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：	2.5 臨床に関する概括評価
文書作成日：	7 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 7
1. 製品開発の根拠 9
1.1 臨床薬理学的分類及び臨床開発プログラム 9
1.2 申請する効能又は効果 12
1.3 規制当局によるガイダンス及び助言 14
2. 生物薬剤学に関する概括評価 16
3. 臨床薬理に関する概括評価 17
3.1 薬物動態 17
3.1.1 基本的な薬物動態 17
3.1.2 内因性/外因性要因が薬物動態に与える影響 17
3.1.3 薬物相互作用 18
3.2 薬力学 19
3.2.1 QT 間隔への影響 19
3.2.2 曝露-反応関係 19
3.2.2.1 有効性 19
3.2.2.2 安全性 19
4. 有効性の概括評価 21
4.1 1305-0013 試験：IPF 21
4.2 1305-0014 試験：IPF 23
4.2.1 評価項目及び解析方法 23
4.2.2 試験集団 24
4.2.2.1 ベースライン特性 24
4.2.2.1.1 全体集団 24
4.2.2.1.2 日本人集団 25
4.2.2.2 被験者の内訳及び曝露状況 27
4.2.2.2.1 全体集団 28
4.2.2.2.1.1 DBL1 28
4.2.2.2.1.2 DBL2 28
4.2.2.2.2 日本人集団 28
4.2.2.2.2.1 DBL1 28
4.2.2.2.2.2 DBL2 29
4.2.3 有効性の結果 29
4.2.3.1 全体集団 29
4.2.3.1.1 主要評価項目及び FVC に関連する評価項目 29
4.2.3.1.1.1 DBL1 29
4.2.3.1.1.2 DBL2 36

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

4.2.3.1.2 重要な副次評価項目及び関連する評価項目 40
4.2.3.1.2.1 DBL1 41
4.2.3.1.2.2 DBL2 44
4.2.3.1.3 死亡までの期間 47
4.2.3.1.3.1 DBL1 47
4.2.3.1.3.2 DBL2 48
4.2.3.1.4 他の副次評価項目及び有効性のその他の評価項目 52
4.2.3.2 日本人集団 53
4.2.3.2.1 主要評価項目及び FVC に関する評価項目 53
4.2.3.2.1.1 DBL1 53
4.2.3.2.1.2 DBL2 55
4.2.3.2.2 重要な副次評価項目及び関連する評価項目 57
4.2.3.2.2.1 DBL1 57
4.2.3.2.2.2 DBL2 58
4.2.3.2.3 死亡までの期間 58
4.2.3.2.3.1 DBL1 58
4.2.3.2.3.2 DBL2 58
4.3 1305-0023 試験：PPF 58
4.3.1 評価項目及び解析方法 58
4.3.2 試験集団 60
4.3.2.1 ベースライン特性 60
4.3.2.1.1 全体集団 60
4.3.2.1.2 日本人集団 61
4.3.2.2 被験者の内訳及び曝露状況 62
4.3.2.2.1 DBL1 62
4.3.2.2.1.1 全体集団 62
4.3.2.2.1.2 日本人集団 62
4.3.3 有効性の結果 63
4.3.3.1 全体集団 63
4.3.3.1.1 主要評価項目及び FVC に関連する評価項目 63
4.3.3.1.1.1 DBL1 63
4.3.3.1.2 重要な副次評価項目及び関連する評価項目 68
4.3.3.1.2.1 DBL1 68
4.3.3.1.3 死亡までの期間 74
4.3.3.1.4 他の副次評価項目及び有効性のその他の評価項目 76
4.3.3.1.4.1 DBL1 76
4.3.3.2 日本人集団 77
4.3.3.2.1 主要評価項目及び FVC に関連する評価項目 77
4.3.3.2.1.1 DBL1 77
4.3.3.2.2 重要な副次評価項目及び関連する評価項目 78
4.3.3.2.2.1 DBL1 78
4.3.3.2.3 死亡までの期間 80

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

4.4 併合解析（1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1）：IPF 及び PPF 81
4.4.1 52 週時点のベースラインからの FVC（mL）の絶対変化量 81
4.4.2 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 82
4.4.3 %DLCO（Hb 補正），酸素療法及び L-PF に関連する評価項目 86
5. 安全性の概括評価 87
5.1 曝露状況 87
5.1.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF 87
5.1.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF 87
5.2 有害事象 87
5.2.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF 88
5.2.1.1 有害事象の要約 88
5.2.1.1.1 全体集団 88
5.2.1.1.2 日本人集団 89
5.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 90
5.2.1.2.1 全体集団 90
5.2.1.2.2 日本人集団 91
5.2.1.3 投与中止に至った有害事象 93
5.2.1.3.1 全体集団 93
5.2.1.3.2 日本人集団 94
5.2.1.4 特記すべき安全性に関する項目 94
5.2.1.4.1 特記すべき安全性に関する項目の要約 95
5.2.1.4.1.1 全体集団 95
5.2.1.4.1.2 日本人集団 96
5.2.1.4.2 「Gastrointestinal symptoms」 97
5.2.1.4.2.1 全体集団 97
5.2.1.4.2.2 日本人集団 98
5.2.1.4.3 「Weight decrease」 99
5.2.1.4.3.1 全体集団 99
5.2.1.4.3.2 日本人集団 101
5.2.1.4.4 その他の特記すべき安全性に関する項目 101
5.2.1.4.4.1 全体集団 101
5.2.1.4.4.2 日本人集団 102
5.2.1.5 重篤な有害事象（死亡含む） 102
5.2.1.5.1 全体集団 102
5.2.1.5.2 日本人集団 104
5.2.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF 104
5.2.2.1 有害事象の要約 105
5.2.2.1.1 全体集団 105
5.2.2.1.2 日本人集団 105

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

5.2.2.2 比較的よくみられる有害事象 106
5.2.2.2.1 全体集団 106
5.2.2.2.2 日本人集団 107
5.2.2.3 投与中止に至った有害事象 108
5.2.2.3.1 全体集団 108
5.2.2.3.2 日本人集団 109
5.2.2.4 特記すべき安全性に関する項目 109
5.2.2.4.1 特記すべき安全性に関する項目の要約 110
5.2.2.4.1.1 全体集団 110
5.2.2.4.1.2 日本人集団 111
5.2.2.4.2 「Gastrointestinal symptoms」 112
5.2.2.4.2.1 全体集団 112
5.2.2.4.2.2 日本人集団 113
5.2.2.4.3 「Weight decrease」 114
5.2.2.4.3.1 全体集団 114
5.2.2.4.3.2 日本人集団 116
5.2.2.4.4 その他の特記すべき安全性に関する項目 116
5.2.2.4.4.1 全体集団 116
5.2.2.4.4.2 日本人集団 117
5.2.2.5 重篤な有害事象（死亡含む） 117
5.2.2.5.1 全体集団 117
5.2.2.5.2 日本人集団 119
5.2.3 併合解析（1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1） 119
5.2.3.1 有害事象の要約 120
5.2.3.2 比較的よくみられる有害事象 120
5.2.3.3 投与中止に至った有害事象 122
5.2.3.4 特記すべき安全性に関する項目 122
5.2.3.4.1 特記すべき安全性に関する項目の要約 122
5.2.3.4.2 「Gastrointestinal symptoms」 124
5.2.3.4.3 「Weight decrease」 124
5.2.3.4.4 その他の特記すべき安全性に関する項目 124
5.2.3.5 重篤な有害事象（死亡含む） 125
5.3 臨床検査値の評価 127
5.3.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF 127
5.3.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF 127
5.3.3 併合解析（1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1） 127
5.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 127
5.4.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF 127
5.4.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF 127
5.5 特別な患者集団における安全性 128

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

5.6 特別な状況下における安全性 128
5.6.1 薬物相互作用 128
5.6.2 妊娠及び授乳時の使用 128
5.6.3 過量投与 129
5.6.4 薬物乱用 129
5.6.5 離脱症状及び反跳現象 129
5.6.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 129
5.7 添付文書（案）を裏付ける安全性情報 129
5.8 市販後使用経験 131
6. ベネフィットとリスクに関する結論 132
6.1 疾患背景 132
6.1.1 臨床的及び病理生理学的側面 132
6.1.1.1 IPF 132
6.1.1.2 PPF 132
6.1.2 治療の現状 134
6.1.2.1 IPF 134
6.1.2.2 PPF 135
6.2 推奨用法及び用量 136
6.2.1 IPF 136
6.2.2 PPF 143
6.3 ベネフィット 148
6.3.1 IPF 148
6.3.2 PPF 151
6.4 リスク 154
6.4.1 IPF 154
6.4.2 PPF 154
6.5 ベネフィット・リスク評価 154
6.5.1 IPF 154
6.5.2 PPF 159
7. 参考文献 163

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

略号一覧表

ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion	吸収，分布，代謝，排泄
ADR	adverse drug reaction	ー
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
AF	Antifibrotics	抗線維化薬
ALAT	Latin American Thoracic Association	ラテンアメリカ胸部医学会
ATS	American Thoracic Society	米国胸部医学会
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma over the time interval from 0 extrapolated to infinity	投与後 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	Area under the concentration-time curve of the analyte in plasma at steady state over a uniform dosing interval τ	定常状態における投与間隔 τ における血漿中濃度-時間曲線下面積
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BI	Boehringer Ingelheim	ベーリンガーインゲルハイム
bid	bis in die (twice daily dosing)	1 日 2 回（投与）
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum measured concentration of the analyte in plasma	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum measured concentration of the analyte in plasma	最低血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DBL	Database lock	データベースロック
DDI	Drug-drug interaction	薬物相互作用
DILI	Drug induced liver injury	薬物性肝障害
DLCO	Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide	一酸化炭素肺拡散能
eCRF	Electronic case report form	電子症例報告書
EOS	End of study (corresponds with End of Trial)	治験終了
EOT	End of treatment	治験薬投与終了
ER	Exposure-response	曝露－反応
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
gMean	Geometric mean	幾何平均
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale	病院における不安と抑うつに関する質問票
Hb	Haemoglobin	ヘモグロビン
HLT	High level term	高位語
HR	Hazard ratio	ハザード比

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

HRCT	High-resolution computed tomography	高分解能コンピュータ断層撮影
ICH	International Conference on Harmonisation	医薬品規制調和国際会議
IIP	Idiopathic interstitial pneumonia	特発性間質性肺炎
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
IR	Immediate release	即放
JRS	Japanese Respiratory Society	日本呼吸器学会
L-PF	Living with Pulmonary Fibrosis	-
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MMRM	Mixed effect models for repeated measures	混合効果反復測定モデル
NDA	New drug application	新薬承認申請
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PF-ILD	Progressive fibrosing interstitial lung disease	進行性線維化を伴う間質性肺疾患
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
popPK	Population pharmacokinetic	母集団薬物動態
PPF	Progressive pulmonary fibrosis	進行性肺線維症
PT	Preferred term	基本語
Q1	-	第 1 四分位値
Q3	-	第 3 四分位値
QOL	Quality of life	生活の質
QT	Time between start of the Q-wave and the end of the T-wave in an electrocardiogram	心電図の Q 波開始から T 波終了までの時間
QTcF	Heart rate corrected QT interval (using the Fridericia adjustment)	Fridericia 補正法による補正 QT 間隔
RA-ILD	Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease	関節リウマチに伴う間質性肺疾患
REML	Restricted maximum likelihood	制限付き最尤法
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SD	Standard deviation	標準偏差
SLB	Surgical lung biopsy	外科的肺生検
SMQ	Standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SpO_2	Oxygen saturation	酸素飽和度
$_{,ss}$	At steady state	定常状態における
$t_{1/2}$	Terminal half-life of the analyte	消失半減期
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎

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

1. 製品開発の根拠

1.1 臨床薬理学的分類及び臨床開発プログラム

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ホスホジエステラーゼ（PDE）4B 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。

PDE4 酵素は，二次メッセンジャー分子である環状アデノシン一リン酸を加水分解し，不活性化することで，線維化及び炎症反応に寄与する。肺における PDE4B 阻害は，線維化促進増殖因子の阻害，線維芽細胞の増殖抑制，線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化転換及び線維芽細胞の遊走の抑制，線維芽細胞の細胞死の促進，並びに細胞外マトリックスの合成，放出及び機能の抑制に寄与すると考えられている［CTD 4.3-23_R12-5544，CTD 5.4-66_R12-5546］。PDE4B アイソザイムは，ヒトの肺で高度に発現しており，肺の線維化及び炎症に重要な役割を果たしている［CTD 5.4-94_R23-1804，CTD 5.4-48_P23-01464］。

これらの pan-PDE4 阻害剤の幅広い抗線維化及び抗炎症作用に関する報告に基づき，本薬は単剤療法及び既存治療との併用療法で，IPF 及び PPF に対する治療効果を有すると考えられる。また，pan-PDE4 阻害剤の PDE4D に対する親和性は胃腸障害に関連する副作用の主な原因であると考えられ［CTD 4.3-06_R10-1413，CTD 4.3-07_R09-0156］，これらの副作用により pan-PDE4 阻害剤は臨床での使用が制限されている。IPF 又は PPF を適応症としていない他の pan-PDE4 阻害剤と比較して，本薬は PDE4D に対する親和性が低いため，忍容性が高いと考えられる。

本薬は，細胞及び動物モデルを用いた試験において炎症性サイトカインの産生，肺胞洗浄液中の好中球数の増加，細胞外マトリックス成分の産生，線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化転換及び線維芽細胞の増殖を阻害することが示された［CTD 4.2.1.1-07_n00073869，CTD 4.2.1.1-06_n00201000, CTD 4.2.1.1-08_n00202222, CTD 4.2.1.1-09_n00074065, CTD 4.2.1.1-10_n00255600］。線維芽細胞の増殖では，ニンテダニブとの相乗的な阻害作用が認められた。また，マウス及びラットの肺線維症モデルにおいて有効性を示した［CTD 4.2.1.1-11_n00255482，CTD 4.2.1.1-12_n00255483］。本薬は，ラットで良好な短期忍容性を示し，スンクスの嘔吐モデルでも良好な忍容性を示した［CTD 4.2.1.2-02_U11-2049，CTD 4.2.1.2-01_U11-2242］。第 I 相試験の被験者（健康被験者及び IPF 患者）から得られた全血を用いた ex vivo アッセイにて，本薬投与でリポ多糖刺激による腫瘍壊死因子-α 及びインターフェロン γ 放出の阻害が認められた［CTD 5.3.3.1-01_1305-0001 試験_U13-1792，CTD 5.3.3.1-02_1305-0002 試験_c02191718，CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937，CTD 5.3.3.2-01_1305-0012 試験_c25085412］。

本承認申請で申請する効能又は効果である IPF 及び PPF に関する医学的背景及び現在の治療法は，6.1 項を参照のこと。

本薬は IPF 及び PPF を対象に開発を行っており，国際共同試験として IPF 患者を対象とした第 II 相試験（1305-0013 試験），IPF 患者を対象とした第 III 相試験（1305-0014 試験），PPF 患者を対象とした第 III 相試験（1305-0023 試験）を本申請の臨床データパッケージに含めた。日本はこれらの国際共同治験に参加した。なお，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の参加者を対象とした非盲検，第 III 相試験（1305-0031 試験）を実施中である。

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

本申請の臨床データパッケージは，評価資料 15 試験及び参考資料 10 試験で構成した（表 1.1: 1）。いずれの試験も，医薬品規制調和国際会議（ICH）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP），ヘルシンキ宣言の原則及び臨床試験の実施に関する規制及びガイドラインに従って実施した。

表 1.1: 1　　臨床データパッケージ

相	主要目的	試験番号	対象被験者	概要	使用製剤	資料区分
I	PK，安全性	1305-0001	健康成人	SRD：本薬最大 24 mg	経口液用粉末	参考
		1305-0002	健康成人	MRD：本薬最大 6 mg（1 日 2 回，14 日間）	経口液用粉末	参考
		1305-0011	健康成人	SRD：本薬 36 mg 及び 48 mg MRD：本薬 6 mg 及び 12 mg（1 日 2 回，14 日間）	TF1	参考
		1305-0012	IPF 患者	MRD：本薬 18 mg（1 日 2 回，最大 12 週間）	TF1	参考
		1305-0015	健康成人	イトラコナゾールとの DDI（本薬が被相互作用薬）	TF1	評価
		1305-0016	健康成人	ヒト ADME	-	参考
		1305-0017	健康成人	日本人を対象とした SRD：本薬 12 mg 及び 24 mg	TF1	参考
		1305-0020	健康成人	TF1 製剤：食事の影響	TF1	参考
		1305-0024	健康成人	中国人 PK 試験：本薬 9 mg 及び 18 mg	C1	参考
		1305-0025	腎機能障害被験者	腎機能障害の影響	C1	評価
		1305-0026	健康成人	Thorough QT	C1	評価
		1305-0027	肝機能障害被験者	肝機能障害の影響	C1	評価
		1305-0028	健康成人	C1 製剤（[redacted]），TF2 製剤：相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響	TF2, C1	参考
		1305-0030	健康成人	絶対的バイオアベイラビリティ	C1	参考
		1305-0033	健康成人	ミダゾラムとの DDI（本薬が相互作用薬）	C1	評価
		1305-0034	健康成人	ニンテダニブ及びピルフェニドンとの DDI（本薬が相互作用薬）	C1	評価
		1305-0037	健康成人	生物学的同等性試験（本薬 18 mg）：C1 製剤（[redacted]）vs C2 製剤（[redacted]）	C1, C2	評価
		1305-0038	健康成人	日本人 PK 試験（キラル測定を含む）：本薬 9 mg 及び 18 mg	C1	評価
		1305-0039	健康成人	C2 製剤（[redacted]）：食事の影響	C2	評価
		1305-0051	健康成人	生物学的同等性試験（本薬 9 mg）：C1 製剤（[redacted]）vs C2 製剤（[redacted]）	C1, C2	評価
		1305-0113	健康成人	ボセンタンとの DDI（本薬が被相互作用薬）	C1	評価
		1305-0119	健康成人	カルバマゼピンとの DDI（本薬が被相互作用薬）	C1	評価
II	有効性，安全性	1305-0013	IPF 患者	本薬 18 mg，1 日 2 回 12 週間投与	TF2	評価
III	有効性，安全性	1305-0014	IPF 患者	本薬 9 mg 又は 18 mg，1 日 2 回 52 週間以上投与（FIBRONEER™ – IPF）	C1	評価
	有効性，安全性	1305-0023[1]	PPF 患者	本薬 9 mg 又は 18 mg，1 日 2 回 52 週間以上投与（FIBRONEER™ – ILD）	C1	評価

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

ADME：吸収/分布/代謝/排泄，C1：[redacted]のフィルムコート錠（第 III 相試験使用製剤），C2：[redacted]のフィルムコート錠（市販予定製剤），DDI：薬物相互作用，ILD：間質性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，MRD：反復漸増投与，PK：薬物動態，SRD：単回漸増投与，TF1：初期臨床試験用製剤，TF2：第 II 相試験使用製剤，[redacted]

1 主要解析時点である初回データベースロック（DBL1）までの結果が得られている。

1305-0013 試験は，IPF 患者を対象とした Proof-of-concept 試験であり，本薬 18 mg を 1 日 2 回 12 週間投与した。1305-0013 試験の結果，安定した抗線維化薬（AF［ニンテダニブ又はピルフェニドン］）の併用有無にかかわらず，プラセボ投与と比較して，本薬投与で努力肺活量（FVC）低下の抑制が示されたことから，IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験及び PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験を開始した。

1305-0014 試験は，IPF 患者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，AF（ニンテダニブ又はピルフェニドン）[1]の併用下又は非併用下において，本薬 9 mg，本薬 18 mg，又はプラセボを 1 日 2 回，52 週間以上投与した。IPF の診断は，米国胸部医学会/欧州呼吸器学会/日本呼吸器学会/ラテンアメリカ胸部医学会（ATS/ERS/JRS/ALAT）による 2022 年改訂の診断ガイドライン［CTD 5.4-40_P22-03204］に基づくこととし，高分解能コンピュータ断層撮影（HRCT）パターンは中央判定した。ベースライン時の AF 使用の有無（非 AF 層，AF 層）を層別因子として，被験者を本薬 9 mg 1 日 2 回経口投与（本薬 9 mg 群），本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与（本薬 18 mg 群），又はプラセボ 1 日 2 回経口投与（プラセボ群）に 1:1:1 の比で割り付けた。

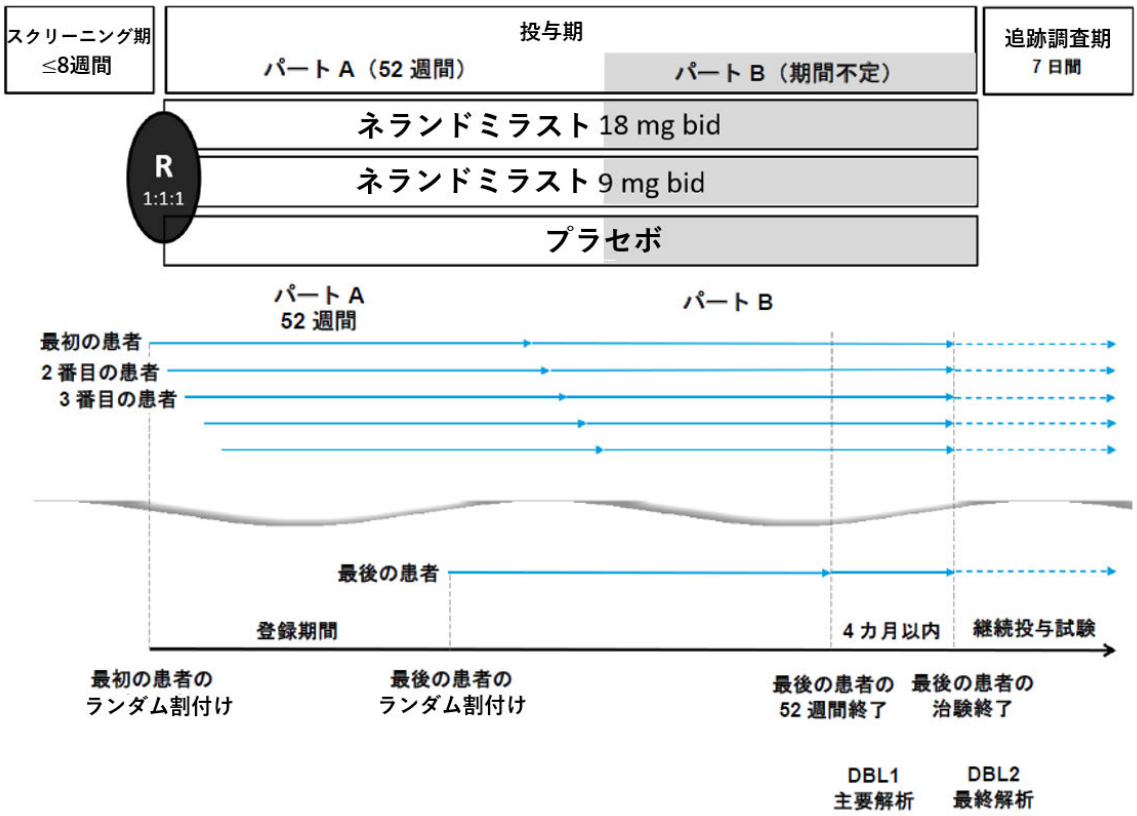
1305-0023 試験は，PPF 患者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であり，AF（ニンテダニブ）[2]の併用下又は非併用下において，本薬 9 mg，本薬 18 mg，又はプラセボを 1 日 2 回，52 週間以上投与した。HRCT の中央判定に基づき肺線維症が認められ，かつ Visit 1（スクリーニング）前の 24 カ月間以内に事前に規定した進行性の基準（FVC の臨床的に意義のある低下がみられる又は次のうちいずれか 2 つに該当する；FVC の marginal decline，呼吸器症状の悪化，HRCT 画像上での線維化範囲の悪化，表 1.2: 1 参照）を満たす患者を対象とした。ベースライン時の AF 使用の有無（非 AF 層，AF 層）及び中央判定に基づく HRCT パターン（通常型間質性肺炎［UIP］又は UIP 様の線維化パターン，その他の線維化パターン）を層別因子として，被験者を本薬 9 mg 1 日 2 回経口投与（本薬 9 mg 群），本薬 18 mg 1 日 2 回経口投与（本薬 18 mg 群），又はプラセボ 1 日 2 回経口投与（プラセボ群）に 1:1:1 の比で割り付けた。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の治験デザインの概要を図 1.1: 1 に示す。いずれの試験でも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ベースロック（DBL）を実施した（DBL1）。主要解析の結果が得られ，本薬の 2 用量（9 mg 及び 18 mg）のベネフィット・リスクが評価されるまで，各被験者はランダム割付け及び盲検化された治験薬の投与を継続した。ベネフィット・リスク評価が得られた後，被験者が非盲検継続投与試験（1305-0031 試験）の組入れ基準を満たし，かつ継続投与を希望する場合は，親試験（1305-0014 試験，1305-0023 試験）から 1305-0031 試験への移行を選択可とした。1305-0031 試験ではベネフ

1 「特発性肺線維症」の適応症を有する AF：ニンテダニブ，ピルフェニドン
2 「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」の適応症を有する AF：ニンテダニブ

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

ィット・リスクプロファイルがより良好であった本薬の用量を用いた。親試験（1305-0014 試験，1305-0023 試験）では，すべての被験者が治験薬投与終了（EOT）Visit 及び治験終了（EOS）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治験を完了し，最終解析を実施した（DBL2）。



bid：1 日 2 回投与，DBL：データベースロック，R：ランダム化

図 1.1: 1　　1305-0014 試験及び 1305-0023 試験：治験デザインの概要

本開発プログラムでは，患者，介護者及び医療専門家が治験のシミュレーションに参加し，治験参加に関する重要な障壁を特定した。シミュレーションで得られた結果は，patient centricity を高めるため，治験デザインに反映した（患者報告アウトカムのリモート評価，Visit の柔軟性の向上，移動時支援サービス，患者及び介護者向けの情報提供及び患者ニーズに関する治験担当医師のトレーニングなど）（［CTD 5.4-50_P23-03167］）。

1.2　　申請する効能又は効果

本申請の効能又は効果（案）は，「特発性肺線維症」及び「進行性肺線維症」である。

IPF

「特発性肺線維症」の適応症では，IPF 患者を対象としたピボタル試験である 1305-0014 試験の主要解析（DBL1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び最終解析（DBL2：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果，並びにそ

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

の他評価資料及び参考資料の結果に基づき，本薬の IPF に対する有効性，安全性及び薬物動態（PK）を評価した。また，1305-0014 試験 DBL2 と 1305-0023 試験 DBL1 の併合解析結果も評価した。

PPF

「進行性肺線維症」の適応症では，PPF 患者を対象としたピボタル試験である 1305-0023 試験の主要解析（DBL1：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の結果，並びにその他評価資料及び参考資料の結果に基づき，本薬の PPF に対する有効性，安全性及び PK を評価した。また，1305-0014 試験 DBL2 と 1305-0023 試験 DBL1 の併合解析結果も評価した。

本申請資料では，ATS/ERS/JRS/ALAT による 2022 年改訂の診断ガイドライン［CTD 5.4-40_P22-03204］に沿った適応症を表現するため，“進行性肺線維症（PPF）”と“進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）”は同義として使用した。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”という用語を推奨している。

1305-0023 試験では，米国食品医薬品局（FDA）との第 II 相終了時相談で推奨されたとおり，進行性線維化を伴う間質性肺疾患（ILD）患者を対象にニンテダニブを評価した INBUILD 試験［CTD 5.4-23_P19-08802］と同様の進行性線維化の基準が適用された。この基準は，IPF に類似した進行性の疾患挙動を示す適切な ILD 患者集団を同定可能であることが示されている。1305-0023 試験で用いた基準と 2022 年改訂の診断ガイドラインの診断基準は，必ずしも相互排他的ではなく重なりがあるものの，一酸化炭素肺拡散能（DLCO）に基づく基準やフォローアップの期間など，以下の違いがあった（表 1.2: 1 参照）。

表 1.2: 1　進行性の疾患挙動を示す線維性 ILD の基準

1305-0023 試験及び INBUILD 試験	**2022 ATS/ERS/JRS/ALAT［CTD 5.4-40_P22-03204］**
Visit 1 前 24 カ月以内に以下の基準のうち，1 つ以上を満たす。 • %FVC が 10%以上減少（相対変化量）する • %FVC が 5%以上 10%未満減少（相対変化量）し，呼吸器症状の悪化を伴う • %FVC が 5%以上 10%未満減少（相対変化量）し，胸部画像検査による線維性変化の範囲の増加を伴う • 呼吸器症状の悪化及び胸部画像検査による線維性変化の範囲の増加がみられる	12 カ月以内に以下の基準のうち 2 つ以上を満たす（他の原因がない場合）。 • 呼吸器症状の悪化 • 以下の疾患進行の生理学的所見のうち，いずれかに該当する 　○ 1 年以内の%FVC が 5%以上減少（絶対変化量）する 　○ 1 年以内の%DLCO（Hb 補正）が 10%以上減少（絶対変化量）する • 画像検査に基づく疾患進行

ATS/ERS/JRS/ALAT：米国胸部医学会/欧州呼吸器学会/日本呼吸器学会/ラテンアメリカ胸部医学会，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，ILD：間質性肺疾患

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

2022 年のガイドライン改訂前に実施された 3 試験（INBUILD 試験，RELIEF 試験，uILD 試験）での疾患進行の基準を比較した結果，同定された患者集団が大きく重複していることが示された［CTD 5.4-39_P21-10148］。2022 年 5 月の改訂ガイドラインの公表以降，これら複数の基準間で患者の特性と疾患の経過が高度に重複していることが報告されている［CTD 5.4-93_R22-2616, CTD 5.4-54_P24-03411，CTD 5.4-99_R24-2968，CTD 5.4-57_P24-05263］。

1305-0023 試験では，治験担当医師が 2022 年の ATS/ERS/JRS/ALAT 基準に基づく PPF に該当すると判断した被験者は，ランダム割付けされた被験者の 87.2%であった［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.1: 2］。また，後ろ向きの観察研究において，ATS/ERS/JRS/ALAT 基準に基づく PPF 要件を満たす患者の 90.5%が INBUILD 試験基準も満たしていた［CTD 5.4-54_P24-03411］。

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。

1.3 規制当局によるガイダンス及び助言

米国，欧州及び日本の規制当局との主な協議を以下に示す。

米国：FDA

20[redacted] 年[redacted] 月に Investigational New Drug 申請（受付番号：134721）し，20[redacted] 年[redacted] 月及び[redacted] 月に[redacted]の協議が実施された。1305-0013 試験の結果に基づき，2022 年 2 月に IPF に対する Breakthrough Therapy designation を取得した。20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]の協議が実施され，[redacted]について協議した。2022 年 8 月に IPF を対象とした Orphan Drug designation を取得した。2025 年 4 月に IPF を対象として priority review の指定を取得した。

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]に関する合意が得られた。20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]協議が実施され，[redacted]について協議した。追加協議及び[redacted] meeting（20[redacted] 年[redacted] 月）に基づき，[redacted]が追加された。

1305-0023 試験の DBL1 結果に基づき，2025 年 4 月に PPF に対する Breakthrough Therapy designation を取得した。

欧州：European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use

[redacted]に関する科学的助言を求め，20[redacted] 年[redacted] 月に回答が得られた。[redacted]は 20[redacted] 年[redacted] 月に承認された。

IPF の適応に対する Orphan designation の申請を 20[redacted] 年[redacted] 月に提出し，2024 年 6 月に委員会により承認された。[redacted]

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

[redacted]ため，IPF の Orphan designation 申請は 2025 年 4 月に撤回された。これは[redacted]ためである。

日本：医薬品医療機器総合機構

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]について協議した。

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]について協議した。

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]などについて協議した。

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 月に提出した。

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

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ネランドミラスト製剤は，フィルムコート即放（IR）錠である。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 73%である。本薬の開発中に複数の IR 錠が開発された。臨床試験で用いた本薬の製剤の概要を［CTD 2.7.1_表 1.2: 1］に示している。なお，各製剤間で本薬の曝露量は同程度であった。

第 III 相試験で用いた錠剤（[redacted] C1 製剤）と市販予定最終製剤（[redacted] C2 製剤）は同程度の曝露量を示すことが確認された（18 mg 錠の生物学的同等性［BE］試験については［CTD 2.7.1_2.4 項］を，9 mg 錠の BE 試験については［CTD 2.7.1_2.6 項］を参照されたい）。また，C1 製剤及び C2 製剤それぞれの 9 mg 錠と 18 mg 錠との間では，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号）別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性が確認されている（［CTD 2.7.1_1.2.2.3.1 項］を参照）。

本薬 18 mg を市販予定最終製剤として食後投与したとき，本薬の C_{max} はわずかに（14%）減少したものの，総曝露量（AUC）への食事の影響はなかった（［CTD 2.7.1_2.5 項］を参照）。したがって，本薬の市販予定最終製剤は食事に関する制限なく投与することができる。

血漿及び尿中のネランドミラストの測定には，適切にバリデーションされた生体試料分析法を用いた。

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

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 基本的な薬物動態

本薬は経口投与後，速やかに吸収され，投与後約 1.25 時間（範囲：0.5～4 時間）で C_{max} に達した。消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均［gMean］は約 10～17 時間であった。単回（48 mg まで）及び反復（18 mg までを 1 日 2 回［bid］）経口投与後，本薬の曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）はおおむね用量に比例して増加した。本薬は bid 投与後，Day 4 までに定常状態に到達し，C_{max} 及び AUC に基づく累積係数はそれぞれ 1.30 及び 1.38 であった。本薬の曝露量に対して食事による臨床的に意義のある変化は認められなかった。

本薬は主に CYP3A によって代謝され，ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）も代謝に寄与している。本薬の主要代謝物は BI 764333（定常状態での総薬物関連物質の 12.5%を占める）のみである。この代謝物の薬理活性は低かった。ヒトでは，代謝によって，投与後，薬理学的に活性な *R*-エナンチオマーから薬理学的に不活性な *S*-エナンチオマーへのキラル変換がわずか（R-体と S-体の合計に対して約 11%［$AUC_{\tau,ss}$ 比］）に生じる。したがって，*S*-エナンチオマーは本薬の微量代謝物（総薬物関連物質の 3%［投与後 96 時間まで採取した試料からの $AUC_{0-\infty}$ に基づく］）であると考えられる。肝排泄及び腎排泄はともに，本薬の消失において重要な役割を果たしている。ヒト ADME（マスバランス）試験（1305-0016 試験）において[^{14}C]標識した本薬を単回経口投与後の[^{14}C]標識薬物関連物質の総回収率（gMean）は，投与量の 95.0%であり，糞中に 58.0%，尿中に 36.4%が排泄され，11.9%は未変化体として尿中に排泄された。

本薬の PK は健康被験者，IPF 患者及び PPF 患者の間で同様であった。

3.1.2 内因性/外因性要因が薬物動態に与える影響

肝機能障害及び腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を評価することを主目的とした治験を実施した（1305-0025 試験及び 1305-0027 試験）。腎機能障害又は肝機能障害が本薬の曝露量に及ぼす影響は大きくはなかった。腎機能が正常な健康被験者と比べて，中等度の腎機能障害を有する被験者及び高度の腎機能障害を有する被験者では，それぞれ AUC が 37%及び 29%高く，C_{max} が 3%及び 14%低かった。同様に，肝機能が正常な健康被験者と比べて，軽度の肝機能障害（Child-Pugh A）を有する被験者及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh B）を有する被験者ではそれぞれ AUC が 5%及び 31%高く，C_{max} が 17%及び 31%低かった。

本薬の PK に影響を与える可能性のある共変量を特定するために，母集団 PK（popPK）解析を実施した。popPK 解析では，体重は共変量として特定され，体重が低い患者では体重が重い患者と比較しておおむね曝露量が高かった（例：体重 60 kg の患者では，体重 70 kg の患者と比較して $C_{min,ss}$ が 9%増加すると予想される）。また，中国人及び日本人が，共変量として特定され，日本人被験者ではより顕著な影響が認められた。中国人及び日本人患者では中国人/日本人以外と比べてトラフ血漿中濃度が約 40%高かったが，これは，アジア人患者の体重が白人患者に比べて低いことに加えて人種の影響に起因する可能性が高く，この程度の曝露量の増加は臨床的に意義のあ

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

る差とは考えられなかった（6.2 項参照）。性別及び年齢など，その他の内因性要因は本薬の曝露量に影響を及ぼさなかった。試験の人口統計学的特性やピルフェニドンの併用の違いを考慮にいれた場合，IPF 又は PPF という疾患の分類や PPF 内の ILD 臨床診断による分類の影響は認められなかった。

本薬の総曝露量（AUC）に食事による影響はなかったが，C_{max} は食後でわずかに（10～20%）低下した。

3.1.3 薬物相互作用

In vitro 評価に基づくと，本薬は主にチトクローム P450（CYP）3A によって代謝されるが，P-糖タンパク質（P-gp）の基質でもある。この薬物相互作用（DDI）の可能性の検討を主目的とした，イトラコナゾール（強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤）を用いた DDI 試験を実施した（1305-0015 試験）。イトラコナゾールと併用することで，本薬の C_{max} は 1.3 倍，AUC は 2.2 倍に増加した（［CTD 2.7.2_3.1.5.1.1 項，3.1.5.1.2 項］参照）。また，強い及び中程度の CYP3A 誘導剤を用いた DDI 試験を実施した（［CTD 2.7.2_3.1.5.1.5 項］参照）。カルバマゼピン（強い CYP3A 誘導剤）と併用することで，本薬の AUC は 51%，C_{max} は 31%減少し（1305-0119 試験），ボセンタン（中程度の CYP3A 誘導剤）と併用することで，本薬の AUC は 41%，C_{max} は 15%減少した（1305-0113 試験）。

In vitro 試験の結果から，本薬が臨床的に意義のある CYP3A 及び CYP2C 誘導作用を示す可能性が示唆された。この DDI の可能性の検討を主目的とした，CYP3A の相互作用を受けやすい基質であるミダゾラムを用いた DDI 試験を実施した（1305-0033 試験）。本薬はミダゾラムの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった（ミダゾラムの AUC は 8%減少）ことから，本薬は *in vivo* において CYP3A 誘導又は阻害作用を示さないと考えられる。また，CYP3A と CYP2C は共通のプレグナン X 受容体（PXR）経路を介して誘導されるため，本薬には CYP2C 誘導作用もないと結論付けられる。

本薬は臨床において，現在承認されている IPF 治療薬（ニンテダニブ及びピルフェニドン）及び PPF 治療薬（ニンテダニブ）と併用される可能性があるため，これらの IPF 及び PPF 治療薬と本薬との間の DDI の可能性も評価した。DDI 試験（1305-0034 試験）を実施した結果，本薬はニンテダニブ及びピルフェニドンの曝露量に影響を及ぼさなかった。一方，第 II 相及び第 III 相試験でのスパースな PK 用試料を用いて母集団 PK 解析を実施した結果，ニンテダニブが本薬の曝露量に意味のある影響を及ぼす可能性は認められなかったものの，ピルフェニドンが本薬のトラフ血漿中濃度を約 50%減少させた。*In vitro* 薬物相互作用（DDI）試験において，ピルフェニドンは CYP3A に対して臨床的に意味のある誘導を起こす可能性があることが示唆された（［CTD 2.6.4_8.3 項］参照）ことから，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている IPF 患者で認められた本薬の血漿中濃度の低下は，ピルフェニドンによる CYP3A の誘導に起因する可能性が考えられた。

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

3.2 薬力学

3.2.1 QT 間隔への影響

Thorough QT 試験（1305-0026 試験）の結果，本薬は 48 mg（ヒト推奨用量である 18 mg bid での曝露量［$C_{max,ss}$］の推定値の約 2.2 倍の曝露量）までの単回投与で QT 延長作用を示さなかった。プラセボ補正した QTcF のベースラインからの平均変化量の差の最大値は 3.2 ms で，対応する両側 90%信頼区間（CI）の上限は閾値である 10 ms を十分に下回っていた。

3.2.2 曝露-反応関係

3.2.2.1 有効性

有効性（FVC の絶対値）に関する曝露 - 反応（ER）モデルは，FIBRONEER-IPF（1305-0014 試験）及び FIBRONEER-ILD（1305-0023 試験）の臨床データに基づいて構築した。有効性（52 週を通しての FVC の絶対値の変化量）に対する曝露指標は定常状態でのトラフ血漿中濃度（$C_{min,ss}$）を用いた。最終的な FVC モデルは，プラセボ群での反応を記述した線形進行モデルに，ネランドミラストの効果を初期の off-set 効果及び疾患進行の傾きに対する疾患修飾効果として追加したモデルである。AF（ピルフェニドン又はニンテダニブ）による基礎治療は，ベースラインの FVC 及び FVC 疾患進行の両方に関連しており，上記の基礎治療を受けている患者では，いずれの AF による基礎治療も受けていない患者と比較して，ベースラインの FVC 値が低く，FVC 低下の傾きが急であった。PPF 患者と IPF 患者との間で比較した場合，年齢，身長及び性別の違いを考慮した後でも，PPF 患者においてベースラインの FVC が 11%低かった。この他には，IPF 又は PPF という疾患の分類や PPF 内の ILD 臨床診断による分類の影響は認められなかった。本薬の $C_{min,ss}$ の増加に伴い，FVC の低下が小さくなり，プラセボとの差が増大するという ER 関係が示された。しかしながら，高曝露量域では，この曝露量の増加に伴う FVC 低下の抑制効果は減弱した。9 mg 及び 18 mg bid の用量では，FVC の反応及び曝露量の両方においてかなりの重なりがみられた。9 mg 及び 18 mg bid の間で 52 週時の FVC の反応は同程度であった。FIBRONEER-IPF において，ピルフェニドンとの DDI により本薬のトラフ血漿中濃度が約 50%減少したことから，ピルフェニドンによる基礎治療を受けている IPF 患者がニンテダニブによる基礎治療を受けている，若しくは AF の基礎治療を受けていない本薬 9 mg bid 群の IPF 患者と同程度の曝露量及び有効性を得るためには 18 mg bid の投与が必要と考えられる。推奨用量については，6.2 項を参照されたい。

詳細については，［CTD 2.7.2］を参照されたい。

3.2.2.2 安全性

FIBRONEER-IPF（1305-0014 試験）及び FIBRONEER-ILD（1305-0023 試験）の臨床データに基づいて，本薬の曝露量といくつかの注目すべき安全性に関する項目（下痢，悪心，感染，5%超の体重減少及び 10%超の体重減少）との相関関係をロジスティック回帰モデルにより評価した。

下痢については，$C_{min,ss}$ を曝露指標とした対数－線形モデルがデータを最適に記述した。下痢発生確率は，本薬の曝露量の増加とともに増加する傾向が認められた。年齢（高齢の患者ほど発生率が高い），人種（白人の患者の発生率はアジア人と比べて高い）及びニンテダニブによる基礎

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

治療の併用（ニンテダニブ併用患者の発生率はピルフェニドン併用又は AF を併用していない患者と比べて高い）が影響を与える共変量として特定された。FIBRONEER-IPF と FIBRONEER-ILD を統合した場合での下痢発生率の予測値は，本薬の曝露がない条件で 19%，曝露量の四分位値の最小値及び最大値（それぞれ $C_{min,ss}$ で 52.2 nmol/L 及び 244 nmol/L）でそれぞれ 26%及び 35%であった（［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Table S102］参照）。

悪心については，$C_{max,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデルがデータを最適に記述した。ただし，ER 関係の傾きは，0 と有意な差はなく，悪心事象発生率の予測値は曝露量（$C_{max,ss}$）とともに増加しなかった。ニンテダニブによる基礎治療の併用（ニンテダニブ併用患者の発生率はピルフェニドン併用又は AF を併用していない患者と比べて高い），人種（白人の患者の発生率はアジア人と比べて高い）及び性別（女性で発生率が高い）が影響を与える共変量として特定された。

同様に，曝露量と感染症発生率との間に相関関係は認められなかった。

5%超の体重減少については，$C_{min,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデルがデータを最適に記述した。体重減少（5%超）発生率の予測値は本薬の曝露量とともに増加した。年齢（高齢の患者ほど発生率が高い），性別（女性で発生率が高い），人種（白人でもアジア人でもない人種で発生率が高い），体格指数（BMI［高 BMI ほど発生率が高い］），AF による基礎治療の併用（AF 併用患者の発生率は AF を併用していない患者と比べて高い）及び現喫煙（元喫煙者や生涯非喫煙者と比べて喫煙者が低い発生率）が影響を与える共変量として特定された。FIBRONEER-IPF と FIBRONEER-ILD を統合した場合，体重減少（5%超）発生率の予測値は，本薬の曝露がない条件で 40%，曝露量の四分位値の最小値及び最大値（それぞれ $C_{min,ss}$ で 53.4 nmol/L 及び 245 nmol/L）でそれぞれ 43%及び 52%であった（［CTD 5.3.3.5-01_206893_11768533_Table S105］参照）。

10%超の体重減少については，$AUC_{\tau,ss}$ を曝露指標とした線形 ER モデルがデータを最適に記述した。体重減少（10%超）発生率の予測値の中央値は本薬の曝露量とともにわずかに増加した。ただし，この増加は統計学的に有意ではなかった。年齢（高齢ほど発生率が高い），BMI（高 BMI ほど発生率が高い），体重減少を目的とした薬剤の併用（併用患者の発生率は非併用患者と比べて高い）及びニンテダニブによる基礎治療の併用（ニンテダニブ併用患者の発生率はピルフェニドン併用又は AF を併用していない患者と比べて高い）が影響を与える共変量として特定された。

詳細については，［CTD 2.7.2］を参照されたい。

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

4. 有効性の概括評価

4.1 1305-0013 試験：IPF

［CTD 2.7.6_4.1 項］

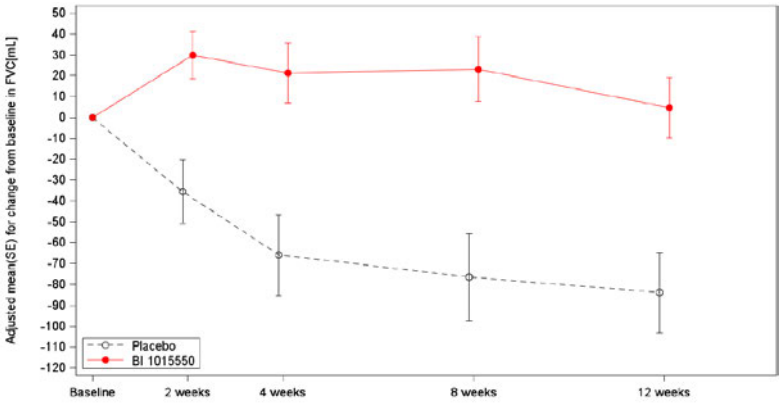
1305-0013 試験は，IPF 患者を対象とした本薬の Proof-of-concept 試験であり，本薬の有効性，安全性及び PK の評価を目的とした多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験であった。1305-0013 試験では，AF（ニンテダニブ又はピルフェニドン）との併用下又は非併用下で，本薬 18 mg 又はプラセボを 1 日 2 回，12 週間投与した。治験対象集団は，40 歳以上で，ATS/ERS/JRS/ALAT による 2018 年発刊の診断ガイドライン［CTD 5.4-81_R18-2794］に基づき IPF と診断され，HRCT で UIP 又は probable UIP のパターンで IPF の臨床診断と合致している患者とした。

1305-0013 試験の結果，安定した AF（ニンテダニブ又はピルフェニドン）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た（図 4.1: 1）。

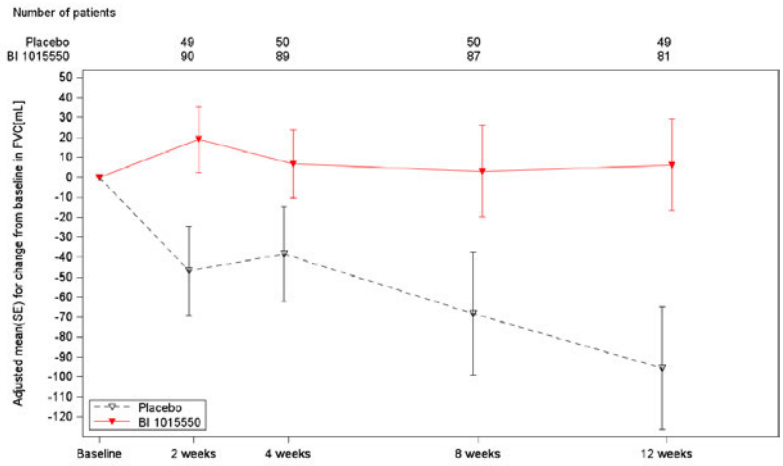
また，DLCO の予測値に対する割合（%DLCO）（ヘモグロビン［Hb］補正）の混合効果反復測定モデル（MMRM）解析では，プラセボ群と比較して，本薬群が優れている傾向が認められた（［CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Section 11.1.3.3］）。

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

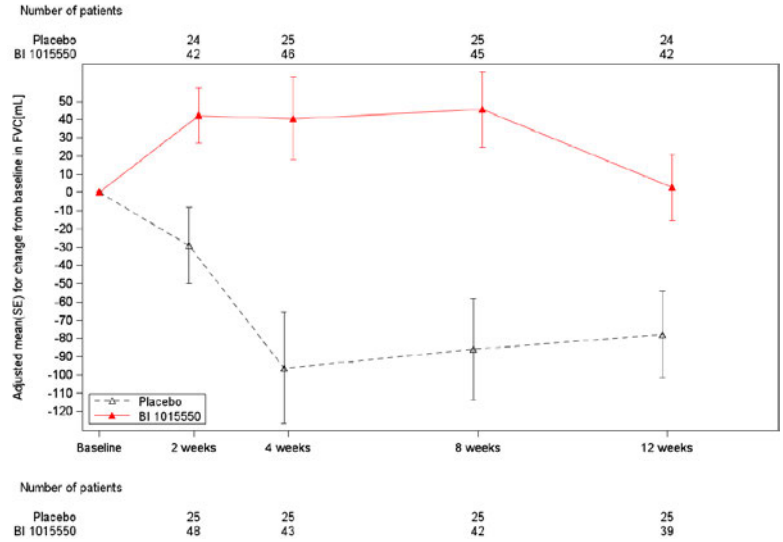
全体集団



非 AF 層（ベースライン時のニンテダニブ又はピルフェニドン使用あり）



AF 層（ベースライン時のニンテダニブ又はピルフェニドン使用あり）



AF：抗線維化薬，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，MMRM：混合効果反復測定モデル，SE：標準誤差

調整済み平均値（SE）は，ベースライン時の FVC，Visit，治療 x Visit の交互作用，ベースライン x Visit の交互作用を固定効果とし，被験者をランダム効果とした MMRM に基づく。被験者内誤差のモデリングには無構造の分散・共分散構造を用いた。

BI 1015550：本薬 18 mg 1 日 2 回投与

引用元：CTD 5.3.5.1-01-01_1305-0013 試験_c37065416_Figure 15.2.1.1.3:1，Figure 15.2.1.1.2:1，Figure 15.2.1.1.1:1

図 4.1: 1　12 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均変化量（SE）（MMRM）－FAS（治療下）（1305-0013 試験）

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

4.2 1305-0014 試験：IPF

4.2.1 評価項目及び解析方法

［CTD 2.7.3_1.3.1 項］［CTD 2.7.3_1.4.1 項］

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。ベースラインは，治験薬初回投与前の最後の評価時点で観察された値と定義した。

健康成人での FVC 変化量は平均−25～−35 mL/年であるが［CTD 5.4-71_R15-0845］，IPF 患者では FVC 低下の速度は健康成人の数倍である（AF による治療を行わない場合の FVC 変化量の平均値は−220 mL/年［CTD 5.4-07_P14-16496］）。FVC の推移は，治療効果の評価として IPF 治療で広く使用されている代替エンドポイントであり［CTD 5.4-03_P12-09607, CTD 5.4-04_P12-09611, CTD 5.4-05_P12-10347，CTD 5.4-45_P23-00755］，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及び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た［CTD 5.4-01_P11-07084，CTD 5.4-04_P12-09611, CTD 5.4-68_R14-1150，CTD 5.4-08_P15-03172，CTD 5.4-11_P17-04265，CTD 5.4-25_P19-11457］。

重要な副次評価項目は，複合評価項目であり，治験薬の初回投与日から DBL1 までに，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と定義した。IPF の急性増悪及び呼吸器疾患による入院のイベントは，治験担当医師により電子症例報告書（eCRF）に報告されたとおりとし，独立判定委員会の判定は受けていない。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析には DBL1 データを用い，第一種の過誤確率を有意水準 α=0.05（両側）に制御するためにグラフィカルアプローチによる閉検定手順を適用した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の主要解析では，肺移植及び死亡を除くすべての中間事象は治療方針（treatment policy）ストラテジーに従って取り扱った。主要解析は，投与中止又は救援治療の使用の有無にかかわらず，最大の解析対象集団（FAS：ランダム割付けされ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団）を対象として実施した。

主要評価項目の解析では，肺移植後のデータは IPF に対する効果を適切に反映したものではないとみなし，肺移植後のデータは除外した。死亡以外の欠測データは補完せず，missing at random として扱った。肺移植をせずに死亡した場合には，52 週時のデータに不良な値を割り当てた（各群における各 Visit 時の FVC のベースラインからの変化量の 10 パーセンタイル値に基づき補完した）。主要解析では，MMRM に基づく制限付き最尤法（REML）により，52 週時の FVC のベースラインからの変化量を投与群間で比較した。解析には，各 Visit 時における治療，各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与（ランダム割付けの層別因子），及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC を固定効果として含めた。

重要な副次評価項目の解析では，治験期間中にイベントが発生しなかった被験者は，イベントが認められないことが確認された最後の日で打ち切りとした。肺移植を受けた被験者は，肺移植を受けた時点で打ち切りとした。主要解析には，治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザ

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

ードモデルを用いた。本薬群のプラセボ群に対するハザード比（HR）の検定には，Wald 検定を用いた。

重要な副次評価項目及び関連する評価項目，並びに試験期間全体で評価を行う副次評価及びその他の評価項目は，各 DBL までの評価に基づき評価した。DBL1 から DBL2 までの追加の投与期間及び観察期間に基づき評価するため，事前規定したとおり DBL2 データ（EOS までに収集されたすべてのデータ）を用いて再度解析した。本試験では組入れが想定以上に早く完了したため，DBL1 では 52 週を超える投与期間及び観察期間が得られた被験者の割合が少なく，臨床的に意義のある転帰を評価するためのデータが限られた。このことから，DBL2 で得られた解析結果は重要である。

感度分析及び補足解析を実施し，異なる統計学的仮定及び中間事象に対する異なるストラテジーを用いて結果の頑健性を確認した。また，部分集団解析を実施し，主な部分集団における結果の一貫性を確認した。詳細は 1305-0014 試験の治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 9.7.1.3］を参照のこと。

その他の副次評価項目及びその他の評価項目として，FVC（%FVC 及びベースライン時から一定低下までの time-to-event を含む），DLCO，安静時酸素飽和度（SpO_2），重要な副次評価項目に含まれる各イベント，原因を問わない非待機的入院，患者評価による Living with Pulmonary Fibrosis（L-PF）スコア，救援治療の初回使用，酸素療法の初回使用を評価した。これらの評価項目では，多重性の調整は行わなかった。

1305-0014 試験の有効性の評価項目及び解析方法の詳細は，CTD 2.7.3_1.3.1 項及び 1.4.1 項を参照のこと。

L-PF 質問票は，肺線維症患者の意見に基づき作成された 44 項目の質問票であり，肺線維症患者に特異的な症状及び知覚の記録を目的としている。複数存在する患者報告アウトカム指標のうち，患者，臨床医，規制当局などの観点から，L-PF 質問票が重要な症状とその影響を最も的確に捉えると考えられた［CTD 5.4-92_R22-1714］。L-PF 質問票は，Symptom（呼吸困難，咳嗽，疲労）と Impact の 2 つから成り，Symptom 総スコアと Impact スコアから L-PF 総スコアを算出する（評価の平均値に 100 を掛け，スコア範囲は 0 から 100 として算出され，スコアが高いほど状態が悪いことを示す）。

4.2.2 試験集団

4.2.2.1 ベースライン特性

4.2.2.1.1 全体集団

［CTD 2.7.3_2.1.1.2 項］

1177 名の被験者が登録され，すべての被験者が 1:1:1 の比でプラセボの 1 日 2 回投与，本薬 9 mg の 1 日 2 回投与又は本薬 18 mg の 1 日 2 回投与のいずれかにランダム割付けされた。内訳は，プラセボ群 393 名，本薬 9 mg 群 392 名，本薬 18 mg 群 392 名であり，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。被験者の組入れが最も多かった国・地域は，欧州（37.6%）であり，次いでアジア（30.4%），米国（16.7%）であった。

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

被験者のほとんどが男性であった（男性 83.0%，女性 17.0%）。人種の割合は，白人が最も多く（67.7%），次いでアジア人（31.6%）であった。被験者の多くが高齢（平均年齢 70.2 歳，標準偏差［SD］：7.7）であり，65 歳未満が 21.0%，65 歳以上が 79.0%であった。ベースライン時の体重の平均値は，76.6 kg（SD：14.8）であった。

ベースライン時に AF（ニンテダニブ又はピルフェニドン）使用ありの被験者は 915 名（77.7%）であった。AF 使用の平均期間は，ニンテダニブ使用の被験者（535 名［FAS の 45.5%］）で 28.0 カ月，ピルフェニドン使用の被験者（380 名［FAS の 32.3%］）で 32.8 カ月であった。ベースライン時に AF 使用なしの被験者は 262 名（22.3%）であり，このうちの過半数（172 名，［FAS の 14.6%］）は，全く AF 使用歴のない被験者であった。

初回の IPF 診断からの期間の平均値は 3.5 年（SD：2.7）であり，被験者の約半数は初回診断から 3 年以上であった。

ベースライン時の FVC（mL）の平均値は 2843 mL（SD：781），%FVC の平均値は 78.2%（SD：17.3），%DLCO（Hb 補正）の平均値は 50.9%（SD：16.3）であった。これらのデータは，投与群間でおおむね同様であった。

ベースライン時にいずれかの AF 使用ありの被験者では，AF 使用なしの被験者と比較して，ベースライン時の診断からの期間が顕著に長く，酸素補充療法を受けていた被験者が多く，%FVC 及び%DLCO が低かった。ベースライン時の AF の種類別（ニンテダニブ又はピルフェニドン）では，これらの特徴に大きな差はなかった。

4.2.2.1.2 日本人集団

［CTD 2.7.3 Japanese_2.1.1.2 項］

全体で 196 名の日本人被験者が組み入れられ，135 名がランダム割付けされた。その内訳は，プラセボ群 37 名，本薬 9 mg 群 44 名，本薬 18 mg 群 54 名であった。

被験者のほとんどが男性であった（男性 81.5%，女性 18.5%）。被験者の平均年齢は 69.7 歳（SD：8.6）であり，65 歳未満が 27.4%，65 歳以上が 72.6%であった。ベースライン時の平均体重は，66.9 kg（SD：12.27）であり，全体集団と比較して日本人集団では体重が低かった。体重以外の人口統計学的特性では，全体集団と日本人集団に大きな差はなかった。

ベースライン時に AF 使用ありの集団は 78 名（57.8%）であり，このうち，ニンテダニブ使用の被験者は 65 名（日本人集団 FAS の 48.1%），ピルフェニドン使用の被験者は 13 名（日本人集団 FAS の 9.6%）であった。AF 使用の平均期間は，ニンテダニブ使用の被験者で 25.5 カ月，ピルフェニドン使用の被験者で 24.3 カ月であった。ベースライン時に AF 使用なしの被験者は 57 名（42.2%）であり，このうちの 80%以上（49 名，日本人集団 FAS の 36.3%）は，全く AF 使用歴のない被験者であった。日本人集団では，全体集団と比較して，全く AF 使用歴のない被験者の割合が高く，ベースライン時にいずれかの AF 使用ありの被験者の割合は低く，特にピルフェニドン使用ありの被験者の割合が低かった。

初回の IPF 診断からの期間の平均値は 3.74 年（SD：3.42）であり，被験者の約 45%は初回診断から 3 年以上であった。

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

ベースライン時の平均値は，FVC（mL）が 2717.9 mL（SD：738.8），%FVC が 79.28%（SD：15.54），%DLCO（Hb 補正）が 60.40%（SD：16.07）であった。FVC（mL）及び%FVC は投与群間でおおむね同程度であったが，%DLCO（Hb 補正）は本薬群と比較してプラセボ群でやや低かった。

ベースライン時の AF 使用の有無別の疾患特性（全体集団及び日本人集団）を表 4.2.2.1.2: 1 に示す。

全体集団の傾向と同様に，日本人集団 AF 層は，非 AF 層と比較して，ベースライン時の診断からの期間が長く，酸素補充療法を受けていた被験者が多く，%FVC 及び%DLCO が低かった。

日本人集団では，AF 層及び非 AF 層ともにプラセボ群のベースラインの FVC（mL）が本薬群に比較してやや高かった。

全体集団と比較して，日本人集団では，全体的に%DLCO がやや高く，特に非 AF 層のプラセボ群ではベースラインの FVC（mL），%FVC，%DLCO が高かった。

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

表 4.2.2.1.2: 1　ベースライン時の AF 使用の有無別の疾患特性－FAS（1305-0014 試験：全体集団及び日本人集団：DBL1）

	Overall population						Japanese population					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Patients without background AF therapy												
Number of patients (N %)	87	100.0	88	100.0	87	100.0	16	100.0	18	100.0	23	100.0
Time since first IPF diagnosis [yr] (mean, SD)	2.78	3.17	2.78	2.49	2.93	3.14	2.70	3.65	2.81	3.13	2.65	2.78
Baseline supplemental oxygen use (N %)	17	19.5	11	12.5	14	16.1	0	0.0	1	5.6	1	4.3
FVC [mL] (mean, SD)	2833	886	2764	739	2761	778	3014.6	880.8	2682.3	554.3	2781.0	812.3
FVC [% predicted] (mean, SD)	82.2	19.5	82.3	15.7	82.1	18.7	87.14	13.41	78.85	9.39	82.17	17.75
DLCO [% predicted][1] (mean, SD)	51.0	17.5	57.4	18.5	57.1	18.4	60.02	14.64	67.08	13.86	65.55	17.27
Patients with background AF therapy												
Number of patients (N %)	306	100.0	304	100.0	305	100.0	21	100.0	26	100.0	31	100.0
Time since first IPF diagnosis [yr] (mean, SD)	3.74	2.59	3.65	2.64	3.79	2.65	4.07	2.64	4.89	3.67	4.43	3.83
Baseline supplemental oxygen use (N %)	73	23.9	57	18.8	76	24.9	4	19.0	4	15.4	7	22.6
FVC [mL] (mean, SD)	2873	781	2859	793	2846	752	2723.1	813.9	2605.5	629.0	2629.6	742.2
FVC [% predicted] (mean, SD)	75.9	17.8	78.0	16.9	77.4	16.2	74.68	19.69	79.02	10.80	76.67	17.04
DLCO [% predicted][1] (mean, SD)	49.0	15.3	50.0	14.1	49.9	17.0	51.51	15.78	58.87	15.07	60.18	16.10

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，
FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，IPF：特発性肺線維症，L-PF：Living with Pulmonary Fibrosis，
N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
欠測のあった被験者は本表に表示していない。該当データについては引用元を参照のこと。
1　ヘモグロビンで補正
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.1.7.6: 3，Table 15.1.7.6: 4，Table 15.1.7.6: 3 J，Table 15.1.7.6: 4 J

4.2.2.2　被験者の内訳及び曝露状況

本試験の主要解析は，最後にランダム割付けされた被験者が 52 週間の治験薬投与を完了後に実施した（DBL1 データ）。事前規定のとおり DBL2 データを用いて最終解析を実施し，DBL2 までの投与及び観察期間に基づき評価した。

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

4.2.2.2.1 全体集団

［CTD 2.7.3_2.1.1.1 項］［CTD 2.7.3_2.1.1.3 項］

4.2.2.2.1.1 DBL1

治験薬投与を受けた 1177 名のうち，計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者は，962 名（81.7%），主要評価項目のための観察期間を完了した被験者は 1080 名（91.8%）であった。DBL1 までの治験中に計画された観察を完了した被験者は 1138 名（96.7%）であった。その内訳は，治験を継続中の被験者が 1046 名（88.9%），肺移植を受けた被験者が 17 名（1.4%），死亡した被験者が 75 名（6.4%）であった。DBL1 で治験薬投与を継続中であった被験者の割合は，1177 名中 928 名（78.8%）であった。DBL1 までに治験薬の投与を中止した被験者（21.2%）の投与中止理由は，有害事象（12.8%）が最も多く，次いで，その他（4.2%），被験者の意向による投与中止（3.8%）であった。本薬 18 mg 群において，治験薬の投与中止理由が有害事象であった被験者の割合が高かったこと，投与中止理由が被験者の意向であった被験者の割合が低かったこと，死亡した被験者の割合が低かったことを除き，その他の被験者の内訳の傾向は投与群間で同様であった。

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は，すべての投与群で 80%超であった。DBL1 までの投与期間の平均値は，すべての投与群で約 13.5 カ月（SD：約 4～5 カ月）であった。DBL1 までの観察期間の平均値は，すべての投与群で約 14.5 カ月（SD：約 3 カ月）であった。

4.2.2.2.1.2 DBL2

DBL2 までに計画した投与期を完了した被験者は 889 名（75.5%）であった。治験薬の投与を中止した被験者（24.5%）の投与中止理由の内訳は，有害事象（14.3%）が最も多く，次いでその他（5.2%）及び被験者の意向による投与中止（4.5%）であり，DBL1 と大きな差はなかった。

治験を完了した被験者は 1129 名（95.9%）であった。その内訳は，DBL2 までの治験期間中に計画された観察期間を完了した被験者が 1003 名（85.2%），肺移植を受けた被験者が 22 名（1.9%），死亡した被験者が 104 名（8.8%）であった

DBL1 から DBL2 の間に，治験薬の投与期間の平均値は約 1.5 カ月増加し，すべての投与群で約 15 カ月（SD：約 5 カ月）であった。DBL2 では，72.6%の被験者の投与期間が 15 カ月以上であった（DBL1 では 36.4%）。また，DBL1 から DBL2 の間に，観察期間の平均値は約 2 カ月増加し，すべての投与群で約 16 カ月（SD：約 3 カ月）であった。

4.2.2.2.2 日本人集団

［CTD 2.7.3 Japanese_2.1.1.1 項］［CTD 2.7.3 Japanese_2.1.1.3 項］

4.2.2.2.2.1 DBL1

治験薬投与を受けた日本人被験者 135 名のうち，計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者は 111 名（82.2%）であり，主要評価項目のために計画された観察を完了した被験者は 123 名（91.1%）であった。DBL1 までの治験中に計画した観察を完了した被験者は 131 名（97.0%）であった。その内訳は，DBL1 時点で治験を継続中の被験者が 125 名（92.6%），死亡した被験者が 6 名（4.4%）であった。日本人被験者では，DBL1 のデータカットオフ日までに肺移植を受けた被

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

験者はいなかった。DBL1 で治験薬投与を継続中であった被験者の割合は, 135 名中 108 名（80.0%）であった。DBL1 までに治験薬の投与を中止した 27 名（20.0%）の投与中止理由は，有害事象が 25 名（18.5%），被験者の意向による投与中止及びその他が各 1 名（0.7%）であった。非 AF 層及び AF 層のいずれでも, 治験薬投与を中止した被験者の割合には投与群間で大きな差はなかった。

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は，すべての投与群で 75%超であり，本薬群では 80%超であった（プラセボ群 75.7%，本薬 9 mg 群 84.1%，本薬 18 mg 群 85.2%）。DBL1 までの投与期間の平均値は，すべての投与群で約 14 カ月（SD：約 5 カ月）であり，DBL1 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 54%であった。DBL1 までの観察期間の平均値は，全体で 15.64 カ月（SD：2.57）であった。

4.2.2.2.2.2 DBL2

DBL2 までに計画した投与期を完了した日本人被験者は，135 名のうち 105 名（77.8%）であった。DBL2 までに治験薬の投与を中止した被験者は 30 名（22.2%）であった。主な中止理由は，有害事象（20.0%），次いで，被験者の意向による投与中止（1.5%）であり，DBL1 と大きな差はなかった。

130 名の被験者（96.3%）が試験を完了した。このうち 124 名の被験者（91.9%）が DBL2 までの治験中に計画された観察を完了し，6 名（4.4%）が死亡した。日本人被験者では，DBL2 で肺移植を受けた被験者はいなかった。

DBL1 から DBL2 の間に，治験薬の投与期間の平均値は約 1 カ月増加し，すべての投与群で約 15 カ月（SD：約 6 カ月）であった。DBL2 では，70.4%の被験者の投与期間が 15 カ月以上であった。

DBL1 から DBL2 の間に，観察期間の平均値は約 1.4 カ月増加し，すべての投与群で約 17 カ月（SD：約 3～4 カ月）であった。

4.2.3 有効性の結果

4.2.3.1 全体集団

4.2.3.1.1 主要評価項目及び FVC に関連する評価項目

［CTD 2.7.3_2.1.2.1 項］［CTD 2.7.3_2.1.2.4 項］

4.2.3.1.1.1 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−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（表 4.2.3.1.1.1: 1，図 4.2.3.1.1.1: 1）。

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

全体の第一種の過誤確率を 5%に保つためのグラフィカルアプローチによる検定手順（［CTD 2.7.3_1.4.1.1 項］）に基づき，主要評価項目について，本薬の両用量でプラセボに対する優越性が示された（本薬 18 mg 群：p=0.0005 であり，最初に割り当てられた α=0.04 を下回った；本薬 9 mg 群：p=0.0222 であり，更新された α=0.03 を下回った）（CTD 2.7.3_図 2.1.2.1.1: 1）。

感度分析及び補足解析のすべての結果が，主要評価項目の主要解析の結果と一貫していた（CTD 2.7.3_2.1.2.1.2 項）。

主要評価項目の部分集団解析の結果は，ほとんどの部分集団（年齢，性別，人種，民族，ベースライン FVC）で一貫していた（CTD 2.7.3_2.1.2.1.3 項）。しかし，プラセボ群に対する本薬 9 mg 群の治療効果は，非 AF 層より AF 層で数値的に小さかった。この結果は，ピルフェニドン使用の本薬 9 mg 群で治療効果がみられなかったことに起因した（表 4.2.3.1.1.1: 1）。

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

表 4.2.3.1.1.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量：全体（overall）及びベースラインの AF 使用状況別－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
All patients (primary analysis[1]), N analysed	391		390		392	
Baseline (mean, SD)	2863.9	804.6	2837.2	781.4	2827.3	758.0
Week 52 change from baseline, adjusted mean[1]	−183.5		−138.6		−114.7	
95% CI	−210.9	−156.1	−165.6	−111.6	−141.8	−87.5
Adjusted mean vs. placebo	--		44.9		68.8	
95% CI	--		6.4	83.3	30.3	107.4
p-value[2]			0.0222		0.0005	
Patients without background antifibrotic therapy[3], N analysed	87		86		87	
Baseline (mean, SD)	2833.3	885.7	2763.6	739.3	2761.5	778.4
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−148.7		−70.2		−79.1	
95% CI	−206.8	−90.5	−127.5	−13.0	−136.6	−21.5
Adjusted mean vs. placebo	--		78.4		69.6	
95% CI	--		−3.2	160.0	−12.3	151.4
Patients with background antifibrotic therapy[4], N analysed	304		304		305	
Baseline (mean, SD)	2872.6	781.4	2858.5	793.1	2846.1	752.3
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−193.7		−158.6		−124.9	
95% CI	−224.8	−162.7	−189.2	−127.9	−155.7	−94.1
Adjusted mean vs. placebo	--		35.2		68.8	
95% CI	--		−8.4	78.8	25.1	112.6
Patients with nintedanib background therapy[3], N analysed	172		184		178	
Baseline (mean, SD)	2971.3	802.5	2937.2	828.6	2863.3	805.1
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−191.6		−130.7		−118.5	
95% CI	−232.6	−150.6	−169.9	−91.5	−159.3	−77.8
Adjusted mean vs. placebo	--		60.9		73.0	
95% CI	--		4.3	117.5	15.3	130.8
Patients with pirfenidone background therapy[3], N analysed	132		120		127	
Baseline (mean, SD)	2744.2	736.5	2737.9	722.2	2821.9	673.7
Week 52 change from baseline	−197.0		−201.8		−133.7	
95% CI	−244.7	−149.4	−250.9	−152.8	−180.7	−86.6
Adjusted mean vs. placebo	--		−4.8		63.4	
95% CI	--		−73.2	63.5	−3.6	130.3

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，MMRM：混合効果反復測定モデル，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差

1　各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。

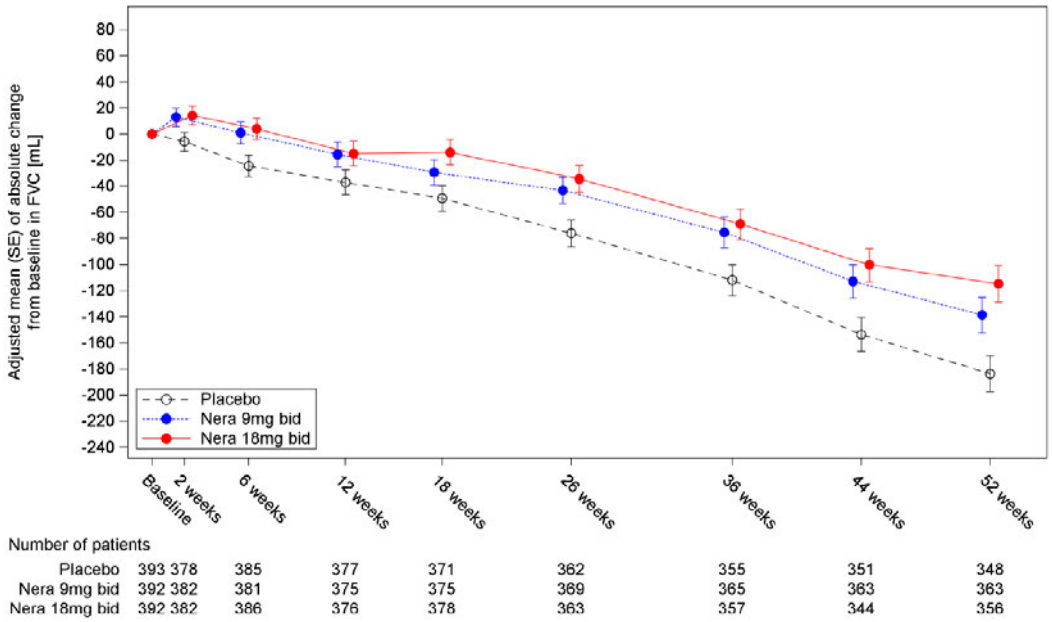
2　事前に規定した検定手順に基づき，p 値は本薬の両用量で統計学的に有意であった。

3　ベースライン時の AF の種類別（ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用，AF 使用なし）の部分集団と投与群との交互作用は p=0.2250（本薬 9 mg 群 vs プラセボ群）及び p=0.9772（本薬 18 mg 群 vs プラセボ群）

4　ベースライン時の AF 使用の有無（AF 層，非 AF 層）による部分集団と投与群との交互作用は p=0.3593（本薬 9 mg 群 vs プラセボ群）及び p=0.9869（本薬 18 mg 群 vs プラセボ群）

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.1.1: 1，Table 15.2.1.3.6: 1，Table 15.2.1.3.7: 1

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



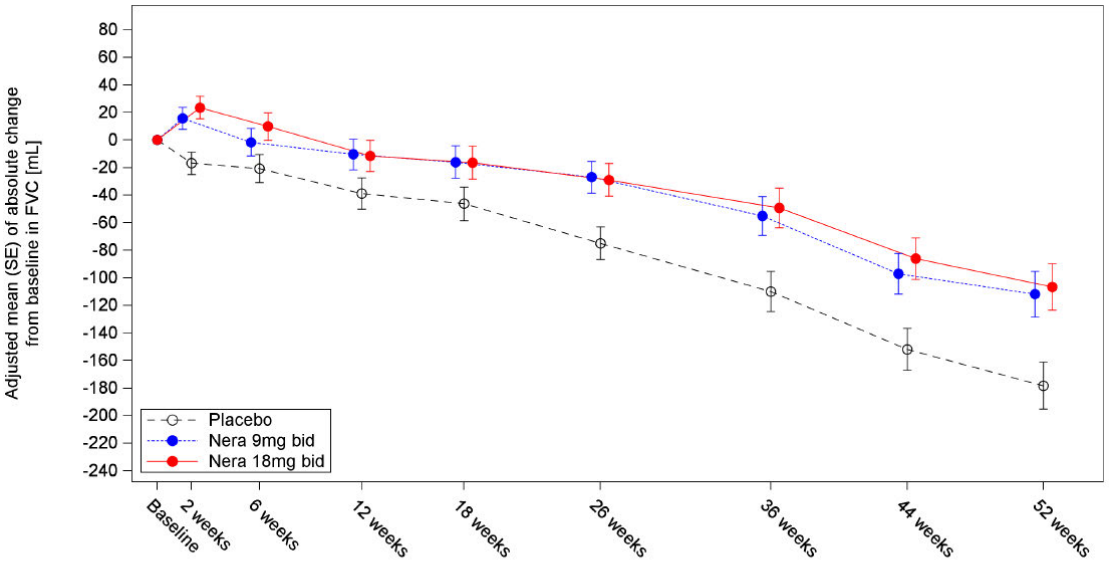
bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.1.1: 1

図 4.2.3.1.1.1: 1　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）ーFAS（1305-0014 試験：DBL1）

3.1.3 項に示すとおり, 本薬をピルフェニドンと併用した際に, 本薬のトラフ血漿中濃度が約 50%減少し，DDI が認められた。この血漿中濃度の減少がピルフェニドン使用の本薬 9 mg 群で治療効果が認められなかった要因と考えられた（表 4.2.3.1.1.1: 1）。なお，ピルフェニドン使用の本薬 18 mg 群の本薬のトラフ血漿中濃度は，AF 使用なしの本薬 9 mg 群及びニンテダニブ使用の本薬 9 mg 群と同程度であり（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 11.2.1.2.2］），同様の有効性が示された（表 4.2.3.1.1.1: 1）。

以上の結果に基づき, ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した事後解析（ピルフェニドン使用の集団を除外した解析）を実施した。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 66.4 mL（95%CI：19.8～112.9），本薬 18 mg 群では 71.6 mL（95%CI：24.4～118.8）であり（CTD 2.7.3_表 2.1.2.1.4: 1），FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移は，本薬の両用量群でほぼ同様であった（図 4.2.3.1.1.1: 2）。また，ピルフェニドン使用の集団を除外した本薬 9 mg 群で認められた治療効果（66.4 mL［95%CI：19.8～112.9］）は，本薬 18 mg 群のピルフェニドン使用の集団で認められた治療効果（63.4 mL［95%CI：−3.6～130.3］）と同程度であった（表 4.2.3.1.1.1: 1）。

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



Number of patients

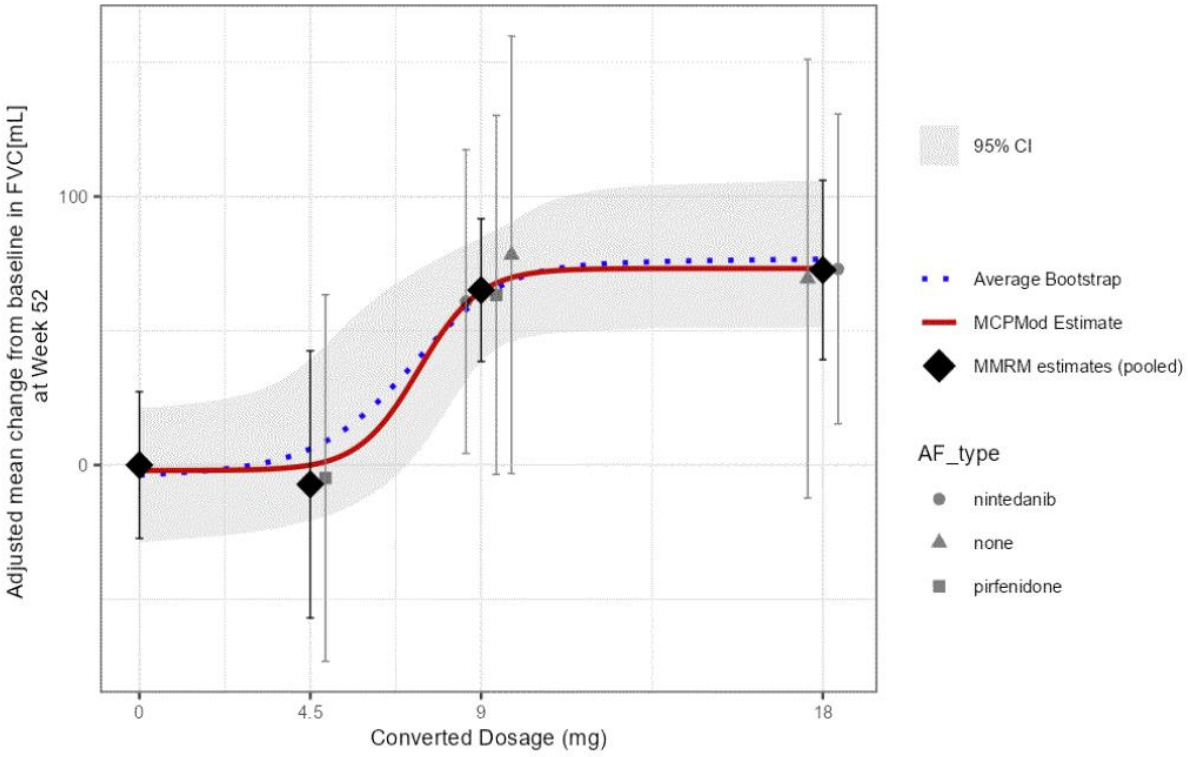
Placebo	260 249	255	249	247	237	236	234	237
Nera 9mg bid	272 263	263	257	261	254	251	253	256
Nera 18mg bid	265 257	262	252	252	243	237	225	237

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，
FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1, Figure 9.4.1.2（事後解析）

図 4.2.3.1.1.1: 2　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）：ピルフェニドン使用の集団を除外した解析 －FAS（1305-0014 試験：DBL1）【事後解析】

さらに，本薬の PK は線形であること（3.1.1 項），ピルフェニドンとの相互作用によるトラフ血漿中濃度が約 50%減少したことを考慮し，本薬の以下の群で想定される曝露量に相当する「converted dose」に応じて被験者を分類する用量-反応解析（事後解析）を行った。反応（治療効果）は，4.5 mg 未満への換算で約 0 mL，9 mg への換算で約 70 mL に増加し，プラトーに達した（図 4.2.3.1.1.1: 3）。

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



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），AIC：Akaike information criterion，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，MMRM：混合効果反復測定モデル

「Converted dose of nerandomilast」

- プラセボ群の被験者（ベースラインの AF にかかわらず）：本薬 0 mg を割り当て
- ベースラインにピルフェニドン使用の本薬 9 mg 群の被験者：本薬 4.5 mg を割り当て
- ベースラインにピルフェニドン使用の本薬 18 mg 群の被験者：本薬 9 mg を割り当て
- ベースラインに AF 使用なし又はニンテダニブ使用の本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の被験者：用量換算なし（ランダム割付けされた用量を使用）

反応（治療効果）は，主要評価項目の主要解析と同じ MMRM を用いて解析した。解析した反応パターン（線形，指数，最大効果，ロジスティック）のうち，ロジスティックモデルは，Akaike information criterion（AIC）が最も低く，converted dose―反応に最も適していた（CTD 5.3.5.1-02-10_csap101_206893_10947428_Table 11.1.3）

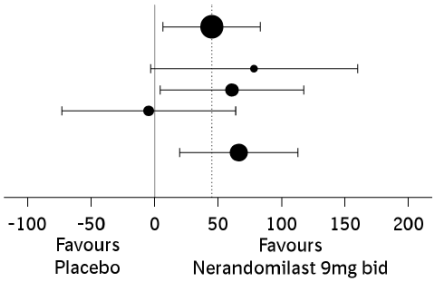
引用元：CTD 5.3.5.1-02-10_csap101_206893_10947428_Figure 11.1.9（事後解析）

図 4.2.3.1.1.1: 3　ロジスティックモデル（fine-tuned）を用いた 52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量－FAS（1305-0014 試験：DBL1）【事後解析】

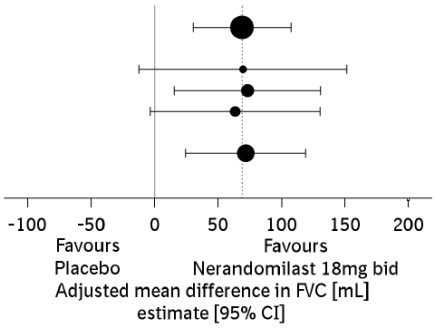
ピルフェニドンとの相互作用の影響を評価するため，ベースライン時にピルフェニドン使用ありの集団を除外した事後解析を，試験全体の結果と合わせて提示した。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，試験全体の本薬 18 mg 群では 68.8 mL（95%CI：30.3～107.4），ピルフェニドン使用の集団を除外した本薬 9 mg 群では 66.4 mL（95%CI：19.8～112.9）であった。ベースライン時の AF 使用状況にかかわらず，治療効果は一貫していた（図 4.2.3.1.1.1: 4）。

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

	Placebo		Nerandomilast 9mg bid		Adjusted mean difference in FVC [mL]	FVC [mL] relative
	N	FVC [mL] decline	N	FVC [mL] decline	estimate [95% CI]	reduction
All patients	391	-183	390	-139	45 [6, 83]	24%
Background treatment						
None	87	-149	86	-70	78 [-3, 160]	53%
Nintedanib	172	-192	184	-131	61 [4, 117]	32%
Pirfenidone	132	-197	120	-202	-5 [-73, 64]	-2%
Population without pirfenidone background treatment[a]	259	-178	270	-112	66 [20, 113]	37%



	Placebo		Nerandomilast 18mg bid		Adjusted mean difference in FVC [mL]	FVC [mL] relative
	N	FVC [mL] decline	N	FVC [mL] decline	estimate [95% CI]	reduction
All patients	391	-183	392	-115	69 [30, 107]	38%
Background treatment						
None	87	-149	87	-79	69 [-12, 151]	47%
Nintedanib	172	-192	178	-119	73 [15, 131]	38%
Pirfenidone	132	-197	127	-134	63 [-4, 130]	32%
Population without pirfenidone background treatment[a]	259	-178	265	-107	72 [24, 119]	40%



bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，N：number，SE：標準誤差
円の大きさは，各集団の被験者数に比例する。
a　ピルフェニドン使用の集団を除外した解析
引用元：CTD 5.3.5.1-02-11_csap161_206893_11171953_Figure 2.1.4（事後解析）

図 4.2.3.1.1.1: 4　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（SE）：試験全体及びピルフェニドン使用の集団を除外した解析－FAS（1305-0014 試験：DBL1）【事後解析】

FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移から，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群でランダム割付け後早期の 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ，52 週時まで維持された（図 4.2.3.1.1.1: 1，図 4.2.3.1.1.1: 2）。2 週時にみられた初期の FVC 上昇を上回る，長期的な本薬の効果がみられ，FVC 低下に対する長期的な疾患修飾性の効果が示唆された。また，ベースライン時の AF 使用状況にかかわらず，プラセボ群と比較して本薬群で FVC 低下抑制が認められ，52 週時まで維持された（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.1.3.7: 1］）。この傾向と一貫して，52 週間の FVC の年間減少率（mL/年）は，プラセボ群と比較して，本薬群で数値的に少なく，本薬の長期的な疾患修飾性の効果を支持するものであった。（CTD 2.7.3_表 2.1.2.4.3.1: 1，［CTD 5.3.5.1-02-06_csap68_206893_11076822_Table 68.2.3.1.2.1］，［CTD 5.3.5.1-02-09_csap75_206893_10930024_Table 75.2.3.1.2.1］）。

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

%FVC のベースラインからの絶対変化量の評価でも，FVC（mL）の評価と一貫した結果が得られた（表 4.2.3.1.1.1: 2，表 4.2.3.1.1.1: 1，CTD 2.7.3_図 2.1.2.4.2.1: 1，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 9.4.4.2 ］，［ CTD 5.3.5.1-02-09_csap75_206893_10930024_Table 75.2.2.2.3.1，Figure 75.2.2.2.3.2］）。

表 4.2.3.1.1.1: 2　52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量：試験全体の解析及びピルフェニドン使用の集団を除外した解析ーFAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Overall population, N analysed	391		390		392	
Baseline (mean, SD)	77.3	18.3	79.0	16.7	78.4	16.8
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−4.9		−3.8		−3.2	
95% CI	−5.7	−4.2	−4.5	−3.0	−3.9	−2.5
Adjusted mean vs. placebo	--		1.2		1.7	
95% CI	--		0.1	2.2	0.7	2.8
Non-pirfenidone population, N analysed	259		270		265	
Baseline (mean, SD)	78.7	18.3	80.7	17.1	79.0	17.9
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−4.7		−3.0		−2.9	
95% CI	−5.6	−3.8	−3.9	−2.1	−3.8	−2.1
Adjusted mean vs. placebo	--		1.7		1.7	
95% CI	--		0.4	2.9	0.5	3.0

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DDI：薬物相互作用，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
DDI によるトラフ血漿中濃度の減少のため，ピルフェニドン使用の集団に対する本薬 9 mg 1 日 2 回投与は，治療用量未満の用量である。
治療，ベースライン時の AF 投与，及びベースライン時の%FVC を因子として含めた MMRM で調整した。
ピルフェニドン使用の集団を除外した解析は事後解析
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.2.2.3: 1，Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.4.1（事後解析）

個別被験者における 52 週間のベースラインからの FVC（mL）変化量の分布曲線では，プラセボ群と比較して，本薬投与群で FVC 低下の分布が小さい方向にシフトしており，IPF に対する本薬の有効性が示された。プラセボ群と比較して，本薬群では 52 週間で FVC（mL）が維持又は改善した被験者の割合が高く，FVC（mL）が低下した被験者の割合が少なかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 7.1.1.1，Figure 7.1.1.3］，［CTD 5.3.5.1-02-06_csap68_206893_11076822_Figure 68.4.2.1.1.1 ，Figure 68.4.2.1.1.3 ］，［ CTD 5.3.5.1-02-09_csap75_206893_10930024_Figure 75.4.2.1.1.1，Figure 75.4.2.1.1.3］）。

4.2.3.1.1.2　DBL2

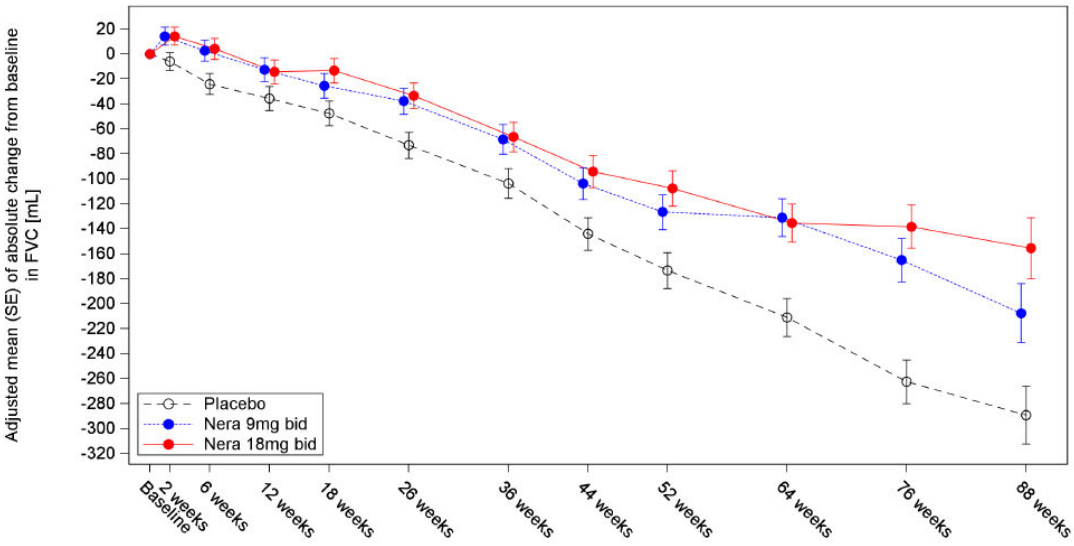
FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量が 64 週時点で評価可能な被験者は約 80%であった。FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は 52 週時以降もプラセボ群との差が広がった（図 4.2.3.1.1.2: 1）。また，88 週間の FVC の年間減少率（mL/年）はプラセボ群と比較して本薬群で小さかった（CTD 2.7.3_表 2.1.2.4.3.2: 1，［CTD 5.3.5.1-02-

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

07_csap147_206893_11111183_Table 47.2.3.3.1.1］）。これらの結果は，52 週を超えた本薬の疾患修飾性の効果を支持するものであった。

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

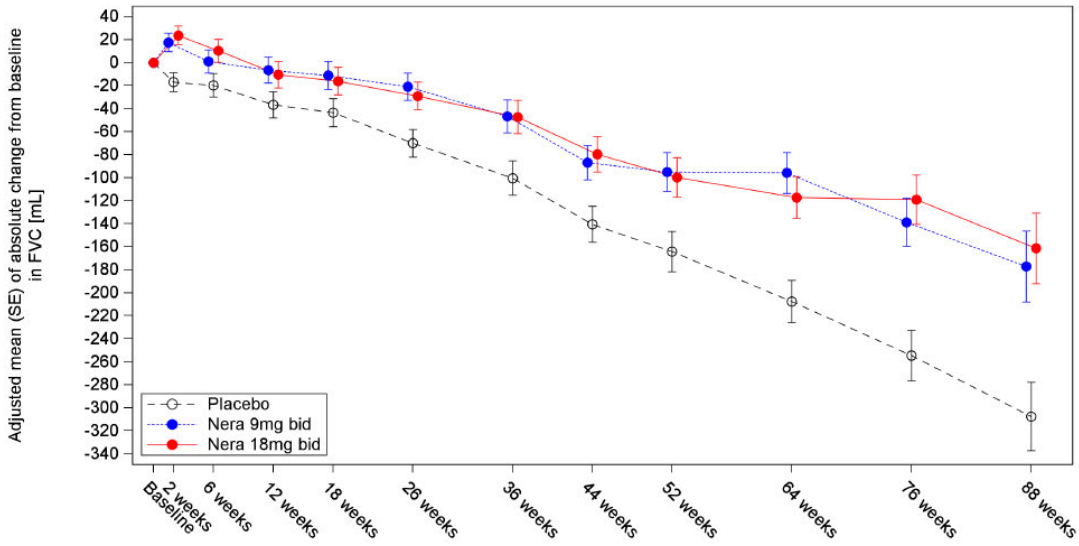
試験全体



Number of patients

Placebo	393	378	383	374	367	356	339	333	324	308	213	57
Nera 9mg bid	392	380	377	369	367	359	352	347	339	309	219	51
Nera 18mg bid	392	382	384	374	376	359	352	332	342	313	218	46

ピルフェニドン使用の集団を除外した解析（事後解析）



Number of patients

Placebo	260	249	253	246	243	231	223	219	217	201	141	36
Nera 9mg bid	272	261	260	252	254	246	242	242	238	212	154	30
Nera 18mg bid	265	257	260	250	250	240	233	217	228	208	142	32

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，DDI：薬物相互作用，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差

DDI によるトラフ血漿中濃度の減少のため，ピルフェニドン使用の集団に対する本薬 9 mg 1 日 2 回投与は，治療用量未満の用量である。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.2.1.1.4，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Figure 47.2.2.1.1.4（事後解析）

図 4.2.3.1.1.2: 1　治験期間中の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）【事後解析含む】

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

DBL2 までに%FVC がベースラインから 10%超低下（絶対変化量）（臨床的に意義があると考えられる低下率）又は死亡するリスクは，プラセボ群と比較して，本薬群（ただし，ピルフェニドン使用では，相互作用による本薬のトラフ血漿中濃度の減少が認められた本薬 9 mg 群は治療用量未満の用量とし，解析から除外）で低かった（表 4.2.3.1.1.2: 1）。DBL2 でも DBL1 と同様の傾向が認められ，DBL2 ではより大きなリスクの低下傾向が示された（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験 _c43862255_Table 15.2.2.2.2.3: 1 ， Table 15.2.3.3.3: 1 ］ ， ［ CTD 5.3.5.1-02-06_csap68_206893_11076822_Table 68.2.2.2.2.3.1，Table 68.2.3.3.3.1］）。

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

表 4.2.3.1.1.2: 1　%FVC のベースラインから 10%超の低下又は死亡までの期間－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Overall population (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	153	38.9	132	33.7	116	29.6
An absolute decline in FVC % predicted of >10% as the 1st event	126	32.1	108	27.6	99	25.3
Death as the 1st event	27	6.9	24	6.1	17	4.3
HR vs. placebo	--		0.85		0.75	
95% CI			0.67	1.07	0.59	0.95
Nominal p-value			0.1580		0.0180	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	126	32.1	108	27.6	99	25.3
HR vs. placebo	--		0.82		0.76	
95% CI			0.64	1.07	0.58	0.99
Nominal p-value			0.1412		0.0396	
Non-pirfenidone population (N %) (*post hoc*)	260	100.0	272	100.0	265	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	104	40.0	77	28.3	72	27.2
An absolute decline in FVC % predicted of >10% as the 1st event	85	32.7	63	23.2	61	23.0
Death as the 1st event	19	7.3	14	5.1	11	4.2
HR vs. placebo	--		0.70		0.67	
95% CI			0.52	0.95	0.50	0.91
Nominal p-value			0.0197		0.0100	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	85	32.7	63	23.2	61	23.0
HR vs. placebo	--		0.67		0.68	
95% CI			0.48	0.93	0.49	0.94
Nominal p-value			0.0180		0.0204	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，DDI：薬物相互作用，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，HR：ハザード比，N：number，Nera：ネランドミラスト

DDI によるトラフ血漿中濃度の減少のため，ピルフェニドン使用の集団に対する本薬 9 mg 1 日 2 回投与は，治療用量未満の用量である。

p 値は探索的であり，多重性の調整は行わなかった。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.2.1.3.1，Table 11.2.3.3.1，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Table 47.2.1.2.1.3.1，Table 47.2.2.3.3.1

4.2.3.1.2　重要な副次評価項目及び関連する評価項目

［CTD 2.7.3_2.1.2.2 項］［CTD 2.7.3_2.1.2.3 項］

重要な副次評価項目は，治験薬の初回投与日から DBL1 までに，IPF の初回急性増悪（確定したイベント及び疑われるイベント，定義は［CTD 2.7.3_1.3.1.2 項］参照），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。IPF の急性増悪及び呼吸器疾患による入院については独立判定委員会による判定は実施せず，治験担当医師により eCRF に報告されたとおりとした。

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

重要な副次評価に関連する評価項目（臨床イベントが最初に発生するまでの期間）のうち，死亡までの期間の詳細は別途 4.2.3.1.3 項に示した。

4.2.3.1.2.1 DBL1

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（重要な副次評価項目）を表 4.2.3.1.2.1: 1 に示す。また，同表には 52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定確率も含めた。

重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 80 名（20.4%），本薬 9 mg 群 79 名（20.2%），本薬 18 mg 群 85 名（21.7%）であった。重要な副次評価項目については，プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群では 1.03（95%CI：0.75～1.41，p=0.8568），本薬 18 mg 群では 1.17（95%CI：0.86～1.59，p=0.3102）であり，いずれの本薬用量群でもプラセボに対する統計学的な有意差は認められなかった。重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは，呼吸器疾患による入院であり，重要な副次評価項目の最初に発生したイベントのうちの約半数を占めた。

累積イベント発生率は，DBL1 までの治験期間を通して，すべての投与群で同程度であった（図 4.2.3.1.2.1: 1）。DBL1 で治験薬の投与期間が 12～15 カ月間であった被験者が約半数（［CTD 2.7.3_表 2.1.1.3.1: 1］）であったとおり，この期間で相当数の管理上の打ち切り[3]が発生した。

治験に参加しているすべての被験者が追跡されて DBL1 のデータカットオフ時に管理上の打ち切り前であったとした場合に，52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定割合は，3 投与群間で同程度であった（表 4.2.3.1.2.1: 1）。

DBL1 までの観察期間の中央値は 14.6 カ月であり，1 年を超えるデータは限定的であった（［CTD 2.7.3_表 2.1.1.3.1: 2］）。1305-0014 試験の完了時に，DBL2 までのより長い観察期間のデータに基づく解析を実施した（重要な副次評価項目の探索的解析を含む）。

ベースライン時の AF の使用の有無別（非 AF 層，AF 層）の結果では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者の割合は，非 AF 層ではプラセボ群と比較して両用量の本薬群で低かったのに対して，AF 層ではプラセボ群と比較して両用量の本薬群で高かった。交互作用の p 値からも，非 AF 層と AF 層との間で本薬の治療効果が異なることが示唆されたが，AF 層内では，ニンテダニブ使用の集団とピルフェニドン使用の集団との間で同様の傾向がみられた（表 4.2.3.1.2.1: 1）。現時点では，この潜在的な相互作用に対する明確な生物学的裏付けは得られていない。また，イベント数に影響し得る重篤な有害事象は，投与群間及び部分集団（AF の種類別）間で大きな差はなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.3.1.1.1: 6，Table 15.3.1.1.5.7: 3］）。ベースラインの疾患特性から，非 AF 層プラセボ群と比較して AF 層プラセボ群はより進行した状態であり，52 週間の FVC 低下もより速く進行する傾向（表 4.2.3.1.1.1: 1）が認められたものの，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者の割合は，AF 層プラセボ群で 18.3%，非 AF 層プラセボ群で 27.6%であり，AF 層プラセボ群でより少なかった。

[3] 治験期間中にイベントが発生しなかった被験者は，イベントが認められないことが確認された最後の日のいずれか早い時点で打ち切りとした。

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

表 4.2.3.1.2.1: 1　IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0014 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
All patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with event (N %)	80	20.4	79	20.2	85	21.7
Acute IPF exacerbation as the 1st event	27	6.9	28	7.1	36	9.2
Hospitalisation for respiratory cause as the 1st event	41	10.4	40	10.2	42	10.7
Death as the 1st event	12	3.1	11	2.8	7	1.8
HR vs. placebo[1]	--		1.03		1.17	
95% CI			0.75	1.41	0.86	1.59
p-value[2]			0.8568		0.3102	
Patients with event at Week 52, estimated[3] [%]	18.32		17.58		19.34	
95% CI	14.81	22.55	14.13	21.76	15.74	23.64
Difference in probability vs placebo	--		−0.95		0.99	
95% CI			−6.34	4.45	−4.51	6.49
Patients without background IPF treatment[4] (N %)	87	100.0	88	100.0	87	100.0
Patients with event (N %)	24	27.6	14	15.9	14	16.1
HR vs. placebo	--		0.58		0.63	
95% CI			0.30	1.13	0.32	1.21
Patients with nintedanib background treatment[4] (N %)	173	100.0	184	100.0	178	100.0
Patients with event (N %)	30	17.3	35	19.0	41	23.0
HR vs. placebo	--		1.23		1.41	
95% CI			0.75	2.00	0.88	2.25
Patients with pirfenidone background treatment[4] (N %)	133	100.0	120	100.0	127	100.0
Patients with event (N %)	26	19.5	30	25.0	30	23.6
HR vs. placebo	--		1.22		1.43	
95% CI			0.72	2.07	0.84	2.42

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト

1　治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル

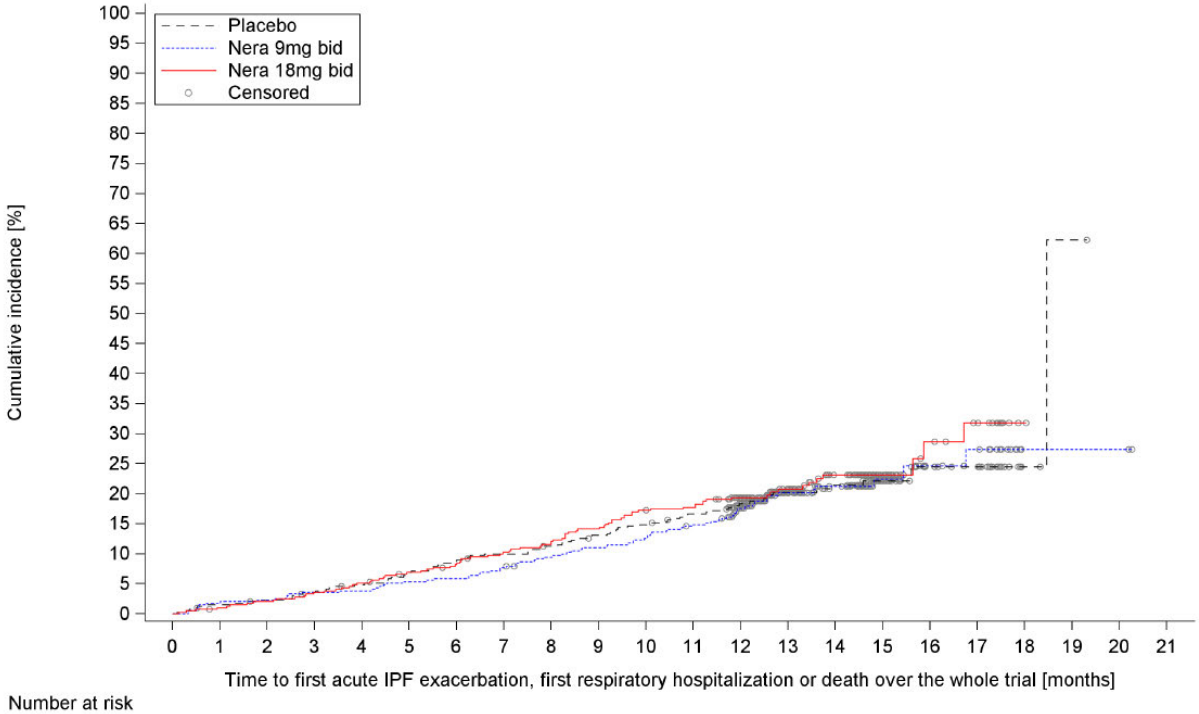
2　Wald 検定による p 値；事前に規定したグラフィカルアプローチによる検定手順に基づき，いずれの用量でも統計学的に有意ではなかった。

3　Kaplan-Meier 推定値

4　ベースライン時の AF の種類（ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用，AF 使用なし）による部分集団と投与群との交互作用は p=0.1505（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.1017（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.2.1.1: 1，Table 15.2.2.1.1: 2，Table 15.2.2.1.3.7: 1

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



Number at risk

Placebo	393	387	383	377	371	363	356	351	345	337	330	321	225	153	132	46	27	24	3	1	0	0
Nera 9mg bid	392	384	382	377	376	370	368	361	352	346	340	330	239	160	142	47	30	27	2	2	2	0
Nera 18mg bid	392	387	383	377	371	362	356	347	342	332	320	317	225	154	128	46	25	21	1	0	0	0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，
Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Figure 15.2.2.1.1: 1

図 4.2.3.1.2.1: 1　IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イ　ント発生率ーFAS（1305-0014 試験：DBL1）

ピルフェニドンとの相互作用に基づきピルフェニドン使用の集団を除外した事後解析では，プラセボ群と本薬群に差異は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.2.1.1，Figure 9.4.2.1.4］）。

重要な副次評価項目の 3 つの構成要素を個別の評価項目として解析した結果，3 つの評価項目のいずれについても，本薬群の両投与群とプラセボ群との差異はみられなかった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群と比較して死亡した被験者数は少なかったが，IPF の急性増悪及び呼吸器疾患による入院については多く発生した。本薬 9 mg 群では，これらの 3 つの評価項目の各イベントが発生した被験者の割合は，プラセボ群と同程度であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 7.2.1.1］）。

治験担当医師が判断した IPF の急性増悪のうち，データの欠如により重要な副次評価項目の解析から除外された件数は，本薬の両用量群と比較して，プラセボ群で多かった。呼吸器疾患による入院では，幅広い事象が報告されており，メディカルレビューの結果，事象の発現に特定の傾向は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 11.1.2.2.1～2］）。

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

4.2.3.1.2.2 DBL2

DBL2 では，追加の投与期間及び観察期間により，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者の割合は，すべての投与群で DBL2 までに増加し，プラセボ群での増加が最大であった。DBL1 から DBL2 の間に，重要な副次評価項目に寄与するイベントが追加で 42 件発生し，DBL1 で報告された重要な副次評価項目のイベントの総数（合計 244 件）に対して約 17%増加した。DBL2 の評価でも重要な副次評価項目のイベントが発生するリスクに投与群間の差異は認められなかった。しかし，本薬群のプラセボ群に対する HR は DBL1 より数値的に低かった（DBL1：表 4.2.3.1.2.1: 1，DBL2：表 4.2.3.1.2.2: 1，図 4.2.3.1.2.2: 1）。

DBL1 と比較して，DBL2 の投与期間の平均値は約 1.5 カ月，観察期間の平均値は約 2 カ月長かった（4.2.2.2 項）。

DBL2 では，治験期間全体で，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 103 名（26.2%［DBL1 から+23 件］），本薬 9 mg 群 90 名（23.0%［DBL1 から+11 件］），本薬 18 mg 群 93 名（23.7%［DBL1 から+8 件］）であった。

表 4.2.3.1.2.2: 1 IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
Patients with event (N %)	103	26.2	90	23.0	93	23.7
Acute IPF exacerbation as the 1st event	38	9.7	32	8.2	38	9.7
Hospitalisation for respiratory cause as the 1st event	49	12.5	45	11.5	47	12.0
Death as the 1st event	16	4.1	13	3.3	8	2.0
HR vs. placebo[1]	--		0.92		0.99	
95% CI			0.69	1.22	0.75	1.31
Nominal p-value			0.5443		0.9512	

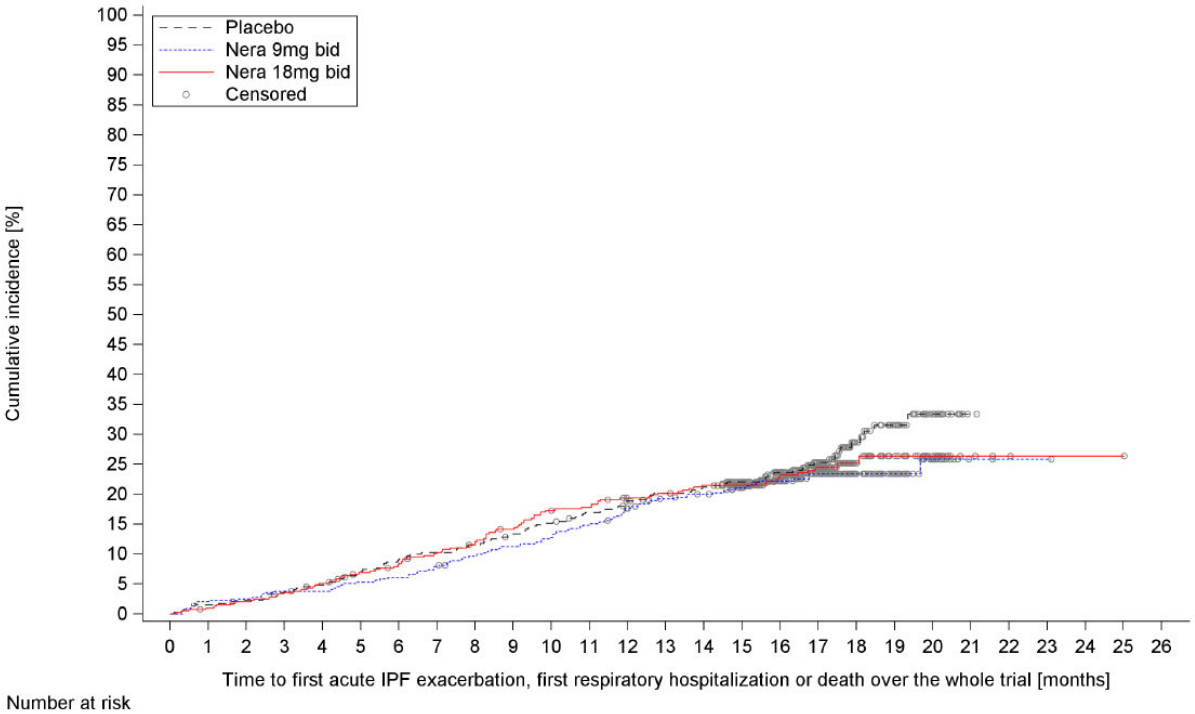
AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト

1 治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル

p 値は探索的であり，多重性の調整は行わなかった。

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.1.1.1

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



Number at risk

Placebo	393	387	383	377	370	360	353	348	342	334	327	318	308	301	296	270	220	152	77	52	21	1	0	0	0	0	0
Nera 9mg bid	392	384	382	377	377	371	368	361	352	346	340	331	319	309	304	281	232	180	76	50	18	2	1	1	0	0	0
Nera 18mg bid	392	387	383	377	371	361	355	346	341	330	318	315	304	301	294	269	224	158	66	42	23	4	2	1	1	1	0

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，
Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.1.1.3

図 4.2.3.1.2.2: 1　IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イ　ント発生率ーFAS（1305-0014 試験：DBL2）

ピルフェニドン使用の集団を除外した事後解析では，プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群では 0.77（95%CI：0.54～1.09），本薬 18 mg 群では 0.88（95%CI：0.63～1.24）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.3.1.5.1.1］）。

DBL1 から DBL2 までに重要な副次評価項目のイベントが追加で発生した被験者数は，プラセボ群で最も多く，本薬 18 mg 群で最も少なかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 11: 8］，CTD 2.7.3_表 2.1.2.3.1.2: 1）。DBL1 で死亡した被験者数はプラセボ群と比較して本薬群で少なく，その傾向は DBL2 でも認められた（4.2.3.1.3 項）。一方，IPF の初回急性増悪及び呼吸器疾患による初回入院までの期間では，DBL2 でもプラセボ群と本薬群に差異は認められなかったものの，プラセボ群に対する HR は，DBL1 と比較して DBL2 で数値的に低かった（表 4.2.3.1.2.2: 2）。

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

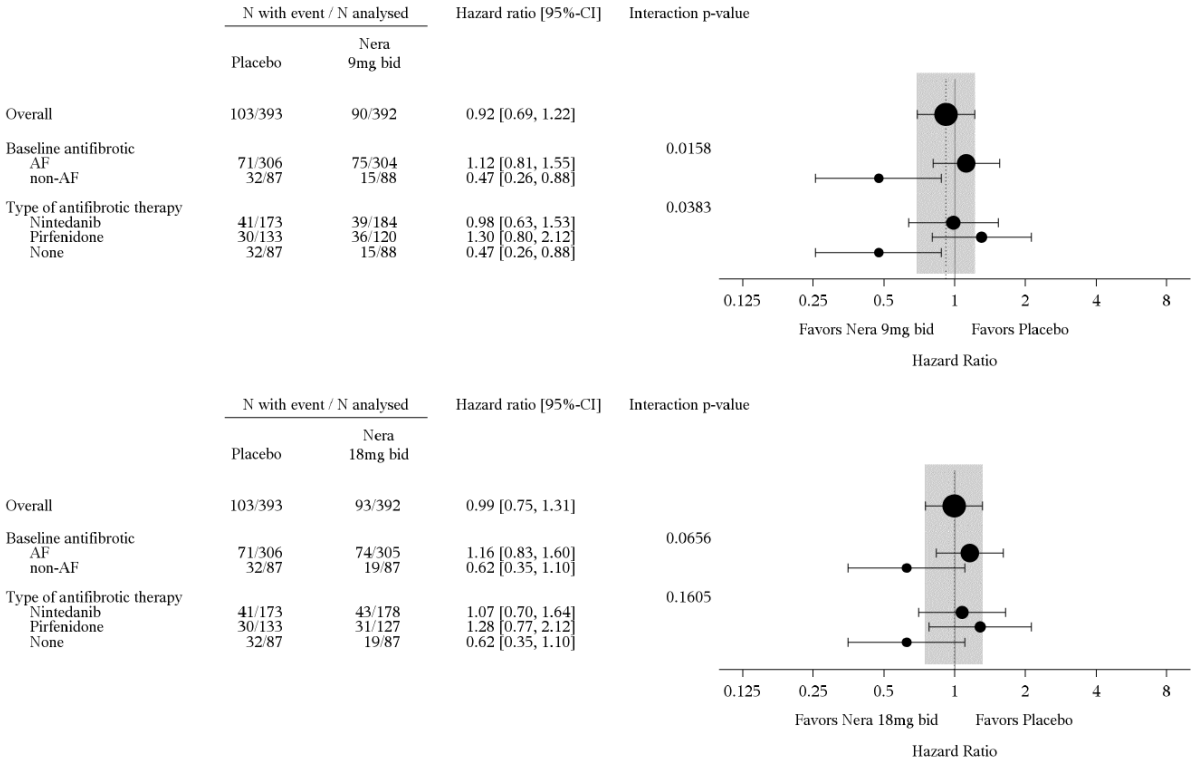
表 4.2.3.1.2.2: 2　各臨床イベントが最初に発生するまでの期間（副次評価項目及びその他の評価項目）－FAS（1305-0014 試験：DBL1 及び DBL2）

		N with event/ N analysed		HR (95%CI)
		Placebo	Nerandomilast	
Nerandomilast 9 mg bid vs. placebo				
Key secondary endpoint	DBL1	80/393	79/392	1.03 (0.75, 1.41)
	DBL2	103/393	90/392	0.92 (0.69, 1.22)
Acute IPF exacerbation or death	DBL1	49/393	51/392	1.12 (0.76, 1.67)
	DBL2	68/393	61/392	0.97 (0.69, 1.38)
Hospitalisation for respiratory cause or death	DBL1	73/393	68/392	0.98 (0.70, 1.36)
	DBL2	94/393	79/392	0.89 (0.66, 1.20)
Death	DBL1	28/393	26/392	1.03 (0.60, 1.76)
	DBL2	42/393	36/392	0.95 (0.61, 1.49)
Nerandomilast 18 mg bid vs. placebo				
Key secondary endpoint	DBL1	80/393	85/392	1.17 (0.86, 1.59)
	DBL2	103/393	93/392	0.99 (0.75, 1.31)
Acute IPF exacerbation or death	DBL1	49/393	50/392	1.11 (0.75, 1.65)
	DBL2	68/393	54/392	0.87 (0.61, 1.24)
Hospitalisation for respiratory cause or death	DBL1	73/393	75/392	1.13 (0.82, 1.56)
	DBL2	94/393	84/392	0.97 (0.73, 1.31)
Death	DBL1	28/393	21/392	0.81 (0.46, 1.43)
	DBL2	42/393	26/392	0.66 (0.41, 1.08)
Nerandomilast 9 mg bid vs. placebo				
Further endpoint				
Acute IPF exacerbation	DBL1	30/393	31/392	1.12 (0.68, 1.85)
	DBL2	42/393	37/392	0.97 (0.62, 1.51)
Hospitalisation for respiratory cause	DBL1	59/393	57/392	1.01 (0.70, 1.45)
	DBL2	76/393	66/392	0.91 (0.65, 1.26)
Nerandomilast 18 mg bid vs. placebo				
Further endpoint				
Acute IPF exacerbation	DBL1	30/393	38/392	1.36 (0.84, 2.20)
	DBL2	42/393	40/392	1.05 (0.68, 1.62)
Hospitalisation for respiratory cause	DBL1	59/393	68/392	1.26 (0.89, 1.78)
	DBL2	76/393	75/392	1.07 (0.78, 1.47)

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，IPF：特発性肺線維症，N：number
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figures 7.2.1.1，Figure 11.3.1.1.1

AF の使用状況別（AF 層及び非 AF 層，AF の種類別）での IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間において，DBL1 で認められた各部分集団間の差異（表 4.2.3.1.2.1: 1）は，DBL2 でも同様の傾向が認められ（図 4.2.3.1.2.2: 2），プラセボ群に対する HR は，DBL1 と比較して DBL2 で数値的に低かった。ベースライン時にニンテダニブ使用の集団では，いずれの用量の本薬群でもプラセボ群に対する HR は 1 に近かった。ベースライン時にピルフェニドン使用の集団では，いずれの本薬群でもプラセボ群に対する HR は 1 を超えた。一方，ベースライン時に AF 使用なしの集団では，プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群で 0.47（95%CI：0.26～0.88），本薬 18 mg 群で 0.62（95%CI：0.35～1.10）であった。

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



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.1.1.3.9.1

図 4.2.3.1.2.2: 2　ベースライン時の AF 使用状況別の IPF の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

4.2.3.1.3　死亡までの期間

［CTD 2.7.3_2.1.2.3.4 項］

4.2.3.1.3.1　DBL1

DBL1 までの治験期間中に死亡した被験者数は，全体で 75 名であり，内訳はプラセボ群 28 名（7.1%），本薬 9 mg 群 26 名（6.6%），本薬 18 mg 群 21 名（5.4%）であった。プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群では 1.03（95%CI：0.60～1.76），本薬 18 mg 群では 0.81（95%CI：0.46～1.43）であった。

ピルフェニドン使用の被験者を除外した事後解析では，プラセボ群に対する HR は本薬 9 mg 群では 1.07（95%CI：0.57～2.00），本薬 18 mg 群では 0.48（95%CI：0.22～1.01）であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.3.1.1］）。

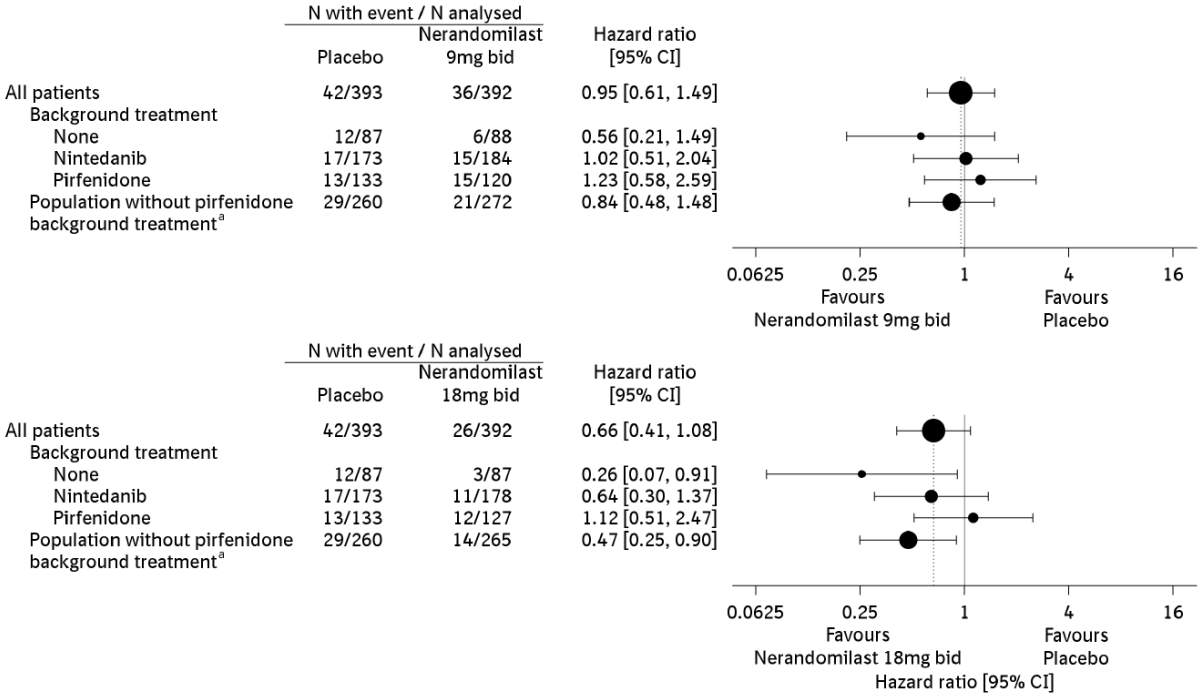
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

4.2.3.1.3.2 DBL2

死亡した被験者数の内訳はプラセボ群 42 名（10.7%），本薬 9 mg 群 36 名（9.2%），本薬 18 mg 群 26 名（6.6%）であった。プラセボ群に対する HR は本薬 9 mg 群 0.95（95%CI：0.61～1.49），本薬 18 mg 群 0.66（95%CI：0.41～1.08）であった（図 4.2.3.1.3.2: 1）。DBL2（全治験期間）で死亡した被験者数は，全体で 104 名であり，死亡した被験者数は，DBL1（75 名）から約 40%増加した。

ピルフェニドン使用の集団を除外した事後解析では，プラセボ群に対する HR は本薬 9 mg 群 0.84（95%CI：0.48～1.48），本薬 18 mg 群 0.47（95%CI：0.25～0.90）であった。

ベースライン時の AF 使用状況別の部分集団解析の結果及びピルフェニドン使用の集団を除外した解析結果は，おおむね試験全体と一貫していた。ピルフェニドン使用の集団を除き，本薬 18 mg 群でプラセボ群に対する HR は数値的に低く，死亡リスクの低下傾向がみられた（図 4.2.3.1.3.2: 1）。



AF：抗線維化薬，bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，N：number，Nera：ネランドミラスト
円の大きさは，各集団の被験者数に比例する。
ベースライン時の AF の種類（ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用，AF 使用なし）による部分集団と投与群との交互作用は p=0.4442（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群全体）及び p=0.1467（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群全体）
a ピルフェニドン使用の集団を除外した解析。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-11_csap161_ 206893_11171953_ Figure 2.5.4（事後解析）

図 4.2.3.1.3.2: 1 死亡までの期間：試験全体及びベースライン時の AF 使用状況別－FAS（1305-0014 試験：DBL2）【事後解析】

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

すべての投与群で呼吸器系が主な死因と判定された割合が高かった（判定された 103 件のうち 64 件，62%）。DBL1 から DBL2 の間で判定された呼吸器系の死因の増加は，本薬 18 mg 群（+4 件）で，プラセボ群（+11 件）及び本薬 9 mg 群（+9 件）と比較して少なかった。呼吸器系の死因のうち最もよくみられた死因は，原疾患の ILD であった（表 4.2.3.1.3.2: 1）。

表 4.2.3.1.3.2: 1　死因判定の要約－FAS（1305-0014 試験：DBL2）

Adjudicated cause of death Specific cause of death	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	393	100.0	392	100.0	392	100.0
All deaths (N %)	42	10.7	36	9.2	26	6.6
Adjudicated deaths (N %)	42	10.7	36	9.2	25[1]	6.4
Respiratory cause	25	6.4	23	5.9	16	4.1
Underlying interstitial lung disease	18	4.6	17	4.3	13	3.3
Pneumonia	5	1.3	6	1.5	3	0.8
Other	2	0.5	0	0	0	0
Cardiovascular (CV) cause (fatal MACE)	6	1.5	6	1.5	3	0.8
Sudden cardiac death	6	1.5	4	1.0	3	0.8
Acute myocardial infarction	0	0	1	0.3	0	0
Hemorrhagic stroke	0	0	1	0.3	0	0
Non-CV, non-respiratory cause	6	1.5	2	0.5	3	0.8
Malignancy (new or worsening)	5	1.3	1	0.3	2	0.5
Infection (including sepsis)	1	0.3	0	0	1	0.3
Suicide	0	0	1	0.3	0	0
Cause undetermined	5	1.3	5	1.3	3	0.8

bid：1 日 2 回投与，eCRF：電子症例報告書，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，MACE：主要心血管イベント，N：number，Nera：ネランドミラスト

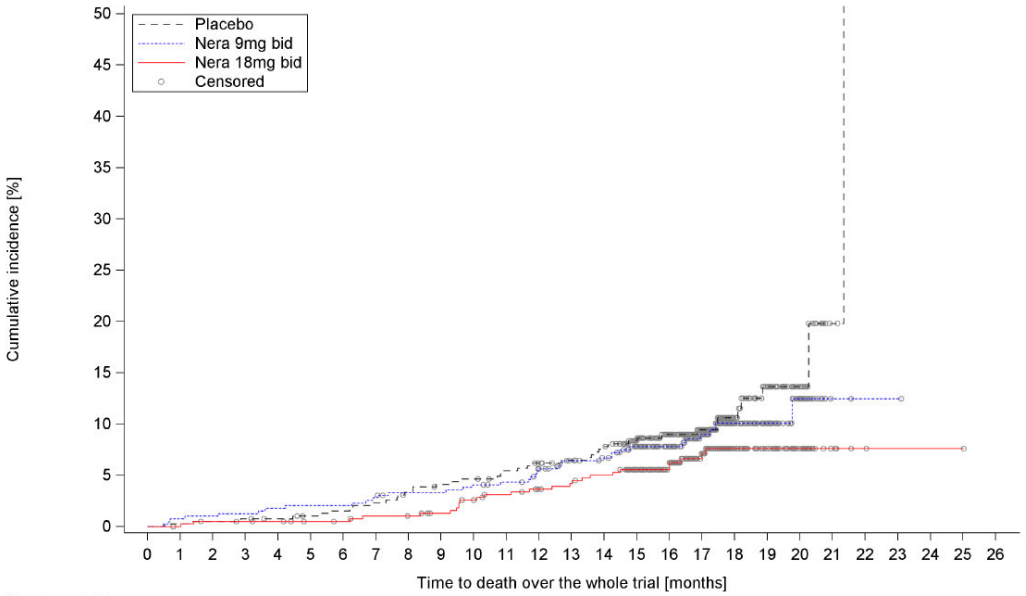
1　本薬 18 mg 群の 1 名で原因不明の死亡が報告されたが，被験者が追加のデータ収集に同意しなかったため，本事象は eCRF の vital status のページにのみ記載されており，有害事象のページに記載されておらず，判定がされていない

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.2.1.5.1，Table 11.1.2.1.5.3

死亡の累積イベント発生率は，本薬 18 mg 群ではランダム割付け後 5 カ月時点で，本薬 9 mg 群ではランダム割付け後 8 カ月時点でプラセボ群との差が開き始め，EOS まで差が広がり続けた（図 4.2.3.1.3.2: 2）。

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

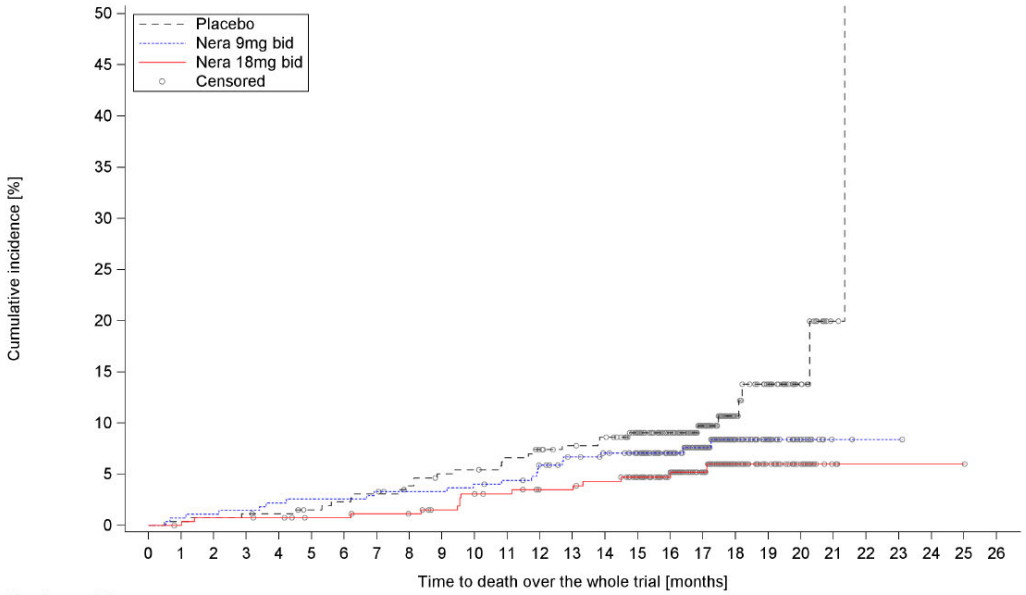
試験全体



Number at risk

Placebo	393	392	390	388	386	383	381	378	373	369	367	362	356	352	346	317	266	187	98	68	27	2	0	0	0	0
Nera 9mg bid	392	389	388	387	385	384	384	381	377	377	374	371	363	352	347	321	270	207	90	62	25	2	1	1	0	0
Nera 18mg bid	392	391	389	389	388	385	384	381	380	376	370	365	358	355	350	320	272	197	90	55	31	6	2	1	1	1	0

ピルフェニドン使用の集団を除外した解析（事後解析）



Number at risk

Placebo	260	259	258	257	256	253	251	249	246	242	241	237	233	229	226	208	171	123	60	44	19	2	0	0	0	0
Nera 9mg bid	272	270	269	268	266	265	265	263	261	261	259	257	251	244	240	225	187	142	56	34	16	2	1	1	0	0
Nera 18mg bid	265	264	262	262	261	258	258	256	255	251	247	245	240	240	236	216	182	134	62	39	24	4	1	1	1	0

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_ Figure 11.1.2.1.5.2,
Figure 11.3.2.3.1.2 （事後解析）

図 4.2.3.1.3.2: 2　死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0014 試験：DBL2）【事後解析含む】

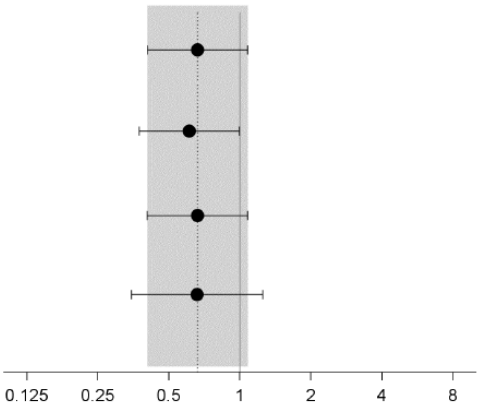
死亡までの期間に関するすべての感度分析及び補足解析（事後解析）の結果は一貫していた。

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

呼吸器系と判定された死因による死亡は，イベント数が少ないため 95%CI が広いものの，死因を問わない全死亡の結果と合致していた。HR の点推定値は，治験薬投与下の被験者で低い傾向があり，本薬の投与と死亡リスク低下の因果関係を支持する結果であった。プラセボ群と本薬 18 mg 群を比較した結果を図 4.2.3.1.3.2: 3 に，プラセボ群と本薬 9 mg 群の結果を［CTD 5.3.5.1-02-12_csap158_206893_11167683_Figure 68.1.5，Figure 68.2.9.1］に示す。

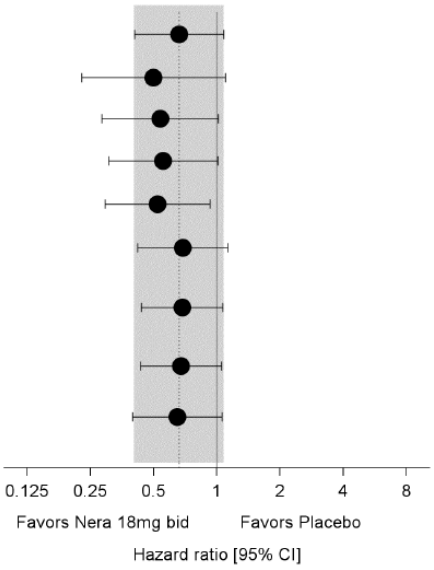
感度分析

	N with event / N analyzed		
	Placebo	Nera 18mg bid	Hazard ratio [95% CI]
Time to death	42/393	26/392	0.66 [0.41, 1.08]
Sensitivity analysis to covariate: treatment only	42/393	26/392	0.61 [0.37, 1.00]
Sensitivity analysis to additional covariates: sex and height	42/393	26/392	0.66 [0.40, 1.08]
Sensitivity analysis to include only respiratory related deaths	25/393	15/392	0.66 [0.35, 1.25]



補足解析

	Placebo	Nera 18mg bid	Hazard ratio [95% CI]	p-value
Time to death	42/393	26/392	0.66 [0.41, 1.08]	0.0973
Analysis while on treatment (up to 7 days after EOT)	20/393	9/392	0.50 [0.23, 1.10]	0.0843
Analysis while on treatment (up to 30 days after EOT)	29/393	14/392	0.54 [0.28, 1.02]	0.0565
Analysis while on treatment (up to 60 days after EOT)	33/393	16/392	0.55 [0.31, 1.01]	0.0535
Analysis while on treatment (up to 90 days after EOT)	37/393	17/392	0.52 [0.29, 0.93]	0.0269
Analysis with initiation of background antifibrotic therapy as censoring	40/393	26/392	0.69 [0.42, 1.13]	0.1370
Analysis with initiation of background antifibrotic therapy as event	49/393	32/392	0.68 [0.44, 1.07]	0.0941
Analysis with lung transplant as event	51/393	32/392	0.67 [0.43, 1.05]	0.0817
Analysis all ICEs handled by treatment policy (incl. lung transplant)	42/393	26/392	0.65 [0.40, 1.05]	0.0809

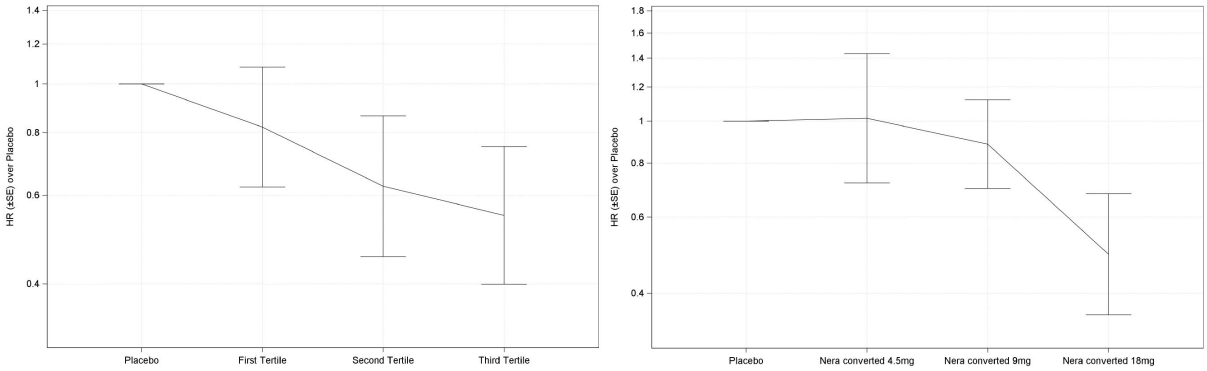


bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック，EOT：治験薬投与終了，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
p 値は探索的であり，多重性の調整は行わなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-12_csap158_206893_11167683_Figure 68.1.5（事後解析），Figure 68.2.9.1（事後解析）

図 4.2.3.1.3.2: 3　死亡までの期間の感度分析及び補足解析：本薬 18 mg 群 vs プラセボ群－FAS（1305-0014 試験：DBL2）【事後解析】

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

さらに，事後解析として，本薬の定常状態でのトラフ血漿中濃度（$C_{min,ss}$ の三分位値別）に基づく ER 解析と，converted dose 別の用量-反応解析を実施した（図 4.2.3.1.3.2: 4）。本薬 18 mg 群において死亡までの期間でみられたリスク低下傾向は，本事後解析でも支持された。



DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，Nera：ネランドミラスト，
SE：標準誤差
Converted dose（右図）の定義は図 4.2.3.1.1.1: 3 参照
引用元：CTD 5.3.5.1-02-13_csap163_206893_11161049_Figure 4.1.1.2（事後解析），Figure 4.2.1.2（事後解析）

図 4.2.3.1.3.2: 4　死亡までの期間に関する曝露反応解析（トラフ血漿中濃度別）及び用量反応解析（converted dose 別）－FAS（1305-0014 試験：DBL2）【事後解析】

4.2.3.1.4　他の副次評価項目及び有効性のその他の評価項目

［CTD 2.7.3_2.1.2.5 項］［CTD 2.7.3_2.1.2.6 項］［CTD 2.7.3_2.1.2.7 項］

副次評価項目である 52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの絶対変化量の評価では，プラセボ群と比較して本薬群で%DLCO に対する数値的な低下抑制効果が認められた。また，ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者のうち，DBL1 までに酸素療法を使用した被験者数は，プラセボ群と比較して本薬群で少なかった。これらの結果は，本薬 9 mg 群で顕著であった（CTD 2.7.3_表 2.1.2.5.1.1: 1，CTD 2.7.3_表 2.1.2.7.3.1: 1）。本結果は，治療の経済的負担，実生活での利便性の問題及び関連する心理社会的課題の観点で，患者と介護者にとって重要である［CTD 5.4-91_R22-1250，CTD 5.4-97_R24-2572，CTD 5.4-98_R24-2573，CTD 5.4-100_R24-3847］。本薬は，DLCO 及び酸素療法の開始に潜在的な影響を示した最初の治療である。

非 AF 層で DBL1 までの治験期間中に救援治療としてニンテダニブ又はピルフェニドンを開始した被験者数は試験全体で少なかったものの，プラセボ群では 87 名中 9 名（10.3%），本薬 9 mg 群では 88 名中 3 名（3.4%），本薬 18 mg 群では 87 名中 6 名（6.9%）であり，本薬群で少なかった。

すべての投与群でベースラインから 52 週時にかけて L-PF スコアの上昇がみられた。いずれの L-PF スコアも，52 週時におけるベースラインからの絶対変化量に，臨床的に意義のある投与群間差はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 11.1.2.5］，［CTD 5.3.5.1-02-09_csap75_206893_10930024_Section 1.75.2.2.2.1，Section 1.75.2.3.2，Section 1.75.2.3.3.10，Section 1.75.2.3.3.11］）。

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

その他の評価項目に関する評価は，CTD 2.7.3_2.1.2.7 項及び［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 11］を参照のこと。DBL2 で得られた結果は，DBL1 と同様の傾向が認められた（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1.11］，［CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183］）。

4.2.3.2 日本人集団

日本人集団でも一部の項目では，試験全体の結果と合わせて AF の使用状況別（有無別・種類別）の部分集団解析結果を示したが，日本人集団では各部分集団の被験者が限られることに留意する必要がある。特に，日本人集団ではピルフェニドン使用の被験者数は少なく（プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 4 名，本薬 18 mg 群 6 名），明確な解釈は困難である。

4.2.3.2.1 主要評価項目及び FVC に関する評価項目

［CTD 2.7.3 Japanese_2.1.2.1 項］

4.2.3.2.1.1 DBL1

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を表 4.2.3.2.1.1: 1 に示す。

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−125.97 mL（95%CI：−200.94～−51.00），本薬 9 mg 群−148.68 mL（95%CI：−215.42～−81.95），本薬 18 mg 群−24.02 mL（95%CI：−85.36～37.32）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−22.72 mL（95%CI：−123.33～77.89），本薬 18 mg 群では 101.95 mL（95%CI：4.88～199.02）であった。

日本人集団の本薬 18 mg 群では，プラセボ群と比較して FVC の低下抑制が認められ，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を全体集団の本薬 18 mg 群（−114.7 mL［95%CI：−141.8～−87.5］）と比較しても，数値的に大きな低下抑制が認められた。一方で，日本人集団の本薬 9 mg 群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，全体集団の本薬 9 mg 群（−138.6 mL［95%CI：−165.6～−111.6］）と同程度であったものの，日本人集団のプラセボ群より低値であった。これは，日本人集団のプラセボ群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量が全体集団のプラセボ群（−183.5 mL［95%CI：−210.9～−156.1］）より高値であり FVC の低下の程度が小さかったこと，特に非 AF 層での低下の程度が小さかったことが影響した可能性が考えられる（日本人集団の非 AF 層のプラセボ群−44.85 mL［95%CI：−157.12～67.42］，全体集団の非 AF 層のプラセボ群−148.7 mL［95%CI：−206.8～−90.5］）。

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

表 4.2.3.2.1.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量：全体（overall）及び AF の使用状況別－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
All patients (primary analysis), N analysed	37		44		54	
Baseline (mean, SD)	2849.14	844.26	2636.91	594.10	2694.07	769.03
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−125.97		−148.68		−24.02	
95% CI	−200.94	−51.00	−215.42	−81.95	−85.36	37.32
Adjusted mean vs. placebo	--		−22.72		101.95	
95% CI	--		−123.33	77.89	4.88	199.02
Patients without background antifibrotic therapy[1], N analysed	16		18		23	
Baseline (mean, SD)	3014.56	880.85	2682.28	554.33	2780.96	812.33
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−44.85		−141.62		−42.90	
95% CI	−157.12	67.42	−243.39	−39.84	−134.74	48.94
Adjusted mean vs. placebo	--		−96.77		1.95	
95% CI	--		−248.59	55.06	−143.03	146.93
Patients with background antifibrotic therapy[1], N analysed	21		26		31	
Baseline (mean, SD)	2723.10	813.95	2605.50	628.99	2629.61	742.17
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−189.31		−155.29		−9.38	
95% CI	−289.08	−89.55	−242.74	−67.84	−91.07	72.32
Adjusted mean vs. placebo	--		34.02		179.94	
95% CI	--		−98.66	166.70	50.98	308.90
Patients with nintedanib background therapy[2], N analysed	18		22		25	
Baseline (mean, SD)	2660.44	779.97	2504.91	568.04	2705.44	741.85
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−205.78		−136.70		−25.11	
95% CI	−315.28	−96.29	−233.19	−40.21	−117.52	67.30
Adjusted mean vs. placebo	--		69.08		180.67	
95% CI	--		−76.64	214.80	37.42	323.93
Patients with pirfenidone background therapy[2], N analysed	3		4		6	
Baseline (mean, SD)	3099.00	1098.55	3158.75	745.57	2313.67	717.45
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−97.41		−243.68		45.42	
95% CI	−348.77	153.95	−461.89	−25.46	−133.27	224.10
Adjusted mean vs. placebo	--		−146.26		142.83	
95% CI	--		−477.79	185.26	−167.03	452.69

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差

1　ベースライン時の AF 使用の有無（AF 層，非 AF 層）による部分集団と投与群との交互作用は p=0.2007（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.0712（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）

2　ベースライン時の AF の種類（ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用，AF 使用なし）による部分集団と投与群との交互作用は p=0.2253（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.2179（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）

引用元：CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.1.1: 1 J，Table 15.2.1.3.6: 1 J，Table 15.2.1.3.7: 1 J

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

日本人集団では，各部分集団の被験者が限られるため明確な解釈は困難であったものの，以下のとおり AF の使用の有無別の部分集団では，非 AF 層で全体集団と異なる傾向が認められた（表 4.2.3.2.1.1: 2）。

表 4.2.3.2.1.1: 2　52 週時点の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量：ベースラインの AF 使用の有無別－FAS（1305-0014 試験，全体集団及び日本人集団：DBL1）

部分集団	全体集団	日本人集団
非 AF 層プラセボ群	−148.7 mL（95%CI：−206.8～−90.5）	−44.85 mL（95%CI：−157.12～67.42）
非 AF 層本薬 9 mg 群	−70.2 mL（95%CI：−127.5～−13.0）	−141.62 mL（95%CI：−243.39～−39.84）
非 AF 層本薬 18 mg 群	−79.1 mL（95%CI：−136.6～−21.5）	−42.90 mL（95%CI：−134.74～48.94）
AF 層プラセボ群	−193.7 mL（95%CI：−224.8～−162.7）	−189.31 mL（95%CI：−289.08～−89.55）
AF 層本薬 9 mg 群	−158.6 mL（95%CI：−189.2～−127.92）	−155.29 mL（95%CI：−242.74～−67.84）
AF 層本薬 18 mg 群	−124.9 mL（95%CI：−155.7～−94.1）	−9.38 mL（95%CI：−91.07～72.32）

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，
FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量
引用元：表 4.2.3.1.1.1: 1 ，表 4.2.3.2.1.1: 1

日本人集団では，ピルフェニドン使用の集団は全体的に被験者数が少なく（プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 4 名，本薬 18 mg 群 6 名），AF 層のほとんどの被験者がニンテダニブ使用の集団であった。このため，ピルフェニドン使用の集団を除外した事後解析では日本人集団全体と異なる傾向は観察されなかった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.1.1 J］）。また，日本人集団でのピルフェニドン使用の集団での解釈は困難である。

日本人集団における FVC に関連する副次評価項目及びその他の評価項目の詳細は，［CTD 2.7.3 Japanese_2.1.2.4 項］を参照のこと。

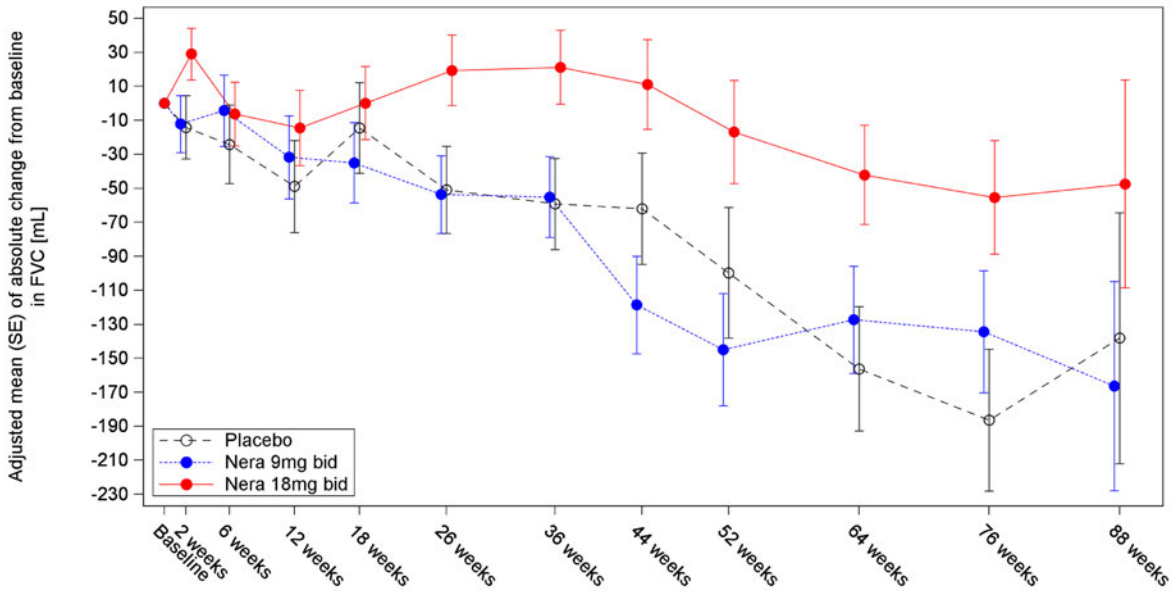
52 週時の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，プラセボ群−3.68%（95%CI：−5.89～−1.46），本薬 9 mg 群−4.13%（95%CI：−6.10～−2.16），本薬 18 mg 群−0.81%（95%CI：−2.62～1.00）であった。52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量のプラセボ群との調整済み平均値の差は，本薬 9 mg 群では−0.45%（95%CI：−3.42～2.51），本薬 18 mg 群では 2.87%（95%CI：0.00～5.73）であった（CTD 2.7.3 Japanese_表 2.1.2.4.2.1: 1，図 2.1.2.4.2.1: 1）。

4.2.3.2.1.2　DBL2

DBL2 までの FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移を図 4.2.3.2.1.2: 1 に示す。DBL1 で観察された傾向の持続が確認された。全体集団のプラセボ群と比較して，日本人集団のプラセボ群は FVC の低下の程度が試験期間全体を通して小さかった。

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

88 週間の FVC の年間減少率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 3.04 mL/ 年（95%CI：−71.48～77.57），本薬 18 mg 群では 69.76 mL/年（95%CI：−2.34～141.85）であった（CTD 2.7.3 Japanese_2.1.2.4.3.2 項）。



Number of patients

Placebo	37	35	35	35	33	32	32	30	29	27	22	8
Nera 9mg bid	44	43	42	42	43	40	41	41	41	40	29	11
Nera 18mg bid	54	53	53	51	51	49	47	47	48	45	32	10

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Figure 11.2.1.1.4 J

図 4.2.3.2.1.2: 1　治験期間中の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）ーFAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

DBL2 までに%FVC が 10%超低下（絶対変化量）（臨床的に意義があると考えられる低下率）又は死亡するリスクは，プラセボに対して本薬 18 mg 群で数値的に低かった（表 4.2.3.2.1.2: 1）。

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

表 4.2.3.2.1.2: 1　%FVC のベースラインから 10%超の低下又は死亡までの期間－FAS（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Japanese population					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	12	32.4	16	36.4	8	14.8
An absolute decline in FVC % predicted of >10% as the 1st event	9	24.3	15	34.1	7	13.0
Death as the 1st event	3	8.1	1	2.3	1	1.9
HR vs. placebo	--		0.91		0.35	
95% CI			0.40	2.06	0.13	0.91
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	9	24.3	15	34.1	7	13.0
HR vs. placebo	--		1.09		0.40	
95% CI			0.44	2.71	0.14	1.16

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック， FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，HR：ハザード比，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 11.1.2.1.3.1 J，Table 11.2.3.3.1 J

4.2.3.2.2　重要な副次評価項目及び関連する評価項目

［CTD 2.7.3 Japanese_2.1.2.2 項］

日本人集団は症例数の少ない部分集団であり，かつ重要な副次評価項目に寄与するイベントが発生した被験者数が少なかったため（DBL1：n = 25），結果の解釈は限定的である。

4.2.3.2.2.1　DBL1

日本人集団での DBL1 までの観察期間の中央値は 16.1 カ月であった（［CTD 2.7.3 Japanese_表 2.1.1.3.1: 2］）。

重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 9 名（24.3%），本薬 9 mg 群 9 名（20.5%），本薬 18 mg 群 7 名（13.0%）であった。重要な副次評価項目について，プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群では 0.86（95%CI：0.31～2.41），本薬 18 mg 群では 0.49（95%CI：0.17～1.44）であった（CTD 2.7.3 Japanese_表 2.1.2.2.1.1:1）。

日本人集団の部分集団解析では，各集団の例数及びイベント数がさらに少なくなるため，結果の解釈は困難である。非 AF 層では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 2/16 名（12.5%），本薬 9 mg 群 1/18 名（5.6%），本薬 18 mg 群 4/23 名（17.4%）であった。AF 層では，重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 7/21 名（33.3%），本薬 9 mg 群 8/26 名（30.8%），本薬 18 mg 群 3/31 名（9.7%）であった（［CTD 5.3.5.1-02-03_1305-0014 試験 J-DBL1_206893_11189369_Table 15.2.2.1.3.6: 1 J］）。

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

4.2.3.2.2.2 DBL2

DBL1 から DBL2 までの間に，重要な副次評価項目に寄与するイベントがプラセボ群で新たに 1 件発生した（CTD 2.7.3 Japanese_2.1.2.2.1.2 項）。

DBL2 では，治験期間全体で重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 10 名（27.0%），本薬 9 mg 群 9 名（20.5%），本薬 18 mg 群 7 名（13.0%）であった。プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群では 0.67（95%CI：0.26～1.76），本薬 18 mg 群では 0.39（95%CI：0.14～1.08）であった。

重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間に基づくすべての副次評価項目及びその他の評価項目の結果は，［CTD 2.7.3 Japanese_2.1.2.3 項］を参照のこと。

4.2.3.2.3 死亡までの期間

［CTD 2.7.3 Japanese_2.1.2.3.4 項］

日本人集団は症例数の少ない部分集団であり，かつ死亡した被験者が少なかったため，結果の解釈は限定的である。

4.2.3.2.3.1 DBL1

DBL1 までの治験期間中に死亡した被験者は，プラセボ群 3 名（8.1%），本薬 9 mg 群 2 名（4.5%），本薬 18 mg 群 1 名（1.9%）であった。

日本人集団で死亡した被験者の主な死因は，本薬 9 mg 群の 1 名を除き，いずれも呼吸器系（原疾患の ILD）と判定された。本薬 9 mg 群の 1 名では死因は判定されなかった。

4.2.3.2.3.2 DBL2

DBL1 から DBL2 までの間に，新たに死亡した日本人被験者はいなかった。

4.3 1305-0023 試験：PPF

4.3.1 評価項目及び解析方法

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。ベースラインは，治験薬初回投与前の最後の評価時点で観察された値と定義した。

重要な副次評価項目は，複合評価項目であり，治験薬の初回投与日から DBL1 までに，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と定義した。ILD の急性増悪及び呼吸器疾患による入院のイベントは，治験担当医師により eCRF に報告されたとおりとし，独立判定委員会の判定は受けていない。

FVC の推移は，治療効果の評価として IPF 治療で広く使用されている代替エンドポイントである（4.2.1 項）。PPF の自然経過も IPF と同様に，呼吸器症状の悪化，肺機能の低下，QOL の悪化を経て最終的に早期死亡に至る。特に，FVC の減少に伴い，PPF 患者の死亡率が上昇することが報告されている［CTD 5.4-62_R06-4129，CTD 5.4-72_R16-0556，CTD 5.4-76_R17-1625，CTD 5.4-

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

79_R18-0485，CTD 5.4-84_R19-4023］。PPF 患者を対象にニンテダニブを評価した INBUILD 試験（第 III 相試験）では，プラセボ群の被験者の FVC の年間減少率は−188 mL/ 年であった［CTD 5.4-23_P19-08802］。レトロスペクティブな多施設コホート研究において，IPF 以外の線維化を伴う間質性疾患患者では，FVC の 10%超の低下（相対変化量）が無移植での生存期間の悪化の予測因子となることが示されており，該当する患者は IPF と同様に生命予後不良である［CTD 5.4-45_P23-00755］。1305-0023 試験では，主要評価項目（52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量）の結果は，臨床的に意義のあるイベント（死亡を含む）からなる複合評価項目である重要な副次評価により支持されるものである。また，死因を問わず，すべての死亡を副次評価として評価した。

主要評価項目及び重要な副次評価項目の解析には DBL1 データを用い，第一種の過誤確率を有意水準 α=0.05（両側）に制御するためにグラフィカルアプローチによる閉検定手順を適用した。主要評価項目及び重要な副次評価項目の主要解析では，肺移植及び死亡を除くすべての中間事象は治療方針（treatment policy）ストラテジーに従って取り扱った。主要解析は，投与中止又は救援治療の使用の有無にかかわらず，FAS（ランダム割付けされ，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者集団）を対象として実施した。

主要評価項目の解析では，肺移植後のデータは PPF に対する効果を適切に反映したものではないとみなし，肺移植後のデータは除外した。死亡以外の欠測データは補完せず，missing at random として扱った。肺移植をせずに死亡した場合には，52 週時のデータに不良な値を割り当てた（各群における各 Visit 時の FVC のベースラインからの変化量の 10 パーセンタイル値に基づき補完した）。主要解析では，MMRM に基づく REML により，52 週時の FVC のベースラインからの変化量を投与群間で比較した。解析には，各 Visit 時における治療，各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与（ランダム割付けの層別因子），各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（ランダム割付けの層別因子）及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC を固定効果として含めた。

重要な副次評価項目の解析では，治験期間中にイベントが発生しなかった被験者は，イベントが認められないことが確認された最後の日で打ち切りとした。肺移植を受けた被験者は，肺移植を受けた時点で打ち切りとした。主要解析には，治療，ベースライン時の AF 投与，年齢，ベースライン時の HRCT パターン，ベースライン時の%FVC 及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルを用いた。本薬群のプラセボ群に対する HR の検定には，Wald 検定を用いた。

その他の副次評価項目及びその他の評価項目として，FVC（%FVC の低下の time-to-event を含む），DLCO，SpO_2，重要な副次評価項目に含まれる各イベント，原因を問わない非待機的入院，患者評価による L-PF スコア，救援治療の初回使用，酸素療法の初回使用を評価した。これらの評価項目は，多重性の調整は行わなかった。

1305-0023 試験の有効性の評価項目及び解析方法の詳細は，［CTD 2.7.3］及び［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 9.5.2］を参照のこと。

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

4.3.2 試験集団

4.3.2.1 ベースライン特性

4.3.2.1.1 全体集団

［CTD 2.7.3_2.2.1.2 項］

1780 名の被験者が登録され，このうち 1178 名の被験者が 1:1:1 の比でプラセボの 1 日 2 回投与，本薬 9 mg の 1 日 2 回投与又は本薬 18 mg の 1 日 2 回投与のいずれかにランダム割付けされた。内訳は，プラセボ群 393 名，本薬 9 mg 群 393 名，本薬 18 mg 群 392 名であった。除外基準に該当した 2 名（プラセボ群 1 名，本薬 18 mg 群 1 名）を除き，すべての被験者が治験薬の投与を受けた。被験者の組入れが最も多かった国・地域は，アジア（37.1%）であり，次いで，欧州（32.5%），西半球（米国を除く）（15.4%）及び米国（11.8%）であった。

被験者の約半数（55.6%）が男性であった。人種の割合は，白人が最も多く（58.2%），次いでアジア人（31.6%）であった。被験者の多くが高齢であり，平均年齢は 66.4 歳（SD：10.0），65 歳未満が 37.7%，65 歳以上が 62.3%であった。ベースライン時の体重の平均値は，72.9 kg（SD：17.5）であった。

初回の ILD 診断からの期間の中央値は 2.9 年（第 1 四分位値，第 3 四分位値［Q1，Q3］：1.4，5.8）であった。ベースライン時にニンテダニブを使用していた被験者は 512 名（43.5%）であった。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は 2 名（0.2%）（プラセボ群 1 名，本薬 18 mg 群 1 名）であり，これらは治験実施計画書の重要な逸脱として報告されたが，事前に規定したとおり，解析ではベースライン時にニンテダニブ使用ありの部分集団に含め，治験を継続した。ベースライン時にニンテダニブ（又はピルフェニドン）を使用していなかった被験者は 662 名（56.3%）であり，このうちの大部分（521 名，被験者全体［FAS］の 44.3%）は，全くニンテダニブ使用歴のない被験者であった。ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者の割合は 27.6%，免疫調整剤を使用していた被験者は 24.1%であった。

ベースライン時の HRCT で UIP 又は UIP 様の線維化パターンが認められた被験者は 840 名（71.4%），その他の線維化パターンが認められた被験者は 336 名（28.6%）であった。最もよくみられた ILD 臨床診断の分類は自己免疫性 ILD（325 名［27.6%］）であり，次いで過敏性肺炎（233 名［19.8%］），分類不能型特発性間質性肺炎（231 名［19.6%］），特発性非特異的間質性肺炎（228 名［19.4%］），その他の ILD（159 名［13.5%］）であった。ATS/ERS/JRS/ALAT による 2022 年改訂の診断ガイドラインに基づく PPF の基準を満たした被験者は 1025 名（87.2%）であった。

ベースライン時の FVC（mL）の平均値は 2353 mL（SD：752），%FVC の平均値は 70.1%（SD：15.8），%DLCO（Hb 補正）の平均値は 49.3%（SD：16.9）であった。これらのデータは，投与群間でおおむね同様であった。

ベースライン時にニンテダニブ使用なしの集団と比較して，ニンテダニブ使用ありの集団では酸素療法を使用していた被験者の割合が 2 倍であり，%DLCO も低かった。ベースライン時の HRCT パターンがその他の線維化パターンであった集団と比較して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンであった集団では，酸素療法を使用していた被験者の割合が低く，%FVC が高かった。

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

4.3.2.1.2 日本人集団

［CTD 2.7.3 Japanese_2.2.1.2 項］

全体で 201 名の日本人被験者が組み入れられ，146 名がランダム割付けされた。その内訳は，プラセボ群 46 名，本薬 9 mg 群 49 名，本薬 18 mg 群 51 名であり，ランダム割付けされたすべての被験者が治験薬の投与を受けた。

日本人被験者の約半数（56.2%）が男性であった。被験者の平均年齢は 67.6 歳（SD：10.4）であり，65 歳未満が 33.6%，65 歳以上が 66.4%であった。体重の平均値は 60.31 kg であり，全体集団（72.9 kg）と比較して低かった。体重以外の人口統計学的特性では，全体集団と日本人集団に大きな差はなかった。

初回の ILD 診断からの期間の中央値は 3.20 年（Q1，Q3：1.37，6.98）であった。ベースライン時にニンテダニブを使用していた被験者は 62 名であった。ニンテダニブ使用の平均期間は約 18 カ月であった。ニンテダニブ使用の平均期間は投与群間でばらつきが大きく，投与群別のニンテダニブ使用の平均期間はプラセボ群約 14 カ月，本薬 9 mg 群約 15 カ月，本薬 18 mg 群約 24 カ月であった。ベースライン時にニンテダニブを使用していなかった被験者は 84 名（57.5%）であり，このうちの大部分（77 名，被験者全体［FAS］の 52.7%）は，全くニンテダニブ使用歴のない被験者であった。日本人集団では，全体集団と比較して，全くニンテダニブ使用歴のない被験者の割合が高かった（日本人集団 52.7%，全体集団 44.3%）。日本人集団では，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はいなかった。ベースライン時に酸素療法を使用していた被験者の割合は 15.1%であった。これらのデータは，投与群間でおおむね同様であった。

ベースライン時の HRCT で UIP 又は UIP 様の線維化パターンが認められた被験者は 122 名（83.6%），その他の線維化パターンが認められた被験者は 24 名（16.4%）であった。最もよくみられた ILD の臨床診断の分類は分類不能型特発性間質性肺炎（47 名［32.2%］）であり，次いで自己免疫性 ILD（44 名［30.1%］），その他の ILD（20 名［13.7%］），特発性非特異的間質性肺炎（18 名［12.3%］），過敏性肺炎（17 名［11.6%］）であった。ATS/ERS/JRS/ALAT による 2022 年改訂の診断ガイドラインに基づく PPF の基準を満たした被験者は 132 名（90.4%）であった。

ベースライン時の平均値は，FVC（mL）が 2196.5 mL（SD：647.4），%FVC が 69.37%（SD：16.08），%DLCO（Hb 補正）が 55.10%（SD：16.99）であった。

ベースライン時にニンテダニブ使用なしの集団と比較して，ニンテダニブ使用ありの集団では酸素療法を使用していた被験者の割合が高く，%FVC 及び%DLCO が低かった。投与群別では，初回の ILD 診断からの期間の中央値（Q1，Q3）について，ニンテダニブ使用なしの集団では大きな群間差はなかったものの，ニンテダニブ使用ありの本薬 18 mg 群で他の投与群より長かった（プラセボ群 3.67 年［1.32，7.36］，本薬 9 mg 群 2.49 年［1.51，5.43］，本薬 18 mg 群 8.12 年［2.78，10.48］）。ベースライン時にその他の線維化パターンが認められた集団と比較して，UIP 又は UIP 様の線維化パターンが認められた集団では酸素療法を使用していた被験者の割合が高かった。その他のベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね同様であった。

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

ベースライン時の疾患特性の傾向は，日本人集団の部分集団では例数が限られるため多少のばらつきはあるものの，おおむね全体集団と同様であった。

4.3.2.2 被験者の内訳及び曝露状況

4.3.2.2.1 DBL1

4.3.2.2.1.1 全体集団

［CTD 2.7.3_2.2.1.1 項］［CTD 2.7.3_2.2.1.3 項］

治験薬投与を受けた 1176 名のうち，計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者は，952 名（81.0%），主要評価項目のための観察期間を完了した被験者は 1064 名（90.5%）であった。治験薬投与を継続中であった被験者は，867 名（73.7%）であった。DBL1 までに治験薬の投与を中止した被験者（26.3%）の主な投与中止理由は，有害事象（11.3%）が最も多く，次いで，被験者の意向による投与中止（8.1%）及びその他（6.4%）であった。DBL1 までの治験中に計画された観察を完了した被験者は 1123 名（95.5%）であった。その内訳は，治験を継続中の被験者が 995 名（84.6%），死亡した被験者が 107 名（9.1%），肺移植を受けた被験者が 21 名（1.8%）であった。本薬群において，死亡した被験者の割合が低かったことを除き，被験者の内訳の傾向は投与群間で同様であった。死亡した被験者の割合は本薬 18 mg 群で最も低かった。

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は全体で 80%超であった。DBL1 までの投与期間の平均値は，すべての投与群で約 14 カ月（SD：約 5 カ月）であり，DBL1 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は約 50%であった。DBL1 までの観察期間の平均値は，すべての投与群で約 15 カ月（SD：約 4 カ月）であった。

4.3.2.2.1.2 日本人集団

［CTD 2.7.3 Japanese_2.2.1.2 項］［CTD 2.7.3 Japanese_2.2.1.3 項］

治験薬の投与を受けた日本人被験者 146 名のうち，計画した 52 週時までの投与期を完了した被験者は 123 名（84.2%），主要評価項目のために計画された観察を完了した被験者は 133 名（91.1%）であった。治験薬投与を継続中であった被験者は，107 名（73.3%）あった。DBL1 までに治験薬の投与を中止した 39 名（26.7%）の投与中止理由は，有害事象が 19 名（13.0%），被験者の意向による投与中止が 10 名（6.8%），その他が 8 名（5.5%），効果不十分が 2 名（1.4%）であった。DBL1 までの治験中に計画した観察を完了した被験者は 143 名（97.9%）であった。その内訳は，治験を継続中の被験者が 125 名（85.6%），死亡した被験者が 17 名（11.6%），肺移植を受けた被験者が 1 名（0.7%）であった。

治験薬を 52 週間（12 カ月）以上投与された被験者の割合は，全体で 81.5%であった。DBL1 までの投与期間の平均値は，全体で 16.49 カ月（SD： 5.21）であり，DBL1 までの投与期間が 15 カ月以上であった被験者の割合は 73.3%であった。DBL1 までの観察期間の平均値は，すべての投与群で 17 カ月超（SD：約 3～5 カ月）であった。

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

4.3.3 有効性の結果

4.3.3.1 全体集団

4.3.3.1.1 主要評価項目及び FVC に関連する評価項目

［CTD 2.7.3_2.2.2.1 項］［CTD 2.7.3_2.2.2.4 項］

4.3.3.1.1.1 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）であった（表 4.3.3.1.1.1: 1）。本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群とプラセボ群との投与群間差はいずれも統計学的に有意であった。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。

全体の第一種の過誤確率を 5%に保つためのグラフィカルアプローチによる検定手順に基づき，主要評価項目について，本薬の両用量でプラセボに対する優越性が示された（本薬 18 mg 群：p=0.0002 であり，最初に割り当てられた α=0.04 を下回った；本薬 9 mg 群：p<0.0001 であり，更新された α=0.03 を下回った）。

感度分析及び補足解析のすべての結果（事前に規定したすべての解析及びベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者を除外した事後解析［ピルフェニドン併用下での本薬のトラフ血漿中濃度の 50%減少を考慮した解析］）において，主要評価項目の主要解析の結果との一貫性が認められた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 11.1.1.2］）。

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

表 4.3.3.1.1.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量：全体（overall）及びベースラインの AF 使用状況別－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
All patients (primary analysis[1]), N analysed	391		390		390	
Baseline (mean, SD)	2353.6	766.2	2325.5	767.6	2381.4	722.8
Week 52 change from baseline, adjusted mean[1]	−165.8		−84.6		−98.6	
95% CI	−190.5	−141.0	−109.6	−59.7	−123.7	−73.4
Adjusted mean vs. placebo	--		81.1		67.2	
95% CI			46.0	116.3	31.9	102.5
p-value[2]			<0.0001		0.0002	
Patients without background nintedanib, N analysed[1]	222		217		220	
Baseline (mean, SD)	2264.1	739.8	2243.7	758.6	2354.0	715.0
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−154.1		−82.3		−95.2	
95% CI	−187.1	−121.2	−115.9	−48.8	−128.6	−61.9
Adjusted mean vs. placebo	--		71.8		58.9	
95% CI	--		24.9	118.8	12.1	105.8
Patients with background nintedanib, N analysed[3]	169		173		170	
Baseline (mean, SD)	2470.6	786.3	2429.6	768.7	2416.6	733.4
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−180.9		−87.8		−102.9	
95% CI	−218.6	−143.2	−125.4	−50.2	−141.2	−64.5
Adjusted mean vs. placebo	--		93.1		78.0	
95% CI	--		39.9	146.3	24.2	131.8

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差

1　各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。各被験者に対する時間と切片をランダム効果として含めた。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。

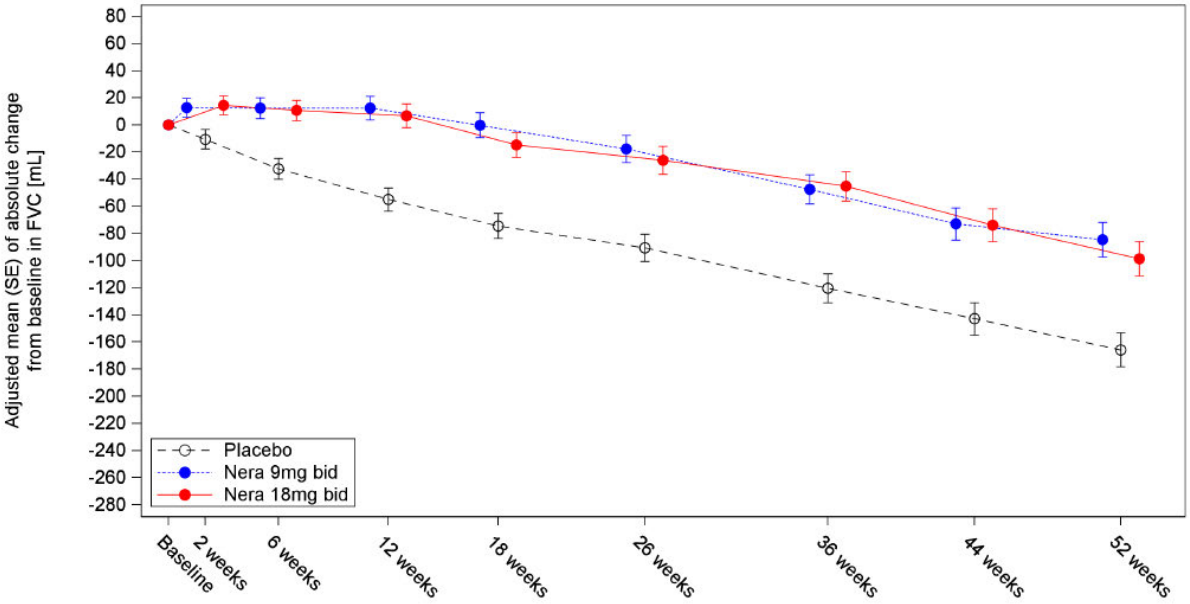
2　事前に規定したグラフィカルアプローチによる検定手順に基づき，p 値は本薬の両用量で統計学的に有意であった。

3　ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者は，すべての部分集団解析でニンテダニブ使用ありの集団に含めた。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.1.1: 1，Table 15.2.1.3.6: 1

FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の推移から，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群でランダム割付け後早期の 2 週時からプラセボ群と比較して FVC 低下抑制が認められ，52 週時まで維持された。FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量の経時推移は，本薬 9 mg 群と本薬 18 mg 群でほぼ重なり合っていた（図 4.3.3.1.1.1: 1）

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



Number of patients

Placebo	392	380	376	374	369	368	357	355	360
Nera 9mg bid	393	387	383	371	368	360	347	346	348
Nera 18mg bid	391	379	383	370	355	347	342	339	344

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.1.1: 1

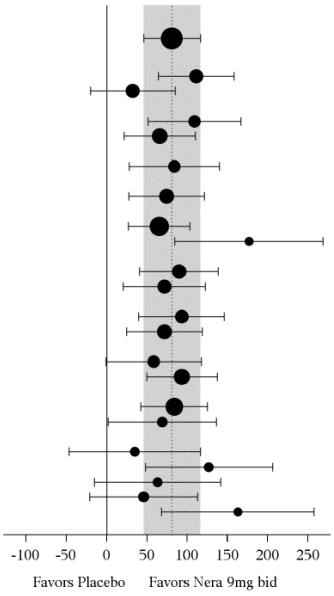
図 4.3.3.1.1.1: 1　52 週間の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（SE）ーFAS（1305-0023 試験：DBL1）

主要評価項目の部分集団解析の結果は，ベースライン時の人口統計学的特性，ILD の臨床診断及び HRCT パターンなどのベースライン時の疾患特性，並びにベースライン時のニンテダニブ使用の有無など，事前に規定した部分集団で両用量の本薬群でおおむね一貫していた（図 4.3.3.1.1.1: 2）。特にベースライン時のニンテダニブ使用の有無別では，試験全体でみられた 52 週時の FVC（mL）の低下抑制と同程度の低下抑制が認められ，いずれの部分集団でも本薬群で治療効果が認められた（表 4.3.3.1.1.1: 1）。HRCT パターン別の解析でも，いずれの部分集団でも本薬群で試験全体とおおむね一貫した治療効果が得られた。HRCT パターン別では，本薬 9 mg 群では，プラセボ群と比較した治療効果は，部分集団間に差異はなかった。一方，本薬 18 mg 群ではいずれの部分集団でもプラセボ群と比較した治療効果は得られたものの，他の線維化パターンの部分集団でより抑制効果は数値的に大きかった。また，本薬の治療効果は ILD 臨床診断の種類及び自己免疫性 ILD の種類（関節リウマチに伴う間質性肺疾患［RA-ILD］，全身性強皮症に伴う間質性肺疾患など）にもかかわらずおおむね一貫して観察された（［CTD 5.3.5.1-03-08_csap155_206893_11258168_Table 65.1.2.1.1.1，Figure 65.1.2.1.2.1］）。国際ガイドラインの PPF 基準にも合致した被験者集団においても本薬の治療効果は一貫していた（［CTD 5.3.5.1-03-10_csap123_206893_11255002_Table 33.2.1.1.1］）。

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

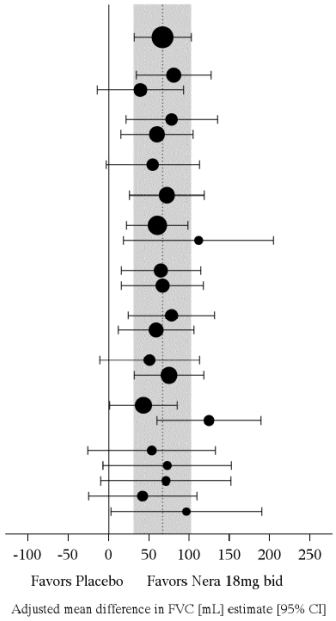
本薬 9 mg 群 vs プラセボ群

	N	FVC decline [mL]	N	FVC decline [mL]	Adjusted Mean difference in FVC[mL] Estimate [95% CI]	Treatment-by-subgroup interaction p-value
		Placebo		Nera 9mg bid		
Overall	391	-165.77	390	-84.64	81.14 [45.95,116.32]	
Sex						0.0293
Male	231	-210.65	200	-99.57	111.08 [64.20,157.96]	
Female	160	-100.60	190	-67.88	32.72 [-19.93,85.36]	
Age group						0.2476
<65 years	149	-154.42	142	-45.58	108.84 [51.14,166.55]	
>=65 years	242	-172.72	248	-106.71	66.01 [21.82,110.19]	
Race						0.6652
Asian	153	-152.98	160	-68.83	84.15 [28.17,140.14]	
Black or African American [1]	7	-193.22	3	34.39	227.60 [-109.61,564.81]	
White	226	-172.28	222	-97.95	74.33 [27.59,121.07]	
Ethnicity						0.0282
Not Hispanic or Latino	338	-154.40	330	-89.17	65.23 [27.22,103.24]	
Hispanic or Latino	53	-237.07	60	-60.52	176.55 [84.68,268.41]	
Baseline FVC [%pred]						0.6070
<=70%	214	-176.70	201	-86.66	90.04 [41.32,138.76]	
>70%	177	-153.11	189	-81.55	71.55 [20.53,122.57]	
Baseline Antifibrotic						0.5555
AF	169	-180.88	173	-87.75	93.13 [39.93,146.33]	
non-AF	222	-154.14	217	-82.32	71.82 [24.89,118.75]	
Baseline Bodyweight						0.3495
<65 kg	130	-150.05	150	-91.80	58.26 [-1.07,117.58]	
>=65 kg	261	-173.54	240	-80.13	93.42 [49.63,137.20]	
Baseline HRCT pattern						0.7118
UIP or UIP-like fibrotic pattern	274	-156.35	288	-72.43	83.91 [42.73,125.09]	
Other fibrotic patterns	117	-188.68	102	-119.66	69.02 [1.52,136.51]	
Underlying clinical ILD diagnosis						0.1540
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	73	-142.78	72	-107.84	34.94 [-46.40,116.27]	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	82	-187.14	76	-60.24	126.90 [48.24,205.56]	
Hypersensitivity pneumonitis	77	-196.73	81	-133.33	63.40 [-14.89,141.70]	
Autoimmune ILD	99	-107.07	112	-61.20	45.86 [-20.84,112.57]	
Other ILD	60	-225.60	49	-63.00	162.60 [68.04,257.15]	



本薬 18 mg 群 vs プラセボ群

	N		N			
		Placebo		Nera 18mg bid		
Overall	391	-165.77	390	-98.59	67.18 [31.91,102.46]	
Sex						0.2552
Male	231	-210.65	219	-129.87	80.78 [34.48,127.09]	
Female	160	-100.60	171	-60.97	39.62 [-14.03,93.28]	
Age group						0.6146
<65 years	149	-154.42	152	-75.93	78.49 [21.72,135.27]	
>=65 years	242	-172.72	238	-112.81	59.91 [15.06,104.76]	
Race						0.8224
Asian	153	-152.98	144	-98.17	54.81 [-2.88,112.50]	
Black or African American [1]	7	-193.22	6	-68.87	124.35 [-150.32,399.03]	
White	226	-172.28	235	-99.89	72.39 [26.15,118.63]	
Ethnicity						0.3171
Not Hispanic or Latino	338	-154.40	333	-94.05	60.35 [22.28,98.41]	
Hispanic or Latino	53	-237.07	57	-125.49	111.57 [18.71,204.44]	
Baseline FVC [%pred]						0.9591
<=70%	214	-176.70	194	-111.80	64.90 [15.72,114.08]	
>70%	177	-153.11	196	-86.35	66.75 [15.82,117.68]	
Baseline Antifibrotic						0.5997
AF	169	-180.88	170	-102.87	78.01 [24.23,131.79]	
non-AF	222	-154.14	220	-95.23	58.91 [12.06,105.76]	
Baseline Bodyweight						0.5321
<65 kg	130	-150.05	126	-99.04	51.02 [-10.81,112.84]	
>=65 kg	261	-173.54	264	-98.52	75.02 [32.01,118.03]	
Baseline HRCT pattern						0.0384
UIP or UIP-like fibrotic pattern	274	-156.35	274	-113.32	43.03 [1.05,85.00]	
Other fibrotic patterns	117	-188.68	116	-64.11	124.56 [59.85,189.27]	
Underlying clinical ILD diagnosis						0.9082
Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia	73	-142.78	82	-89.30	53.48 [-25.89,132.85]	
Unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia	82	-187.14	73	-114.34	72.81 [-6.60,152.21]	
Hypersensitivity pneumonitis	77	-196.73	72	-125.68	71.06 [-9.47,151.59]	
Autoimmune ILD	99	-107.07	113	-64.85	42.22 [-24.85,109.30]	
Other ILD	60	-225.60	50	-129.27	96.33 [2.65,190.00]	



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎，%pred：percent predicted

1 黒人又はアフリカ系アメリカ人の集団については，被験者数が少ないため，調整済み平均値の差をプロットしていない。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.1.3.10: 1

図 4.3.3.1.1.1: 2　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量（主要評価項目）の部分集団解析の Forest plot－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

52 週時の%FVC のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（表 4.3.3.1.1.1: 2）は，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で得られた傾向と一貫していた（表 4.3.3.1.1.1: 1）。

表 4.3.3.1.1.1: 2　52 週時の%FVC のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
N analysed	391		390		390	
Baseline (mean, SD)	69.7	16.2	70.3	15.7	70.4	15.5
Week 52 change from baseline, adjusted mean	−4.88		−2.69		−2.94	
95% CI	−5.61	−4.15	−3.43	−1.95	−3.68	−2.19
Adjusted mean vs. placebo	--		2.19		1.94	
95% CI	--		1.15	3.23	0.90	2.98
Nominal p-value[1]			<0.0001		0.0003	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，%FVC：FVC の予測値に対する割合，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差

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

p 値は探索的であり，多重性の調整は行わなかった。

1　名目上の p 値

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.3: 1

個別被験者における 52 週間のベースラインからの FVC（mL）変化量の分布曲線では，プラセボ群と比較して，本薬投与群で FVC 低下の分布が小さい方向にシフトしており，1305-0023 試験の PPF 患者集団に対する本薬の有効性が示された。本薬群ではプラセボ群と比較して，FVC（mL）が維持又は改善した被験者の割合が高く，52 週間で FVC（mL）が低下した被験者の割合が少なかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.1_Figure 7.1.1.1，Figure 7.1.1.3］）。この傾向は，ベースライン時のニンテダニブ使用の有無にかかわらず一貫していた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.1_Figure 7.1.3.8］）。

DBL1 までに%FVC（絶対変化量）が 10%超低下（臨床的に意義があると考えられる低下率）するリスクは，プラセボに対して本薬群の両用量で低下した（表 4.3.3.1.1.1: 3）。

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

表 4.3.3.1.1.1: 3　%FVC のベースラインから 10%超の低下又は死亡までの期間に基づく評価項目－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% or death (N %)	142	36.2	109	27.7	107	27.4
An absolute decline in FVC % predicted of >10% as the 1st event	109	27.8	81	20.6	88	22.5
Death as the 1st event	33	8.4	28	7.1	19	4.9
HR vs. placebo	--		0.71		0.74	
95% CI			0.55	0.91	0.57	0.95
Nominal p-value			0.0075		0.0174	
Patients with an absolute decline from baseline in FVC % predicted of >10% (N %)	109	27.8	81	20.6	88	22.5
HR vs. placebo	--		0.70		0.79	
95% CI			0.52	0.93	0.59	1.04
Nominal p-value			0.0144		0.0951	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，HR：ハザード比，N：number，Nera：ネランドミラスト
p 値は探索的であり，多重性の調整は行わなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.2.3: 1，Table 15.2.3.3.3: 1

4.3.3.1.2　重要な副次評価項目及び関連する評価項目

［CTD 2.7.3_2.2.2.2 項］［CTD 2.7.3_2.2.2.3 項］

重要な副次評価項目は，治験薬の初回投与日から DBL1 までに，ILD の初回急性増悪（確定したイベント及び疑われるイベント，定義は［CTD 2.7.3_1.3.2.2 項］参照），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。ILD の急性増悪及び呼吸器疾患による入院については，独立判定委員会による判定は実施せず，治験担当医師により eCRF に報告されたとおりとした。

重要な副次評価に関連する評価項目（臨床イベントが最初に発生するまでの期間）のうち，死亡までの期間の詳細は別途 4.3.3.1.3 項に示した。

4.3.3.1.2.1　DBL1

ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）を表 4.3.3.1.2.1: 1 に示す。また，同表には 52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定確率も含めた。

重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 122 名（31.1%），本薬 9 mg 群 110 名（28.0%），本薬 18 mg 群 95 名（24.3%）であり，プラセボ群と比較して本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で数値的に少なく，本薬 18 mg 群で最も少なかった。重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは，呼吸器疾患による入院であり，重要な副次評価項目の最初に発生したイベントのうちの約半数を占めた。

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

重要な副次評価項目について，プラセボ群に対する HR は本薬 9 mg 群で 0.88（95%CI：0.68～1.14，p=0.3398），本薬 18 mg 群で 0.77（95%CI：0.59～1.01，p=0.0602）であり，本薬のいずれの用量でもイベント発生リスクの低下傾向を示したものの，プラセボとの統計学的な有意差は認められなかった。

52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定割合は，プラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で低かった（推定割合の差：−6.6%［95%CI：−12.5～−0.7］）。本薬 9 mg 群では，プラセボ群との推定割合の差は−3.7%（95%CI：−9.7～2.3）であった（表 4.3.3.1.2.1: 1）。

事前に規定したすべての感度分析及び補足解析，並びにベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者を除外した事後解析の結果は，重要な副次評価項目の主要解析の結果と一貫していた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 11.1.2.1.2］）。

表 4.3.3.1.2.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
All patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with event (N %)	122	31.1	110	28.0	95	24.3
Acute ILD exacerbation as the 1st event	40	10.2	32	8.1	26	6.6
Hospitalisation for respiratory cause as the 1st event	68	17.3	67	17.0	64	16.4
Death as the 1st event	14	3.6	11	2.8	5	1.3
HR vs. placebo[1]	--		0.88		0.77	
95% CI			0.68	1.14	0.59	1.01
p-value[2]			0.3398		0.0602	
Patients with event at Week 52, estimated[3] [%]	26.5		22.9		20.1	
95% CI	22.4	31.2	19.0	27.4	16.4	24.4
Difference in probability vs. placebo[4]	--		−3.7		−6.6	
95% CI			−9.7	2.3	−12.5	−0.7

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト

1　治療，ベースライン時のニンテダニブ投与，ベースライン時の HRCT パターン，年齢，ベースライン時の%FVC，及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル。ベースライン時の%DLCO が欠測であった 8 名の被験者を解析から除外した。

2　Wald 検定による p 値；事前に規定したグラフィカルアプローチによる検定手順に基づき，p 値は本薬のいずれの用量でも統計学的に有意ではなかった。

3　Kaplan-Meier の推定値に基づく

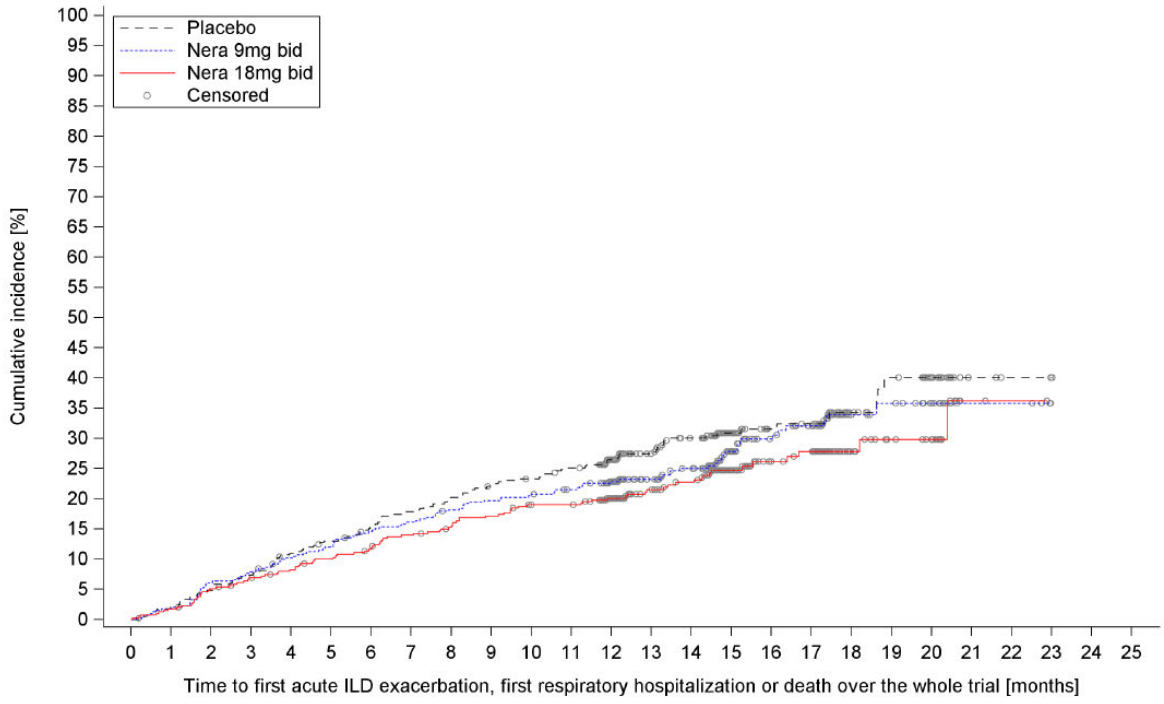
4　確率の差は，ベースライン時のニンテダニブ投与及びベースライン時の HRCT パターンで層別化された KM 推定値の層内差の加重平均として計算される。重みは，投与 52 週時の KM 推定値の層内差の逆分散に比例する。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.1.1: 1～2

累積イベント発生率は，本薬 9 mg 群では，6 カ月時点でプラセボ群よりも数値的に低下しはじめ，その後，打ち切りのほとんどが発生した 15 カ月時点まで維持された。本薬 18 mg 群では，3 カ月時点でプラセボ群よりもさらに低下しはじめ，その後 DBL1 の観察期間終了時まで維持され

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

た（図 4.3.3.1.2.1: 1）。治験デザイン（図 1.1: 1）から想定されるとおり，DBL1 のデータカットオフによって 12 カ月間（52 週間）後に相当数の管理上の打ち切り[4]が発生した。



Number at risk

Placebo	392	384	373	363	348	339	329	319	310	301	296	288	245	200	184	105	83	81	38	31	23	4	2	1	0	0
Nera 9mg bid	393	385	368	361	350	343	332	326	317	311	307	301	259	211	199	121	95	87	37	33	25	5	5	0	0	0
Nera 18mg bid	391	384	370	360	353	345	338	328	321	314	305	304	261	209	198	117	92	87	38	28	25	2	1	0	0	0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，ILD：間質性肺疾患，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.1.1: 1

図 4.3.3.1.2.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

DBL1 の全データを用いた重要な副次評価項目の部分集団解析の結果は，部分集団間でおおむね一貫していた（図 4.3.3.1.2.1: 2）。

ベースライン時のニンテダニブ使用の有無（非 AF 層，AF 層）別の両部分集団では，ニンテダニブ使用ありの集団の本薬 9 mg 群を除き，本薬群で数値的に良好な治療効果が認められた。ニンテダニブ使用ありの集団と比較して，ニンテダニブ使用なしの集団で治療効果が数値的に大きいことが示唆された。一方で，交互作用の p 値は本薬の治療効果が部分集団間で異なることを示唆するものではなかった（本薬 9 mg 群とプラセボ群との比較では p=0.3157，本薬 18 mg 群とプラセボ群との比較では p=0.4513）。

[4] 治験期間中にイベントが発生しなかった被験者は，イベントが認められないことが確認された最後の日で打ち切りとした。

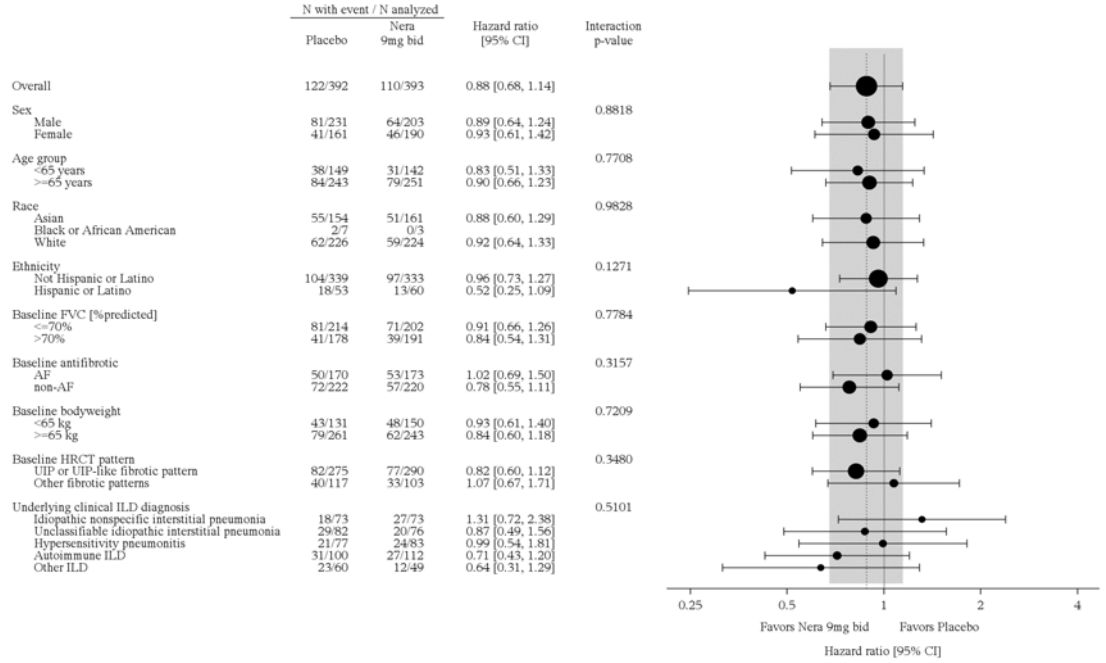
Proprietary confidential information © 2026 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

ベースライン時の HRCT パターン別の両部分集団では，その他の線維化パターンの集団の本薬 9 mg 群を除き，本薬群で数値的に良好な治療効果が認められた。交互作用の p 値は本薬の治療効果が部分集団間で異なることを示唆するものではなかった（本薬 9 mg 群とプラセボ群との比較では交互作用の p=0.3480，本薬 18 mg 群とプラセボ群との比較では交互作用の p=0.5533）。

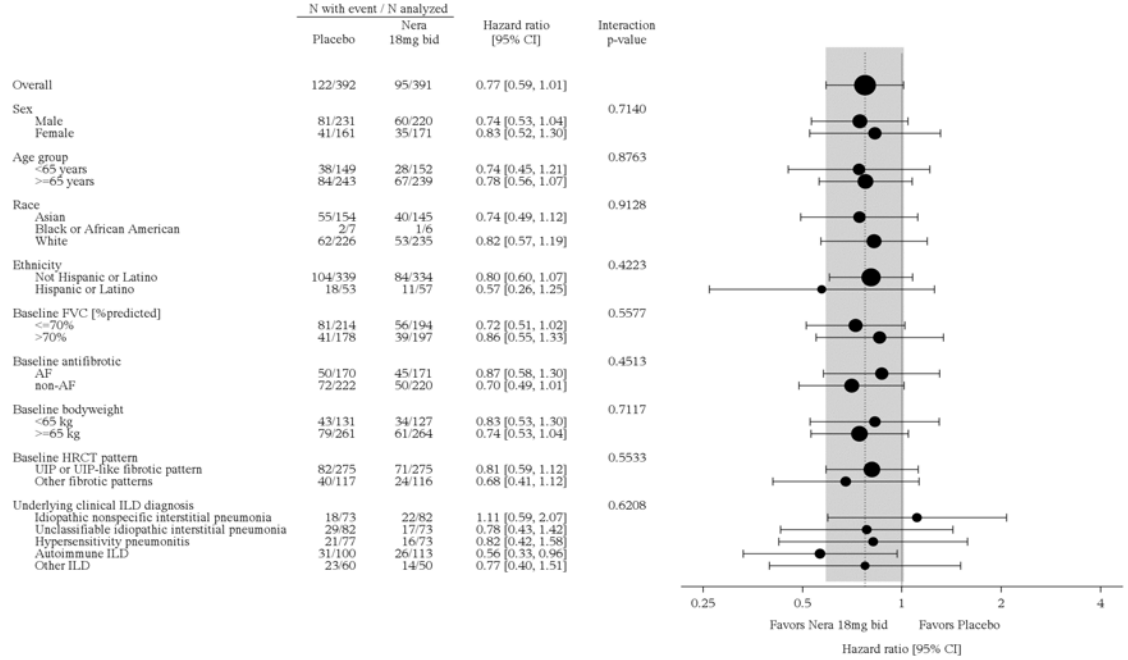
ILD 臨床診断の分類別では，特発性非特異的間質性肺炎の集団で，プラセボ群に対する両用量の本薬群の HR は 1 を超えたが，全体として 95%CI は広く，重なっており，交互作用の p 値は ILD 臨床診断による 5 つの部分集団間で治療効果が異なることを示唆するものではなかった（図 4.3.3.1.2.1: 2）。

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

本薬 9 mg 群 vs プラセボ群



本薬 18 mg 群 vs プラセボ群



AF：抗線維化薬（ニンテダニブ），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト，UIP：通常型間質性肺炎

ベースライン時にピルフェニドンを使用していた 2 名の被験者は，すべての部分集団解析でニンテダニブ使用ありの集団に含めた。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.1.3.10: 1

図 4.3.3.1.2.1: 2　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の部分集団解析の Forest plot－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

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

重要な副次評価項目の 3 つの構成要素を個別の評価項目として解析した結果，3 つの評価項目のいずれについても，本薬群でプラセボ群と比較して良好な傾向が得られた。重要な結果として，本薬 18 mg 群では，死亡について，プラセボ群に対する HR は 0.48（95%CI：0.30～0.79，p=0.0036）で，プラセボ群と比較して死亡のリスクが 52%低下した。また，プラセボ群に対する HR は，ILD の急性増悪又は死亡で 0.59（95%CI：0.41～0.84），ILD の急性増悪で 0.60（95%CI：0.38～0.94），呼吸器疾患による入院又は死亡で 0.75（95%CI：0.56～1.00）であり，これらのリスクもプラセボ群と比較して低下した。本薬 9 mg 群では，死亡について，プラセボ群に対する HR は 0.60（95%CI：0.38～0.95）で，プラセボ群と比較して死亡のリスクが 40%低下した。本薬群 9 mg 群でも，重要な副次評価項目のその他のすべての構成要素のプラセボ群に対するリスクが数値的に低下したが，その程度は本薬 18 mg 群と比較して小さかった（表 4.3.3.1.2.1: 2）。

表 4.3.3.1.2.1: 2　重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間ーFAS（1305-0023 試験：DBL1）

		N with event/ N analysed		HR (95%CI)
		Placebo	Nerandomilast	
Key secondary endpoint	Nera 9 mg bid	122/392	110/393	0.88 (0.68, 1.14)
	Nera 18 mg bid	122/392	95/391	0.77 (0.59, 1.01)
Acute ILD exacerbation or death	Nera 9 mg bid	83/392	65/393	0.78 (0.56, 1.08)
	Nera 18 mg bid	83/392	48/391	0.59 (0.41, 0.84)
Hospitalisation for respiratory cause or death	Nera 9 mg bid	110/392	97/393	0.83 (0.63, 1.10)
	Nera 18 mg bid	110/392	84/391	0.75 (0.56, 1.00)
Death	Nera 9 mg bid	50/392	33/393	0.60 (0.38, 0.95)
	Nera 18 mg bid	50/392	24/391	0.48 (0.30, 0.79)
Further endpoint				
Acute ILD exacerbation	Nera 9 mg bid	52/392	42/393	0.85 (0.57, 1.29)
	Nera 18 mg bid	52/392	30/391	0.60 (0.38, 0.94)
Hospitalisation for respiratory cause	Nera 9 mg bid	95/392	86/393	0.85 (0.64, 1.15)
	Nera 18 mg bid	95/392	79/391	0.82 (0.61, 1.11)

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，ILD：間質性肺疾患，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.1_Figure 7.2.1.1

DBL1 までの治験期間中に ILD の急性増悪（確定したイベント又は疑われるイベント）が認められた又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 21.2%，本薬 9 mg 群 16.5%，本薬 18 mg 群 12.3%であった。本薬 18 mg 群では，プラセボ群に対する HR は 0.59（95%CI：0.41～0.84）であり，ILD の急性増悪又は死亡のリスクは 41%低下した。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対する HR は 0.78（95%CI：0.56～1.08）であり，ILD の急性増悪又は死亡のリスクは数値的に低下した（CTD 2.7.3_表 2.2.2.3.1.1: 1，図 2.2.2.3.2.1: 1）。部分集団解析（ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別，ベースライン時の HRCT パターン別，ILD 臨床診断別）の結果は，部分集団間でおおむね一貫していた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.1_Table 7.3.1.1.1，Table 7.3.2.1.1，Table 7.3.3.1.1］）。

DBL1 までの治験期間中に呼吸器疾患による入院が発生した又は死亡した被験者の割合は，プラセボ群 28.1%，本薬 9 mg 群 24.7%，本薬 18 mg 群 21.5%であった。本薬 18 mg 群では，プラセ

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

ボ群に対する HR は 0.75（95%CI：0.56～1.00）であり，呼吸器疾患による入院又は死亡のリスクはプラセボ群と比較して 25%低下した。本薬 9 mg 群では，プラセボ群に対する HR は 0.83（95%CI：0.63～1.10）であり，呼吸器疾患による入院又は死亡のリスクは数値的に低下した（CTD 2.7.3_表 2.2.2.3.1.1: 1，図 2.2.2.3.2.1: 1）。部分集団解析（ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別，ベースライン時の HRCT パターン別，ILD 臨床診断別）の結果は，部分集団間でおおむね一貫していた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.1_Table 7.3.1.2.1，Table 7.3.2.2.1，Table 7.3.3.2.1］）。

4.3.3.1.3 死亡までの期間

［CTD 2.7.3_2.2.2.3.4 項］

DBL1 までの治験期間中に死亡した被験者は，プラセボ群（50 名［12.8%］）と比較して本薬 9 mg 群（33 名［8.4%］）及び本薬 18 mg 群（24 名［6.1%］）で少なかった。プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群で 0.60（95%CI：0.38～0.95），本薬 18 mg 群で 0.48（95%CI：0.30～0.79）であり，死亡のリスクはプラセボ群と比較して本薬 9 mg 群で 40%，本薬 18 mg 群で 52%低下した（表 4.3.3.1.3: 1）。部分集団解析（ベースライン時のニンテダニブ使用の有無別，ベースライン時の HRCT パターン別，ILD 臨床診断別）の結果は，部分集団間でおおむね一貫していた（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.1_Table 7.3.1.3.1, Table 7.3.2.3.1, Table 7.3.3.3.1］）。

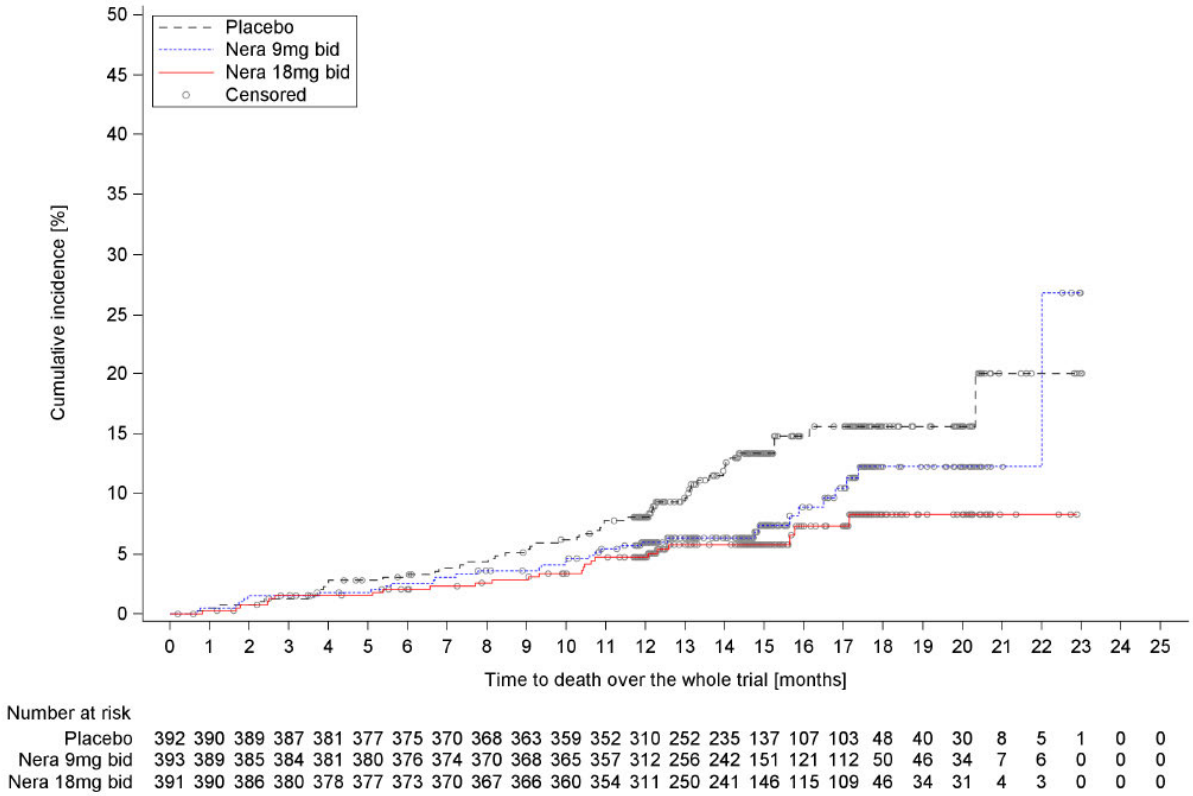
表 4.3.3.1.3: 1 死亡までの期間 －FAS（1305-0023 試験：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
All patients (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with event (N %)	50	12.8	33	8.4	24	6.1
HR vs. placebo	--		0.60		0.48	
95% CI			0.38	0.95	0.30	0.79
Nominal p-value			0.0284		0.0036	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，N：number，Nera：ネランドミラスト
p 値は探索的であり，多重性の調整は行わなかった。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.2.5: 1

死亡の累積イベント発生率は，本薬群では 4 カ月時点でプラセボ群との差が開き始め，その後 DBL1 まで差が広がり続けた（図 4.3.3.1.3: 1）。

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.2.2.2.2.5: 1

図 4.3.3.1.3: 1　死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

独立判定委員会は，すべての死亡例について盲検下で調査し，主な死因（心血管系，呼吸器系，又はそれ以外）を判定した。すべての投与群で呼吸器系が主な死因と判定された割合が高く，判定された 97 件の死亡のうち 66.0%を占め，プラセボ群と比較して本薬群で死亡のリスク低下が認められたことの主な要因であった。呼吸器系の死因のうち最もよくみられたカテゴリーは，原疾患の ILD であり，プラセボ群と比較して本薬群で少なかった（表 4.3.3.1.3: 2）。

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

表 4.3.3.1.3: 2　死因判定の要約－FAS（1305-0023 試験：DBL1）

Adjudicated cause of death Specific cause of death	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients in the FAS (N %)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
All deaths (N %)	50	12.8	33	8.4	24	6.1
Adjudicated deaths (N %)	44	11.2	30	7.6	23	5.9
Respiratory cause	33	8.4	17	4.3	14	3.6
Underlying interstitial lung disease	22	5.6	9	2.3	7	1.8
Pneumonia	10	2.6	8	2.0	5	1.3
Other respiratory causes	1	0.3	0		2	0.5
Cardiovascular (CV) cause (fatal MACE)	2	0.5	5	1.3	3	0.8
Sudden cardiac death	2	0.5	3	0.8	2	0.5
Cardiovascular procedure	0		1	0.3	1	0.3
Other cardiovascular causes	0		1	0.3	0	
Non-CV, non-respiratory cause	2	0.5	5	1.3	1	0.3
Malignancy (new or worsening)	0		3	0.8	0	
Infection (including sepsis)	1	0.3	1	0.3	0	
Gastrointestinal causes	0		1	0.3	0	
Other non-CV, non-respiratory causes	1	0.3	0		0	
Trauma	0		0		1	0.3
Cause undetermined	7	1.8	3	0.8	5	1.3

bid：1 日 2 回投与，CV：心血管系，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，MACE：主要心血管イベント，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.2.2.2.2.5: 1，Table 15.2.2.2.2.5: 3

死亡までの期間に関するすべての感度分析及び補足解析（事後解析）の結果は一貫していた。

呼吸器系と判定された死因による死亡は，イベント数が少ないため 95%CI が広いものの，死因を問わない全死亡の結果と合致していた。HR の点推定値は，治験薬投与下の被験者で低い傾向があり，本薬の投与と死亡リスクの低下の因果関係を支持する結果であった（［CTD 5.3.5.1-03-06_csap160_206893_11167686_Figure 1.1.5，Figure 1.2.9.1］）。

4.3.3.1.4　他の副次評価項目及び有効性のその他の評価項目

［CTD 2.7.3_2.2.2.5 項］［CTD 2.7.3_2.2.2.6 項］［CTD 2.7.3_2.2.2.7 項］

4.3.3.1.4.1　DBL1

その他の有効性の評価項目で得られた結果は，主要評価項目及び副次評価項目で得られた結果とおおむね一貫していた。

ベースライン時に酸素療法を使用していなかった被験者のうち DBL1 までに酸素療法を開始した被験者及び被験者全体のうち DBL1 までに酸素療法を開始又は流量を増加した被験者は，プラセボ群と比較して本薬群で少なかった。

L-PF に基づく評価項目，%DLCO（Hb 補正）に関連する評価項目，SpO_2 の評価及び救援療法の開始までの期間（ベースライン時にニンテダニブ使用なしの集団でのニンテダニブ使用開始又は免疫抑制剤の使用開始）の評価では，投与群間に差異は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Section 11.1］）。

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

4.3.3.2 日本人集団

4.3.3.2.1 主要評価項目及び FVC に関連する評価項目

4.3.3.2.1.1 DBL1

［CTD 2.7.3 Japanese_2.2.2.1 項］

52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量を表 4.3.3.2.1.1: 1 に示す。

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−179.19 mL（95%CI：−251.54～−106.84），本薬 9 mg 群−68.94 mL（95%CI：−138.67～0.79），本薬 18 mg 群−122.34 mL（95%CI：−191.10～−53.57）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 110.25 mL（95%CI：9.55～210.96），本薬 18 mg 群では 56.85 mL（95%CI：−43.45～157.16）であった。

全体集団でみられた 52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量（本薬 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］；4.3.3.1.1.1 項）と比較して，日本人集団でおおむね同程度の FVC 低下抑制が認められた。日本人集団の本薬 9 mg 群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，全体集団の本薬 9 mg 群よりも低下の程度が小さく，日本人集団の本薬 18 mg 群では，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの調整済み平均絶対変化量は，全体集団の本薬 18 mg 群よりも低下の程度が大きかった。

日本人集団の投与群間では，本薬 18 mg 群と比較して，本薬 9 mg 群で FVC の低下抑制が大きかった。これは，ニンテダニブ使用あり本薬 18 mg 群での FVC 低下の程度が大きかったことが影響した可能性が考えられる（日本人集団のニンテダニブ使用ありの集団の本薬 9 mg 群−113.60 mL［95%CI：−230.03～2.84］，本薬 18 mg 群−210.75 mL［95%CI：−324.38～−97.12］；CTD 2.7.3 Japanese_表 2.2.2.1.3: 1 参照，全体集団のニンテダニブ使用ありの集団の本薬 9 mg 群−87.8 mL［95%CI：−125.4～−50.2］，本薬 18 mg 群−102.9 mL［95%CI：−141.2～−64.5］；表 4.3.3.1.1.1: 1 参照）。

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

表 4.3.3.2.1.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

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

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，N：number，SD：標準偏差
各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時のニンテダニブ投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数）の効果，及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。各被験者に対する時間と切片をランダム効果として含めた。Visit は反復測定とし，被験者内誤差のモデリングには無構造の共分散構造を用いた。
1　ベースライン時及び少なくとも 1 つのベースライン後の測定値を有する被験者を含めた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.1.1: 1 J

日本人集団における FVC に関連する副次評価項目及びその他の評価項目の詳細は，［CTD 2.7.3 Japanese_2.2.2.4 項］を参照のこと。

52 週時の%FVC 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−5.37%（95%CI：−7.58～−3.15），本薬 9 mg 群−2.34%（95%CI：−4.46～−0.21），本薬 18 mg 群−4.01%（95%CI：−6.11～1.91）であった。52 週時の%FVC 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 3.03%（95%CI：−0.05～6.11），本薬 18 mg 群では 1.36%（95%CI：−1.71～4.43）であった（CTD 2.7.3 Japanese_表 2.2.2.4.2.1: 1 及び図 2.2.2.4.2.1: 1）。

DBL1 までに%FVC が 10%超低下（絶対変化量）（臨床的に意義があると考えられる低下率）又は死亡した被験者は，プラセボ群 43.5%，本薬 9 mg 群 28.6%，本薬 18 mg 群 33.3%であった。プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群では 0.67（95%CI：0.33～1.33），本薬 18 mg 群では 0.92（95%CI：0.48～1.78）であり，%FVC が 10%超低下（絶対変化量）又は死亡するリスクはプラセボに対して本薬群の両用量で数値的に低下した（CTD 2.7.3 Japanese_表 2.2.2.4.4.1:1）。

4.3.3.2.2　重要な副次評価項目及び関連する評価項目

［CTD 2.7.3 Japanese_2.2.2.2 項］

日本人集団は症例数の少ない部分集団であり，かつ重要な副次評価項目に寄与するイベントが発生した被験者数が少なかったため（DBL1：n = 46），結果の解釈は限定的である。

4.3.3.2.2.1　DBL1

日本人集団での DBL1 までの観察期間の中央値は 17.59 カ月であった（［CTD 2.7.3 Japanese_表 2.2.1.3.1: 2］）。

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

ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）を表 4.3.3.2.2.1: 1 に示す。

重要な副次評価項目のイベントが発生した被験者は，プラセボ群 21 名（45.7%），本薬 9 mg 群 14 名（28.6%），本薬 18 mg 群 11 名（21.6%）であった。重要な副次評価項目について，プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群では 0.65（95%CI：0.33～1.30），本薬 18 mg 群では 0.44（95%CI：0.21～0.92）であった。

重要な副次評価項目への寄与が最も大きかったイベントは，呼吸器疾患による入院であり，重要な副次評価項目の最初に発生したイベントの半数以上を占めた。

52 週時にイベントの発生が認められている被験者の推定割合は，プラセボ群 34.99%（95%CI：23.10～50.64），本薬 9 mg 群 22.45%（95%CI：13.11～36.86），本薬 18 mg 群 13.73%（95%CI：6.79～26.65）であった。

累積イベント発生率は，DBL1 までの治験期間を通して，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で数値的に低値であった（図 4.3.3.2.2.1: 1）。全体集団と同様にほとんどの被験者が 15 カ月以上 18 カ月未満の投与期間で管理上の打ち切りが発生した（［CTD 2.7.3 Japanese_表 2.2.1.3.1: 1］）。

表 4.3.3.2.2.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）－FAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0
Patients with event (N %)	21	45.7	14	28.6	11	21.6
Acute ILD exacerbation as the 1 st event	7	15.2	3	6.1	2	3.9
Hospitalisation for respiratory cause as the 1 st event	11	23.9	10	20.4	9	17.6
Death as the 1 st event	3	6.5	1	2.0	0	0.0
HR vs. placebo[1]	--		0.65		0.44	
95% CI			0.33	1.30	0.21	0.92
Estimated percentage of patients with event at Week 52[2]	34.99		22.45		13.73	
95% CI	23.10	50.64	13.11	36.86	6.79	26.65
Difference in probability vs. placebo[3]	--		−12.60		−24.41	
95% CI			−30.42	5.22	−40.66	−8.17

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DLCO：一酸化炭素肺拡散能，%DLCO：DLCO の予測値に対する割合，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，Hb：ヘモグロビン，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，KM：Kaplan-Meier，N：number，Nera：ネランドミラスト

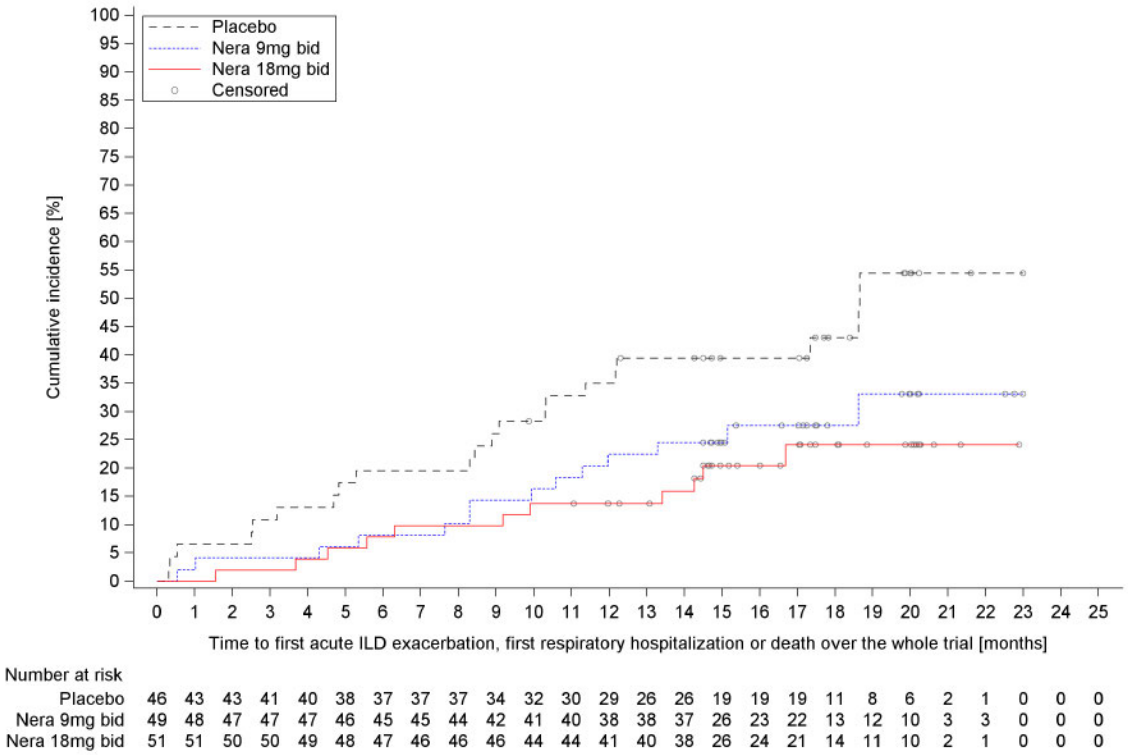
1　治療，ベースライン時のニンテダニブ投与，ベースライン時の HRCT パターン，年齢，ベースライン時の%FVC，及びベースライン時の%DLCO（Hb 補正）を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデル。

2　Kaplan-Meier の推定値に基づく

3　確率の差は，ベースライン時のニンテダニブ投与及びベースライン時の HRCT パターンで層別化された KM 推定値の層内差の加重平均として計算される。重みは，投与 52 週時の KM 推定値の層内差の逆分散に比例する。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.2.2.1.1: 1～2 J

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



Number at risk

Placebo	46	43	43	41	40	38	37	37	37	34	32	30	29	26	26	19	19	19	11	8	6	2	1	0	0	0
Nera 9mg bid	49	48	47	47	47	46	45	45	44	42	41	40	38	38	37	26	23	22	13	12	10	3	3	0	0	0
Nera 18mg bid	51	51	50	50	49	48	47	46	46	46	44	44	41	40	38	26	24	21	14	11	10	2	1	0	0	0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，ILD：間質性肺疾患，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Figure 15.2.2.1.1: 1 J

図 4.3.3.2.2.1: 1　ILD の初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間（重要な副次評価項目）の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イ　ント発生率ーFAS（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

重要な副次評価項目に関するベースライン時のニンテダニブ使用の有無別及び HRCT パターン別の部分集団結果でも，日本人集団の FAS 全体と一貫した傾向が認められた（CTD 2.7.3 Japanese_2.2.2.2.3 項参照）。

重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントに関する評価項目でも，日本人集団において全体集団と一貫した傾向が認められた。重要な副次評価項目に含まれる各臨床イベントが最初に発生するまでの期間に基づくすべての副次評価項目及びその他の評価項目の結果は，［CTD 2.7.3 Japanese_2.2.2.3 項］を参照のこと。

4.3.3.2.3　死亡までの期間

［CTD 2.7.3 Japanese_2.2.2.3.4 項］

DBL1 までの治験期間中に死亡した被験者は，プラセボ群 8 名（17.4%），本薬 9 mg 群 5 名（10.2%），本薬 18 mg 群 4 名（7.8%）であり，そのうちプラセボ群 7 名，本薬 9 mg 群 4 名，本薬 18 mg 群 4 名の死因判定が得られた。最も多く認められた死因は，呼吸器系（原疾患の ILD：

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

プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 3 名，本薬 18 mg 群 3 名，及び肺炎：プラセボ群 2 名，本薬 9 mg 群 0 名，本薬 18 mg 群 1 名）であり，次いで心血管系（心突然死：プラセボ群 1 名）であった。プラセボ群 1 名，本薬 9 mg 群 1 名の死因判定は「不明」であった。

4.4 併合解析（1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1）：IPF 及び PPF

より大きなサンプルサイズに基づき，より正確な推定値（特に time-to-event の評価項目）を得るため，事前規定のとおり 1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験 DBL1 の全被験者を対象としてランダム割付けされた投与群に基づく併合集団である EFF1（全被験者）を用いて併合解析を実施した。また，臨床的に意義のある DDI に基づき，ピルフェニドン使用の集団を除外した被験者を対象とした併合集団である EFF1c を用いて併合解析（事後解析）を実施した。解析方法は，各試験で用いた方法とおおむね同様である（［CTD 2.7.3_1.4.3 項］）。

被験者の内訳及び特性は，［CTD 2.7.4_1.3.3 項］に示す。

本項では，全体集団の併合解析結果のみを提示する。日本人集団での併合解析結果は，［CTD 5.3.5.3-05_J-EFF1EFF1c_206893_11189370］参照のこと。また，主要評価項目，重要な副次評価項目，及び死亡までの期間に関連する日本人集団での一部の併合解析結果は，［CTD 2.7.3 Japanese_7 項］にも提示した。

4.4.1 52 週時点のベースラインからの FVC（mL）の絶対変化量

［CTD 2.7.3_3.1 項］

併合解析の結果，プラセボ群と比較して，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で FVC の低下抑制が認められた。52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量について，本薬群とプラセボ群の調整済み平均値の差は約 70 mL であった（DDI により本薬の曝露量が減少している集団を含む EFF1 の本薬 9 mg 群を除く）（表 4.4.1: 1）。この結果は，各試験及び各部分集団間で一貫していた（CTD 2.7.3_図 3.1: 2, 図 3.1: 3, ［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 1.2.9.1］）。

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

表 4.4.1: 1　52 週時の FVC（mL）のベースラインからの絶対変化量－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
EFF1 (overall population), N	782		780		782	
Baseline (mean, SD)	2609.08	825.65	2581.03	815.30	2604.66	773.00
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−174.74		−111.56		−106.66	
95% CI	−193.17	−156.31	−129.96	−93.15	−125.17	−88.14
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean			63.18		68.08	
95% CI			37.13	89.23	41.96	94.20
Nominal p-value			<0.0001		<0.0001	
EFF1c (non-pirfenidone population), N	649		660		654	
Baseline (mean, SD)	2582.06	841.07	2552.73	828.33	2563.64	784.47
Week 52 change from baseline						
Adjusted mean	−170.39		−95.50		−101.31	
95% CI	−190.38	−150.40	−115.32	−75.69	−121.44	−81.19
Comparison vs. placebo						
Adjusted mean			74.89		69.08	
95% CI			46.73	103.04	40.72	97.44
Nominal p-value			<0.0001		<0.0001	

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，FVC：努力肺活量，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，MMRM：混合効果反復測定モデル，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差，UIP：通常型間質性肺炎

EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1

各 Visit 時における治療（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の AF 投与（カテゴリー変数）の効果，各 Visit 時におけるベースライン時の HRCT パターン（カテゴリー変数，1305-0014 試験の被験者はすべて UIP 又は UIP 様の線維化パターンのカテゴリーに含まれた）の効果，治験（カテゴリー変数）の効果及び各 Visit 時におけるベースライン時の FVC（mL）（連続変数）の効果を固定効果として含めた MMRM に基づく。

EFF1c は事後解析である。

EFF1 の本薬 9 mg 群にはピルフェニドン使用の集団が含まれており，これら集団での本薬 9 mg 1 日 2 回投与は治療用量未満の用量である。

p 値は探索的であり，多重性の調整は行わなかった。

引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 1.1.1，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 1.1.1（事後解析）

4.4.2　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

［CTD 2.7.3_3.2 項］

1305-0014 試験 DBL2 及び 1305-0023 試験 DBL1 での治験薬の投与期間は同程度（平均値はいずれの投与群でも約 14～15 カ月）であり，異なる DBL の試験データではあるものの，全治験期間を対象とした併合解析は妥当であると考える。

複合評価項目（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，又は死亡）のイベントが発生した被験者は，両用量の本薬群で数値的に少なく，3 つの構成要素すべてで数値的な減少傾向がみられた。この良好な傾向は，本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で顕著であり，EFF1c（ベースラ

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

イン時にピルフェニドン使用の集団を除外した併合）でより顕著であった（表 4.4.2: 1）。2 試験間でも一貫した結果が得られた（CTD 2.7.3_図 3.2: 2，図 3.2: 3，［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 2.1.2.9.1］）。

表 4.4.2: 1　各臨床イベント（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，又は死亡）が最初に発生するまでの期間－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

		N with event/ N analysed		HR (95%CI)
		Placebo	Nerandomilast	
EFF1 (overall population)				
Key secondary endpoint	Nera 9 mg bid	225/785	200/785	0.90 (0.74, 1.09)
	Nera 18 mg bid	225/785	188/783	0.87 (0.71, 1.05)
First acute exacerbation or death	Nera 9 mg bid	151/785	126/785	0.86 (0.68, 1.10)
	Nera 18 mg bid	151/785	102/783	0.71 (0.55, 0.91)
First hospitalization for respiratory cause or death	Nera 9 mg bid	204/785	176/785	0.86 (0.70, 1.05)
	Nera 18 mg bid	204/785	168/783	0.85 (0.69, 1.04)
Death	Nera 9 mg bid	92/785	69/785	0.75 (0.54, 1.02)
	Nera 18 mg bid	92/785	50/783	0.56 (0.40, 0.80)
EFF1c (non-pirfenidone population)				
Key secondary endpoint	Nera 9 mg bid	195/651	164/665	0.84 (0.68, 1.03)
	Nera 18 mg bid	195/651	156/655	0.80 (0.65, 0.99)
First acute exacerbation or death	Nera 9 mg bid	131/651	101/665	0.78 (0.60, 1.02)
	Nera 18 mg bid	131/651	79/655	0.62 (0.47, 0.82)
First hospitalization for respiratory cause or death	Nera 9 mg bid	175/651	145/665	0.81 (0.65, 1.01)
	Nera 18 mg bid	175/651	140/655	0.80 (0.64, 1.00)
Death	Nera 9 mg bid	79/651	54/665	0.67 (0.47, 0.95)
	Nera 18 mg bid	79/651	37/655	0.48 (0.32, 0.71)

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，ILD：間質性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，N：number，Nera：ネランドミラスト

EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1

EFF1c は事後解析である。

引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.1.1.1，Table 2.2.3.1.1，Table 2.2.3.2.1，Table 2.2.3.3.1，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 2.1.1.1（事後解析），Table 2.2.3.1.1（事後解析），Table 2.2.3.2.1（事後解析），Table 2.2.3.3.1（事後解析）

独立判定委員会は，すべての死亡例を対象に盲検下で死因を調査し，主な死因（心血管系，呼吸器系，又はそれ以外）を判定した。すべての投与群で呼吸器系が主な死因と判定された割合が高く（判定された 200 件の死亡の 64%），プラセボ群と比較して本薬群で死亡のリスク低下が認められたことの主な要因であった。呼吸器系の死因のうち最もよくみられたカテゴリーは，原疾患の ILD であった（CTD 2.7.3_表 3.2: 5，［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 2.2.3.3.4］）。

ベースライン時の AF 使用状況別の部分集団では，AF 使用なしの集団及びニンテダニブ使用の集団では，プラセボ群と比較して本薬群で死亡リスクの低下が認められたが，ピルフェニドン使用の集団では同様の死亡リスクの低下は認められなかった（表 4.4.2: 2）。なお，ピルフェニドン

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

使用の集団での死亡は少なかった（併合解析に含まれるベースライン時にピルフェニドン使用の集団は，ほとんどが 1305-0014 試験の被験者である［1305-0023 試験では 2 名のみ，4.3.2 項参照］）。

表 4.4.2: 2　　死亡までの期間－FAS（併合解析：EFF1）

		N with event / N analysed		HR (95%CI)
		Placebo	Nerandomilast	
EFF1 (overall population)	Nera 9 mg bid	92/785	69/785	0.75 (0.54, 1.02)
	Nera 18 mg bid	92/785	50/783	0.56 (0.40, 0.80)
Patients without background antifibrotic therapy	Nera 9 mg bid	42/309	27/308	0.62 (0.38, 1.02)
	Nera 18 mg bid	42/309	14/307	0.38 (0.21, 0.69)
Patients with nintedanib background therapy	Nera 9 mg bid	37/342	27/357	0.72 (0.44, 1.19)
	Nera 18 mg bid	37/342	23/348	0.58 (0.34, 0.98)
Patients with pirfenidone background therapy	Nera 9 mg bid	13/134	15/120	1.22 (0.58, 2.58)
	Nera 18 mg bid	13/134	13/128	1.13 (0.52, 2.44)

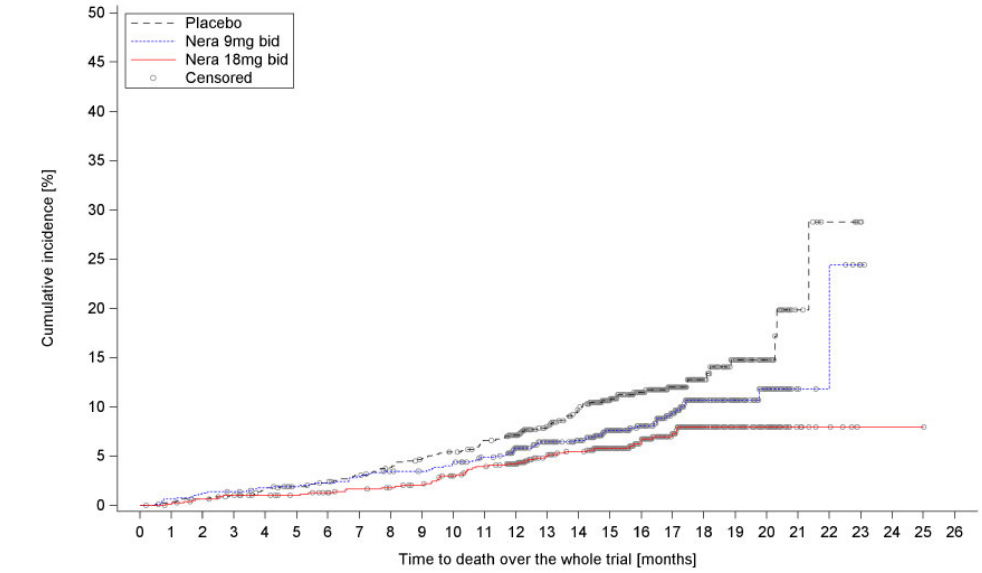
AF：：抗線維化薬，bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，HR：ハザード比，　N：number，Nera：ネランドミラスト
ベースライン時の AF の種類（ニンテダニブ使用，ピルフェニドン使用，AF 使用なし）による部分集団と投与群との交互作用は p=0.3216（本薬 9 mg 群 vs. プラセボ群）及び p=0.0897（本薬 18 mg 群 vs. プラセボ群）
EFF1：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1
引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.2.3.3.1，Table 2.2.4.1.3.1

EFF1（全被験者）での死亡について，プラセボ群に対する HR は，本薬 18 mg 群で 0.56（95%CI：0.40～0.80）であり，死亡のリスクはプラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で 44%低下した（［CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Table 2.2.3.3.1］）。EFF1c（ピルフェニドン使用の集団を除外した集団）での死亡について，プラセボ群に対する HR は，本薬 9 mg 群で 0.67（95%CI：0.47～0.95）であり，死亡のリスクはプラセボ群と比較して本薬 9 mg 群で 33%低下した（［CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Table 2.2.3.3.1］）。

死亡の累積発生率は，本薬 18 mg 群ではランダム割付け後 4 カ月時点で，本薬 9 mg 群ではランダム割付け後 8 カ月時点でプラセボ群との差が開き始め，治験期間を通して差が広がり続けた（図 4.4.2: 1）。

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

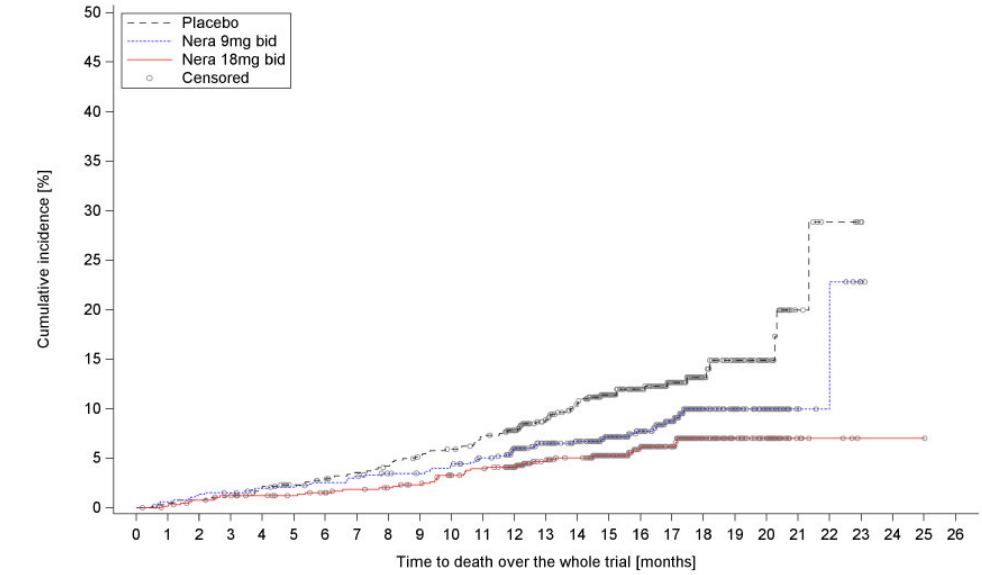
EFF1（全被験者を対象とした併合解析）



Number at risk

Placebo	785	782	779	775	767	760	756	748	741	732	726	714	666	604	581	454	373	290	146	108	57	10	5	1	0	0	0
Nera 9mg bid	785	778	773	771	766	764	760	755	747	745	739	728	675	608	589	472	391	319	140	108	59	9	7	1	0	0	0
Nera 18mg bid	783	781	775	769	766	762	757	751	747	742	730	719	669	605	591	466	387	306	136	89	62	10	5	1	1	1	0

EFF1c（ピルフェニドン使用の集団を除外した併合解析）



Number at risk

Placebo	651	648	646	643	636	629	625	618	613	604	599	588	543	481	461	345	278	226	108	84	49	10	5	1	0	0	0
Nera 9mg bid	665	659	654	652	647	645	641	637	631	629	624	614	563	500	482	376	308	254	106	80	50	9	7	1	0	0	0
Nera 18mg bid	655	653	647	641	638	634	630	625	621	616	606	599	551	490	477	362	297	243	108	73	55	8	4	1	1	1	0

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，DBL2：最終データベースロック，FAS：最大の解析対象集団，Nera：ネランドミラスト

EFF1 及び EFF1c：1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1

EFF1c は事後解析である。

引用元：CTD 5.3.5.3-02_EFF1_206893_11127496_Figure 2.2.3.3.3，CTD 5.3.5.3-07_csap126EFF1c_206893_11130821_Figure 2.2.3.3.3（事後解析）

図 4.4.2: 1　　死亡までの期間の Kaplan-Meier 推定量に基づく累積イベント発生率－FAS（併合解析：EFF1 及び EFF1c）【事後解析含む】

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

4.4.3 %DLCO（Hb 補正），酸素療法及び L-PF に関連する評価項目

［CTD 2.7.3_3.3 項］［CTD 2.7.3_3.4 項］

52 週時の%DLCO（Hb 補正）のベースラインからの低下について，投与群間で意義のある差異はみられなかった（CTD 2.7.3_表 3.3: 1）。なお，1305-0014 試験ではプラセボ群と比較して本薬群で数値的に良好な治療効果が認められたが（4.2.3.1.4 項参照），1305-0023 試験では投与群間に意義のある差異はみられなかった（4.3.3.1.4 項参照）。

1305-0014 試験の DBL2 及び 1305-0023 試験の DBL1 までの治験期間中に酸素療法の使用を開始するリスクについて，プラセボ群と比較して本薬群で数値的に良好な傾向が認められ（CTD 2.7.3_表 3.3: 2，図 3.3: 1），いずれの試験でも同様の傾向が認められた（4.2.3.1.4 項，4.3.3.1.4 項参照）。

52 週時の L-PF スコアのベースラインからの絶対変化量について，投与群間で臨床的に意義のある差異はみられなかった。本結果は個々の試験の結果と同様であった（4.2.3.1.4 項，4.3.3.1.4 項参照）。

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

5. 安全性の概括評価

本承認申請時点で，1305-0014 試験では DBL1（有効性の主要解析時点）及び DBL2（最終解析時点）のデータ，1305-0023 試験では DBL1（有効性の主要解析時点）のデータが得られている。

IPF に対する本薬の安全性は，より長期の安全性データである最終解析データ（DBL2）に基づき評価した。DBL1 までの安全性の結果は，治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 12］に示す。

PPF に対する本薬の安全性は，DBL1（有効性の主要解析時点）の安全性データに基づき評価した。

また，1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の併合データの解析に基づき，IPF 及び PPF に対する本薬の安全性を評価した。SAF1 は，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者（プラセボ群，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群）の併合データである。SAF1c は SAF1 からピルフェニドン使用の集団を除いた併合データであり，1305-0014 試験の DBL1 解析の結果，ピルフェニドン併用時の本薬のトラフ血漿中濃度が約 50%減少したことから，1305-0014 試験の DBL1 解析後に事後解析として規定した。

安全性解析は，「治験薬投与下（treatment-emergent）」のデータ（本薬の最終投与日から 7 日間の残存効果期間を含む）を用い，治験薬投与を受けた集団（Treated set）を解析対象集団とした。

IPF 患者及び PPF 患者での推奨用量に関するさらなる情報については 6.2 項を参照のこと。

表 5: 1 安全性評価の併合グループ

Grouping	Trials	Description
SAF1	1305-0014, 1305-0023	IPF 患者（1305-0014）又は PPF 患者（1305-0023）を対象としたランダム化，プラセボ対照，二重盲検，長期（52 週間以上）第 III 相試験で，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた集団
SAF1c	1305-0014, 1305-0023	IPF 患者（1305-0014）又は PPF 患者（1305-0023）を対象としたランダム化，プラセボ対照，二重盲検，長期（52 週間以上）第 III 相試験で，少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた，ベースライン時に AF としてピルフェニドンを使用していない集団

AF：抗線維化薬，IPF：特発性肺線維症，PPF：進行性肺線維症

5.1 曝露状況

5.1.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

1305-0014 試験の DBL2 までの曝露状況の詳細を 4.2.2.2.1.2 項及び 4.2.2.2.2.2 項に示す。

5.1.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

1305-0023 試験の DBL1 までの曝露状況の詳細を 4.3.2.2.1 項に示す。

5.2 有害事象

本項では，1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の個々の試験並びに両試験の併合データの安全性に関する結果について，全体集団及び日本人集団の投与群別に要約する。全

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

体集団の解析では，ピルフェニドンとの DDI（3.1.3 項参照）を考慮し，1305-0014 試験及び併合データについて，ピルフェニドン使用なしの集団での安全性の結果も示す。一部の項目については，ベースライン時に使用していた AF の種類別の安全性結果も示す。全体集団の安全性及び AF の種類別の部分集団解析の詳細については［CTD 2.7.4］を，日本人集団の解析の詳細については［CTD 2.7.4 Japanese］を参照のこと。

5.2.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

［CTD 2.7.4_2.1.1］

1305-0014 試験の DBL2（最終解析）までの包括的な安全性評価の結果を示す。DBL2 までの安全性の結果は，治験薬投与開始から 52 週時点（有効性の主要評価項目の評価期間）までの結果とおおむね一致していた。

1305-0014 試験では，被験者はベースライン時に安定して使用していた AF を治験期間も継続することとした。ベースライン時にニンテダニブ使用ありの集団の割合は 45.5%，ピルフェニドン使用ありの集団の割合は 32.3%であった（4.2.2.1 項）。全体集団の安全性については，Treated set 全体の結果に加えて，ピルフェニドン使用なしの集団（4.2.3.1 項参照）での結果を示す。1305-0014 試験の安全性評価の詳細は，全体集団を治験総括報告書［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 12］，［CTD 2.7.4］に，日本人集団を［CTD 2.7.4 Japanese］に示した。

5.2.1.1 有害事象の要約

5.2.1.1.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.1.1 項］

DBL2 までに，1305-0014 試験の Treated set 全体のほぼすべての被験者に有害事象が認められた。概して，すべての有害事象の発現割合及び重度（CTCAE Grade 3 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。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。治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象及び治験薬の投与中止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 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で高かった（表 5.2.1.1.1: 1）。ピルフェニドン使用なしの集団における有害事象の傾向及び発現割合は，Treated set 全体と同様であった（表 5.2.1.1.1: 1）。

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

表 5.2.1.1.1: 1　有害事象の概要：Treated set 全体及びピルフェニドン使用なしの集団－Treated set（1305-0014 試験，全体集団：DBL2）

	Overall population						Non-pirfenidone population					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Category of AE	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	393	100.0	392	100.0	392	100.0	260	100.0	272	100.0	265	100.0
Patients with any AE	386	98.2	371	94.6	379	96.7	257	98.9	257	94.5	256	96.6
Severe AEs (CTCAE grade >2)	135	34.4	132	33.7	126	32.1	88	33.9	85	31.3	87	32.8
Investigator-defined drug-related AEs	150	38.2	179	45.7	208	53.1	101	38.9	137	50.4	168	63.4
AEs leading to permanent treatment discontinuation (AELDs)	51	13.0	53	13.5	63	16.1	35	13.5	43	15.8	49	18.5
Serious AEs (SAEs)	167	42.5	149	38.0	149	38.0	102	39.2	103	37.9	97	36.6
Resulted in death	26	6.6	21	5.4	11	2.8	16	6.2	14	5.2	7	2.6
Life threatening	13	3.3	19	4.9	17	4.3	11	4.2	12	4.4	11	4.2
Required or prolonged hospitalisation	117	29.8	104	26.5	113	28.8	73	28.1	70	25.7	75	28.3

AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト

引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.1，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Table 47.3.1.1.1.1

5.2.1.1.2　日本人集団

［CTD Japanese_2.7.4_2.1.1.1 項］

DBL2 までに，いずれの投与群でもほぼすべての被験者に有害事象が認められた。有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合及び重度（CTCAE Grade 3 以上）の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で低かった。日本人集団のいずれの投与群でも死亡に至った有害事象は認められなかった。治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で高かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群で最も高かった（表 5.2.1.1.2: 1）。

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

表 5.2.1.1.2: 1　有害事象の概要－Treated set（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Category of AE	N	%	N	%	N	%
Number of patients	37	100.00	44	100.00	54	100.00
Patients with any AE	36	97.30	43	97.73	53	98.15
Severe AEs (CTCAE grade >2)	15	40.54	17	38.64	14	25.93
Investigator-defined drug-related AEs	12	32.43	24	54.55	33	61.11
AEs leading to permanent treatment discontinuation (AELDs)	10	27.03	9	20.45	9	16.67
Serious AEs (SAEs)	17	45.95	17	38.64	16	29.63
Resulted in death	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Life threatening	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Required or prolonged hospitalisation	13	35.14	15	34.09	14	25.93

AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Table 12.1.1.1.1 J

5.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

5.2.1.2.1　全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.1.2 項］

DBL2 までに，プラセボ群，本薬 9 mg 群，及び本薬 18 mg 群のいずれかの群で 10%超に認められた有害事象（基本語［PT］）を表 5.2.1.2.1: 1 に示す。最もよくみられた有害事象は，器官別大分類（SOC）では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。PT で最もよくみられた有害事象は，下痢であり，次いで咳嗽，COVID-19 であった。

下痢の発現割合は，Treated set 全体及びピルフェニドン使用なしの集団ともに，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。また，食欲減退の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く，呼吸困難（IPF の徴候/症状と考えられる）の発現割合は本薬群と比較してプラセボ群で高かった。その他の PT の発現割合は，投与群間でおおむね同様であった。

特記すべき安全性の項目の「Weight decrease」及び「Gastrointestinal symptoms」は，5.2.1.4 項に示す。

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

表 5.2.1.2.1: 1　いずれかの群で 10%超に認められた有害事象：－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

	Overall population						Non-pirfenidone population					
Category of AEs SOC	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
PT	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	393	100.0	392	100.0	392	100.0	260	100.0	272	100.0	265	100.0
Patients with any AE	386	98.2	371	94.6	379	96.7	257	98.9	257	94.5	256	96.6
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	254	64.6	254	64.8	250	63.8	167	64.2	173	63.6	158	59.6
COVID-19（COVID-19）	57	14.5	73	18.6	57	14.5	35	13.5	46	16.9	35	13.2
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	44	11.2	46	11.7	56	14.3	24	9.2	31	11.4	41	15.5
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	50	12.7	44	11.2	45	11.5	34	13.1	31	11.4	30	11.3
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	164	41.7	209	53.3	231	58.9	116	44.6	165	60.7	169	63.8
Diarrhoea（下痢）	72	18.3	126	32.1	166	42.4	61	23.5	108	39.7	135	50.9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	179	45.6	172	43.9	148	37.8	119	45.8	105	38.6	92	34.7
Cough（咳嗽）	74	18.8	72	18.4	68	17.4	39	15.0	44	16.2	37	14.0
Dyspnoea（呼吸困難）	63	16.0	51	13.0	42	10.7	42	16.2	31	11.4	25	9.4
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	119	30.3	110	28.1	122	31.1	79	30.4	69	25.4	79	29.8
Condition aggravated（状態悪化）	52	13.2	39	10.0	45	11.5	36	13.9	23	8.5	29	10.9
Investigations（臨床検査）	82	20.9	102	26.0	99	25.3	55	21.2	66	24.3	76	28.7
Weight decreased（体重減少）	38	9.7	43	11.0	48	12.2	30	11.5	28	10.3	38	14.3
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	66	16.8	69	17.6	64	16.3	35	13.4	60	18.4	39	14.7
Decreased appetite（食欲減退）	27	6.9	38	9.7	40	10.2	9	3.5	25	9.2	22	8.3

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.2，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Table 47.3.1.1.1.2

5.2.1.2.2　日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.1.2 項］

DBL2 までに，プラセボ群，本薬 9 mg 群，及び本薬 18 mg 群のいずれかで 10%超に認められた有害事象（PT）を表 5.2.1.2.2: 1 に示す。

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

最もよくみられた有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。PT で最もよくみられた有害事象は，下痢であり，次いで上咽頭炎，COVID-19 であった。

下痢の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。また，上咽頭炎及び食欲減退の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く，状態悪化の発現割合は本薬 18 mg 群で最も低かった。その他の PT の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

表 5.2.1.2.2: 1　いずれかの群で 10%超に認められた有害事象－Treated set（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

SOC	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
PT	N	%	N	%	N	%
Number of patients	37	100.00	44	100.00	54	100.00
Patients with any AE	36	97.30	43	97.73	53	98.15
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	20	54.05	30	68.18	31	57.41
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	4	10.81	10	22.73	13	24.07
COVID-19（COVID-19）	5	13.51	6	13.64	10	18.52
Pneumonia（肺炎）	4	10.81	4	9.09	2	3.70
Pneumonia bacterial（細菌性肺炎）	2	5.41	5	11.36	2	3.70
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	6	16.22	25	56.82	36	66.67
Diarrhoea（下痢）	3	8.11	17	38.64	25	46.30
Investigations（臨床検査）	4	10.81	9	20.45	14	25.93
Weight decreased（体重減少）	4	10.81	2	4.55	9	16.67
Musculoskeletal and connective tissue disorders（筋骨格系および結合組織障害）	9	24.32	6	13.64	12	22.22
Back pain（背部痛）	6	16.22	2	4.55	4	7.41
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	10	27.03	6	13.64	9	16.67
Condition aggravated（状態悪化）	5	13.51	4	9.09	1	1.85
Psychiatric disorders（精神障害）	8	21.62	7	15.91	9	16.67
Anxiety（不安）	3	8.11	5	11.36	2	3.70
Metabolism and nutrition disorders（代謝および栄養障害）	2	5.41	8	18.18	10	18.52
Decreased appetite（食欲減退）	1	2.70	2	4.55	6	11.11
Vascular disorders（血管障害）	4	10.81	1	2.27	7	12.96
Hypertension（高血圧）	4	10.81	1	2.27	2	3.70
Hepatobiliary disorders（肝胆道系障害）	6	16.22	2	4.55	0	0.00
Hepatic function abnormal（肝機能異常）	4	10.81	0	0.00	0	0.00

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Table 12.1.1.1.2 J

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

5.2.1.3 投与中止に至った有害事象

5.2.1.3.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.1.7.1 項］

投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群と比較して本薬群で多かった（表 5.2.1.1.1: 1）。この結果はニンテダニブ使用集団に起因しており，ニンテダニブ使用集団では，プラセボ群よりも本薬群で投与中止に至った有害事象が多く，本薬 18 mg 群では本薬 9 mg 群より発現割合が高かった（プラセボ群：13.9%，本薬 9 mg 群：18.5%，本薬 18 mg 群：23.0%；以下同順）。AF 使用なしの集団（12.6%，10.2%，9.2%）又はピルフェニドン使用集団（12.0%，8.3%，11.0%）では，投与中止に至った有害事象の発現割合は投与群間でほぼ同程度であった［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.1］。

PT で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は下痢であった。投与中止に至った下痢の発現割合は，本薬群でプラセボ群より高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（表 5.2.1.3.1: 1）。

投与中止に至った下痢のほとんど（29/33 名）が，ニンテダニブを使用しており，その大部分（23/33 名）が本薬 18 mg 群であった［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.4.2.1.2］。下痢の詳細は，5.2.1.4.2 項で述べる。

表 5.2.1.3.1: 1 いずれかの群で 2%超に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象－ Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

SOC	Overall population						Non-pirfenidone population					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
PT	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	393	100.0	392	100.0	392	100.0	260	100.0	272	100.0	265	100.0
Patients with at least 1 AE leading to treatment discontinuation	51	13.0	53	13.5	63	16.1	35	13.5	43	15.8	49	18.5
Gastrointestinal disorders	5	1.3	10	2.6	29	7.4	3	1.2	7	2.6	26	9.8
Diarrhoea（下痢）	2	0.5	7	1.8	24	6.1	2	0.8	4	1.5	24	9.1
General disorders and administration site conditions	10	2.5	5	1.3	10	2.6	9	3.5	4	1.5	7	2.6
Condition aggravated（状態悪化）	7	1.8	3	0.8	6	1.5	6	2.3	2	0.7	3	1.1

MedDRA version used for reporting: 27.1
bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.10，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Table 47.3.1.1.1.10

投与中止に至った有害事象の発現までの期間及び投与中止に至った下痢の発現までの期間は［CTD 2.7.4］を参照のこと。

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

5.2.1.3.2 日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.1.7.1 項］

DBL2 までに，投与中止に至った有害事象の発現割合を CTD 2.7.4 Japanese_表 2.1.1.7.1: 1 に示す。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は，SOC では「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であり，次いで「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。PT では，本薬群のいずれかで 2 名以上にみられた投与中止に至った有害事象は，下痢（プラセボ群 0/37 名［0%］，本薬 9 mg 群 1/44 名［2.27%］，本薬 18 mg 群 3/54 名［5.56%］；以下同順），肺の悪性新生物（1 名［2.70%］，2 名［4.55%］，0 名［0%］），食欲減退（0 名［0%］，0 名［0%］，2 名［3.70%］）及び血管炎（0 名［0%］，0 名［0%］，2 名［3.70%］）であった。

5.2.1.4 特記すべき安全性に関する項目

本薬の非臨床試験結果，本薬の作用機序及び他の PDE4 阻害薬で可能性がある又は同定されている重要なリスクに基づき，特記すべき安全性に関する項目を設定し，評価した。

1305-0014 試験で設定した特記すべき安全性に関する項目を以下に示す。これらの項目の評価には，特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義（special safety topics）に基づく PT のほか，治験実施計画書及び統計解析計画書で特に注目すべき有害事象（AESI）と定義した事象（「potential severe DILI」，「vasculitis」，「severe, serious, opportunistic, or *Mycobacterium tuberculosis* infections」，「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」），eCRF（体重，病院における不安と抑うつに関する質問票［HADS］，コロンビア自殺評価スケール［C-SSRS］）及び eCRF の専用ページから収集した追加データ（下痢），独立判定委員会により盲検下で判定された主要心血管イベント（MACE）及び血管炎，並びに特記すべき安全性に関する項目に関連のある臨床検査項目及びその他の観察項目を含めた。

- 精神関連症状：「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」，「Insomnia」
- 心血管イベント：「MACE」，「Tachyarrhythmia」，「QT prolongation」
- 「Vasculitis」
- 「Weight decrease」
- 「Gastrointestinal symptoms」
- 「Malignancies」
- 「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」
- 「Foetal loss」
- 「Potential DILI」

本項では，特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義（special safety topics）に基づく PT 及び独立判定委員会により盲検下で判定された MACE 及び血管炎について解析した結果を述

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

べる。特記すべき安全性に関する項目の定義の詳細は［CTD 2.7.4_1.1.2.2.6 項］を，各項目に含まれる個別 PT は，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.9，Appendix 16.2.7_Listing 3.1］を参照のこと。

5.2.1.4.1 特記すべき安全性に関する項目の要約

5.2.1.4.1.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.1.8.1 項，5.2.1.1 項］

DBL2 までの，Treated set 全体及びピルフェニドン使用なしの集団で認められた特記すべき安全性に関する項目の有害事象の概要（独立判定委員会による判定結果を含む）を表 5.2.1.4.1.1: 1 に示す。Treated set 全体及び AF の使用状況別の部分集団での特記すべき安全性に関する項目のすべての事象（AESI を含む）に関する要約，及び医学的評価に関する考察は，CTD 2.7.4_2.1.1.8.1 項及び CTD 2.7.4_5.2.1.1 項を参照のこと。

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」及び「Weight decrease」についての詳細は 5.2.1.4.2 項及び 5.2.1.4.3 項で述べる。

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

表 5.2.1.4.1.1: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（1305-0014 試験，全体集団：DBL2）

	Overall population						Non-pirfenidone population					
Safety topic/ PT or HLT	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	393	100.0	392	100.0	392	100.0	260	100.0	272	100.0	265	100.0
Vasculitis (SMQ narrow)	3	0.8	4	1.0	5	1.3	2	0.8	4	1.5	2	0.8
Confirmed as vasculitis by adjudication[1]	1	0.3	1	0.3	4	1.0	1	0.4	1	0.4	1	0.4
Suicidal ideation and behaviour (SMQ narrow)	2	0.5	3	0.8	3	0.8	1	0.4	3	1.1	3	1.1
Depression (sub-SMQ narrow)	43	10.9	43	10.8	44	11.2	22	8.5	28	10.3	30	11.3
Nervousness and anxiety (HLGT)	35	8.9	32	8.2	34	8.7	20	7.7	22	8.1	20	7.6
Insomnia (HLT)	17	4.3	17	4.3	14	3.6	11	4.2	13	4.8	10	3.8
Weight decrease (BIcMQ narrow)	38	9.7	44	11.2	49	12.5	30	11.5	28	10.3	39	14.7
Gastrointestinal symptoms (MedDRA query)	105	26.7	162	41.3	193	49.2	85	32.7	133	48.9	148	55.9
Diarrhoea (PT)（下痢）	72	18.3	126	32.1	166	42.4	61	23.5	108	39.7	135	50.9
Nausea (PT)（悪心）	28	7.1	36	9.2	34	8.7	18	6.9	26	9.6	22	8.3
Vomiting (PT)（嘔吐）	19	4.8	20	5.1	22	5.6	15	5.8	17	6.3	20	7.6
Abdominal pain (HLT)	20	5.1	25	6.4	24	6.1	18	6.9	20	7.4	18	6.8
Malignancies (sub-SMQ narrow)	28	7.1	20	5.1	14	3.6	19	7.3	19	7.0	8	3.0
Severe, serious, and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow)	47	12.0	41	10.5	44	11.2	29	11.2	28	10.3	30	11.3
MACE (BIcMQ narrow)	9	2.3	11	2.8	7	1.8	5	1.9	6	2.2	7	2.6
Confirmed as MACE by adjudication (fatal and non-fatal)[1]	10	2.5	10	2.6	7	1.8	7	2.7	5	1.8	7	2.6
Tachyarrhythmia (SMQ narrow)	13	3.3	13	3.3	20	5.1	10	3.9	8	2.9	16	6.0
QT prolongation (SMQ narrow)	2	0.5	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0
Potential DILI (sub-SMQs narrow)	25	6.4	20	5.1	19	4.9	21	8.1	14	5.2	15	5.7

MedDRA version used for reporting: 27.1
BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，DILI：薬物性肝障害，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式
1　「血管炎（広域 SMQ）」及び MACE（該当する事象は Independent Endpoint Adjudication Committee (EAC) charter［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.8］に規定した）に分類された有害事象はすべて，判定委員会に諮られた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.14，12.1.1.3.2，12.1.1.3.4，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Table 47.3.1.1.1.14，47.3.1.1.3.2，47.3.1.1.3.4

5.2.1.4.1.2　日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.1.8.1 項］

DBL2 までの，本薬群及び対応するプラセボ群での特記すべき安全性に関する項目の発現状況を表 5.2.1.4.1.2: 1 に示す。

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

表 5.2.1.4.1.2: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

Safety topic/	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
PT or HLT	N	%	N	%	N	%
Number of patients	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Vasculitis (SMQ narrow)	0	0.00	0	0.00	3	5.56
Confirmed as vasculitis by adjudication[1]	0	0.00	0	0.00	2	3.70
Suicidal ideation and behaviour (SMQ narrow)	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Depression (sub-SMQ narrow)	4	10.81	3	6.82	5	9.26
Nervousness and anxiety (HLGT)	3	8.11	5	11.36	2	3.70
Insomnia (HLT)	2	5.41	2	4.55	2	3.70
Weight decrease (BIcMQ narrow)	4	10.81	2	4.55	9	16.67
Gastrointestinal symptoms (MedDRA query)	3	8.11	18	40.91	28	51.85
Diarrhoea (PT)（下痢）	3	8.11	17	38.64	25	46.30
Nausea (PT)（悪心）	1	2.70	1	2.27	1	1.85
Vomiting (PT)（嘔吐）	0	0.00	0	0.00	2	3.70
Abdominal pain (HLT)	0	0.00	1	2.27	1	1.85
Malignancies (sub-SMQ narrow)	5	13.51	4	9.09	0	0.00
Severe, serious, and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow)	3	8.11	7	15.91	4	7.41
MACE (BIcMQ narrow)	0	0.00	2	4.55	0	0.00
Confirmed as MACE by adjudication (fatal and non-fatal)[1]	0	0.00	2	4.55	0	0.00
Tachyarrhythmia (SMQ narrow)	0	0.00	0	0.00	3	5.56
QT prolongation (SMQ narrow)	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Potential DILI (sub-SMQs narrow)	6	16.22	4	9.09	2	3.70

MedDRA version used for reporting: 27.1
BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，DILI：薬物性肝障害，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類
1「血管炎（広域 SMQ）」及び MACE（該当する事象は Independent Endpoint Adjudication Committee (EAC) charter ［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.8］に規定した）に分類された有害事象はすべて，判定委員会に諮られた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Table 12.1.1.1.12 J，Table 12.1.1.1.13 J，Table 12.1.1.1.14J～16 J，Table 12.1.1.3.2 J，Table 12.1.1.3.4 J

5.2.1.4.2　「Gastrointestinal symptoms」

5.2.1.4.2.1　全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.1.8.1.4 項］

DBL2 までの特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，Treated set 全体及びピルフェニドン使用なしの集団ともに，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。また，PT の下痢の発現割合も，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（表 5.2.1.4.1.1: 1）。下痢の発現頻度には，AF の使用状況にかかわらず，プラセボ群と比較して本薬群で一貫した増加がみられた。また，すべての投与群で，ニンテダニブ使用集団の下痢の発現頻度（プラセボ群：31.2%，本薬 9 mg 群：50.5%，本薬 18 mg：

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

62.4%；以下同順）で，AF 使用なしの集団（8.1%，17.1%，27.6%）及びピルフェニドン使用集団（8.3%，15.0%，24.4%）と比較して高かった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.6］）。この結果に関しては，ニンテダニブ及びピルフェニドンの添付文書に副作用として下痢が記載されていることに留意されたい。

下痢の初回発現時期は，多くの事象で治験薬投与開始から 3 カ月以内であった。Treated set 全体のプラセボ群に対する下痢の HR は，本薬 9 mg 群では 1.95（95%CI：1.46～2.61），本薬 18 mg 群では 2.76（95%CI：2.09～3.64）であり，HR は AF 使用状況によらず同様であった［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.4.2.1，Table 12.1.1.5.7.9］。

本薬投与群では，1 名（ニンテダニブ使用の本薬 18 mg 群）での重篤な下痢を除き，下痢の事象は非重篤であった［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.3］。有害事象の下痢の大部分は軽度又は中等度であり，重度の下痢がみられた被験者 17 名のうち 10 名がニンテダニブ使用の本薬 18 mg 群であった［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.8，Table 12.4.2.1.2］。投与中止に至った下痢の発現頻度は低く，このうちの大部分（23/33 名）はニンテダニブ使用の本薬 18 mg 群の被験者であった（5.2.1.3 項参照）。

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の下痢以外の PT 又は高位語（HLT［例えば，悪心，嘔吐及び腹痛］）の発現割合は，Treated set 全体及び各部分集団でおおむね同様であった。

5.2.1.4.2.2 日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.1.8.1.4 項］

DBL2 までの，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，全体集団と同様にプラセボ群と比較して本薬群で高かった（表 5.2.1.4.1.2: 1）。全体集団と同様に，本薬群でみられた発現割合の増加の多くは PT の下痢に起因していたため，以下に日本人集団での下痢の発現状況について述べる。

下痢の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった（表 5.2.1.4.1.2: 1）。すべての治療群において，下痢の割合は全体集団と同様にニンテダニブ使用の集団で最も高かった（ニンテダニブ使用の集団：プラセボ群 2/18 名［11.11%］，本薬 9 mg 群 13/22 名［59.09%］，本薬 18 mg 群 14/25 名［56.00%］；以下同順，ピルフェニドン使用の集団：0/3 名［0%］，0/4 名［0%］，2/6 名［33.33%］，AF 使用なしの集団：1/16 名［6.25%］，4/18 名［22.22%］，9/23 名［39.13%］）［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.2 J］。

下痢の初回発現時期は，本薬 9 mg 群ではほとんどの事象が治験薬投与開始から 2 カ月以内であり，本薬 18 mg でも治験薬投与開始から 2 カ月以内が約半数を占め，ほとんどの事象が治験薬投与開始から 4 カ月以内であった（CTD 2.7.4 Japanese_図 2.1.1.8.1.4: 1）。プラセボ群で下痢を発現した被験者は 3 名のみで，発現時期はいずれも治験薬投与開始から 4 カ月以内であった。

プラセボ群に対する下痢の HR は，本薬 9 mg 群では 6.09（95%CI：1.78～20.80），本薬 18 mg 群では 7.11（95%CI：2.14～23.55）であった。

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

いずれの投与群でも，下痢の重症度はほとんどの被験者で軽度であり，重度の下痢が認められた被験者は，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の各 1 名（いずれもニンテダニブ使用）のみであった。投与中止に至った下痢は，本薬 9 mg 群 1 名，本薬 18 mg 群 3 名で認められ，すべてニンテダニブを使用した被験者であった［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Appendix 16.1.13.1_Table 12.4.2.1.2 J］。日本人集団では，重篤な下痢は認められなかった。

5.2.1.4.3 「Weight decrease」

5.2.1.4.3.1 全体集団

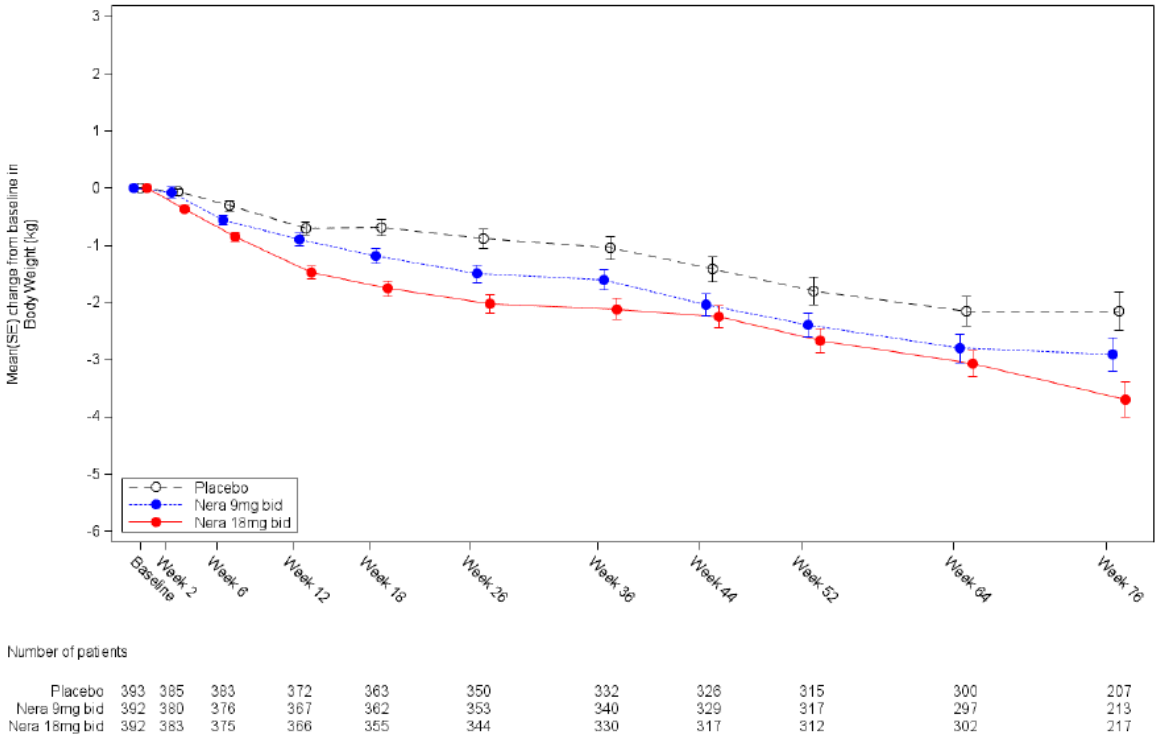
［CTD 2.7.4_2.1.1.8.1.3 項］

DBL2 までの特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，Treated set 全体ではプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（表 5.2.1.4.1.1: 1）。ピルフェニドン使用なしの集団では，本薬 9 mg 群及びプラセボ群と比較して本薬 18 mg 群で「Weight decrease」の発現割合が高かった（表 5.2.1.4.1.1: 1）。プラセボ群に対する本薬 18 mg 群での「Weight decrease」の有害事象の発現割合の増加は，ニンテダニブ使用集団（プラセボ群 13.3%，本薬 9 mg 群 14.1%，本薬 18 mg 群 17.4%；以下同順）での発現割合に起因しており，AF 使用なしの集団（8.1%，2.3%，9.2%）又はピルフェニドン使用集団（6.0%，13.3%，7.9%）では，本薬 18 mg 群での発現割合の明らかな増加傾向は認められなかった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.6］）。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」に該当した有害事象は，ほぼすべてが軽度又は中等度かつ非重篤な事象であり，「Weight decrease」に該当した有害事象を発現した被験者の大部分は治験薬の投与を継続した［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.8，Table 12.1.1.1.14，Table 12.1.1.1.15，Table 12.1.1.1.16］。

Treated set 全体のいずれの投与群でも，体重の平均値が治験期間を通じて減少し，その変化量はプラセボ群と比較して本薬群で大きく，本薬 18 mg 群で最大であった。3 つの投与群間の平均体重は投与開始後早期から乖離し始め，投与開始 12 週間以降は差を維持したまま同様に推移した（図 5.2.1.4.3.1: 1）。Treated set 全体では，ベースラインから治験薬投与下の最終値までの体重変化量の平均値は，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で大きかった（表 5.2.1.4.3.1: 1，−2.3 kg，−2.9 kg，−3.2 kg）。体重のベースラインからの最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合も，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で多かった（表 5.2.1.4.3.1: 1，11.7%，12.2%，17.3%）。投与群にかかわらず，体重のベースラインからの最大相対減少率の平均値は，概してニンテダニブ使用の集団（−5.4%，−6.1%，−6.6%）がピルフェニドン使用の集団（−4.8%，−5.4%，−5.9%）又は AF 使用なしの集団（−4.2%，−4.3%，−5.8%）と比較して高かった［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.2.7.1］。この結果に関しては，ニンテダニブ及びピルフェニドンの添付文書に副作用として体重減少が記載されていることに留意されたい。

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



Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Figure 12.3.1.2

図 5.2.1.4.3.1: 1　体重のベースラインからの経時的変化，平均値（SE）－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

表 5.2.1.4.3.1: 1　体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量及びベースラインからの最大相対変化率－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

	Overall population						Non-pirfenidone population					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients, N (%)	393	100.0	392	100.0	392	100.0	260	100.0	272	100.0	265	100.0
Weight at baseline [kg], mean (SD)	77.5	14.5	76.1	15.8	76.3	14.0	77.8	14.2	76.1	16.1	75.6	13.5
Change from baseline to last value on treatment [kg], mean (SD)	−2.3	4.6	−2.9	4.4	−3.2	4.3	−2.2	4.8	−3.0	4.6	−3.2	4.4
Maximum relative decline from baseline [%], mean (SD)	−4.9	5.1	−5.5	4.5	−6.2	4.9	−5.0	5.1	−5.5	4.6	−6.3	5.1
Maximum relative decline >10% from baseline, N (%)	46	11.7	48	12.2	68	17.3	31	11.9	36	13.2	52	19.6

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.3.1.1，12.3.1.3，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Table 47.3.3.1.1，47.3.3.1.3

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

5.2.1.4.3.2 日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.1.8.1.3 項］

DBL2 までに，特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 4/37 名［10.81%］，本薬 9 mg 群 2/44 名［4.55%］，本薬 18 mg 群 9/54 名［16.67%］；以下同順）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」で，重篤と判断された有害事象及び重度の有害事象はなかった。「Weight decrease」によって治験薬の投与中止に至った被験者は，本薬 18 mg 群の 1 名（1.85%）のみであった。

いずれの投与群でも，体重の治験薬投与下の最終値に，ベースラインからの軽度の減少がみられた。体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの体重変化量の平均値は，−1.34 kg，−3.37 kg，−2.63 kg であった。DBL2 までの体重のベースラインからの最大相対変化率の平均値は，本薬群でプラセボ群に比べて大きかった。

体重のベースラインからの最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合は，本薬 18 mg 群でプラセボ群に比べて高かった。

表 5.2.1.4.3.2: 1 体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量及びベースラインからの最大相対変化率－Treated set（1305-0014 試験，日本人集団：DBL2）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	37	100.0	44	100.0	54	100.0
Weight at baseline [kg] (mean SD)	68.42	9.36	67.92	14.57	64.95	11.93
Change from baseline to last value on treatment [kg] (mean SD)	−1.34	2.95	−3.37	3.79	−2.63	3.13
Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD)	−3.52	3.54	−5.94	4.53	−6.36	4.18
Maximum relative decline >10% from baseline, N (%)	2	5.4	2	4.5	7	13.0

bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量（SD）の算出，体重のベースラインからの最大相対変化率（SD）の算出，及び最大相対変化率のカテゴリー別頻度集計には，プラセボ群 37 名，本薬 9 mg 群 43 名，本薬 18 mg 群 54 名のデータを用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364_Table 12.3.1.1 J，Table 12.3.1.3 J

5.2.1.4.4 その他の特記すべき安全性に関する項目

5.2.1.4.4.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.1.8.1.1 項，2.1.1.8.1.2 項，2.1.1.8.1.5～9 項］

DBL2 までに，Treated set 全体及び AF 使用状況別の部分集団ともに，その他の特記すべき安全性に関する項目（精神関連症状［「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」，「Insomnia」］，心血管イベント［「MACE」，「Tachyarrhythmia」，「QT prolongation」］，「Vasculitis」「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」，「Malignancies」）の発現割合に，本薬と関連する臨床的意義のある投与群間差はみられなかった。

本薬と関連する臨床的意義のある発現割合の投与群間での不均衡はみられなかった。

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

Treated set 全体及び AF 使用状況別の部分集団ともに，特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の発現割合は，3 つの投与群で同様であった（表 5.2.1.4.1.1: 1，［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.6］）。また，肝酵素の上昇及びビリルビン値の上昇がみられた被験者数は治験全体で少なく，臨床的意義のある投与群間差はみられなかった（5.3.1 項参照）。AESI の「potential severe DILI」に該当する事象が発現した時点で，当該被験者全員が，ニンテダニブ又はピルフェニドンを併用していた［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Listing 15.4.2: 3，Appendix 16.2.4_Listing 5］。

妊娠の報告はなかったため，事前に定義した特記すべき安全性に関する項目の「Foetal loss」の評価対象となる症例はなかった。

5.2.1.4.4.2 日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.1.8.1.1 項，2.1.1.8.1.2 項，2.1.1.8.1.5～9 項］

DBL2 までに，日本人集団では「Vasculitis」（「血管炎（狭域 SMQ）」）として報告された被験者はすべて本薬 18 mg 群で 3/54 名（5.56%）であった。このうち独立判定委員会によって「Vasculitis」と判定された被験者は 2 名であった。また判定された 2 名のうち，治験担当医師によって治験薬と因果関係ありと判断された被験者は 1 名であった。なお，1305-0023 試験の日本人集団では「Vasculitis」は認められていない（5.2.2.4.1.2 項参照）。

その他の特記すべき安全性に関する項目（精神関連症状，「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」，「Malignancies」，「Potential DILI」）では，全体集団と異なる傾向及び臨床的意義のある発現割合の投与群間差はみられなかった。

5.2.1.5 重篤な有害事象（死亡含む）

5.2.1.5.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.1.6 項］

DBL2 までに，Treated set 全体での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。

また，AF 使用なしの集団（プラセボ群 47.1%，本薬 9 mg 群 35.2%，本薬 18 mg 群 32.2%；以下同順）及びピルフェニドン使用集団（48.9%，38.3%，40.9%）でもプラセボ群と比較して本薬群で重篤な有害事象の発現割合が低かった。ニンテダニブ使用集団では，プラセボ群と比較して本薬群で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向がみられた（35.3%，39.1%，38.8%）［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.1］。

PT で最もよくみられた重篤な有害事象は状態悪化（IPF の急性増悪又はその疑いを含む）であり，次いで肺炎，肺高血圧症及び特発性肺線維症であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は，各投与群で 3%未満であった。重篤な有害事象として報告された各事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であったが，重篤な状態悪化の発現割合は，本薬投与群でプラセボ群と比較して低い傾向がみられた（表 5.2.1.5.1: 1）。

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

表 5.2.1.5.1: 1　いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象－Treated set（1305-0014 試験：DBL2）

	Overall population						Non-pirfenidone population					
SOC	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
PT	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	393	100.0	392	100.0	392	100.0	260	100.0	272	100.0	265	100.0
Patients with at least 1 SAE	167	42.5	149	38.0	149	38.0	102	39.2	103	37.9	97	36.6
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	56	14.3	45	11.5	40	10.2	37	14.2	22	8.1	26	9.8
Pulmonary hypertension（肺高血圧症）	12	3.1	9	2.3	12	3.1	7	2.7	4	1.5	6	2.3
Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症）	11	2.8	12	3.1	9	2.3	9	3.5	4	1.5	6	2.3
Respiratory failure（呼吸不全）	8	2.0	4	1.0	2	0.5	6	2.3	3	1.1	2	0.8
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	41	10.4	38	9.7	41	10.5	26	10.0	28	10.3	27	10.2
Pneumonia（肺炎）	22	5.6	15	3.8	15	3.8	11	4.2	10	3.7	10	3.8
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	39	9.9	30	7.7	33	8.4	26	10.0	18	6.6	23	8.7
Condition aggravated（状態悪化）	32	8.1	24	6.1	28	7.1	21	8.1	15	5.5	19	7.2

MedDRA version used for reporting: 27.1
bid：1 日 2 回投与，DBL2：最終データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.5，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Table 47.3.1.1.1.5

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた被験者は，プラセボ群 20 名，本薬 9 mg 群 16 名及び本薬 18 mg 群 20 名であり，該当する事象が複数認められた被験者が含まれた（プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 4 名及び本薬 18 mg 群 2 名）（CTD 2.7.4 表 2.1.1.6: 2）。

治験薬投与下で死亡に至った有害事象

［CTD 2.7.4_2.1.1.5 項］

Treated set 全体では，治験薬投与下で死亡に至った有害事象の発現割合は少なく（プラセボ群 6.6%，本薬 9 mg 群 5.4%，本薬 18 mg 群 2.8%；以下同順），本薬 18 mg 群で最も低く，AF の使用状況にかかわらず同様の傾向がみられた（AF 使用なし：9.2%，3.4%，2.3%，ニンテダニブ使用：4.6%，6.0%，2.8%），ピルフェニドン使用：7.5%，5.8%，3.2%）［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.1］。

死亡に至った有害事象のうち，最もよくみられた PT は，状態悪化であった（Treated set 全体 1.8%，0.5%，1.3%，ピルフェニドン使用なし：1.2%，0%，1.5%）。状態悪化以外の死亡に至った有害事象の発現割合は，各投与群のいずれでも 1%未満であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014

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

試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.1.7，CTD 5.3.5.1-02-07_csap147_206893_11111183_Table 47.3.1.1.1.7］）。死亡に至った有害事象の大部分は呼吸器系の原因によるものと判定された（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.3.1］）。有効性の評価項目である治験期間中の死亡の time-to-event 解析結果（FAS を対象）は 4.2.3.1.3 項を参照のこと。

5.2.1.5.2 日本人集団

［CTD 2.7.4_2.1.1.6 項］［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.1.6 項］

DBL2 までに，最もよくみられた重篤な有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」，次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であった。PT では，本薬群のいずれかで 2 名以上にみられた有害事象は状態悪化（プラセボ群 4/37 名［10.81%］，本薬 9 mg 群 4/44 名［9.09%］，本薬 18 mg 群 0/54 名；以下同順），細菌性肺炎（1 名［2.70%］，5 名［11.36%］，1 名［1.85%］），肺炎（1 名［2.70%］，2 名［4.55%］，2 名［3.70%］）及び気胸（0 名［0%］，0 名［0%］，2 名［3.70%］）であった。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた被験者は，日本人集団では，プラセボ群 2 名，本薬 9 mg 群 4 名及び本薬 18 mg 群 5 名であった（CTD 2.7.4_表 2.1.1.6: 2）。本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は，細菌性肺炎が 3 名（本薬 9 mg 群 2 名，本薬 18 mg 群 1 名）に認められ，その他の因果関係ありと判断された重篤な有害事象は各 1 名に認められた（本薬 9 mg 群：心不全及び薬剤性肝障害，本薬 18 mg 群：小腸炎，腎炎，血管炎，心筋虚血，頚動脈解離及び一過性脳虚血発作［心筋虚血，頚動脈解離及び一過性脳虚血発作は同一被験者］）。

治験薬投与下で死亡に至った有害事象

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.1.5 項］

いずれの投与群でも，治験薬投与下で死亡に至った有害事象が認められた被験者はいなかった。

5.2.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

1305-0023 試験は本承認申請時点で実施中であり，本概要では DBL1（有効性の主要解析時点）までに得られたすべてのデータに基づく安全性評価結果を示す（主要解析）。各被験者の 52 週時点まで（有効性の主要評価項目の期間に相当）の安全性の結果は，主要解析の結果とおおむね一致していた。

1305-0023 試験では，被験者がベースライン時にニンテダニブを安定して使用していた場合，治験期間も継続することができた。ベースライン時にニンテダニブ使用ありの集団の割合は 43.5%であった。1305-0023 試験では，ピルフェニドンの使用は許容されていなかったが，2 名（0.2%）がピルフェニドンを使用しており，治験実施計画書からの逸脱として報告された（4.3.2 項参照）。

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

部分集団解析では，ピルフェニドンを使用した 2 名は，事前に規定されたニンテダニブ使用ありの集団に含めた。

この項では，投与群ごと（プラセボ群，本薬 9 mg 1 日 2 回群，本薬 18 mg 1 日 2 回群）の有害事象データを示す（1305-0014 試験と異なり，ピルフェニドンを使用していない集団の解析は規定していない）。1305-0023 試験の安全性評価の詳細は，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464］及び［CTD 2.7.4］に，日本人集団を［CTD 2.7.4 Japanese］に示した。

5.2.2.1 有害事象の要約

5.2.2.1.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.2.1 項］

DBL1 までに，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。治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象はプラセボ群と比較して本薬群で高かった。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（表 5.2.2.1.1: 1）。

表 5.2.2.1.1: 1 有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験，全体集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Category of AE	N	%	N	%	N	%
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with any AE	369	94.1	369	93.9	364	93.1
Severe AEs (CTCAE grade >2)	146	37.2	139	35.4	145	37.1
Investigator-defined drug-related AEs	128	32.7	157	40.0	178	45.5
AEs leading to permanent treatment discontinuation (AELDs)	46	11.7	39	9.9	44	11.3
Serious AEs (SAEs)	168	42.9	150	38.2	154	39.4
Resulted in death	29	7.4	18	4.6	8	2.1
Life threatening	20	5.1	22	5.6	16	4.1
Required or prolonged hospitalisation	132	33.7	119	30.3	131	33.5

AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 1

5.2.2.1.2 日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.1 項］

DBL1 までに，いずれの投与群でもほぼすべての被験者に有害事象が認められた。有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合及び重度（CTCAE Grade 3 以上）の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は，プラセボ群では 4 名認められたのに対して，本薬群では本薬 9 mg 群の 1 名のみであった。治験担当医師に因果関係ありと判断された有害事象の発現割合及び治験薬の投与中止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 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で高かった（表 5.2.2.1.2: 1）。

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

表 5.2.2.1.2: 1　有害事象の概要－Treated set（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	46	100.0	49	100.0	51	100.0
Patients with any AE	44	95.65	48	97.96	48	94.12
Severe AEs (CTCAE grade >2)	21	45.65	21	42.86	20	39.22
Investigator-defined drug-related AEs	18	39.13	23	46.94	24	47.06
AEs leading to permanent treatment discontinuation (AELDs)	5	10.87	7	14.29	8	15.69
Serious AEs (SAEs)	28	60.87	22	44.90	23	45.10
Resulted in death	4	8.70	1	2.04	0	0
Life threatening	2	4.35	3	6.12	1	1.96
Required or prolonged hospitalisation	22	47.83	16	32.65	21	41.18

AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.3.1.1.1: 1 J

5.2.2.2　比較的よくみられる有害事象

5.2.2.2.1　全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.2.2 項］

DBL1 までに，プラセボ群，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群のいずれかの群で 10%超に認められた有害事象（PT）を表 5.2.2.2.1: 1 に示す。最もよくみられた有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。PT で最もよくみられた有害事象は，下痢であり，次いで咳嗽及び上気道感染であった。

下痢及び体重減少の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。また，背部痛（プラセボ群 2.8%，本薬 9 mg 群 3.8%，本薬 18 mg 群 6.4%）及び悪心の発現割合もプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。

状態悪化（ILD の急性増悪又はその疑いを含む）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。その他の PT の発現割合は，投与群間で大きな差は認められなかった。

特記すべき安全性の項目の「Weight decrease」及び「Gastrointestinal symptoms」は，5.2.2.4 項に示す。

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

表 5.2.2.2.1: 1　いずれかの群で 10%超に認められた有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

SOC PT	Placebo N	 %	Nera 9 mg bid N	 %	Nera 18 mg bid N	 %
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with any AE	369	94.1	369	93.9	364	93.1
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	263	67.1	239	60.8	250	63.9
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	63	16.1	42	10.7	51	13.0
COVID-19（COVID-19）	63	16.1	44	11.2	47	12.0
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	45	11.5	49	12.5	43	11.0
Pneumonia（肺炎）	40	10.2	41	10.4	45	11.5
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	175	44.6	192	48.9	202	51.7
Diarrhoea（下痢）	98	25.0	121	30.8	143	36.6
Nausea（悪心）	28	7.1	35	8.9	43	11.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	155	39.5	139	35.4	140	35.8
Cough（咳嗽）	60	15.3	53	13.5	61	15.6
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	144	36.7	123	31.3	117	29.9
Condition aggravated（状態悪化）	65	16.6	52	13.2	38	9.7
Investigations（臨床検査）	75	19.1	89	22.7	100	25.6
Weight decreased（体重減少）	26	6.6	36	9.2	49	12.5
Psychiatric disorders（精神障害）	82	20.9	90	22.9	88	22.5
Depression（うつ病）	47	12.0	41	10.4	43	11.0
Anxiety（不安）	38	9.7	41	10.4	43	11.0

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 2

5.2.2.2.2　日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.2 項］

DBL1 までに，プラセボ群，本薬 9 mg 群，及び本薬 18 mg 群のいずれかで 10%超に認められた有害事象（PT）を表 5.2.2.2.2: 1 に示す。

最もよくみられた有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。PT で最もよくみられた有害事象は，下痢であり，次いで上咽頭炎，体重減少，COVID-19 であった。

下痢の発現割合は，プラセボ群及び本薬 18 mg 群と比較して，本薬 9 mg 群で高かった。上咽頭炎及び体重減少の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高かった。また，状態悪化の発現割合は本薬群と比較してプラセボ群で高かった。なお，全体集団の本薬群でプラセボ群と比較して発現割合の高かった悪心及び背部痛について，悪心は本薬群で発現割合が高かったが（プラセボ群 1 名［2.17%］，本薬 9 mg 群 3 名［6.12%］，本薬 18 mg 群 4 名［7.84%］；以下同順），背部痛の発現割合は低く，投与群間に大きな差はなかった（3 名［6.52%］，0 名［0%］，3 名［5.88%］）。その他の PT の発現割合は，各投与群でおおむね同程度であった。

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

表 5.2.2.2.2: 1　いずれかの群で 10%超に認められた有害事象－Treated set（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

SOC	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
PT	N	%	N	%	N	%
Number of patients	46	100.00	49	100.00	51	100.00
Patients with any AE	44	95.65	48	97.96	48	94.12
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	31	67.39	28	57.14	34	66.67
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	9	19.57	12	24.49	12	23.53
COVID-19（COVID-19）	9	19.57	7	14.29	11	21.57
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	7	15.22	2	4.08	5	9.80
Bronchitis（気管支炎）	6	13.04	4	8.16	3	5.88
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	24	52.17	28	57.14	28	54.90
Diarrhoea（下痢）	13	28.26	17	34.69	15	29.41
Dental caries（齲歯）	1	2.17	5	10.20	2	3.92
Investigations（臨床検査）	11	23.91	15	30.61	18	35.29
Weight decreased（体重減少）	7	15.22	9	18.37	12	23.53
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	14	30.43	10	20.41	12	23.53
Condition aggravated（状態悪化）	10	21.74	6	12.24	6	11.76
Psychiatric disorders（精神障害）	13	28.26	9	18.37	10	19.61
Depression（うつ病）	6	13.04	3	6.12	6	11.76
Anxiety（不安）	6	13.04	2	4.08	3	5.88
Insomnia（不眠症）	5	10.87	2	4.08	3	5.88
Skin and subcutaneous tissue disorders（皮膚および皮下組織障害）	7	15.22	13	26.53	11	21.57
Eczema（湿疹）	3	6.52	5	10.20	1	1.96
Metabolism and nutrition disorders （代謝および栄養障害）	7	15.22	12	24.49	10	19.61
Decreased appetite（食欲減退）	5	10.87	8	16.33	7	13.73

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.3.1.1.1: 2 J

5.2.2.3　投与中止に至った有害事象

5.2.2.3.1　全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.2.7.1 項］

DBL1 までの，投与中止に至った有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同程度であり，ニンテダニブ使用の有無によらず同様であった。

PT で比較的よくみられた投与中止に至った有害事象は，状態悪化及び下痢であった。状態悪化の発現割合は，本薬群でプラセボ群より低かった。投与中止に至った下痢の発現割合は全群で低かったが，本薬群でプラセボ群より高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。投与中止に至った下痢を発現した被験者のほとんど（15/18 名）がニンテダニブを使用していた（5.2.2.4.2 項参照）。

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

投与中止に至った呼吸困難が認められた 5 名は，すべてプラセボ群であった。その他の投与中止に至った有害事象（PT）の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

表 5.2.2.3.1: 1　いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

SOC PT	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with at least 1 AE leading to treatment discontinuation	46	11.7	39	9.9	44	11.3
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	14	3.6	8	2.0	7	1.8
Condition aggravated（状態悪化）	12	3.1	6	1.5	6	1.5
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	4	1.0	11	2.8	10	2.6
Diarrhoea（下痢）	2	0.5	6	1.5	10	2.6

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 10

5.2.2.3.2　日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.7.1 項］

DBL1 までの，試験全体の投与中止に至った有害事象の発現割合を（CTD 2.7.4 Japanese_表 2.1.2.7.1: 1）に示す。最もよくみられた投与中止に至った有害事象は，SOC では「一般・全身障害および投与部位の状態」，次いで「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「胃腸障害」であった。PT で，本薬群のいずれかで 2 名以上にみられた投与中止に至った有害事象は，状態悪化（プラセボ群 2 名［4.35%］，本薬 9 mg 群 1 名［2.04%］，本薬 18 mg 群 3 名［5.88%］；以下同順），食欲減退（0 名［0%］，2 名［4.08%］，0 名［0%］）であった。日本人集団では，下痢による治験薬の投与中止は本薬 18 mg 群の 1 名のみであった。

5.2.2.4　特記すべき安全性に関する項目

本薬の非臨床試験結果，本薬の作用機序及び他の PDE4 阻害薬で可能性がある又は同定されている重要なリスクに基づき，特記すべき安全性に関する項目を設定し，評価した。

1305-0023 試験で設定した特記すべき安全性に関する項目を以下に示す。これらの項目の評価には，特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義（special safety topics）に基づく PT のほか，治験実施計画書及び統計解析計画書で AESI と定義した事象（「potential severe DILI」，「vasculitis」，「severe, serious, opportunistic, or *Mycobacterium tuberculosis* infections」，「new onset of severe depression」及び「new onset of severe anxiety」），eCRF（下痢，体重，HADS，C-SSRS）から収集した追加データ，独立判定委員会により盲検下で判定された MACE 及び血管炎，及び特記すべき安全性に関する項目に関連のある臨床検査項目及びその他の観察項目を含めた。

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

- 精神関連症状：「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」，「Insomnia」
- 心血管イベント：「MACE」，「Tachyarrhythmia」，「QT prolongation」
- 「Vasculitis」
- 「Weight decrease」
- 「Gastrointestinal symptoms」
- 「Malignancies」
- 「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」
- 「Foetal loss」
- 「Potential DILI」

本項では，特記すべき安全性に関する項目のコーディング定義（special safety topics）に基づく PT 及び独立判定委員会により盲検下で判定された MACE 及び血管炎について解析した結果を述べる。特記すべき安全性に関する項目の定義の詳細は［CTD 2.7.4_1.1.2.2.6 項］を，各項目に含まれる個別 PT は，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.9，Appendix 16.2.7_Listing 3.1］を参照のこと。

5.2.2.4.1 特記すべき安全性に関する項目の要約

5.2.2.4.1.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.2.8.1 項，5.2.1.2 項］

DBL1 までの，特記すべき安全性に関する項目の有害事象の概要（独立判定委員会による判定結果を含む）を表 5.2.2.4.1.1: 1 に示す。Treated set 全体及び AF の使用状況別の部分集団での特記すべき安全性に関する項目のすべての事象（AESI を含む）に関する要約，及び医学的評価に関する考察は，CTD 2.7.4_2.1.2.8.1 項及び CTD 2.7.4_5.2.1.2 項を参照のこと。

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」及び「Weight decrease」についての詳細は 5.2.2.4.2 項及び 5.2.2.4.3 項で述べる。

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

表 5.2.2.4.1.1: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（1305-0023 試験，全体集団：DBL1）

Safety topic/ PT or HLT	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Vasculitis (SMQ narrow)	1	0.3	3	0.8	1	0.3
Confirmed as vasculitis by adjudication[1]	1	0.3	2	0.5	1	0.3
Suicidal ideation and behaviour (SMQ narrow)	2	0.5	2	0.5	3	0.8
Depression (sub-SMQ narrow)	51	13.0	49	12.5	54	13.8
Nervousness and anxiety (HLGT)	43	11.0	44	11.2	47	12.0
Insomnia (HLT)	11	2.8	14	3.6	9	2.3
Weight decrease (BIcMQ narrow)	26	6.6	36	9.2	49	12.5
Gastrointestinal symptoms (MedDRA query)	128	32.7	146	37.2	168	43.0
Diarrhoea (PT)（下痢）	98	25.0	121	30.8	143	36.6
Nausea (PT)（悪心）	28	7.1	35	8.9	43	11.0
Vomiting (PT)（嘔吐）	24	6.1	19	4.8	26	6.7
Abdominal pain (HLT)	22	5.6	23	5.9	25	6.4
Malignancies (sub-SMQ narrow)	5	1.3	11	2.8	13	3.3
Severe (CTCAE >2), serious, and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC; SMQ narrow)	66	16.8	61	15.5	57	14.6
MACE (BIcMQ narrow)	6	1.5	9	2.3	8	2.1
Confirmed as MACE by adjudication (fatal and non-fatal)[1]	4	1.0	8	2.0	7	1.8
Tachyarrhythmia (SMQ narrow)	7	1.8	13	3.3	14	3.6
QT prolongation (SMQ narrow)	0	0	3	0.8	2	0.5
Potential DILI (sub-SMQs narrow)	26	6.6	22	5.6	19	4.9

MedDRA version used for reporting: 27.1

BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回投与，CTCAE：有害事象共通用語規準，DBL1：初回データベースロック，DILI：薬物性肝障害，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SAE：重篤な有害事象，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類

1　「血管炎（広域 SMQ）」及び MACE（該当する事象は Independent Endpoint Adjudication Committee (EAC) charter［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.8］に規定した）に分類された有害事象はすべて，判定委員会に諮られた。

引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14，15.3.1.1.3: 2，15.3.1.1.3: 4

5.2.2.4.1.2　日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.8.1 項］

DBL1 までの，本薬群及び対応するプラセボ群での特記すべき安全性に関する項目の発現状況を表 5.2.2.4.1.2: 1 に示す。

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

表 5.2.2.4.1.2: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

Safety topic/ PT or HLT	Placebo N	Placebo %	Nera 9 mg bid N	Nera 9 mg bid %	Nera 18 mg bid N	Nera 18 mg bid %
Number of patients	46	100.0	49	100.0	51	100.0
Vasculitis (SMQ narrow)	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Confirmed as vasculitis by adjudication[1]	1	2.17	0	0.00	0	0.00
Suicidal ideation and behaviour (SMQ narrow)	0	0.00	1	2.04	0	0.00
Depression (sub-SMQ narrow)	6	13.04	4	8.16	7	13.73
Nervousness and anxiety (HLGT)	8	17.39	3	6.12	3	5.88
Insomnia (HLT)	5	10.87	2	4.08	3	5.88
Weight decrease (BIcMQ narrow)	7	15.22	9	18.37	12	23.53
Gastrointestinal symptoms (MedDRA query)	15	32.61	20	40.82	23	45.10
Diarrhoea (PT)（下痢）	13	28.26	17	34.69	15	29.41
Nausea (PT)（悪心）	1	2.17	3	6.12	4	7.84
Vomiting (PT)（嘔吐）	2	4.35	2	4.08	5	9.80
Abdominal pain (HLT)	2	4.35	4	8.16	3	5.88
Malignancies (sub-SMQ narrow)	0	0.00	2	4.08	3	5.88
Severe, serious, and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow)	9	19.57	3	6.12	7	13.73
MACE (BIcMQ narrow)	1	2.17	1	2.04	0	0.00
Confirmed as MACE by adjudication (fatal and non-fatal)[1]	1	2.17	1	2.04	0	0.00
Tachyarrhythmia (SMQ narrow)	0	0.00	1	2.04	0	0.00
QT prolongation (SMQ narrow)	0	0.00	0	0.00	0	0.00
Potential DILI (sub-SMQs narrow)	6	13.04	3	6.12	1	1.96

MedDRA version used for reporting: 27.1
BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回投与，DILI：薬物性肝障害，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類
1　「血管炎（広域 SMQ）」及び MACE（該当する事象は Independent Endpoint Adjudication Committee (EAC) charter［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Appendix 16.1.13.8］に規定した）に分類された有害事象はすべて，判定委員会に諮られた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.3.1.1.1: 12 J～16 J, Table 15.3.1.1.3: 2 J，Table 15.3.1.1.3: 4 J

5.2.2.4.2　「Gastrointestinal symptoms」

5.2.2.4.2.1　全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.2.8.1.4 項］

DBL1 までの，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。本薬群でみられた発現割合の増加の多くは PT の下痢の発現割合に起因していた。同様に，AF 使用なしの集団の下痢の発現割合は，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で高かった（プラセボ群 15.8%，本薬 9 mg 群 15.9%，本薬 18 mg 群 26.8%；以下同順）。一方，ニンテダニブ使用集団では，本薬 9 mg

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

群及び本薬 18 mg 群ともに，プラセボ群と比較して下痢の発現割合が高かった（37.1%，49.7%，49.1%）［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 6］。

すべての投与群で，ニンテダニブ使用集団の下痢の発現頻度は，AF 使用なしの集団と比較して高かった。この結果に関しては，ニンテダニブの添付文書に副作用として下痢が記載されていることに留意されたい。

下痢の初回発現時期は，多くの事象で治験薬投与開始から 3 カ月以内であった。Treated set 全体のプラセボ群に対する下痢の HR は，本薬 9 mg 群では 1.35（95%CI：1.03～1.79），本薬 18 mg 群では 1.70（95%CI：1.32～2.20）であった。

本薬投与群では，重篤な PT の下痢はなかった。大部分は軽度又は中等度であり，重度の下痢の発現割合は概して低く，本薬 9 mg 群でプラセボ群及び本薬 18 mg 群より高かった（2.0%，4.1%，2.1%）［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.2.1: 1］。投与中止に至った下痢の発現頻度は低く，このうちの大部分（15/18 名）はニンテダニブ使用の本薬群の被験者であった（5.2.2.3 項，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 10，Table 15.3.1.1.5.6: 5］）。

Treated set 全体での悪心の発現割合は，本薬群でプラセボ群と比較して高く，AF 使用なしの集団（3.6%，4.6%，6.8%）及びニンテダニブ使用集団（11.8%，14.5%，16.4%）でも同様であった［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 6］。プラセボ群に対する悪心の HR は，本薬 9 mg 群では 1.25（95% CI：0.76～2.06），本薬 18 mg 群では 1.62（95% CI：1.00～2.60）であった［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.4.4: 1］。特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の下痢及び悪心以外の有害事象（例えば PT 嘔吐及び HLT 腹痛）の発現割合は，投与群間でおおむね同様であった。

5.2.2.4.2.2　日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.8.1.4 項］

DBL1 までに，特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，全体集団と同様にプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 15/46 名［32.61%］，本薬 9 mg 群 20/49 名［40.82%］，本薬 18 mg 群 23/51 名［45.10%］；以下同順）。このうち最も発現割合の高かった PT は下痢であった（13 名［28.26%］，17 名［34.69%］，15 名［29.41%］）。すべての治療群において，下痢の割合はニンテダニブ使用集団（8/24 名［33.33%］，8/19 名［42.11%］，8/19 名［42.11%］）で，ニンテダニブを使用していない集団（5/22 名［22.73%］，9/30 名［30.00%］，7/32 名［21.88%］）より高かった［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.3.1.1.5.6: 2 J］。

下痢の初回発現時期は，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg とも試験開始から 1 カ月以内が約半数を占め，ほとんどの事象が試験開始から 5 カ月以内であった。プラセボ群で下痢を発現した被験者は 13 名であり（表 5.2.2.4.1.2: 1），試験開始から 12 カ月後まで発現した（CTD 2.7.4 Japanese_図 2.1.2.8.1.4: 1）。各投与群の被験者数が少ないため解釈には注意を要するが，プラセボ群に対する

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

下痢の HR は，本薬 9 mg 群では 1.49（95%CI：0.72～3.10），本薬 18 mg 群では 1.35（95%CI：0.64～2.88）であった。

いずれの投与群でも，下痢の重症度はほとんどの被験者で軽度又は中等度であり，重度（CTCAE Grade 3：ベースラインと比べて 7 回以上/日の排便回数増加）の下痢が認められた被験者は，本薬 9 mg 群の 2 名のみであった。下痢により治験薬の投与中止に至った被験者は，本薬 18 mg 群の 1 名のみであり，他の投与群では認められなかった。いずれの投与群でも重篤な下痢は認められなかった。

5.2.2.4.3 「Weight decrease」

5.2.2.4.3.1 全体集団

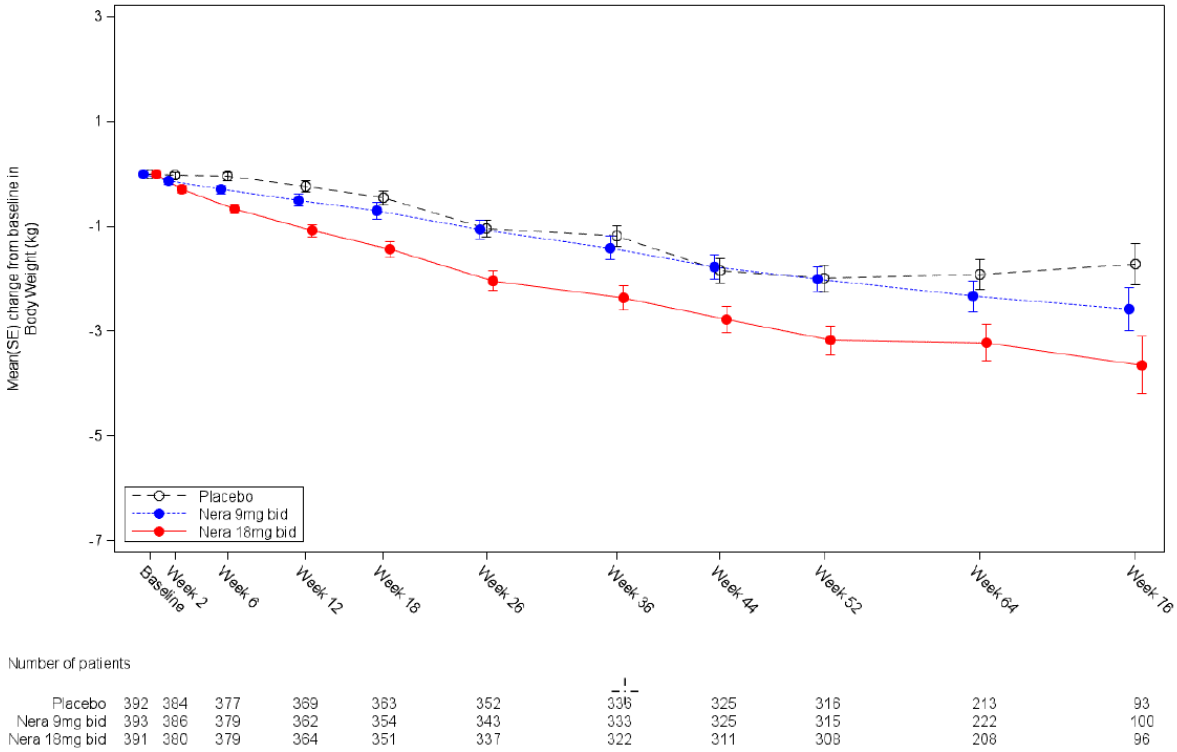
［CTD 2.7.4_2.1.2.8.1.3 項］

DBL1 までの，Treated set 全体の特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。この傾向は，ニンテダニブ使用なしの集団（プラセボ群 5.0%，本薬 9 mg 群 8.2%，本薬 18 mg 群 12.7%；以下同順）及びニンテダニブ使用集団（8.8%，10.4%，12.3%）でも同様に認められた［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 6］。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」に該当した有害事象は，ほぼすべてが軽度又は中等度であり，重篤な事象はなかった。「Weight decrease」に該当した有害事象を発現した被験者の大部分は治験薬の投与を継続した。

Treated set 全体のいずれの投与群でも，体重の平均値が治験期間を通じて減少し，その変化量はプラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で大きかった。平均体重の乖離は投与開始後早期からみられ，投与開始 18 週間以降は群間差に変化はみられなかった（図 5.2.2.4.3.1: 1）。Treated set 全体では，ベースラインから治験薬投与下の最終値までの体重変化量の平均値は，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で大きかった（表 5.2.2.4.3.1: 1，−2.0 kg，−2.2 kg，−3.1 kg）。体重のベースラインからの最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合も，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で多かった（表 5.2.2.4.3.1: 1）。投与群にかかわらず，体重のベースラインからの最大相対減少率の平均値は，概してニンテダニブ使用の集団（−5.6%，−6.1%，−6.6%）が AF 使用なしの集団（−4.3%，−4.9%，−5.5%）と比較して高かった［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.2.6: 1］。この結果に関しては，ニンテダニブの添付文書に副作用として体重減少が記載されていることに留意されたい。

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



bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，Nera：ネランドミラスト，SE：標準誤差
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Figure 15.3.3.1: 1

図 5.2.2.4.3.1: 1　体重のベースラインからの経時的変化，平均値（SE）ーTreated set（1305-0023 試験，全体集団：DBL1）

表 5.2.2.4.3.1: 1　体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量及びベースラインからの最大相対変化率ーTreated set（1305-0023 試験，全体集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients, N (%)	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Weight at baseline [kg], mean (SD)	73.4	17.9	72.1	17.5	73.2	17.1
Change from baseline to last value on treatment [kg], mean (SD)	−2.0	4.8	−2.2	4.3	−3.1	4.9
Maximum relative decline from baseline [%], mean (SD)	−4.9	5.3	−5.4	5.0	−6.0	5.5
Maximum relative decline >10% from baseline, N (%)	59	15.1	58	14.8	70	17.9

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量（SD）の算出には，プラセボ群 390 名，本薬 9 mg 群 390 名，本薬 18 mg 群 389 名のデータを用いた。
体重のベースラインからの最大相対変化率（SD）の算出及び最大相対変化率のカテゴリー別頻度集計には，プラセボ群 390 名，本薬 9 mg 群 390 名，本薬 18 mg 群 389 名のデータを用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.3.1: 1，15.3.3.1: 2

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

5.2.2.4.3.2 日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.8.1.3 項］

DBL1 までに，特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，本薬 18 mg 群で最も高かった（プラセボ群 7/46 名［15.22%］，本薬 9 mg 群 9/49 名［18.37%］，本薬 18 mg 群 12/51 名［23.53%］；以下同順）。特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」で，重篤と判断された又は治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

いずれの投与群でも，体重の治験薬投与下の最終値に，ベースラインからの軽度の減少がみられた。体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの体重変化量の平均値は，本薬群でプラセボ群より小さかった（表 5.2.2.4.3.2: 1）。体重のベースラインからの最大相対変化率の平均値，及び体重のベースラインからの最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合は，投与群間で同様であった。

表 5.2.2.4.3.2: 1 体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量及びベースラインからの最大相対変化率－Treated set（1305-0023 試験，日本人集団：DBL1）

	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Number of patients (N %)	46	100.0	49	100.0	51	100.0
Weight at baseline [kg] (mean SD)	61.47	11.60	59.02	13.78	60.51	13.61
Change from baseline to last value on treatment [kg] (mean SD)	−3.42	4.32	−2.51	4.06	−2.35	4.83
Maximum relative decline from baseline [%] (mean SD)	−7.10	6.71	−6.50	5.40	−7.03	6.09
Maximum relative decline >10% from baseline, N (%)	11	23.9	11	22.4	13	25.5

bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，N：number，Nera：ネランドミラスト，SD：標準偏差
体重の治験薬投与下の最終値におけるベースラインからの平均変化量（SD）の算出には，プラセボ群 45 名，本薬 9 mg 群 49 名，本薬 18 mg 群 50 名のデータを用いた。
体重のベースラインからの最大相対変化率（SD）の算出及び最大相対変化率のカテゴリー別頻度集計には，プラセボ群 45 名，本薬 9 mg 群 49 名，本薬 18 mg 群 51 名のデータを用いた。
引用元：CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.3.3.1: 1 J～2 J

5.2.2.4.4 その他の特記すべき安全性に関する項目

5.2.2.4.4.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.2.8.1.1 項，2.1.2.8.1.2 項，2.1.2.8.1.5～9 項］

Treated set 全体及びニンテダニブ使用状況別の部分集団ともに，その他の特記すべき安全性に関する項目（精神関連症状［「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」，「Insomnia」］，心血管イベント［「MACE」，「QT prolongation」］，「Vasculitis」，「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」，「Malignancies」）で，本薬と関連する臨床的意義のある発現割合の投与群間差はみられなかった。ただし，Treated set 全体及びニンテダニブ使用状況別の部分集団ともに，心血管イベントの「Tachyarrhythmia」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 6］。これは，本薬群でプラセボ群と比較して心房細動を有する被験者が多かった（プラセボ群 0.3%，本薬 9 mg 群 1.8%，本薬 18 mg 群 2.6%）ため

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

である［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14］。心房細動がみられた被験者のほとんどは 65 歳以上で，ベースライン時に心血管系の併存症などの交絡因子を有していた［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.2: 2］。この他の「Tachyarrhythmia」に該当する PT では投与群間での差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 14］。なお，ベースライン時に免疫抑制剤を使用していた部分集団においても，「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」の発現割合の臨床的意義のある投与群間差はみられなかった［CTD 5.3.5.1-03-07_csap103_206893_11203131_Table 13.2.1.5］。

特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の発現割合は，Treated set 全体及びニンテダニブ使用状況別の部分集団ともに，3 つの投与群で同様であった［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 6］。同様に，肝酵素の上昇及びビリルビン値の上昇がみられた被験者数は治験全体で少なく，投与群間での不均衡はみられなかった（5.3.2 項参照）。本薬投与中に AESI の「potential severe DILI」に該当する事象が発現した被験者 3 名のうち 2 名が，ベースライン時点でニンテダニブを使用していた［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Listing 15.4.2: 3］。

妊娠の報告はなかったため，事前に定義した特記すべき安全性に関する項目の「Foetal loss」の評価対象となる症例はなかった。

5.2.2.4.4.2 日本人集団

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.8.1.1 項，2.1.2.8.1.2 項，2.1.2.8.1.5～9 項］

DBL1 までに，日本人集団では特記すべき安全性に関する項目の「Vasculitis」は認めらなかった。その他の特記すべき安全性に関する項目（精神関連症状，「Malignancies」，「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」，心血管イベント，「Potential DILI」）では，全体集団と異なる傾向及び投与群間での発現割合の不均衡はなかった。

5.2.2.5 重篤な有害事象（死亡含む）

5.2.2.5.1 全体集団

［CTD 2.7.4_2.1.2.6 項］

Treated set 全体での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。

また，ニンテダニブ使用なしの集団（プラセボ群 44.1%，本薬 9 mg 群 38.6%，本薬 18 mg 群 36.4%；以下同順）でもプラセボ群と比較して本薬群で重篤な有害事象の発現割合が低かった。ニンテダニブ使用集団では，本薬群 9 mg 群で，プラセボ群及び本薬群 18 mg 群と比較して重篤な有害事象の発現割合が低い傾向がみられた（41.2%，37.6%，43.3%）［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 1］。

PT で最もよくみられた重篤な有害事象は状態悪化（ILD の急性増悪又はその疑いを含む）であり，次いで肺炎であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は，各投与群で 3%未満であった（表 5.2.2.5.1: 1）。状態悪化の発現割合は，本薬投与群でプラセボ群と比較して低く，本薬 18 mg 群で

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

最も低かった。同様に，SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現割合は本薬投与群でプラセボ群と比較して低く，本薬 18 mg 群で最も低かった。同様の傾向は，PT の呼吸困難及び間質性肺疾患でもみられた。その他の重篤な有害事象として報告された各事象の発現割合は，投与群間でおおむね同程度であった。

表 5.2.2.5.1: 1　いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象－Treated set（1305-0023 試験：DBL1）

SOC	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
PT	N	%	N	%	N	%
Number of patients	392	100.0	393	100.0	391	100.0
Patients with at least 1 SAE	168	42.9	150	38.2	154	39.4
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	61	15.6	51	13.0	54	13.8
Pneumonia（肺炎）	28	7.1	30	7.6	27	6.9
COVID-19（COVID-19）	9	2.3	5	1.3	4	1.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	58	14.8	41	10.4	33	8.4
Pulmonary hypertension（肺高血圧症）	10	2.6	7	1.8	10	2.6
Pneumothorax（気胸）	9	2.3	8	2.0	5	1.3
Respiratory failure（呼吸不全）	8	2.0	4	1.0	6	1.5
Dyspnoea（呼吸困難）	8	2.0	6	1.5	1	0.3
Interstitial lung disease（間質性肺疾患）	10	2.6	3	0.8	2	0.5
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	51	13.0	40	10.2	24	6.1
Condition aggravated（状態悪化）	44	11.2	35	8.9	21	5.4

MedDRA version used for reporting: 27.1
bid：1 日 2 回投与，DBL1：初回データベースロック，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
引用元：CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.1: 5

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた被験者は，プラセボ群 18 名，本薬 9 mg 群 5 名及び本薬 18 mg 群 18 名であり，該当する事象が複数認められた被験者が含まれた（プラセボ群 6 名及び本薬 18 mg 群 3 名）（CTD 2.7.4_表 2.1.2.6.1: 2）。

治験薬投与下で死亡に至った有害事象

［CTD 2.7.4_2.1.2.5 項］

Treated set 全体で，治験薬投与下で死亡に至った有害事象の発現割合は少なく，本薬 18 mg 群で最も低かった（5.2.2.1.1 項）。また，ニンテダニブの使用状況にかかわらず同様の傾向がみられた（ニンテダニブ使用なし：7.2%，6.4%，2.3%，ニンテダニブ使用：7.7%，2.3%，1.8%）［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 1］。

死亡に至った有害事象のうち，最もよくみられた PT は状態悪化であり，状態悪化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（2.3%，1.3%，0.5%）。状態悪化以外の死亡に至った有害事象の発現割合は，各投与群のいずれでも 1%未満であった。死亡に至った有害事象の大部分は呼吸器系の原因によるものと判定された［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023

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

試験_c43862464_Table 15.3.1.1.3: 1］。有効性評価指標である治験期間中の死亡の time-to-event 解析結果（FAS を対象）は 4.3.3.1.3 項を参照のこと。

5.2.2.5.2 日本人集団

［CTD 2.7.4_2.1.2.6 項］［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.6 項］

DBL1 までに，最もよくみられた重篤な有害事象は，SOC では「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「感染症および寄生虫症」であった。PT では，本薬群のいずれかで 2 名以上にみられた重篤な有害事象は状態悪化（プラセボ群 9/46 名［19.57%］，本薬 9 mg 群 5/49 名［10.20%］，本薬 18 mg 群 5/51 名［9.80%］；以下同順），気縦隔症（2 名［4.35%］，2 名［4.08%］，4 名［7.84%］），気胸（2 名［4.35%］，4 名［8.16%］，2 名［3.92%］），肺高血圧症（3 名［6.52%］，2 名［4.08%］，2 名［3.92%］），呼吸困難（1 名［2.17%］，2 名［4.08%］，0 名［0%］），過敏性肺臓炎（1 名［2.17%］，2 名［4.08%］，0 名［0%］），気管支肺アスペルギルス症（0 名［0%］，0 名［0%］，2 名［3.92%］），譫妄（0 名［0%］，0 名［0%］，2 名［3.92%］）であった。

治験担当医師により治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた被験者は，日本人集団では，プラセボ群 3 名，本薬 9 mg 群 2 名及び本薬 18 mg 群 4 名であった（CTD 2.7.4_表 2.1.2.6: 2）。本薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は，過敏性肺臓炎及び自殺企図が本薬 9 mg 群で各 1 名，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，細気管支炎，脱水及び骨髄炎が本薬 18 mg 群で各 1 名に認められた。

治験薬投与下で死亡に至った有害事象

［CTD 2.7.4 Japanese_2.1.2.5 項］

治験薬投与下で死亡に至った有害事象は，プラセボ群の 4 名及び本薬 9 mg 群の 1 名に認められた。死亡に至った有害事象のうち，治験担当医師に本薬と因果関係ありと判断された有害事象はなかった。

5.2.3 併合解析（1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1）

［CTD 2.7.4_2.1.3 項］

SAF1 及び SAF1c（表 5: 1 参照）を対象とし，1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）の投与期間全体のデータに基づく安全性評価について併合解析を行った結果を，それぞれ本薬 9 mg 群，本薬 18 mg 群及びプラセボ群の 3 つの投与群について示す。1305-0014 試験及び 1305-0023 試験を併合した本薬の安全性プロファイルは，試験ごとに別々に記述された安全性プロファイル（5.2.1 項及び 5.2.2 項参照）と類似し，併合解析から新たな安全性の知見は認められなかった。

本項では，全体集団の併合解析結果のみを提示する。日本人集団での併合解析結果は，［CTD 5.3.5.3-06_J-SAF1SAF1c_206893_11189371］参照のこと。

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

5.2.3.1 有害事象の要約

SAF1 及び SAF1c ともに，有害事象，重度の有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬 9 mg 群，本薬 18 mg 群及びプラセボ群の 3 つの投与群いずれも同程度であった。治験薬との因果関係ありと判断され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高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。重篤な有害事象及び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かった。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（表 5.2.3.1: 1）。

表 5.2.3.1: 1 有害事象の概要－Treated set（SAF1/SAF1c）

	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Category of AE	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0
Patients with any AE	755	96.2	740	94.3	743	94.9	625	96.0	626	94.1	619	94.5
Severe AEs[1]	281	35.8	271	34.5	271	34.6	234	35.9	224	33.7	231	35.3
Investigator-defined drug-related AEs	278	35.4	336	42.8	386	49.3	228	35.0	294	44.2	346	52.8
AELDs	97	12.4	92	11.7	107	13.7	81	12.4	82	12.3	93	14.2
AEs leading to temporary treatment interruption	135	17.2	161	20.5	167	21.3	110	16.9	141	21.2	149	22.8
Serious AEs	335	42.7	299	38.1	303	38.7	269	41.3	253	38.1	250	38.2
Resulted in death	55	7.0	39	5.0	19	2.4	45	6.9	32	4.8	15	2.3
Life threatening	33	4.2	41	5.2	33	4.2	31	4.8	34	5.1	27	4.1
Disability or permanent damage	0	0	2	0.3	5	0.6	0	0	2	0.3	2	0.3
Required or prolonged hospitalisation	249	31.7	223	28.4	244	31.2	205	31.5	189	28.4	205	31.3

AE：有害事象，AELD：投与中止に至った有害事象，bid：1 日 2 回投与，CTCAE：有害事象共通用語規準，N：number，Nera：ネランドミラスト
SAF1c は事後解析である。
1 CTCAE Grade 3 以上
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.1，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.1

5.2.3.2 比較的よくみられる有害事象

［CTD 2.7.4_2.1.3.2 項］

SAF1 及び SAF1c のプラセボ群，本薬 9 mg 群，及び本薬 18 mg 群のいずれかの群で 10%超に認められた有害事象（PT）を表 5.2.3.2: 1 に示す。最もよくみられた有害事象は，SOC では「感染症および寄生虫症」であり，次いで「胃腸障害」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。PT で最もよくみられた有害事象は，下痢であり，次いで咳嗽，COVID-19 であった。

SAF1 では，下痢及び体重減少の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。また，背部痛（プラセボ群 3.4%，本薬 9 mg 群 5.0%，本薬 18 mg 群 6.8%；以下同順），悪心（7.1%，9.0%，9.8%）及び食欲減退（7.3%，8.2%，9.5%）の発現割合はプラセボ

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

群と比較して本薬群で高かった。状態悪化（IPF/ILD の急性増悪又はその疑いを含む）及び呼吸困難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。その他の PT の発現割合は，投与群間でおおむね同様であった。SAF1c でも，SAF1 と同様の傾向がみられた。

特記すべき安全性の項目の「Weight decrease」及び「Gastrointestinal symptoms」は，5.2.3.4 項に示す。

表 5.2.3.2: 1　いずれかの群で PT 別に 10%超に認められた有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）

	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)					
SOC PT	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0
Patients with any AE	755	96.2	740	94.3	743	94.9	625	96.0	626	94.1	619	94.5
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	517	65.9	493	62.8	500	63.9	430	66.1	412	62.0	408	62.3
COVID-19（COVID-19）	120	15.3	117	14.9	104	13.3	98	15.1	90	13.5	82	12.5
Upper respiratory tract infection（上気道感染）	107	13.6	88	11.2	107	13.7	87	13.4	73	11.0	92	14.1
Nasopharyngitis（上咽頭炎）	95	12.1	93	11.9	88	11.2	79	12.1	80	12.0	73	11.2
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	339	43.2	401	51.1	433	55.3	291	44.7	357	53.7	371	56.6
Diarrhoea（下痢）	170	21.7	247	31.5	309	39.5	159	24.4	229	34.4	278	42.4
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	334	42.6	311	39.6	288	36.8	274	42.1	244	36.7	232	35.4
Cough（咳嗽）	134	17.1	125	15.9	129	16.5	99	15.2	97	14.6	98	15.0
Dyspnoea（呼吸困難）	101	12.9	87	11.1	79	10.1	80	12.3	67	10.1	62	9.5
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	263	33.5	233	29.7	239	30.5	223	34.3	192	28.9	195	29.8
Condition aggravated（状態悪化）	117	14.9	91	11.6	83	10.6	101	15.5	75	11.3	66	10.1
Investigations（臨床検査）	157	20.0	191	24.3	199	25.4	130	20.0	155	23.3	176	26.9
Weight decreased（体重減少）	64	8.2	79	10.1	97	12.4	56	8.6	64	9.6	87	13.3
Psychiatric disorders（精神障害）	157	20.0	159	20.3	165	21.1	123	18.9	137	20.6	140	21.4
Depression（うつ病）	83	10.6	77	9.8	79	10.1	63	9.7	66	9.9	65	9.9

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.4，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.4

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

5.2.3.3 投与中止に至った有害事象

［CTD 2.7.4_2.1.3.7.1 項］

SAF1 及び SAF1c ともに，投与中止に至った有害事象の発現頻度はプラセボ群と本薬群でおおむね同程度であった。

PT で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は下痢であり，次いで状態悪化であった。SAF1 及び SAF1c で，投与中止に至った状態悪化の発現割合は本薬群でプラセボ群より低かった。投与中止に至った下痢の発現割合は，SAF1 及び SAF1c ともに本薬群でプラセボ群より高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（表 5.2.3.3: 1）。投与中止に至った下痢のほとんど（44/51 名）がニンテダニブを使用している被験者であり，このうち 30 名が本薬 18 mg 群であった［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.1_Table 12.1.1.5.7.5，CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.6: 5］。下痢の詳細は，5.2.3.4 項で述べる。

投与中止に至った呼吸困難は，本薬 9 mg 群の 1 件を除き，すべてプラセボ群でみられた。これら以外の投与中止に至った有害事象の発現割合は投与群間でおおむね同様であった。

表 5.2.3.3: 1 いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）

SOC PT	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0
Patients with any AE	97	12.4	92	11.7	107	13.7	81	12.4	82	12.3	93	14.2
Gastrointestinal disorders（胃腸障害）	9	1.2	21	2.7	39	5.0	7	1.1	18	2.7	36	5.5
Diarrhoea（下痢）	4	0.5	13	1.7	34	4.3	4	0.6	10	1.5	34	5.2
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	24	3.1	13	1.7	17	2.2	23	3.5	12	1.8	14	2.1
Condition aggravated（状態悪化）	19	2.4	9	1.2	12	1.5	18	2.8	8	1.2	9	1.4

MedDRA version used for reporting: 27.1
AE：有害事象，bid：1 日 2 回投与，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SOC：器官別大分類
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.10，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.10

5.2.3.4 特記すべき安全性に関する項目

5.2.3.4.1 特記すべき安全性に関する項目の要約

［CTD 2.7.4_2.1.3.8.1 項］

特記すべき安全性に関する項目の解析については，5.2.1.4 項及び 5.2.2.4 項を参照のこと。特記すべき安全性に関する項目の有害事象の概要（独立判定委員会による判定結果を含む）を表

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

5.2.3.4.1: 1 に示す。SAF1 及び SAF1c での特記すべき安全性に関する項目のすべての事象（AESI を含む）に関する要約，及び医学的評価に関する考察は，［CTD 2.7.4_2.1.3 項］を参照のこと。

表 5.2.3.4.1: 1　特記すべき安全性に関する項目の概要－Treated set（SAF1/SAF1c）

	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)					
Safety topic/ PT or HLT	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0
Vasculitis (SMQ narrow)	4	0.5	7	0.9	6	0.8	3	0.5	7	1.1	3	0.5
Confirmed as vasculitis by adjudication[1]	2	0.3	3	0.4	5	0.6	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Suicidal ideation and behaviour (SMQ narrow)	4	0.5	5	0.6	6	0.8	2	0.3	5	0.8	6	0.9
Depression (sub-SMQ narrow)	94	12.0	92	11.7	98	12.5	72	11.1	77	11.6	84	12.8
Nervousness and anxiety (HLGT)	78	9.9	76	9.7	81	10.3	62	9.5	66	9.9	67	10.2
AESI ‘new onset of severe anxiety’	9	1.2	8	1.0	6	0.8	8	1.2	8	1.2	5	0.8
Insomnia (HLT)	28	3.6	31	4.0	23	2.9	22	3.4	27	4.1	19	2.9
Weight decrease (BIcMQ narrow)	64	8.2	80	10.2	98	12.5	56	8.6	64	9.6	88	13.4
Gastrointestinal symptoms (MedDRA query)	233	29.7	308	39.2	361	46.1	213	32.7	279	42.0	316	48.2
Diarrhoea (PT)	170	21.7	247	31.5	309	39.5	159	24.4	229	34.4	278	42.4
Nausea (PT)	56	7.1	71	9.0	77	9.8	46	7.1	61	9.2	65	9.9
Vomiting (PT)	43	5.5	39	5.0	48	6.1	39	6.0	36	5.4	46	7.0
Abdominal pain (HLT)	42	5.4	48	6.1	49	6.3	40	6.1	43	6.5	43	6.6
Malignancies (sub-SMQ narrow)	33	4.2	31	4.0	27	3.5	24	3.7	30	4.5	21	3.2
Severe, serious, and opportunistic infections incl. *M. tuberculosis* infections (SOC, SMQ narrow)	113	14.4	102	13.0	101	12.9	95	14.6	89	13.4	87	13.3
MACE (BIcMQ narrow)	15	1.9	20	2.6	15	1.9	11	1.7	15	2.3	15	2.3
Confirmed as MACE by adjudication[1]	14	1.8	18	2.3	14	1.8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Tachyarrhythmia (SMQ narrow)	20	2.6	26	3.3	34	4.3	17	2.6	21	3.2	30	4.6
QT prolongation (SMQ narrow)	2	0.3	3	0.4	2	0.3	1	0.2	3	0.5	2	0.3
Potential DILI (sub-SMQs narrow)	51	6.5	42	5.4	38	4.9	47	7.2	36	5.4	34	5.2

MedDRA version used for reporting: 27.1
AESI：特に注目すべき有害事象，BIcMQ：ベーリンガーインゲルハイムがカスタマイズした MedDRA 検索式，bid：1 日 2 回投与，DILI：薬物性肝障害，eCRF：電子症例報告書，HLGT：高位グループ語，HLT：高位語，MACE：主要心血管イベント，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SMQ：MedDRA 標準検索式，SOC：器官別大分類
SAF1c は事後解析である。
1　「血管炎（広域 SMQ）」及び MACE（該当する事象は Independent Endpoint Adjudication Committee (EAC) charter［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.13.8］に規定した）に分類された有害事象はすべて，判定委員会に諮られた。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.12，3.1.1.1.13，3.1.1.1.14，3.1.1.2.2，3.1.1.2.4，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.12，3.1.1.1.13，3.1.1.1.14

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

5.2.3.4.2 「Gastrointestinal symptoms」

［CTD 2.7.4_2.1.3.8.1.4 項］

特記すべき安全性に関する項目の「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，SAF1 及び SAF1c ともに，プラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった。この結果は，PT の下痢の発現割合がプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かったことに起因した（表 5.2.3.4.1: 1）。

SAF1 でみられた下痢の大部分の初回発現時期は治験薬投与開始から 3 カ月以内であり，軽度又は中等度の重篤でない下痢であった。投与中止に至った下痢の発現頻度は低く，ほとんど（44/51 名）の被験者がニンテダニブを使用しており，このうち 30 名が本薬 18 mg 群であった（5.2.3.3 項参照）。

SAF1 及び SAF1c での PT の悪心の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 9 mg 群と本薬 18 mg 群では同程度であった。PT の嘔吐及び HLT の腹痛の発現割合は，投与群間でおおむね同様であった（表 5.2.3.4.1: 1）。

5.2.3.4.3 「Weight decrease」

［CTD 2.7.4_2.1.3.8.1.3 項］

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」の発現割合は，SAF1 及び SAF1c ともにプラセボ群と比較して本薬群で高く，本薬 18 mg 群で最も高かった（表 5.2.3.4.1: 1）。

特記すべき安全性に関する項目の「Weight decrease」に該当した有害事象は，ほぼすべてが軽度又は中等度であり，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の各 1 名（ピルフェニドン又はニンテダニブを併用していた）が重篤であったが，その他の事象は非重篤であった。「Weight decrease」に該当した有害事象を発現した被験者の大部分は治験薬の投与を継続した。

SAF1 のベースラインから治験薬投与下の最終値までの体重変化量の平均値は，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で大きかった（プラセボ群−2.2 kg，本薬 9 mg 群−2.6 kg，本薬 18 mg 群−3.1 kg；以下同順）。体重のベースラインからの最大相対減少率が 10%超であった被験者の割合も，プラセボ群及び本薬 9 mg 群と比較して本薬 18 mg 群で多かった（13.5%，13.7%，17.7%）。

5.2.3.4.4 その他の特記すべき安全性に関する項目

［CTD 2.7.4_2.1.3.8.1.1 項，2.1.3.8.1.2 項，2.1.3.8.1.5～9 項］

SAF1 及び SAF1c ともに，その他の特記すべき安全性に関する項目（精神関連症状［「Suicidal ideation and behaviour」，「Depression」，「Nervousness and anxiety」，「Insomnia」］，心血管イベント［「MACE」，「QT prolongation」］，「Vasculitis」，「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」，「Malignancies」）で，本薬と関連する臨床的意義のある発現割合の投与群間差はみられなかった（表 5.2.3.4.1: 1）。ただし，Treated set 全体及びニンテダニブ使用状況別の部分集団ともに，心血管イベントの「Tachyarrhythmia」の発現割合は，プラセボ群と比較して本薬群で高かった。これは，本薬群でプラセボ群と比較して心房細動がみら

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

れた被験者が多かったためである。心房細動がみられた被験者のほとんどは 65 歳以上で，ベースライン時に心血管系の併存症などの交絡因子を有していた［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.3.1.1.5.2: 2］。現在までに得られているデータ（非臨床データ及び臨床データを含む）からは，本薬の投与と心房細動の因果関係を支持する一貫した傾向はみられていない。

特記すべき安全性に関する項目の「Potential DILI」の発現割合は，SAF1 及び SAF1c ともに，本薬群とプラセボ群で同様であった（表 5.2.3.4.1: 1）。

5.2.3.5 重篤な有害事象（死亡含む）

［CTD 2.7.4_2.1.3.6 項］

SAF1 及び SAF1c ともに，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。また，AF 使用なしの集団（プラセボ群 45.0%，本薬 9 mg 群 37.7%，本薬 18 mg 群 35.2%；以下同順）でもプラセボ群と比較して本薬群で重篤な有害事象の発現割合が低かった。ニンテダニブ又はピルフェニドン使用集団では，本薬群 9 mg 群で，プラセボ群及び本薬群 18 mg 群と比較して重篤な有害事象の発現割合が低い傾向がみられた（41.2%，38.4%，41.0%）［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.4.6.1］。

PT で最もよくみられた重篤な有害事象は状態悪化であり，次いで肺炎であった。その他の重篤な有害事象の発現割合は，各投与群で 3%未満であった。状態悪化（IPF/ILD の急性増悪又はその疑いを含む）の発現割合は，本薬群でプラセボ群と比較して低かった。同様に，重篤な SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現割合は本薬群でプラセボ群と比較して低かった（表 5.2.3.5: 1）。

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

表 5.2.3.5: 1　いずれかの群で PT 別に 2%超に認められた重篤な有害事象－Treated set（SAF1/SAF1c）

SOC PT	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0
Patients with at least 1 SAE	335	42.7	299	38.1	303	38.7	269	41.3	253	38.1	250	38.2
Infections and infestations（感染症および寄生虫症）	102	13.0	89	11.3	95	12.1	87	13.4	79	11.9	81	12.4
Pneumonia（肺炎）	50	6.4	45	5.7	42	5.4	39	6.0	40	6.0	37	5.7
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders（呼吸器、胸郭および縦隔障害）	114	14.5	86	11.0	73	9.3	95	14.6	63	9.5	59	9.0
Pulmonary hypertension（肺高血圧症）	22	2.8	16	2.0	22	2.8	17	2.6	11	1.7	16	2.4
Respiratory failure（呼吸不全）	16	2.0	8	1.0	8	1.0	14	2.2	7	1.1	8	1.2
General disorders and administration site conditions（一般・全身障害および投与部位の状態）	90	11.5	70	8.9	57	7.3	77	11.8	58	8.7	46	7.0
Condition aggravated（状態悪化）	76	9.7	59	7.5	49	6.3	65	10.0	50	7.5	39	6.0

MedDRA version used for reporting: 27.1
bid：1 日 2 回投与，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PT：基本語，SAE：重篤な有害事象，SOC：器官別大分類
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.1.2，CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.1.1.2

治験薬投与下で死亡に至った有害事象

［CTD 2.7.4_2.1.3.5 項］

治験薬投与下で死亡に至った有害事象は少なかった。SAF1 及び SAF1c ともに，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。また，AF 使用の有無にかかわらず同様の傾向がみられた（AF 使用なし：プラセボ群 7.8%，本薬 9 mg 群 5.5%，本薬 18 mg 群 2.3%，AF 使用：6.5%，4.6%，2.5% ［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.4.6.1］）

死亡に至った有害事象のうち，最もよくみられた PT は状態悪化（IPF/ILD の急性増悪又はその疑いを含む）であり（SAF1：2.0%，0.9%，0.9%，SAF1c：1.8%，0.8%，0.9%），状態悪化の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で低かった。状態悪化以外の死亡に至った有害事象の発現割合は，各投与群のいずれでも 1%未満であった。死亡に至った有害事象の大部分は呼吸器系の原因によるものと判定された［CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.1.2.1］。有効性評価指標である治験期間中の死亡の time-to-event 解析結果（FAS を対象）は 4.4.2 項を参照のこと。

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

5.3 臨床検査値の評価

［CTD 2.7.4_3 項］［CTD 2.7.4_2.1.1.8.1.9 項］［CTD 2.7.4_2.1.2.8.1.9 項］

5.3.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

DBL2 までの臨床検査の各項目には，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差異もみられなかった。治験期間に肝酵素上昇がみられた被験者の割合は低く，投与群間の差はみられなかった。

日本人集団の結果は，［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364］を参照のこと。

5.3.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

DBL1 までの臨床検査の各項目には，臨床的に意義のある経時的な変化はみられず，臨床的に意義のある投与群間の差異もみられなかった。治験期間に肝酵素上昇がみられた被験者の割合は低く，投与群間の差はみられなかった。

日本人集団の結果は，［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366］を参照のこと。

5.3.3 併合解析（1305-0014 試験 DBL2+1305-0023 試験 DBL1）

SAF1 を対象とした臨床検査値の評価は，1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の個々の結果と同様の傾向を示し，併合解析による新たな情報はなかった。臨床検査値の結果の詳細は CTD 2.7.4_3 項を参照のこと。

5.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

［CTD 2.7.4_4 項］

バイタルサインについては個々の試験結果のみを示す。併合解析については CTD 2.7.4_4 項を参照のこと。

5.4.1 1305-0014 試験（DBL2）：IPF

DBL2 までのバイタルサインでは，体重を除き臨床的に意義のある変化はみられず，投与群間の差はみられなかった。体重減少については 5.2.1.4.3 項を参照のこと。

日本人集団の結果は，［CTD 5.3.5.1-02-04_1305-0014 試験 J-DBL2_206893_11189364］を参照のこと。

5.4.2 1305-0023 試験（DBL1）：PPF

DBL1 までのバイタルサインでは，体重を除き臨床的に意義のある変化はみられず，投与群間の差はみられなかった。体重減少については 5.2.2.4.3 項を参照のこと。

日本人集団の結果は，［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366］を参照のこと。

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

5.5 特別な患者集団における安全性

［CTD 2.7.4_5 項］

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の個々の試験の解析及び併合解析で，内因性要因（性別，年齢，人種，民族，ベースラインの%FVC，ベースラインの体重，ベースラインの推算糸球体濾過量）及び外因性要因（ベースラインの AF 使用）を含む様々な要因による部分集団での安全性について検討した。1305-0014 試験の，ベースラインの AF 使用状況別の部分集団解析の結果を 5.2.1 項に，1305-0023 試験の，ニンテダニブ使用の有無別の部分集団解析の結果を 5.2.2 項に示した。その他の部分集団では，安全性の結果は Treated set 全体の結果とおおむね一貫していた。部分集団解析の詳細は，CTD 2.7.4_5.1 項，5.2 項を参照のこと。

日本人集団での部分集団解析の結果は，［CTD 2.7.4 Japanese_5.1 項，5.2 項］を参照のこと。

5.6 特別な状況下における安全性

過量投与，薬物乱用，及び自動車運転又は機械の操作に対する本薬の影響は，国際医薬用語集（MedDRA）の検索式及び治験実施計画書からの重要な逸脱の解析によって検討した。また，妊娠中及び授乳時の使用の可能性についてモニタリングした。特別な状況下における安全性の詳細は，［CTD 2.7.4_5.3 項］～［CTD 2.7.4_5.8 項］に示す。

5.6.1 薬物相互作用

［CTD 2.7.4_5.3 項］

DDI に関する詳細は 3.1 項を，ニンテダニブ又はピルフェニドンと本薬を併用した被験者における安全性の成績については［CTD 2.7.4_5.2.1.1 項，5.2.1.2 項］を参照のこと。

5.6.2 妊娠及び授乳時の使用

［CTD 2.7.4_5.4 項］

生殖発生毒性試験では，ラットへの高用量ネランドミラストの妊娠中又は妊娠～授乳中の投与により，胚致死又は児動物の低体重が観察された。ラットでは，乳汁への本薬の分泌が認められた［CTD 4.2.2.3-06_n00300902］。詳細は，非臨床試験の概括評価を参照のこと。

妊娠中の女性，妊娠を計画している女性及び授乳中の女性は本薬の治験の対象から除外した。妊娠可能な女性は，極めて効果的な避妊法を使用するという条件で，第 III 相試験及び一部の第 I 相試験への参加を可とした（CTD 2.7.4_5.4 項）。第 I 相試験，第 II 相試験，並びに 1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）では，妊娠の報告はなかった。

本薬の投与期間中の妊娠は避けることが推奨される。また，妊娠中の本薬の服用は推奨されない。女性患者は，本薬を服用している期間中に妊娠した場合又は妊娠が疑われる場合，担当医師に相談すること。妊娠中の女性及び妊娠可能な女性に対しては，本薬投与での潜在的な胎児死亡のリスクを説明すること。

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

5.6.3 過量投与

［CTD 2.7.4_5.5 項］

健康被験者を対象とした 1305-0011 試験及び 1305-0026 試験で，本薬を最大 48 mg までの用量で単回投与したときの忍容性は良好であった。バイタルサイン及び心電図に，臨床的に問題となる変化は認められなかった［CTD 5.3.3.1-03_1305-0011 試験_c22991937，CTD 5.3.4.1-01_1305-0026 試験_c44446230］。

第 I 相試験及び第 II 相試験では，過量投与の報告はなかった。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験データを対象とした MedDRA 検索式による検索及び治験実施計画書からの重要な逸脱の解析の結果，9 名の過量投与が報告された。内訳は，プラセボ群で 5 名，本薬 9 mg 群で 1 名及び本薬 18 mg 群で 3 名であった。

過量投与が発生した場合は，adverse drug reaction（ADR）の兆候及び症状の有無，並びに発現した場合の適切な処置のため，患者のモニタリングを行うことを推奨する。

5.6.4 薬物乱用

［CTD 2.7.4_5.6 項］

MedDRA 検索式による検索に基づき，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに収集された本薬のすべての試験データで，薬物乱用の報告はなかった。

5.6.5 離脱症状及び反跳現象

［CTD 2.7.4_5.7 項］

本薬は，離脱症状及び反跳現象と関連する可能性は低いと考える。本薬の離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施されていない。

5.6.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

［CTD 2.7.4_5.8 項］

1305-0014 試験（DBL2）及び 1305-0023 試験（DBL1）までに，事前に定義された MedDRA 検索式に該当する有害事象が 1 件以上認められた患者の割合は，3 投与群間で同程度（プラセボ群：12.2%，本薬 9 mg 1 日 2 回群：12.9%，本薬 18 mg 1 日 2 回群：13.7%）であった。

5.7 添付文書（案）を裏付ける安全性情報

IPF 患者及び PPF 患者における潜在的な ADR を特定するため，被験者数が最も多く，曝露期間が最も長い IPF 患者及び PPF 患者を対象とした第 III 相試験である二重盲検プラセボ対照比較試験（1305-0014 試験及び 1305-0023 試験）の安全性データを用いて，本薬群とプラセボ群の間の不均衡について系統的に解析した。スクリーニングアルゴリズムによって特定されたすべての事象を対象として，さらに安全性データのすべての情報源（個別症例の医療情報，重篤性，治験担当医師が判断した因果関係，［該当する場合］用量－反応データ，本薬を追加投与したときの安全

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

性データ，臨床検査データ，バイタルサインデータ，判定委員会による判定結果，C-SSRS/HADS の出力情報など）を考慮した総合的な医学的評価を実施した。

以上の方法に基づき，下痢，体重減少，食欲減退，悪心及び背部痛が，IPF 患者及び PPF 患者に本薬を投与したときの ADR として特定された。SAF1 及び SAF1c の本薬群及び対応するプラセボ群で 52 週までに認められた ADR に該当する有害事象の発現割合を表 5.7: 1 に示す。個々の試験での発現割合は［CTD 2.7.4_2.3 項］に示した。IPF 患者及び PPF 患者ともに，いずれの投与群でも，下痢，体重減少，食欲減退，悪心及び背部痛の重篤な有害事象の発現割合は低かった。

表 5.7: 1　ADR に該当する有害事象の 52 週時までの発現割合（IPF+PPF）－Treated set（SAF1/SAF1c）

	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Preferred term	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0
Diarrhoea（下痢）	162	20.6	237	30.2	306	39.1	152	23.4	221	33.2	277	42.3
Weight decreased（体重減少）	55	7.0	62	7.9	85	10.9	49	7.5	52	7.8	78	11.9
Nausea（悪心）	53	6.8	66	8.4	70	8.9	43	6.6	56	8.4	61	9.3
Decreased appetite（食欲減退）	49	6.2	57	7.3	68	8.7	35	5.4	47	7.1	52	7.9
Back pain（背部痛）	22	2.8	34	4.3	46	5.9	19	2.9	29	4.4	37	5.7

MedDRA version used for reporting: 27.1
ADR：adverse drug reaction，bid：1 日 2 回投与，IPF：特発性肺線維症，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PPF：進行性肺線維症
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.2.1.3, CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.2.1.3

ADR として特定された事象で，治験薬の投与中断に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の割合は，IPF 患者及び PPF 患者のすべての投与群で低かった。ADR として特定された事象で，52 週までに最も多くみられた投与中止に至った有害事象は下痢であり，その発現割合は SAF1 及び SAF1c ともに本薬 18 mg 群で最も高かった。下痢以外の ADR として特定された事象で，投与中止に至った事象は少数であった（表 5.7: 2）。治験薬の投与中断に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の詳細は［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255］，［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464］及び［CTD 2.7.4］を参照のこと。

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

表 5.7: 2 ADR に該当する有害事象での投与中止に至った事象の 52 週時までの発現割合（IPF+PPF）－Treated set（SAF1/SAF1c）

	Overall population (SAF1)						Non-pirfenidone population (SAF1c)					
	Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid		Placebo		Nera 9 mg bid		Nera 18 mg bid	
Preferred term	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	785	100.0	785	100.0	783	100.0	651	100.0	665	100.0	655	100.0
Diarrhoea（下痢）	4	0.5	12	1.5	33	4.2	4	0.6	9	1.4	33	5.0
Weight decreased（体重減少）	1	0.1	2	0.3	4	0.5	1	0.2	1	0.2	3	0.5
Nausea（悪心）	2	0.3	2	0.3	6	0.8	2	0.3	2	0.3	5	0.8
Decreased appetite（食欲減退）	1	0.1	4	0.5	4	0.5	1	0.2	4	0.6	4	0.6
Back pain（背部痛）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

MedDRA version used for reporting: 27.1
ADR：adverse drug reaction，bid：1 日 2 回投与，IPF：特発性肺線維症，MedDRA：国際医薬用語集，N：number，Nera：ネランドミラスト，PPF：進行性肺線維症，
SAF1c は事後解析である。
引用元：CTD 5.3.5.3-04_SAF1_206893_11127943_Table 3.1.2.1.10, CTD 5.3.5.3-08_csap149SAF1c_206893_11127930_Table 3.1.2.1.10

5.8 市販後使用経験

本承認申請時点で，本薬は市販されていない。

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

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 疾患背景

6.1.1 臨床的及び病理生理学的側面

6.1.1.1 IPF

IPF は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［CTD 5.4-78_R17-4284，CTD 5.4-70_R14-4266，CTD 5.4-90_R21-4509，CTD 5.4-59_P24-06631］。また，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 種であり，IIP は難治性で有効な治療法に乏しいことから，日本国内では特定疾患治療研究事業の対象に指定されている。厚生労働省のびまん性肺疾患調査研究班による疫学調査（北海道 study）によると，2008 年 8 月時点での北海道の IPF 有病率は 10 万人あたり 10.0 であり［CTD 5.4-74_R16-1742］，2024 年 11 月時点の日本の総人口から IPF の国内患者数は 1 万数千人と推定された。近藤らの報告によると，医療データベースを基に算出した国内 IPF 患者数は，推定 34,040 人であった［CTD 5.4-95_R23-2279］。

IPF の予後は不良である［CTD 5.4-80_R18-1413］。観察研究では，現在の標準治療により生存期間の延長が報告されているものの，依然として IPF は致死的疾患である［CTD 5.4-49_P23-02493，CTD 5.4-17_P18-07319，CTD 5.4-30_P20-04371，CTD 5.4-69_R14-2103，CTD 5.4-20_P19-02485］。IPF の自然経過は多様で予測不能で，画像検査での肺線維化の範囲の増加，肺機能の低下，呼吸器症状（呼吸困難及び咳嗽など）及び QOL の悪化が認められ，最終的に早期死亡に至る［CTD 5.4-64_R11-2587，CTD 5.4-15_P18-04729，CTD 5.4-70_R14-4266，CTD 5.4-78_R17-4284］。FVC の減少に伴い，IPF 患者の死亡率が上昇することが報告されている［CTD 5.4-01_P11-07084，CTD 5.4-04_P12-09611，CTD 5.4-11_P17-04265，CTD 5.4-25_P19-11457，CTD 5.4-68_R14-1150］。

IPF は，肺胞上皮細胞の損傷及び修復過程の異常を示し，特徴的所見として細胞外基質の沈着亢進，並びに正常な肺実質構造及び肺機能の損失が認められる［CTD 5.4-01_P11-07084］。IPF では，線維芽細胞は無秩序に増殖し，筋線維芽細胞へ分化する。筋線維芽細胞は，肺の線維化の発生及び形成の指標となる細胞であると考えられている［CTD 5.4-02_P12-03241］。肺線維症の線維芽細胞の増殖，遊走及び筋線維芽細胞への分化転換には，複数の増殖因子が関与している。

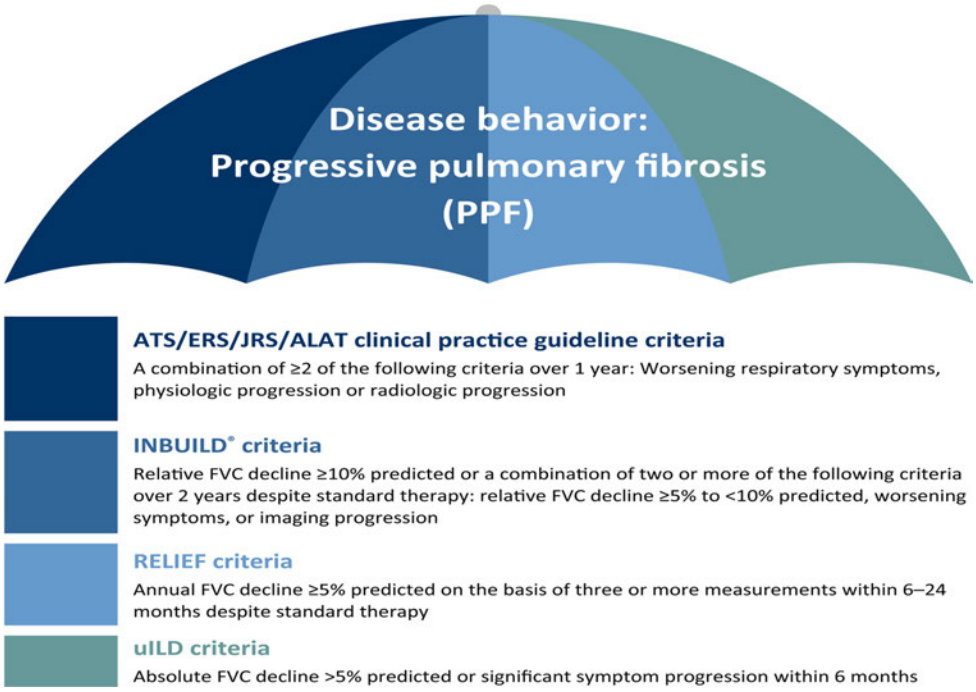
IPF の診断は，ATS/ERS/JRS/ALAT より国際ガイドラインが発行されている［CTD 5.4-40_P22-03204］。HRCT による画像パターンと外科的肺生検（SLB）などによる病理組織パターンを組み合わせて診断を行うが，HRCT 所見で典型的な UIP パターン又は Probable UIP パターンを示す場合は，経気管支クライオ肺生検や SLB を実施せずに診断を確定することも許容されている。

6.1.1.2 PPF

PPF は，進行性の表現型を示す ILD 患者集団である。ILD は 200 を超える希少な肺疾患の総称である［CTD 5.4-41_P22-05006，CTD 5.4-82_R18-3021］。これらの ILD の中で，IPF は肺機能の低下，呼吸困難の悪化，重篤かつ予測不能な臨床経過，及び高い早期死亡リスクを特徴とする典型的な進行性の線維性 ILD であるが，IPF 以外のその他の ILD にも IPF と類似した進行性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

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

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 2020 年 5 月に日本で「進行性線維化を伴う間質性肺疾患」の効能又は効果を取得した。その後，2022 年に国際ガイドラインにおいてその表現型が PPF と定義された［CTD 5.4-40_P22-03204］。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。国際ガイドラインで PPF が新たに定義された 2022 年以降，”PF-ILD”に比べて”PPF”の用語を用いた論文報告が急増しており，今後はこの患者集団を指す用語が”PPF”に統一されると見込まれている［CTD 5.4-120_P25-03123］。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もあり，将来的には PPF に集約すべきと記載されている［CTD 5.4-106_R25-1036］。



ATS/ERS/JRS/ALAT：米国胸部医学会/欧州呼吸器学会/日本呼吸器学会/ラテンアメリカ胸部医学会，FVC：努力肺活量，PPF：進行性肺線維症

図 6.1.1.2: 1　　PPF の疾患概念と PPF 基準の関連性

PPF を呈する ILD 臨床診断の分類としては，特発性非特異性間質性肺炎や分類不能型間質性肺炎などの IIP，過敏性肺炎，サルコイドーシス，じん肺，医原性 ILD や，膠原病（関節リウマチ，全身性強皮症など）に伴う ILD などが含まれる［CTD 5.4-40_P22-03204，CTD 5.4-19_P19-01738，CTD 5.4-29_P20-02922，CTD 5.4-15_P18-04729］。ILD 患者のうち PPF の表現型を示す割合については原疾患や報告により多少の違いはあるものの，日本の医師も参画したエキスパート調査にお

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

いて，ILD 患者の 18%～32%が PPF へ進展すると報告されている［CTD 5.4-85_R19-2487］。日本における PPF 患者数の公表データは限定的であるが，Olson らによるシステマティックレビュー［CTD 5.4-31_P20-11493］によると，3 報が欧州より，また 1 報が米国より報告されており，欧州における PPF（IPF を含む）の有病率は，10 万人あたり 2.2～20.0 人であり，米国においては，10 万人あたり 28.0 人であった。IPF を除く PPF の有病率は，10 万人あたり 0.9～11.3 人（欧州，米国）であった［CTD 5.4-31_P20-11493］。

PPF は，IPF と同様に，肺胞障害，細胞の自律的修復の異常，線維芽細胞の増殖を特徴とする病態であり，患者に臨床上適切と考えられる治療を行っているにもかかわらず呼吸症状が悪化するとともに，肺機能が低下し，早期死亡に至るという臨床的類似性がみられることから，IPF と類似した発症機序及び臨床経過を有すると考えられている［CTD 5.4-67_R13-4145，CTD 5.4-19_P19-01738，CTD 5.4-29_P20-02922，CTD 5.4-23_P19-08802，CTD 5.4-21_P19-05919，CTD 5.4-58_P24-05396，CTD 5.4-96_R24-2111］。また，肺胞上皮細胞の損傷のいくつかの形態が修復機序と相まって炎症反応を引き起こすことが一般的に知られており，この損傷修復プロセスは，病理学的に炎症，線維化又は両者の組み合わせとして病態に寄与している。基礎にある病態生理にかかわらず，間質腔に変化が生じた結果として，呼吸困難及び咳嗽などの臨床症状を引き起こし，肺機能検査では拘束性換気障害及びガス交換障害が認められる［CTD 5.4-73_P22-06212］。

PPF の予後は IPF と同様に不良で［CTD 5.4-29_P20-02922, CTD 5.4-96_R24-2111, CTD 5.4-34_P21-02517，CTD 5.4-93_R22-2616］，フランスの医療データベースを用いた PROGRESS study では PPF 患者の全生存の中央値は PPF 進行後 3.7 年と予後不良であることが報告されており，その研究の追跡期間中に，41.8%の PPF 患者が酸素吸入による疾患管理を受けている［CTD 5.4-37_P21-05688］。酸素療法は重大な経済的負担及び心理社会的な負担も大きく［CTD 5.4-91_R22-1250，CTD 5.4-97_R24-2572，CTD 5.4-98_R24-2573，CTD 5.4-100_R24-3847］，PPF によって患者は大きな負担を強いられている。さらには，追跡期間中に 95.2%の PPF 患者は呼吸管理のために入院し，34.3%の患者は集中治療室を利用していることからも，PPF が患者にとって非常に負担が大きい疾患であることが示されている［CTD 5.4-37_P21-05688］。

6.1.2 治療の現状

6.1.2.1 IPF

非薬物療法や IPF の併存疾患の治療薬を除き，IPF 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［CTD 5.4-09_P15-07539］。日本国内のガイドラインでもニンテダニブ及びピルフェニドンは単剤療法として推奨されており，ニンテダニブ及びピルフェニドンの併用療法は治療効果に関するエビデンスが不足していることから推奨されていない［CTD 5.4-53_P24-02054］。日本では，ピルフェニドンが 2008 年に，ニンテダニブが 2015 年に IPF を適応症として承認されているが，以降 IPF を適応症として承認された薬剤はない。

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

現在行われている IPF の治療は，線維化の進行を遅らせる可能性はあるが，進行を止める又は線維化状態から回復させることはできず，症状の回復も得られない［CTD 5.4-35_P21-04131］。このため，承認された治療法があるにもかかわらず，IPF 患者の疾患経過は依然として不良であり，死亡率は高いままである［CTD 5.4-20_P19-02485，CTD 5.4-75_R17-1105，CTD 5.4-46_P23-00876，CTD 5.4-55_P23-03546］。また，ニンテダニブ及びピルフェニドンには胃腸障害，肝毒性，光毒性，心血管系作用及び出血などの副作用があり，これらの副作用が治療開始の遅延及び治療の中止につながることで［CTD 5.4-18_P18-10287，CTD 5.4-22_P19-08081，CTD 5.4-28_P20-01531，CTD 5.4-32_P21-00701，CTD 5.4-35_P21-04131］，治療のベネフィットを得る機会が失われてしまう。

病状の進行により労作及び/又は安静時の低酸素血症がみられる患者では，長期の酸素投与による対症療法を行うことで，呼吸困難や機能状態が改善する可能性がある。しかし，酸素療法の使用は大きな経済的負担と利便性の問題があるだけでなく，多くの患者が地域社会での酸素療法の使用に対し偏見を与えるものと考えていることから心理社会的課題と関連しており［CTD 5.4-91_R22-1250，CTD 5.4-97_R24-2572，CTD 5.4-98_R24-2573，CTD 5.4-100_R24-3847］，行動範囲，社会生活に関連する QOL を低下させ，仕事や他者との付き合いを 30%～40%制限するとの報告がある［CTD 5.4-103_R25-0822，CTD 5.4-119_R25-1410］。酸素療法の導入が求められる低酸素血症は IPF 患者の生命予後に関連しており［CTD 5.4-86_R20-0018，CTD 5.4-88_R20-4174］，安静時及び労作時の低酸素血症発症後の無移植生存期間は非常に不良である（安静時：約 8 カ月，労作時：約 26 カ月）［CTD 5.4-104_R25-0823］。また本邦からも酸素療法導入後の IPF 患者の生命予後が約 1.5 年と不良であるとの報告がある［CTD 5.4-102_R25-0821］。既承認薬のニンテダニブ及びピルフェニドンに関して，IPF 患者の低酸素血症及び酸素療法導入への治療効果は観察されていない。

これら文献で報告されている不良な疾患経過や，有害事象の発現状況及び酸素療法の使用状況は，Patient Advisory Board meetings で発表された患者の経験と一致しており，1305-0014 試験で対象とした集団でも同様であった。

日本国内では，IPF 患者で AF を服用している割合は 50%程度と報告されているが［CTD 5.4-47_P23-01410，CTD 5.4-56_P24-05165］，AF を開始した患者の約半数は治療の中止に至ることが報告されている。日本でのピルフェニドンの治療中止率は 12 カ月時点で 51.3%［CTD 5.4-77_R17-3043］，ニンテダニブの治療中止率は 12 カ月時点で 47%～51%［CTD 5.4-33_P21-00982，CTD 5.4-44_P23-00732］であった。

IPF では依然として高いアンメットメディカルニーズが存在しており，既存治療より有効性が高くかつ副作用の少ない，単独投与又は既存治療との併用投与が可能な新規治療薬が望まれている［CTD 5.4-16_P18-06345］。また，上述のとおり日本では治療の継続率が低いことから，忍容性の高い新規治療薬に対するニーズは高いと考える。

6.1.2.2 PPF

PPF の治療薬としては 2020 年 5 月にニンテダニブが承認されており，ATS/ERS/JRS/ALAT の診療ガイドラインでは線維化 ILD に対する標準的な疾患管理に失敗した PPF 患者の治療にニンテダ

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

ニブを条件的に推奨している［CTD 5.4-40_P22-03204］。しかしながら，PPF 患者を対象としたニンテダニブの国際共同第 III 相試験（INBUILD 試験）では，ニンテダニブはプラセボと比較して FVC の低下を抑制することが示されているが，ニンテダニブで治療された PPF 患者の FVC の年間減少率は平均−80.8 mL/年と［CTD 5.4-23_P19-08802］，健康成人における FVC 年間減少率として報告されている値（−17.7〜−46.4 mL/年）［CTD 5.4-87_R20-0194］よりも依然として大きく，肺機能の経時的な悪化を停止させることはできていない。本薬の 1305-0023 試験においても，ニンテダニブ使用のプラセボ群が 52 週時点で顕著な FVC 低下を示し（平均−180.9 mL），本試験の結果からも改めて現在の標準治療の限界と新規治療薬の必要性が強く示唆された。また，INBUILD 試験では，ニンテダニブは死亡のリスクを低下させる傾向（主要解析時点において HR=0.70, 95%CI : 0.43〜1.15）がみられたものの，依然としてそのリスクは高いままである［CTD 5.4-38_P21-08411］。さらに，IPF 治療薬である AF ピルフェニドンは PPF の適応を有しておらず，現状ニンテダニブ以外に PPF 治療の選択肢がない。このため，単剤又はニンテダニブとの併用により，より有効性の高い新規治療薬の緊急のニーズがある［CTD 5.4-48_P23-01464, CTD 5.4-51_P23-07074］。

PPF は慢性の不可逆的な進行性線維化を呈するため，長期の継続的な治療が必要とされる［CTD 5.4-36_P21-05207，CTD 5.4-26_P20-00322，CTD 5.4-42_P22-05978］。しかしながら，PPF 患者を対象とした INBUILD 試験では，プラセボ群に比べてニンテダニブ群で投与中止に至った有害事象が多かった（プラセボ群 10.3%，ニンテダニブ群 19.6%）［CTD 5.4-23_P19-08802］。また，PPF 患者でのニンテダニブの実臨床下での安全性情報の収集を目的とした 2 年間の観察期間の使用成績調査では，中間報告（登録 425 名中，観察期間が 12 週以上に達した 207 名が解析対象）で既に 25.12%の患者が投与中止に至り，投与中止理由が有害事象であった患者が 16.43%であった［CTD 5.4-52_P23-08213］。このため，より忍容性が高く，長期の継続的な治療を可能とする新規治療薬のニーズは非常に大きい［CTD 5.4-48_P23-01464］。

要約すると，現在使用可能な AF であるニンテダニブがあるにもかかわらず，PPF は依然として高いアンメットメディカルニーズを伴う致死的疾患である。PPF の予後は，IPF 患者と同様に，5 年生存率が多くの一般的な癌より不良である［CTD 5.4-01_P11-07084，CTD 5.4-65_R12-3657］。また，ニンテダニブによる治療を開始した患者においても，肺機能の経時的な悪化を停止させることはできない。さらには，ニンテダニブに対する忍容性がない患者も多く，他に治療選択肢がないために，肺機能を喪失し続ける患者も多い。このため，より高い有効性及び忍容性のある，単剤又はニンテダニブとの併用が可能な新規治療薬が患者及び医療関係者から強く求められている。

6.2 推奨用法及び用量

6.2.1 IPF

本薬の申請用法及び用量（案）は，本薬 18 mg を 1 日 2 回，約 12 時間毎の経口投与を推奨する。なお，患者の忍容性に応じて，本薬 9 mg 1 日 2 回に減量することも可能とする。ピルフェニドンを使用している患者及び強い又は中程度の CYP3A 誘導剤を併用している患者においては，

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

推奨投与量は本薬 18 mg 1 日 2 回であり，本薬 9 mg 1 日 2 回へ減量することは許容されない。強い CYP3A 阻害剤と併用する場合，推奨投与量は本薬 9 mg 1 日 2 回とする。

1305-0014 試験の治験実施計画書（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Appendix 16.1.1_Section 4.1.4］）で規定した用法及び用量と同様，本薬は 1 日 2 回，約 12 時間間隔の投与を推奨する。本薬 18 mg 1 日 2 回投与が反復投与試験で評価された最大用量であるため，1 日あたりの最大用量である 18 mg 1 日 2 回を超えないことを推奨する。

1305-0014 試験において，AF 使用なしの集団及びニンテダニブ使用の集団に対して，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，有効な治療効果を有すると考える。有効性，安全性及び PK データに加えて，血漿中曝露量，用量-反応及び臨床経過が類似する PPF を対象とした 1305-0023 試験結果を統合的に評価した結果，AF 使用なし及びニンテダニブ使用の患者において，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のベネフィットを提供すると考える。
ピルフェニドン使用の集団に対する本薬 9 mg 1 日 2 回の投与では，本薬のトラフ血漿中濃度は約 50%減少し，十分な有効性が得られなかった。したがって，ピルフェニドンとの併用投与では，本薬 18 mg 1 日 2 回のみを推奨する。同様に，強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用下で本薬 9 mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量は，治療域を下回り，有効性を示さない可能性がある。したがって，強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用時の推奨投与量は本薬 18 mg 1 日 2 回であり，9 mg 1 日 2 回へ減量することは許容されない。

一方で，強い CYP3A 阻害剤と併用する場合，本薬の血漿中曝露が上昇する可能性があるため，本薬 9 mg 1 日 2 回を推奨する。

有効性

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（4.2.3.1.1 項）。いずれの感度分析及び補足解析でも一貫した結果が得られた。

ピルフェニドン使用の本薬群では，AF 使用なし及びニンテダニブ使用の本薬群と比較して本薬のトラフ血漿中濃度が約 50%減少し，本薬 9 mg 群と本薬 18 mg 群の治療効果に差が認められ，ピルフェニドン使用の本薬 9 mg 群では十分な治療効果が認められなかった。AF 使用なし及びニンテダニブ使用の本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群でみられた主要評価項目における治療効果，並びにピルフェニドン使用の本薬 18 mg 群でみられた治療効果は同程度であった（表 4.2.3.1.1.1: 1）。Converted dose 別の用量-反応を検討した事後解析では，反応（FVC 変化量）は，本薬 9 mg への換算でプラトーに達した（図 4.2.3.1.1.1: 3）。

主要評価項目の部分集団解析では，その他に事前規定された人口統計学的（人種や体重を含む）又は疾患特性のいずれの部分集団でも本薬 9 mg 群と本薬 18 mg 群に大きな差は認められなかった（4.2.3.1.1.1 項）。

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

重要な副次評価項目では，本薬投与群とプラセボ群に差はみられなかった。また，全体集団での解析及び DBL1 時点と DBL2 時点でピルフェニドン使用集団を除外した事後解析でも，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（4.2.3.1.2 項）。

しかしながら，重要な副次評価項目の構成要素の一つである死亡までの期間で，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 で顕著であった（HR=0.66，95% CI：0.41～1.08）。DBL2 までの死亡者数は 104 名であり，DBL1 まで（75 名）に比べて約 40%の増加がみられており，この新たな 29 名の死亡は，プラセボ群 14 名，本薬 9 mg 群 10 名，本薬 18 mg 群 5 名であった。死因は盲検下で独立した専門家によって評価されており，本薬の死亡リスク低下のベネフィットは，原疾患としての ILD などの呼吸器系の死因による死亡を減少させたことによって得られた。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，補足解析，及び 1305-0023 試験結果と一貫していた（6.3.1 項）。また，代替主要評価項目である FVC によって示された疾患修飾効果を支持する結果である。

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と比較した死亡リスクの低下傾向がみられ，ピルフェニドン使用の集団を除外した解析においても同様に本薬 18 mg 群で死亡リスク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 ER 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。

以上から，1305-0014 試験において本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群ではいずれも同程度の FVC 低下抑制効果が認められており，事前規定された部分集団解析のうち，ピルフェニドン使用の部分集団以外では一貫した治療効果がみられた。ピルフェニドン使用の集団は DDI のために本薬のトラフ血漿中濃度の約 50%減少が認められたため，本薬 18 mg 1 日 2 回投与が必要である。ピルフェニドン使用の集団では，本薬 18 mg 群のみで有効性が示された。DBL2 のより長期の曝露データに基づき，本薬 18 mg 1 日 2 回投与は広範で多様な患者集団に対して，肺機能低下抑制のみならず，死亡リスク低下傾向のベネフィットも提供する。本薬のベネフィットは，PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験の本薬 18 mg 群においても，死亡などの臨床的に意義のあるアウトカムで頑健な結果が一貫して得られていることからも支持される。

日本人部分集団の主要評価項目の解析では，日本人集団全体に関して，本薬 18 mg 群では全体集団と同様にプラセボと比較して FVC の低下抑制が認められたが，本薬 9 mg 群ではプラセボ群と比較して FVC の低下量が大きく，全体集団とは異なる傾向が認められた（4.2.3.2.1 項）。本薬 9 mg 群で全体集団とは異なる傾向が認められた理由として以下が考えられる。まず，日本人集団プラセボ群の FVC（mL）の変化量が全体集団プラセボ群と比較して小さかったこと，特に非 AF

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

層のプラセボ群で小さかった(−44.9 mL)ことが影響を及ぼした可能性が考えられる(表 4.2.3.2.1.1:2)。IPF 患者の一般的な FVC 変化量(年間約−150〜−200 mL)［CTD 5.4-61_P25-02338］と比較すると,−44.9 mL は非典型的な変化量であった。また,日本人集団プラセボ群のベースライン FVC(mL)の平均値は全体集団プラセボ群と同程度であったものの,非 AF 層では全体集団に比較して高かった(日本人集団プラセボ群 3014.6 mL,全体集団プラセボ群 2833 mL)。日本人集団プラセボ群は,本薬群に比較してベースライン FVC(mL)の平均値がやや高く,特に非 AF 層のプラセボ群ではベースラインの FVC(mL)及び%FVC の平均値が高く(4.2.2.1 項;プラセボ群 3014.6 mL,87.1 %,本薬 9 mg 群 2682.3 mL, 78.9 %,本薬 18 mg 群 2781.0 mL, 82.2 %),日本人集団では本薬群と比較してプラセボ群に比較的軽症の患者が偶発的に多く組み入れられ,そのことが日本人集団の結果に影響を及ぼしたと考えられる。この考察は,全体集団の FVC の調整済み平均絶対変化量との比較によっても支持される。日本人集団の本薬 9 mg 群でみられた FVC(mL)の調整済み平均絶対変化量(−148.68 mL)は,全体集団の本薬 9 mg 群(−138.6 mL)と同程度であった。

重要な副次評価項目では,DBL2 で全体集団と同様に,日本人集団でも本薬両用量のプラセボ群に対する HR は,DBL1 と比較して DBL2 で数値的に低かった。死亡までの期間について,イベント数が少ないため HR の算出は不可であったが,死亡の発生割合は本薬群で低かった(プラセボ群:3 名［8.1%］,本薬 9 mg 群:2 名［4.5%］,本薬 18 mg 群:1 名［1.9%］)。なお,日本人集団の結果は,症例数の少ない部分集団に基づいており,科学的な解釈に限界があることに留意が必要である。

以上のとおり,日本人集団での有効性の結果は全体集団と大きな差はなく,日本人集団の特徴である人種(アジア人)及び体重(65 kg 未満)に関する全体集団の部分集団解析でも各部分集団で本薬の治療効果は一貫していた。これらを踏まえ,日本人 IPF 患者に対する本薬投与は有効であり,全体集団と同様の申請用法及び用量(案)を日本人に適用することは妥当であると考える。

安全性

1305-0014 試験(DBL2 まで)において,AF の使用状況(AF 使用なし,ニンテダニブ使用,ピルフェニドン使用)にかかわらず,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(5.2.1 項,［CTD 2.7.4］)。

重度及び重篤な有害事象は,本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で同程度の頻度で報告された。本薬投与群でプラセボ群より死亡に至った有害事象の発現割合は低く,また本薬 9 mg 群より本薬 18 mg 群でより低頻度であり,この結果は治療下の死亡に対する結果と一貫していた(4.2.3.1.3 項)。治験薬の投与中止に至った有害事象は,本薬投与群でプラセボ群より高頻度に発現しており,ニンテダニブ使用の本薬 18 mg 群で最も多く認められた(5.2.1.3.1 項)。

特記すべき安全性に関する項目「Gastrointestinal symptom」の発現割合は,AF の使用状況にかかわらず,本薬の用量に伴い上昇した。この結果は,PT の下痢の発現割合が,プラセボ群と比較して本薬群で高く,本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群より高かったことに起因していた。下痢が発現した

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

ほとんどの患者で治験薬投与の継続がされたが，治験薬の投与中止に至った下痢は，多くがニンテダニブ使用の本薬 18 mg 群であった。

特記すべき安全性に関する項目「Weight decrease」は，ニンテダニブ使用の集団で本薬の用量に伴い高頻度に報告された。10%超の体重減少がみられた患者の割合は本薬群で高く，また AF 使用状況にかかわらず本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群より高頻度であった。

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験薬の投与中断又は投与中止に至らなかった（5.7 項）。

以上より，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の IPF 患者における安全性及び忍容性プロファイルはおおむね同程度であり，両用量ともに良好な結果であった。

下痢及び体重減少（いずれも特定された ADR）は，本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群より高頻度に認められた。下痢による治験薬の投与中止は稀であったが，ニンテダニブ使用の本薬 18 mg 群で最も多くみられた。IPF は長期投与を要する進行性の致死的疾患であり，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，AF を使用していない患者若しくはニンテダニブを使用している患者で，副作用（胃腸関連副作用や体重減少など）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 回へ減量することも可能とする。

日本人集団の試験全体でみられた安全性プロファイルは，おおむね全体集団と同様であり，日本人集団に特異的及び新規の安全性の懸念は認められなかった。また，ADR として特定された下痢及び体重減少の発現割合は，全体集団と同様に本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群より高頻度に認められた。日本人集団のベースラインの平均体重は全体集団と比べて低かったが（全体集団：76.64 kg，日本人集団：66.87 kg），試験期間中の体重の減少の程度は全体集団と同程度であった。日本人集団の AF 使用なしの集団及び AF 使用ありの集団（ニンテダニブ又はピルフェニドン使用）とも，対応する全体集団の結果と比較して，安全性プロファイルに傾向の違いはなかった（ただし，ピルフェニドン使用の集団は少数であった）。なお，日本人では外国人（中国人/日本人以外）に比べて曝露量が高くなる傾向が認められたが（3.1.2 項），安全性プロファイルには全体集団との間に傾向の違いはなかった。

以上，日本人集団では，本薬の曝露量が高くなる傾向が認められているものの，全体集団と一貫した良好な安全性・忍容性プロファイルを示したこと，日本人集団の特徴である人種（アジア人）及び体重（65 kg 未満）に関する全体集団の部分集団解析においても，特段の安全性上の懸念は認められなかったこと，以上を踏まえ，安全性の面からも全体集団と同様の申請用法及び用量（案）を日本人に適用することは妥当であると考える。

臨床薬理

ピルフェニドン使用の集団では，本薬のトラフ血漿中濃度が約 50%減少した（3.1.3 項）。本薬とピルフェニドンとの間で DDI が示唆されるとともに，ピルフェニドン使用の本薬 9 mg 群では，主要評価項目において十分な治療効果が認められなかった。このことから，本薬をピルフェニド

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

ンと併用する場合，AF 使用なし及びニンテダニブ使用の本薬 9 mg 群の被験者と同程度の本薬のトラフ血漿中濃度を達成するためには，本薬 18 mg 1 日 2 回が必要である。本薬の曝露量が減少し有効性が低下するおそれがあるため，基礎治療としてピルフェニドンを併用している患者に対して，本薬の用量を 9 mg 1 日 2 回に減量することは許容されない。

また，強い及び中程度の CYP3A 誘導剤併用時に，本薬の AUC は 41%～51%減少した（［CTD 2.7.2_3.1.5.1.5 項］）。強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用下で本薬 9 mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量は，治療域を下回り，有効性を示さない可能性がある。したがって，強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用時の本薬の推奨用量は 18 mg 1 日 2 回であり，9 mg 1 日 2 回に減量することは許容されない。

なお，強い及び中程度の CYP3A 誘導剤と比較して，弱い CYP3A 誘導剤が本薬の薬物動態に与える影響は軽微であると予想される。また，IPF 患者対象の第 III 相試験（1305-0014 試験）において，本薬 9 mg 群及び 18 mg 群ともに弱い CYP3A 誘導剤（コルチコステロイドなど）は広く併用されていた。ベースライン時に併用療法としてコルチコステロイド（ATC3 レベル；CORTICOSTEROIDS, PLAIN）を使用していた被験者は，1305-0014 試験ではプラセボ群 16.3%，本薬 9 mg 群 14.8%，本薬 18 mg 群 16.6%であった（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.1.4.3: 2］）。したがって，弱い CYP3A 誘導剤併用時に本薬の用量を調整する必要はないと考える。

CYP3A の強い阻害剤であるイトラコナゾールの併用により，本薬の C_{max} は 1.3 倍，AUC は 2.2 倍に増加した（3.1.3 項）。このことから，強い CYP3A 阻害剤と本薬 9 mg を併用したときの本薬の曝露量は，本薬 18 mg を単独で投与したときの曝露量と同程度であると予想される。本薬 18 mg を 1 日 2 回投与したときの安全性は第 III 相試験で十分に示されているため，強い CYP3A 阻害剤の併用下で本薬 9 mg を 1 日 2 回投与したときに生じる可能性のある本薬の曝露量の増加によって安全性に大きな懸念はない。以上より，強い CYP3A 阻害剤と併用するときの本薬の推奨用量は 9 mg である。

アジア人及び体重が低い患者集団において，本薬のトラフ血漿中濃度の上昇が認められたものの（3.1.2 項），人種別及び体重別の主要評価項目において，意味のある治療効果の差は認められなかった（人種別：本薬 9 mg 群 vs プラセボ群の交互作用の p 値=0.7557，本薬 18 mg 群 vs プラセボ群の交互作用の p 値=0.4234，体重別：本薬 9 mg 群 vs プラセボ群の交互作用の p 値=0.2016，本薬 18 mg 群 vs プラセボ群の相互作用の p 値=0.7784）（［CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Table 15.2.1.3.3: 1，15.2.1.3.8: 1］）。また，安全性解析においても人種や体重が及ぼす意味のある影響は認められなかった（5.5 項）。このことから，人種及び体重に基づく本薬の用量調節は不要と考える。

その他の内因性及び外因性要因（年齢，性別，腎機能障害［軽度，中等度及び重度］又は肝機能障害［軽度及び中等度］）による本薬の曝露量への意味のある影響は認められず（3.1 項），有効性（4.2.3.1 項）及び安全性（5.5 項）の部分集団解析の結果と一貫する結果が得られた。

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

曝露―反応解析

FVC の絶対値の ER モデリングにより，本薬の $C_{min,ss}$ の増加とともに FVC の低下が減少（プラセボ群と比較した治療効果が増大）することが示された（3.2.2.1 項）。

本薬の $C_{min,ss}$ を三分位で層別化したところ，本薬の $C_{min,ss}$ が最大値のときに死亡のリスクが最も減少した（4.2.3.1.3 項）。

ER 解析により，本薬の $C_{min,ss}$ の増加とともに下痢及び 5%超の体重減少の発生率が上昇することが示された。モデルに基づいたシミュレーションにより，これらの有害事象発生率に対する本薬の寄与は中程度であり，本薬の $C_{min,ss}$ の四分位値の最大値では臨床的に意義のある増加が起こる可能性がある（3.2.2.2 項）。

結論

AF 使用なし及びニンテダニブ使用の集団では，本薬 9 mg 1 日 2 回及び本薬 18 mg 1 日 2 回の両方で IPF に対する有効性が認められ，いずれも安全性は許容可能であった。本薬 18 mg 群と本薬 9 mg 群の代替主要評価項目における有効性は同程度であったが，DBL2 で本薬 18 mg 群のプラセボ群と比較した死亡リスク低下傾向がみられ，疾患が類似している PPF を対象とした 1305-023 試験結果からも支持された。一方で，下痢や体重減少（いずれも特定された ADR）の発現頻度は，本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群より高かった。全体の患者数は少ないが，下痢により治験薬の投与中止に至った患者数は，本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群より多かった。上記より，本薬 18 mg 1 日 2 回の投与は，広範で多様な IPF 患者へ最大の有効性及び最適なベネフィット・リスクを提供する。IPF は長期投与を要する進行性の致死的疾患であり，投与中止率の高さは現在の治療での主なアンメットメディカルニーズの一つである（6.1.2 項）。早期投与中止を避けるため，本薬 18 mg 1 日 2 回の忍容性がない患者に対して，本薬 9 mg 1 日 2 回へ減量することも可能とする。

ピルフェニドン使用の集団では，本薬 9 mg 1 日 2 回の投与では十分な治療効果が認められなかった。DDI の結果として，ピルフェニドン使用の本薬 18 mg 群での本薬のトラフ血漿中濃度は，AF 使用なし及びニンテダニブ使用の本薬 9 mg 群と同程度であった。ピルフェニドン使用の集団では，本薬 18 mg 1 日 2 回のみで IPF に対する有効性が認められた。したがって，本薬をピルフェニドンと併用投与する場合は，本薬 18 mg 1 日 2 回の投与が推奨され，本薬 9 mg 1 日 2 回への減量は許容されない。

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用時に本薬の総曝露量は 41%～51%減少するため，強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用時の推奨投与量は本薬 18 mg 1 日 2 回であり，9 mg 1 日 2 回への減量は許容されない。

強い CYP3A 阻害剤と併用時に本薬の総曝露量が 2.2 倍に増加するため，強い CYP3A 阻害剤と併用する患者における推奨投与量は本薬 9 mg 1 日 2 回とする。

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

6.2.2 PPF

本薬の申請用法及び用量（案）は，本薬 18 mg 1 日 2 回，約 12 時間間隔の投与を推奨する。患者の忍容性に応じて，本薬 9 mg 1 日 2 回へ減量することも可能とする。強い又は中程度の CYP3A 誘導剤を併用している患者においては，推奨投与量は本薬 18 mg 1 日 2 回であり，9 mg 1 日 2 回に減量することは許容されない。強い CYP3A 阻害剤と併用する場合，推奨投与量は本薬 9 mg 1 日 2 回とする。

1305-0023 試験の治験実施計画書で規定した用法及び用量と同様，本薬は 1 日 2 回，約 12 時間間隔の投与を推奨する。本薬 18 mg 1 日 2 回投与が反復投与試験で評価された最大用量であるため，1 日最大用量は 18 mg 1 日 2 回を超えないことを推奨する。

1305-0023 試験において，ベースライン時のニンテダニブ使用の有無にかかわらず，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，有効な治療効果を有すると考える。いずれの用量も，これらの集団に対するベネフィット・リスクバランスは良好である。さらに，有効性，安全性，薬物動態データ，血漿中曝露量及び用量-反応を統合的に評価した結果，重篤かつ最終的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ない最大の有効性（死亡リスクの低下など）と許容可能かつ管理可能な副作用プロファイル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。

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用下で本薬 9 mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量は，治療域を下回り，有効性を示さない可能性がある。したがって，強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用時の推奨投与量は本薬 18 mg 1 日 2 回であり，9 mg 1 日 2 回へ減量することは許容されない。

一方，強い CYP3A 阻害剤と併用する場合，本薬の血漿中曝露が上昇する可能性があるため，本薬 9 mg 1 日 2 回を推奨する。

有効性

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（4.3.3.1.1 項）。すべての事前規定解析及び事後解析を含め，いずれの感度分析及び補足解析でも一貫した結果が得られた。また，ベースラインでピルフェニドン使用のあった 2 名（治験実施計画書からの逸脱）を除外した事後感度分析においても，一貫した結果が得られた。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%超の%FVC 低下までの期間など）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。主要評価項目の部分集団解析では，その他に事前規定された人口統計学的（人種，体重など），又は疾患特性，ベースライン時のニンテダニブ使用の有無のいずれの部分集団でも本薬 9 mg 群と本薬 18 mg 群に大きな差は認められなかった（4.3.3.1.1.1 項）。

重要な副次評価項目（DBL1 時点）では，本薬投与群とプラセボ群に統計学的な有意差はみられなかったものの，本薬 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）。本薬 9 mg 群でもプラセボ群に対してイベント数は数値的に少

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

なかったが，その程度は本薬 18 mg 群より小さかった（4.3.3.1.2 項）。重要な副次評価項目に関するいずれの感度分析（ピルフェニドン使用のあった 2 名を除外した事後感度分析を含む）及び補足解析でも主要解析と一貫した結果が得られた。重要な副次評価項目の部分集団解析の結果も，いずれの部分集団でもおおむね一貫していた。

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（4.3.3.1.2 項）。

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。

以上のとおり，主要評価項目において本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群でいずれも同程度の有効性が認められ，この治療効果は多様な PPF 患者集団の事前規定した部分集団にわたって一貫していた。一方，本薬 18 mg 1 日 2 回投与で，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（死亡リスクの低下など）が認められた。

日本人部分集団の主要評価項目の解析では，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群とも，全体集団とおおむね同様にプラセボと比較した FVC の低下抑制が認められた（4.3.3.2.1 項）。日本人集団の本薬 18 mg 群では全体集団に比較して FVC 低下量がやや大きかったが，これはニンテダニブ使用ありの集団の本薬 18 mg 群で FVC 低下量が多かったことに起因していた。その要因として，ニンテダニブ使用ありの集団の本薬 18 mg 群では診断からの期間が他の投与群と比べて顕著に長く，罹患期間が長い患者が本薬 18 mg 群に偶発的に多く組み入れられたことが結果に影響を及ぼした可能性が考えられたが，日本人の各部分集団の被験者数が限られるため明確な解釈は困難であった（4.3.2.1.2 項）。重要な副次評価項目及びその構成要素においても，全体集団と同様に，本薬 9 mg 群と本薬 18 mg 群ともに改善傾向が認められ，本薬 18 mg 群でより顕著な改善傾向が認められた（重要な副次評価項目：本薬 9 mg 群 HR=0.65［95%CI：0.33～1.30］，本薬 18 mg 群 HR=0.44［95%CI：0.21～0.92］）。死亡までの期間について，イベントの総数が少ないために HR を算出できなかったが，死亡の発生割合は本薬群で低かった（プラセボ群：8 名［17.4%］，本薬 9 mg 群：5 名［10.2%］，本薬 18 mg 群：4 名［7.8%］）。重要な副次評価項目に関する改善傾向は，ベースライン時のニンテダニブ使用の有無にかかわらず一貫して観察された。

以上のとおり，日本人集団での結果は，全体集団と大きな差はなかった。日本人集団の特徴である人種（アジア人），体重（65 kg 未満）に関する全体集団の部分集団解析においても，各部分集団において本薬の治療効果は一貫していた。これらを踏まえ，日本人 PPF 患者に対して本薬両用量とも有効であり，重要な副次評価項目及びその構成要素において本薬 18 mg 投与でより良好

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

な治療効果が認められたことから，有効性の面から全体集団と同様の推奨用法及び用量を日本人に適用することは妥当であると考える。

安全性

AF の使用状況（ニンテダニブ使用なし，ニンテダニブ使用あり）にかかわらず，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（5.2.2 項，［CTD 2.7.4］）。

重篤な有害事象，Grade 3 以上の有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群で同程度であった（表 5.2.2.1.1: 1）。死亡に至った有害事象の発現頻度は，本薬両投与群においてプラセボ群に比べて低く，本薬 9 mg 群に比べて本薬 18 mg 群でより低かった。この結果は，本薬群のプラセボ群に対する死亡リスク低下の結果と一致している（有効性の項を参照）。

特記すべき安全性に関する項目「Gastrointestinal symptoms」の発現割合は，ベースライン時のニンテダニブ使用の有無にかかわらず，本薬群でプラセボ群と比較して増加した。この結果は本薬投与下の PT 下痢の発現割合の増加に起因しており，プラセボ群と比較した増加幅は本薬 9 mg 群よりも本薬 18 mg 群で大きかった（5.2.2.4.2 項）。下痢によって治験薬の投与中止に至った被験者は少なく，ほぼすべてがニンテダニブ使用の集団であり，本薬 9 mg 群よりも本薬 18 mg 群で若干多かった（5.2.2.3 項）。

特記すべき安全性に関する項目「Weight decrease」の発現割合は，ベースライン時のニンテダニブ使用の有無にかかわらず，本薬群でプラセボ群と比較して用量依存的に多く報告された。試験期間にわたって，本薬 18 mg 群の患者では本薬 9 mg 群と比較してより大きな平均体重の減少が観察された。

その他の特記すべき安全性に関する項目については，投与群間に差は認められなかった。また，免疫抑制剤を併用した部分集団においても，特記すべき安全性に関する項目「Severe, serious, and opportunistic infections including *Mycobacterium tuberculosis* infection」の発現頻度に群間差はみられなかった（［CTD 5.3.5.1-03-07_csap103_206893_11203131_Table 13.2.1.5］）。

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，本薬両用量の ADR として PT の下痢，体重減少，食欲減退，悪心，背部痛が特定された（5.7 項）。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。

以上のとおり，本薬 9 mg 群及び本薬 18 mg 群の PPF 患者における安全性及び忍容性プロファイルはおおむね同程度であり，両用量ともに良好な結果であった。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 群で本薬 9 mg 群よりも高かった。下痢による治験薬の投与中止は稀であったが，ほぼすべてがニンテダニブ使用の集団であり，本薬 18 mg 群で本薬 9 mg 群よりも多くみられた。PPF は長期治療を要する進行性の致死的疾患であり，現在の PPF 治療における主要な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など）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 回の投与へ減量することも可能とする。

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

日本人集団の試験全体でみられた安全性プロファイルは，おおむね全体集団と同様であり，日本人集団に特異的及び新規の安全性の懸念は認められなかった。重篤及び重度の有害事象の発現割合に投与群間差はなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は約 43%の患者がベースライン時にニンテダニブを使用していたにもかかわらず，本薬群でも比較的低かった。投与群間では，本薬群で発現割合が高かったが，プラセボ群に対する発現割合の増加は小さかった（プラセボ群：10.9%，本薬 9 mg 群 14.3%，本薬 18 mg 群：15.7%）。全体集団と同様に，死亡に至った有害事象について，日本人集団においても本薬投与による発現割合の低下が認められた（5.2.2.1.2 項）。PT 下痢の発現割合は本薬 9 mg 群に比べ本薬 18 mg 群でやや低かった（5.2.2.4.2.2 項）。PT 下痢によって治験薬の投与中止に至った被験者は，ニンテダニブ使用の集団の本薬 18 mg 群の 1 例のみであった（5.2.2.3.2 項，［CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.3.1.1.5.6: 5 J］）。日本人集団では，PT 体重減少の発現割合が全体集団と比べてプラセボ群を含め全体的に高かったが，プラセボ群に対する本薬群での相対的な増加は全体集団と同程度であった（5.2.2.4.1 項）。日本人集団のベースライン時の体重は全体集団と比べて低かったが（全体集団 72.9 kg［SD 17.5］，日本人集団 61.3 kg［SD 13.0］）［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験 _c43862464_Table 15.1.4.1: 1，CTD 5.3.5.1-03-02_1305-0023 試験 J-DBL1_206893_11189366_Table 15.1.4.1: 1 J］，試験期間中の体重の平均減少幅及び試験期間中の最大相対変化率の平均値は全体集団と同程度であり，日本人集団内に投与群間差はみられなかった（5.2.2.4.3.2 項）。その他の特記すべき安全性に関する項目においても，日本人集団に特有の新たな安全性懸念はみられなかった（5.2.2.4.4.2 項）。日本人集団のニンテダニブ使用なしの集団及びニンテダニブ使用ありの集団とも，対応する全体集団の結果と比較して，安全性プロファイルに傾向の違いはなかった。なお，日本人では外国人（中国人/日本人以外）に比べて曝露量が高くなる傾向が認められたが（3.1.2 項），安全性プロファイルには全体集団との間に傾向の違いはなかった。

以上，日本人集団では，本薬の曝露量が高くなる傾向が認められているものの，全体集団と一貫した良好な安全性・忍容性プロファイルを示したこと，日本人集団の特徴である人種（アジア人）及び体重（65 kg 未満）に関する全体集団の部分集団解析においても，特段の安全性上の懸念は認められなかったこと，以上を踏まえ，安全性の面からも全体集団と同様の用法及び用量（案）を日本人に適用することは妥当であると考える。

臨床薬理

強い及び中程度の CYP3A 誘導剤併用時に，本薬の AUC は 41%～51%減少した（［CTD 2.7.2_3.1.5.1.5 項］）。強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用下で本薬 9 mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量は，治療域を下回り，有効性を示さない可能性がある。したがって，強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用時の本薬の推奨用量は 18 mg 1 日 2 回であり，9 mg 1 日 2 回に減量することは許容されない。

なお，強い及び中程度の CYP3A 誘導剤と比較して，弱い CYP3A 誘導剤が本薬の薬物動態に与える影響は軽微であると予想される。また，PPF 患者対象の第 III 相試験（1305-0023 試験）において，本薬 9 mg 群及び 18 mg 群ともに弱い CYP3A 誘導剤（コルチコステロイドなど）は広く併

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

用されていた。ベースライン時に併用療法としてコルチコステロイド（ATC3 レベル；CORTICOSTEROIDS, PLAIN）を使用していた被験者は，1305-0023 試験ではプラセボ群 42.9%，本薬 9 mg 群 42.7%，本薬 18 mg 群 44.2%であった（［CTD 5.3.5.1-03-01_1305-0023 試験_c43862464_Table 15.1.4.3: 2］）。したがって，弱い CYP3A 誘導剤併用時に本薬の用量を調整する必要はないと考える。

CYP3A の強い阻害剤であるイトラコナゾールの併用により，本薬の C_{max} は 1.3 倍，AUC は 2.2 倍に増加した（3.1.3 項）。このことから，強い CYP3A 阻害剤と本薬 9 mg を併用したときの本薬の曝露量は，本薬 18 mg を単独で投与したときの曝露量と同程度であると予想される。本薬 18 mg を bid 投与したときの安全性は第 III 相試験で十分に示されているため，強い CYP3A 阻害剤の併用下で本薬 9 mg を bid 投与したときに生じる可能性のある本薬の曝露量の増加によって安全性に大きな懸念はない。以上より，強い CYP3A 阻害剤と併用するときの本薬の推奨用量は 9 mg である。

アジア人及び体重が低い患者集団において，本薬のトラフ血漿中濃度の上昇が認められたものの（3.1.2 項），人種別及び体重別の主要評価項目において，意味のある治療効果の差は認められなかった（人種別：本薬 9 mg 群 vs プラセボ群の交互作用の p 値=0.6652，本薬 18 mg 群 vs プラセボ群の交互作用の p 値=0.8224，体重別：本薬 9 mg 群 vs プラセボ群の交互作用の p 値=0.3495，本薬 18 mg 群 vs プラセボ群の相互作用の p 値=0.5321）（図 4.3.3.1.1.1: 2）。また，安全性解析においても人種や体重が及ぼす意味のある影響は認められなかった（5.5 項）。このことから，人種及び体重に基づく本薬の用量調節は不要と考える。

その他の内因性及び外因性因子（ニンテダニブの使用，年齢，性別，腎機能障害又は肝機能障害）による本薬の曝露量への意味のある影響は認められず（3.1 項），有効性（4.3.3.1 項）及び安全性（5.5 項）の部分集団解析の結果と一貫する結果が得られた

曝露―反応解析

FVC の絶対値の ER モデリングにより，本薬の $C_{min,ss}$ の増加とともに FVC の低下が減少（プラセボ群と比較した治療効果が増大）することが示された（3.2.2.1 項）。

ER モデリングにより，本薬の $C_{min,ss}$ の増加とともに下痢及び 5%超の体重減少の発生率が上昇することが示された。モデルに基づいたシミュレーションにより，これらの有害事象発生率に対する本薬の寄与は中程度であり，本薬の $C_{min,ss}$ の四分位値の最大値では臨床的に意義のある増加が起こる可能性がある（3.2.2.2 項）。

結論

本薬両用量は，PPF 患者の事前規定したいずれの部分集団においても，一貫した良好なベネフィット・リスクバランスを示した。一方で，本薬 18 mg 1 日 2 回投与は，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（死亡リスクの低下など）を示した。本薬 18 mg 1 日 2 回投与は，”ILD の初回急性増悪又は死亡”のリスクを 41%，”呼吸器

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

疾患の初回入院又は死亡”のリスクを 25%，”ILD の初回急性増悪”のリスクを 40%，死亡のリスクを 52%低下させた。下痢と体重減少（いずれも 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。投与中止に至った有害事象の総数は少なかったものの，下痢による投与中止は本薬 9 mg 群よりも本薬 18 mg 群で若干多かった。PPF は長期治療を要する進行性の致死的疾患であり，現在の PPF 既承認治療における主要な課題である早期治療中止を避けるため（6.1.2 項），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 回へ減量することも可能とする。

強い又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用時に本薬の総曝露量は 41%～51%減少するため, 強い又は中程度の CYP3A 誘導剤併用時の推奨投与量は本薬 18 mg 1 日 2 回であり，9 mg 1 日 2 回への減量は許容されない。

強い CYP3A 阻害剤と併用時に本薬の総曝露量が約 2.2 倍に増加するため，強い CYP3A 阻害剤と併用する患者における推奨用量は本薬 9 mg 1 日 2 回とする。

6.3 ベネフィット

6.3.1 IPF

IPF 患者における本薬治療の主たるベネフィットは，幅広い患者集団における FVC 低下抑制効果である。肺線維症領域において, FVC 低下は生命予後の代替評価項目であると考えられている。この FVC 低下抑制効果は，AF 使用のない患者集団（非 AF 層）及びニンテダニブ又はピルフェニドンを使用している患者集団（AF 層）においても観察されたことから，単剤療法（約 2/3 の被験者が AF 使用歴なし）及び既存の IPF 治療との併用療法においても治療効果がみられたと考えられる。重要な点として，AF 層のプラセボ群において，52 週間で約 190 ml の FVC 低下がみられたことは，標準治療が存在するにもかかわらず，より有効な治療オプションに対する高いアンメットニーズが依然として存在することを示唆している。本薬は，既存の IPF 治療に上乗せした際の追加のベネフィットが示された唯一の治療薬である。

1305-0014 試験では組入れが想定以上に早く完了したため，DBL1 までの全体的な投与期間は限られていた。その DBL1 において，重要な副次評価項目に対して統計学的に有意な治療効果はみられなかった。しかしながら，投与期間及び観察期間がより長期である DBL2 時点で，本薬両用量群のプラセボ群に対する HR は DBL1 時点より数値的に低かった。特に，DBL1 での本薬 18 mg 群の死亡リスク低下傾向（HR=0.81，95% CI：0.46～1.43）は，DBL1 から約 40%の死亡イベントの増加がみられた DBL2 でより顕著であった（HR=0.66，95% CI : 0.41～1.08）。この結果は，FVC 変化量の本薬群とプラセボ群との差が 52 週以降も広がり続けたことから示唆される長期的な疾患修飾性の効果を裏付けた。

これらのベネフィットは，大規模ランダム化プラセボ対照二重盲検第 III 試験（1305-0014）に基づいており，Proof-of-concept 第 II 試験（1305-0013）及び疾患機序や臨床経過が類似している PPF 患者を対象とした第 III 相試験（1305-0023）によっても支持された（表 6.3.1: 1）。

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

表 6.3.1: 1　　IPF 患者における本薬の主要なベネフィット

ベネフィット	評価項目	本薬 vs プラセボ	エビデンスの強度	不確実性/制限
FVC 低下の抑制	52 週時の FVC のベースラインからの絶対変化量[mL]	推奨用量に関するプラセボ群との調整済み平均値の差 [mL] (95% CI) 18 mg bid: 68.8 (30.3, 107.4) 9 mg bid (non-pirfenidone): 66.4 (19.8, 112.9) ［ CTD 5.3.5.1-02-01_1305-0014 試験_c43862255_Section 11.1.1 , Appendix 16.1.13.1_Table 9.4.1.1］ IPF 基礎治療の種類別の部分集団解析は以下参照: 表 4.2.3.1.1.1: 1	• ランダム化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験 1305-0014：相当数のランダム化された患者数 (N = 1177) • 主要評価項目の FVC 低下は，IPF において生命予後の代替評価項目として受け入れられている • 主要評価項目のための観察期間を患者の 91.8%が完了，各投与群で均衡 • 臨床的に意義のある大きな治療効果を示し，その治療効果は死亡を含む臨床的に意義のある評価項目の数値的な傾向によって裏付けられた • 主要評価項目において，本薬の両用量群とプラセボ群との投与群間差は低い p 値を示し，いずれも統計学的に有意であった（18 mg 群：p=0.0005，9 mg 群：p=0.0222） • 主要解析に関する感度分析及び補足解析でも一貫した結果が得られた • 主要解析に関する部分集団解析のおおむね一貫した結果（ニンテダニブ使用あり，ピルフェニドン使用あり，AF 使用なしの部分集団解析以外は一貫した結果） • 治療効果は 2 週時の早期から認められ，52 週を超える試験期間を通して維持された。長期的な疾患修飾性の効果を示唆した • DBL2 データも継続して長期的な疾患修飾性の効果を示した • 広範かつ多様な試験患者集団（52 週にわたる疾患進行が多様な患者を含む集団）における良好な治療効果 • DBL2 までの“%FVC の 10%超の低下”のリスク低下（10%は臨床的に意義があると考えられる低下率） • 疾患機序や臨床経過が類似する PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験と一貫した結果 • 1305-0014 試験と 1305-0023 試験との併合解析における一貫した結果 • 補足的エビデンス：ランダム化プラセボ対照二重盲検第 II 相試験 1305-0013，ランダム化された患者数 147 名	• ピルフェニドンとの薬物相互作用がみられ，本薬のトラフ血漿中濃度が約 50%減少；ピルフェニドン使用あり集団の 9 mg 群で治療効果が観察されなかった

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

表 6.3.1: 1　IPF 患者における本薬の主要なベネフィット（続き）

ベネフィット	評価項目	本薬 vs プラセボ	エビデンスの強度	不確実性/制限
死亡リスクの低下	試験期間中の死亡までの期間	推奨用量に関する，DBL2 時点の HR (95% CI) 18 mg bid: 0.66 (0.41, 1.08) 9 mg bid (non pirfenidone): 0.84 (0.48, 1.48) IPF 基礎治療の種類別の部分集団解析は以下参照: 図 4.2.3.1.3.2: 1	• FVC が生命予後の代替評価項目であることは既承認薬で確立されており，本試験でも示された • 全死因死亡は最も臨床的及び社会的に重要かつ頑健なアウトカムである • 全死因死亡は定義に関する主観的な解釈や地域ごとの実臨床の違いに影響されない • DBL2 までの高い試験継続率：96%の患者が試験完了 • IPF の試験として，対象集団における死亡の総数は多かった (N = 104 at DBL2) • DBL2 時点で，本薬 18 mg 群における数値的に大きな治療効果：数値的な 34%のリスク低下 • 死因は盲検下で独立専門家により判定された。本薬のベネフィットは主に呼吸器系の死因による死亡（原疾患の間質性肺炎など）の減少に起因していた • 死亡リスク低下効果は本薬 18 mg 群で 5 カ月時から認められ試験期間を通して維持された • 本薬 18 mg の有益な治療効果は，AF 使用なしの患者及びニンテダニブ使用ありの患者でおおむね一貫していた • 観察された薬物相互作用を考慮してピルフェニドン使用ありの患者を除外した解析（事後解析）では，本薬 18 mg 群でプラセボ群に対してより大きな治療効果が観察された（HR=0.47, 95% CI：0.25～0.90） • 死亡に関するすべての感度分析及び補足解析の一貫した結果（呼吸器系の死因による死亡の解析，治療下ストラテジーの解析を含む） • 1305-0023 試験でも一貫した結果を得た • 1305-0014 試験と 1305-0023 試験との併合解析における一貫した結果	• 死亡の評価項目は検証的な検定の対象ではない • 95%CI の上限は 1 をまたいでいる • ピルフェニドンに上乗せした際の治療効果の比較は，薬物相互作用による本薬のトラフ血漿中濃度の約 50%減少によって妨げられた • ピルフェニドン使用ありの患者では，18 mg 群の HR は 1 以上であった • ニンテダニブ使用ありの患者では，18 mg 群の HR は 1 未満であったが，9 mg 群の HR は 1 以上であった

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL2：最終データベースロック， FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，HR：ハザード比，IPF：特発性肺線維症，N：number，PPF：進行性肺線維症

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

6.3.2 PPF

PPF 患者における本薬治療の主たるベネフィットは，広範かつ多様な患者集団における FVC 低下抑制効果である。この有益な治療効果は，AF 使用のない患者集団（非 AF 層）及びニンテダニブを使用している患者集団（AF 層）においても観察された。つまり，単剤療法（約 4/5 の被験者が AF 使用歴なし）及びニンテダニブとの併用療法においても治療効果がみられた。重要な点として，AF 層においてプラセボ群が 52 週間で約 180 mL の FVC 低下を示したことは，既承認の標準治療が存在するにもかかわらず，より有効な治療オプションに対する高いアンメットニーズが依然として存在することを示している。本薬は，既承認の PPF 治療（ニンテダニブ）に上乗せした際の追加のベネフィットを示した唯一の治療薬である。本薬の有益な治療効果は，ベースライン時の HRCT における UIP 又は UIP 様の線維化パターン及びその他の線維化パターンの両患者層においても観察され，また，ILD 臨床診断の種類にかかわらず一貫して観察された。

DBL1 時点で，本薬両用量群ともに重要な副次評価項目に対して統計学的に有意な治療効果はみられなかったが，重要な副次評価項目及びその構成要素に改善傾向が認められ，特に本薬 18 mg 群で改善傾向が顕著であった。本薬 18 mg 群では ILD の初回急性増悪及び呼吸器疾患による入院（死亡をイベントに含めた複合ストラテジーの解析）のリスクが減少し，本薬両用量群において死亡のリスクが減少した。死亡リスクの減少は主に呼吸器系の死因による死亡の減少に起因していた。

これらのベネフィットは，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 試験（1305-0023）に基づいており，疾患機序や臨床経過が類似する IPF 患者を対象とした別の大規模第 III 試験（1305-0014）により支持された（表 6.3.2: 1）。

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

表 6.3.2: 1 PPF 患者における本薬の主要なベネフィット

ベネフィット	評価項目	本薬 vs プラセボ	エビデンスの強度	不確実性/制限
FVC 低下の抑制	52 週時の FVC のベースラインからの絶対変化量[mL]	推奨用量に関するプラセボ群との調整済み平均値の差[mL] (95% CI) 18 mg bid: 67.2 (31.9, 102.5) 9 mg bid: 81.1 (46.0, 116.3) 表 4.3.3.1.1.1: 1	• ランダム化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験 1305-0023：相当数のランダム化された患者数 (N = 1178) • 主要評価項目のための観察期間を患者の 90.5%が完了，各投与群で均衡 • 臨床的に意義のある大きな治療効果を示し，その治療効果は死亡を含む臨床的に重要な評価項目の数値的な改善傾向によって裏付けられた • 主要評価項目において，本薬の両用量群とプラセボ群との投与群間差は低い p 値を示し，いずれも統計学的に有意であった（18 mg 群：p=0.0002，9 mg 群：p<0.0001） • 主要解析に関する感度分析及び補足解析でも一貫した結果が得られた • 主要解析に関する部分集団解析の一貫した結果：ニンテダニブ使用の有無，HRCT パターン，異なる ILD 臨床診断を含む • 治療効果は 2 週時の早期から認められ試験期間を通して維持された • DBL1 までの“%FVC の 10%超の低下”のリスク低下（10%は臨床的に意義があると考えられる低下率） • 広範かつ多様な試験患者集団（52 週にわたる疾患進行が多様な患者を含む集団）における良好な治療効果 • 疾患機序や臨床経過が類似する IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験と一貫した結果 • 1305-0014 試験と 1305-0023 試験との併合解析における一貫した結果	

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

表 6.3.2: 1　PPF 患者における本薬の主要なベネフィット（続き）

ベネフィット	評価項目	本薬 vs プラセボ	エビデンスの強度	不確実性/制限
疾患関連の増悪及び死亡のリスク低下	試験期間中のILDの初回急性増悪，呼吸器疾患による初回入院，又は死亡のいずれかが最初に発生するまでの期間	推奨用量に関する，DBL1 時点の HR（95% CI） 複合評価項目: 18 mg bid: 0.77 (0.59, 1.01) 9 mg bid: 0.88 (0.68, 1.14) ILD の初回急性増悪又は死亡: 18 mg bid: 0.59 (0.41, 0.84) 9 mg bid: 0.78 (0.56, 1.08) 呼吸器疾患による初回入院又は死亡 18 mg bid: 0.75 (0.56, <1.00) 9 mg bid: 0.83 (0.63, 1.10) 死亡: 18 mg bid: 0.48 (0.30, 0.79) 9 mg bid: 0.60 (0.38, 0.95) 表 4.3.3.1.2.1: 2	• DBL1 までの高い試験継続率：96%の患者が試験観察期間を完了 • 重要な副次的評価項目における治療効果は 3 カ月時（18 mg 群）及び 6 カ月時（9 mg 群）から認められ DBL1 時点のほとんどの打ち切りまで維持された • 重要な副次的評価項目に関する感度分析及び補足解析の一貫した結果 • 重要な副次的評価項目に関する部分集団解析のおおむね一貫した結果 • 3 つの構成要素すべてが重要な副次的評価項目における本薬のプラセボに対する数値的な傾向に寄与 • “ILD 急性増悪又は死亡”のリスクが，プラセボに比べて 18 mg 群で 41%低下，9 mg 群で数値的に低下傾向 • “呼吸器疾患による入院又は死亡”のリスクが，プラセボに比べて 18 mg 群で 25%低下，9 mg 群で数値的に低下傾向 • 死亡のリスクが，プラセボに比べて 18 mg 群で 52%低下，9 mg 群で 40%低下 • 全死因死亡は最も臨床的及び社会的に重要かつ頑健なアウトカムである • 全死因死亡は定義に関する主観的な解釈や地域ごとの実臨床の違いに影響されない • 対象集団における死亡の総数は多かった（N = 107 at DBL1） • 死因は盲検下で独立専門家により判定された。本薬のベネフィットは主に呼吸器系の死因による死亡（原疾患の間質性肺炎など）の減少に起因していた • 死亡リスク低下効果は 4 カ月時から認められ試験期間を通して維持された • 死亡までの期間に関するすべての感度分析及び補足解析の一貫した結果（呼吸器系の死因による死亡の解析，治療下ストラテジーの解析を含む） • 死亡リスクを低下させる有益な治療効果に関する部分集団解析のおおむね一貫した結果：ニンテダニブ使用の有無，HRCT パターン，ILD 臨床診断を含む • 治験薬投与下で死亡に至った有害事象の一貫した減少傾向 • 1305-0014 試験と 1305-0023 試験との併合解析における一貫した結果	• 検証的な検定の一部である複合評価項目において，本薬両用量とも HR の 95%CI の上限は 1 をまたいでいた • ILD 臨床診断が特発性非特異的間質性肺炎の患者層の HR は 1 を超えていたが，交互作用の p 値からは部分集団間で本薬の治療効果が異なることは示唆されなかった

bid：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，DBL1：初回データベースロック，FVC：努力肺活量，%FVC：FVC の予測値に対する割合，HR：ハザード比，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，ILD：間質性肺疾患，IPF：特発性肺線維症，N：number，PPF：進行性肺線維症

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

6.4 リスク

6.4.1 IPF

現在のデータに基づき，本薬の ADR として，下痢，体重減少，食欲減退，悪心，及び背部痛が特定された（5.7 参照）。IPF 患者における本薬の重要な潜在的リスク又は重要な特定されたリスクに該当する事象はなく，リスク管理計画に含まれるものはない。事前に規定した特記すべき安全性に関する項目の詳細な医学的評価については，［CTD 2.7.4_2.1.3.8 項］を参照。

6.4.2 PPF

現在のデータに基づき，本薬の ADR として，下痢，体重減少，食欲減退，悪心，及び背部痛が特定された（5.7 項）。PPF 患者における本薬の重要な潜在的リスク又は重要な特定されたリスクに該当する事象はなく，リスク管理計画に含まれるものはない。事前に規定した特記すべき安全性に関する項目の詳細な医学的評価については，［CTD 2.7.4_2.1.3.8 項］を参照。

6.5 ベネフィット・リスク評価

6.5.1 IPF

IPF は，予後不良で早期死亡を伴う重篤な致死的な疾患である（6.1.1.1 項）。ガイドラインに沿った標準治療を受けていても，IPF 患者の疾患経過は依然として不良であり，死亡率は高いままである。予後不良である IPF の治療の最終目標は「生命予後の改善」であり，薬剤の有効性評価においても最も臨床的意義のあるハードエンドポイントである［CTD 5.4-105_R25-0994］。しかしながら，既承認のいずれの薬剤も，検証試験において死亡リスクの低下はみられていない［CTD 5.4-06_P14-07514，CTD 5.4-63_R10-4316］。現在承認されている治療薬は，胃腸障害，肝毒性，光毒性，心血管作用，出血などの副作用を伴い，それらの使用は制限される。特に日本においては，既存の AF の副作用による高い治療中止率が課題になっている。したがって，IPF 患者におけるより高い有効性と安全性を有し，長期に使用ができる新規治療薬に対する高いアンメットニーズがある（6.1.2.1 項）。本薬は，抗線維化活性とその作用機序に基づき，単剤療法及び標準治療に上乗せした併用療法の場合でも有効であると期待される。

1305-0014 試験では，ベースライン時にニンテダニブ又はピルフェニドンを使用していた患者は，AF を使用していない患者に比べ，ベースライン時の初回の IPF 診断からの期間が長く，酸素療法の使用患者が多く，%FVC 及び%DLCO が低かった。またプラセボ群の 52 週時のベースラインからの FVC 変化量は，AF 使用なし集団（約−150 mL；表 4.2.3.1.1.1: 1）に比べて，AF を使用していた集団で，平均約 2.5 年間の AF による基礎治療を受けているにもかかわらず FVC 低下量が数値上大きく（約−200 mL），これらの患者に対するさらなる介入が重要であることを強く示唆しており，新規治療薬に対する高いアンメットニーズがあることが示された。

1305-0014 試験では，ベースラインの IPF 治療の有無にかかわらず広範で多様な患者集団において，本薬両用量群で主要評価項目における肺機能の低下を有意に抑制した。本薬は，単剤療法のみならず IPF 標準治療に上乗せした際にも追加のベネフィットが示された初めての薬剤である。

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

ベースラインからの FVC 変化量の推移について，本薬群とプラセボ群の群間差は 52 週時以降も試験終了時まで広がり続け，長期的な疾患修飾性の効果を示した。この結果から，本薬を長期に継続して服用することで大きなベネフィットが得られると考える。主要評価項目の結果は，他の FVC に関連する解析（52 週時に FVC が安定又は改善している割合が本薬群でプラセボ群より高かったなど）によって支持された（4.2.3.1.1 項）。試験の組入れが想定以上に早く完了したため全体的な投与期間が限られていた DBL1 において，重要な副次評価項目に対して統計学的に有意な治療効果はみられなかったが，本薬 18 mg 群でプラセボに対する死亡リスクの数値上の低下傾向が観察された（HR=0.81, 95%CI：0.46～1.43）。最終解析の DBL2 では，DBL1 と DBL2 の間に死亡イベントは約 40%増加しており，本薬 18 mg 群のプラセボ群に対する死亡リスクの数値上の低下傾向がより顕著であった（HR=0.66, 95%CI：0.41～1.08）。主に呼吸器系の死因による死亡が減少したことによる死亡リスクの低下傾向は，臨床的に重要であると考えられ，内部（感度分析など）及び外部（1305-0023 試験との比較など）の一貫性，及び代替評価項目である FVC によっても裏付けられた。死亡に関する評価項目は，副次評価項目であるものの，バイアスの入りにくいハードエンドポイントであり，事前規定されており，信頼性の高い結果であると考えられる（6.3.1 項）。また治療下の死亡に至った有害事象のリスクを減少させた結果と一致していることも，本薬の生命予後に対する治療効果を裏付けた。IPF と類似した発症機序及び臨床経過（進行性の線維化）を示す患者集団である PPF 患者を対象とした 1305-0023 試験でも同様に生命予後の改善がみられており，本薬の生命予後へのベネフィットを裏付けた（6.3.2 項）。

本薬は，ガス交換能（%DLCO）の低下を抑制し，酸素療法の導入リスクを低減させることが示唆された。6.1.2.1 項で述べたとおり，酸素療法の導入を遅延させることは，IPF 患者の患者負担を軽減するだけでなく，生命予後の延長につながると考えられる。

DLCO は肺のガス交換能の指標であり，本薬が%DLCO の低下を抑制したことは，本薬の酸素療法導入への治療効果を支持する結果であった（%DLCO のプラセボとの群間差：本薬 9 mg 群 2.5%［95%CI：0.8～4.2］，本薬 18 mg 群で 1.7%［95%CI：−0.0～3.4］）。

実臨床において，標準治療を受けていても肺機能の低下が進行し続ける患者は多く存在する。本薬が，単剤治療のみならず現在の標準治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）に上乗せして治療効果が観察されたことは，標準治療を受けていても進行を続ける患者に対して，新規作用機序を持つ本薬が新たな治療選択肢を提供することの臨床的意義は大きい（6.3.1 項）。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，本薬の両用量はプラセボと比較して FVC 低下を抑制し，2 つの試験間で結果は一貫していた。重要な副次評価項目に関するイベント（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器関連の入院，死亡）の発生リスクに関しては，本薬の両用量においてプラセボと比較して数値的なリスク低下がみられた。この結果は 2 つの試験間で一貫していた。3 つの構成要素のすべてが，上記の数値的なリスク低下傾向に寄与していた。推奨用法及び用量（案）において，死亡リスクは，本薬 18 mg 群ではプラセボと比較して 44%低下し（全体集団），本薬 9 mg 群ではプラセボと比較して 33%低下した（ピルフェニドン使用ありの集団を除外した集団；事後解析）。2 つの試験で観察された治療効果は一貫しており，IPF 及び PPF の疾患機序や

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

臨床経過の類似性に沿う結果であると考えられる。本薬の IPF 患者に対する治療効果は，より大きなサンプルサイズによってより正確な推定値を得る統合解析の結果によってさらに裏付けられた。

1305-0014 試験の DBL2 データに基づき，本薬 9 mg 1 日 2 回投与及び本薬 18 mg 1 日 2 回投与は，単剤療法の場合も，現在の標準治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）に上乗せした併用療法の場合も，良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。ピルフェニドン使用の集団では，本薬 18 mg 群でのみ有効性が示された。1305-0014 試験の全体集団では，約 77%の患者が既承認の AF（ニンテダニブ又はピルフェニドン）による基礎治療を受けていたにもかかわらず，投与中止に至った有害事象の発現割合は本薬群においても比較的低かった。投与中止に至った有害事象の発現割合の本薬群のプラセボ群に対する増加は非常に小さかった（プラセボ群：13.0%，本薬 9 mg 投与群 13.5%，本薬 18 mg 投与群：16.1%）。さらに，本薬の AF 使用なしの患者層に着目すると，投与中止に至った有害事象の発現割合は，既承認薬とは異なり，両用量群ともプラセボ群に対する増加は全くみられなかった（プラセボ群：12.6%，本薬 9 mg 投与群：10.2%，本薬 18 mg 投与群：9.2%）。IPF 患者における本薬の重要な潜在的リスク又は特定されたリスクは，リスク管理計画に含まれる予定はない（6.4.1 項）。下痢，体重減少，食欲減退，悪心，背部痛は，本薬の ADR と考える。本薬の ADR は管理可能であり，現時点では追加の警告や注意は必要ない。ADRs はほとんどが非重篤，かつ重症度は軽症又は中等度であり，ほとんどの患者では治療の中断や中止を必要としなかった。ニンテダニブの主な投与中止原因である下痢に関して，AF 使用なしの本薬群では，下痢による投与中止は本薬 18 mg 群の 1 例のみであり，ピルフェニドンの主な投与中止原因である光線過敏症による投与中止はなかった。また，ニンテダニブの国内市販後調査では肝機能障害も主な投与中止原因の一つだが［CTD 5.4-60_P24-08873］，AF 使用なしの本薬群では認められなかった。ニンテダニブで必要な定期的な肝機能のモニタリング又はピルフェニドン使用時に求められる日焼け対策などのリスク最小化策は必要ない。申請者は，単剤療法として又は既存の IPF 治療薬（ニンテダニブ及びピルフェニドン）との併用療法として，良好な忍容性プロファイルを持つ新規治療オプションを提供すると考える。肺線維症領域に対して新規作用機序を有する本薬の良好な忍容性により，既存の標準治療に忍容性がなく治療中止せざるを得なかった患者，既存治療薬の副作用により治療を躊躇する患者に対しても新規治療選択肢を提供することが期待できる。特に日本において AF の治療中止率が高い（年間約 50%程度）ことが報告されており（6.1.2.1 項），本薬の高い忍容性によって治療継続率を向上させることで，長期的なベネフィットを提供できる。さらに，本薬の良好な忍容性は，標準治療との併用を可能とし，標準治療を受けているにもかかわらず疾患進行し続けている患者に対して，標準治療に上乗せして治療を行うことを可能とする。他に治療選択肢がないために肺機能を喪失し続けていた患者への治療介入及び長期的な治療継続が期待できることから，本薬は良好な安全性と忍容性プロファイルを有する有望な新規治療選択肢になると考えられる。

疾患の重篤性と，実臨床で現在利用可能な治療選択肢の制限（胃腸症状及び肝毒性などの副作用による頻回な減量や治療の中断又は中止，肝酵素の定期的なモニタリング，心血管作用，出血，

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

光毒性のリスク）を考慮し，1305-0014 試験の DBL2 までの利用可能な PK，有効性，及び安全性のデータを総合的に評価した結果，IPF 患者に対する本薬の推奨用法及び用量（案）のベネフィット・リスクバランスは良好であると考える（表 6.5.1: 1）。本薬は，治療選択肢の限られる肺線維症領域において新規作用機序を有する薬剤として，単剤療法及びニンテダニブ又はピルフェニドンとの併用療法として，意義のあるベネフィットを提供し，進行性の致死的疾患である IPF 患者におけるアンメットニーズを満たすことができる。

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

表 6.5.1: 1　　IPF 患者に対する本薬のベネフィット・リスクの概要

項目	エビデンス及び不確実性	結論とその理由
疾患背景の分析	IPF は肺胞上皮細胞の損傷及び修復過程の異常を示し，特徴的所見として細胞外基質の沈着亢進，並びに正常な肺実質構造及び肺機能の損失が認められる。IPF では，線維芽細胞は無秩序に増殖し，筋線維芽細胞へ分化する（筋線維芽細胞は，肺の線維化の発生及び形成の指標となる細胞であると考えられている）。IPF の自然経過は多様であり予測ができない。	IPF は予後不良の重篤な疾患である。IPF は，疾患管理にもかかわらず，画像上の肺線維化の範囲拡大や肺機能の低下，呼吸症状の悪化や QOL 低下を呈し，最終的には早期死亡に至る。
現状の治療選択肢	非薬物療法や併存症の治療以外に，ニンテダニブ及びピルフェニドンのみが IPF に対して推奨される薬剤である。現在の治療では疾患進行を遅らせることはできるが，線維化を停止又は改善させたり，症状を改善させることはできず，生命予後は依然として不良である。さらに，現状の IPF 治療薬（ニンテダニブ及びピルフェニドン）は副作用を伴い（胃腸関連事象，肝毒性，光毒性，心血管作用，出血など），治療開始の遅延や早期投与中止を要することがある。	ガイドラインに基づく標準治療を行っていても，IPF は依然として極めて予後不良である。現状の IPF 治療薬（ニンテダニブ及びピルフェニドン）の副作用は，治療開始の遅延や早期投与中止を要することがある。有効かつ許容可能な安全性プロファイルを有する新規治療への高いニーズがある。
ベネフィット	大規模なランダム化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験 1305-0014 の試験結果は，本薬がプラセボと比較して，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの低下を統計学的有意に抑制することを示した（これは FVC に基づく他の解析及びより長期のデータによっても支持された）。また，死亡（主な要因は原疾患関連死）のリスクを減少させることが示された。本薬のベネフィットは，IPF 基礎治療の種類にかかわらず，広範かつ多様な IPF 患者集団で観察された。	本薬は，IPF 基礎治療の種類にかかわらず，疾患進行の指標である肺機能低下の抑制を示した。この治療効果は，原疾患に関連する死亡のリスク低下によって裏付けられた。
リスク	本薬の治療下において，IPF 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，下痢，体重減少，食欲不振，悪心，背部痛の頻度がプラセボと比較して増加した。得られたすべての安全性データ（IPF 及び PPF）の医学的評価に基づき，下痢，体重減少，食欲不振，悪心，背部痛が ADR として特定された。本薬のプラセボに対する下痢の相対リスクは，ニンテダニブ使用あり，ピルフェニドン使用あり，AF 使用なしの患者で同程度であった。治験薬の投与中止に至った下痢のほとんどは，ニンテダニブ使用ありの患者で報告された。	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。全体的に重篤な ADR の発現割合は低かった。
リスクマネジメント	本薬のリスクは製品情報内で ADR として提示される。本薬の ADR は管理可能と考えられ，現時点では追加の警告や注意は必要ない。	特定された ADR は本薬の作用機序又は他の PDE4 阻害剤の既知のリスクと齟齬はない。ADR の情報は，必要に応じ IPF 基礎治療の情報と合わせて，添付文書に適切に記載する。

AF：抗線維化薬（ニンテダニブ又はピルフェニドン），ADR：adverse drug reaction，FVC：努力肺活量，IPF：特発性肺線維症，PPF：進行性肺線維症，QOL：生活の質

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

6.5.2 PPF

PPF は，IPF と同様に，予後不良で早期死亡を伴う重篤な致死的な疾患である（6.1.1.2 項）。ガイドラインに沿った標準治療を受けていても，PPF 患者の疾患経過は依然として不良であり，死亡率は高いままである（6.1.2 項）。予後不良である PPF の治療の最終目標は「生命予後の改善」であり，最も臨床的意義のあるハードエンドポイントである。しかしながら，既承認の薬剤（ニンテダニブ）では，検証試験において有意な生命予後の改善は示されていない［CTD 5.4-23_P19-08802］。

1305-0023 試験では，52 週時のベースラインからの FVC 変化量において，ニンテダニブ使用なしの集団のプラセボ群で約−150 mL，ニンテダニブ使用ありの集団のプラセボ群で約−180 mL の顕著な FVC 低下がみられ（表 4.3.3.1.1.1: 1），重要な副次評価項目では 31.1%と高いイベント発生率が観察された（同等の観察期間である IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験の DBL2 時点のイベント発生率 26.2%よりもさらに高かった［表 4.2.3.1.2.2: 1，表 4.3.3.1.2.1: 1］）。このことは，PPF 患者における依然として高いアンメットニーズの存在，さらなる肺機能低下の進行抑制及び疾患関連の死亡リスク低減の重要性を明確に示している。現在 PPF に対して唯一承認されている治療法であるニンテダニブは，胃腸障害，肝毒性，心血管系への影響，出血などの副作用を伴い，それらによって投与量の減量や投与中止を強いられることがある［CTD 5.4-101_R24-4542，CTD 5.4-43_P23-00191］。PPF 患者における有効かつ安全で忍容性の高い長期治療オプション（単剤療法及び既存治療に追加する併用療法）に対する高いアンメットニーズがある（6.1.1.2 項）。本薬は，その抗線維化作用と免疫調整作用による肺線維症に対しての新規の作用機序に基づき，単剤療法及び現在の治療に追加する併用療法の場合でも，有効かつ新たな治療選択肢になると期待される。

1305-0023 試験では，本薬 9 mg 1 日 2 回投与及び本薬 18 mg 1 日 2 回投与について，単剤療法又は PPF の標準治療であるニンテダニブに追加する併用療法として，PPF 患者における有効性及び安全性を 52 週以上に渡りプラセボと比較して評価した。対象患者はニンテダニブの国際共同第 III 相試験（INBUILD 試験）で用いられた ILD の進行性の基準に準じて選択されたが，治験薬の投与を受けた 1176 名中 1025 名（87.2%）は国際ガイドラインの PPF 基準にも合致していた。本薬の両用量は，IPF 患者を対象とした 1305-0014 試験でも類似の試験デザインによって評価され，単剤療法又は現在の標準治療（ニンテダニブ又はピルフェニドン）に追加する併用療法として，有益な治療効果と良好な安全性プロファイルが観察されている（6.5.1 項）。

1305-0023 試験では，本薬両用量群において，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プラセボ群に比べて統計学的に有意な FVC 低下の抑制がみられた。ベースラインからの FVC 変化量の推移について，肺機能への効果に関する本薬群とプラセボ群の群間差は 2 週時から認められ，52 週時以降も維持された。主要評価項目の結果は，他の FVC に関連する解析によって裏付けられ，本薬の治療効果は両用量間で同程度であり，AF 使用なしの集団及びニンテダニブ使用の集団においても同程度であった。また，本薬の有益な治療効果は，ベースラインの HRCT パターン（UIP 又は UIP 様の線維化パターン，その他の線維化パターン），ILD 臨床診断の種類及び自己免疫性 ILD の種類［CTD 5.3.5.1-03-08_csap155_206893_11258168_Figure

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

65.1.2.1.2.1］，その他の事前規定された部分集団にわたって，おおむね一貫して観察された。国際ガイドラインの PPF 基準にも合致した患者集団においても治療効果は一貫していた。

主要解析時点である DBL1 までの期間において，重要な副次評価項目のイベント発現リスクは，統計学的な有意な有意差はみられなかったものの，本薬両用量群でプラセボ群に比べ数値的に低かった。この結果はいずれの部分集団解析においてもおおむね一貫していた。呼吸器関連の入院は重要な副次評価項目のイベントのうち最も多かったものの（初回イベントのうち半数超），3 つの構成要素のすべてが本薬群のプラセボ群に対する数値的なイベント発生リスクの低下傾向に寄与していた。重要な点として，本薬 18 mg 群ではプラセボと比較して死亡リスクが 52%低下し，”ILD の急性増悪又は死亡”，”ILD の急性増悪”，”呼吸器疾患による入院又は死亡”のリスクも低下した。本薬 9 mg 群においてもプラセボと比較して死亡リスクが 40%低下し，その程度は本薬 18 mg 群よりは小さかったものの, すべての構成要素にわたって数値的なリスク低下がみられた。死亡の累積イベント発生率については，4 カ月時から本薬両用量群でプラセボ群と比較してリスク低下が認められ，試験期間にわたって維持された。観察された本薬群のプラセボ群に対する全死因死亡のリスク低下は，主に呼吸器系の死因による死亡（盲検下の独立専門家によって判定）の減少に起因していた［4.3.3.1.3 項］。死亡に関する評価項目は，副次評価項目ではあるものの，バイアスの入りにくいハードエンドポイントであり，事前規定されており，信頼性の高い結果であると考えられる。治験薬投与下で死亡に至った有害事象のリスクを減少させた結果と一致していること［5.2.2.5 項］, 酸素療法の導入リスクを低減させる傾向を示したこと（［CTD 2.7.3_2.2.2.7.3 項］, 酸素療法を要する低酸素血症は肺線維症患者の生命予後に関連［CTD 5.4-86_R20-0018，CTD 5.4-88_R20-4174］）も，本薬の死亡に対する治療効果を裏付けた。

1305-0014 試験及び 1305-0023 試験の併合解析では，本薬の両用量はプラセボと比較して FVC 低下を抑制し，2 つの試験間で結果は一貫していた。重要な副次評価項目に関するイベント（IPF/ILD の急性増悪，呼吸器疾患による入院，死亡）の発生リスクに関しては，本薬の両用量においてプラセボと比較して数値的なリスク低下がみられた。この結果は 2 つの試験間でおおむね一貫していた。3 つの構成要素のすべてが，上記の数値的なリスク低下傾向に寄与していた。推奨用量及び用量（案）において，死亡リスクは，本薬 18 mg 群ではプラセボと比較して 44%低下し（全体集団），本薬 9 mg 群ではプラセボと比較して 33%低下した（ピルフェニドン使用ありの集団を除外した集団；事後解析）。2 つの試験で観察された治療効果は一貫しており，IPF 及び PPF の疾患機序や臨床経過の類似性に沿う結果であると考えられる（4.4 項）。

本薬は，肺線維症患者を対象としたランダム化臨床試験において，IPF/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がみられた初めての薬剤である。また，AF 使用なしの集団だけでなくニンテダニブ使用の集団においても，一貫した死亡リスクの低下が示されており，本薬は既存 PPF 治療に上乗せした際に死亡リスクに対する追加のベネフィットがみられた唯一の治療薬である。実臨床には，既承認薬ニンテダニブを使用していても疾患が進行し，他に治療選択肢がないために肺機能を喪失し続け早期死亡に至る患者も多く存在する。これらの患者にとってより有効性の高い治療選択肢は緊急のニーズであり，本薬がニンテダニブに上乗せした際にも

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

生命予後改善の治療効果を示し，単剤療法のみならず併用療法という新たな治療選択肢を提供することの臨床的意義は非常に大きい。

本薬 9 mg 1 日 2 回投与及び本薬 18 mg 1 日 2 回投与は，単剤療法の場合及び現在唯一の既承認治療であるニンテダニブに上乗せした併用療法の場合にも，良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した。PPF 患者における本薬の重要な潜在的リスク又は重要な特定されたリスクとして特定されたものはなく，リスク管理計画に含まれる予定のものはない（6.4.2 項）。本薬の ADR として特定された事象は，下痢，体重減少，食欲減退，悪心，背部痛のみであった。全体的に，本薬の特定された ADR は管理可能であり，現時点では追加の警告や注意は必要ない。ADR に該当する有害事象はほとんどが非重篤，かつ重症度は軽度又は中等度であり，ほとんどの患者では治療の中断や中止を必要としなかった。ニンテダニブの主な投与中止理由の一つである肝機能障害による中止は本薬群では認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合には，既承認薬とは異なり，両用量群ともプラセボ群に対する発現割合の増加はみられなかった。ニンテダニブで必要な定期的な肝機能モニタリングなどのリスク最小化策は必要ない。また，免疫抑制剤を併用した部分集団においても，重度又は重篤な感染症の発現頻度に群間差はなく，安全性の懸念はみられなかった［CTD 5.3.5.1-03-07_csap103_206893_11203131_Table 13.2.1.5］。

本薬は，既存の PPF 治療薬（ニンテダニブ）でみられる副作用の問題がほとんどなく，良好な忍容性プロファイルを持つ新規治療オプションを提供できると申請者は考える。この良好な忍容性により，既存治療に忍容性がなく治療中止せざるを得なかった患者，既存治療の副作用により治療を躊躇する患者に対しても治療の裾野を広げることが期待できる。さらに，特に日本において AF の治療中止率が高いことが報告されており（6.1.2.2 項），本薬の高い忍容性によって治療継続率を向上させることで，長期的な予後改善のベネフィットを提供できる。また，現在の標準治療（ニンテダニブ）を受けているにもかかわらずさらに疾患進行する患者は一刻も早く新たな治療を行うことを必要としており，新規作用機序を有する本薬の良好な忍容性は，それらの患者に対して標準治療に上乗せして治療を行うことを可能とする。本薬は，他に治療選択肢がないために肺機能を喪失し続けていた患者への治療介入及び長期的な治療継続が期待できることから，良好な安全性及び忍容性プロファイルを有する有望な新規治療選択肢になると考えられる。

疾患の重篤性と，現在利用可能な治療選択肢に関する実臨床上の制限（様々な胃腸障害及び肝毒性などの副作用による頻回な減量や治療の中断又は中止，肝酵素の定期的なモニタリング，心血管系への影響，出血）を考慮し，1305-0023 試験（DBL1 時点，主要解析）の利用可能な PK，有効性及び安全性のデータを総合的に評価した結果，PPF 患者に対する本薬の推奨用量のベネフィット・リスクバランスは良好であると考える（表 6.5.2: 1）。本薬は，治療選択肢の限られる肺線維症領域において新規作用機序を有する薬剤として，単剤療法及びニンテダニブとの併用療法として，既存の PPF 治療（ニンテダニブ）と比べて良好な忍容性プロファイルを有する新たな治療選択肢を提供し，IPF の臨床経過と同様に進行性の致死的疾患である PPF 患者におけるアンメットニーズを満たすことができる。

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

表 6.5.2: 1　　PPF 患者に対する本薬のベネフィット・リスクの概要

項目	エビデンス及び不確実性	結論とその理由
疾患背景の分析	IPF は普遍的に進行する疾患と見なされているが，IPF と異なる ILD と診断された患者の中にも，IPF 患者と同様の臨床経過を示す進行性の表現型を発症する患者群が存在する。IPF と同様に，PPF 患者における FVC の低下は生命予後の予測因子である。臨床的な類似性に加え，IPF と PPF は組織損傷に対する線維化反応を示す共通の病理生物学的メカニズムを有する。	PPF は予後不良の重篤な疾患である。PPF は，臨床症状，疾患経過，病理生物学的メカニズムにおいて IPF に類似している。
現状の治療選択肢	非薬物療法や併存症の治療（原疾患の間質性肺疾患）以外に，ニンテダニブは PPF に対して推奨される唯一の薬剤である。現在の治療では疾患進行を遅らせることはできるが，線維化を停止又は改善させたり，症状を改善させることはできず，生命予後は依然として不良である（このことは，1305-0023 試験のデータにおいて，1305-0014 試験よりもさらに高い臨床イベント発生率が示されたことによっても裏付けられた）。さらに，ニンテダニブは副作用を伴い（胃腸障害，肝毒性，心血管作用，出血など），を伴い，用量の減量や投与中止を要することがある。	ガイドラインに基づく標準治療を行っていても，PPF は依然として極めて予後不良である。ニンテダニブの副作用は用量の減量や投与中止を要することがある。有効かつ許容可能な安全性プロファイルを有する新規治療への高いニーズがある。
ベネフィット	大規模なランダム化プラセボ対照二重盲検第 III 相試験 1305-0023 の試験結果は，本薬がプラセボと比較して，52 週時の FVC（mL）のベースラインからの低下を統計学的有意に抑制することを示した（これは FVC に基づく他の分析によっても支持された）。また，ILD 急性増悪，呼吸器疾患による入院及び死亡（主な要因は原疾患関連死）のリスクを減少させることを示した。本薬のベネフィットは，ニンテダニブによる基礎治療の有無，HRCT パターン，ILD 臨床診断にかかわらず，広範かつ多様な PPF 患者集団で観察された。	本薬は，PPF 基礎治療の有無にかかわらず，疾患進行の指標である肺機能低下の抑制を示した。この治療効果は，広範な患者集団において，患者にとって意義のある臨床イベント（原疾患関連の死亡など）のリスク低下によって裏付けられた。
リスク	本薬の治療下において，ニンテダニブによる基礎治療の有無にかかわらず，下痢，体重減少，食欲不振，悪心，背部痛の頻度がプラセボと比較して増加した。得られたすべての安全性データ（IPF 及び PPF）の医学的評価に基づき，下痢，体重減少，食欲不振，悪心，背部痛が ADR として特定された。治療中止に至った下痢は，主にニンテダニブ使用ありの患者で少数例報告された。	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。全体的に重篤な ADR の発現割合は低かった。
リスクマネジメント	本薬のリスクは製品情報内で ADR として提示される。本薬の ADR は管理可能と考えられ，現時点では追加の警告や注意は必要ない。	特定された ADR は本薬の作用機序又は他の PDE4 阻害剤の既知のリスクと齟齬はない。ADR の情報は，必要に応じニンテダニブによる基礎治療の情報と合わせて，添付文書に適切に記載する。

ADR：adverse drug reaction，FVC：努力肺活量，IPF：特発性肺線維症，ILD：間質性肺疾患，HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影，PDE：ホスホジエステラーゼ，PPF：進行性肺線維症

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

7. 参考文献

P11-07084 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, 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.（CTD 5.4-01）

P12-03241 King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet. 2011;378(9807):1949-1961.（CTD 5.4-02）

P12-09607 Raghu G, Collard HR, Anstrom KJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinically meaningful primary endpoints in phase 3 clinical trials. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(10):1044-1048.（CTD 5.4-03）

P12-09611 Bois RM du, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(12):1382-1389.（CTD 5.4-04）

P12-10347 du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(8):712-715.（CTD 5.4-05）

P14-07514 Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2071-2082.（CTD 5.4-06）

P14-16496 Wuyts WA, Antoniou KM, Borensztajn K, et al. Combination therapy: the future of management for idiopathic pulmonary fibrosis? Lancet Respir Med. 2014;2(11):933-942.（CTD 5.4-07）

P15-03172 Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis - FDA review of pirfenidone and nintedanib. N Engl J Med. 2015;372(13):1189-1191.（CTD 5.4-08）

P15-07539 Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. 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. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):e3-e19.（CTD 5.4-09）

P17-04265 Paterniti MO, Bi Y, Rekić D, et al. Acute exacerbation and decline in forced vital capacity are associated with increased mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(9):1395-1402.（CTD 5.4-11）

P18-04729 Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, et al. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. Eur Respir J. 2018;51(5):1800692.（CTD 5.4-15）

P18-06345 Sisson TH, Christensen PJ, Muraki Y, et al. Phosphodiesterase 4 inhibition reduces lung fibrosis following targeted type II alveolar epithelial cell injury. Physiol Rep. 2018;6(12):e13753.（CTD 5.4-16）

P18-07319 Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2018;19(1):141.（CTD 5.4-17）

P18-10287 Fletcher SV, Jones MG, Renzoni EA, et al. Safety and tolerability of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in routine UK clinical practice. ERJ Open Res. 2018;4(4):00049-2018.（CTD 5.4-18）

P19-01738 Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Respir Rev. 2019;28(151):180100.（CTD 5.4-19）

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

P19-02485 Lancaster L, Crestani B, Hernandez P, et al. Safety and survival data in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib: pooled data from six clinical trials. BMJ Open Respir Res. 2019;6(1):e000397.（CTD 5.4-20）

P19-05919 Wollin L, Distler JHW, Redente EF, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J. 2019; 54(3): 1900161.（CTD 5.4-21）

P19-08081 Maher TM, Strek ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat. Respir Res. 2019;20(1):205.（CTD 5.4-22）

P19-08802 Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med. 2019;381(18):1718-1727.（CTD 5.4-23）

P19-10166 Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2019;28(153):190109.（CTD 5.4-24）

P19-11457 Wuyts WA, Wijsenbeek M, Bondue B, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Best Practice in Monitoring and Managing a Relentless Fibrotic Disease. Respiration. 2020;99(1):73-82.（CTD 5.4-25）

P20-00322 Valenzuela C, Torrisi SE, Kahn N, et al. Ongoing challenges in pulmonary fibrosis and insights from the nintedanib clinical programme. Respir Res. 2020;21(1):7.（CTD 5.4-26）

P20-01531 Holtze CH, Freiheit EA, Limb SL, et al. 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. Respir Res. 2020;21(1):48.（CTD 5.4-28）

P20-02922 Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir J. 2020;55(6):2000085.（CTD 5.4-29）

P20-04371 Behr J, Prasse A, Wirtz H, et al. 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. Eur Respir J. 2020;56(2):1902279.（CTD 5.4-30）

P20-11493 Olson A, Hartmann N, Patnaik P, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. Adv Ther. 2021;38(2):854-867.（CTD 5.4-31）

P21-00701 Dempsey TM, Payne S, Sangaralingham L, et al. Adoption of the Antifibrotic Medications Pirfenidone and Nintedanib for Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(7):1121-1128.（CTD 5.4-32）

P21-00982 Kato M, Sasaki S, Tateyama M, et al. Clinical Significance of Continuable Treatment with Nintedanib Over 12 Months for Idiopathic Pulmonary Fibrosis in a Real-World Setting. Drug Des Devel Ther. 2021;15:223-230.（CTD 5.4-33）

P21-02517 Simpson T, Barratt SL, Beirne P, et al. The burden of progressive fibrotic interstitial lung disease across the UK. Eur Respir J. 2021;58(1):2100221.（CTD 5.4-34）

P21-04131 Ghumman M, Dhamecha D, Gonsalves A, et al. Emerging drug delivery strategies for idiopathic pulmonary fibrosis treatment. Eur J Pharm Biopharm. 2021;164:1-12.（CTD 5.4-35）

P21-05207 Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. Eur Respir J. 2021;58(3):2004507.（CTD 5.4-36）

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

P21-05688 Nasser M, Larrieu S, Boussel L, et al. Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). Respir Res. 2021;22(1):162.（CTD 5.4-37）

P21-08411 Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. Eur Respir J. 2022;59(3):2004538.（CTD 5.4-38）

P21-10148 Goos T, De Sadeleer LJ, Yserbyt J, et al. Defining and predicting progression in non-IPF interstitial lung disease. Respir Med. 2021;189:106626.（CTD 5.4-39）

P22-03204 Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(9):e18-e47.（CTD 5.4-40）

P22-05006 McCarthy C, Keane MP. Contemporary concise review 2021: interstitial lung disease. Respirology. 2022;27(7):539–548.（CTD 5.4-41）

P22-05978 Ogura T, Suda T, Inase N, et al. 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. Respir Investig. 2022;60(6):787-797.（CTD 5.4-42）

P22-06212 Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. Lancet. 2022; 400; 769-786.（CTD 5.4-73）

P23-00191 Raman L, Stewart I, Barratt SL, et al. Nintedanib for non-IPF progressive pulmonary fibrosis: 12-month outcome data from a real-world multicentre observational study. ERJ Open Res. 2023;9(2):00423-2022.（CTD 5.4-43）

P23-00732 Ogura T, Inoue Y, Azuma A, et al. Real-World Safety and Tolerability of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Interim Report of a Post-Marketing Surveillance in Japan. Adv Ther. 2023;40(4):1474-1493.（CTD 5.4-44）

P23-00755 Pugashetti JV, Adegunsoye A, Wu Z, et al. Validation of proposed criteria for progressive pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(1):69-76.（CTD 5.4-45）

P23-00876 Suissa S, Suissa K. Antifibrotics and Reduced Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Immortal Time Bias. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(1):105-109.（CTD 5.4-46）

P23-01410 Suda T, Kondoh Y, Hongo Y, et al. Current treatment status of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in Japan based on a claims database analysis. Respir Investig. 2022;60(6):806-814.（CTD 5.4-47）

P23-01464 Kolb M, Crestani B, Maher TM. Phosphodiesterase 4B inhibition: a potential novel strategy for treating pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev. 2023;32(167):220206.（CTD 5.4-48）

P23-02493 Andrade JA de, Neely ML, Hellkamp AS, et al. Effect of Antifibrotic Therapy on Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Clin Ther. 2023;45(4):306-315.（CTD 5.4-49）

P23-03167 Jones S, Flewett M, Flewett R, et al. Clinical trial simulations in pulmonary fibrosis: patient-focused insights and adaptations. ERJ Open Res. 2023;9(3):00602-2022.（CTD 5.4-50）

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

P23-07074 Maher TM, Assassi S, Azuma A, et al. Design of a phase III, double-blind, randomised, placebo-controlled trial of BI 1015550 in patients with progressive pulmonary fibrosis (FIBRONEER-ILD). BMJ Open Respir Res. 2023;10(1):e001580.（CTD 5.4-51）

P23-08213 Ito T, Shibuya A, Saisho H. Safety and tolerability of nintedanib in Japanese patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: first interim report of a 2-year post-marketing surveillance. Ther Res. 2023;44(10):753-764.（CTD 5.4-52）

P24-02054 Bando M, Homma S, Date H, et al. Japanese guidelines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 2023:Revised edition. Respir Investig. 2024;62(3):402-418.（CTD 5.4-53）

P24-03411 Macmurdo MG, Ji X, Pimple P, et al. Proportion and predictors of FVC decline in patients with interstitial lung disease. Respir Med. 2024;227:107656.（CTD 5.4-54）

P23-03546 Maher TM, Ford P, Brown KK, et al. Ziritaxestat, a Novel Autotaxin Inhibitor, and Lung Function in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: The ISABELA 1 and 2 Randomized Clinical Trials. JAMA. 2023;329(18):1567-1578.（CTD 5.4-55）

P24-05165 Bando M, Chiba H, Miyazaki Y, et al. Current challenges in the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. Respir Investig. 2024;62(5):785-793.（CTD 5.4-56）

P24-05263 Chen T, Zeng C. Compare three diagnostic criteria of progressive pulmonary fibrosis. J Thorac Dis. 2024;16(2):1034-1043.（CTD 5.4-57）

P24-05396 Nishioka Y, Araya J, Tanaka Y, et al. Pathological mechanisms and novel drug targets in fibrotic interstitial lung disease. Inflamm Regen. 2024;44(1):34.（CTD 5.4-58）

P24-06631 King CS, Ignacio RV, Khangoora V, et al. Hospitalization Rates in Interstitial Lung Disease: An Analysis of the Pulmonary Fibrosis Foundation Registry. Am J Respir Crit Care Med. 2024;210(6):801-813.（CTD 5.4-59）

P24-08873 Inoue Y, Ogura T, Azuma A, et al. Real-world safety, tolerability and effectiveness of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: final report of post-marketing surveillance in Japan. Adv Ther. 2024;42(2):1075-1093.（CTD 5.4-60）

P25-02338 日本呼吸器学会　びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎　診断と治療の手引き. 南江堂. 2022（改訂 第 4 版）, p73.（CTD 5.4-61）

P25-03123 Kondoh Y, Inoue Y. Progressive pulmonary fibrosis: current status in terminology and future directions. Adv Ther. Published online: 19 May, 2025. doi: 10.1007/s12325-025-03215-6.（CTD 5.4-120）

R06-4129 Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(6):639-644.（CTD 5.4-62）

R09-0156 Dietsch GN, DiPalma CR, Eyre RJ, 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, et al. Deletion of phosphodiesterase 4D in mice shortens α2-adrenoceptor–mediated anesthesia, a behavioral correlate of emesis. J Clin Invest. 2002;110(7):1045-1052.（CTD 4.3-06）

R10-4316 Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2010;35(4):821-829.（CTD 5.4-63）

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

R11-2587 Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(4):431-440.（CTD 5.4-64）

R12-3657 du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir Rev. 2012;21(124):141-146.（CTD 5.4-65）

R12-5544 Insel PA, Murray F, Yokoyama U, et al. cAMP and Epac in the regulation of tissue fibrosis. Br J Pharmacol. 2012;166(2):447-456.（CTD 4.3-23）

R12-5546 Cortijo J, Iranzo A, Milara X, et al. Roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, alleviates bleomycin-induced lung injury. Br J Pharmacol. 2009;156(3):534-544.（CTD 5.4-66）

R13-4145 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(6):733-748.（CTD 5.4-67）

R14-1150 Schmidt SL, Tayob N, Han MK, et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. Chest. 2014;145(3):579-585.（CTD 5.4-68）

R14-2103 King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2014;370(22):2083-2092.（CTD 5.4-69）

R14-4266 Hutchinson JP, McKeever TM, Fogarty AW, et al. Increasing Global Mortality from Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the Twenty-First Century. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(8):1176-1185.（CTD 5.4-70）

R15-0845 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J. 2012;40(6):1324-1343.（CTD 5.4-71）

R16-0556 Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J. 2016;47(2):588-596.（CTD 5.4-72）

R16-1742 Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(7):773-779.（CTD 5.4-74）

R17-1105 Fisher M, Nathan SD, Hill C, et al. Predicting Life Expectancy for Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. J Manag Care Spec Pharm. 2017;23(3-b Suppl):S17-S24.（CTD 5.4-75）

R17-1625 Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. Arthritis and Rheumatol. 2017;69(8):1670-1678.（CTD 5.4-76）

R17-3043 Ogura T, Azuma A, Inoue Y, et al. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. 2015;53(5):232-241.（CTD 5.4-77）

R17-4284 Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. Eur Respir J. 2015;46(3):795-806.（CTD 5.4-78）

R18-0485 Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, et al. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. Thorax. 2018;73(4):391-392.（CTD 5.4-79）

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

R18-1413 Strongman H, Kausar I, Maher TM. Incidence, Prevalence, and Survival of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. Adv Ther. 2018;35(5):724-736.（CTD 5.4-80）

R18-2794 Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(5):e44-e68.（CTD 5.4-81）

R18-3021 Valeyre D, Duchemann B, Nunes H, et al. Interstitial lung diseases. European Respiratory Society Monograph Respiratory Epidemiology. 2014;65:79-87.（CTD 5.4-82）

R18-4041 Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180076.（CTD 5.4-83）

R19-4023 Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, et al. Determining progression of scleroderma-related interstitial lung disease. J Scleroderma Relat Disord. 2019;4(1):62-70.（CTD 5.4-84）

R19-2487 Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. Curr Med Res Opin. 2019;35(11):2015-2024.（CTD 5.4-85）

R20-0018 Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(9):1084-1090.（CTD 5.4-86）

R20-0194 Thomas ET, Guppy M, Straus SE, et al. Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. BMJ Open. 2019;9(6):e028150.（CTD 5.4-87）

R20-4174 Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(7):803-809.（CTD 5.4-88）

R21-2387 Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, et al. Prevalence and incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. Adv Ther. 2021;38(7):4100-4114.（CTD 5.4-89）

R21-4509 Kim HJ, Snyder LD, Adegunsoye A, et al. Hospitalizations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2021;22(1):257.（CTD 5.4-90）

R22-1250 Khor YH, Goh NSL, McDonald CF, et al. Oxygen Therapy for Interstitial Lung Disease. A Mismatch between Patient Expectations and Experiences. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(6):888-895.（CTD 5.4-91）

R22-1714 Wijsenbeek M, Molina-Molina M, Chassany O, et al. Developing a conceptual model of symptoms and impacts in progressive fibrosing interstitial lung disease to evaluate patient-reported outcome measures. ERJ Open Res. 2022;8(2):00681-2021.（CTD 5.4-92）

R22-2616 Khor YH, Farooqi M, Hambly N, et al. Patient characteristics and survival for progressive pulmonary fibrosis using different definitions. Am J Respir Crit Care Med. 2022;207(1):102-105.（CTD 5.4-93）

R23-1804 Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics.Tissue-based map of the human proteome. Science. 2015;347(6220):1260419.（CTD 5.4-94）

R23-2279 Kondoh Y, Suda T, Hongo Y, et al. Prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan based on a claims database analysis. Respir Res. 2022;23(1):24.（CTD 5.4-95）

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

R24-2111 Kondoh Y, Ito T, Saito K, et al. Progressive pulmonary fibrosis (PPF): Estimation of incidence and treatment rates in Japan using a claims database. Respir Investig. 2024;62(4):702-709.（CTD 5.4-96）

R24-2572 Graney BA, Wamboldt FS, Baird S, et al. Informal caregivers experience of supplemental oxygen in pulmonary fibrosis. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):133.（CTD 5.4-97）

R24-2573 Dakkak J, Tang W, Smith JT, et al. Burden and Unmet Needs with Portable Oxygen in Patients on Long-Term Oxygen Therapy. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(9):1498-1505.（CTD 5.4-98）

R24-2968 Vermant M, Goos T, Gogaert S, et al. Current definitions of progressive pulmonary fibrosis might be inaccurate: data from a cohort of patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207:A1498.（CTD 5.4-99）

R24-3847 Johannson KA, Pendharkar SR, Mathison K, et al. Supplemental Oxygen in Interstitial Lung Disease: An Art in Need of Science. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(9):1373-1377.（CTD 5.4-100）

R24-4542 Ofev (nintedanib capsules), for oral use (Boehringer Ingelheim) (U.S. prescribing information, revised: 10/2024).（CTD 5.4-101）

R25-0821 Kataoka K, Oda K, Takizawa H, et al. Cohort study to evaluate prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis patients introduced to oxygen therapy. Sci Rep. 2023;13(1):13664.（CTD 5.4-102）

R25-0822 池田東吾，廣瀬隆士，鶴谷秀人．国立療養所における在宅酸素療法患者の QOL のアンケート調査．日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌．1996, 5:3, p157-161.（CTD 5.4-103）

R25-0823 Khor YH, Gutman L, Abu Hussein N, et al. Incidence and Prognostic Significance of Hypoxemia in Fibrotic Interstitial Lung Disease: An International Cohort Study. Chest. 2021;160(3):994-1005.（CTD 5.4-104）

R25-0994 日本呼吸器学会　びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会．特発性間質性肺炎　診断と治療の手引き. 南江堂. 2022（改訂 第 4 版）, p137.（CTD 5.4-105）

R25-1036 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同　膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2025 作成委員会．膠原病に伴う間質性肺疾患　診断・治療指針 2025．メディカルレビュー社．2025，p1-8.（CTD 5.4-106）

R25-1410 日本呼吸器学会，日本呼吸器財団，日本呼吸ケア・リハビリテーション学会，厚生労働省　難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究　呼吸不全に関する在宅ケア白書作成ワーキンググループ．呼吸不全に関する在宅ケア白書．メディカルレビュー社．2024（CTD 5.4-119）