTD 2.6.4_5.3.3 項］。

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

### 3.4 排泄

動物及びヒトに[$^{14}$C]ネランドミラストを単回経口投与したとき，放射能は主に糞中に排泄された。マウス及びラットでは，放射能の糞中排泄率（投与量の 72.9%～88.7%）がミニブタ（同 57.6%～62.6%），サル（同 48.6%）及びヒト（同 58.0%）よりもわずかに多かった。動物において薬物関連放射能の胆汁中排泄を評価したところ，胆管カニューレ装着マウス及びラットでは，投与した放射能量の 42.4%が胆汁中に回収された。尿及び糞中のネランドミラスト及び代謝物の量から，CYP3A による代謝がヒトでのネランドミラストの主な消失経路であると考えられた［CTD 2.6.4_5.2.5 項］。

### 3.5 薬物動態学的薬物相互作用の可能性

複数の UGT 分子種がネランドミラストのグルクロン酸抱合に寄与しており，グルクロン酸抱合はヒトでの副次的な代謝経路であることから，UGT 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こさないと予想される［CTD 2.6.4_5.3.2 項］。CYP3A はネランドミラスト代謝に寄与する主要な P450 分子種であり，主要酸化代謝物である BI 764333 の生成に関与するため，CYP3A 活性を変化させる薬物の併用によって，ネランドミラストの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こすことが予測された。臨床試験においてネランドミラストを強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと併用したところ，ネランドミラストの血漿中曝露量は中程度に増加した（$AUC_{0\text{-}119}$：2.2 倍，$C_{max}$：1.3 倍）。イトラコナゾールの併用時に，血漿中 BI 764333 は定量下限未満であった。イトラコナゾールは P-糖タンパク質（P-gp）の阻害剤でもあり，ネランドミラストは P-gp の基質であることから，本臨床試験におけるネランドミラストの血漿中曝露量の変化は，CYP3A 阻害に加え P-gp 阻害によるものも含むと考えられる。したがって，ネランドミラストの血漿中曝露量が，P-gp 活性を変化させる薬物の併用によって影響を受ける可能性は否定できない［CTD 2.6.4_5.3.1 項］。

ネランドミラストがヒトにおいて代謝酵素及び薬物トランスポーターを誘導，阻害又は不活性化する可能性を，ネランドミラストの MRHD 及び定常状態における最高血漿中非結合型濃度，並びに *in vitro* での阻害又は誘導パラメータに基づいて評価した。ネランドミラストによる CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 及び CYP2C19 の臨床的に意味のある誘導を引き起こす可能性が予測されたが，CYP3A の典型基質であるミダゾラムをネランドミラストと併用した臨床試験では，ミダゾラムの血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化は認められなかった。したがって，ネランドミラストは CYP3A，並びに CYP3A と同じ核内受容体であるプレグナン X 受容体によって発現量が調節されている CYP2C8，CYP2C9 及び CYP2C19 に対して臨床的に意味のある誘導を引き起こさないと予想される。ネランドミラストは，主要な P450 酵素，UGT 及び薬物トランスポーターの阻害又は不活性化により，併用薬の血漿中曝露量に臨床的に意味のある変化を引き起こさないと予想される［CTD 2.6.4_5.4 項及び CTD 2.6.4_5.5 項］。

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

### 3.6 その他の薬物動態試験：動物及びヒトでのキラル反転

キラル分離が可能な分析法を用いて PD 1420 及びネランドミラストの血漿中曝露量を評価した。単回経口投与後のネランドミラストのキラル反転率はマウスで最も低く，マウス血漿中の PD 1420 濃度は非常に低かった。ラット，ウサギ及びサルでのキラル反転率は 1.27%～6.83%であった。反復投与後のミニブタでは 28.6%であった。ヒトでのキラル反転率は約 11%であり，マウス，ラット，ウサギ及びサルよりも大きかった［CTD 2.6.4_8 項］。動物及びヒトでのキラル反転率を用いて，キラル分離ができない分析法で測定した血漿中の総ネランドミラスト濃度からネランドミラストのみの濃度を推定することができる（詳細は［CTD 2.6.6_8 項］に記載した）。

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

## 4. 毒性試験

ネランドミラストの安全性薬理コアバッテリー試験及び毒性試験，並びに BI 764333 及び不純物の毒性試験を表 4: 1 に示す。

ネランドミラストは生体内で代謝され，キラル反転が起こり，薬理活性が極めて低い PD 1420 が生成される。マウス，ラット，ウサギ及びサルでは，PD 1420 の割合がヒトよりも低いが，ミニブタでは，PD 1420 がヒトよりも高い割合で生成されることが示唆された。PD 1420 の PDE4B 阻害活性は，ネランドミラストよりも 66 倍弱く，その薬理活性が毒性に与える影響は極めて低い。すべての毒性試験において，血漿中薬物濃度はキラル分離ができない分析法により測定された。すなわち，この測定法ではエナンチオマーを区別せず，ネランドミラスト及び PD 1420 を合わせた濃度が測定されている。ミニブタ以外の非臨床動物種では，ネランドミラストの *in vivo* キラル反転率がヒトよりも低かったことから，本概要文では，非臨床試験における NOAEL 又は LOAEL における曝露量，並びにヒト曝露量は，いずれもキラル分離ができない分析法により測定した値（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$）を用いて計算されているが，PD 1420 は薬理学的活性が極めて低いことから，この曝露量比はミニブタを除く動物種についてより保守的であると考えられる。詳細な考察は CTD 2.6.6_8.1.2 項に記載した。

表 4: 1 ネランドミラストの安全性薬理コアバッテリー試験及び毒性試験

| Study type and duration | GLP | Route of administration | Species | Reference |
|---|---|---|---|---|
| **Safety Pharmacology** | | | | |
| Central nervous system | | | | |
| FOB | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.1.3-01_n00201167 |
| Cardiovascular | | | | |
| hERG-mediated potassium current | No | *In vitro* | HEK293 cells | CTD 4.2.1.3-05_U[redacted]-2027 |
| Action potential duration | No | *In vitro* | Guinea pig papillary muscle | CTD 4.2.1.3-05_U[redacted]-2027 |
| Electrocardiogram, telemetry | Yes | Oral (gavage) | Minipig | CTD 4.2.1.3-03_n00201598 |
| Respiratory | | | | |
| Plethysmography | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.1.3-02_n00201168 |
| **Repeat-dose toxicity** | | | | |
| Escalating dose | No | Oral (gavage) | Minipig | CTD 4.2.3.2-04_U[redacted]-2063 |
| Escalating dose | No | Oral (gavage) | Monkey | CTD 4.2.3.2-08_n00280519 |
| 2-week | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.2-02_n00232817 |
| 2-week with 2-week recovery | Yes | Oral (gavage) | Minipig | CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580 |
| 4-week with 4-week recovery | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445 |
| 6-week DRF | No | Oral (gavage) | Monkey | CTD 4.2.3.2-08_n00280519 |
| 13-week with 4-week (rat, minipig) or 8-week (monkey) recovery | Yes | Oral (gavage) | Rat<br>Minipig<br>Monkey | CTD 4.2.3.2-02_n00232817<br>CTD 4.2.3.2-06_n00221777<br>CTD 4.2.3.2-09_n00290939 |
| 26-week with 13-week recovery | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.2-03_n00259627 |
| 39-week with 4-week recovery | Yes | Oral (gavage) | Minipig | CTD 4.2.3.2-07_n00269853 |
| 39-week with 8-week recovery | Yes | Oral (gavage) | Monkey | CTD 4.2.3.2-10_n00307319 |
| **Genotoxicity** | | | | |
| Bacterial reverse mutation assay | Yes | *In vitro* | *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* | CTD 4.2.3.3.1-01_U[redacted]-3395 |

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

| Study type and duration | GLP | Route of administration | Species | Reference |
|---|---|---|---|---|
| Chromosomal aberration assay | Yes | *In vitro* | HPBL | CTD 4.2.3.3.1-02_n00201043 |
| *In vivo* micronucleus assay | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.3.2-01_n00073838 |
| **Carcinogenicity** | | | | |
| 5-day/4-week DRF | Yes | Oral (gavage) | Mouse (CByB6F1) | CTD 4.2.3.4.2-01_n00290634 |
| 26-week carcinogenicity | Yes | Oral (gavage) | Mouse (Tg.rasH2) | CTD 4.2.3.4.1-01_n00296852 |
| 104-week carcinogenicity | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.4.1-02_n00308868 |
| **Reproductive toxicity** | | | | |
| FEED | Yes | Oral (gavage) | Rat | |
| | | | Male/female | CTD 4.2.3.5.1-01_n00290709 |
| | | | Male only | CTD 4.2.3.5.1-02_n00304275 |
| DRF EFD | No | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.5.2-01_n00287971 |
| | | | Rabbit | CTD 4.2.3.5.2-02_n00287636 |
| Pivotal EFD | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.5.2-03_n00289050 |
| | | | Rabbit | CTD 4.2.3.5.2-04_n00292761 |
| DRF PPND | No | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.5.3-01_n00301452 |
| Pivotal PPND | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.5.3-02_n00310068 |
| **Other toxicity** | | | | |
| Neutral red uptake phototoxicity assay | Yes | *In vitro* | Balb/c 3T3 mouse fibroblasts | CTD 4.2.3.7.7-01_U[redacted]-5052 |
| Metabolite (BI 764333) | | | | |
| hERG assay | Yes | *In vitro* | HEK 293 cells | CTD 4.2.3.7.5-03_n00303479 |
| Bacterial reverse mutation | Yes | *In vitro* | *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* | CTD 4.2.3.7.5-01_n00261504 |
| Chromosomal aberration assay | Yes | *In vitro* | HPBL | CTD 4.2.3.7.5-02_n00261516 |
| Impurities | | | | |
| 13-week repeat-dose | Yes | Oral (gavage) | Rat | CTD 4.2.3.7.6-01_n00291907 |
| Bacterial reverse mutation assay (不純物XLVI) | Yes | *In vitro* | *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* | CTD 4.2.3.7.6-21_n00287946 |

DRF: Dose range finding; EFD: Embryo-fetal development; FEED: Fertility and early embryonic development; FOB: Functional Observation Battery; GLP: Good Laboratory Practices; hERG: human Ether-à-go-go related gene; HPBL: Human peripheral blood lymphocytes; PPND: Pre- and postnatal development.

## 4.1 動物種の選択並びに用量設定の根拠

ラットは，PDE4 に関連した毒性に対する感受性が既知であり，PDE4 阻害作用を評価するモデルとしてよく用いられていること，並びに毒性，組織における PDE4 活性及び mRNA 発現，並びに PDE4 に関連する作用を検討した公表文献が多数存在することから，毒性試験のげっ歯類動物種としてラットを選択した。［CTD 4.3-07_R09-0156, CTD 4.3-08_R17-0906, CTD 4.3-09_R18-1244, CTD 4.3-10_R18-1245］。

イヌでは非選択的 PDE4 阻害剤による催吐作用が報告されている［CTD 4.3-11_R17-0915，CTD 4.3-12_R24-3323］。ネランドミラストは，PDE4D と比較して PDE4B に対して 9 倍高い選択性を示すが，反復投与毒性試験では高用量のネランドミラストを投与することから，イヌでは催吐作用が発現する可能性がある。そのため，イヌは毒性試験における適切な非げっ歯類ではないと判断した。ミニブタにおける PDE4 阻害剤の毒性に関する文献情報はほとんどないが，Vogel らの学

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

会発表抄録（1999 年）では，PDE4 阻害剤を経皮投与したミニブタにおける血管の変化について触れられていること［CTD 4.3-13_R19-4012］及び社内での予備検討から，ミニブタで PDE4 阻害剤による血管への影響が検討できると考えられ，毒性試験の非げっ歯類動物種としてミニブタを選択した。ただし，ミニブタの動脈炎について，自然発生病変と薬剤性病変の比較に関する記述があるものの，PDE4 阻害剤による症例は報告されていない［CTD 4.3-14_R19-4011］。

遺伝学的類似性から，サルはヒトにおける影響の予測に最も適した動物種であると考えられる。文献情報によると，カニクイザルを用いて非選択的 PDE4 阻害剤による影響が検討されており，霊長類では，PDE4 阻害剤であるロフルミラスト及びアプレミラストによる血管障害のリスクが低いことが示されている［CTD 4.3-11_R17-0915，CTD 4.3-15_R17-0919］。一方，PDE4 阻害剤 SCH 351591 では，明らかな血管の変化が認められ，ヒトにおいてリスクがあることも報告されている［CTD 4.3-16_R17-0916］。霊長類におけるネランドミラストによる血管への影響を検討するために，カニクイザルを用いた毒性試験を実施した。霊長類においても催吐作用の懸念があることから，カニクイザルを用いた試験はヒトにとって有用な情報を提供し得ると考えられた。カニクイザルを用いたロフルミラスト及びアプレミラストの毒性試験において雌性生殖器系に対する影響（ロフルミラスト：月経周期の延長［CTD 4.3-11_R17-0915］，アプレミラスト：雌サルのケージにおける赤色膣分泌物の観察数増加［CTD 4.3-15_R17-0919］）が報告されていることから，ネランドミラストの反復投与毒性試験においても性成熟した雌サルを用いることが適切と判断した。

生殖発生毒性試験の動物種については，FEED 試験及び PPND 試験はラット，EFD 試験はラット及びウサギを選択した。いずれも生殖発生毒性試験で一般的に用いられ，豊富な背景データが得られる動物種である。また，ラットは PDE4 阻害剤の影響において最も感受性が高い動物種である。

がん原性試験は，がん原性評価の標準的なモデルであるトランスジェニックマウス（Tg.rasH2）及びラットを用いて実施した。ラットは PDE4 阻害剤の影響において最も感受性が高い動物種である。マウスは一般に PDE4 阻害剤に対する感受性が低いと考えられた。例えば，アプレミラスト［CTD 4.3-15_R17-0919］及び SCH 351591［CTD 4.3-17_R17-0922］などの非選択的 PDE4 阻害剤では，マウスにおいて，低曝露では毒性を示さず，極めて高い曝露量で毒性が発現していた。

すべての毒性試験における高用量は，最大耐量（MTD）を決定するために実施した DRF 又は短期毒性試験の結果に基づいて選択した。ラットでは，腸間膜の血管炎が消化管まで達し，瀕死状態（一般状態不良，並びに体重及び摂餌量の減少）の原因となったことから，血管炎は主要な用量制限毒性であると判断した。これらの所見は，ラットでは，4 週間反復投与毒性試験において，用量を 6 から 12 mg/kg/日に増量した後に最初に観察された。ミニブタでは，2 週間反復投与毒性試験の 30 mg/kg/日群で血管炎に関連した死亡が認められたため，それ以上の高用量の投与は実施しなかった。サルでは，用量漸増/6 週間 DRF 試験において，60 mg/kg/日以上の群で認められた反復嘔吐が用量制限毒性であると判断した。

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

## 4.2 反復投与毒性試験

### 4.2.1 ラット反復経口投与毒性試験

Wistar Han ラットを用いた 4，13（2 週間投与のサテライト群を含む）及び 26 週間反復経口投与毒性試験（GLP 適用）を実施した［CTD 2.6.6_3.1 項］。4 及び 13 週間試験では 4 週間，26 週間試験では 13 週間の回復期間を対照群及び高用量群に設けた。

13 週間試験のサテライト群として実施した 2 週間試験における NOAEL は 6 mg/kg/日であった。ネランドミラスト投与に関連した変化として，精巣に精細管上皮の軽微な空胞化及び精細管中の残存小体（residual body）の増加が認められたが，毒性ではないと判断した。

4，13 及び 26 週間試験における NOAEL はそれぞれ 3，6 及び 2 mg/kg/日であった。ネランドミラスト投与に関連した臨床徴候として，消化管障害に関連する症状（脱水及び削痩）及び一般状態不良（円背，異常呼吸，自発運動低下及び被毛の汚れなど）がみられ，26 週間試験ではさらに後肢の腫脹が認められた。これらの所見に関連した瀕死が，4 及び 13 週間試験では高用量群（12 及び 9 mg/kg/日），26 週間試験では中間用量（4 mg/kg/日）以上の群で認められ，これらの動物は死亡又は安楽殺した。すべての試験において，投与期間終了時まで生存したラットでは，毒性と判断される臨床徴候の発現頻度は低かった。ただし，26 週間試験では，高用量（7.5 mg/kg/日）群で削痩及び円背がみられ，13 週間の回復期間中も継続して観察された。

4 及び 13 週間試験では高用量群（それぞれ 12 及び 9 mg/kg/日）で，26 週間試験ではすべての群（2，4 及び 7.5 mg/kg/日）で用量依存的な白血球，好中球及び単球の増加が認められた。これらの血液学的変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。血液生化学的検査では，ネランドミラスト投与に関連した変化として，瀕死/死亡がみられた群でアルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少が認められた。26 週間試験では，2 mg/kg/日以上の群でフィブリノーゲンの用量依存性の増加が認められた。これらの臨床病理所見は，高用量群でみられた炎症を反映するものと考えられた。

剖検及び病理組織学的検査で認められた以下の毒性所見は試験間で一貫しており，主に早期死亡例で観察された。剖検では，胃，空腸，回腸及び盲腸の拡張，空腸及び胃の変色，胃の異常内容物及びびらん，並びに/若しくは腸間膜/大網のうっ血が認められた。腸間膜及び消化管（胃，十二指腸，空腸及び回腸）において血管/血管周囲の炎症がみられ，これが体重の減少を伴う摂餌量の減少及び一般状態不良から最終的に瀕死/死亡に至った原因と考えられた。26 週間試験の投与期間終了後の生存例では，4 mg/kg/日以上の群で，腸間膜の血管/血管周囲の炎症が認められたが，消化管の炎症は認められなかった。2 mg/kg/日群では腸間膜の血管周囲/血管の炎症は軽微であり，毒性ではないと判断した。7.5 mg/kg/日群の回復群では，13 週間の回復期間終了後に腸間膜の血管/血管周囲の炎症は認められなかった。

13 週間試験では，3 mg/kg/日以上の群で雄の安楽殺例又は計画剖検例の精巣に精巣網を含む精細管の拡張が認められ，計画剖検例では精巣重量の増加（対照群の 1.12 倍まで）と相関していた。9 mg/kg/日群の雄では，精巣の精細管上皮の空胞化及び精巣上体頭部の精巣上体管拡張も認められた。これらの変化は 4 週間の回復期間終了時には，9 mg/kg/日投与群で完全又は部分的に回復した。13 週間投与終了後の計画剖検時まで生存した動物では，6 mg/kg/日以上の群の雌で肝臓に軽

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

微又は軽度の好塩基性変異細胞巣が認められたが，その他にネランドミラスト投与に関連した病理組織学的所見はみられなかった。この変化は，9 mg/kg/日群で 4 週間の回復期間終了時にも認められたが，26 週間試験では認められなかった。

26 週間試験のみにおいて，4 mg/kg/日以上の群で後肢の腫脹，並びに骨膜における炎症及び新生骨形成を特徴とする肥大性骨症が観察された。高用量（7.5 mg/kg/日）群では，13 週間の回復期間終了後に後肢の炎症は完全に回復し，骨膜の新生骨形成は発生率及び重症度の低下が認められたことから，部分的な回復が示された。

26 週間試験の NOAEL は 2 mg/kg/日であった。このときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は，それぞれ 1090 nmol/L 及び 8070 nmol•h/L であり，MRHD（18 mg，1 日 2 回）で投与したときのヒト曝露量のそれぞれ約 2 及び 1 倍であった（表 5: 1）。

### 4.2.2 ミニブタ反復経口投与毒性試験

Göttingen ミニブタにおいては，用量漸増試験（GLP 非適用），並びに 2，13 及び 39 週間反復経口投与毒性試験（GLP 適用）を実施した［CTD 2.6.6_3.2 項］。GLP 適用試験では，対照群及び高用量群に 2 又は 4 週間の回復期間を設けた。

2 及び 13 週間試験における NOAEL はそれぞれ 10（中間用量）及び 20 mg/kg/日（高用量）であった。39 週間試験では，最低用量である 3 mg/kg/日が LOAEL と判断した。一連の試験において，25 mg/kg/日以上の群では忍容性が認められなかった。39 週間試験では，25 mg/kg/日群で食欲不振及び自発運動低下が認められたため，投与開始から 3 週間以内に用量を 20 mg/kg/日に減量した。用量漸増試験では 30 mg/kg/日群で鼻部の腫脹がみられ，2 週間反復投与試験では振戦，乾燥糞便，嘔吐及び行動抑制が認められた。

2 週間反復投与試験において，投与 14 日の採血直後に 30 mg/kg/日群の雌 1 例が死亡した。この動物の病理組織学的検査では，腸間膜結合組織及び複数の器官（肝臓，胆嚢，腎臓，膀胱，卵巣，子宮頸部及び胃）の動脈/細動脈におけるフィブリノイド変性/壊死，並びに盲腸の炎症が認められ，ネランドミラスト投与に起因する変化と考えられた。

39 週間試験では，第 35 週目以降に，25/20 mg/kg/日群の 2 例が，食欲不振，嗜眠，円背姿勢，体温上昇，呼吸異常及び間欠的な跛行などの臨床徴候を示して瀕死となった。これらの動物では，複数の組織（卵巣，膣，脾臓，腸間膜，坐骨神経及び足根骨周囲の結合組織）及び周囲の動脈（大動脈及び腸骨動脈）に血管/血管周囲の変性/壊死が観察された。両動物で，炎症反応を示唆する臨床病理パラメータの変化（白血球数，好中球数，フィブリノーゲン及びグロブリンの増加，並びにアルブミン/グロブリン［A/G］比の減少）がみられた。1 例では，さらに赤血球パラメータの減少が認められ，骨髄における細胞密度及び顆粒球系/赤芽球系比の増加と相関していた。投与期間終了まで生存した動物の数例においても，白血球，好中球，フィブリノーゲン及び/又はグロブリンの軽度の変化が認められたが，一過性であり，安楽殺例と比べて程度は低かった。

一連の反復投与毒性試験の病理組織学的検査でみとめられた所見は以下のとおりである。用量漸増試験では，腋窩部及び肝臓に動脈炎/動脈周囲炎を伴う巣状動脈中膜壊死並びに鼻部の真皮及び皮下に血管周囲への単核細胞浸潤が認められた。2 週間反復投与試験（GLP 適用）の病理組織

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

学的検査では，30 mg/kg/日群で，胆嚢，胆嚢動脈，並びに盲腸に炎症が認められた。胆嚢炎は 2 週間の回復期間終了後にも認められた。

13 週間試験では，最高用量の 20 mg/kg/日まで，ネランドミラスト投与に関連した毒性所見は認められなかった。

39 週間投与では，3 mg/kg/日群の 1 例で，肺の動脈及び肺胞毛細血管に血管/血管周囲の変性/壊死，並びに左心室乳頭筋における心筋変性/壊死及び冠状溝の脂肪組織における混合細胞性炎症がみられ，ネランドミラスト投与に関連した毒性所見であると判断した。10 mg/kg/日群の雄 1 例では，冠動脈における血管/血管周囲の変性/壊死及び動脈肥大/過形成，並びに大動脈周囲の血管/血管周囲の変性/壊死の変化が認められた。25/20 mg/kg/日群では，雄 1 例で大動脈周囲の細動脈における限局性血管/血管周囲の軽微な変性/壊死，雌 1 例で心臓全体の動脈/細動脈の内膜及び/又は中膜肥厚/過形成，左心室動脈における重度の血栓，並びに左心室及び心房における多巣性心筋線維化がみられ，他の雌で限局性心筋線維変性が認められた。28 日間の回復期間終了後，25/20 mg/kg/日群で毒性所見は認められなかった。

これらの結果から，39 週間試験ではミニブタに対する NOAEL は得られず，低用量の 3 mg/kg/日が LOAEL と考えられた。LOAEL における $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$（雌雄合算）はそれぞれ 476 nmol/L 及び 6760 nmol•h/L であり，MRHD におけるヒト曝露量と同程度であった（表 5: 1）。LOAEL における BI 764333 の曝露量は，ヒトの曝露量の 1～2 倍であった。

### 4.2.3 サル反復経口投与毒性試験

カニクイザルにおいては，用量漸増試験/6 週間 DRF 試験（GLP 非適用），並びに 13 及び 39 週間反復経口投与毒性試験（GLP 適用）を実施した［CTD 2.6.6_3.3 項］。GLP 適用試験では，対照群及び高用量群に 8 週間の回復期間を設けた。

用量漸増試験/6 週間 DRF 試験の用量漸増フェーズでは，20 及び 100 mg/kg/日を各 5 日間投与した後，500 mg/kg/日の投与を開始したが，顕著な毒性のために 3 日間で投与を中止した。DRF フェーズでは，30，100/60 及び 300 mg/kg/日の用量で 6 週間投与した。300 mg/kg/日（高用量）投与は，顕著な毒性（自発運動低下及び反復嘔吐）及び一般状態不良のため，8 日間で投与を終了した。100 mg/kg/日群は，忍容性不良（反復嘔吐，円背，食欲不振及び腹部膨満）のため，7 日間の休薬後，用量を 60 mg/kg/日に減量した。60 mg/kg/日の用量で投与を再開後，頻度は減少したものの嘔吐が認められ，自発運動低下，軟便，過度な流涎，食欲不振及び脱水が間欠的に認められた。30 mg/kg/日群では，一過性の嘔吐のみが観察されたことから，MTD と考えられ，このときの雌雄合算の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$ は，それぞれ 7630 nmol/L 及び 78100 nmol•h/L であった。

DRF フェーズ終了後の病理組織学的検査では，100/60 mg/kg/日群の 4 例中 1 例で軽度の心筋変性，300 mg/kg/日群の 4 例中 1 例で中等度の心筋壊死が認められ，心臓に対する毒性が示唆された。心臓における病変は，心室中隔の心尖側における限局性の変性（100/60 mg/kg/日）又は壊死（300 mg/kg/日）で，出血，フィブリン沈着及び/又は混合炎症性細胞集簇を伴っていた。精巣上体に認められた血管炎は，片側性かつ多病巣性で，主に小～中のサイズの動脈にみられたが，限局性であり，隣接する組織への影響がないことから，毒性ではないと判断した。

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

13 及び 39 週間試験では，30 mg/kg/日の最高用量までネランドミラストに関連した毒性は認められなかった。39 週間試験では，10 mg/kg/日以上の群（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の約≥3 倍）の雌で散発的な月経周期の延長が認められたが，3 mg/kg/日群（曝露量は MRHD でのヒト曝露量と同等）では月経周期に影響は認められなかった。13 及び 39 週間試験ともに，対照群，3 及び/又は 30 mg/kg/日群の少数例で一般状態不良が認められたが，これらは投与手技に関連するもので，ネランドミラスト投与によるものではないと判断した。したがって，13 及び 39 週間試験における NOAEL は最高用量の 30 mg/kg/日であった。39 週間試験の NOAEL における雌雄合算の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，それぞれ 5660 nmol/L 及び 77100 nmol•h/L であり，MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 12 及び 10 倍であった［CTD 2.6.6_表 10: 1］。

### 4.3 遺伝毒性

ネランドミラストは，細菌を用いる復帰突然変異試験において突然変異誘発性を示さず，ヒト末梢血リンパ球を用いる *in vitro* 染色体異常試験で異数性又は染色体異常誘発性も認められず，ラットを用いる *in vivo* 小核試験において小核を誘発しなかった［CTD 2.6.6_4 項］。したがって，遺伝毒性試験の結果から，ネランドミラストは遺伝毒性を有さないと考えられる。

### 4.4 がん原性

ネランドミラストのトランスジェニック（Tg.rasH2）マウス 26 週間及びラット 2 年間がん原性試験において，がん原性を示唆する所見は認められなかった［CTD 2.6.6_5 項］。がん原性試験では，トランスジェニックマウスに 60（雄）/100（雌）mg/kg/日まで，ラットに 2 mg/kg/日までの用量でネランドミラストを投与し，最高用量における曝露量（AUC）は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 47/57 倍及び 1.6/2.2 倍（雄/雌）であった。

### 4.5 生殖発生毒性

雌雄ラット，並びに無処置雌ラット及び雄ラットを用いた FEED 試験［CTD 2.6.6_6.1 項］，ラット及びウサギを用いた EFD DRF 試験及び本試験［CTD 2.6.6_6.2 項］，並びにラットを用いた PPND DRF 試験及び本試験［CTD 2.6.6_6.3 項］を実施した。

ラット FEED 試験（FEED 試験 1）において，ネランドミラストを雄に交配前 4 週間，雌に交配前 2 週間投与したところ，9 mg/kg/日群（最高用量群）で雌雄の交配，受胎能及び妊娠指標の減少が認められた。9 mg/kg/日群では雄の 50%，雌の 23%（曝露量［AUC］は MRHD でのヒト曝露量のそれぞれ 4 及び 9 倍），6 mg/kg/日群では雄の 14%（曝露量［AUC］は MRHD でのヒト曝露量の 3 倍）に瀕死/死亡が認められ，PDE4 阻害に関連する毒性によるものと考えられた。同試験では，9 mg/kg/日群の早期吸収胚数及び着床後死亡の増加が認められた。6 mg/kg/日群では，雌 2 例で同腹児の全胚吸収が認められ，その結果，早期吸収胚数及び着床後胚損失率が増加し，統計学的に有意ではないものの，試験施設背景対照データの範囲外であった。生存胚数に影響は認められなかった。6 mg/kg/日以上の群では，黄体数の増加が認められた。別の FEED 試験（FEED 試験 2）において，雄にネランドミラストを交配前 10 週間から投与した後，無処置の雌と交配させ，

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

雄の受胎能への影響を評価した。その結果，交配，受胎能及び妊娠に対する影響は認められなかった。両試験とも，6 mg/kg/日では，交配，受胎能及び妊娠に対する影響は認められず，FEED 試験 2 では，精子の運動性，数及び形態への影響は認められなかった。したがって，雌雄の受胎能への影響に関する NOAEL，並びに初期胚・胎児発生に関する NOAEL は 6 mg/kg/日であった。NOAEL における $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，FEED 試験 1 では雄/雌でそれぞれ 3190/4460 nmol/L 及び 24100/29000 nmol•h/L，FEED 試験 2 では雄でそれぞれ 4410 nmol/L 及び 26700 nmol•h/L であり，MRHD におけるヒト曝露量（AUC）の 3～4 倍であった。

ラット又はウサギを用いた EFD 試験では，それぞれ最高用量である 9 及び 15 mg/kg/日まで形態異常誘発性及び胎児毒性は認められなかった。ラットの母動物に対する NOAEL は 6 mg/kg/日であった。ラットでは，6 mg/kg/日以上の群で胚致死がみられ，早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加，並びに生存胎児数の減少が認められた。ウサギでは，胚・胎児致死は認められなかった。したがって，EFD の無影響量（NOEL）はラット及びウサギでそれぞれ 3 及び 15 mg/kg/日であり，そのときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ はラットではそれぞれ 2300 nmol/L 及び 22100 nmol•h/L，ウサギではそれぞれ 36700 nmol/L 及び 177000 nmol•h/L であった。血漿中での非結合型分率にウサギ（4.0%）とヒト（23.1%）では 5.8 倍の差があるため，ウサギとヒトの曝露量比は非結合型に基づき算出した。AUC に基づくと，ラット及びウサギの NOEL における曝露量は MHRD におけるヒト曝露量のそれぞれ 3 及び 4 倍であった。

ラットを用いた PPND DRF 試験において，3 mg/kg/日以上で同腹児の体重の有意な低値が認められたため，PPND 本試験では 3 mg/kg/日を高用量に設定した。PPND 本試験において，3 mg/kg/日群で母体の機能への影響は認められなかった。生存率，成長，反射及び身体的発達，運動機能及び生殖機能を含む $F_1$ 世代の発達に影響はみられなかった。授乳 10 日目出生児の血漿中にネランドミラストが検出され，乳汁中への分泌が示唆された。PPND 試験における母体及び $F_1$ 世代動物の生存率及び発達に対する NOEL は 3 mg/kg/日であり，この用量における母動物の $C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は，授乳 10 日目でそれぞれ 1850 nmol/L 及び 16800 nmol•h/L（MRHD でのヒト曝露量［AUC］の 2 倍）であった。

## 4.6 その他の毒性試験

### 4.6.1 光毒性

本試験では，ネランドミラストは，*in vitro* 3T3 ニュートラルレッド取り込み試験において光毒性は陰性であり，光毒性の可能性が低いことが示された［CTD 2.6.6_8.3 項］。さらに，ラット（最長 26 週間），ミニブタ（最長 39 週間）及びサル（最長 39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験［CTD 2.6.6_3 項］において，非色素性の眼又は皮膚における眼科学的検査及び/又は病理組織学的検査による毒性所見は認められなかった。

### 4.6.2 代謝物

ネランドミラストのヒト主要代謝物である BI 764333 は，*in vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において突然変異誘発性及び染色体異常誘発性が

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

陰性であり，遺伝毒性はないと判断した［CTD 2.6.6_8.1.1 項］。BI 764333 の hERG 試験において，カリウムチャネルに対する影響は軽微であった［CTD 2.6.6_8.1.1 項］。

ラット，ミニブタ及びサルを用いたネランドミラストの長期反復経口投与毒性試験において，BI 764333 の曝露量を測定した。ラット 26 週間試験の NOAEL 及びミニブタ 39 週間試験の LOAEL における BI 764333 の曝露量（AUC）は，ネランドミラストを MRHD 投与時のヒト曝露量の 0.5～2 倍，サル 39 週間試験における NOAEL における BI 764333 の曝露量（AUC）は，ヒト曝露量の 7～10 倍であった［CTD 2.6.6_8.1.1 項］。また，生殖発生毒性試験における BI 764333 の曝露量は，ラットを用いた EFD 試験で測定され，EFD の NOEL における曝露量（AUC）は MRHD におけるヒト曝露量の 0.7 倍であった［CTD 2.6.6_8.1.1 項］。したがって，BI 764333 は，反復投与毒性試験及び EFD 毒性試験で適切に評価されていると考えられる。

### 4.6.3 不純物

ICH M7(R2)ガイドラインに従って，不純物の変異原性ポテンシャルを評価した。クラス 2 及び 3 に指定された不純物については，ICH M7(R2)ガイドラインに従い，曝露を最小限に抑えるために適用可能な管理戦略が採用された。[redacted]規格が設定された不純物である 不純物XLVI（[redacted]規格案は[redacted]及び 不純物XIX（[redacted]規格案が[redacted]）は ICH Q3A(R2)及び Q3B(R2)ガイドラインに従って安全性が確認されていることから，提案された規格が支持される。

### 4.6.4 免疫毒性

ICH S8 ガイドラインに従い，薬理学的性質及び免疫毒性の可能性を示唆する血液学的又は病理組織学的所見を考慮して，免疫毒性評価を行った。ラット（最長 26 週間），ミニブタ（最長 39 週間）及びサル（最長 39 週間）を用いた反復投与毒性試験成績からは，ネランドミラストが免疫毒性を有する可能性を示唆する一貫した所見は認められなかった。したがって，重要性に基づいた評価により，ネランドミラストは反復投与試験で使用された非臨床動物種では免疫毒性はないと判断され，MRHD での使用では，ヒトにおける免疫毒性のリスクはないと考えられた。

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

## 5. 総括及び結論

IPF の治療のために提案されているネランドミラストの MRHD は 18 mg，1 日 2 回（36 mg/日）である。この投与量での $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 460 nmol/L 及び 3720 nmol•h/L であり，$AUC_{0\text{-}24}$ は 7440 nmol•h/L と計算される［CTD 5.3.3.2-01_c25085412］。ネランドミラストは，肺で高発現しており，肺線維症の病態において中心的な役割を果たす PDE4B の優先的阻害剤であり，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，抗炎症作用及び抗線維化作用をもたらす。

*In vitro* のヒト PBMC を用いた試験，また *ex vivo* の LPS 刺激 TNF-α 産生アッセイで，ネランドミラストは LPS や PHA-P 刺激によるサイトカインの産生を阻害した。また，ネランドミラストはラット及びスンクスを LPS 刺激したときの BALF 中の好中球数増加を阻害したことから，ネランドミラストが抗炎症作用を持つことが示唆された。*In vitro* 試験で，ネランドミラストは FMT の阻害，ECM 産生阻害及び線維芽細胞の増殖阻害などの抗線維化作用を示すことが確認された。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抗線維化活性を示した。これらの結果から，PDE4B 阻害による抗炎症及び抗線維化活性，並びに現在 IPF の治療薬として使用されるニンテダニブとの相乗効果の可能性を示唆している。

ネランドミラストは，PDE4D と比べて PDE4B を 9 倍選択的に阻害することから，ヒトにおいて嘔吐を誘発する可能性が低いと考えられる。これは，スンクスの嘔吐モデルを用いた試験により裏付けられた。サルを用いた毒性試験では，反復嘔吐が用量制限毒性であったことから，13 及び 39 週間試験では高用量を 30 mg/kg/日に制限する決定がなされた。サル 39 週間試験で 30 mg/kg/日を投与したときの曝露量（AUC，雌雄合算）は MRHD でのヒト曝露量の 10 倍であり，嘔吐の発現はわずかであった。これらの結果から，臨床におけるネランドミラストの消化管に対する副作用の懸念は低いことが示唆された。

ネランドミラストの絶対的バイオアベイラビリティは非臨床動物種及びヒトで中程度から高かった。ネランドミラストは複数の経路を介して代謝され，評価した動物種間及びヒトで類似した。反復経口投与後のマウス，ラット及びサルでのネランドミラストの血漿中曝露量に大きな変化はなかったが，ミニブタでは反復経口投与により血漿中曝露量が増加した。ネランドミラストの血漿中曝露量の性差はラット及びマウスで認められ，ラットでは雄よりも雌で，マウスでは雌よりも雄で高い傾向を示した。ネランドミラストは P-gp の基質であるが，ヒトに単回経口投与後の血漿中濃度が用量に比例して増加したこと及びヒトでの絶対的バイオアベイラビリティが高かったことから，ヒトでのネランドミラストの吸収は，腸管に発現する P-gp によって制限されないと予想される。

[$^{14}$C]ネランドミラストの血漿タンパク結合率は，ヒト，ラット，ミニブタ及びサルでは中程度であり，ウサギでは高かった。白色及び有色ラットに[$^{14}$C]ネランドミラストを経口投与後，放射能は全身組織へ広範に分布した。中枢神経系での放射能濃度は非常に低く，ネランドミラスト及び/又は代謝物が中枢神経系にはほとんど分布しなかった可能性がある。

ネランドミラストは *in vivo* でキラル反転により，薬理学的活性が極めて低い微量代謝物である PD 1420 に代謝された。毒性評価に用いた，ネランドミラストの MRHD でのヒト AUC に対する

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

NOAEL での動物種の AUC の比は，キラル分離できない分析法で測定したネランドミラスト濃度を用いて算出した。PD 1420 は，動物種（ミニブタを除く）よりもヒトで多く生成されることから，この曝露量比は保守的であると考えられる。

PDE4 阻害により，細胞内の cAMP 濃度が上昇し，多様な遺伝子及びタンパク質が誘導される。非臨床試験動物種でみられた毒性は，PDE4 阻害剤の曝露及びその結果としての cAMP 濃度の増加が薬理作用を誘導するレベルを超え，調節のバランスが破綻した場合に発現すると考えられる。非臨床動物種を用いた反復投与毒性試験において，血管障害はネランドミラスト投与に関連した毒性所見であり，PDE4 阻害に起因すると考えられる。ネランドミラスト投与に関連した血管/血管周囲の炎症に関しては，ラットが最も感受性の高い動物種であることが確認されたが，ミニブタにおいても血管に毒性所見が認められた。ラット及びミニブタでは，それぞれ腸間膜及び心臓が標的器官であったが，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，血管障害により瀕死/死亡に至った例もあった。ラットでは，消化管の炎症により，摂餌量及び摂水量が著しく減少し，体重減少及び一般状態不良から瀕死/死亡に至った。ラット及びミニブタでは，血管障害は回復性を示した。ラット 26 週間反復投与毒性試験［CTD 2.6.6_3.1.4 項］における NOAEL は 2 mg/kg/日，ミニブタ 39 週間反復投与毒性試験［CTD 2.6.6_3.2.4 項］における LOAEL は 3 mg/kg/日で，そのときの曝露量は，ともに MRHD におけるヒト曝露量と同程度であった（表 5: 1）。

サル用量漸増/6 週間 DRF 試験において，100 及び 300 mg/kg/日（曝露量［AUC］は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ 14 及び 39 倍）の投与により，心室中隔の心尖部付近に巣状心筋変性又は壊死が認められたが，それに伴う血管の明らかな変化は認められなかった。サル 6 週間 DRF 試験では，300 mg/kg/日を投与した雄 1 例で，片側の精巣上体に血管炎が認められたが，限局性で，隣接組織への影響がみられなかったことから，毒性ではないと判断した。サル 39 週間反復投与毒性試験［CTD 2.6.6_3.3.3 項］における NOAEL は 30 mg/kg/日で，そのときの曝露量（AUC）はヒト曝露量の 10 倍であった（表 5: 1）。

血管の炎症，出血及び壊死を特徴とする血管障害は，非臨床動物種における PDE4 阻害剤の既知のクラスエフェクトであり［CTD 4.3-18_R10-1559］，血管緊張の調節異常及びそれに続く炎症性反応の結果と考えられている［CTD 4.3-19_R17-0158］。PDE4 の発現及び PDE4 阻害に対する反応の種差が，標的組織における種差の原因であると考えられている。PDE4 発現の種差に関する公表文献では，複数の組織における PDE4B の発現，並びに白血球の PDE4 mRNA 発現及び酵素活性が，ヒトよりもラットで多い又は高いこと［CTD 4.3-10_R18-1245］，PDE4 活性がヒトの心臓よりもげっ歯類の心臓で高いこと［CTD 4.3-09_R18-1244］，LPS で刺激したラットの全血を *in vitro* において PDE4 阻害剤で処理した場合に IL-6 遊離が増大したが，サルやヒトの全血では IL-6 の遊離は増大しなかったこと［CTD 4.3-07_R09-0156］などが報告されている。社内で実施したアッセイでは，ネランドミラストによる IL-6 遊離は，ラット全血でヒト全血よりも高く，ミニブタ全血ではヒト全血と同程度であった［CTD 2.6.2_3.3 項］。ラット及びミニブタの反復投与試験で認められた毒性により，ヒトへのネランドミラストの投与が否定されるものではないと考える。遺伝

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

学的にヒトに最も近い動物種と考えられるサルを用いた毒性試験の結果に基づくと，霊長類は他の動物種よりもネランドミラストに関連した毒性に対して感受性が低いことが示唆される。

主に一般状態不良となったラット及びミニブタにおいて，ネランドミラスト投与による血管障害に関連した臨床病理パラメータの変化が認められた。所見は典型的な炎症性プロファイルであり，白血球数，好中球数，リンパ球数及び単球数の増加，フィブリノーゲンの増加，及び A/G 比の低下を伴うアルブミンの減少（ラット），若しくはグロブリンの増加（ミニブタ）が認められた。

ラットでは，26 週間試験における 4 mg/kg/日以上又は 2 年間がん原性試験における 2 mg/kg/日を投与した数例の動物で，主に脛骨の骨膜における炎症及び新生骨形成を特徴とする肥大性骨症が認められた。ミニブタでは，同様の骨所見は認められなかったが，20 又は 25 mg/kg/日を投与した動物で，足根骨周囲組織に血管/血管周囲の変性が認められた。これらの所見が認められた曝露量は，MRHD におけるヒト曝露量と比較して，ラットの 26 週間及び 2 年間試験ではそれぞれ 5 及び 2 倍，ミニブタ 39 週間試験では 6 倍であった。両動物種ともに，発生頻度は多くないが，四肢の骨膜周囲の炎症により重度の運動障害及び瀕死が惹起され，その結果，安楽殺に至るケースも認められた。ラットでは，脛骨骨膜周囲の炎症は回復し，骨膜の新生骨形成も部分的に回復した。ミニブタでみられた足根骨周囲組織の所見は回復した。公表文献では，非選択的 PDE4 阻害剤又は PDE3/PDE4 阻害剤を投与したげっ歯類において，片側性の後肢腫脹及び新生骨形成が報告されている［CTD 4.3-37_R24-3154, CTD 4.3-31_R20-3186, CTD 4.3-32_R20-3187, CTD 4.3-36_R24-3062］。ミニブタではいずれの所見も報告されていないが，PDE4 阻害剤を投与したミニブタに関する情報が少ないことに注意を要する。サルでは骨周囲の結合組織における炎症を示唆する所見は認められなかった。動物種差，曝露量比及び文献情報を総合すると，長期投与試験で認められたラットの肥大性骨症は，成人ヒトにネランドミラストを MRHD で投与したときに発現する可能性は低いと考えられる。

表 5: 1　主要な反復投与毒性試験の NOAEL/LOAEL における定常状態でのネランドミラストの曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0-24}$）及び MRHD である 18 mg 1 日 2 回を投与したときのヒト曝露量との比較

| **Rat** | | | |
|---|---|---|---|
| Duration (weeks) | 4 | 13 | 26 |
| NOAEL (mg/kg/day) | 3 | 6 | 2 |
| $C_{max}$ (nmol/L)[a,d] | 817 / 1150 | 3830 /5920 | 822 / 1350 |
| $C_{max}$ MoE[b] | 2 / 3 | 8 / 13 | 2 / 3 |
| $AUC_{0-24}$ (nmol•h/L)[a,d] | 11300 / 14200 | 37300 / 62100 | 6240 / 9890 |
| AUC MoE[a,b] | 1.5 / 2 | 5 / 8 | 0.8 / 1.3 |
| Reference | CTD 4.2.3.2-01_U[redacted]-3445 | CTD 4.2.3.2-02_n00232817 | CTD 4.2.3.2-03_n00259627 |
| **Minipig** | | | |

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| Duration (weeks) | 2 | 13 | 39 |
| NOAEL (mg/kg/day) | 10 | 20 | 3 (LOAEL) |
| $C_{max}$ (nmol/L)[c,d] | 1480 | 2780 | 476 |
| $C_{max}$ MoE[b] | 3 | 6 | 1.0 |
| $AUC_{0-24}$ (nmol•h/L)[c,d] | 24350 | 41350 | 6760 |
| AUC MoE[b] | 3 | 6 | 0.9 |
| Reference | CTD 4.2.3.2-05_U[redacted]-1580 | CTD 4.2.3.2-06_n00221777 | CTD 4.2.3.2-07_n00269853 |
| **Cynomolgus monkey** | | | |
| Duration (weeks) | - | 13 | 39 |
| NOAEL (mg/kg/day) | - | 30 mg/kg/day | 30 mg/kg/day |
| $C_{max}$ (nmol/L)[c,d] | - | 7010 | 5660 |
| $C_{max}$ MoE[b] | | 15 | 12 |
| $AUC_{0-24}$ (nmol•r/L)[c,d] | - | 52400 | 77100 |
| AUC MoE[b] | | 7 | 10 |
| Reference | | CTD 4.2.3.2-09_n00290939 | CTD 4.2.3.2-10_n00307319 |
| **Human** | | Trial 1305-0012 | |
| Dose (MRHD) | | 18 mg bid | |
| $C_{max}$ (nmol/L)[d] | | 460 | |
| 2*$AUC_{0-}$τ,ss) (nmol•h/L)[d] | | 7440 | |
| Reference | | CTD 5.3.3.2-01_c25085412 | |

$AUC_{0-24}$: Area under concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose; bid: twice daily; $C_{max}$: Maximum (peak) observed drug concentration; MoE: Multiple of exposure; LOAEL: Lowest observed adverse effect level; MRHD: Maximum recommended human dose; NOAEL: No observed adverse effect level.

a Presented as male/female, due to sex differences.
b MoE in humans at 18 mg bid.
c Presented as combined sex due similarity between sexes.
d Exposure based on nerandomilast plasma concentrations measured with a non-chiral bioanalytical method.

トランスジェニック（Tg.rasH2）マウス 26 週間及びラット 2 年間のネランドミラストのがん原性試験において，がん原性を示唆する所見は認められなかった。また，ネランドミラストは *in vitro* 試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験）及び *in vivo* 試験（ラット小核試験）において，突然変異誘発性又は染色体異常誘発性を示さなかった。これらの結果より，ネランドミラストがヒトにおいてがんを誘発する可能性は低いと考えられる。

ラット EFD 試験では，6 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 5 倍）以上の群で，早期胚吸収及び着床後胚損失による胚致死が認められたが，3 mg/kg/日群（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の約 3 倍）では認められなかった。ウサギでは，15 mg/kg/日群（曝露量は MRHD

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

で投与したときのヒト曝露量の 4 倍［非結合型］）で，胚・胎児致死は認められなかった。ラット及びウサギを用いた EFD 試験では，検討した最高用量であるそれぞれ 9 及び 15 mg/kg/日までの群で形態異常や変異誘発作用を含む胎児毒性は認められず，そのときの曝露量は MRHD におけるヒト曝露量のそれぞれ約 7 及び 4 倍（ウサギは非結合型に基づく）であった。ラット PPND 試験では，3 mg/kg/日の高用量（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の約 2 倍）で，母体の機能への影響，$F_1$ 世代（出生児）の発生，行動及び生殖能への影響は認められなかった。PPND DRF 試験では，6 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 5～6 倍）で同腹児体重の減少がみられた。妊娠ラットに[$^{14}$C]ネランドミラストを経口投与したところ，胎盤に中等度の分布が認められたが，妊娠 12～14 日目の胚及び妊娠 18～20 日目の胎児における放射能濃度は，母動物の心臓血液中濃度よりも低かった。ラットを用いたこれらの試験に基づき，ネランドミラストは着床後胚損失（流産）又は新生児の低体重を引き起こす可能性があると考えられる。

PPND 本試験では，哺育期間中及び離乳前の出生児の血漿中にネランドミラストが検出されたことから，ネランドミラストのラット乳汁への分泌が示唆された。このことは，放射能標識ネランドミラストを経口投与した授乳ラットの乳汁中に放射能が排泄されたことにより裏付けられた。

ネランドミラストを 9 mg/kg/日まで 15 日間投与した雌では，性周期に影響はみられなかった。性成熟雌サルにネランドミラストを 39 週間投与中，10 及び 30 mg/kg/日（MRHD 時のヒト AUC 曝露量の 3 及び 10 倍）で散発的な月経周期の延長が認められた。

雌雄ラットを用いた FEED 試験（FEED 試験 1）において，9 mg/kg/日で受胎能及び交配に影響がみられたため，雄の受胎能への影響を評価するため，雄に交配前 10 週間から投与を開始し，未投与の雌と交配させる別の FEED 試験（FEED 試験 2）を実施したところ，受胎能及び交配を含む雄のパラメータに影響がないことが確認された。FEED 試験 2 では，FEED 試験 1 よりも長い期間（約 14 週間）投与を行ったが，精子の運動性，数及び形態への影響は認められなかった。6 mg/kg/日では雄ラットの生殖能にネランドミラストは影響を及ぼさないと結論され，FEED 試験 1 の結果が確認された。したがって，これらの FEED に対する NOAEL は 6 mg/kg/日と判断され，そのときの曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 3～4 倍であった。

ラット反復投与毒性試験において，精巣に毒性ではないと考えられる所見がみられたが，ミニブタ及びサルでは精巣における変化は認められなかった。ラットでは，精巣重量の 13%以下の増加が認められたが，投与用量又は期間との明確な関連性がなかった。病理組織学的検査では，精細管上皮の空胞化，管拡張（精細管，精巣網及び精巣上体頭部）及び残余小体の増加が認められたが，2 週間試験と比較して 13 週間試験ではより重篤な所見は認められず，26 週間試験では所見は認められなかった。公表文献［CTD 4.3-08_R17-0906］では，pan-PDE4 阻害剤を投与したげっ歯類の精巣に精巣重量の増加を含む変化がみられた。これらの変化は，おそらく体液ホメオスタシスの障害に起因しており，げっ歯類におけるクラスエフェクトであると考えられる。

ラット，ミニブタ及びサルを用いた反復投与毒性試験における雄性生殖器の病理組織学的所見，並びに FEED 試験の結果から，ネランドミラストは非臨床動物種の雄性生殖能に影響を及ぼさないと判断され，ヒトにおける安全性上の懸念は低いと考えられた。

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

生殖発生毒性試験の結果から，妊娠中又は妊娠を計画している女性に対して，胚・胎児喪失のリスク（流産）及び新生児への有害な影響（例えば，出生時体重の減少）を適切に説明し，ネランドミラスト投与の有益性とリスクを検討することが推奨される。ただし，ネランドミラストを服用している女性患者で妊娠が判明したとしても，非臨床試験の結果からは胎児における形態異常誘発の可能性が低いことが示唆される。妊娠期間中及び離乳前にネランドミラストを投与したラットでは，3 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の約 2 倍）で，母体の機能への影響，並びに $F_1$ 世代（出生児）の発生，行動及び生殖能への影響は認められなかったことから，妊娠期間中にネランドミラストを服用した場合の出生児への長期的な影響の可能性は低いことが示唆された。しかし，6 mg/kg/日（曝露量は MRHD におけるヒト曝露量の 5〜6 倍）で同腹児体重の減少がみられたことから注意喚起が推奨される。ラット試験において，哺育期間中及び離乳前の出生児の血漿中にネランドミラストが検出されたことから，ネランドミラストのラット乳汁への分泌が示唆された。そのため，授乳中の母親がネランドミラストを服用する場合，乳汁を介して新生児がネランドミラストに曝露される可能性がある。

BI 764333 は，ネランドミラストのヒト主要代謝物であり，マウス，ラット，ミニブタ及びサルにおいて生体内で生成され，PDE4 阻害の薬理活性は極めて低い。反復投与毒性，生殖発生毒性及びがん原性試験で到達した BI 764333 の血漿中曝露量は，それぞれの毒性を評価するのに十分であり，BI 764333 に関連した毒性は認められなかったと結論付けられた。BI 764333 は，*in vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験において，突然変異誘発性及び染色体異常誘発性が陰性であった。BI 764333 の hERG 試験により，カリウムチャネルへの影響はないことが示された。以上より，BI 764333 の非臨床安全性は ICH M3(R2)ガイダンスに定められた基準に従って包括的に評価されており，ヒトにおける BI 764333 の曝露による安全性上の懸念はないと判断された。

不純物 不純物XLVI 及び 不純物XIX の規格案は，毒性試験の適格性評価により支持されている。変異原性又は変異原性の可能性がある不純物が確認されているが，MRHD である 18 mg を 1 日 2 回投与では毒性学的懸念の閾値（1.5 µg/日）以下に留まるように管理される。

光毒性試験の結果及び反復投与毒性試験における一般状態観察の結果に基づくと，ネランドミラストが光毒性を示す可能性は低い。

以上のように，本 CTD で提示した非臨床試験成績は，ネランドミラストの製造販売承認申請を支持するものである。

ネランドミラストは，肺線維症において PDE4B を優先的に阻害する新規作用機序の化合物であり，肺線維症に対する効果的な治療薬となることが期待される。

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

## 6. 参考文献

P06-10894 Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. Pharmacol Rev. 2006; 58(3):488-520. (CTD 4.3-05)

P22-02946 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. Front Pharmacol. 2022; 13:838449. (CTD 4.3-01)

P23-04672 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. Front Pharmacol. 2023; 14:1219760. (CTD 4.3-02)

R09-0156 Dietsch GN, DiPalma CR, Eyre RJ, Pham TQ, Poole KM, Pefaur NB, et al. Characterization of the inflammatory response to a highly selective PDE4 inhibitor in the rat and the identification of biomarkers that correlate with toxicity. Toxicol Pathol. 2006; 34(1):39-51. (CTD 4.3-07)

R10-1413 Robichaud A, Stamatiou PB, Jin SLC, Lachance N, MacDonald D, Laliberte F, et al. Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens alpha2-adrenoceptor-mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. J Clin Invest. 2002; 110(7):1045-1052. (CTD 4.3-06)

R10-1559 Giembycz MA. Life after PDE4: overcoming adverse events with dual specificity phosphodiesterase inhibitors. Curr Opin Pharmacol 2005; 5:238-244. (CTD 4.3-18)

R13-0109 Selige J, Hatzelmann A, Dunkern T. The differential impact of PDE4 subtypes in human lung fibroblasts on cytokine-induced proliferation and myofibroblast conversion. J Cell Physiol. 2011; 226:1970-1980. (CTD 4.3-03)

R17-0158 Korkmaz S, Maupoil V, Sobry C, Brunet C, Chevalier S, Freslon J-L. An increased regional blood flow precedes mesenteric inflammation in rats treated by a phosphodiesterase 4 inhibitor. Toxicol Sci. 2009; 107(1):298-305. (CTD 4.3-19)

R17-0906 Heuser A, Mecklenburg L, Ockert D, et al. Selective inhibition of PDE4 in Wistar rats can lead to dilatation in testis, efferent ducts, and epididymis and subsequent formation of sperm granulomas. Toxicol Pathol 2013; 41(4):615-627. (CTD 4.3-08)

R17-0915 Roflumilast 500 mcg tablets (Forest Research Institute): pharmacology/toxicology NDA/BLA review and evaluation, application number: 022522Orig1s000. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2011. Website: accessdata.fda.gov (access date: 06 Apr 2022). (CTD 4.3-11)

R17-0916 Losco PE, Evans EW, Barat SA, et al. The toxicity of SCH 351591, a novel phosphodiesterase 4 inhibitor, in cynomolgus monkeys. Toxicol Pathol. 2004; 32(3):295-308. (CTD 4.3-16)

R17-0919 Otezla (apremilast) (Celgene): pharmacology/toxicology NDA/BLA review and evaluation, application number: 205437Orig1s000. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, 2014. Website: accessdata.fda.gov (access date: 06 Apr 2022). (CTD 4.3-15)

R17-0922 Losco PE, Poulet FM, Kaminska-McNamara GZ, Klein MF. Myocardial and Reproductive System Toxicity of SCH 351591, a Selective Phosphodiesterase-4 Inhibitor, in CD-1 Mice. Toxicol Pathol. 2010; 38(4):568-582. (CTD 4.3-17)

R18-1244 Richter W, Xie M, Scheitrum C, et al. Conserved expression and functions of PDE4 in rodent and human heart. Basic Res Cardiol 2011; 106:249-262. (CTD 4.3-09)

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

R18-1245 Bian H, Zhang J, Wu P, et al. Differential type 4 cAMP-specific phosphodiesterase (PDE4) expression and functional sensitivity to PDE4 inhibitors among rats, monkeys and humans. Biochem Pharmacol 2004; 68:2229-2236. (CTD 4.3-10)

R19-4011 Dincer Z, Piccicuto V, Walker UJ, Mahl A, McKeag S. Spontaneous and Drug-induced Arteritis/Polyarteritis in the Göttingen Minipig—Review. Toxicol Pathol. 2018; 46(2):121-130. (CTD 4.3-14)

R19-4012 Vogel B, Kolopp M, et al. Minipigs in safety assessment of a phosphodiesterase type IV inhibitor for the treatment of inflammatory skin diseases. Toxicologist. 1999; 48:323. (CTD 4.3-13)

R20-3186 Kinoshita T, Kobayashi S, Ebara S, et al. Phosphodiesterase inhibitors, pentoxifylline and rolipram, increase bone mass mainly by promoting bone formation in normal mice. Bone. 2000; 27(6):811-817. doi:10.1016/s8756-3282(00)00395-1. (CTD 4.3-31)

R20-3187 Miyamoto K, Waki Y, Horita T, Kasugai S, Ohya K. Reduction of bone loss by denbufylline, an inhibitor of phosphodiesterase 4. Biochem Pharmacol. 1997; 54(5):613-617. (CTD 4.3-32)

R23-0312 Azevedo MF, Faucz FR, Bimpaki E, Horvath A, Levy I, de Alexandre RB, et al. Clinical and molecular genetics of the phosphodiesterases (PDEs). Endocr Rev. 2014; 35:195-233. (CTD 4.3-04)

R24-3062 Heuser A, Junker U, Bab I. Histopathological effects of phosphodiesterase type IV (PDE IV) inhibitors on the skeletal system of rodents. ESTP. Published online 2012. (CTD 4.3-36)

R24-3154 Längle UW, Brüggemann S, Prentice DE, et al. Hypertrophic osteopathy in rats following chronic administration of SDZ MNS 949, an Isoquinoline. Exp Toxicol Pathol. 1994; 45:473-479. (CTD 4.3-37)

R24-3323 Heaslip RJ, Evans DY. Emetic, central nervous system, and pulmonary activities of rolipram in the dog. Eur J Pharmacol. 1995; 286(3):281-290. (CTD 4.3-12)